



BARMHERZIGE BRÜDER
KRANKENHAUS GRAZ

Zöliakie

Häufige Erkrankung - Seltene Diagnose

Gerhard Reicht

Abteilung Innere Medizin II

KH Barmherzige Brüder Graz

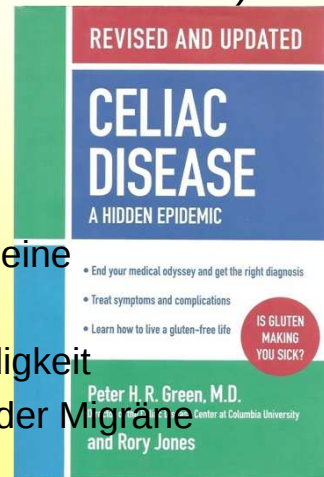
Standort Eggenberg





Zöliakie: Screening-Fragebogen

- Abschnitt 1: Symptome (1/Wo letzte 3 Mo)
 - Blähungen
 - Magenkrämpfe
 - Durchfälle
 - Verstopfung
 - Taubheitsgefühle Arme oder Beine
 - Juckende Hautveränderungen
 - Andauernde unerklärliche Müdigkeit
 - Wiederholte Kopfschmerzen oder Migräne



Zöliakie: Screening-Fragebogen

- Abschnitt 2: Diagnosen
 - Reizdarmsyndrom
 - Ekzem oder Kontaktdermatitis
 - Fibromyalgie
 - Chronic Fatigue Syndrome
 - Reizmagen (Non-Ulkus-Dyspepsie)



Zöliakie: Screening-Fragebogen

- **Abschnitt 3: Andere Erkrankungen**
 - Laktoseintoleranz
 - Osteoporose
 - Autoimmunerkrankungen
 - Schilddrüsenerkrankung
 - Diabetes mellitus I
 - Chronische Lebererkrankung
 - Verwandte mit Autoimmunerkrankung
 - Depression
 - Eisenmangelanämie
 - Unerfüllter Kinderwunsch



Zöliakie: Screening-Fragebogen

- **Abschnitt 1+2+3: mind. je 1 Punkt**
 - **Dringender V.a. Zöliakie**
- **Abschnitt 1 o. 2: 1 Punkt und Abschnitt 3: 1 Punkt**
 - **An Zöliakie denken**

PHR Green, R Jones; Celiac Disease, 2010



Zöliakie: Epidemiologie

- Häufigkeit 1:100
- Bezirk Hartberg-Fürstenfeld: ca. 890 PatientInnen
- Wie viele PatientInnen sehen Sie?
- 97 % nicht diagnostiziert

Hurley JJ et al EJGH 2012 doi:1097/MEG.0b01e328350f888

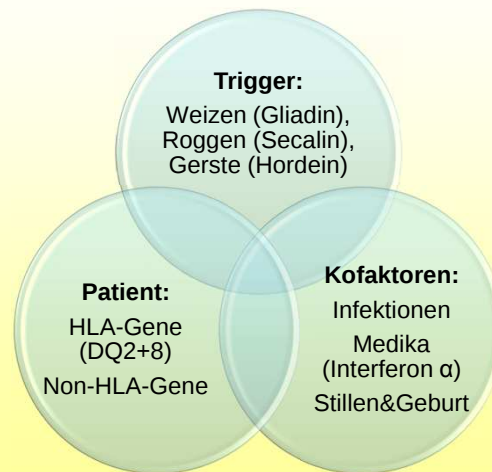


Zöliakie: Definition

- Dünndarmerkrankung mit Zottenabflachung, Gluten-UV und Malabsorption mit mass. Fettstühlen (Siegenthaler W. Lehrbuch der Inneren Medizin 1987)
- Autoimmunerkrankung mit heterogener Symptomatik, eher Systemerkrankung als eine Erkrankung des Intestinaltraktes (Vogelsang H. J für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen 2009)



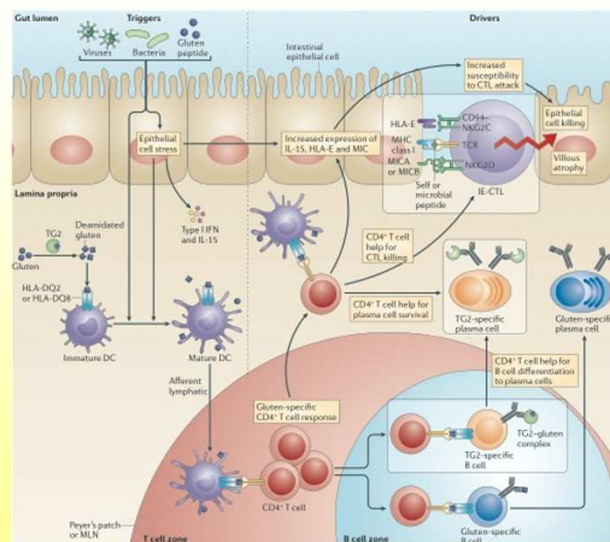
Ursache



DiSabatino A et al. Lancet 2009;373:1480-93



Pathophysiologie



Sollid LM et al. NRI 2013; doi:10.1038/nri3407



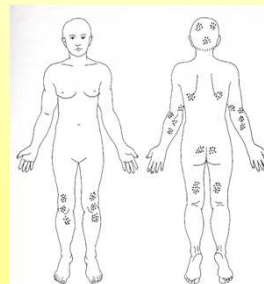
Symptome

- Diarrhoe, Gewichtsverlust, Bauchschmerzen
- Wachstumsstörungen
- Müdigkeit
- Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe
- Ödeme
- Nachtblindheit
- Blutungsneigung
- PNP
- Anämie



Extraintestinale Manifestationen

- Dermatitis herpetiformis
- Ataxie, Epilepsie mit Verkalkungen
- Depression
- Idiopathische Lungenhämosiderose
- Arthritis
- IgA-Nephritis
- Hepatopathie
- Myokarditis, CMP
- Infertilität, Amenorrhoe, Abortus





Diagnose: Labor allgemein

- Erniedrigt
 - Hb, Fe, Ca, Mg, T-Prot., Albumin, Vit-B-12, Folsäure, Vit. A, D, E, K, Quick
- Erhöht
 - AP, GOT, GPT, PTH



Diagnose: Labor Antikörper I

- Gliadin-AK
 - Sens. 85%, Spez. 90%
 - sollten nicht mehr bestimmt werden
- Endomysiale AK
 - Sens. 90-97%, Spez. 99%
- Gewebstransglutaminase-AK
 - GP: Sens. 90%, Spez. 95%
 - HU: Sens. 95%, Spez. 98%

Rostom A et al. Gastroenterology 2006;131:1981-2002



Diagnose: Labor Antikörper II

- IgA-Mangel: ca. 3%
- IgG-EMA, -TTGA
 - Sens. 70%, Spez. 99% (ohne IgA-Mangel)
 - Sens. 99%, Spez. 99% (IgA-Mangel)
- In den aktuellen Leitlinien IgA-TTGA + Gesamt-IgA als erster Schritt bei Zöliakieverdacht empf.

Rostom A. et al. Gastroenterology 2006;131:1981-2002



Diagnose: Endoskopie

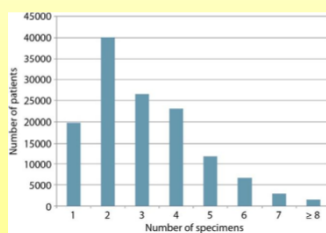
Sens.: 50-70%





Duodenalbiopsien

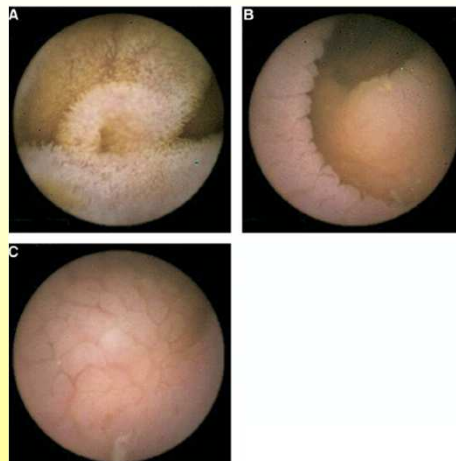
- Zwei Biopsien aus dem Duodenum bei jeder Gastroskopie nicht sinnvoll
- Bulbus und Pars descendens (mind. je 4 PE)
- “viele Biopsien”



Lebwohl B et al GIE 2011;74:103-9
 Reicht G et al Z Gastroenterol 2012;50:P44
 Husby S et al JPGN 2012;54:136-60
http://www.oeggh.at/images/downloads/Zoeliakie_Slides_OEGGH_Stand_05-2012-1.pdf



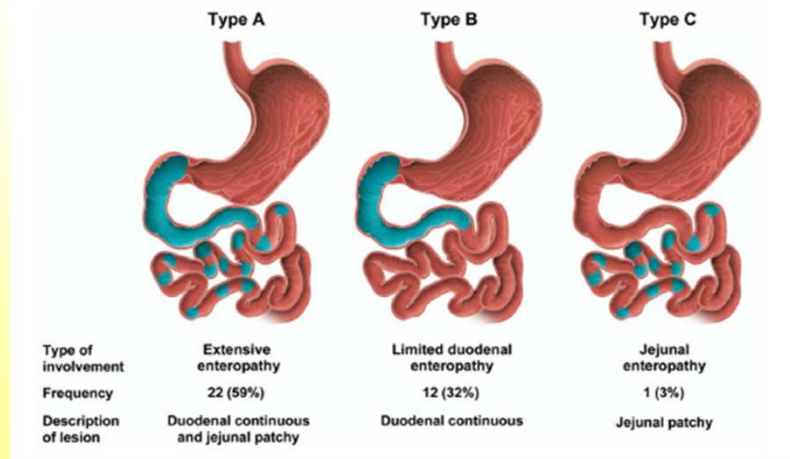
Zottenatrophie: Kapselendoskopie



Murray JA et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6: 186-204



Zottenatrophie: Verteilung



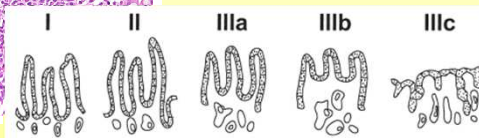
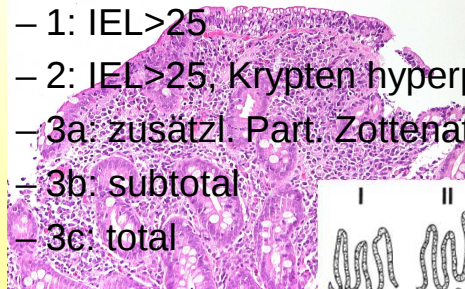
Murray JA et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6: 186-204



Diagnose: Histologie

• Klassifikation nach Marsh/Oberhuber

- 0: IEL < 25, Krypten + Zotten normal
- 1: IEL > 25
- 2: IEL > 25, Krypten hyperplast.
- 3a: zusätzl. Part. Zottenatrophie
- 3b: subtotal
- 3c: total



Husby S et al JPGN 2012;54:136-60
Walker MM et al Histopathol 2011;59:166-79
Marsh MN et al. Gastroenterology 1992;102:330-54



DD: Zottenatrophie

- T-Zell-vermittelte Allergie durch Nahrungsproteine (zB: Kuhmilch, Soja)
- Gardiasis
- Bakterielle Fehlbesiedelung
- Virale Gastroenteritis
- AIDS-Enteropathie
- Hypogammaglobulinämische Sprue
- Tropische Sprue
- Autoimmunenteropathie
- Strahlenschäden, GvH, Chemotherapie
- Mb. Crohn
- Dünndarm-Lymphom



Holtmeier W Z Gastroenterol 2005;43:1243-52



HLA-Gene

- HLA-DQ2: fast 95%
- HLA-DQ8: fast 5%
- HLA-DQ2/8: 25-40% der Bevölkerung
- Hoher negativ prädiktiver Wert

Vogelsang H. et al. Konsensus der AG-CED der ÖGGH 2000



Diagnose

- ESPGHAN-Kriterien 1990
 - Nachweis Zottenatropie unter glutenhaltiger Ernährung
 - Besserung unter glutenfreier Diät
 - Zusätzl. Nachweis von Zöliakie-spez. AK mit Besserung unter Diät
- ESPGHAN-Kriterien 2012
 - Sonderfälle für Kinder/Adoleszente

Husby S et al JPGN 2012;54:136-60

Walker-Smith JA et al. Arch Dis Child 1990;65:909-11



Schwierige Diagnose I

- Biopsie +/-AK-
 - EMA-, TG-AK wiederholen
 - DD: Zottenatrophie
 - HLA-DQ2 und 8
 - Glutenfreie Diät 12 Mo, Rebiopsie
 - Glutenbelastung 3 Mo, Rebiopsie u. AK

Holtmeier W. Z Gastroenterol 2005;43:1243-52



Schwierige Diagnose II

- Biopsie -/AK+
 - Zusätzl. Glutenbelastung (10-30g/d) 3 Mo
 - (ev. 3g/d für 2 Wochen ausreichend)
 - Rebiopsie und AK-Titerverlauf, ev. HLA
 - Besserung unter glutenfreier Diät>>Zöliakie
 - Keine Besserung>>latente Zöliakie (Observanz)

Leffler D et al Gut 2012; doi:10.1136/gutjnl-2012-302196
Holtmeier W. Z Gastroenterol 2005;43:1243-52



Verlaufsformen I

- Klassische Zöliakie
 - 1:1000
 - Diarrhoe, Steatorrhoe
 - Gewichtsverlust
 - Malabsorption
 - Blähungen
 - AK und Histologie pos.
 - Glutenfreie Diät

Holtmeier W et al. Z Gastroenterol 2005;43:751-4



Verlaufsformen II

- **Mono-, oligosymptomat. Zöliakie**
 - Diskrete Symptome
 - AK-Bestimmung wegen bestimmter Symptome oder assoz. Erkrankungen
 - AK und Histologie pos.
 - Glutenfreie Diät



Verlaufsformen III

- **Stumme Zöliakie**
 - Screeninguntersuchung
 - Keine Symptome
 - AK und Histologie pos.
 - Ev. glutenfreie Diät, zumindest Observanz
- **Latente Zöliakie**
 - St.p. behandelter Zöliakie
 - Beschwerdefrei unter glutenhaltiger Nahrung
 - AK und Histologie nicht eindeutig
 - Observanz



Verlaufsformen IV

- **Atypische Zöliakie**
 - Extraintest. Manifestation (IgA-Nephropathie, Lungenhämosiderose, ZNS-Erkrankungen, Dermatitis herpetiformis)
 - AK und Histologie pos.
 - Glutenfreie Diät



Verlaufsformen V

- **Potenzielle Zöliakie**
 - Beschwerdefrei
 - AK pos., Histo unauff.
 - Observanz



Verlaufsformen VI

- **Transiente Zöliakie**
 - Zöliakie <2.LJ diagnostiziert
 - Befundnormalisierung unter Diät
 - Nach Jahren glutenhaltige Ernährung ohne Beschwerden
- **Refraktäre Zöliakie**
 - Keine Besserung auf glutenfreie Diät



Therapie I

- Strikte lebenslange glutenfreie Diät
 - Erlaubt: Hirse, Reis, Mais, Kartoffelmehl, Quinoa, Amarant, Teff
 - Verboten: Weizen, Roggen, Gerste, Dinkel, Grünkern, Kamut, Einkorn, Emmer
 - Fraglich: Hafer
- Diätberatung
- Diät-Adhärenz: 62% (8-91)



Aggarwal S et al Ther Adv GE 2012;51:37-47
Kemppainen TA et al. Scand J Gastroenterol 2008;43:1094-101



Therapie II

- Selbsthilfegruppe: Österr. AG Zöliakie
- www.zoeliakie.or.at
- Landesleitung Stmk: Frau Eva Terler, BHB Eggenberg
 - Tel.: 0316/5989-6619
 - Email: zoeliakie.steiermark@gmx.at



Kontrolluntersuchung

- Ärztliche Untersuchung 1x/Jahr
- Fördert Diät-Compliance
- Labor
 - Routinelabor
 - Eisen, Vit. D, B12, Folsäure, Quick, TSH, BZ
 - TGA
- Osteodensitometrie je nach Erstbefund



Österreichische Beikostempfehlungen

- Anfang 5.-7. Monat mit Beikost
- Kleine Mengen

Lebensmittelmenge, die weniger als 7 g glutenhaltiges Mehl enthält
(geeignete Menge für die erste Gabe von glutenhaltigen Lebensmitteln)

½ Scheibe Zwieback

½ kleine Scheibe Brot (8 – 12mm) ca. 30 g

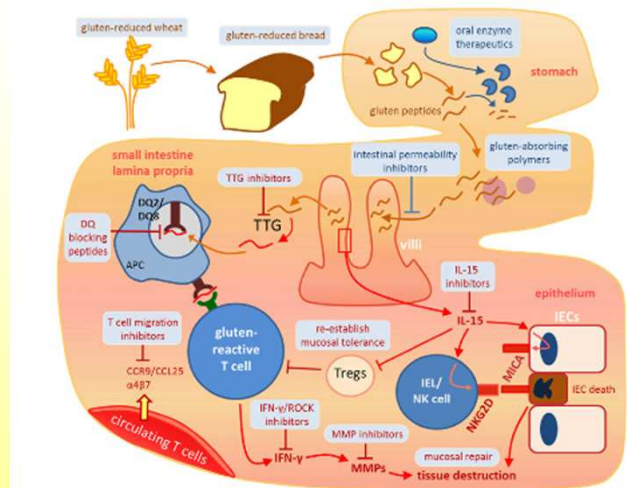
Maximal 7 g Teigwaren

6 g glutenhaltiges Getreide in Form von Flocken, Grieß, Mehl

AGES 2010



Therapeut. Perspektiven I



McAllister CS et al Semin Immunopathol 2012;34:581-600



Therapeut. Perspektiven II

- Orale Enzymtherapie
 - ALV003
 - PEP von *Sphingomonas capsulata*
 - Glutamin-spez. Endopeptidase EP-B2
 - 90% des Gluten abgebaut
 - Phase I/II-Studie
 - 20 Pat für 6 Wo 2g Gluten/d

Lähdeaho ML et al GE 2014;doi/10.1053/j.gastro.2014.02.031



Therapeut. Perspektiven III

Table 1. Treatments for Celiac Disease Beyond the Gluten-Free Diet

Types of Treatments	Status of Investigation
Intraluminally acting agents	
Lactobacilli to pretreat flours or dough	Preclinical
Transamidation of gliadin ¹⁹	Preclinical
Prolyl endopeptidases	
ALV003 ^{1,12}	NCT01255696,NCT00959114,NCT01917630,NCT00859391,NCT00626184
AN-PEP ¹⁵	NCT00810654
Intraluminal polymers to bind gliadin (BL-7010) ²⁰	NCT01990885
Anti-gluten IgY oral passive antibody	NCT01765647 (not yet recruiting)
Study of humanized Mik-beta-1 monoclonal antibody (Hu-Mik-Beta-1)	NCT01893775
Inhibitors of transepithelial gliadin uptake	
Zona occludin receptor antagonist AT1001 (larazotide) ^{2,13}	NCT01396213,NCT01255696,NCT00620451,NCT00492960,NCT00889473,NCT00386165,NCT00362856
Modulators of the adaptive immune response	
Inhibitors of transglutaminase	Preclinical
Inhibitory gluten peptides	Preclinical
Blockers of HLA DQ	Preclinical
Immunomodulation	
<i>Necturus americanus</i> (hookworm) ¹⁶	NCT00671138
Gluten vaccine	NCT00879749
Regulation of T cells that home to the small intestine	
CCR9 antagonist	Preclinical
CCx282-B	NCT00540657

Crowe S GE 2014;Ed.



Diätrefraktäre Zöliakie

- 2-5% diätrefraktär
- 55 Patienten mit Diät-Compliance
- 10% Fehldiagnose
- 50% Glutenkontamination
- 56% zusätzl. Diagnose
- 18% refraktäre Zöliakie

Abdulkarim AS et al. AJG 2002;97:2016-21



Refraktäre Zöliakie

Typ I

- Immunhisto: CD3+/8+
- Jejunoileitis: Nein
- Immunsuppr. Rx: >70%
- EATL: selten
- Mortalität: gering erhöht

Typ II

- CD 3+/8-
- Ja
- <20%
- 37-60%/5a
- >50%/5a



Refraktäre Zöliakie Typ I

- Relativ gutes Therapieansprechen
- Prednisolon, Budesonid
- Azathioprin
- Tacrolimus, Cyclosporin
- Infliximab
- Nichtimmunogene Elementardiät

Holtmeier W. Z Gastroenterol 2006;44:1167-75



Refraktäre Zöliakie Typ II

- <20% Besserung auf AZA + Prednisolon
- Sehr schlechte Prognose wg. EATL
- Cladribin +/- autologe Stammzelltransplant.
 - 70% Remission
 - Medianes Überleben: 5,5 >>48 Mo

Tack GJ et al Bone Marrow Transplant 2011;46:840-6
Tack GJ et al., WJG 2011;17:506-13



Malignomrisiko

- Hauptsächlich Non-Hodgkin-Lymphom
- Dx: 1975-84 Risiko: 13,2 fach
- 1985-94 7,9
- 1995-04 3,8
- Geschwister 2,0
- Glutenfreie Diät 0,44

Rostom A et al. Gastroenterology 2006;131:1981-2002
Gao Y et al, Gastroenterology 2009;136:91-8



Mortalität

- Pos. Serologie (1950) HR: 3,9
- Zöliakie 1,39
- Inflammation 1,72
- Latente Zöliakie 1,35
- Risikofaktoren
 - Verzögerte Diagnose (>10a)
 - Malabsorption bei Erstdiagnose
 - Keine Diätcompliance

Rubio-Tapia A et al. Gastroenterology 2009;137:88-93
Ludvigsson JF et al. JAMA 2009;302:1171-8



Glutensensitivität

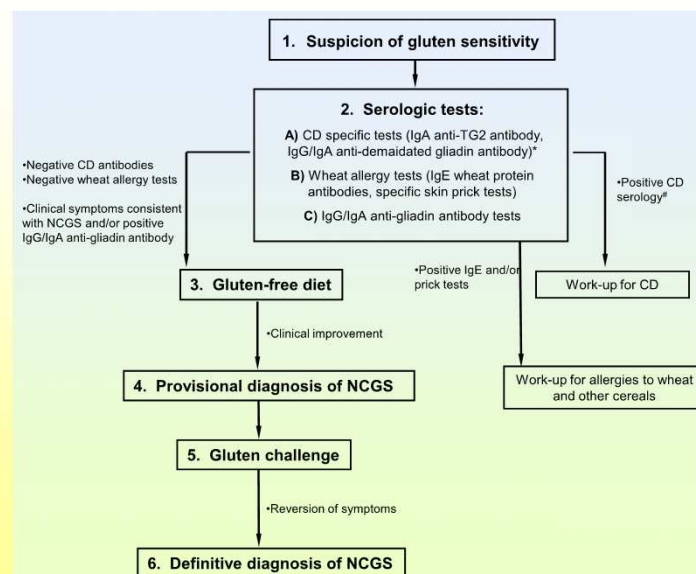
Table 1
Some of the symptoms reported to be associated with CD, wheat allergy, and NCGS

	CD	Wheat Allergy	NCGS
Gastrointestinal	Abdominal pain Diarrhea Constipation	Abdominal pain Vomiting Diarrhea	Abdominal pain Diarrhea Constipation Nausea Vomiting
Neurologic/ psychiatric	Headache Musculoskeletal pain Brain fog Tingling and/or numbness in hands and feet Fatigue Ataxia	Dizziness Headache	Headache Musculoskeletal pain Brain fog Tingling and/or numbness in hands and feet Fatigue Other neurologic and psychiatric conditions
Other	Dermatitis herpetiformis Weight loss	Eczema Asthma Rhinitis Nausea Itchiness	Rash Nausea Weight loss

Lundin KEA et al, GE Clin N Am 2012;22:723-34



Glutensensitivität



Lundin KEA et al, GE Clin N Am 2012;22:723-34



Zöliakie: Screening I

- Chronische/intermitt. Diarrhoe
- Rezidivierende abd. Symptome
- Chronische Müdigkeit
- Gewichtsverlust
- Unklare Eisenmangelanämie
- Autoimmunthyreopathie
- Dermatitis herpetiformis
- Reizdarmsyndrom
- Diabetes mellitus I
- Erstgradig Verwandte von Patienten

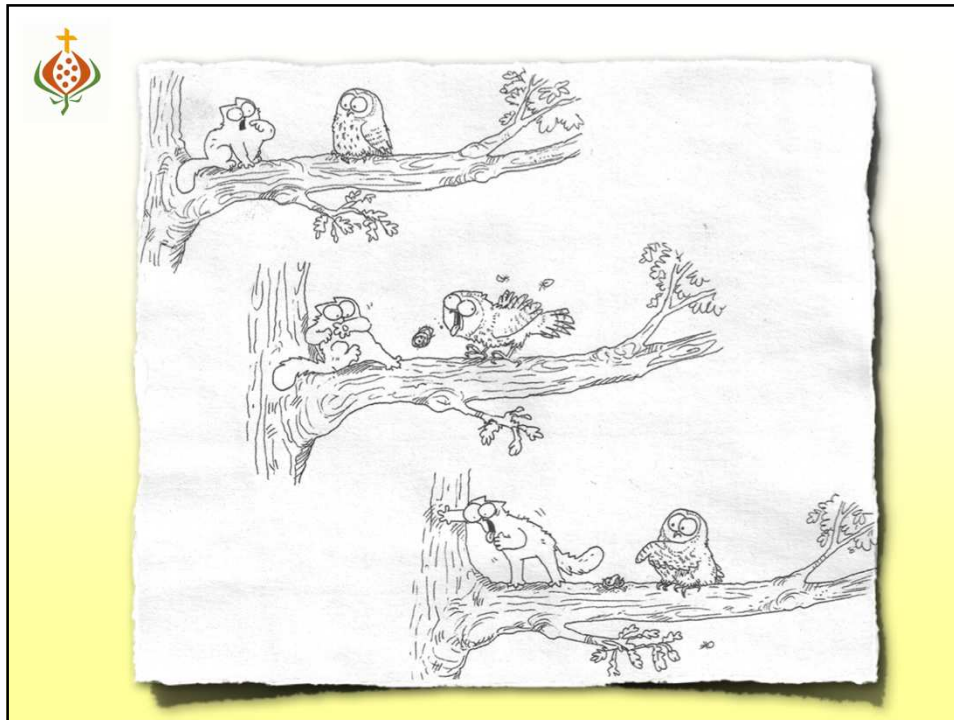
Richey R et al. BMJ 2009;338:1386-7



Zöliakie: Screening II

- Andere Autoimmunerkrankungen
- Osteoporose
- Epilepsie, PNP
- Unklare erhöhte Leberwerte
- Down-, Turner- Syndrom
- Infertilität

Richey R et al. BMJ 2009;338:1386-7



„Gutes tun und es gut tun“

(Johannes von Gott, 1495-1550)

