



Erste S2K-Leitlinie

Zöliakie/Glutenunverträglichkeit

**Über den Tellerrand geschaut: Neue Leitlinien aus
anderen Fachgesellschaften**

Andreas Stallmach
Klinik für Innere Medizin IV
(Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie) des
Universitätsklinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Warum eine Leitlinie zur Zöliakie ?



Die Zöliakie ist eine seltene Erkrankung !

- ❖ Die Prävalenz der Zöliakie in Deutschland beträgt ca. 1: 250-300, in Populationen mit erhöhter genetischer Risikokonstellation bis zu 1: 100.
- ❖ nur ca. 10-15% der Patienten mit Zöliakie sind überhaupt diagnostiziert.
- ❖ Die Zöliakie ist ca. 4-5mal häufiger als noch vor 50 Jahren.

Warum eine Leitlinie zur Zöliakie ?



Nur Frauen erkranken an Zöliakie

- ❖ Seroprävalenz $M = F$, diagnostizierte Fälle $M < F$

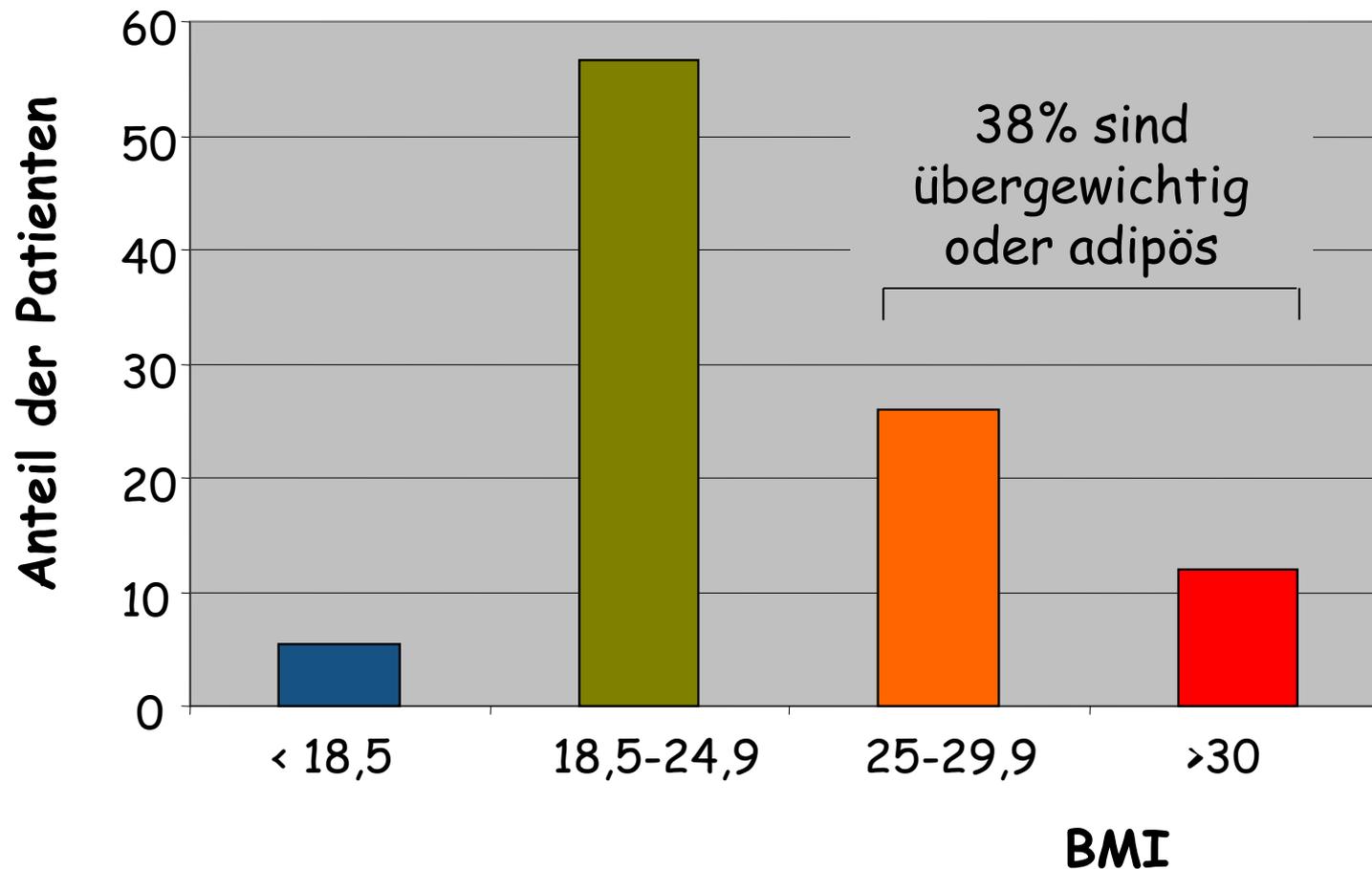
Nur junge Patienten/ Kinder erkranken an einer Zöliakie

- ❖ Durchschnittsalter der diagnostizierten Fälle: 5. Dekade

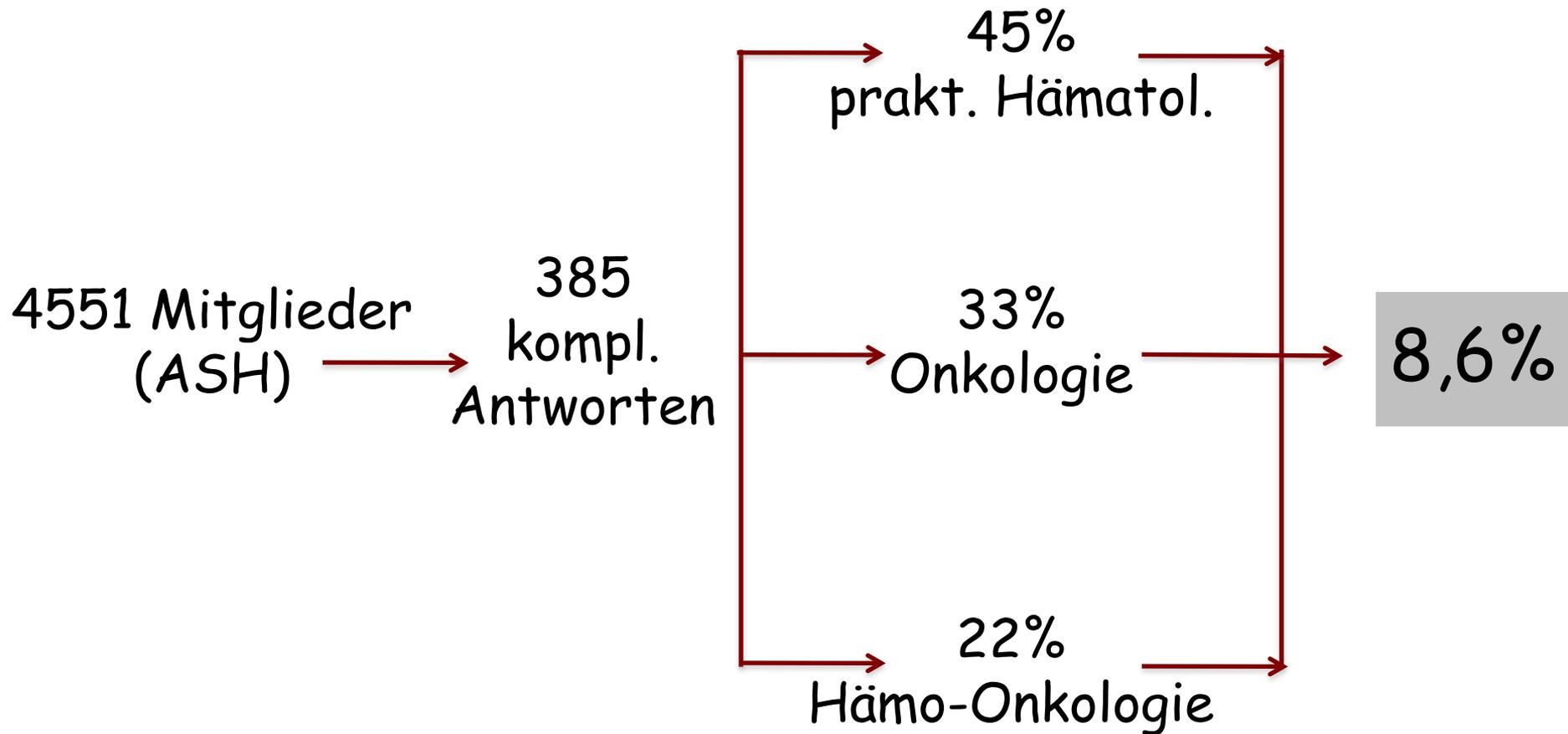
Warum eine Leitlinie zur Zöliakie ?



Übergewicht schließt eine Zöliakie aus !



Eisenmangelanämie führt zum Zöliakie-Screening



Betreuung von Kindern vs. adulten Pat.: OR 16,9

Warum eine Leitlinie zur Zöliakie ?



Jeder weiß, um die Zahl der notwendigen Biopsien bei Verdacht auf Zöliakie !

- ❖ **Retrospektive Studie (Nationaler Pathologie Service-Report aus 43 Staaten).**
- ❖ **132.352 Patienten mit Verdacht auf Zöliakie**
- ❖ **Rate von ≥ 4 Biopsien 2006: 35%, 2009: 37% und bei Verdacht auf Malabsorption 40%.**
- ❖ **Diagnoserate für Zöliakie ≥ 4 Biopsien vs. < 4 Biopsien 1,8% vs. 0,7%; $p < 0.0001$).**

AG 2: Klinisches Bild



Atypische Sprue Osteomalazie Transglutaminase-Antikörper Genetik Depression Malabsorption HLA-Antigene Diarrhoe Reizdarmsyndrom Weizen Epilepsie MARSH-

K
C
g
N
T

Empfehlung 1.2.: Formen der Zöliakie

Es gibt kein klinisches Bild (z. B. Adipositas, Obstipation, etc.), das per se eine Zöliakie ausschließt.
[starker Konsens]

primäre Relativ/Immunschwäche Sulfasiazin/Immunsuppressive Kolitis demamidierte Gliadin-Antikörper Weizensensitivität Übelkeit/Erbrechen diagnostische Latenz Eisbergphänomene Gewichtsverlust Glutenlatente Zöliakie

Zöliakie



Symptome	Häufigkeit	Jahre
Diarrhoen	90%	4,8
Flatulenz	69%	5,4
Gewichtsverlust	88%	4,4
abdominelle Schmerzen	55%	6,7
Knochenschmerzen	19%	7,2
Übelkeit	30%	6,4
Depression		7,2
Muskelschmerzen		6,4
Stomatitis		8,4
Hypoproteinämie, Ödeme	15%	4,4
Obstipation		10,4
Dermatitis herpetiformis		6,4

AG 2: Klinisches Bild und Spektrum einschließlich Begleiterkrankungen



Bei folgenden Konstellationen bzw. Begleiterkrankungen sollte an eine Zöliakie gedacht werden und eine entsprechende Diagnostik angeboten werden:

- V. a. papulo-pustulöse Hautveränderungen
- Pubertas tarda, Amenorrhoe
- Unerfüllter Kinderwunsch, unklare Aborte
- Diabetes mellitus Typ 1
- Autoimmunerkrankungen (Hepatitis, Thyreoiditis)
- Selektiver IgA-Mangel
- Down-Syndrom
- Turner-Syndrom
- Diagnosestellung einer Zöliakie bei einem Verwandten 1. Grades

AG 2: Klinisches Bild und Spektrum einschließlich Begleiterkrankungen



2.1b) Die Dermatitis herpetiformis Duhring ist eine Sonderform der Zöliakie, die sich an der Haut manifestiert. Bei betroffenen Patienten soll eine gastroenterologische Mitbetreuung angeboten werden.



AG 1: Diagnostik (Antikörper, Biopsie, HLA-Diagnostik einschließlich Abgrenzung zur Gluten-Allergie, und Glutensensitivität)



Empfehlung 2.1.: Klinischer Verdacht

Bei klinischem Verdacht auf Zöliakie sollen primär die Gewebs-Transglutaminase-IgA-Antikörper (tTG-IgA-Ak) oder die Endomysium-IgA-Antikörper (EmA-IgA-Ak), sowie das Gesamt-IgA im Serum untersucht werden. Es genügt in der Regel ein spezifischer Antikörpertest.

[starker Konsens, starke Empfehlung]

Empfehlung 2.3.: Diagnostik bei IgA-Mangel

Bei erniedrigtem Serum-Gesamt-IgA (unterhalb des Referenzbereiches des Labors bezogen auf das Alter) sollen zusätzlich IgG-Antikörper gegen Gewebs-Transglutaminase (tTG) oder IgG-Antikörper gegen deamidierte Gliadinpeptide (dGP) bestimmt werden.

[starker Konsens, starke Empfehlung]



AG 1: Diagnostik (Antikörper, Biopsie, HLA-Diagnostik einschließlich Abgrenzung zur Gluten-Allergie, und Glutensensitivität)



- 4) Die Diagnostik soll unter einer glutenhaltigen Ernährung (Erwachsenen ca. **15 g Gluten/d**, etwa 6 Scheiben Brot/d, bei Kindern altersadaptiert; über mindestens 4 Wochen) in mehr als einer Mahlzeit am Tag erfolgen. Wenn der Patient jedoch bereits mit der glutenfreien Kost begonnen hat, soll vor der Diagnostik eine Glutenprovokation bzw. Gluten-Exposition erfolgen.
- 6) Personen mit einem erhöhten Risiko für eine Zöliakie soll eine Antikörperbestimmung angeboten werden.
- 7.1) Bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 sollen bei Diagnosestellung des Diabetes und dann alle 1-2 Jahre bis zum 18. Lebensjahr die Zöliakie-spezifischen Antikörper untersucht werden.

AG 1: Diagnostik (Antikörper, Biopsie, HLA-Diagnostik einschließlich Abgrenzung zur Gluten-Allergie, und Glutensensitivität)



10) Diagnosestellung ohne Biopsie:

Bei Kindern mit klinischen Symptomen oder Zeichen der Malabsorption, Verdauungsstörungen, oder Zöliakie ohne



er
liakie
wert
ten

Die Entscheidung zur Vermeidung einer Biopsie sollte durch einen Kindergastroenterologen in Absprache mit den Sorgeberechtigten getroffen werden.

AG 1: Diagnostik (Antikörper, Biopsie, HLA-Diagnostik einschließlich Abgrenzung zur Gluten-Allergie, und Glutensensitivität)



15) Diagnosestellung:

Die Diagnose „Zöliakie“ kann sicher gestellt werden bei:

- 1) positiver Serologie
- 2) und positiver Histologie (d.h. MARSH III oder MARSH II
- 3) und serologischer Besserung unter glutenfreier Diät.

Bei fehlenden Symptomen (asymptomatische Zöliakie) hängt die Sicherheit der Diagnose von der Eindeutigkeit der Serologie (Antikörpertiter >3fach über dem oberen Grenzwerts) und Histologie (Marsh 3) ab. Es kann eine subklinische Zöliakie bestehen, bei der erst nach Beginn einer GFD das Bestehen von Symptomen vor der GFD bemerkt wird.

AG 1: Diagnostik (Antikörper, Biopsie, HLA-Diagnostik einschließlich Abgrenzung zur Gluten-Allergie, und Glutensensitivität)



12.1) unnötige Diagnostik:

Antikörper gegen natives Gliadin, Speichel- und Stuhltests, Blutschnell-Tests (point of care-Diagnostik).

14) HLA-Typisierung:

Eine HLA-Typisierung (Bestimmung von DQ2- bzw. DQ8) zum weitgehenden Ausschluss einer Zöliakie kann bei folgenden Personen empfohlen werden:

- Personen/Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Zöliakie
- Patienten mit diskrepanten Befunden
- Patienten mit fraglicher Zöliakiediagnose, die längere Zeit (> 2 Monate) eine glutenfreie Diät eingehalten haben und bei denen eine Glutenprovokation erwogen wird

AG 4: Histopathologie/Pathologie Zöliakie und refraktäre Zöliakie



Empfehlung 4.3.

Für die histologische Diagnostik der Zöliakie sollen mindestens sechs Biopsien aus verschiedenen Abschnitten des Duodenums einschließlich Bulbus duodeni und mittlerem und distalem Duodenum (jeweils zwei) entnommen werden.
[starker Konsens, starke Empfehlung]

AG 4: Histopathologie/Pathologie Zöliakie und refraktäre Zöliakie



Empfehlung 4.4.

Im Rahmen der histologischen Diagnostik soll die Zotten-/Kryptenarchitektur nach der Marsh-Oberhuber-Klassifikation und das entzündliche Infiltrat im Schleimhautstroma beurteilt werden. Die Zahl der intraepithelialen Lymphozyten (IEL) soll in Bezug auf 100 Epithelien angegeben werden. Bei einem Schwellenwert von mehr als **> 25 IEL pro 100 Enterozyten** ist von einer erhöhten Zahl intraepithelialer Lymphozyten auszugehen. Zusätzlich soll die Zotten- und Kryptenarchitektur beurteilt werden.

[starker Konsens, starke Empfehlung]



3.2.b) Indikationen für Diät

Asymptomatische Erwachsene mit gesicherter Zöliakie sollen unabhängig von möglichen Begleiterkrankungen (z.B. Typ 1 Diabetes, Schilddrüsenerkrankung) über die Möglichkeit einer GFD informiert werden.

Die Vor- und Nachteile sollen mit dem Betroffenen diskutiert werden.

Die GFD soll bei gesicherter Diagnose „Zöliakie“ lebenslang eingehalten werden.

Zöliakie - glutenfreie Kost



ERLAUBTE GETREIDESORTEN



Amaranth



Buchweizen



Hirse



Mais



Quinoa



Reis

- Es gibt einige Getreidesorten, die von Natur aus glutenfrei sind
- Daneben spielen Kartoffeln und Hülsenfrüchte, z.B. Linsen, Erbsen, Bohnen, eine wichtige Rolle in der glutenfreien Ernährung



3.4) Durchführung der Diät

Hafer und daraus hergestellte Produkte ohne Kontamination mit Gluten-haltigem Getreide sollen von einer GFD nicht ausgeschlossen werden, wenn unter dem Verzehr keine Beschwerden oder Symptome auftreten.

Nicht-Zöliakie-Nicht-Weizenallergie- Weizen-Sensitivitäts-Syndrom



© ... !



Weizen-Sensitivitätssyndrom bei Patienten mit Allergien



Occurrence of Nonceliac Gluten Sensitivity in Patients with Allergic Disease

S. Massari^a M. Liso^a L. De Santis^b F. Mazzei^a A. Carlone^c S. Mauro^d
F. Musca^c M.P. Bozzetti^a M. Minelli^b

^aDipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche ed Ambientali, Università del Salento, Lecce,

^bU.O.S., Centro IMID, Dipartimento di Medicina Generale e ^cU.O.C., Medicina Generale, P.O. San Pio,

Campi Salentina, e ^dLaboratorio Genetica Medica, P.O. Vito Fazzi, Lecce, Italia

Original Paper

Int Arch Allergy Immunol 2011;155:389–394

DOI: [10.1159/000321196](https://doi.org/10.1159/000321196)

Received: August 11, 2010

Accepted after revision: September 8, 2010

Published online: February 22, 2011

Gluten-Sensitivitätssyndrom bei Patienten mit Allergien



March II
partial March II
subtotal March III

Histology	A (n = 32)	B (n = 140)	C (n = 90)	Total (n = 262)
Negative	23 (71.8%)	100 (71.4%)	62 (68.8%)	185 (70.6%)
Positive	9 (28.1%)	40 (28.5%)	28 (31.3%)	77 (29.3%)
<i>March classification of positive group</i>				
Type I	5 (55.6%)	14 (35%)	9 (32.1%)	28 (36.4%)
Type II and III	4 (44.4%)	26 (65%)	19 (67.9%)	49 (63.6%)

alle negativ für AGA
EMA

Nicht-Zöliakie-Nicht-Weizenallergie- Weizen-Sensitivitäts-Syndrom



Definition:

Gluten (**besser WEIZEN-**) sensitivität besteht bei morphologischen, funktionellen oder immunologischen Veränderungen ohne dass die klassischen Kriterien der Zöliakie (Histologie, Antikörper und Genetik) vorhanden sind.

-> zahlreiche verschiedene Krankheitsbilder mit unterschiedlicher Pathogenese, gemeinsam ist die Besserung nach Glutentzug

Troncone / Jabri, 2011

Nicht-Zöliakie-Nicht-Weizenallergie-Weizen-Sensitivitäts-Syndrom



Engere Differenzialdiagnose der Zöliakie

	Zöliakie	Weizen-Sensitivität	Weizen-Allergie	Histamin-Intoleranz	FODMAP-Intoleranz
Prävalenz	0,5–1,0 (2,5) %	3–7 % ?	selten	selten	? (häufig mild)
Anamnese	Symptome bei Einführung von Weizen, Roggen, Gerste, Dinkel (Hafer)	Besserung unter glutenfreier Diät	multiple, unter anderem Gluten	Histamin aus Fisch, Käse, Salami, Sauerkraut, Rotwein, Sekt	FODMAPs z. B. Weizen, Roggen, Knoblauch, Zwiebel, Milch, Honig, Apfel, Birne, Pilze, Salizylat
Symptomatik-Beginn	Wochen – Jahre	Stunden – Tage	Minuten – Stunden	Minuten – Stunden	Stunden – Tage
Pathogenese	(Auto-)Immunität TG2/ATI	? (ATI)	Allergie	Diaminoxidase-Mangel	vermehrte Vergärung im Darm Mikrobiota?
HLA-Restriktion	HLA-DQ2/8	negativ	negativ	negativ	negativ
Serologie	IgA-anti TG2, EMA IgG-DGP	negativ	speziell IgE gegen Weizen (RAST)	negativ	negativ
Histologie	Marsh II bis III	negativ (Gewebeeosinophilie)	Gewebeeosinophilie	negativ	negativ
Klinik	(extra-)intestinal oder oligosymptomatisch	intestinal	(extra-)intestinal	(extra-)intestinal	intestinal: Blähungen, Bauchschmerzen, Diarrhö
Diagnose	Symptome, Serologie, HLA-DQ2/8, Histologie	DBPC-Belastung (idealerweise)	IgE-RAST, Pricktest DBPC-Belastung	(Diaminoxidase↓) (Histamin Plasma/Urin↑) DBPC-Belastung	DBPC-Belastung (idealerweise)
Therapie	strikt glutenfrei lebenslang	Reduktion glutenhaltiger Nahrungsmittel (um > 90 %?)	strikte Meidung glutenhaltiger Nahrungsmittel	histaminfreie Diät	FODMAP-arme Diät
Komplikationen	Malabsorption (Langzeitkomplikationen) (refraktäre Zöliakie?)	negativ	allergische/anaphylaktische Reaktionen	anaphylaktoide Reaktionen	negativ



Mitarbeiter der Leitlinie

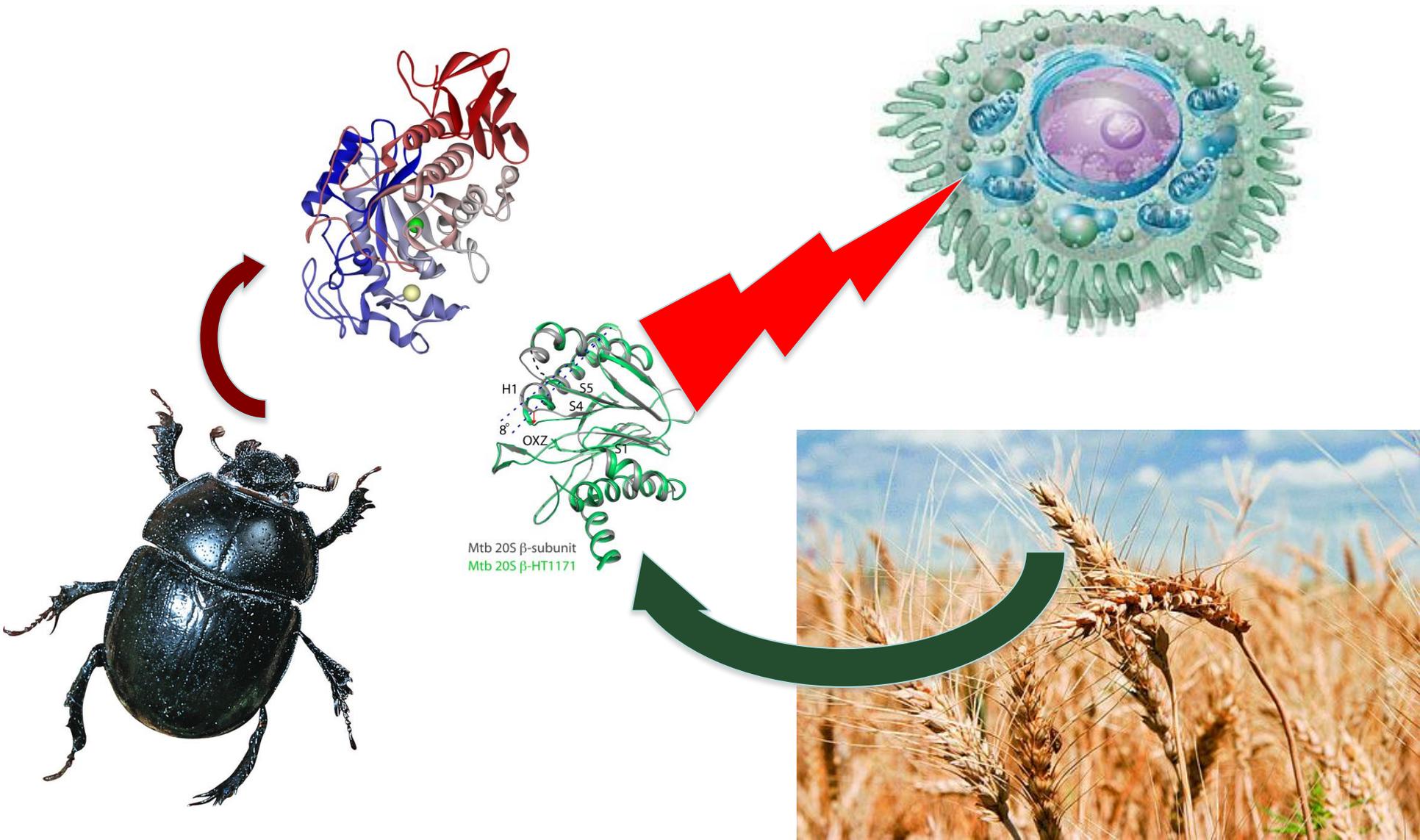
AG 1 „Diagnostik“	Martin W. Laaß (GPGE, Dresden) Detlev Schuppan (DGVS, Mainz)	Hubert Allgayer (Bad Mergent- heim) Stephanie Baas (DZG, Hamburg) Thomas Mothes (Leipzig) Barbara Schäfer (DZG, Bergatreute)
AG 2 „Klinisches Bild“	Elke Roeb (DGVS, Gieß- en) Andreas Stallmach (DGVS, Jena)	Mirijam Eiswirth (DZG, Bremen) Winfried Häuser (Saarbrücken) Wolfgang Holtmeier (Köln) Klaus-Michael Keller (GPGE, Wiesbaden) Bernhard Lembcke (Gladbeck) Heide Mecke (DZG, Villingen- Schwenningen)
AG 3 „Therapie“	Stephan C. Bischoff (DGEM, Stuttgart) Sibylle Koletzko (GPGE, München)	Maria Brandstätter (DZG, Neu- Ulm / Burlafingen) Walburga Dieterich (Erlangen) Dan Kühnau (DZG, Berlin) Jürgen von Schönfeld (Bergisch- Gladbach)

Leitlinie Zöliakie



AG 4 „Pathologie“	Daniela E. Aust (DGP, BDP, Dresden) Nikolaus Gaßler (DGP, BDP, Aachen)	Sofia Beisel (DZG, Stuttgart) Hendrik Bläker (Berlin) Falko Fend (Tübingen) Ilka-Barbara Mlosch (DZG, Berlin) Jürgen Stein (Frankfurt a. Main)
AG 5 „Refraktäre Zöliakie“	Severin Daum (DGVS, Berlin) Wolfgang Fischbach (DGVS, Aschaffenburg)	Jörg Felber (Jena) Gerhard Fessler (DZG, Ost- fildern) Christoph-Thomas Germer (Würzburg) Ulrike Oelhoff (DZG, Mannheim) Arnd-Oliver Schäfer (Freiburg) Michael Schumann (Berlin)
AWMF	Monika Nothacker (Marburg)	
DGVS	Petra Lynen-Jansen (Berlin)	

Nicht-Zöliakie-Nicht-Weizenallergie- Weizen-Sensitivitäts-Syndrom



Nicht-Zöliakie-Nicht-Weizenallergie- Weizen-Sensitivitäts-Syndrom



	Zöliakie	Nicht-Zöliakie- Glutensensitivität
Anti-Endomysium/anti- Gewebsstransglutaminase-AK	> 98%	Negativ
Anti-Gliadin-AK (IgG/IgA)	95%	40-50%
IL17A-Genexpression	deutlich erhöht	intermediär
B-Lymphozyt-Stimulator (BlyS = erhöht bei autoimmunen und lymphoproliferativen Erkrank- ungen)	deutlich erhöht	Normal
adaptive Immunantwort / angeborene Immunantwort	>>	<<



22) (Nicht-Zöliakie/ Nicht-Weizenallergie-Weizensensitivität (früher „Glutensensitivität“))

Bei einer

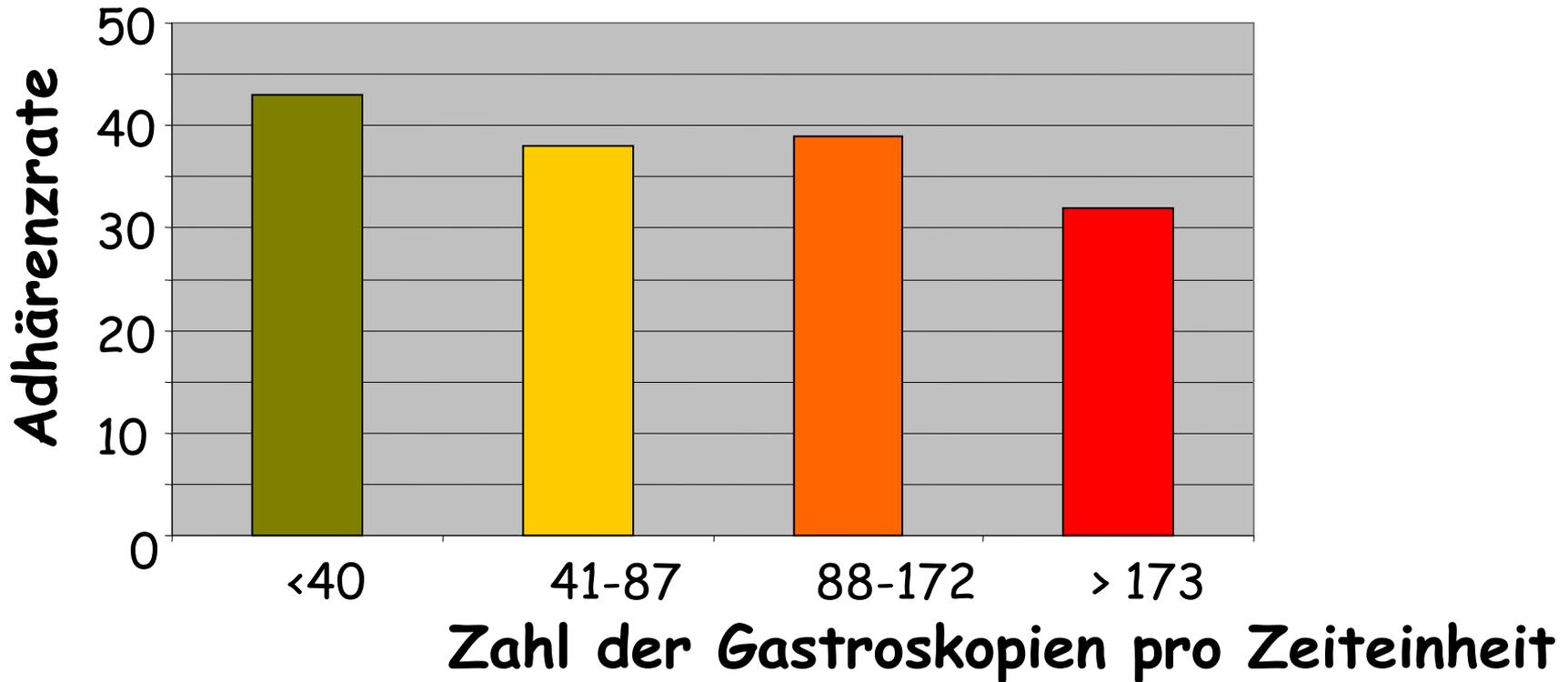
- weizenabhängigen Klinik und
- negativer Serologie (für zöliakiespezifische Antikörper)
- normaler Dünndarmhistologie
- negativem spezifischem IgE (Weizen) und
- negativem Pricktest (Weizen)

kann nach sorgfältigem Ausschluß anderer Diagnosen der Verdacht auf eine Nicht-Zöliakie/Nicht-Weizenallergie = Weizenunverträglichkeit gestellt werden.

Warum eine Leitlinie zur Zöliakie ?



Jeder weiß, um die Zahl der notwendigen Biopsien bei Verdacht auf Zöliakie !



AG 2: Klinisches Bild und Spektrum einschließlich Begleiterkrankungen



Die Zöliakie kann asymptomatisch, oligosymptomatisch, mit atypischen oder typischen Symptomen auftreten.



Empfehlung 1.2.: Formen der Zöliakie

Es gibt kein klinisches Bild (z. B. Adipositas, Obstipation, etc.), das per se eine Zöliakie ausschließt.

[starker Konsens]

Zöliakie - neue Behandlungsmöglichkeiten

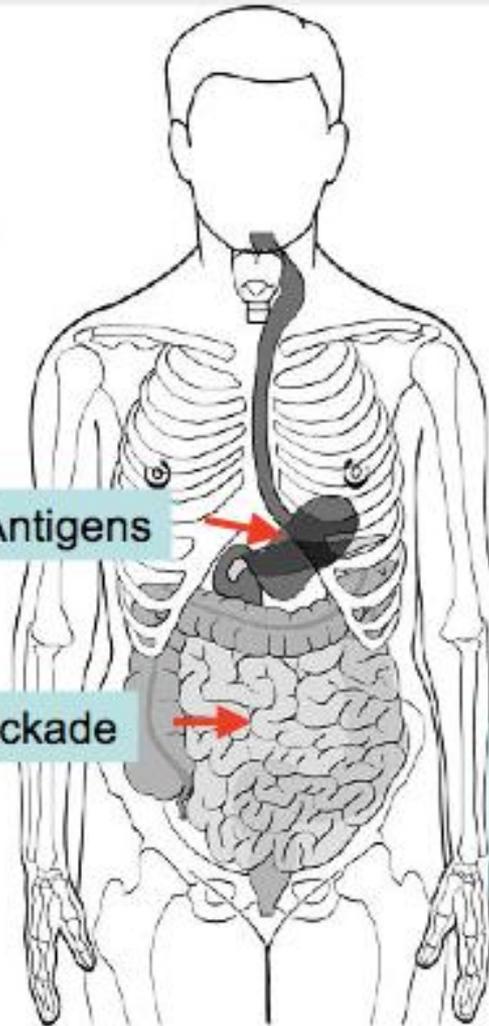


Gentechnische Veränderungen



Spaltung des Antigens

Aufnahmeblockade



Modulation der Immunantwort



Unterdrückung der Entzündung
- systemisch
- lokal



AG 4: Histopathologie/Pathologie Zöliakie und refraktäre Zöliakie



4.2) Eine erneute Entnahme von Dünndarmbiopsien und ihre histologische Beurteilung sollte zur Verlaufsdiagnostik einer Zöliakie nur dann durchgeführt werden, wenn trotz strikter GFD kein klinisches Ansprechen zu beobachten ist.

Zöliakie



bekannte Zöliakie-Patienten

die große Mehrheit der
Zöliakie-Patienten
ist unbekannt; die
Erkrankung ist nicht
diagnostiziert