

Aktualisierte S2k-Leitlinie Zöliakie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Dezember 2021 – AWMF-Registernummer: 021-021

Autoren

Jörg Felber^{1*}, Hendrik Bläker², Wolfgang Fischbach³, Sibylle Koletzko^{4,5}, Martin Laaß⁶, Nils Lachmann⁷, Pia Lorenz⁸, Petra Lynen⁸, Imke Reese⁹, Katharina Scherf¹⁰, Detlef Schuppan^{11,12}, Michael Schumann^{13*}

Collaborators

D. Aust, S. Baas, S. Beisel, J. de Laffolie, E. Duba, W. Holtmeier, L. Lange, C. Loddenkemper, G. Moog, T. Rath, E. Roeb, D. Rubin, J. Stein, H. Török, Y. Zopf

Institute

- 1 Medizinische Klinik II – Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Hämatologie und Onkologie, RoMed Klinikum Rosenheim, Rosenheim, Deutschland
- 2 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Leipzig, Deutschland
- 3 Innere Medizin und Gastroenterologie Aschaffenburg, Deutschland
- 4 Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, LMU-Klinikum München, München, Deutschland
- 5 Department of Pediatrics, Gastroenterology and Nutrition, School of Medicine Collegium Medicum University of Warmia and Mazury, 10-719 Olsztyn, Polen
- 6 Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Dresden, Deutschland
- 7 Institut für Transfusionsmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
- 8 Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Berlin, Deutschland
- 9 Ernährungsberatung und -therapie Allergologie, München, Deutschland
- 10 Institute of Applied Biosciences Department of Bioactive and Functional Food Chemistry, Karlsruhe Institute of Technology (KIT), Karlsruhe, Deutschland

- 11 Institut für Translationale Immunologie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland
- 12 Division of Gastroenterology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA
- 13 Medizinische Klinik I für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Deutschland

Bibliografie

Z Gastroenterol 2022; 60: 790–856

DOI 10.1055/a-1741-5946

ISSN 0044-2771

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Michael Schumann
Medizinische Klinik I für
Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30,
12200 Berlin, Deutschland
Tel.: +49/30/4 50 61 47 63
michael.schumann@charite.de

* Beide Autoren haben in gleicher Weise zur Erstellung des Manuskripts beigetragen.

Inhaltsverzeichnis	Seite
Abkürzungsverzeichnis	791
Begriffserklärung	792
Abbildungsverzeichnis	792
Tabellenverzeichnis	792
1. Informationen zur Leitlinie	793
Herausgeber	793
Federführende Fachgesellschaft	793
Geltungsbereich und Zweck	793
Zielorientierung der Leitlinie	794
Versorgungsbereich	794
Anwenderzielgruppe/Adressaten	794
Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen	794
Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften	794
Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patient*innen	794
2. Methodologisches Vorgehen	795
Grundlagen der Methodik	795
Literaturrecherche	795
Schema der Empfehlungsgraduierung	795
Statements	795
Klug Entscheiden	795
3. Externe Begutachtung und Verabschiedung	795
Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie	796
Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten	796
4. Verbreitung und Implementierung	796
Konzept zur Verbreitung und Implementierung	796
Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	796
Redaktioneller Hinweis	796
Partizipative Entscheidungsfindung	796
Besonderer Hinweis	796
Kapitel 1: Klinisches Bild der Zöliakie	797
Kapitel 2: Diagnostik: Serologie und Genetik	803
Kapitel 3: Diagnostik: Endoskopie und Pathologie	813
Kapitel 4: Therapie	819
Kapitel 5: Refraktäre Zöliakie, ulzerative Jejunitis und Enteropathie-assoziiertes T-Zelllymphom	828
Kapitel 6: Andere Weizen-assoziierte Erkrankungen	839
Literatur	843

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASHI	American Society for Histocompatibility and Immunogenetics
ATIs	Amylase-Trypsin-Inhibitoren
BAT	Basophile-Aktivierungstest
BDP	Bundesverband Deutscher Pathologen e. V.
CHOP-Regime	Kombinationstherapie aus den 4 folgenden Medikamenten (C: Cyclophosphamid; H: Hydroxydaunorubicin aka Doxorubicin; Vincristin; P: Prednison, Prednisolon)
CLE	Konfokale Laserendomikroskopie
CT	Computertomografie
DGAKI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie e. V.
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V.
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V.
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.
DGI	Deutsche Gesellschaft für Immunogenetik
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V.
dGP-IgA	deaminierte Gliadinpeptid-IgA-Antikörper
dGP-IgG	deaminierte Gliadinpeptid-IgG-Antikörper
EATL	Enteropathie-assoziiertes T-Zelllymphom
EFI	European Federation for Immunogenetics
EMA-IgA	Endomysium-IgA-Antikörper
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
¹⁸ F-FDG PET-CT	¹⁸ F-Fluorodesoxyglukose Positronenemissionstomografie-Computertomografie
FICE	Fuji Intelligent Chromo Endoscopy
FocusINCD	Focus in Celiac Disease
FODMAP	Fermentierbare Oligo-, Di-, Monosaccharide und Polyole
FPIES	Food protein-induced enterocolitis syndrome
GFD	glutenfreie Diät
GIP	Immunogene Glutenpeptide
GPA	Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V.
GPGE	Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e. V.
HD-WLE	High definition-Weißlichtendoskopie
HLA	Humane Leukozytenantigen-System
HRT	Histaminfreisetzungstest
IBS	Reizdarmsyndrom
IEL	Intraepitheliale Lymphozyten
IPI	Internationaler Prognoseindex
MRT	Magnetresonanztomografie

NBI	<i>Narrow band imaging</i>
NCWS	Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität
NET	Neuroendokrine Tumoren
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
PPV	Positiver Vorhersagewert
QUETHEB	Deutsche Gesellschaft der qualifizierten Ernährungstherapeuten und Ernährungsberater e. V.
RCD	Refraktäre Zöliakie
SCT	Stammzelltransplantation
SDS	Standard Deviation Score
STIKO	Ständige Impfkommission
TLR4	Toll-like Rezeptor 4
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
tTG-IgA	Gewebstransglutaminase-IgA-Antikörper
tTG-IgG	Gewebstransglutaminase-IgG-Antikörper
tTG	Gewebstransglutaminase, synonym: Transglutaminase-2
UJ	Ulzerative Jejunitis
VAS	Visuelle Analogskala
VCE	Video-Kapselendoskopie
VDD	Verband der Diätassistenten – Deutscher Bundesverband
VFED	Verband für Ernährung und Diätetik e. V.
VdOe	Berufsverband Oecotrophologie e. V.
WDEIA	Wheat Dependent Exercise Induced Anaphylaxis
WHO	<i>World Health Organization</i>

Begriffserklärung

1. Verwendung des Begriffes „Ernährungstherapie“ (statt therapeutischer Ernährungsberatung)

- Ernährungstherapie verfolgt den Zweck, das identifizierte Ernährungsproblem unter Berücksichtigung der Bedürfnisse und der Lebenswelt des Nutzers zu lösen oder zu verbessern [1]. Die individuelle Ernährungstherapie ist ein prozessgeleitetes Handeln z. B. gemäß dem German-Nutrition Care Process (G-NCP). Sie umfasst das Ernährungsassessment, Ernährungsdiagnose, Planung der Ernährungsintervention, Durchführung der Ernährungsintervention sowie Monitoring und Evaluation (und den Austausch mit dem behandelnden Team) [2].

2. Verwendung des Begriffes „Ernährungstherapeut*in“

- Unter Ernährungstherapeuten werden im Rahmen der Leitlinie Diätassistent*innen und entsprechend qualifizierte Ernährungswissenschaftler*innen/Oecotropholog*innen oder Abgänger*innen vergleichbarer Studiengänge verstanden.

Abbildungsverzeichnis

► Abb. 4.1: Europaweites Glutenfrei-Symbol mit Länderkennung, Hersteller- und Produktnummer.	821
► Abb. 5.1: Diagnostischer Prozess im Verdachtsfall einer refraktären Zöliakie (adaptiert aus [340]). [starker Konsens]	829
► Abb. 5.2: Algorithmus zur Auswahl des Vorgehens bei Stammzelltherapie (SCT); Auto- vs. Allo-SZT; CR1, primäre komplette Remission; PR1, primäre partielle Remission. Durchgezogene Pfeile: starke Empfehlung. Gestrichelte Pfeile: schwache Empfehlung. Modifiziert nach [440]. [starker Konsens]	838

Tabellenverzeichnis

► Tab. 1: Mitglieder der Leitliniengruppe	795
► Tab. 2: Schema zur Graduierung von Empfehlungen	796
► Tab. 3: Einteilung der Konsensstärke	796
► Tab. 1.1: Bei folgenden chronischen (≥ 4 Wochen anhaltenden) Symptomen soll/sollte/kann differenzialdiagnostisch eine Zöliakie erwogen und eine Diagnostik (siehe Kapitel 2: Diagnostik: Serologie und Genetik und Kapitel 3: Diagnostik: Endoskopie und Pathologie) veranlasst werden:	797
► Tab. 1.2: Bei folgenden, anders nicht erklärten Erkrankungen bzw. Laborbefunden soll/sollte/kann differenzialdiagnostisch eine Zöliakie erwogen und eine Diagnostik (siehe Kapitel 2: Diagnostik: Serologie und Genetik und Kapitel 3: Diagnostik: Endoskopie und Pathologie) veranlasst werden:	798
► Tab. 1.3: Genetische Syndrome, Autoimmunerkrankungen und Konstellationen mit einem erhöhten Risiko für eine Zöliakie. Die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.	800
► Tab. 1.4: Formen der Zöliakie entsprechend der Oslo-Klassifikation. [starker Konsens]	802
► Tab. 2.1: Empfehlungsstärke für die Häufigkeit zur Untersuchung von tTG-IgA-Antikörpern bei verschiedenen Indikationen (Symptome, Alter bei Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe); AIE: Autoimmunerkrankung; SGA, small for gestational age. [starker Konsens]	805
► Tab. 2.2: Häufigste Allelkombinationen, die teilweise mittels selektiver HLA-Typisierung nicht detektiert werden können.	811
► Tab. 2.3: Relativ seltene Allelkombinationen von DRB1~DQA1~DQB1, die mit einer Prädisposition für Zöliakie einhergehen können. Detektion nur über umfängliche, erweiterte HLA-Typisierung einschließlich HLA-DRB1 möglich.	811
► Tab. 2.4: Übersicht über gängige HLA-Typisierungsmethoden stratifiziert nach Auflösungsvermögen. SSP, Amplifikation mittels sequenzspezifischer Primer; SSO, Hybridisierung mittels sequenzspezifischer Oligonukleotide; qPCR, quantitative Polymerasekettenreaktion; SBT, Sanger-Sequenzierung; NGS, <i>Next Generation Sequencing</i> .	812
► Tab. 2.5: Situationen und Konstellationen, bei denen eine HLA-Typisierung erwogen werden sollte	812
► Tab. 3.1: Vorgehen bei Zöliakieverdacht zur Biopsieentnahme	816

► Tab. 3.2: Modifizierte Marsh-/Oberhuber-Klassifikation mit modifiziertem Grenzwert für die Anzahl intraepithelialer Lymphozyten (IEL)	817
► Tab. 5.1: Stadieneinteilung primärer gastrointestinaler Lymphome entsprechend dem Ann-Arbor-Staging-System unter Berücksichtigung der Modifikation durch Musshoff und der Differenzierung des Stadiums I nach Radaszkiewicz (1992) sowie der TNM-Klassifikation (Tabelle modifiziert nach [424]).	837
► Tab. 5.2: Prospektive Studien zur Auto-SCT bei peripheren T-Zelllymphomen.	838

1. Informationen zur Leitlinie

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Geltungsbereich und Zweck

Bei der Zöliakie wird aufgrund des variablen Erscheinungsbildes auch vom „Chamäleon der Gastroenterologie“ gesprochen. Häufig wird nicht an diese Differenzialdiagnose gedacht, sodass die Diagnose erst deutlich verzögert oder gar nicht erfolgt [3]. Obwohl die Zöliakie zunehmend Beachtung gefunden hat, muss immer noch von einer hohen Anzahl an erkrankten, aber nicht diagnostizierten Personen ausgegangen werden. Darüber hinaus besteht ein unzureichendes Wissen über die diagnostischen Kriterien. Daher wird die Aktualisierung der zuletzt 2014 erschienenen Leitlinie von den beteiligten Fachgesellschaften als besonders wichtig erachtet.

Außerdem gibt es neue Erkenntnisse der Pathogenese und der klinischen Verläufe, insbesondere von assoziierten Erkrankungen, die ebenfalls eine Aktualisierung der Leitlinie erfordern.

Mit der Erstellung der ersten deutschsprachigen S2k-Leitlinie „Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität“ gab die DGVS 2014 klinisch tätigen Ärzt*innen praktische Handlungsempfehlungen zur Diagnose, zum Monitoring und zur Therapie von Patient*innen mit Zöliakie.

Mit der hier nun vorliegenden **aktualisierten S2k-Leitlinie „Zöliakie“** verfolgen die DGVS und die Teilnehmenden der Arbeitsgruppen erneut dieses Ziel. Hierzu wurden die alten Empfehlungen und Kommentare unter Berücksichtigung neuer Publikationen und unter Einbeziehung von Rückmeldungen anderer Fachgesellschaften überarbeitet und eine Reihe neuer Empfehlungen erstellt.

In den jeweiligen Arbeitsgruppen wurde darauf geachtet, die Leitlinie weiterhin möglichst praxisorientiert zu gestalten. Dazu wurden bestimmte Aspekte im Vergleich zur ersten Version der Leitlinie hervorgehoben, diskutiert und somit gestärkt. Auf einige dieser Aspekte, die aus Sicht der Koordinierenden der Leitlinie eine besondere Praxisrelevanz haben, soll im Folgenden kurz eingegangen werden.

- Im ersten Kapitel, „klinisches Bild der Zöliakie“ wird ausführlich auf die sich sehr variabel darstellende Symptomatik bei Zöliakie eingegangen. Ferner werden die klinischen Konstellationen dargestellt, bei denen eine Zöliakie differenzialdiagnostisch erwogen werden sollte und des Weiteren Risikogruppen definiert, die ebenfalls einer Zöliakieabklärung zugeführt werden sollten.
- Kapitel 2 erläutert die serologische Diagnostik bei Zöliakie-Verdacht. Hier wurde in der aktuellen Fassung der Leitlinie die Rolle der Serologie noch einmal gestärkt. Ziel sollte es sein, dass künftig bei einem großen Anteil der Patient*innen mit Zöliakie-Verdacht eine Serologie vorliegt, bevor eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie durchgeführt wird. Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass es mittlerweile klinischer Konsens ist, dass bei Kindern und deutlich nachrangiger auch bei Erwachsenen in bestimmten klinischen Konstellationen die Diagnose „Zöliakie“ auf der Basis einer alleinigen serologischen Diagnostik, d. h. ohne duodenale Biopsien gestellt werden kann.
- Kapitel 3 behandelt das endoskopisch-histologische Vorgehen. Hier werden eindeutige Statements zur Rolle der über eine Weißlicht-Endoskopie hinausgehenden Diagnostik bei Zöliakie-Verdacht gemacht. Ferner legt sich das Kapitel bei Zahl und Lokalisation der Biopsien fest. Es gibt ferner klare Empfehlungen, wie die histopathologische Beurteilung einer Duodenalprobe erfolgen sollte und wann weitergehende histopathologische Aufarbeitungen (Immunhistochemie, Molekularpathologie) indiziert sind.
- Kapitel 4 wurde in weiten Teilen neu strukturiert. Selbstverständlich ist die glutenfreie Diät die weiterhin alternativlose Therapie bei Zöliakie. Daher wurde die Notwendigkeit der initialen und auch wiederholten Ernährungstherapie herausgestellt. Ferner werden genaue und unseres Erachtens ausgesprochen praxisnahe Ernährungsempfehlungen gegeben und auch in den Kommentaren plausibel diskutiert. Dies hat zum Ziel, dass trotz der Komplexität und der vielen Fehlermöglichkeiten bei der Einhaltung einer glutenfreien Diät eine möglichst hohe Therapieadhärenz erreicht werden kann.
- Kapitel 5 beschäftigt sich mit einer komplikativen Verlaufsform der Zöliakie, nämlich der therapierefraktären Zöliakie und dem Enteropathie-assoziierten T-Zelllymphom und zeigt die Diagnostikpfade der Erkrankungen auf bzw. auch die Therapieoptionen in diesen unterschiedlichen Erkrankungsstadien.
- Im abschließenden Kapitel 6 werden andere Weizen-assoziierte Erkrankungen in strukturierter Weise aufgeführt, die Klinik und die vorhandene, sinnvolle Diagnostik diskutiert und die verschiedenen möglichen Diagnosen klarer als in der vorigen Leitlinie voneinander abgegrenzt. Dies gilt im besonderen Maße für die Weizenallergie und die Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität.

Wir hoffen, dass die vorliegende Aktualisierung der Zöliakie-Leitlinie dazu beiträgt, dass dieses Erkrankungsbild nicht nur noch häufiger als Diagnose bei Patient*innen mit entsprechender Klinik erwogen wird, sondern auch, dass es die Leserschaft in die Lage versetzt, adäquate diagnostische und therapeutische Konsequenzen zu ziehen.

Zielorientierung der Leitlinie

Ziel der Leitlinie soll sein, in der hausärztlichen, internistischen, ernährungsmedizinischen/ernährungstherapeutischen, allergologischen und immunologischen, pädiatrischen und gastroenterologischen Praxis einfach anwendbar zu sein. Darüber hinaus soll die Leitlinie einen Handlungskorridor für häufige Entscheidungen liefern und den Anteil der nicht diagnostizierten bzw. falsch diagnostizierten Patient*innen reduzieren.

Patientenzielgruppe sind Patient*innen mit Zöliakie jeden Alters.

Versorgungsbereich

Ambulant und stationär, hausärztlich, ernährungsmedizinisch/ernährungstherapeutisch, allergologisch und immunologisch, pädiatrisch, internistisch und gastroenterologisch.

Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an Kinder- und Jugendmediziner*innen, Ernährungsmediziner*innen, Ernährungstherapeut*innen¹, Allergolog*innen und Immunolog*innen, Gastroenterolog*innen, Patholog*innen, Humangenetiker*innen sowie Betroffene und Angehörige und dient zur Information für Leistungserbringer (Krankenkassen, Rentenversicherungsträger). Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin wurde zur Mitarbeit eingeladen, hat jedoch eine Beteiligung abgesagt. Dennoch halten wir die Leitlinie auch für Allgemeinmediziner*innen für relevant.

Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

Die Leitlinie wurde federführend durch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) erstellt, die als Koordinierende Herrn Dr. Jörg Felber, Rosenheim und Herrn PD Dr. Michael Schumann, Berlin, beauftragte. Methodisch verantwortlich waren Frau PD Dr. Petra Lynen Jansen und Frau Pia Lorenz, DGVS Geschäftsstelle, Berlin. Frau Dr. Blödt, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Berlin, stand zur methodischen Beratung zur Seite und moderierte als neutrale Leitlinienexpertin die Konsensuskonferenz. Torsten Karge stand für das Leitlinienportal zur Verfügung und übernahm die technische Betreuung der Konsensuskonferenz.

Das Leitlinienvorhaben wurde in der Zeitschrift für Gastroenterologie ausgeschrieben und auf der Webseite der AWMF veröffentlicht, sodass weitere Fachgesellschaften/Vertreter*innen sich zur Mitarbeit melden konnten. Die für das Fachgebiet relevanten Fachgesellschaften und Patientengruppen wurden angeschrieben und um die Nennung von Mandatsträger*innen gebeten.

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften

- Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie e. V. (DGAKI)
I. Reese (München)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM)
D. Rubin (Berlin), Y. Zopf (Erlangen)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)
W. Fischbach (Aschaffenburg)
- Deutsche Gesellschaft für Immungenetik (DGI)
N. Lachmann (Berlin)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP)/Bundesverband Deutscher Pathologen e. V. (BDP)
D. Aust (Dresden), H. Bläker (Leipzig), C. Loddenkemper (Berlin)
- Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V. (GPA)
L. Lange (Bonn)
- Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e. V. (GPGE)
J. de Laffolie (Gießen), S. Koletzko (München), M. W. Laaß (Dresden)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)
S. Koletzko (München), M. W. Laaß (Dresden)

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) wurde zur Mitarbeit an der Leitlinie eingeladen, konnte das Leitlinienvorhaben aber aufgrund personeller Engpässe nicht unterstützen.

Die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH) wurde ebenfalls zur Mitarbeit eingeladen. Aufgrund der konkreten Fragestellung zur HLA-Genetik schlug die GfH jedoch vor, statt eines Mandatsträgers der GfH einen ausgewiesenen Immungenetiker der Deutschen Gesellschaft für Immungenetik (DGI) einzubinden.

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patient*innen

Direkte Mitarbeit von mehreren Vertretern (S. Baas, E. Duba, S. Beisel) der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft e. V. (DZG).

Insgesamt wurden 6 Arbeitsgruppen (AGs) gebildet, die jeweils von 1 bis 2 Leiter*innen geleitet wurden (► **Tab. 1**). In den AGs wurden universitäre und nichtuniversitäre Ärzt*innen, Klinikärzt*innen und niedergelassene Ärzt*innen in einem ausgewogenen Verhältnis eingesetzt. In den AGs haben neben Gastroenterolog*innen, Pädiater*innen, Patholog*innen, Ernährungsmediziner*innen/Ernährungstherapeut*innen, Allergolog*innen, Immunolog*innen und Humangenetiker*innen mitgearbeitet.

¹ Unter Ernährungstherapeut*innen werden im Rahmen der Leitlinie Diätassistent*innen und entsprechend qualifizierte Ernährungswissenschaftler*innen/Oecotropholog*innen oder Abgänger*innen vergleichbarer Studiengänge verstanden.

► **Tab. 1** Mitglieder der Leitliniengruppe.

AG 1: Klinisches Bild der Zöliakie, der Weizenallergie und der Nicht-Zöliakie-Nicht-Weizenallergie-Weizensensitivität	AG-Leitung	M. W. Laaß, Dresden (GPGE, DGKJ)
	AG-Mitglieder	J. Felber, Rosenheim (DGVS) W. Holtmeier, Köln (DGVS)
AG 2: Diagnostik der Zöliakie – Serologie und Genetik	AG-Leitung	S. Koletzko, München (GPGE, DGKJ)
	AG-Mitglieder	S. Baas, Stuttgart (DZG) N. Lachmann, Berlin (DGI) E. Roeb, Gießen (DGVS)
AG 3: Diagnostik der Zöliakie – Endoskopie und Pathologie	AG-Leitung	H. Bläker, Leipzig (DGP/BDP)
	AG-Mitglieder	D. Aust, Dresden (DGP/BDP) C. Loddenkemper, Berlin (DGP/BDP) G. Moog, Kassel (DGVS) T. Rath, Erlangen (DGVS)
AG 4: Therapie der Zöliakie	AG-Leitung	K. Scherf, Karlsruhe (Expertin)
	AG-Mitglieder	J. de Laffolie, Gießen (GPGE) E. Duba, Stuttgart (DZG) H. Török, München (Expertin) Y. Zopf, Erlangen (DGEM)
AG 5: Refraktäre Zöliakie, ulzerierende Jejunitis und Enteropathie-assoziiertes T-Zelllymphom (EATL)	AG-Leitung	W. Fischbach, Aschaffenburg (DGVS, DGIM)
	AG-Mitglieder	M. Schumann, Berlin (DGVS) J. Stein, Frankfurt (DGVS)
AG 6: Weizenallergie und Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität	AG-Leitung	I. Reese, München (DGAKI) D. Schuppan, Mainz (DGVS)
	AG-Mitglieder	S. Beisel, Stuttgart (DZG) L. Lange, Bonn (GPA) D. Rubin, Berlin (DGEM)
Koordinierende		J. Felber, Rosenheim (DGVS) M. Schumann, Berlin (DGVS)

2. Methodologisches Vorgehen

Grundlagen der Methodik

Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde individuell in den einzelnen Arbeitsgruppen durchgeführt. Die Details zur Suche und Auswahl sind unter 2.2 Literaturrecherche dargestellt.

Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Stärke der Empfehlung ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in ► **Tab. 2**. Die Konsensusstärke wurde gemäß ► **Tab. 3** festgelegt.

Empfehlungen, die unverändert aus der letzten Leitlinie übernommen wurden, wurden mit „geprüft 2021“ gekennzeichnet. Die mit „modifiziert 2021“ gekennzeichneten Empfehlungen wurden im Vergleich zur vorherigen Version von 2014 modifiziert.

Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines for-

malen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

Klug Entscheiden

Empfehlungen, die mit „Klug entscheiden“ gekennzeichnet sind, wurden für die „Klug entscheiden“-Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin ausgewählt. Diese Empfehlungen sollen als konkrete Hilfestellung bei der Indikationsstellung zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen dienen, um eine Unter- bzw. Überversorgung zu vermeiden. Weitere Informationen finden Sie unter <https://www.klug-entscheiden.com/>.

3. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Die vollständige Leitlinie wurde von allen beteiligten Fachgesellschaften begutachtet und konsentiert und stand als Konsultationsfassung für 4 Wochen (01. Oktober bis 31. Oktober 2021) für die Fachöffentlichkeit zur Kommentierung auf der DGVS Website zur Verfügung. Über den DGVS Newsletter wurde um Kommentierung gebeten. Alle Änderungsvorschläge sind im Leitlinienreport dargestellt.

► **Tab. 2** Schema zur Graduierung von Empfehlungen.

Beschreibung	Syntax
starke Empfehlung	soll
Empfehlung	sollte
offen	kann

Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte redaktionell unabhängig. Die DGVS finanzierte die Nutzung des Leitlinienportals, das Kickoff-Treffen einschließlich der Reisekosten und die Online-Konsensuskonferenz. Eine finanzielle Beteiligung Dritter erfolgte nicht. Mandatsträger*innen und Expert*innen arbeiteten ausschließlich ehrenamtlich.

Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Einklang mit dem AWMF-Regelwerk zum Umgang mit Interessenkonflikten gaben alle Teilnehmenden ihre Erklärungen auf dem entsprechenden AWMF-Formular (Formblatt 2018) ab. Die Interessenkonflikte wurden von den Koordinierenden der Leitlinie und von Frau Blödt (AWMF) gesichtet, gemäß den AWMF-Kriterien als gering, moderat oder hoch bezüglich der individuellen Empfehlung kategorisiert. Der Vorschlag zum Management wurde zu Beginn der Konsensuskonferenz mit allen beteiligten Experten diskutiert, konsentiert und umgesetzt.

Hohe Interessenkonflikte mit Bezug zur Leitlinie bestanden bei keinem der Teilnehmenden. Als moderat wurden nachfolgende Interessenkonflikte eingestuft, in diesem Fall wurden Doppelabstimmungen durchgeführt:

- Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (*advisory board*)
- Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien: finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz): Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft → lagen bei keinem der Teilnehmenden vor

Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit und bezahlte Autoren-/oder Ko-Autorenschaft wurden als geringe Interessenkonflikte gewertet.

Die Beeinflussung durch Interessenkonflikte wurde weiter auch durch die formale zweistufige Konsensbildung und durch die Erstellung der interdisziplinären Arbeitsgruppen reduziert.

► **Tab. 3** Einteilung der Konsensstärke.

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	> 95
Konsens	> 75–95
Mehrheitliche Zustimmung	> 50–75
Kein Konsens	< 50

Die Interessenerklärungen aller Expert*innen sind im Leitlinienreport aufgeführt.

4. Verbreitung und Implementierung

Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird neben der Zeitschrift für Gastroenterologie bei AMBOSS und auf den Homepages der DGVS (www.dgvs.de) und der AWMF (www.awmf.de) veröffentlicht.

Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeit beträgt 5 Jahre (31. Oktober 2026). Die Überarbeitung wird durch den Leitlinienbeauftragten der DGVS initiiert werden. Eine noch festzulegende Steuergruppe der Leitlinie wird jährlich den Aktualisierungsbedarf der Leitlinie prüfen. Als Ansprechpartner steht Ihnen Frau Lorenz (leitlinien@dgvs.de) von der DGVS Geschäftsstelle zur Verfügung.

Redaktioneller Hinweis

Partizipative Entscheidungsfindung

Alle Empfehlungen der Leitlinie sollen Ärzt*innen und Patient*innen sowie ggf. deren Angehörige darin unterstützen, gemeinsame Entscheidungen zu treffen und umzusetzen.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten oder eine Spezialistin zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der DGVS mitgeteilt werden. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der DGVS unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Kapitel 1: Klinisches Bild der Zöliakie

STATEMENT 1.1: KLINIK DER ZÖLIAKIE (NEU 2021)

Die Zöliakie kann sich sowohl mit mannigfaltigen gastrointestinalen als auch extraintestinalen klinischen Symptomen und Zeichen in jedem Lebensalter manifestieren oder auch ganz symptomlos bleiben. Es gibt kein klinisches Bild (z. B. Adipositas, Obstipation etc.), das per se eine Zöliakie ausschließt.

Daher sollte eine Zöliakie bei einer Vielzahl von Symptomen, Erkrankungen und Befunden erwogen werden. (siehe ► **Tab. 1.1–1.3**).
[starker Konsens]

EMPFEHLUNG 1.2: DIAGNOSTIK BEI PERSONEN MIT ERHÖHTEM RISIKO (NEU 2021)

Personen mit einem erhöhten Risiko für eine Zöliakie (siehe ► **Tab. 1.3**) soll eine Diagnostik/Antikörperbestimmung (entsprechend der Empfehlungen im Kapitel 2: Diagnostik: Serologie und Genetik) angeboten werden.
[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Die Zöliakie, oder auch glutensensitive Enteropathie, kann sich mit einer hohen Variabilität an intestinalen und extra-intestinalen Symptomen und Zeichen in jedem Lebensalter manifestieren oder auch gänzlich ohne Symptome bleiben (siehe ► **Tab. 1.1, 1.2**) [4, 5]. Man nennt die Zöliakie daher auch das „Chamäleon der Gastroenterologie“. Die als klassisch beschriebenen Symptome treten

► **Tab. 1.1** Bei folgenden chronischen (≥ 4 Wochen anhaltenden) Symptomen soll/sollte/kann differenzialdiagnostisch eine Zöliakie erwogen und eine Diagnostik (siehe Kapitel 2: Diagnostik: Serologie und Genetik und Kapitel 3: Diagnostik: Endoskopie und Pathologie) veranlasst werden.

Gastrointestinale Symptome		Konsens in %	Konsens
▪ Chronische Diarrhö	soll	100	starker Konsens
▪ Chronische Obstipation	sollte	95,5	starker Konsens
▪ Erbrechen mit/ohne Übelkeit	sollte	100	starker Konsens
▪ Postprandiales Völlegefühl	sollte	100	starker Konsens
▪ Gedeihstörung	soll	100	starker Konsens
▪ Flatulenz	sollte	100	starker Konsens
▪ Geblähtes Abdomen	soll	95,7	starker Konsens
▪ Chronische abdominale Beschwerden/Schmerzen	soll	95,7	starker Konsens
▪ Chronisch-rezidivierende orale Aphten	sollte	95,7	starker Konsens
Extraintestinale Symptome			
▪ Chronische Erschöpfung/Müdigkeit	sollte	100	starker Konsens
▪ Unklarer Gewichtsverlust	soll	100	starker Konsens
▪ Kleinwuchs oder verminderte Wachstumsgeschwindigkeit	soll	100	starker Konsens
▪ Verspätete Pubertätsentwicklung (Pubertas tarda)	soll	100	starker Konsens
▪ Muskelschwäche	sollte	95,7	starker Konsens
▪ Myalgie	sollte	95,7	starker Konsens
▪ Arthralgien	sollte	100	starker Konsens
▪ Leistungsknick	sollte	95,5	starker Konsens
▪ Nachtblindheit	sollte	100	starker Konsens
▪ Kopfschmerzen	kann	100	starker Konsens
▪ Ataxie	sollte	100	starker Konsens

► **Tab. 1.2** Bei folgenden, anders nicht erklärten Erkrankungen bzw. Laborbefunden soll/sollte/kann differenzialdiagnostisch eine Zöliakie erwogen und eine Diagnostik (siehe Kapitel 2: Diagnostik: Serologie und Genetik und Kapitel 3: Diagnostik: Endoskopie und Pathologie) veranlasst werden.

Gastroenterologie		Konsens in %	Konsens
▪ Reizdarmsyndrom	soll	100	starker Konsens
▪ Chronische Pankreatitis/Pankreasinsuffizienz	sollte	100	starker Konsens
▪ Helicobacter-pylori-negative lymphozytäre Gastritis	sollte	100	starker Konsens
▪ Laktoseintoleranz	sollte	95	starker Konsens
▪ Steatosis hepatis	sollte	100	starker Konsens
▪ Unklare Transaminasenerhöhung	soll	100	starker Konsens
▪ Mikroskopische Kolitis	soll	100	starker Konsens
Hämatologie			
▪ Anämie	soll	100	starker Konsens
Knochenstoffwechsel/ Zahnheilkunde			
▪ Zahnschmelzdefekte	sollte	100	starker Konsens
▪ Osteoporose/Osteomalazie/Osteopenie	soll	95,7	starker Konsens
▪ Wiederholte Frakturen (ohne adäquates Trauma)	soll	95,7	starker Konsens
Kardiologie			
▪ Perikarderguss	sollte	95,7	starker Konsens
▪ Myokarditis	sollte	95,7	starker Konsens
▪ Kardiomyopathie	sollte	95,7	starker Konsens
Rheumatologie			
▪ Gelenkbeschwerden	sollte	100	starker Konsens
▪ Unklare Arthritis	sollte	100	starker Konsens
Pulmologie			
▪ Pulmonale Häm siderose (Lane-Hamilton-Syndrom)	soll	95,2	starker Konsens
Dermatologie			
▪ Chronische papulopustulöse Hautveränderungen	sollte	95,7	starker Konsens
▪ Chronische Urtikaria	kann	100	starker Konsens
▪ Psoriasis	sollte	100	starker Konsens
▪ Alopezia areata	sollte	100	starker Konsens
▪ Vitiligo	sollte	100	starker Konsens
Gynäkologie			
▪ Unerfüllter Kinderwunsch (bei Frauen und Männern)	sollte	95,7	starker Konsens
▪ Verspätete Menarche/ Sekundäre Amenorrhö	sollte	95,7	starker Konsens
▪ Frühe Menopause	sollte	100	starker Konsens
▪ Wiederholte Fehlgeburten	sollte	95,7	starker Konsens
Nephrologie			
▪ IgA-Nephropathie	sollte	100	starker Konsens
Neurologie, Psychiatrie			
▪ Chronisches Müdigkeitssyndrom	sollte	95,7	starker Konsens
▪ Affektive Störungen/Psychosen	sollte	100	starker Konsens
▪ Epilepsie	sollte	95,2	starker Konsens
▪ Depression	sollte	100	starker Konsens
▪ Migräne	sollte	100	starker Konsens
▪ Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung	sollte	100	starker Konsens

► **Tab. 1.2** (Fortsetzung)

Gastroenterologie		Konsens in %	Konsens
▪ Periphere Neuropathie/Polyneuropathie	sollte	100	starker Konsens
▪ Autismus	sollte	95,5	starker Konsens
▪ Essstörungen	soll	100	starker Konsens
Immunologie			
▪ (funktioneller) Hyposplenismus, funktionelle Asplenie	sollte	95,5	starker Konsens
▪ Lymphoproliferative Erkrankungen	sollte	100	starker Konsens
▪ Unzureichende Impfantwort (z. B. Hepatitis B Impfung)	sollte	100	starker Konsens
Mangel an folgenden Vitaminen, Spurenelementen, Eiweißen			
▪ Eisen	soll	100	starker Konsens
▪ Kalzium	soll	95,7	starker Konsens
▪ Zink	soll	100	starker Konsens
▪ Kupfer	soll	100	starker Konsens
▪ Eiweiß (Hypoproteinämie)	soll	100	starker Konsens
▪ Albumin	soll	100	starker Konsens
▪ Vitamin B6	sollte	100	starker Konsens
▪ Vitamin B9 (Folsäure)	soll	100	starker Konsens
▪ Vitamin B12	soll	100	starker Konsens

vor allem im frühen Kindesalter, aber insgesamt nur bei einer Minderheit der Patient*innen auf [6]. Aufgrund der unterschiedlichen Erscheinungsbilder wird die Diagnose einer Zöliakie häufig spät oder gar nicht gestellt. Aus diesem Grund sollte die Schwelle für eine Diagnostik, die primär in einer serologischen Diagnostik besteht (siehe Kapitel 2: Diagnostik: Serologie und Genetik), niedrig sein. Eine vollständige Aufzählung der mit der Zöliakie beschriebenen Symptome, Assoziationen und Zeichen ist kaum möglich. Es gibt daher kein Leitsymptom, das dem/der behandelnden Arzt/Ärztin nahelegt, an eine Zöliakie zu denken. Vielmehr sind primär die differenzialdiagnostischen Überlegungen breit zu führen und somit soll relativ häufig eine Zöliakie erwogen werden. Das wichtigste ist, an die Zöliakie als eine mögliche Ursache überhaupt zu denken (siehe ► **Tab. 1.1–1.3**).

Aktuelle Leitlinien zum Reizdarmsyndrom und zur funktionellen Diarrhö empfehlen eine serologische Zöliakie-Diagnostik [7]. Wenn auch einzelne Untersuchungen für Patient*innen mit Reizdarmsyndrom (RDS) kein erhöhtes Risiko für eine Zöliakie aufweisen [8], zeigt eine Metaanalyse bei Personen mit RDS-Symptomen ein insgesamt etwa 4-fach erhöhtes Risiko für eine Zöliakie [9]. Auch weisen Zöliakie-Betroffene vor Diagnosestellung ein signifikant höheres Risiko auf, die Diagnose „Reizdarmsyndrom“ bzw. RDS-spezifische Untersuchungen zu erhalten [10]. Ein Screening von RDS-Patient*innen auf Zöliakie ist unter Kosten-Nutzen-Aspekten sinnvoll [11]. Eine epidemiologische Studie weist bei Personen mit mikroskopischer Kolitis in ca. 5 % der Fälle auf eine begleitende Zöliakie hin [12].

Die Zöliakie wird häufig mit Gewichtsverlust bzw. Untergewicht assoziiert. Systematische Studien belegen jedoch, dass bei Diagnosestellung 28 % der Patient*innen übergewichtig und 11 %

sogar adipös sind [13], d. h. Übergewicht und eine Adipositas schließen eine Zöliakie nicht aus.

Eine Vielzahl an extraintestinalen Manifestationen, die fast jedes Organ betreffen können, wurden als mit der Zöliakie assoziiert beschrieben [14, 15]. Diese extraintestinalen Manifestationen treten bei Kindern (60 %) und Erwachsenen (62 %) etwa gleich häufig auf [14].

Der Zusammenhang zwischen einer Infertilität bei Frauen und einer unerkannten Zöliakie wird kontrovers diskutiert. Es gibt eine Reihe an Studien (meist Fall-Kontroll-Studien) und Metaanalysen, die einen klaren Zusammenhang zwischen einer eingeschränkten Fertilität und einer unerkannten Zöliakie bei Frauen gezeigt haben [16–18]. Bei den Studien, die keinen Zusammenhang zwischen Infertilität und Zöliakie fanden, handelt es sich meist um Populationsstudien, bei denen es nicht möglich war, die Diagnosen bei den einzelnen Teilnehmern zu validieren [19–21]. Bei Frauen, vor allem mit unbehandelter Zöliakie, ist eine erhöhte Rate geburts-hilflicher Komplikationen beschrieben: intrauterine Wachstums-retardierung, Todgeburt, erniedrigtes Geburtsgewicht, Frühge-burtlichkeit [22, 23]. Es gibt gute Hinweise, dass sich unter einer Therapie, d. h. einer glutenfreien Diät, die Fertilität verbessert und sich Risiken für die Schwangerschaftskomplikationen reduzie-ren [24, 25].

Eine große aktuelle Populationsstudie aus Dänemark mit 6319 Patientinnen mit bekannter Zöliakie (und damit annehmbar unter einer glutenfreien Diät) und einer Vergleichspopulation von 63 166 Frauen ohne Zöliakie fand keinen Unterschied in der Rate an Schwangerschaften und Geburten und in der Häufigkeit von Totgeburten und anderen Schwangerschaftskomplikationen. Interessanterweise aber hatten die Frauen mit Zöliakie, bevor diese

► **Tab. 1.3** Genetische Syndrome, Autoimmunerkrankungen und Konstellationen mit einem erhöhten Risiko für eine Zöliakie. Die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Konstellation		Konsens in %	Konsens
▪ Diagnosestellung einer Zöliakie bei Verwandten 1. Grades	soll	100	starker Konsens
▪ Diagnosestellung einer Zöliakie bei Verwandten 2. Grades	kann	100	starker Konsens
Genetische Syndrome			
▪ Down-Syndrom	soll	100	starker Konsens
▪ Turner-Syndrom	soll	100	starker Konsens
▪ Williams-Beuren-Syndrom	soll	100	starker Konsens
▪ IgA-Mangel	soll	100	starker Konsens
Autoimmunerkrankungen			
▪ Diabetes mellitus Typ 1	soll	100	starker Konsens
▪ Autoimmunhepatitis	sollte	100	starker Konsens
▪ Primär biliäre Zirrhose (PBC)/primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	sollte	95,7	starker Konsens
▪ Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow)	soll	100	starker Konsens
▪ Addison-Syndrom	sollte	100	starker Konsens
▪ Kollagenosen (Sjögren-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes)	sollte	100	starker Konsens
▪ Rheumatoide Arthritis	sollte	100	starker Konsens

erkannt wurde, eine niedrigere Schwangerschaftsrate und vermehrt Schwangerschaftskomplikationen wie Spontanaborte oder Totgeburten [26].

Zusammenfassend ist es gerechtfertigt, bei Frauen mit einer anderweitig unerklärten Infertilität, mit wiederholten Fehl- oder Totgeburten oder einer intrauterinen Wachstumsretardierung ihres Kindes auch bei Abwesenheit gastrointestinaler Symptome, eine serologische Diagnostik auf Zöliakie durchzuführen [27]. Bei Männern mit Zöliakie wurde u. a. eine verminderte Spermienqualität als Ursache für eine herabgesetzte Fertilität vermutet. Allerdings konnte in Studien weder eine erhöhte Infertilitätsrate noch ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen bei einer Zöliakie des Vaters gefunden werden [28, 29].

Es gibt eine Reihe an Komorbiditäten, die gehäuft bei einer Zöliakie auftreten bzw. aufgrund derer Untersuchungen zum Nachweis oder Ausschluss einer Zöliakie durchgeführt bzw. erwogen werden sollen (siehe ► **Tab. 1.2, 1.3**). Auch bei einer Reihe von genetischen Syndromen (Trisomie 21, Turner-Syndrom u. a.) ist die Prävalenz einer Zöliakie deutlich erhöht ([30–32].

Bei vielen Autoimmunerkrankungen wie dem Diabetes mellitus Typ 1, der Autoimmunthyreoiditis oder dem Morbus Addison ist das Risiko für eine Zöliakie signifikant erhöht [33]. Umgekehrt finden sich Autoimmunerkrankungen bei 35 % der Patient*innen mit Zöliakie [34]. Assoziationen sind auch zur rheumatoiden Arthritis und Kollagenosen, wie dem Sjögren-Syndrom, beschrieben ([35]. Klinisch ist vor allem die Assoziation zwischen der Zöliakie und dem Diabetes mellitus Typ 1 bedeutsam. In einem systematischen Review von 2015 wurde eine histologisch gesicherte Zöliakie in 1,6 % bis 9,7 % (gepoolt 5,1 %) der Personen mit Typ-1-Diabetes mellitus gefunden [36]. Die Zöliakie wird überwiegend erst nach der Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 diagnostiziert [37].

Ob mit einer frühzeitigen Diagnose und Therapie der Zöliakie das Auftreten oder ein schwerer Verlauf der Autoimmunerkrankung, z. B. des Diabetes mellitus Typ 1, verhindert werden kann, ist noch nicht abschließend geklärt.

Zur Assoziation der Zöliakie mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) [38], dem kolorektalen Karzinom [39], dem Fibromyalgiesyndrom [40], dem nicht insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ 2 und dem metabolischen Syndrom [41] sind kontroverse Ergebnisse publiziert worden.

Eine Assoziation der Zöliakie mit einem Asthma bronchiale bzw. ein erhöhtes Risiko für eine Zöliakie bei Patient*innen mit Asthma bronchiale ist mehrfach beschrieben worden [42–44].

Neben der Dermatitis herpetiformis Duhring, der Hautmanifestation der Zöliakie, sind weitere mit der Zöliakie assoziierte Dermatosen beschrieben: Urtikaria, atopische Dermatitis, Psoriasis, aphthöse Stomatitis, Alopecia areata, Vitiligo, Rosazea [45].

Klinisch bedeutsam sind Störungen des Knochenstoffwechsels bei der Zöliakie, die sich als Osteoporose, Osteopenie oder bei Kindern auch als Rachitis zeigen können [46]. Mehr als 50 % der unbehandelten Zöliakiepatient*innen haben eine verminderte Knochendichte [47]. Für eine Vielzahl an Vitaminen und Spurenelementen ist ein Mangel als Folge bei einer Zöliakie beschrieben (siehe ► **Tab. 1.2**) [48, 49].

Die Assoziation von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen mit der Zöliakie ist lange bekannt [50]. Das Risiko für das Auftreten von Depressionen und Angststörungen ist bei Erwachsenen mit Zöliakie erhöht [52, 52]. Aber auch bei Kindern mit Zöliakie, vor allem für die Zeit vor der Diagnosestellung, ist das Risiko für eine Vielzahl psychiatrischer Erkrankungen wie Affektstörungen, Essstörungen, Autismus und Hyperaktivitäts-

Aufmerksamkeitsstörungen erhöht [53, 54]. Eine Prävalenzstudie beschreibt für Zöliakie-Betroffene ein 3,8-fach erhöhtes Risiko (95 %-Konfidenzintervall: 1,8–8,1) an einer Migräne zu erkranken [55]. Bei Kopfschmerzpatient*innen findet sich häufiger eine Zöliakie und umgekehrt haben Zöliakie-Betroffene häufiger Kopfschmerzen [56]. Eine große epidemiologische Studie, unter Einbeziehung von fast 29 000 Zöliakiepatient*innen und 143 000 Kontrollen, beschreibt ein 1,4-fach erhöhtes Risiko für die Manifestation einer Epilepsie [57]. Andere neurologische Störungen mit einer erhöhten Prävalenz bei der Zöliakie, die sich unter einer glutenfreien Diät (GFD) verbessern können, sind: Müdigkeit und Erschöpfung, eine periphere Neuropathie, Nystagmus, die Gluten-Ataxie und andere Gangunsicherheiten [58, 59].

Sehr selten kann sich eine unbehandelte Zöliakie als akute lebensbedrohliche Erkrankung, als sogenannte Zöliakie-Krise (engl. *coeliac crisis*) präsentieren, die eine intensivmedizinische Behandlung erfordert [60, 61]. Diese geht mit einer massiven Diarrhö, einem Eiweißmangel, Elektrolytentgleisungen (v. a. Hypokaliämien), einer Hypotension, Muskelschwäche und anderen Symptomen und Zeichen einher. Überwiegend sind Kinder betroffen, selten auch Erwachsene [62]. Bei der Behandlung der Zöliakie-Krise sollte die Gefahr eines Refeeding-Syndroms beachtet werden [63].

Die Leber kann bei der Zöliakie vielfältig betroffen sein [64]. Das Spektrum reicht von einer milden Transaminasenerhöhung, einer Fettleber bis zur akuten oder chronischen Hepatitis mit Zirrhose. Selten kann eine Zöliakie auch zu einem Leberversagen führen [65]. In einzelnen Fällen konnte durch eine GFD sogar eine Lebertransplantation vermieden werden. Eine Assoziation der Zöliakie besteht zur Autoimmunhepatitis, zur primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) und zur primär biliären Zirrhose (PBC) [66]. Erhöhte Transaminasen finden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei etwa der Hälfte der Patient*innen [64, 67]. Nach Einleitung einer GFD kommt es überwiegend zu einer Normalisierung der Transaminasen; nach einer neueren Arbeit sind die Transaminasen bei 80 % der Betroffenen nach 1,5 Jahren normalisiert [67]. Vor diesem Hintergrund sollte in der differenzialdiagnostischen Abklärung erhöhter Transaminasen unklarer Ursache eine Zöliakie-Diagnostik durchgeführt werden.

Der selektive IgA-Mangel ist mit einer Prävalenz von 1:500 in der Gesamtbevölkerung das häufigste Immundefektsyndrom in Deutschland. Bei Zöliakie-Betroffenen ist der selektive IgA-Mangel deutlich häufiger und tritt bei ca. 2 % bis 3 % auf [68]. Umgekehrt haben Personen mit nachgewiesenem IgA-Mangel auch ein erhöhtes Risiko für eine Zöliakie [69]. Wichtig ist, in diesem Fall in der Primärdiagnostik zusätzlich zu den IgA- die zöliakiespezifischen IgG-Antikörper zu untersuchen (siehe dazu serologische Diagnostik im Kapitel 2: Diagnostik: Serologie und Genetik). Auch sollten in diesem Fall infektiologische Ursachen einer Zottenatrophie (Lamblia, intestinale bakterielle Überwucherung u. a.) bedacht bzw. ausgeschlossen werden [70].

Verschiedene Studien beschreiben ein erhöhtes Risiko für maligne bzw. lymphoproliferative Erkrankungen bei Personen mit Zöliakie [71–74]. Insbesondere sind dies Malignome des oberen Gastrointestinaltraktes: das Enteropathie-assoziierte T-Zelllymphom (EATL), das Adenokarzinom des Dünndarms und das Ösophaguskarzinom [75]. Auch wenn das relative Risiko hoch ist, so

bleibt das absolute Risiko aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen doch gering. Dabei nimmt das Erkrankungsrisiko nach Diagnosestellung unter einer glutenfreien Diät über die Zeit ab [76, 77]. Diese Abnahme ist wahrscheinlich auf die glutenfreie Diät zurückzuführen. Das Lymphomrisiko bleibt allerdings höher als in der Normalbevölkerung [75]; insbesondere bei Personen, bei denen eine Persistenz der Zottenatrophie nachgewiesen wird (siehe auch Refraktäre Zöliakie im Kapitel 5: Refraktäre Zöliakie, ulzerative Jejunitis und Enteropathie-assoziiertes T-Zelllymphom) [78].

Kritisch angemerkt sei aber an dieser Stelle auch, dass die vielen Komorbiditäten und Assoziationen der Zöliakie bei konsequenter Berücksichtigung zum Screenen großer Bevölkerungsgruppen führen würde. Dieses ist gegenwärtig nicht umsetzbar und auch nicht sinnvoll, sodass eine intensivierte „Case-finding-Strategie“, wie sie von Catassi et al. beschrieben wurde, sinnvoll erscheint [79]. Trotzdem bleibt auch bei großzügiger Indikationsstellung für eine serologische Testung ein Teil der Zöliakie-Patient*innen unerkannt [80].

DEFINITION UND NOMENKLATUR 1.3: FORMEN DER ZÖLIAKIE (NEU 2021)

Die Zöliakie kann als klassische, symptomatische, subklinische, potenzielle oder refraktäre Zöliakie auftreten.

[starker Konsens]

Kommentar

Weil die klinischen Symptome der Zöliakie und der Schweregrad des Krankheitsbildes so variabel sein können, ist es nicht sinnvoll, von typischen oder atypischen Symptomen zu sprechen. Im klinischen Alltag und in der Literatur wird eine Vielzahl an verschiedenen Bezeichnungen für unterschiedliche Krankheitssituationen verwendet, die teilweise überlappend, teilweise auch widersprüchlich sind. Die Oslo-Klassifikation, die 2012 zur Vereinheitlichung der Nomenklatur vorgeschlagen wurde, unterscheidet folgende Formen der Zöliakie: klassisch, symptomatisch, subklinisch, potenziell und refraktär [81] (siehe ► **Tab. 1.4**).

Folgende Bezeichnungen sind entbehrlich und sollten im Sinne einer Vereinheitlichung der Nomenklatur nicht mehr verwendet werden: Silente, latente, atypische, asymptomatische oder oligosymptomatische Zöliakie, Sprue, einheimische Sprue.

Klassische Zöliakie

Zu den symptomatischen Zöliakieformen lassen sich die klassische (früher auch typische) als auch die nicht klassische Verlaufsförmigkeit (früher auch atypische) zählen.

Die klassische Form der Zöliakie manifestiert sich nach Einführung glutenhaltiger Kost meistens im frühen Kleinkindalter mit Symptomen und Zeichen der Malabsorption wie chronischen Durchfällen, voluminösen, z. T. fettglänzenden, übelriechenden Stühlen, Eiweißmangelödem und vor allem einer Gedeihstörung. Die volle Ausprägung des Krankheitsbildes beim Kleinkind, welches häufig immer noch mit der Zöliakie gleichgesetzt wird, umfasst ein aufgetriebenes Abdomen, voluminöse übelriechende dyspeptische Diarrhöen, Wachstumsretardierung, Muskelhypotrophie, Anorexie und eine Veränderung des Verhaltens, z. B. Wei-

► **Tab. 1.4** Formen der Zöliakie entsprechend der Oslo-Klassifikation. [starker Konsens]

Formen der Zöliakie	Klinik	Serologie, d. h. Zöliakiespezifische Antikörper (Anti-EmA, anti-TGA)	Genetik HLA-	Histologie
Klassisch	Zeichen der Malabsorption	Positiv	DQ2 / DQ8	Marsh 2 oder 3
Symptomatisch	Unspezifische gastrointestinale oder extraintestinale Symptome	Positiv	DQ2 / DQ8	Marsh 2 oder 3
Subklinisch	Ohne klinische Symptome, aber auffällige Laborwerte oder klinische Verbesserung unter Diät	Positiv	DQ2 / DQ8	Marsh 2 oder 3
Potenziell	Keine oder wenig spezifische Symptome oder Zeichen	Positiv	DQ2 / DQ8	Marsh 0 oder 1
Refraktär (bislang nur bei Erwachsenen beschrieben)	Zeichen der Malabsorption und Zottenatrophie trotz glutenfreier Diät über 12 Monate	Bei Erstdiagnose positiv, im Verlauf negativ oder positiv	DQ2 / DQ8	Marsh 3

HLA: humanes Leukozytenantigen.

nerlichkeit, und eine Eisenmangelanämie. Die Symptome beginnen meist zwischen dem 1. und 3. Lebensjahr. Diese klassische Form macht jedoch nur etwa 10 bis 20 % aller Fälle aus und ist umso seltener, je älter die Betroffenen bei Diagnosestellung sind. Ein erhöhtes Risiko für die klassische Form der Zöliakie besteht bei Personen, die homozygot für das HLA Allel DQB1*02 sind [82].

Symptomatische Zöliakie

Heute hat sich das Erscheinungsbild der Zöliakie so verändert, dass diese klassische Form nicht mehr die häufigste Form ist. Wir empfehlen, hierfür den Begriff symptomatische Zöliakie zu verwenden (statt des früher verwendeten Begriffes atypische Zöliakie). Die meisten Betroffenen mit symptomatischer Zöliakie leiden unter unspezifischen gastrointestinalen Beschwerden, wie chronischer Obstipation, Blähungen, ausladendem Abdomen und Bauchschmerzen, Dyspepsie oder Wechsel der Stuhlgewohnheiten. Auch Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Leistungsminderung, Depressionen oder eine Obstipation können Symptome sein (siehe ► **Tab. 1.1**). Manchmal sind diese Symptome sehr dezent, sodass der falsche Begriff der asymptomatischen Zöliakie verwendet wird. Als Folge der Malabsorption können ein Mangel an Eisen (mit mikrozytärer Anämie), Eiweißen, Vitaminen und Spurenelementen auftreten (siehe ► **Tab. 1.2**).

Subklinische Zöliakie

Eine subklinische Zöliakie liegt vor, wenn Betroffene mit zöliakiespezifischer Serologie und typischen Veränderungen in den Dünndarmbiopsien (histologisch Marsh 2 oder 3, siehe Kapitel 3: Diagnostik: Endoskopie und Pathologie) auch bei sorgfältiger Anamneseerhebung keine Symptome berichten. Es können jedoch auffällige Laborbefunde vorliegen (z. B. Eisenmangelanämie oder erhöhte Transaminasen) oder sich radiologisch Zeichen einer Osteoporose oder Osteopenie zeigen. Nach Einleitung einer GFD sind oft keine positiven Effekte zu beobachten. Gelegentlich beobachten Betroffene nach Beginn einer Diät jedoch klinische Veränderungen, wie eine Verbesserung ihrer Leistungs- oder Konzentrationsfähigkeit, ohne dass ihnen zuvor Defi-

zite bewusst waren. Früher wurde für diese Situation auch der Begriff *silente Zöliakie* gebraucht; dieser erscheint entbehrlich und die Bezeichnung *subklinische Form* ist zu bevorzugen. Personen mit subklinischer (früher asymptomatischer) Zöliakie werden meist durch ein Screening, z. B. bei der Testung Verwandter ersten Grades oder bei gezielter Suche nach möglichen Ursachen von Komorbiditäten (siehe ► **Tab. 1.2, 1.3**) identifiziert. Verschiedene Studien haben bei Personen mit subklinischer Zöliakie eine verminderte Lebensqualität oder andere geringe Symptome, insbesondere extraintestinale Manifestationen (z. B. Fatigue-Syndrome) nachgewiesen [83]. Diese können sich nach Einleitung einer glutenfreien Diät bessern. Andere Studien zur Lebensqualität von Personen mit subklinischer (früher: asymptomatischer) Zöliakie weisen diese Einschränkungen nicht nach, was die Empfehlung zur Durchführung bzw. Akzeptanz einer glutenfreien Diät erschwert [84–88]. Im klinischen Alltag ist es oft nicht möglich zwischen Patient*innen zu unterscheiden, die gar keine Symptome und normale Laborwerte aufweisen und solchen, die bei sehr sorgfältiger Untersuchung bzw. Erhebung spezieller Laborwerte Auffälligkeiten zeigen oder nach Einleitung einer GFD eine subjektive Verbesserung ihrer Gesamtsituation verspüren.

Potenzielle Zöliakie

Eine potenzielle (früher auch latente) Zöliakie liegt vor, wenn die zöliakiespezifischen Antikörper (siehe Kapitel 2: Diagnostik: Serologie und Genetik) positiv sind, aber die Histologie der Dünndarmmukosa keine Zottenatrophie oder Kryptenhyperplasie zeigt (entweder Marsh 0 oder Marsh 1). Eine Fehlbeurteilung der Histologie, z. B. durch eine falsche Orientierung des Biopsates, sollte ausgeschlossen und dieses bei Bedarf neu geschnitten werden. Ggf. muss ein Referenzpathologe hinzugezogen werden (siehe Pathologie, Kapitel 3: Diagnostik: Endoskopie und Pathologie). Da sich im Verlauf noch eine gesicherte Zöliakie entwickeln kann, benötigen diese Patient*innen regelmäßige serologische und ggf. histologische Verlaufskontrollen (siehe Therapie, Kapitel 4: Therapie). Es gibt aber auch Patient*innen mit einer transienten Erhö-

hung zöliakiespezifischer Antikörper, die nach Monaten oder Jahren der Nachkontrolle negativ werden [89, 90].

Refraktäre Zöliakie

Eine refraktäre Zöliakie liegt vor, wenn trotz strikter glutenfreier Diät über 12 Monate, Zeichen der Malabsorption mit zumeist schweren intestinalen Symptomen und einer Persistenz der Zottenatrophie nachweisbar sind [91, 92]. Zur genauen Charakterisierung und Beschreibung des Krankheitsbilds wird auf Kapitel 5: Refraktäre Zöliakie, ulzerative Jejunitis und Enteropathie-assoziiertes T-Zelllymphom (Refraktäre Zöliakie) verwiesen.

Im Kindesalter kommt die refraktäre Zöliakie praktisch nicht vor. Ursache eines fehlenden Ansprechens auf die glutenfreie Diät sind meist unbewusste Diätfehler. Je nach Ausprägung der Zottenatrophie kann es manchmal 2 oder 3 Jahre dauern, bis sich die Dünndarmschleimhaut vollständig normalisiert hat. Andere Ursachen einer Zottenatrophie (Immundefekte, Langerhans-Zell-Histiozytose, Autoimmunenteropathie, Lamblia, Kuhmilchproteinintoleranz) sollten bedacht und ggf. ausgeschlossen werden.

DEFINITION UND EMPFEHLUNG 1.4: DERMATITIS HERPETIFORMIS DUHRING (MODIFIZIERT 2021)

Die Dermatitis herpetiformis Duhring ist eine Sonderform der Zöliakie mit vorrangiger Manifestation an der Haut. Betroffenen Personen soll eine gastroenterologische Diagnostik und Beratung angeboten werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Die Dermatitis herpetiformis Duhring (auch Morbus Duhring) ist eine chronische Autoimmundermatose mit subepidermaler Blasenbildung. Die Erkrankung bietet ein vielfältiges Bild mit herpesähnlich gruppierten Bläschen, Rötungen, Ekzemen und Quaddeln. Die Patient*innen leiden häufig unter starkem, brennendem Juckreiz. Prädispositionsstellen an der Haut sind die Streckseiten der Extremitäten (Ellenbogen und Knie), aber auch die Kopfhaut, die Stirn, Schultern, Gesäß und der obere Brustbereich. Männer sind, anders als sonst bei der Zöliakie, rund 1,5-mal häufiger betroffen als Frauen. Die Erkrankung tritt v. a. im mittleren Lebensalter auf; einzelne Fälle im Kindesalter sind beschrieben [93]. Die Diagnose wird durch eine Hautbiopsie gestellt. Bei der Dermatitis herpetiformis Duhring kommt es, ebenso wie bei der Zöliakie, bei genetisch prädisponierten (d. h. HLA-DQ2 und/oder DQ8-positiven) Personen unter einer oralen Glutenexposition zu einer gegen die Gewebstransglutaminase-2 (tTG) gerichteten Antikörperproduktion. Zusätzlich entstehen aber Antikörper gegen die epidermale Transglutaminase (eTG oder auch TG-3), welches als das Hauptantigen der Dermatitis herpetiformis Duhring gilt [94–96]. Die Pathogenese der Erkrankung ist nur teilweise verstanden und wird kontrovers diskutiert [93]. Wichtig für die Hautveränderungen scheint die Ablagerung von Komplexen der epidermalen Transglutaminase (eTG) und gegen eTG gerichtetes IgA an der Basalmembran zu sein, die u. a. zu einer Aktivierung von Komplementfaktoren und zur Freisetzung leukozytärer Enzyme (u. a. von Elastasen) und schließlich zu einer Spalt-

und Blasenbildung führt [93]. Bei fast allen Patient*innen mit einer Dermatitis herpetiformis Duhring liegt eine – meist – subklinische Zöliakie als Primärerkrankung vor. Bei etwa 90 % der Patient*innen lassen sich Antikörper gegen die tTG und bei 95 % gegen die TG-3 im Serum nachweisen. Bei > 90 % finden sich auch histologische Veränderungen mit Zottenatrophie [97]. Zur Diagnostik und Therapie einer Malabsorption und anderer Mangelzustände und Komorbiditäten soll betroffenen Personen eine gastroenterologische Mitbetreuung angeboten werden. Eine Ernährungstherapie² mit dem Ziel einer GFD ist auch zur Behandlung der kutanen Primärläsionen sinnvoll. Unter einer GFD bessern sich oder verschwinden die Hauterscheinungen meistens, auch wenn dies 1 bis 2 Jahre dauern kann [98]. Für die Dermatitis herpetiformis Duhring gibt es auch eine medikamentöse Therapie mit Dapson (Diaminodiphenylsulfon), die schneller als die GFD zu einer Verbesserung der Hauterscheinungen führt (zu den Details der medikamentösen Therapie verweisen wir auf die dermatologische Fachliteratur [98]). Neben der Dermatitis herpetiformis Duhring ist bei Zöliakie-Betroffenen vor und nach Diagnosestellung das Risiko für die Entwicklung einer Psoriasis um den Faktor 1,7 erhöht [99]. Umgekehrt haben Patient*innen mit einer Psoriasis ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Zöliakie und sollten daher großzügig getestet werden, da ein Teil der Patient*innen auf eine GFD mit einer Verbesserung des Hautbefundes anspricht [100, 101].

Kapitel 2: Diagnostik: Serologie und Genetik

STATEMENT 2.1 GLUTENZUFUHR ALS VORAUSSETZUNG FÜR EINE ZUVERLÄSSIGE ZÖLIAKIE-DIAGNOSTIK (NEU 2021)

Voraussetzung für die Zuverlässigkeit der serologischen und histopathologischen Zöliakie-Diagnostik ist eine regelmäßige und ausreichende Zufuhr von Gluten.

[starker Konsens, Klug entscheiden in Kombination mit Empfehlung 2.8]

EMPFEHLUNG 2.2 GLUTENZUFUHR ALS VORAUSSETZUNG FÜR EINE ZUVERLÄSSIGE ZÖLIAKIE-DIAGNOSTIK (MODIFIZIERT 2021)

Bei V. a. Zöliakie soll vor Einleitung einer Diagnostik (Serologie, Endoskopie) die Glutenzufuhr in der Ernährung der Patient*innen anamnestisch erhoben und dokumentiert werden. Wurde eine glutenfreie oder glutenreduzierte Kost

- Ernährungstherapie verfolgt den Zweck, das identifizierte Ernährungsproblem unter Berücksichtigung der Bedürfnisse und der Lebenswelt des Nutzers zu lösen oder zu verbessern. Die individuelle Ernährungstherapie ist ein prozessgeleitetes Handeln z. B. gemäß dem German-Nutrition Care Process (G-NCP). Sie umfasst das Ernährungsassessment, Ernährungsdiagnose, Planung der Ernährungsintervention, Durchführung der Ernährungsintervention sowie Monitoring und Evaluation (und den Austausch mit dem behandelnden Team) (s. auch Begriffserklärung).

bereits begonnen, kann eine sichere Diagnose erst nach Glutenbelastung gestellt werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Wird die Zöliakie-Diagnose entsprechend den Leitlinien gestellt, ist eine Glutenbelastung zur Überprüfung der Diagnose nicht notwendig. Im Praxisalltag kommt es aber häufig vor, dass eine glutenfreie Diät vor Ausschluss oder Sicherung der Zöliakie begonnen wurde. Eine Ernährung, die frei oder arm an Weizen- oder glutenhaltigen Lebensmitteln ist, wird in Deutschland zunehmend in der Allgemeinbevölkerung angetroffen, ohne dass Weizen bzw. Gluten als Auslöser von Beschwerden oder Erkrankungen nachgewiesen wurden. Die Gründe für die Eliminationsdiät sind vielfältig, u. a. „Lifestyle“, verschiedene unspezifische Symptome und V. a. Weizensensitivität, V. a. Weizenallergie, Zöliakie, Reizdarm-Syndrom u. a.). Diese Eliminationsdiäten erfolgen z. T. auf Empfehlung von Ärzt*innen, Angehörigen anderer Heilberufe oder werden durch die Betroffenen selbst initiiert. Vor Durchführung der Serologie bzw. Endoskopie müssen Ärzt*innen durch gezielte Befragung sicherstellen und dokumentieren, dass Patient*innen bis zu der Untersuchung regelmäßig, d. h. an mindestens 1 bis 2 (ideal 3 bis 4) Mahlzeiten des Tages, ausreichend Gluten in Form von Brot, Backwaren oder Nudeln zu sich nehmen. Die Betroffenen sollten gezielt darauf hingewiesen werden, dass sie bis zum Abschluss der Diagnostik Gluten in der Nahrung nicht reduzieren oder vermeiden sollen, da die Testzuverlässigkeit sowohl der Serologie als auch der Biopsien verringert wird, d. h. Serologie und Biopsien (falsch) unauffällig sein können. Haben die Betroffenen bereits mit einer solchen Diät begonnen, sollen sie, sofern keine oder nur leichte unspezifische Symptome vor Beginn der glutenfreien Diät bestanden, vor der Blutabnahme für die Serologie bzw. vor einer geplanten Endoskopie eine normale Kost mit täglich ca. 10 g Gluten vorzugsweise für 3 Monate zu sich nehmen (je 100 g ungekochte Nudeln, Weißbrot oder helle Brötchen enthalten ca. 9 g, eine Scheibe Weizenbrot von 40 g enthält ca. 2,5 g Gluten) [102]. Treten unter einer täglichen Glutenzufuhr von ca. 10 g keine oder nur leichte Symptome auf, sollte tTG-IgA nach 3 Monaten bestimmt und bei Serokonversion biopsiert werden [103]. Bleibt die Serologie bei normalem Gesamt-IgA unter Normalkost negativ, ist eine Zöliakie unwahrscheinlich. Nur wenn anamnestisch der dringende Verdacht auf Zöliakie besteht, sollte die hohe Glutenzufuhr fortgeführt und bei Zunahme von Beschwerden oder – bei Symptombefreiheit – spätestens nach zweijähriger Glutenbelastung biopsiert werden, um eine Zöliakie sicher auszuschließen.

Bestanden anamnestisch vor Diätbeginn starke glutenabhängige Beschwerden, können zunächst Bestimmungen von tTG-IgA, Gesamt-IgA und HLA-DQ2 und HLA-DQ8 erfolgen. Wurde die GFD nur Wochen oder wenige Monate durchgeführt, kann tTG-IgA noch positiv sein und die Diagnose einer Zöliakie unterstützen. Die Diagnose soll natürlich auch in diesen Fällen nach Glutenbelastung biopsisch gesichert werden. Wurde die GFD wegen V. a. Zöliakie schon viele Monate oder Jahre durchgeführt und sind Gesamt-IgA normal und tTG-IgA Antikörper negativ bei positivem Nachweis von HLA

DQ2 und/oder DQ8, kann nur eine Glutenbelastung die Zöliakie sicher beweisen oder ausschließen. Die tägliche Glutenzufuhr kann dann schrittweise gesteigert werden, um eine schwere klinische Reaktion zu vermeiden. Aus Belastungsstudien bei Zöliakie-Patienten mit z. B. 3 g Gluten am Tag ist bekannt, dass eine große interindividuelle Variabilität bezüglich des Auftretens von Beschwerden und einer Zottenläsion mit Abnahme der Zotten/Kryptentiefe besteht [79, 104, 104]. Generell führt eine hohe Glutenzufuhr rascher zu einem Zottenschaden. Um rasch eine Diagnose zu erzwingen, sollte die Glutenzufuhr nach Verträglichkeit möglichst bis zu 10 g/Tag gesteigert und über 3 Monate fortgeführt werden. Verbiegen schwere Symptome eine so lange Glutenzufuhr, sind eine ÖGD mit Duodenalbiopsien und Blut (Bestimmung der tTG-IgA) auch zu einem früheren Zeitpunkt durchführbar.

EMPFEHLUNG 2.3 UNTERSUCHUNG VON RISIKOGRUPPEN (NEU 2021)

Wenn eine gluten- oder weizenfreie Diät aus anderen Gründen als einer gesicherten Zöliakie begonnen wird, soll vorher eine Zöliakie serologisch ausgeschlossen werden, insbesondere bei Personen mit Beschwerden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Angehörige von Heilberufen sollen allen Personen, die eine gluten- oder weizenfreie Diät (GFD) durchführen wollen, empfehlen, vor Diätbeginn eine Zöliakie ausschließen zu lassen (z. B. durch Bestimmung von Zöliakie-spezifischen Auto-Antikörpern und Gesamt-IgA) (s. Empfehlung 2.8 bis Empfehlung 2.10). Dieses Vorgehen ist bei Patient*innen mit Symptomen, z. B. bei Reizdarm-Syndrom, Hautsymptomen u. a. besonders wichtig, da die Betroffenen bei Besserung der Beschwerden durch die probatorische Eliminationsdiät eine Gluten-Belastung zur Sicherung oder zum Ausschluss einer Zöliakie häufig ablehnen. Im Falle von positiven Auto-Antikörpern muss die Diagnose Zöliakie entsprechend dieser Leitlinie gesichert werden, bevor eine GFD begonnen wird.

EMPFEHLUNG 2.4: VORGEHEN BEI VERDACHT AUF ZÖLIAKIE (NEU 2021)

Als ersten Schritt in der diagnostischen Abklärung einer Zöliakie bei Personen mit den in ► **Tab. 1.1–1.3** angegebenen intestinalen oder extraintestinalen Symptomen/klinischen Zeichen oder genetischen Risikokonstellationen sollte die Serologie unter glutenhaltiger Kost entsprechend der Empfehlung 2.8 bis Empfehlung 2.10 durchgeführt werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Ergibt sich aus den Befunden oder der Klinik die Indikation für eine obere Endoskopie (ÖGD), sollen die Ergebnisse der Zöliakie-Serologie der/m Endoskopiker*in und Pathologen*in vorab mitgeteilt werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

► **Tab. 2.1** Empfehlungsstärke für die Häufigkeit zur Untersuchung von tTG-IgA-Antikörpern bei verschiedenen Indikationen (Symptome, Alter bei Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe); AIE: Autoimmunerkrankung; SGA, small for gestational age. [starker Konsens]

Symptome oder Zeichen einer Zöliakie unter glutenhaltiger Kost		
Gastrointestinale Symptome (siehe Kapitel 1)	einmalig	soll
Extraintestinale Symptome/Zeichen (siehe Kapitel 1)	einmalig	sollte
Patient*innen ohne bisherige Serologie und duodenale Enteropathie (Marsh 1, 2 oder 3)	einmalig	soll
Infertilität, anamnestisch: Frühgeburt, Totgeburt, gehäufte Aborte, Kind mit SGA oder Spina bifida	einmalig	sollte
Genetisches Risiko ohne klinische Symptome mit unbekanntem HLA-Geno-/Phänotyp oder bekanntem HLA-Phänotyp DQ2 und/oder DQ8 (1° Familie, andere HLA-DR3-assoziierte AIE, Trisomie 21 oder andere chromosomale Erkrankung)		
Kinder > 1 bis < 7 Jahre	1x/Jahr	soll
Kinder 7 bis < 18 Jahre	1x/2–3 Jahre	soll
Erwachsene	mindestens einmalig	soll
Frauen vor geplanter Schwangerschaft	einmalig	sollte

Kommentar

Bei **Patient*innen mit Symptomen** (z. B. chronische Diarrhö, Fraktur nach inadäquatem Trauma), Malassimilation oder Zeichen, die auf eine Zöliakie hinweisen können (Eisenmangelanämie, erhöhte Transaminasen, Infertilität oder wiederholte Aborte, ► **Tab. 1.1, 1.2**) [23, 24, 26] sollten im Rahmen der diagnostischen Abklärung Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase der Klasse IgA (tTG-IgA) und Gesamt-IgA im Serum bestimmt werden. Ist tTG-IgA nicht erhöht und Gesamt-IgA im Altersnormbereich und liegen keine Risikofaktoren für eine falsch negative Serologie vor (siehe Statement 2.15), ist eine Zöliakie als Ursache mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen. In allen anderen Fällen muss eine Zöliakie weiter abgeklärt werden.

Bei Personen, die einer der in ► **Tab. 1.3** aufgeführten **Risikogruppen** angehören, empfiehlt sich **auch in Abwesenheit von Symptomen** serologisch auf das Vorliegen einer Zöliakie zu testen. Prospektive Screening-Untersuchungen von Geburtskohorten mit Teilnehmern aus Familien mit Zöliakie oder aus der Allgemeinbevölkerung mit longitudinaler Nachverfolgung bis zur Pubertät zeigen übereinstimmend, dass die höchste Inzidenz für eine Serokonversion für tTG-IgA und bioptisch bestätigter Zöliakie zwischen dem 1. und 6. Lebensjahr liegt; eine positive Serologie unter 12 Monaten trat sehr selten auf [106, 107]. Zum Zeitpunkt der Serokonversion sind die klassischen Symptome einer Malabsorption nicht häufiger als bei altersgleichen Kontrollgruppen [108], während unspezifische Symptome wie Ängstlichkeit oder Aggressivität häufiger beobachtet werden [109]. Im Alter von 6 Jahren hatten asymptomatische, im Screening TGA-positive Kinder im Vergleich zu seronegativen signifikant niedrigere Werte in der Knochendichtemessung, für Gewicht, BMI und tendenziell für das Längenwachstum [110]. Aus diesen Daten leiten sich die Empfehlungen ab, Kinder aus Risikogruppen zwischen 1 und 6 Jahren, bei denen die HLA-Phänotypen DQ2 und/oder DQ8 unbekannt oder bereits nachgewiesen sind, auch bei Symptommfreiheit alle 12 Monate und bis zum Abschluss des Knochenwachs-

tums alle 2 bis 3 Jahre auf tTG-IgA zu testen (► **Tab. 2.1**). Sind die HLA-Genotypen HLA-DQ2 und -DQ8 ausgeschlossen (siehe Empfehlung 2.23), sind weitere Untersuchungen auf tTG-IgA nicht notwendig [111]. Eine Serokonversion im Erwachsenenalter mit bioptisch gesicherter Zöliakie nach vorher nachweislich negativen tTG-IgA-Werten ist eher selten. Daten aus einer brasilianischen Screening-Untersuchung von Verwandten 1. Grades, die 10 Jahre nach einem seronegativen Testergebnis erneut auf tTG-IgA getestet wurden, zeigten bei 8 von 205 Teilnehmern positive Antikörper, bei 5 (2,4%) wurde eine Enteropathie nachgewiesen [112]. Da sich eine unerkannte im Gegensatz zu einer diätetisch behandelten Zöliakie ungünstig auf eine Schwangerschaft auswirken kann, sollte Frauen mit bekanntem genetischen Risiko vor Planung einer Schwangerschaft eine tTG-IgA-Antikörper-Testung angeboten werden [23, 24, 26].

STATEMENT 2.5 ZÖLIAKIE-SPEZIFISCHE AUTOANTI-KÖRPER (NEU 2021)

Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase 2 (tTG-IgA synonym: TG-2 oder TGA) und Endomysium (EMA) der Klasse IgA zeigen die höchste Spezifität für die serologische Zöliakie-Diagnostik („Zöliakie-spezifische Autoantikörper“).

[starker Konsens]

STATEMENT 2.6 ANTIKÖRPERBESTIMMUNG FÜR ZÖLIAKIE-SCREENING (NEU 2021)

Die Bestimmung von Zöliakie-spezifischen Autoantikörpern erlaubt ein Screening auf Zöliakie bei symptomatischen und asymptomatischen Patient*innen.

[starker Konsens]

STATEMENT 2.7 BEURTEILUNG VON SEROLOGIE-/AUTOANTIKÖRPER-ERGEBNISSEN (NEU 2021)

Die numerischen Werte von verschiedenen serologischen Antikörpertests können nicht direkt miteinander verglichen werden, da sich die Tests in ihren Messmethoden, ihrer Kalibrierung und Berechnung der Ergebnisse unterscheiden.

[starker Konsens]

EMPFEHLUNG 2.8 INITIALE AUTOANTIKÖRPERUNTERSUCHUNG (MODIFIZIERT 2021)

Bei klinischem Verdacht auf eine Zöliakie oder histopathologisch auffälligem Befund (Marsh 1, 2, oder 3) sollen unabhängig vom Alter initial ausschließlich IgA-Antikörper gegen Gewebs-Transglutaminase (tTG-IgA) sowie das Gesamt-IgA im Serum (falls nicht vorher bekannt) untersucht werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens, Klug entscheiden in Kombination mit Statement 2.1]

Kommentar

Die neue Generation der Labor-basierten Tests mit humaner, rekombinanter tTG als Antigen zur Bestimmung von Antikörpern der Klasse IgA sind sehr spezifisch und sensitiv. Sie eignen sich ab dem Säuglingsalter für Personen mit und ohne Symptome mit V. a. Zöliakie [102, 107, 113]. Im Vergleich zu dem Nachweis der Antikörper Endomysium-IgA (EMA-IgA) und deaminierte Gliadinpeptid-IgG (dGP-IgG) erreichen sie eine höhere Treffsicherheit [102, 114]. Die meisten kommerziellen Tests sind Enzymimmunoassays (EIA) oder Fluoreszenz-Enzymimmunoassays, die gut validiert sind. Radioimmuno-Assays (RIA) werden kaum verwandt und sind für das Monitoring unter glutenfreier Diät nicht geeignet [102, 102, 115]. Auch wenn Sensitivität und Spezifität kommerzieller Tests mit humaner rekombinanter tTG als Antigen verschiedener Hersteller im direkten Vergleich nicht identisch sind, so ist bei allen die Treffgenauigkeit sehr hoch [116]. Diskrepante Ergebnisse finden sich häufiger bei tTG-IgA-Konzentrationen knapp oberhalb oder unterhalb des vorgegebenen Grenzwertes. Werte um den Grenzwert sollten daher mit Vorsicht interpretiert und ggf. unter hoher Zufuhr von Gluten wiederholt oder mit einem anderen Verfahren bestätigt werden. Die in EIA bestimmten Titer korrelieren bei unbehandelter Zöliakie mit der Schwere der Schleimhautläsionen, aber kaum mit der Schwere der Symptomatik [116, 117], was die Möglichkeit einer Zöliakie-Diagnose bei sehr hohen tTG-IgA-Titern auch bei asymptomatischen Personen eröffnet (siehe unten). Junge Kinder mit Zöliakie haben im Schnitt höhere Titer als Jugendliche oder Erwachsene, sodass mit zunehmendem Alter das Risiko für Werte um den Grenzwert zunimmt. Die kommerziellen Tests sind nicht standardisiert. Daher sind die numerischen Werte verschiedener Tests nicht miteinander vergleichbar [116, 118].

EMPFEHLUNG 2.9 NICHT EMPFOHLENE ANTIKÖRPERTESTS (NEU 2021)

Tests zur Bestimmung von Antikörpern gegen deaminierte Gliadinpeptide (dGP-IgG und dGP-IgA), gegen Endomysium (EMA-IgA und EMA-IgG) und gegen Gewebstransglutaminase der Klasse IgG (tTG-IgG) und unzureichend validierte Epitop-spezifische tTG-Tests sollen allein oder in Kombination mit tTG-IgA in der initialen Diagnostik *nicht* eingesetzt werden.

Die hier genannten Tests sollen auch nicht bei Personen mit normalem Gesamt-IgA und initial negativem tTG-IgA Ergebnis eingesetzt werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Die 3 spezifischen Antikörper-Tests gegen tTG-IgA, EMA-IgA und dGP-IgG zeigen im direkten Vergleich in verschiedenen Studien unterschiedliche diagnostische Genauigkeiten [102]. Auffällig ist, dass EMA-Bestimmungen eine hohe Inter-Labor-Variabilität aufweisen [102, 116]. EMA-Bestimmungen erfolgen auf der Basis einer Immunfluoreszenz-Testung, sind dadurch Personalintensiv und die Beurteilung der Fluoreszenzmuster unter dem Mikroskop ist sehr von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Für die Tests werden Gewebsschnitte aus Affenösophagus oder Nabelschnur benötigt. Aus diesen Gründen sollte eine EMA-Testung nicht zum initialen Screening bei Verdacht auf Zöliakie eingesetzt werden. Die Bestimmung von EMA-IgA ist besonderen Indikationen vorbehalten (Diagnose ohne Biopsie, diskrepante Befunde zur Biopsie, potenzielle Zöliakie).

Antikörpertests zum Nachweis von dGP-IgG haben keinen Vorteil gegenüber der Bestimmung von tTG-IgA bei IgA kompetenten Personen oder in ihrer Kombination [119]. Ein positiver dGP-IgG-Test in Abwesenheit von tTG-IgA ist ohne Vorliegen eines IgA-Mangels sehr unspezifisch und kann sogar bei HLA-DQ2 / DQ8-negativen Personen auftreten. Im Säuglings- und Kleinkindalter sind dGP-IgG parallel zu IgA-Antikörpern gegen natives Gliadin sehr häufig falsch positiv und haben keinen prädiktiven Wert für eine Zöliakie [107]. DGP-IgG-AK sollten daher nicht in dieser Altersklasse angewandt werden [102, 107]. DGP-IgA-Tests haben eine sehr geringe Sensitivität und Spezifität. Zusammenfassend muss von dGP-IgA und dGP-IgG zum initialen Screening bei Kindern und Erwachsenen wegen häufiger falsch positiver Ergebnisse mit ihren Konsequenzen und Folgekosten abgeraten werden [120]. Dasselbe trifft für die Bestimmung von tTG-IgG zu. Wenn kein IgA-Mangel vorliegt, ist ein positiver Test bei negativem tTG-IgA-Wert fast immer bedeutungslos [121]. Alle IgG-basierten Tests, alleine oder in Kombination, sind nur bei nachgewiesenem IgA-Mangel indiziert und nicht, wie von kommerziellen Anbietern oder einigen Labors vorgeschlagen, bei IgA-kompetenten Personen mit negativen tTG-IgA-Ergebnis [102, 118].

Neuere Entwicklungen, z. B. Chemilumineszenz-basierte oder Epitop-spezifische TGA-Tests sind noch zu wenig validiert oder haben eine geringe diagnostische Genauigkeit und können daher noch nicht als Ersatz für die tTG-IgA-Messung empfohlen werden [116, 118].

EMPFEHLUNG 2.10: DIAGNOSTIK BEI IGA-MANGEL (NEU 2021)

Bei erniedrigtem Gesamt-IgA im Serum (unterhalb des Referenzbereichs des Labors bezogen auf das Alter) und negativem tTG-IgA sollen IgG-Antikörper gegen Gewebs-Transglutaminase (tTG-IgG), gegen Endomysium (EMA-IgG) oder gegen deamidierte Gliadinpeptide (dGP-IgG) bestimmt werden.

Bei Patient*innen mit IgA-Mangel und positivem IgG-basierten Test sollen unabhängig vom Alter und von der Konzentration (Titerhöhe) der Antikörper im IgG-basierten Test zur Sicherung der Zöliakie-Diagnose Duodenalbiopsien durchgeführt werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Ein genetisch bedingter selektiver IgA-Mangel ist mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen assoziiert, findet sich bei ca. 2 bis 4 % der Zöliakie-Patient*innen und ist damit 10- bis 20-fach höher als in der Gesamtbevölkerung (ca. 0,2 %) [122, 123]. Beim absoluten IgA-Mangel ist IgA unter der Nachweisgrenze für die gängigen Labortests, d. h. $<7 \text{ mg/dl}$ ($<0,07 \text{ g/L}$). Die Normwerte für Gesamt-IgA im Kindesalter sind stark altersabhängig. Kinder erreichen erst mit 4 Jahren eine volle IgA-Kompetenz, d. h. nicht nachweisbare oder sehr niedrige Werte unterhalb der Altersnorm in den ersten 1 bis 2 Lebensjahren können transient sein und weisen nicht zwingend auf einen genetischen Defekt hin. Personen älter als 4 Jahre mit nachweisbaren, aber deutlich erniedrigten Gesamt-IgA-Werten ($<25 \text{ mg/dl}$ bzw. $<0,25 \text{ g/L}$) auf dem Boden eines primären Gendefektes oder sekundären Mangels (z. B. bei Eiweißverlustsyndromen) können z. T. auch bei florider Zöliakie keine IgA-basierten Autoantikörper gegen tTG oder EMA bilden. Bei diesen Personen könnten die IgA-basierten Tests versagen [116], sodass bei (Altersnorm-korrigiert) niedrigen Gesamt-IgA-Werten und negativem tTG-IgA-Ergebnis ein IgG-basierter Test zur Messung von Antikörpern gegen EMA, tTG oder dGP eingesetzt werden muss [123]. Die 3 Tests stimmen bei Zöliakie-Patient*innen mit IgA-Mangel nicht immer überein. Dennoch reicht in der Regel einer der Tests zur Diagnosesicherung aus. Wenn der Test negativ ist, aber weiter klinisch ein starker Verdacht auf eine Zöliakie besteht, sollte endoskopiert und biopsiert werden. Findet sich eine Zottenatrophie, können immer noch die bisher nicht durchgeführten IgG-basierten Tests erfolgen, um eine Zöliakie von anderen Ursachen der Enteropathie zu differenzieren. Die Titer der IgG-basierten Tests zeigen im Vergleich zu tTG-IgA keine gute Korrelation zur Schleimhautschädigung. Aus diesem Grunde besteht bei Patient*innen mit IgA-Mangel und hohen IgG-Titern nicht die Option zur Sicherung der Zöliakie-Diagnose ohne Biopsien (siehe Empfehlung 2.16). Eine Histopathologie gehört in diesen Fällen – auch im Kindesalter – immer zur Diagnosestellung [102].

EMPFEHLUNG 2.11: NICHT GEEIGNETE TESTANSÄTZE (MODIFIZIERT 2021)

Die folgenden Tests sind zur Diagnostik der Zöliakie nicht geeignet und sollen nicht verwendet werden: Antikörper gegen natives Gliadin (AGA) oder Weizenkeim-Agglutinin (WGA), die Bestimmung von Zonulin im Serum oder Stuhl, sowie Zöliakie-spezifische Antikörper im Speichel und Stuhl.

Für die Diagnostik werden Blut-Schnelltests nicht empfohlen. Sofern sie durchgeführt worden sind, soll – unabhängig vom Ergebnis – ein Labor-basierter TGA-Test erfolgen (siehe Empfehlung 2.8)

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Sensitivität und Spezifität von Antikörpern gegen natives Gliadin, Weizenkeim-Agglutinin oder Zonulin sind für die Diagnostik der Zöliakie unzureichend und sollen dafür nicht verwendet werden [123, 124]. Das gilt auch für Stuhltests mit Nachweis von Antikörpern gegen tTG oder Gliadin, die in einer repräsentativen Studie lediglich eine Sensitivität von 10 % erreichten [125]. Während die Schnelltests (*Point-of-Care-Tests*, POCT) zum Nachweis von tTG-IgA-Antikörpern deutlich besser abschneiden, sind diese Tests nicht quantitativ und haben eine geringere Sensitivität und Spezifität als die ELISAs. Schnelltests sind in keinem Fall ein Ersatz für quantitative serologische Tests oder für eine Biopsie. Die Testergebnisse werden darüber hinaus i. d. R. nicht fachgerecht unter Berücksichtigung der Klinik, des Alters und der Ernährung des Betroffenen beurteilt. In den Übersichtsarbeiten von Leffler et al. und Giersiepen et al. werden Schnelltests ausdrücklich nicht empfohlen [114, 126].

EMPFEHLUNG 2.12: ANFORDERUNGEN AN TESTS UND LABORE (MODIFIZIERT 2021)

Zur Qualitätssicherung sollen Labore, die Antikörper bestimmen, an externen Qualitätskontrollen (Ringversuchen) teilnehmen.

Bei der Mitteilung der Ergebnisse sollen folgende Angaben gemacht werden: Quantitatives Ergebnis, Grenzwert, Graubereich (falls vorhanden), Art der Messmethode (ELISA, RIA, andere).

[starke Empfehlung, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 2.13 VORAUSSETZUNGEN FÜR ANTI-KÖRPERTESTS (NEU 2021)

Die zum Einsatz kommenden Tests zur Messung von tTG-IgA-Antikörpern sollen (rekombinantes) humanes Antigen verwenden, bei Kindern und Erwachsenen validiert sein und in der Kalibrierungskurve im relevanten Messbereich, das heißt bis mindestens des 10-fachen Wertes des Grenzwertes, eine Linearität aufweisen.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 2.14 VORAUSSETZUNG FÜR EMA-TESTUNG (NEU 2021)

Tests für EMA sollten nur von Laboren angeboten werden, die ausreichend erfahrenes Personal mit EMA-Testung vorhalten. Die Beurteilung des Immunfluoreszenzmusters sollte bei grenzwertigen tTG-IgA-EIA-Ergebnissen bis zu einer unteren Verdünnungsstufe von 1:5 erfolgen.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Auf die an ein Labor zur Testung von Zöliakie-spezifischen Antikörpern gestellten Anforderungen wurde schon in der Leitlinie 2014 [127] und in anderen Leitlinien hingewiesen [102, 123]. Als Bestätigungstest für die Diagnose ohne Biopsien erfordert die EMA-Testung besonders hohe Qualitätsansprüche an die ausführende Person und das Labor. Wenn der Test bei einer Verdünnungsstufe von 1:10 negativ ist, muss auch bei einer Verdünnung von 1:5 getestet werden, um auch geringe Konzentrationen nachzuweisen [102].

STATEMENT 2.15: RISIKOKONSTELLATION FÜR FALSCH NEGATIVE TESTS (NEU 2021)

In folgenden Situationen ist mit falsch negativen Testergebnissen zu rechnen:

- angeborene oder erworbene Immundefekte,
- Eiweißverlust über Darm, Niere oder Haut mit Hypoproteinämie und
- unter glutenreduzierter oder glutenfreier Ernährung.

[starker Konsens]

Kommentar

Mit falsch negativen Tests muss bei Personen mit angeborenen Immundefekten (z. B. selektiver IgA-Mangel, CVID, M. Bruton) und bei erworbener Immundefizienz (immunsuppressive Medikamente, HIV, sehr hohes Alter) gerechnet werden. Ebenso können falsch negative Tests bei Patient*innen mit Eiweißverlusten über den Darm (z. B. Lymphangiektasie, großflächige Ulzerationen), über die Niere oder über die Haut auftreten. Laborindikatoren sind erniedrigte Werte für Albumin und IgG im Serum. Patient*innen mit verschiedenen Immundefizienzen können auch eine Zottenatrophie mit klinischen Zeichen einer Malabsorption ohne das Vorliegen einer Zöliakie haben (negative Serologie bei Enteropathie anderer Ursache).

Die Ergebnisse serologischer Tests werden während einer glutenfreien oder stark glutenreduzierten Diät allmählich negativ. Wie schnell dies geschieht, kann zwischen mehreren Wochen und Monaten variieren und hängt stark vom Ausgangstiter ab. Personen mit negativen Testergebnissen haben möglicherweise die Glutenmenge in ihrer Ernährung vor dem Test schon bewusst oder unbewusst reduziert oder Gluten ganz eliminiert. Daher ist es unbedingt

erforderlich, eine detaillierte Anamnese vor Blutentnahme zu erstellen, um sicherzustellen, dass der/die Patient*in eine regelmäßige, glutenhaltige Kost einnimmt (siehe Statement 2.1)

Technische Fehler im Labor oder eine Verwechslung von Proben können immer Fehlerquellen sein. Bei sehr niedrigen tTG-IgA-Konzentrationen kann ein weniger sensitiv und damit mehr spezifisch eingestellter Test falsch negative Ergebnisse liefern. In der ProCeDE-Studie wurden Seren von 707 Kindern und Jugendlichen mit hochgradigem Verdacht auf Zöliakie „head-to-head“ mit 8 tTG-IgA-Tests verschiedener Hersteller untersucht. Bei 82 % der Seren stimmten die Ergebnisse aller 8 Tests überein (alle positiv oder negativ). Bei den verbleibenden 18 % gab es diskordante Ergebnisse, meist nur eines Tests im Vergleich zu den anderen [116]. Diese Ergebnisse zeigen, dass gerade Patient*innen mit niedrigen Konzentrationen von verschiedenen Tests unterschiedlich eingestuft werden können. In diesen Fällen ist die Diagnose „seronegative Zöliakie“ oder „potenzielle Zöliakie“ von dem verwendeten Test abhängig [128]. Bei diskrepanten Befunden zwischen Serologie und Histopathologie muss ein Fehler auch auf Seiten der Serologie durch Durchführung eines zweiten Testverfahrens ausgeschlossen werden [102]. Eine seronegative Zöliakie ist selten [129].

Wenn bei negativer Serologie und Ausschluss der oben genannten Möglichkeiten weiterhin der Verdacht auf Zöliakie besteht, soll eine Dünndarmbiopsie erfolgen. Alternativ kann vor der Endoskopie oder bei einer Histopathologie Marsh 1–3 die HLA-Typisierung durchgeführt werden. Wenn die Phänotypen HLA-DQ2 und -DQ8 nicht nachweisbar sind, ist keine Zöliakie vorhanden und eine alternative Diagnose sollte in Betracht gezogen werden.

EMPFEHLUNG 2.16: BEDINGUNGEN FÜR EINE ZÖLIAKIE-DIAGNOSE OHNE BIOPSIEN (NEU 2021)

Bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren mit tTG-IgA-Konzentration gleich oder über dem 10-fachen des Grenzwertes, gemessen mit einem Test entsprechend Qualitätsstandards (siehe Empfehlung 2.13), soll nach vorheriger Aufklärung eine Zöliakie-Diagnose ohne Biopsien als Option angeboten werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Die Aufklärung über das Für und Wider einer Diagnose ohne Biopsien soll durch eine*n Kindergastroenterologen*in erfolgen.

[starke Empfehlung, Konsens]

Entscheiden sich Eltern/Betroffene nach dem Gespräch für die Diagnosestellung ohne Biopsien, soll zur Diagnosesicherung in einer zweiten Blutprobe EMA-IgA bestimmt und positiv sein.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

In allen anderen Fällen sollen zur Diagnosesicherung Duodenalbiopsien entnommen werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Die ESPGHAN hat 2012 erstmals die Möglichkeit einer Zöliakie-Diagnose ohne Biopsien, bzw. Histopathologie bei Kindern und Jugendlichen eröffnet und auf dem Boden publizierter Daten die notwendigen Kriterien dafür erklärt [123]. In der großen internationalen prospektiven ProCeDE-Studie in 33 kindergastroenterologischen Einrichtungen in 22 Ländern wurden die Kriterien als sicher für die Vorhersage einer Zottenatrophie bestätigt [116]. Wenn im lokalen Labor die tTG-IgA-Werte über dem 10-fachen der Norm lagen und EMA positiv war, lag der positive Vorhersagewert für eine Zöliakie-Diagnose bei 99,75 % (95 %-Konfidenzintervall 98,61 bis 99,99 %) [130]. Alle 399 Zöliakie-Patient*innen, die diese Kriterien erfüllten, hatten positive HLA-Risiko-Marker, sodass ihre Bestimmung keinen Beitrag zur Sicherung der Diagnose leistete. Die Ergebnisse dieser und anderer Studien [119, 131, 132] bestätigen, dass die Zöliakie-Diagnose ohne Biopsien bei Einhaltung der Kriterien sicher ist und bei über 50 % der pädiatrischen Patient*innen mit Zöliakie zur Anwendung kommen kann. Die ESPGHAN-Leitlinien wurden 2020 angepasst [102]. Darin wird gefordert, dass in die Diagnosefindung mit oder ohne Biopsie ein/e Kindergastroenterologin/e einbezogen werden muss, damit keine Fehler bezüglich der Interpretation der Serologie passieren, Eltern und Patient über die Vor- und Nachteile der Diagnose ohne und mit Biopsien aufgeklärt und umfassend über die lebenslange Erkrankung und ihre Konsequenzen informiert werden. Eine HLA-Typisierung wird nicht mehr empfohlen. Symptome sind nicht mehr zwingend für die Diagnose ohne Biopsie erforderlich. Wegen der hohen Inter-Test- und Inter-Labor-Variabilität [116] wurde an dem Kriterium einer tTG-IgA-Konzentration über dem 10-fachen des Grenzwertes und positivem EMA-Test in einer zweiten unabhängigen Blutprobe festgehalten [102]. Die Diagnose ohne Biopsie bei Kindern und Jugendlichen mit tTG-IgA-Werten gleich oder über dem 10-fachen der Norm ist eine Option. Hat ein Elternteil oder der Jugendliche nach dem Gespräch mit der/m Kindergastroenterologin/en Zweifel an der Diagnose einer Zöliakie, soll zur Endoskopie mit Durchführung duodenaler Biopsien geraten werden. In diesen Fällen ist die Bestimmung von EMA-IgA in der zweiten Blutprobe nicht notwendig.

EMPFEHLUNG 2.17: ERWACHSENE MIT HOHEN TTG-IGA-TITERN UND KONTRAINDIKATION ZUR OBEREN ENDOSKOPIE (NEU 2021)

Erwachsenen mit tTG-IgA-Konzentration > 10-fachem Wert des Grenzwertes, gemessen mit einem Test entsprechend des Qualitätsstandards (siehe Empfehlung 2.12 bis Empfehlung 2.14), mit Kontraindikation zur oberen Endoskopie mit Biopsieentnahmen (z. B. Patient*innen mit Gerinnungsstörung) sollte eine Zöliakie-Diagnose ohne Biopsie angeboten werden, wenn EMA-IgA in einer zweiten Blutprobe nachgewiesen wurde.

[Empfehlung, Konsens]

Ein*e Gastroenterologe*in soll die Laborwerte sichten, die/den Zöliakie-Diagnose schriftlich bestätigen und die Patient*innen entsprechend aufklären.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Eine retrospektive finnische Studie bei 836 Erwachsenen mit V. a. Zöliakie bestätigte, dass auch jenseits des Kindesalters bei einem tTG-IgA-Wert über dem 10-fachen der Norm und positiven EMA-Antikörpern immer eine Enteropathie vorliegt, unabhängig davon, ob Symptome bestehen oder nicht [130]. In 2 prospektiven Kohorten aus Großbritannien, davon eine mit hoher (n = 740) und die andere mit niedriger (n = 532) Zöliakie-Prävalenz, bestätigte sich der hohe positive Vorhersagewert (PPV) von 98,7 % bzw. 100 % für Marsh 3-Läsionen bei tTG-IgA-Werten über dem 10-fachen des Normalwertes [133]. Bei einer dritten internationalen Kohorte von 145 Patient*innen mit unklaren Selektionskriterien lag der PPV bei 95,2 %. Bei Akzeptanz von Marsh 2-Läsionen würde sich der PPV weiter erhöhen. Der Wert einer EMA-Testung oder eine zweite Blutentnahme zum Ausschluss von Verwechslungen zur Verbesserung des PPV wurde im Gegensatz zu der pädiatrischen Validierungsstudie nicht untersucht [116, 133]. Weitere prospektive Studien bei Erwachsenen werden zurzeit durchgeführt. Auch wenn die bisherige Datenlage bereits eine gute Evidenz für die Zuverlässigkeit der Zöliakie-Diagnose ohne Biopsie unabhängig vom Alter aufweist, sollte bei Erwachsenen die Diagnose weiterhin durch eine positive Serologie und Biopsien gesichert werden. Bei Erwachsenen mit Kontraindikation für Endoskopie und Entnahme von Biopsien ist bei Erfüllung der o. g. Kriterien eine Diagnosesicherung auch ohne Biopsien möglich. Die sichere Diagnose einer Zöliakie sollte ihnen auch schriftlich bestätigt werden. Wenn der tTG-IgA-Titer unter dem 10-fachen der Norm ist oder der EMA-Bestätigungstest in einer zweiten Blutprobe fehlt oder negativ ist, müssen Patient*innen darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Diagnose als nicht gesichert gilt.

EMPFEHLUNG 2.18: ASYMPTOMATISCHE PERSONEN MIT LEICHT ERHÖHTEN TTG-IGA-TITERN (NEU 2021)

Bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen ohne Zeichen oder Symptome einer Zöliakie mit einem positiven tTG-IgA-Titer unter dem dreifachen des Grenzwertes (< 3x ULN) kann nach Aufklärung vor Endoskopie mit Biopsien eine serologische Kontrolle unter Weiterführung einer glutenhaltigen Kost angeboten werden. Das trifft besonders für Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes mellitus zu.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar

Verschiedene prospektive Screening-Studien von Geburtskohorten mit erhöhtem genetischem Risiko zeigten, dass transiente oder fluktuierende tTG-IgA mit niedriger Konzentration vorkommen und nicht Prädiktor für eine spätere Zöliakie sind [134]. Als Trigger konnten in Einzelfällen Virusinfektionen identifiziert werden, ohne dass histologisch eine Zöliakie nachgewiesen wurde [135]. Außerdem können positive tTG-IgA-Werte mit niedriger Konzentration in einem Test bei Messung mit einem anderen Test oder bei wiederholter Messung mit demselben Test wegen der Inter- und Intra-Test-Variabilität negativ ausfallen. Bei 707 Seren von Kindern und Jugendlichen mit Zöliakie, die head-

to-head mit 8 verschiedenen tTG-IgA-Tests in demselben Labor gemessen wurden, lagen bei 145 (20 %) der Seren keine übereinstimmend positiven (n = 541) oder negativen (n = 36) vor. Daher empfiehlt es sich in der Praxis, bei asymptomatischen Personen, die durch Screening positiv mit tTG-IgA-Titern unter dem 3-fachen der Norm getestet wurden, eine Kontrolle der Serologie (tTG-IgA und wenn möglich auch EMA-IgA) nach 2 bis 3 Monaten einer Kost mit täglich mindestens 10 g Gluten anzubieten [102, 118, 136]. Bestätigen sich dann die positiven Autoantikörper, sollten Biopsien empfohlen werden.

STATEMENT 2.19: SICHERUNG UND DOKUMENTATION DER ZÖLIAKIE-DIAGNOSE (MODIFIZIERT 2021)

Die Diagnose einer Zöliakie ist gesichert, wenn

- Zöliakie-spezifische Autoantikörper positiv sind und die Histopathologie von Duodenalbiopsien Marsh 2- oder Marsh 3-Läsionen bestätigt

oder

- alle Kriterien für die Zöliakie-Diagnose ohne Biopsien nach Empfehlung 2.16 bzw. Empfehlung 2.17 erfüllt sind.

[starker Konsens]

EMPFEHLUNG 2.20: SICHERUNG UND DOKUMENTATION DER ZÖLIAKIE-DIAGNOSE

Unabhängig davon, ob die Zöliakie-Diagnose mit oder ohne Histopathologie gestellt wurde, sollten alle Diagnose-sichernden Ergebnisse (Serologie und Histopathologie) mit Datum der Untersuchung in einem Dokument zusammengefasst und dem Patient*innen ausgehändigt werden (z. B. Zöliakie-Pass oder Arztbrief).

Der/die gegenzeichnende Arzt/Ärztin bestätigt damit, dass die Diagnose entsprechend den gültigen Leitlinien korrekt gestellt wurde.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Die ersten Auswertungen von Daten des Deutschen Zöliakie-Registers zeigen, dass viele Patient*innen nicht wissen, wie ihre Diagnose gestellt wurde, ob und welche Antikörper getestet wurden und welche Ergebnisse vorlagen. Viele Patient*innen hatten weder ein Dokument noch einen Arztbrief erhalten, in dem die Ergebnisse der Diagnostik dokumentiert waren. Besonders junge Erwachsene, bei denen vor dem 18. Lebensjahr ohne Biopsien die Diagnose nach Leitlinien gesichert worden war, hatten Mühe, die Diagnose und die hinführende Diagnostik zu belegen. Aber auch Jugendliche oder Erwachsene, die im Kleinkindesalter diagnostiziert wurden, zweifeln nicht selten an der Diagnose und der Notwendigkeit einer GFD. Bei einer lebenslangen Erkrankung, die nach Beginn der GFD nicht mehr oder nur sehr schwierig überprüfbar ist, scheint es zwingend, dass der diagnostische Prozess

auch nach Jahren durch eine gute Dokumentation nachvollziehbar ist. Im Rahmen eines EU-finanzierten InterReg-Programms (Focus-In-CD) wurde daher gemeinsam mit der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft (DZG) ein Zöliakie-Pass entwickelt. Der Pass sollte bei Neudiagnose, wenn alle Informationen zur Diagnostik noch verfügbar sind und auch bei länger zurückliegender Diagnose, ausgefüllt werden. Er kann kostenlos über die DZG angefordert werden (<https://www.dzg-online.de/der-zoeliakiepass.1074.0.html>).

EMPFEHLUNG 2.21: GENETISCHE UNTERSUCHUNG AUF HLA-RISIKOGENE (NEU 2021)

Die Bestimmung von HLA-Risikogenotypen und abgeleiteten -phänotypen ist zur Sicherung einer Zöliakie-Diagnose nicht notwendig und soll dafür auch nicht erfolgen.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 2.22 GENETISCHE UNTERSUCHUNG AUF HLA-RISIKOGENE (MODIFIZIERT 2021)

In besonderen Situationen kann ihre Bestimmung wegen ihres hohen negativen Vorhersagewertes zum weitgehenden Ausschluss einer Zöliakie eingesetzt werden:

1. Geschwisterkinder und Kinder von Zöliakie-Betroffenen oder Kinder mit erhöhten genetischen Risiken (Down-Syndrom, Ulrich-Turner-Syndrom, Williams-Beuren-Syndrom)
2. Patient*innen mit Zöliakie-verdächtigen Schleimhautläsionen (Marsh 1 bis Marsh 3), die unter glutenhaltiger Ernährung keine Zöliakie-spezifischen Antikörper haben
3. Patient*innen, die ohne sichere Zöliakie-Diagnose (Serologie, Histopathologie) wegen Beschwerden vor Monaten eine GFD begonnen haben.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 2.23 BESTIMMUNG DER GENOTYPEN (MODIFIZIERT 2021)

Zum sicheren Ausschluss einer Zöliakie sollen Verfahren zum Einsatz kommen, die die Genotypen erfassen, die für die Risikophänotypen DQ2.5, DQ8 und DQ2.2 kodieren (siehe

► Tab. 2.2–2.4)

[starke Empfehlung, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 2.24 METHODIK DER GENOTYPISIERUNG (NEU 2021)

Methodisch soll die HLA-Typisierung mittels molekulargenetischer Techniken gemäß der Standards der *European Federation for Immunogenetics (EFI)* oder *American Society for Histocompatibility and Immunogenetics (ASHI)* und unter Beachtung des Gendiagnostikgesetz (GenDG) in der jeweils gültigen Fassung erfolgen.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Es kann sowohl die selektive Bestimmung der Risikogenotypen oder die umfängliche HLA-Typisierung der Genorte (Loci) DQA1 und DQB1 erfolgen.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar

Die Pathophysiologie der Zöliakie und die Produktion Zöliakie-spezifischer Autoantikörper sind durch bestimmte immungenetische Merkmale (HLA-Allele) prädisponiert [111]. Die HLA-Antigene stellen die gewichtigste Einzelrisikokomponente mit einem geschätzten Anteil von ca. 35 % dar [137]. Das phänotypische HLA-DQ-Antigen ist ein Heterodimer bestehend aus einer polymorphen α - und β -Kette kodiert durch die Genorte DQA1 bzw. DQB1 (Chromosom 6 21.31 p). Die häufigsten Risikophänotypen HLA-DQ2 und -DQ8 werden durch die Gene HLA-DQA1*05:01 und -DQB1*02 bzw. HLA-DQA1*03:01 und -DQB1*03:02 determiniert und sind in folgenden HLA-Haplotypen häufig detektierbar, aber nicht ausschließlich auf diese beschränkt: HLA-DRB1*03~DQA1*05~DQB1*02, DRB1*04~DQA1*03~DQB1*03:02 (siehe ► **Tab. 2.2**). Die genetische Information für die Phänotypen DQ2 oder DQ8 können entweder einfach neben einem weiteren DQ-Merkmal (heterozygot) oder zweifach als alleiniges DQ-Merkmal (homozygot) präsent sein, was sich in einen Risikogradienten bezüglich des Schweregrads, dem Alter bei Erstdiagnose und sogar dem Risiko einer Zöliakie-Erkrankung übersetzt [138]. Das höchste Risiko besteht bei Personen mit Homozygotie für DQ2 (DR3 / DR3) [139]. Bei ihnen entwickelt sich die Zöliakie früher und bei etwa jedem Dritten im Vergleich zu Heterozygoten oder anderen Risiko-Konstellationen [107, 139–141].

Die HLA-Risiko-Antigene sind notwendig, aber allein nicht ausreichend für die Entstehung einer Zöliakie. Andere nicht-HLA-prädisponierende Risikofaktoren sind bekannt [142]. Bei ca. 98 bis 99 % der Zöliakie-Betroffenen findet man die Risikophänotypen HLA-DQ2 mit oder ohne -DQ8 bzw. nur -DQ8. Die verbleibenden Patient*innen weisen andere seltene HLA-DQ-Antigene auf. Das begründet den hohen negativen prädiktiven Wert, d. h. ein Fehlen der Risiko-Allele schließt eine Zöliakie weitgehend aus [111, 138].

Der positive prädiktive Wert ist allerdings sehr niedrig, da ca. 30 bis 40 % der Bevölkerung HLA-DQ2 oder -DQ8 exprimieren, davon aber nur ca. 2 bis 3 % an Zöliakie erkranken [143]. Die HLA-Genotypisierung definiert damit nur ein Risikoprofil für die Zöliakie-Entstehung, das in Abhängigkeit der vorhandenen Allele zwischen 0,1 bis >30 % sehr variieren kann [141].

Sehr gute kommerzielle Tests zum selektiven Nachweis dieser Risiko-Allele bzw. zur umfänglichen HLA-Typisierung der Genorte DQA1 und DQB1 stehen zur Verfügung. Einschränkend ist jedoch festzuhalten, dass seltene Allele (z. B. eine einzelne α -Kette) oder Allelkombinationen mittels selektiver HLA-Typisierung u. U. nicht erfasst werden können und eine erweiterte HLA-Typisierung erforderlich machen (► **Tab. 2.3, 2.4**) [116].

Methodisch sollte die erweiterte HLA-Typisierung mittels molekulargenetischer Techniken gemäß der Standards der *European Federation for Immunogenetics* (EFI) oder der *American Society for Histocompatibility and Immunogenetics* (ASHI) und unter Beachtung des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) in der jeweils gültigen

► **Tab. 2.2** Häufigste Allelkombinationen, die teilweise mittels selektiver HLA-Typisierung nicht detektiert werden können.

DQA1*05:05~DQB1*03:01 und DQA1*02:01~DQB1*02:02	DQ2.2,DQ7.5
DQA1*05:05~DQB1*03:01 und DQA1*03:03~DQB1*02:02	DQ2.3,DQ7.5

► **Tab. 2.3** Relativ seltene Allelkombinationen von DRB1~DQA1~DQB1, die mit einer Prädisposition für Zöliakie einhergehen können. Detektion nur über umfängliche, erweiterte HLA-Typisierung einschließlich HLA-DRB1 möglich.

DRB1	DQA1	DQB1
*07:01	*03:03	*02:02
*07:01	*02:01	*03:03
*09:01	*03:01	*03:03
*09:01	*03:01	*02:02

Fassung erfolgen. Die angewandte Methode der erweiterten HLA-Typisierung sollte sich an dem geforderten Auflösungsvermögen orientieren. In der Regel ist ein mittleres Auflösungsvermögen zur Differenzierung der HLA-Allele ausreichend (siehe ► **Tab. 2.4**).

Der Nutzen der Bestimmung der HLA-Marker besteht im Ausschluss einer Zöliakie in besonderen Situationen, z. B. wenn eine Zottenatrophie detektiert wurde, der Patient aber seronegativ ist. Die häufigste Indikation findet sich bei Patient*innen, die ohne sichere Zöliakie-Diagnose oder deren Ausschluss schon länger Gluten meiden und Sorge vor einer Glutenbelastung haben. Sind bei diesen Personen die Risikomerkmal HLA-DQ2 und -DQ8 nicht nachweisbar, kann eine Zöliakie mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden. Der Nachweis von HLA-DQ2 oder DQ8 bestätigt dagegen nicht die Diagnose [102]. Eine Glutenbelastung ist dann zur Sicherung der Diagnose notwendig. Der Ausschluss eines Risikos für eine Zöliakie durch einen negativen HLA-DQ2/-DQ8-Nachweis kann auch bei Neugeborenen (aus Nabelschnurblut) oder Kleinkindern aus Familien mit Zöliakie oder bei genetischer Prädisposition (Down-Syndrom, Ulrich-Turner-Syndrom, Williams-Beuren-Syndrom) sinnvoll sein. Etwa ein Viertel der Verwandten 1. Grades und fast 2/3 der Trisomie 21-Patient*innen haben keine HLA-Risikoallele, sie bedürfen dann keines serologischen Screenings [107]. Nach dem Gendiagnostik-Gesetz werden Leistungen zur Risikoabschätzung nicht von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Die Eltern müssen die Kosten ggf. selbst tragen und sollten vor Durchführung der Diagnostik darauf hingewiesen werden (Gendiagnostikgesetz: <http://www.gesetze-im-internet.de/gendg/BjNR252900009.html>). Bei HLA-gekoppelten Autoimmunerkrankungen (Typ-1-Diabetes, Autoimmunhepatitis) ist dieses Vorgehen nicht sinnvoll (► **Tab. 2.5**).

► **Tab. 2.4** Übersicht über gängige HLA-Typisierungsmethoden stratifiziert nach Auflösungsvermögen. SSP, Amplifikation mittels sequenzspezifischer Primer; SSO, Hybridisierung mittels sequenzspezifischer Oligonukleotide; qPCR, quantitative Polymerasekettenreaktion; SBT, Sanger-Sequenzierung; NGS, Next Generation Sequencing.

Auflösungsvermögen	Beispiel	SSP	SSO	qPCR	SBT	NGS
Gering	DQB1*03	X	X			
Mittel	DQB1*03:02/19/28	X	X	X		
Hoch	DQB1*03:02				X	X
Allelisch	DQB1*03:02:01:01					X

► **Tab. 2.5** Situationen und Konstellationen, bei denen eine HLA-Typisierung erwogen werden sollte.

Vorschläge für Einsatz der HLA-DQ2/-DQ8-Diagnostik

- Asymptomatische Verwandte 1. Grades von Zöliakie-Patient*innen, besonders aus Nabelschnurblut oder junge Kinder.
- Chromosomale Risikogruppe (Trisomie 21, Ulrich-Turner-Syndrom, etc.).
- Bei unklarer Diagnose, aber länger bestehender glutenfreier Diät: vor Glutenbelastung.
- Bei unklarer Diagnose, aber länger bestehender glutenfreier Diät und Wunsch des/der Patient/in eine Glutenbelastung zu vermeiden.
- Bei unklarer Diagnose, aber länger bestehender glutenfreier Diät und medizinischem Risiko für Glutenbelastung (z. B. Kleinkind, Pubertätswachstumsschub, schwere Symptome bei kleinen Glutenmengen und v. a. Weizenallergie).
- Bei positiver Histopathologie (Marsh 2 oder 3), aber unter glutenhaltiger Kost negativen Zöliakie-spezifischen Antikörpern.
- Bei positiven Zöliakie-spezifischen Antikörpern, positiver Histopathologie, aber früher negativem Ergebnis auf HLA DQ2 oder DQ8.

EMPFEHLUNG 2.25: WEITERE LABORDIAGNOSTIK BEI ERSTDIAGNOSE (NEU 2021)

Bei Erstdiagnose einer Zöliakie sollen bei Patient*innen mit klassischer und symptomatischer oder subklinischer Zöliakie neben der Bestimmung von tTG-IgA und Gesamt-IgA ein Blutbild, Transaminasen, alkalische Phosphatase, Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH), Eisenstatus, Folsäure, Vitamin B12, Vitamin D (25-OH-Cholecalciferol) und ggf. Kalzium und Parathormon bestimmt werden. Bei Verdacht auf Vorliegen einer Begleiterkrankung sollte die Diagnostik ausgeweitet werden.

[starke Empfehlung/ Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Patient*innen mit unbehandelter Zöliakie haben gegenüber Personen ohne Zöliakie ein erhöhtes Risiko für eine Anämie und einen Mangel an Mikronährstoffen (Vitaminen und Spurenelementen, besonders Eisen, Folsäure, Vitamin B12) [116, 144, 145]. Eine systematische Literaturübersicht von 18 Studien mit 2998 Patient*innen

mit Anämie zeigte, dass 1 von 31 Patient*innen mit einer Eisenmangelanämie eine histologisch nachweisbare Zöliakie aufwies [146]. Das erhöhte Risiko für eine Osteoporose ist wahrscheinlich vor allem die Folge eines Vitamin-D-Mangels. Die Prävalenz der Osteoporose steigt mit dem Alter und damit der Zeitdauer der Glutenbelastung an [147]. Ebenso korreliert das Ausmaß des Knochenschwundes mit dem Schweregrad der Zottenatrophie [148]. Auch wenn die Evidenz nicht hoch ist, scheint es auch in Abwesenheit eines Malabsorptions-Syndroms sinnvoll, initial Blutbild, Eisenstatus (Eisenbindungskapazität, Ferritin), Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH), Folsäure, Vitamin B12 und Vitamin D (25-OH-Cholecalciferol) zu bestimmen. Bei Verdacht auf eine Osteoporose sollten weitere Parameter des Knochenstoffwechsels wie Parathormon untersucht werden.

Eine Autoimmunthyreoiditis findet sich bei etwa 4 bis 10 % der Patient*innen mit einer Zöliakie. Eine initiale Bestimmung des TSH ist daher sinnvoll. Die Bestimmung schilddrüsenspezifischer Antikörper hingegen hat bei Kindern mit Zöliakie einen geringen PPV für die Entwicklung einer Autoimmunthyreoiditis [149]. Unter einer glutenfreien Diät scheint hier eine regelmäßige Evaluation auf eine Autoimmunthyreoiditis nicht notwendig. In einer prospektiven Studie über 2 Jahre an 545 Kindern mit Zöliakie unter GFD und 622 Kontrollen zeigte sich kein Unterschied in der Prävalenz der Autoimmunthyreoiditis zwischen Zöliakie-Patient*innen unter einer GFD und Kontrollen [150]. Bei klinischem Verdacht auf assoziierte autoimmune Erkrankungen muss die Diagnostik individuell ausgeweitet werden.

EMPFEHLUNG 2.26: SEROLOGISCHES MONITORING UNTER GFD (NEU 2021)

Bei Zöliakie-Betroffenen ohne IgA-Mangel soll ausschließlich tTG-IgA zur Verlaufskontrolle bestimmt werden.

Bei Patient*innen mit IgA-Mangel soll ein IgG-basierter Test (EMA, tTG-IgA, dGP) verwendet werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 2.27: INTERVALL DES SEROLOGISCHEN MONITORINGS UNTER GFD (NEU 2021)

Die erste serologische Kontrolle sollte 6 Monate nach Beginn der Diät erfolgen und dann alle 6 Monate, bis das Ergebnis unter dem Grenzwert liegt.

[Empfehlung, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 2.28: INTERVALL DES SEROLOGISCHEN MONITORINGS UNTER GFD (NEU 2021)

Einmal jährlich, bei sehr stabilem Verlauf im Erwachsenenalter auch alle 2 Jahre, sollte eine serologische Kontrolle erfolgen.

[Empfehlung, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 2.29: INTERVALL DES SEROLOGISCHEN MONITORINGS UNTER GFD (NEU 2021)

Bei Wiederauftreten von Zöliakie-verdächtigen Symptomen soll unabhängig von anderer Diagnostik (z. B. Duodenalbiopsie) auch eine serologische Kontrolle erfolgen.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Nach Beginn einer GFD wird durch den Wegfall des Triggers Gluten die Entzündungskaskade unterbrochen: Die Schleimhaut heilt aus und Zöliakie-spezifische Autoantikörper werden nicht mehr gebildet, d. h. die Konzentrationen im Serum fallen kontinuierlich bis unter den Grenzwert ab. Der Zeitraum bis zur Normalisierung hängt vom Ausgangswert ab. Bei Marsh 2- oder 3a-Läsionen kann die Schleimhaut nach 6 bis 12 Monaten ausgeheilt sein (Marsh 0), bei Marsh 3b- oder 3c-Läsionen dauert es häufig länger als 2 Jahre [151]. Für die Serologie gilt es analog: Bei niedrigen Ausgangswerten (z. B. das Dreifache des Grenzwertes) erfolgt die Normalisierung innerhalb von wenigen Monaten, während Werte über dem 100-fachen der Norm bei Diagnose bis zur Serokonversion in den Negativbereich 2 bis 3 Jahre benötigen können [152]. Das bedeutet beim individuellen Patient*in, dass innerhalb der ersten 3 Jahre eine Diskrepanz zwischen Histopathologie und Serologie bestehen kann: Marsh 0 mit noch positiven Autoantikörpern oder *vice versa* [153]. Biopsische Verlaufskontrollen zur Überprüfung des Therapieerfolges sind in den ersten 1 bis 3 Jahren daher nur begrenzt sinnvoll [151, 154, 155].

Wegen der fehlenden Standardisierung der tTG-IgA-Tests verschiedener Hersteller sollte zur Verlaufskontrolle des Titers immer derselbe Test verwendet werden. Als Faustregel gilt, dass der Titer nach 6 Monaten um mindestens 50 % abgefallen sein sollte. Wurde der Ausgangstiter nicht ausgetitert, sondern > 200 oder > 128 U/ml angegeben, kann das zu Fehlinterpretationen eines fehlenden Abfalls führen. Entscheidender für die Verlaufsbeurteilung ist der kontinuierliche Abfall und nicht der einzelne numerische Wert. Als Intervalle sind Kontrollen alle 6 Monate bis zur

Serokonversion unter den Grenzwert empfohlen. Stagniert die Konzentration im positiven Bereich oder steigt sogar an, ist eine schlechte Compliance mit der GFD als Ursache sehr wahrscheinlich. tTG-IgA-Messungen mittels RIA und IgG-basierte Tests folgen einer anderen Kinetik und normalisieren sich langsamer. Sie sind daher nicht gut für das Monitoring unter GFD geeignet [115, 156].

Die Wertigkeit der Messung von Zöliakie-spezifischen Autoantikörpern als Marker einer Zottenatrophie unter einer GFD wurde in einer Metaanalyse untersucht [157]. Während sowohl tTG-IgA als auch EMA-IgA eine relativ hohe Spezifität für die Zottenatrophie aufwiesen (tTG-IgA 0,83, 95 % CI 0,79–0,87; EMA-IgA 0,91, 95 % CI 0,87–0,94), sind ihre Empfindlichkeiten gering (tTG-IgA 0,50, 95 % CI 0,41–0,60; EMA-IgA 0,45, 95 % CI 0,34–0,57). Folglich hatte die Mehrheit der Personen mit persistierender Zottenatrophie, die sich glutenfrei ernährten, normale tTG-IgA- oder EMA-Werte. Die Daten sind nur begrenzt aussagekräftig, da die Einschlusskriterien nicht definierten, wie lange die Patient*innen bereits eine GFD zu sich genommen haben mussten. Bei einer Biopsie 1 bis 2 Jahre nach Diätbeginn kann die Zottenatrophie noch bestehen, obwohl die Antikörper sich bereits normalisiert haben. Aus kontrollierten Glutenbelastungen ist jedoch bekannt, dass bei Patient*innen mit gut kontrollierter Zöliakie (Serologie negativ, Schleimhaut ausgeheilt) ein Wiederauftreten der Schleimhautläsionen und der Autoantikörper nicht nur abhängig von der Glutendosis ist, sondern auch von einer individuellen Empfindlichkeit und histologischer und serologischer Relapse nicht zeitgleich auftreten müssen. Daher schließt eine negative Serologie Diätfehler und Schleimhautläsionen nicht aus, während positive Autoantikörper nach 3 Jahren GFD oder ein Wiederauftreten positiver Zöliakie-Serologien eine mangelnde Adhärenz zur Diät und Schleimhautläsionen sehr wahrscheinlich machen, aber nicht beweisen.

Kapitel 3: Diagnostik: Endoskopie und Pathologie

EMPFEHLUNG 3.1: ENDOSKOPIE BEI ZÖLIAKIE-VERDACHT

Eine zur Histologiegewinnung durchgeführte Ösophago-Gastro-Duodenoskopie sollte in hochauflösender Technik durchgeführt werden.

Techniken des *Advanced Endoscopic Imaging* wie die farbstoffbasierte und virtuelle Chromoendoskopie sowie die Wasserimmersionsendoskopie können zu einer gezielteren Biopsientnahme eingesetzt werden. Sie sollen jedoch nicht die histologische Beurteilung ersetzen.

[Empfehlung/starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

In einer prospektiven vergleichenden Querschnittsstudie an über 750 Patient*innen konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von *High definition*-Weißlichtendoskopie (HD-WLE) gegenüber nicht hochauflösender WLE eine signifikant höhere Sensitivität für die Visualisierung der villösen Atrophie aufweist [158]. Durch

die verbesserte Visualisierung der Zottenatrophie unter HD-WLE können somit gezieltere Biopsien („*targeted biopsies*“) entnommen werden, insbesondere dann, wenn ein fleckiges Verteilungsmuster der Zöliakie vorliegt [159, 160]. Die Wertigkeit von Technologien der farbstoffbasierten Chromoendoskopie sowie der optischen und digitalen Chromoendoskopie wie NBI (*Narrow band imaging*, Olympus), i-scan (Pentax), FICE (*Fuji Intelligent Chromo Endoscopy*) allein oder in Kombination mit der Wasserimmersionsendoskopie für die endoskopische Diagnostik der Zöliakie ist in mehreren Studien untersucht [158, 161–165]. Diese Studien zeigen in ihrer Gesamtheit eine hohe Sensitivität für die Detektion der villösen Atrophie, sind jedoch im Studiendesign und in der Anzahl der eingeschlossenen Patient*innen sehr heterogen. Zudem steht ein direkter Vergleich dieser Technologien mit der WLE in der Sensitivität der endoskopischen Zöliakie-Diagnose noch aus. Auch andere Technologien des *Advanced Endoscopic Imaging* wie die Magnifikationsendoskopie allein oder in Kombination mit farbstoffbasierter oder virtueller Chromoendoskopie wurden zur endoskopischen Diagnose der villösen Atrophie und der Zöliakie untersucht [166–171]. Auch diese Studien zeigen eine hohe Sensitivität dieser Methoden für die endoskopische Diagnostik der Zöliakie.

EMPFEHLUNG 3.2: KAPSELENDOSKOPIE IN DER PRIMÄRDIAGNOSTIK (MODIFIZIERT 2021)

Die Video-Kapselendoskopie (VCE) soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden. Sie kann bei speziellen Fragestellungen erwogen werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Die Video-Kapselendoskopie (VCE) soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden, da sie keine Entnahme von Biopsien ermöglicht. Bei speziellen Fragestellungen und bei Personen, bei denen aus medizinischen Gründen eine Endoskopie nicht möglich ist, kann sie jedoch sinnvoll sein [172, 173]. In einer Metaanalyse wurde eine Sensitivität von 89 % und eine Spezifität von 95 % für die Diagnose einer Zöliakie mittels Kapselendoskopie errechnet [174].

STATEMENT 3.3: INDIKATION ZUR KAPSELENDOSKOPIE (NEU 2021)

Die Kapselendoskopie besitzt derzeit keine Rolle in der Bestimmung der Krankheitsausdehnung oder der Überprüfung des Ansprechens auf eine glutenfreie Diät.

[starker Konsens]

Kommentar

Ein Bereich, in dem die Kapselendoskopie einen potenziellen Vorteil gegenüber der ÖGD besitzt, ist die Möglichkeit, die Schleimhaut des gesamten Dünndarms endoskopisch zu visualisieren. Dies erscheint insbesondere sinnvoll, um zu klären, ob das Ausmaß des Dünndarmbefalls mit der Schwere der Symptome und dem Auftreten von Komplikationen assoziiert ist.

Eine Studie an 38 Patient*innen mit unbehandelter Zöliakie und 38 Kontrollen zeigte keine Assoziation zwischen Erkrankungsgrad oder -ausmaß und der klinischen Manifestation [175]. Bei 30 Patient*innen wurde nach mindestens 6-monatiger glutenfreier Diät eine erneute Kapselendoskopie durchgeführt, hierunter zeigte die Mehrheit der Patient*innen eine Besserung der Erkrankungsaktivität und des Erkrankungsausmaßes [176]. Diese Ergebnisse werden von einer jüngeren Arbeit bestätigt: In 12 Patient*innen mit neu diagnostizierter Zöliakie zeigte sich nach 12-monatiger glutenfreier Diät eine Abnahme des kapselendoskopisch sichtbaren Dünndarmbefalls. Nichtsdestotrotz zeigten 42 % der Patient*innen mit kapselendoskopischer Befundbesserung histologisch weiterhin eine Zottenatrophie, d. h. eine Marsh 3-Enteropathie [177].

EMPFEHLUNG 3.4: INDIKATION ZUR KAPSELENDOSKOPIE (NEU 2021)

Die Kapselendoskopie sollte bei bekannter Zöliakie bei folgenden Fragestellungen eingesetzt werden:

- V. a. oder etablierte refraktäre Zöliakie
- V. a. Enteropathie-assoziiertes T-Zelllymphom (EATL)
- Refraktäre Anämie
- Unklarer Gewichtsverlust

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Patient*innen mit refraktärer Zöliakie, insbesondere des Typs II, besitzen ein erhöhtes Risiko eines komplizierten Krankheitsverlaufes mit Auftreten eines EATL oder einer ulzerierenden Jejunitis. Diese Läsionen treten gehäuft im distalen Dünndarm auf [178–181]. Eine retrospektive Analyse der Befunde aus Kapselendoskopien von 38 Zöliakie-Patient*innen (9 mit symptomatischer Zöliakie, 11 mit refraktärer Zöliakie Typ I und 18 mit refraktärer Zöliakie Typ II) zeigte eine signifikante Assoziation zwischen ausgeprägtem mukosalem Schaden, einem niedrigen Serumalbumin und der RCD II. Zudem zeigten 3 Patient*innen mit RCD II ein EATL und 5 eine ulzerierende Jejunitis in der Kapselendoskopie [172]. In einer weiteren Studie an 7 Patient*innen mit refraktärer Zöliakie Typ I und 7 Patient*innen mit refraktärer Zöliakie Typ II wurde die diagnostische Ausbeute zwischen Kapselendoskopie, Gastroskopie und Koloskopie und abdominaler Schnittbildgebung (CT oder MRT) verglichen. In 2 Patient*innen mit RCD II zeigte sich kapselendoskopisch der Befund einer ulzerierenden Jejunitis oder eines EATL; in einem Patienten wurde dies nur durch die Kapselendoskopie visualisiert, während keine klinischen relevanten Befunde bei der RCD Typ I gefunden wurden [180]. In einer großen retrospektiven Multicenterstudie an 139 Patient*innen mit refraktärer Zöliakie und/oder der Anwesenheit von Alarmsymptomen wurde die diagnostische Ausbeute der Kapselendoskopie erfasst. Hier zeigte sich eine globale diagnostische Ausbeute von 67 %, die das folgende Spektrum umfasste: Atrophie Mukosa (48 %), ulzerierende Jejunoileitis (11 %), intestinales Lymphom (3,7 %) sowie andere Enteropathien wie Morbus Crohn

oder neuroendokriner Tumor (NET, 3,7 %). In ihrer Gesamtheit führten diese Kapselendoskopien zu einer Modifikation des therapeutischen Vorgehens in fast 60 % der Patient*innen [181]. In einer prospektiven Studie an 26 Zöliakie-Patient*innen unter glutenfreier Diät und hierunter negativer Serologie haben Efthymakis und Mitarbeiter die Wertigkeit der Kapselendoskopie zur Abklärung der Eisenmangelanämie untersucht. Hier zeigten sich in fast einem Viertel der Befunde signifikante Befunde (erosive Jejunitis, Angiodysplasien) [182]. In ihrer Gesamtheit belegen diese Studien – obwohl im Aufbau heterogen – eine wesentliche diagnostische Ausbeute der Kapselendoskopie bei refraktärer Zöliakie, dem Verdacht eines EATL oder Alarmsymptomen wie refraktärer Anämie oder Gewichtsverlust. Da bei Patient*innen mit einem EATL oder einer ulzerierenden Jejunitis jedoch ein erhöhtes Risiko des Vorhandenseins einer intestinalen Strikturen oder Stenose besteht, sollte bei diesen zuvor eine Patency-Kapselpassage erfolgen, um eine Kapselretention zu vermeiden.

EMPFEHLUNG 3.5: INDIKATION ZUR ENTEROSKOPIE (NEU 2021)

Eine Enteroskopie sollte bei bekannter Zöliakie bei folgenden Fragestellungen eingesetzt werden:

- bei V. a. oder etabliertem refraktärem Verlauf, insbesondere refraktärer Zöliakie Typ II
- bei V. a. Vorliegen eines EATL
- bei Warnsymptomen wie refraktärer Anämie oder unklarem Gewichtsverlust
- bei Ulzera im tiefen Duodenum zur Klärung des Vorliegens einer ulzerativen Jejunitis
- bei mittels anderer bildgebender Modalitäten (VCE, MRT) nachgewiesenen oder vermuteten Dünndarmulzerationen

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Daten einer Langzeitbeobachtung zeigen, dass knapp 20 % aller Personen mit Zöliakie-spezifischer Serologie histologisch keine Veränderungen im Duodenum aufweisen [183]. In einer retrospektiven multizentrischen Analyse von Kapselendoskopie-Befunden bei Patient*innen mit seronegativer Zöliakie mit Atrophie (Gruppe I, n = 19) und seropositiver Zöliakie ohne Atrophie (Gruppe II, n = 39) sowie bei Patient*innen mit Zöliakie-kompatiblen Symptomen, jedoch negativer Serologie und Histologie (Gruppe IV, n = 99) zeigte sich eine diagnostische Ausbeute der Kapselendoskopie von 54 % [184]. Insbesondere in den Gruppen 1 und 2 zeigten sich bei 73,7 % und 69,2 % zusätzliche relevante Befunde in der Kapselendoskopie, vorrangig intestinale Atrophie und ulzerierende Jejunitis. Die Atrophie zeigte sich dabei an folgenden Lokalisationen: duodenal (37 %), diffus (29 %), jejunale (17 %) oder fleckförmig (15 %). Insgesamt führte die Durchführung der Kapselendoskopie zu einer Änderung des therapeutischen Vorgehens in fast 72 % der Fälle [184]. Diese Befunde unterstreichen die Bedeutung der Kapselendoskopie bei diagnostischer Unklarheit,

sodass diese einer Enteroskopie in der Regel vorgeschaltet sein sollte. Während die Kapselendoskopie eine umfassende Einsicht gewährt, weist die Enteroskopie den Vorteil einer histologischen Sicherung auf. Aufgrund des teilweise nur fleckigen oder fokalen Dünndarmbefalls sollte daher bei negativer Duodenalhistologie und weiterhin bestehendem starkem klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Zöliakie und/oder auffälliger Kapselendoskopie eine Enteroskopie zur Gewinnung von Jejunalbiopsien erfolgen [185].

Wie bereits im Kommentar zur Empfehlung 3.4 ausgeführt, besitzen Patient*innen mit refraktärer Zöliakie, insbesondere des Typ II, ein erhöhtes Risiko eines komplizierten Krankheitsverlaufes mit Auftreten eines EATL oder einer ulzerierenden Jejunitis. In einer Studie an 21 Patient*innen mit refraktärer Zöliakie und aufgrund einer abdominalen Schnittbildgebung vermuteten Dünndarmulzerationen wurden durch die Doppel-Ballon-Enteroskopie mit Biopsienentnahme in 5 Patient*innen ein EATL und in 2 weiteren Patient*innen eine ulzerierende Jejunitis histologisch gesichert, während in den übrigen 14 Patient*innen Hochrisikoläsionen in der Doppel-Ballon-Enteroskopie ausgeschlossen werden konnten [186]. In einer weiteren Studie an 53 Zöliakie-Patient*innen mit unzureichendem Ansprechen auf eine glutenfreie Diät, mangelhafter diätetischer Adhärenz oder der Anwesenheit von Alarmsymptomen konnten mittels Doppel-Ballon-Enteroskopie 2 jejunale Adenokarzinome sowie ein NET im terminalen Ileum diagnostiziert werden [187]. In einer aktuellen Metaanalyse, in welcher 3 Studien an insgesamt 76 Patient*innen mit komplizierter Zöliakie eingeschlossen wurden, zeigten sich bei 8,7 % ein maligner und bei 16,7 % ein prämaligener Befund [188].

EMPFEHLUNG 3.6A: DUODENALE HISTOLOGIE ALS PRIMÄRDIAGNOSTIK BEI ERWACHSENEN (MODIFIZIERT 2021)

Zur Primärdiagnostik der Zöliakie soll bei Erwachsenen eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie mit Histologiegewinnung erfolgen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen (zur Diagnostik ohne Biopsie beim Erwachsenen vgl. Empfehlung 2.16) [starke Empfehlung, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 3.6B: DUODENALE HISTOLOGIE ALS PRIMÄRDIAGNOSTIK BEI KINDERN (MODIFIZIERT 2021)

Zur Primärdiagnostik der Zöliakie soll bei Kindern und Jugendlichen eine Histologiegewinnung mittels Ösophago-Gastro-Duodenoskopie erfolgen, sofern nicht die in Empfehlung 2.16 genannten Kriterien für eine Diagnosestellung ohne Biopsie erfüllt sind. [starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar:

Die Diagnose der Zöliakie setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen:

- Klinische Symptomatik
- Serologische Befunde
- Histologische Befunde

Die Ösophagogastroduodenoskopie mit Entnahme duodener Schleimhautbiopsien ist wesentlicher Bestandteil der Primärdiagnostik der Zöliakie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Die histologische Untersuchung kann dabei primär die Verdachtsdiagnose stellen und die serologische Testung nach sich ziehen, den serologischen Verdacht auf eine Zöliakie bestätigen oder auch zum Ausschluss bzw. Nachweis möglicher anderer Differenzialdiagnosen dienen [189, 190].

Nur unter bestimmten Umständen, die in Empfehlung 2.16 näher erläutert werden, kann ein Verzicht auf die histologische Sicherung der Diagnose durch duodenale Biopsien bei Kindern oder Erwachsenen erwogen werden.

Die Evaluation der Biopsien soll nach den in Empfehlung 3.9 genannten Kriterien erfolgen. Für die optimale Beurteilbarkeit ist die orthograde Einbettung der Biopsate essenziell, da die Zotten-/Kryptenarchitektur sowie das Zotten-/Kryptenverhältnis nur bei orthograde Schnittrichtung beurteilt werden kann [189–192].

EMPFEHLUNG 3.7: ENDOSKOPISCHES PROZEDERE BEI NICHT-ANSPRECHEN AUF GFD (MODIFIZIERT 2021)

Eine erneute Entnahme von Dünndarmbiopsien und ihre histologische Beurteilung soll zur Verlaufsdagnostik einer Zöliakie nur dann durchgeführt werden, wenn trotz abfallender Serologie und Diätkontrolle innerhalb von 12 Monaten kein klinisches Ansprechen zu beobachten ist, bei Verschlechterung auch früher, oder wenn es nach initialem Ansprechen zum Wiederauftreten von Zöliakie-Symptomen kommt (vgl. Empfehlung 5.1).

[starke Empfehlung, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 3.7A: HISTOLOGISCHES PROZEDERE BEI NICHT-ANSPRECHEN AUF GFD (NEU 2021)

Bei fehlendem klinischem Ansprechen auf die GFD trotz Diätkontrolle sollen im histologischen Befundbericht unter Berücksichtigung der anamnestischen Angaben explizit mögliche Differenzialdiagnosen zur Zöliakie ausgeschlossen oder diskutiert werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Ein fehlendes oder unzureichendes klinisches Ansprechen auf die empfohlene glutenfreie Diät wird bei bis zu 30 % der Patient*innen mit diagnostizierter Zöliakie beobachtet [193, 194]. Wenn ein Diätfehler als häufigste Ursache einer Beschwerdepersistenz [193] ausgeschlossen ist und die Primärdiagnose der Zöliakie überprüft

wurde, stellt die erneute Biopsieentnahme aus dem Dünndarm die entscheidende Methode zur Ursachenabklärung der Beschwerdepersistenz dar [195–197]. Der Nachweis einer regelhaften Zottenarchitektur in der Kontrollbiopsie weist auf die Möglichkeit alternativer und/oder additiver Erkrankungen als Ursache der Beschwerden wie z. B. Laktoseintoleranz, Pankreasinsuffizienz, mikroskopische Kolitis hin [198]. Ein Fortbestehen der Zottenatrophie sollte Anlass zur Überprüfung der Primärdiagnose durch Ausschlussdiagnostik auf Zöliakie-unabhängige, zottendestruierende Erkrankungen (u. a. Lamblia, autoimmune Enteropathie, kollagene Sprue) geben. Für eine vollständige Darstellung der möglichen Differenzialdiagnosen siehe auch Empfehlung 5.4. Nach Abarbeitung dieses Algorithmus mit Überprüfung der Primärdiagnose und dem Ausschluss von Zweiterkrankungen ist die Diagnose einer refraktären Zöliakie in Erwägung zu ziehen (siehe Kapitel 5: Refraktäre Zöliakie, ulzerative Jejunitis und Enteropathie-assoziiertes T-Zelllymphom) [195, 197].

EMPFEHLUNG 3.8: ZAHL DER DUODENALEN BIOPSIEN (GEPRÜFT 2021)

Für die histologische Diagnostik der Zöliakie sollen mindestens 6 Biopsien aus verschiedenen Abschnitten des Duodenum einschließlich Bulbus duodeni und mittlerem und distalem Duodenum (jeweils 2) entnommen werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Die Analyse multipler Biopsien aus verschiedenen Abschnitten des Duodenum ist für eine korrekte Diagnosestellung erforderlich, da die charakteristischen histologischen Veränderungen der Zöliakie (siehe Empfehlung 4.4) sehr fleckförmig auftreten und in unterschiedlichem Ausmaß vorhanden sein können [189, 190, 198]. Über die Verteilung der Läsionen gibt es kontroverse Beobachtungen [199–201]. Daher wird empfohlen, Biopsate aus dem mittleren und distalen Duodenum sowie aus dem Bulbus duodeni zu entnehmen. In Studien konnte festgestellt werden, dass die höchste Sensitivität bei einer Anzahl von 4 bis 6 Biopsien aus verschiedenen Abschnitten des Duodenum erreicht werden konnte (siehe ► **Tab. 3.1**) [202–204].

► **Tab. 3.1** Vorgehen bei Zöliakie-Verdacht zur Biopsieentnahme

Es sollten mindestens jeweils 2 Biopsien aus Pars descendens (D2) und Pars horizontalis (D3) duodeni entnommen werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Es sollten 2 zusätzliche Biopsien aus dem Bulbus duodeni (D1) entnommen werden. **[Empfehlung, starker Konsens]**

Bulbusbiopsien (D1) sollten separat histologisch untersucht werden. **[Empfehlung, starker Konsens]**

Biopsien sollten als Einzelbiopsien („single bite“-Technik) entnommen werden. **[Empfehlung, starker Konsens]**

► **Tab. 3.2** Modifizierte Marsh-Oberhuber-Klassifikation mit modifiziertem Grenzwert für die Anzahl intraepithelialer Lymphozyten (IEL).

	Typ 0	Typ 1	Typ 2	Typ 3A	Typ 3B	Typ 3C
IEL/100Epithelien	≤ 25	> 25	> 25	> 25	> 25	> 25
Krypten	Normal	Normal	Hyperplasie	Hyperplasie	Hyperplasie	Hyperplasie
Zotten	Normal	Normal	Normal	Geringe bis mäßige Atrophie	Subtotale Atrophie	Totale Atrophie

EMPFEHLUNG 3.9: PATHOLOGISCHE ROUTINEDIAGNOSTIK BEI ZÖLIAKIE-VERDACHT (MODIFIZIERT 2021)

Im Rahmen der histologischen Diagnostik soll die Zotten-/Kryptenarchitektur nach der modifizierten Marsh-Oberhuber-Klassifikation und das entzündliche Infiltrat im Schleimhautstroma beurteilt werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

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 in der HE-Färbung ist von einer erhöhten Zahl intraepithelialer Lymphozyten auszugehen.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Die Zotten- und Kryptenarchitektur sollen an einem orthograd angeschnittenen Biopsat beurteilt werden. Der Befund soll eine Aussage zum Verhältnis der Zottenlänge zur Kryptentiefe enthalten.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 3.9A: PATHOLOGISCHE ROUTINEDIAGNOSTIK BEI ZÖLIAKIE-VERDACHT (NEU 2021)

Eine Immunhistologie der intraepithelialen T-Zellen sollte nicht durchgeführt werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Eine Immunhistologie (CD3 / CD8) kann bei eingeschränkter Beurteilbarkeit (z. B. Quetschartefakte) auch zur Beurteilung der Verteilung der Entzündungszellen durchgeführt werden.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Der Grenzwert von > 25 IEL/100 Epithelzellen bezieht sich jedoch auf die Quantifizierung im HE-Schnitt.

[starker Konsens]

Kommentar

Charakteristische histologische Veränderungen der Zöliakie sind:

- partielle oder totale Zottenatrophie,
- Kryptenhyperplasie,
- Veränderungen des Zotten-/Kryptenverhältnisses,
- vermehrte Mitosen in den Krypten,
- vermehrte intraepitheliale Lymphozyten (IEL),
- vermehrte Mitosen in den intraepithelialen Lymphozyten und

- ein vermehrtes Infiltrat aus Plasmazellen, Lymphozyten, eosinophilen und basophilen Granulozyten in der Lamina propria.

Dabei kann ein hochvariables Spektrum histologischer Veränderungen, von der normalen Zotten-/Kryptenarchitektur mit erhöhter IEL-Anzahl bis hin zur kompletten Zottenatrophie, vorhanden sein. Für die Beschreibung dieser Veränderungen sind verschiedene Klassifikationen etabliert [205, 206], dabei hat sich die Marsh-Oberhuber-Klassifikation [205] in der Praxis bewährt (siehe ► **Tab. 3.2**). Sie unterscheidet zwischen infiltrativen, hyperplastischen und atrophischen Läsionen.

Der histologische Bericht soll Aussagen zur Orientierung der Biopsien, zur Zottenarchitektur, dem Zotten-/Kryptenverhältnis an einem orthograd angeschnittenen Biopsat, der Anzahl intraepithelialer Lymphozyten und zum entzündlichen Infiltrat der Lamina propria enthalten. Die Veränderungen sollen entsprechend der modifizierten Marsh-Oberhuber-Klassifikation graduiert werden.

Eine Anzahl von > 25 IEL/100 Epithelien ist suggestiv für eine infiltrative Läsion [206–209], insbesondere wenn die intraepitheliale Lymphozytendichte ein fehlendes Decrescendo zur Zottenspitze aufweist. Der ursprüngliche Grenzwert von > 40 IEL/100 Epithelien in der nicht modifizierten Marsh-Oberhuber-Klassifikation erscheint zu hoch. Hierbei sei jedoch darauf hingewiesen, dass jedweder Grenzwert arbiträr ist und dass insbesondere eine erhöhte Anzahl intraepithelialer Lymphozyten, aber auch die anderen beschriebenen Veränderungen nicht pathognomonisch für eine Zöliakie sind. Als mögliche Differenzialdiagnosen (insbesondere bei infiltrativen Läsionen, Marsh 1) kommen u. a. in Betracht (Übersicht in [183, 189, 198]):

- Virale Enteritiden
- Kuhmilchallergie
- Nahrungsmittelallergien
- Immundefizienzen
- Giardiasis
- Bakterielle Fehlbesiedlung
- *Helicobacter pylori*-Besiedlung

Daher sollten sämtliche genannte histologische Veränderungen immer im Kontext der klinischen und serologischen Befunde interpretiert werden.

Immunhistologische Zusatzuntersuchungen (CD3) können in Grenzfällen hilfreich sein, um intraepitheliale Lymphozyten zu erkennen und in ihrer Verteilung zu beurteilen. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass sich der Grenzwert von 25 IEL/100 Epithelien auf die Quantifizierung der IEL im HE-Schnitt bezieht. Stu-

dien zur Frage der Vergleichbarkeit der Lymphozytenzahl in der konventionellen und immunhistologischen Färbung mit CD3 weisen auf eine um den Faktor 1,5 höhere IEL-Zahl hin, wenn anhand der Immunhistologie ausgewertet wird [210, 211].

EMPFEHLUNG 3.10: HISTOPATHOLOGISCHE DIAGNOSTIK BEI VERDACHT AUF EINE REFRAKTÄRE ZÖLIAKIE (MODIFIZIERT 2021)

Bei Hinweisen auf das Vorliegen einer refraktären Zöliakie soll nach Erwägung alternativer Diagnosen mithilfe immunhistologischer und molekularpathologischer Zusatzuntersuchungen an Dünndarmbiopsien zwischen einer refraktären Zöliakie Typ I und Typ II unterschieden werden (vgl. Kapitel 5: Refraktäre Zöliakie, ulzerative Jejunitis und Enteropathie-assoziiertes T-Zelllymphom).

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Zur Beurteilung des Verlustes der CD8-Expression der intraepithelialen Lymphozyten sollen die T-Zellmarker CD8 und CD3 immunhistologisch untersucht werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Neuere immunhistologische Marker wie Nkp46 können als zusätzliche Biomarker bestimmt werden.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Bei V. a. eine refraktäre Zöliakie Typ 2 soll eine Klonalitätsanalyse der T-Zellen mittels PCR des T-Zellrezeptors durchgeführt werden (siehe ► **Abb. 5.1**)

[starke Empfehlung, starker Konsens]

[Klug entscheiden in Kombination mit Empfehlung 4.5 und Empfehlung 4.6]

Kommentar

Die refraktäre Zöliakie ist eine seltene Erkrankung, die bei weniger als 1–2 % aller Zöliakie-Patient*innen auftritt [212–214], allerdings für 10–18 % „therapie-resistenter“ Zöliakie-Fälle verantwortlich ist [193, 194]. Die Einteilung der refraktären Zöliakie in Typ I und Typ II erfolgt anhand der Charakterisierung der infiltrierenden T-Zellen [215–217], für die ergänzende immunhistologische und molekulare Analysen angewendet werden müssen. Während beim Typ I der refraktären Zöliakie im allgemeinen keine T-Zellklonalität vorliegt und die gleichen Oberflächenantigene (CD3 / CD8) wie bei der unkomplizierten Zöliakie nachweisbar sind, lässt sich beim Typ II der refraktären Zöliakie mithilfe der PCR-gestützten T-Zellrezeptor-Analyse eine T-Zellklonalität sowie immunhistologisch ein Verlust der Oberflächen-Antigene (CD3 / CD8) in mehr als 50 % der intraepithelialen T-Zellen nachweisen [217, 218]. Immunhistologie und molekulare Pathologie ergänzen sich dabei in ihrer Aussagekraft. T-Zellklonalität und aberranter Immunphänotyp weisen auf eine neoplastische Transformation der T-Lymphozyten hin, sind für sich allein genommen jedoch nicht spezifisch für die refraktäre Zöliakie und können auch – in der Regel transient – bei unkomplizierter Zöliakie unter Glutenbelastung beobachtet werden [219]. Die Kombination aus positivem Klonalitätsbefund und aberranter Antigenexpression hat hingegen eine hohe Spezifität und hohen prädiktiven Wert

hinsichtlich der künftigen Entwicklung eines Enteropathie-assoziierten Lymphoms (EATL) [219]. Es ist dann davon auszugehen, dass sich ein EATL aus einem aberranten T-Zell-Klon bei refraktärer Zöliakie Typ II entwickeln kann. Die Grenzen des Übergangs eines solchen T-Zellklons in ein beginnendes Lymphoma *in situ* werden kontrovers diskutiert. Die EATL-Diagnose setzt aber weitere, allgemeine Tumorkriterien, vor allem das Vorliegen zytologischer Atypien, voraus. Unter den neueren Markern zur refraktären Zöliakie Typ II ist zuletzt die Anwendung eines Antikörpers gegen Nkp46 in der Immunhistologie beschrieben. Die Expression von Nkp46 in mehr als 25 IEL auf 100 Epithelien ist hierbei ein sensitiver und auch spezifischer diagnostischer Befund bei refraktärer Zöliakie Typ II [220].

EMPFEHLUNG 3.11: ZWEITBEGUTACHTUNG (NEU 2021)

Eine Zweitbegutachtung kann bei Divergenz der klinischen Befunde und der Histologie erfolgen

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Therapieentscheidende Diagnosen wie z. B. eine RCD Typ II oder ein Enteropathie-assoziiertes T-Zelllymphom (EATL) sollen in einem spezialisierten Zentrum histologisch, immunhistologisch und molekularpathologisch abgesichert werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Die Diskrepanz des histologischen Befundes mit serologischen und klinischen Parametern kann mehrere Gründe haben. Einer der Gründe ist eine Fehleinschätzung durch den Befund erhebenden Pathologen. So zeigte sich in einer Studie aus den USA, dass die diagnostische Übereinstimmung bei der Zöliakie-Diagnostik zwischen Pathologen aus spezialisierten Zentren und solchen, die in kommunalen Krankenhäusern oder Praxen tätig sind, lediglich moderat war [221] und hier eine 20 % höhere Rate an Zöliakietypischen Befunden (Marsh Typ I bis III) im spezialisierten Zentrum erhoben wurde. Zwischen Pathologen aus spezialisierten Zentren war die Übereinstimmung sehr hoch ($k = 0,888$), betrug jedoch auch nicht 100 %. Eine Zweitbegutachtung kann also sinnvoll sein, wobei nicht unerwähnt bleiben darf, dass in einer internationalen Studie zur Zöliakie-Diagnostik bei Kindern [119] die Diagnose der Referenzpathologen häufiger diskrepant zur finalen Diagnose war als diejenige des lokalen Pathologen und das von beiden Pathologen als normal befundene Biopsien von Patient*innen mit finaler Diagnose einer Zöliakie stammten.

Das Enteropathie-assoziierte T-Zelllymphom (EATL) ist ein seltener Tumor, der fast ausnahmslos bei Patient*innen mit Zöliakie auftritt. Die Diagnose der Erkrankung basiert einerseits auf der Kenntnis dieses Zusammenhangs und setzt als morphologische Kriterien das Vorhandensein pleomorpher T-Zellen mit zytologischen Atypien voraus [175, 209]. Das EATL weist eine Klonalität der T-Zellen auf. Dies unterscheidet das EATL aber nicht von der prognostisch günstigeren refraktären Zöliakie Typ II (siehe oben). Aufgrund der Seltenheit des Tumors und der gegebenen Differenzialdiagnose mit anderen Lymphomen sowie der refraktären

Zöliakie Typ II sollte der Befund von einem spezialisierten Pathologen mit Erfahrung auf dem Gebiet der Lymphome des Gastrointestinaltrakts begutachtet werden.

Kapitel 4: Therapie

EMPFEHLUNG 4.1: DIÄTEMPFEHLUNG BEI SYMPTOMATISCHEN BETROFFENEN (MODIFIZIERT 2021)

Symptomatische Personen (Kinder, Jugendliche und Erwachsene) mit gesicherter Zöliakie sollen unabhängig von möglichen Begleiterkrankungen mit einer glutenfreien Diät (GFD) behandelt werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Oberstes Ziel ist die fehlerfreie Durchführung einer GFD auf Basis einer ausgewogenen Mischkost. Bei symptomatischen Betroffenen bestehen neben der Besserung und/oder des Verschwindens der entsprechenden intestinalen oder extraintestinalen Symptome die Therapieziele in einer Normalisierung der Schleimhaut des Dünndarms und der Zöliakie-spezifischen Antikörper, sowie der Vermeidung von Makro- und Mikronährstoffmangel und assoziierter Erkrankungen (z. B. Anämie, verzögerte Pubertätsentwicklung, vermindertes Wachstum bei Kindern und Jugendlichen; Anämie, Osteopenie und Osteoporose bei Erwachsenen). Bei bestehendem Mikro- und Makronährstoffmangel soll bereits bei grenzwertigen Werten eine Korrektur dieser Werte im Vordergrund stehen. Nährstoffmangel können oftmals trotz Normalisierung der Dünndarmschleimhaut unter einer GFD fortbestehen (z. B. Folsäure, Vitamin B₁₂, Vitamin D). Hier sollte eine entsprechende Supplementation erfolgen (siehe Empfehlung 4.10) [222]. Weiteres Therapieziel ist die Reduktion des Risikos für Langzeitkomplikationen (Lymphome u. a. Malignome, Dermatitis herpetiformis, Infertilität bei Männern und Frauen, Risiko für Fehl- und Frühgeburtlichkeit, neurologische Komplikationen, kardiovaskuläre Komplikationen [223]). Die Normalisierung der Schleimhaut wird häufig als zentrale Voraussetzung für die anderen genannten Ziele erst nach Jahren erreicht [224]. Eine Malnutrition im Kindes- und Jugendalter bessert sich häufig innerhalb von Wochen, die Wachstumsgeschwindigkeit normalisiert sich innerhalb von 6 Monaten mit einem initial in der Regel zu beobachtenden Aufholwachstum. Zum Erreichen der Zielgröße ist striktes Einhalten der GFD erforderlich, bei später Diagnose kann diese zum Teil nicht erreicht werden [225, 226]. Weitere Ziele sind die Verbesserung der Lebensqualität, eine Reduktion des Risikos für andere HLA-assoziierte Autoimmunerkrankungen sowie bei Vorliegen eines Typ-1-Diabetes eine Verbesserung der Stoffwechsel-lage.

EMPFEHLUNG 4.2: DIÄTEMPFEHLUNG BEI ASYMPTOMATISCHEN KINDERN UND JUGENDLICHEN (GEPRÜFT 2021)

Asymptomatische Kinder und Jugendliche mit gesicherter Zöliakie sollen unabhängig von möglichen Begleiterkrankungen (z. B. Typ-1-Diabetes, Trisomie 21) mit einer GFD behandelt werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 4.3: DIÄTEMPFEHLUNG BEI ASYMPTOMATISCHEN ERWACHSENEN (MODIFIZIERT 2021)

Asymptomatische Erwachsene mit gesicherter Zöliakie sollen unabhängig von möglichen Begleiterkrankungen (z. B. Typ-1-Diabetes, Schilddrüsenerkrankungen) mit einer GFD behandelt werden. Die Vor- und Nachteile einer GFD sollen den Betroffenen dargelegt werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Oberstes Ziel einer GFD bei asymptomatischen Betroffenen ist wiederum die Regeneration der Dünndarmschleimhaut, die Normalisierung der Zöliakie-typischen Serumantikörper und die Vermeidung von Makro- und Mikronährstoffmangel sowie damit assoziierter Erkrankungen (siehe Empfehlung 4.1). Ferner soll eine Reduktion des Risikos für andere Langzeitkomplikationen, HLA-assoziierte Autoimmunerkrankungen (siehe Empfehlung 4.1) und eine Verbesserung/Stabilisierung bei gleichzeitig bestehendem Typ-1-Diabetes erzielt werden.

Asymptomatische Zöliakie-Betroffene werden in der Regel durch Screening mittels serologischer Tests identifiziert. Sie gehören häufig einer Risikogruppe an, z. B. Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 1, oder sind Verwandte ersten Grades von Zöliakie-Betroffenen. Asymptomatische Kinder mit Typ-1-Diabetes sind vor Beginn einer GFD im Schnitt kleiner und haben im Vergleich zu gesunden Kontrollen ein erhöhtes Risiko für eine Osteopenie und erhöhte Parathormonwerte [227]. Sonst beschwerdefreie Kinder mit Kleinwuchs als einzigem Zeichen der Zöliakie weisen nach Einführung einer GFD eine verbesserte Wachstumsgeschwindigkeit auf [228]. Patient*innen mit Ulrich-Turner-Syndrom und asymptomatischer Zöliakie erreichen unter Wachstumshormontherapie eine geringere Endgröße im Vergleich zu Ulrich-Turner-Patient*innen ohne positive Zöliakie-Serologie [229]. Die Auswirkungen auf die metabolische Kontrolle (HbA1c, Hypoglykämien, Insulinbedarf) einer GFD bei asymptomatischen Zöliakie-Betroffenen mit Typ-1-Diabetes wurden in verschiedenen prospektiven pädiatrischen Fall-Kontroll-Studien mit z. T. widersprüchlichen Ergebnissen untersucht. Zusammenfassend ergaben sich keine statistisch signifikanten Auswirkungen auf die 3 untersuchten Parameter nach Einleitung der GFD im Vergleich zu den Kontrollen [228]. Langzeitdaten bezüglich kardiovaskulärer oder renaler Komplikationen liegen nicht vor. Zusammenfassend gibt es umfangreiche Daten, dass sich auch bei Fehlen von klinischen

Symptomen eine unbehandelte Zöliakie bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne begleitende Erkrankung ungünstig auf Wachstum und Knochenqualität auswirken kann.

Die Vorteile einer GFD bei asymptomatischen Erwachsenen sind weniger ausführlich untersucht worden. Bei Schwangeren kann eine nicht erkannte bzw. nicht behandelte Zöliakie das Risiko für Frühgeburtlichkeit und untergewichtige Neugeborene („*small for gestational age*“), sowie für Aborte und Totgeburten erhöhen [230, 231]. Es gibt aber auch eine Arbeit, die keine vermehrte Abortrate ausweist [232]. Die Fertilität scheint nicht nur bei Frauen, sondern auch bei Männern eingeschränkt zu sein [233]. Bei den zugrunde liegenden epidemiologischen oder Fall-Kontroll-Studien wurde jedoch nicht immer streng zwischen Personen mit und ohne gastrointestinale Symptome unterschieden. Bisher gibt es wenige Daten von durch Screening diagnostizierten erwachsenen asymptomatischen Zöliakie-Betroffenen. Allerdings gibt es Hinweise dafür, dass bei subklinischen Patient*innen mit Zottenatrophie eine erhöhte Gefahr für Osteoporose besteht, welche eine GFD rechtfertigt [234]. In einer Studie von Kurppa et al. zeigte eine einjährige GFD bei asymptomatischen Patient*innen eine deutliche Verbesserung der Mukosa und eine Abnahme an EMA-/tTG-Ak. Die Patient*innen hatten weniger Angstzustände und eine bessere Gesundheit (VAS-Skala). Ferner wurde bei vielen Patient*innen, die sich selbst als asymptomatisch beschrieben, eine signifikante Verbesserung von gastrointestinalen Symptomen wie Verdauungsstörungen und Reflux beobachtet, was die Patient*innen vorher als „normal“ erachtet hatten [234]. Neue Daten belegen weiterhin, dass eine nicht diagnostizierte Zöliakie mit einem erhöhten Risiko für Krebserkrankungen einhergeht, besonders mit Krebs im Gastrointestinaltrakt, Uterus, Kopf, Hals und in der Brust. Ferner besteht ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen [223]. Zudem gibt es einige Anhaltspunkte dafür, dass eine unerkannte oder nicht behandelte Zöliakie zu extraintestinalen Komplikationen führen kann (Zahnschmelzdefekte, Kleinwuchs, Leberschädigung, Knochenbruch, Neuropathie). Daher ist es umso wichtiger, eine Zöliakie frühzeitig zu erkennen, um durch eine frühe GFD die Folgen zu vermeiden [235, 236].

Patient*innen, die durch Screening identifiziert wurden und eine asymptomatische Zöliakie aufweisen, haben häufig größere Schwierigkeiten mit der Akzeptanz der Diagnose und infolge der dauerhaften Einhaltung einer GFD, im Gegensatz zu Patient*innen mit klinischer Symptomatik [237, 238].

In jedem Fall müssen asymptomatische Erwachsene mit diagnostizierter Zöliakie über potenzielle negative Auswirkungen einer unbehandelten Zöliakie auf ihre Gesundheit aufgeklärt werden und benötigen daher eine besondere Aufmerksamkeit.

EMPFEHLUNG 4.4: DURCHFÜHRUNG DER GFD (MODIFIZIERT 2021)

Die GFD soll bei gesicherter Diagnose Zöliakie lebenslang strikt eingehalten werden. Ziel ist es, dass die Glutenmenge bei < 10 mg pro Tag liegt.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Eine Beendigung der GFD führt früher oder später zu einem Rezidiv. Die noch tolerierbare Glutenmenge pro Tag, die nicht oder nur sehr selten zu Schäden der Dünndarmschleimhaut führt, liegt bei weniger als 10 mg (entspricht ca. 10 Brotkrümeln oder 1/3 eines Brotcroutons) pro Tag beim Erwachsenen (Dosisfindungsstudien), Beschwerdefreiheit vorausgesetzt [239, 240]. Für Kinder und Jugendliche wurden bislang keine auf etablierten Studien basierenden Grenzwerte festgelegt.

Folgende glutenhaltige Getreide und daraus hergestellte Erzeugnisse sind nicht erlaubt: Weizen (Hart- und Weichweizen, Khorasan-Weizen/ Kamut®), Roggen, Gerste, Dinkel, Grünkern, Triticale (Kreuzung aus Hartweizen und Roggen), Tritordeum (Kreuzung aus Hartweizen und Wildgerste), Emmer, Urkorn, Einkorn oder Kreuzungen und Hybridstämme davon sowie handelsüblicher Hafer (siehe Empfehlung 4.6) und müssen laut Anhang II der auf europäischer Ebene beschlossenen Lebensmittelinformationsverordnung VO (EU) Nr. 1169/2011 (Kennzeichnungspflicht für Stoffe oder Erzeugnisse, die Allergien oder Unverträglichkeiten auslösen) gekennzeichnet werden. Von der Kennzeichnungspflicht ausgenommen sind: Glukosesirupe, einschließlich Dextrose und Maltodextrine auf Weizenbasis, Glukosesirupe auf Gerstenbasis und Getreide zur Herstellung von Destillaten oder Ethylalkohol für Spirituosen und andere alkoholische Getränke. Sie sind für Zöliakie-Betroffene unbedenklich, da es sich um Abbauprodukte der zweiten oder dritten Generation handelt, die glutenfrei sind. Einige Hersteller geben bei Verwendung dieser Zutaten das glutenhaltige Ausgangsmaterial dennoch im Zutatenverzeichnis an, was zu Verunsicherung bei Zöliakie-Betroffenen führen kann.

Folgende nicht kontaminierte glutenfreie Getreide sind erlaubt: Hirse/Teff, Mais, Reis/Wildreis, Hafer (siehe Empfehlung 4.6).

Folgende nicht kontaminierte glutenfreie Gewächse/Mehlpflanzen/Pseudogetreide sind erlaubt: Amaranth (Kiwicha), Buchweizen, Chiasamen, Erdmandeln, Hanf, Hülsenfrüchte, Kartoffelmehl/Kartoffelstärke, Kastanie, Kichererbsen, Kochbanane, Kokosmehl, Leinsamen, Lupinen, Maniok, Nussmehle, Quinoa, Soja, Tapioka und Traubenkernmehl. Pseudogetreide sind Körner, die wie Getreide (Süßgräser) verwendet werden können. Sie zählen nicht zu den Süßgräsern, sondern zur Pflanzenfamilie der Fuchsschwanz-, Knöterich- oder Gänsefußgewächse. Neben unbehandelten natürlicherweise glutenfreien Lebensmitteln (z. B. Fleisch, Fisch, Milch, Eier, Obst, Gemüse) können „Lebensmittel speziell für Menschen mit Zöliakie/Glutenunverträglichkeit“ verzehrt werden, die als „glutenfrei“ gekennzeichnet sind.

Die Hauptrisiken beim Verzehr glutenfreier Getreide/Pseudogetreide und anderer Lebensmittel sind Kontaminationen im Ernte-, Herstellungs-, Verarbeitung-, Verpackungs- und Lagerungsprozess.

Die Bezeichnung „glutenfrei“ impliziert eine komplette Elimination von Gluten, was in der Praxis kaum möglich ist. „Lebensmittel speziell für Menschen mit Zöliakie/Glutenunverträglichkeit“ sind Produkte, die als „glutenfrei“ gekennzeichnet sind und die unter Beachtung der entsprechenden Rechtsvorschriften und der besonderen Anforderungen an die Sorgfaltspflicht hergestellt werden. „Glutenfrei“ definiert der international anerkannte Codex Alimentarius. Als glutenfrei gilt ein Lebensmittel mit maximal



DE-123-123

► **Abb. 4.1** Europaweites Glutenfrei-Symbol mit Länderkennung, Hersteller- und Produktnummer.

20 mg/kg Gluten, bezogen auf das Erzeugnis wie abgegeben. Am sichersten sind Produkte, die das europäische Symbol der durchgestrichenen Ähre tragen, da sie dem Grenzwert von 20 mg/kg Gluten und zusätzlich einer europaweit gültigen Lizenzvereinbarung inklusiver Auditvorgaben unterliegen (► **Abb. 4.1**). Zudem dürfen diese Produkte keinen Hinweis auf mögliche Kontaminationen mit Gluten tragen (sog. Spurenhinweis).

Produkte, die als „von Natur aus glutenfrei“ ausgelobt sind, unterliegen den Anforderungen der Durchführungsverordnung (EU) Nr. 828/2014; das heißt der Grenzwert von 20 mg/kg ist einzuhalten. Ein Spurenhinweis auf Gluten bei derart ausgelobten Produkten ist nicht erlaubt.

EMPFEHLUNG 4.5: DURCHFÜHRUNG DER GFD – ERNÄHRUNGSTHERAPIE (MODIFIZIERT 2021)

Patient*innen sollen zeitnah nach gesicherter Diagnose einer Zöliakie eine individuelle prozessgeleitete Ernährungstherapie durch eine Ernährungsfachkraft erhalten. Die Ernährungstherapie sollte regelmäßig wiederholt werden.

[starke Empfehlung/Empfehlung, starker Konsens, Klug entscheiden in Kombination mit Empfehlung 3.10 und Empfehlung 4.6]

Kommentar

Um eine fehlerfreie und auch im Hinblick auf mögliche Folgeerkrankungen günstige Durchführung der Diät zu sichern, ggf. zu optimieren und Diätfehlern vorzubeugen [241–244], sollte eine Ernäh-

rungstherapie bei Bedarf ein- bis zweimal pro Jahr wiederholt werden. Eine individuelle Ernährungstherapie soll von Diätassistent*innen, entsprechend qualifizierten Oecotropholog*innen oder entsprechend qualifizierten Ernährungswissenschaftler*innen oder äquivalenten Studiengängen, nachfolgend als Ernährungsfachkraft bezeichnet, durchgeführt werden. Die Ernährungstherapie für die genannten Indikationen ist derzeit keine Kassenleistung, kann aber vom behandelnden Arzt/Ärztin empfohlen werden. Es empfiehlt sich, vor einer Terminvereinbarung Rücksprache mit der Krankenkasse zu halten, und eine stellenweise mögliche Bezuschussung zu erfragen. Es muss eine Zuweisung über eine Notwendigkeitsbescheinigung einer Ernährungstherapie des/der Arztes/Ärztin erfolgen. Formlose Bescheinigungen der Notwendigkeit einer Ernährungstherapie bieten die Berufsverbände an, wie z. B. VDD, VFED, VDOE, QUETHEB. In der Ernährungstherapie sind die unterschiedlichen Bedürfnisse bei Kindern, Jugendlichen, Erwachsenen und Senioren zu beachten und alters- und entwicklungsspezifische Informationsmaterialien anzubieten. Eine Ernährungstherapie verfolgt den Zweck, das identifizierte Ernährungsproblem unter Berücksichtigung der Bedürfnisse und der Lebenswelt des Nutzers zu lösen oder zu verbessern [1]. Die individuelle Ernährungstherapie ist ein prozessgeleitetes Handeln z. B. gemäß dem *German-Nutrition Care Process* [2]. Sie umfasst das Ernährungsassessment, die Ernährungsdiagnose, die Planung einer Ernährungsintervention, die Durchführung einer Ernährungsintervention sowie Monitoring und Evaluation (und den Austausch mit dem behandelnden Team). Ein Fokus sollte auf die psychosozialen Aspekte einer lebenslangen strikten GFD gelegt werden. Bei psychosomatischen Auffälligkeiten (u. a. verminderte Lebensqualität, Essstörungen, Angst) sollen multidisziplinäre Beratungsangebote empfohlen werden. Die Adhärenz zu einer GFD ist besonders bei jugendlichen Zöliakie-Betroffenen nach Transition in die Erwachsenenmedizin zu überprüfen und bei Bedarf zu verbessern [245]. Betroffenen sollte nach der Diagnosestellung der Kontakt zu einer Selbsthilfegruppe vermittelt werden, da regelmäßige Gruppentreffen den Erfahrungsaustausch fördern und entscheidend zur Compliance und Lebensqualität beitragen.

Kontaktadressen:

www.dzg-online.de (Deutsche Zöliakie-Gesellschaft e. V.)

www.zoeliakie.or.at (Österreichische Arbeitsgemeinschaft Zöliakie)

www.zoeliakie.ch (IG Zöliakie der Deutschen Schweiz)

Weitere Informationen für Betroffene, Ärzt*innen und Ernährungsfachkräfte bieten die Online-Tools FocusINCD unter <https://www.zoeliakie-verstehen.de>. Die Inhalte basieren bereits auf den neuen Leitlinien der ESPGHAN [246].

EMPFEHLUNG 4.6: DURCHFÜHRUNG DER GFD – HAFER (MODIFIZIERT 2021)

Glutenfrei gekennzeichnete/r Hafer/Haferprodukte können bei GFD verzehrt werden, wenn unter dem Verzehr keine Symptome auftreten.

Handelsübliche, nicht als glutenfrei gekennzeichnete Haferprodukte sollen nicht von Zöliakie-Betroffenen verzehrt werden.

[Empfehlung offen/starke Empfehlung, starker Konsens Klug entscheiden in Kombination mit Empfehlung 3.10 und Empfehlung 4.5]

Kommentar

Verschiedene systematische Übersichtsarbeiten von randomisierten kontrollierten Studien und offene Kohortenstudien bei Kindern und Erwachsenen zur Verträglichkeit von kontaminationsfreien Haferflocken bei Zöliakie-Betroffenen liegen vor [247–249]. Die Einführung von kontaminationsfreiem Hafer soll bei Symptombefreiheit frühestens 6 Monate nach Diagnosestellung erfolgen, bzw. wenn sich die Serumantikörperwerte im Normbereich befinden und die Dünndarmschleimhaut unauffällig ist. Eine engmaschige ärztliche Betreuung ist bei der Einführung empfehlenswert. Bei Auftreten von Symptomen oder erneut auffälliger Serologie nach dem Verzehr von kontaminationsfreien Haferprodukten sollen bei weiterem Verzehr Tests auf Zöliakietypische Antikörper und eine Endoskopie mit duodenalen Biopsien durchgeführt werden. Insbesondere der hohe Gehalt an B-Vitaminen, Mineralstoffen, Eiweiß, mehrfach ungesättigten Fettsäuren und Ballaststoffen bei einem niedrigen glykämischen Index macht Hafer zu einer wertvollen Ergänzung der glutenfreien Ernährung, insbesondere von Kleinkindern. Es gibt für kontaminationsfreien Hafer keine Mengenbegrenzung pro Tag oder Mahlzeit. Zu Beginn wird eine langsame Erhöhung der Hafermenge empfohlen, da Hafer einen hohen Ballaststoffgehalt hat und diese Zufuhr von Ballaststoffen vorübergehend zu Beschwerden wie Blähungen, Druck- und Völlegefühl oder Bauchschmerzen führen kann. Hafer eingesetzt in „Lebensmitteln speziell für Menschen mit Zöliakie/Glutenunverträglichkeit“ muss so hergestellt, zubereitet und/oder verarbeitet sein, dass eine Kontamination durch Weizen, Roggen, Gerste oder ihre Kreuzungen ausgeschlossen ist. Der Glutengehalt dieser Produkte darf 20 mg/kg nicht übersteigen. Produkte aus/mit nicht kontaminiertem Hafer können das Symbol der durchgestrichenen Ähre tragen. Ergänzt wird das Symbol durch den Hinweis „oats“ (engl. Hafer). So wird für Verbraucher*innen ersichtlich, dass es sich um ein lizenziertes, glutenfreies Lebensmittel handelt, welches Hafer ohne Kontamination mit glutenhaltigem Getreide enthält.

EMPFEHLUNG 4.7: DURCHFÜHRUNG DER GFD – PRODUKTE MIT SPURENHINWEIS (UNBEABSICHTIGTE KONTAMINATION) (NEU 2021)

Es sollen nur glutenfreie Getreide/Pseudogetreide/Hülsenfrüchte und Erzeugnisse daraus mit dem Symbol der durchgestrichenen Ähre, der Aufschrift „glutenfrei“ oder anhand der aktuellen Aufstellung glutenfreier Lebensmittel der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft e. V. (DZG e. V.) empfohlen werden, da andere Produkte ein erhöhtes Risiko für eine unbeabsichtigte Kontamination aufweisen.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Bei Warn-/Spurenhinweisen auf Produkten ohne glutenhaltige Zutaten (Kann Spuren von ... enthalten) handelt es sich um eine freiwillige Kennzeichnung ohne gesetzliche Vorgaben. Für Zöliakie-Betroffene ist nicht zu erkennen, ob die Anbringung eines Warnhinweises bzw. der Verzicht auf einen solchen das Ergebnis

eines innerbetrieblichen Allergenmanagements ist oder ob er vorsorglich aus Gründen eines Haftungsausschlusses angebracht wird. Bei Produkten ohne Warnhinweis ist eine unbeabsichtigte Kontamination ebenso wenig auszuschließen. Eine italienische Studie zur Glutenkontamination von 200 natürlicherweise oder gekennzeichneten glutenfreien Produkten zeigte, dass 173 (86,5 %) der Produkte weniger als 10 mg/kg Gluten enthielten, 9 (4,5 %) zwischen 10 und 20 mg/kg und 18 (9 %) mehr als 20 mg/kg. Bei diesen 18 Produkten war die Spanne von 20 bis 126 mg/kg Gluten, mit im Mittel 49 ± 36 mg/kg, und es handelte sich häufig um Hafer-, Buchweizen- oder Linsenhaltige Produkte. Eine Glutenkontamination von glutenfreien Produkten trat somit in weniger als 10 % der Produkte auf und selbst in diesen Produkten lagen die Glutengehalte im Mittel bei ca. 50 mg/kg [250].

EMPFEHLUNG 4.8: DURCHFÜHRUNG DER GFD – WEIZENSTÄRKE (NEU 2021)

Als glutenfrei gekennzeichnete Weizenstärke und daraus hergestellte Produkte (max. 20 mg/kg im Erzeugnis wie abgegeben) können bei GFD verzehrt werden, wenn unter dem Verzehr keine Symptome auftreten.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar

Produkte mit Weizenstärke dürfen als glutenfrei gekennzeichnet werden, wenn der Grenzwert von 20 mg/kg Gluten im Endprodukt nicht überschritten wird. Die Verwendung von Weizenstärke ist im Zutatenverzeichnis anzugeben. Nachdem die Immunreaktion der Zöliakie auf den Proteinen/Peptiden (Eiweiß) aus Getreide beruht und nicht auf den Kohlenhydraten (Stärke), ist beim Einsatz von glutenfreier Weizenstärke in der Regel nicht von einem Wiederaufflammen der Immunreaktion auszugehen. Diese Produkte können von Anfang an nach Diagnosestellung in die glutenfreie Ernährung aufgenommen werden. Einzelne Betroffene reagieren allerdings auf das Resteiweiß, welches auch in dieser Weizenstärke noch enthalten ist. Bei anhaltenden Beschwerden unter sonst glutenfreier Ernährung wird empfohlen, Weizenstärke zu meiden und zu prüfen, ob die Beschwerden vollständig abklingen. Auch bei nicht ausreichend abfallenden Antikörperwerten sollte ein mehrmonatiger Auslassversuch eruiert werden, bei dem festgestellt wird, ob diese Produkte im jeweiligen Einzelfall für die erhöhten Antikörper verantwortlich sind. Stärken/modifizierte Stärken/native Stärken aus glutenfreien Rohstoffen (z. B. Reis-, Mais-, Kartoffelstärken) können nur mit dem Klassennamen „Stärke“ im Zutatenverzeichnis deklariert werden.

EMPFEHLUNG 4.9: DURCHFÜHRUNG DER GFD – LAKTOSE (MODIFIZIERT 2021)

Eine laktosereduzierte/-arme Diät soll nur empfohlen werden, wenn Beschwerden nach dem Verzehr von laktosehaltigen Lebensmitteln auftreten. Die Enteropathie-assoziierte sekundäre Laktoseunverträglichkeit ist in der Regel transient.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Eine Reduktion von Laktose ist generell nicht erforderlich. Ausnahmen sind eine transiente sekundäre Laktoseintoleranz mit Symptomen nach Verzehr von Milch und Milchprodukten in den ersten Wochen nach Beginn der GFD oder bei nachgewiesener primärer Laktoseintoleranz. Eine Zottenschädigung im Dünndarm führt in der Regel zu einer verminderten Aktivität der in den Mikrovilli lokalisierten Laktasen. So kann bei unbehandelter Zöliakie und in den ersten Wochen bis Monaten nach Beginn einer GFD eine dosisabhängige Laktoseunverträglichkeit mit Zöliakie-ähnlichen Beschwerden (Blähungen, Bauchkrämpfe, Durchfall) auftreten. Eine vorübergehende Reduktion von Milchprodukten oder ein Wechsel auf laktosereduzierte Produkte empfiehlt sich nur bei symptomatischen Personen. Joghurt und ältere Hartkäsesorten werden in kleinen Mengen meist vertragen.

EMPFEHLUNG 4.10: DURCHFÜHRUNG DER GFD – MANGELERSCHEINUNGEN (MODIFIZIERT 2021)

Bei Malnutrition oder klinisch relevantem Mangel an Mikronährstoffen soll eine adäquate altersspezifische Nährstoff-, Vitamin- und Mineralstoffzufuhr und/oder eine Substitution mit Vitaminen/Mineralstoffen durchgeführt werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Erwachsene und Kinder mit unbehandelter Zöliakie weisen häufiger einen Mangel an Mikronährstoffen im Vergleich zu alters- und geschlechtsgleichen Personen ohne Zöliakie auf. Gut dokumentiert sind ein Mangel an Kalzium, Eisen, Kupfer, Magnesium, Zink, Folsäure, Vitamine A, B₁₂, B₆ und D und Carnitin [251]. Bei Eisenmangelanämie ist neben der strikten GFD eine Eisensubstitution empfehlenswert, da eine alleinige GFD die Anämie erst in 6 bis 12 Monaten korrigiert [252]. Bis zu 75 % der Zöliakie-Betroffenen weisen bei Diagnosestellung eine Osteopenie oder Osteoporose, verminderte Vitamin D- oder erhöhte Parathormonspiegel auf [253]. Vitamin D und Kalzium sollen bei verminderter Knochendichte oder pathologisch erhöhtem Parathormonspiegel zusätzlich zur GFD substituiert werden. Bei klinisch evidentem bzw. nachweislichem Mangel anderer Mikronährstoffe sollte großzügig oral supplementiert werden. Dies gilt insbesondere für Kinder mit Wachstumsverzögerung und für Erwachsene mit Untergewicht. Der Bedarf während des Aufholwachstums nach Beginn der GFD kann oft nicht durch eine GFD gedeckt werden, da die Resorption in der Anfangsphase noch unvollständig ist [254–257]. Es dürfen nur glutenfreie Nahrungsergänzungen zur Anwendung kommen. Außer bei grenzwertigen Werten oder nachgewiesenen Defiziten ist eine generelle Substitution mit Mikronährstoffen nicht erforderlich.

EMPFEHLUNG 4.11: DURCHFÜHRUNG DER GFD – KREUZKONTAMINATIONEN (NEU 2021)

Bei der Durchführung der GFD im Alltag sollen mögliche Kontaminationen vermieden bzw. stark eingeschränkt werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Die noch tolerierbare Glutenmenge liegt bei weniger als 10 mg (entspricht ca. 10 Brotkrümeln oder 1/3 eines Brotcroutons) pro Tag bei Erwachsenen. Einige wenige Betroffene scheinen jedoch bereits bei diesen geringen Tagesmengen Beschwerden zu entwickeln. Um die empfohlene maximale Tagesdosis nicht zu überschreiten, sollen Abläufe im Alltag bei der Zubereitung von Lebensmitteln und insbesondere beim Essen außer Haus regelmäßig überprüft werden, um Kreuzkontaminationen zu minimieren. Gründliches Waschen gemeinsam genutzter Küchengeräte war ausreichend, um den „Eintrag“ von Gluten in glutenfreie Speisen zu vermeiden [258].

EMPFEHLUNG 4.12: MONITORING UNTER GFD – KONTROLLUNTERSUCHUNGEN (NEU 2021)

Die Diagnose soll durch einen (Kinder-) Gastroenterologen*in oder Arzt/Ärztin mit besonderen Kenntnissen zur Zöliakie vermittelt werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Nach Diagnose und Einleitung einer GFD sollten in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden (zuerst innerhalb von 6 Monaten nach der Diagnose, dann jährlich, bzw. bei sehr stabilem Verlauf im Erwachsenenalter alle 2 Jahre).

[Empfehlung, starker Konsens]

Die Kontrolluntersuchungen sollen erfassen: den klinischen Verlauf (inkl. BMI und bei Kindern Gewicht, Länge und Pubertätsstadien), die Adhärenz zur GFD, die Serologie (tTG-IgA) und eventuelle Komplikationen. Eine Kontrollendoskopie kann u. a. zum Ausschluss einer Zweiterkrankung durchgeführt werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Bei Diagnosestellung soll der/die Patient*in über die Krankheit und die Implikationen informiert werden, sowie über die Prognose, Risiken für mögliche Begleiterkrankungen, Risiken für Familienangehörige ersten Grades und deren Screening. In der Pädiatrie soll der/die Kindergastroenterolog*in eingebunden werden, und entsprechend bei Erwachsenen der/die Gastroenterolog*in oder ein/e Arzt/Ärztin mit besonderen Kenntnissen zur Zöliakie. Eine fundierte Information der Patient*innen ist wichtig, um unangemessener Angst vor möglichen Begleiterkrankungen vorzubeugen, die Lebensqualität bestmöglich zu erhalten und die Compliance zur GFD zu steigern.

Nach Diagnose einer Zöliakie sollten bei Betroffenen regelmäßige ärztliche Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden [259]. Ein regelmäßiges Follow-up führt zu einer Verbesserung der Adhärenz zur GFD sowie der Lebensqualität [260] und krankheitsspezifischer Symptome [260, 261]. Kontrolluntersuchungen können von Gastroenterolog*innen oder bei entsprechender Erfahrung vom Hausarzt effektiv durchgeführt werden [262]. Im ersten Jahr nach Diagnosestellung sollten Kontrolluntersuchungen bis zur Stabilisierung vor allem bei Kindern und sympto-

matischen Patient*innen häufiger (innerhalb von 6 Monaten nach der Diagnose), anschließend jährlich, bzw. bei sehr stabilem Verlauf im Erwachsenenalter alle 2 Jahre durchgeführt werden. In einer Populationsstudie führte ein systematisches jährliches Follow-up über 5 Jahre bei 99 % der 2245 eingeschlossenen Betroffenen zu einer Seronegativität [263].

Die Anamnese sollte neben der Adhärenz zur GFD die Verbesserung krankheitsbedingter Symptome und eventuell Alarmsymptome erfassen. Unter GFD kommt es relativ früh (binnen weniger Wochen) zur Besserung einer gastrointestinalen Symptomatik, ca. 2/3 aller Betroffenen sind nach 6 Monaten beschwerdefrei [264]. Eine Persistenz oder ein Wiederauftreten der Beschwerden im Verlauf soll Anlass zur weiteren Diagnostik inklusive einer Erfragung der Diätadhärenz (Ernährungstherapie), Überprüfung der initialen Diagnose, Serologie und Endoskopie mit Duodenalbiopsien sowie Ausschluss weiterer Pathologien geben.

Bei der klinischen Untersuchung sollten auch der Ernährungsstatus und BMI erfasst werden. Unter GFD kann eine Verbesserung des BMI sowohl in untergewichtigen als auch in übergewichtigen Betroffenen erreicht werden [265]. Bei Kindern und Jugendlichen sollen Körpergewicht und -länge im Rahmen des Monitorings in Bezug auf eine Normpopulation in Perzentilen oder „Standard Deviation Score (SDS)“ interpretiert werden. Der Ernährungszustand sowie eine eventuell verminderte Wachstumsgeschwindigkeit normalisieren sich unter einer strikten GFD. Diese ist ein wichtiger Faktor für die Endgröße [225]. Bei Kindern und Jugendlichen jenseits des 9. Lebensjahrs sollen auch die Pubertätsstadien nach Tanner erhoben werden.

EMPFEHLUNG 4.13: MONITORING UNTER GFD – KONTROLLENDOSKOPIE (NEU 2021)

Bei Beschwerdefreiheit und normalisierter Serologie/Laborparameter sollte keine routinemäßige Kontrollendoskopie durchgeführt werden. Eine Kontrollendoskopie mit Duodenalbiopsien soll bei anhaltender/wiederaufgetretener Symptomatik bzw. Laborabnormalitäten (inkl. Persistenz/Wiederanstieg Zöliakie-spezifischer Antikörper) trotz GFD erfolgen.

[Empfehlung/starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Anders als bei Kindern, wo eine endoskopische Dokumentation einer histologischen Remission bei klinischer und serologischer Remission nicht empfohlen wird, wird bei Erwachsenen die Notwendigkeit einer routinemäßigen Kontrollendoskopie kontrovers diskutiert. Die niedrige Sensitivität der Klinik und der Serologie für das Vorhersagen einer persistierenden Zottenatrophie [266] würden eine Kontrolle unterstützen. Andererseits beeinflussten routinemäßige Follow-up-Biopsien bzw. eine dokumentierte Normalisierung der Zotten das Langzeitergebnis und die Mortalität von Zöliakie-Betroffenen nicht [267, 268]. Somit werden keine routinemäßigen Kontrollendoskopien bzw. -biopsien in klinisch asymptomatischen Betroffenen mit negativer Serologie empfohlen. Bei persistierender oder wiederaufgetretener Symptomatik und/oder positivem Antikörpertiter trotz GFD soll hingegen eine

Kontrollendoskopie mit Duodenalbiopsien erfolgen. Eine therapeutische Ernährungsberatung zur Identifikation möglicher Diätfehler soll vorangeschaltet werden. Kontrollbiopsien sollen auch bei Patient*innen mit falsch negativer Serologie (siehe Statement 2.15) zur Dokumentation des Ansprechens auf GFD durchgeführt werden.

EMPFEHLUNG 4.14: MONITORING UNTER GFD – IMMUNOGENE GLUTENPEPTIDE (GIP) (NEU 2021)

Die Untersuchung immunogener Glutenpeptide im Urin/Stuhl kann als Echtzeit-Nachweis für unbewusste Diätfehler erwogen werden.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar

Vor Kurzem wurde ein Antikörper-basierter Test zum Nachweis immunogener Glutenpeptide (GIP) entwickelt, welcher für den Nachweis von über Urin oder Stuhl ausgeschiedenen GIP eingesetzt werden kann. In einer Untersuchung an 58 Zöliakie-Betroffenen unter GFD wurden bei 50 % GIP im Urin nachgewiesen. Der quantitative Nachweis von GIP im Urin korrelierte mit einer inkompletten Mukosaheilung, während bei 90 % der Betroffenen mit einer unauffälligen Histologie keine GIP im Urin detektiert werden konnten [269]. In einer weiteren prospektiven Beobachtungsstudie mit 76 Betroffenen unter GFD und negativer Zöliakie-Serologie wurden GIPs im Urin bei 94 % der 18 Betroffenen mit persistierender Zottenatrophie nachgewiesen, während bei 97 % der Betroffenen ohne intestinale Schleimhautatrophie keine GIPs im Urin nachweisbar waren [270]. Dies ist ein Beweis dafür, dass ein Großteil der Zöliakie-Betroffenen unter GFD unbewusst eine signifikante Glutenexposition erleiden. Der Nachweis von GIP im Urin oder Stuhl kann als Echtzeit-Nachweis für solche unbewussten Diätfehler eingesetzt werden und insbesondere zur Unterstützung der korrekten Diagnose einer refraktären Zöliakie dienen [271]. Die Bedeutung dieser unbewussten Glutenexposition für das *outcome* von Zöliakie-Betroffenen und die Stellung dieser Verfahren in dem Langzeit-Follow-up der Betroffenen sind aktuell aber noch unklar.

EMPFEHLUNG 4.15: MONITORING UNTER GFD – LABORPARAMETER (NEU 2021)

Im Rahmen der Kontrolluntersuchungen sollten bei initial nachgewiesenem Mangel folgende Laborparameter zusätzlich erhoben werden: Blutbild, Eisenparameter (Ferritin oder Transferrinsättigung), 25OH-Vitamin D, Folsäure, Vitamin B12 bzw. Holotranscobalamin (Holo-TC) und TSH, Transaminasen bei initialer Leberwerterhöhung sowie bei vorausgegangenem Mangel oder klinischen Symptomen für Mangelerkrankungen auch weitere Mikronährstoffe.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Betroffene mit unbehandelter Zöliakie weisen bei der Diagnosestellung häufig Mikronährstoffdefizite auf. Bei Erwachsenen stellt die Eisenmangelanämie die häufigste extraintestinale Manifestation der Zöliakie dar. Ein Eisenmangel kann bei 20 bis 50 % der Betroffenen bei der Diagnosestellung vorhanden sein (Übersicht in [272, 273]). Unter der GFD kommt es in den meisten Fällen zu einer Normalisierung der Parameter. Ein persistierender Eisenmangel ist in der Regel ein Hinweis auf eine anhaltende Aktivität der Erkrankung und fortgeführte Glutenexposition. Ein anhaltender Eisenmangel wurde jedoch auch unter GFD und Normalisierung der Histologie beschrieben [274]. Je nach Ausprägung ist zusätzlich zur GFD eine Eisensubstitution notwendig. Ein Folsäuremangel wird bei ca. 20 % der neu diagnostizierten Zöliakie-Betroffenen nachgewiesen [251, 272, 275]. Ein Vitamin B₁₂-Mangel kann auch in 15–20 % der erwachsenen Betroffenen festgestellt werden [251, 272, 275], weniger häufig bei pädiatrischen Betroffenen [276]. Unter GFD kommt es meist zur Korrektur dieser Defizite, daher wird die Indikation eines aktiven Monitorings unter GFD noch kontrovers diskutiert [275, 276]. Eine Substitutionstherapie sollte jedoch bei nachgewiesenem Mangel vor allem bei Betroffenen mit einem langsamen Ansprechen auf die GFD (sog. *slow-responder*) empfohlen werden [277]. Auf Defizite weiterer Mikronährstoffe soll im Verlauf bei initial nachgewiesenem Mangel oder klinischen Symptomen für Mangelerscheinungen untersucht werden. Ein Vitamin D-Mangel kommt bei Zöliakie-Betroffenen häufig vor [278, 279]. Aufgrund des Osteopenie-Risikos sind ein Monitoring und eine Substitution indiziert. Bei initialer Leberwerterhöhung sollte im Verlauf eine Normalisierung der Transaminasen unter GFD dokumentiert werden. Ein *Screening* bzgl. einer assoziierten autoimmunen Schilddrüsenerkrankung soll aufgrund der erhöhten Inzidenz bei Zöliakie-Betroffenen erfolgen [280]; unklar sind hierbei die Abstände, in welchen das *Screening* wiederholt werden sollte.

Bei Zöliakie-Betroffenen wurden Veränderungen im Lipidprofil unter GFD beschrieben [281]. Allerdings besteht bei diagnostizierter Zöliakie im Gegensatz zur nicht diagnostizierten Erkrankung kein erhöhtes Risiko für eine kardiovaskuläre Mortalität [223, 224, 282]. Somit reicht die bisherige Evidenz nicht aus, um ein regelmäßiges Monitoring des Lipoprotein-Status bei Zöliakie-Betroffenen zu empfehlen.

EMPFEHLUNG 4.16: MONITORING UNTER GFD – KNOCHENDICHTE (NEU 2021)

Eine Knochendichtemessung sollte bei allen Zöliakie-Betroffenen ab einem Alter von 50 Jahren durchgeführt werden. Bei einem erhöhten Risiko für eine Osteoporose sollte eine Knochendichtemessung bei der Diagnosestellung unabhängig vom Alter erfolgen.

[Empfehlung, starker Konsens]

Auch bei Fehlen von Risikofaktoren kann eine Knochendichtemessung bei allen erwachsenen Betroffenen ca. 1 bis 1,5 Jahre nach Diagnosestellung durchgeführt werden.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Bei pathologischen Werten soll neben der GFD eine leitliniengerechte Therapie der Osteoporose durchgeführt werden.
[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Das Risiko für Frakturen ist bei Zöliakie-Betroffenen generell erhöht. Ein systematischer Review von 16 Fall-Kontroll-Studien und eine Metaanalyse von 14 Studien aus dem Jahr 2015 zeigten ein RR von 1,92 (95 % KI 1,29–2,84) bzw. 1,30 (95 % KI 1,14–1,50) für alle Frakturen bei Zöliakie-Betroffenen. Das Risiko für Hüftfrakturen war mit 1,69 (95 % KI 1,10–2,59) in der Metaanalyse aller prospektiven Studien erhöht [225, 283]. Die DVO empfiehlt eine Basisdiagnostik bei allen Personen ab dem Alter von 50 Jahren bei Auftreten von Risikofaktoren, wobei die Zöliakie als Risikofaktor bewertet wird [284].

Mehrere Studien belegen eine erniedrigte Knochendichte bei Zöliakie-Betroffenen: Ein systematischer Review mit einer Gesamtzahl von 563 Männern und Frauen vor der Menopause ermittelte eine zusammengesetzte Osteoporose-Prävalenz von 14,4 % und eine Osteopenie-Prävalenz von 39,6 % [285]. In einer größeren Studie mit 721 Zöliakie-Betroffenen, bei denen eine Dual-X-Ray-Absorptiometrie im Median 1,2 Jahre nach Diagnosestellung durchgeführt wurde, wurde eine Osteoporose bei 19,6 % und eine Osteopenie bei 43,3 % der Betroffenen nachgewiesen. Die verminderte Knochendichte korrelierte mit einer persistierenden Zottenatrophie [286]. Eine erniedrigte Knochendichte wurde auch bei jüngeren Erwachsenen mit Zöliakie beschrieben [287]. Jedoch konnte in einer populationsbasierten Studie bei Kindern und Jugendlichen mit Zöliakie (Alter 0–17 bei Diagnose) in einem Follow-up über max. 23 Jahre kein erhöhtes Frakturrisiko im Vergleich zur Kontrollpopulation nachgewiesen werden [288]. Unter einer GFD kommt es bereits nach einem Jahr zu einer Verbesserung der Osteopenie [288, 289]. In einigen Fällen kann die Osteopenie jedoch persistieren [275]. Aus diesem Grund erscheint es sinnvoll, eine Knochendichtemessung bei allen erwachsenen Betroffenen ca. 1 bis 1,5 Jahre nach der Diagnosestellung durchzuführen. Bei Nachweis pathologischer Werte soll neben einer GFD eine Vitamin D- und Kalziumsubstitution bzw. eine leitliniengerechte Therapie der Osteoporose erfolgen [284].

EMPFEHLUNG 4.17: MONITORING UNTER GFD – IMPFUNGEN (NEU 2021)

Die Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert-Koch-Institut gelten auch für Zöliakie-Betroffene. Es sollte zusätzlich eine Pneumokokkenimpfung durchgeführt werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Die Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) gelten auch für Zöliakie-Betroffene und Impfungen sollten durch Diagnostik und GFD nicht verschoben oder ausgesetzt werden. Das Risiko einer Pneumokokken-Infektion scheint bei

Zöliakie-Betroffenen höher zu sein [290, 291]. Eine Pneumokokkenimpfung sollte daher unabhängig von weiteren Indikationen (Alter, Begleiterkrankungen) bei allen Betroffenen durchgeführt werden und kann auch in den Altersgruppen 15 bis 64 Jahre, wo keine serielle Impfung in der Kindheit erfolgt ist, angeboten werden. Bei Nachweis eines Hyposplenismus soll eine Pneumokokkenimpfung erfolgen.

EMPFEHLUNG 4.18: MÖGLICHE RISIKEN EINER GFD (NEU 2021)

Eine Ernährungstherapie soll mögliche Risiken einer GFD insbesondere in Bezug auf Nährstoffverteilung und schädliche Inhaltsstoffe berücksichtigen.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Glutenhaltige Produkte sind wichtige Quellen für Energie, Proteine, Ballaststoffe, Eisen, Iod, B-Vitamine und deren Elimination im Rahmen einer GFD verändert die Zusammensetzung an Makro- und Mikronährstoffen der täglichen Kost [256, 257]. Reis, Mais und Kartoffeln, die häufig als Rohstoffe für glutenfreie Produkte dienen, enthalten im Vergleich zu den glutenhaltigen Getreidearten weniger Proteine, Ballaststoffe und Mikronährstoffe. Zahlreiche Studien legen nahe, dass eine GFD zu einer geringeren Aufnahme von Ballaststoffen und einer erhöhten Aufnahme von Stärke, Zucker und/oder Fett, v. a. gesättigten Fettsäuren, führen kann [292–295] und somit das Risiko für ernährungsbedingte Folgeerkrankungen erhöht sein kann. Beispielsweise ist das Risiko für andere Erkrankungen wie z. B. koronare Herzkrankheit oder Schlaganfall bei zu geringer Aufnahme von Ballaststoffen erhöht [296]. Zudem wurde ein Anstieg des BMI und eine zunehmende Prävalenz des metabolischen Syndroms und der Adipositas bei Zöliakie-Betroffenen unter GFD beobachtet [297, 298]. Darüber hinaus können vor allem Reisbasierte glutenfreie Produkte mit schädlichen Inhaltsstoffen, u. a. Schwermetallen wie Arsen, Blei, Cadmium und Quecksilber belastet sein [299] und Personen, die eine GFD einhalten, hatten höhere Konzentrationen an Arsen im Urin, sowie an Blei, Cadmium und Quecksilber im Blut als Personen, die eine glutenhaltige Diät zu sich nahmen [300]. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) empfiehlt, Produkte wie Reiswaffeln oder Reisflocken/Reisbrei nur in Maßen zu konsumieren, sowie Säuglinge und Kleinkinder nicht ausschließlich mit reisbasierten Getränken wie Reisdinks oder Beikost, wie Reisbrei, zu ernähren. Bei der Wahl von glutenfreien Getreidearten sollte eine einseitige Ausrichtung auf Reis und Reisprodukte vermieden werden.

Daher soll das oberste Ziel der Ernährungstherapie sein, Zöliakie-Betroffene so zu befähigen, dass sie eine GFD auf Basis einer ausgewogenen Mischkost kompetent durchführen können und die GFD in Bezug auf Makro- und Mikronährstoffe ausgeglichen ist und dem Bedarf entspricht. Zöliakie-Betroffene sollten über mögliche Risiken der GFD in Bezug auf das Nährstoffprofil, insbesondere beim Verzehr von speziell hergestellten glutenfreien Produkten [301], Bescheid wissen, um informierte Entscheidungen treffen zu

können und möglichen Imbalancen vorbeugen zu können [302]. Dies gilt genauso für Weizenallergiker und Weizensensitive.

STATEMENT 4.19: GFD BEI POTENZIELLER ZÖLIAKIE (NEU 2021)

Eine potenzielle Zöliakie stellt keine Indikation zur GFD dar.

[starker Konsens]

Kommentar

Die Bezeichnung potenzielle Zöliakie sollte nur bei Vorliegen einer Zöliakie-typischen Serologie (positive tTG-IgA oder EMA-IgA-Antikörper) aber unauffälligem Befund der Dünndarmmukosa verwendet werden [303]. Eine Schwierigkeit bei der Diagnosestellung der potenziellen Zöliakie ist die in der klinischen Praxis bestehende Variabilität in der Biopsieentnahme. Zum Ausschluss einer Zöliakie sollten mindestens 6 Biopsien aus unterschiedlichen Abschnitten des Duodenums einschließlich des Bulbus duodeni entnommen und histologisch beurteilt werden (siehe Empfehlung 3.8) [304]. Häufig wird eine Zottenatrophie nur im Bulbus beobachtet [305]. Eine weitere Problematik ist die Interobserver-Variabilität bei der pathologischen Begutachtung. Bei Verdacht auf eine potenzielle Zöliakie sollte daher ein Referenzpathologe hinzugezogen werden. Biagi et al. bezeichnen mit dem Begriff potenzielle Zöliakie jedoch auch eine positive Serologie und eine erhöhte Anzahl intraepithelialer Lymphozyten bei normaler duodenaler Mukosaarchitektur (Marsh 1) [306].

Eine GFD sollte bei potenzieller Zöliakie ohne Symptomatik nicht generell verordnet werden. Studien an Kindern mit potenzieller Zöliakie belegen, dass nach 6 und 9 Jahren die meisten Kinder (73 % bzw. 67 %) trotz glutenhaltiger Ernährung keine Mukosenschädigungen aufweisen. Eine Gastroduodenoskopie wurde alle 2 Jahre wiederholt. Die serologischen Marker und klinischen Symptome wurden alle 6 Monate untersucht. Bei 20 % der Kinder verschwanden die Zöliakie-typischen Antikörper gegen die tTG-IgA, bei 37 % waren sie fluktuierend und bei 43 % dauerhaft nachweisbar [302]. In einer Studie mit erwachsenen Personen mit potenzieller Zöliakie ohne klinische Symptomatik entwickelte nur ein*e Patient*in von 16 unter einer glutenhaltigen Diät innerhalb von 3 Jahren eine Zottenatrophie. Die tTG-IgA fluktuierten in 5 Patient*innen oder waren nicht mehr nachweisbar [308].

EMPFEHLUNG 4.20: GFD BEI POTENZIELLER ZÖLIAKIE (NEU 2021)

Bei einer potenziellen Zöliakie sollte regelmäßig (alle 6 bis 12 Monate) ein umfassendes Monitoring unter Einbeziehung von extraintestinalen Beschwerden und der Bestimmung der Mikro- und Makronährstoffe stattfinden (Serologie, Blutbild, klinische Beschwerden).

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Da eine potenzielle Zöliakie ein frühes Stadium einer Zöliakie darstellen kann, sollten ähnliche Follow-up-Intervalle wie bei Zöliakie-Betroffenen eingehalten werden [309] (siehe Empfehlung 4.12). Caio *et al.* erlauben asymptomatischen Patient*innen mit potenzieller Zöliakie eine glutenhaltige Diät, empfehlen jedoch alle 6 Monate ein Follow-up mit klinischer, serologischer und histologischer Kontrolle [310].

EMPFEHLUNG 4.21: GFD BEI POTENZIELLER ZÖLIAKIE (NEU 2021)

Bei einer potenziellen Zöliakie und dem Vorliegen von Beschwerden oder refraktärem Mikro- bzw. Makronährstoffmangel sollte – nach Ausschluss anderer Ursachen – eine GFD empfohlen und durch Ernährungstherapie begleitet werden.

[Empfehlung, Konsens]

Kommentar

Bei einem unauffälligen histologischen Befund sollte die Möglichkeit eines falsch negativen Befundes ausgeschlossen werden (vgl. Statement 4.19).

Intestinale und bei Erwachsenen auch extraintestinale Gluten-induzierte Beschwerden können jedoch auch ohne Manifestation einer Zöliakie auf mukosaler Ebene auftreten. Bei Vorliegen von intestinalen und extraintestinalen Beschwerden, wie z. B. Gluten-induzierte neurologische Manifestationen, Osteopenie, Osteoporose oder Lebererkrankung (erhöhte Alanin-Aminotransferase, γ -Glutamyltransferase, alkalische Phosphatase) sollte eine GFD erwogen werden, auch wenn keine intestinalen Schäden vorliegen [311]. Bei symptomatischen Patient*innen wird unter einer GFD eine deutliche Verbesserung der Symptome erreicht [307].

EMPFEHLUNG 4.22: MANAGEMENT DER SCHWEREN ZÖLIAKIE (NEU 2021)

Unter einer Zöliakie-Krise wird eine selten vorkommende, sich subakut entwickelnde, schwere Manifestation der Zöliakie mit profusen Durchfällen, Dehydratation, Elektrolyt- und Stoffwechselentgleisungen verstanden. Supportive Maßnahmen sollten zügig eingeleitet werden, gefolgt von einer GFD.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Sehr selten kommt es bei Erwachsenen und Kindern zur Manifestation einer Zöliakie in Form einer Zöliakie-Krise; eine potenziell lebensbedrohliche Situation mit profuser Diarrhö, ausgeprägter Malabsorption, Hypoproteinämie, Elektrolytentgleisung sowie Dehydratation und metabolischer Azidose. Aus den bisher knapp 50 publizierten Fallberichten liegt eine Assoziation mit dem HLA-DQ2-Haplotyp und einer Marsh 3C-Histologie vor [312]. Eine schnelle Diagnose mit entsprechendem Ausgleich des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts sowie die Ernährungstherapie (GFD

inklusive Vorbeugung eines *Refeeding-Syndroms* in enger Absprache mit Ernährungsmediziner*innen und Ernährungsfachkräften) sind entscheidend. Aufgrund der hoch akuten Präsentation ist die Erkennung dieser Situation bei Betroffenen mit unerklärten Diarrhoen und Malabsorption sehr wichtig. Eine Kombination mit einer Weizenallergie kann mit identischer Symptomatik auftreten.

EMPFEHLUNG 4.23: ALTERNATIVE THERAPIEOPTIONEN (MODIFIZIERT 2021)

Alternative Therapien anstelle oder zusätzlich zur GFD zur Behandlung der Zöliakie sollen außerhalb klinischer Studien derzeit nicht durchgeführt werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Aktuell gibt es keine Alternative zur Einhaltung einer lebenslangen, strikten GFD, obwohl alternative Therapieoptionen von Zöliakie-Betroffenen gewünscht werden. Aufgrund der Einschränkung der Lebensqualität waren etwa 40 % der Betroffenen mit der GFD unzufrieden und an alternativen Therapieoptionen interessiert [313]. Zu den zahlreichen alternativen Therapieoptionen, die zur Behandlung der Zöliakie infrage kommen, zählen aktuell Ansätze zur Verhinderung der mukosalen Exposition gegenüber Gluten durch Entfernung Zöliakie-aktiver Epitope aus Weizen, Glutenabbau durch Peptidasen oder Bindung von Gluten an Polymere. Weitere Möglichkeiten sind die Modulation der Darmdurchlässigkeit durch Regulation der *tight junctions*, die Blockierung der Gluten-Deamidierung durch Transglutaminase-2-Inhibitoren, die Blockierung der Bindungsstelle im HLA-Molekül auf den Antigen-präsentierenden Zellen, die Induktion einer Gluten-Toleranz durch Impfung oder Gabe von tolerogenen immunmodulierenden Peptid-Nanopartikeln, die Inhibition der B-Zell-Antwort, die Inhibition der Zytokinfreisetzung, die Blockade von Lymphozyten (anti-IL15) und die Unterstützung der Zottenreparatur. Die Vorteile und möglichen Risiken der alternativen Therapieoptionen sowie der Stand der Entwicklung wird in aktuellen Übersichtsarbeiten diskutiert [310, 314–316]. Einige Optionen befinden sich aktuell auf der Stufe von Phase-2-Studien, alle anderen jedoch noch davor. Nachdem sich alle alternativen Therapieoptionen bezüglich Effektivität und Sicherheit an einer GFD als Referenztherapie messen müssen, wird dies insbesondere für Medikamente schwer zu erreichen sein. Es werden verschiedene Präparate mit Gluten-spaltenden Enzymen (Peptidasen) als Nahrungsergänzungsmittel auf dem Markt angeboten. Diese sollten nicht eingesetzt werden, da deren Wirksamkeit *in vivo* nicht belegt ist. Bei Drucklegung der Leitlinien war keine der o. g. Therapieoptionen zugelassen. Daher kann derzeit außer der GFD keine andere Therapie empfohlen werden.

EMPFEHLUNG 4.24: PRÄVENTION DER ZÖLIAKIE (GEPRÜFT 2021)

Medikamente zur Primärprävention einer Zöliakie sollen nicht empfohlen werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 4.25: PRÄVENTION DER ZÖLIAKIE (MODIFIZIERT 2021)

Gluten kann entsprechend den Ernährungsempfehlungen in die Beikost von Säuglingen ab Beginn des fünften Lebensmonats eingeführt werden.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar

Der Zusammenhang zwischen Einführung von Gluten und Säuglingsernährung und der Inzidenz der Zöliakie lässt sich anhand der epidemiologischen Situation in Schweden in den 80er Jahren verdeutlichen sowie an prospektiven Studien zu diesem Thema der letzten 10 Jahre. Die Inzidenz der Zöliakie bei Kindern unter 2 Jahren vervierfachte sich in Schweden zwischen 1985 und 1987 und nahm ab 1995 wieder ab, nachdem (zusammen mit geänderten Empfehlungen zum Stillen) die Einführung glutenhaltiger Lebensmittel auf nach dem sechsten Lebensmonat verschoben wurde und diese Empfehlung wieder zurückgenommen wurde (Einführung zu Beginn des fünften Lebensmonats) [317, 318]. Begleitendes Stillen während der Einführung glutenhaltiger Beikost reduzierte in einer Metaanalyse retrospektiver Studien zwischen 1966 und 2004 das Zöliakie-Risiko um 52 % [319].

Zwischenzeitlich wurden aber 2 große prospektive Studien zum Zeitpunkt der Einführung von Gluten durchgeführt. PreventCD untersuchte 944 Kinder mit mindestens einem erstgradigen Verwandten mit Zöliakie und HLA-DQ2 und/oder -DQ8. Die Patient*innen wurden doppelblind randomisiert in 100 mg Glutenzufuhr ab 4 Monaten bis 6 Monaten vs. Placebo. Es wurde kein Unterschied der Zöliakie-Prävalenz im Alter von 3 Jahren festgestellt [320]. Die CeliPrev-Studie fand in einer ähnlichen Kohorte eine höhere Inzidenz im Alter von 3 Jahren, wenn Gluten mit 6 Monaten eingeführt wurde im Vergleich zu 12 Monaten ($n = 297$ und 256). Dieser Unterschied verschwand aber bis zum Alter von 5 Jahren [321]. Es fand sich auch kein Unterschied durch längere Stillzeit. Auch in Beobachtungsstudien und in einer umfangreichen Metaanalyse konnte kein Zusammenhang zwischen Zeitpunkt der Gluteneinführung oder Stillverhalten und Zöliakie-Risiko gefunden werden, z. B. in der Generation-R-Kohorte Rotterdam [322, 323].

Zur Glutenmenge bei Einführung gibt es widersprüchliche Ergebnisse. In einer Studie wurde bei sehr hoher initialer Glutenzufuhr (> 16 g Mehl pro Tag) ein erhöhtes Risiko für Zöliakie bei Kindern mit hohem Risiko gefunden [324]. In der Teddy-Studie wurde ein erhöhtes Risiko für eine Zufuhr über 5 g Gluten pro Tag (entspricht etwa 2,5 Scheiben Weißbrot) während der ersten 2 Lebensjahre gefunden [325], ebenso wie ein erhöhtes Risiko für Kinder mit gesteigerter Glutenzufuhr in den ersten 5 Jahren [326]. PreventCD-Auswertungen kamen zum Ergebnis, dass die Glutenmenge zwischen 11 und 36 Monaten nicht mit einem erhöhtem Zöliakie-Risiko verbunden ist [327].

Intestinale Infektionen im frühen Kindesalter spielen in der Pathogenese der Zöliakie *in vitro* und *in vivo* eine Rolle, allerdings ist die Studienlage uneinheitlich. Während PreventCD keinen signifikanten Einfluss gastrointestinaler Infektionen in den ersten

18 Monaten findet, wurde in der Teddy-Studie ein erhöhtes Risiko nach gastrointestinaler Infektion (berichtet durch die Eltern) für die nächsten 3 Monate beschrieben [320, 328]. Impfungen stellen kein Risiko dar.

Die Datenlage zum Risiko durch frühkindlichen Einsatz von Antibiotika ist uneinheitlich. In der ETIC-Studie und der Teddy-Studie wurde kein erhöhtes Risiko für Kinder mit antibiotischer Therapie in den ersten 6 Lebensmonaten respektive in den ersten 2 Lebensjahren gefunden. Es gibt aber retrospektive Studien, in denen ein Zusammenhang beschrieben wird [329, 330].

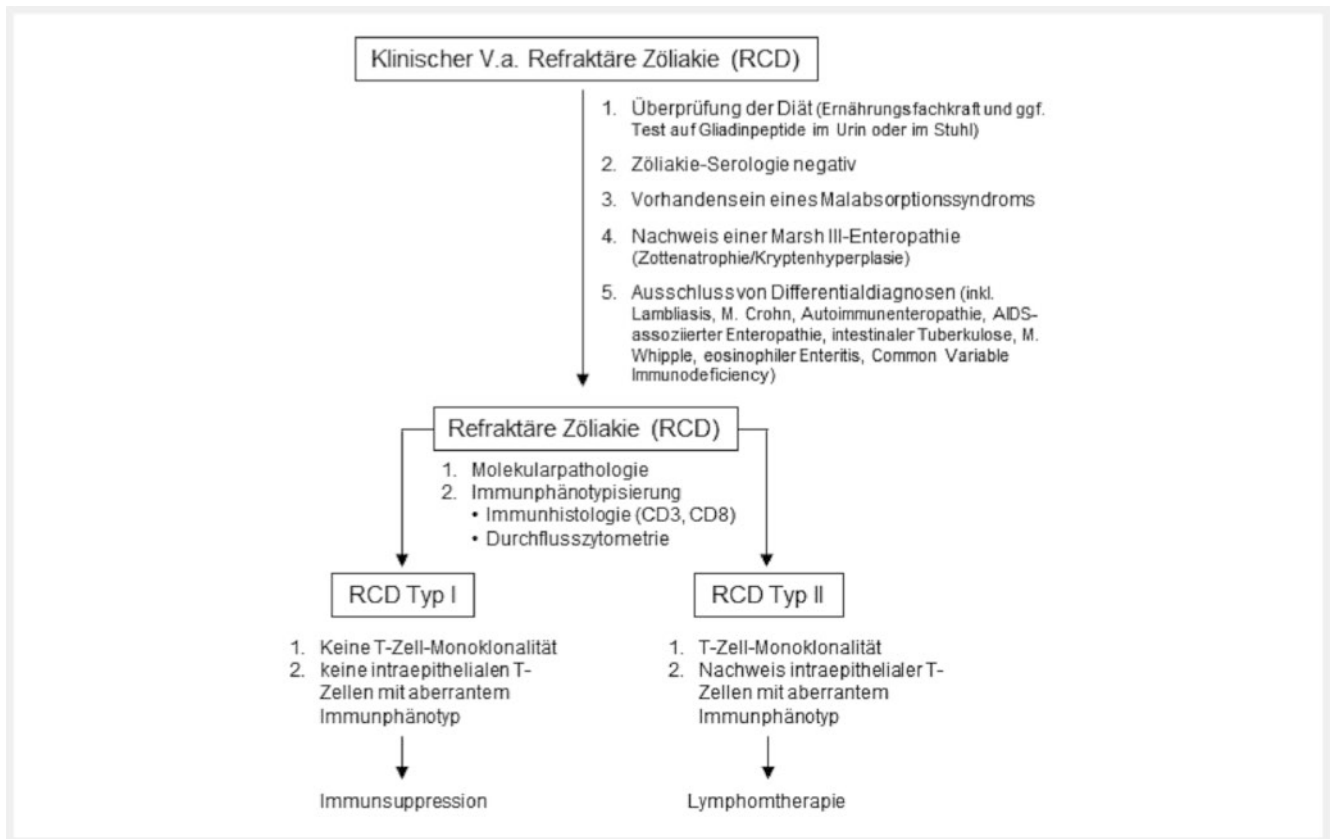
Ob antibiotische Therapien in der Schwangerschaft oder Geburt via Sectio vs. vaginale Geburt ein erhöhtes Risiko tragen, bleibt unklar. Zuletzt wurden in großen populationsbasierten Studien keine Zusammenhänge gefunden [331].

Die Bedeutung von modifizierbaren Veränderungen des Mikrobioms beim Säugling bleibt unklar, da die Abhängigkeit von HLA-Genotypen einen wichtigen Confounder darstellt [332].

Kapitel 5: Refraktäre Zöliakie, ulzerative Jejunitis und Enteropathie-assoziiertes T-Zelllymphom

Vorbemerkung zur Refraktären Zöliakie

Die refraktäre Zöliakie (RCD) stellt eine trotz glutenfreier Diät (GFD) persistierende oder nach zwischenzeitlicher, GFD-bedingter Besserung sich erneut ausbildende Enteropathie mit Zottenatrophie und Kryptenhyperplasie und konsekutivem Malabsorptionssyndrom dar und zählt mit einer kumulativen Inzidenz von 0,05 % bis 1,5 % der Zöliakie-Betroffenen zu den seltenen Erkrankungen [213, 216, 333]. Frauen sind – analog zur unkomplizierten Zöliakie – häufiger betroffen. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, wobei auch vereinzelt ein Auftreten der RCD unter 30 Jahren beschrieben ist [214, 334]. Bei Patient*innen, die als RCD-Verdachtsfall diagnostisch evaluiert werden, ergeben sich oftmals andere Ursachen für eine persistierende oder neu aufgetretene Malabsorption bzw. duodenale Zottenatrophie, wie z. B. anhaltende Diätfehler. So muss sowohl nach diesen Differenzialdiagnosen zur RCD als auch gelegentlich alternativen Diagnosen zur initial inkorrekt gestellten Diagnose einer Zöliakie gezielt gesucht werden [333] (► **Abb. 5.1**). Besteht nach Ausschluss der Diagnosealternativen eine RCD, sollten Untersuchungen erfolgen, die eine Subtypisierung der RCD erlauben. Die RCD Typ I ist in ihrer Pathogenese nahezu unverständlich, wird aber als eine autoimmun vermittelte Enteropathie beschrieben, in der die intestinale Immunreaktion auf Gluten sich im Erkrankungsverlauf soweit verselbstständigt hat, dass es des Immunstimulus Gluten nicht mehr bedarf. Dazu passt der regelhaft benigne Verlauf unter einer immunsuppressiven Therapie [333]. Die RCD Typ I ist klinisch schwer von sog. *Slow-Respondern* auf eine GFD zu unterscheiden, die zeitlich ausgesprochen verzögert auf eine GFD ansprechen. Im Gegensatz zur RCD Typ I droht beim Subtyp II die Transformation in ein Enteropathie-assoziiertes T-Zelllymphom (EATL). Immunpathogenetisch äußerst komplex, aber etwas besser definiert als der Typ I, finden sich bei der RCD Typ II eine Population sog. aberranter intestinaler Lymphozyten. Diese entwickeln sich aus CD34-negativen, intrazellulär CD3-positiven,



► **Abb. 5.1** Diagnostischer Prozess im Verdachtsfall einer refraktären Zöliakie (adaptiert aus [340]). [starker Konsens]

CD103-positiven Vorläuferzellen, in denen durch Zytokinstimulation (IL-15, Notch1-Aktivierung) somatische Mutationen, z. B. im JAK/STAT-Signalweg, induziert werden. Konsekutiv entstehen Gruppen klonaler intraepithelialer Lymphozyten, die die o. g. Enteropathie verursachen bzw. unterhalten und zudem die Ausgangszellpopulation eines sich vor diesem Hintergrund entwickelnden EATLs darstellen können [335–337].

Viele Zöliakie-Patient*innen treibt die Frage nach ihrer Erkrankungsprognose um, insbesondere nach dem Risiko, im Verlauf eine maligne Erkrankung zu entwickeln. Die Studien hierzu sind im Ergebnis leider nicht ganz gleichlautend und wurden bereits in Kapitel 1: Klinisches Bild der Zöliakie ausgeführt. Ein initial nach Diagnose einer Zöliakie erhöhtes Malignomrisiko für diverse Karzinome scheint sich aber im Laufe der Beobachtungszeit unter GFD dem der Normalbevölkerung anzupassen [72, 78]. Die Normalisierung des Malignomrisikos trifft nicht für Non-Hodgkin-Lymphome und hier vor allem nicht für das EATL (3,5- bis 15-fach erhöht) zu. Jedoch scheint auch hier eine Verbesserung der Schleimhautmorphologie und damit die Einhaltung einer GFD mit einer Reduktion des Lymphomrisikos einherzugehen [72, 76, 78]. Das initial von Holmes et al. beschriebene massiv erhöhte Risiko (bis zu 70-fach) konnte in den großen Populations-basierten Studien nicht nachvollzogen werden [72, 338]. Die Prognose bei bereits diagnostizierter RCD wurde in der etwas jüngeren Studie von Rubio-Tapia et al. an 232 Patient*innen mit etablierter RCD untersucht [339]. Die kumulative 5-Jahres-Mortalität betrug 30 %

innerhalb eines 5-Jahres-Follow-ups, wobei 41 der in dieser Studie verstorbenen 51 Patient*innen an einer RCD Typ II erkrankt waren.

EMPFEHLUNG 5.1: KLINIK BEI MÖGLICHEM VORLIEGEN EINER ZÖLIAKIE-KOMPLIKATION (MODIFIZIERT 2021)

Bei Auftreten bzw. Wiederauftreten folgender Symptome bzw. klinischer Situationen sollte an das Vorliegen einer Komplikation einer Zöliakie (refraktäre Zöliakie [RCD], Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom [EATL], ulzerative Jejunitis [UJ], Adenokarzinom des Dünndarms) gedacht werden:

- Gewichtsverlust
- Persistierende oder wiederaufgetretene chronische Diarrhö bzw. paradoxe Diarrhö oder Obstipation
- Abdominelle Schmerzen
- Fieber
- Nachtschweiß
- Leistungsminderung, Müdigkeit
- Anämie
- Vitaminmangelzustände

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Eine refraktäre Zöliakie (RCD) kann sich bereits primär im Rahmen der Erstdiagnose einer Zöliakie manifestieren oder nach einer Periode der Besserung unter einer glutenfreien Diät einstellen [341]. Symptome der Malabsorption mit chronischer Diarrhö, Gewichtsverlust sowie auch abdominelle Schmerzen sind bei Erstpräsentation einer RCD am häufigsten [341], wobei in der diagnostischen Aufarbeitung von 113 Fällen nicht responsiver Zöliakien das Symptom Gewichtsverlust am stärksten mit dem Vorhandensein einer RCD korreliert war und in einer zweiten Studie ebenfalls als einziges Symptom neben Steatorrhö signifikant häufiger durch eine RCD verursacht war [193, 194]. Weitere Symptome, die auf einen komplikativen Verlauf einer Zöliakie (refraktäre Zöliakie [RCD], Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom [EATL], ulzerative Jejunitis [UJ], Adenokarzinom des Dünndarms) hinweisen können, sind in der Regel wenig spezifisch und umfassen eine deutliche Leistungsminderung bzw. Abgeschlagenheit, Fieber oder Nachtschweiß, aber auch eine paradoxe Diarrhö oder Obstipation. Gut passend zum Malabsorptionssyndrom manifestiert sich eine RCD häufig über eine Anämie oder einen Vitaminmangelzustand [218, 342, 343]. Eine seltene, aber in der Literatur mehrfach mit einer RCD assoziierte Komplikation ist das *Cavitating Mesenteric Lymph Node Syndrome*, in dessen Rahmen sich ein mesenterialer Lymphknoten in eine große abdominelle zystische Struktur verändert, was mit einem Zöliakie-assoziierten Hyposplenismus begründet wird und zumeist eine laparoskopische Intervention, ggf. zur Diagnosesicherung eines EATLs, nach sich zieht [216, 218, 344–346].

Ein EATL kann sich auch ohne vorheriges Vorhandensein anderer Symptome als ein akutes Abdomen (im Rahmen einer Perforation oder eines Ileus) über eine gastrointestinale Blutung oder eine thromboembolische Komplikation präsentieren [342, 347].

EMPFEHLUNG 5.2: MINDESTDAUER DER DIÄTREFRAKTÄRITÄT UND NOTWENDIGKEIT EINER ERNEUTEN ERNÄHRUNGSTHERAPIE (NEU 2021)

Die Symptom- bzw. Befundkonstellation einer refraktären Zöliakie sollte für 12 Monate oder länger bestehen.

[Empfehlung, starker Konsens]

Die korrekte Durchführung bzw. die strenge Einhaltung der glutenfreien Diät (GFD) sollte vor der Diagnosestellung „Refraktäre Zöliakie“ im Rahmen der Ernährungstherapie durch eine Ernährungsfachkraft überprüft worden sein, um unerkannte Diätfehler aufzudecken.

[Empfehlung, starker Konsens]

In klinisch schwer verlaufenden Fällen eines Malabsorptionssyndroms, die eine frühzeitige Intervention erfordern, kann die Diagnose vorzeitig gestellt werden.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar

Um eine Therapierefraktärität einer Zöliakie mit ausreichender Sicherheit von einer langsamen klinischen Besserung der Zöliakie unter GFD unterscheiden zu können, beträgt die international ak-

zeptierte Mindestdauer, für die eine GFD eingehalten werden muss bevor von einer RCD gesprochen werden kann, 12 Monate [218, 333, 348]. Ausnahmen zu dieser klinischen Definition umfassen natürlich Situationen, in denen die Persistenz schwerer (z. B. malabsorptiver) Symptome eine frühzeitigere Intervention erfordern [341]. Der Hintergrund der Festlegung auf das 12-monatige Zeitfenster ist komplex: Klinisch konnten Murray et al. darstellen, dass 95 % aller Zöliakie-Patient*innen nach 155 Tagen eine signifikante Symptombesserung erfahren hatten, dass ferner 66 % der chronischen Diarrhö-Fälle nach 6 Monaten eine komplette Symptombesserung erfahren hatte und die restlichen Patient*innen größtenteils eine deutliche klinische Verbesserung berichteten [349]. Ferner normalisiert sich die Zöliakie-Serologie (d. h. tTg-IgA) auch innerhalb weniger Monate [350, 351]. Dahingegen kann – gerade bei älteren Individuen – eine komplette Abheilung der duodenalen Atrophie unter GFD hin zu einer Marsh 0 oder I-Enteropathie viele Monate in Anspruch nehmen [218, 351]. Diese Umstände sind auch gerade hinsichtlich der Existenz sog. *Slow Responder* unter den Zöliakie-Betroffenen ins klinische Kalkül zu ziehen [333]. Daher sollte – zusätzlich zur Marsh III-Enteropathie – und neben dem Vorhandensein einer klinischen Symptomatik, die unter einer GFD persistiert bzw. sich verschlechtert hat, eine Normalisierung der Zöliakie-Serologie vorliegen, bevor die Diagnose einer RCD gestellt wird.

Ein weiterer diagnostischer Meilenstein hin zur RCD-Diagnose ist der Ausschluss einer weiterhin bestehenden Glutenexposition, die zumeist durch eine persistent positive tTg-IgA bzw. EMA-Serologie trotz GFD angezeigt wird. Entsprechend beschreiben die Arbeiten von Abdulkarim et al. und Leffler et al. (zumeist unbeabsichtigte) Diätfehler als die häufigste Ursache einer persistenten Zottenatrophie [193, 194]. Aus diesem Grund sind vor RCD-Diagnosestellung Diätfehler in jedem Fall mittels einer nochmaligen Ernährungstherapie durch eine professionelle Ernährungsfachkraft auszuschließen.

Eine vielversprechende Neuentwicklung auf dem Diagnostikmarkt scheinen die Urintests auf immunogene Glutenpeptide zu sein, die auf dem Antikörper-vermittelten Nachweis von Glutenpeptiden beruhen und zuverlässig eine akzidentelle Glutenexposition der Patient*innen anzeigen sollen s. Empfehlung 4.14: [352, 353]. Bislang wurde ihr Stellenwert noch nicht eingehend in der Differenzialdiagnostik bei Verdacht auf das Vorliegen einer RCD getestet. Daher ist eine abschließende Beurteilung des Testverfahrens nicht möglich, scheint aber zukünftig eine realistische Ergänzung im diagnostischen Arsenal zu sein.

EMPFEHLUNG 5.3: MALABSORPTION, DUODENALE HISTOLOGIE, ZÖLIAKIE-SEROLOGIE UND HLA-DQ-STATUS BEI REFRAKTÄRER ZÖLIAKIE (RCD) (NEU 2021)

Folgende klinische Konstellation soll bei der Diagnose einer refraktären Zöliakie vorliegen:

- Vorliegen einer Malabsorption.
- Persistierende oder erneut aufgetretene Marsh III-Enteropathie.

- Initial unter glutenhaltiger Normalkost erhöhte Gewebs-Transglutaminase-IgA-Antikörper- (tTG-IgA) oder Endomysium-IgA-Antikörper (EmA-IgA)-Titer.
- Im Verlauf unter glutenfreier Diät Normalisierung der tTG-IgA, bzw. EmA-IgA.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Zudem kann folgende Diagnostik hilfreich sein:

- Bestimmung des HLA-DQ2 und DQ8-Status.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar

Zur Abgrenzung einer RCD von anderen nicht mit einer Zöliakie assoziierten Enteropathie-Syndromen sollten, bei der Primärdiagnose der Zöliakie, die in Statement 2.19 dargelegten Diagnosekriterien vorgelegen haben. Insbesondere Angaben zur Zöliakie-Serologie können bei Diagnosen, die bereits lange zurückliegen, oder bei initial nicht *lege artis* durchgeführter Diagnostik fehlen. Dann ist die RCD als Komplikation einer Zöliakie nur schwer zu beweisen. Dies gilt insbesondere, wenn bei Erstdiagnose die tTG-IgA- bzw. EmA-IgA-Serologie nicht durchgeführt wurde, da dann auch alternative, mit einer Zottenatrophie einhergehende Enteropathie-Diagnosen vorliegen können. Eine Testung auf HLA-DQ2 und HLA-DQ8 kann in dieser Situation hilfreich sein (siehe Empfehlung 2.21). Es sollte jedoch beachtet werden, dass der HLA-Status eine reine Ausschlussdiagnostik ist und – im Falle eines negativen Befunds – eine ursächlich zugrunde liegende Zöliakie nicht gänzlich ausschließt, sondern nur unwahrscheinlich macht (Test mit hohem NPV). Als pathogenetische Nebenbemerkung sei erwähnt, dass das Vorliegen einer Homozygotie für das HLA-DQ2-Gen statistisch signifikant mit dem Vorhandensein einer RCD Typ II und eines EATL assoziiert ist [212, 354]. Dies wird durch den sog. Gendosiseffekt erklärt, in dessen Rahmen HLA-DQ2-homozygote Antigen-präsentierende Zellen im Vergleich zu HLA-DQ2/non-DQ2 heterozygoten Antigen-präsentierenden Zellen eine ausgeprägtere T-Zellproliferation und eine fulminantere Zytokin-Sekretion verursachen und dadurch die Lymphomgenese unterstützen könnten [355].

Bei Fehlen der o. g. primären Serologie-Diagnostik und konsequenter Unklarheit über die zugrunde liegende Diagnose kann ein initiales klinisches Ansprechen auf die GFD als schwacher Indikator für die Korrektheit der Diagnose Zöliakie gewertet werden. In solchen Situationen ist die Diagnostik hinsichtlich des Vorliegens anderer Enteropathie-Syndrome (siehe Empfehlung 5.4) von zentraler Bedeutung. Ferner sollte die Schwelle zur Durchführung einer weiterführenden Immunhistochemie der duodenalen Mukosa bzw. auch zur Durchführung einer Molekularpathologie geringer sein, da diese Untersuchungen laut zweier Arbeiten eine hohe Spezifität für das Vorliegen einer RCD haben [256, 357].

Eine interventionsbedürftige refraktäre Zöliakie äußert sich *klinisch* nahezu ausnahmslos durch das Vorliegen eines Malabsorptionssyndroms. Dies kann sich in Körpergewichtsverlust, chronischer Diarrhö, aber auch in erniedrigten Absorptionsparametern äußern. Dahingegen ist das Vorliegen einer Marsh IIIA-Läsion ohne klinischen oder paraklinischen Nachweis einer Malabsorption vermutlich Ausdruck einer histologischen Residualläsion (sog.

„*slow responder*“), die keiner Intervention bedarf, aber im Verlauf klinisch kontrolliert werden sollte [358].

Ferner ist es zur korrekten Diagnosestellung einer RCD wichtig, zu dokumentieren, dass die initial pathologische Zöliakie-Serologie (d. h. tTG-IgA bzw. EmA-IgA) sich unter der Einhaltung einer strikten GFD normalisiert hat. Weiterhin fortbestehende pathologische Titer der Zöliakie-Serologien sprechen stark für eine fortgesetzte Glutenexposition und gegen das Vorliegen einer RCD bzw. sollten eine wiederholte Ernährungstherapie der Patient*innen triggern [333, 351]. Allerdings zeigen sich in einer kleinen Subgruppe von ca. 10 % der RCD-Patient*innen auch persistierend erhöhte tTG-IgA-Serologien [212, 359].

EMPFEHLUNG 5.4: AUSZUSCHLIEßENDE DIFFERENZIALDIAGNOSEN ZUR RCD (NEU 2021)

Das Vorliegen folgender Differenzialdiagnosen zur RCD soll erwogen werden:

- Lamblia
- Morbus Whipple
- AIDS-assoziierte Enteropathie
- Intestinale Tuberkulose
- Tropische Sprue
- Morbus Crohn
- Common Variable Immunodeficiency (CVID)-assoziierte Enteropathie
- Autoimmunenteropathie
- Strahlenenteritis
- Sartan-induzierte Enteropathie
- Eosinophile Enteritis
- Mikroskopische Kolitis
- Exokrine Pankreasinsuffizienz
- Bakterielle Dünndarmfehlbesiedlung
- Zollinger-Ellison-Syndrom

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Die in der Empfehlung 5.4 aufgeführte Differenzialdiagnose-Liste umfasst zuvorderst Erkrankungen, die ebenfalls mit einer duodenalen Zottenatrophie einhergehen können, aber auch einige Diagnosen, die vorrangig durch eine persistente chronische Diarrhö bzw. ein Malassimilationssyndrom auffallen (mikroskopische Kolitis, exokrine Pankreasinsuffizienz, bakterielle Dünndarmfehlbesiedlung, Zollinger-Ellison-Syndrom).

Eine Lamblia mit *Giardia lamblia* ist am zuverlässigsten mit dem auf Lamblien spezifischen Stuhl-Immunfluoreszenztest nachzuweisen, der eine höhere Sensitivität als die duodenale Histologie hat [360]. Der durch *Tropheryma whipplei* verursachte Morbus Whipple lässt sich in der Regel durch Nachweis PAS-positiven Materials in duodenal-mukosalen Makrophagen nachweisen [361]. Die AIDS-assoziierte Enteropathie bzw. die intestinale Tuberkulose können gut durch einen HIV-Test bzw. einen Interferon-gamma-release-Assay untersucht werden. Aufgrund der noch ungeklärten Ätiologie der tropischen Sprue lässt sich diese schwerlich durch einen spezifischen Test ausschließen. Allerdings ist die Reise-

anamnese mit einem mehrmonatigen Aufenthalt in Äquatornähe bzw. im indischen Subkontinent aufschlussreich. Im Verdachtsfall sollte eine Therapie mit Folsäure und Doxycyclin erfolgen. Ein exklusiv den Dünndarm befallender Morbus Crohn kann eine differenzialdiagnostische Herausforderung darstellen, da die Ulzerationen eines Morbus Crohn gegen die einer ulzerativen Jejunitis bei RCD Typ II abzugrenzen sind. Hier kann die initial positive tTG-IgA-Serologie und das Vorhandensein einer ausgeprägten Zottenatrophie in makroskopisch nicht ulzerierten Mukosa-Anteilen bzw. auf der anderen Seite der Nachweis epitheloidzelliger Granulome bei der Einsortierung hilfreich sein [348, 362]. Eine CVID-assoziierte Enteropathie geht in der Regel mit einer Zottenatrophie einher. Aufgrund der Unmöglichkeit bei CVID relevante spezifische IgA- oder IgG-Titer ausbilden zu können, ist hier die Abgrenzung zur Zöliakie mittels Serologie erschwert. Stattdessen kann aber die deutliche mukosale Plasmazell-Depletion und das Vorhandensein einer follikulären lymphoiden Hyperplasie differenzialdiagnostisch genutzt werden [363]. Die Autoimmunenteropathie wird zwar zumeist bei Kindern diagnostiziert, kommt aber in Ausnahmefällen auch im fortgeschrittenen Erwachsenenalter vor [364]. Histologisch zeigt sich in der Dünndarmmukosa eine Verminderung der Paneth- und der Becherzellen bei normaler Zahl an intraepithelialen Lymphozyten [365]. Simultan vorliegende, weitere Autoimmunerkrankungen (Autoimmunhepatitis oder autoimmune Schilddrüsenerkrankungen) sind zwar häufig, aber aufgrund einer gleichlaufenden Assoziation bei Zöliakie kein gutes Unterscheidungskriterium. Der Nachweis von Enterozyten- oder Becherzell-Autoantikörpern kann hilfreich sein. Andererseits ist die Sensitivität dieser Serologien niedrig, d. h. serologisch negative Autoimmunenteropathien sind beschrieben [366]. Die Strahlenenteritis ist durch die typische Anamnese mit stattgehabter Radiotherapie (wobei zu beachten ist, dass die Bestrahlung mitunter mehrere Dekaden zurückliegen kann) und in der Schnittbildgebung starr imponierenden, betroffenen Dünndarmsegmenten, die oftmals stenotisch sind, eher leicht abzugrenzen [367]. Eine interessante eigenständige Dünndarmerkrankung, die histologisch einer Zöliakie zum Verwechseln ähnelt, ist die durch Sartane (d. h. selektive Typ 1-Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten) induzierte Enteropathie. Hier ist die Medikamentenanamnese und die klinische Besserung der Enteropathie nach Umstellung der Medikation wegweisend [368]. Eine eosinophile Enteropathie ergibt sich insbesondere bei Patient*innen mit einer Allergie-Anamnese (> 60 % der Patient*innen mit eosinophiler Enteropathie leiden unter einer Nahrungsmittelallergie). Im Serum findet sich oftmals ein deutlich erhöhtes IgE. Histologisch finden sich in der Dünndarmmukosa > 30 eosinophile Granulozyten pro HPF (369, 370).

EMPFEHLUNG 5.5: ZUSÄTZLICHE LABORDIAGNOSTIK BEI VORLIEGEN EINER RCD (MODIFIZIERT 2021)

Die folgende Labordiagnostik sollte bei Vorliegen einer refraktären Zöliakie durchgeführt werden:

- tTG-IgA oder EmA-IgA
- IgA-Gesamt (so nicht bereits im Vorfeld bestimmt)
- Differential-Blutbild
- Albumin

- Kalzium
- Transferrin-Sättigung, Ferritin
- Folsäure
- Vitamin B12
- Zink
- 25-Hydroxy-Vitamin D, ggf. Parathormon
- Lactatdehydrogenase (LDH)
- β 2-Mikroglobulin

Weitergehende Diagnostik kann bei Nachweis eines schweren Malabsorptionssyndroms (Albumin erniedrigt) hilfreich sein:

- Vitamin B6
- Vitamin A
- Quick/INR
- Protein C, Protein S

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Hinsichtlich der serologischen Diagnostik wird auf den Kommentar der Empfehlung 5.3 verwiesen.

Im Rahmen der Diagnostik einer RCD müssen zum einen Komplikationen, die im Rahmen einer Malabsorption auftreten können, zum anderen eine ulzerative Jejunitis oder ein Enteropathie-assoziiertes T-Zelllymphom weitestgehend ausgeschlossen werden.

Die Absorptionsdiagnostik hat das Ziel, einen latenten Eisenmangel bzw. differenzialdiagnostisch eine Knochenmarkinfiltration durch ein EATL mittels Transferrinsättigung und Differential-Blutbild grob zu unterscheiden. In der weitergehenden Diagnostik sollten Parameter, die u. a. auch bei der Primärdiagnostik der Zöliakie untersucht werden, wie z. B. B-Vitamine (d. h. Folsäure, B6 und B12), Albumin, ferner das breit durch den Dünndarm absorbierte Zink und Vitamin D (25-Hydroxy-Cholecalciferol) bestimmt werden.

Bei ausgedehnten Malabsorptionssituationen, die oftmals an einem verminderten Serumalbumin-Wert erkannt werden können, sollte ein besonderes Augenmerk auf die Bestimmung weiterer fettlöslicher Vitamine gelegt werden, i. B. Vitamin A und Vitamin K (i. R. des Quick/INR-Wertes). Hier muss ggf. eine parenterale Substitution der Vitamine A, D, E und K initiiert werden. Zu Bedenken ist ferner bei solchen drastischen Malabsorptionssyndromen die Entstehung einer Thrombophilie aufgrund eines dem Vitamin K-Mangel nachgeschalteten Protein C- und S-Mangels [342, 371].

Die Diagnostik mit Blick auf ein sich möglicherweise entwickelndes Lymphom umfasst die Bestimmung von Proliferationsmarkern (LDH, β 2-Mikroglobulin). Zwar existieren keine Studien über einen direkten Vergleich von LDH und β 2-Mikroglobulin zur Diskriminierung von RCD Typ I, RCD Typ II und einem EATL, jedoch sind beide Parameter Bestandteil verschiedener Scores zur Prognoseabschätzung und Therapieplanung bei Non-Hodgkin-Lymphomen (z. B. im internationalen Prognoseindex, IPI) [175, 372]. Auch der Serumalbumin-Wert kann in diesem Zusammenhang als Verlaufsparemeter bestimmt werden, hat er doch einen prognostischen Wert hinsichtlich der Entwicklung eines EATL [372].

EMPFEHLUNG 5.6: STAGING-DIAGNOSTIK BEI RCD (NEU 2021)

Die folgende apparative und histopathologisch/zelluläre Diagnostik soll i. R. des Staging bei Vorliegen einer refraktären Zöliakie durchgeführt werden:

- Endoskopische Diagnostik
 - Ösophago-Gastro-Duodenoskopie mit Biopsien aus der Pars descendens duodeni
 - Kapselendoskopie
 - Intestinoskopie nach kapselendoskopischem Befund mit Biopsieentnahme
 - Koloskopie mit Biopsien aus dem terminalen Ileum
- Histopathologie, immunzelluläre Diagnostik
 - Immunhistochemie (inkl. CD3, CD8, wenn möglich TCR-β, Nkp46)
 - Molekularpathologie zur T-Zellklonalitätsanalyse
 - Durchflusszytometrische Untersuchung einzelner intestinaler Lymphozyten
- Schnittbildgebung, präferentiell MRT-Enteroklysma, zur Beurteilung des jejunalen und ilealen Faltenmusters und einer abdominalen Lymphadenopathie

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Die Diagnose einer RCD basiert – neben der Klinik eines Malabsorptionssyndroms – auf dem Nachweis eines Zottenatrophie, d. h. einer Marsh III-Enteropathie, trotz strikter Einhaltung einer GFD. Das Vorliegen einer Marsh I- oder II-Enteropathie entspricht in der Regel einem Residualbefund nach Abheilung einer Zöliakie unter erfolgreicher GFD [373].

Spätestens i. R. der Re-Biopsie zur RCD-Evaluation nach erfolgreicher Ernährungstherapie sollte eine Immunhistologie mit den Immunfärbungen auf CD3, CD8, den T-Zellrezeptor-β und – so es im lokalen immunhistologischen Labor etabliert wurde – auch auf Nkp46 erfolgen [220]. Ziel ist es dabei, eine bei RCD Typ II vorkommende Population aberranter Lymphozyten zu quantifizieren, die CD3-positiv, CD8- und TCR-β-negativ und Nkp46-positiv sind [212, 356, 357]. Ein RCD Typ II-Verdacht ergibt sich, wenn diese Zellpopulation > 50 % der intraepithelialen Lymphozyten ausmacht [356]. Eine vergleichsweise genauere Auflösung der aberranten Lymphozytenpopulation erlaubt die durchflusszytometrische Analyse isolierter intestinaler Lymphozyten mit Nachweis einer kombiniert intrazellulär-CD3, CD103 und CD7-positiven Zellpopulation [335, 374, 375]. Durchflusszytometrisch liegt eine RCD Typ II vor, wenn mehr als 20 % aberranter Lymphozyten nachgewiesen werden. Dieser Parameter kam kürzlich in einer exponiert publizierten Therapiestudie als alleiniges RCD-Diagnosekriterium sowie auch als primärer Endpunkt zur Anwendung [376]. Kritisch ist anzumerken, dass die höhere diagnostische Auflösung der Durchflusszytometrie der geringen Verfügbarkeit des Verfahrens gegenübersteht, insbesondere vor dem Hintergrund, dass im prozeduralen Ablauf vor der in einem hämatologischen Labor sicherlich zur Verfügung stehenden Immunfärbung und Durchflusszytometrie eine zügige Isolation bzw. Vereinzelung der

intestinalen Lymphozyten aus den frischen endoskopischen Dünndarm-Proben erfolgen muss. Gerade Technologien wie dieses diagnostisch relevante Verfahren illustrieren die Notwendigkeit, diese seltenen Erkrankungen vorrangig in speziell dafür ausgestatteten Zentren zu behandeln.

Wie eingangs bereits erläutert (siehe die Vorbemerkung dieses Kapitels), weisen die IL15- und Notch1-stimulierten, aberranten Lymphozyten somatische Mutationen im JAK/STAT-Signalweg auf, was zu einer klonalen Propagation dieser Population beiträgt. Dies lässt sich molekularpathologisch durch Nachweis klonaler *Rearrangements* des T-Zellrezeptor-β und -γ darstellen [216, 337, 356, 374, 377]. Der Nachweis im Krankheitsverlauf stabiler monoklonaler T-Zellpopulationen, d. h. nachgewiesen in mindestens zwei voneinander unabhängigen Untersuchungen, spricht für das Vorliegen einer RCD Typ II, wohingegen oligoklonale Populationen eher und polyklonale Populationen mit hoher Sicherheit eine RCD Typ I anzeigen [359, 378]. Ein zu einem Zeitpunkt bestätigter Nachweis einer monoklonalen T-Zellpopulation mittels T-Zellrezeptoranalyse hat eine moderate Spezifität. Nur eine Subgruppe der Patient*innen mit einem Nachweis eines solchen duodenalen T-Zellklons entwickelt im Verlauf eine gravierende RCD Typ II [379, 380]. Dennoch ist es vermutlich ausreichend sensitiv, sodass es als der im Vergleich zur Durchflusszytometrie stärker verbreiterte Test als primäre Untersuchung durchgeführt werden kann.

Zur kompletten Ausbreitungsdiagnostik gehören ferner eine Koloskopie mit Intubation des terminalen Ileums und Stufenbiopsien auch i. R. der Differenzialdiagnostik. In Einzelfällen wurde beschrieben, dass Ulzerationen, die bei RCD Typ II eine ulzerative Jejunitis definieren, lediglich in der Ileokoloskopie nachgewiesen wurden [180].

Eine Schnittbildgebung, bevorzugt eine MRT-Enteroklysma, kann neben der Darstellung der Rarefizierung des jejunalen Dünndarmfaltenmusters (< 10 Falten pro 5 cm Jejunum), einen Dünndarmtumor, eine abdominale Lymphadenopathie oder eine atrophe Milz (Hyposplenismus bei RCD) aufzeigen. Diese Befunde sind häufiger mit einer RCD Typ II oder einem EATL assoziiert als mit einer RCD Typ I oder einer unkomplizierten Zöliakie [381, 382]. In Ergänzung zu den o. g. Untersuchungen sollte (nach MRT-basiertem Ausschluss einer relevanten Dünndarmstenose) eine Dünndarm-fokussierte endoskopische Abklärung erfolgen, zunächst mittels Kapselendoskopie, deren Ergebnis es üblicherweise erlaubt abzuschätzen, ob eine Intestinoskopie mit dem Ziel der Materialgewinnung erfolgen muss, z. B. da sich ein Bildbefund ergab, der das Vorliegen eines EATL oder einer ulzerativen Jejunitis nahelegt [180, 383, 384].

EMPFEHLUNG 5.7: BEHANDLUNG DER RCD IN AUSGEWIESENEN ZENTREN (MODIFIZIERT 2021)

Personen mit nachgewiesener RCD (sowohl Typ I und II) sollten in einem dafür ausgewiesenen Zentrum vorgestellt werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Da die refraktäre Zöliakie eine seltene Erkrankung darstellt, die Abgrenzung zu Diätfehlern und z. T. ebenfalls seltenen Differenzialdiagnosen schwierig ist und somit nicht nur therapeutisch, sondern bereits diagnostisch eine Herausforderung darstellt, empfiehlt sich eine Vorstellung der Betroffenen in einem hierfür ausgewiesenen Zentrum. Kontaktadressen können hierfür über die Deutsche Zöliakie-Gesellschaft (DZG) erfragt werden.

EMPFEHLUNG 5.8: THERAPIEOPTIONEN BEI RCD TYP I (MODIFIZIERT 2021)

Die folgenden Therapieoptionen sollen bei einer RCD Typ I erwogen werden:

- Oligopeptid-basierte Sonden-/Trinknahrung
- Budesonid
- Konventionelle Immunsuppressiva: Cyclosporin, Azathioprin bzw. Tioguanin, Methotrexat
- Anti-TNF-Therapie

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Prinzipiell sollte i. R. der Therapie einer RCD immer parallel zu einer kausalen (im Falle der RCD Typ I immunsuppressiven) Therapie die Ernährungssituation verbessert werden. Hierzu können orale oder parenterale Formen der Zusatzernährung zum Einsatz kommen. Bei der RCD Typ I hat die Oligopeptiddiät einen eigenständigen therapeutischen Wert für die Verbesserung der Grunderkrankung [385].

Hinsichtlich der immunsuppressiven Therapie belegen 2 retrospektive Arbeiten den Wert einer Budesonid-Gabe bei beiden RCD-Subtypen [386, 387]. Die Darreichungsform Entocort® hat die bessere Bioverfügbarkeit im oberen Dünndarm im Vergleich zu anderen Budesonid-Präparaten, wobei Mukewar et al. auch sehr gute Therapieerfolge für die konventionelle Budesonid-Therapie zeigten, bei der die Patient*innen vor Kapseleinnahme diese öffneten und zerkauten [388, 389]. Derweil sich ein klinisches Ansprechen (Stuhlfrequenz, BMI) in allen genannten Studien findet, sind die histologischen Erfolge der Budesonid-Therapie unterschiedlich: In den Studien von Brar et al., Daum et al. und Therrien et al. fand sich kein überzeugendes histologisches Ansprechen auf Budesonid, derweil in der Studie von Mukewar et al. sich sowohl ein klinisches Ansprechen in 92 % der Fälle wie auch ein histologisches Ansprechen in 89 % der Fälle darstellte. Diese Studie unterschied sich nicht nur hinsichtlich der o. g. Darreichungsform des Budesonids von den anderen Studien. Es waren ferner 13 Patient*innen (23 % entsprechend) als RCD Typ II klassifiziert und 50 % der Studienpopulation hatten vorgeschichtlich bereits eine erfolglose immunsuppressive Therapie mit Azathioprin, Prednisolon oder konventionell eingenommenen Budesonid [388].

Eine ältere Studie aus den Niederlanden untersuchte die Wirksamkeit von oralem Cyclosporin mit einer Tagesdosis von 5 mg/kg Körpergewicht und konsekutiver Feineinstellung über Serumspiegelkontrolle (100 bis 200 ng/ml). Hinsichtlich der RCD-Subtypen

gab es zu diesem Zeitpunkt noch keine weiterführenden immun-histochemischen/molekularen Untersuchungen, sodass diese weitestgehend unklar sind. Nur einer der 13 Patient*innen entwickelte später ein EATL, sodass eher von einer kleinen RCD Typ II-Fraktion auszugehen ist. 8 der 13 Patient*innen (61 %) zeigten ein klinisches Ansprechen. In ebenfalls 61 % zeigte sich ein histologisches Ansprechen [390].

Zur remissionserhaltenden Therapie der RCD Typ I kommen primär Azathioprin bzw. das nicht konventionelle Thiopurinderivat Tioguanin zum Einsatz [391, 392]. Die remissionserhaltende Medikation kann überlappend zur remissionsinduzierenden Therapie (Budesonid) oder systemischen Steroiden gegeben werden.

In Rezidivfällen bei RCD Typ I oder bei primärer Unwirksamkeit von Azathioprin/6-Thioguanin gibt es nur Einzelbeschreibungen zu Tacrolimus und Infliximab [393–395]. Ferner zeigte eine retrospektive Einzelfallsammlung an 10 RCD Typ I-Patient*innen bei 5 der Patient*innen unter Mesalazin ein komplettes, bei einer weiteren Patientin ein Teilansprechen (klinisch und histologisch). Allerdings erhielten mehr als die Hälfte der Personen parallel Budesonid, sodass eine Aussage zur alleinigen Effektivität von Mesalazin bisher nicht gegeben werden kann [396].

EMPFEHLUNG 5.9: THERAPIEOPTIONEN BEI RCD TYP II (MODIFIZIERT 2021)

Die folgenden Therapieoptionen können bei einer RCD Typ II zur Anwendung kommen:

- Oligopeptid-basierte Sonden-/Trinknahrung
- Budesonid
- Chemotherapien:
 - Cladribin (2-Chloro-deoxy-Adenosin)
 - CHOP-Regime
 - Autologe Stammzell-Transplantation (Auto-SCT) nach Chemotherapie
- Antikörper-basierte Therapiestrategien:
 - Alemtuzumab (anti-CD52)
 - Anti-IL15

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar

Gerade auch bei älteren oder multimorbiden Personen mit einer RCD Typ II, die sich nicht für eine intensivere antineoplastische Therapie qualifizieren, scheint Budesonid eine wirksame und relativ nebenwirkungsarme Alternative darzustellen, was am besten durch die Studie von Mukewar et al. belegt ist, bei der Budesonid nach Öffnung der Medikamentenkapsel p. o. appliziert wurde und 12 der 13 behandelten RCD Typ II-Patient*innen ein klinisches Ansprechen hatten (davon 2 partielles Ansprechen) und 10 der 11 auch im Verlauf endoskopisch untersuchten Patient*innen ein histologisches Ansprechen hatten (4 der 10 Patient*innen partiell) [388].

Eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin sollte bei Vorliegen einer RCD Typ II (im Gegensatz zur RCD Typ I) nicht durchgeführt werden. In einer der wenigen prospektiven Therapiestudien in diesem Feld kam es unter Azathioprin bei 6 der 8 be-

handelten RCD Typ II-Patient*innen zu einer raschen Transformation hin zu einem EATL. 7 der 8 RCD Typ II-Patient*innen starben bis Studienende [391]. Zu Cyclosporin existieren nur vereinzelte Fall-daten, die in > 50 % der Fälle negativ ausfielen und daher keinen Einsatz bei RCD Typ II rechtfertigen.

Im Gegensatz zur RCD Typ I scheint bei der RCD Typ II eine frühere Therapieintensivierung („step-up“) notwendig, wobei hierzu keine vergleichenden Daten existieren. Letztlich sollte eine Mangelernährung aufgrund einer fortschreitenden Malabsorption und Entwicklung eines EATL nicht abgewartet werden, sondern präemptiv die Ernährungssituation (wie bereits bei Empfehlung 5.8 beschrieben) optimiert werden.

Ziel der Therapie bei der RCD Typ II ist es, mittels antiproliferativer Medikamente bei möglichst geringer Nebenwirkung die Zahl der aberranten T-Zellen zu reduzieren bzw. diese zu eliminieren. Zu dem Purinnukleosid Cladribin (2-Chloro-deoxy-Adenosin), das therapeutische Effektivität in der Behandlung der lymphombiologisch ähnlichen Haarzellleukämie aufweist und auch bei der Behandlung der Multiplen Sklerose bereits in Studien erfolgreich zur Anwendung kam, existieren 2 Studien aus derselben Arbeitsgruppe. Diese belegten in dieser fortgeschritten erkrankten Patient*innengruppe eine gute Effektivität bei relativ geringer Nebenwirkungsrate. So zeigten 36 % der Patient*innen ein klinisches Ansprechen mit Gewichtszunahme und Besserung der Malabsorption. 59 % wiesen ein signifikantes histologisches Ansprechen auf und bei 35 % wurde eine Reduktion der aberranten Lymphozyten nachvollzogen [397]. In der größeren Follow-Up-Studie ergab sich bei 56 % ein Ansprechen. 16 % entwickelten im Verlauf ein EATL [398]. Gerade bei Personen mit einem BMI kleiner als 18,5 kg/m², die sich für eine Auto-SCT nicht eignen oder primär noch nicht fit genug sind, kann die Therapie mit Cladribin eine wirksame Alternative darstellen [399].

Alternative Therapiestrategien beinhalten Antikörpertherapien. Hier ist zuvorderst die Anti-IL15-Therapie zu nennen (AMG714), zu der kürzlich eine prospektive, Placebo-kontrollierte Studie bei RCD Typ II veröffentlicht wurde. Leider wurde hier das primäre Studienziel (die Reduktion der aberranten Lymphozyten) verfehlt. Es ergab sich jedoch ein signifikantes klinisches Ansprechen und eine signifikante Reduktion der molekulopathologisch nachgewiesenen klonalen T-Zellen. Ein weiteres vielversprechendes Antikörperprinzip ist das Lymphozyten-reduzierende Prinzip Anti-CD52 (Alemtuzumab), zu dem allerdings nur Einzelfallberichte existieren, die aber in der Mehrzahl der Fälle ein Ansprechen auch histologisch attestieren [212, 400, 401]. Betroffene Patient*innen, die jünger als 65 Jahre sind mit einer schweren Zottenatrophie und ausgeprägter Infiltration der Dünndarmschleimhaut durch aberrante T-Zellen, sowie Personen, die auf eine Cladribin-Therapie nicht angesprochen haben oder rezidivieren, können von einer autologen Stammzelltherapie (Auto-SCT) profitieren [402, 403]. Leider führt auch diese intensive Therapie zu einem 4-Jahres-Überleben von nur ca. 66 % [403]. Einzelfallbeschreibungen existieren zu einer Chemotherapie nach dem CHOP-Schema. Diese sollte nur Patient*innen, die auf eine Cladribin-Therapie nicht angesprochen haben und die für eine Auto-SCT nicht infrage kommen, angeboten werden.

Vorbemerkung zum Enteropathie-assoziierten T-Zelllymphom, EATL

Die Diagnose eines EATL wird histologisch, immunphänotypisch und molekulargenetisch unter Berücksichtigung einer vorbestehenden Zöliakie gestellt [372, 404, 405]. In Abgrenzung hierzu wurde 1998 durch Chott et al. erstmals eine Variante der EATL beschrieben, welche keine Assoziation mit einer Zöliakie aufweist und morphologisch durch eher kleine bis mittelgroße Lymphomzellen charakterisiert ist [406]. Diese Entdeckung wurde 2008 durch die WHO aufgenommen und als EATL Typ II benannt. Weitere Arbeiten, v. a. aus Asien, konnten diese Entität näher charakterisieren und abgrenzen, wobei auch hier die Assoziation mit einer Zöliakie fehlt [407, 408]. Das EATL Typ II wird auch als MEITL (*monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma*) oder entsprechend der WHO-Klassifikation 2010 als monomorphisches, CD56-positives, intestinales T-Zelllymphom bezeichnet [409]. Es soll hier jedoch nicht weiter diskutiert werden, da kein Bezug zur Zöliakie besteht und es vor allem in Asien vorkommt. Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich demzufolge ausschließlich auf das EATL Typ I, das etwa 80–90 % aller intestinalen T-Zelllymphome ausmacht. Etablierte Risikofaktoren zur Entwicklung eines EATL Typ I umfassen ein höheres Lebensalter [372], die Homozygotie für HLA-DQ2 [354] und das Bestehen einer refraktären Zöliakie Typ II. Die fehlende Adhärenz bei der Einhaltung einer GFD wurde in einer italienischen Register-basierten Studie ebenfalls als eigenständiger Risikofaktor erkannt [410]. Die EATL Typ I-Lymphomzellen gehen nach dem aktuellen Verständnis aus den aberranten intestinalen Lymphozyten hervor, die sich bereits in der RCD Typ II durchflusszytometrisch darstellen lassen.

EMPFEHLUNG 5.10: DIAGNOSESTELLUNG EINES ENTEROPATHIE-ASSOZIIERTEN T-ZELLYMPHOMS (EATL) (NEU 2021)

Die Diagnose eines EATL soll histologisch, immunphänotypisch und molekulargenetisch erfolgen.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Nach der aktuellen WHO-Klassifikation von 2016 stellen die EATL, als EATL Typ 1 bezeichnet, eine eigene Krankheitsentität innerhalb der peripheren T-Zelllymphome dar [411]. Ihre Diagnose basiert auf histologischen, immunphänotypischen und molekularen Kriterien und berücksichtigt eine vorbestehende Zöliakie. Die Zöliakie-assoziierten EATL sind mikroskopisch in der Regel aus pleomorphen, mittelgroßen bis großen neoplastischen Lymphozyten aufgebaut, die die Darmwand transmural infiltrieren neben einem gemischten Begleitinfiltrat aus Histiozyten und eosinophilen Granulozyten. Die Lymphomzellen sind zumeist CD3+, CD5–, CD4–, CD8+/-, CD7+, CD56–, CD103+, T-Zellrezeptor β+/- und weisen somit das gleiche oder ein sehr ähnliches Immunprofil auf wie die aberranten IELs bei der RCD Typ II [372, 412]. Häufig exprimieren die Lymphomzellen zudem CD30. Im Vergleich zu anderen peripheren T-Zelllymphomen, die sich fast ausschließlich aus αβ-T-Zellen generieren, entwickeln sich EATL Typ I-Lymphomzel-

len auch gelegentlich aus $\gamma\delta$ -T-Zellen [413]. Die Diagnose eines EATL bzw. der Verdacht darauf sollte durch eine Referenzpathologie bestätigt werden, da die akkurate Diagnose eine Herausforderung darstellt und angesichts der Seltenheit der Erkrankung manche Pathologen nicht ausreichend damit vertraut sind. Diese Empfehlung trägt der Tatsache Rechnung, dass erfahrungsgemäß die Übereinstimmung der Diagnose einer zuweisenden Institution mit der endgültigen Diagnose durch ein Referenzzentrum niedrig ist [414].

Molekulargenetisch fanden sich in der größten bislang untersuchten EATL-Serie mit 41 Typ I- und 23 Typ II-EATLs somatische Mutationen am häufigsten im Gen SETD2, einer Histon-Methyltransferase, deren funktioneller Verlust die Frequenz von Deletionsmutationen erhöht [413]. Zudem war mutationsbedingt der JAK-STAT-Signalweg häufig verändert mit einer großen Zahl an Mutationen in den Genen STAT5B, JAK1, JAK3, STAT3 und SOCS1. Außerdem wurden Mutationen im NRAS-, KRAS- und BRAF-Gen, sowie im TP53 und TERT-Gen gefunden. Die Befunde zum JAK/STAT-Signalweg decken sich gut mit den oben erläuterten molekularen Defekten der RCD Typ II [336].

EMPFEHLUNG 5.11: DIAGNOSTIK NACH DIAGNOSE EINES EATL

Nach Diagnose eines EATL sollten im Rahmen des Staging folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- CT-Thorax
 - CT-Abdomen oder MR Enteroklysm
 - ^{18}F -FDG PET-CT
 - ÖGD
 - Ileokoloskopie
 - Intestinoskopie
 - Knochenmarkpunktion (Zytologie, Histologie und Molekularpathologie)
 - Ggf. Lumbalpunktion (Zytologie und Molekularpathologie)
- [Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Nach Diagnose eines EATL und deren Bestätigung durch eine Referenzpathologie sollten die o. g. Untersuchungen, soweit sie nicht bereits im Rahmen der Diagnosefindung stattgefunden haben, erfolgen. Sie dienen der Ausbreitungsdiagnostik und damit der Etablierung des Lymphomstadiums. Im Gegensatz zu intestinalen B-Zelllymphomen treten EATL häufig disseminiert auf. In dem prospektiv erfassten internationalen T-Zelllymphomregister lag bei 65 Patient*innen mit EATL in allen Fällen (100 %) ein Stadium III-IV vor (415). In ähnlicher Weise waren in 2 prospektiven Phase-II-Studien die Stadien III und IV mit 81 % bzw. 75 % (jeweils bezogen auf alle peripheren T-Zelllymphome) deutlich häufiger als die lokal begrenzten Stadien I und II [416, 417]. Die Empfehlung zur Knochenmarkpunktion beruht auf der Erfahrung, dass in immerhin ca. 20 % der Fälle eine Infiltration vorkommt, die das therapeutische Vorgehen entscheidend beeinflusst [372, 418]. Die Rolle des PET/CT wurde prospektiv noch nicht ausreichend untersucht. Die Daten legen jedoch nahe, dass eine zusätzliche di-

agnostische Genauigkeit relativ zum konventionellen CT bestehen könnte. So wurde in einer kleinen prospektiven Untersuchung an 8 Patient*innen mit histologisch nachgewiesenem EATL und 30 Patient*innen mit refraktärer Zöliakie zwar nur eine geringe Sensitivitätsverbesserung dokumentiert (8/8 Patient*innen wurden mit PET-CT identifiziert im Vergleich zu 7/8 Patient*innen mit CT), aber eine deutliche Verbesserung der Spezifität durch Anwendung des PET-CTs (Spezifität PET-CT 90 % vs. CT 53 %) [419]. Zudem ergaben sich aus 2 retrospektiv angelegten Studien an Patient*innen mit T-Zelllymphomen, in denen auch EATL-Fälle eingeschlossen worden waren, positive Ergebnisse bei der Anwendung des PET-CTs [420, 421]. Obwohl nicht im Vergleich zu CT oder PET-CT analysiert, sind die Daten für das MRT-Enteroklysm ebenfalls nennenswert, da hier anhand einer Testgruppe von 20 RCD-Patient*innen und einer Validierungsgruppe von weiteren 48 RCD-Patient*innen solche mit malignen Komplikationen bei recht langer Follow-Up-Zeit mit einer Sensitivität von 88 % und einer Spezifität von 97 % zuverlässig identifiziert wurden [382].

Die Lymphom-Stadieneinteilung kann nach den Empfehlungen der European Gastro-Intestinal Lymphoma Study Group (EGILS) („Paris Staging-System“) erfolgen, die versucht, die sich aus dem modifizierten Ann-Arbor-Staging-System ergebende Uneindeutigkeiten auszugleichen [422]. Alternativ (und wie in vielen Studien weiterhin praktiziert) nach dem Ann-Arbor-Staging-System unter Berücksichtigung der Modifikation nach Musshoff (siehe vergleichend ► **Tab. 5.1**) [423].

STATEMENT 5.12: THERAPIEOPTIONEN BEI EATL (MODIFIZIERT 2021)

Folgende Therapien können beim EATL zum Einsatz kommen:

- Ernährungstherapie
 - Chirurgische Resektion
 - Strahlentherapie
 - Chemotherapie
 - Zielgerichtete Therapie: Alemtuzumab
 - Hochdosis-Chemotherapie und autologe (allogene) Stammzelltransplantation
- [Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar

Eine Standardtherapie gibt es für die EATL nicht [425, 426]. Prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien fehlen. Lange Zeit prägte die Kombination aus Chirurgie und Chemotherapie mit oder ohne Bestrahlung die Behandlung der EATL. Die Ergebnisse, die damit erreicht werden konnten, waren enttäuschend. Das mediane Gesamtüberleben lag unter einem Jahr [427]. In einer deutschen prospektiven Multicenterstudie lagen die 2-Jahres-Überlebensraten bei 35 Patient*innen mit EATL nach 6 Zyklen CHOP plus Bestrahlung in den Stadien III und IV bei 28 %, das mittlere Überleben betrug 28 Monate [347]. Eine retrospektive Zusammenstellung aus den USA ergab ein Gesamtüberleben von 7 Monaten [428]. In einer 2007 veröffentlichten Studie zur Prognose der Erkrankung zeigte sich ein 2-Jahres-Überleben bei *de novo*-EATL-Patient*innen von 20 % im Vergleich zu 15 % bei EATLs,

► **Tab. 5.1** Stadieneinteilung primärer gastrointestinaler Lymphome entsprechend dem Ann-Arbor-Staging-System unter Berücksichtigung der Modifikation durch Musshoff und der Differenzierung des Stadiums I nach Radaszkiewicz (1992) sowie der TNM-Klassifikation (Tabelle modifiziert nach [424]). Kombinierte Quellen der Stadieneinteilung: European Gastro-Intestinal Lymphoma Study Group, EGILS; [422, 423]. [starker Konsens]

Ann-Arbor-System	TNM-Klassifikation	Ausbreitung des Lymphoms
E I 1*	T1 N0 M0	Mukosa, Submukosa
E I 2	T2 N0 M0	Muscularis propria, Subserosa
E I 2	T3 N0 M0	Serosapenetration
E I 2	T4 N0 M0	Infiltration <i>per continuitatem</i> in benachbarte Organe
E II 1	T1–4 N1 M0†	Befall regionaler Lymphknoten (Kompartiment I und II)
E II 2	T1–4 N2 M0	Befall entfernter Lymphknoten (Kompartiment III einschließlich retroperitonealer, mesenterialer und paraaortaler Lymphknoten)
E III	T1–4 N3 M0	Befall von Lymphknoten auf beiden Seiten des Zwerchfells
E IV	T1–4 N0–3 M1	Diffuser oder disseminierter Befall extragastrointestinaler Organe

Ad Ann-Arbor-Klassifikation, Unterteilung in A- und B-Kategorien: Die B-Klassifikation wird gegeben bei Verlust von mehr als 10 Prozent des Körpergewichts in den letzten 6 Monaten und/oder bei Fieber über 38 °C und/oder bei Nachtschweiß ohne anderen Grund.

* E, primär extranodale Lokalisation.

† Ad TNM-Klassifikation: Anatomische Bezeichnung der Lymphknoten als „regional“ je nach Ort: a. Magen: Perigastrische Knoten und solche, die sich entlang der Abgänge des Tr. coeliacus (d. h. der A. gastrica sin., der A. hepatica com., der A. splenica) gemäß den Kompartimenten I und II der Japanischen Forschungsgesellschaft für Magenkrebs (1995) finden. b. Duodenum: Pankreatikoduodenale, Pylorus-, hepatische und A. mesent. sup.-Lymphknoten. c. Jejunum/Ileum: Mesenterial-Lymphknoten und nur für das terminale Ileum die ileokolischen und die posterioren Zoekal-Lymphknoten. d. Kolorektum: Perikolische und perirektale Lymphknoten sowie Lymphknoten entlang der A. ileocolica, A. colica dex., media und sin., der A. mesenterica inf., A. rectalis sup. und A. iliaca int.

die sich auf dem Boden einer RCD Typ II entwickelt hatten. Dabei verstarben im gesamten Studienzeitraum 23 der 50 untersuchten RCD Typ II-Patient*innen an einem EATL [334].

Eine chirurgische Resektion kommt nach gängiger Lehrmeinung eigentlich nur in Betracht, wenn Komplikationen wie eine Perforation oder nicht beherrschbare Blutung bestehen oder in den seltenen Fällen eines streng lokalisierten Befundes [429]. In einer der größten publizierten retrospektiven Serien aus einem der anerkannten Zentren Frankreichs ergab sich jedoch die Tatsache, dass ein chirurgisch-resezierender Eingriff am Darm eher die Regel denn die Ausnahme war (68 % der analysierten Fälle). 43 % dieser 68 % fielen dabei auf die o. g. notfallchirurgischen Eingriffe. 22 % der 68 % waren diagnostische Eingriffe. Dabei wurden 22 der 25 durchgeführten Resektionen als Lymphomlast-reduzierend eingestuft („*reductive surgery*“), was erstaunlicherweise ein Prädiktor für besseres Gesamtüberleben war. Dies war statistisch signifikant, z. B. im Gegensatz auch zum Erkrankungsstadium (lokalisiert vs. disseminiert), was nicht signifikant mit dem Überleben korrelierte [372].

Zum Einsatz zielgerichteter Therapien gibt es bei EATL noch wenig Erkenntnisse. In einer prospektiven Machbarkeitsstudie an 24 Patient*innen mit peripherem T-Zelllymphom, darunter nur ein Patient mit EATL, erreichte die Kombination aus CHOP plus Alemtuzumab eine komplette Remission bei 17 Patient*innen (71 %), ein weiterer Patient kam in eine partielle Remission [430]. Das mediane Gesamttherapieansprechen betrug 11 Monate.

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass durch eine Intensivierung der Therapie in Form einer Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation Fortschritte er-

reicht werden können. In einer retrospektiven Analyse wurden 44 Patient*innen mit EATL, die nach unterschiedlichen Induktionstherapien, zumeist CHOP, im Rahmen der Konsolidierung oder einer Salvagetherapie mit einer autologen Stammzelltransplantation (Auto-SCT) behandelt worden waren, untersucht [431]. Basierend auf einer medianen Beobachtungszeit von 46 Monaten wurde in 39 % ein Rezidiv beobachtet. Die 4-Jahres-Gesamt- und progressionsfreien Überlebensraten lagen bei 54 % bzw. 59 %. Aus einem chinesischen Zentrum werden die Erfahrungen mit 46 Patient*innen, darunter einem Patienten mit EATL, berichtet [432]. Nach unterschiedlichen Induktionstherapien erreichten 34 Patient*innen eine komplette und 12 eine partielle Remission. Die 5-Jahres-Gesamt- und progressionsfreien Überlebensraten nach Auto-SCT waren 77 % und 62 %. In der multivariaten Analyse erwies sich die komplette Remission vor Auto-SCT als unabhängiger Risikofaktor für das Überleben. Eine zweite Studie von Sieniawski et al. schloss 26 Patient*innen prospektiv ein, die mit Auto-SCT nach Induktion mit dem Therapieregime IVE/MTX (Ifosfamid, Vincristin, Etoposid/Methotrexat) behandelt wurden und mit einer historischen Patientengruppe verglichen wurden. Das 5-Jahres-Progressionsfreie-Überleben war mit 52 %, das Overall-Überleben mit 60 % signifikant besser als bei der historischen Vergleichsgruppe [433].

Die Ergebnisse von 5 prospektiven Phase II-Studien, in denen Patient*innen mit peripheren T-Zelllymphomen mit einer Auto-SCT behandelt wurden, sind in ► **Tab. 5.2** zusammengefasst. Der Anteil, den EATL-Patient*innen an der Gesamtgruppe ausmachen, ist aufgeführt.

► **Tab. 5.2** Prospektive Studien zur Auto-SCT bei peripheren T-Zelllymphomen.

Autor	N	Induktions- therapie	Therapie- assoziierte Mortalität	Ansprechraten vor Auto-SCT	Auto-SCT- Rate	Gesamt- Überleben	Follow-up (Monate)
Corradini [434]	62 (EATL = 1)	MACOP-B/AMD	4,8 %	56 % CR 16 % PR	74 %	34 % (12 Jahre)	76
Rodriguez [435]	26/14 (Sub-typen?)	MegaCHOP		65 % CR 12 % PR	73 %	73 % (3 Jahre)	35
Mercadal [436]	41 (kein EATL)	CHOP/ESHAP		49 % CR 10 % PR	41 %	39 % (4 Jahre)	38
D'Amore [416]	160 (EATL = 21)	CHOEP-14	4 %	51 % CR 30 % PR	72 %	51 % (5 Jahre)	61
Wilhelm [417]	111 (EATL = 7)	CHOP-21	3,6 %	62 % CR 20 % PR	68 %	44 % (5 Jahre)	59

Dahingegen ist die Rolle einer allogenen Stammzelltransplantation (Allo-SCT) bei peripheren T-Zelllymphomen im Allgemeinen und EATL im Besonderen kaum untersucht [431]. Denkbar wäre sie prinzipiell als Erstlinientherapie oder als Reservetherapie. Eine retrospektive Serie ließ im Vergleich von Auto-SCT und Allo-SCT keinen Vorteil zugunsten Letzterer erkennen [437]. In einer anderen Studie wurde die Allo-SCT nach Rezidiv als vielversprechende Therapieoption bei jungen Patient*innen eingeschätzt [438]. Eine prospektive randomisierte Studie, die Auto-SCT und Allo-SCT in der Erstlinientherapie verglich, musste leider nach der Interimsanalyse vorzeitig beendet werden [439]. Derzeit gibt es keine Evidenz für eine Überlegenheit der Allo-SCT gegenüber der Auto-SCT in der Erstlinientherapie peripherer T-Zelllymphome. Für ausgewählte Einzelfälle mit sehr aggressivem Verlauf bleibt sie eine Option. Die Guideline-gleichen Empfehlungen von Kharfan-Dabaja et al. erklären gut das Vorgehen hinsichtlich Auto- vs. Allo-HCT vor dem Hintergrund der wenigen Daten, die es gibt. Diese „sparse data“ wurden durch Expertenbefragungen ergänzt, die zu einem einfachen Ablaufschema führen (► **Abb. 5.2**) [440].

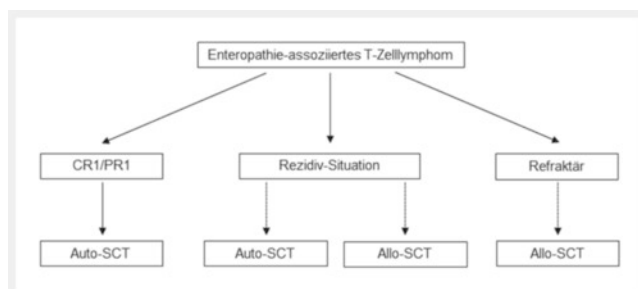
EMPFEHLUNG 5.13: THERAPEUTISCHES GESAMT-KONZEPT (NEU 2021)

Die Therapie soll nach einem individuellen Gesamtkonzept erfolgen.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Die Therapie von Patient*innen mit EATL ist der Klinik und dem Allgemeinzustand des Betroffenen sowie seinem Wunsch anzupassen. Das Spektrum reicht, wie unter Statement 5.12 ausgeführt, von rein supportiven Maßnahmen wie Ernährungstherapie und der Gabe von Budesonid bis zur Kombinationstherapie und Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltrans-



► **Abb. 5.2** Algorithmus zur Auswahl des Vorgehens bei Stammzelltherapie (SCT); Auto- vs. Allo-SCT; CR1, primäre komplette Remission; PR1, primäre partielle Remission. Durchgezogene Pfeile: starke Empfehlung. Gestrichelte Pfeile: schwache Empfehlung. Modifiziert nach [440]. [starker Konsens]

plantation. Anzumerken ist, dass zu Budesonid nur Daten zur Behandlung der refraktären Zöliakie Typ II, nicht dagegen zu EATL vorliegen. Dies gilt auch für Cladribin (siehe oben).

EMPFEHLUNG 5.14: STAMMZELLTRANSPLANTATION (NEU 2021)

Für eine Transplantation geeignete Patient*innen sollen in einem Zentrum vorgestellt werden, das Erfahrung mit Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation hat.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Patient*innen, die sich für eine Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation qualifizieren, sollen in einem entsprechenden Zentrum vorgestellt werden, um ihnen die Therapieoptionen mit den derzeit größten Erfolgsaussichten zu eröffnen.

Kapitel 6: Andere Weizen-assoziierte Erkrankungen

STATEMENT 6.1: IGE- UND NICHT IGE-VERMITTELTE WEIZENALLERGIEN (NEU 2021)

IgE-vermittelte Weizenallergien unterscheiden sich in ihrem Erscheinungsbild je nach Lebensalter: Während sie sich im Säuglings- und frühen Kindesalter in der Regel mit klassischen allergischen Soforttyp-Reaktionen an Haut, Atemwegen, Gastrointestinaltrakt und Herz-Kreislaufsystem bzw. Spät-Reaktionen im Sinne einer Hautverschlechterung bei atopischer Dermatitis äußern, ist im Erwachsenenalter vorwiegend die Trigger-assoziierte Form der Weizen-abhängigen Anstrengungs-induzierten Anaphylaxie (WDEIA = *Wheat Dependent Exercise Induced Anaphylaxis*) bekannt, die in der Regel schwere systemische Reaktionen hervorruft.

Als nicht IgE-vermittelte Formen im Kindesalter können schwere gastrointestinale Reaktionen Stunden nach Verzehr von Weizen in Form eines FPIES (*Food protein-induced enterocolitis syndrome*) auftreten.

[starker Konsens]

Kommentar

Weizen gehört zu den typischen Grundnahrungsmitteln, die im Säuglings- und Kleinkindalter allergische Reaktionen auslösen können [441, 442]. Während IgE-vermittelte Soforttypreaktionen anhand ihrer typischen Symptomatik an Haut, Atemwegen, Gastrointestinaltrakt und Herz-Kreislaufsystem in der Regel gut anamnestisch zu erfassen sind, ist die Anamnese bei Spät-Reaktionen im Sinne einer Hautverschlechterung bei atopischer Dermatitis deutlich häufiger irreleitend und ein Verdacht oft nur durch eine doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Provokation verifizierbar [443].

Deutlich schwieriger ist es, nicht IgE-vermittelte Reaktionen zu diagnostizieren. Dies gilt vor allem für das FPIES (*food protein induced enterocolitis syndrome*), das als akute Form durch schwere gastrointestinale Reaktionen 1 bis 4 Stunden nach Verzehr des Auslösers gekennzeichnet ist [444].

Im Erwachsenenalter sind IgE-vermittelte Weizenallergien deutlich seltener zu beobachten. Sie treten vor allem in Kombination mit einem Trigger auf, der die allergische Reaktion auf einen Gliadinbestandteil im Weizen überhaupt erst auslöst oder eine vorhandene hohe Schwellendosis deutlich herabsetzt [445]. Da dieses Krankheitsbild erstmals mit Anstrengung als Trigger beschrieben wurde [446], hat sich der Ausdruck Weizen-abhängige, Anstrengungs-induzierte Anaphylaxie (WDEIA, *wheat dependent exercise-induced anaphylaxis*) etabliert, obwohl inzwischen diverse weitere Augmentationsfaktoren beschrieben sind [442].

STATEMENT 6.2: BEDEUTUNG DES NACHWEISES SPEZIFISCHER IGE (NEU 2021)

Der Nachweis von spezifischem IgE (im Hautpricktest oder im Serum) als Ausdruck einer Sensibilisierung ist nur bei anamnestisch eindeutigen und reproduzierbaren Symptomen ein Beleg für eine Allergie. Die Bewertung sollte daher immer in Zusammenschau mit Anamnese, ggf. Ernährungs- und Symptomtagebuch und ggf. Provokation erfolgen.

[starker Konsens]

Kommentar

Zur Diagnose von Nahrungsmittelallergien werden Sensibilisierungstests (Haut- oder IgE-Tests) eingesetzt, um einen gezielten Verdacht, der sich durch eine Allergie-fokussierte, klinische Vorgeschichte ergibt, zu untermauern. Dagegen kann ein multiples Testen ohne Allergie-fokussierte Vorgeschichte zu einem Nachweis von Sensibilisierungen führen, die stumm sind, d. h. mit keinerlei klinischer Symptomatik einhergehen [447]. Folglich heißt es in der Leitlinie Management IgE-vermittelter Erkrankungen: „Der Begriff Allergietest“ (für Haut- oder IgE-Tests) ist in diesem Zusammenhang missverständlich und birgt die größte Quelle für Fehlinterpretationen diagnostischer Ergebnisse: Ein positives Ergebnis z. B. gegenüber Nahrungsmitteln (= Sensibilisierung) kann nur bei Kenntnis der klinischen Reaktion erfolgreich interpretiert werden“ [442]. Für das Kindesalter ist beschrieben, dass Sensibilisierungen insbesondere auf Weizen häufig ohne klinische Relevanz auftreten [448]. Während orale Provokationstests bei Kindern im Falle eines entsprechenden Verdachts das Vorliegen einer Hühnereiallergie zu fast 70 % und einer Kuhmilchallergie zu 48 % bestätigen konnten, lag die Ansprechrates bei Weizen lediglich bei 33 % [441]. Eine Studie an 106 Kindern mit Verdacht auf Weizenallergie konnte diese nur bei 44 der Kinder tatsächlich nachweisen, während die anderen 62 Teilnehmer tolerant waren [449]. Dabei wiesen 86 % der Weizenallergiker, aber auch 63 % der Weizentoleranten Sensibilisierungen gegen Weizen auf.

EMPFEHLUNG 6.3: DIAGNOSTIK BEI VERDACHT AUF EINE IGE-VERMITTELTE WEIZENALLERGIE (NEU 2021)

Zur Bestätigung des Verdachts einer IgE-vermittelten Weizenallergie soll Weizen-spezifisches IgE bestimmt werden bzw. ein Haut-Prick-Test mit Weizenextrakt vorgenommen werden. Einzelallergendiagnostik hat nur einen sehr begrenzten Nutzen. Ausgenommen davon ist die Einzelallergendiagnostik bei klinischem Verdacht einer WDEIA. In diesem Fall soll Tri a 19 bestimmt werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 6.4: ANDERE DIAGNOSTISCHE VERFAHREN BEI VERDACHT AUF EINE IGE-VERMITTELTE WEIZENALLERGIE (NEU 2021)

Die Bestimmung Weizen-spezifischer IgG(4)-Antikörper, der Basophile-Aktivierungstest (BAT) und der Histaminfreisetzungstest (HRT) sind in der Routinediagnostik nicht sinnvoll und sollen daher nicht durchgeführt werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 6.5: VERDACHT AUF EINE NICHT IGE-VERMITTELTE WEIZENALLERGIE (NEU 2021)

Der Verdacht auf eine nicht IgE-vermittelte Weizenallergie soll durch Auslassdiät und offene oder doppel-blinde Weizenprovokation bestätigt werden. Dabei wird der Verdacht des Vorliegens eines Weizen-induzierten FPIES durch die typische Symptomatik (reproduzierbare schwere gastrointestinale Symptome mit Kreislaufsymptomatik, die Stunden nach dem Verzehr auftreten) gestützt. Eine Provokation soll unter den besonderen Erfordernissen der Symptomatik und der Notfallmedikation durchgeführt werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

In Weizen und seinen Urformen wie Dinkel, Einkorn und Emmer sind zahlreiche wasser-/ salzlösliche und wasserunlösliche Proteine beschrieben, die allergologisch relevant sein können [449, 450]. Während die wasser-/ salzlöslichen Proteinmuster bei allen Weizenformen vergleichbar sind, unterscheiden sich die wasserunlöslichen Proteinfractionen deutlich [451]. Dennoch gibt es keine gute Evidenz, von einer niedrigeren Allergenität älterer Sorten auszugehen, obwohl seitens Betroffener teilweise eine bessere Verträglichkeit berichtet wird [451]. Zur Untermauerung eines Verdachts hinsichtlich Weizenallergie wird die Bestimmung des spezifischen IgEs gegen Weizen bzw. spezifische Weizenproteine im Blut bzw. ein Pricktest mit Weizenextrakt empfohlen. Eine gezielte Einzelallergendiagnostik hat nur einen begrenzten Nutzen. Ausnahmen sind spezielle Formen der Weizenallergie wie das berufsbedingte Bäckerasthma, bei dem die Exposition allerdings durch Inhalation von Mehlstäuben erfolgt und sich eher selten gastrointestinal äußert, und die WDEIA. In letzterem Fall ist die Bestimmung des Einzelallergens Tri a 19 relevant. Ausschlaggebend für die Bestätigung eines Verdachts ist allerdings immer die Zusammenschau von anamnestisch eindeutigen und reproduzierbaren Symptomen in Zusammenhang mit Weizenexposition, ggf. Ernährungs- und Symptomtagebuch, Allergietestbefunden und im Zweifel einer Provokation [442]. Im Falle einer WDEIA hat sich eine Provokation mit Gluten statt mit Weizen bewährt [452]. Diese muss unter Berücksichtigung des relevanten Augmentationsfaktors erfolgen [452, 453], selbst wenn einige Patient*innen bei ausreichend hoher Menge auch in Ruhe reagieren [445].

Die Bestimmung Weizenspezifischer IgG(4)-Antikörper, der Basophile-Aktivierungstest (BAT) und der Histaminfreisetzungstest (HRT) sind in der Routinediagnostik nicht sinnvoll [442].

Der Verdacht des Vorliegens eines Weizen-induzierten FPIES wird durch die typische Symptomatik (reproduzierbare schwere gastrointestinale Symptome mit Kreislaufsymptomatik, die Stunden nach dem Verzehr auftreten) gestützt. Eine Provokation muss unter den besonderen Erfordernissen der Symptomatik und der Notfallmedikation durchgeführt werden [444]. Sie kann in der Regel offen erfolgen.

EMPFEHLUNG 6.7: THERAPEUTISCHE BERATUNG BEI SICHER NACHGEWIESENER WEIZENALLERGIE (NEU 2021)

Patient*innen mit sicher nachgewiesener Weizenallergie sollen eine therapeutische Beratung durch eine*n Allergologen*in und eine*n entsprechend erfahrene*n Ernährungstherapeut*in zur individuellen Umsetzung erhalten.

Bei anamnestisch schwerwiegender Symptomatik soll ein Notfallset (inkl. Epinephrin zur Injektion) verordnet werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Patient*innen mit sicher nachgewiesener Weizenallergie sollen eine therapeutische Beratung durch einen Allergologen sowie eine Ernährungstherapie durch eine Ernährungsfachkraft zur individuellen Umsetzung erhalten [442]. Dabei sind die Inhalte der Ernährungstherapie auf die spezifischen Erfordernisse und Bedürfnisse des/der Patient*in und seines/ihres Umfeldes anzupassen und zielen darauf ab

1. allergische Reaktionen zu vermeiden,
2. ggf. relevante Ko-Faktoren zu berücksichtigen und über deren Einfluss auf das Reaktionsgeschehen aufzuklären,
3. eine nährstoffbedarfsdeckende Ernährung zu sichern sowie
4. eine vorhandene Toleranz und die Lebensqualität zu erhalten.

Dazu ist u. a. eine umfassende Aufklärung über das Vorkommen, zur Deklaration von loser und verpackter Ware, zur Relevanz der Spurenkennzeichnung sowie eine Überprüfung hinsichtlich Nährstoffbedarfsdeckung und Hilfen zum Alltagsmanagement erforderlich. Bei anamnestisch schwerwiegender Symptomatik soll ein Notfallset (inkl. Epinephrin zur Injektion) verordnet werden [442].

Wie bei den meisten primären IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien des frühen Kindesalters ist auch bei der frühkindlichen Weizenallergie eine Spontanremission bis zum Schulalter zu erwarten, während es für die WDEIA diese günstige Prognose nicht gibt [442].

STATEMENT 6.8: BEGRIFFSDEFINITION NICHT-ZÖLIAKIE-WEIZEN-SENSITIVITÄT (NCWS) (NEU 2021)

Bei Patient*innen mit Symptomen eines Reizdarmsyndroms können verschiedene Weizeninhaltsstoffe (u. a. Gluten, ATIs, andere Proteinbestandteile, sowie FODMAPs) durch verschiedene Mechanismen (immunologisch-allergisch oder nicht immunologisch) sowohl intestinale als auch extra-intestinale Beschwerden auslösen.

Da Gluten nur einer der möglichen Trigger aus Weizen ist, sollte der ursprüngliche Begriff der Nicht-Zöliakie-Gluten-Sensitivität (NCGS) durch den Begriff der Nicht-Zöliakie-Weizen-Sensitivität (NCWS) abgelöst werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Seit einigen Jahren gibt es, vor allem bei Patient*innen mit Reizdarmsyndrom, Hinweise für ein Krankheitsbild, das sich sowohl mit intestinalen als auch extra-intestinalen Symptomen nach Weizenverzehr äußert [81, 454–456]. Diskutiert werden u. a. eine eingeschränkte bzw. geschädigte intestinale Darmbarriere und infolge eine systemische Immunaktivierung [457]. Während anfangs der Begriff der Nicht-Zöliakie-Gluten-Sensitivität (NCGS, *non-coeliac gluten sensitivity*) verwendet wurde, wird sich langfristig vermutlich der Begriff der Nicht-Zöliakie-Weizen-Sensitivität (NCWS, *non-coeliac wheat sensitivity*) durchsetzen, da inzwischen erhebliche Zweifel daran bestehen, dass Gluten der maßgebliche auslösende Inhaltsstoff dieses Krankheitsbildes ist [458–460]. Als alternative Auslöser werden weitere Weizeninhaltsstoffe wie FODMAPs [461–464], ATIs [465–473], aber auch andere Weizenallergene [474, 475] diskutiert. Therapeutisch kann dies deshalb auch die Elimination anderer glutenhaltiger Getreide einschließen.

Diskussion zu möglichen Auslösern einer NCWS:

1. Gluten:

Auch wenn sich die Symptome der NCWS unter GFD schnell bessern, ist Gluten offenbar nicht der wesentliche Auslöser im Weizen. Es haben sogar mehrere verblindete, Placebo-kontrollierte Studien die Rolle von Gluten in NCWS infrage gestellt [462, 476, 477]. Daher erklärt sich der klinische Benefit der GFD bei NCWS mutmaßlich durch die Elimination eines anderen Inhaltsstoffes als Gluten.

2. Fruktane:

Andere Weizenkomponenten wie z. B. Fruktane können für gastrointestinale Symptome verantwortlich sein, insbesondere bei Meteorismus und abdominellen Schmerzen [464]. Es konnte gezeigt werden, dass die meisten Patient*innen mit selbstberichteter NCWS nach 7 Tagen Provokation auf Fruktane in der Nahrung stärker mit Meteorismus reagieren als auf Gluten, jedoch traten auch in der Placebo-Gruppe hohe Meteorismus-Scores auf, was für einen starken Noceboeffekt spricht [464]. Darüber hinaus sollte bedacht werden, dass Fruktane wie auch Galactooligosaccharide (GOS) Präbiotika sind, für die neben günstigen Wirkungen auf die Mikrobiota, bei gezieltem Einsatz eine Beschwerdelin-

derung bei gastrointestinalen Symptomen beschrieben sind [478].

3. FODMAPs:

Fruktane gehören zu der Gruppe der FODMAPs, die generell als Auslöser der NCWS diskutiert wurden. Die NCWS weist von der gastrointestinalen Symptomatik starke Überschneidungen zum Reizdarmsyndrom (IBS) auf. Die Studienlage zu FODMAPs bei IBS ist umfangreich (2 Meta-Analysen) und zeigt einen Vorteil für die zumindest kurzfristige Wirksamkeit der FODMAP-armen Diät. Der langfristige Einsatz ist aber umstritten und ein genereller Verzicht auf Lebensmittel mit einem hohen FODMAP-Gehalt auch ernährungsphysiologisch nicht sinnvoll. In mehreren Studien wurde auch die Reduktion der günstigen Bifidobakterien im Darm beschrieben, daher ist längerfristig eine Dysbiose unter Low-FODMAP zu vermuten [479].

Eine Humanstudie zur Anwendung von FODMAP bei NCWS-Patient*innen ohne Verblindung im Paralleldesign ergab einen geringen Vorteil für eine FODMAP-arme Diät, allerdings waren nur 19 Patient*innen eingeschlossen und der Effekt einer glutenfreien Diät war stärker [463].

Da der eindeutige Wirksamkeitsnachweis aussteht, die FODMAP-arme Diät stark einschränkend ist und zahlreiche gesundheitsförderliche Nahrungsmittel gemieden werden müssen, ist diese auf längere Sicht kritisch zu sehen [463].

4. ATI

Darüber hinaus könnten Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATIs), die in Getreidearten natürlich vorkommen, zu klinischen Symptomen bei NCWS beitragen [466–469, 471–473]. Der Gehalt an ATI ist in Getreiden sehr unterschiedlich und kann auch in alten Getreidesorten hoch sein (z. B. Emmer). Für das diploide Einkorn wurden keine der in moderneren (tetra- und hexaploiden) Weizen vorkommenden ATI nachgewiesen [480, 481], jedoch zeigt Einkorn in vitro pro-entzündliche Aktivität [466], welche durch ein spezielles Einkorn-ATI hervorgerufen werden könnte. ATIs aktivieren in vitro und im Tierversuch das angeborene Immunsystem über den Toll-like Rezeptor 4 (TLR4) auf insbesondere Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen. Mit der Nahrung zugeführt verstärken Weizen-ATIs in tierexperimentellen Studien chronisch-entzündliche Erkrankungen wie CED, Fettleberhepatitis (NASH), das metabolische Syndrom und M. Alzheimer [466–469, 471–473]. Während eine Reihe klinischer Studien zu Autoimmunerkrankungen angelaufen sind, zeigt bisher lediglich eine kleine humane Studie mit doppel-blinder randomisierter Zufuhr von Weizen- vs. Reismehl bei Patient*innen mit familiärem Mittelmeerfieber, einer genetisch bedingten generalisierten entzündlichen Erkrankung, einen klaren Effekt der weizenfreien (und damit auch ATI-freien) Diät. Hier verschlechterten sich die klinischen Symptome der Patient*innen bereits 1–2 Tage nach Weizenzufuhr, verbunden mit erhöhten serologischen Entzündungsparametern und vermehrten zirkulierenden monozytären Entzündungszellen, während sich diese Parameter unter Reisdiet rasch besserten [482].

5. Verarbeitungsmodus und andere Inhaltsstoffe

Neben ATI und Fruktanen kommen aber zusätzlich weitere Inhaltsstoffe oder Verarbeitungsmodi des Weizens in Betracht. Mit der industriellen Revolution wurden natürliche Lebensmittel auf Weizenbasis immer mehr verarbeitet [483]. Hochprozessierte

Weizenprodukte sind heutzutage routinemäßiger Bestandteil unserer Ernährung. Da unser genetischer Hintergrund nicht angepasst ist für diese Ernährungsform, besteht offenbar bei einem nicht unerheblichen Teil der Bevölkerung eine verminderte Verträglichkeit der Produkte [483]. Genannt seien hier exemplarisch für mögliche Auslöser von Unverträglichkeiten durch den Verarbeitungsprozess: Höhere Knetintensitäten der Teige, Backpulver zur Verringerung der Gehzeit, Zusatz von Additiven wie z. B. vitales Gluten [484]. Auch der verminderte Einsatz von Sauerteigen reduziert die Verträglichkeit, am ehesten durch den fehlenden positiven Einfluss der Milch- und Essigsäurebakterien [470]. Im Tierexperiment konnte auch gezeigt werden, dass *Lactobacillus spp.* die ATI-Immunogenität verringern [470].

Dagegen zeigte ein Brot, das mit einer Sauerteigführung hergestellt wurde, verglichen mit einem konventionell hergestellten Brot in einer ersten humanen Pilotstudie bei Patient*innen mit Reizdarm und NCWS keinen Vorteil in Bezug auf gastrointestinale Symptome [485], was an einer unzureichenden Proteolyse der vermuteten „Allergene“ durch Sauerteigbakterien liegen könnte.

6. Nicht IgE-vermittelte Weizenallergie

Neben den o. g. möglichen Auslösern der NCWS gibt es erste Hinweise aus Studien mit Reizdarmpatienten für das Vorliegen einer nicht IgE-vermittelten Weizenallergie, die sich rein gastrointestinal äußert [474, 475]. Für eine nicht IgE-vermittelte Weizenallergie spricht, dass bei betroffenen Patient*innen 30 Minuten nach Nahrungsmittelprovokation im Duodenum intestinale histologische Veränderungen mit einer leichten Aktivierung eosinophiler Zellen nachweisbar sind, die für eine lokale Aktivierung des Immunsystems sprechen, ohne dass dieses bisher systemisch, z. B. mittels Haut- oder IgE-Bluttests, nachgewiesen werden kann.

In einer prospektiven Studie wurden 155 Reizdarmpatienten (nach Ausschluss einer klassischen IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie) mittels konfokaler Laserendomikroskopie (CLE) mit diversen Nahrungsmitteln (Weizen, Hefe, Milch, Soja und Ei) exponiert [475]. 76 (70 %) von 108 Teilnehmern zeigten endomikroskopische, histologische Veränderungen nach intestinaler Provokation. 46 (61 %) dieser CLE-positiven Teilnehmer reagierten auf eine Weizenmehl-Suspension, während die anderen auf Hefe (n = 15), Milch (n = 7), Soja (n = 5) bzw. Ei (n = 3) Reaktionen zeigten.

Obwohl die Applikation der Weizenmehl-Suspension auf die Duodenalschleimhaut wahrscheinlich nicht der Präsentation der Weizenproteine nach oral-gastraler Passage entspricht (u. a. fehlende Vorverdauung und Proteolyse), scheinen damit relevante Trigger identifiziert zu werden, da fast alle der CLE-positiven Reizdarmpatienten nach Elimination des identifizierten Triggers – auch langfristig – weitgehend beschwerdefrei wurden [474, 475]. Ob sich durch dieses experimentelle Nachweisverfahren der Verdacht auf eine nicht IgE-vermittelte Weizenallergie bestätigen lässt, müsste durch doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Provokationstestungen (s. Empfehlung 6.5) bestätigt werden.

STATEMENT 6.9: VORGEHEN BEI NCWS (NEU 2021)

Bei Verdacht auf NCWS soll primär eine Zöliakie ausgeschlossen werden. Da Serologie und Histologie nur nach ausreichend langer und ausreichend hoher vorheriger Glutenaufnahme aussagekräftig sind, soll eine entsprechende Belastung gewährleistet sein.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Zur Erkennung reproduzierbarer Zusammenhänge soll ein Ernährungs- und Symptomtagebuch geführt werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Erst nach definitivem Ausschluss einer Zöliakie kann es für diagnostische und ggf. therapeutische Zwecke sinnvoll sein, für einen definierten Zeitraum auf glutenhaltige (und damit auch ATI-haltige) Lebensmittel zu verzichten.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Kommentar

Die Verdachtsdiagnose NCWS kann erst weiterverfolgt werden, wenn Weizenallergien und vor allem eine Zöliakie endgültig ausgeschlossen sind. Da Patient*innen bereits häufig eine selbst auferlegte glutenbeschränkte Diät einhalten, sollte eine Glutenbelastung erfolgen (siehe Empfehlung 2.2), bevor die Zöliakie-Diagnostik durchgeführt wird. Auch unter den gängigen Low-Carb-Diäten, ketogener Kost, Paläodiät etc. kann keine ausreichende Glutenbelastung für eine aussagekräftige Zöliakie-Ausschlussdiagnostik gewährleistet werden. Im Rahmen einer Ernährungstherapie muss daher die Menge an aufgenommenem Gluten VOR der Ausschlussdiagnostik abgeschätzt werden und ggf. eine Glutenbelastung erfolgen [486].

Über ein Ernährungs- und Symptomtagebuch kann überprüft werden, ob Weizen bzw. Inhaltsstoffe des Weizens tatsächlich reproduzierbare Symptome hervorrufen. Nur wenn das der Fall ist, ist eine therapeutische Eliminationsdiät zu erwägen.

Ggf. kann eine zeitlich limitierte Elimination glutenhaltiger und damit auch ATI-haltiger Lebensmittel erfolgen. Nach einer 6-wöchigen glutenfreien Ernährung (GFD) sollten die wichtigsten klinischen Symptome wesentlich und dauerhaft verbessert sein, messbar durch validierte Fragebögen, wie z. B. der *Gastrointestinal Symptom Rating Scale*.

Bei entsprechendem Verdacht auf eine nicht IgE-vermittelte Allergie (siehe Statement 6.8, Unterpunkt 6) gegen Weizen oder andere prominente Auslöser (Hefe, Milch, Soja) kann eine konfokale Laserendomikroskopie (CLE) mit mukosaler Allergenexposition durchgeführt werden, die in spezialisierten Zentren angeboten wird [474, 475].

EMPFEHLUNG 6.10: BEHANDLUNGSMETHODEN BEI NCWS (NEU 2021)

Für die NCWS gibt es außer einer begründeten Ernährungstherapie keine etablierten Behandlungsmethoden.

[starker Konsens]

Es sollte keine pauschale Meidung verdächtigter Trigger, sondern idealerweise eine individuelle, Symptom-orientierte Ernährungstherapie mit Meidung bzw. Reduzierung individuell relevanter Auslösefaktoren durchgeführt werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Erstrebenswert ist eine individuelle, symptomorientierte, prozessbegleitende Ernährungstherapie mit Meidung bzw. Reduzierung individuell relevanter Auslösefaktoren. Nicht sinnvoll ist dagegen die pauschale Umsetzung von Diäten wie GFD, low-FOD-MAP oder einer histaminarmen Kost.

Sollte die GFD trotz aller Unsicherheiten und nach sicherem Ausschluss einer Zöliakie als ernährungstherapeutische Option bei V. a. NCWS eingesetzt werden, ist nach 6 bis 8 Wochen strikter Eliminierung glutenhaltiger Nahrungsmittel in der Regel die Einhaltung einer glutenreduzierten Kost möglich. Denn NCWS-Patient*innen tolerieren sehr häufig geringe Mengen dieser Nahrungsmittel. Die Schwellenwerte sind jedoch sehr unterschiedlich und sollten individuell bewertet und angepasst werden. Therapeutisch ist eine glutenreduzierte gegenüber einer glutenfreien Ernährung zu bevorzugen [459], u. a. um einem zwanghaften Essverhalten wie der Orthorexia nervosa vorzubeugen [487]. Darüber hinaus können mit einer GFD Risiken und Nachteile einhergehen, die bei Zöliakie-Betroffenen im Rahmen der Ernährungstherapie adressiert werden können und denen dann gezielt entgegenge wirkt werden kann. So sind durch die oftmals verminderte Zufuhr an Ballaststoffen Obstipation und Enddarmkrankungen wie Fissuren und Hämorrhoiden [488, 489] möglich, eine hohe Zufuhr an schnell anflutenden Kohlenhydraten kann Fettstoffwechselstörungen und eine nicht-alkoholische Fettleber begünstigen [490–492]. Neben einer oftmals ungünstigen Makronährstoffzusammensetzung einer GFD und der niedrigen Ballaststoffzufuhr wird eine kritische Versorgung mit Vitamin B12, Folat, Eisen, Zink, Magnesium und Kalzium berichtet [493–495] Inzwischen gibt es erste Hinweise auf ggf. ungünstige Veränderungen der Mikrobiota [496].

Darüber hinaus sind Nachteile hinsichtlich der Lebensqualität [497], der Kosten [498] und möglicher Schwermetallbelastungen bekannt [499, 500].

Interessenkonflikt

Die Übersicht über die Interessenkonflikte der Autorinnen und Autoren sind im Leitlinienreport veröffentlicht.

Literatur

- [1] Academy of Nutrition and Dietetics. International Dietetics and Nutrition Terminology (IDNT) Reference Manual: Standardized Language for the Nutrition Care Process: Academy of Nutrition and Dietetics. 2013
- [2] Verband der Diätassistenten- Deutscher Bundesverband e. V.. VDD-Leitlinie für die Ernährungstherapie und das prozessgeleitete Handeln in der Diätetik Band 1. Manual für den German-Nutrition Care Process (G-NCP): Pabst Science Publishers. 2015
- [3] Lammert F, Jansen PL, Lerch MM. Weissbuch Gastroenterologie 2020/2021. Frank L, Petra Lynen J, Markus ML, editors De Gruyter; 2019
- [4] Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac Disease: Clinical Features and Diagnosis. Gastroenterology clinics of North America 2019; 48 (1): 19–37
- [5] Green PH, Krishnareddy S, Lebowitz B. Clinical manifestations of celiac disease. Digestive diseases (Basel, Switzerland) 2015; 33 (2): 137–140
- [6] Lebowitz B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. Gastroenterology 2021; 160 (1): 63–75
- [7] Smalley W, Falck-Ytter C, Carrasco-Labra A et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Laboratory Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). Gastroenterology 2019; 157 (3): 851–854
- [8] Cash BD, Rubenstein JH, Young PE et al. The prevalence of celiac disease among patients with nonconstipated irritable bowel syndrome is similar to controls. Gastroenterology 2011; 141 (4): 1187–1193
- [9] Ford AC, Chey WD, Talley NJ et al. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Archives of internal medicine 2009; 169 (7): 651–658
- [10] Card TR, Siffledeen J, West J et al. An excess of prior irritable bowel syndrome diagnoses or treatments in Celiac disease: evidence of diagnostic delay. Scandinavian journal of gastroenterology 2013; 48 (7): 801–807
- [11] Mohseninejad L, Feenstra T, van der Horst HE et al. Targeted screening for Coeliac Disease among irritable bowel syndrome patients: analysis of cost-effectiveness and value of information. The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care 2013; 14 (6): 947–957
- [12] Thörn M, Sjöberg D, Ekblom A et al. Microscopic colitis in Uppsala health region, a population-based prospective study 2005–2009. Scandinavian journal of gastroenterology 2013; 48 (7): 825–830
- [13] Ukkola A, Mäki M, Kurppa K et al. Changes in body mass index on a gluten-free diet in coeliac disease: a nationwide study. European journal of internal medicine 2012; 23 (4): 384–388
- [14] Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition 2017; 65 (1): 75–79
- [15] Therrien A, Kelly CP, Silvester JA. Celiac Disease: Extraintestinal Manifestations and Associated Conditions. Journal of clinical gastroenterology 2020; 54 (1): 8–21
- [16] Choi JM, Lebowitz B, Wang J et al. Increased prevalence of celiac disease in patients with unexplained infertility in the United States. The journal of reproductive medicine 2011; 56 (5): 199–203
- [17] Castaño M, Gómez-Gordo R, Cuevas D et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence of Coeliac Disease in Women with Infertility. Nutrients 2019; 11 (8): 1950. doi:10.3390/nu11081950
- [18] Singh P, Arora S, Lal S et al. Celiac Disease in Women With Infertility: A Meta-Analysis. Journal of clinical gastroenterology 2016; 50 (1): 33–39
- [19] Tata LJ, Card TR, Logan RF et al. Fertility and pregnancy-related events in women with celiac disease: a population-based cohort study. Gastroenterology 2005; 128 (4): 849–855
- [20] Dhalwani NN, West J, Sultan AA et al. Women with celiac disease present with fertility problems no more often than women in the general population. Gastroenterology 2014; 147 (6): 1267–1274 e1; quiz e13–4.