

# AESKU. SCIENCE

Official publication of AESKU.DIAGNOSTICS



## Zöliakie - nur die Spitze des Eisbergs?

### Neue Strategien zur frühzeitigen Diagnose

Zöliakie: Pathogenese, Diagnose und Therapie

Zukunftstrend Screening - sinnvoll und wirtschaftlich?

Schnelltest für die Autoimmundiagnostik

5 Jahre AESKU

Zukunftstrend Screening?

Dr. Torsten Matthias, AESKU

Ein hervorragendes Beispiel für die Komplexität der Diagnose von Autoimmunerkrankungen ist die Zöliakie, auch Sprue oder glutensensitive Enteropathie genannt. Seitdem verlässliche serologische Screeningmethoden existieren, die es möglich machen, auch asymptomatische Krankheitsbilder und nicht klassische Verlaufsformen zu diagnostizieren, zeigt sich deutlich, dass in Europa und den USA mit einer 15-fach höheren Prävalenz als bisher angenommen zu rechnen ist. Die Fälle, die anhand der klassischen klinischen Symptome einer frühkindlichen Zöliakie wie ein aufgetriebener Bauch, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen und Gedeihstörungen auffallen, sind nur die Spitze des Eisbergs. Die zweite Ausgabe AESKU.SCIENCE widmet deshalb den aktuellen Möglichkeiten einer sicheren und effizienten Diagnose der Zöliakie, gerade auch bei asymptomatischen Verläufen, einen umfangreichen inhaltlichen Schwerpunkt.

Dr. Michael Schultz von der University of Otago at Dunedin in Neuseeland bietet zum Auftakt einen umfassenden Überblick über die Pathophysiologie, Diagnostik, Klinik und Therapie der endemischen Sprue anhand der neueren Literatur. Mit Prof. Yehuda Shoenfeld aus Tel Aviv, Israel, diskutieren wir die generelle Bedeutung von Screening-Technologien für die Zukunft der Autoimmundiagnostik. Aktuelle Berichte beleuchten einen möglichen Zusammenhang zwischen der Zöliakie und anderen Erkrankungen wie Diabetes Typ I oder Osteoporose, untermauern die Bedeutung hochsensitiver Tests für die frühestmögliche Diagnose der Zöliakie und stellen hochsensitive Testmöglichkeiten für ein zuverlässiges und gleichzeitig wirtschaftliches Screening vor.

Wir wünschen Ihnen viel Freude beim Lesen!



Editorial

Zukunftstrend Screening? ..... 2  
 Dr. Torsten Matthias, AESKU

Fokus

Zöliakie - häufiger als bisher angenommen ..... 3  
 Dr. med. Dr. med. habil. Michael Schultz

Zöliakie-Screening bei Typ I Diabetes - Welcher Test ist der richtige? ..... 10

Nur eine "Laboratitits"? ..... 13

Von der Forschung in die Praxis ..... 15

Osteoporose und Zöliakie ..... 17

NIH veröffentlicht Empfehlungen zur Diagnose der Zöliakie ..... 18

Perniziöse Anämie ..... 19

Nachrichten

And the winner is ..... 7

AESKU.AWARD - Mehr als nur Ruhm und Ehre ..... 12

Ganz persönlich ..... 20

AESKU.Seven-Up: Wenn in der Autoimmundiagnostik jede Minute zählt ..... 21

Früh übt sich ..... 22

Zum Abschluss ein Rückblick ..... 23

Zöliakie - häufiger als bisher angenommen

Dr. med. Dr. med. habil. Michael Schultz, Department of Medical and Surgical Sciences, University of Otago at Dunedin, Neuseeland



Nur die Spitze des Eisbergs zeigen Zöliakie-Fälle, die schon im Kindesalter anhand der typischen klinischen Symptome auffallen. Screening-Daten aus Europa und den USA zeigen eine deutlich höhere Prävalenz unerkannter Zöliakie. Zusammenfassende Analysen aktueller Studien zeigen, dass eine Prävalenz von ca. 1:105, bei Risikogruppen sogar von 1:20 bis 1:7, vermutet werden muss.

Die zahlreichen Spätfolgen einer jahrelang unbehandelten latenten oder asymptomatischen Zöliakie lassen sich durch eine frühe Diagnose und Einhaltung einer glutenfreien Kost einfach und effektiv verhindern. Ein serologisches Screening bei Risikogruppen oder auch bei untypischen Symptomen liegt daher nahe.

Gefragt ist deshalb ein Test, der die Zöliakie zuverlässig nachweist und gleichzeitig ein wirtschaftliches Screening erlaubt.

Die Zöliakie, auch als endemische Sprue oder glutensensitive Enteropathie bekannt, ist eine genetisch determinierte Multisystemerkrankung, die durch die Unverträglichkeit der Gliadinfraktion des Weizens und anderer Alkohol-löslicher Proteine von Roggen und Gerste gekennzeichnet ist. Sie wurde bereits 1887 von Samuel Gee mit den klassischen Symptomen der Diarrhö, Mattigkeit und Wachstumsretardierung erstmals erwähnt <sup>1</sup>. Schon damals wurde ein Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme postuliert, aber erst 1954 von Paulley und Kollegen als pathologisches Korrelat der Erkrankung eine Atrophie der Dünndarmzotten mit begleitender chronischer Entzündung der Schleimhaut beschrieben <sup>2</sup>.

Die Dünndarmbiopsie wird als Goldstandard zur Diagnosestellung der Zöliakie anerkannt <sup>3</sup>. In der letzten Zeit haben sich jedoch zunehmend weniger invasive, serologische Testverfahren durchgesetzt. Durch die Einführung des Nachweises von anti-Endomysium- und anti-Gliadin-Antikörpern mit der Kombination der Bestimmung von IgG und IgA waren verlässliche, jedoch noch relativ kostenintensive Screeningmethoden vorhanden <sup>4</sup>. Im Jahr 1997 konnte die Gewebs-transglutaminase als Antigen der spezifischen Autoimmunantwort der endemischen Sprue identifiziert und bald darauf in Nachweisverfahren kommerzialisiert werden <sup>5</sup>. Hierdurch wurde es möglich, große, populationsweite Screeninguntersuchungen

durchzuführen, um auch asymptomatische Krankheitsbilder und nicht-klassische Verlaufsformen zu diagnostizieren. Schon bald zeigte sich, dass die Prävalenz der Erkrankung wesentlich höher liegt, als bisher angenommen. Während man bisher bei der westlichen Bevölkerung von einer Prävalenz von maximal 1:3000 – 1:10 000 ausgegangen war <sup>6</sup>, zeigte eine kürzlich durchgeführte Analyse der verfügbaren Studien, dass die Prävalenz vielmehr bei ca. 1:105, bei Risikogruppen sogar bis zu 1:20 bis 1:7 vermutet werden muss <sup>7</sup>. Das amerikanische Gesundheitsministerium (NIH) nahm diese Tatsache 2004 zum Anlass, eine nationale Konsensuskonferenz einzuberufen, um die bestehenden Leitlinien zu Diagnostik und Management zu überarbeiten <sup>8</sup>.

Die vorliegende Arbeit soll einen kurzen Überblick über die Pathophysiologie, Diagnostik, Klinik und Therapie der endemischen Sprue anhand der neueren Literatur geben.

### Häufigkeit

Zöliakie ist eine Multisystemerkrankung, die sich entgegen der bisher vertretenen Meinung nicht nur mit klassischen Symptomen am Magen-Darm-Trakt manifestieren kann, sondern auch zu einer Beteiligung verschiedener anderer Organsysteme (Haut, Leber, Gelenke, Gebärmutter, Hirn, Herz, etc.) führen kann <sup>9</sup>. Dies macht die klinische, Symptom-orientierte Diagnose außerordentlich schwer. Durch die teilweise Aufklärung der zugrunde liegenden pathophysiologischen Zusammenhänge der Zöliakie wurden verschiedene nicht-invasive serologische Tests verfügbar, die die Durchführung großer populationsweiter Screeninguntersuchungen möglich machten. Hierbei wurde deutlich, dass die Prävalenz deutlich höher liegt, als bisher angenommen, mit einer zunehmenden Anzahl erwachsener Patienten ohne klassische gastrointestinale Symptome <sup>7</sup>. Es wurden daher die Begriffe potentielle oder latente Zöliakie geprägt <sup>10</sup>. Bei a- oder oligosymptomatischen Patienten muss sich dünndarmbiopsisch zwar keine ausgeprägte Zottenatrophie zeigen, es werden intraepithelial aber vermehrt T-Zellen gefunden <sup>11</sup>. Phänotypisch steht bei diesen Patienten meist eine Eisenmangelanämie oder andere Manifestation der Zöliakie im Vordergrund. Bei genauerer Befragung sind aber häufig retrospektiv Symptome nicht vollständig auszuschließen, auch können diese Patienten im weiteren Verlauf ihrer Erkrankung unbehandelt gastrointestinale oder extraintestinale Symptome entwickeln <sup>12, 13</sup>.

Prävalenz ist die Rate erkrankter Patienten einer Population. Abhängig von den geforderten Diagnosekriterien (pathologische Dünndarmbiopsie, erhöhte Werte für IgA Transglutaminase, etc.), liegen die Prävalenzen bei Kindern laut europäischer Studien zwischen 1:285 und 1:67 <sup>14-20</sup>. Zusammengefasst kann davon ausgegangen werden, dass das Risiko, an Zöliakie zu erkranken bei ca. 1-3% für die asymptomatischen Bevölkerungen Europas und der USA liegt <sup>21</sup>.

Für verschiedene Erkrankungen wurde eine Assoziation mit Zöliakie beschrieben. Ein besonderes Risiko besteht demnach

für Patienten mit Autoimmunerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 1 (Dm1), aber auch für Patienten mit positiver Familienanamnese für Zöliakie oder Dermatitis herpetiformis Dühring. Auch bei ungeklärter Osteoporose oder Eisenmangelanämie muss an eine asymptomatische Zöliakie gedacht werden.

Eine Assoziation zwischen Dm1 und Zöliakie ist schon seit langem bekannt. Verschiedene Studien konnten belegen, dass eine Prävalenz der Zöliakie bei Kindern und Erwachsenen mit Dm1 zwischen 1,5% und 7% angenommen werden kann <sup>22</sup>. Darüber hinaus besteht die Vermutung, dass eine Zöliakie nicht nur zusammen mit Dm1 auftreten kann, sondern diesem sogar vorausgehen kann und eventuell Einfluss auf die spätere Ausprägung hat. Umgekehrt scheint bei früher Diagnostik und nachfolgender Behandlung das Risiko, im weiteren Verlauf an Dm1 zu erkranken, vermindert zu sein. Es konnte gezeigt werden, dass Autoantikörper gegen pankreatische Inselzellen vor allem bei unbehandelter Zöliakie zu finden sind, nach Behandlung in manchen Fällen jedoch nicht mehr nachweisbar sind <sup>23</sup>.

Häufig führt eine Eisenmangelanämie zur Einleitung diagnostischer Maßnahmen, da Eisen im proximalen Dünndarm, der klassischen histologischen Lokalisation der Zöliakie, absorbiert wird <sup>24</sup>. Eine tiefe Dünndarmbiopsie muss daher bei ungeklärter, refraktärer Eisenmangelanämie gefordert werden. Dabei kann der Eisenmangel die einzige Manifestation der Zöliakie sein <sup>25</sup>. In Screeninguntersuchungen wurde eine Prävalenz für Zöliakie zwischen 3% und 12% bei Patienten mit selektivem Eisenmangel ohne weitere Symptome gefunden <sup>26</sup>. Durch glutenfreie Ernährung kann die Mukosaatrophie gebessert und damit der Eisenmangel durch gesteigerte Resorption wieder ausgeglichen werden <sup>27</sup>.

Weiterhin besteht eine mögliche Assoziation zwischen verminderter Knochendichte und Zöliakie. Die Zottenatrophie bei unbehandelter Zöliakie kann einerseits zu verminderter Resorption von Vitamin D und Kalzium führen und andererseits zu verminderter Kalziumzufuhr bei begleitender Laktoseintoleranz. Die Prävalenz der Zöliakie bei Patienten mit verminderter Knochendichte liegt bei bis zu 5% <sup>28</sup>, und war in den verschiedenen Studien abhängig von den verwendeten Diagnosestandards für die Zöliakie als auch für die Knochendichtemessung <sup>29</sup>.

Auf eine genetische Prädisposition der Erkrankung deutet neben der ausgeprägten Assoziation mit dem HLA-DQ2 und HLA-DQ8 Genotyp auch die hohe Prävalenz für erstgradige Verwandte hin. Wiederum abhängig von den zugrunde gelegten Diagnosekriterien werden Prävalenzen von bis zu 40% angenommen <sup>30</sup>. Legt man die geringgradigen histologischen Veränderungen nach der Marsh I Klassifikation zugrunde, so steigt die Prävalenz auf über 44% <sup>31</sup>. Eineiige Zwillinge weisen eine circa 70-75%ige Konkordanz auf <sup>32</sup>.

### Pathogenese

Die Zöliakie wird durch die Aufnahme verschiedener Proteinfractionen von Weizen, Roggen und Gerste mit der Nahrung ausgelöst. Allgemein wird von einer Glutenunverträglichkeit gesprochen, genauer betrachtet bezeichnet der Begriff Gluten aber lediglich die auslösenden Proteinfractionen des Weizens (Gliadine und Glutenine) <sup>33</sup>, während die Hordeine und Secaline die auslösenden Proteine bei Roggen und Gerste sind <sup>34</sup>. Zöliakie ist deutlich mit verschiedenen Genotypen von HLA Klasse II Genen assoziiert. Fast alle Erkrankten zeigen Allele, die für einen bestimmten HLA-DQ2 (in 90-95%) oder –DQ8 (in 5-10%) Heterodimer kodieren <sup>35, 36</sup>. Diese Konstellation ist in der europäischen Bevölkerung ausgesprochen häufig und scheint daher zwar notwendig, aber nicht ausreichend für die phänotypische Ausprägung der Erkrankung zu sein. Die Suche nach weiteren genetischen Assoziationen war bisher nicht erfolgreich <sup>37</sup>.

HLA Klasse II Moleküle werden auf der Zelloberfläche antigenpräsentierender Zellen exprimiert. Dort binden sie an körperfremde Peptide (hier: Gluten), die von CD4<sup>+</sup> T-Zellen präsentiert werden. Die vorher notwendige Umwandlung von Glutamin in die negativ geladene Glutaminsäure erfolgt durch die Gewebstransglutaminase. Die Bestimmung der Spiegel der Autoantikörper, die gegen Gewebstransglutaminase gerichtet sind, wird diagnostisch eingesetzt <sup>5</sup>. Die Gewebeschäden sind Folge der Sekretion von  $\gamma$ -Interferon <sup>38</sup>. Da erste histologische Schäden bereits 1 Stunde nach Kontakt mit Gluten zu beobachten sind, wurde die zentrale Rolle von CD4<sup>+</sup> T-Lymphozyten in neueren Studien in Frage gestellt. CD4<sup>+</sup> T-Zellaktivierung erfolgt als verzögerte Immunantwort und würde daher Tage bis zur Ausprägung in Anspruch nehmen. Es konnten kürzlich erhöhte IL-15 Mukosaspiegel bei aktiver Zöliakie gemessen werden. Dies kann als Hinweis auf einen möglichen weiteren Pathomechanismus gewertet werden <sup>39</sup>.

### Diagnostik

Die Erstbeschreibung der Zöliakie vor fast 120 Jahren beruhte allein auf der klinischen Präsentation der meist jungen Patienten mit den klassischen Symptomen von Diarrhö, Lethargie und Entwicklungsverzögerung <sup>1</sup>. Noch 1960 stand die Diarrhö bei 100% der Patienten im Vordergrund. Seit der generellen Verfügbarkeit der Endoskopie mit der Möglichkeit zur Biopsieentnahme und noch ausgeprägter seit Einführung nicht-invasiver serologischer Tests zur Diagnose der Zöliakie, besteht eine ausgeprägte Diarrhö nur noch bei circa 50% der diagnostizierten Patienten <sup>40</sup>.

Die endoskopisch gewonnene Dünndarmbiopsie mit den charakteristischen histologischen Veränderungen stellt aber nach wie vor den Goldstandard der Diagnostik dar und sollte bei allen Patienten mit begründetem Verdacht auf das Vorliegen einer Zöliakie entnommen werden (Abbildung 1 und 2) <sup>9</sup>. Durch die Vergrößerungsendoskopie ist man zwar in der Lage, die ausgeprägte Zottenatrophie schon in vivo zu diagnostizieren, dies ersetzt aber nicht die Biopsieentnahme und hat daher noch keinen routinemäßigen Eingang in den klinischen Alltag gefunden <sup>41</sup>. Da histologische Veränderungen häufig diskontinuierlich im proximalen Dünndarm auftreten, werden mindestens vier Biopsien gefordert. Die histologische Einteilung erfolgt nach den MARSH-Kriterien (Tabelle 1) und berücksichtigt neben der Zottenarchitektur auch in frühen Stadien die Infiltration von Entzündungszellen <sup>42</sup>.

Die histologische Schädigung der Dünndarmmukosa ist ebenso variabel wie die phänotypische Ausprägung der Erkrankung. Im Zweifelsfall, bei begründetem Verdacht, lohnt sich die nochmalige Biopsieentnahme, jedoch ist man von einer erneuten Biopsieentnahme zur Erfolgskontrolle der eingeleiteten Therapie in der Zwischenzeit abgekomen und orientiert sich an der Symptomatik. Allerdings muss eine histologische Schädigung im Stadium IV mit vollständiger Zottenatrophie bei therapierefraktärer Zöliakie als Vorstufe zur Entwicklung des Enteropathie-assoziierten T-Zell Lymphomas gesehen werden <sup>9</sup>.

I	II	III			IV
Infiltrationsstadium	Hyperplasie Stadium	Destruktionsstadium: Zottenatrophie			Hypoplasie
		IIIA	IIIB	IIIC	
Vermehrung der intraepithelialen Lymphozyten auf 30-40 pro 100 Enterozyten	Neben Lymphozyteninfiltration besteht eine Hyperplasie der Krypten mit Aufzweigung und Elongation sowie eine verminderte Mitoserate. Normale Villi.	Partielle Zottenatrophie	Subtotale Zottenatrophie, einzelne Villi sind noch zu unterscheiden	Vollständige Zottenatrophie	Flache atrophe Mukosa mit irreversibler Schädigung

**Tabelle 1:** Klassifikation der histologischen Mukoseschäden bei Zöliakie nach MARSH <sup>42</sup>

Es gibt drei wichtige Antigene (Gliadin, Endomysium, Gewebstransglutaminase) die bei der Zöliakie diagnostisch verwendet werden. Anlässlich der Konsensuskonferenz des NIH wurden zwei Analysen aller seit 1966 zum Thema Sensitivität und Spezifität serologischer Tests zur Diagnostik der Zöliakie

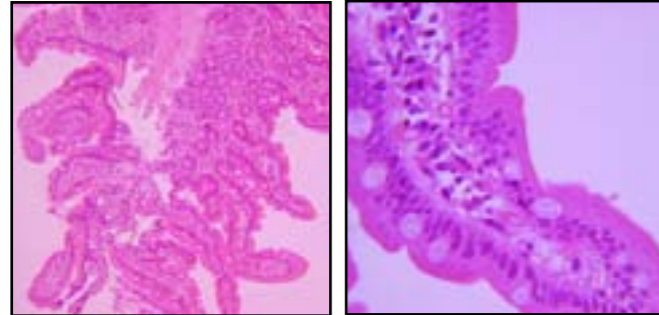


Abbildung 1A/B: Normale Dünndarmmukosa.

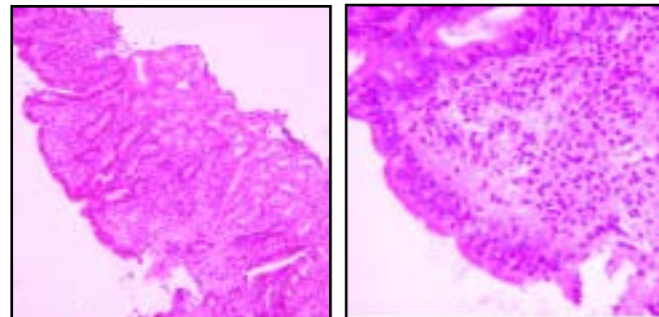


Abbildung 2A/B: Vermehrung der intraepithelialen Lymphozyten mit ausgeprägter Zottenatrophie, wobei einzelne Villi noch zu erkennen sind. Diese Schädigung entspricht MARSH III.

Die Bilder wurden von Dr. Gail Williams, Department of Pathology, Dunedin Public Hospital, zur Verfügung gestellt.

publizierten Studien durchgeführt<sup>43,44</sup>. Der Nachweis von Antigliadin IgG (AGA IgG) ist bezüglich Sensitivität (57-100%) und Spezifität (47-94%) variabel. Keine besseren Ergebnisse wurden für den Nachweis von Antigliadin IgA (AGA IgA; Sensitivität 52-100% und Spezifität 71-100%) erzielt. Dabei bestand kein wesentlicher Unterschied zwischen den Ergebnissen die bei Kindern oder Erwachsenen erzielt wurden. Für den Nachweis von anti-Endomysium IgA (EMA IgA) Antikörpern konnten Sensitivitäten zwischen 86-100% und Spezifitäten zwischen 90-100% gezeigt werden. Keine ausreichenden Daten liegen für den Nachweis von anti-Endomysium IgG (EMA IgG) Antikörpern vor, um eine Bewertung vorzunehmen.

Nach der Beschreibung der Gewebstransglutaminase (*tissue transglutaminase*, tTG) als Zielstruktur für Autoantikörper<sup>5</sup> wurden Tests basierend auf dem Nachweis von IgA und IgG gegen Transglutaminase verfügbar. Die Sensitivität für tTG IgA lag zwischen 77-100% und die Spezifität zwischen 91-100%. Zu bemerken ist, dass diese Werte bei alleiniger Verwendung des heute üblichen humanen Proteins in den Assays verbessert werden können. tTG IgG wurde in nur wenigen Studien untersucht.

Dabei lag die Sensitivität zwischen 85-97% und die Spezifität zwischen 91-93%.

Wenige Studien untersuchten den Vorteil einer Kombination von Tests, verglichen mit einem einzelnen Test<sup>44</sup>. Bei Verwendung von AGA IgA + IgG bei Vorgabe, dass mindestens ein Test ein positives Ergebnis erzielen musste, wurde eine Sensitivität von 83-100% erreicht, bei einer Spezifität von 71-99%. Eine Sensitivität von nur 50% wurde erzielt, wenn beide Tests übereinstimmende Werte ergeben mussten<sup>44</sup>. Nur eine Studie liegt vor, in der die Kombination von IgA und IgG tTG (humanes rekombinantes Protein) untersucht wurde. Hierbei wurde eine Sensitivität von 98,5% erzielt, unter der Vorgabe dass mindestens ein Test ein positives Ergebnis erzielen musste (Spezifität 100%)<sup>45</sup>. Die Kombination von IgA AGA und IgA EMA erbrachte eine Sensitivität von 100% bei einer Spezifität von nur 73%, bei mindestens einem positivem Test<sup>46</sup>.

Seit kurzem steht der Nachweis von HLA-DQ2 und -DQ8 kommerziell zu Verfügung, dieser kann allerdings aufgrund der dünnen Studienlage noch nicht für die klinische Praxis empfohlen werden. Zwar sind über 95% aller Zöliakiepatienten positiv für diesen Genotyp (hohe Sensitivität), allerdings auch 30% der nicht erkrankten Bevölkerung (geringe Spezifität)<sup>43,44</sup>.

Zusammenfassend zeigten EMA IgA und tTG IgA die besten Werte für Sensitivität und Spezifität um unnötige Endoskopien zur Dünndarmbiopsieentnahme zu vermeiden. Antigliadin-Antikörper nachweisende Tests können aufgrund der deutlich niedrigeren Werte für Sensitivität und Spezifität nicht mehr für Screeningzwecke empfohlen werden. Keine deutlichen Unterschiede bestehen zwischen der Verwendung der Tests bei Kindern oder Erwachsenen. Schwierigkeiten, eine Zöliakie nachzuweisen, bestehen bei Patienten mit selektivem IgA-Mangel. Hierbei kommen die weniger sensitiven IgG-basierten Tests zum Einsatz. Die Kombination verschiedener Tests konnte die Sensitivität nur wenig steigern, ging aber zu Lasten der Spezifität<sup>44</sup>.

## Krankheitsbild

Aufgrund ihrer vielfältigen Manifestationsformen gilt die Zöliakie als ein Chamäleon unter den Erkrankungen der Inneren Medizin. Verschiedene Studien machen deutlich, dass es sich bei der Zöliakie nicht nur um eine Erkrankung im Kindesalter handelt. In einer kürzlich durchgeführten retrospektiven Analyse zeigte sich, dass die Diagnose bei 11% der Patienten vor dem 9. Lebensjahr und bei 12% nach dem 60. Lebensjahr gestellt wurde<sup>47</sup>. Dabei muss die Symptomatik der kindlichen Patienten, die mehr dem klassischen Bild der Zöliakie entspricht, von der Präsentation beim Erwachsenen abgegrenzt werden. In einer retrospektiven Studie wurden die Manifestationsformen bei Diagnosestellung vor beziehungsweise nach Einführung serologischer Tests miteinander verglichen. Während die klassische Zöliakie vor 1993 mit symptomatischer Diarrhö (73%) noch vorherrschte, reduzierte sich dieser Anteil nach 1993 deutlich (Diarrhö 43%)<sup>40</sup>. Zudem sind heute mindestens 30% aller

Zöliakiepatienten norm- beziehungsweise übergewichtig<sup>48</sup>. Weitere Symptome sind Eisenmangelanämie, abdominelle Schmerzen und Flatulenz.

In einer weiteren Untersuchung aus dem Jahre 2001 zeigte sich, dass die Mehrzahl der Fälle weiblich waren (Männer zu Frauen 1: 2,8) und in der 4. – 6. Lebensdekade diagnostiziert wurden. Erstaunlich war jedoch die Tatsache, dass, statistisch gesehen, im Durchschnitt fast 11 Jahre bis zur Diagnose und damit Therapieeinleitung vergangen waren, wobei 36% der Patienten vorher mit der Diagnose Reizdarm geführt wurden<sup>49</sup>. Die klassische Diarrhö war in dieser Untersuchung mit 85% das führende Symptom, die übrigen Fälle präsentierten sich als stumme Zöliakie mit Eisenmangelanämie (8%), Osteoporose und Osteopenie (7%). Zöliakie ist mit zahlreichen weiteren, zum Teil auch autoimmunen, Erkrankungen assoziiert. Hierbei führend waren Schilddrüsenerkrankungen (18%), Dermatitis herpetiformis Duhring (9,8%)<sup>50</sup>, aphtöse Mundläsionen (9%) und verschiedene neurologische Beschwerdebilder (Kleinhirnataxie 7%; periphere Neuropathie 49%; Epilepsie 5,5%)<sup>51</sup>. In einer weiteren Untersuchung stand die Diarrhö nur noch bei 43% der

Patienten im Vordergrund, bei 17% wurde die Diagnose durch Screening aufgrund anderer Erkrankungen gestellt<sup>40</sup>.

Beim Kind manifestiert sich die Erkrankung häufig im Alter von 6 bis 24 Monaten, nach Zufütterung von Weizenprodukten zur Nahrung, mit den klassischen Symptomen der chronischen Diarrhö, Appetitlosigkeit und abdominellen Beschwerden. Bald kommt es zu Wachstumsretardierung, Muskelschwund und Gewichtsverlust bei einem insgesamt unglücklichen Kind. Es kann in Einzelfällen zu einer „Zöliakie-Krise“ kommen, mit explosiven Diarrhöen, aufgeblähtem Abdomen, und Wasser- und Elektrolytverlust bis zum Bild eines hypovolämischen Schocksyndroms.

Bei älteren Kindern (5-7 Jahre) präsentiert sich die Zöliakie häufiger weniger klassisch mit rezidivierenden abdominellen Beschwerden, aber auch Zeichen einer chronischen Malabsorption (Wachstumsverzögerung, Zahnschmelzdefekten, etc.). Hierbei handelt es sich um eine stumme beziehungsweise atypische (potentielle) Form der Zöliakie<sup>7,52</sup> die gegebenenfalls erst im Erwachsenenalter diagnostiziert wird.

## And the winner is ...



Pier Luigi Meroni, Ricard Cervera, Josip Font, Yehuda Shoenfeld (v.l.n.r.)

Der renommierte und mit 30.000 Euro dotierte EULAR PRIZE der Europäischen Liga gegen Rheuma (European League Against Rheumatism, EULAR) ging in diesem Jahr an: Yehuda Shoenfeld und Miri Blank aus Israel, Ricard Cervera und Josep Font aus Spanien sowie die italienischen Forscher Pier Luigi Meroni und Elena Raschi.

Ausgezeichnet wurden die Preisträger für ihre Arbeit auf dem Gebiet der Entstehung des Antiphospholipid-Syndroms (APS), speziell für die Erforschung der Rolle von Infektionen als Ursprung und Auslöser dieser Autoimmunerkrankung. Der EULAR PRIZE wird stets an Forschergruppen aus Wissenschaft oder Praxis verliehen, die herausragende Beiträge für den Fortschritt auf dem Gebiet der Rheumatologie geleistet haben. Josef Smolen, Präsident der EULAR, überreichte während der Eröffnungszereemonie des diesjährigen EULAR-Kongresses am 8. Juni in Wien die Auszeichnungen an die Preisträger.

## Komplikationen

Neben den bereits erwähnten Folgeerkrankungen unbehandelter Zöliakie, die sich aus der Malabsorption verschiedener Nahrungsbestandteile und dem Wasser- und Elektrolytverlust ergeben, wurde schon früh eine Assoziation mit malignen Erkrankungen vermutet.

Erstmals wurden von Fairly and Mackie 1937 sechs Patienten mit einem Dünndarmlymphom und Steatorrhoe beschrieben<sup>53</sup>, aber erst 1986 wurde der Begriff Enteropathie-assoziiertes Lymphom (EATL) geprägt<sup>54</sup>. Unter dem seltenen EATL versteht man ein T-Zell Non-Hodgkin Lymphom mit einer jährlichen Inzidenz von nicht mehr als 0,5 – 1/1.000.000 Erwachsenen. Allerdings stellt es mit 35% einen der häufigsten malignen Dünndarmtumoren dar. In der Regel vergeht bis zur Entwicklung eines EATL eine Latenzzeit von 5 – 10 Jahren nach Diagnose einer Zöliakie, allerdings wurden auch schon Zeitspannen bis 60 Jahre beschrieben<sup>55</sup>. Der Tumor entwickelt sich aus einer klonalen Expansion intraepithelialer TCR  $\alpha/\beta$  Zellen und kann teilweise als direkte Folge einer Therapie-refraktären Zöliakie gesehen werden<sup>56</sup>. Meistens zeigen die Patienten nach initial gutem Ansprechen auf eine glutenfreie Diät Zeichen erneuter Krankheitsaktivität mit Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Diarrhöen. Während ein EATL hauptsächlich im Jejunum beschrieben wurde, kann es aber auch an anderen Lokalisationen im Dünndarm gefunden werden und entzieht sich damit der „einfachen“ Biopsieentnahme<sup>55</sup>. Mit der Einführung der Kapselendoskopie ist aber auch der Dünndarm einer visuellen Untersuchung zugänglich geworden<sup>56,57</sup>.

Auch für das Adenokarzinom des Dünndarms besteht eine Assoziation mit der Zöliakie. Es wird vermutet, dass die Entstehung des Karzinoms der Adenom-Karzinom-Sequenz folgt.

In einer britischen Studie wurde bei 13% der Zöliakiepatienten ein Adenokarzinom gefunden. Der Nachweis einer erhöhten Inzidenz für Adenome steht jedoch noch aus.

Verschiedene andere Studien lassen Assoziationen mit zahlreichen weiteren malignen Erkrankungen (Ösophagus-, Pharynx-, Mamma-, Haut-, Leberkarzinom) vermuten. Die Fallzahlen der meisten Studien waren allerdings zu gering, um signifikante Schlussfolgerungen zu ziehen<sup>58-60</sup>.

## Therapie

Die einzig effektive Therapieform für Zöliakie besteht in einer lebenslangen glutenfreien Ernährung. Die Grundlage für die Diät besteht in der Vermeidung der verschiedenen Zöliakie auslösenden Proteine die in Weizen, Roggen und Malz enthalten sind. Nachdem diese Diät früher sehr einschränkend war, da nur Mais, Reis und Kartoffelprodukte als Ersatz zugelassen waren, konnte die Compliance durch verschiedenartige Mehlsorten, größere Produktauswahl und besseren Nährstoffgehalt entscheidend verbessert werden. In den späten 70er Jahren wurden zahlreiche Patientenorganisationen gegründet, die den Erkrankten mit Rat und Tat zu Seite stehen<sup>61</sup>.

Die strikte Diät ist jedoch nicht frei von Nebenwirkungen. Bei nicht angereicherten glutenfreien Produkten besteht häufig ein Defizit an Vitamin B und D, Kalzium, Eisen, Zink, Magnesium und Ballaststoffen. Nicht selten werden Mangelerscheinungen beobachtet<sup>61</sup>.

Zahlreiche Studien wurden durchgeführt, um verbesserte glutenfreie Produkte zu testen, beziehungsweise um herauszufinden, „wie viel“ Gluten erlaubt ist, ohne den Patienten zu schädi-

gen. Allerdings ist die Aussagekraft dieser Studien durch niedrige Fallzahlen, schlechtes Studiendesign und kurze Follow-up Periode häufig eingeschränkt<sup>61</sup>. Es konnte dennoch gezeigt werden, dass die Zugabe von Haferflocken die Aufnahme von Eisen, Zink, Vitamin B1 und Ballaststoffen entscheidend verbessert<sup>62</sup>. Allerdings ist Vorsicht geboten, da die meisten kommerziell erhältlichen Produkte mit Gluten kontaminiert sind<sup>63</sup>. Kontrovers diskutiert wird auch die Zugabe von Weizenstärke. Kommerziell erhältliche Weizenstärke enthält bis zu 60mg Gluten pro 100g und muss daher gereinigt angeboten werden<sup>61</sup>. Bei Verzehr dieser Produkte konnten gehäuft abdominale Beschwerden beobachtet werden. In einer kürzlich durchgeführten Studie wurde der Verlauf von 57 Patienten beobachtet, die entweder eine strikte glutenfreie Diät oder eine glutenfreie Diät mit Zusatz von Weizenstärke einhielten. Nach einem Jahr konnten in keinerlei Hinsicht Unterschiede der beiden Gruppen festgestellt werden<sup>64</sup>.

## Zusammenfassung

Zusammenfassend konnte in letzter Zeit ein deutlicher Anstieg der Inzidenz der Zöliakie beobachtet werden. Zunehmend werden Patienten mit so genannter stummer oder potentieller Zöliakie diagnostiziert. Dabei stehen bei erwachsenen Patienten häufig Malabsorptionssymptome im Sinne einer Eisenmangelanämie oder Osteoporose im Vordergrund, während bei Kindern nach wie vor häufiger die klassische Zöliakie mit Durchfällen und abdominellen Beschwerden gesehen wird. Diese Verlagerung der Symptomatik liegt zum einen an den seit einiger Zeit verfügbaren nicht invasiven Screeningtests, zum anderen aber auch an der zunehmenden Kenntnis der vielfältigen Manifestationsformen der Erkrankung. Allerdings wird zur Diagnosesicherung immer noch die Dünndarmbiopsie als Goldstandard gefordert. Therapeutisch stellt die glutenfreie Diät mit oder ohne Zusatz von Haferflocken oder Weizenstärke die einzige Alternative dar.

## Literaturliste

Eine umfangreiche Literaturliste mit den in diesem Beitrag zitierten insgesamt 64 Veröffentlichungen zum Thema Zöliakie können Sie jederzeit anfordern.

Senden Sie einfach Ihren Namen, Adresse und Fax-Nr. an:

**FAX +49 (0) 6734 96 27 27**

Gerne können Sie uns die Anforderung auch per E-Mail senden:  
**info@aesku.com**

TESTMETHODE	SENSITIVITÄT (%)	SPEZIFITÄT (%)
<b>Basierend auf IgA-Nachweis</b>		
AGA IgA	52 – 100	71 – 100
EMA IgA	86 – 100	90 – 100
tTG IgA	77 – 100*	91 – 100
<b>Basierend auf IgG-Nachweis</b>		
AGA IgG	57 – 100	47 – 94
EMA IgG	-	-
tTG IgG	85 – 97	91 – 93
<b>Kombinationstests</b>		
IgA+IgG AGA	83 – 100	71 – 99
IgA+IgG tTG	98,5	100
IgA AGA + IgA EMA	100	73

\*93 – 96% Sensitivität bei alleiniger Berücksichtigung von Studien in denen rekombinante humane Antigene verwendet wurden.

**Tabelle 2:** Sensitivität und Spezifität verschiedener serologischer Tests in der Diagnostik der Zöliakie

## Einfach und schnell zum AESKU.SCIENCE-Abonnement

Um Ihr persönliches kostenfreies Abonnement zu erhalten, füllen Sie einfach das folgende Formular vollständig aus und senden Sie es direkt an die AESKU.SCIENCE-Redaktion.

Senden Sie das Formular per Fax an:  
+49 (0) 6734 96 27 27 oder per Post an AESKU.  
Gerne können Sie Ihre komplette Adresse auch per E-Mail senden: info@aesku.com

Hiermit abonniere ich AESKU.SCIENCE.  
Für mich entstehen dadurch weder Kosten noch andere Verpflichtungen.

Unterschrift	Datum
Herr/Frau	
Nachname, Vorname	
Position/Funktion	
Krankenhaus/Firma	
Abteilung	
Postleitzahl	Postfach
Postleitzahl	
Straße	
Ort	
Land	
Tel.	Fax

E-mail  
Die angegebenen Daten können verwendet werden, um Sie über Produkte und Dienstleistungen der AESKU Gruppe oder ihrer Unternehmen sowie von sorgfältig ausgewählten Dritten zu informieren. Möchten Sie solche Informationen nicht erhalten, weder auf dem Post- noch auf elektronischem Weg, so informieren Sie bitte per E-Mail an info@aesku.com oder mit einem kurzen Anschreiben an:

AESKU.DIAGNOSTICS  
Mikroforum Ring 2  
D-55234 Wendelsheim

# Zöliakie-Screening bei Typ I Diabetes - Welcher Test ist der Richtige?

Der Typ I Diabetes gehört zu den schwerwiegendsten Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Die genetische Prädisposition, die hinter der Entwicklung eines Typ I Diabetes steht, macht die Betroffenen auch anfällig für andere Autoimmunerkrankungen wie Zöliakie, autoimmune Thyreoiditis, Immunadrenalitis (Morbus Addison), Vitiligo, Alopecia oder gastroenterologische Autoimmunerkrankungen.

Die Tatsache, dass alle diese Erkrankungen mit dem Auftreten von Autoantikörpern gegen die betroffenen Organe bzw. Zellstrukturen verbunden sind, legt nahe, dass Autoantikörper-Tests geeignet sein könnten, um Risikogruppen, wie z.B. Patienten mit Typ I Diabetes auf Autoimmunerkrankungen zu screenen.

Mitte 2004 veröffentlichte das britische National Institute for Clinical Excellence (NI-CE) im Rahmen seines NHS R&D Health Technology Assessment (HTA) Programms deshalb einen aktuellen Health Technology Assessment (HTA) Report mit dem Titel „Autoantibody testing in children with newly diagnosed type I diabetes mellitus“, der das Ziel hatte, die mögliche Rolle von Autoantikörper-Tests für Screening-Untersuchungen zu beleuchten.

Das NHS R&D HTA Programm wurde gegründet, um den Entscheidungsträgern im staatlichen britischen Gesundheitswesen NHS (National Health Service) qualitativ hochwertige Informationen über die Wirksamkeit und Kosten von medizinischen Technologien auf möglichst effiziente Weise verfügbar zu machen.

Drei Gründe veranlassten die Autoren aus der Abteilung Public Health and Epidemiology an der Universität Birmingham, aus der Vielzahl der mit Diabetes korrelierten Autoimmunerkrankungen neben der autoimmunen Thyreoiditis vor allem die Zöliakie in den Fokus ihrer Analysen zu stellen:

- Für die serologische Diagnostik der Zöliakie existieren Autoantikörper als geeignete Marker.
- Eine asymptomatische oder stumme Zöliakie kann den Patienten schädigen, lange bevor sie anhand klinischer Symptome erkannt wird.
- Die Diskussion, ob Patienten mit einem Typ I Diabetes Screening-Tests auf Zöliakie unterzogen werden sollten und wenn ja, in welchem Turnus, wurde im Vorfeld des Reports kontrovers geführt. Es bestand also Klärungsbedarf, ob mit

Autoantikörper-Tests ein medizinisch und ökonomisch sinnvolles Screening erreicht werden kann.

Im Rahmen der Analyse wurden zahlreiche Datenquellen herangezogen: Wissenschaftliche Veröffentlichungen aus medizinischen Datenbanken wie MEDLINE, EMBASE oder der Cochrane Library, ergänzend die Literaturangaben der so gefundenen Veröffentlichungen und zusätzlich professionelle und private Online-Informationsangebote. Forschergruppen, Laboratorien und Hersteller entsprechender Testsysteme wurden kontaktiert, um auch noch laufende Studien einbeziehen zu können.

Den Kern der Analyse bildete zum einen ein detaillierter Vergleich der verschiedenen gegenwärtig am Markt erhältlichen Testsysteme zur Detektion von bei Zöliakie auftretenden Autoantikörpern. Als wesentliche Vergleichsparameter wurden dabei die Sensitivität und Spezifität der unterschiedlichen Tests herangezogen.

Darüber hinaus wurde als zweite wichtige Säule des Reports ein umfangreiches Analyse- und Bewertungsmodell (decision analytic model) entwickelt, um eine Kosten/Nutzen-Abwägung für ein Zöliakie Screening bei Diabetes-Patienten treffen zu können.

## Die Ergebnisse

Das Ergebnis des HTA-Reports war eindeutig: Autoantikörper-Tests sind für ein medizinisch und ökonomisch sinnvolles Zöliakie-Screening bei Typ I Diabetes-Patienten durchaus geeignet.

Alle untersuchten Autoantikörper-Tests zeigten eine akzeptable Genauigkeit. IgA EMA, IgA ARA und IgA tTg-Tests erwiesen sich als besonders gute Tests, gefolgt von den IgA AGA und danach den IgG AGA Tests.

Betrachtet man die Genauigkeit der einzelnen Testsysteme, so



ragen zwei, die IgA EMA Immunfluoreszenz-Teste und die IgA-tTg-ELISA-Teste, durch die erreichte Spezifität und Sensitivität eindeutig heraus.

Zusammengefasst bescheinigen die Ergebnisse des HTA-Reports der IgA EMA-Immunfluoreszenz die größte Testgenauigkeit, da die Zahl vorliegender Studien zum Einsatz der erst in letzter Zeit entwickelten tTg-Tests zum Zeitpunkt der Analyse noch stark eingeschränkt war. Eine von zwei einbezogenen Studien zeigte eine vergleichbare Spezifität und Sensitivität für IgA-EMA und IgA-tTg, die zweite kam sogar zu dem Ergebnis, dass IgA-tTg-Tests eine höhere Sensitivität aufweisen.

Betrachtet man gezielt ELISA-Tests, die aufgrund Ihrer Automatisierbarkeit preiswerter, weniger arbeitsaufwändig und damit für Screenings auch größerer Patientengruppen deutlich besser geeignet sind, dann ist, so der HTA-Report, der tTg-ELISA Test wahrscheinlich eher der Test der Wahl für Patientenscreenings auf Zöliakie.

Die Auswertung der wirtschaftlichen Daten aus dem Analyse- und Bewertungsmodell zeigt eindeutig, dass eine Kombination des serologischen Tests mit der höchsten Genauigkeit mit einer Biopsie zur Bestätigung einer positiven Diagnose die wirtschaftlichste Variante des Screenings darstellt.

Die geringsten Kosten verglichen mit dem Verzicht auf ein Screening pro gewonnenem Lebensjahr (QALY quality assured life year) erreichen dementsprechend die Kombination IgA EMA plus Biopsie (12.250 Pfund) und die Kombination IgA tTg plus Biopsie (12.970 Pfund).

Die Kombination verschiedener serologischer Tests brachte für ein Patientenscreening kaum bzw. keine positiven Effekte.

## Es gibt noch viel zu tun ...

Das in dem vorliegenden HTA-Report entwickelte Analyse- und Bewertungsmodell zeigt auf, dass ein Screening von Typ I Diabetes-Patienten auf Zöliakie nicht nur medizinisch sinnvoll, sondern auch kosteneffizient ist.



Behandelnde Ärzte und die Familien betroffener Kinder dürften aber auch wissen wollen, welches der richtige Zeitpunkt für ein Screening ist und wie sich eine Verzögerung der Diagnose einer stummen Zöliakie bis zum Erwachsenenalter auswirkt. Darüber gibt das Modell jedoch keine Auskunft. Auch die Frage, wie viele Screenings und in welchem zeitlichen Abstand beim lebenslang bestehenden Typ I Diabetes angebracht sind, bedarf weiterer Untersuchungen.

Obwohl der vorliegende HTA-Report zunächst nur das Screening von Typ I Diabetes Patienten auf Zöliakie in den Mittelpunkt stellt, liefert er doch mit der systematischen Analyse der verschiedenen diagnostischen Testsysteme und dem entwickelten Modell zur Kosten/Nutzen-Abwägung auch eine Grundlage für die Bewertung eines Screening für andere Patientengruppen, die ein erhöhtes Zöliakie-Risiko tragen.

*Der umfangreiche HTA-Report „Autoantibody testing in children with newly diagnosed type I diabetes mellitus“ ist als Download im PDF-Format unter [www.aesku.com/diagnostics/english/support/verfuegbar](http://www.aesku.com/diagnostics/english/support/verfuegbar).*

Literaturhinweise:  
 Chan AW, Butzner JD, McKenna R, Fritzler MJ. Tissue transglutaminase enzyme-linked immunosorbent assay as a screening test for celiac disease in pediatric patients. *Pediatrics* 2001; 107:E8.  
 Kordonouri O, Dietrich W, Schuppan D, Webert G, Muller C, Sarioglu N, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase are sensitive serological parameters for detecting silent celiac disease in patients with Type I diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17: 441-4.

Abkürzung	Test auf:	Methode
IgA-AGA	IgA-Antikörper gegen alpha-Gliadin	ELISA
IgG-AGA	IgG-Antikörper gegen alpha-Gliadin	ELISA
IgA-ARA	IgA-Antikörper gegen Retikulin	Immunfluoreszenz
IgA-EMA	IgA-Antikörper gegen Endomysium	Immunfluoreszenz
IgA-tTg	IgA-Antikörper gegen Gewebstransglutaminase (tissue transglutaminase)	ELISA
IgG-tTg	IgG-Antikörper gegen Gewebstransglutaminase (tissue transglutaminase)	ELISA

## AESKU.AWARD - Mehr als nur Ruhm und Ehre

AESKU stattet den „AESKU.AWARD for life contribution to autoimmunity“, der alle 2 Jahre an drei Forscher vergeben wird, die sich durch ihr jahrelanges Forschen auf dem Gebiet der Autoimmunität hervorragen haben, zukünftig mit einem Preisgeld von 30.000 Euro aus. Damit gehört er zu den höchst dotierten wissenschaftlichen Preisen im Bereich der Medizin. Für die Autoimmunforschung stellt ein Preisgeld dieser Höhe eine einzigartige Auszeichnung dar.

Verliehen wird der AESKU.AWARD im Rahmen des „International Congress on Autoimmunity“, der alle zwei Jahre

stattfindet – das nächste Mal übrigens vom 29. November bis 3. Dezember 2006 in Sorrent, Italien.

Ziel des AESKU.AWARD ist es nicht nur, die Bedeutung und die Fortschritte der Forschung auf dem Gebiet der Autoimmunerkrankungen hervorzuheben. Der Preis will auch dazu beitragen, die interdisziplinäre Zusammenarbeit zu fördern und die Autoimmunität als eigenständiges Forschungsgebiet zu etablieren. Mit dem Preisgeld können zukünftig aktuelle Forschungsprojekte auch wirkungsvoll finanziell unterstützt werden.

### AESKU.AWARD for life contribution to autoimmunity

Erstmals verliehen wurde der *AESKU.AWARD for life contribution to autoimmunity* anlässlich des 4th International Congress on Autoimmunity im November 2004 in Budapest an drei Pioniere auf dem Gebiet der Erforschung der Autoimmunerkrankungen.

Ausgezeichnet wurden der mittlerweile leider verstorbene Donato Alarcon-Segovia vom National Institute of Medical Sciences and Nutrition in Mexico Stadt, Ian R. Mackay von der Monash University in Clayton, Australien, und Noel R. Rose, Johns Hopkins Medical Institute, Baltimore, USA. Alle drei haben über Jahrzehnte hinweg maßgeblich zur Erforschung der Autoimmunerkrankungen beigetragen.



AESKU.AWARDS



M. E. Gershwin (l.) übergibt den AESKU.AWARD an Ian R. Mackay.



Verliehen den AESKU.AWARD: Kongresspräsident Professor M.E. Gershwin, Dr. Torsten Matthias (AESKU) und Kongresspräsident Professor Yehuda Shoenfeld (v.l.n.r.)



Noel R. Rose erhält den AESKU.AWARD.

## Nur eine „Laboratitits“?

Jüngste Forschungsergebnisse, wie die Daten der Studie von William F. Stenson und seinen Kollegen von der Washington University, die einen klaren Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Osteoporose und Zöliakie zeigen, betonen die Bedeutung ausgedehnter Screening-Untersuchungen auf Autoimmunerkrankungen.

Auf der einen Seite versetzt eine frühestmögliche Entdeckung eines Erkrankungsrisikos den Patienten in die Lage schwerwiegende Folgen zu vermeiden. Andererseits ist die Diagnose oder Vorhersage einer Autoimmunerkrankung für einen offensichtlich doch gesunden Menschen keine besonders gute Nachricht.

Deshalb haben wir mit Professor Yehuda Shoenfeld von der Tel Aviv Universität die Vorteile einer frühen Krankheitsdiagnose oder –prognose diskutiert und ihn gefragt, ob Screening-Tests sich zu einem „Mega-Trend“ in der Autoimmundiagnostik entwickeln werden.

Professor Shoenfeld, Leiter der Abteilung für Innere Medizin, Leiter des Zentrums für Autoimmunerkrankungen an der Tel Aviv Universität und wissenschaftlicher Leiter der AESKU.INSTITUTES, hat den weltweit ersten Lehrstuhl für Autoimmunität inne. Der Lehrstuhl wurde im März 2003 an der Tel Aviv Universität eingerichtet.

Als Kongresspräsident des „International Congress on Autoimmunity“ hat er die Zukunftstrends in der Autoimmunität immer im Blick.

*Professor Shoenfeld, einer Ihrer wesentlichen Arbeitsschwerpunkte ist die Entwicklung neuer Möglichkeiten und Strategien in der Autoimmundiagnostik. Sehen Sie für die nahe Zukunft wesentliche Trends? Werden Screenings auf Autoimmunerkrankungen an Bedeutung gewinnen?*

Mit Sicherheit. Screening-Technologien werden die Zukunft der Diagnose von Autoimmunerkrankungen wesentlich beeinflussen.

Ich würde diesen wichtigen Trend „Von der Diagnose zur Prognose“ nennen. Neben der reinen Diagnose einer bereits bestehenden Erkrankung wird in den kommenden Jahren die Vorhersage von Autoimmunerkrankungen bzw. verschiedener konkreter Ausprägungen zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Ausgelöst haben diesen Trend verschiedene retrospektive epidemiologische Studien aus den letzten zwei oder drei Jahren. Sie haben eindeutig gezeigt, dass Autoantikörper, die mit Autoimmunerkrankungen assoziiert sind, nicht nur eine bedeutende Rolle als diagnostische Marker spielen, sondern dass ihr Auftreten auch eine hohe Vorhersagekraft hat. Wo liegt der Unterschied? Wurden in der Vergangenheit bei einem Patienten Autoantikörper nachgewiesen, obwohl er offensichtlich keinerlei Krankheitssymptome zeigte, so ging man in der Regel von einem falsch positiven Ergebnis aus. Scherzhaft sprach man von einer „Laboratitits“.



Prof. Yehuda Shoenfeld

Heute wissen wir dank einiger sehr guter Studien, durchgeführt z.B. mit Blutproben von Rekruten, die zu Dokumentationszwecken über viele Jahre aufbewahrt wurden, dass Autoantikörper 10 bis 20 oder sogar mehr Jahre vor dem Ausbruch der zugehörigen Autoimmunerkrankung auftreten.

Das mit Sicherheit bemerkenswerteste Beispiel ist die Erkrankung Primäre biliäre Zirrhose (PBC), bei der die typischen anti-mitochondrialen Antikörper (AMA) 30 Jahre vor Auftreten der ersten Symptome nachgewiesen werden konnten. Andere Studien zeigen ähnliche Ergebnisse für Diabetes, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa wo charakteristische Autoantikörper weit vor den ersten Symptomen auftreten. Anti-dsDNA Antikörper gehen der Entwicklung eines Lupus erythematoses um 5 bis 10 Jahre voran.

*Wie unterscheidet man dann aber tatsächlich falsch positive Ergebnisse?*

Nur ein konsequentes Follow-Up kann diese Frage beantworten. In einem vernünftigen zeitlichen Abstand muss das Testergebnis überprüft werden. Für manche Erkrankungen, wie z.B. das Antiphospholipid-Syndrom (APS), erfordern die diagnostischen Kriterien bereits heute eine Wiederholung des Tests nach einigen Wochen, da die nachzuweisenden Antikörper durchaus auch

aufgrund von Infektionen auftreten können.

*Welche Konsequenzen haben diese Ergebnisse für Ärzte, Patienten und Labore?*

Wir treten in eine Phase der Diagnostik ein, in der die Vorhersage einer Erkrankung nicht mehr nur pure Prophezeiung ist. Erstmals wird es möglich, eine konkrete Krankheitsprognose bis hin zur Vorhersage der individuellen Krankheitsausprägung, z.B. welche Organe betroffen sein werden, zu stellen.

Alle vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen die Bedeutung frühzeitiger und umfangreicher Screenings. Gleichzeitig fordern sie aber auch einen verantwortungsvollen Umgang mit den neu entstandenen diagnostischen Möglichkeiten.

Wer soll getestet werden? Ohne Frage wären Versicherungsunternehmen oder Arbeitgeber sehr interessiert an solchen Screenings. Doch soll wirklich flächendeckend die gesamte Bevölkerung getestet werden oder eher nur tatsächlich bekannte Risikogruppen wie Angehörige von Patienten mit Autoimmunerkrankungen oder Menschen mit einer bekannten genetischen Prädisposition? Sicher ist es sinnvoll, Patienten, die bereits an einer Autoimmunerkrankung leiden, auf weitere mögliche Erkrankungen hin zu testen.

*Was nutzt eine frühe Krankheitsprognose dem betroffenen Patienten?*

Mit Sicherheit ist die Vorhersage einer Autoimmunerkrankung für einen augenscheinlich gesunden Patienten zunächst keine

positive Nachricht. Bei zahlreichen Krankheitsbildern ermöglicht eine frühe Diagnose aber die Möglichkeit einer effektiven Prophylaxe. Patienten, bei denen frühzeitig das Risiko eines Antiphospholipid-Syndroms diagnostiziert wird, können durch die Einnahme von Antikoagulantien wie Aspirin einfach und fast ohne Nebenwirkungen thromboembolischen Ereignissen vorbeugen. Auch bei anderen Erkrankungen kann der behandelnde Arzt sinnvolle Verhaltensempfehlungen geben. Lässt sich die Entwicklung einer Erkrankung nicht vermeiden, so bietet die frühzeitige Diagnose immerhin die Möglichkeit zum frühestmöglichen Zeitpunkt therapeutisch aktiv zu werden.

Literatur

Clinical Significance of anti-dsDNA Antibody Isotypes: IgG/IgM ratio of anti-dsDNA antibodies as a prognostic marker for lupus nephritis. Förger F, Matthias T, Oppermann M, Becker H, Helmke K. Lupus 2004, 13: 36-44

Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. Stenson WF, Newberry R, Lorenz R, Baldus c, Civitelli R. Archives of Internal Medicine, 2005, 165: 393-399

Adresse

PROF. YEHUDA SHOENFELD, MD.FRCP (Hon.)  
 Head of Department of Medicine 'B'  
 and Center for Autoimmune Diseases,  
 Sheba Medical Center (Affiliated to Tel Aviv University)  
 Tel-Hashomer 52621, Israel  
 Incumbent of the Laura Schwarz-Kipp Chair for Research of Autoimmune Diseases,  
 Tel Aviv University  
 EMAIL: shoenfel@post.tau.ac.il



Buchvorstellung

“Autoimmunerkrankungen - Der Feind in uns”

Autoimmunerkrankungen stehen nach Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen an dritter Stelle in der Häufigkeit, sie betreffen rund 5% aller Erwachsenen und die Tendenz ist steigend. Entsprechend hoch ist der Informationsbedarf. Mit „Autoimmunerkrankungen: Der Feind in uns“ liegt jetzt erstmals eine deutsche Übersetzung des bekannten Buches von Yehuda Shoenfeld und Gisele Zandman-Goddard vor. Das Buch diskutiert ausführlich die möglichen Auslöser, beschreibt anhand beispielhafter Krankheitsbilder die wesentlichen Züge der Autoimmunität und geht auch auf aktuelle Therapieoptionen und Vermeidungsstrategien ein. Da die Ursache von Autoimmunerkrankungen immer in einer Veränderung des Immunsystems liegt, beschreiben die Autoren zur Einleitung ausführlich die Funktion des „normalen“ Immunsystems. Darüber hinaus wirft das Buch auch einen Blick in die spannende Vergangenheit der Autoimmunerkrankungen. Weitere Informationen unter: [www.aesku.com](http://www.aesku.com)

Von der Forschung in die Praxis:  
 die neue Generation von Transglutaminase Testen



Der Auslöser der Zöliakie ist eine Unverträglichkeit eines Bestandteils der meisten Getreidesorten: des Proteins Gliadin, welches die Alkohol-lösliche Fraktion des Glutens bildet. Neben anderen Antikörpern werden auch solche gegen Gliadin im Serum von Zöliakiepatienten nachgewiesen.

In *in vitro* Experimenten wurde gezeigt, dass Peptide des Glutens, die bei tryptischer oder chymotryptischer Spaltung entstehen, an die entsprechenden HLA-Moleküle auf T-Zellen

von Zöliakiepatienten binden können und diese in Kultur stimulieren können. In diesen Experimenten hat sich ein 33mer Peptid, das resistent gegen weiteren proteolytischen Abbau ist, als besonders potent erwiesen. Dieses Peptid, das drei verschiedene Patienten-spezifische T-Zell-Epitope stimulieren kann, ist vermutlich bei Zöliakie-Patienten der primäre Auslöser der Immunantwort gegen Gluten. Modifiziert durch tTg reagiert dieses Peptid spezifischer als alle bekannten natürlichen Substrate.

Neben dem Getreidebestandteil Gliadin steht ein humanes Enzym, die Gewebstransglutaminase (tissue transglutaminase, tTg) im Mittelpunkt der pathogenetischen Prozesse der Zöliakie (siehe auch Abbildung 1).

Die Gewebstransglutaminase ist ein ubiquitäres, hauptsächlich im Zytoplasma vorkommendes, Enzym. Dieses kann durch Gewebsverletzungen und Stress bedingt durch die Zöliakie freigesetzt werden. Im Jahr 1997 wurde es als Hauptantigen der IgA anti-Endomysium Antikörper beschrieben. Die Gewebstransglutaminase kann Gliadin und dessen proteolytische Abbauprodukte auf zwei unterschiedliche Arten modifizieren: Zum einen können die Glutamin-Reste im Gliadin unter der Einwirkung von tTg in Glutaminsäure überführt werden (Deamidierung). Diese Reaktion benötigt einen sauren pH-Wert, wie er im proximalen Intestinum und verstärkt durch den

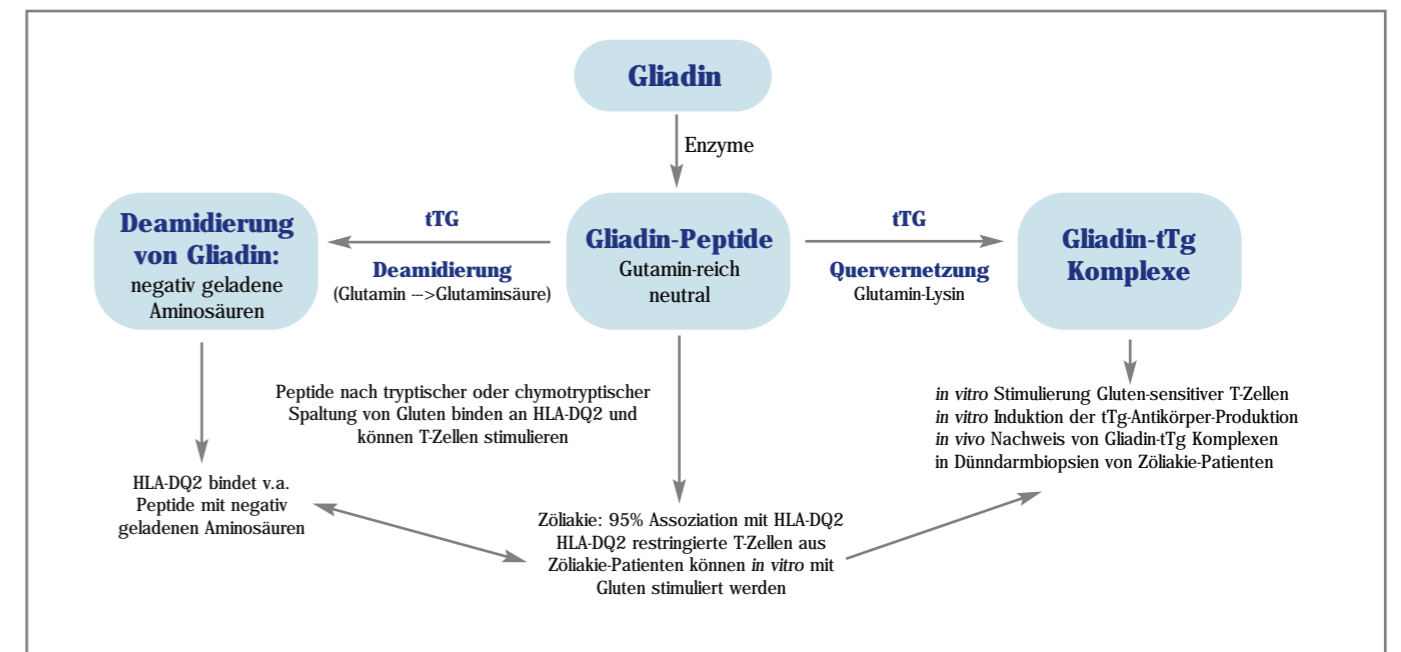


Abbildung 1

Entzündungsprozess bei der Zöliakie anzutreffen ist<sup>3,6</sup>. Durch diese Reaktion entsteht aus Gliadin und dessen Fragmenten, die kaum negativ geladene Aminosäuren enthalten, ein Protein mit vielen negativ geladenen Aminosäuren. Die negativ geladenen Peptide werden bevorzugt von HLA-DQ2 gebunden und können, wie bereits für Gluten gezeigt, T-Zellen von Zöliakiepatienten stimulieren<sup>1,2</sup>. Tatsächlich ist die Zöliakie zu 95% mit HLA-DQ2 assoziiert<sup>6,7</sup>.

Zum anderen kann die Transglutaminase, bei der es sich von der Funktion her betrachtet um eine Glutamin  $\gamma$ -Glutamyl-Transferase handelt, Glutamin- und Lysin-Reste quervernetzen (Abbildung 2). Die daraus resultierenden Gliadin-Transglutaminase-Komplexe können Gluten-sensitive T-Zellen *in vitro* stimulieren und die Produktion von anti-tTg-Antikörpern induzieren<sup>4,5</sup>. Zusätzlich konnten diese Gliadin-tTg-Komplexe auch *in vivo* in Dünndarmbiopsien von Zöliakiepatienten nachgewiesen werden<sup>8</sup>.

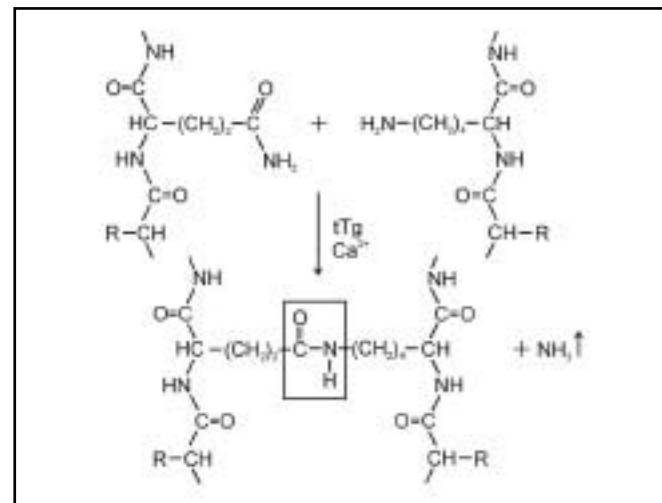


Abbildung 2: Quervernetzung von Peptiden durch tTg

Neueste Forschungsergebnisse legen die Hypothese nahe, dass die kleinen modifizierten Gliadinpeptide von den T-Zellen erkannt werden, wohingegen die tTg-Komplexe von den Antikörperproduzierenden B-Zellen erkannt werden.<sup>7</sup>

ELISA-Tests zum Nachweis von Antikörpern gegen Gewebstransglutaminase (tTg) gewinnen in der Zöliakie-Diagnostik zunehmend an Bedeutung, da sie durch ihre einfache Anwendung, reduzierten Einarbeitungsbedarf, die objektive Auswertbarkeit und die Möglichkeit der Automatisierung ideale Voraussetzungen für eine sichere Diagnose und ein wirtschaftliches Zöliakie-Screening bieten.

Aufbauend auf den geschilderten Experimenten und Ergebnissen hat die Forschungsabteilung von AESKU.Diagnostics einen völlig neuen tTg-Test entwickelt: humane rekombinante Gewebstransglutaminase wird zusammen mit Gliadin-spezifischen Peptiden, abgeleitet aus dem beschriebenen 33mer Peptid, auf die Mikrotiterplatte beschichtet. Die durch diese

Quervernetzung entstehenden Neo-Epitope der Transglutaminase imitieren das physiologische tTg-Epitop.

Mit den AESKULISA® tTg-Assays steht damit eine völlig neue Test-Generation zur Verfügung; durch die Detektion von Neo-Epitopen von tTg konnte die Sensitivität gegenüber herkömmlichen tTg-Testen und auch der Endomysium-Immunfluoreszenz deutlich gesteigert werden. Gleichzeitig sind die Tests nach wie vor hochspezifisch und es treten auch keine Kreuzreaktionen zu Gliadin auf.

Der AESKULISA® tTg IgA Test der neuen Generation erreicht eine höhere Sensitivität als herkömmliche tTg Tests bei einer Spezifität von 100%.

Obwohl dem Nachweis von IgA tTg Antikörpern in der Zöliakie sicher die größte Bedeutung zukommt, ist der AESKULISA® tTg IgG unverzichtbar, um auch Fälle mit IgA Defizienz, die bei Zöliakie gehäuft auftritt, zu erfassen.

Während der Entwicklung der tTg Tests der Neuen Generation wurden Zöliakie Patienten (Diagnose durch Biopsie bestätigt) und Kontrollen auf das Vorhandensein von IgA und IgG anti-Endomysium (IFT) und anti-tTg Antikörpern getestet. Mit dem AESKULISA® tTg ELISA wurde für IgG eine deutlich höhere Sensitivität als im Vergleich zur Endomysium IFT und dem ELISA eines anderen Herstellers gefunden. Dies unterstreicht die Bedeutung des Nachweises von IgG tTg für alle Patienten, nicht nur solchen mit einer IgA-Defizienz.

Mit dem neuen AESKULISA® CeliCheck, der den quantitativen Gesamtnachweis von IgA und IgG tTg Antikörpern erlaubt, steht ein idealer Screening-Test für Risikogruppen und die Überwachung von Zöliakie-Patienten zur Verfügung.

Literatur:

1. Investigation of the putative immunodominant T cell epitopes in Coeliac disease. Ellis HJ et al. Gut 2003; 52:212-217
2. Gliadin peptide specific intestinal T cells in coeliac disease. Lundin KEA et al. Gut 2003; 52:162
3. Deamidation and cross-linking of gliadin peptides by transglutaminases and the relation to celiac disease. Skovbjerg H et al. Biochim. Biophys. Acta. 2004; 220-230
4. Coeliac disease – a meeting point for genetics, immunology, and protein chemistry. Mowat AM et al. Lancet 2003; 361: 1290-1292
5. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. Shan L et al. Science 2002; 297: 2275-2279
6. Pathomechanisms in celiac disease. Dietrich et al. Int. Arch. Allergy Immunol 2003; 132: 98-108
7. The pathogenesis of coeliac disease. Dewar et al. Int.J.Biochem.Cell Biol. 2004; 36: 17-24
8. Gliadin and tissue transglutaminase complexes in normal and coeliac duodenal mucosa. Cicciocioppo et al. Clin Exp Immunol 2003; 134: 516-524

## Osteoporose und Zöliakie



„Unsere Ergebnisse legen nahe, dass rund 3-4 % aller Osteoporosefälle auf eine vorliegende Zöliakie zurückzuführen sind, die die Aufnahme von Calcium und Vitamin D einschränkt“, so Stenson, der als Arzt am Barnes-Jewish Hospital der Washington University arbeitet.

Durch die Gluten-freie Diät konnte bei den unter Zöliakie leidenden Osteoporosepatienten im Laufe eines Jahres nicht nur die gastrointestinalen Symptome, sondern auch die Knochendichte erheblich verbessert werden. Der positive Effekt auf die Knochendichte war sogar deutlich stärker als bei einer vergleichbaren Standardtherapie zur Behandlung der Osteoporose.

Stenson, der auch als Professor an der Washington University unterrichtet, und seine Kollegen ziehen aus ihren Untersuchungen einen eindeutigen Schluss: Die Inzidenz der Zöliakie bei Osteoporosepatienten rechtfertigt in jedem Fall ein Screening aller Osteoporosepatienten auf diese weit verbreitete Autoimmunerkrankung.

Ob darüber hinaus auch weiter gefasste Risikogruppen getestet werden sollten, ist vor allem auch eine Frage des Geldes. Vorausgesetzt, die Knochendichte ist im Alter von 18 Jahren am höchsten, so mag es klug erscheinen, alle Individuen mit hohem Osteoporose-Risiko – also alle jungen Frauen weißer Hautfarbe – auf Zöliakie zu testen, so Alan L. Buchman, M.D., M.P.H., von der Feinberg School of Medicine an der Northwestern University in Chicago in seinem Kommentar zu Stensons Studie.

Betrachtet man jedoch die Kosten, die ein derart umfangreiches Screening verursachen würde und setzt es in Relation zu den dadurch tatsächlich entdeckten Fällen und vermiedenen Krankheitsfolgen, so drängt sich die Frage nach der Wirtschaftlichkeit auf. Die Vermeidung eines Knochenbruchs bei einem Zöliakie-Patienten mit Osteoporose würde nach Rechnung von Buchman rund 43.000 Dollar kosten.

Gefragt sind deshalb in jedem Fall wirklich effiziente serologische Screening-Technologien, die eine höchst sensitive, zuverlässige und, z.B. über die Automation, auch wirtschaftliche Diagnose der Zöliakie erlauben.

Literatur:

Stenson WF, Newberry R, Lorenz R, Baldus C, Civitelli R. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. Archives of Internal Medicine; vol. 165, pp. 393-399, Feb. 28, 2005.

Osteoporose, eine Skeletterkrankung, die durch erniedrigte Knochenmasse und Zerstörung der Mikroarchitektur des Knochengewebes zu einem erhöhten Knochenbruch-Risiko führt, kann durch eine lang andauernde mangelnde Aufnahme wichtiger Mineralien und Vitamine bei einer nicht behandelten Zöliakie verursacht werden.

Rechtfertigt der Zusammenhang zwischen Osteoporose und Zöliakie aber Osteoporose-Patienten prinzipiell auf Zöliakie zu testen? Mit dieser Frage beschäftigt sich eine aktuelle Studie, durchgeführt an der Washington University School of Medicine in St. Louis.

Das Wissenschaftlerteam um William F. Stenson M.D. zeigt, dass Osteoporose-Patienten deutlich häufiger als andere unter Zöliakie leiden und empfiehlt dringend, Osteoporosepatienten mittels geeigneter serologischer Tests einem Screening auf Zöliakie zu unterziehen, da eine Diät zur Behandlung der Zöliakie bei den betroffenen Patienten auch die Knochendichte erheblich verbessern kann.

Untersucht wurden im Rahmen der Studie mehr als 800 Personen, 266 mit und 547 ohne Osteoporose wurden im Rahmen der Studie zunächst einem serologischen Screening auf Zöliakie unterzogen. Eine positive Diagnose der Zöliakie wurde durch endoskopische Biopsien überprüft. Alle Betroffenen, bei denen die Biopsie die Diagnose der Zöliakie bestätigte, unterzogen sich einer Gluten-freien Diät. Die Entwicklung ihrer Knochendichte wurde verfolgt.

Zwölf der 266 Probanden mit Osteoporose und sechs derer ohne Osteoporose wurden im serologischen Screening als positiv getestet, die Biopsie bestätigte diese Diagnose bei 9 Osteoporosepatienten aber nur bei einem Gesunden.

Betrachtet man die Prozentzahlen, so wird die Relation deutlicher: 3,4% der Osteoporosepatienten aber nur 0,2 % der Gesunden zeigten in serologischen Tests auf Zöliakie positive Ergebnisse.

## NIH veröffentlicht Empfehlungen zur Diagnose der Zöliakie

Zwei parallele Entwicklungen veranlassten das amerikanische National Institute of Health (NIH) im Sommer 2004 eine „Consensus Development Conference“ zum Thema Zöliakie einzuberufen:

- Zum einen zeigten vermehrt Studien, vor allem aus Europa aber auch aus den USA, dass die Prävalenz der Zöliakie generell deutlich höher anzusetzen ist als ursprünglich angenommen. Hochgerechnet könnten in den USA bis zu 3 Millionen Menschen, sprich 1 % der Bevölkerung, betroffen sein.
- Die Identifizierung neuer Autoantikörper im Zusammenhang mit der Zöliakie hat die Entwicklung neuartiger serologischer Tests möglich gemacht, die dank ihrer Sensitivität auch zahlreiche Betroffene ohne die typischen Symptome einer Zöliakie identifizieren können.

Ziel der NIH Consensus Development Conference war es, das Bewusstsein für die Bedeutung der Zöliakie zu stärken und gleichzeitig einen Handlungsleitfaden zu entwickeln, der die Diagnose und das Management dieser Autoimmunerkrankung verbessern soll.

Zweieinhalb Tage drehten sich die Diskussionen der Fachleute aus Wissenschaft, Klinik und öffentlichem Gesundheitswesen um die folgenden Fragen:

- Wie kann die Zöliakie sicher diagnostiziert werden?
- Wie ist die tatsächliche Prävalenz der Zöliakie?
- Welche klinischen Manifestationen und Spätfolgen zeigt die Erkrankung?
- Wer sollte auf Zöliakie getestet werden?
- Wie sieht das ideale Management der Zöliakie aus?
- Welche Empfehlungen für zukünftige Forschungsvorhaben können gegeben werden?

Die Ergebnisse der Konferenz, festgehalten im NIH Consensus Development Conference Statement, geben eindeutige Hinweise für die Diagnose der Zöliakie.

Für die Diagnose der Zöliakie schlägt das Statement einen serologischen Test vor, der, wenn positiv, durch eine Dünndarm-Biopsie bestätigt wird. Nach Aussage der NIH Consensus Development Conference stellen IgA-tTg ELISA-Tests und IgA EMA Immunfluoreszenz-Tests aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität die besten Testsysteme dar.

Getestet werden sollten aufgrund des hohen Anteils atypischer bzw. stummer Verläufe verschiedenste Patientengruppen, die entweder mögliche atypische Symptome zeigen oder zu bestimmten Risikogruppen gehören. Nur ein Screening der Gesamtbevölkerung lehnt das Statement zur Zeit noch aufgrund der dafür noch unzureichenden Datenlage ab.

Zukünftige Forschungsprojekte sollten, so die Konferenz, z.B. untersuchen, welche Faktoren die Zöliakie bei einer bestehenden genetischen Prädisposition auslösen, welche Zusammenhänge zwischen der Zöliakie und anderen Autoimmunerkrankungen oder neurologischen Erkrankungen bestehen, oder die Möglichkeiten und Konsequenzen eines Screenings der Gesamtbevölkerung weiter ausleuchten. Die Teilnehmer der Konferenz wünschen sich darüber hinaus die Entwicklung eines serologischen Tests, der nicht-invasiv die aktuelle Krankheitsaktivität der Zöliakie quantifizieren kann.

*Das komplette "NIH CONSENSUS DEVELOPEMENT CONFERENCE STATEMENT"*

*ist als Download im PDF-Format auf der AESKU.Homepage unter [www.aesku.com/diagnostics/english/support/](http://www.aesku.com/diagnostics/english/support/) verfügbar.*

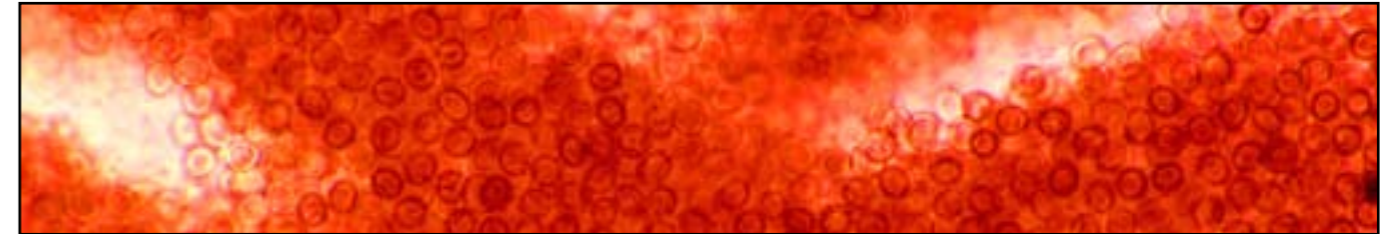


**ENTDECKEN SIE NEUE  
MÖGLICHKEITEN  
MEDICA 2005**

**AESKU.DIAGNOSTICS Halle 3, Stand H34**

## Perniziöse Anämie

### Neue Tests zur Bestimmung von Antikörpern gegen Parietalzellen und Intrinsic Factor



Perniziöse Anämie, auch als Biermer Anämie bezeichnet, ist das Endstadium einer autoimmunen Gastritis (Typ A Gastritis) die durch die Zerstörung der Magenschleimhaut gekennzeichnet ist. Das typische klinische Bild zeigt eine Atrophie der Mucosa, einen selektiven Verlust der Parietal-Zellen und der Hauptzellen und eine Lymphozyten-Infiltration der Submucosa.

10-15% aller Patienten mit autoimmuner Gastritis entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine perniziöse Anämie.

Die perniziöse Anämie ist die häufigste Ursache einer Vitamin B12-Defizienz in der westlichen Bevölkerung. Sie wird durch einen Mangel an Intrinsic Factor, einem Glykoprotein, das zur Absorption von Vitamin B12 aus dem Gastrointestinaltrakt benötigt wird, verursacht. Intrinsic Factor wird von den Parietalzellen der Magenschleimhaut gebildet. Vitamin B12 spielt eine wichtige Rolle in der Blutbildung, ein Mangel führt zu einer Anämie.

Diese Erkrankung kann in allen ethnischen Gruppen auftreten, ist aber am häufigsten in der skandinavischen und nordeuropäischen Bevölkerung anzutreffen. Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer.

Perniziöse Anämie tritt meist nicht vor dem 30. Lebensjahr auf, das Durchschnittsalter bei der Diagnose ist 60.

Tatsächlich konnte kürzlich gezeigt werden, dass bis zu 2% der Bevölkerung über 60 Jahre an perniziöser Anämie leiden.

### AESKULISA®: maximale Sensitivität und Spezifität bei minimalem Aufwand

Das Ziel der Autoantikörper bei perniziöser Anämie sind die Parietalzellen, speziell das H<sup>+</sup> transportierende Enzym H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase, das für die Säuerung des Magenlumens verantwortlich ist und das von den Parietalzellen gebildete

Glykoprotein Intrinsic Factor.

Anti-Parietalzell-Antikörper können prinzipiell mittels indirektem Immunfluoreszenz- oder ELISA-Test nachgewiesen werden.

In der Anwendung bieten ELISA-Tests viele Vorteile: ihre einfache Anwendung, die objektive Auswertbarkeit und die Möglichkeit der Automatisierung sorgen für mehr Anwenderfreundlichkeit und Wirtschaftlichkeit.

AESKU.DIAGNOSTICS hat deshalb zwei ELISA-Tests entwickelt, die eine maximale Sensitivität und Spezifität in der Diagnose der Perniziösen Anämie bieten:

- **7511 AESKULISA® Parietalzellen**  
ELISA zum quantitativen und qualitativen Nachweis von IgG Autoantikörpern gegen Parietalzellen in humanem Serum.  
Beschichtetes Antigen: Native H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase aus Parietalzellen
- **7512 AESKULISA® Intrinsic Factor**  
ELISA zum quantitativen und qualitativen Nachweis von IgG Autoantikörpern gegen Intrinsic Factor in humanem Serum.  
Beschichtetes Antigen: Humaner rekombinanter Intrinsic Factor

Antikörper gegen Parietalzellen zeigen eine Sensitivität von 80-90%, werden aber auch in bis zu 5% der Normalbevölkerung nachgewiesen.

Antikörper gegen Intrinsic Factor zeigen eine Sensitivität von 50-70% und eine Spezifität von 100% in einer Population gesunder Blutspender.

Die AESKULISA® Parietalzellen und Intrinsic Factor Tests bieten damit ein wertvolles Werkzeug, um die Perniziöse Anämie von anderen Ursachen eines Vitamin B12-Mangels abzugrenzen.

Beide Tests teilen selbstverständlich alle Vorteile, die die AESKULISA® Produktlinie als idealen Partner für die Automation etabliert haben: identische Protokolle, gebrauchsfertige Reagenzien und kurze Inkubationszeiten.

## Ganz persönlich

### 1. Internationales AESKU-Distributoren-Meeting in Wendelsheim



Ganz persönlich konnten sich die Teilnehmer des 1. Internationalen AESKU-Distributoren-Treffens in Wendelsheim kennen lernen und sich untereinander und mit dem Team in Wendelsheim austauschen.

Wichtigstes Ziel von AESKU.DIAGNOSTICS ist die Vernetzung von Forschung, Entwicklung und täglicher Praxis in der Labordiagnostik. Anwender im Labor sollen mit AESKU-Produkten die Möglichkeit erhalten, in der Autoimmundiagnostik zeitnah von aktuellen Forschungsergebnissen zu profitieren. Aber auch in der umgekehrten Richtung müssen die Informationen fließen, damit AESKU den Anforderungen aus der Praxis in der Produktentwicklung Rechnung tragen kann.

Eigene Produktspezialisten im Außendienst und ein ausgedehntes Netz spezialisierter Distributoren bilden die für den Informationsaustausch unverzichtbare Schnittstelle zwischen dem Unternehmen in Wendelsheim und den Anwendern in aller Welt.

Auch wenn moderne Kommunikationsmittel die Welt heute deutlich kleiner werden lassen und der internationale Informationsaustausch leicht über Telefon und E-Mail möglich ist – der persönliche Austausch ist nach wie vor unverzichtbar. Am 11. und 12. April 2005 fand deshalb in Wendelsheim das erste Internationale AESKU-Distributoren-Treffen mit 22 Teilnehmern aus 14 verschiedenen Ländern, vor allem aus europäischen Ländern wie Griechenland, Italien, Großbritannien und Frankreich, aber auch mit weiteren Anreisen aus den USA und Venezuela, statt.

Ein ausführliches Produktraining, durchgeführt von Vertriebs- und Forschungsmitarbeitern aus dem Hause AESKU, versorgte die Teilnehmer mit einer Vielzahl aktueller Informationen.

Neue Mitglieder im Kreis der Distributoren profitierten vor allen Dingen von der umfassenden Einführung in die einzigartige

AESKU Produktpalette sowie in die Firmen- und Produktphilosophie. Langjährige Distributoren nahmen viele Neuigkeiten aus dem Hause AESKU und zu neuen Produktentwicklungen mit nach Hause.

Gleichzeitig bot die Veranstaltung auch Raum für ein gegenseitiges Kennenlernen, für den Erfahrungsaustausch und für die intensive Diskussion aktueller Marktentwicklungen und Kundenbedürfnisse.

Das Thema „Testen“ stand übrigens nicht nur während der Veranstaltung, sondern auch am ersten Abend im Mittelpunkt – allerdings mit „Proben“ ganz anderer Art.

Eine Weinprobe mit verschiedenen Weinen aus Rheinhessen konnte offensichtlich einige Vorurteile gegenüber deutschem Wein entkräften. Sogar die Gäste aus Frankreich waren von der Qualität der Weine positiv überrascht.

Im Alltag ausgewiesene Produkt- und Anwendungsspezialisten auf dem Gebiet der Autoimmundiagnostik, schlummern im Kreis der AESKU-Distributoren offensichtlich noch ganz andere Begabungen. Seinen Abschluss fand das Treffen mit einer Schifffahrt auf dem Rhein. Das Highlight dieses Abends, eine Karaoke-Show, brachte bisher noch unentdeckte Talente ans Licht. Es ist nicht auszuschließen, dass man in Zukunft einige der Teilnehmer auf der Showbühne wiederfinden wird.

AESKU möchte sich an dieser Stelle nochmals herzlich bei allen Teilnehmern für ihr Kommen und ihre engagierte Mitarbeit bedanken. Das nächste Distributoren-Treffen ist für den April 2006 schon fest eingeplant.

## AESKU.Seven-Up: Wenn in der Autoimmundiagnostik jede Minute zählt

Bei der Diagnose lebensbedrohlicher Autoimmunerkrankungen, wie des Goodpasture-Syndroms, das zu massiven Lungenblutungen und einer schnell fortschreitenden Glomerulonephritis führen kann, zählt jede Minute. Nur eine schnellstmögliche Diagnose und Therapie kann die Prognose für den Patienten verbessern. Entsprechende Laborergebnisse müssen deshalb auch außerhalb der normalen Routine, sogar im nächtlichen Notdienst, sofort zur Verfügung gestellt werden.

Ein neues Testsystem bringt jetzt entscheidende Zeitvorteile für Patienten, behandelnde Ärzte und Beschäftigte im Labor. Musste man bisher selbst bei vollautomatisierten Testverfahren für die Autoimmundiagnostik noch mindestens eine bis zu zweieinhalb Stunden auf die Ergebnisse warten, so stehen die lebenswichtigen Daten jetzt schon nach nur 21 Minuten zur Verfügung.



Entwickelt wurde AESKU.Seven-Up, benannt nach dem zeitsparenden 3x7-Minuten Protokoll, von AESKU.DIAGNOSTICS, dem Hersteller des größten Produktportfolios von ELISA-Testen für die Autoimmundiagnostik, gemeinsam mit DIESSE Diagnostica Senese SpA, dem italienischen Hersteller des Laborautomaten Chorus, der auch als Plattform dient.

Nur 3-mal 7 Minuten braucht AESKU.Seven-Up für den gesamten Testlauf. Trotz seiner Schnelligkeit liefert das System nicht nur qualitative sondern auch quantitative Aussagen.

Zahlreiche Produkte aus dem breiten AESKULISA®-Produktportfolio aus den Gebieten Rheumatologie, Schilddrüse,

Vaskulitis, Thrombose, Hepatologie und Gastroenterologie wurden bereits an die neue Plattform angepasst. Unbedingten Vorrang hatten dabei die besonders zeitkritischen Parameter anti-GBM-Antikörper (Antibasalmembran-Antikörper) für die Diagnose einer rapide voranschreitenden Glomerulonephritis bzw. des Goodpasturesyndroms und anti-PR3 Antikörper (Proteinase 3) zur sicheren Diagnose der Wegener'schen Granulomatose, da hier eine schnelle Diagnose lebenswichtig ist.

Mit AESKU.Seven-Up können jetzt auch anti-Phospholipid-Antikörper gegen Cardiolipin und  $\beta_2$ -Glykoprotein I schnell und vollautomatisiert getestet werden – wichtig für die schnelle Diagnose bei Verdacht auf APS, bei jungen Schlaganfallpatienten oder ungewöhnlichen Thromboseereignissen.

### Schnell, zuverlässig und variabel

Mit den einzeln einsetzbaren Teststreifen können verschiedene Parameter parallel laufen. Bis zu 30 unterschiedliche Tests können individuell zusammengestellt werden. Durch die geringen Kosten der Teststreifen macht es wirtschaftlich sogar Sinn, Serien einzelner Patienten sofort zu testen.

Alle Vorteile der Automation werden ausgeschöpft: Der Anwender muss nur noch die Probe zugeben und das Programm starten, der Test läuft vollautomatisch.

Sogar das Fahren einer Standardreihe entfällt, da der Barcode des entsprechenden Test-Streifens nicht nur die Charge und das Verfallsdatum definiert, sondern auch eine 5-Punkt-Standardreihe beinhaltet.

Im Arbeitsalltag im Labor muss Software leicht verständlich und einfach zu bedienen sein – gerade wenn Zeitdruck herrscht. AESKU.Seven-Up bietet dem Anwender eine klar aufgebaute Nutzerführung.



Spezielle Sicherheitsschritte garantieren reproduzierbare Ergebnisse: Mit AESKU.Seven-Up laufen die Tests unabhängig von der Raumtemperatur bei 38,5°C. Das Ergebnis wird damit um ein Vielfaches sicherer und genauer, gerade bei Daten, die im Grenzbereich des Cut-Off liegen, ist dies von großer Bedeutung. Neben der Analyse von Akutparametern bietet AESKU.Seven-Up für das Labor auch im Routinebetrieb eine wirtschaftliche Möglichkeit, Autoimmunerkrankungen sofort automatisiert zu testen. Auch kleinere Labore mit geringem Probenaufkommen können so in der Autoimmun-diagnostik von den Sicherheits- und Wirtschaftlichkeitsreserven der Automation profitieren.

Vorteile
Serumproben können sofort getestet werden
Bis zu 30 Parameter parallel in kürzester Zeit
7+7+7 Minuten Inkubationszeit
Quantitative und qualitative Auswertung
Vollautomatisiertes System
Bedienerfreundliche Software
Transfer der Ergebnisse an EXCEL
Konstante Inkubationstemperatur

Parameter
Die ersten Parameter:
GBM
MPO
PR3
Cardiolipin IgG
Cardiolipin IgM
β <sub>2</sub> -GPI
dsDNA
Rheumafaktor IgM
a-TG
a-TPO

Einzigtige Eigenschaften bringen Vorteile für Patienten, Ärzte und Beschäftigte im Labor.

Zahlreiche Produkte aus dem breiten AESKULISA®-Produktportfolio wurden bereits an das neue Testsystem angepasst.

Mehr Informationen dazu unter: [www.aesku.com](http://www.aesku.com)

## Früh übt sich ...



So wie der Industriestandort Deutschland hängt auch AESKU als forschungsorientiertes Unternehmen sehr stark von Menschen, ihrer Qualifikation und Begeisterung ab. AESKU engagiert sich daher nicht nur für die interdisziplinäre Erforschung der Autoimmunität, sondern auch dafür, junge Menschen für Forschung und Entwicklung zu begeistern.

Im Rahmen der Aktion „Wissenschaft in die Schulen! (WIS)“ bietet AESKU dem Biologie-Leistungskurs L12 des Stefan-George-Gymnasiums in Bingen die Möglichkeit, im Unterricht den Bezug zum aktuellen Forschungsgeschehen zu vertiefen.

WIS ist eine Initiative von *Spektrum der Wissenschaft* mit den Schirmherren Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie e.V. und Max-Planck-Institut für Astronomie. WIS will Schüler nicht nur mit aktuellem Fachwissen versorgen, sondern auch Brücken zwischen Unternehmen und Schulen schlagen helfen.

Mit dem Brückenbau zwischen Unternehmen und jungen Forschertalenten setzt AESKU allerdings noch viel früher ein: Nachdem der Kindergarten in Wendelsheim bereits im vergangenen Jahr eine komplette Computerausstattung bekam, konnten sich die älteren Kinder jetzt vor Ort ein Bild davon machen, wie ein forschungsorientiertes Unternehmen arbeitet. Ein aufregender Tag mit spannenden Einsichten für beide Seiten – oder wussten Sie schon, dass eine Zentrifuge so schnell läuft wie der Ferrari-Motor bei der Formel 1?

## Zum Abschluss ein Rückblick



Am 1. Januar 2000 begann nicht nur ein neues Jahrtausend, gleichzeitig fiel der Startschuss für ein neues Unternehmen: AESKU.DIAGNOSTICS, gegründet seinerzeit noch unter dem Namen Aesku.lab Diagnostika. Nur ein viertel Jahr später, am 1. April 2000, fand das junge Unternehmen mit dem Umzug in das Biotechnologiezentrum Mikroforum in Wendelsheim den richtigen Rahmen für seine vielfältigen Aktivitäten auf dem Gebiet der Forschung, Produktentwicklung und Produktion.

### 5 Jahre Aesku

Auf der Basis intensiver Forschung und Entwicklung ist es gelungen, das weltweit größte Produktportfolio für die Diagnose von Autoimmunerkrankungen zu entwickeln. In 42 Ländern weltweit wird AESKU.DIAGNOSTICS heute durch ein Netzwerk von insgesamt 49 ausgewählten, qualifizierten Distributoren vertreten.

Im Jahr 2003 wurde in den USA eine eigene Vertriebsorganisation mit Sitz in Miami, Florida, erfolgreich etabliert, die AESKU.INC. Weit über 100 Großlabore weltweit vertrauen auf AESKU-Produkte. Exklusive Vertriebspartnerschaften sind geschlossen worden.

### Das was zählt!

Doch Zahlen, Daten und Fakten sind nicht alles, was zählt! Zahlreiche neue Arbeitsplätze sind in den letzten 5 Jahren in Wendelsheim entstanden.

Innovative Tests und Technologieplattformen wie AESKU.Seven-Up schaffen völlig neue diagnostische Möglichkeiten – zum Vorteil von Patienten und behandelnden Ärzten.

Alternative Techniken, die sicherer, einfacher, schneller und vor allem effizienter als die bisher verwendeten sind, unterstützen den Anwender im Labor.

Spannende Forschungskooperationen eröffnen neue Einblicke in die Diagnose und Therapie von Autoimmunerkrankungen. Das AESKU.INSTITUTE, gegründet 2003, bietet dafür den richtigen Rahmen dafür.

Mit Unterstützung von AESKU entstand 2003 an der Universität Tel Aviv in Israel der erste Lehrstuhl für Autoimmunerkrankungen weltweit. Seit 2004 fördert der von AESKU gestiftete AESKU.AWARD herausragende Leistungen auf dem Gebiet der Autoimmunität und stärkt so das Bewusstsein für die Bedeutung dieses Forschungsgebietes.

Wir hoffen, wir haben die Erforschung, die Diagnose und Prognose von Autoimmunerkrankungen in den letzten Jahren ein wenig vorangebracht. Wir danken unseren Kunden, Geschäfts- und Forschungspartnern und Freunden, die uns auf diesem Weg begleitet haben.

5 Jahre AESKU – ein Grund, kurz zurückzublicken, aber kein Grund sich zurückzulehnen. Neue spannende Forschungs- und Entwicklungsprojekte warten ...

Ihr AESKU-Team

AESKU.SCIENCE - IMPRESSUM		
Redaktion/Koordination	HERAUSGEBER	DRUCK
Dr. Christine von Landenberg landenberg@aesku.com	AESKU Mikroforum Ring 2 D-55234 Wendelsheim Germany	Raabdruck Lindemann Planiger Str. 91 55543 Bad Kreuznach Tel. +49 (671) 898030
Brigitte Pfeiff b.pfeiff@web.de	Tel. +49 (6734) 9627-0 Fax +49 (6734) 9627-27	www.raabdrucklindemann.de
Design, Konzept und Layout Agonist media: agency for advertisement www.agonist.com	www.aesku.com	
Diese Publikation darf ohne die schriftliche Zustimmung der Herausgeber weder in Teilen noch als Ganzes vervielfältigt oder weitergegeben werden. Ansichten und Aussagen in Artikeln, die von Gastautoren beigetragen werden, sind die der Autoren und stimmen nicht notwendigerweise mit denen der Herausgeber überein.		

AESKU.DIAGNOSTICS  
Mikroforum Ring 2  
D-55234 Wendelsheim  
phone +49 (6734) 96 27-0  
fax +49 (6734) 96 27-27

[www.aesku.com](http://www.aesku.com)  
[info@aesku.com](mailto:info@aesku.com)