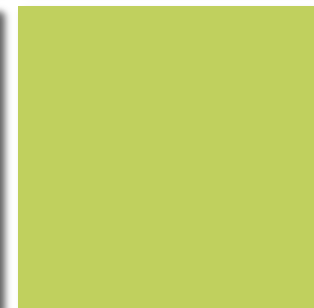
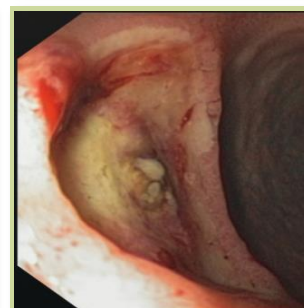
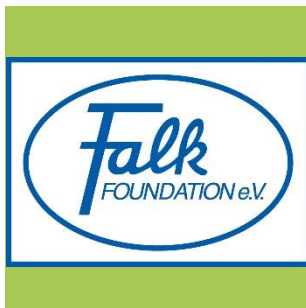
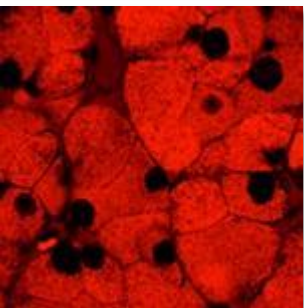
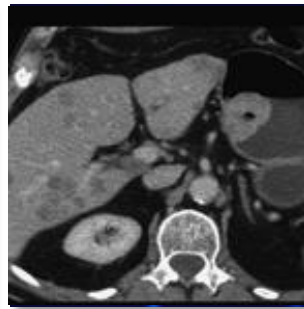


MUNICH MASTERCLASS OF GASTROENTEROLOGY

Zöliakie – Klinik, Endoskopie, Therapie inkl. refraktäre Zöliakie

HELGA TÖRÖK



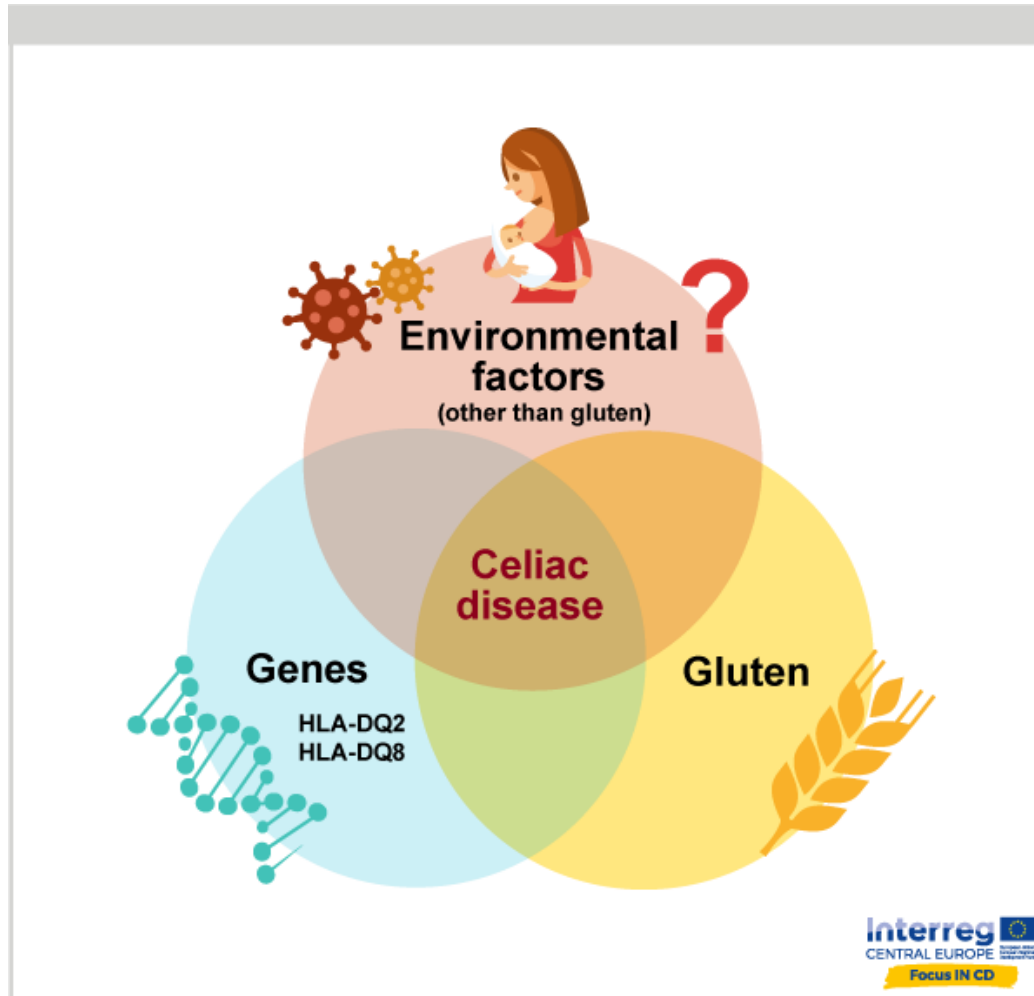
Zöliakie= ein chronische, Multiorgan- Autoimmunerkrankung welche (hauptsächlich) den Dünndarm betrifft und durch Einnahme von Gluten in genetisch prädisponierten Individuen ausgelöst wird.

Überblick

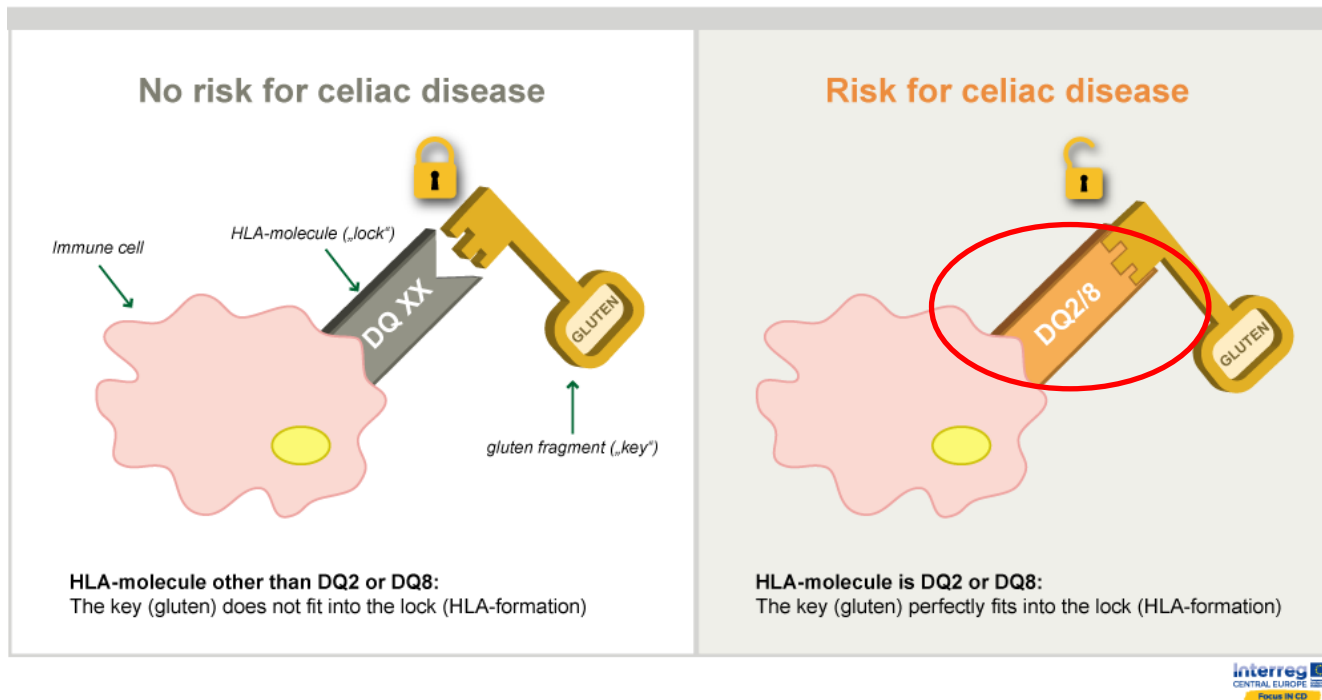
- 1. Einleitung/Pathogenese
- 2. Wer soll getestet werden? Klinik
- 3. Was soll getestet werden? Diagnostik inkl. Endoskopie
- 4. Therapie inkl. refraktäre Zöliakie



1. Pathogenese

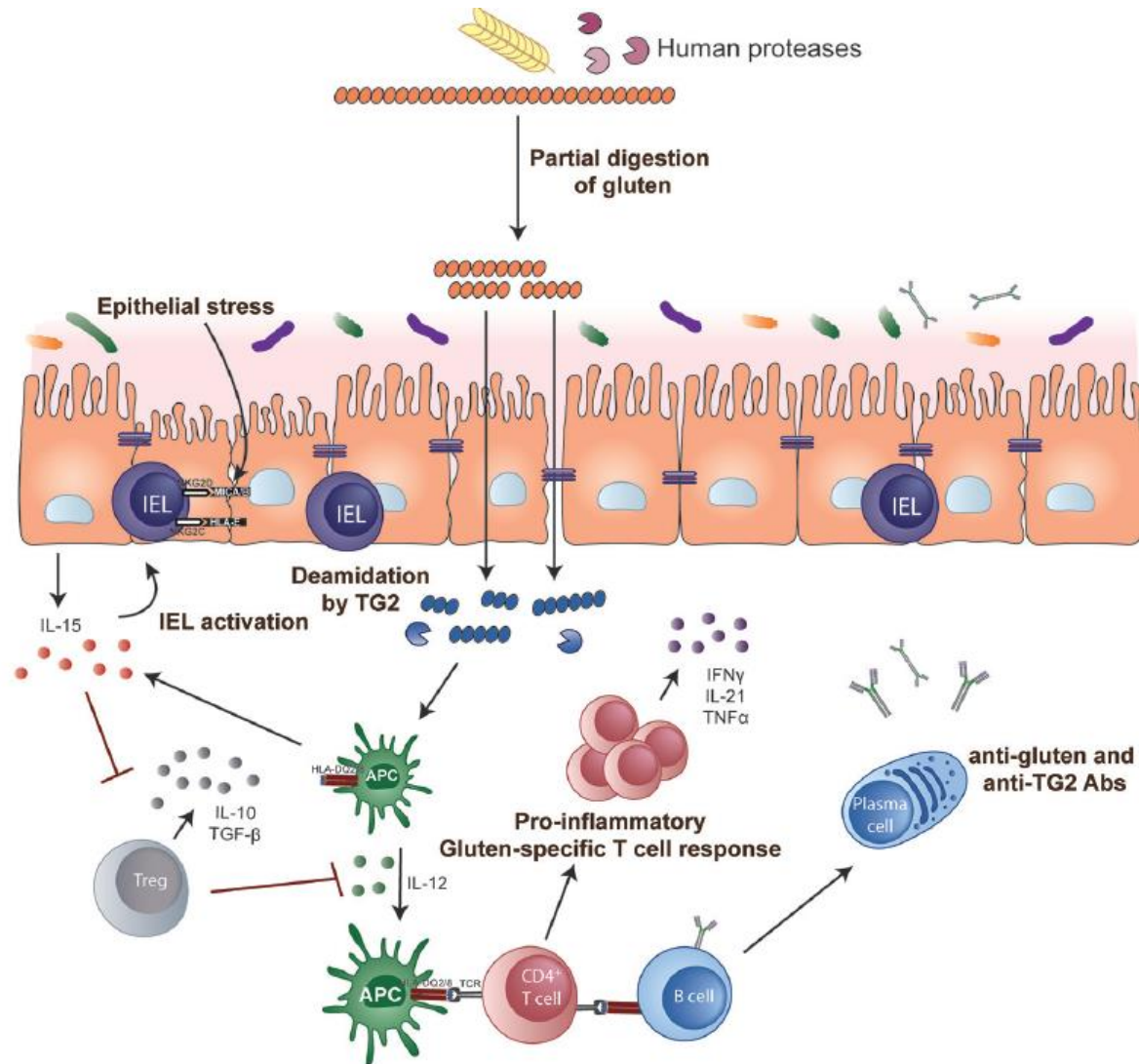


1. HLA-Haplotypen

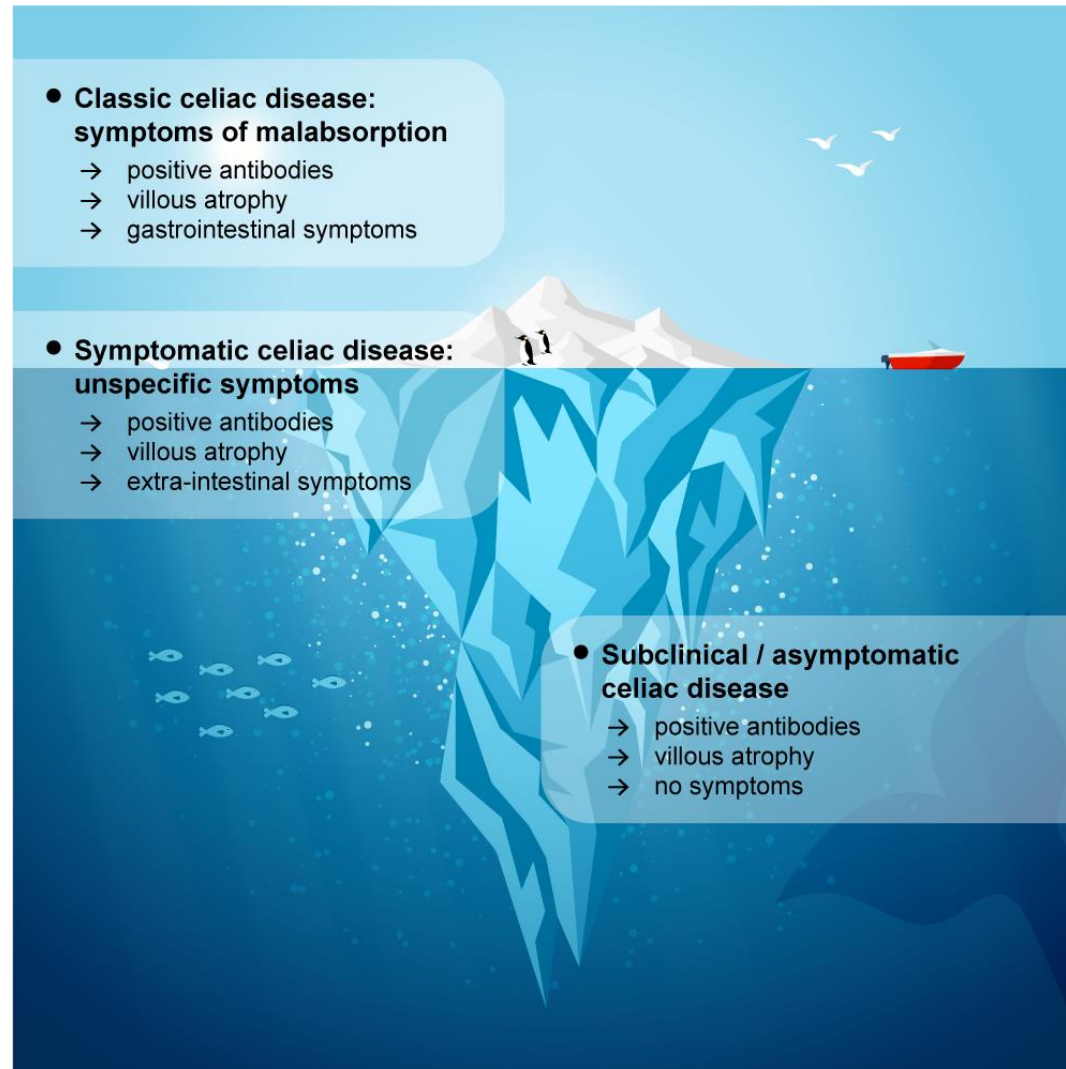


- >99% HLA-DQ2/DQ8 (HLA-DQ2.5 =häufigste)
- HLA-DQ2.5 Homozygote 30 % Erkrankungsrisiko
- HLA- Haplotypen → 35-40 % des genetischen Risikos

1. Pathogenese



2. Der Zöliakie-Iceberg



2. Allg. Zöliakie-Screening?



-Häufigkeit Erwachsene / Kinder (ca. 1 %)

2. Allg. Zöliakie-Screening?

Erhöhte Mortalität bei nicht-diagnostizierter Zöliakie?



- 31.255 Individuen < 50 J = 1,1 % allg. Häufigkeit,
- 8/830 Kinder (=1%)
- keine klassische Beschwerden: Durchfall, Anämie, Frakturen
- signifikant häufiger: Schilddrüsen-Unterfunktion, niedrige Cholesterinwerte, niedriges Ferritin
- keine Assoziation mit dem Gesamtüberleben (*follow-up*: 6,3 J)

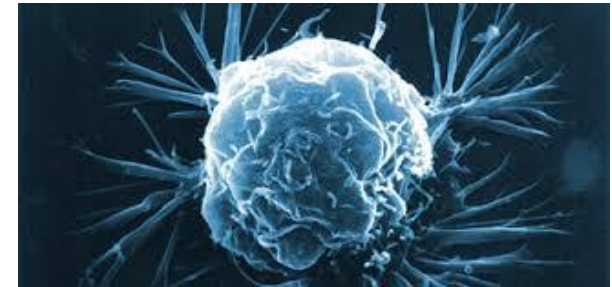
Choung RS et al., *Gastroenterology* 2017; 152: 830-839

- 6032 Individuen > 50 J 1988-1992 (National Health and Nutrition Examination Survey) (*follow-up* 13J)
- Männer mit positiver TG IgA-Serologie mit erhöhter Sterblichkeit (v. a. Lungenerkrankungen)
- Erhöhte Mortalität nicht aufgrund nicht-diagn. Zöliakie

Rubio-Tapia A et al., *BMC Gastroenterol.* 2016; 16: 163

2. Allg. Zöliakie-Screening?

Erhöhte Krebsmorbidity bei nicht-diagnostizierter Zöliakie?



- 6849 Individuen (Finnland, 1978-1980)
- =2,9 % tTG, 1,1 % EMA
- Relatives Risiko für Krebserkrankungen = 0.91 bzw. 0.67 = kein Unterschied (*follow-up*: 20 J)

Lohi S et al., Gut 2009; 58: 643-647

- 7652 Pat. (Schweden) mit *follow-up* Biopsie binnen 5 J nach Diagnose
- 3308 (43%) mit persist. Zottenatrophie
- RR für lymphoproliferative Erkrankung 2.81 (3.78 bei persist. Atrophie i.V. 1.5 ohne Atrophie)

Lebwohl B et al., Ann Intern Med 2013; 159: 169-75

Evidenz noch unzureichend für Screening

US Preventive Services Task Force, JAMA 2017; 317: 1252-1257



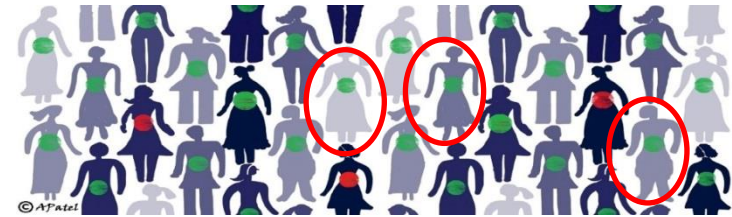
2. Wer sollte getestet werden?

= *active case finding*



2. Active case finding

Asymptomatische Individuen:



Subgroup at increased risk	CeD prevalence	References
Family members of CeD patients		
Monozygotic twin	75 - 80 %	Greco et al. 2001; Nistico et al 2006;
1 st degree relatives (children, siblings, parents)	3 - 15 %	Singh et al. 2015 Vriezinga et al 2014, Lionetti et al 2014
Autoimmune disease		
Type 1 Diabetes	2 – 12 %	Poulain et al. 2007; Hansen et al. 2006; Salardi et al. 2008
Autoimmune thyroid disease	3 %	Valentino et al. 1999;
Autoimmune hepatitis	4 – 6 %	Villalta et al. 2005; Volta et al. 1998
IgA nephropathy	4 %	Collin et al. 2002
Juvenile idiopathic arthritis	2 - 7 %	Leopore et al. 1996; Stagi et al. 2005; Skrabl-Baumgartner et al. 2017
Immunodeficiency		
Selective IgA deficiency	8 -15 %	Meini et al. 1996; Wang et al. 2014
Chromosomal aberrations		
Trisomy 21 (Down syndrome)	5 - 6 %	Bonamico et al. 2001; Wouters et al. 2009; Goldacre et al. 2004;
Turner syndrome	6 - 9 %	Bonamico et al. 2002; Mortensen et al. 2009
Williams Beuren syndrome	2 – 9 %	Giannotti et al. 2001; Stagi et al. 2014

2. Active case finding

Autoimmunerkrankungen
Diabetes mellitus Typ 1 [45, 46]
Hashimoto-Thyreoiditis [47]
Autoimmunhepatitis, PBC [48]
Kollagenosen (Sjögren-Syndrom [49, 50]/systemischer Lupus erythematodes)
Addison-Syndrom [51]
neurologisch-psychiatrische Krankheiten
Migräne* [52, 53]
Epilepsie* [54]
Depression und Angststörungen* [55, 56]
Hauterkrankungen
Dermatitis herpetiformis Duhring [57]
Psoriasis* [58]
genetische Syndrome
Down-Syndrom/Trisomie 21 [59, 60]
Turner-Syndrom/Monosomie X* [61]
weitere Erkrankungen bzw. Symptome oder Symptomkomplexe
Asthma bronchiale [62]
Transaminasenerhöhungen [63 – 65]
selektiver IgA-Mangel [66, 67]
Osteopathie (Osteomalazie, Osteoporose) [68, 69]
mikroskopische Kolitis [70]
Reizdarmsyndrom [71, 72]
lymphoproliferative Erkrankungen* [73 – 76]



2. Active case finding

Symptomatische Individuen:



Signs & symptoms (otherwise unexplained)

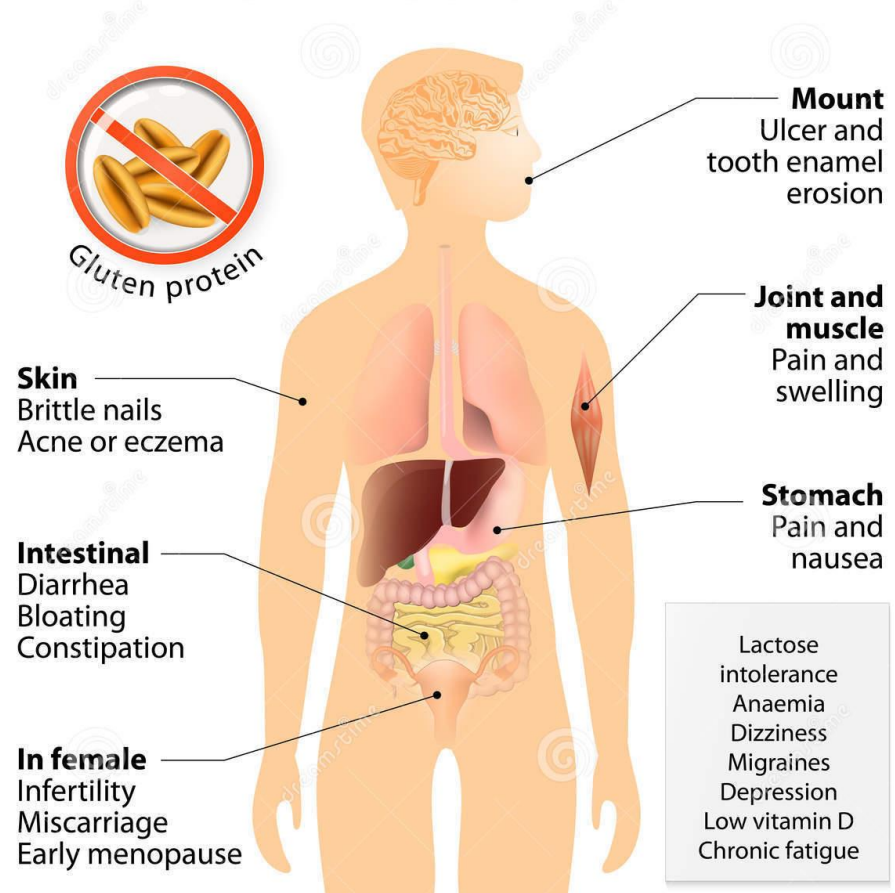
Anorexia
Weight loss*
Distended abdomen* / bloating
Abdominal pain
Nausea, vomiting
Flatulence
Chronic or intermittent diarrhea*
Chronic constipation not responding to usual treatment
Irritable bowel syndrome
Faltering growth, stunting in children/*; short stature in adults
Delayed puberty, amenorrhea
Irritability / Moodiness / Depression
Elevated liver enzymes
Chronic fatigue
Chronic iron-deficiency anemia unresponsive to oral iron
Unexplained iron, vitamin B12 or folate deficiency
Skin rash, particularly if indicating Dermatitis herpetiformis
Recurrent or persistent stomatitis or mouth ulcers
Dental enamel defects
Decreased bone mineralization (osteopenia / osteoporosis) / osteomalacia; repetitive fractures/fracture with inadequate

2. Klinik



> 40% Übergewichtig!

CELIAC DISEASE

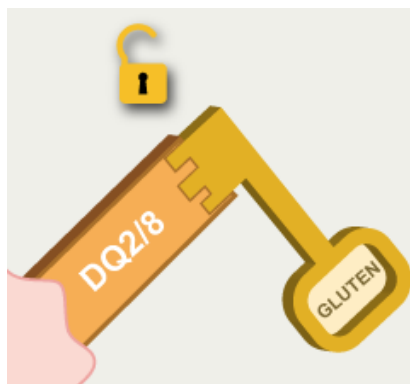
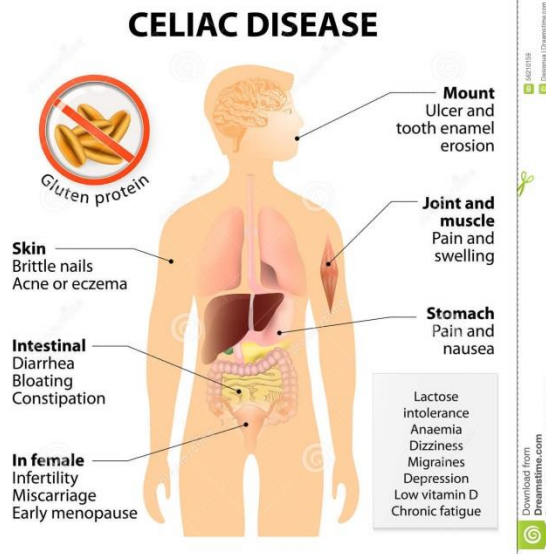


Überblick

- 1. Einleitung/Pathogenese
- 2. Wer soll getestet werden? Klinik
- 3. Was soll getestet werden? Diagnostik inkl. Endoskopie
- 4. Therapie inkl. refraktäre Zöliakie
- 5. Was bringt uns die Zukunft? Neue Therapien



3. Diagnostik



3. Diagnostik



Welche Antikörper sollen getestet werden?

1. TG2-IgA (95% Sensitivität und Spezifität)

→ als **1. empfohlen**

2. EMA-IgA (höhere Spezifität, etwas niedrigere Sensitivität)

→ **empfohlen als 2. bestätigender Ak**

→ **Ausschluss IgA-Defizienz**

3. Diagnostik



Welche Antikörper bei IgA-Defizienz?

- **DGP-IgG (deamidated gliadin peptide)**
- **TG2-IgG**

→ nur bei IgA-Defizienz verwenden

3. Diagnostik



CAVE oder was sollte nicht bei der Diagnose angewendet werden?

- Ak gegen natives Gliadin
- Ak im Speichel oder Stuhl
- Alle Ak unter glutenfreier Diät

3. Diagnostik

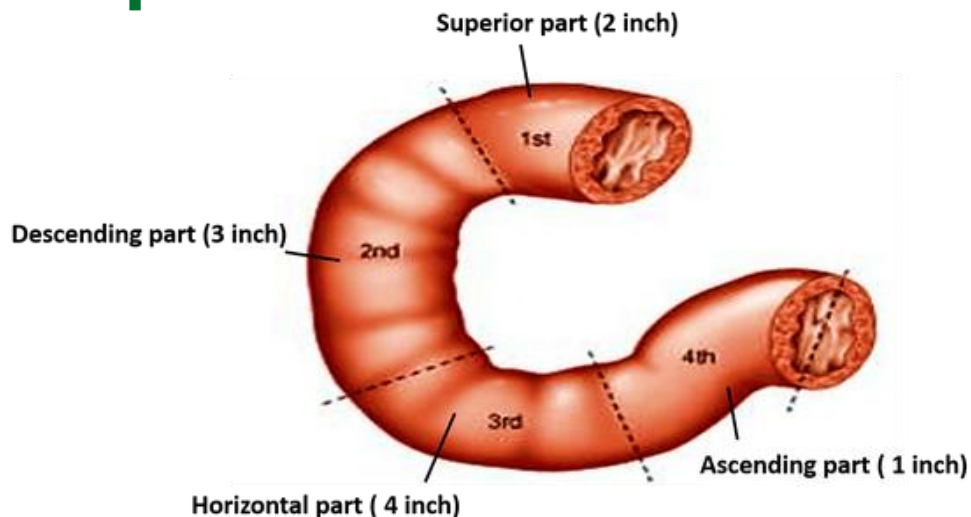
Endoskopische Diagnostik



- ca. 75 % der Zöliakie-Fälle sind nicht diagnostiziert, allgemeine Diagnoseverzögerung ca. 13 J
- die Adhärenz zur Biopsie-Leitlinien liegt bei 40 %
- 12.4 % der neu diagnostizierten Zöliakie-Patienten hatten eine Gastroskopie ohne Duodenalbiopsien in den letzten 5 J vor Diagnose

3. Diagnostik

Wie sollte biopsiert werden?



- **mind. 4 Biopsien**
- **zusätzlich Bulbus-Biopsie?**
- **Einzelbiopsie (nicht 2x!)**

3. Diagnose



+



= CD



3. Diagnostik

Diagnose ohne Endoskopie?

No-biopsy approach to diagnose CeD

To make the diagnosis without biopsy,
ALL of the following criteria must be fulfilled!



1.)

Child or adolescent (<18 years of age)

2.)

Very high TGA-IgA at least 10 times the upper limit of normal (cut off), analyzed with test using a standard curve (proper calibration curve based calculation)

3.)

Auto-antibodies against EMA must be positive in a 2nd blood sample. The second blood sample is important because mixing up blood samples can never be excluded!

4.)

A pediatric gastroenterologist (if not accessible in certain countries a pediatrician with special expertise in celiac disease) **should be involved in reviewing and documenting the test results, explain the no-biopsy approach to parents and patient and inform about the life-long implication of CeD.**

3. Diagnose

Spezielle Konstellationen



1. Positive Serologie bei normaler Histologie

- Histologie erneut beurteilen
- Gluteneinnahme z. Zt. der Biopsie?
- HLA-DQ2/DQ8: wenn positiv = „potenzielle Zöliakie“
- EMA-IgA: wenn beide positiv Zöliakie wahrscheinlicher: re-Biopsie nach 3-6 Mo



3. Diagnose

Spezielle Konstellationen



2. Negative Serologie bei positiver Histologie

- DD Zottenatrophie (nicht-Zöliakie-Enteropathie-NCE):
 - Alle Ak neg.: IgA/IgG-TG2, IgA/IgG-EMA und IgG-DGP
 - + HLADQ2/DQ8
 - + DD NCE
 - + Antwort auf GFD
- = Seronegative Zöliakie (SNCD) (2-15%)

Infections (tropical sprue, *Giardia*, Whipple disease, *Mycobacterium avium* complex, AIDS enteropathy)
Collagenous sprue
Autoimmune enteropathy
CVID
GVHD
IBD (Crohn disease)
Drugs (mycophenolate mofetil, colchicine, olmesartan losartan)
Chemoradiation therapy
Immunomodulatory therapy (anti-CTLA4 antibody)
Eosinophilic gastroenteritis
Bacterial overgrowth
Enteropathy-associated T cell lymphoma (EATL)
Nutritional deficiency
Amyloidosis

3. Diagnose

Spezielle Konstellationen



3. Diagnose bei bereits GFD

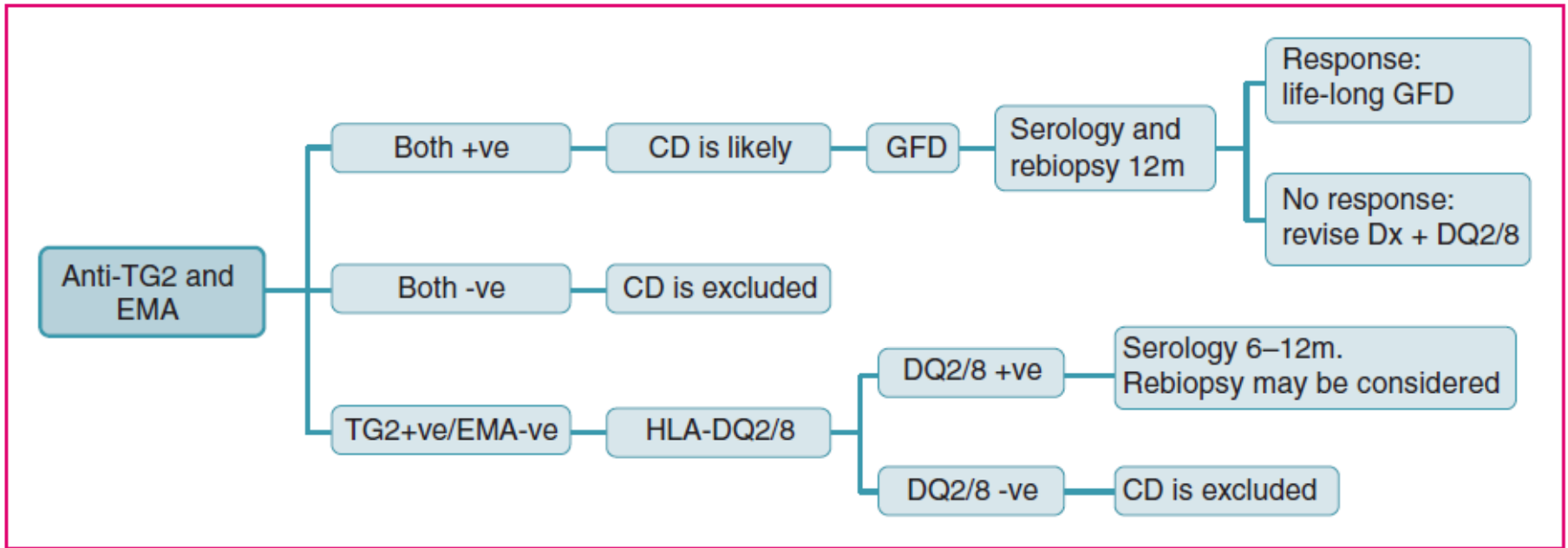
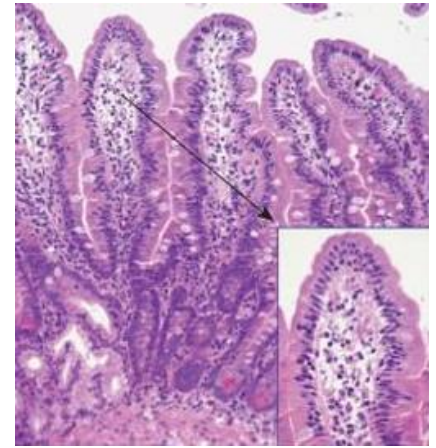
- HLA-DQ2/DQ8 – z. A. bei Negativität
- **Glutenprovokation**
 1. 10g (4 Brotscheiben) für 6-8 Wochen
 2. 2-3g für 2 Wochen (70%)
- Zukunft: FACS von IELs, HLA-DQ-Gluten Tetramere im Blut, transiente Zytokinfreisetzung (IFN-Gamma, IL-2, IL-8 und IL-10) nach nur 3 Tage Glutenprovokation



3. Diagnose

Spezielle Konstellationen

4. Marsh 1 Histologie



Überblick

- 1. Einleitung/Pathogenese
- 2. Wer soll getestet werden? Klinik
- 3. Was soll getestet werden? Diagnostik inkl. Endoskopie
- 4. Therapie inkl. refraktäre Zöliakie
- 5. Was bringt uns die Zukunft? Neue Therapien



4. Therapie



GFD



4. Therapie

Wer sollte mit einer GFD behandelt werden?

DGVS-Leitlinie (Felber J. et al., Z. Gastroenterol. 2014; 52: 711-743)

- Symptomatische Patienten (Kinder, Jugendliche, Erwachsene) mit gesicherter Zölliakie **sollen** unabhängig von möglichen Begleiterkrankungen (...) mit einer GFD behandelt werden
- Erwachsene mit gesicherter, aber subklinischer Zölliakie **sollen** unabhängig von möglichen Begleiterkrankungen (...) **über die Möglichkeit** einer GFD informiert werden. Die Vor- und Nachteile sollen mit dem betroffenen diskutiert werden.

AGA Guideline (Rubio-Tapio A et al., Am J Gastroenterology 2013; 108: 656-677)

- Individuen mit einer Zöliakie **sollen** mit einer lebenslangen GFD behandelt werden

ESsCD GA Guideline (Al-Toma et al. United European Gastroenterol J. 2019; 7: 583-613)

- Individuen mit einer Zöliakie **sollen** einer lebenslangen GFD einhalten

CAVE: keine GFD vor eindeutiger Diagnose!

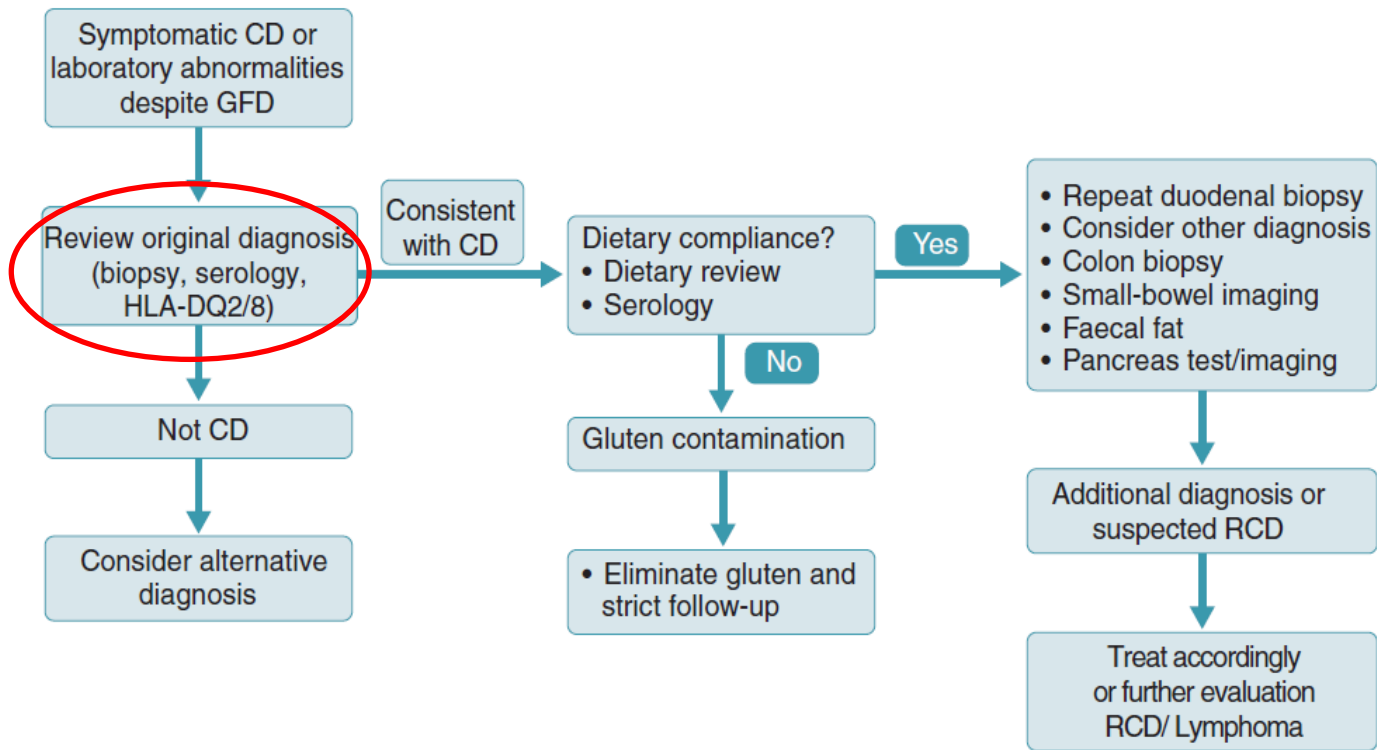
4. Therapie

Vorteile der GFD bei Zöliakie

- Verminderung des kardiovaskulären Risikos
- Verminderung des Krebs/Lymphomrisikos
- Erreichen des idealen Körpergewichts ($>$ $<$)
- Verminderung des Osteoporose-Risikos
- Verminderung der Unfruchtbarkeit und des Risikos für ein schlechtes Schwangerschafts- *outcome*

Was ist mit den therapierefraktären Fällen?

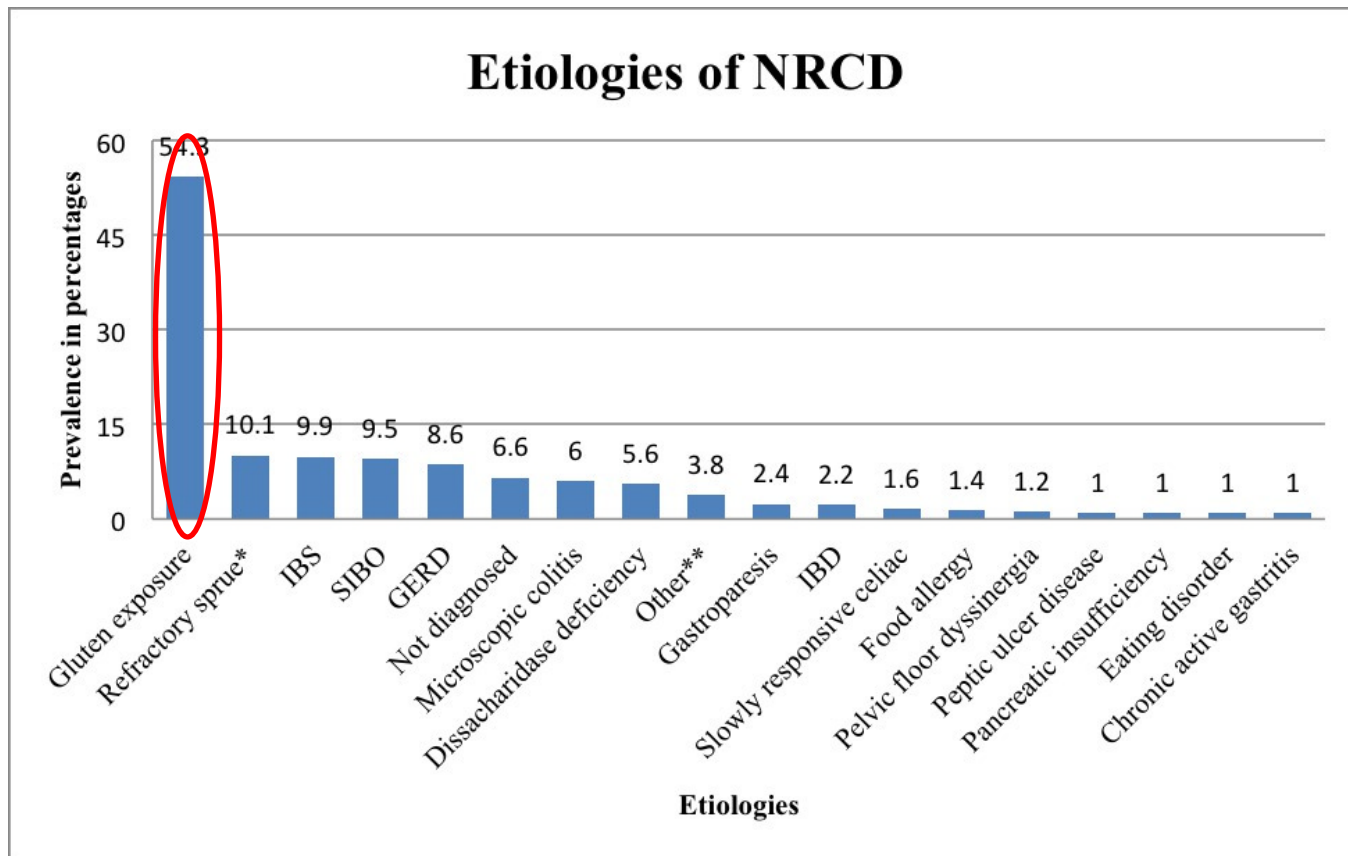
- DD *slow-responders* 6-12 Mo (7-30%) $\neq$ *non-responsive* CD
- **Non-responder** = anhaltender Symptomatik oder serologische und/oder histologische Auffälligkeiten nach 12 Mo unter einer GFD



Was ist mit den therapierefraktären Fällen?

Ursachen für das fehlende Ansprechen

503/1981 Zöliakie-Patienten = *non-responder* (25,4%)



Was ist mit den therapierefraktären Fällen?

Celiac disease patients practicing a gluten-free diet still consume unsafe levels of gluten

<u>Cohort</u>	<u>GIP concentration (ug/g feces)</u>				<u>Gluten daily consumption (mg)*</u>	
	n	Mean	Median	Stdev	Mean	Median
<u>Healthy non-CD</u>						
Adults	73	5.17	7.50	2.91	12,927	18,750
<u>CD on GFD</u>						
Adults (≥13 years)	74	0.22	0.13	0.40	550	333
Children (4-12 years)	79	0.32	0.11	0.88	790	281
Children (0-3 years)	35	0.14	0.10	0.19	361	247

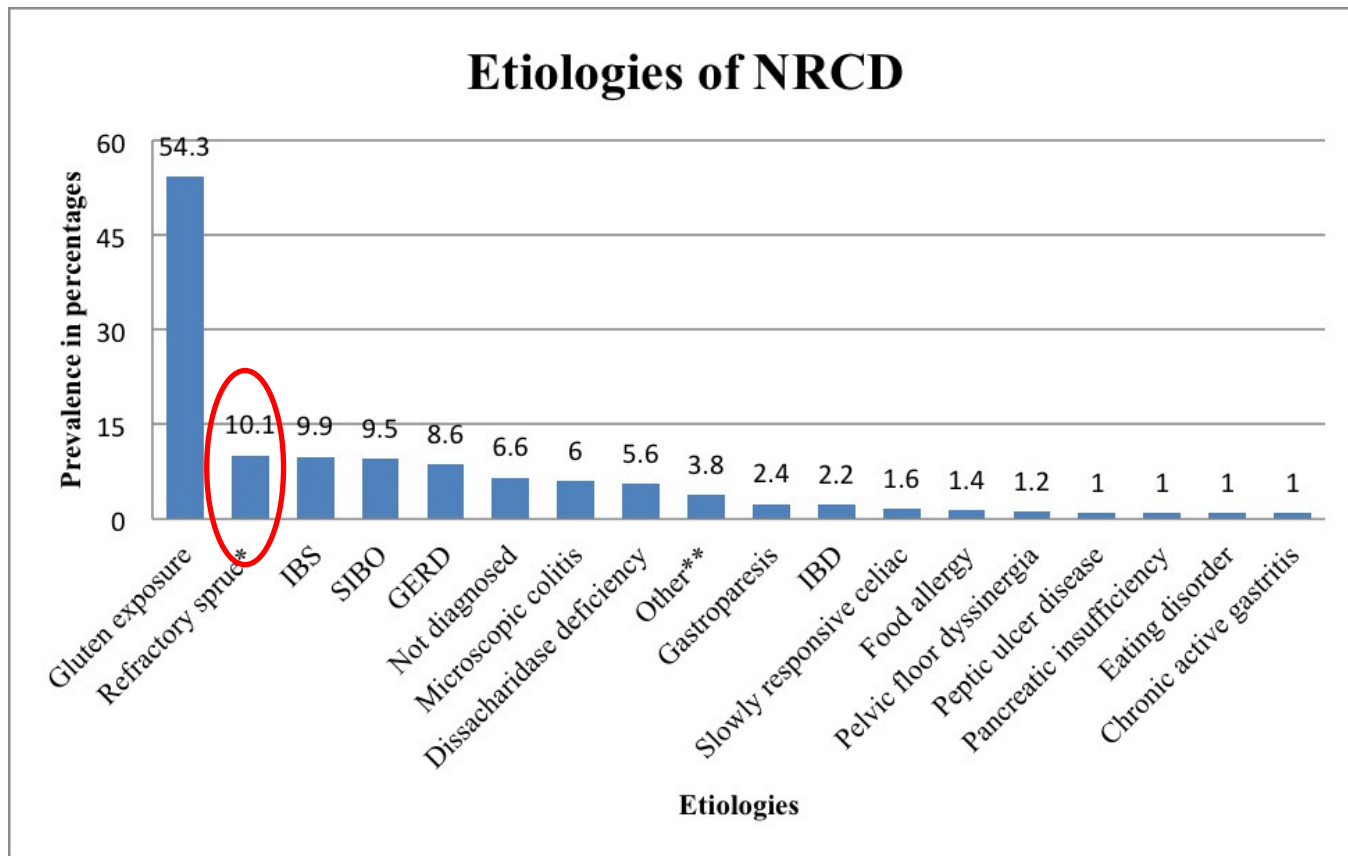
* Conversion factor for GIP (ug/g feces) to gluten consumption (mg): 2500

safe limit ca. <30mg

Was ist mit den therapierefraktären Fällen?

Ursachen für das fehlende Ansprechen

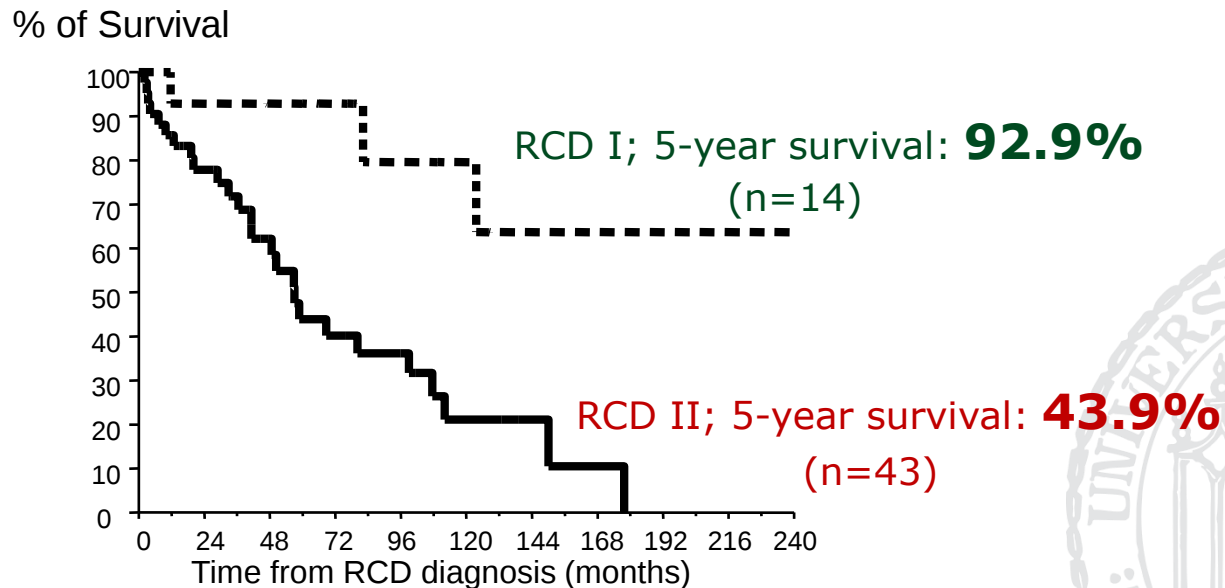
503/1981 Zöliakie-Patienten = *non-responder* (25,4%)



Refraktäre Zöliakie (RCD)

RCD = persist. Symptome + Malabsorption + Zottenatrophie trotz GFD über 12 Monaten

- Mittleres Alter bei Diagnose – 50 Jahre.
- Geschlechterverteilung: 3-fach höher bei Frauen
- Inzidenz 0.04-1.5 %



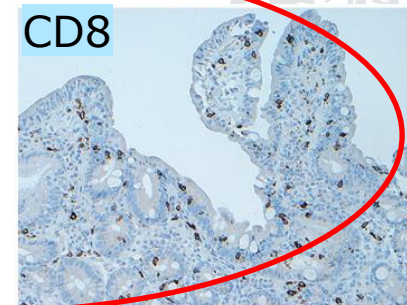
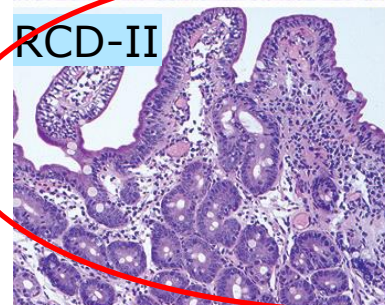
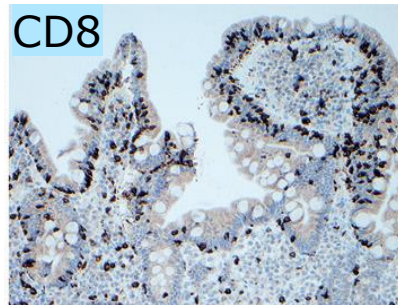
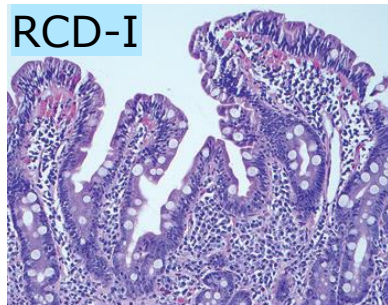
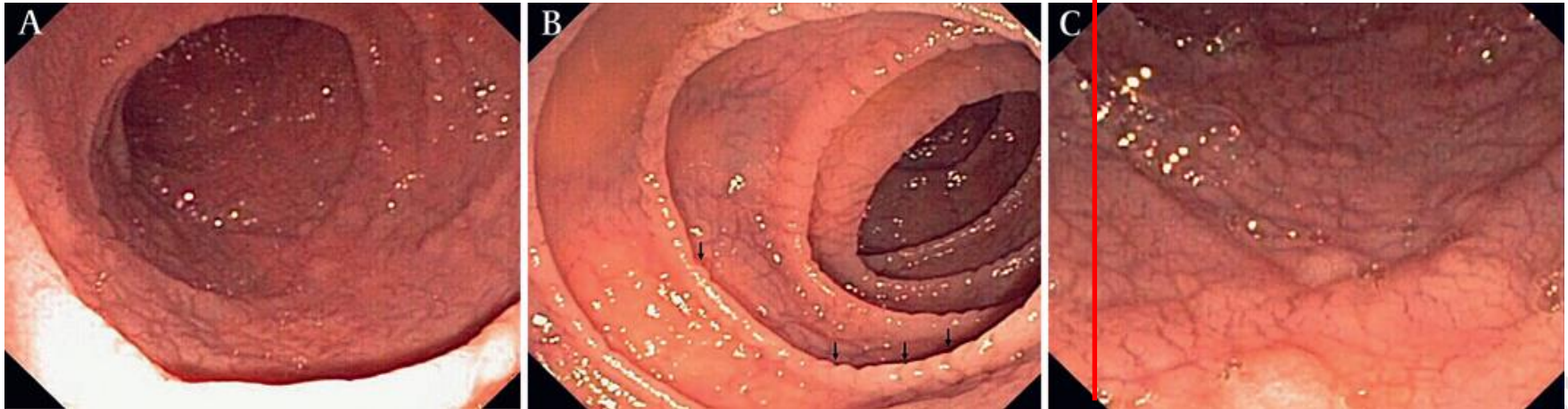
RCD-I vs. RCD II

Aberranter IELs = CD3-, CD8- (intrazellulär CD3 +)

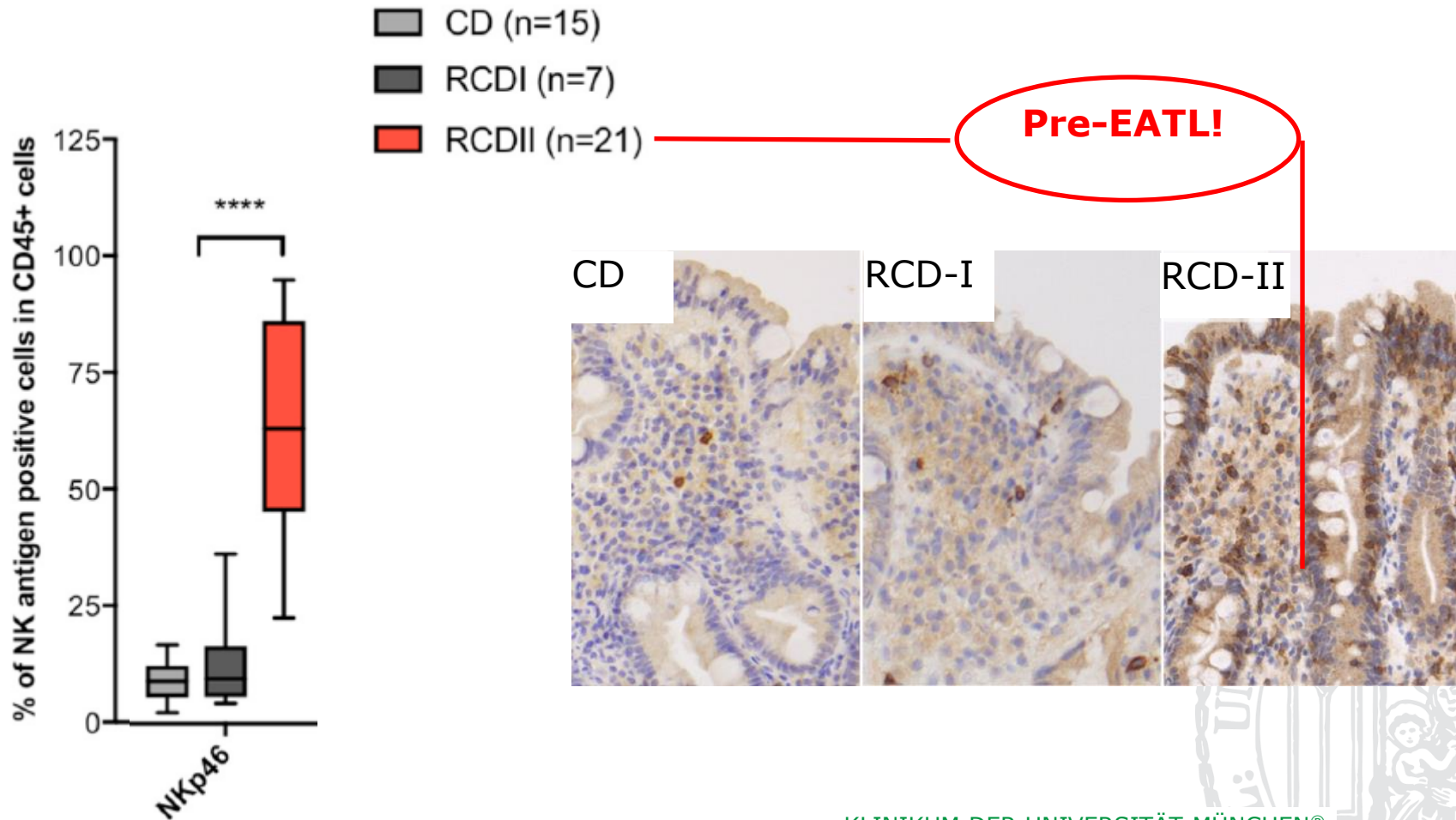
RCD-I = aberrante IELs <20%

RCD-II = aberrante IEL >20%

Pre-EATL!



NKp46 für gastrointest. T-Zell lymphoproliferative Erkrankungen



RCD-I vs. RCD II

Wichtig: daran denken!!

- B-Symptomatik, extraintest. Symptomatik: Hautläsionen
- RCD-II häufiger assoziiert mit Malnutrition, Eiweißverlustenteropathie
- Ulzerative Jejunitis ist RCD-II per Definitionem (Jejunoskopie, Kapselendoskopie, Ileokoloskopie)
- Relevante Darmwandverdickung + Lymphadenopathie + Milzatrophy – häufiger bei RCD-II und EATL (MR-Sellink, CT)



→ Entsprechende Anforderung an die Pathologie!!
(Immunhistochemie, FACS, Klonalitätsanalyse)

Therapie der refraktären Zöliakie

RCD – I

→ Unterscheidung vs. aktive CD bzw. *slow-responders* sehr schwer

- Ernährungstherapie
- **Budesonide** (*open capsule*, 3mg 3x/Tag) – bei Ansprechen **IS**
(Azathioprin, 6TG)
- Infliximab)
- Rituximab?
- Anti-IL-15?

Therapie der refraktären Zöliakie

RCD – II

→ Transformation zur EATL → ultimates Ziel = Eradikation der aber. IEL
(keine **IS** bei Lymphom-Risiko)

Paris-Amsterdam therapeutic consensus

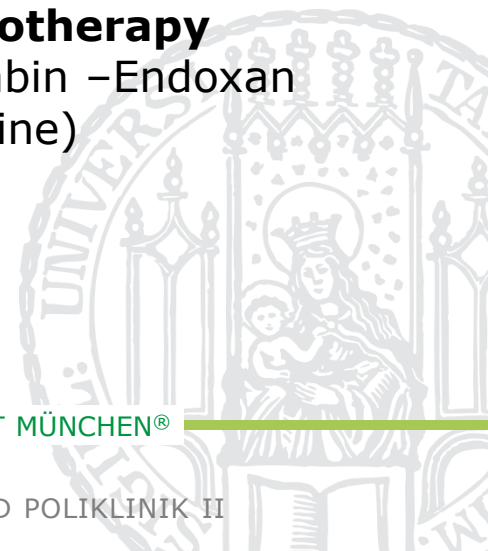
Budesonide (open capsule)

< 70 J

- **Chemotherapy**
(Fludarabin oder Cladribine)
- **Autologe Stammzelltransplantation**
Cond: Fludarabin-Melphalan

> 70 J

- **Chemotherapy**
(Fludarabin – Endoxan
/Cladribine)



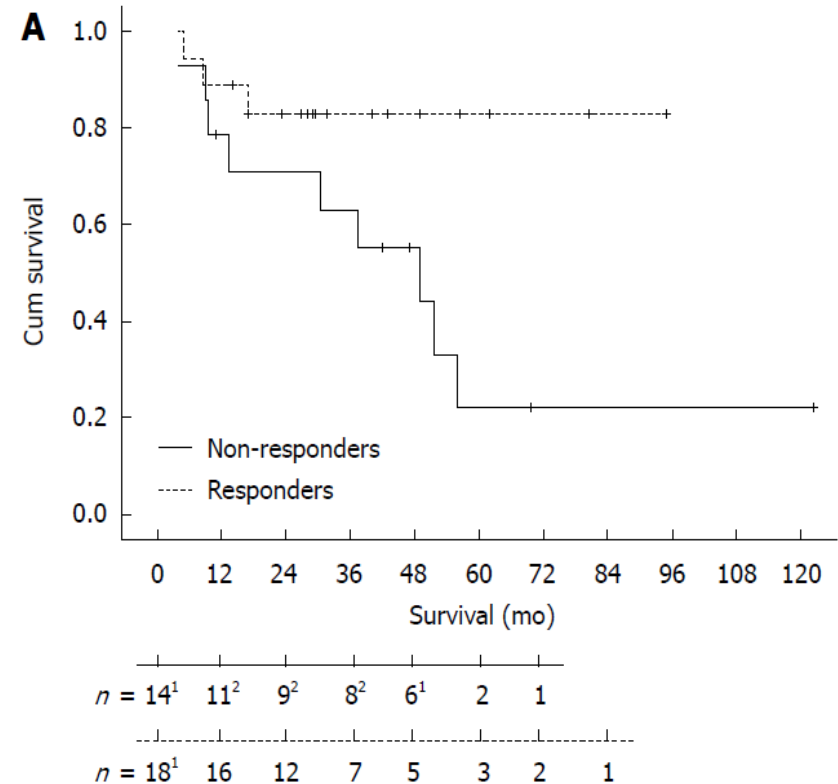
Cladribine bei RCD Typ II

Cladribine = ein synthetisches Purin-Analogon das sowohl die proliferierende als auch die nicht-proliferierenden B-Zellen in Apoptose treibt.

- 32 Pat. mit RCD-II, median follow-up 31 Monate, Ansprechen: 56%. Patient mit Ansprechen zeigen ein deutlich verlängertes Überleben (83% vs. 22% 3 Jahresüberleben).
- EATL wurde in 16% immer mit letalem Ausgang beschrieben.

Table 2 The 1- and 2-yr response rates and the median time to response in the pre-treated (I) and the upfront 2-CdA (II) group

	Treatment (n)	Response (%)		Time to a 50% response rate (mo)
		12 mo	24 mo	
Histological response	Group I	10	13	25
	Group II	22	20	58
	Overall	32	10	47
Immunological ¹ response	Group I	10	11	11
	Group II	22	52	58
	Overall	32	39	41
Clinical ² response	Group I	10	67	67
	Group II	22	95	95
	Overall	32	81	81
Overall response	Group I	10	22	38
	Group II	22	28	43
	Overall	32	25	41

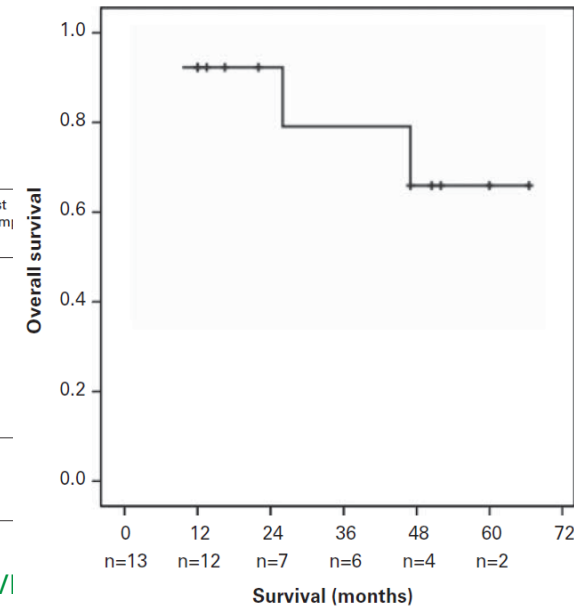
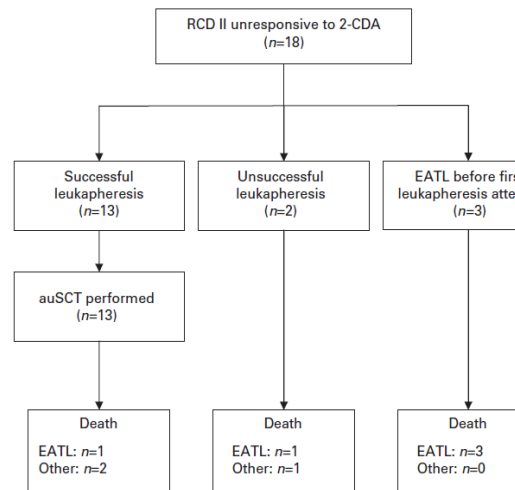
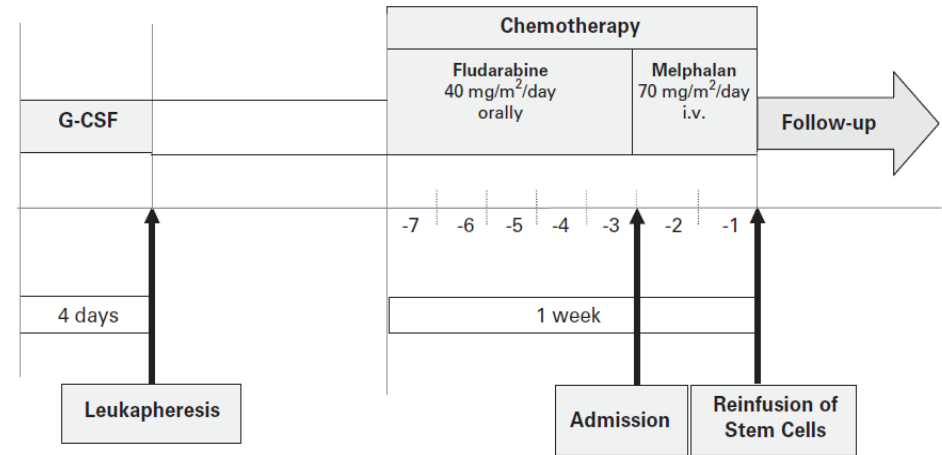


Autologe Stammzelltransplantation bei RCD II

Autologe Stammzelltransplantation in 13 Pat. mit RCD-II ohne Ansprechen auf Cladribine

- medianes follow-up 4 Jahre.
- Überleben 66%.
- 5 Pat. wurden evaluiert und nicht transplantiert. Mittleres Überleben 5.5 Mo!
- Ein Pat. entwickelte 4 Jahre nach der KMT eine EATL.

Eine autologe KMT ist eine vielversprechende Therapieoption bei Patienten mit einer RCD-Typ II die nicht auf Cladribine ansprechen.

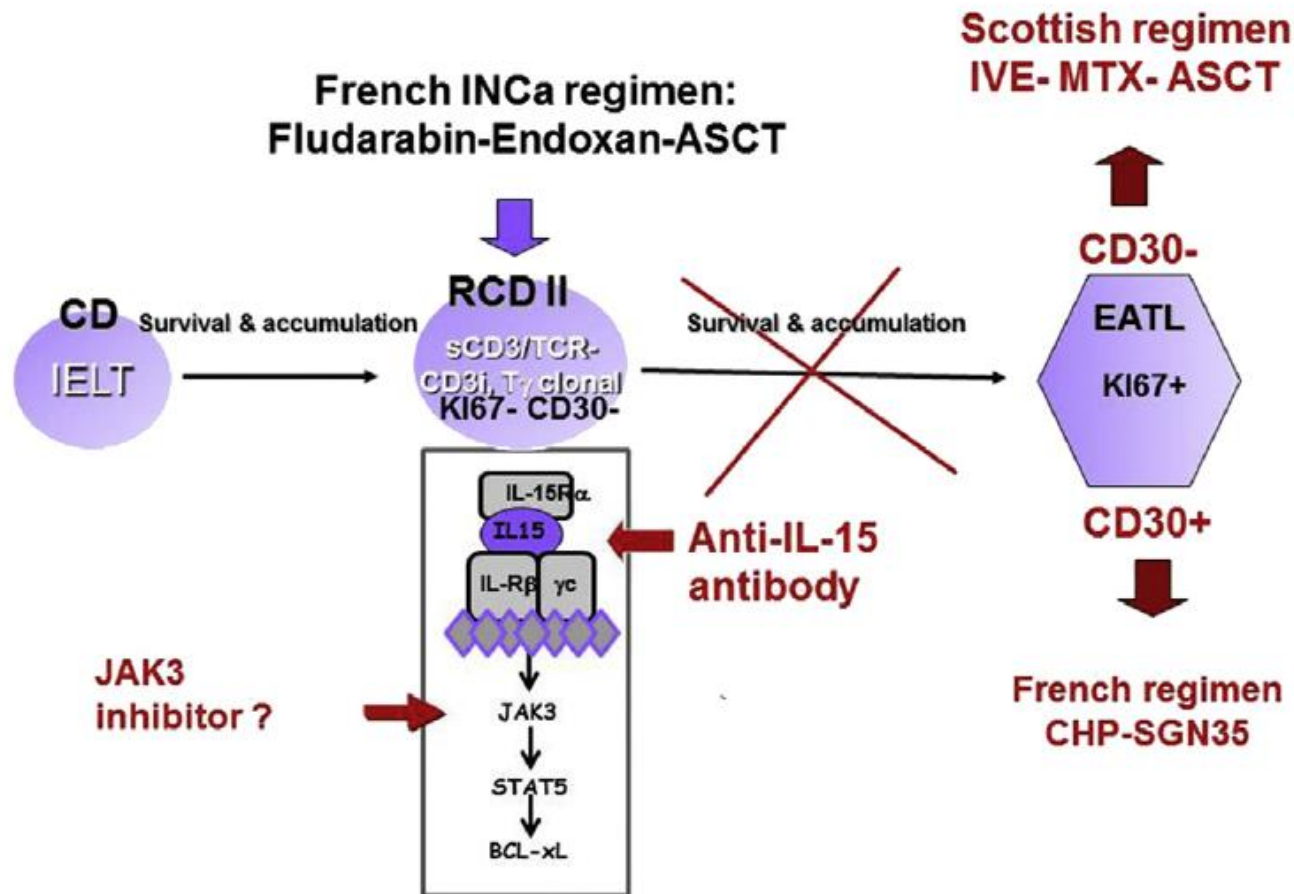


KLINIKUM DER UNIVI

CED-ZENTRUM

MEDIZINISCHE KLINIK UND POLIKLINIK II

Künftige Therapie bei RCD II



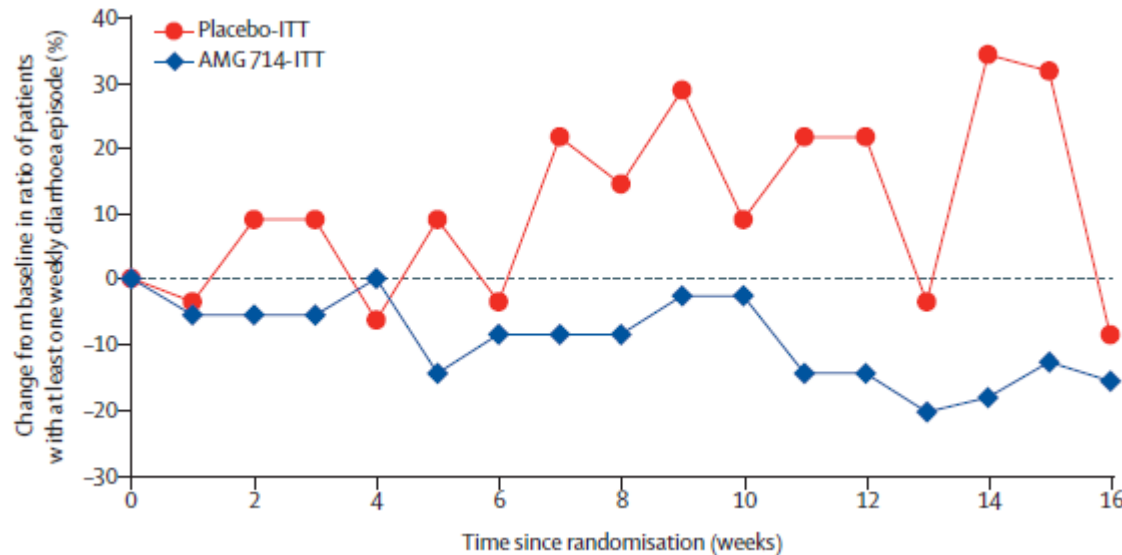
Anti-IL15 bei RCD II

Phase II randomized, controlled, multicenter trial

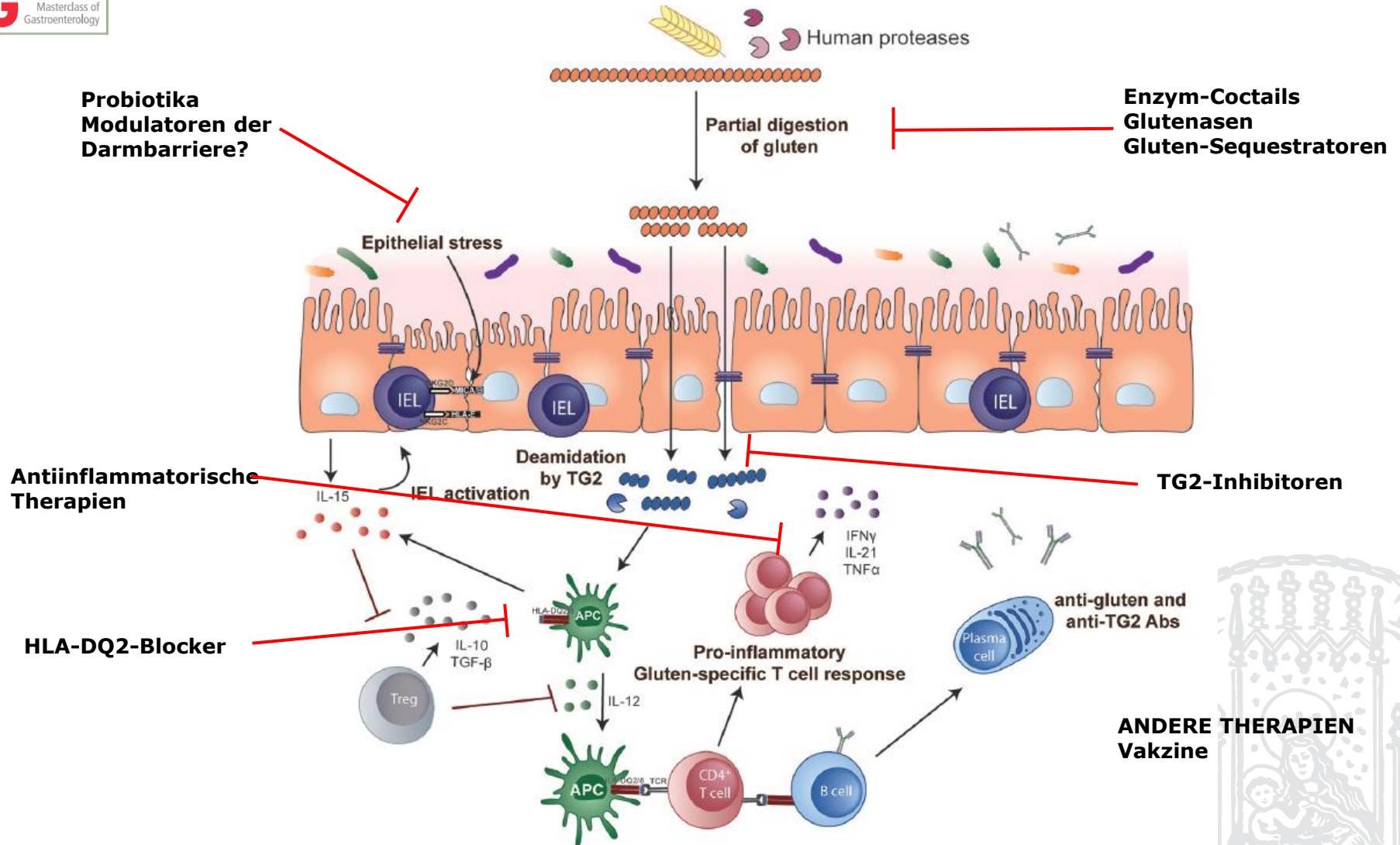
- 28 patients with type II RCD (19 with « pure » RCD II)
- AMG 715 (anti-IL-15) 7 inj/10 weeks versus placebo
- Endoscopy with biopsies before and after
- Primary endpoint: Significant reduction in intestinal IEL

RESULTS

- Primary endpoint not met
- BUT: Reduction in TcR clonality, non significant reduction in small bowel aberrant LIE, tendency to improved duodenal histology
- clinical improvement
- predictive factors? PHASE III planned



5. Neue Therapien für die Zöliakie



Home - take message

- **1. Nach Zöliakie suchen** – *active case finding*
- **2. Zöliakie richtig diagnostizieren und Diagnose dokumentieren** – Diagnose *lega artis* vor GFD
- **3. Non-responder** = oft *slow-responder* bzw. aktive Zöliakie bei fortgeführter Gluten-Einnahme → Ernährungsberatung
- **4. An RCD denken** - Alarmsymptome/Befunde nicht übersehen

VIELEN DANK FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT!

