

# Publication of the Month

## April 04/10: Testung EmA-positiver Proben

Hogen Esch CE, Csizmadia GDS, Van Hoogstraten IMW, Schreurs MWJ, Mearin ML, Von Blomberg BME

### Zöliakie bei Kindern: in Richtung einer verbesserten Strategie für ein serologisches Massenscreening

*Aliment Pharmacol Ther* 31, 760–766

#### Einführung:

Die Vorteile einer möglichst frühzeitigen Diagnose von Zöliakie im Kleinstkindalter sind nicht von der Hand zu weisen: Eine frühe Diagnose verhindert das Auftreten von Komplikationen aufgrund der Erkrankung im späteren Leben (z.B. Wachstumsverzögerungen), und intestinale Läsionen heilen nach einer glutenfreien Ernährung bei kleinen Kindern besser ab als bei Erwachsenen.

Eine Zöliakie kann durch die Bestimmung spezifischer Antikörper im Serum, insbesondere von Antikörpern gegen Endomysium (EmA) und Gewebstransglutaminase (tTGA) festgestellt werden. Laut ESPGHAN-Kriterien ist die Bestätigung der Diagnose durch eine Dünndarmbiopsie vorgeschrieben, bei der die typischen Veränderungen aufgrund der glutensensiblen Enteropathie zum Vorschein kommen.

Im Rahmen eines serologischen Massenscreenings, wie es in der Studie von Hogen Esch et al. eingesetzt wurde, sollten falsch-positive Befunde vermieden werden, da diese den betroffenen Patienten und deren Eltern unnötigen Stress verursachen und zu überflüssigen Dünndarmbiopsien führen können.

#### Inhalt:

Von 1997 bis 1998 wurden 6.127 asymptomatische Kinder im Alter von 2 – 4 Jahren mittels Anti-Endomysium-Test (EmA-Test) auf Zöliakie gescreent. Von den 75 EmA-positiven Kindern wurden 57 einer Dünndarmbiopsie unterzogen. Bei 26 Kindern (46 %) ergab die Dünndarmbiopsie einen unauffälligen Befund.

Für eine detailliertere serologische Analyse wurden die 57 EmA-positiven Kinder kürzlich erneut mit verschiedenen serologischen ELISA-Tests untersucht, woraus sich die untenstehenden Sensitivitäten und Spezifitäten ergaben:

| Serologischer Test                          | Hersteller-Grenzwert (U/mL) | Sensitivität (%) | Spezifität (%) |
|---|-----------------------------|------------------|----------------|
| tTGA <sub>gp</sub> (Eigenherstellung)       | 7                           | 93,5             | 26,9           |
| tTGA <sub>hr I</sub> * (Phadia)             | 8                           | 93,5             | 52,0           |
| tTGA <sub>hr II</sub> * (Eurospital)        | 7                           | 96,8             | 12,0           |
| tTGA <sub>hr II</sub> ** (Eigenherstellung) | 6                           | 100,0            | 30,4           |
| Anti-DGP (IgA+G) * (Inova)                  | 20                          | 100,0            | 40,0           |
| Anti-DGP/tTGA (IgA+G) * (Inova)             | 20                          | 100,0            | 4,0            |
| IgA AGA (Eigenherstellung)                  | 4                           | 32,3             | 88,5           |
| IgG AGA (Eigenherstellung)                  | 12                          | 54,8             | 84,6           |

\* n = 56 (ein Kind mit unauffälliger Dünndarmbiopsie konnte nicht evaluiert werden, da kein Serum vorlag).

\*\* n = 54 (drei Kinder mit unauffälliger Dünndarmbiopsie konnten nicht evaluiert werden, da kein Serum vorlag).

#### Kommentar:

Die Spezifität der EmA-Test-Ergebnisse im ersten Screening von über 6.000 Kindern war eher niedrig. Nur 54 % der EmA-positiven Kinder, die einer Biopsie unterzogen wurden, hatten tatsächlich Zöliakie. Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen der Blutabnahme und der Biopsie betrug 6 Monate. Die Autoren gehen davon aus, dass die EmA zum Teil nur vorübergehend auftraten, und dass eine zweite Messung kurz vor der Biopsie die Spezifität für Zöliakie bei den betroffenen Kindern erhöht hätte. Die unnötigen Biopsien hätten durch eine zweite Messung nach 6 Monaten möglicherweise vermieden werden können.

Die 57 EmA-positiven Seren (von denen 26 einer negative Biopsie zugeordnet waren) wurden mit verschiedenen anderen Methoden erneut getestet. Die Ergebnisse wurden als Sensitivität und Spezifität berechnet, wenngleich hier niedrige Spezifitäten zu erwarten waren, da alle Seren EmA-positiv waren. Aus diesem Grund weisen die Ergebnisse eine stärkere Übereinstimmung mit EmA auf, als dies bei einer „echten“ Testeffizienz der Fall gewesen wäre. EmA-negative Seren wurden nicht evaluiert.



Die Autoren passten die Grenzwerte durch eine ROC-Optimierung an und konnten so die Spezifität der verschiedenen Tests erhöhen (was mit einer deutlichen Reduzierung der Sensitivität einherging). Der Ansatz kann jedoch in Frage gestellt werden, da die Seren einseitig vorausgewählt wurden.

Durch Messungen mit anderen Methoden als EmA-Tests könnte die Spezifität erhöht und unnötige Biopsien vermieden werden. Es ist jedoch noch offen, ob die EmA-positiven, aber Biopsie-negativen Kinder aus der Studie in der Nachbeobachtungsphase Zöliakie entwickelten, und wie die verschiedenen serologischen Tests bei der ursprünglichen Screening-Population abgeschnitten hätten.