



**Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft e.V.
zur im Deutschen Ärzteblatt (DÄB) erschienen Zusammenfassung einer schwedischen
retrospektiven Studie aus Pathologiebefunden und Krankenkassendaten
zur Sterblichkeit von Zöliakie-Patienten**

Zöliakie und Sterblichkeit

Kürzlich wurde im Deutschen Ärzteblatt (DÄB) die Zusammenfassung einer schwedischen retrospektiven Studie aus Pathologiebefunden und Krankenkassendaten zur Sterblichkeit von Zöliakie-Patienten veröffentlicht. Hier handelt es sich um die Fortsetzung einer kleineren Untersuchung mit weniger Patienten, die bereits 2009 publiziert wurde. Die aktuell im DÄB kommentierte Studie (Lebwohl et al, JAMA 2020) wirft viele Fragen auf und löst sogar Ängste bei Betroffenen aus, auf die wir als Experten im wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft näher eingehen wollen:

In dieser Untersuchung wurde die Sterblichkeit von nahezu 50.000 Patienten, bei denen zwischen 1969 und 2017 aus dem Dünndarm Biopsien entnommen und eine Zottenatrophie festgestellt wurde, mit der Sterblichkeit von fast 250.000 Kontrollen verglichen. Von den Personen mit Zottenatrophie sind insgesamt fast 6600 im Beobachtungszeitraum verstorben. Dies entspricht einer Sterblichkeit von 9,7 Todesfällen pro 1000 Patientenjahren. Bei den Kontrollpersonen lag diese Rate bei 8,6 Todesfällen pro 1000 Lebensjahren; dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Beim Vergleich der Todesursachen wurden Herz-Kreislaufkrankungen und Lungenerkrankungen bei den Patienten in sehr gering erhöhter Häufigkeit im Vergleich zu den Kontrollpersonen beobachtet. Bei Tumoren lag die Zahl der Patienten mit 2,7 im Vergleich zu 2,2 bei den Kontrollen ebenfalls etwas höher. Auch 10 Jahre nach der Diagnosestellung sah man ein etwas höheres Sterblichkeitsrisiko für die Patienten (10,5 im Vgl. zu 10,1). Im ersten Jahr nach Diagnosestellung waren das Risiko zu Versterben und auch der Abstand zwischen den beiden Gruppen am höchsten (15,3 statt 6,5).

Die Zöliakie, ihre Begleiterkrankungen und Komplikationen, aber auch der Verlauf beim einzelnen Patienten, ist deutlich vielfältiger und komplexer als in der Studie oder im zusammenfassenden Artikel im Deutschen Ärzteblatt dargestellt. Die Zöliakie bleibt in vielen Fällen unentdeckt oder wird erst im Laufe des späteren Lebens erkannt. Durch regelmäßiges Testen auf Transglutaminase-Antikörper weiß man heutzutage, dass die Erkrankung sich bei den meisten Menschen in den ersten 10 Lebensjahren entwickelt und die Zahl der neuen Manifestationen pro Lebensdekade dann niedriger wird. Erfolgt die Diagnosestellung im Erwachsenenalter, ist die Erkrankung vermutlich oft schon über lange Zeit aktiv. So wurde die Diagnose Zöliakie auch in dieser Studie bei 60% der Patienten auch erst im Erwachsenenalter (und bei fast 20% erst mit oder nach dem 60. Lebensjahr) gestellt, so dass in den meisten Fällen die Krankheit sehr wahrscheinlich über eine sehr lange Zeit unerkannt und aktiv war.

Betrachtet man die Angaben zur Sterblichkeit in der schwedischen Studie, so zeigt sich die höchste Sterblichkeit im ersten Jahr nach der Biopsieentnahme im Vergleich zu der Kontrollgruppe und am geringsten bei Patienten mit Diagnosestellung vor über 10 Jahren. Schon in den 80-iger Jahren hatten Holmes und Mitarbeiter in England festgestellt, dass das höchste Risiko für ein bösartiges Lymphom im ersten Jahre nach Diagnose einer Zöliakie besteht. Diese Autoren schlussfolgerten, dass das Lymphom erst zur Diagnose der lange nicht erkannten Zöliakie geführt hat und schlossen daher diese Patienten von ihren Berechnungen aus. Das Lymphomrisiko war



bei Zöliakiepatienten im Vergleich zu Kontrollen nicht erhöht, wenn eine glutenfreie Diät (GFD) über mindestens 5 Jahre durchgeführt worden war. Der nur noch minimale Unterschied in der Sterblichkeit 10 Jahre nach Diagnose der Zottenatrophie in der schwedischen Studie geht in dieselbe Richtung, wenngleich die Autoren keine Information haben, ob und wie viele der Patienten eine GFD eingehalten haben.

Statistisch sind die beschriebenen Unterschiede zwischen den Zahlen signifikant. Bei genauem Betrachten ist das Risiko insgesamt nur sehr leicht erhöht, wie auch die Autoren selbst in der Originalpublikation betonen. Betrachtet man nun die Studie genauer, kommen viele Fragen auf, auf die weder in der Originalpublikation noch im Kommentar im Deutschen Ärzteblatt eingegangen wurde. Zunächst ist festzustellen, dass überhaupt nicht klar ist, ob es sich bei allen in die Untersuchung eingeschlossenen Personen überhaupt um Zöliakiepatienten handelt. Eine Zottenatrophie ist nicht beweisend für eine Zöliakie und findet sich bei zahlreichen anderen Erkrankungen (z. B. Infektionen, bösartigen Tumoren, M. Crohn oder anderen Autoimmunerkrankungen). Von den fast 50.000 „Zöliakiepatienten“ lag nur bei ca. 3300 Patienten ein positiver Antikörpernachweise vor, um die Diagnose einer Zöliakie zu stützen. Diese Untergruppe hatte im Vergleich zu den Kontrollen kein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko.

Selbst wenn wir annehmen würden, dass es sich bei allen um Zöliakiepatienten handelt, bleiben große Schwächen. In der Studie wurde nicht dargestellt, wie die Sterblichkeitsrate ist, wenn die Zöliakie-Diagnose in den ersten 10 Lebensjahren bzw. später mit 20, 30 oder 50 Jahren gestellt wurde. Das wäre ein wirklich interessanter Aspekt. Hiermit könnte man die Frage beantworten, ob eine wahrscheinlich über viele Jahrzehnte unbehandelte Zöliakie sich gegenüber einer schon seit der frühen Kindheit gut mit glutenfreier Ernährung therapierten Zöliakie bezüglich Komplikationen oder in der Sterblichkeit unterscheidet. Dieses ist in anderen Untersuchungen bereits gezeigt worden („Diät als Waffe“).

Zusammenfassend hat diese viel diskutierte retrospektive Datenanalyse starke Schwächen und ihre Aussagekraft bleibt deshalb sehr eingeschränkt. Daher sollten Betroffene den Ergebnissen dieser Studie keine zu große Bedeutung beimessen, zumal der beobachtete Unterschied zwischen den Personen mit Zottenatrophie und den Kontrollpersonen gering war. Ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko für den einzelnen Betroffenen lässt sich daran in keiner Weise ableiten. Eine konsequente glutenfreie Diät kann das Risiko für mögliche spätere Komplikationen der Zöliakie deutlich verringern und bei früher Diagnose vielleicht ganz vermeiden.

Dr. Stephanie Baas
Prof. Dr. Wolfgang Holtmeier
Prof. Dr. Sibylle Koletzko
Dr. Martin Laaß
Dr. Michael Schumann
Prof. Dr. Dr. Detlef Schuppan
Prof. Dr. Andreas Stallmach