

Aus der Medizinischen Klinik für
Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prospektive Multi-Center-Studie zur Evaluation eines
Point of Care Tests bei Zöliakie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Paul Otto Hugo Tangermann

aus Berlin

Datum der Promotion: 04. Juni 2021

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| 1. Zusammenfassung | 4 |
| 1.1 Deutsch | 4 |
| 1.2 Englisch | 5 |
| 2. Darstellung des Forschungsstandes | 6 |
| 2.1 Zöliakie | 6 |
| 2.1.1 Epidemiologie: eine häufige Erkrankung mit hoher Dunkelziffer | 6 |
| 2.1.2 Pathophysiologische Aspekte | 7 |
| 2.1.3 Symptomatik | 8 |
| 2.1.4 Klinische Verläufe | 9 |
| 2.1.5 Diagnose | 9 |
| 2.1.6 Probleme bei der Diagnosestellung | 10 |
| 2.1.7 Therapie | 11 |
| 2.2 Point of Care Testing | 11 |
| 2.2.1 Verschiedene Systeme | 12 |
| 2.2.2 Vor- und Nachteile von POCTs | 12 |
| 2.2.3 POCT und Zöliakie | 13 |
| 2.2.4 Ein Schnelltest bei Zöliakie? | 14 |
| 3. Ziele der Studie | 14 |
| 4. Methodik | 15 |
| 5. Resultate | 18 |
| 6. Diskussion | 20 |
| 7. Literaturverzeichnis | 25 |
| 8. Eidesstattliche Versicherung | 29 |
| 9. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation | 30 |
| 10. Auszug aus der Journal Summary List | 32 |
| 11. Ausgewählte Publikation | 33 |
| 12. Lebenslauf | 46 |
| 13. Komplette Publikationsliste | 47 |
| 14. Danksagung | 48 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|--|
| AK | Antikörper |
| bzw. | beziehungsweise |
| CD | <i>cluster of differentiation</i> , deutsch: Unterscheidungsgruppen |
| CRF | <i>case report form</i> , deutsch: Prüfbogen |
| d.h. | das heißt |
| DGP-AK | Antikörper gegen deamidierte Gliadinpeptide |
| EMA-AK | Endomysiumantikörper |
| ESPGHAN | <i>European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition</i> |
| EVE | Einwilligungserklärung |
| GFD | Gluten-freie Diät |
| ggf. | gegebenenfalls |
| HLA | Humanes Leukozytenantigen |
| i.B. | im Besonderen |
| IEL | intraepitheliale Lymphozyten |
| Ig | Immunglobulin |
| IIT | <i>investigator-initiated trial</i> , deutsch: Prüfer-initiierte Studie |
| kDa | Kilodalton |
| KI | Konfidenzintervall |
| MHC | <i>major histocompatibility complex</i> , deutsch: Histokompatibilitätskomplex |
| MICA | <i>major histocompatibility complex class I chain-related protein A</i> |
| ÖGD | Ösophagogastroduodenoskopie |
| POCT | <i>Point of Care Test</i> |
| tTG-AK | Gewebstransglutaminasantikörper, englisch: tissue transglutaminase antibodies |
| u.A. | unter Anderem |
| WHO | World Health Organization |
| z.T. | zum Teil |

1. Zusammenfassung

1.1 Deutsch

Einleitung & Ziele: Point of Care Tests (POCTs) könnten Patienten mit unerkannter Zöliakie ausfindig machen und eine weitere Abklärung veranlassen. In unserer großen Multi-Center-Studie wollten wir die Performance eines Zöliakie-POCTs bestimmen und die Zöliakieprävalenz in unterschiedlichen Endoskopiezentren darstellen.

Methodik: Wir haben eine prospektive Studie mit 1055 Patienten (888 Erwachsene; Durchschnittsalter 48 Jahre und 167 Kinder; Durchschnittsalter 10 Jahre) durchgeführt, welche sich von Januar 2016 bis Juni 2017 in einem unserer acht deutschen Studienzentren zur Endoskopie und mit verschiedenen Indikationen vorstellten. Die Patienten wurden mittels Simtomax[®] untersucht, einem POCT, welcher Immunglobulin (Ig)A und IgG Antikörper gegen deamidierte Gliadinpeptide (DGP-AK) detektiert. Das Testergebnis wurde mit den Histologien der Duodenalbiopsien als Referenzstandard verglichen. Wir wollten primär herausfinden, wie gut der POCT eine Zöliakie detektieren kann, um somit Kandidaten für eine Duodenalbiopsie aufzudecken. Weiterhin wollten wir die Zöliakieprävalenz bei Erwachsenen und Kindern bestimmen, die sich zu einer ambulanten Endoskopie vorstellten.

Ergebnisse: Die Gesamtprävalenz der Zöliakie betrug 4,1%. Der POCT konnte Zöliakieerkrankte mit einer Sensitivität von 79% (95% KI 64-89%) und einer Spezifität von 94% (95% KI 93-96%) erkennen. Der positive und negative prädiktive Wert lag bei 37% und 99%. Betrachtete man Erwachsene und Kinder getrennt, fiel auf, dass der Test bei Erwachsenen (Zöliakieprävalenz 1,2%) eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 95% zeigte. Bei Kindern (Zöliakieprävalenz 19,6%) hingegen war das Testergebnis bei neun Studienteilnehmern falsch negativ, was einer Sensitivität von lediglich 72% (95% KI 53-86%) entsprach. Serologisch fanden wir signifikant niedrigere DGP-Antikörpertiter bei falsch negativen im Vergleich zu richtig positiven Tests.

Schlussfolgerung: In einer groß angelegten Studie mit über 1000 Probanden konnten wir eine geringere Sensitivität als erwartet darstellen. Zwar erzielte der Test bei Erwachsenen hohe Werte für Sensitivität und Spezifität, jedoch war die Zöliakieprävalenz dieser Kohorte mit 1,2% sehr niedrig. Die Testleistungsdefizite könnten auf eine schwache Bandenfärbung zurückzuführen sein, welche mit niedrigen DGP-Antikörpertitern assoziiert war. *Übersetzt aus Tangermann et al.*¹

1.2 Englisch

Background & Aims: Point of care tests (POCTs) might be used to identify patients with undiagnosed celiac disease who require further evaluation. We performed a large multicenter study to determine the performance of a POCT for celiac disease and assessed celiac disease prevalence in endoscopy centers.

Methods: We performed a prospective study of 1055 patients (888 adults; median age 48 yrs and 167 children; median age 10 yrs) referred to eight endoscopy centers in Germany, for various indications, from January 2016 through June 2017. Patients were tested for celiac disease using Simtomax[®], which detects immunoglobulin (Ig)A and IgG antibodies against deamidated gliadin peptides (DGP). Results were compared with findings from histologic analyses of duodenal biopsies (reference standard). The primary aim was to determine the accuracy of this POCT for the detection of celiac disease, to identify candidates for duodenal biopsy. A secondary aim was to determine the prevalence of celiac disease in adult and pediatric populations referred for outpatient endoscopic evaluation.

Results: The overall prevalence of celiac disease was 4.1%. The POCT identified individuals with celiac disease with 79% sensitivity (95% CI, 64%–89%) and 94% specificity (95% CI, 93%–96%). Positive and negative predictive values were 37% and 99%. When we analyzed the adult and pediatric populations separately, we found the test to identify adults with celiac disease (prevalence 1.2%) with 100% sensitivity and 95% specificity. In the pediatric population (celiac disease prevalence 19.6%), the test produced false-negative results for nine cases; the test therefore identified children with celiac disease with 72% sensitivity (95% CI 53%–86%). Analyses of serologic data revealed significantly lower DGP titers in the false-negative vs the true-positive group.

Conclusion: In a study of more than 1000 adults and children, we found the Simtomax[®] POCT to detect celiac disease with lower overall levels of sensitivity than expected. Although the test identifies adults with celiac disease with high levels of sensitivity and specificity, the prevalence of celiac disease was as low as 1.2% among adults. The test's lack of sensitivity might be due to the low intensity of the POCT bands and was associated with low serum DGP titers. *Abstract from Tangermann et al.*¹

2. Darstellung des Forschungsstandes

2.1 Zöliakie

Definition

Die Zöliakie (Griechisch: „κοιλία“ = Bauch) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des Dünndarms, die Folge einer fehlgerichteten Immunantwort auf Gluten ist. Wird dieses über die Nahrung aufgenommen, kommt es bei genetisch prädisponierten Personen zu einer entzündlich bedingten Architekturveränderung der Dünndarmmukosa, welche durch ein Malabsorptionssyndrom weitreichende Folgen auf den Organismus haben kann. Patienten mit Zöliakie sind ein Leben lang erkrankt. Die mukosale Dünndarmschädigung ist in der Regel durch eine Elimination des Glutens im Rahmen einer strikten Gluten-freien Diät (GFD) reversibel.²

2.1.1 Epidemiologie: eine häufige Erkrankung mit hoher Dunkelziffer

Die Prävalenz in Europa und Nordamerika wird auf durchschnittlich 1% geschätzt, wobei sich die Länder im Einzelnen betrachtet oftmals deutlich unterscheiden.³ So zeigten Screeningstudien eine Prävalenz für Deutschland von ca. 0,3% und deutlich höhere Prävalenzen für Finnland (2,4%) und Italien (0,7%).^{4,5} Jedoch ist die Spanne der Prävalenzdaten z.T. auch innerhalb eines Landes weit, was mutmaßlich auf unterschiedlichen Screeningstrategien beruht und zuletzt durch eine deutsche Studie, welche eine dreifach höhere Zöliakieprävalenz von 0,9% in einem deutschen Kinderkollektiv postulierte, erneut thematisiert wurde.⁶

Die Erkrankung kann prinzipiell in jedem Alter auftreten. Es werden zwei Häufigkeitsspitzen beobachtet; eine frühe im Alter von 9 bis 24 Monaten bei Kindern nach Beikostbeginn sowie eine weitere in der 3. bis 4. Lebensdekade bei Erwachsenen.⁷ Frauen sind gegenüber Männern mit einem Verhältnis von 1,5 bis 2:1 häufiger betroffen.⁸

Die Inzidenz der Erkrankung hat über die letzten Jahre deutlich zugenommen, dennoch gilt die Dunkelziffer der Erkrankung weiterhin mit bis zu 80 bis 90% an nicht diagnostizierten Zöliakiebetreffenen als hoch.^{6,9,10} Als mögliche Erklärung für die steigende Inzidenz kommt die „Hygiene-Hypothese“ in Betracht, welche den Anstieg aller Autoimmunerkrankungen auf verbesserte Hygienestandards mit folglich verminderter frühkindlicher Schulung des Immunsystems zurückführt.¹¹

2.1.2 Pathophysiologische Aspekte

Die Pathophysiologie der Zöliakie ist im Wesentlichen ein multifaktorielles Zusammenspiel aus *Gluten, Umweltfaktoren und Genetik*, wobei insbesondere dem Gluten als Krankheitsauslöser eine Schlüsselrolle zugeschrieben werden kann.¹²

Glutene sind Klebereiweiße (lateinisch: Gluten = Leim) verschiedener Getreidesorten (z.B. in Weizen, Roggen, Gerste und Dinkel), die aufgrund ihrer Klebrigkeit die guten Backeigenschaften der entsprechenden Mehle verursachen. Es lässt sich anhand der Löslichkeit in zwei Fraktionen unterteilen. Die Alkohol-unlöslichen Gluteline sind über Disulfidbrücken verbundene Polymere, welche große Proteine mit Molekulargewichten von 50 bis 10.000 kDa darstellen.¹³ Zur Alkohol-löslichen Fraktion der Prolamine zählen die meist monomeren Gliadinpeptide, die mit Molekulargewichten zwischen 28 und 55 kDa deutlich kleiner sind und auf der Basis ihrer unterschiedlichen Primärstruktur in α -, β -, γ - und ω -Gliadine unterteilt werden.¹³ Die immunologischen Eigenschaften insbesondere des α -Gliadins sind auf seine besondere Aminosäuresequenz zurückzuführen, in der Prolin- und Glutamin-dominante Sequenzen die Unverdaulichkeit gegenüber humanen Endopeptidasen verursachen und zudem die Epitop-bildenden Sequenzen darstellen.¹⁴

Dennoch verträgt der größte Teil der Menschheit Gluten, ohne zu erkranken. Die *genetische Komponente* der Zöliakie wurde anhand von Zwillingsstudien gezeigt. So liegt bei eineiigen Zwillingen eine Krankheitskonkordanz von 75%, bei zweieiigen Zwillingen eine von 11% vor.¹⁵ Entscheidend hierfür ist die Trägerschaft der HLA-Allele (Humanes Leukozytenantigen) HLA-DQ2 und HLA-DQ8, welche bei jedem Erkrankten vorkommen und für die Gliadin-präsentierenden MHC-Klasse-II-Rezeptoren (MHC = *major histocompatibility complex*, Histokompatibilitätskomplex) kodieren und durch antigenpräsentierende Zellen exprimiert werden.¹⁶

Neben Gluten und der genetischen Prädisposition spielen als zusätzlicher Trigger mutmaßliche *Umweltfaktoren* eine Rolle, die noch nicht gut beschrieben sind. Im Verdacht stehen hier Infekte des Gastrointestinaltraktes.¹⁷

Mit der Nahrung aufgenommen Gliadine gelangen zum intestinalen Epithel des Dünndarms, welches sie durch gesteigerte Transzytose oder durch erhöhte Permeabilität der Tight-Junction-Komplexe passieren können.¹⁶ In der Lamina propria werden sie durch die Gewebstransglutaminase deamidiert. Damit wird die Affinität der Peptide für die MHC-II-Rezeptoren deutlich erhöht.¹⁸ Dadurch wird antigenpräsentierenden Zellen bei HLA-DQ2/DQ8-Trägern ermöglicht, Gliadine durch MHC-II-Rezeptoren zu binden und CD4-positiven (CD =

cluster of differentiation) T-Helferzellen zu präsentieren. Diese T-Helferzellen können durch Zytokinausschüttungen (Tumornekrosefaktor α , Interferon γ) eine gesteigerte Expression von Matrix-Metalloproteasen verursachen und die Entzündungsreaktion mit Zottenatrophie und Kryptenhyperplasie in Gang setzen.¹⁶

Neben dem adaptiven spielt auch das angeborene Immunsystem eine Rolle. So können spezielle Glutenpeptide die Einwanderung von intraepithelialen Lymphozyten (IELs) und deren Aktivierung über Zytokine bewirken, was – vermittelt durch Stressproteine wie MICA (*major histocompatibility complex class I chain-related protein A*) – ebenfalls zu zytotoxischen Reaktionen führt und die gesamte Entzündungsreaktion unterhält.¹⁶

2.1.3 Symptomatik

Auf Grund ihrer vielseitigen Symptomatik und der unterschiedlichen Erscheinungsbilder wird die Zöliakie oft als „Chamäleon der Gastroenterologie“ bezeichnet.¹⁹ Neben der klassischen gastrointestinalen Symptomatik im Rahmen einer Schleimhautatrophie-bedingten Malabsorption können sich Mangelzustände bestimmter Nahrungsbestandteile auch jenseits des Gastrointestinaltraktes bemerkbar machen. Als Übersicht bietet sich eine Einteilung in intestinale und extraintestinale Symptomatik an (aus Felber et al.¹⁹, mit Beispielen):

Intestinale Symptome:

- Motilitätsstörungen des Darms (Diarrhoe /Obstipation)
- Übelkeit und Erbrechen
- Flatulenzen, aufgeblähtes Abdomen
- Chronische Bauchschmerzen

Extraintestinale Symptome

- Gewichtsverlust, Wachstumsstörungen beim Kind
- Anämie (Eisenmangel)
- Osteomalazie/ Osteoporose/ Zahnschmelzveränderungen (Vitamin D-Mangel)
- Periphere Neuropathie /Polyneuropathie (Vitamin B12-Mangel)
- Hämatome (Vitamin K-Mangel)
- Ödeme (Hypalbuminämie)
- Rezidivierende orale Aphten

2.1.4 Klinische Verläufe

Das klinische Erscheinungsbild der Zöliakie hat sich über die letzten Jahre verändert. Viele Einteilungen sind historisch gewachsen und in Ihrer Bedeutung oft nicht mehr zutreffend oder eindeutig, so auch die einst übliche Einteilung in typische und atypische Zöliakie.²

Durch eine erhöhte Aufmerksamkeit seitens der Mediziner wurden in den letzten Jahren deutlich mehr Zöliakien diagnostiziert. Der Anteil an subklinischen oder oligosymptomatischen Verläufen mit oft nicht eindeutigen oder schwer zu interpretierenden Symptomkomplexen fällt somit im Vergleich zur klassischen (damals typischen) Durchfallsymptomatik heute mehr ins Gewicht.^{10,20} Daher wurde im Jahr 2011 die Nomenklatur der Zöliakie im Konsensus von Oslo² überarbeitet, welche als Grundlage für die folgenden, in der deutschen Leitlinie aufgeführten klinischen Verläufe dient.¹⁹

Die *klassische Zöliakie* ist die Verlaufsform, die mit einer intestinalen Malabsorption einhergeht. Patienten mit klassischer Zöliakie müssen somit per Definition Durchfälle und Gewichtsverlust bzw. Wachstumsstörungen aufweisen. Zur *symptomatischen Zöliakie* zählen Verläufe, bei denen zwar eine Zöliakie-assoziierte Symptomatik vorhanden ist, diese aber nicht dem klassischen Verlauf zuzuordnen ist. Patienten weisen u.a. Anämie, Osteoporose, Bauchschmerzen, Stimmungsschwankungen oder Erschöpfung auf. Liegen keine Symptome vor, spricht man von einer *subklinischen Zöliakie*. Diese wird meist im Rahmen eines Screenings oder als Zufallsbefund bei asymptomatischen Patienten entdeckt. Eine *potentielle Zöliakie* bezeichnet die klinische Situation, in der eine positive Antikörperserologie bei Patienten mit normaler Dünndarmhistologie vorliegt. Bei einem relevanten Anteil dieser Patienten entwickelt sich zu einem späteren Zeitpunkt die klinische Ausprägung der Zöliakie. Eine besondere Verlaufsform stellt die *refraktäre Zöliakie* dar. Hier kommt es trotz GFD zu einer erneuten oder einer persistierenden Mukosaschädigung. Das Malignomrisiko, insbesondere das für Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphome, ist hier erhöht.²¹

2.1.5 Diagnose

Die Diagnose der Zöliakie sollte gemäß den nationalen und internationalen Leitlinien durch eine Zusammenschau aus Symptomatik, serologischer Antikörperdiagnostik und duodener Histologie unter einer Gluten-*haltigen* Diät gestellt werden.^{19,22,23}

Serologie: Empfohlen wird die Bestimmung von Gewebstransglutaminase-IgA-Antikörpern (tTG-IgA-AK) im Serum, deren Sensitivität und Spezifität mit 95% angegeben wird.²³ Zusätzlich sollte das Gesamt-Immunglobulin-A (IgA) im Serum bestimmt werden, um einen selektiven IgA-

Mangel, dem in Deutschland häufigsten Immundefekt, auszuschließen.²⁴ Kinder unter zwei Jahren sollten zusätzlich auf IgA- und IgG-Antikörper gegen deamidierte Gliadinpeptide (DGP-AK) untersucht werden.²² Bei Erwachsenen und Kindern über zwei Jahren ist eine Primärdiagnostik mittels DGP-AK aktuell aufgrund von zu geringer Sensitivitäten und auch eher schlechter Spezifitätswerten nicht empfohlen.¹⁹ Endomysiumantikörper (EMA-AK) sind identisch zu tTG-AK, werden aber mittels indirekter Immunfluoreszenz bestimmt. Sie zeichnen sich durch eine zu den tTG-IgA-AK vergleichbar gute diagnostische Genauigkeit aus und können als alternative serologische Diagnostik verwendet werden.²⁵

Histologie: Zur Diagnosesicherung sollten mindestens sechs Proben im Rahmen einer ÖGD aus dem Duodenum inklusive Bulbus duodeni entnommen werden.¹⁹ Die Mukosaarchitektur sollte anhand des relativen Längenverhältnisses der Zotten zu Krypten und der Anzahl an IELs nach Marsh-Oberhuber klassifiziert werden.²⁶

Laut ESPGHAN-Kriterien (*European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition*) kann auf eine histologische Sicherung bei Kindern mit hochpositiver Serologie (Zehnfaches des oberen Grenzwertes für tTG-IgA-AK), positivem serologischen Bestätigungstest durch EMA-AK und Besserung unter GFD verzichtet werden.²⁷

Genetische Testung: Aufgrund des hohen negativen prädiktiven Wertes kann eine genetische HLA-DQ2/8-Testung zur Ausschlussdiagnostik dienen. So kann z.B. bei diskrepanten Befunden oder Patienten unter GFD ein negativer HLA-DQ2/DQ8-Status eine Zöliakie ausschließen.²²

2.1.6 Probleme bei der Diagnosestellung

Es existieren sehr gute und verlässliche Antikörperserologien. Dennoch ist die Dunkelziffer an Zöliakiebetreffenen wie beschrieben hoch und die Diagnosestellung oftmals schwer. Die mittlere Latenzzeit zwischen Symptomauftritt und Diagnosestellung liegt lt. Literatur zwischen fünf bis acht Jahren.²⁰ Durch die versteckte und zum Teil unspezifische Symptomatik der Zöliakie wird in der medizinischen Grundversorgung die Abnahme einer Zöliakieserologie oftmals verpasst und somit das Potential der Serologie nicht ausgeschöpft. Ein systematisches Antikörperscreening könnte Abhilfe schaffen, ist bislang aber nur bei Patienten mit bekannt erhöhtem Zöliakierisiko, wie z.B. bei Diabetes mellitus Typ I, Autoimmunthyreoiditis oder bei Angehörigen ersten Grades von Zöliakiebetreffenen empfohlen.²² Großangelegte serologische Untersuchungen der Bevölkerung hingegen werden entsprechend der Kriterien der *World Health Organization* (WHO) für Populationsscreenings nicht durchgeführt, da belastbare Daten fehlen, ob im Screening

identifizierte aber klinisch asymptomatische Patienten durch eine GFD langfristig hinsichtlich Lebensqualität und Morbidität bzw. Mortalität profitieren.⁸

Weiterhin werden auch im Rahmen von diagnostischen ÖGDs Zöliakien übersehen, da die klinische Indikation zur Probenentnahme nicht erkannt wird, in der Anforderung zur Untersuchung die Frage nach Zöliakie nicht gestellt wird, bzw. die histopathologische Untersuchung auch aufgrund einer zu geringen Zahl abgenommener Proben eine schlechte Sensitivität aufweist.²⁸ Entsprechend hatten viele Zöliakiepatienten bereits eine ÖGD in der Vergangenheit, ohne dass eine Biopsie entnommen wurde und die Diagnose frühzeitig gesichert werden konnte.²⁹ In diesem Kontext wurden routinemäßigen Duodenalbiopsien bei diagnostischen ÖGDs diskutiert, welche jedoch bei verhältnismäßig geringer diagnostischer Ausbeute und aktuell (zu) hohen Kosten sich nicht etabliert haben.²⁹⁻³¹

Als Ausweg aus diesem Dilemma dient die *case-finding*-Strategie (deutsch: Such-Strategie) zur verbesserten Diagnosefindung.⁸ Hierzu zählt ein gezieltes Antikörperscreening mit histologischer Diagnosesicherung bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren, Zöliakie-assoziierten Erkrankungen oder auch unklaren Symptomkomplexen. Ein aktives Zöliakie-Suchprogramm kann die Diagnoserate nachweislich um ein Vielfaches erhöhen.³² In diesem Zusammenhang könnten POCTs als schnell verfügbares Suchmittel eingesetzt werden.

2.1.7 Therapie

Die bisher einzig etablierte Therapie der Zöliakie ist die strikte Elimination von Gluten im Rahmen einer lebenslangen GFD.²³ Nach Beginn der GFD bessert sich die Symptomatik normalerweise innerhalb von Wochen, wohingegen die Normalisierung der Antikörper-Titer und der duodenalen Schleimhaut Monate betragen kann.³³ Auf Grund dieser Latenz sollten fehlende Nährstoffe bis zur Ausheilung der Schleimhaut und somit Wiedergewinnung der vollen resorptiven Oberfläche substituiert werden.¹⁹

2.2 Point of Care Testing

Definition

Point of Care Testing, kurz POCT, wird im Deutschen auch als *Patientennahe Labor-, oder Sofortdiagnostik* bezeichnet. Ursprünglich wurde so einer medizinischen Notwendigkeit nachgekommen, wichtige Vitalparameter, wie z.B. Blutglukosespiegel oder Blutgaszusammensetzung, zeitnah zu bestimmen und somit Diagnostik-assoziierte

Verzögerungen zu reduzieren.³⁴ Durch technischen Fortschritt und verbesserte Methodik konnten die Einsatzzwecke erheblich erweitert und der POCT-Markt alleine in Europa über die letzten Jahre zu einem Milliarden-Geschäft ausgebaut werden.³⁴

Folgende Merkmale zeichnen laut Luppia und Schlebusch einen POCT aus, wobei insbesondere Punkt 1, 6 und 7 die Charakteristik eines POCTs widerspiegeln:³⁵

1. Sie finden außerhalb von zentralen Laboratorien statt und werden in unmittelbarer örtlicher Nähe zum Patienten durchgeführt.
2. Die Proben müssen nicht vorbereitet werden. Es sind zumeist keine Pipettierschritte nötig. Es wird meist Vollblut oder Urin verwendet.
3. Die Messgeräte sind für Einzelprobenmessungen vorgesehen.
4. Zur Messung werden fertig mitgelieferte „Ready-to-use-Reagenzien“ verwendet.
5. Die Bedienung bedarf keiner speziellen medizinisch-technischen Ausbildung.
6. Die Ergebnisse sind unmittelbar verfügbar.
7. Aus den Ergebnissen leitet sich eine unmittelbare Diagnose bzw. therapeutische Konsequenz ab.

2.2.1 Verschiedene Systeme

Es gibt verschiedene Varianten von POCT-Geräten, im Einzelnen:³⁵

- Teststreifen für qualitative Nachweise, z. B. Urin-Stix, Schwangerschaftstests, immunchromatographische Teststreifen
- Handgeräte (*handhelds*), meist in Form von so genannten *unit-use*-Systemen für quantitative Nachweise), z.B. für Glukose-, oder Gerinnungsmessungen. *Unit-use*-Systeme bestehen aus einzeln verpackten Einmal-Teststreifen/ Reagenzien, auf denen die analytische Detektorreaktion abläuft, deren Ergebnis dann von einem wiederverwendbaren Auslesegerät angezeigt wird.
- Stationäre Tischgeräte („Benchtop-Analyser“) für komplexere Nachweisverfahren, z.B. Blutgas-Elektrolyt-Messungen.

2.2.2 Vor- und Nachteile von POCTs

Durch den Wegfall des Probentransportes ins Zentral-Labor und nachfolgender Auswertung dort ist die Bearbeitungszeit der POCTs von Anforderung bis zum Ergebnis, der sogenannten *turn*

around time, auf wenige Minuten verkürzt.³⁵ Das hat zumeist diagnostische, therapeutische und ökonomische Vorteile.³⁴

Nachteilig sind jedoch die um ein Mehrfaches höheren Kosten der POCT-Diagnostik. Hierfür sorgen sowohl teure Geräte und POCT-Reagenzien als auch die Arbeitsmehrbelastung von Pflegekräften, ohne dass gleichzeitig im Labor Kräfte eingespart werden und teilweise sogar eine redundante „Paralleldiagnostik“ stattfindet.³⁵

Von großer Bedeutung ist zudem, dass POCTs häufig in einem hektischen Umfeld von unzureichend geschulten Arbeitskräften durchgeführt werden, was multiple Fehlerquellen durch falsche Patientenzuordnung, Fehlbedienung/Fehlablesung oder falsche Dokumentation in sich bergen kann.³⁶

2.2.3 POCT und Zöliakie

Es wurden bereits verschiedene POCTs zur Zöliakiediagnostik (meist tTG-AK) entwickelt, welche trotz Zulassungsbeschränkungen über das Internet grenzüberschreitend erworben werden können. Diese POCTs haben bislang jedoch keinen Einzug in eine Zöliakie-Leitlinie gefunden, da sowohl deutsche als auch europäische Arbeitsgruppen auf folgende Problematiken verweisen:^{19,22}

- Nicht-quantitatives Ergebnis (keine Titerbestimmung möglich)
- Sensitivität und Spezifität meist geringer als bei standardisierten Laboruntersuchung
- Durchführung und Interpretation oft durch fachfremdes Personal
- Hohe Sensitivitäten bislang nur in vorselektierten Patientenkollektiven

Frischen Aufwind bekam die Debatte als ein neuer POCT (Simtomax[®], DGP-IgA/IgG-AK, Tillotts Pharma AG) im Jahr 2012 vorgestellt wurde und gute Ergebnisse mit Sensitivitäten zwischen 93 und 100% in kleineren Kohorten zeigte.³⁷⁻³⁹ Daraufhin testeten Mooney et al. 2015 den Simtomax[®]-POCT erstmals in einer größeren Studie mit 508 Erwachsenen, in welcher der Test eine gute Sensitivität von 93% bezüglich Zöliakie aufwies und sogar der in diesem Kollektiv ermittelten Transglutaminasesensitivität von 91% leicht überlegen war.⁴⁰ Zuvor testete die gleiche Arbeitsgruppe die drei bekanntesten POCTs Biocard[™] (tTG-IgA-AK, Labsystems Diagnostics), Celiac Quick Test (tTG-IgA/IgM/IgG-AK, Biohit Healthcare UK) und Simtomax[®] im direkten Vergleich, wobei Simtomax[®] mit einer Sensitivität von 94% gegenüber Biocard mit 72% und Celiac Quick Test mit 78% deutlich bessere Ergebnisse erzielte.⁴⁰

Der Simtomax[®]-POCT konnte sich somit gegenüber anderen Tests hervorheben und wurde im Rahmen einer großen Studie von den Autoren als sinnvolles Screening-Instrument eingestuft. Es

ist jedoch zu betonen, dass der Zöliakieanteil in den vorselektierten Kollektiven bei meist ausschließlich Erwachsenen oder Kindern sehr hoch war und durch einen monozentrischen Studienaufbau keine praxisnahe (*real-world*) Evaluation erfolgte. Vor diesem Hintergrund entschieden wir uns, den Simtomax[®]-POCT in einem Setting zu evaluieren, welches die Limitationen der Vorläuferstudien umgehen sollte.

2.2.4 Ein Schnelltest bei Zöliakie?

Die Zöliakie ist keine akutmedizinische Diagnose, die einer unmittelbaren Handlung innerhalb von Minuten oder Stunden bedarf. Dennoch zeigen die beschriebenen Schwierigkeiten der Diagnosestellung, dass aktuell neue Strategien und Diagnostika evaluiert werden sollten. Ein sensitiver POCT könnte dem Arzt helfen im Rahmen von *case-finding*-Strategien die richtigen Schritte einzuleiten. Vor einer ÖGD angewendet, könnten Risikopatienten aufgedeckt werden, bei denen eine Duodenalbiopsie zur frühzeitigen Diagnosesicherung durchgeführt werden sollte.

Der Einsatzzweck des POCTs als Instrument zur Einleitung von Duodenalbiopsien im Gastroskopieraum wurde bereits konkret beschrieben und basiert auf einer Studie, in der ein gut funktionierender Algorithmus zur Steigerung der diagnostischen Biopsie-Ausbeute anhand von risikoreichen und risikoarmen Symptomen in Abhängigkeit einer Transglutaminase-Serologie entwickelt wurde.⁴¹ Problematisch in der alltäglichen Routine und entscheidend für die mangelhafte Umsetzbarkeit ist, dass eine Antikörper-Serologie im Gastroskopieraum meistens nicht verfügbar ist, wenn die Entscheidung bezüglich einer Probengewinnung getroffen werden muss. In Anlehnung daran konnten Mooney et al. 2015 außerdem zeigen, dass POCT-geleitete Duodenalbiopsien die diagnostische Ausbeute erheblich steigern und folglich die Pathologiekosten deutlich gesenkt werden können.⁴⁰

3. Ziele der Studie

Ziel war es den POCT hinsichtlich Sensitivität und Spezifität in einem realistischen Patientenkollektiv (=niedrigere Zöliakieprävalenz, alle Altersgruppen) zu evaluieren sowie die Zöliakieprävalenz im Gastroskopieraum von Erwachsenen und Kindern darzustellen. Weiterhin wurde untersucht, ob dieser Test vor einer ÖGD Risikopatienten sicher aufdecken kann, bei denen Duodenalbiopsien zur Diagnosesicherung durchgeführt werden sollte.

4. Methodik

4.1 Studiendesign

Bei der durchgeführten Studie handelte es sich um eine prospektive Prüfer-initiierte (englisch: *investigator-initiated trial*, IIT) Multi-Center Studie, an der insgesamt acht Studienzentren in Berlin und Brandenburg beteiligt waren. In sechs Endoskopiezentren in Berlin wurden erwachsene Patienten rekrutiert. Hierzu gehörten neben der Zentralen Endoskopie des Campus Benjamin Franklin der Charité – Universitätsmedizin Berlin fünf weitere gastroenterologische Schwerpunktpraxen aus dem ambulanten Gesundheitssektor Berlins. Es folgt eine Auflistung der Zentren mit dem jeweiligen hauptverantwortlichen Studienarzt:

- Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Rheumatologie und Infektiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin (CBF) (*Studienleitung Dr. Schumann*)
- Praxis Dr. Spitz am Mexikoplatz (*Prüfarzt Dr. Spitz*)
- Praxis Dr. Aschenbeck in Spandau (*Prüfarzt Dr. Aschenbeck*)
- Die Gastroenterologen am Bayrischen Platz (*Prüfarzt Dr. Schubert*)
- Praxis Dr. Mayr/ Heller in Steglitz (*Prüfarzt Dr. Heller*)
- Gemeinschaftspraxis am Hohenzollerndamm (*Prüfarzt Dr. Schröder*)

Weiterhin gab es zwei pädiatrische Studienzentren in Brandenburg. Diese Endoskopieabteilungen gehören jeweils Kliniken an und untersuchten ausschließlich Kinder, welche dort ambulant oder stationär vorstellig waren:

- Klinikum Westbrandenburg in Potsdam (*Prüfarzt Dr. Trenkel*)
- Evangelisches Klinikum Ludwigsfelde-Teltow (*Prüfarzt Dr. Schmitt*)

Das multizentrische Design wurde gewählt, um insgesamt mehr Patienten einschließen zu können und durch eine Vielzahl an Prüfern an verschiedenen Zentren gleichzeitig eine praxis- und realitätsnahe Evaluation des Tests zu gewährleisten.

Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Charité (EA/140/15) und durch die Ethik-Kommission der Landesärztekammer in Cottbus (AS83(bB)/2016) bewilligt. Es wurden keine ÖGDs zur Evaluation des Testes indiziert.

4.2 Patientenkollektiv

Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre, Rekrutierungszeitraum Januar 2016 bis Juni 2017) sowie Kinder (< 18 Jahre, Rekrutierungszeitraum September 2016 bis Juni 2017), welche sich in einem der Studienzentren zur Durchführung einer ÖGD vorstellten, konnten prospektiv und unabhängig von der symptomatischen Indikation der Untersuchung in die Studie eingeschlossen werden. Auf eine symptomatische Eingrenzung wurde aufgrund der beschriebenen vielseitigen Beschwerdesymptomatik sowie die Intention zur Bestimmung der kompletten Zöliakieprävalenz im Gastroskopieraum verzichtet.

Der Grund für den zeitlich versetzten Rekrutierungsbeginn der Kinder lag in einem zweizeitigen Studienablauf. Eine Interimsanalyse nach Einschluss von 514 Erwachsenen zeigte mit lediglich vier diagnostizierten Zöliakien eine zu geringe Zöliakie-Prävalenz von 0,78%, um den Test hinreichend und mit aussagekräftigen Konfidenzintervallen bezüglich der Testkriterien evaluieren zu können. Deshalb wurde das Studienprotokoll erweitert und in diesem Rahmen zwei pädiatrische Studienzentren hinzugenommen. Hintergrund dieser Überlegung war, dass die Zöliakie-Prävalenz im pädiatrischen Gastroskopieraum deutlich höher ist, sodass insgesamt mehr Zöliakien gefunden und der Test somit aussagekräftiger evaluiert werden sollte. *(Die Statistik hierzu ist in der vorliegenden Publikation von Tangermann et al. unter „Statistical Analyses“ einzusehen.¹⁾*

Als *Einschlusskriterium* galt neben dem passenden Alter des jeweiligen Studienzentrums eine nach erfolgter Aufklärung vom Probanden unterschriebene Einwilligungserklärung (EVE), oder im Falle von Minderjährigen, die unterschriebene EVE durch den Erziehungsberechtigten.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit bereits etablierter Zöliakie, da die Studie zur Evaluation des Tests zur Diagnosefindung durchgeführt wurde. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten unter aktuell bestehender GFD, da eine aussagefähige Zöliakiediagnostik nur bei Glutenverzehr möglich ist. Zur Vermeidung von Blutungsrisiken wurden Patienten mit Gerinnungsdefekten oder Blutungsneigungen durch orale Antikoagulanzen ebenfalls ausgeschlossen.

4.3 Studienablauf

Bei Eintreffen in einem der Studienzentren wurden die Patienten bzw. deren Erziehungsberechtigte gefragt, ob sie bereit wären, freiwillig an einer Studie zur Evaluation eines Zöliakie-Schnelltests teilzunehmen. Nach erfolgter Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten über Art und Umfang der Studie aufgeklärt und ein Aufklärungsbogen mit sämtlichen Informationen zur Studie und Zöliakie ausgehändigt. Bei Einwilligung wurde eine

schriftliche EVE durch den aufklärenden Arzt ausgehändigt und von beiden Parteien unterzeichnet.

Anschließend wurde zum Zeitpunkt der ÖGD der POCT durch die Prüfarzte oder extra eingewiesene Endoskopie-Mitarbeiter durchgeführt. Das Ergebnis des POCT wurde nach zehn Minuten zusammen mit Patienten-ID und Indikation der ÖGD (Hauptsymptomatik) auf einem CRF (*case report form*, deutsch: Prüfbogen) notiert und dieser in einem gesonderten Ordner aufbewahrt. Bei positiven POCT-Ergebnissen wurde den Patienten zusätzlich eine Transglutaminase-Serologie angeboten, die entweder nach der ÖGD oder im Verlauf bei einem weiterbehandelnden Arzt bestimmt werden konnte.

Bei allen Patienten wurden im Rahmen der ÖGD mindestens sechs Duodenalbiopsien entnommen und diese wie üblich zu der mit dem jeweiligen Studienzentrum kooperierenden Pathologie gesendet. (Siehe „*Histology*“ im Methodenteil der vorliegenden Publikation von Tangermann et al.¹) Nach Eintreffen des histologischen Ergebnisses wurde dieses nachträglich auf dem jeweiligen CRF eingetragen und so der Fall komplettiert.

4.4 Point of Care Test

Der verwendete POCT namens Simtomax[®] stammt von der Firma Tillotts aus Rheinfelden in der Schweiz. Er ist eine Lateral-Flow Immunchromatographie, bei der IgA- und IgG-Antikörper gegen deamidierte Gliadinpeptide sowie die IgA-Gesamt-Konzentration detektiert werden. Der Test funktioniert mit Vollblut (etwa 25 µl), welches kapillär aus der Fingerbeere oder wahlweise auch venös aus einem intravenösen Zugang (Flexüle) gewonnen werden kann. Er ähnelt in der Größe und Aussehen einem Schwangerschaftstest.

Durchführung und Funktionsweise: Ein Tropfen Patientenblut wird mit einer mitgelieferten Pipette in die Proben-Kammer des noch zusammengeklappten Tests getropft und 30 Sekunden abgewartet. Am Boden dieser Kammer filtert eine Membran die größeren Blutbestandteile heraus und lässt das Blutplasma auf die darunter liegende Nitrozellulosemembran diffundieren. Der Test wird aufgeklappt und fünf Tropfen einer mitgelieferten Pufferlösung auf das oben liegende Pufferfeld aufgetragen, sodass das Blutplasma auf dem gesamten Teststreifen durch Diffusion verteilt wird. Die Pufferlösung enthält sekundäre Maus-Antikörper, welche mit Goldbestandteilen versehen sind und bei Bindung an weitere Antikörper, wie z.B. an den Testbanden, durch Präzipitation eine sichtbare Reaktion auslösen. (Für eine detaillierte Beschreibung der Auswertung und immunchromatographischen Funktionsweise nach Benkebil et al.³⁸ siehe „*Figure 1*“ und „*Supplementary Methods*“ in der vorliegenden Publikation Tangermann et al.¹)

4.5 Diagnosestellung und Vorgehen bei diskrepananten Befunden

Bei jedem Studienpatienten diente die Duodenalhistologie als Goldstandard zur Diagnosestellung. Die endgültige Diagnose wurde von den behandelnden Prüfärzten in Rücksprache mit der Studienleitung gemäß den Kriterien der internationalen Leitlinien getroffen. Alle Patienten mit positivem POCT oder auffälligem Marsh-Befund (d.h. Marsh 1-3B) erhielten eine tTG-Serologie zur weiteren Abklärung. Marsh 1-Befunde ohne positive Serologie wurden nicht als Zöliakie gewertet. Dies entspricht aktuellen Empfehlungen.²²

Bei diskrepanantem Befund, also auffälligem Marsh-Befund bei negativer Serologie, wurde die Histologie von einem Referenzpathologen erneut evaluiert und die Anzahl der IELs immunhistochemisch (CD3, CD8) quantifiziert. In Fällen, die trotz der genannten Diagnostik vorerst unklar blieben, wurde eine HLA-Diagnostik durchgeführt und/ oder zusätzlich das Ansprechen auf eine GFD als Diagnostikum gewertet. Diese Vorgehensweisen sollte eine valide Zöliakiediagnostik gewährleisten, um einen POCT nicht fälschlicher Weise als negativ oder positiv zu bewerten. (Siehe „Supplementary Table 1“ der vorliegenden Publikation von Tangermann et al.¹)

5. Resultate

5.1 Performance der Point of Care Tests

Das POCT-Ergebnis konnte in 1047 Fällen hinsichtlich der Diagnose „Zöliakie“ durch eine leitliniengerechte, auf einer Duodenalhistologie-basierten Diagnostik abgeglichen werden. (siehe „Figure 2“ in der vorliegenden Publikation Tangermann et al.¹) Es wurden insgesamt 43 Zöliakien (Prävalenz 4,1%) auf der Basis der Histologie diagnostiziert. Elf der Diagnosen fielen auf erwachsene Probanden (Prävalenz 1,2%) und 32 auf Kinder (Prävalenz 19,2%). Der Test erkannte 34 Zöliakien richtig, 9 Zöliakien wurden übersehen, d.h. das Ergebnis war „falsch negativ“. Daher errechneten wir in der gesamten Kohorte eine Sensitivität von 79% (KI 64-89%) und eine Spezifität von 94% (KI 93-96%). Eine Übersicht hierzu bietet **Tabelle 1**.

Tabelle 1: Sensitivität und Spezifität des POCT in den einzelnen Kohorten

| Kohorte | Zöliakieprävalenz | Sensitivität | Spezifität | FN |
|------------------|-------------------|----------------|--------------|----|
| Gesamt n=1047 | 4.1% (3-5.5%) | 79% (64-89%) | 94% (93-96%) | 9 |
| Erwachsene n=880 | 1.2% (0.7-2%) | 100% (68-100%) | 95% (93-96%) | 0 |
| Kinder n=167 | 19.2% (14-26%) | 72% (53-86%) | 91% (85-95%) | 9 |

FN: falsch negative POCTs, 95%-Konfidenzintervall in Klammern

Betrachtet man die beiden Kohorten getrennt, fällt auf, dass alle neun vom POCT nicht identifizierten Zöliakien ausschließlich in der pädiatrischen Kohorte auftraten. Die Sensitivität bei Kindern lag daher lediglich bei 72% (KI 53-86%) und stand einer Sensitivität von 100% (KI 68-100%) bei den erwachsenen Probanden gegenüber. Aufgrund der geringeren n-Zahl bei Kindern und insbesondere der geringen absoluten Zahl von Zöliakien in der Gruppe der erwachsenen Probanden ist die Spanne der 95%-Konfidenzintervalle weit und der Sensitivitätsunterschied der Kohorten daher statistisch nicht signifikant.

5.2 Analyse der falsch negativen Point of Care Tests

Um mögliche Ursachen zu eruieren, analysierten wir alle Fälle mit falsch negativem POCT und verglichen sie mit den anderen Zöliakiepatienten desselben Zentrums. (Siehe „Table 3“, „Supplementary Table 3“ und „Supplementary Figure 3“ der vorliegenden Publikation von *Tangermann et al.*¹⁾ Bezüglich Alter und Marsh-Einteilung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen falsch negativen und richtig positiven Testergebnissen erkannt werden. Die Altersverteilung der falsch negativen Fälle war von 1,5 bis 16 Jahren ausgeglichen. Eine Tendenz hin zu jüngeren oder älteren Kindern konnte nicht erkannt werden. Wir konnten jedoch darstellen, dass der Mittelwert der tTG- und DGP-Antikörpertiter bei Patienten mit falsch negativen Tests signifikant niedriger war als bei Patienten mit richtig positiven Testergebnissen. (Siehe „Figure 3“ der vorliegenden Publikation *Tangermann et al.*¹⁾ Ermöglicht wurde das durch das Vorliegen routinemäßig bestimmter tTG- und DGP-Antikörper des pädiatrischen Zentrums.

Weiterhin auffällig war, dass alle Fälle nur in der pädiatrischen Kohorte und dort in nur einem von zwei Zentren auftraten. Prävalenzbedingt traten jedoch 75% der im Studienverlauf identifizierten Zöliakien in der Kinderkohorte auf. Das betroffene Zentrum war mit 136 rekrutierten Patienten mehr als vier Mal so groß wie das zweite pädiatrische Zentrum und steuerte alleine 25 der insgesamt 43 Zöliakiediagnosen bei, sodass mögliche Sensitivitätsprobleme hier am wahrscheinlichsten waren. Dennoch wurde sofort nach Auftreten von wenigen falsch negativen Ergebnissen das dortige Team erneut geschult und alle POCTs vor Ort gegen neue ersetzt, um ein Bedienungs- oder Chargen-assoziiertes Problem ausschließen zu können. Diese Maßnahmen verhinderten das Auftreten von weiteren falsch negativen Resultaten in der Folge jedoch nicht. Der Sensitivitätsunterschied der beiden pädiatrischen Zentren war statistisch nicht signifikant. (Eine Übersicht zu n-Zahl, Zöliakieprävalenz und Sensitivität/ Spezifität der einzelnen Zentren bieten „Supplementary Table 2“ sowie „Supplementary Figure 1“ der vorliegenden Publikation von *Tangermann et al.*¹⁾

6. Diskussion

Unsere Studie ist die erste multizentrische Studie zum Thema POCT bei Zöliakie, mit dem bis dato größten gemischten und hinsichtlich der Zöliakieprävalenz realistischsten Patientenkollektiv. **Tabelle 2** zeigt eine Übersicht über alle uns bekannten publizierten Studien des Simtomax[®]-POCT. Es handelt sich dabei um monozentrische Studien in homogenen Patientenkollektiven (Erwachsene oder Kinder, Ausnahme Studie 2) mit sehr hohen Zöliakieprävalenzen innerhalb von tertiären Versorgungszentren. Es wurden unterschiedliche Referenzstandards verwendet. Eine Biopsie als primärer Referenzstandard (= Goldstandard) fand lediglich in den Studien #4, #5, #6 und #8 statt. Studien #1, #2 und #3 hatten als primäre Referenz eine tTG-Ak-Serologie, wodurch eine Biopsie nur bei seropositiven Patienten erfolgte. Solch ein Studienaufbau kann zu falsch hohen Sensitivitäten führen, da Zöliakien mit niedrigen oder grenzwertigen AK-Titern durchs Raster fallen können und somit falsch negative unentdeckt bleiben. Alle Studien zeigten gute Sensitivitäten, wobei die vergleichsweise niedrigere Sensitivität von 83% in Lau et al. 2018 vergleichbar mit der Standard-Laborserologie (tTG-AK) der Kohorte war und so im Kontext dieser Studie ebenfalls als gut bewertet wurde. Die Sensitivität der tTG-Serologie dieser Studie lag hier erstaunlicher Weise nur bei 78%.

Tabelle 2: Studienübersicht des Simtomax[®]-POCT

| Studie | Kohorte | Prävalenz | Vergleich | Sensitivität | Spezifität |
|--------------------------------|----------------------|-----------|-------------------------------|-------------------|------------------|
| 1) Bienvenu 2012 ³⁷ | Kinder n=250 | 9,6% | tTG, Biopsie falls positiv | 93% (78-98%) | 95% (91-97%) |
| 2) Benkebil 2013 ³⁸ | Gemischt n=66 | 12,1% | tTG, Biopsie falls positiv | 100% (k.A.) | 93% (83-98%) |
| 3) Bienvenu 2014 ³⁹ | Kinder n=45 | 17,8% | tTG, Biopsie falls positiv | 100% (63-100%) | 89% (75-97%) |
| 4) Mooney 2015 ⁴⁰ | Erwachsene n=508 | 13,4% | Biopsie und tTG | 93% (83-97%) | 85% (82-88%) |
| 5) Lau 2016 ⁴² | Erwachsene n=133 | 19,5% | Biopsie und tTG, EMA | 100% (k.A.) | 82% (k.A.) |
| 6) Marti 2016 ⁴³ | Kinder n=53 | 15,7% | Biopsie und tTG, EMA | 100% (63-100%) | 86% (72-95%) |
| 7) Polanco 2017 ⁴⁴ | Kinder n=100 | 48% | ESPGHAN | 96% (86-99%) | 98% (90-100%) |
| 8) Lau 2018 ⁴⁵ | Erwachsene n=1000 | 4,1% | Biopsie und tTG, EMA | 83% (68-93%) | 85% (83-88%) |

Prävalenz: Zöliakieprävalenz, tTG: Gewebstransglutaminaseantikörper, EMA: Endomysiumantikörper, ESPGHAN: *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*, k.A.: keine Angabe, 95%-Konfidenzintervall in Klammern

Da es sich beim POCT um einen Screening-Test handelt, welcher Patienten zur weiteren Diagnostik aufdecken soll, wurde bei allen Studien das Hauptaugenmerk (aus unserer Sicht berechtigterweise) auf eine optimale Sensitivität gelegt.

Im Gegensatz zu den monozentrischen Vorläuferstudien konnten wir im Rahmen unserer praxisnahen Evaluation als Erste relevante Sensitivitätsprobleme des POCTs nachweisen. So lag die von uns ermittelte Sensitivität mit 79% deutlich unter den Test-Sensitivitäten der Vorläuferstudien.

Wir analysierten die falsch negativen POCTs im Detail, um Ursachen für diese unerwarteten Ergebnisse zu eruieren. Zwar traten falsch negative POCTs nur in einem pädiatrischen Zentrum auf, sodass ein artifizieller Zentrumseffekt von uns in Betracht gezogen wurde. Dieses Zentrum war hinsichtlich der hohen Patientenzahl und auch der hohen Zöliakieprävalenz einzigartig unter den Studienzentren. Daher lagen vor allem in diesem Zentrum die statistischen Gegebenheiten (hohe Zahl an Zöliakien) vor, Sensitivitätsdefekte aufdecken zu können. Natürlich kann eine zentrumsspezifische Fehlbedienung nicht komplett ausgeschlossen werden. Wir werteten dennoch das Ergebnis nicht als systematischen Zentrumsfehler, zumal eine erneute Schulung des Zentrums und ein Testchargenaustausch keinen Einfluss auf die Zahl an falsch negativen POCTs hatte.

Wir konnten zudem signifikant niedrigere mittlere DGP- und tTG-Antikörpertiter zwischen den Zentrums-internen POCT-falsch-negativen und POCT-richtig-positiven Zöliakien feststellen. Es scheint daher plausibel, dass bei niedrigen Antikörpertitern eine so geringe immunchromatographische Bandenfärbung resultiert, dass sie zum Ausbleiben bzw. zur Nicht-Erkennbarkeit der Testbanden für den Prüfarzt führen kann. Eine Fehlerquelle, die sich insbesondere durch das multizentrische Design mit vielen Prüfarzten bemerkbar gemacht haben könnte. Bestärkt wurde diese Hypothese durch eine von Beginn an seitens der Prüfarzte bemängelte, schwache Bandenfärbung mit einer konsekutiv häufig als ambivalent eingeschätzten Eindeutigkeit des Testergebnisses. *(Die schwache Färbung der Banden A und B im Gegensatz zur kräftigen CT-Bande lässt sich in „Figure 1B“ der vorliegenden Publikation von Tangermann et al. erkennen.¹⁾*

Die schwache Bandenfärbung wurde bereits in Vorläuferstudien diskutiert. Marti et al. verwiesen z.B. auf Ableseschwierigkeiten des Tests, weshalb er „nur durch geschulte Personen durchgeführt werden sollte“ und auch in ihrer Studie extra durch drei qualifizierte Labormitarbeiter beurteilt wurde.⁴³ Weiterhin wurde hier ein deutliches Nachdunkeln der Banden nach 30 Minuten

beschrieben, was unsere Prüffärzte ebenfalls beobachteten. Auch Benkebil et al. beschrieben in ihrer Studie eine wechselhaft Bandenfärbung und führten daher zur standardisierten Testanalyse eine semiquantitative farbmetrische Skala ein.³⁸

Im Nachhinein lässt sich die Frage nicht klären, ob die Bandenfärbung unserer falsch negativen POCTs komplett ausblieb oder lediglich zu schwach war und übersehen wurde. Die signifikant verschiedenen mittleren Antikörpertiter der richtig positiven und falsch negativen POCT-Ergebnisse bieten zumindest eine mögliche Tendenz und sprechen eher gegen ein komplett willkürliches Testversagen. Es bleibt aber zu betonen, dass unsere Studie nicht konzipiert war, um Subgruppenanalysen durchzuführen und zur definitiven Beantwortung dieser Fragen *underpowered* gewesen wäre. Nichtsdestotrotz muss natürlich ein Schnelltest in der Praxis einfach und eindeutig ablesbar sein, sodass die Frage letztendlich akademischer Natur bleibt, bzw. wichtig hauptsächlich für diejenigen ist, die ausgehend vom aktuellen POCT neue, akkuratere Tests entwickeln wollen.

Es lässt sich ebenfalls nicht abschließend klären, ob der Test tatsächlich nur bei Kindern nicht gut funktionierte oder die Sensitivitätsprobleme dort lediglich bei höherer Zöliakieprävalenz sichtbar wurden. Bienvenu et al. zeigten zwar im bisher größten Kinderkollektiv eine deutlich bessere Sensitivität, als primärer Referenztest diente jedoch eine tTG-AK-Serologie, was einen direkten Vergleich schwierig macht.³⁷ Zudem wurde nicht angegeben, ob die POCT-Ablesenden bezüglich der zuvor bestimmten tTG-AK-Titer verblindet waren, um einen Bias zu vermeiden.

Die Prävalenz der Zöliakie im Gastroskopieraum der Erwachsenen in unserer Studie war mit 1% interessanterweise sehr niedrig. Bei nachweislich steigenden Inzidenzzahlen und einer hohen Dunkelziffer an Betroffenen, rechneten wir hier mit deutlich höheren Werten, da im Gastroskopieraum mit einer Anreicherung gegenüber der auf 1% geschätzten Prävalenz der Normalbevölkerung auszugehen ist. Die Prävalenz bei Kindern war mit 19% sehr hoch, da die Frage nach Zöliakie eine der Hauptindikationen für eine ÖGD bei Kindern darstellt. Weiterhin wurde in der Literatur bis zu 5-fach höhere Prävalenzen bei Kindern gegenüber Erwachsenen beschrieben, sodass die ermittelte Gesamtprävalenz im Gastroskopieraum realistisch erscheint.⁴⁶

6.1 Schlussfolgerung

Bei einem als Screeningtest eingesetzten POCT sollte eine exzellente Sensitivität unabdingbar sein, um keine Zöliakie zu übersehen. Durch die ungenügende Sensitivität von 79% fiel die durchaus gute Spezifität von 94% in unserer Studie hinsichtlich der klinischen Fragestellung nicht

ins Gewicht. Aufgrund der schlechten Sensitivität kann der Test aus unserer Sicht aktuell nicht als Diagnosehilfsmittel in der medizinischen Grundversorgung oder als Hilfsmittel zur gezielten Entnahme von Duodenalbiopsien empfohlen werden.

6.2 Ausblick

Hat der Test dennoch Potential? Statistisch gesehen ist eine isolierte Betrachtung der Ergebnisse in der Erwachsenen-Kohorte auf Grund der geringen Zöliakieprävalenz vorsichtig zu bewerten. Dennoch kann man das Potential eines 100%-sensitiven POCTs in dieser Gruppe erkennen, da durch dessen Anwendung bei durchaus guter Spezifität das relevante Selektionspotential eines POCTs hinsichtlich der Frage „Duodenalbiopsie - Ja/ Nein?“ offenbart wurde. Bei 880 erwachsenen Patienten wurden 11 Zöliakien gefunden. Nach Anwendung des Tests zeigten sich 11 Zöliakien auf 56 POCT-positive Patienten, was einer 16-fachen Anreicherung der Gruppe mit Verdacht auf Zöliakie entspricht. Konkret hätten so in dieser Kohorte 824 Duodenalbiopsien eingespart werden können, ohne dabei eine Zöliakie zu übersehen. Dieses Vorgehen ist jedoch aktuell aufgrund der schlechten Sensitivität im gesamten Kollektiv nicht zu empfehlen, zumal die Ursache am ehesten Antikörpertiter-abhängig und weniger altersbedingt zu sein scheint.

Was müsste verbessert werden? Zunächst sollte die Vermutung verifiziert werden, dass niedrige DGP-Antikörpertiter zu einer schwächeren Bandenfärbung führen. Hierzu würde sich ein Versuchsaufbau eignen, welcher die Intensität der Bandenfärbung bei Simtomax[®]-POCTs in Bezug auf verschiedene Verdünnungsstufen von Zöliakieseren beobachtet. Sollten die Bandenfärbungen bei zunehmender Verdünnung der Seren abnehmen, könnte theoretisch durch Intensivierung der immunchromatographischen Reaktion (z. B. durch Erhöhung der membrangebundenen synthetischen DGP der Testbande A oder mehr kolloidalem Gold als Farbstoff in der Pufferlösung) eine verbesserte Sensitivität erreicht werden. Mögliche Spezifitätseinschränkungen müssen dabei beachtet werden, könnten aber in einem gastroenterologischen Setting zur Biopsieeinleitung in Kauf genommen werden. Interessanterweise wurde in Benkebil et al. eine weitere Simtomax[®]-Testung bei 46 Patienten mit etablierter Zöliakie unter GFD durchgeführt.³⁸ Elf Patienten hatten in diesem Teil der Studie serologisch noch Krankheitsaktivität mit erhöhten tTG-AK-Titer (z.T. hohe Titer mit 116-170 U/ml, z.T. nur leicht positive Titer mit 33-50 U/ml; Normbereich <30 U/ml). Der Simtomax[®]-POCT zeigte sich in 4/11 Fällen falsch negativ, allesamt bei Patienten mit nur leicht erhöhten AK-Titern. Die übrigen sieben Patienten wurden durch den POCT richtig erkannt. Auch wenn

Indikation und Antikörperart hier verschieden war, lässt sich die geringe Titerhöhe ebenfalls mit dem falsch negativen POCT-Ergebnis in Verbindung bringen und stärkt unsere Hypothese.

Da unbehandelte Zöliakien mit Krankheitskomplikationen (d.h. Morbidität) und auch einer erhöhten Mortalität einhergehen, sollten POCTs als Diagnostika mit Potential weiter optimiert werden.^{8,47} Weiterhin sollte Aufklärung in der medizinischen Grundversorgung bezüglich der komplexen und zum Teil versteckten Symptomkomplexe der Zöliakie erfolgen, um die Dunkelziffer durch gezieltes Einsetzen der Standard-Serologie zu minimieren.

7. Literaturverzeichnis

1. Tangermann P, Branchi F, Itzlinger A, Aschenbeck J, Schubert S, Maul J, Liceni T, Schröder A, Heller F, Spitz W, Möhler U, Graefe U, Radke M, Trenkel S, Schmitt M, Loddenkemper C, Preiß J, Ullrich R, Daum S, Siegmund B, Bojarski C, Schumann M. Low Sensitivity of Simtomax Point of Care Test in Detection of Celiac Disease in a Prospective Multicenter Study. *Clin Gastroenterol H*. 2018;17(9):1780–1787.e5.
2. Ludvigsson J, Leffler D, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green P, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly C, Leonard J, Lundin K, Murray J, Sanders D, Walker M, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43–52.
3. Reilly N, Green P. Epidemiology and clinical presentations of celiac disease. *Seminars in Immunopathology*. 2012;34(4):473–478.
4. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, Murray L, Metzger M-HH, Gasparin M, Bravi E, Mäki M. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*. 2010;42(8):587–95.
5. Kratzer W, Kibele M, Akinli A, Porzner M, Boehm B, Koenig W, Oeztuerk S, Mason R, Mao R, Haenle M. Prevalence of celiac disease in Germany: a prospective follow-up study. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(17):2612–20.
6. Laass MW, Schmitz R, Uhlig HH, Zimmer K-PP, Thamm M, Koletzko S. The prevalence of celiac disease in children and adolescents in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(33-34):553–60.
7. Gujral N, Freeman H, Thomson A. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(42):6036.
8. Ludvigsson J, Bai J, Biagi F, Card T, Ciacci C, Ciclitira P, Green P, Hadjivassiliou M, Holdoway A, van Heel D, Kaukinen K, Leffler D, Leonard J, Lundin K, McGough N, Davidson M, Murray J, Swift G, Walker M, Zingone F, Sanders D, of the Group A. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63(8):gutjnl–2013–306578.
9. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003;163(3):286–92.
10. Ludvigsson J, Rubio-Tapia A, van Dyke C, Melton J, Zinsmeister A, Lahr B, Murray J. Increasing Incidence of Celiac Disease in a North American Population. *The American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(5):818–824.
11. Strachan. Hay fever, hygiene, and household size. *Bmj*. 1989;299(6710):1259–1260.
12. Green P, Lebwohl B, Greywoode R. Celiac disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(5):1099–1106.
13. Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiology*. 2007;24(2):115–119.
14. Hausch F, Shan L, Santiago N, Gray G, Khosla C. Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2002;283(4):G996–G1003.
15. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, Paparo F, Gasperi V, Limongelli MG, Cotichini R, D’Agate C, Tinto N, Sacchetti L, Tosi R, Stazi MA. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*. 2002;50(5):624–8.

16. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Gastroenterology*. 2009;137(6):1912–1933.
17. Bouziat R, Hinterleitner R, Brown J, Stencel-Baerenwald J, Ikizler M, Mayassi T, Meisel M, Kim S, Discepolo V, Pruijssers A, Ernest J, Iskarpatyoti J, Costes L, Lawrence I, Palanski B, Varma M, Zurenski M, Khomandiak S, McAllister N, Aravamudhan P, Boehme K, Hu F, Samsom J, Reinecker H-C, Kupfer S, Guandalini S, Semrad C, Abadie V, Khosla C, Barreiro L, Xavier R, Ng A, Dermody T, Jabri B. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease. *Science*. 2017;356(6333):44–50.
18. Sollid L. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nature Reviews Immunology*. 2002;2(9):647–655.
19. Felber, Aust, Baas, Bischoff, Bläker, Daum, Keller, Koletzko, Laass, Nothacker, Roeb, Schuppan, Stallmach. Ergebnisse einer S2k-Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) gemeinsam mit der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft (DZG) zur Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2014;52(07):711–743.
20. Rampertab D, Pooran N, Brar P, Singh P, Green P. Trends in the Presentation of Celiac Disease. *The American Journal of Medicine*. 2006;119(4):355.e9–355.e14.
21. Daum S, Ipczynski R, Schumann M, Wahnschaffe U, Zeitz M, Ullrich R. High rates of complications and substantial mortality in both types of refractory sprue. *Eur J Gastroen Hepat*. 2009;21(1):66.
22. Husby, Koletzko, Korponay-Szabó, Mearin, Phillips, Shamir, Troncone, Giersiepen, Branski, Catassi, Lelgeman, Mäki, Ribes-Koninckx, Ventura, Zimmer, on Diagnosis E, Committee E, and for Gastroenterology N. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012;54(1):136.
23. Rubio-Tapia A, Hill I, Kelly C, Calderwood A, Murray J, of Gastroenterology A. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(5):656–676.
24. Cataldo, Marino, Bottaro, Greco, Ventura. Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *The Journal of Pediatrics*. 1997;131(2):306–308.
25. Leffler D, Schuppan D. Update on Serologic Testing in Celiac Disease. *Am J Gastroenterology*. 2010;105(12):2520–2524.
26. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother*. 2000;54(7):368–372.
27. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin M, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Troncone R, Auricchio R, Castillejo G, Christensen R, Dolinsek J, Gillett P, Hróbjartsson A, Koltai T, Maki M, Nielsen S, Popp A, Størdal K, Werkstetter K, Wessels M. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastr Nutr*. 2020;70(1):141–156.
28. Dickey W, Hughes D. Disappointing sensitivity of endoscopic markers for villous atrophy in a high-risk population: implications for celiac disease diagnosis during routine endoscopy. *The American Journal of Gastroenterology*. 2001;96(7):ajg2001515.
29. Lebowhl B, Bhagat G, Markoff S, Lewis S, Smukalla S, Neugut A, Green P. Prior Endoscopy in Patients with Newly Diagnosed Celiac Disease: A Missed Opportunity? *Digestive Diseases and Sciences*. 2013;58(5):1293–1298.

30. Burger JP, Meijer JW, Wahab PJ. Routine duodenal biopsy to screen for coeliac disease is not effective. *Neth J Med*. 2013;71(6):308–12.
31. Green P, Murray J. Routine duodenal biopsies to exclude celiac disease? *Gastrointestinal Endoscopy*. 2003;58(1):92–95.
32. Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, Duerksen D, Hill I, Crowe S, Brown A, Procaccini N, Wonderly B, Hartley P, Moreci J, Bennett N, Horvath K, Burk M, Fasano A. Detection of Celiac Disease in Primary Care: A Multicenter Case-Finding Study in North America. *The American Journal of Gastroenterology*. 2007;102(7):1454–1460.
33. Schuppan D. Zöliakie. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2016;59(7):827–835.
34. Junker R, Schlebusch H, Luppä PB. Point-of-care testing in hospitals and primary care. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(33):561–7.
35. Luppä PB, Schlebusch H. *POCT - Patientennahe Labordiagnostik, 2. Auflage*. Springer-Verlag GmbH; 2012.
36. Shaw J. Practical challenges related to point of care testing. *Practical Laboratory Medicine*. 2016;4:22–29.
37. Bienvenu F, Duvanel C, Seignovert C, Rouzäire P, Lachaux A, Bienvenu J. Evaluation of a point-of-care test based on deamidated gliadin peptides for celiac disease screening in a large pediatric population. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2012;24(12):1418.
38. Benkebil F. Diagnostic accuracy of a new point-of-care screening assay for celiac disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(31):5111.
39. Bienvenu F, Anghel SI, Besson Duvanel C, Guillemaud J, Garnier L, Renosi F, Lachaux A, Bienvenu J. Early diagnosis of celiac disease in IgA deficient children: contribution of a point-of-care test. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:186.
40. Mooney P, Wong S, Johnston A, Kurien M, Avgerinos A, Sanders D. Increased Detection of Celiac Disease With Measurement of Deamidated Gliadin Peptide Antibody Before Endoscopy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(7):1278–1284.e1.
41. Hopper A, Cross S, Hurlstone D, McAlindon M, Lobo A, Hadjivassiliou M, Sloan M, Dixon S, Sanders D. Pre-endoscopy serological testing for coeliac disease: evaluation of a clinical decision tool. *Bmj*. 2007;334(7596):729.
42. Lau M, Mooney P, White W, Appleby V, Moreea S, Haythem I, Elias J, Bundhoo K, Corbett G, Wong L, Tsai H, Cross S, Hebden J, Hoque S, Sanders D. “Pre-endoscopy point of care test (Simtomax- IgA/IgG-Deamidated Gliadin Peptide) for coeliac disease in iron deficiency anaemia: diagnostic accuracy and a cost saving economic model.” *BMC Gastroenterology*. 2016;16(1):115.
43. Marti C-O, Fellay B, Bärigin-Wolff A, Magnin J-L, Baehler P. Evaluation of a DGP Point-of-care Test for Celiac Disease in a Pediatric Population. *International Journal of Celiac Disease*. 2016;3(1):7–11.
44. Polanco I, Weber T, Martínez-Ojinaga E, Molina M, Sarria J. Efficacy of a point-of-care test based on deamidated gliadin peptides for the detection of celiac disease in pediatric patients. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2017;109.
45. Lau M, Mooney P, White W, Rees M, Wong S, Hadjivassiliou M, Green P, Lebwohl B, Sanders D. Office-Based Point of Care Testing (IgA/IgG-Deamidated Gliadin Peptide) for Celiac Disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2018;113(8):1238–1246.

46. Mariné, Farre, Alsina, Vilar, Cortijo, Salas, Fernández-Bañares, Rosinach, Santaolalla, Loras, Marquès, Cusí, Hernández, Carrasco, Ribes, Viver, Esteve. The prevalence of coeliac disease is significantly higher in children compared with adults. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011;33(4):477–486.
47. Rubio–Tapia A, Kyle R, Kaplan E, Johnson D, Page W, Erdtmann F, Brantner T, Kim R, Phelps T, Lahr B, Zinsmeister A, Melton J, Murray J. Increased Prevalence and Mortality in Undiagnosed Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2009;137(1):88–93.

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Paul Otto Hugo Tangermann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Prospektive Multi-Center-Studie zur Evaluation eines Point of Care Tests bei Zöliakie // Prospective multicenter study to evaluate a point of care test for diagnosis of coeliac disease“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

9. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Paul Tangermann, Federica Branchi, Alice Itzlinger, Jens Aschenbeck, Stefan Schubert, Jochen Maul, Thomas Liceni, Andreas Schröder, Frank Heller, Wolfgang Spitz, Ulrich Möhler, Ulrich Graefe, Michael Radke, Stefan Trenkel, Markus Schmitt, Christoph Loddenkemper, Jan C. Preiß, Reiner Ullrich, Severin Daum, Britta Siegmund, Christian Bojarski, Michael Schumann. Low Sensitivity of Simtomax Point of Care Test in Detection of Celiac Disease in a Prospective Multicenter Study; *Clinical Gastroenterology and Hepatology*; 26 September 2018. Doi: 10.1016/j.cgh.2018.09.032.

Beitrag im Einzelnen:

Studienplanung

Die Idee und Fragestellung der Studie sowie das erste Studienprotokoll entstand durch den Studienleiter Dr. med. Michael Schumann in Zusammenarbeit mit meinem Doktorvater PD Dr. med. Christian Bojarski, welche mich beide betreuten. Zu Beginn der Studie baten sie mir das Thema als Promotionsarbeit an. Ich war fortan bei der weiteren Studienplanung beteiligt und habe die Studierenerweiterung mitgeplant. Hier habe ich die Überarbeitung des zweiten Studienprotokolls sowie die Erstellung des Ethikantrages und der Statistik mitverfasst.

Studiendurchführung

Zu Beginn habe ich geholfen die beteiligten Studienzentren zu initiieren und die Prüfärzte und Praxismitarbeiter hinsichtlich des Studienablaufes und der richtigen Testdurchführung geschult. Während des gesamten Studienverlaufs diente ich als erster Ansprechpartner der einzelnen Zentren und war für den reibungslosen Studienablauf verantwortlich. Ich führte regelmäßige Zentrumsbesuche mit Datenkontrollen und Zwischenauswertungen durch. Durch diesen intensiven Kontakt zu den jeweiligen Prüfärzten und Praxismitarbeitern, konnte ich eine rege Patientenrekrutierung mit vollständigen Datensätzen erwirken. Zwischenergebnisse sowie Informationen über den Studienverlauf trug ich regelmäßig in Labortreffen mit weiteren wissenschaftlichen Mitarbeitern in den Arbeitsgruppen meiner Betreuer vor, vereinzelt auch in Diskussionsrunden mit den Prüfärzten und Mitarbeitern der beteiligten Pharmafirma.

Durch Mitarbeit in der Endoskopie sowie in der Zöliakie/Magen/Darm-Sprechstunde der Hochschulambulanz im eigenen Studienzentrum konnte ich unter oberärztlicher Supervision meiner Betreuer selber Patienten rekrutieren und mittels POCT und ÖGD untersuchen. Im Rahmen

der Hochschulambulanz konnte ich unklare Patientenfälle diskutieren und ggf. Nachuntersuchungen wie z.B. Serologien, Re-ÖGDs, Verlaufsanamnesen oder Referenzpathologien veranlassen.

Datenauswertung

Die Datensätze aller Patienten der verschiedenen Zentren wurden von mir eingesammelt und geordnet. Anschließend habe ich jeden Patienten einzeln überprüft und alle erhobenen Daten in einer Excel-Datei zusammengeführt. Anhand dieser Tabelle habe ich die Datenauswertung der Studie eigenständig vollzogen. So entstanden *Table 1, Table 2, Table 3, Figure 1, Figure 2, Supplementary Table 1, Supplementary Table 2, Supplementary Figure 1* und *Supplementary Table 4, Figure 3, Supplementary Figure 2, Supplementary Figure 3* und *Supplementary Table 3* entstanden in Kooperation mit der Zweitautorin Dr. Federica Branchi. Die Wertung und Einordnung der Daten erfolgte in enger Absprache mit meinen Betreuern.

Publikation

Wir entschlossen uns zur Einreichung unserer Studienergebnisse beim Journal „Clinical Gastroenterology and Hepatology“, da hier eine entscheidende Vorläuferstudie des verwendeten POCTs veröffentlichte wurde, an die unsere Studie thematisch anknüpfte. Ich verfasste den ersten Entwurf des Manuskriptes, welches von Dr. Federica Branchi überarbeitet und ergänzt wurde. Nach Vorlage bei meinen Betreuern setzte ich die veranlassten Korrekturen um. Das Manuskript wurde an alle beteiligten Co-Autoren zur Durchsicht geschickt.

Es folgte erneut eine intensive Überarbeitungszeit durch meine Betreuer, Dr. Federica Branchi und mich, sodass wir im März 2018 das Manuskript beim o.g. Journal einreichen konnten. Im Rahmen des Review-Prozesses ging ich Schritt für Schritt (*Point-by-Point-Answer*) auf die Fragen und Kritikpunkte der Reviewer ein. Meine Antworten wurden von meinen Betreuern korrigiert und zusammen mit dem von uns überarbeiteten Manuskript beim Journal erneut eingereicht. Im September 2018 wurde das Manuskript zur Veröffentlichung angenommen.

Unterschrift des Doktoranden

10. Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY”**

Selected Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 84 Journale

| Rank | Full Journal Title | Total Cites | Journal Impact Factor | Eigenfactor Score |
|------------|---|-------------|-----------------------|-------------------|
| 1 | Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology | 8,506 | 23.570 | 0.025400 |
| 2 | GASTROENTEROLOGY | 74,469 | 19.233 | 0.104920 |
| 3 | JOURNAL OF HEPATOLOGY | 40,643 | 18.946 | 0.084410 |
| 4 | GUT | 43,400 | 17.943 | 0.068140 |
| 5 | HEPATOLOGY | 65,892 | 14.971 | 0.095240 |
| 6 | Lancet Gastroenterology & Hepatology | 1,649 | 12.856 | 0.007440 |
| 7 | AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY | 33,038 | 10.241 | 0.042590 |
| X 8 | Clinical Gastroenterology and Hepatology | 16,723 | 7.958 | 0.038230 |
| 9 | Journal of Crohns & Colitis | 7,199 | 7.827 | 0.020770 |
| 10 | Gut Microbes | 3,203 | 7.823 | 0.008110 |
| 11 | ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS | 20,998 | 7.731 | 0.033430 |
| 12 | GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY | 22,325 | 7.229 | 0.029700 |
| 13 | ENDOSCOPY | 10,604 | 6.381 | 0.016780 |
| 14 | Liver Cancer | 769 | 5.944 | 0.002210 |
| 15 | Gastric Cancer | 4,454 | 5.554 | 0.008650 |
| 16 | LIVER INTERNATIONAL | 9,453 | 5.542 | 0.021550 |
| 17 | Hepatology International | 2,129 | 5.490 | 0.005340 |
| 18 | Clinics in Liver Disease | 2,429 | 5.233 | 0.004390 |
| 19 | JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY | 7,211 | 5.130 | 0.010540 |
| 20 | Clinical and Translational Gastroenterology | 1,134 | 4.803 | 0.004290 |
| 21 | LIVER TRANSPLANTATION | 10,513 | 4.159 | 0.013840 |
| 22 | DISEASES OF THE COLON & RECTUM | 13,467 | 4.087 | 0.012990 |
| 23 | JOURNAL OF VIRAL HEPATITIS | 4,816 | 4.016 | 0.009640 |
| 24 | INFLAMMATORY BOWEL DISEASES | 14,653 | 4.005 | 0.026490 |
| 25 | Therapeutic Advances in Gastroenterology | 1,498 | 3.961 | 0.003880 |

11. Ausgewählte Publikation

In der elektronischen Version ist der Volltext nicht veröffentlicht, kann aber abgerufen werden unter: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.09.032>

12. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

13. Komplette Publikationsliste

- **Tangermann P**, Branchi F, Itzlinger A, Aschenbeck J, Schubert S, Maul J, Liceni T, Schröder A, Heller F, Spitz W, Möhler U, Graefe U, Radke M, Trenkel D, Schmitt M, Loddenkemper C, Preiß JC, Ullrich R, Daum S, Siegmund B, Bojarski C, Schumann M. Low Sensitivity of Simtomax Point of Care Test in Detection of Celiac Disease in a Prospective Multicenter Study; *Clinical Gastroenterology and Hepatology*; 26 September 2018. Doi: 10.1016/j.cgh.2018.09.032. *Impact Factor: 7.958*
- Lütt A, Michel K, Krüger D, Volz MS, Nassir M, Schulz E, Poralla L, **Tangerman P**, Bojarski C, Höltje M, Teegen B, Stöcker W, Schemann M, Siegmund B, Prüss H. High prevalence and functional effects of serum antineuronal antibodies in patients with gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterology & Motility*; 30 Juni 2018. Doi: 10.1111/nmo.13292. *Impact Factor: 3.803*

14. Danksagung

Danken möchte ich in erster Linie der gesamten gastroenterologischen Klinik des CBF unter der Leitung von Frau Professor Dr. Siegmund. Hier habe ich neben meiner Promotion auch die Möglichkeit erhalten in einem tollen Umfeld meinen beruflichen Werdegang zu beginnen. Diese sehr schöne und lehrreiche Zeit hat mich maßgeblich geprägt, wofür ich immer dankbar sein werde.

Ich danke Dr. Michael Schumann für seine exzellente und zeitintensive Betreuung meiner Doktorarbeit und die immer herzliche Zusammenarbeit sowohl im Labor als auch in der Klinik oder der Ambulanz. Ohne PD Dr. Christian Bojarski und seine Initiative wäre ich nicht zu diesem Projekt gekommen. Für die hervorragende Betreuung, seine stetige Unterstützung und die herzliche Zeit in der Endoskopie möchte ich mich ebenfalls bedanken. Ein besonderes Dankeschön richtet sich an Dr. Federica Branchi, welche in jeglicher Hinsicht eine riesige Hilfe in diesem Projekt war! Bei Dr. Reiner Ullrich möchte ich mich insbesondere für die tolle Zeit in seiner AG, die regelmäßigen Pizzarunden und die wissenschaftlichen Beratungen/ Denkanstöße bedanken, für die er sich immer sehr viel Zeit genommen hat. Bei Prof. Dr. Britta Siegmund und PD Dr. Severin Daum möchte ich mich für jegliche Unterstützung und den Klinikeinstieg bedanken. PD Dr. Hans-Jörg Epple danke ich für die tolle Zeit in Team Rot.

Erneut bedanken möchte ich mich bei allen beteiligten Co-Autoren, Endoskopie-Mitarbeitern sowie dem Praxispersonal der niedergelassenen Praxen. Ein besonderer Dank gilt selbstverständlich allen Patienten, welche bereit waren an der Studie teilzunehmen.

Zum Schluss danke ich meinen Freunden und meiner Familie. Insbesondere meinen Eltern, welche mir meinen Werdegang so ermöglicht haben, möchte ich für ihre ewige Unterstützung danken.

Die letzten Zeilen dieser Arbeit widme ich Marei. Ohne ihre Unterstützung, ihre Geduld und ihr Verständnis wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.