



Children first and always!

K R O K I D S



S T I F T U N G

zur Unterstützung
chronisch kranker Kinder

Zöliakie im Wandel der Zeit

Prof. Dr. K.-P. ZIMMER

bis 2022 Leiter der Allgemeinen Pädiatrie der Justus-Liebig Universität Gießen

Kinder- und Jugendarzt, Neonatologe, Kinder-Gastroenterologe

Neolithikum / Jungsteinzeit

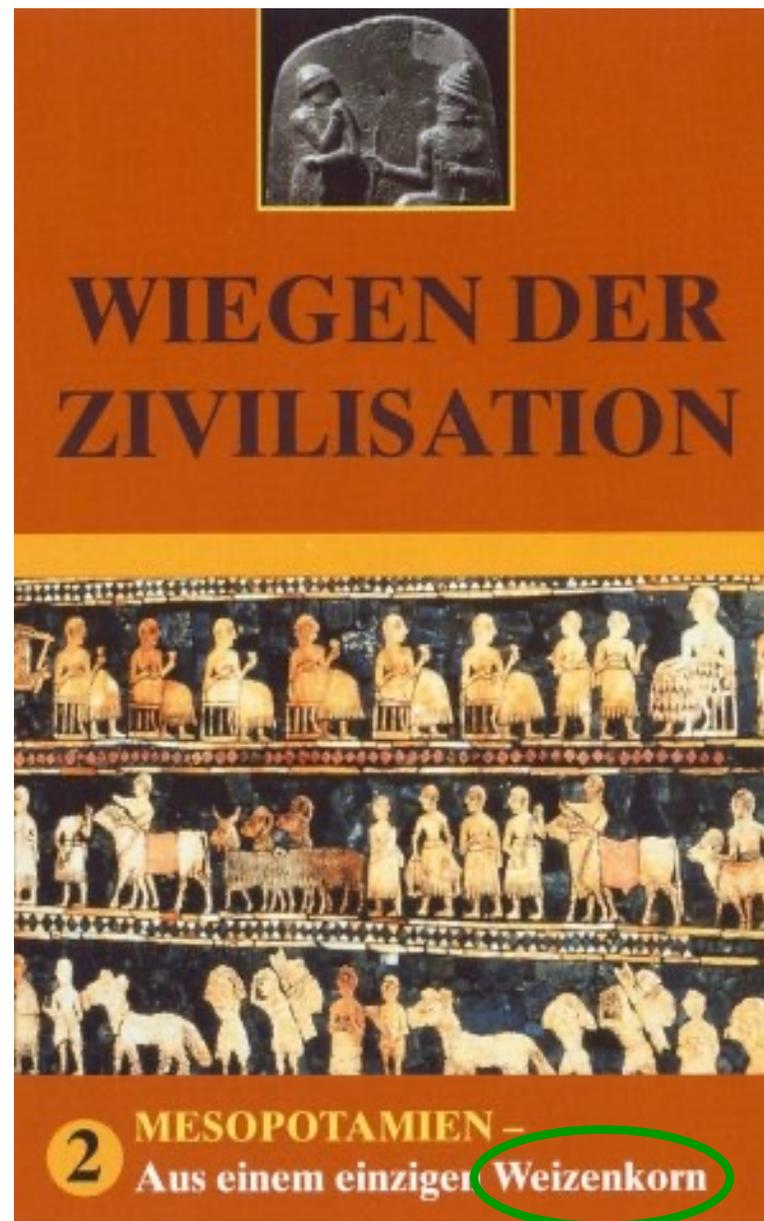
11.500 – 9.500 v. Chr.: Jäger, Sammler, Fischer

9.500 – 8.200 v. Chr.: erste Siedlungen,
Getreideanbau
Bevorratung (Trocknung)

8.200 – 6.500 v. Chr.: Viehzucht



Urbanisierung



ZÖLIAKIE

- KRANKHEITSBILD
- THERAPIE (Diät)
- HISTOLOGIE („Biopsie“)
- SEROLOGIE („Bluttest“)
- HERAUSFORDERUNGEN (1-5)

KRANKHEITSBILD

Aretaios von Kappadokien

(80/81 - 130/138 n. Chr.)

→ „Koiliakos“: die „bauchige“ Krankheit

Baillie (1761-1823)

Gee 1877/1888

Herter 1908 / Heubner 1909



London 1938



THERAPIE („Diät“)

Dicke (1905-62) 1934/1950

Weijers/van de Kamer/Dicke 1953

Utrecht 1940

GLUTENFREIE DIÄT

⇒ Prävention aller Komplikationen der
Zöliakie (Ausnahme: refraktäre Z.)

⇒ Frei von Nebenwirkungen



Reiner Hafer ?

(ab **1995** in Leitlinien (nordischer Länder) in der glutenfreien Diät erlaubt)

Reiner Hafer ist weniger toxisch, aber:

- ▶ **Einige Zöliakie-Patienten vertragen selbst reinen Hafer nicht.**
- ▶ **Wie kann man die individuelle Anfälligkeit für reinen Hafer feststellen?**
- ▶ **Der Toleranz-Schwellenwert für Hafer ist nicht bekannt.**
- ▶ **Die toxische Hafermenge (zur Belastung) ist nicht bekannt.**
- ▶ **Klinische Studien**
(Patientenzahl, Dauer der Belastung, unklare Haferdosen, Aussteiger, doppelblind, Kinder)

⇒ **Leitlinien: Hafer-Belastung unter ärztlicher Kontrolle!**

Ist die glutenfreie Diät perfekt?

⇒ schlechte Diätadhärenz (20 – 80 %): Gründe

- keine Heilung
- Ängste unbeabsichtigter Glutenzufuhr / eingeschränkte Lebensqualität
- Restaurantbesuch, Reisen, Schule, Familie, Freundeskreis
- insuffiziente Verlaufskontrollen (Infos, Verstärkung, Selbsterfahrung in Pubertät)
- Krankheitsakzeptanz (Depression)
- Diätkosten¹
- empfundene Symptomfreiheit¹
- Wissen über Zöliakie und GFD¹
- empfundene Schwierigkeit GFD durchzuführen¹

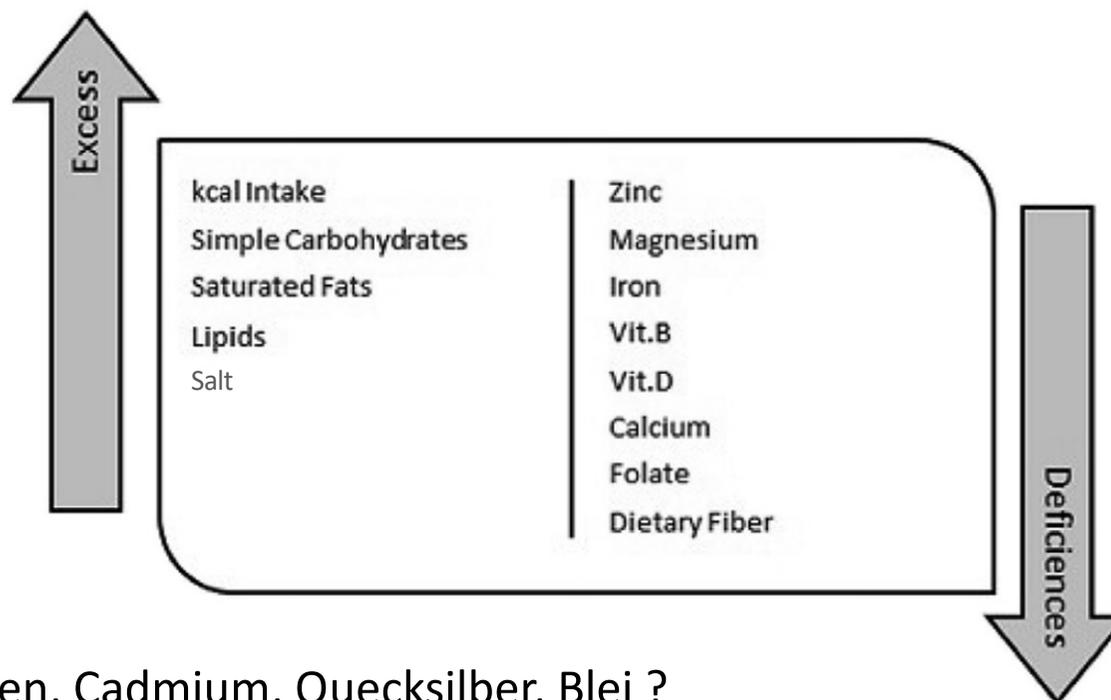
¹ Villafuerte-Galvez et al. *Aliment Pharmacol Ther* 42: 753, 2015

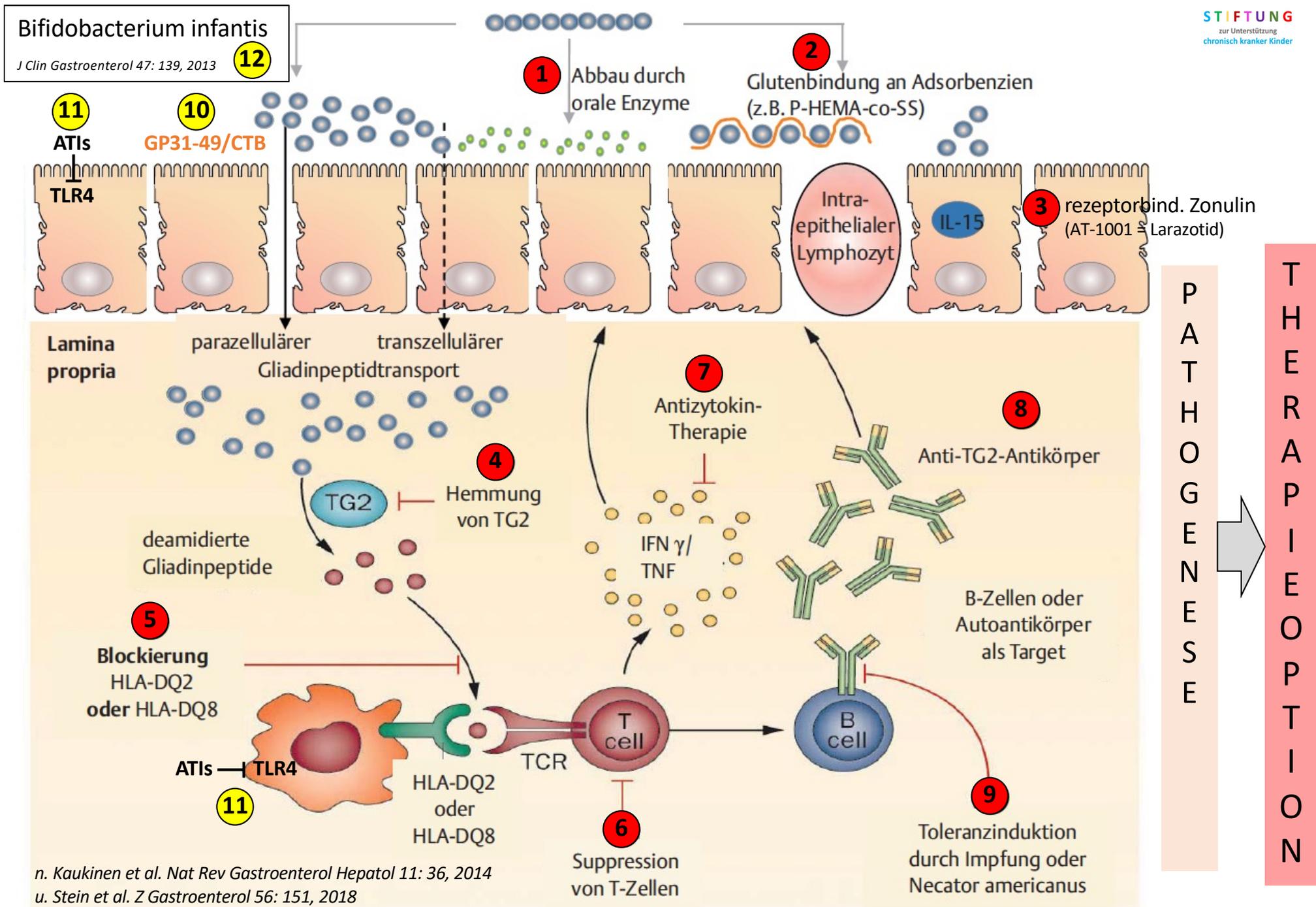
⇒ Versagen bei refraktärer Zöliakie (EATL)

⇒ spez. Nährstoffmängel / fehlende klin./serol. Remission trotz Diät-Adhärenz ??

Risiken einer glutenfreien Ernährung (ohne Indikation)

- 👉 Maskierung einer Zöliakie
- 👉 Triggern einer Essstörung
- 👉 Obstipation
- 👉 Nährstoffzufuhr
- 👉 Lebensqualität ↓
- 👉 Schwermetallbelastungen: Arsen, Cadmium, Quecksilber, Blei ?
- 👉 zusätzliche Kosten monatlich ≈ 100 €
- 👉 kardiovaskuläres Risiko? → *Dauer/Adhärenz der GFD bei Zöliakie!*





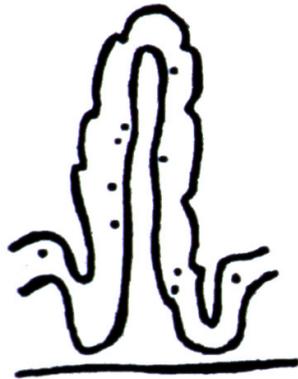
n. Kaukinen et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 11: 36, 2014
u. Stein et al. Z Gastroenterol 56: 151, 2018

HISTOLOGIE („Biopsie“)

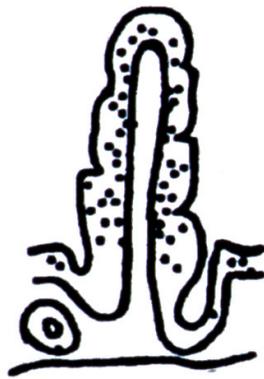
Paulley 1954: Zottenatrophie

Shiner 1956: Dünndarmbiopsie

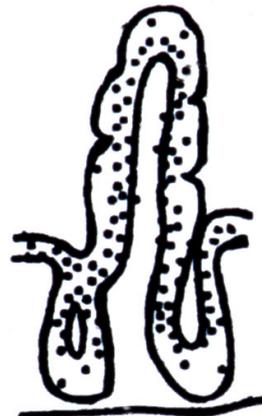
Marsh 1992: Kryptenhyperplasie ohne Zottenatrophie, intraepith. Lymphozyten, ⇨ „pathy lesions“



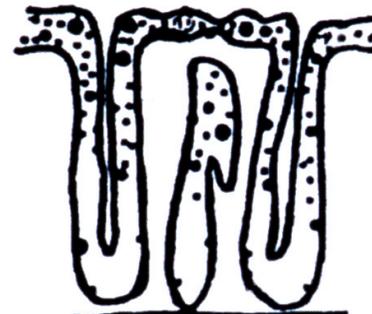
"PRE-INFILTRATIVE"
(TYPE 0)



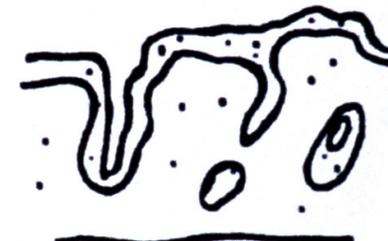
"INFILTRATIVE"
(TYPE 1)



"HYPERPLASTIC"
(TYPE 2)



"DESTRUCTIVE"
(TYPE 3)

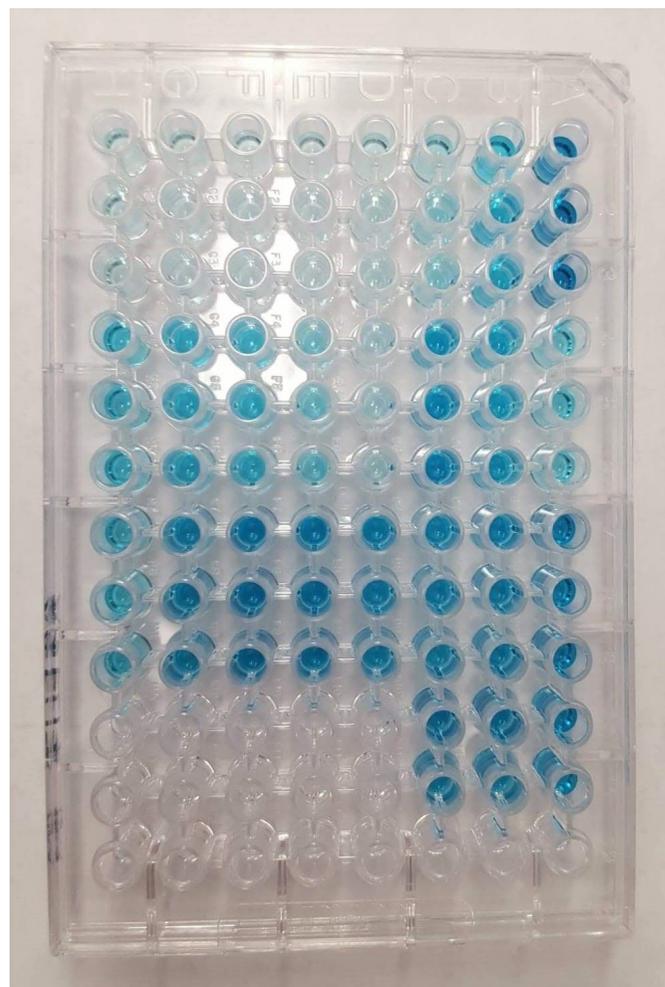
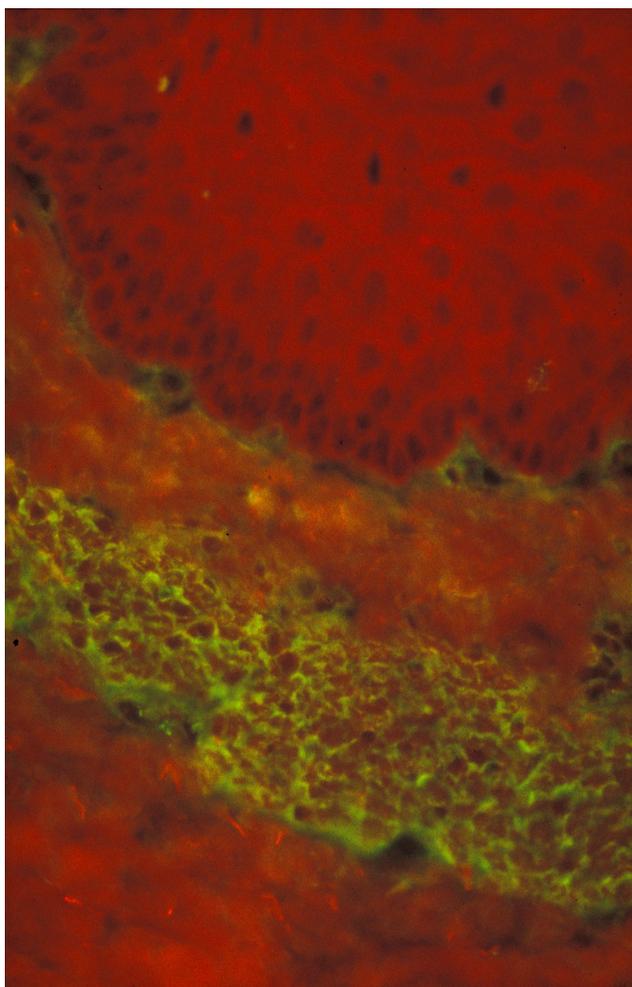


"HYPOPLASTIC"
(TYPE 4)

Z ö l i a k i e

SEROLOGIE (“Bluttest“)

Berger 1958, Chorzelski 1983 → Dieterich/Schuppan 1997, Osman/Mothes 2000



Zöliakie: Häufigkeit

- **klassische Zöliakie** **1 : 2.000**
- **nicht-klassische Zöliakie** **≈ 50 - 90 %**
wenige oder gar keine Symptome
wechselnde Symptome/Laborwerte
potenziell (positive Serologie)
extraintestinal/atypisch (außerhalb des Darms)

Häufigkeit (international) **0.5 - 1 %**
(0.3 - 5 %)



Screening von Risikogruppen (Familienscreening)

Symptomatisch:

Durchfall

Gedeihstörung

Kleinwuchs

Verzögerte Pubertät

Eisenmangel

Erbrechen

(chron. Bauchschmerzen)

Ausladendes Abdomen

Verstopfung

Müdigkeit, Gereiztheit

Aphthöse Stomatitis

Erhöhte Leberenzyme

A-/Oligosymptomatisch (Gruppen mit hohem Risiko)

Insulinabhängiger Diabetes mellitus

Down Syndrom

Autoimmune Thyreoiditis

Turner Syndrom

Williams Beuren Syndrom

IgA-Mangel

Autoimmune Hepatitis

Erstgradige Verwandte

Osteoporose/Osteopenie

Dermatitis herpetiformis Duhring

ESPGHAN CD guideline. JPGN 54: 136-160, 2012

Diagnose ohne Biopsie (oligosymptomatische Z.?)

	klassisch 1:2.000	oligosymp- tomatisch	latent / potenziell	„seroneg.“ selten	„HLA-neg.“ selten	atypisch selten
1) Symptome (glutenabhängig)	+ Malabsorption	-	-/[+]	+	+	+ extraintestinal
HLA-DQ 2/8 (Risikopatienten/Ausschluss)	+	+	+	+	-	+
2) TG2/EMA (IgA) (glutenabhängig)	+++ 10x↑↑	+ / +++ 10x↑↑	+/-	-	+	+
3) Histologie (glutenabhängig)	-	Marsh 2-3	Marsh 0-1	Marsh 2-3	Marsh 2-3	Marsh 2-3
4) Gluten Zufuhr (klin. + serol. Remission)	-	-	+	-	-	-


**Gluten
Belastung**

**Leitlinien der europäischen Kinder-Gastroenterologen:
(ESPGHAN 1969, 1989, 2012, 2020)**

Genetik

- Falchuk / Asquith, 1972: HLA-8
- Johanson, 1996: HLA-DQ2

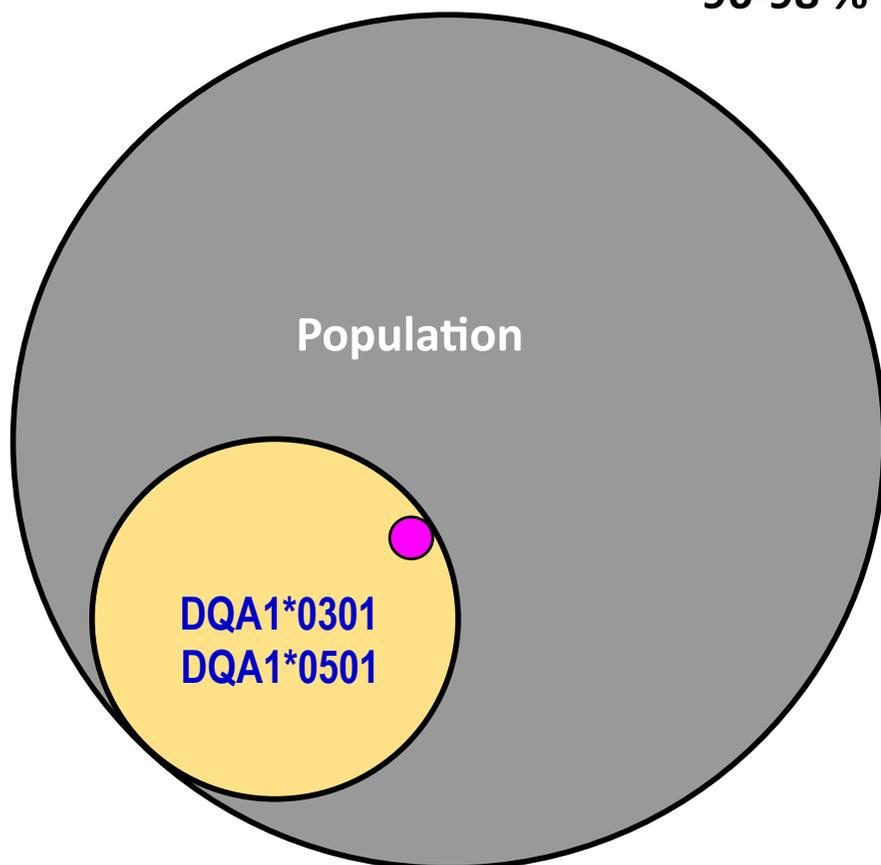
96-98 % der Zöliakie-Patienten sind HLA DQ2/8 positiv

(populationsspezifisch)

⇒ zum Ausschließen einer Zöliakie

⇒ vor Durchführen einer Glutenbelastung

⇒ bei asymptomatischen / Risikopatienten



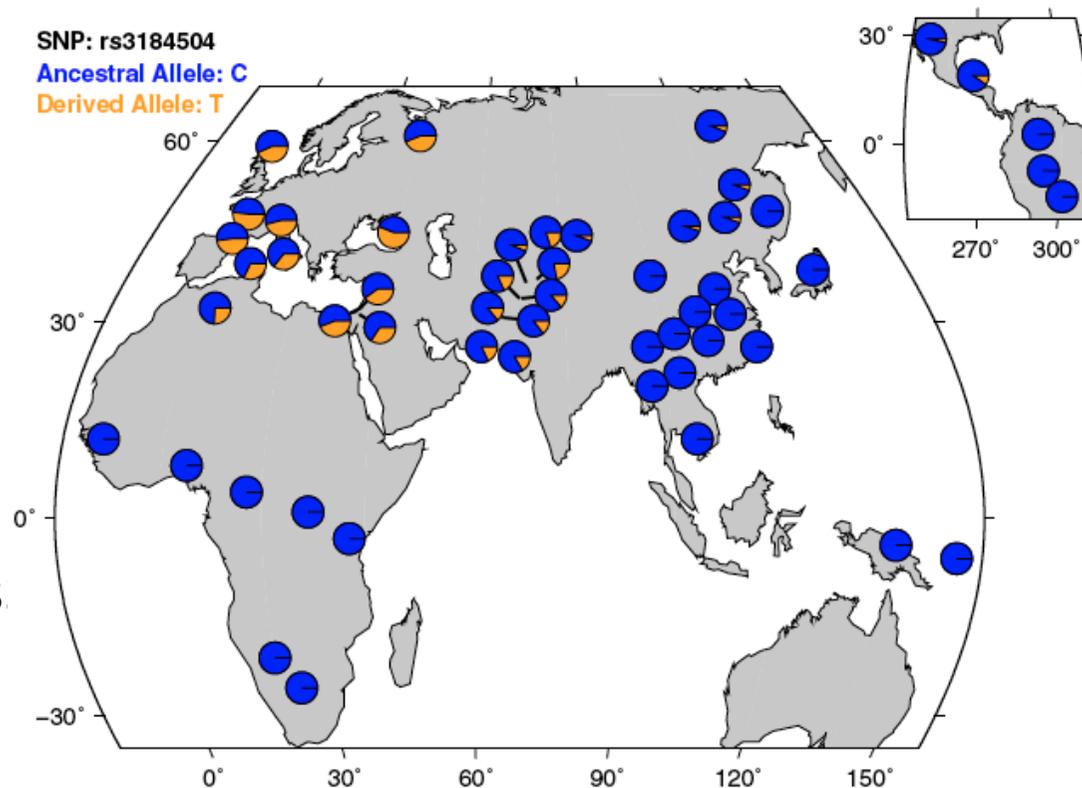
Zöliakie-Prävalenz: ≈ 1 %



Genetische Veranlagung: > 25 %
davon entwickeln 96% eine oral Toleranz!

Infektionen – der dritte Faktor

- Rotaviren
- Adenoviren
- Hepatitis C Virus
- Campylobacter
- Lamblien
- Enterovirus
- Candida albicans
- **Zöliakie-Risiko-Gen 2H2B**
(Schutz vor bakteriellen Infektionen)



ZÖLIAKIE

- KRANKHEITSBILD
- THERAPIE (Diät)
- HISTOLOGIE („Biopsie“)
- SEROLOGIE („Bluttest“)
- **HERAUSFORDERUNGEN (1-6)**

Herausforderung 1: Zöliakie-Situation in Deutschland

Wie häufig ist die Zöliakie in Deutschland?

⇒ 12.741 Serum-Proben (KiGGS)

17.8.2015

**Deutsches
Ärzteblatt**

Ärztliche Mitteilungen – gegründet 1872

**33
34**



553 Zöliakie bei Kindern
und Jugendlichen

Die Zöliakie ist eine immun-vermittelte Systemerkrankung, die bei genetisch entsprechend veranlagten Menschen durch glutenhaltige Getreide ausgelöst wird. Eine nicht behandelte Zöliakie geht mit erhöhter Morbidität und Mortalität einher. Martin W. Laass und Koautoren stellen die Ergebnisse der KiGGS-Studie zur Prävalenz der Zöliakie bei Kindern und Jugendlichen vor.

553 **Originalarbeit**
**Zöliakieprävalenz bei Kindern
und Jugendlichen in Deutschland**
Ergebnisse der KiGGS-Studie
*The Prevalence of Celiac Disease in
Children and Adolescents in Germa-
ny—Results From the KiGGS Study*
*Martin W. Laass, Roma Schmitz,
Holm H. Uhlig, Klaus-Peter Zimmer,
Michael Thamm, Sibylle Koletzko*

- **0,9 % der deutschen Kinder mit positivem Zöliakie-Screening !**
- **90 % davon sind nicht diagnostiziert (und behandelt) !**

Herausforderung 1: Zöliakie-Situation in Deutschland

Diätadhärenz schlecht



Klassische Zöliakie \approx 60 - 70 %
(präpubertär > Erwachsene)

Silente Zöliakie: < 20 %

Fabiani E et al. (2000) J Ped 136: 841

Herausforderung 1: Zöliakie-Situation in Deutschland

Versorgungslage unbefriedigend



Glutenfrei: Kosten monatlich ≈ 100 Euro

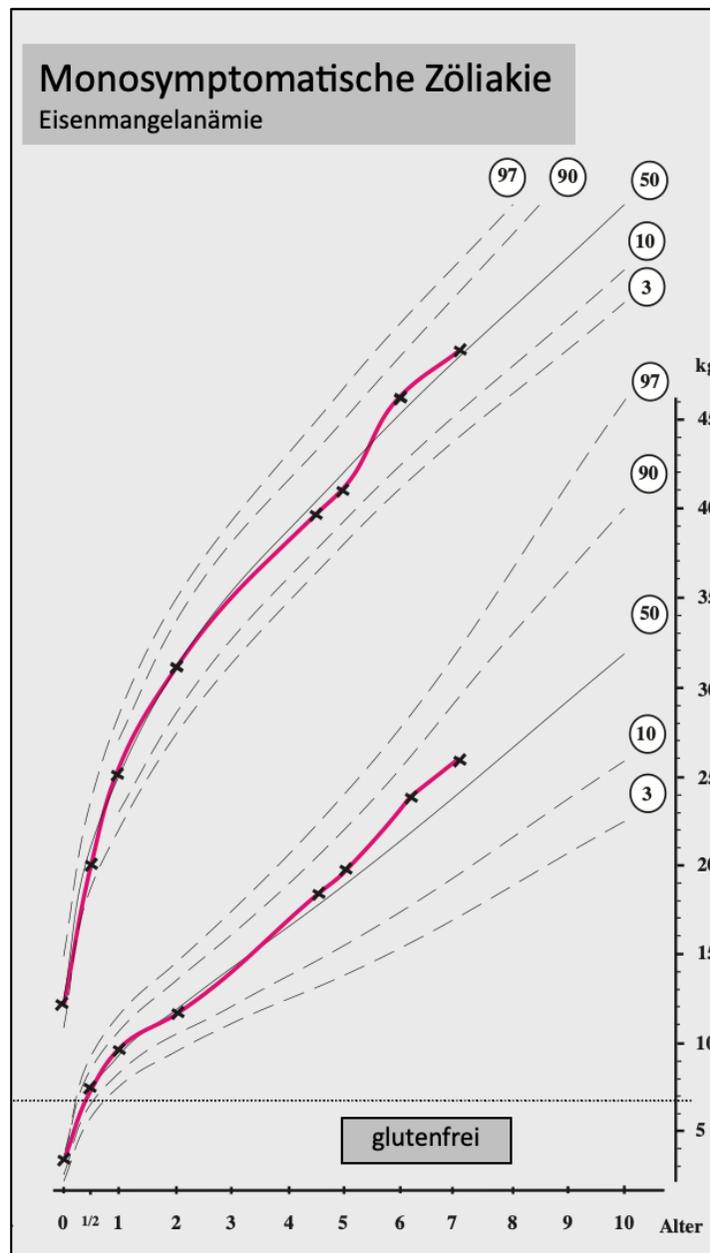
Alleinerziehende ↓

arme Familien ↓

Migrationshintergrund ↓

⇒ **Diät per Rezept (Kostenübernahme durch Krankenkasse)**
[Vorbild Italien]

Herausforderung 2: Oligosymptomatische/silente Zöliakie



Herausforderung 2: Atypische Zöliakie (multisystemisch)

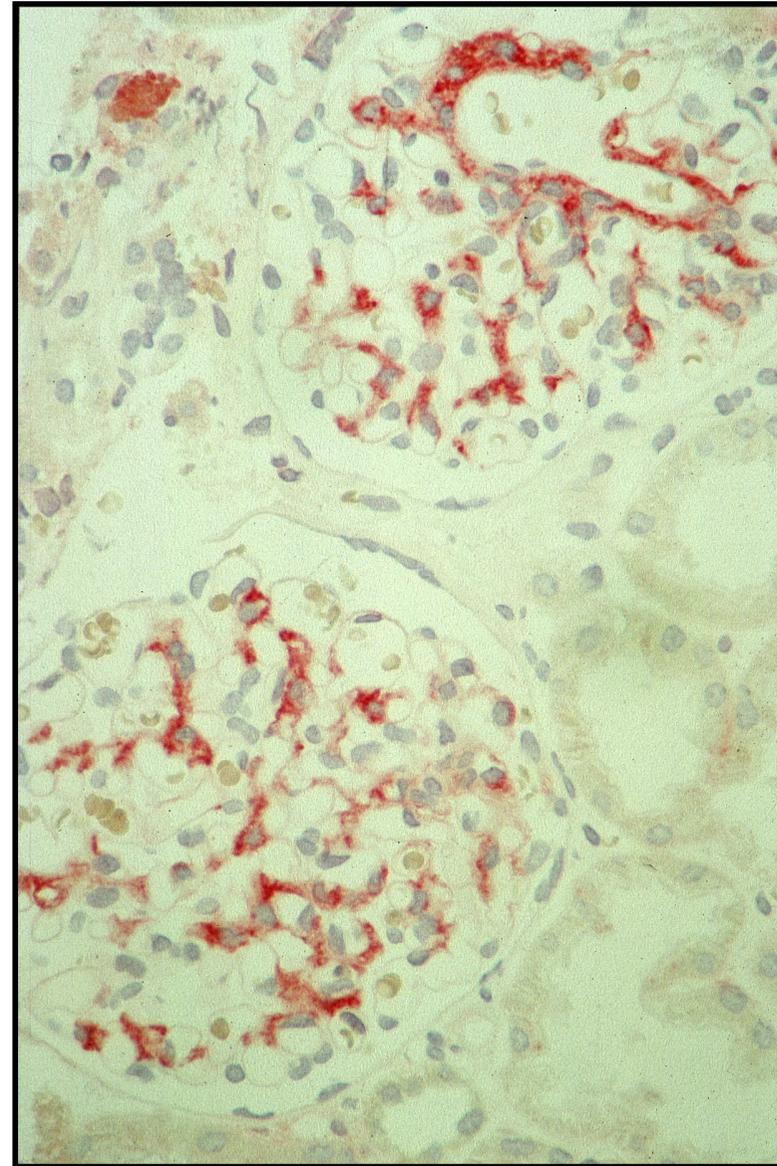
Andere Organe außer Darm:

Haut
Lunge
Leber
Herz
Bauchspeicheldrüse
Fertilität/untergewichtige Neugeborene
Osteoporose
Nervensystem

Fall mit Nierenbeteiligung:

15 Jahre altes Mädchen:

- Down Syndrom
- Erythema nodosum
- Hyperlipasämie
- Hypocalzämie
- IgA Nephropathie



Herausforderung 2: Atypische Zöliakien

Extraintestinale: neurologische Manifestationen der Zöliakie

	Kinder/Jugendliche	Erwachsene
Epilepsie	+	+
zerebelläre Ataxie	(+)	+
periphere Neuropathie	(+)	+
Läsionen weiße Substanz	+	+
Kopfschmerzen	+	+
Depression	(+)	+
Autismus	-	



Herausforderung 3: Zöliakie plus (insulinabhängiger) Typ1-Diabetes

Glutenfreie Diät: Typ 1 Diabetes + Zöliakie (ab 2002)

- ⇒ **Symptome ↓**
- ⇒ **Gewicht, Wachstum, BMI ↑**
- ⇒ **Hemoglobin / Eigenspeicher ↑**
- ⇒ **Insulin-Dosis ↑**
- ⇒ **HbA_{1c} ↓**
- ⇒ **Hypoglycämie ↓**

Herausforderung 4: Gluten-/Weizensensitivität (ab 2012)

GLUTEN-FREE DATING SITE

MINTEL

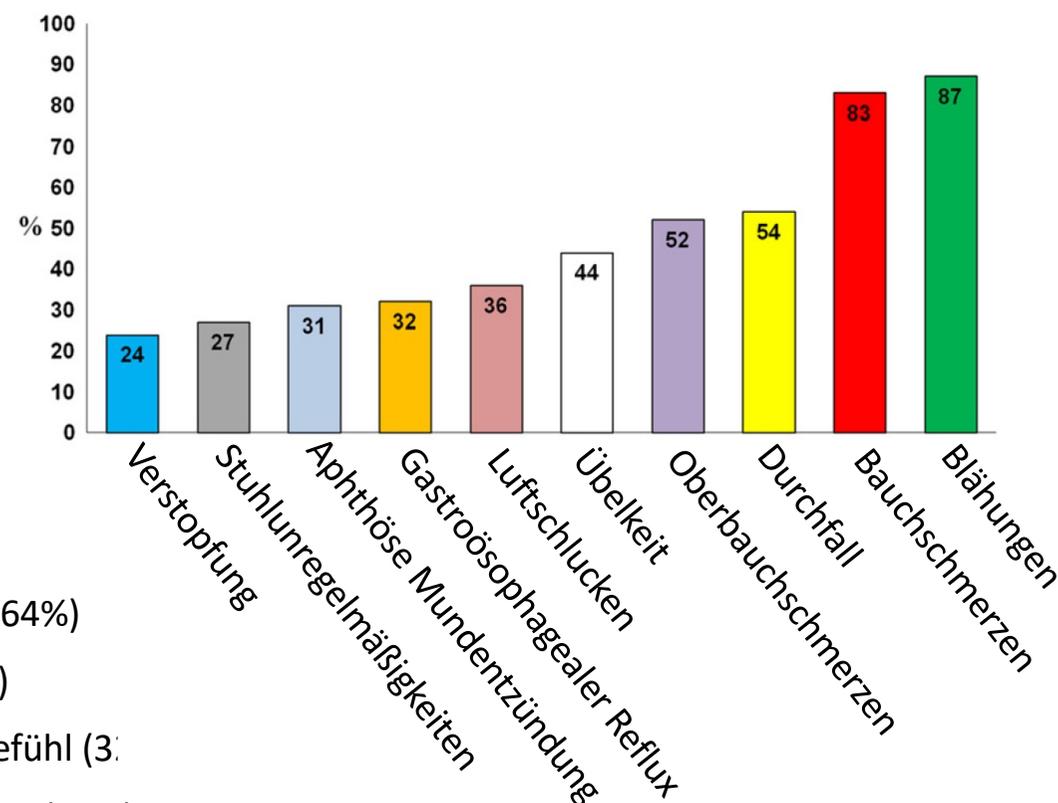
A dating site in the USA, “where you never have to feel alone, awkward or a burden because you are gluten-free”



Umsatz glutenfreier Produkte: x 5
€: glutenhaltig x 2,6 = glutenfrei

Herausforderung 4: Gluten-/Weizensensitivität

Ausschluss: Zöliakie, Weizenallergie, Reizdarm u.a.!



Symptome (außer des Darms):

- Unwohlsein (68%)
- Kopfschmerzen (54%)
- "foggy mind" (38%)
- Gelenk-/Muskelschmerz (31%)
- Gewichtsverlust (25%)
- Depression (18%)
- Schnupfen (10%)
- Müdigkeit (64%)
- Angst (39%)
- Taubheitsgefühl (31%)
- Hautauschlag (29%)
- Anämie (23%)
- Dermatitis (18%)
- Asthma (5%)

Herausforderung 4: Gluten-/Weizensensitivität

Vorsicht

- 👉 Fehlende Diagnosekriterien/Biomarker
- 👉 Häufige Selbstdiagnosen: überschätzte Prävalenz
- 👉 Ätiopathogenese ?
- 👉 Gluten: viele negative und positive gesundheitliche Effekte ohne direkten Zusammenhang
- 👉 Störfaktoren bei glutenarmer Diät

⇒ **Doppelblinde placebokontrollierte Belastung**

Herausforderung 5: Verlaufskontrolle der Zöliakie

Human Reproduction 25 (2): 528-534, 2010

The impact of maternal celiac disease on birthweight and preterm birth: a Danish population-based cohort study

1.504.342 Neugeborene

Mütter mit unbehandelter Zöliakie: Geburtsgewicht ↓
Risiko Frühgeburt ↑

Kein Unterschied bei Müttern mit Zöliakie unter GFD in der Schwangerschaft

VORSICHT: bei Zottenatrophie wird keine Folsäure resorbiert (Spina bifida)!

Herausforderung 6: Verlaufskontrolle der Zöliakie



David Shmerling (3.8.28 - 19.5.20)
Zürich

Verlaufskontrolle der Zöliakie

⇒ Einhaltung der Diät



Herausforderung 6: Verlaufskontrolle der Zöliakie

- **klinische Remission (Wachstum/Pubertät)**
serologische Remission
Diätberatung
- **familiäres Screening**
- **Probleme: Diät, Freundeskreis, Familie, Schule ...**
- **positive Information / Aufklärung / Verstärkung**
(Notwendigkeit jährlicher Kontrollen, Prävention von Folgeerkrankungen)
- **wenn Belastung, dann nach Absprache / unter ärztl. Kontrolle**
⇒ **ganzheitlicher, kontinuierlicher Ansprechpartner**

ZIEL: gute ADHÄRENZ (bei chron. Erkrankung)

Herausforderung 6: Verlaufskontrolle der Zöliakie

Verhinderung der Zöliakie-Komplikationen

- **Malabsorption, Gedeihstörung**
- **Verzögerung der somatischen und psychosozialen Entwicklung**
- **Eingeschränkte Lebensqualität**
- **Infertilität, Aborte, Frühgeburt, untergewichtige Neugeborene**
- **Osteoporose**
- **Autoimmune Erkrankungen (insulinabhängiger Diabetes)**
- **Darmkrebs (T Zell Lymphom)**
refraktäre Zöliakie ($\leq 1,5\%$): Typ 1 (5-Jahres-Mortalität 10%)
Typ 2 (5-Jahres-Mortalität $< 50\%$)
- **Mortalität \uparrow (kardiovaskuläre Erkrankungen?)**

KROKIDS

STIFTUNG

zur Unterstützung
chronisch kranker Kinder<https://krokids.de/>
kpzimmer@krokids.de

2. KROKIDS-Symposium

am 28.2.2024

im Franz-Hitze-Haus in Münster

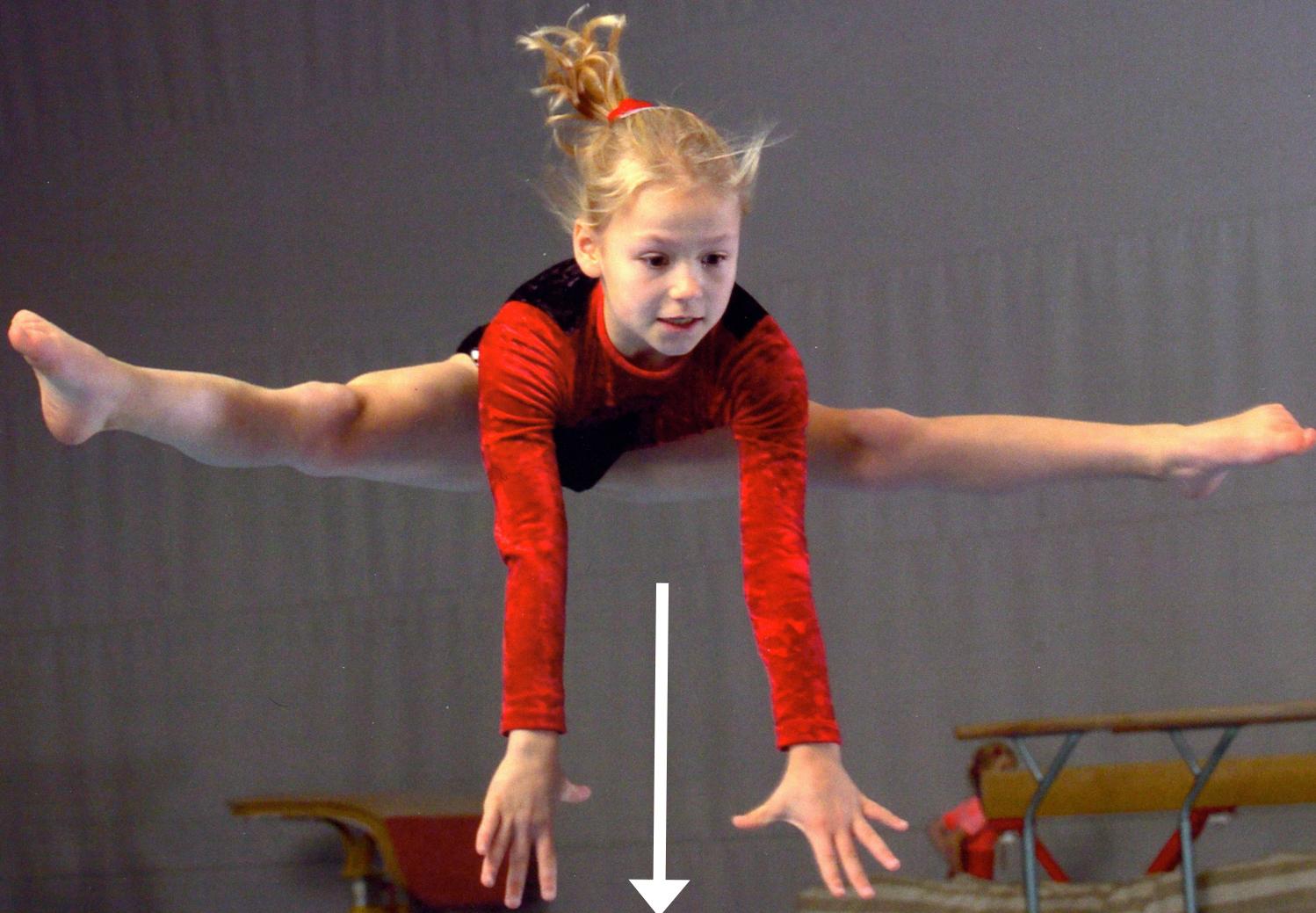
EMPOWERMENT DURCH RECHT

Patienten-, Eltern- und Kinderrechte in der Versorgung von chronisch Kranken

Teilnahme

kostenlos – in Präsenz oder Online

Perspektiven / Potenziale
bei Zöliakie-Erkrankung



Investition in unsere Kinder/Jugendlichen