

ORIGINALARBEIT

Zöliakieprävalenz bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland

Ergebnisse der KiGGS-Studie

Martin W. Laass*, Roma Schmitz*, Holm H. Uhlig, Klaus-Peter Zimmer, Michael Thamm*, Sibylle Koletzko*

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Eine nicht behandelte Zöliakie geht mit erhöhter Morbidität und Mortalität einher. Für Kinder und Jugendliche in Deutschland gibt es keine aktuellen Zahlen zur Prävalenz der Zöliakie und zum Anteil nicht erkannter Zöliakiepatienten.

Methoden: Serumproben von Teilnehmenden der 2003 bis 2006 durchgeführten Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) wurden auf zöliakiespezifische Autoantikörper und Gesamt-IgA untersucht, um die Prävalenz der Zöliakie abzuschätzen.

Ergebnisse: Von 12 741 Studienteilnehmenden im Alter von 1 bis 17 Jahren (6 546 Jungen, 6 195 Mädchen) wurde bei 9 (0,07 %) eine Zöliakie anamnestisch angegeben. Bei 91 Kindern mit normaler IgA-Konzentration und 7 mit IgA-Mangel wurden erhöhte Autoantikörper gegen Gewebetransglutaminase nachgewiesen. Die Prävalenz der unerkannten Zöliakie, geschätzt auf der Basis positiver Autoantikörper, betrug 0,8 % (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,6–1,0), die Gesamtprävalenz 0,9 %. Seropositive Kinder und Jugendliche hatten im Vergleich zu seronegativen niedrigere Ferritin- und Folsäurewerte und waren bezogen auf alters- und geschlechtsstandardisierte z-Scores tendenziell leichter und kleiner.

Schlussfolgerung: Die Zöliakieprävalenz (serologisch und anamnestisch) von 0,9 % in Deutschland ist vergleichbar mit anderen europäischen Ländern und Nordamerika. Kinderärzte, Allgemeinmediziner, Internisten und andere Fachkollegen sollten das breite Spektrum der klinischen Manifestationen kennen. Kinder mit auf Zöliakie verdächtigen Symptomen und/oder solche, die zu einer Risikogruppe gehören, sollten auf Antikörper gegen Gewebetransglutaminase getestet werden; dies gilt auch für symptomatische Erwachsene nach Ausschluss anderer Ursachen. Ob asymptomatische Erwachsene aus Risikogruppen getestet werden sollen, ist noch nicht abschließend diskutiert.

► Zitierweise

Laass MW, Schmitz R, Uhlig HH, Zimmer KP, Thamm M, Koletzko S: The prevalence of celiac disease in children and adolescents in Germany—results from the KiGGS study. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 553–60. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0553

*Die Autoren teilen sich die Erstautorenschaft beziehungsweise Letztautorenschaft.

Klinik und Poliklinik für Kinder- u. Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden: Dr. med. Laass

Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring, Körperliche Gesundheit, Robert Koch-Institut, Berlin: Dr. oec. troph. Schmitz

Translational Gastroenterology Unit and Department of Pediatrics, John Radcliffe Hospital, Oxford, United Kingdom: Prof. Dr. med. Uhlig

Abteilung Allgemeine Pädiatrie & Neonatologie, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH Justus-Liebig-Universität Gießen: Prof. Dr. med. Zimmer

Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring, Epidemiologisches Zentrallabor, Robert Koch-Institut, Berlin: Michael Thamm

Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität München: Prof. Dr. med. Koletzko

Die Zöliakie ist eine immun-vermittelte Systemerkrankung, die durch glutenhaltige Getreide in genetisch veranlagten Personen ausgelöst wird (1–3). Eine Enteropathie und der Nachweis zöliakiespezifischer Autoantikörper gegen Gewebetransglutaminase sind die zentralen Charakteristika (3). Die Zöliakie besteht in der Regel lebenslang, ist aber durch eine glutenfreie Diät sehr gut behandelbar, das heißt die Dünndarmmukosa normalisiert sich und Tests auf zöliakiespezifische Autoantikörper werden negativ.

Die Zöliakie kann in jedem Alter auftreten. Das Symptomspektrum reicht von den klassischen Zeichen eines Malabsorptionssyndroms mit Durchfall, Gewichtsverlust, Wachstumsstörung, Osteoporose und Anämie bis zu unspezifischen Symptomen wie chronischer Obstipation oder Bauchschmerzen (1, 2). Aus Screeninguntersuchungen bei Kindern ist bekannt, dass 50–70 % der Betroffenen beschwerdefrei sind (4, 5). Die genetische Prädisposition mit den HLA-Markern DQ2 oder DQ8 ist eine Voraussetzung dafür, dass sich eine Zöliakie entwickeln kann. Etwa ein Drittel der kaukasischen Bevölkerung ist DQ2- oder DQ8-positiv.

Bei Verdacht auf Zöliakie sollten primär – neben dem Gesamt-IgA zum Ausschluss eines IgA-Mangels – entweder IgA-Autoantikörper gegen Gewebetransglutaminase-IgA (tTG-IgA) oder gegen Endomysium (EmA-IgA) im Serum bestimmt werden (2, 3).

Die hochsensitiven und -spezifischen Autoantikörpertests identifizieren – unabhängig von klinischen Beschwerden – Patienten mit Zöliakie und ermöglichen die Erfassung von Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung. Die Häufigkeit der klassischen Zöliakie mit Malabsorption liegt bei etwa einem von Tausend Kindern (6, 7). Die Prävalenz der Zöliakie, die man anhand von Antikörperscreenings für verschiedene europäische Länder und Nordamerika ermittelt hat, wird auf etwa 1 % geschätzt (8, 9). Die Inzidenz scheint in den vergangenen Jahrzehnten zugenommen zu haben (10). Aus Deutschland liegen keine aktuellen Zahlen für die Prävalenz der Zöliakie für Kinder vor. Eine Querschnittstudie vor 20 Jahren mit 3 004 Kindern ermittelte bei 1 von 500 (0,2 %) Kindern eine biopsisch bestätigte Zöliakie (6). In der süddeutschen Bevölkerungskohorte KORA/MONICA wiesen bei zwei Querschnittuntersuchungen 63 von 4 633 (1,4 %), beziehungsweise 18 von 4 173

TABELLE 1

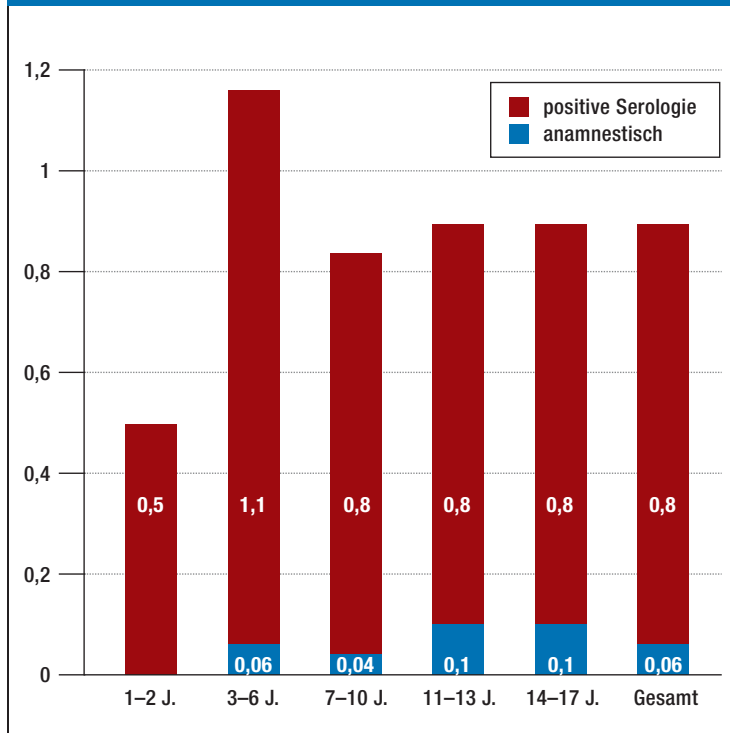
Prävalenz positiver Antikörper gegen Gewebetransglutaminase (tTG) vom Type-IgA bzw. -IgG*¹

| Grenzwert | tTG-IgA n = 12 741 | Häufigkeit in % (95%-KI) | tTG-IgA oder IgG* ² n = 12 741 | Häufigkeit in % (95%-KI) |
|-----------|-----------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------|
| < 4 U/mL | 12 581 | 98,7 (98,4–98,9) | 12 574 | 98,6 (98,3–98,8) |
| ≥ 4 U/mL | 160 | 1,3 (1,1–1,6) | 167 | 1,4 (1,2–1,7) |
| ≥ 7 U/mL | 92 | 0,7 (0,6–0,9) | 98 | 0,8 (0,6–1,0) |
| >10 U/mL | 80 | 0,6 (0,5–0,9) | 86 | 0,7 (0,6–0,9) |
| >30 U/mL | 56 | 0,5 (0,3–0,7) | 62 | 0,5 (0,4–0,7) |
| ≥ 70 U/mL | 43 | 0,4 (0,3–0,5) | 47 | 0,4 (0,3–0,6) |

*¹bei 1- bis 17-jährigen Kindern und Jugendlichen in Deutschland in Prozent mit 95%-Konfidenzintervallen für verschiedene Grenzwerte. 7 U/mL entspricht dem vom Hersteller angegebenen Grenzwert.

*²Es wurden die Kinder mit negativen tTG-IgA-Test, aber positiven tTG-IgG bei IgA-Mangel berücksichtigt. 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall; tTG, Gewebetransglutaminase; IgA, Immunglobulin A; IgG, Immunglobulin G

GRAFIK 1



Prävalenz der Zöliakie in % für verschiedene Altersklassen: anamnestisch bekannte Zöliakie (blaue Balken), positive zöliakiespezifische Autoantikörper (rote Balken) (siehe auch Tabelle 3). J, Jahre

(0,43 %) Erwachsenen tTG-IgA über dem Grenzwert auf (9, 11). Im Vergleich zu altersgleichen seronegativen Probanden hatten seropositive Männer ein ungefähr 2-fach (217/2289 versus 11/44) und Frauen ein ungefähr 4-fach höheres Risiko (91/2281 versus 4/19), innerhalb von 9 Jahren zu sterben (11). Auch bei Fehlen von klinischen Symptomen birgt eine langfristig unbehandelte Zöliakie zahlreiche Gesundheitsrisiken, einschließlich lymphoproliferativer Erkrankungen

(12–19). Bei durch Screening identifizierten Kindern gibt es zunehmend Hinweise, dass Längenwachstum und Knochenqualität ungünstig beeinflusst werden können (15, 19). Da die Beschwerden einer Zöliakie so unspezifisch sind, dauert es oft Jahre, bis symptomatische Patienten diagnostiziert werden (20). Symptome oder auch organische Komplikationen einer langjährig unbehandelten Zöliakie wie Pankreasinsuffizienz oder Milzatrophy sind dann oft nicht mehr reversibel (20–22).

Die Autoren nutzten Rückstellproben von Teilnehmenden der KiGGS-Studie, einer vom Robert Koch-Institut in Berlin im Rahmen des bundesweiten Gesundheitsmonitorings durchgeführten Untersuchung zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen, um die Prävalenz zöliakiespezifischer Autoantikörper bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland zu ermitteln und anthropometrische und verschiedene Laborparameter zwischen Seropositiven und Seronegativen zu vergleichen.

Methoden

Studienpopulation

In der bundesweiten KiGGS-Studie wurden 17 641 Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 17 Jahren im Zeitraum zwischen 2003 und 2006 untersucht und wenn möglich befragt. Design, Durchführung und Ergebnisse dieser Studie sind in zahlreichen Veröffentlichungen publiziert worden (23–27).

Befragung und anthropometrische Daten

In der KiGGS-Studie wurden Angaben zu soziodemografischen Faktoren durch Fragebögen erhoben. Informationen zu Erkrankungen ihrer Kinder gaben die Eltern in einem computerassistierten persönlichen Interview mit einer Ärztin/einem Arzt. Gewicht und Größe wurden von allen Studienteilnehmern standardisiert bestimmt.

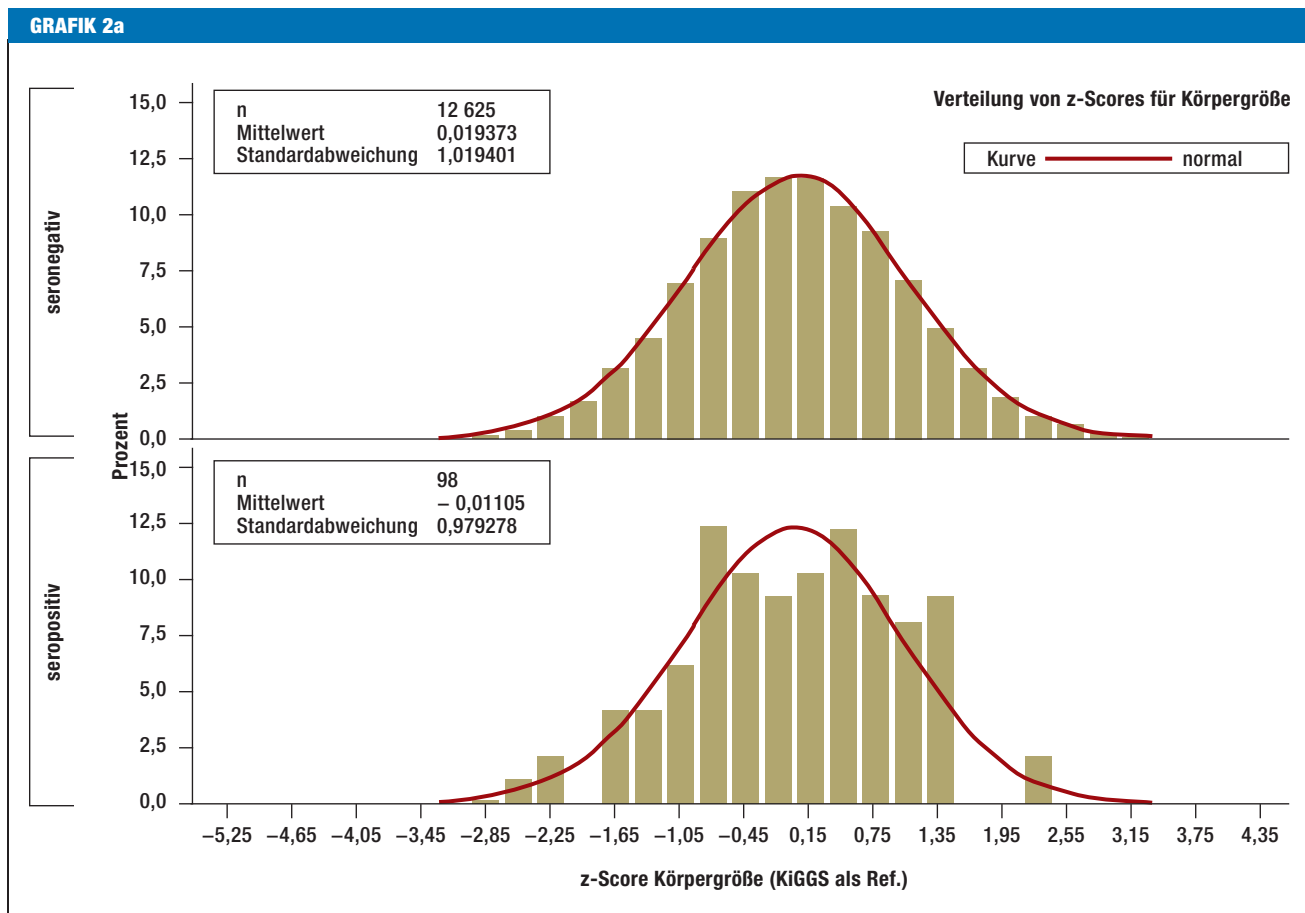
Laboruntersuchungen

Aus Rückstellproben wurden tTG-IgA, das Gesamt-IgA im Serum und bei einem IgA-Wert < 0,05 g/L zusätzlich IgG-Antikörper gegen Gewebetransglutaminase (tTG-IgG) bestimmt. Werte von tTG-IgA < 7 U/mL wurden als negativ und ≥ 7 als positiv gewertet. Nach Herstellerangaben wurden für den Grenzwert von 7 U/mL bei symptomatischen Personen eine Sensitivität von 98,8 % und eine Spezifität von 95,0 % ermittelt. Da das Risiko für falsch negative und falsch positive Testergebnisse von der Titerhöhe der tTG-Antikörper abhängt (28, 29), wurde der Anteil der Kinder mit grenzwertig negativen (4–7 U/mL), grenzwertig positiven (7–10 U/mL), leicht positiven (7–30 U/mL), sowie stark positiven Titern (≥ 70 U/mL) aufgeführt.

Autoantikörper gegen thyreoidale Peroxidase (anti-TPO) und bereits gemessene Laborparameter wurden herangezogen (26).

Statistische Auswertung

Für die Berechnung der z-Scores für Größe und Bodymass-Index (BMI) wurden die Perzentilen der KiGGS-Studie verwendet (30). Die Punktprävalenz der Zölia-



z-Scores für Körpergröße der Seronegativen (oben) und Seropositiven (unten) der KiGGS-Studie (Histogramm). Die z-Scores sind für Alter und Geschlecht standardisiert und an den Wertebereich einer Standardnormalverteilung angepasst. Für die Berechnung der z-Scores wurden die Perzentilen der KiGGS-Studie verwendet (30).

kie (serologisch, anamnestisch und gesamt) wurde mit 95%-Konfidenzintervall ermittelt. Gruppenunterschiede wurden mit dem nach Rao-Scott über die F-Verteilung korrigierten Chi-Quadrat-Test für komplexe Stichproben auf Signifikanz geprüft. Alters- und geschlechtsadjustierte Mittelwerte für Laborparameter wurden in separaten GLM-Modellen mit der Option LSMEANS berechnet. Unterschiede mit $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant bewertet.

Ergebnisse

Aus Rückstellproben von 12 741 Studienteilnehmenden im Alter von über 12 Monaten (6 546 Jungen; 51,4 % und 6 195 Mädchen; 48,6 %) konnten zöliakiespezifische Autoantikörper und Gesamt-IgA bestimmt werden.

IgA-Antikörper gegen Gewebstransglutaminase

Bei 92 Kindern und Jugendlichen (0,7 %) wurden Konzentrationen von tTG-IgA über beziehungsweise gleich dem Grenzwert von 7 U/mL gemessen. *Tabelle 1* zeigt den Anteil der Kinder bei Senkung des Grenzwertes auf 4 U/mL beziehungsweise Erhöhung auf 10, 30 und 70 U/mL.

IgG-Antikörper gegen Gewebstransglutaminase bei Kindern und Jugendlichen mit IgA-Mangel

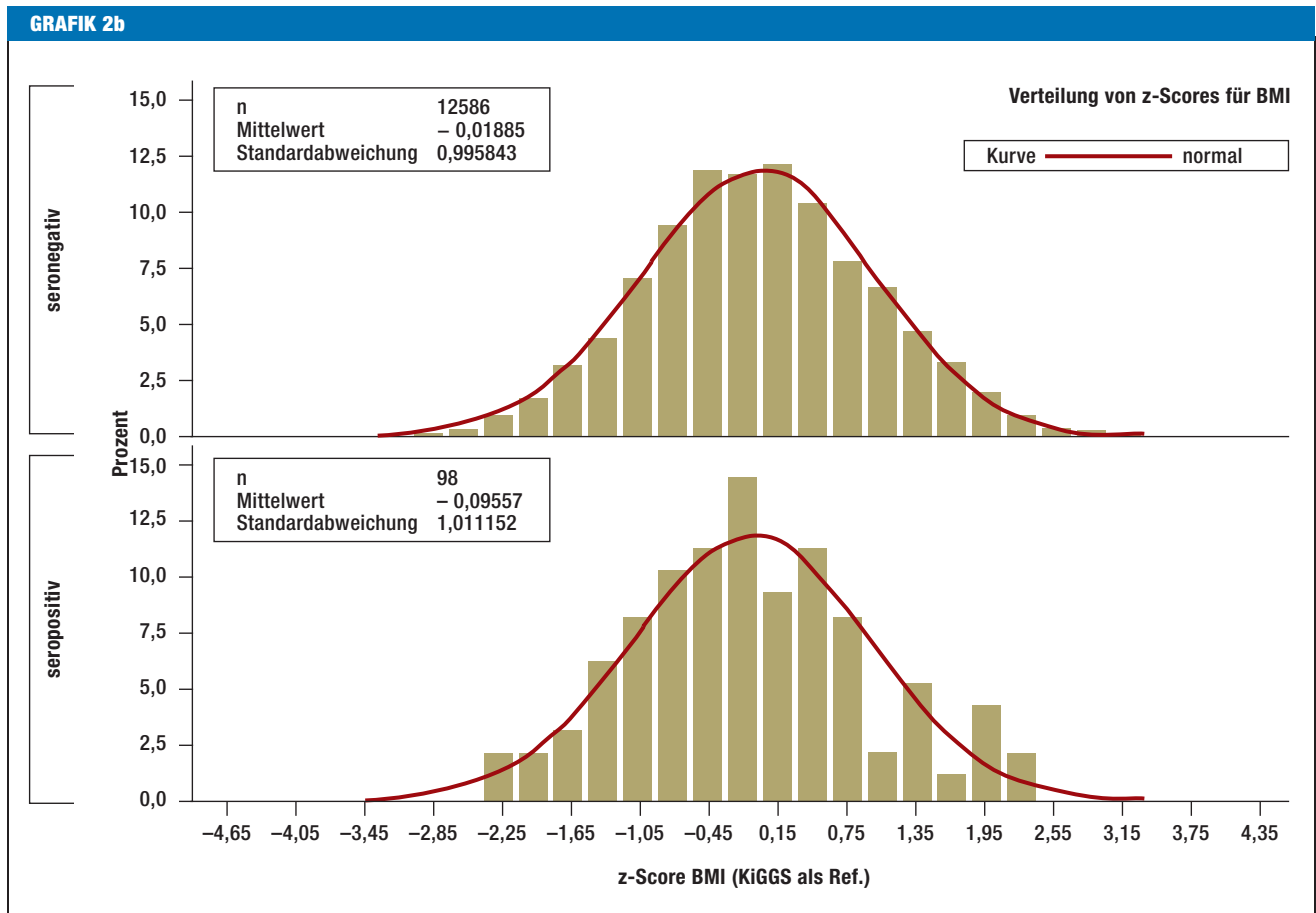
Bei 49/12 741 (0,4 %) Kindern und Jugendlichen wurden IgA-Konzentrationen im Serum unter 0,05 g/L gemessen. Sieben (14,3 %) dieser 49 Kinder hatten positive tTG-IgG-Antikörper (24–307 U/mL), eines war positiv für tTG-IgA und -IgG.

Prävalenz der zöliakiespezifischen Autoimmunität

Die Prävalenz der unerkannten Zöliakie bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland, geschätzt auf der Basis positiver Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase, beträgt 0,8 % (*Tabelle 1*).

Prävalenz der Zöliakie aufgrund positiver Serologie und anamnestisch bekannter Zöliakie

Aus der gesamten KiGGS-Population gaben die Eltern für 13 Kinder (0,07 %) eine bekannte Zöliakie an. Von den 12 741 serologisch untersuchten Teilnehmenden wurde für 9 Kinder zwischen 5 und 16 Jahren (mittleres Alter 11,7 Jahre, Median 12 Jahre) eine Zöliakie angegeben. Eines der Kinder hatte positive tTG-IgA-Antikörper als Hinweis für eine glutenhaltige Diät, während die anderen 8 Titer unter dem Grenzwert



z-Scores für den Body-Mass-Index (BMI) der Seronegativen (oben) und Seropositiven (unten) der KiGGS-Studie (Histogramm). Die z-Scores sind für Alter und Geschlecht standardisiert und an den Wertebereich einer Standardnormalverteilung angepasst. Für die Berechnung der z-Scores wurden die Perzentilen der KiGGS-Studie verwendet (30).

aufwiesen. Bei Berücksichtigung der 8 anamnestischen zu den 98 seropositiven Kindern mit tTG-IgA-beziehungswise tTG-IgG-Werten über einem Grenzwert von ≥ 7 U/mL errechnet sich eine Gesamtprävalenz der Zöliakie von 0,9 % (95%-KI, 0,7–1,1) für die 1- bis 17-jährigen Kinder und Jugendlichen in Deutschland. Die Prävalenz war am höchsten bei den 3- bis 6-jährigen Kindern (*Grafik 1*).

Körpergewicht, Körpergröße und Body-mass-Index

Kinder und Jugendliche mit positiven tTG-Autoantikörpern unterschieden sich statistisch nicht signifikant von den Seronegativen bezüglich Körpergewicht, Körpergröße und BMI, auch wenn die Seropositiven tendenziell kleiner und leichter waren (*Grafik 2a und 2b*). In der Altersgruppe der 1- bis 6-Jährigen waren Seropositive (n = 27), bezogen auf alters- und geschlechtsstandardisierte z-Scores, im Durchschnitt kleiner als Seronegative (n = 3 266; p = 0,0484) (*eGrafik a, b*).

Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase

Anti-TPO-Antikörper ließen sich bei 7 % der 98 seropositiven Kinder und Jugendlichen (n = 7, alle weiblich) nachweisen, aber nur bei 1,1 % der 12 643 sero-

negativen (n = 142, davon 107 weiblich) (p < 0,0001). Keines der anti-TPO-seropositiven Kinder hatte ein erhöhtes TSH.

Vergleich von Laborparametern bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne erhöhte tTG-Autoantikörper

Für die Mittelwerte von Ferritin und Folsäure in Erythrozyten fanden sich, alters- und geschlechtsadjustiert, signifikant niedrigere Werte für seropositive Kinder und Jugendliche im Vergleich zu seronegativen (*Tabelle 2*), wenngleich nur 2,2 % versus 0,6 % pathologisch niedrige Ferritinwerte (p = 0,04) und 3,9 % versus 1,1 % pathologisch niedrige Folsäurewerte (p = 0,05) aufwiesen. Für die übrigen Laborparameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, auch wenn Hämoglobin, Hämatokrit und das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV) der Erythrozyten bei den Seropositiven tendenziell niedriger waren (*Tabelle 2*).

Diskussion

Die Prävalenz der Zöliakie bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland, basierend auf positiven zöliakiespezifischen Autoantikörpern und anamnestisch angegebener Zöliakie, ist mit 0,9 % weit höher als bislang

TABELLE 2

Vergleich alters- und geschlechtsadjustierter Mittelwerte für Laborparameter*

| Laborparameter | negative Serologie (n) | Alters- und geschlechts-adjustierter Mittelwert bei negativer Serologie | positive Serologie (n) | Alters- und geschlechts-adjustierter Mittelwert bei positiver Serologie | p |
|-------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------|
| Hämoglobin (g/dL) | 12 508 | 13,0 | 97 | 12,9 | 0,1493 |
| Hämatokrit (%) | 12 509 | 38,3 | 97 | 38,0 | 0,2385 |
| MCV (fl) | 12 509 | 82,9 | 97 | 82,4 | 0,1169 |
| Ferritin (µg/L) | 11 580 | 36,2 | 93 | 31,8 | 0,0316 |
| Folsäure im Erythrozyten (ng/mL) | 6 893 | 497,8 | 51 | 448,9 | 0,0344 |
| Gesamteiweiß (g/dL) | 12 543 | 7,4 | 96 | 7,5 | 0,4792 |
| 25-Hydroxy-Cholecalciferol (nmol/L) | 9 013 | 46,4 | 70 | 46,5 | 0,9811 |
| TSH (µU/mL) | 11 693 | 2,4 | 93 | 2,4 | 0,9658 |
| Gamma-GT (U/L) | 12 613 | 12,2 | 97 | 12,2 | 0,9990 |
| Vitamin B ₁₂ (ng/L) | 11 675 | 599,8 | 93 | 591,2 | 0,7228 |

*von 12 741 Kindern und Jugendlichen mit negativen und positiven zöliakiespezifischen Autoantikörpern. MCV, mittleres korpuskuläres Volumen; TSH, Thyroidea-stimulierendes Hormon.

für Deutschland berichtet (6, 9). Auf neun Kinder mit bereits bekannter Zöliakie kommen potenziell 97 neu identifizierte Kinder. Die Seroprävalenz ist bei Kleinkindern unter 3 Jahren mit 0,5 % niedriger. Aus prospektiven Screeningstudien ist bekannt, dass die höchste Inzidenz zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr besteht (31, 32).

Damit ist die Prävalenz der Zöliakie im Kindes- und Jugendalter in Deutschland vergleichbar mit der in anderen europäischen Ländern und Nordamerika ermittelten Prävalenz in der Gesamtbevölkerung von etwa 1 % (10, 33). Eine höhere Prävalenz von 2,2 % beziehungsweise 2,9 % biopsisch gesicherter Zöliakie wurde im Rahmen der ETICS-Screeningstudie bei schwedischen Schulkindern im Alter von 12 Jahren für die Geburtsjahrgänge 1997 beziehungsweise 1993 berichtet (29). In Schweden kamen nur 3–4 neu identifizierte Patienten auf 1 bekanntes Zöliakiekind (29), das heißt die Dunkelziffer scheint in Deutschland besonders hoch zu sein. Im Unterschied zur ETICS-Studie konnte im Rahmen der KiGGS-Studie die Diagnose bei den seropositiven Probanden nicht histologisch durch Dünndarmbiopsien gesichert werden. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass bei einzelnen Probanden eine Erhöhung der tTG-Antikörper ohne Enteropathie vorliegt (falsch-positive Werte oder potenzielle Zöliakie), und die Prävalenz damit überschätzt wurde. Sensitivität und Spezifität eines serologischen Tests für Zöliakie werden in der Regel bei symptomatischen Patienten und Kontrollen ohne Zöliakie mit eindeutiger Histologie ermittelt. Die Testcharakteristika sind damit nicht auf asymptomatische im Screening identifizierte Personen übertragbar. Vergleiche mit Screeninguntersuchungen wie der ETICS-Studie sind für die Interpretation der vorliegenden Daten daher sehr aufschluss-

reich. Dort wurde ein ELISA verwendet (29), für den der Hersteller einen Grenzwert von 5 U/mL angibt. Kinder mit hochnormalen Werten zwischen 2 bis < 5 U/mL wurden zusätzlich auf Endomysium-IgA-Antikörper getestet, und bei Positivität wurde eine Biopsie angeboten (29). Bei 230 von 267 biopsierten Kindern bestätigte die Histopathologie die Diagnose, davon hatten 41 (17,8 %) Werte zwischen 2 und < 5 U/mL, also unterhalb des vom Hersteller vorgeschlagenen Grenzwertes (41 falsch negative). Falsch positive Ergebnisse, das heißt tTG \geq 5 U/mL fanden sich bei 8 der 34 Kinder mit normaler Schleimhaut (Marsh 0), bei 7/8 waren die Titer nur leicht erhöht (5 bis 30 U/mL) (29). In der vorliegenden KiGGS-Population wiesen 36 Kinder positive Titer zwischen 7 und 30 U/mL auf (potenziell falsch positive), und 68 Kinder negative Titer knapp unterhalb des Grenzwertes zwischen 4 und < 7 U/mL (potenziell falsch negative). Wenn die Autoren in Analogie zur ETICS-Studie mehr Kinder mit Zöliakie mit hoch normalen als Gesunde im niedrig pathologischen Bereich bis 30 U/mL annehmen, ist die Schätzung der Autoren mit einer Zöliakieprävalenz (serologisch + anamnestisch) von 0,9 % eher konservativ.

Ein Zusammenhang zwischen Titerhöhe der Autoantikörper, Wahrscheinlichkeit für eine Zöliakie und Ausmaß der Zottenatrophie ist bei symptomatischen Patienten gut dokumentiert, das heißt sehr hohe Titer sind hochprädiktiv für eine Enteropathie (4, 28). Dieser Zusammenhang eröffnete die Option, bei Kindern mit Zeichen eines Malabsorptionssyndroms und tTG-Titern über dem 10-fachen des Grenzwertes die Diagnose ohne Histologie zu stellen, wenn dies in Absprache mit einem zertifizierten Kinder gastroenterologen geschieht (3). Weitere Voraussetzungen sind der Nachweis von Endomysium-Antikörpern in einer

KASTEN

Symptome, bei denen nach Berücksichtigung anderer Ursachen eine serologische Untersuchung auf Zöliakie erwogen werden sollte*

- **Gastrointestinale Symptome**
 - chronischer Durchfall, Verdacht auf Reizdarmsyndrom
 - dyspeptische Beschwerden mit Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen
 - Meteorismus, Flatulenz, ausladendes Abdomen
 - chronische Obstipation bei Kindern

- **Extraintestinale Symptome**
 - Dermatitis herpetiformis
 - Eisenmangelanämie
 - mangelnde Gewichtszunahme oder Gewichtsverlust
 - Kleinwuchs oder Wachstumsretardierung bei Kindern
 - chronische Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Konzentrationsstörungen
 - rezidivierende Mundaphthen
 - Pubertas tarda, Amenorrhö
 - Transaminasenerhöhung
 - Osteoporose, Osteopenie
 - Infertilität unklarer Ursache bei Frauen

* besonders wenn mehr als ein Symptom vorhanden ist. Ebenso sollte vor Beginn einer probatorischen glutenfreien Diät wegen unspezifischer Beschwerden durch Bestimmung der Gewebetransglutaminase IgA und Gesamt-IgA immer eine Zöliakie serologisch ausgeschlossen oder bestätigt werden, da unter Diät eine Diagnostik nicht mehr möglich ist (1–3).

TABELLE 3

Personenkreise mit einem erhöhten Risiko, an einer Zöliakie zu erkranken*

| Personenkreis/Erkrankung | Häufigkeit einer Zöliakie |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Kinder, Geschwister und Eltern von Zöliakiepatienten | Schwester und Töchter 12–15 % Brüder und Söhne 6–7 % Eltern 3–4 % |
| Diabetes mellitus Typ 1 | 5–9 %, davon 1/3 bei Diagnose |
| Trisomie 21 | 5–6 % |
| Ullrich-Turner-Syndrom | 6–9 % |
| selektiver IgA-Mangel* | 2–8 % |
| Autoimmunthyreoiditis | 3–7 % |
| Autoimmunhepatitis | 12–13 % |
| IgA-Nephropathie | 3–5 % |

* Kinder und Jugendliche aus diesen Risikogruppen sollten auch bei Abwesenheit von Symptomen serologisch auf eine Zöliakie untersucht werden (2, 3). Ob Erwachsene aus Risikogruppen getestet werden sollen, ist noch nicht abschließend diskutiert. In diesem Zusammenhang sollte auf die begrenzte Evidenz der Diät in Bezug auf Sterblichkeit und Morbidität hingewiesen werden. *Bei IgA-Defizienz ist ein IgG-basierter Test (tTG, EMA oder DGP) indiziert.

2. Blutprobe und von HLA DQ2 oder DQ8. Insgesamt haben asymptomatische Zöliakiepatienten bei vergleichbarer Schleimhautschädigung geringere tTG-Konzentrationen als symptomatische Kinder, wenn gleich die Überlappung groß ist (4).

Die Ergebnisse der Autoren legen nahe, dass in Deutschland nur die Spitze des Eisberges der Zöliakieerkrankungen erfasst wird. Die in Leitlinien empfohlene Strategie, Personen mit Zöliakie verdächtigen Symptomen (*Kasten*) und Kinder und Jugendliche aus Risikogruppen (*Tabelle 3*) gezielt auf zöliakiespezifische Autoantikörper zu untersuchen (2, 3), identifiziert nur eine Minderheit aller Zöliakiepatienten (5). Bezüglich Länge, Gewicht und BMI unterschieden sich in der Studie der Autoren die Seropositiven im Vergleich zu den Seronegativen nur tendenziell. Allerdings waren 1-bis 6-jährige seropositive Kinder signifikant kleiner. Die longitudinale Kohortenstudie TEDDY (n = 6 706) konnte zeigen, dass Kleinkinder zwischen 2 und 4 Jahren zum Zeitpunkt der Serokonversion noch keinen Wachstumsrückstand haben (Odds ratios für mittlere z-Scores: 0,93 – 1,15 für die verschiedenen Parameter) (4). In einer englischen Geburtskohorte waren seropositive (n = 54) 7-jährige Kinder im Median 3,9 cm kleiner und 2,2 kg leichter als seronegative (Absolutwerte und z-Scores p < 0,0001) (35). In der holländischen Generation-R-Studie waren zum Screeningzeitpunkt mit 6 Jahren seropositive Kinder (n = 57) im Mittel 1,6 kg leichter (p < 0,01), 1,7 cm kleiner (nicht signifikant) und hatten einen um 0,6 Standardabweichungen niedrigeren BMI (p < 0,05) als seronegative (n = 4249) (19). Die mit DEXA gemessene Knochendichte (total und LWS) war bei den Seropositiven auch nach Adjustierung signifikant geringer (19).

Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase fanden die Autoren bei 7 % der Kinder mit zöliakiespezifischen Autoantikörpern, aber nur bei 1,1 % der seronegativen Kinder. Die Ergebnisse der Autoren sind vergleichbar mit schwedischen Daten (36). Dort waren 7,0 % (17/335) der durch Screening identifizierten Zöliakiepatienten positiv für TPO-Antikörper, 7,5 % (7/93) der vor dem Screening bekannten Zöliakiepatienten, aber nur 2,8 % (48/1 695) der seronegativen Kontrollkinder. Der prädiktive Wert von positiven TPO-Antikörpern für eine sich später entwickelnde Autoimmunthyreoiditis ist unklar (37).

Eine Limitation der vorliegenden Studie ist die fehlende serologische Kontrolle durch einen 2. Test (zum Beispiel Anti-Endomysium-Antikörper) und eine fehlende histologische Sicherung der Diagnose bei Kindern und Jugendlichen mit positiven oder grenzwertigen tTG-Autoantikörpern. Auch wurde nicht systematisch nach einer bereits bekannten Zöliakie oder einer glutenfreien Diät gefragt, was zu einer Unterschätzung der Prävalenz führen könnte. Andererseits handelt es sich bei der vorliegenden Studie um eine sehr große und für Deutschland repräsentative Stichprobe von serologisch untersuchten Kindern und Jugendlichen. Anthropometrische Daten und Laborbefunde konnten mit serologischen Befunden kombiniert werden. Der höhere Anteil von Mädchen bei den seropositiven Kindern ist in Übereinstimmung mit der Literatur und unterstützt die Validität der Ergebnisse. Eine weitere Stärke der Studie ist die Messung von tTG-IgG Antikörpern bei niedrigen Gesamt-IgA-Werten. 14,3 %

der Kinder mit IgA-Mangel haben sehr wahrscheinlich eine Zöliakie. Dies unterstützt die in verschiedenen Leitlinien empfohlene Strategie, neben einem zöliakiespezifischen IgA-Antikörpertest immer das Gesamt-IgA im Serum zu bestimmen (2, 3).

Bei der hohen Dunkelziffer nicht diagnostizierter Zöliakie in Deutschland stellt sich die Frage, ob auch asymptomatische Personen mit einer durch Screening entdeckten Zöliakie von einer glutenfreien Diät profitieren würden. Im Vergleich zu noch wachsenden Kindern (15, 29, 35) liegen bei Erwachsenen wenig kontrollierte Daten vor. In einer kürzlich publizierten finnischen Studie wurden 40 mit Hilfe eines Screenings identifizierte asymptomatische Erwachsene mit gesicherter Enteropathie auf eine glutenfreie Diät oder Normalkost randomisiert (38). Nach einem Jahr zeigte die glutenfreie Gruppe signifikant weniger Verdauungsprobleme, Refluxsymptome und Ängstlichkeit bei insgesamt besseren Scores für Gesundheitswerte im Vergleich zur Kontrollgruppe unter Normalkost, die im Bereich des sozialen Funktionsniveaus besser abschnitt. Zusammenfassend gibt es aktuell keine starke Evidenz, dass eine glutenfreie Diät bei asymptomatischen Personen Komplikationen reduziert, Lebensqualität verbessert und Lebenszeit verlängert. Daher wird ein generelles Bevölkerungsscreening nicht empfohlen, sondern der serologischen Untersuchung bei zöliakieverdächtigen Symptomen (*Kasten*) der Vorzug gegeben (2, 39). Noch wachsende Kinder aus einer Risikogruppe (*Tabelle 3*) sollten auch bei Abwesenheit von Symptomen getestet werden (2, 3).

Schlussfolgerungen

Die Auswertung der KiGGs-Daten zeigt, dass die Zöliakie in Deutschland wahrscheinlich stark unterdiagnostiziert ist. Kinderärzte, Allgemeinmediziner, Internisten aber auch andere Fachkollegen sollten mit dem breiten Spektrum der klinischen Manifestation einer Zöliakie vertraut sein und bei Verdacht eine serologische Diagnostik veranlassen.

KERNAUSSAGEN

- 0,8 % der Kinder und Jugendlichen in Deutschland haben erhöhte zöliakiespezifische Autoantikörper.
- Die Gesamtprävalenz der Zöliakie bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland (serologisch + anamnestisch) ist mit 0,9 % höher als bislang angenommen.
- Die Seroprävalenz legt nahe, dass die Gesamtprävalenz der Zöliakie in Deutschland mit der anderer mitteleuropäischer Länder vergleichbar ist.
- Die Dunkelziffer einer unerkannten Zöliakie scheint in Deutschland besonders hoch zu sein.
- Junge seropositive Kinder unter 6 Jahren sind kleiner als seronegative gleichen Alters und Geschlechts. Übergewicht schließt eine Zöliakie nicht aus.

Danksagung

Die Autoren danken der Deutschen Zöliakiegesellschaft (DZG) für die finanzielle Unterstützung bei der Auswertung der Daten und Prof. Dr. J. Henker für seine Hilfe bei der Initiierung des Projektes. Wir danken allen Kindern, Jugendlichen und ihren Eltern, die durch ihre Teilnahme die KiGGs-Studie erst möglich gemacht haben.

Interessenkonflikt

Dr. Laass erhielt Vortragshonorare von der Firma Nutricia.

Prof. Uhlig hält ein Patent für deamidierte Gliadinpeptide und bezieht dafür Lizenzgebühren.

Dr. Laass, Prof. Uhlig und Prof. Zimmer sind an einer von der Firma Euroimmun mitfinanzierten Studie beteiligt.

Prof. Koletzko erhielt Honorare für Vortrags- oder Beratertätigkeit von Euroimmun, ThermoFisher, R-Biopharm und Schär. Sie leitet zwei internationale Studien zur Zöliakie, zu denen die Firmen Euroimmun, ThermoFisher, Inova, R-Biopharm, Nestle und Schär eine Teilfinanzierung leisten.

Dr. Schmitz und Herr Thamm, erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 28. 4. 2015, revidierte Fassung angenommen: 2. 7. 2015

LITERATUR

1. Schuppan D, Zimmer KP: The diagnosis and treatment of celiac disease. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 835–46.
2. Felber J, Aust D, Baas S, et al.: [Results of a S2k-Consensus Conference of the German Society of Gastroenterology, Digestive- and Metabolic Diseases (DGVS) in conjunction with the German Coeliac Society (DZG) regarding coeliac disease, wheat allergy and wheat sensitivity]. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 711–43.
3. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al.: European society for pediatric gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136–60.
4. Agardh D, Lee HS, Kurppa K, et al.: Clinical features of celiac disease: A prospective birth cohort. *Pediatrics* 2015; 135: 627–34.
5. Rosen A, Sandstrom O, Carlsson A, et al.: Usefulness of symptoms to screen for celiac disease. *Pediatrics* 2014; 133: 211–8.
6. Henker J, Lösel A, Conrad K, Hirsch T, Leupold W: [Prevalence of asymptomatic coeliac disease in children and adults in the Dresden region of Germany]. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 1511–5.
7. Kang JY, Kang AH, Green A, Gwee KA, Ho KY: Systematic review: worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 226–45.
8. Reilly NR, Green PH: Epidemiology and clinical presentations of celiac disease. *Semin Immunopathol* 2012; 34: 473–8.
9. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al.: The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 2010; 42: 587–95.
10. Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, VAN Dyke CT, et al.: Increasing incidence of celiac disease in a North American population. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 818–24.
11. Metzger MH, Heier M, Mäki M, et al.: Mortality excess in individuals with elevated IgA anti-transglutaminase antibodies: the KORA/MONICA Augsburg cohort study 1989–98. *Eur J Epidemiol* 2006; 21: 359–65.
12. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbohm A, Brandt L, Granath F: Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *JAMA* 2009; 302: 1171–8.
13. Lebwohl B, Stephansson O, Green PH, Ludvigsson JF: Mucosal healing in patients with celiac disease and outcomes of pregnancy: a nationwide population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 Nov 21.
14. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al.: Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 88–93.

15. Turner J, Pellerin G, Mager D: Prevalence of metabolic bone disease in children with celiac disease is independent of symptoms at diagnosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 589–93.
16. Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekblom A, Montgomery SM: Coeliac disease and the risk of fractures—a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 273–85.
17. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom A: Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 454–63.
18. Ventura A, Magazzu G, Greco L: Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP study group for autoimmune disorders in celiac disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 297–303.
19. Jansen MA, Kieffe-de Jong JC, Gaillard R, et al.: Growth trajectories and bone mineral density in anti-tissue transglutaminase antibody-positive children: The Generation R Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 913–20.
20. Pulido O, Zarkadas M, Dubois S, et al.: Clinical features and symptom recovery on a gluten-free diet in Canadian adults with celiac disease. *Can J Gastroenterol* 2013; 27: 449–53.
21. Di Sabatino, Brunetti L, Carnevale MG, Giuffrida P, Corazza GR: Is it worth investigating splenic function in patients with celiac disease? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2313–8.
22. Evans KE, Leeds JS, Morley S, Sanders DS. Pancreatic insufficiency in adult celiac disease: do patients require long-term enzyme supplementation? *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2999–3004.
23. Kurth BM, Kamtsiuris P, Hölling H, et al.: The challenge of comprehensively mapping children's health in a nation-wide health survey: design of the German KiGGS-Study. *BMC Public Health* 2008; 8: 196.
24. Hölling H, Kamtsiuris P, Lange M, Thierfelder W, Thamm M, Schlack R: [The German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS): study management and conduct of fieldwork]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 2007; 50: 557–66.
25. Thierfelder W, Dortschy R, Hintzpeter B, Kahl H, Scheidt-Nave C: [Biochemical measures in the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 2007; 50: 757–70.
26. Robert Koch-Institut (eds.): Bevölkerungsbezogene Verteilungswerte ausgewählter Laborparameter aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Institut 2009.
27. Kohse KP, Thamm M: KiGGS—the German survey on children's health as data base for reference intervals. *Clin Biochem* 2011; 44: 479.
28. Dahlbom I, Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, Szalai Z, Mäki M, Hansson T: Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 140–6.
29. Webb C, Norstrom F, Myleus A, et al.: Celiac disease can be predicted by high levels of anti-tissue transglutaminase antibodies in population-based screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 787–91.
30. Robert Koch-Institut (eds.): Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Institut 2013. 2nd revised edition.
31. Liu E, Lee HS, Aronsson CA, et al.: Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med* 2014; 371: 42–9.
32. Lionetti E, Castellana S, Francavilla R, et al.: Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med* 2014 2; 371:1295–303.
33. Catassi C, Anderson RP, Hill ID, et al.: World perspective on celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 494–9.
34. Ivarsson A, Myleus A, Norstrom F, et al.: Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding. *Pediatrics* 2013; 131: e687–94.
35. Bingley PJ, Williams AJ, Norcross AJ, et al.: Undiagnosed coeliac disease at age seven: population based prospective birth cohort study. *BMJ* 2004; 328: 322–3.
36. van der Pals M, Ivarsson A, Nordstrom F, Högberg L, Svensson J, Carlsson A: Prevalence of thyroid autoimmunity in children with celiac disease compared to healthy 12-year olds. *Autoimmune Dis* 2014, Article ID 417356, 6 pages.
37. Cassio A, Ricci G, Baronio F, et al.: Long-term clinical significance of thyroid autoimmunity in children with celiac disease. *J Pediatr* 2010; 156: 292–5.
38. Kurppa K, Paavola A, Collin P, et al.: Benefits of a gluten-free diet for asymptomatic patients with serologic markers of celiac disease. *Gastroenterology* 2014; 147: 610–7.
39. Ludvigsson JF, Card TR, Kaukinen K, et al.: Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. *United European Gastroenterol J* 2015; 3: 106–20.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Sibylle Koletzko
 Abteilung für Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie
 Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der LMU München
 Lindwurmstraße 4
 80337 München
 Sibylle.Koletzko@med.uni-muenchen.de

Zitierweise

Laass MW, Schmitz R, Uhlig HH, Zimmer KP, Thamm M, Koletzko S:
 The prevalence of celiac disease in children and adolescents in Germany—
 results from the KiGGS study. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 553–60.
 DOI: 10.3238/arztebl.2015.0553

 The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial
 eGrafik:
www.aerzteblatt.de/15m0553 oder über QR-Code



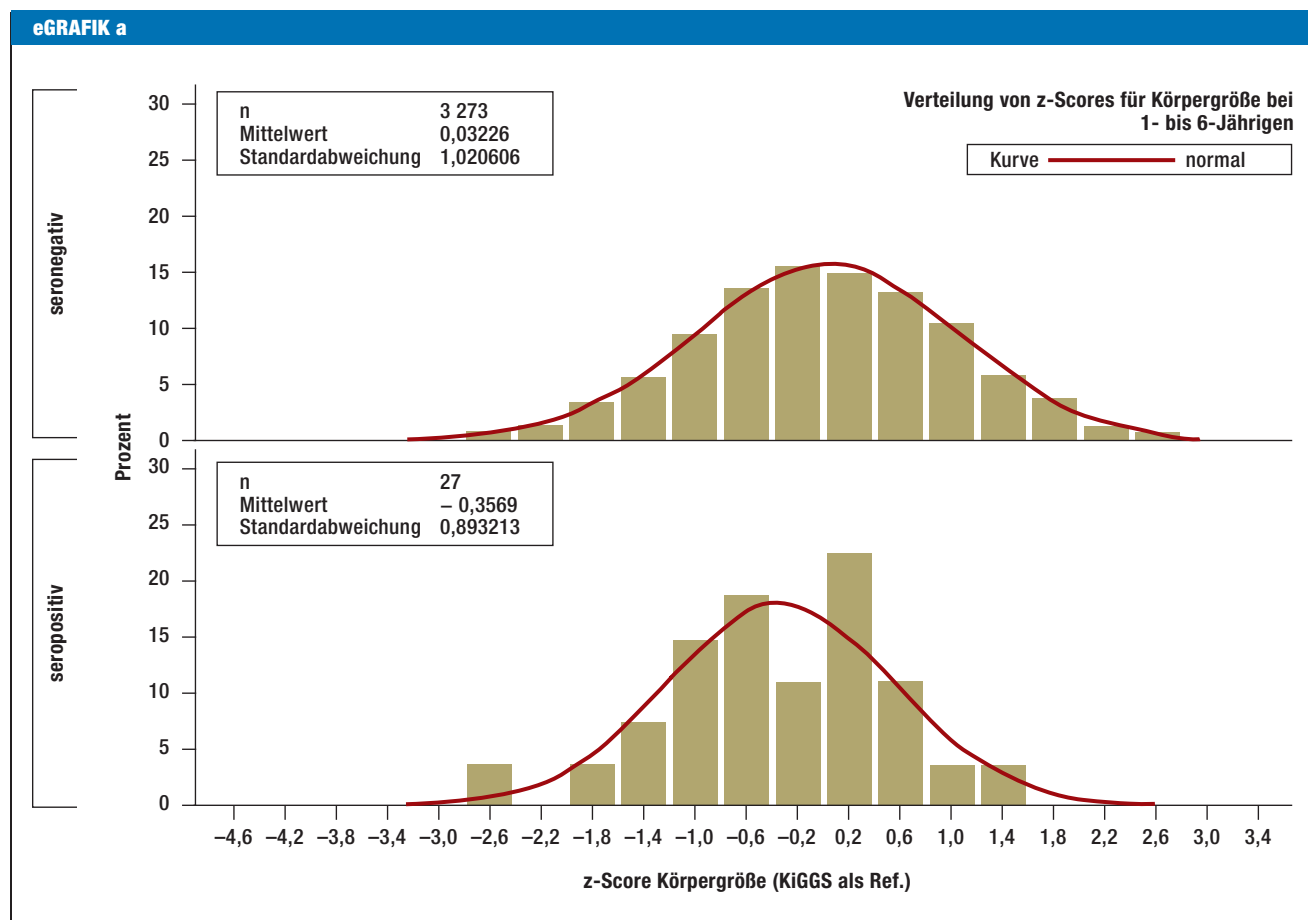
Zusatzmaterial zu:

Zöliakieprävalenz bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland

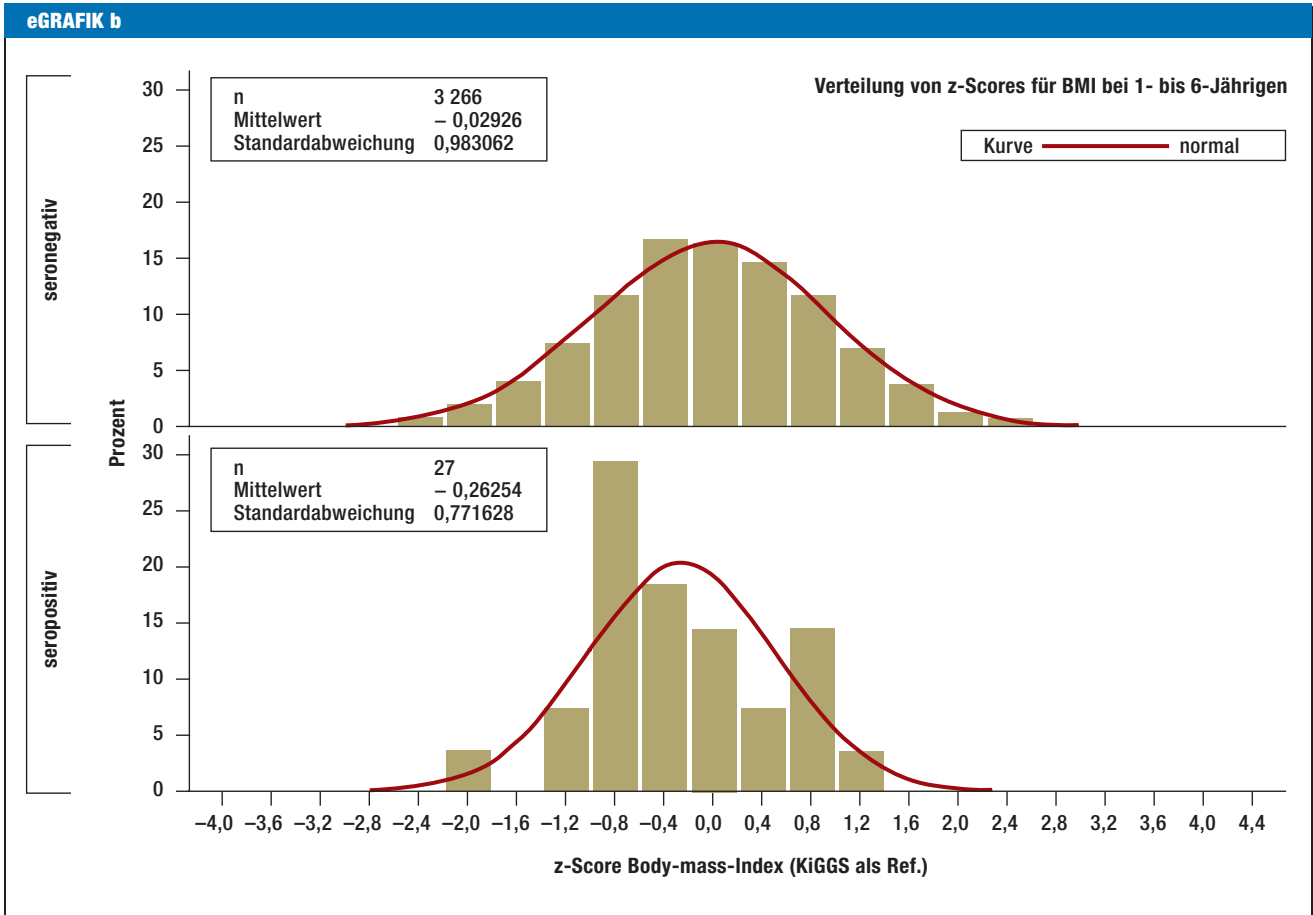
Ergebnisse der KiGGS-Studie

Martin W. Laass*, Roma Schmitz*, Holm H. Uhlig, Klaus-Peter Zimmer, Michael Thamm*, Sibylle Koletzko*

Dtsch Arztebl Int 2015; 112: 553–60. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0553



z-Scores für Körpergröße der Seronegativen (oben) und Seropositiven (unten) der KiGGS-Studie (Histogramm) bei 1- bis 6-jährigen Kindern und Jugendlichen. Die z-Scores sind für Alter und Geschlecht standardisiert und an den Wertebereich einer Standardnormalverteilung angepasst. Für die Berechnung der z-Scores wurden die Perzentilen der KiGGS-Studie verwendet.



z-Scores für BMI der Seronegativen (oben) und Seropositiven (unten) der KiGGS-Studie (Histogramm) bei 1– bis 6-jährigen Kindern und Jugendlichen. Die z-Scores sind für Alter und Geschlecht standardisiert und an den Wertebereich einer Standardnormalverteilung angepasst. Für die Berechnung der z-Scores wurden die Perzentilen der KiGGS-Studie verwendet.