



PROF DR MED J. DE LAFFOLIE, MME, MA · Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin · Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie · Kindergastroenterologie

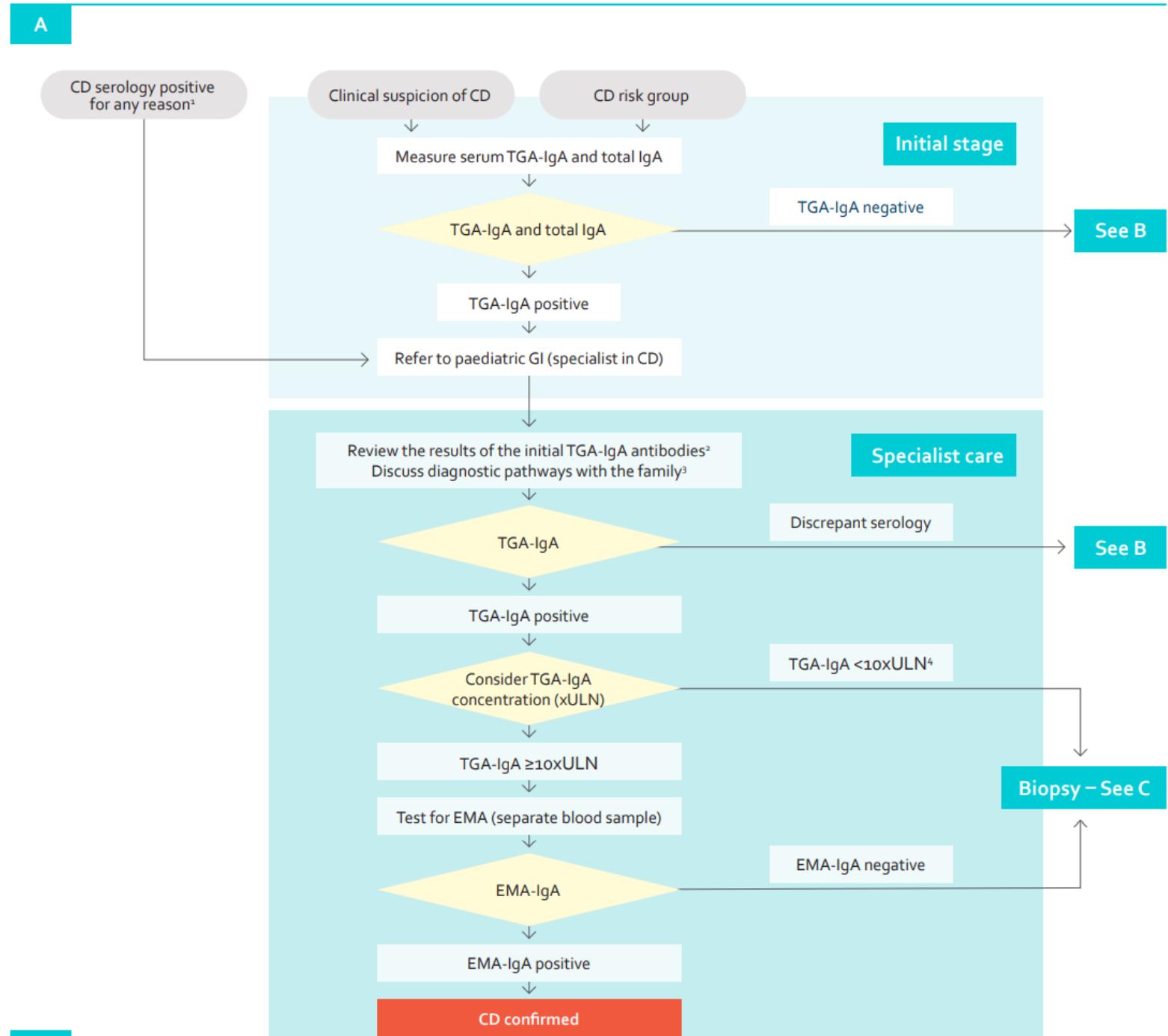
CHRONISCH ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNGEN UND ZÖLIAKIE TEIL 2

Rückblick Coeliac Disease: ESPGHAN Guidelines 2011/2

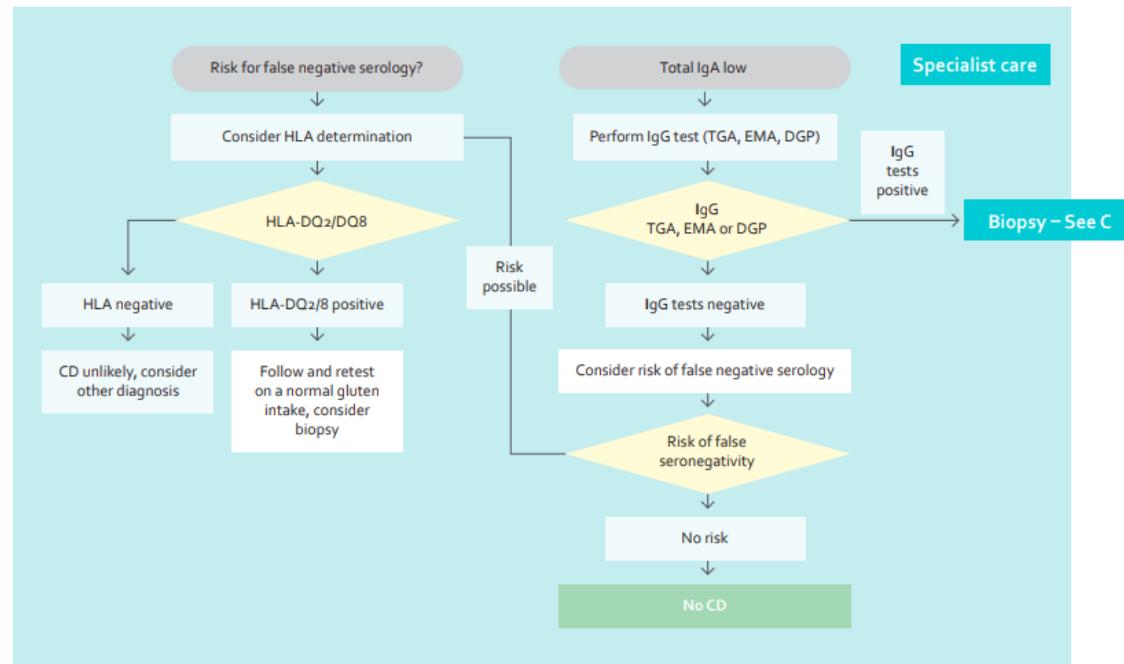
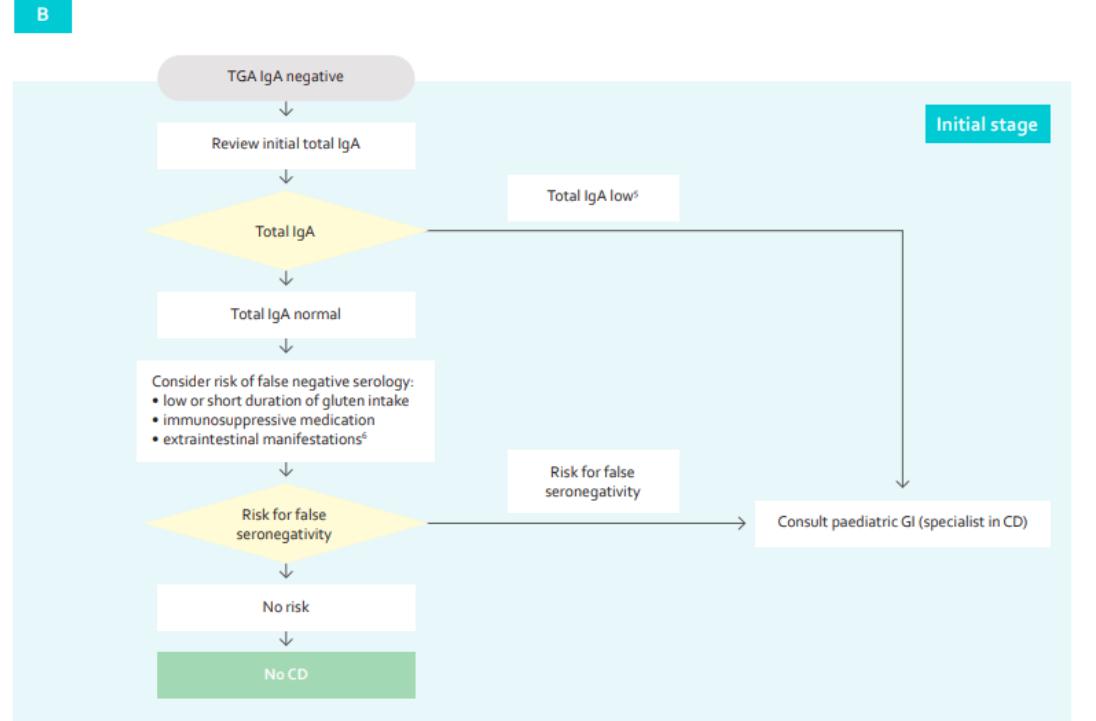
“Coeliac disease is an immune-mediated ***systemic disorder*** elicited by gluten and related prolamines in genetically (mainly HLA) susceptible individuals, characterised by the presence of a variable combination of **gluten dependent clinical manifestations** (1), **coeliac-specific antibodies** (2), **HLA-DQ2 or DQ8 haplotypes** (3) and **enteropathy** (4).”

S Husby, S Koletzko, I Korbonai-Szabo, ML Mearin, A Phillips, R Shamir, R Troncone,
K Giersiepen, D Branski, C Catassi, M Lelgeman, M Maki, C Ribes, A Ventura, KP Zimmer
JPGN 54: 136-160, 2012

ESPGHAN 2020 / DGVS 21



ESPGHAN 2020 / DGVS 21



Zöliakie-Serologie

	%	Sensitivität	Spezifität	LR+	LR-
Indir. Immunofluoreszenz	EMA	82,6 – 100 (96,1) ¹	94,7 – 100 (97,4) ¹	10,2 - 160	0,006 - 0,18
ELISA	IgA-anti TG2	73,9 – 100 (93,1) ¹	77,8 – 100 (96,3) ¹	4,3 - 160	0,01 - 0,28
	IgG-DGP	80,1 - 98,6	86,0 - 96,9	6,8 - 25,8	0,02 - 0,21

* preselection / laypeople / nonquantitative

LR+ = positive likelihood ratio

LR- = negative likelihood ratio

¹ AHRQ = Agency for Healthcare Research and Quality
(2004)

2.510 Artikel
16 Meta-Analysen
3.110 Patienten

Zöliakie-Serologie: MERKE

- Anti-TG2 = EMA > anti-DGP
- IgA-Mangel:  IgG anti-DGP / IgG anti-TG2
- ❌ AK gegen natives Gliadin
- ❌ AK im Stuhl / Speichel (sekretorisches IgA)
- ❌ Schnelltests

Giersiepen et al. JPGN 54: 229-242, 2012

Point-Of-Care [POC] tests

“In symptomatic patients in whom the initial testing was performed with a rapid CD antibody detection kit (point-of-care [POC] tests), the result should be confirmed by a laboratory-based quantitative test.”

Cave: preselection / laypeople / nonquantitative

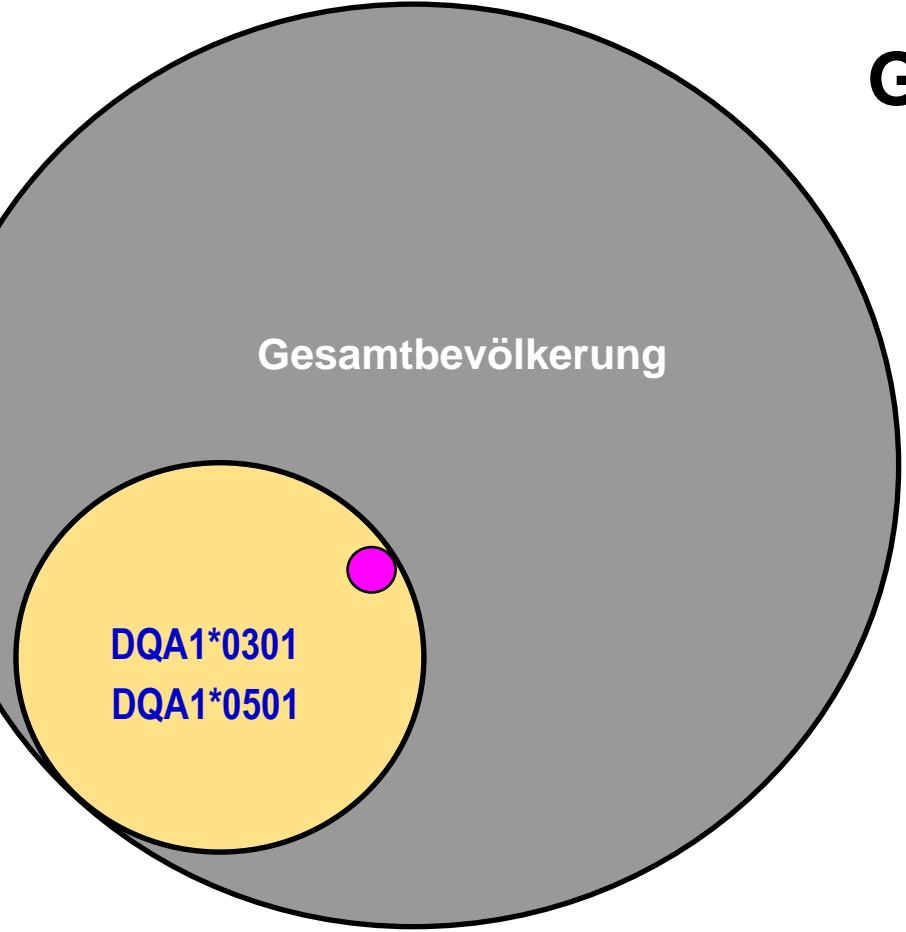
Alarida-K ... Catassi-C, Dig Liver Dis 43: 688-91, 2011:
„... was not an efficient screening test“



Zöliakie-Serologie

- ⇒ kontinuierliches Programm für Qualitätskontrolle
- ⇒ Validierung gegenüber Referenzstandard (EMA/Histologie)
- ⇒ Untersuchererfahrung (Immunfluoreszenz)
- ⇒ „cutoff values“
- ⇒ nummerische Werte
- ⇒ Immunglobulin-Klasse
- ⇒ Hersteller

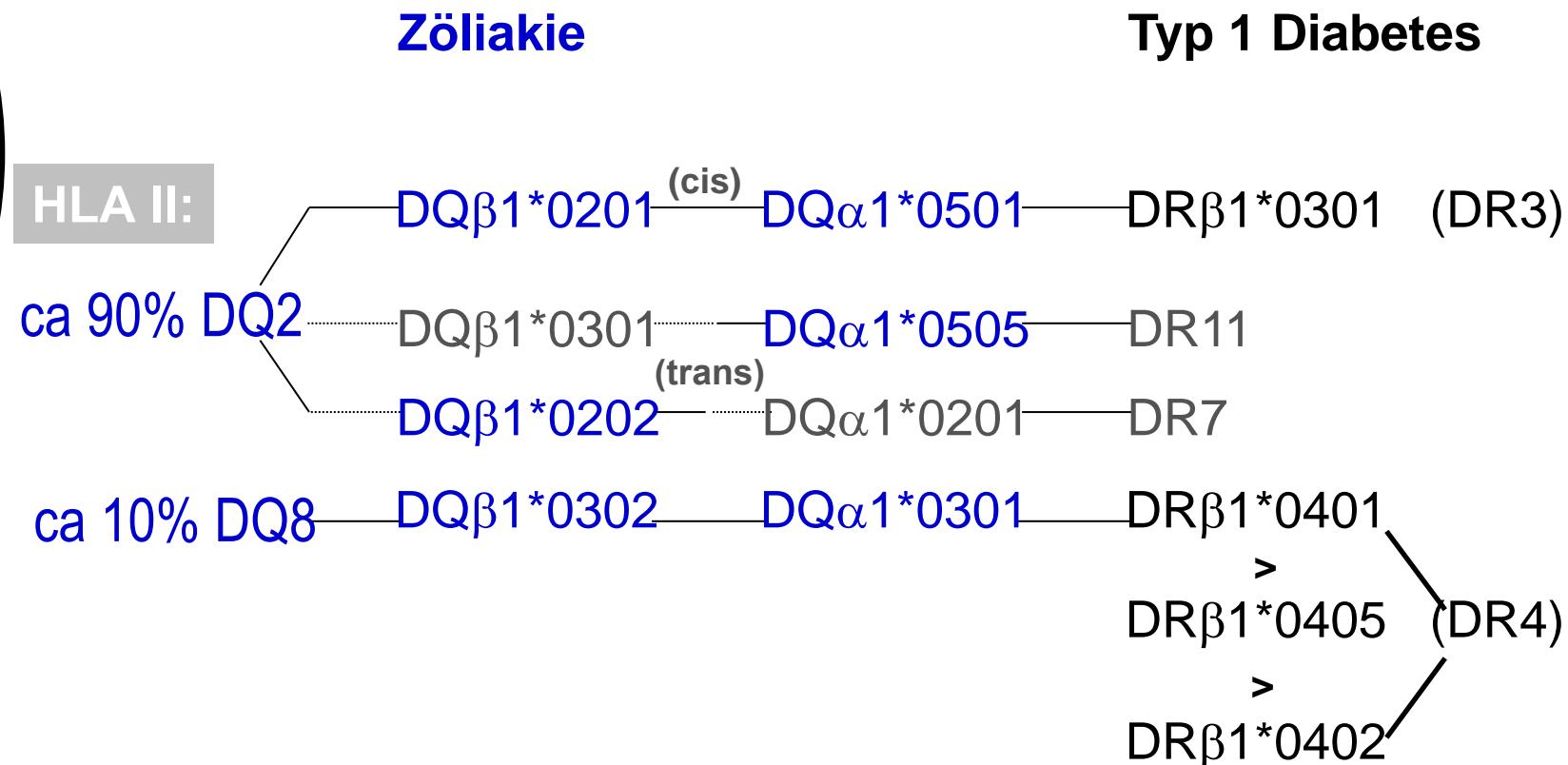
Genetische Disposition



Prävalenz Zöliakie: 0,5 - 1 %
(≈ 10 - 30 % klassische Zöliakie)

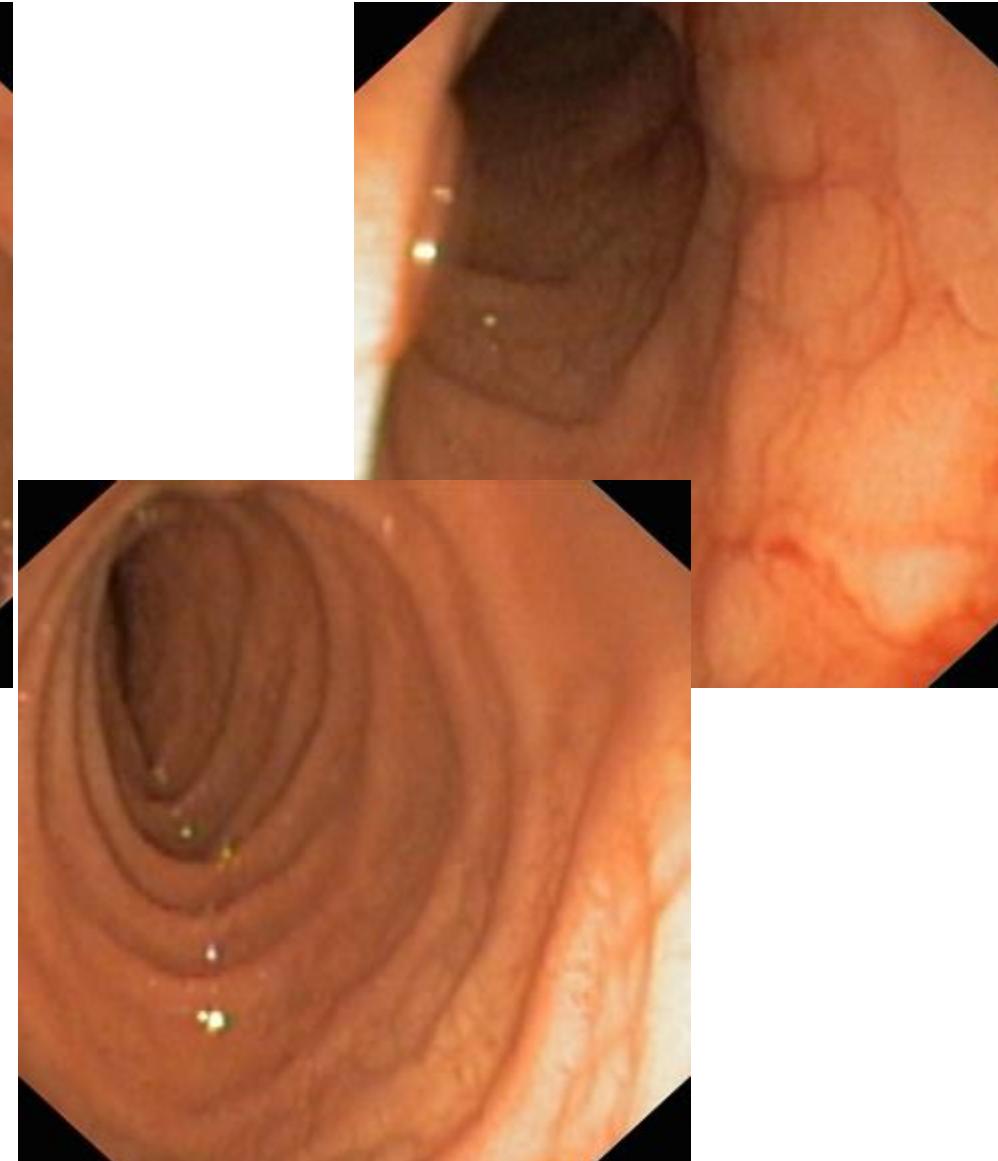
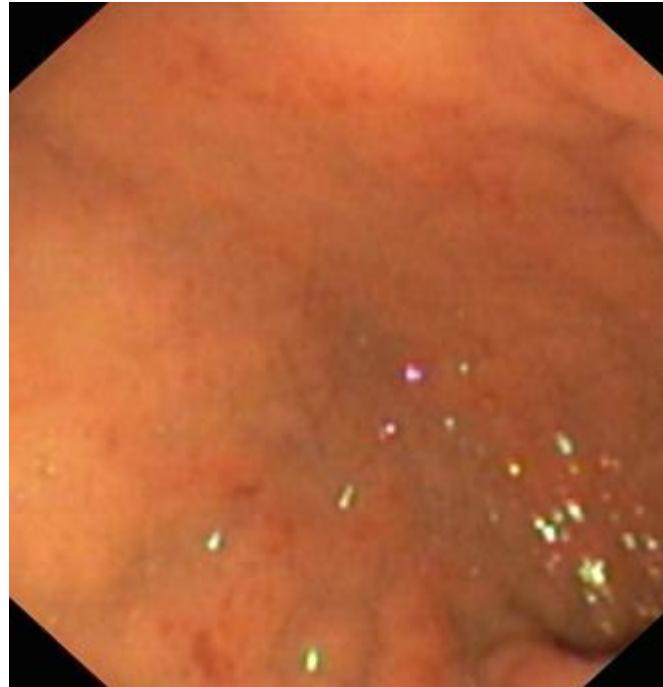


Genetisch disponierter
Bevölkerungsanteil: > 25 %



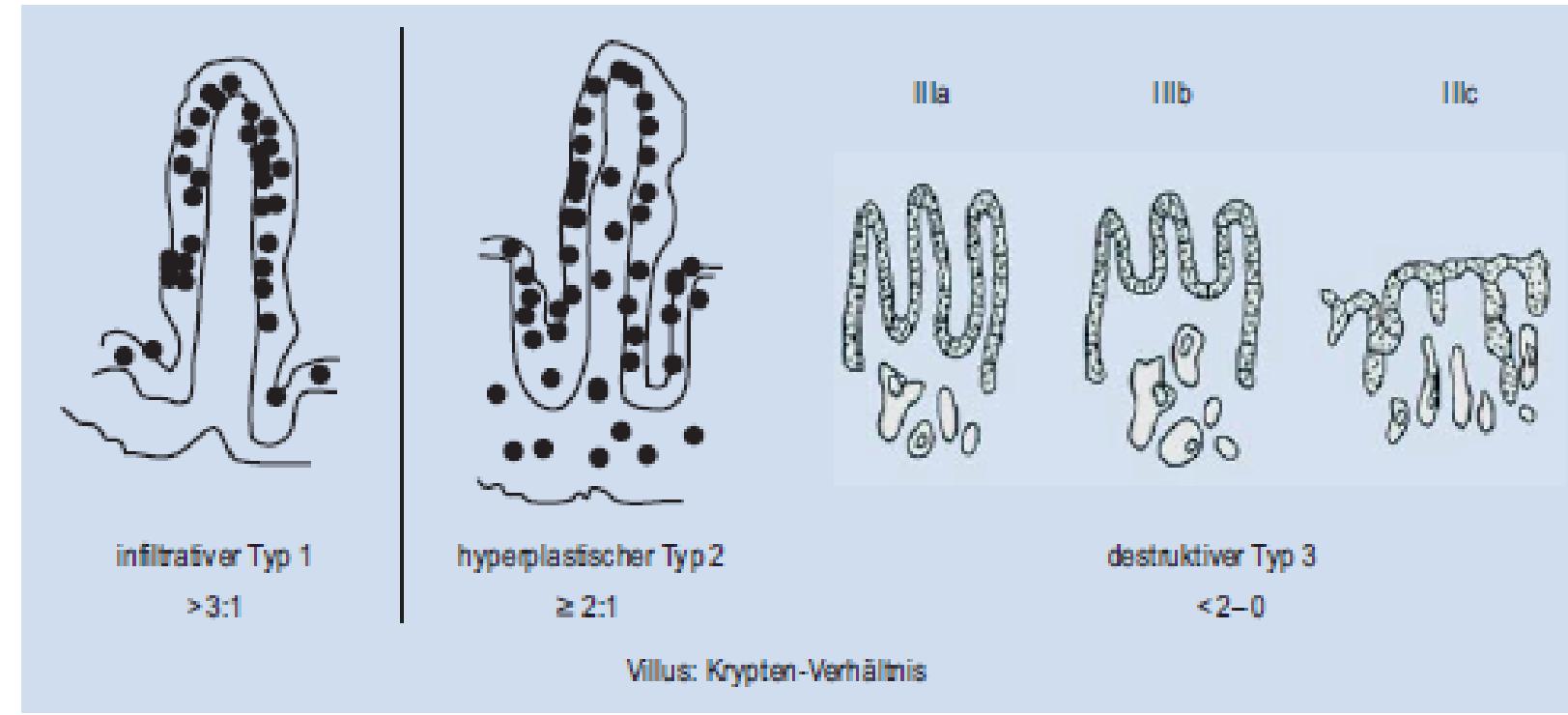
Endoskopischer Befund

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

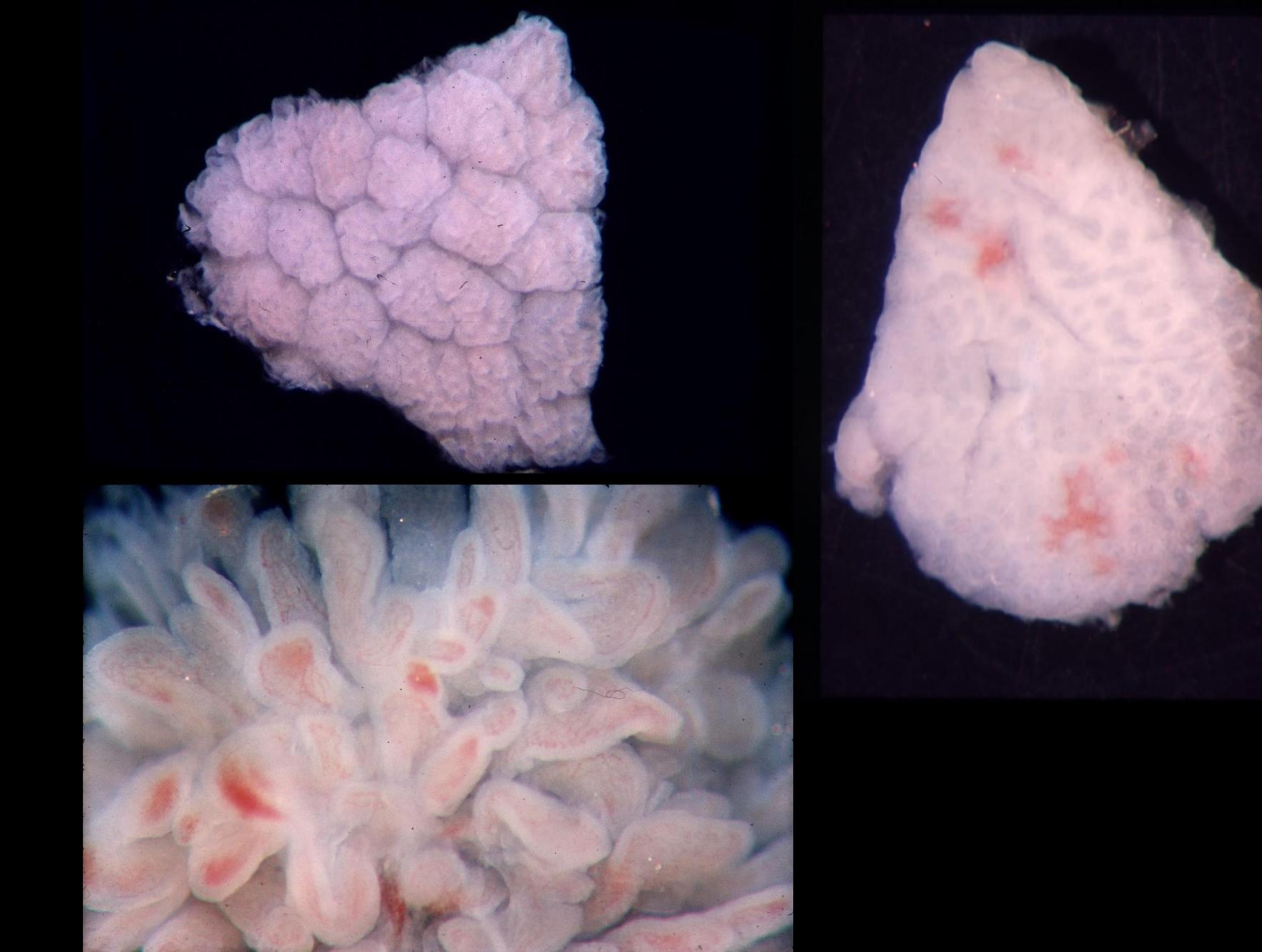


Marsh – Oberhuber Klassifikation

LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN



	Typ 0	Typ 1	Typ 2	Typ 3a	Typ 3b	Typ 3c
IEL/100Epithelien	< 25	> 25	> 25	> 25	> 25	> 25
Krypten	normal	normal	Hyperplasie	Hyperplasie	Hyperplasie	Hyperplasie
Zotten	normal	normal	normal	Geringe bis mäßige Atrophie	Subtotale Atrophie	Totale Atrophie



Zöliakie, Duodenalbiopsie: Tipps

- **keine GFD vor Biopsieentnahme ! Keine GFD ohne serol. Testung!**
- **zeitliche Nähe zur Serologie (Symptomatik) !**
- **Biopsie im Rahmen jeder Gastroskopie !**
 - bei Verdacht auf Zöliakie (Nachweis Zöliakie)
 - bei jeder Magenspiegelung (Ausschluß Zöliakie)
- **tangentielle Einbettung !**
- **Nachfrage:** „unspezifische Duodenitis“ ... inkonkludente Diagnose ?
 - ➡ klinisch-pathologische Konferenz ... Referenzpathologie !
- **intraepitheliale Lymphozyten (prox. Duodenum)**
 - Anzahl: Norm < 25% Chang, Mahadeva, Deere APMIS 113: 385, 2005
 - Immunhistologie (CD3, $\gamma\delta$ -TCR)!
 - Verhältnis Zottenhöhe/Kryptentiefe
- **Histologie nach Marsh !**
 - Typ 2: Kryptenhyperplasie ohne Zottenatrophie!

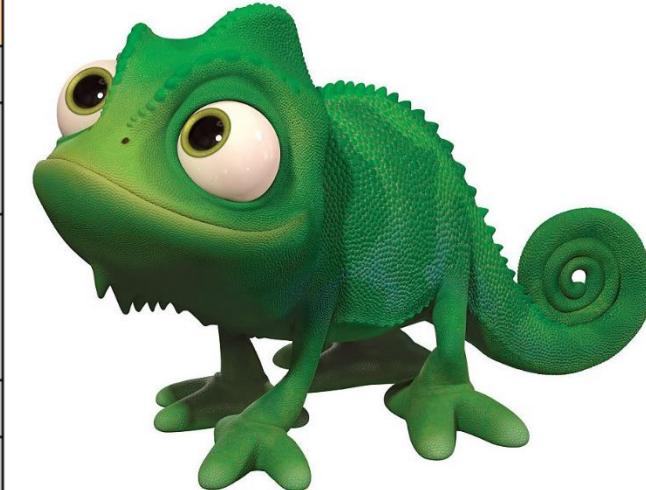
VILLOUS ATROPHY: Differential Diagnosis

- Celiac disease
- Food allergy
- Infectious enteritis
- Immunodeficiencies (IgA deficiency, CVID)
- Autoimmune enteropathy
- Malnutrition
- Congenital malabsorption syndroms
(Mikrovillus inclusion disease)
- Radiation
- Cytostatic agents

Nomenklatur der Zöliakie

Historische Bezeichnungen	Empfohlene Bezeichnung
typische Zöliakie	klassische Zöliakie
atypische Zöliakie	
overta Zöliakie	symptomatische Zöliakie
subklinische Zöliakie	
asymptomatische Zöliakie	subklinische Zöliakie
silente Zöliakie	
refraktäre Zöliakie	refraktäre Zöliakie
latente Zöliakie	entfällt
potentielle Zöliakie	potentielle Zöliakie

	Malabsorp- tions- Syndrom	Unspezifi- sche Symptome	Zeichen	Zöliakie spezif. AK tTG-AK	HLA DQ2 DQ8	Marsh 2 o. 3
Klassische	+	+/-	+/-	+	+	+
Symptoma- tische	-	+	+/-	+	+	+
Subklinische	-	-	+/-	+	+	+
Refraktäre (nur Erwachsene)	+	+/-	+/-	+	+	+
Potentielle	-	-	-	+	+	-



Celiac Disease: Gluten free Diet

- Prevention of all complications of the disease!
- Free of side effects!



Gluten free Diet (GFD)

Nicht zugelassen:

Weizen, Dinkel, Grünkern, Roggen, Gerste,
Triticale, Emmer, Einkorn

Nicht kennzeichnungspflichtig:

Glucosesirup, Maltodextrine auf Weizenbasis,
oder Gerstenbasis für Spirituosen

zugelassen:

Reis, Mais, Hirse,
Buchweizen, Quinoa,
Maniok, Amaranth,
Kartoffeln

Sortenreiner Hafer ohne
Kontamination, wenn
keine Symptome auftreten

Durchführung mit Ernährungsfachkraft, wiederholte Beratung
Transiente Malabsorptionsphänomene (Lactose) beachten
Mikronährstoffmangel können diagnostiziert und sollten substituiert
(Vit D, A, Ca, Zink, Vit B6, B12, Folsäure, Eisen, Carnitin, Cu)

Folgen unzureichender Compliance bei Zöliakie

- **Malabsorption**
- **Körperliche und psychosoziale Entwicklungsverzögerung**
- **Lebensqualität**
- **Verminderte Reproduktionsfähigkeit , Frühgeburtlichkeit¹, SGA¹**
- **Osteoporose**
- Autoimmunität (IDDM)²?
- **GI Malignancy (T Cell Lymphoma)**
refraktäre Zöliakie ($\leq 1,5\%$): Typ 1 (5-Jahres-Mortalität 10%)
Typ 2 (5-Jahres-Mortalität < 50%)
- **Lebenserwartung³**

¹ Human Reproduction 25: 528, 2010

² Gastroenterology 117: 297, 1999
Diabetes Care, Epub 2011

³ Gastroenterology 137: 88, 2009
Eur J Epidemiol 21: 359, 2006
Nat Rev Gastroenterol Hepatol 7: 158, 2010

Dermatitis herpetiformis Duhring

NIVERSITÄT GIESSEN



Sardy et al. J Exp Med 195: 747, 2002

Die Dermatitis herpetiformis Duhring ist eine Sonderform der Zöliakie, die sich an der Haut manifestiert. Betroffenen Patienten soll eine gastroenterologische Mitbetreuung angeboten werden.

Extraintestinal manifestations: Zöliakiediät?

Skin, Kidney, Liver, Brain, Pancreas, Heart ...

Pulmonary Hemosiderosis

7 years old girl:

- Recurrent nocturnal hemoptysis
- Multiple transfusions (Hb 3,8 g/dl)
- Vital capacity 46 %
- Iron loaded macrophages (bronchial lavage)

CD serology: IgG-G, IgA-G, EMA: positive

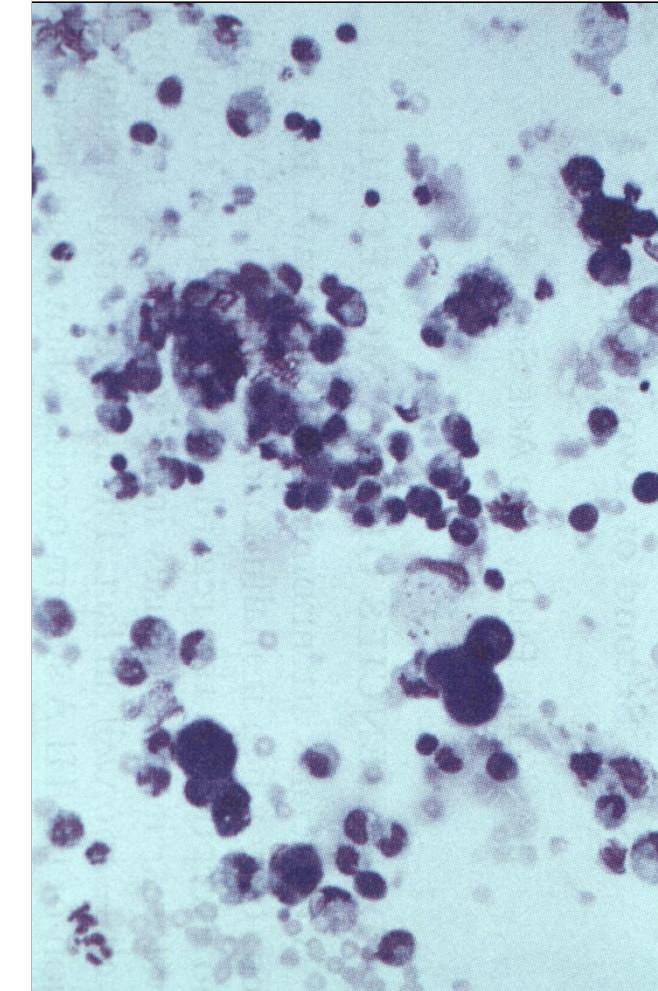
Duodenal mucosa: Marsh 3

Glutenfree Normalization of pulmonary function

Diet: Normalization of CD serology

Stable Hb (Ferritin: 500 - 600 ng/ml)

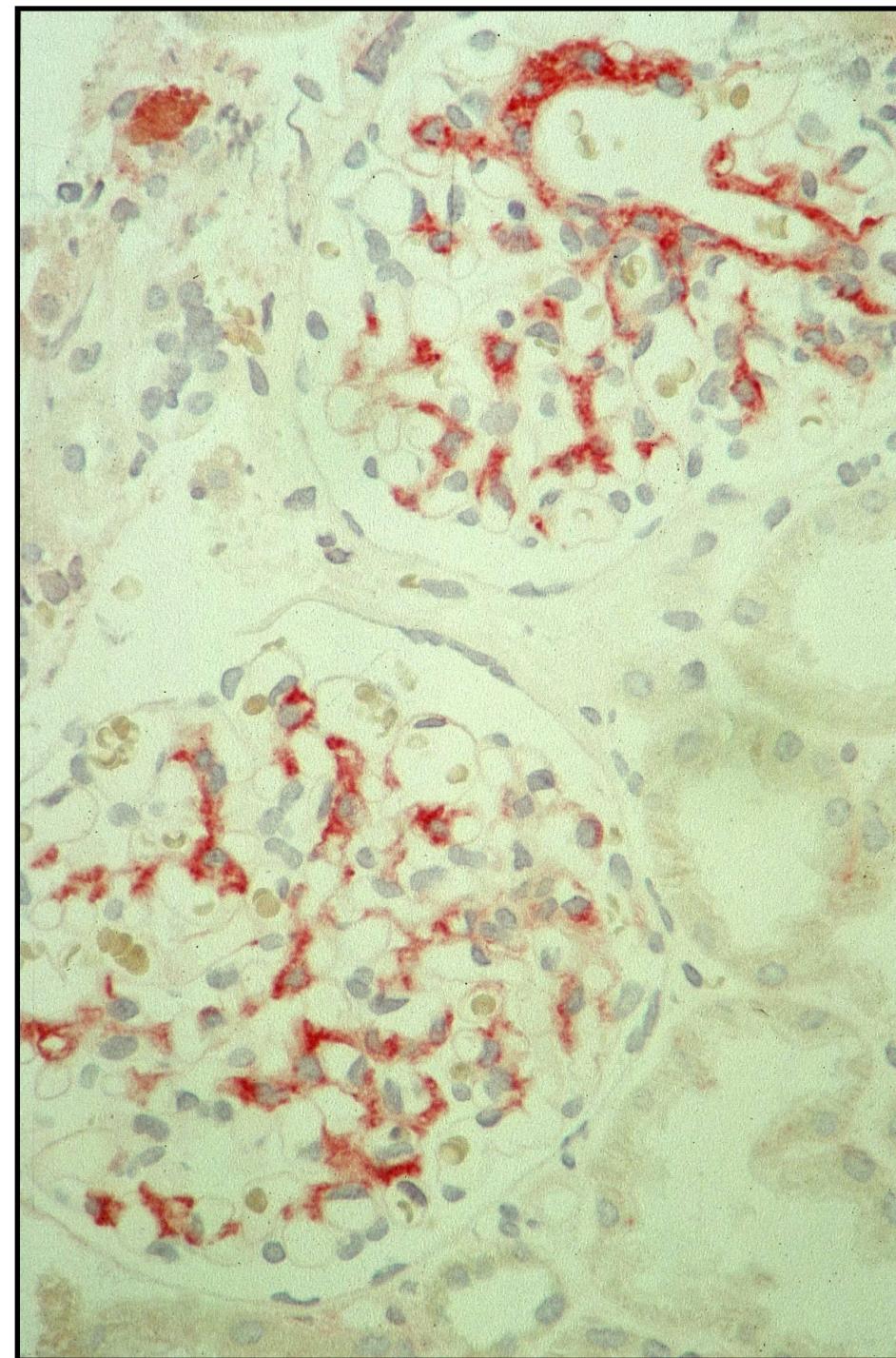
Bronchial lavage: Iron loaded macrophages



Atypical Celiac Disease

15 years old girl:

- Down syndrome
- Erythema nodosum
- Hyperlipasemia
- Hypocalcemia
- IgA nephropathy



Zöliakie

-neurologische Manifestationen –

	Kinder/Jugendliche	Erwachsene
Epilepsie	? ¹	? ¹
zerebelläre Ataxie	(+)	+
periphere Neuropathie	(+)	+
Läsionen weiße Substanz	+	+
Kopfschmerzen	+	+
Depression ²	(+)	+
Autismus	-	



¹ Temporallappen-Epilepsie mit Hippocampus-Sklerose!

Peltola et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 80: 626, 2009

→ Ludvigsson et al. Neurology 78: 1401, 2012

²Pynnönen et al., BMC Psychiatry 5: 14, 2005

Smith & Gerdes, Acta Psychiatr Scand 125: 189, 2012 (Meta-Analyse Erwachsene)

Lionetti et al., Dev Med Child Neurol 52: 700, 2010 (Metaanalyse, 15 Studien)

Hadjivassiliou et al. Lancet Neurol 9: 318, 2010

Bürk et al., Mov Disord 24: 2358, 2009

Mangel an Vitamin B₁₂/D/E?

AK gegen Purkinje Zellen!

Dauer der Gluten-Exposition!

Zöliakie: Prävalenz

- Klassische Zöliakie

1 : 2.000

- symptomatische oder subklinische Formen

≈ 50 - 90 %

Häufigkeit (international)

0,5 - 1 %
der Bevölkerung



Celiac Disease: Prevalence

± histology?
± children/adults?

- Saharawi 5.6 %
- Finland 2.4 % ↑
- Sweden 2.0 %
- England 1.0 %
- Scotland 1.0 % ↑
- USA 0.8 %
- Italy 0.7 %
- Brazil 0.3 %
- Germany 0.3 %

not only caucasians!

(natives in Chile, Canada / Asians / African-Americans / Caribbeans)

Mustalahti et al. Ann Med 42: 587, 2010

Barada et al. Gastrointest Endoscopy Clin N Am 22: 773, 2012

Reilly & Green Sem Immunopath 34: 473, 2012

Hurley et al. Eur J Gastro Hepatol 24: 482, 2012

Die Zöliakie ist (in Deutschland) unterdiagnostiziert

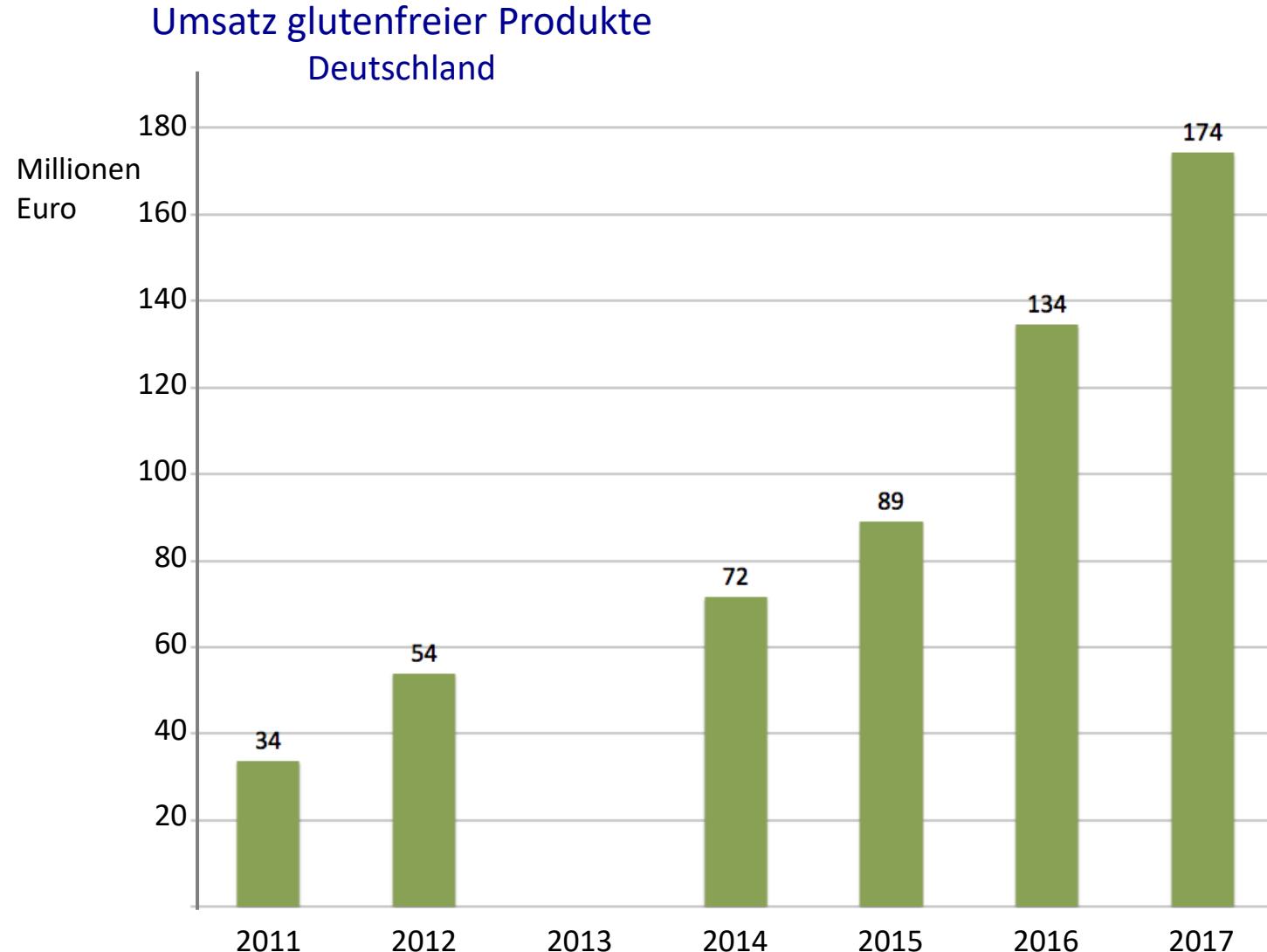
⇒ 12.741 Serum-Proben (KiGGS)

9 bekannte Patienten mit Zöliakie	0,07 %
98 pos. Serologie (tTG-IgA/IgG)	0,77 %
106 serol. + anamnest. Zöliakie	0,83 %

92 % der Kinder mit Zöliakie sind nicht diagnostiziert (und behandelt)

versus

[Therapeutischer Overkill bei der Nicht-Zöliakie bedingten Weinzensensitivität]



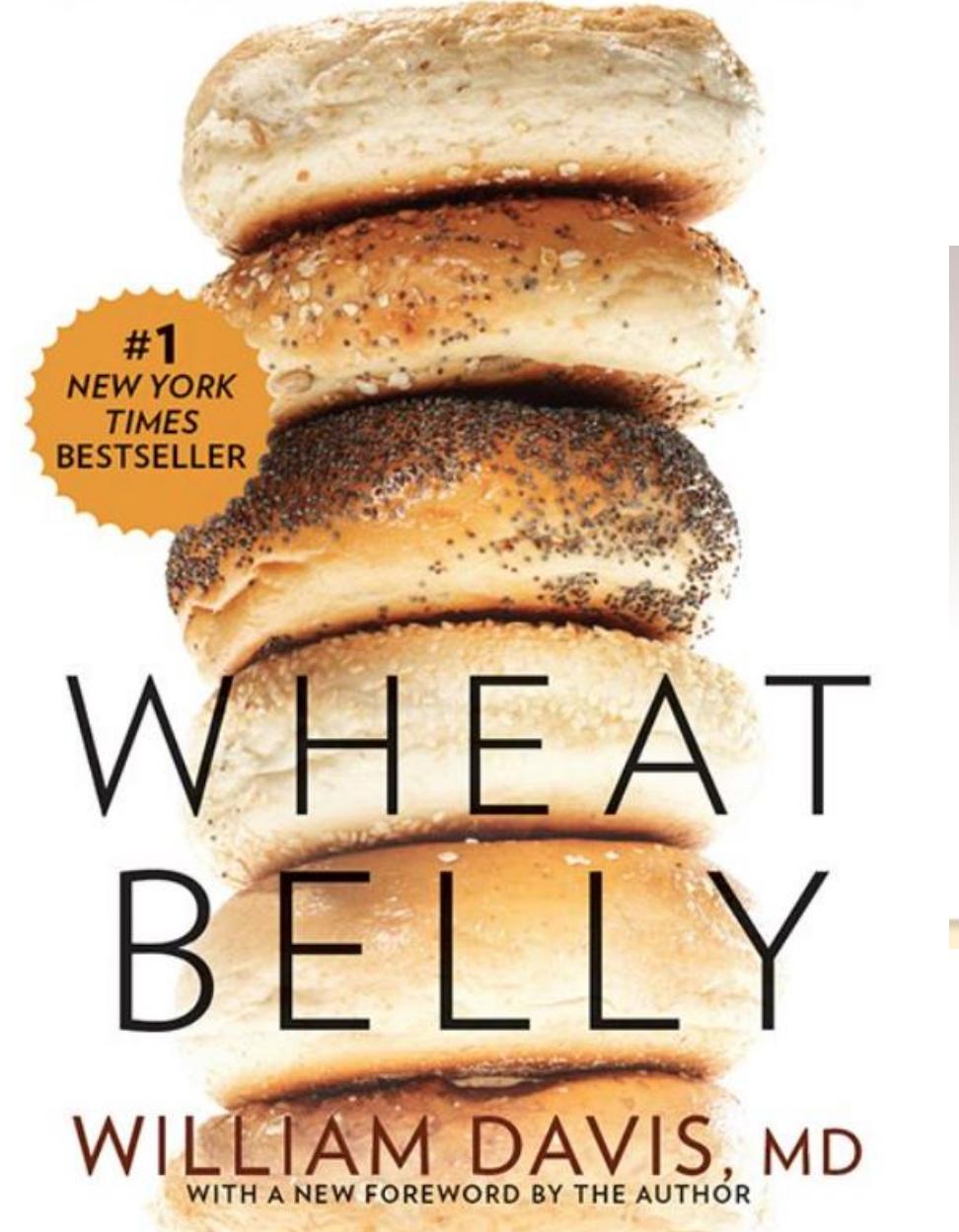
Kosten: Glutenhaltige Produkte $\times 2,6 =$ Glutenfreie Produkte

Fry et al. J Hum Nutr Diet 31: 108, 2018

2015: 25% der US-Amerikaner
ernähren sich glutenfrei!

LOSE THE WHEAT, LOSE THE WEIGHT,
AND FIND YOUR PATH BACK TO HEALTH

NIVERSITÄT GIESSEN



DR. Schär: 25% Umsatzzuwachs!

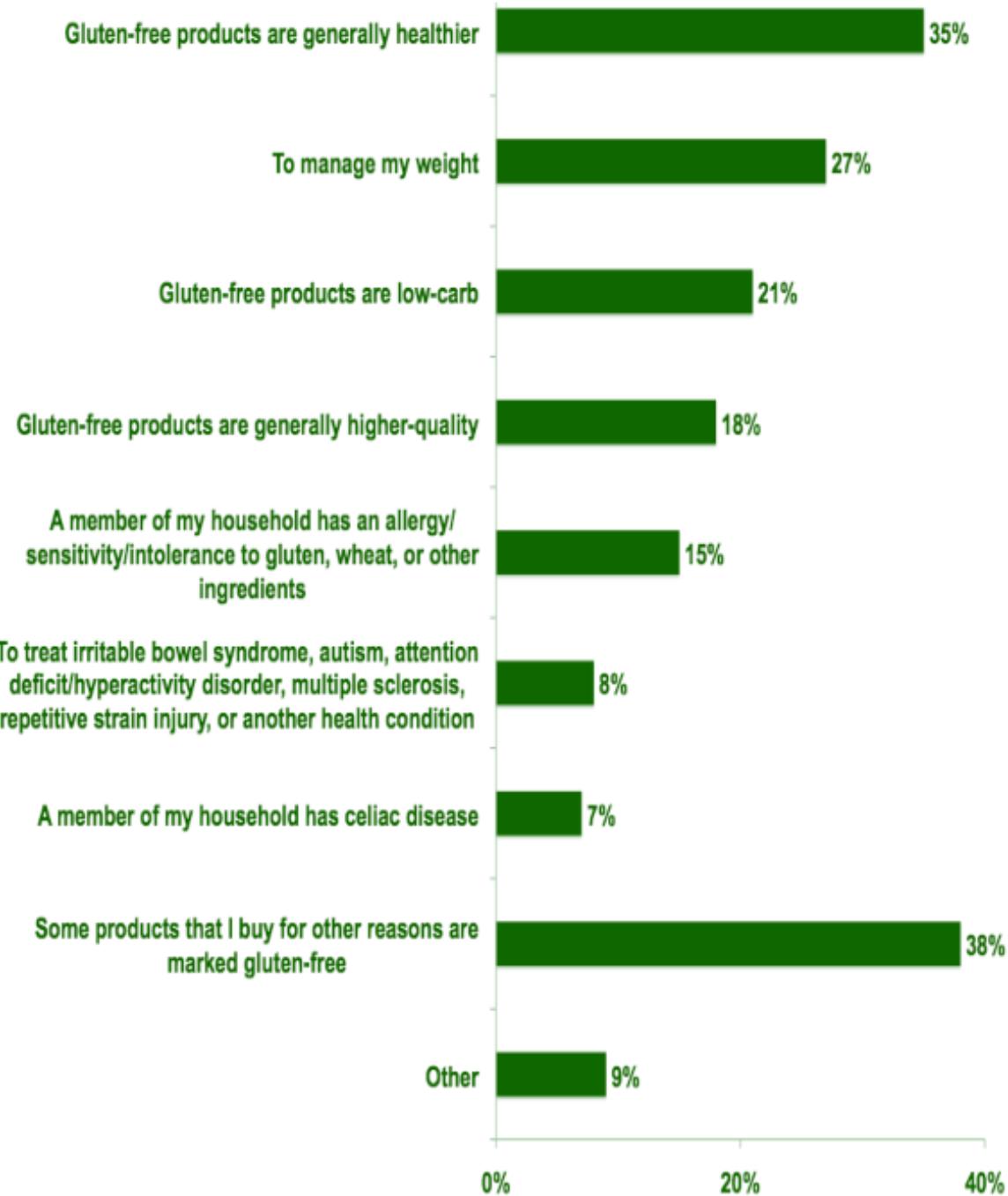
Spiegel 2015



Der Feind auf meinem Teller

Ernährung Fast jeder vierte Deutsche glaubt, dass er bestimmte Stoffe in der Nahrung nicht vertragen würde – nach der Laktose ist vor allem das Gluten in Verruf gekommen.

Mit zweifelhaften Bluttests schüren Geschäftemacher die Angst vor dem falschen Essen.



Gluten-Free Food Products: Motivations for Purchase/ Use, August 2012 (percent agreeing)

(Packaged Facts Consumer Survey)





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



The advertisement features a smiling man and woman in close proximity, suggesting intimacy. To the left of the couple is the logo "GF" where the "G" is orange and the "F" is green. Below the logo, the text "GlutenfreeSingles" is written in a large, orange, stylized font. Underneath that, the tagline "Enjoy Life with a GF Partner!" is written in a green, italicized font. The background of the ad is a warm, yellowish-orange gradient.

.....
6 Source: Mintel Inspire Factory Fear

DIE ZEIT DOCTOR

Alles, was der Gesundheit hilft

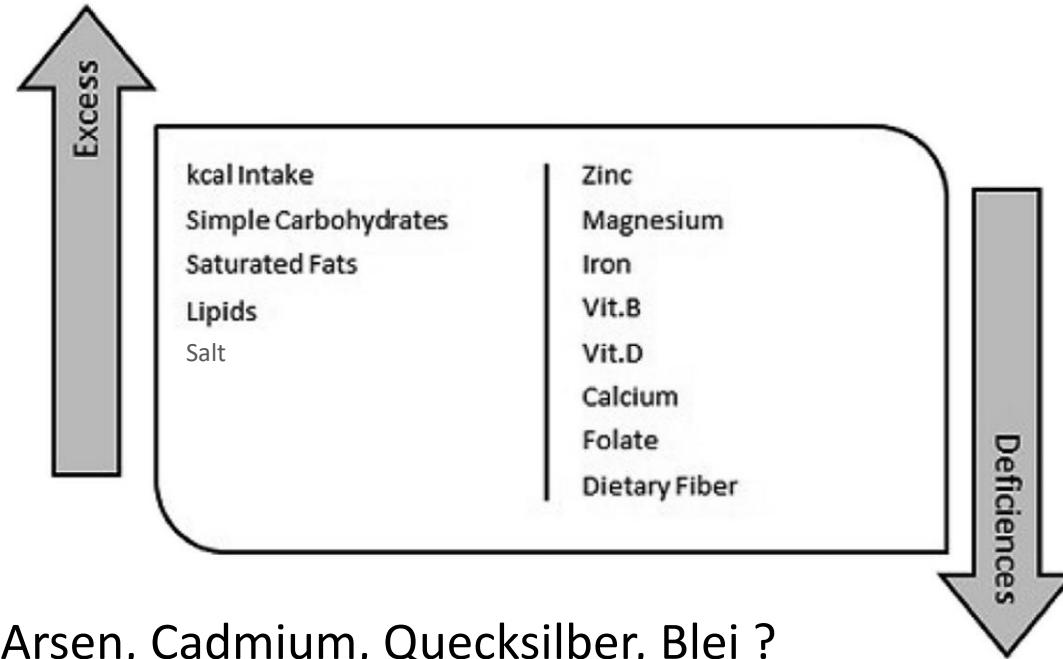
Glutenfreies
Leben?

Brauche ich
das wirklich?

Auf dem Gesundheitsmarkt wimmelt es von
Geschäftemachern und falschen Versprechen.
Wie können Patienten sie durchschauen?

Risiken einer glutenfreien Ernährung (ohne Indikation)

- 👉 Maskierung einer Zöliakie
- 👉 Trigger einer Essstörung
- 👉 Obstipation
- 👉 Nährstoffzufuhr
- 👉 Lebensqualität ↓
- 👉 Schwermetallbelastungen: Arsen, Cadmium, Quecksilber, Blei ?
- 👉 zusätzliche Kosten monatlich ≈ 100 €
- 👉 kardiovaskuläres Risiko↑?



Raehsler et al. *Clin Gastro Hepatol* 16: 244, 2018
Vici et al. *Clin Nutr* 35: 1236, 2016
Fry et al. *J Hum Nutr Diet* 31: 108, 2018
Bulka et al. *Epidemiology* 28: e24, 2017
Lebwohl *BMJ* 357: j1892, 2017

WEIZEN

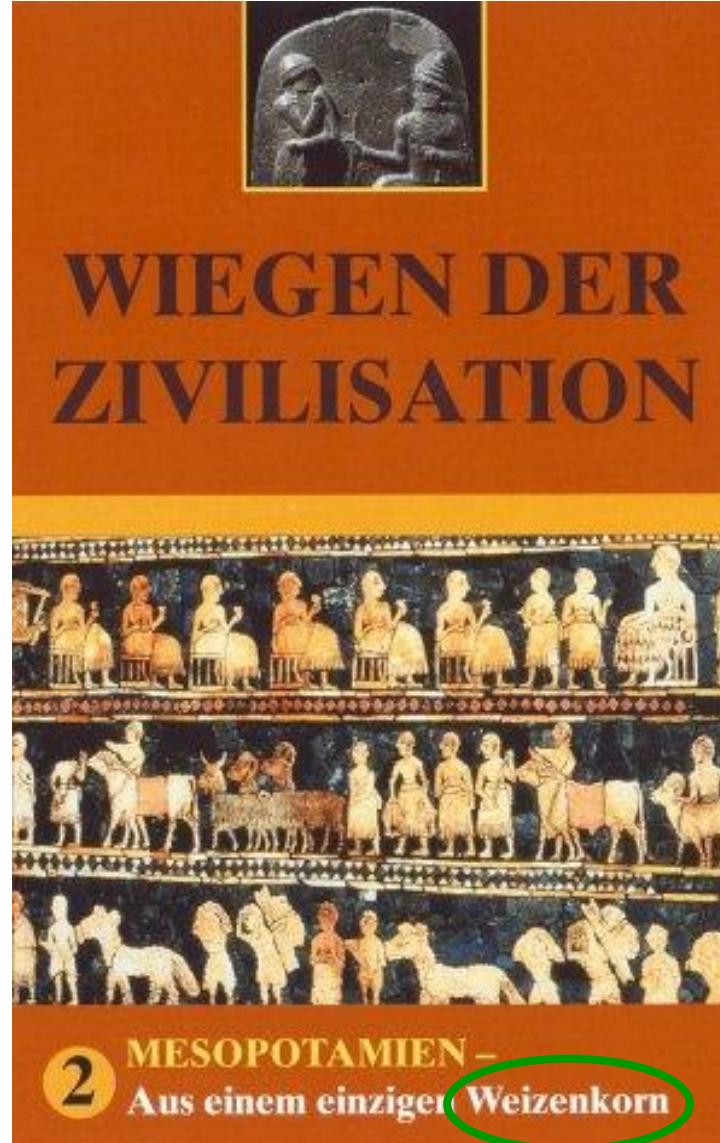
PRO

- hoher Nährwert
- hohe Proteinqualität
- wichtige Kohlenhydratquelle
- Ballaststofflieferant
- gut verdaubar (Weizenstärke/-protein)
- Mineralien, Vitamine, Fett
- anspruchslose Pflanze
- gute Lagerfähigkeit/Verarbeitung
- Energiegewinnung
- Ernährung steigender Weltbevölkerung
- bedeutendste Getreide/Nahrung für Menschen (Fläche > 240 Mill. Ha)
- Brotherstellung (Gluten)
- Tiernahrung
- industrielle Herstellung (Papier, Alkohol)

CONTRA

- Zöliakie
- Weizenallergie
- Karies
- Weizen-Sensitivität
- waldfreie Flächen (Bodenerosion)
- “Biosprit”

Urbanisierung



Neolithikum / Jungsteinzeit

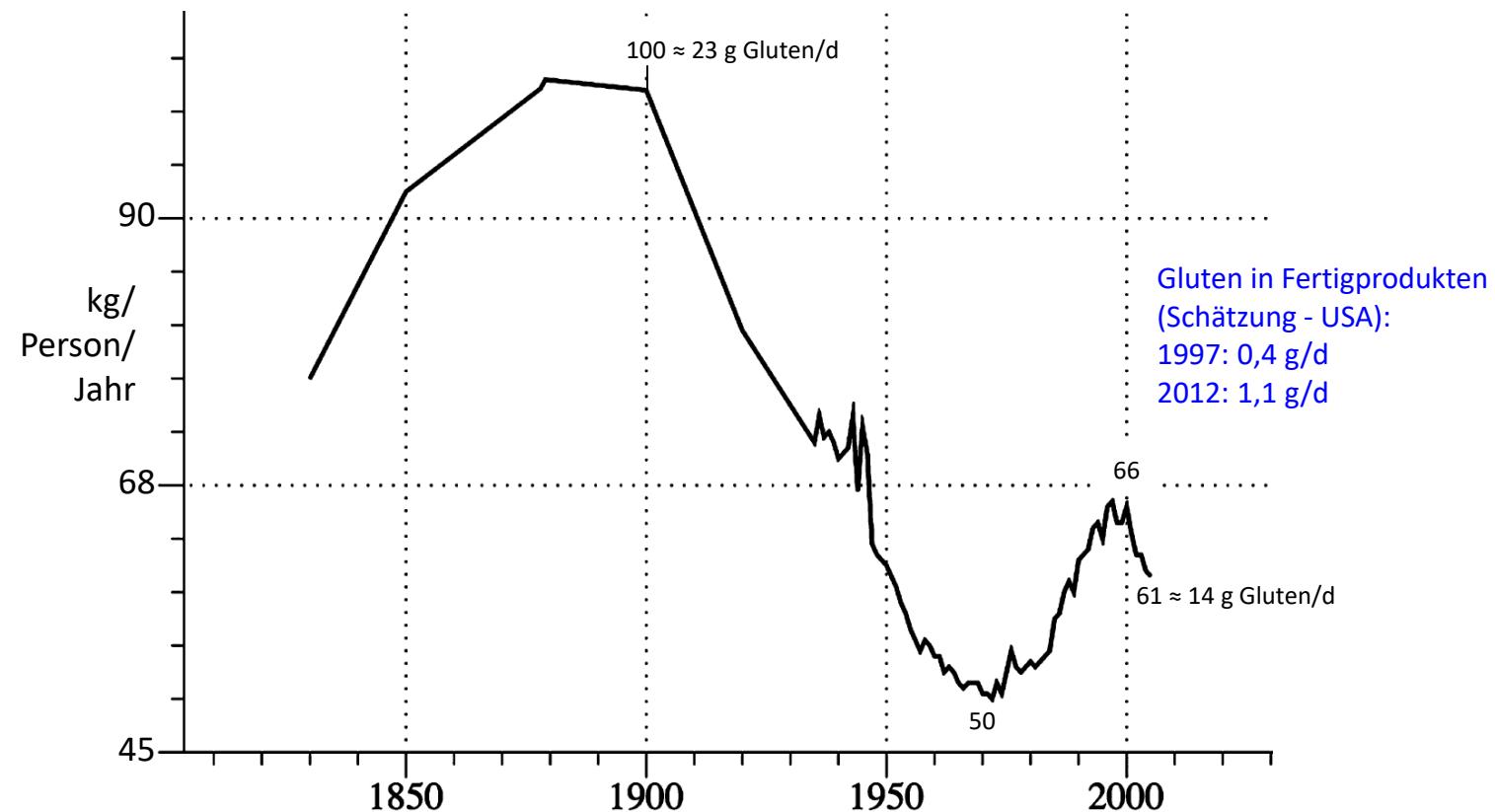
11.500 – 9.500 v. Chr.: Jäger, Sammler, Fischer

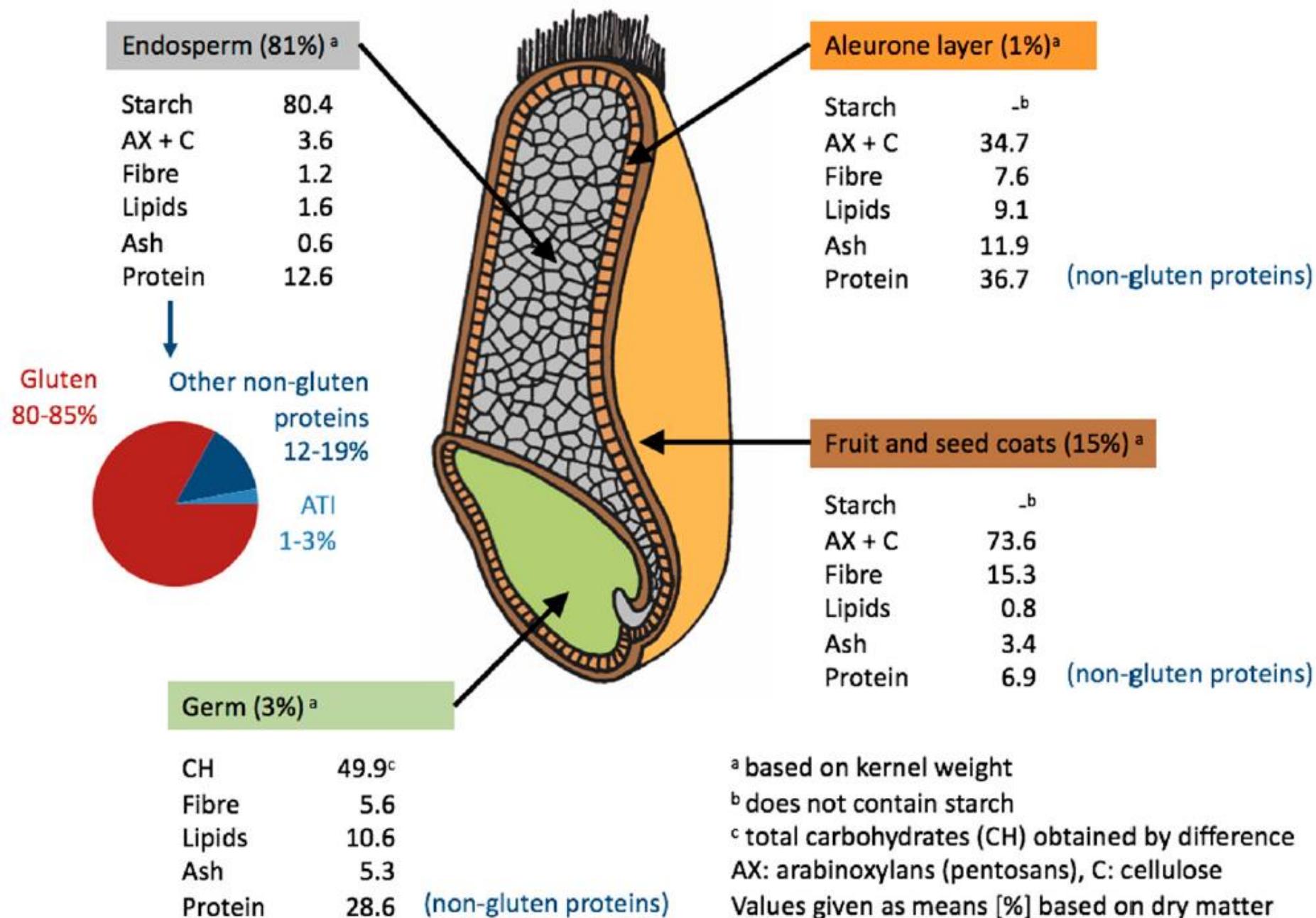
9.500 – 8.200 v. Chr.: erste Siedlungen,
 Getreideanbau / Bevorratung (Trocknung)

8.200 – 6.500 v. Chr.: Viehzucht

- ◆ Proteinanteil durch Weizenzüchtung nicht erhöht!
 - ☞ im 20./21. Jahrhundert in den USA konstant (12-16%)

- ◆ Verzehr von Weizenmehl (USA)





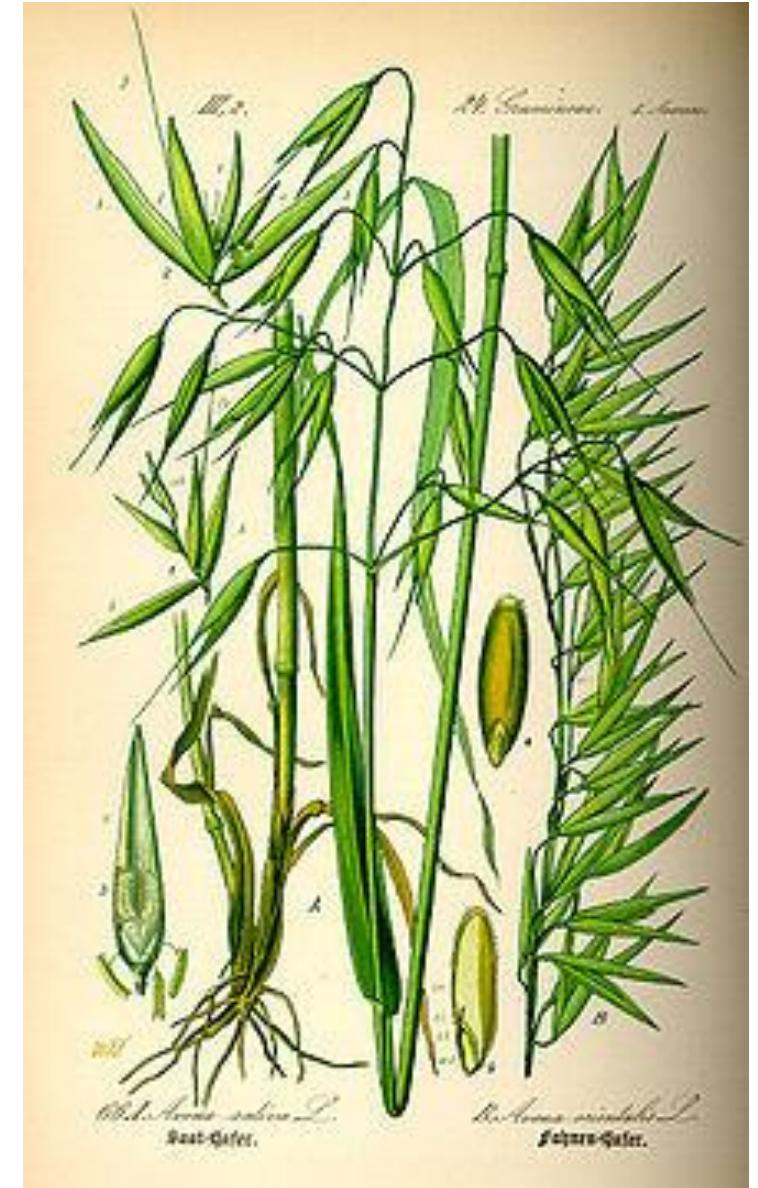
Hafer – laut Leitlinie unter ärztlicher Kontrolle zugelassen

Geschmack, Konsistenz

Fasergehalt

Erweiterte Nahrungsmittelauswahl

- Geringerer Prolaminanteil (5-14% vs 33-50%)
- Nur 50% der Proline im Vergleich zu Weizen, Roggen, Gerste



Proline & Glutamine im Haferprotein

T-Lymphozyten von
Zöliakie-Patienten

avenin

1	MKTFLIIALL	AMAVATATAT	TTVQYNPSEQ	YQ <u>PYPEQQEP</u>	FVQQQQPFVQ	QQQPFVQQQQ
61	MFLQ <u>PLLQQQ</u>	LN <u>PCKQFLVQ</u>	QCSPVAAVPF	LRS <u>QILRQAI</u>	CQVTRQQCCR	QLAQI <u>PEQLR</u>
121	<u>CPAIHSVVSQS</u>	<u>IILQQQQQQQQ</u>	<u>QFIQPQLQQQ</u>	<u>VFQPQLQLQQ</u>	<u>QVFQPQLQQQ</u>	<u>VFQPQLQQVF</u>
181	NQPQM GQIE	GMRAFALQAL	PAMCDVYVPP	QCPVATAPLG	GF	

α -gliadin

1	MVRV <u>PVPQLQ</u>	PQNPSQQQPQ	EQVPLVQQQQ	FPGQQQPFPP	QQ <u>PYPQPQPF</u>	PSQQ <u>PYLQLQ</u>
61	<u>PFPQPQLPYP</u>	<u>QPQLPYPPQPQ</u>	<u>LPYPQPQPFR</u>	PQQ <u>PYPQSQP</u>	QYSQPQQPIS	QQQQQQQQQQQQ
121	QQKQQQQQQQQ	QILQQ <u>QILQQQ</u>	LIPCRDVVLQ	QHSIAYGSSQ	VLQQSTYQLV	QLCCQQQLWQ
181	IPEQSRCQAI	HNVVHAIILH	QQQQQQQQQQQQ	QQ <u>PLSQVSFQ</u>	QPQQQYPSGQ	GSFQPSQQNP
241	QAQGSV <u>QPQQ</u>	LPQFEEIRNL	ALETLPAMCN	VYI <u>PPYCTIA</u>	PVGIFGTNYR	



**150 g Weizen / Tag
= 18 g Gluten = 6 - 9 g Gliadin**

Toxizitätsschwelle: > 150 g / Tag

... Toleranzschwelle¹: 10 - 100 mg / Tag

¹ Hischenhuber et al. Aliment Pharmacol Ther 23: 559, 2006
Collin et al. Aliment Pharmacol Ther 15: 1277, 2004
Case. Centax Books, 2006
Catassi et al. Am J Clin Nutr 85: 160

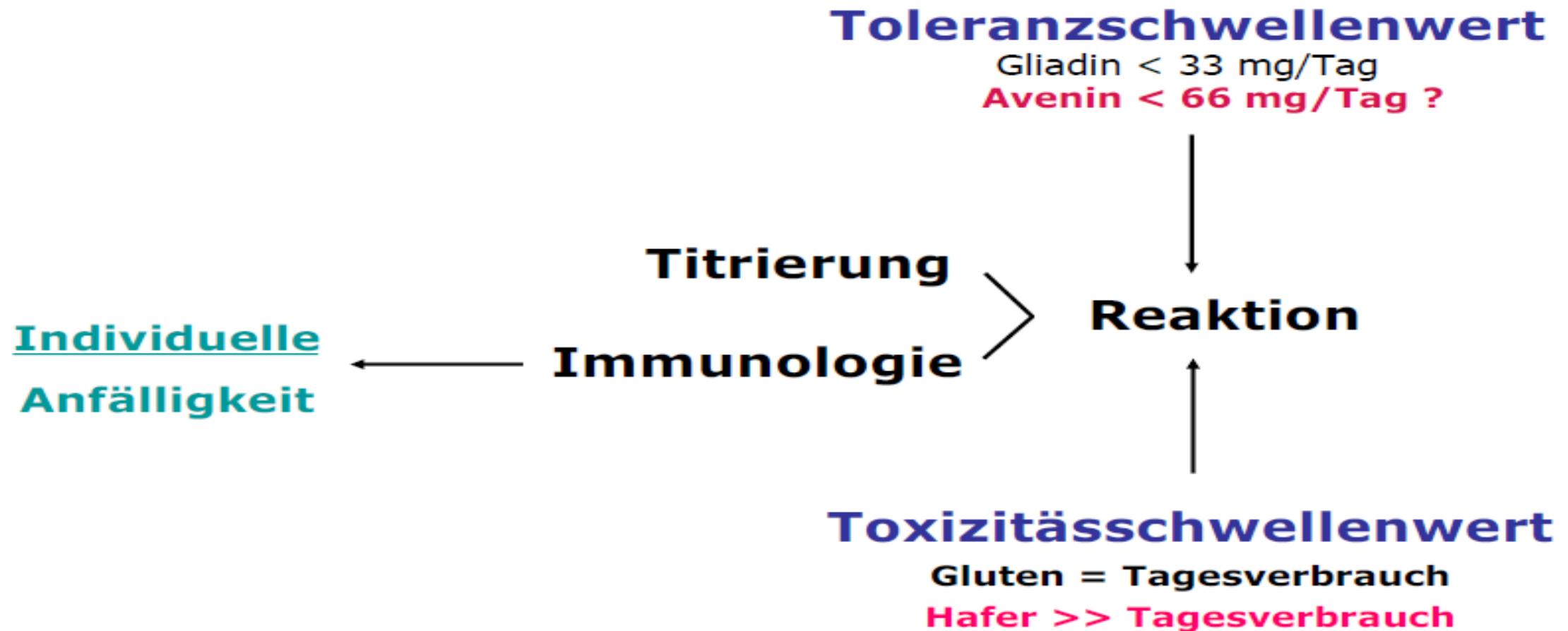
→ **Codex Alimentarius 2008:**
glutenfrei: < 20 mg (↔ 200 mg) / kg
glutenarm: 20 - 200 mg / kg



**50 g Hafer / Tag
= 6 g Protein = 0,4 - 1 g Avenin**

Toxizitätsschwelle: > 300 g / Tag ??

Toleranzschwelle: 20 - 200 mg / Tag ??



17/10 (4) Studien mit Erwachsenen (Kindern)

Anzahl der Teilnehmer + Hafer: 10 - 57

Dauer der Belastung: < 1 (2), 3 Jahre, wenige bis zu 5 (7) Jahre

Reinheit von Hafer: +

Zufuhr gemessen: selten (15 g/d!)

Studienaussteiger: < 26 % (GI Beschwerden, Juckreiz, Hautausschlag)

Schleimhaut-Lymphozyten: Zunahme in 1 (2) Studien

doppel-blind: 1 Studie

■ Messung der Toxizität

- Symptome
- Serologie (AGA, EMA, TGA, **anti-avenin?**)
- Biopsie (Morphologie, IEL, Cytokine)

Health Canada: the **majority** of people with CD can tolerate **limited** amounts of pure oats."

.... **limitations** in the available scientific literature regarding the safety of pure oats for individuals with CD, including:

- ... on **longterm** consumption ...
- ... small **numbers** of subjects tested ...
- ... on the reasons for patients **dropping out** ...
- ... some individuals may be **intolerant to even pure oats** ...

➡ **proper follow up**

➡ **20-25 g/d (65 ml) children / 50-70 g/d (125 ml) adults**

SCHLUSSFOLGERUNGEN / Hafer:

REINER Hafer ist weniger toxisch, **ABER:**

- **Einige Zöliakie-Patienten vertragen selbst reinen Hafer nicht.**
- **Welche Zöliakie-Patienten Hafer nicht vertragen ist unklar.**
Individuelle Anfälligkeit
Fehlende Messmethoden
- **Toleranzschwellenwert von Hafer ?**
- **Toxizitätsschwellenwert von Hafer ?**
- **Klinische Studien unbefriedigend.**
(Patientenzahl, Belastungsdauer, Aussteiger: → Doppel-Blind-Studien)
- **Falls Hafer: → sorgfältige Verlaufskontrolle !**

Zöliakie - Differentialdiagnose

- infektiös (parasitär)
Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
Autoimmunenteropathie (Immundefekt)
Disaccharidasen-Mangel, Fruktose-Malabsorption
- Weizenallergie (Nahrungsmittelallergie)
- Histamin-Intoleranz
- Bakterielle Fehlbesiedlung
- Reizdarm (IBS)
- FODMAP
- **Nicht-Zöliakie Weizen-Sensitivität^{1,2,3}**

¹ Ellis & Linaker Lancet 1359, 1978

² Cooper et al. Gastroenterology 79: 801, 1980

³ Kaukinen et al. Scand J Gastroenterol 35: 942, 2000

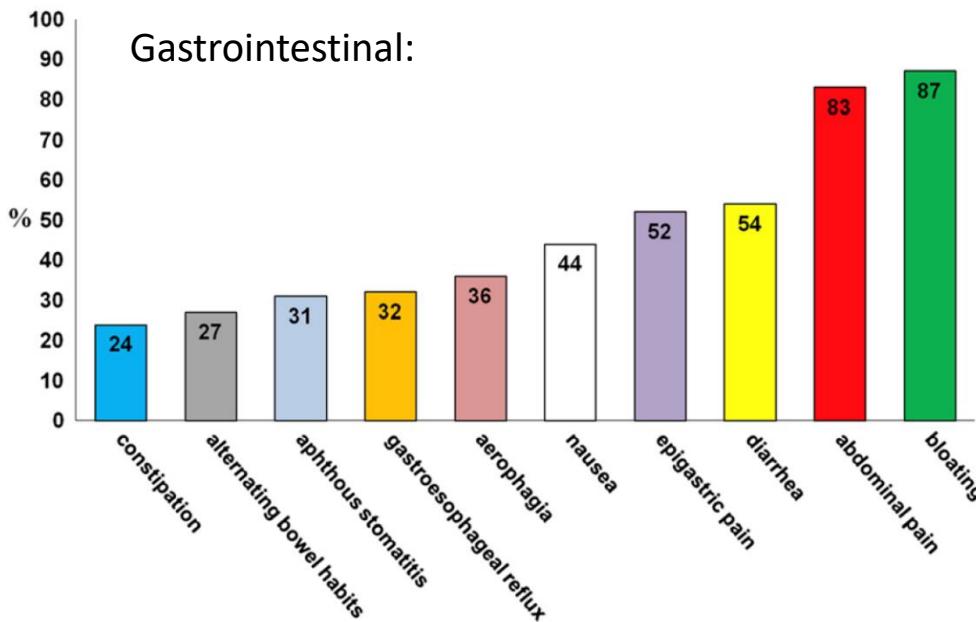
Nicht-Zöliakie Weizen-/Glutensensitivität

- 👉 Fehlende Diagnosekriterien/Biomarker
- 👉 Häufige Selbstdiagnosen: überschätzte Prävalenz
- 👉 Ätiopathogenese ?
- 👉 Gluten: hohe Nocebo- und häufige Placebo-Effekte
- 👉 Confounder-Effekte bei glutenarmer Diät

486 Patients with suspected Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS)

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

Volta et al. BMC Med 12: 85, 2014



- Female/male 5,4 to 1
- Relative with CD (18%)
- 4 pediatric centers: 11 NCGS : 38 CD (0,29 : 1)
24 adult centers: 380 NCGS : 302 CD (1,25 : 1)
- Ferritin \downarrow , folic acid \downarrow
- AGA IgG \uparrow
- Marsh 1 \uparrow

Extraintestinal/Systemic:

- lack of well being (68%)
- tiredness (64%)
- headache (54%)
- anxiety (39%)
- foggy mind (38%)
- numbness (32%)
- joint/muscle pain (31%)
- skin rash (29%)
- weight loss (25%)
- aneamia (23%)
- depression (18%)
- dermatitis (18%)
- rhinitis (10%)
- asthma (5%)

Associated Disorders:

- 47% IBS
- 35% Food Intolerance (lactose)
- 22% IgE-mediated allergy (mites, graminaceae, cat/dog hair, shellfish, nickel)
- 14% Autoimmunity (Hashimoto, psoriasis)

Celiac Disease	Wheat sensitivity	Dyspepsia
Permeability	↑	↓ (↑ ¹)
Claudin 4	N	↑
IL-6 (adaptive)	↑	N
IFN-γ	↑	N
IL-21 (adaptive)	↑	N
IL-17	↑	N Sapone et al. Int Arch Allergy Immunol 152: 75, 2010
TLR-2 (innate)	N	↑
FOXP3	N	↓
IEL/CD3	75-80	30-50
		18-25

¹ Hollon et al. Nutrients 7: 1565, 2015

Sapone et al. BMC Med 9: 23, 2011

² Junker et al. J Exp Med 209: 2395, 2012

Most commonly reported symptoms

	CD	Wheat Allergy	NCGS
Gastrointestinal	Abdominal pain Diarrhea Constipation	Abdominal pain Vomiting Diarrhea	Abdominal pain Diarrhea Constipation Nausea Vomiting
Neurologic/ psychiatric	Headache Musculoskeletal pain Brain fog Tingling and/or numbness in hands and feet Fatigue Ataxia	Dizziness Headache	Headache Musculoskeletal pain Brain fog Tingling and/or numbness in hands and feet Fatigue Other neurologic and psychiatric conditions
Other	Dermatitis herpetiformis Weight loss	Eczema Asthma Rhinitis Nausea Itchiness	Rash Nausea Weight loss

Unterschiede CD - NCGS

	<i>Celiac disease</i>	<i>Non-celiac gluten sensitivity</i>
Epidemiology	1%	To be defined (range 0.63%–6%)
Duration	Permanent	Unknown
Prevalent immune pathogenic mechanism	Adaptive immunity	Innate immunity
Onset	At any age	Adults (rare in pediatric age)
Sex	Female/male ratio 2 : 1	Female/male ratio >3 : 1
Time interval between gluten ingestion and symptoms	Weeks to years	Hours or a few days
Clinical picture	Intestinal and extraintestinal (systemic)	Intestinal and extra-intestinal (mainly neurological)
Biomarkers	tTGA, EmA, DGP	None (positivity for AGA in approximately 50% of cases but low specificity)
Genetics	HLA-DQ2 and -DQ8 linked	No known genetic link
Duodenal histology	From mild lesions to villous atrophy	Normal or less frequently mild lesions
Familiarity	3%–17% of first degree relatives are celiacs	Unknown, but more than 10% of NCGS pts have a relative with celiac disease
Autoimmune disorders	Frequent association (present in 10%–25% of celiac patients)	Unknown (a longer follow-up is needed)
Outcome (complications)	Refractory celiac disease, lymphoma, small-bowel carcinoma (rare (<1%) but with a poor prognosis)	Unknown (a longer follow-up is needed)

AGA, anti-gliadin antibodies; DGP, deamidated gliadin peptide antibodies; HLA, histocompatibility leukocyte antigen; NCGS, non-celiac gluten sensitivity; tTGA, tissue transglutaminase.

Reizdarm und NCGS

Makharia et al. Nutrients 7: 10417, 2015

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

- ≈ Reizdarmprävalenz: 10 – 13% Lovell et al. Clin Gastroenterol Hepatol 10: 712, 2012
- ≈ 4% sind Zöliakie Ford et al. Arch Intern Med 169: 651, 2009
- ≈ 50% besser unter GFD Makharia et al. Nutrients 7: 10417, 2015
- ≈ 60% mit mukosaler Reaktion Kuhmilch, Soja, Weizen, Hefe Fritscher-Ravens et al. Gastroenterology 147: 1012, 2014
- ≈ low FODMAP vermindert Reizdarmsymptome Dionne et al. Am J Gastroenterol 2018 Epub (meta-analysis)

Gluten may cause depression in NCGS

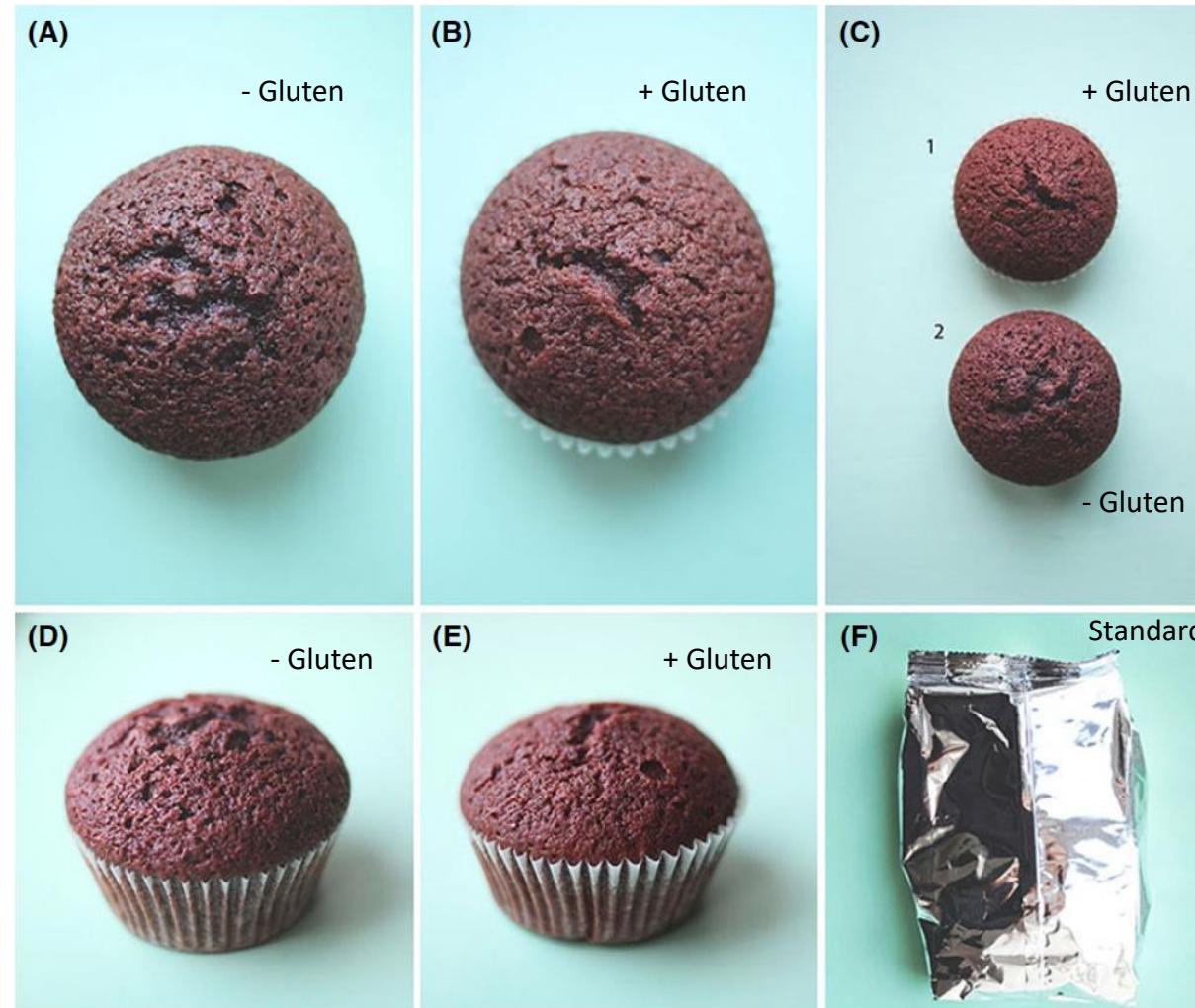
22 IBS-patients under GFD: double-blind cross-over study

STPI	Mean (s.d.)					
		Placebo	Whey	Gluten	P-value	η_p^2
State indices	Depression	19.20 (3.82)	19.75 (4.98)	21.45 (4.86)	0.011	0.38
	anxiety	17.55 (4.36)	17.05 (3.97)	18.05 (5.09)	0.65	0.05
	Curiosity	22.65 (7.86)	23.35 (6.48)	21.40 (6.31)	0.25	0.06
	Anger	10.80 (1.28)	10.70 (1.53)	11.25 (2.02)	0.56	0.04
Trait indices	Depression	18.45 (4.65)	19.85 (5.40)	18.80 (6.18)	0.54	0.02
	Anxiety	18.30 (4.24)	18.80 (3.44)	18.45 (3.95)	0.21	0.04
	Curiosity	27.95 (6.71)	27.05 (7.22)	27.75 (7.45)	0.70	0.01
	Anger	15.90 (5.43)	14.80 (4.19)	15.35 (4.77)	0.11	0.06

Kein Unterschied gastrointestinaler Symptome bei Weizen, Guten und Plazebo!

Peters et al. Aliment Pharmacol Ther 39: 1104, 2014

14% - 20% der selbst-diagnostizierten NCGS-Patienten erkennen Gluten im DBPCFC



2 Muffins/Tag =
11 vs 0 g Gluten

cave: 40% Nocebo-Effekt

Dale et al. *Neurogastroenterology & Motility* 30: e13332, 2018
Elli et al. *Nutrients* 8: 84, 2016
Molina-Infante & Carroccio *Clin Gastro Hepatol* 15: 339, 2017

NCGS und CED?

	IBS (n = 59)	IBD (n = 145)	Dyspepsia (n = 109)	P ^a
Mean age (SD)	32.7 (16.1)	45.2 (17.8)	51.7 (20.5)	<0.001
Female, %	47 (79.7)	91 (62.8)	67 (61.5)	0.04
Nut allergy, %	2 (3.4)	1 (0.7)	2 (1.8)	0.76
Egg allergy, %	3 (5.1)	3 (2.1)	0 (0)	0.05
Dairy intolerance, %	4 (6.8)	7 (4.8)	2 (1.9)	0.2
Self-reported gluten sensitivity, %	25 (42.4)	40 (27.6)	19 (17.4)	0.015
Ever tried a GFD, %	9 (15.3)	19 (13.1)	2 (1.8)	0.005
Still on a GFD, %	7 (11.9)	9 (6.2)	1 (0.9)	0.02

^aAdjusted for age and sex.

Fermentierbare Oligo-, Di-, Monosaccharide, Polyole: FODMAP

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

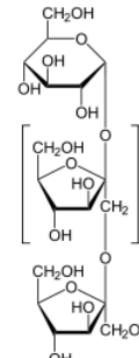


- im Dünndarm (im Gegensatz zum Colon) schwer verdaulich/resorbierbar
- Fruktane: 0,5-0,7% im Weizenbrot; **0,2% in glutenfreiem Brot; 0,3% Hafer; 1,1% in Cornflakes/"rice bubbles"**

Fruktane / Galactane

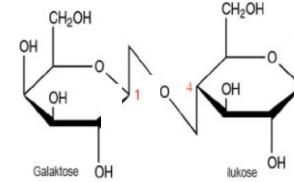
(Oligosaccharide aus Fruktose/Galactose)

Inulin



Lactose

Inulin



Fruktose

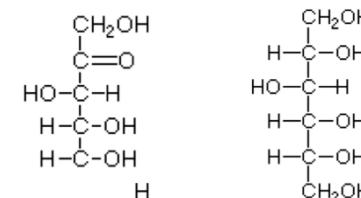
Polyole (Zuckeralkohole)

Sorbitol

Mannitol

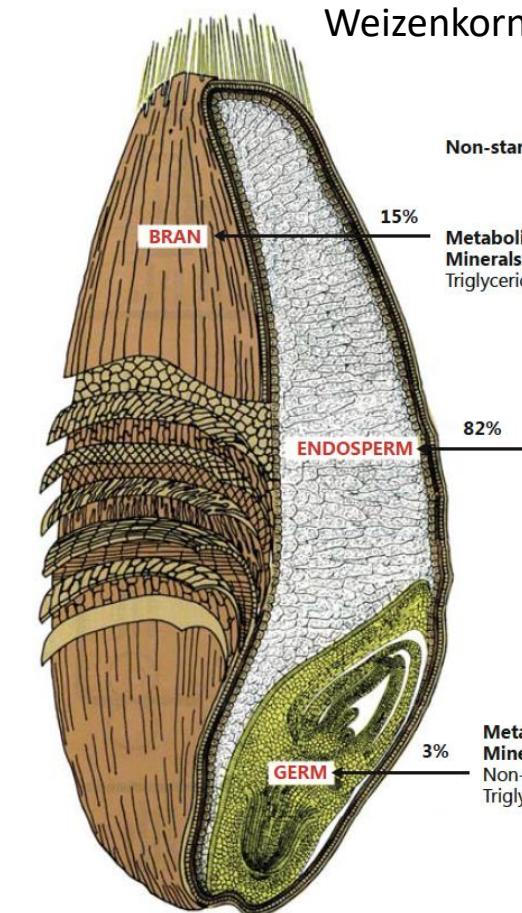
Xylitol

Maltitol



D-Fructose

Sorbitol



Nahrungsquellen mit FODMAPs

Food type	Free fructose	Lactose	Fructans	Galacto-oligosaccharides	Polyols
Fruits	Apple, cherry, mango, pear, watermelon		Peach, persimmon, watermelon		Apple, apricot, pear, avocado, blackberries, cherry, nectarine, plum, prune
Vegetables	Asparagus, artichokes, sugar snap peas		Artichokes, beetroot, Brussels sprout, chicory, fennel, garlic, leek, onion, peas		Cauliflower, Mushroom, Snow peas
Grains and cereals			Wheat, rye, barley, oats		
Nuts and seeds			Pistachios		
Milk and milk products		Milk, yoghurt, ice-cream, custard, soft cheeses			
Legumes			Legumes, lentils, chickpeas	Legumes, chickpeas, lentils	
Other	Honey, high-fructose corn syrup		Chicory drinks		
Food additives			Inulin, FOS		Sorbitol, mannitol, maltitol, xylitol, isomalt
FODMAPs, fermentable oligo-, di-, and mono-saccharides and polyols; FOS, fructo-oligosaccharides.					

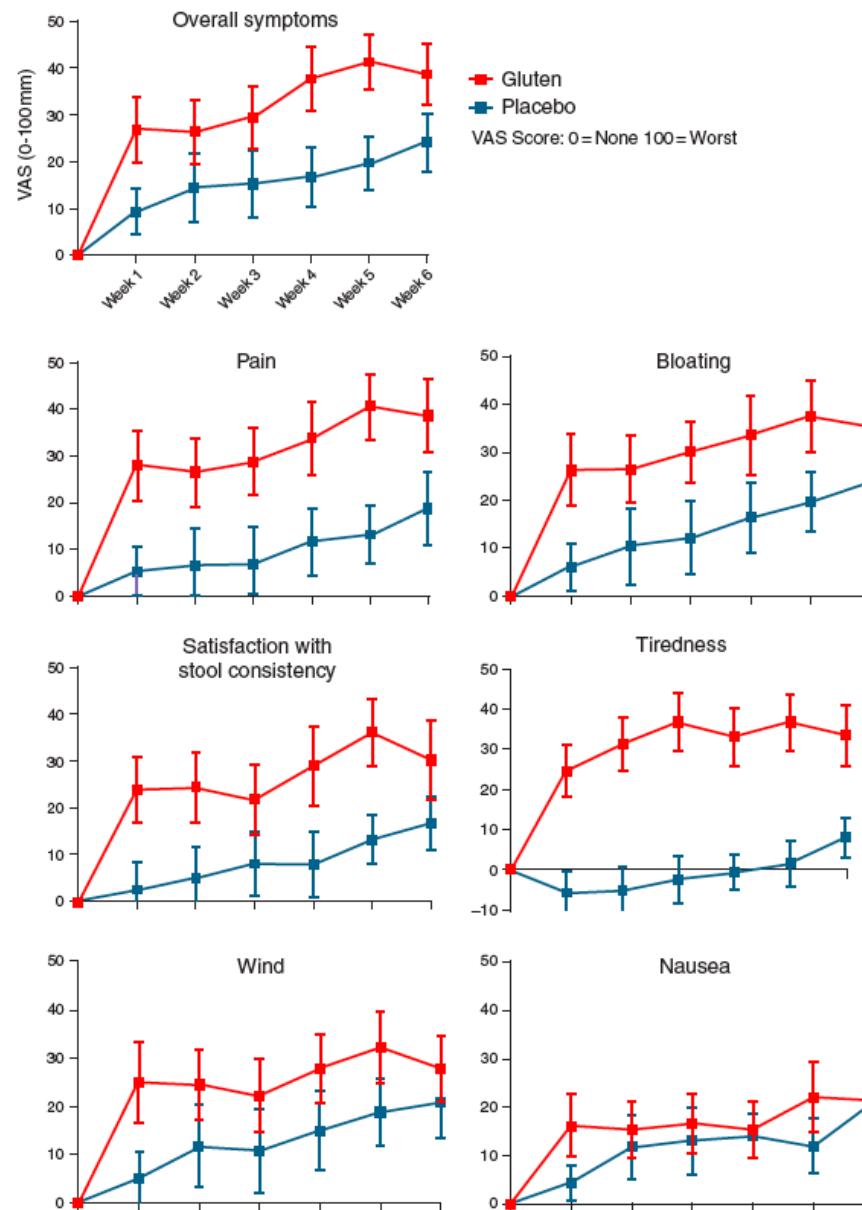
Low FODMAP Diet (LFD)

- ▶ strikte Reduzierung aller FODMAP-Gruppen für 4-8 Wo
danach Wiedereinführung einer FODMAP-Gruppe pro Wo

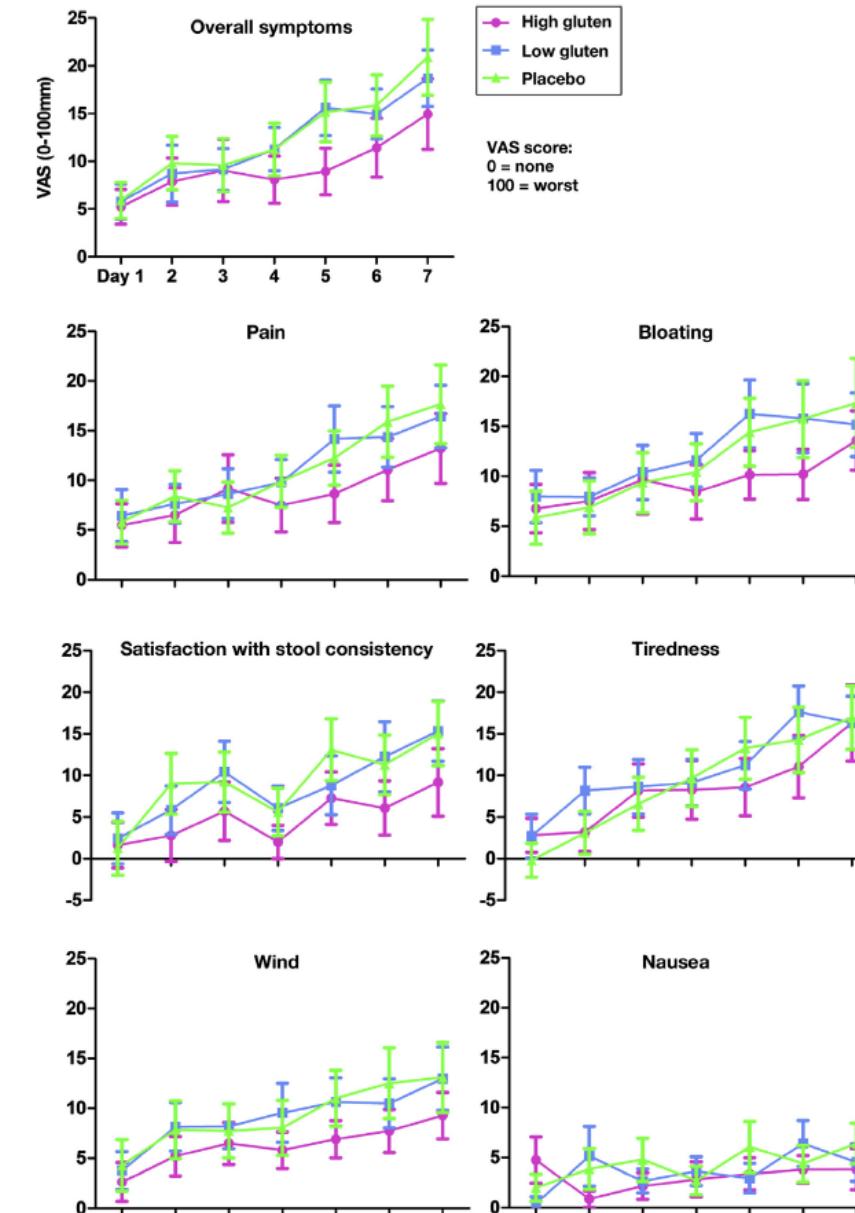
- ▶ komplexe Diät: erfahrene Diätassistentin!
negative Effekte auf Colonozyten-Stoffwechsel, Mikrobiom, Ernährungsstatus (Fe, Ca)

Start 2 Wo zuvor mit FODMAP-Diät

Biesiekierski et al. Am J Gastro 106: 508, 2011
34 Erwachsene, doppelblind randomisiert Placebo-kontrolliert



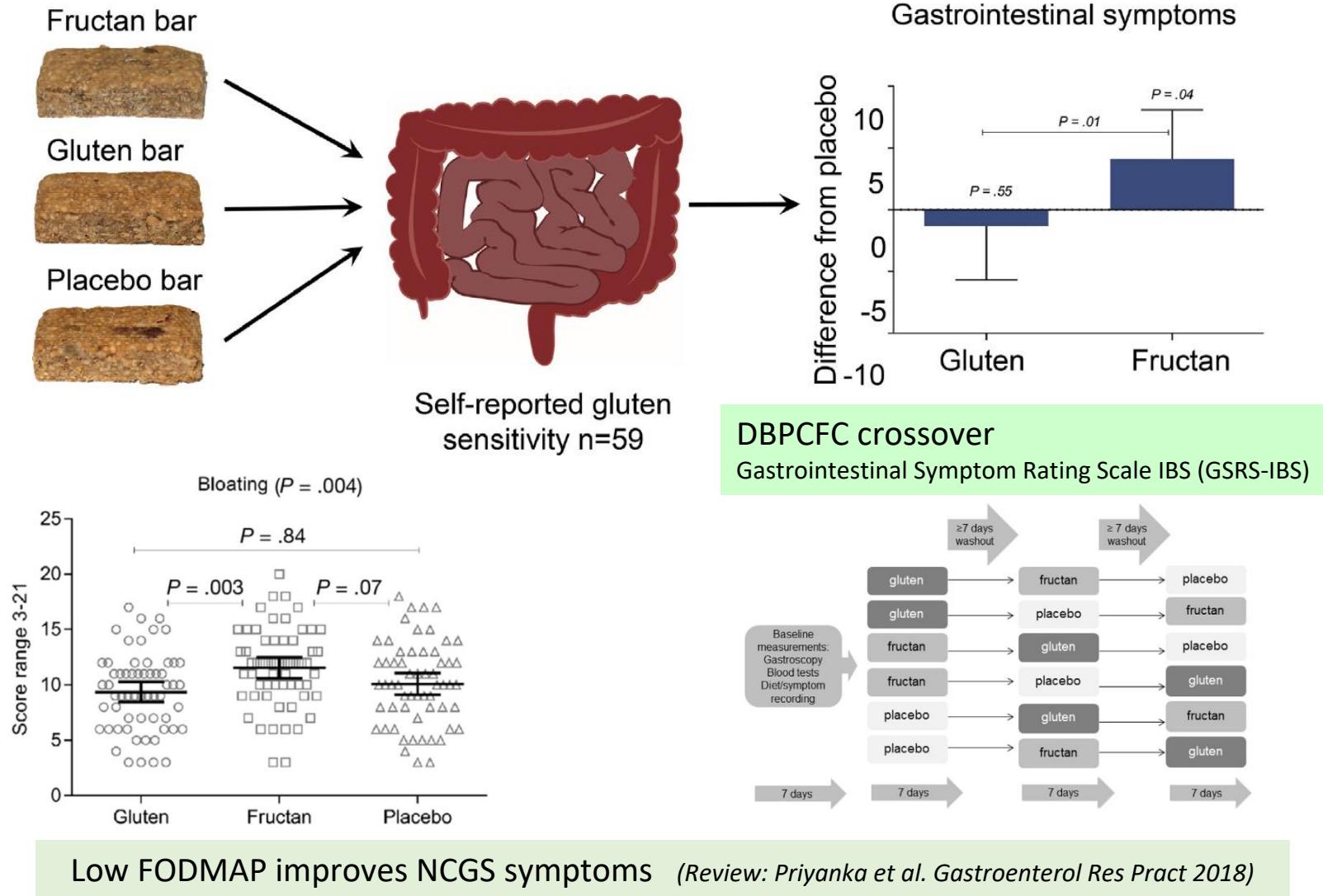
Biesiekierski et al. Gastroenterology 145: 320, 2013 JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIessen
37 Erwachsene, doppelblind randomisiert Placebo-kontrolliert



Fructan (nicht Gluten) führen bei NCGS zu Symptomen

Skodje et al. Gastroenterology 154: 529, 2018

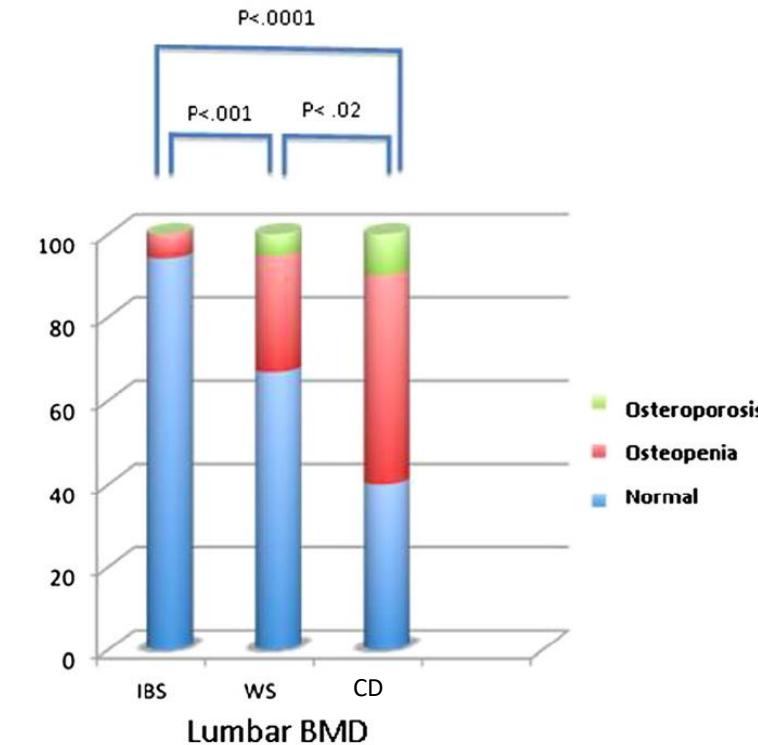
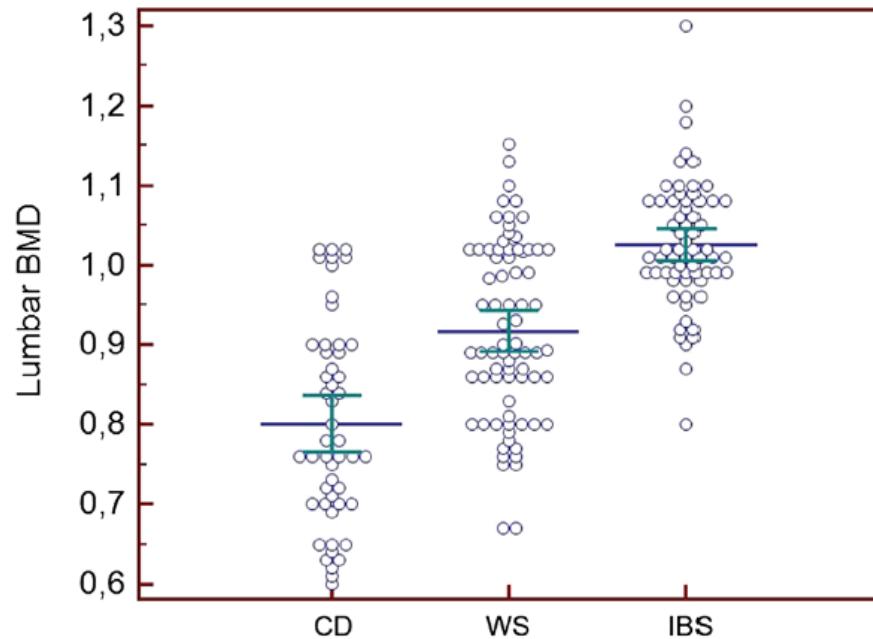
JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN



NCGS - longterm complications?

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

Knochendichte in NCWS Patienten

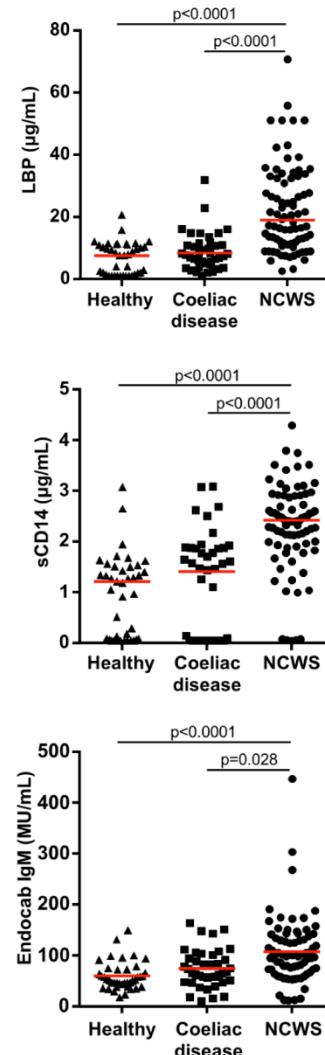


Tgl Ca Zufuhr ↓

Carroccio et al. BMC Med 12: 230, 2014

NCWS: Systemic immune response to microbial components

Uhde et al. Gut 65: 1930, 2016



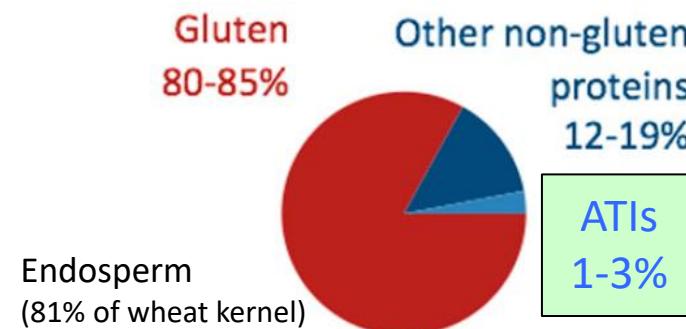
NCWS: Intestinal inflammation worsened by amylase-trypsin-inhibitors!

Zevallos et al. Gastroenterology 152: 1100, 2017

Wheat Amylase-Trypsin Inhibitors (ATIs) =
12-60 kDa proteins protecting plants from insects
☞ baker's asthma

- ▶ activating TLR4 (NF-κB/IRF3)
- ▶ ω pro-inflammatory innate cytokines↑
dendritic cells>macrophages>monocytes
(colon>ileum>duodenum)
- ▶ ω ATI bioactivity: retained after baking
higher in modern (hexaploid) wheat
- ▶ ω ATIs present in oats (bioactivity <10%, rice/corn <2%)

Gazza et al. Mol Genet Genomics 291: 2043, 2016



Nicht-Zöliakie Weizensensitivität

- Prävalenz?

(0,63¹) 1 %² - 13 %³ (< 1 von 4 selbst-diagnostizierten Patienten⁴)

- Diagnostisches Vorgehen:

- 1) Differentialdiagnose der Nicht-Zöliakie Weizensensitivität

Zöliakie, Weizenallergie, Reizdarm ausschließen!

30%⁵: bakterielle Überbesiedlung, Fruktose-/Laktose-Malabsorption,
mikroskopische Kolitis, Gastroparese, Beckenboden-Dysfunktion
CD, IBD, IBS, FODMAP, NMA, Histamin-Intoleranz

- 2) Diagnostischer Goldstandard²

A) Doppelblind, randomisiert, placebo-kontrollierte Belastung (DBPCFC) mit Gluten⁴

(Placebo : Verum 2 : 1)

B) Eliminationsdiät (incl. FODMAP)

¹ DiGiacomo et al. Scand J Gastroenterol 48: 921, 2013

² Volta et al. BMC Med 12: 85, 2014

³ Laas et al. Dtsch Arztebl Int 112: 553, 2015

⁴ Aziz et al. Eur J Gastro Hepatol 26: 33, 2014

⁴ Biesiekierski et al. Nutr Clin Pract 29: 504, 2014

⁵ Tavakkoli et al. Dig Dis Sci 59: 1255, 2014

Nicht-Zöliakie Weizensensitivität

“Take Home Messages”

- 1) Differentialdiagnostischer Ausschluss (insbes. Zöliakie, Reizdarm)
- 2) Pathogenese? Eigene Entität? Diagnost. Kriterien? Overkill? ...
- 3) Bei Kinder und Jugendlichen eher selten¹ (weniger Studien)!
- 4) Doppelblind Placebo-kontrollierte Belastung (Gluten, FODMAP)
- 5) Glutenfreier Hype versus Dunkelziffer Zöliakie (Deutschland)!

¹ Francavilla et al. Am J Gastroenterol 113: 421, 2018

NCGS: 276 patients (DBPCFC)

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

		single → CD	multiple → allergy	sensitivities
Anemia	49/70 (70%)	18/206 (9%)	0.0001	
Weight loss	32/70 (45%)	62/206 (30%)	0.02	
Median (range) duration of symptoms (years)	5.5 years (1–40)	8 years (1–30)	0.001	
Self-reported wheat intolerance	14/70 (20%)	123/206 (60%)	0.0001	
Family history of CD	10/70 (14%)	4/206 (2%)	0.0002	
History of food allergy in infancy	7/70 (10%)	40/206 (19%)	NS	
Coexistent atopy	7/70 (10%)	73/206 (35%)	0.0001	
AGA IgA	28/70 (40%)	82/206 (40%)	NS	
AGA IgG	21/70 (30%)	134/206 (65%)	0.0001	
DQ2 or DQ8 haplotype	53/70 (75%)	93/206 (45%)	0.0001	
EmA in culture medium of biopsy	22/70 (30%)	0/206 (0%)	0.0001	
Anti-beta lactoglobulin IgG	14/70 (20%)	80/206 (39%)	0.01	
Basophil activation	28/70 (40%)	166/206 (80%)	0.0001	
<i>Duodenal histology</i>				
CD3+ >25/100 EC	67/70 (96%)	181/206 (90%)	0.0001	
CD3+ number/100 EC	44±8	41±7	NS	
Eosinophils count per 10 HPF	43±14	70±18	0.0001	
<i>Colon histology</i>				
Presence of lymphoid nodules	14/70 (20%)	70/206 (35%)	0.05	
IEL infiltration	17/70 (24%)	51/206 (25%)	NS	
Eosinophils in the lamina propria	21/70 (30%)	144/206 (70%)	0.0001	
Intra-epithelial eosinophil	20/70 (28%)	154/206 (75%)	0.0001	

Ausblick Zöliakitherapie jenseits von GFD?

Warum ist die glutenfreie Diät nicht ideal?

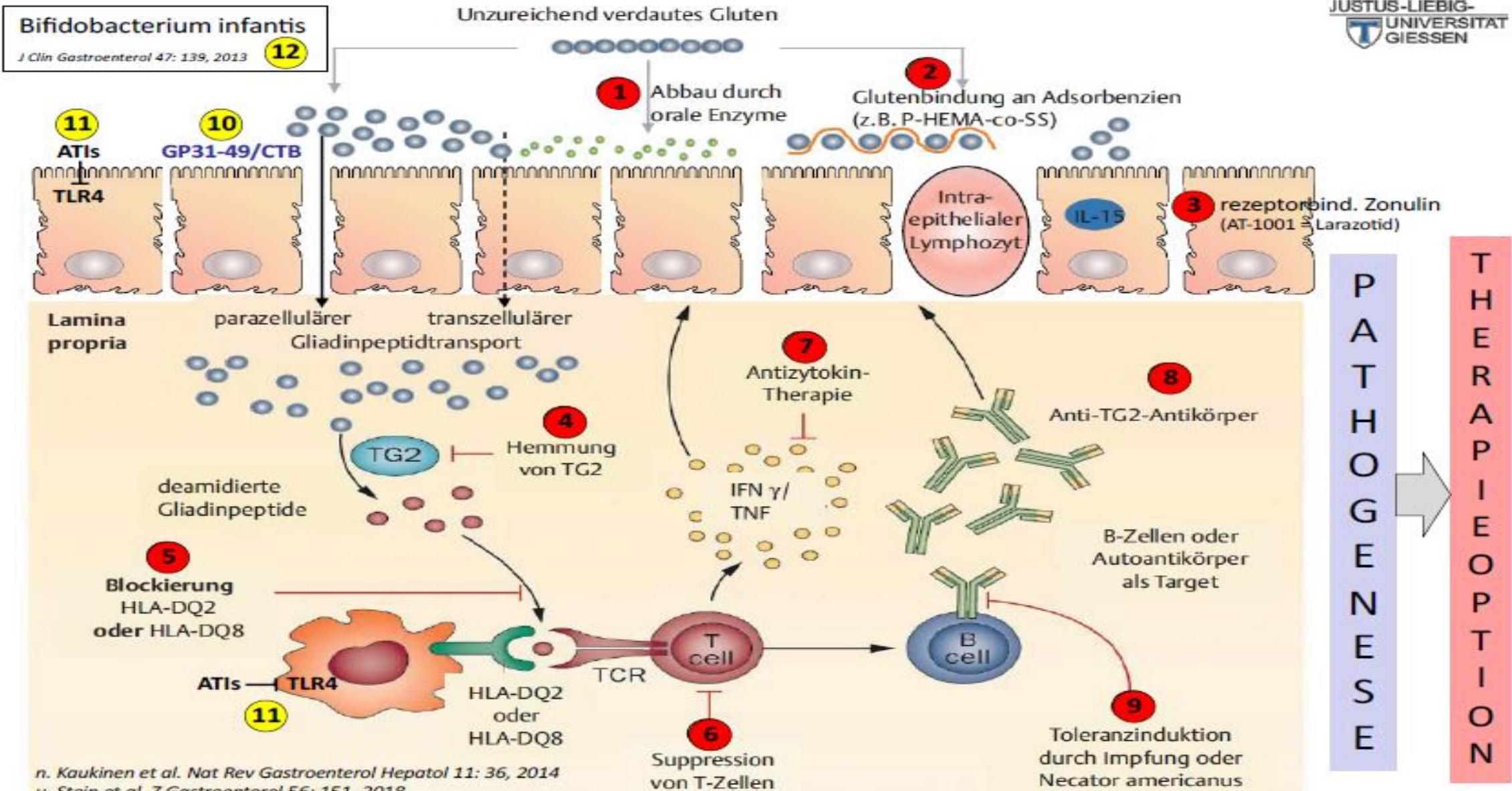
□⇒ schlechte Diätadhärenz (20 – 80 %): Gründe

- 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 ??



Und nun:
Ihre Fragen und
Kommentare