

Prävalenz von Antikörpern gegen Gliadin, Endomysium und Transglutaminase bei
Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis in Deutschland

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Ott, Florian Johannes
aus Würzburg

Gießen 2019

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Abteilung Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie,
unter der Leitung von Prof. Dr. med. K.-P. Zimmer
des Fachbereiches Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Lehmann
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Müller-Ladner

Tag der Disputation: 24.06.2019

ab imo pectore

Inhalt

I Einführung	1
I.I Zöliakie	1
I.I.I Übersicht	1
I.I.II Klinisches Erscheinungsbild	1
I.I.III Pathogenese	3
I.I.IV Genetik	6
I.I.V Epidemiologie	6
I.I.VI Diagnosestellung	7
I.I.VII Therapie	8
I.I.VIII Prävention	10
I.I.IX Assoziation mit anderen Erkrankungen	11
I.II Juvenile idiopathische Arthritis	15
I.II.I Übersicht	15
I.II.IIa Klinisches Erscheinungsbild	15
I.II.IIb Klassifikation	16
I.II.III Pathogenese	18
I.II.IV Genetik	19
I.II.V Epidemiologie	19
I.II.VI Diagnosestellung	19
I.II.VII Therapie	20
I.II.VIII Prävention	20
I.II.IX Assoziation mit anderen Erkrankungen	22
I.III Assoziation von Zöliakie und JIA	23
II Fragestellung	25
III Material und Methoden	26
III.I Ethik-Votum	26
III.II Patientenkollektiv	26
III.II.I Selektion	26
III.II.II Anonymisierung	28
III.III Datenerhebung	29
III.III.I Fragebogen	29
III.III.II Labor	30
III.IV Hilfsmittel	31

IV Ergebnisse	32
IV.I Häufigkeitsverteilungen	32
IV.I.I Patientengruppe	32
IV.I.II Kontrollgruppe	33
IV.I.IV Vergleich des Alters zwischen den Hauptgruppen	33
IV.I.IV Vergleich von Größe/Gewicht zwischen den Hauptgruppen	33
IV.I.V Auffällige Proben	35
IV.II statistische Auswertung	44
IV.II.I Vergleich zwischen Größe/Gewicht und Screeningergebnis	44
IV.II.II JIA Subtypenanalyse der auffälligen Tests	46
IV.II.III Verteilung von Krankheitsmerkmalen	48
IV.II.IV Vergleich der Inzidenz von IgA-Mangel zwischen den Kollektiven	49
IV.II.V Vergleich der IgA-Antikörpertiter in Abhängigkeit von eingenommenen Medikamenten	50
V Diskussion	51
V.I Antikörperprävalenz bei JIA und im gesunden Kollektiv	51
V.II Prävalenz eines IgA-Mangels	56
V.III Symptomprävalenz bei JIA und im gesunden Kollektiv	57
V.IV Konsequenz bei Vorliegen einer Zöliakie	59
V.V Fazit	61
VI Zusammenfassung	62
VII Summary	63
VIII Abkürzungsverzeichnis	64
IX Verzeichnis der verwendeten Literatur, Darstellungen und Tabellen	66
Anhang	74
Anlagen	75
Ehrenwörtliche Erklärung	92
Danksagung	93
Tabellarischer Lebenslauf	94

I Einführung

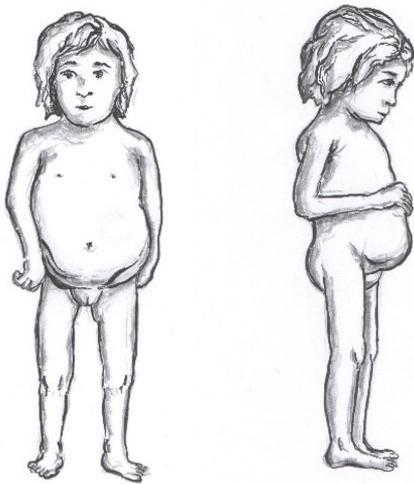
I.I Zöliakie

I.I.I Übersicht

Die Zöliakie (gluteninduzierte Enteropathie, einheimische Sprue) ist eine immunologisch bedingte Enteropathie. Im großangelegten Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) des Robert-Koch-Institutes konnte gezeigt werden, dass bei 0,9% der Kinder in Deutschland zöliakietypische Antikörper nachweisbar sind (Robert Koch-Institut (eds.) 2009). Es besteht eine enge Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen.

I.I.II Klinisches Erscheinungsbild

Die Ausprägung der klinischen Symptome ist vielfältig. In frühen Publikationen wird das klassische Bild mit Gedeihstörung, Bauchschmerzen, Abgeschlagenheit, Misslaunigkeit und Dyspepsie beschrieben.



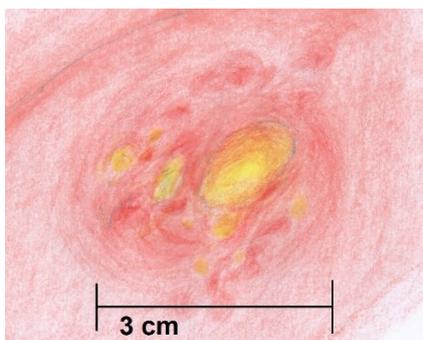
Klinisches Bild (Schwarz 2017)

Heute wird ein vielfältiger Symptomenkomplex beschrieben. Das Bild der Zöliakie hat sich gewandelt (Ludvigsson 2004, Reilly 2012, Laaß 2016).

Kinder zeigen oft Stimmungsstörungen oder Verhaltensauffälligkeiten. Auch andere Krankheitsbilder können durch eine Zöliakie bedingt sein, wie zum Beispiel unklare Transaminasenerhöhungen, Pubertas tarda, Muskelschwäche, Konzentrationsstörungen, zentrale und periphere neurologische Störungen genauso wie Vitiligo, Osteoporose, Kardiomyopathie oder idiopathische pulmonale Häm siderose der Lunge (Laaß 2016). Das Spektrum reicht vom subklinischen Verlauf bis hin zum Vollbild des Malabsorptionssyndroms mit Eiweißmangel, Mangel an fettlöslichen Vitaminen, Eisenmangel, sekundärem Laktasemangel mit Laktoseunverträglichkeit, Bauchschmerzen und Diarrhoe sowie Gedeihstörung. Letztendlich gibt es kein klinisches Bild, das per se eine Zöliakie ausschließt (Felber 2014).

Bei Erwachsenen sind oft die sekundären Symptome hinweisgebend auf eine Zöliakie. Beschwerden wie Depression, Infertilität, periphere Neuropathie, Konzentrationsstörungen oder Hepatitis und Cholangitis können durch eine Zöliakie bedingt sein.

Die Dermatitis herpetiformis Duhring (synonym Morbus Duhring) ist eine Autoimmundermatose, welche als Sonderform der Zöliakie gilt. Charakteristisch ist die subepidermale Bildung herpetiform gruppiertes, kleiner Bläschen (Felber 2014).

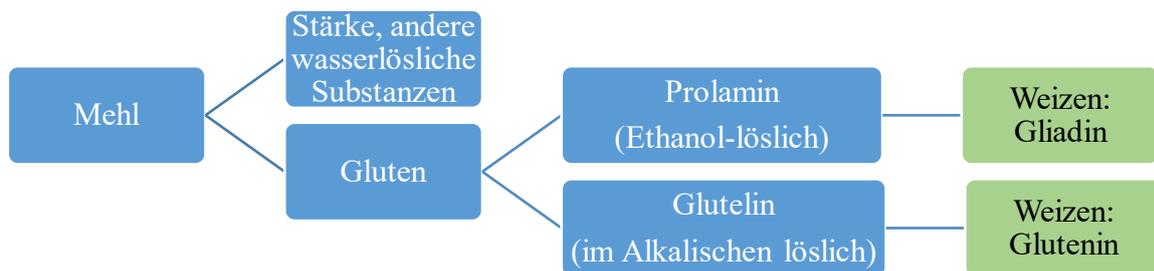


Dermatitis herpetiformis Duhring (Schwarz 2017)

Bei 50-70% der Kinder und Jugendlichen mit Zöliakie liegt eine symptomfreie Zöliakie vor. Von symptomfrei oder subklinisch spricht man, wenn trotz auffälliger Dünndarmzottenbiopsie (Marsh 3b oder höher, vergl. **Kap. I.I.III**) keine der oben beschriebenen Symptome beobachtet werden (Felber 2014).

I.I.III Pathogenese

Wenn man bei Getreidemehl Stärke und andere wasserlösliche Substanzen auswäscht, bleibt **Gluten** zurück. Es ist für die Bindeeigenschaften und die Elastizität des Teiges verantwortlich. **Gluten** kann weiter unterteilt werden in **Gluteline** (im Alkalischen löslich) und **Prolamine** (löslich in Ethanollösung). Prolamine haben einen hohen Anteil an **Prolin** und **Glutamin**, beides nicht-essentielle α -Aminosäuren. Beim Weizen ist das Glutelin **Glutenin**, sein Prolamin das **Gliadin** (Shewry 2002). „Glutenunverträglichkeit“ wird im Volksmund oft synonym mit „Gliadinunverträglichkeit“ verwendet.



Bestandteile des Mehls am Beispiel Weizen

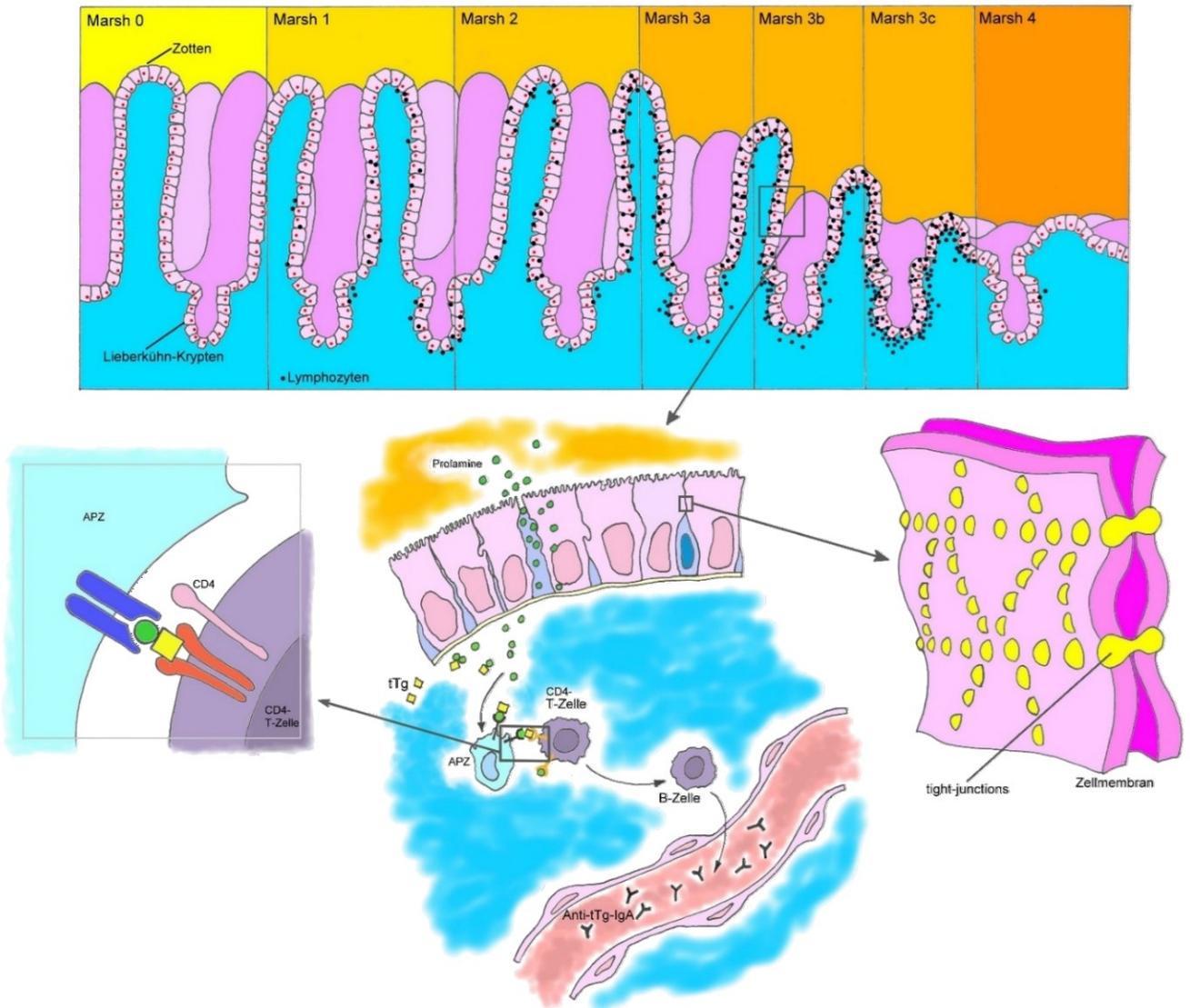
Die Dünndarmzellen weisen durch die verbindenden tight junctions (lat. Zonula occludens) eine Barriere auf, die den Parazellularraum gegen Fremdproteine abschirmt. Beim Gluten entstehen nach Einfluss von Verdauungsenzymen Peptidfragmente der Prolamine (Shan 2002), welche diese Barriere mittels transzellulärem oder parazellulärem Transport überwinden können (Fasano 2001). Die Peptidfragmente sind strukturell nicht in der Lage, Autoantikörper zu induzieren. Im Parazellularraum bilden sie jedoch mit dem Enzym Transglutaminase 2 einen Komplex, der durch seine Konfiguration an MHC-II gebunden werden kann. Ein solcher Komplex wird als Hapten bezeichnet. So ist es möglich, das Peptidfragment als Antigen an der Zelloberfläche von antigenpräsentierenden Zellen (APZ) zu präsentieren. APZ sind dendritische Zellen, B-Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen. Im Falle der Zöliakie wird das gebildete Hapten von B-Lymphozyten prozessiert und an geeignete HLA-Moleküle gebunden an der Zelloberfläche präsentiert. Die Antigenpräsentation veranlasst CD4+ T-Lymphozyten zur Stimulation von B-Lymphozyten. In der Folge kann durch IgA- und IgG-Antikörper eine Autoimmunreaktion initiiert werden (Sollid 1997). Durch die ausgelöste Entzündungsreaktion kommt es zu einer Zottenatrophie des Dünndarms. Diese kann mittels Biopsien nachgewiesen werden und führt durch die verminderte Resorptionsfläche zur Malabsorption (Marsh 1992).

Die Beeinträchtigung der Dünndarmschleimhaut wird nach **Marsh** in 5 Stadien unterteilt, wobei anatomisch-mikroskopisch das Aussehen der Dünndarmzotten und -krypten sowie histologisch die Anzahl der intraepithelialen Lymphozyten (IEL) pro 100 Enterozyten beurteilt wird. **Im Stadium 0** sieht man anatomisch keine Veränderung an Dünndarmzotten und -krypten, auf insgesamt 100 Enterozyten kommen weniger als 25 Lymphozyten. **Stadium 1** kennzeichnet das Auftreten der lymphozytären Infiltration des Gewebes, ab dieser Stufe beobachtet man ein vermehrtes Auftreten von Leukozyten. **Im Stadium 2** kommt es neben der Infiltration zusätzlich zu einer **Kryptenhyperplasie**. **Im Stadium 3** kommt es durch die Beeinträchtigung der Dünndarzotten zur **Zottenatrophie** bei weiterhin bestehender Kryptenhyperplasie.

Dieses Stadium wird in einer erweiterten Klassifikation nach Schweregrad unterteilt in **Typ 3a** mit leichter Zottenatrophie, **Typ 3b** mit subtotaler Zottenatrophie, **Typ 3c** mit totaler Zottenatrophie (Oberhuber 2001).

Stadium 4 kennzeichnet den Zustand totaler Zottenatrophie, die Krypten sind im Stadium 4 in der Regel nicht mehr hyperplastisch, es finden sich keine vermehrten Lymphozyten im Epithel (Marsh 1992, Husby 2012).

Die Pathogenese und Stadieneinteilung der Zöliakie sind auf Seite 5 in einer Übersichtszeichnung angegeben.



Stadien der Schleimhautatrophie und Mechanismus der Antikörperinduktion
 (Schwarz 2017) nach: (Marsh 1992, Sollid 2002, Villarreal 2006, Otto 2008, Schuppan 2009, Laaß 2016)

I.IV Genetik

Das Risiko an einer Zöliakie zu erkranken ist genetisch bedingt und mit bestimmten HLA-Typen assoziiert. Das HLA-Molekül mit der höchsten Prävalenz bei Zöliakie-Patienten ist in 95% der nachgewiesenen Fälle das HLA-DQ2, in weiteren ca. 3% wird HLA-DQ8 gefunden. Bei den übrigen Zöliakie-Patienten findet sich in der Regel zumindest eine Kette des dimeren HLA-DQ2-Moleküls, namentlich DQB1*02 als Beta-Kette z.B. mit DQA1*05 als Alpha-Kette (Rostom 2004, Megiorni 2012), sehr selten jedoch andere HLA-DQx Ketten wie zum Beispiel HLA-DQ7 (Tinto 2015). Ein negativer Trägerstatus schließt damit nahezu vollständig die Entstehung einer Zöliakie aus.

Von allen Kaukasiern haben etwa 30-35 % das HLA-DQ2 oder das HLA-DQ8 Gen (Fasano 2003). Im Laufe des gesamten Lebens erkranken ungefähr 2% der Anlageträger.

I.IV Epidemiologie

Die Prävalenz der Zöliakie schwankt weltweit zwischen 0,2% und 5,6%. Bei Kindern in Deutschland beträgt sie etwa 0,9% (Laass 2015). In den letzten Jahren wird eine deutliche Zunahme der Inzidenzrate beobachtet, sodass relevante Umwelteinflüsse angenommen werden (Catassi 2014). Insgesamt liegt eine leichte Mädchenlastigkeit im Verhältnis von 1,4:1 vor, sodass hier offensichtlich X-chromosomale, fördernde oder Y-chromosomale, schützende Faktoren vorliegen (Catassi 2014).

Die zeitliche und geografische Ausbreitung korreliert mit der Menge an konsumiertem Weizen. So zeigt eine vietnamesische Studie trotz ähnlicher Frequenz wichtiger genetischer Faktoren wie HLA-DQ2 oder -DQ8 in der Bevölkerung eine geringere Zöliakierate (Zanella 2016).

I.I.VI Diagnosestellung

Die Diagnosekriterien unterscheiden sich bei Patienten mit Symptomen von denen symptomfreier Patienten:

Für **symptomatische** Patienten wird nach aktuellen Empfehlungen der europäischen Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN = European society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition) ein Titer des IgA-Antikörper gegen Gewebstransglutaminase 2 (Anti-tTg-IgA) über dem 10-fachen Cut-off bei zusätzlichem Nachweis von Antikörpern gegen Endomysiumantigen (EMA) zur Diagnosestellung gefordert sowie der Nachweis von HLA-DQ2 oder HLA-DQ8 (Husby 2012). Es konnte gezeigt werden, dass bei Vorliegen mindestens eines typischen Symptoms der Malabsorption unter diesen Bedingungen auch ohne HLA-Bestimmung zuverlässig die Diagnose Zöliakie gestellt werden kann (Werkstetter 2017).

Bei einem positivem Anti-tTg-IgA Titer unter 10-fachem Cut-off empfiehlt die ESPGHAN immer die Durchführung einer Biopsie zur Diagnosestellung.

Für **symptomfreie** Patienten mit erhöhtem Zöliakierisiko wird eine Biopsie erst ab einem Anti-tTg-IgA Titer über 3-fachem Cut-off gefordert, oder falls darüber hinaus auch Anti-EMA-Ak nachweisbar sind. Bei niedrigeren Antikörpertitern sollten Laborkontrollen nach 6 Monaten erfolgen (Felber 2014, Laass 2016).

Sofern bei positivem Antikörpernachweis eine Dünndarmzottenbiopsie durchgeführt wird, welche eine Zottenatrophie Marsh Typ 3b oder höher darstellt, kann die Diagnose Zöliakie gestellt werden (Husby 2012).

Vor Antikörperbestimmung und Biopsie muss die Prolaminexposition sichergestellt sein, da sich die Beeinträchtigung der Dünndarmschleimhaut sowie die Produktion der Autoantikörper unter Glutenkarenz rasch zurückbilden kann.

Viele pädiatrische Gastroenterologen bestehen grundsätzlich bei Nachweis von Anti-tTg-IgA-Antikörpern auf eine Biopsie zur objektiven Bestimmung der Krankheitsaktivität.

Es wird angegeben, dass initial der Nachweis von HLA-DQ2 und HLA-DQ8 erfolgen kann, da bei negativem Trägerstatus für beide Marker eine Zöliakie nahezu ausgeschlossen ist. Dies erspart zum Beispiel in Hochrisikogruppen wie Patienten mit Typ-I-Diabetes mellitus, welche alle zwei Jahre ein Screening durchlaufen sollten, wiederholte Abklärungen (Csizmadia 2000).

I.I.VII Therapie

Die Therapie der Zöliakie besteht in einem lebenslangen völligen Verzicht auf Gluten. Hierdurch wird ein Abfall der Autoantikörpertiter und der inflammatorischen Aktivität erreicht (Ventura 2000). Aufgrund der Assoziation mit anderen Erkrankungen gilt seitens der Fachgesellschaften die Empfehlung der Gluten-Karenz auch für symptomfreie Kinder, um Folgeerkrankungen zu vermeiden. Bei symptomfreien Erwachsenen sollte zumindest über die Möglichkeit der glutenfreien Ernährung aufgeklärt werden. (Felber 2014).



Symbol für glutenfreie Nahrungsmittel;
eingetragenes Markenzeichen beim Deutsches Patent- und Markenamt (DMPA)

Glutenhaltig sind unter anderem **Weizen**, Hartweizen (auch: Bulgur, Couscous), Roggen, Triticale, Gerste, Dinkel, Grünkern und Karmut. Glutenfreie Mehle oder Mehlersatzprodukte stammen von Amaranth, Reis, Buchweizen, Chia, **Mais**, Hirse, Farinha (Maniokmehl), Kastanien, Kartoffeln. Bei **Hafer** liegt der Anteil an Prolamin (hier: Avenin) deutlich niedriger als bei Weizen, Roggen oder Gerste. Beschwerdefreiheit vorausgesetzt kann dieser auch bei einer manifesten Zöliakie verzehrt werden. Da es jedoch auch bei Avenin einzelne Epitope gibt, welche die T-Lymphozyten einiger Zöliakie-Erkrankter stimulieren können, muss auch Hafer bei Beschwerden vermieden werden (Felber 2014). Bei der Ernte des Hafers kommt es durch Lagerung und Verarbeitung oft zur Kontamination mit anderen Getreidesorten. Die Bezeichnung „glutenfreier Hafer“ bezieht sich also nicht auf die Inhaltsstoffe des Hafers, sondern auf einen geringen Grad der Kontamination (Felber 2014).



Weizen



Mais



Hafer

(Schwarz 2017)

I.I.VIII Prävention

Epidemiologische Daten aus Schweden zeigen einen protektiven Effekt durch weitergeführtes Stillen während der Gluteneinführung in die Nahrung von Säuglingen (Ivarsson 2000). In der aktuellen deutschen Leitlinie wird daher empfohlen, Gluten zwischen der 17. und der 26. Woche in kleinen Mengen in die Beikost einzuführen (Felber 2014). Zum Stillen gibt jedoch auch eine niederländische Publikation aus 2014, welche keinen Einfluss des Stillens in Bezug auf das Zöliakierisiko darlegt (Vriezinga 2014). Bezüglich des Einführens der Beikost gibt es eine italienische Studie aus dem Jahr 2014, welche nahelegt, dass dies lediglich das Erkrankungsalter beeinflussen kann, nicht jedoch das lebenslange Erkrankungsrisiko (Lionetti 2014).

Ebenfalls aus dem Jahr 2014 stammen die Ergebnisse der Prevent CD-Studie. An dieser Studie waren 10 klinische Zentren aus 7 europäischen Ländern sowie Israel beteiligt. Es wurden 944 gestillte Neugeborene mit einer familiären Disposition zur Zöliakie sowie nachgewiesenem HLA-DQ2 und/oder DQ8 Trägerstatus in die Studie aufgenommen und per Zufall in eine Gluten-Expositionsgruppe und eine Placebogruppe eingeteilt. Hauptfragestellung war die Häufigkeit der Zöliakie mit 3 Jahren bei früher versus später Glutenexposition. Es konnte zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Vriezinga 2014).

I.I.IX Assoziation mit anderen Erkrankungen

Viele Studien zeigen für die Zöliakie verschiedene Assoziationen mit Autoimmunerkrankungen. So wurden in Nordamerika Blutsverwandte von Zöliakie-Patienten auf Autoimmunerkrankungen hin untersucht und zeigten eine höhere Inzidenz für diese (Neuhausen 2008). Die Autoren schlossen auf eine gemeinsame genetisch bedingte Disposition, an einer Autoimmunopathie zu erkranken. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind weiterhin unbekannt. Wie bereits geschrieben wird die Prävalenz zöliakietyperischer Antikörper mit 0,9 % angegeben (Robert Koch-Institut (eds.) 2009).

Erkrankung	Zöliakieprävalenz	Quelle
IgA-Mangel	14,3%	(Laass 2015)
Autoimmunthyreoiditis	14%	(Ventura 2000)
Typ-I-Diabetes mellitus	fast 10%	(Larsson 2008)
Williams-Beuren-Syndrom	9,5%	(Giannotti 2001)
Ullrich-Turner-Syndrom	6,4%	(Bonamico 2002)
Down-Syndrom	5%	(Szaflarska-Poplawska 2016)
Purpura Schönlein-Henoch	5%	(Soylu 2016)
Autoimmunhepatitis	3%	(Drastich 2012)
Non-Hodgkin Lymphom	0,92%	(Catassi 2002)
Grundbevölkerung	0,9%	(Robert Koch-Institut (eds.) 2009)
Psoriasis	0,21%	(Birkenfeld 2009)

Übersicht der Zöliakieprävalenz bei verschiedenen Erkrankungen

Bei Studien zur Inzidenz der Zöliakie bei **IgA-Mangel** (OMIM#137100) konnte eine Assoziation belegt werden. So wurden bereits 1996 in Italien Dünndarmbiopsien an 65 Kindern mit IgA-Mangel (Serum-IgA < 5mg/dl) durchgeführt. Hier wurde eine Prävalenz von 7,7% festgestellt (5/65). Diese Rate wurde mit vorher veröffentlichten Erfassungen zur Zöliakieprävalenz bei Blutspendern verglichen und eine 20-fache Erhöhung festgestellt (Hed 1986, Meini 1996). In Deutschland zeigt die bereits zitierte Auswertung der KiGGS-Studie, dass 14,3% der Kinder mit IgA-Mangel sehr wahrscheinlich eine Zöliakie haben (Laass 2015).

Die Zusammenhänge zwischen IgA-Mangel und der Vulnerabilität bezüglich Autoimmunerkrankungen ist noch weitestgehend unklar, jedoch konnte für den IgA-Antikörper neben primärer Schutzfunktion auf der Darmmukosa auch eine immunmodulierende Eigenschaft gezeigt werden (Gommerman 2014).

Diskutiert wird, ob ein Defekt im HLA-System zum Arrest in der Differenzierung der B-Zellen und somit zum IgA-Mangel und zur erhöhten Vulnerabilität bezüglich Autoimmunerkrankungen führt (Ferreira 2012).

Bei Untersuchungen in Italien an 90 Patienten mit Zöliakie fand man bei 14% auffällige Antikörper für **Autoimmunthyreoiditis**, in der Vergleichsgruppe von 90 Studenten waren es nur 1,1%. 11,1% der Zöliakiepatienten wiesen Typ-I-Diabetes mellitus spezifische Antikörper auf, in der Kontrollgruppe nur 4,4% (Ventura 2000).

Verschiedene Arbeitsgruppen fanden eine Assoziation mit dem **Typ-I-Diabetes mellitus**. In einer Multicenterstudie wurden 2008 in Schweden 300 Kinder und Jugendliche im Alter bis 20 Jahren, bei welchen ein Typ-I-Diabetes mellitus neu diagnostiziert wurde, auf das Vorhandensein von Anti-EMA-IgA-Antikörpern untersucht. Waren diese nachweisbar, wurde eine Dünndarmzottenbiopsie mit histologischer Bestimmung von intraepithelialen Lymphozyten, Kryptenhyperplasie sowie Zottenatrophie durchgeführt. 0,7% der Probanden wiesen eine vorbestehende Zöliakie auf, bei 3% konnte durch dieses Screening eine bei Einschluss in die Studie asymptotische Zöliakie diagnostiziert werden. Im fünfjährigen Nachkontrollzeitraum wurde bei weiteren 6% eine Zöliakie festgestellt, somit lag die Prävalenz zu Studienende bei fast 10% (Larsson 2008).

Auch für das **Williams-Beuren-Syndrom** (WBS, OMIM#194050) konnte eine enge Assoziation mit der Zöliakie dargestellt werden, indem 63 Patienten auf Anti-Gliadin-IgA-Antikörper und Anti-EMA-Antikörper untersucht wurden. Bei 6 der 7 serologisch auffälligen Patienten wurde eine Dünndarmzottenbiopsie durchgeführt. Histologisch zeigte sich bei allen 6 Patienten eine Zöliakie, das entspricht 9,5% der untersuchten Patienten (Giannotti 2001).

In einer italienischen Multizenterstudie wurden 389 Mädchen mit **Ullrich-Turner-Syndrom** auf Anti-tTg-IgA-Antikörper und Anti-EMA-Antikörper hin untersucht. Bei auffälligen Antikörpertitern wurde eine Biopsie angeboten. Bei 25 Patientinnen (6,4%) konnte eine Zöliakie festgestellt werden, wobei bei einem Mädchen mit auffälliger Serologie die Biopsie seitens der Eltern verweigert wurde (Bonamico 2002).

Im Polen wurden 301 Patienten mit **Down-Syndrom** (OMIM#190685) auf Anti-tTg-IgA-Antikörper und Anti-dGli-Antikörper hin untersucht. Hierbei fanden sich bei 31 Patienten auffällige Antikörpertiter, eine Biopsie wurde angeboten und bei 23 Patienten durchgeführt. Bei 15 Patienten konnte eine Zöliakie histologisch dargestellt werden (5,0%) und 5 weitere Patienten (1,7%) hatten auffällige Mukosaveränderungen, ohne die Marsh 3-Kriterien zu erfüllen (Szaflarska-Poplawska 2016).

Eine türkische Studie konnte bei Kindern eine Assoziation zwischen **Purpura Schönleiner-Henoch** (PSH) und dem Vorliegen einer Zöliakie darstellen. Zwar handelte es sich um eine kleine Untersuchung an 42 Patienten mit PSH, auffällige die Rate an serologisch auffälligen Kindern (5 Fälle, 12%) und die der per Biopsie gesicherten Zöliakie (2 Fälle, 5%) war jedoch signifikant höher als in der türkischen Grundbevölkerung (Soylu 2016).

In einer italienischen Studie wurden 140 Patienten mit **Autoimmunhepatitis** im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahren auf Anti-EMA-Ak untersucht und / oder auf Anti-tTg-IgA. Bei Vorliegen eines IgA-Mangels wurde auf Anti-tTg-IgG untersucht. Bei 23 der 140 Patienten (16,4%) zeigten sich auffällige Befunde (Caprai 2008). In einer tschechischen Studie wurden Seren von 962 Patienten mit Autoimmunhepatitis auf Anti-tTg-IgA und Anti-tTg-IgG untersucht. Wenn mindestens eine Untersuchung positiv ausfiel, folgte die Untersuchung auf Anti-EMA-IgA und IgA gegen deamidiertes Gliadin (dGli) oder bei vorliegendem IgA-Mangel auf Anti-EMA- und Anti-dGli-IgG. War diese Bestimmung ebenfalls auffällig wurde die Diagnose mittels Dünndarmbiopsie geprüft. Insgesamt fielen 29 endoskopische Untersuchungen (3%) auffällig aus (Drastich 2012).

Die Bedeutung von Entzündungsreaktionen bei der Entstehung von Malignomen ist bekannt. Am Beispiel der Zöliakie gibt es ausreichend Daten, welche zeigen, dass die Zöliakie-Prävalenz bei Patienten mit **Non-Hodgkin Lymphom** (NHL) bis zu 3-fach erhöht ist (Catassi 2002). NHL der Schleimhäute werden deskriptiv als Tumore des Mukosa-assoziierten lymphatischen Systems (mucosa associated lymphoid tissue, MALT) bezeichnet.

In einer großangelegten Studie in Großbritannien wurden 12502 Patienten mit **Psoriasis** im Alter ab 20 Jahren auf Zöliakie untersucht. Hierbei kam es deutlich häufiger zu auffälligen Ergebnissen als in der alters- und geschlechtsentsprechenden Kontrollgruppe (0,21% vs. 0,11%). Die Autoren geben an, dass die Zöliakie im untersuchten Kollektiv der Psoriasispatienten unterdiagnostiziert war und dass Screeninguntersuchungen bei Psoriasispatienten erforderlich scheinen (Birkenfeld 2009).

Zur Assoziation der Zöliakie mit der **juvenilen idiopathischen Arthritis** wird im Verlauf der Einleitung noch ausführlich Stellung genommen, siehe Abschnitt **I.III**.

I.II Juvenile idiopathische Arthritis

I.II.I Übersicht

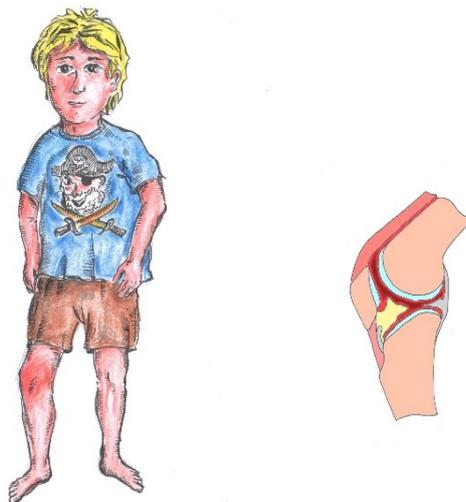
Der Begriff „juvenile idiopathische Arthritis“ (JIA) beschreibt eine heterogene Gruppe von nicht infektiösen Gelenkentzündungen mit Beginn vor dem 16. Geburtstag und Dauer länger als 6 Wochen (Petty 2004). Die Entzündung wird durch Autoimmunität hervorgerufen. Charakteristisch ist bei den betroffenen Patienten, dass diese Autoimmunität in der Mehrzahl der Fälle nicht selbstlimitierend, sondern permanent oder chronisch rezidivierend abläuft.

I.II.IIa Klinisches Erscheinungsbild

Die JIA imponiert durch entzündliche Veränderung von Gelenken. Die Symptomtrias beinhaltet

1. Gelenkerguss mit Umfangsvergrößerung der Gelenke und Einschränkung der Bewegung
2. Rötung und Überwärmung der Gelenke
3. Schmerzen

Dies äußert sich häufig in Morgensteifigkeit oder morgendliche Anlaufschmerzen, Post-Belastungsschmerzen sowie Schmerzen bei Erschütterung.



Klinisches Erscheinungsbild der JIA (Schwarz 2017) nach (Faller 1999)

Insbesondere bei jungen Kindern äußern sich diese Symptome in unspezifischen Beschwerden. Bei manchen Kindern mit Arthritis fällt auf, dass diese sich vermehrt von ihren Eltern tragen lassen. Auch Schwierigkeiten beim Essen, sich Anziehen und Schreiben können Hinweis auf eine Arthritis sein. Manchmal fällt eine Änderung der Bewegungsgewohnheiten wie ein verändertes Greif- oder Abstützverhalten, Ausgleichbewegungen oder Hinken auf.

I.II.IIb Klassifikation

Zur Klassifikation werden heute die Kriterien der International League of Associations for Rheumatology (ILAR) verwendet (Petty 2004), welche die JIA nach Anamnese und klinischem Erscheinungsbild in 7 Subtypen unterscheiden.

1. Bei der systemisch beginnenden Form (soJIA) wird die Arthritis initial von intermittierendem Fieber über mindestens zwei Wochen begleitet. Zusätzlich kommt es zu flüchtigem Hautausschlag, einer generalisierten Lymphknotenvergrößerung, Serositis, Hepatomegalie und / oder Splenomegalie. Das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS, synonym: sekundäre Hämophagozytische Lymphohistiozytose HLH) ist eine gefürchtete Komplikation der systemisch beginnenden JIA (Ramanan 2003). Das durchschnittliche Erkrankungsalter ist 8 Jahre. Die Gelenkschwellung kann in den ersten Wochen fehlen, danach sind häufig große Gelenke betroffen.
2. Prägen Gelenkentzündungen das klinische Bild der Erkrankung und bleiben diese auf nicht mehr als vier Gelenke beschränkt, spricht man von einer persistierenden Oligoarthritis (OA).
Hier sind insbesondere die Patienten zu erwähnen, welche antinukleäre Antikörper (ANA) aufweisen. Sie zeichnen sich durch ein deutlich erhöhtes Uveitis-Risiko aus (Heiligenhaus 2005).
Erweitert sich die Zahl der betroffenen Gelenke nach einem Zeitraum von sechs Monaten auf mehr als vier Gelenke, so spricht man von einer extended Oligoarthritis (exOA).
Betroffen sind häufig Mädchen im Alter von 2 bis 6 Jahren mit einer Arthritis vor allem der großen Gelenke.

3. Bei der Polyarthrititis (PA) kommt es innerhalb der ersten sechs Monate zu einem Befall von mehr als vier Gelenken. Wenn in mindestens zwei Testungen mit einem Mindestabstand von 3 Monaten kein Rheumafaktor nachgewiesen wird spricht man von der rheumafaktornegativen Polyarthrititis (Rf- PA).
Betroffen sind vor allem Mädchen (77%) von 2 bis 16 Jahren. Befallen werden vor allem die kleinen Gelenke wie Fingergelenke, es können jedoch auch große Gelenke betroffen sein.
4. Von der rheumafaktorpositiven Polyarthrititis (Rf+ PA) sind vor allem jugendliche Mädchen betroffen (87%).
5. Liegt beim Patienten begleitend eine Psoriasis vor, so wird die Erkrankung als Psoriasis-Arthritis (PsA) eingestuft. Diese Diagnose kann auch gestellt werden, wenn mindesten 2 der folgenden Kriterien auftreten: Daktylitis, Finger- oder Zehennagel-Tüpfelung oder Onycholyse, Psoriasis bei einem Verwandten 1. Grades.
Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 5 Jahren. Oft sind benachbarte Gelenke eines Strahls (Finger oder Zehen) befallen.
6. Die Enthesitis-assozierte Arthritis (EAA) bzw. Enthesitis related Arthritis (ErA) bezeichnet eine Arthritis mit Entzündung des Sehnenansatzes am Knochen. Diese Subklasse wird auch angenommen bei Arthritis mit Erfüllung von zwei Kriterien aus folgender Aufzählung: Druckschmerz über den Iliosakralgelenken, entzündlicher Rückenschmerz lumbosakral, HLA-B27-Nachweis, Junge mit Erkrankungsbeginn über 6 Jahre, akute anteriore Uveitis, ankylosierende Spondylitis, Sakroiliitis bei entzündlicher Darmerkrankung, Reiter-Syndrom oder akuter anteriorer Uveitis bei einem Angehörigen ersten Grades.
Betroffen sind vor allem Jungen in der Pubertät, anfangs sind oft wenige große Gelenke der Beine und Füße betroffen.
7. Hinzugefügt wird noch die Gruppe der anderen Arthritiden, welche nicht eindeutig einer der oben genannten Subtypen zugeordnet werden können.

Die Prognose ist je nach Subtyp gut. So kommt es bei der Oligoarthritis je nach Literatur in 59% bis 78% der Fälle zu einer dauerhaften Remission (Horneff 2009, Minden 2012). Durch Einsatz moderner Therapeutika wird in den meisten Fällen zumindest Beschwerdefreiheit, oft auch zeitweilige Remission erreicht (Minden 2012).

I.II.III Pathogenese

Bei der Pathogenese der JIA ist vieles noch unverstanden.

Die systemisch beginnende JIA (soJIA) nimmt unter den JIA-Subtypen eine Sonderstellung ein. Bei dieser Entität ist im Blut eine massive Erhöhung des Calprotectins typisch (Schiopu 2013). Dieses Heterodimer von S100 A8 und A9 Proteinen gehört zu den Modifikatoren des angeborenen Immunsystems, sogenannte damage-associated molecular pattern (DAMP). Die systemisch beginnende JIA wird inzwischen von vielen Autoren als autoinflammatorisch gewertet und den periodischen Fiebersyndromen zugezählt (Rossi-Semerano 2012).

Aus diesem Grund erfolgte die statistische Auswertung in unserer Arbeit unter Ausschluss der soJIA-Patienten.

Offensichtlich spielt das adaptive Immunsystem bei den übrigen Formen eine wesentliche Rolle: In der Synovialflüssigkeit entzündeter Gelenke von JIA Patienten konnten kostimulatorische B-Zellen sowie hochaktivierte oligoklonale T-Helferzellen und zytotoxischer T-Zellen nachgewiesen werden (Aggarwal 2007, Horneff 2009, Morbach 2011). Bei einigen JIA-Formen können Autoantikörper diagnostisch eingesetzt werden. So dient beispielsweise der Nachweis oder das Fehlen von ANA, CCP-Ak oder Rf zur genaueren Charakterisierung und zur Abschätzung der Risiken für Komplikationen. Auch die Assoziation mit verschiedenen HLA-Allelen (Hollenbach 2010) unterstützt das Modell der Autoimmunität.

Aktuelle Hypothesen unterstellen, dass die Erkrankung weniger auf eine vermehrte Aktivierung, als auf eine verminderte Fähigkeit der Regulation der T-Zellen zurückzuführen ist. So zeigt sich, dass Kinder mit prognostisch günstigerer Oligoarthritis deutlich mehr regulatorische T-Zellen exprimieren als Kinder mit extended Oligoarthritis, welche mit ungünstigerer Prognose einhergeht (de Kleer 2004).

I.I.IV Genetik

Über Zwillingsstudien in den USA konnte eine genetische Prädisposition belegt werden. So weisen eineiige Zwillinge eine Konkordanzrate von 25-40% für das Auftreten einer JIA auf, während die Prävalenz bei 0,1% liegt (Pralad 2002, Pralad 2008). Es wird aufgrund der sehr unterschiedlichen Subtypen von einer Vielzahl an genetischen Markern ausgegangen. Einige Subtypen sind mädchenlastig, beispielsweise liegt bei der Oligoarthritis das Verhältnis Mädchen zu Jungen bei 3:1 (Horneff 2009).

Die Assoziation mit verschiedenen HLA-Allelen (Hollenbach 2010) ist bekannt und unterstützt das Modell der Autoimmunität (siehe **Kap. I.II.III**).

I.II.V Epidemiologie

Die jährliche Inzidenz der JIA wird mit 10 von 100.000 Kindern unter 16 Jahren angegeben, die Prävalenz mit 100 von 100.000 Kindern. Hierbei gibt es in den Veröffentlichungen starke Schwankungen der Angaben in Abhängigkeit der Fallermittlung (Erfassung durch Befragung oder Behandlungsfälle einer Klinik bezogen auf das Einzugsgebiet), auch scheint die JIA in Europa und Nordamerika häufiger aufzutreten als in Asien, im Norden häufiger als im Süden (Horneff 2009).

I.II.VI Diagnosestellung

Die JIA ist eine Ausschlussdiagnose. Andere Erkrankungen mit ähnlichen klinischen Symptomen wie die Lyme-Borreliose, septische Arthritiden, reaktive Arthritiden und Paraneoplasien müssen daher vor Diagnosestellung einer JIA ausgeschlossen werden. Da eine Arthritis das erste klinische Zeichen einer Kollagenose sein kann, sollte eine Beteiligung anderer Organe klinisch und mittels Laboruntersuchungen weitestgehend ausgeschlossen werden.

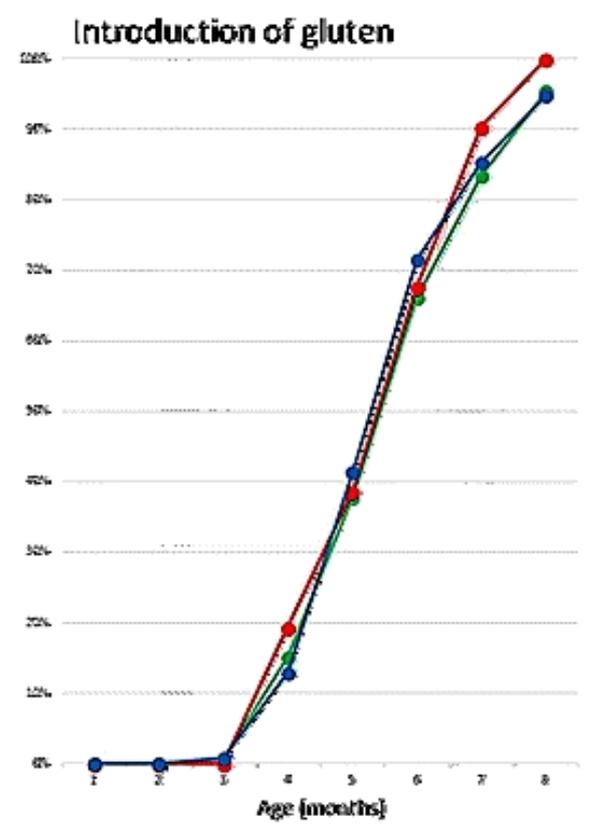
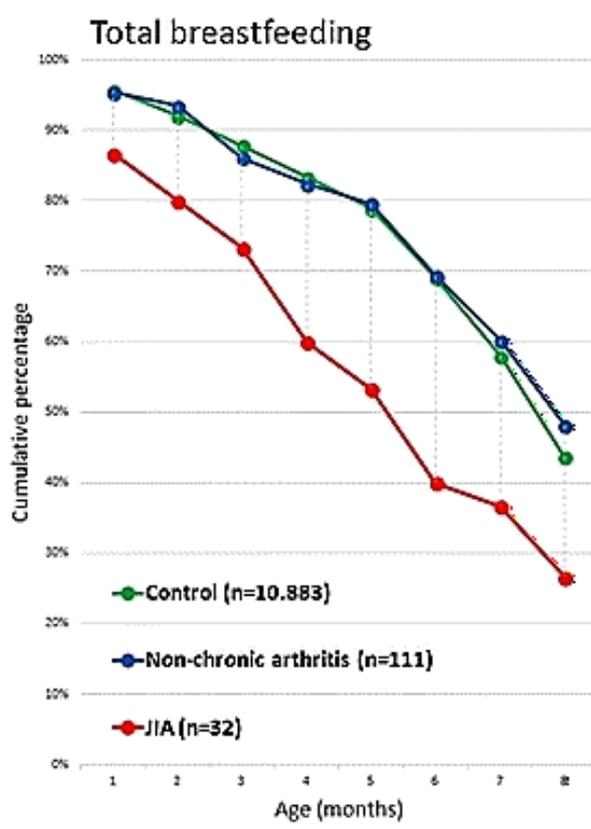
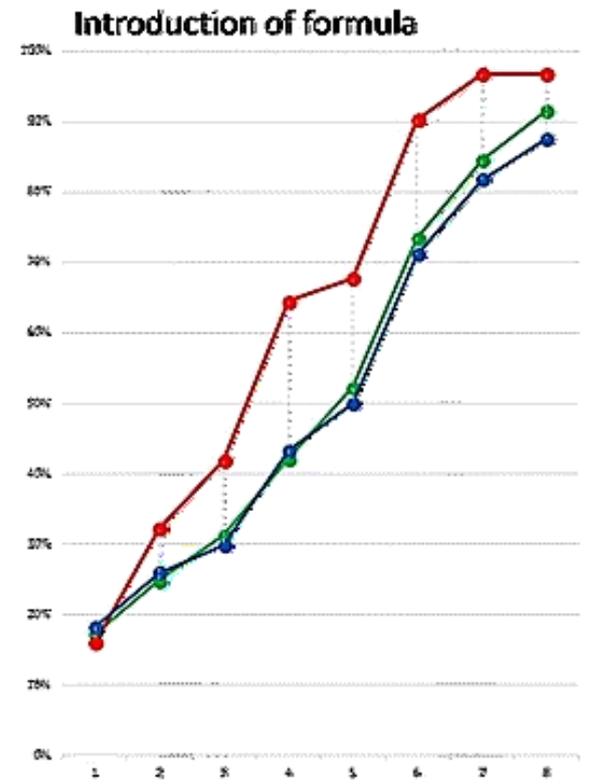
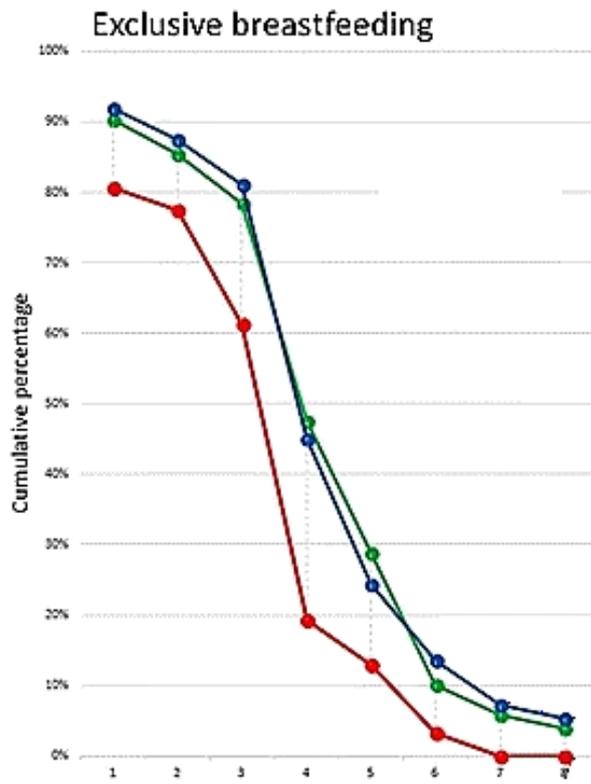
I.II.VII Therapie

Die Wahl der Medikation ist abhängig vom vorliegenden Subtyp der JIA. Während es bei einer Oligoarthritis vorteilhaft sein kann, Steroide in die betroffenen Gelenke zu injizieren, würde man beim Befall vieler Gelenke eher auf eine systemische Therapie zurückgreifen. Exemplarisch ist hier das Methotrexat zu nennen, welches über eine erhöhte Adenosinfreisetzung antiinflammatorisch wirkt und z.B. beim Befall peripherer Gelenke zum Einsatz kommt (Horneff 2009). Eine weitere Therapieoption der JIA ist der Einsatz der Biologika. Diese heterogene Medikamentengruppe antagonisiert körpereigene Entzündungsmediatoren, unter anderem in Form von Rezeptorantagonisten oder Antikörpern gegen Zytokine, Rezeptoren, oder Oberflächenproteine bestimmter Immunzellen.

Während effektive Therapien der soJIA auf das angeborene Immunsystem abzielen (Anti-IL-1, Anti-IL-6), beeinflussen wirksame Therapien der übrigen JIA Formen zum Beispiel durch Anti-TNF α -Wirkung das erworbene Immunsystem (Rossi-Semerano 2012). Jedoch zeigt der gute Therapieerfolg von Anti-IL-6 bei der Behandlung der PA, dass nicht nur bei der soJIA das angeborene Immunsystem eine große Rolle spielt (Brunner 2015).

I.II.VIII Prävention

Bisher ist keine Möglichkeit der Prävention bekannt. Wie bei jeder chronischen Erkrankung wirkt sich eine sogenannte gesunde Lebensweise positiv auf das Wohlbefinden aus, hierzu zählen ausgewogene Vollkost und ausreichend körperliche Betätigung. Es sind keine Faktoren bekannt, welche absolut gemieden werden müssen (Hari 2015). In einer schwedischen Studie konnte zwar gezeigt werden, dass Stillen auch bei der JIA mit einem niedrigeren Erkrankungsrisiko assoziiert ist, für das Einführen der Beikost und Gluten im speziellen konnte jedoch kein solcher Effekt nachgewiesen werden (Kindgren 2017).

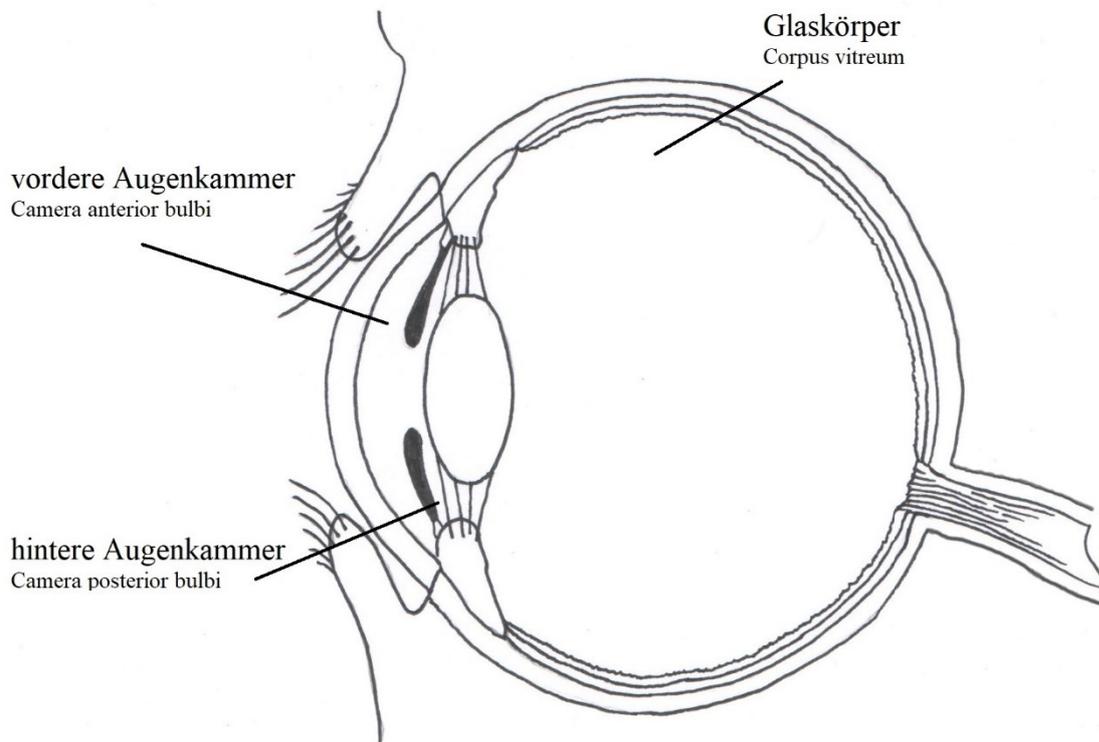


Vergleich von Vollstillen sowie Einführung von Flaschennahrung, Beikost und Gluten zwischen JIA-Patienten, gesunden Kontrollen und Patienten mit Arthritis ohne Vorliegen einer JIA (Kindgren 2017)

I.II.IX Assoziation mit anderen Erkrankungen

Bei Patienten mit JIA wird eine erhöhte Rate an Malignomen beobachtet: Beukelman und Mitarbeiter veröffentlichten hierzu 2008 Daten aus den USA. Die relative Inzidenz von Malignomen bei JIA-Patienten betrug 79,3% auf 100.000 Patientenjahre. Dies wurde unter anderem mit Asthmapatienten verglichen, bei welchen die relative Inzidenz 28,6% auf 100.000 Patientenjahre betrug und Patienten mit ADHS, bei welchen die relative Inzidenz 23,7 % betrug (Beukelman 2012).

Eine gefürchtete Komplikation der JIA ist die Uveitis. Diese tritt je nach Subtyp in 1% der Fälle bei der soJIA bis 25% der Fälle bei der OA auf (Minden 2007). Befallen sind meist die vordere Augenkammer und die Iris, was in 80% der Fälle vom Patienten lange Zeit unbemerkt bleibt. Ein verspäteter Therapiebeginn kann jedoch zu Katarakt, Glaukom, Makulaödem und Visusminderung führen (Horneff 2009). Zusätzlich kann es zu einer Bandkeratopathie sowie der Bildung von Synechien kommen.



Horizontalschnitt durch das menschliche Auge (Schwarz 2017) nach: (Faller 1999)

I.III Assoziation von Zöliakie und JIA

1996 wurden 119 italienische Kinder mit juveniler idiopathischer Arthritis (damals juvenile chronische Arthritis genannt) auf Anti-EMA-Antikörper hin untersucht, welche in 4 Fällen nachweisbar waren. Bei diesen 4 Kindern wurde eine Dünndarmzottenbiopsie durchgeführt, bei 3 Kindern konnte eine Zottenatrophie festgestellt werden, dies entspricht 2,5% des untersuchten Kollektivs (Lepore 1996).

2008 wurde in Italien prospektiv untersucht, wie hoch das Risiko bei JIA-Patienten ist, eine Zöliakie zu entwickeln. 108 Patienten mit neu festgestellter JIA wurden bis zu 13 Jahre lang einmal jährlich auf Anti-EMA- und Anti-tTg-Antikörper hin untersucht. Am Ende der Studie nahmen noch 6 Patienten an der Nachuntersuchung teil. Bei Beginn der Studie lag die Prävalenz der Zöliakie bei 0,9%, am Ende der Studie bei 2,8%. Die kumulative Wahrscheinlichkeit bei vorhandener JIA keine Zöliakie zu entwickeln liegt bei der untersuchten Gruppe bei 96% (Alpigiani 2008).

Eine ägyptische Veröffentlichung legt eine Assoziation der JIA mit der Zöliakie nahe: Im Patientenkollektiv von 60 Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen wurden 42 JIA Patienten auf Anti-tTg-IgA-Antikörper untersucht. Verglichen wurde mit 30 Kindern und Jugendlichen ohne rheumatische Erkrankung. Kein Teilnehmer wies klassische Symptome der Zöliakie auf. Es wurden bei 53,3% der JIA-Patienten und 20% der Kontrollen Anti-tTg-IgA- oder IgG-Antikörper gefunden. Die Patienten mit positivem Antikörpernachweis zeigten einen signifikant niedrigeren BMI und eine signifikant höhere Krankheitsaktivität, belegt durch Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)-Erhöhung, Leukozytose und höhere Krankheitsaktivitätsscores (Gheita 2012).

Die Aussage, dass bei Kindern mit JIA erhöhte Anti-tTg-IgA-Antikörper festgestellt werden, konnte in einer amerikanischen Studie 2012 nicht bestätigt werden. Bei Messungen an 42 Kindern mit JIA zeigte sich im Gesamtkollektiv keine signifikante Abweichung von der Kontrollgruppe mit 10 Kindern ohne Autoimmunerkrankung. Lediglich in der Subgruppenanalyse wurden für Kinder mit EAA signifikant erhöhte Antikörpertiter festgestellt (Stoll 2012).

In einer aktuellen Studie wurden bei 830 JIA-Patienten die Anti-tTg-IgA Titer bestimmt. Diese waren nicht häufiger erhöht als bei der gesunden Vergleichsgruppe (Taneja 2017).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die aktuelle Darstellung der JIA in Bezug auf das Risiko an einer Zöliakie erkrankt zu sein lückenhaft ist. Es gibt keine Untersuchungen zur Prävalenz zöliakietypischer Antikörper bei Kindern mit JIA in Deutschland.

Aus diesem Grund wurde eine prospektive Fall-Kontroll-Studie in Gießen geplant und multizentrisch durchgeführt.

II Fragestellung

Es handelt sich um eine multizentrische Studie unter der Leitung von Prof. Dr. med. Hartwig Lehmann (bei Antragstellung PD Dr. med. Hartwig Lehmann).

Die Studie soll folgende Fragen beantworten:

1. Wie häufig finden sich Zöliakie-spezifische Antikörper bei Kindern mit nicht-systemischer JIA in Deutschland?
2. Haben Kinder mit nicht-systemischer JIA in Deutschland häufiger IgA- und IgG-Antikörper gegen Gliadin, Endomysium, Transglutaminase und deamidiertes Gliadin als alters- und geschlechtsstandardisierte Kontrollen?
3. Reicht eine anamnestische Erhebung von zöliakietypischen Symptome sowie die Messung von Größe und Gewicht, um bei Patienten mit nicht-systemischer JIA das Vorliegen einer Zöliakie zu identifizieren?
4. Kann man ein serologisches Screening bei Patienten mit nicht-systemischer JIA empfehlen?
5. Gibt es bei den an Zöliakie erkrankten Patienten mit nicht-systemischer JIA klinische Hinweise auf das Vorliegen einer Zöliakie?

III Material und Methoden

III.I Ethik-Votum

Am 18.02.2011 wurde der formalisierte Antrag zur Beurteilung eines medizinischen Forschungsvorhabens am Menschen durch die Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen gestellt. Der Antrag wurde am 17.03.2011 unter dem Vorsitz von Prof. Dr. H. Tillmanns geprüft und unter dem Aktenzeichen 51/11 genehmigt.

III.II Patientenkollektiv

III.II.I Selektion

An 7 Zentren wurden von September 2011 bis Dezember 2014 bei insgesamt 521 Kindern und Jugendlichen die Zöliakieserologie bestimmt, definiert nach aktuellen Empfehlungen (Felber 2014).

Eingeschlossen wurden 222 Patienten mit bekannter JIA, welche mindestens zwölf Monate alt waren und das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten. Ihre Erkrankung musste diagnostisch gesichert und nach den ILAR-Kriterien klassifiziert sein. Von den Patienten mussten 3 Teilnehmer aufgrund fehlender Fragebögen ausgeschlossen werden, bei einem Teilnehmer wurde keine Blutprobe eingesandt.

Übrig blieben 218 Patienten (152 Mädchen sowie 66 Jungen) zur Auswertung.

Nicht aufgezählt sind 22 Patienten, welche mit systemischer rheumatischer Erkrankung eingeschrieben wurden, was nicht den Studienvorgaben entsprach.

Als Kontrollgruppe wurden 270 Patienten eingeschlossen, bei welchen eine Blutentnahme unabhängig von der Studie geplant war. Die Altersgruppe wurde identisch zur Patientengruppe gewählt. Ausschlusskriterium für die Teilnahme in der Kontrollgruppe war eine bekannte autoimmunologische Erkrankung. 5 Kontrollen konnten aufgrund fehlender Fragebögen nicht ausgewertet werden, bei 3 Kontrollen wurde keine Blutprobe eingesendet und bei 7 Kontrollen fehlten entscheidende Angaben für die Auswertung. Übrig blieben 255 Kontrollen (148 Mädchen sowie 107 Jungen) zur Auswertung.

Alle Teilnehmer wurden altersentsprechend zusammen mit den Eltern über die Durchführung der Studie, die Ziele und die Risiken der Durchführung aufgeklärt. Bei allen Teilnehmern wurde das schriftliche Einverständnis aller Erziehungsberechtigten zur Teilnahme an der Studie eingeholt. Die Teilnahme war freiwillig und jederzeit widerrufbar. Alle Patienten wurden entsprechend der Vereinbarung bei auffälligen Befunden kontaktiert.

An der Datenerhebung waren acht Kliniken und Kinderarztpraxen beteiligt. Sortiert nach dem verwendeten Behandlungsortschlüssel waren dies:

01 Deutsches Kinderrheumazentrum Garmisch-Partenkirchen

Prof. Dr. Johannes-Peter Haas, Dr. Boris Hügler

Gehfeldstraße 24

83467 Garmisch-Partenkirchen

04 Mittelhessisches Kinderrheumazentrum Standort Gießen

Prof. Dr. Hartwig Lehmann

Feulgenstraße 12

35385 Gießen

hierunter auch

Praxis Florian Ott

Kinder- und Jugendarzt

Wilhelmstr. 41

52349 Düren

05 Nordwestdeutsches Kinderrheumazentrum Sendenhorst

Dr. Gerd Ganser

Westtor 7

48324 Sendenhorst

07 Gemeinschaftspraxis Dr. Bernd Simon und Philipp Schoof

Kinder- und Jugendärzte

Cosimastrasse 133

81925 München

08 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Asklepios Klinik Weißenfels

Dr. Daniel Windschall

Naumburger-Strasse 76

06667 Weißenfels

09 Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie, HELIOS Klinikum Berlin

Dipl. med. Ralf Trauzeddel

Schwanebecker Chaussee 50

13125 Berlin

10 Kinderrheumatologische Ambulanz, Kinderkrankenhaus St. Marien

Dr. Rainer Berendes

Grillparzerstr. 9

84036 Landshut

III.II.II Anonymisierung

Allen Teilnehmern wurden Identifikationsnummern entsprechend des Behandlungsortes zugeteilt. Der Behandlungsort wurde durch die ersten beiden Ziffern angegeben, die folgenden drei Ziffern wurden chronologisch nummeriert. Nur der untersuchende Studienarzt konnte die Identifikationsnummer seiner Patienten den Klarnamen zuordnen, jedoch konnte stets das einsendende Zentrum identifiziert und bei etwaigen Auffälligkeiten in der Untersuchung informiert werden.

III.III Datenerhebung

III.III.I Fragebogen

Bei der Probensammlung wurden folgende Patientenmerkmale gesammelt:

Geschlecht

Geburtsdatum

Datum der Blutabnahme

Körpergröße

Gewicht

Zöliakie bekannt?

anamnestisch Bauchschmerzen innerhalb von 4 Wochen vor Untersuchung?

anamnestisch Wachstumsknick?

anamnestisch Gewichtsabnahme?

aktuelle Medikation

bei der Kontrollgruppe zusätzlich:

Diagnose

bei der Patientengruppe zusätzlich:

Diagnose (nach ILAR)

ANA nachgewiesen? Titer?

Der Fragebogen ist im Anhang aufgeführt.

III.III.II Labor

Alle anonymisierten Blutproben wurden vom Einsender zentrifugiert und die Seren an die Studienzentrale versandt.

Diese wurden bei -80°C eingefroren und gelagert. Insgesamt viermalig erfolgte der gekühlte Transport zum Labor zwecks Analyse. So konnte sichergestellt werden, dass keine Unterschiede durch die unterschiedliche Probenbehandlung entstanden.

Die Analyse wurde durchgeführt von:

Prof. Dr. Thomas Mothes

Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik Universitätsklinikum Leipzig

Liebigstraße 27

04103 Leipzig

Neben der Konzentration des IgA zur Detektion eines IgA-Mangels wurden

- Anti-Transglutaminase (Anti-tTg) -IgA und -IgG-Antikörper
- Anti-EMA-IgA und -IgG-Antikörper
- IgA und IgG gegen deamidiertes Gliadin (dGli) sowie
- IgA und IgG gegen Gliadin gemessen.

Zur Bestimmung der Antikörperkonzentration wurden Test-Kits von EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostik, Lübeck gemäß der Herstellerinformation unter Standardlaborbedingungen verwendet. Hierbei wurden die dem Test-Kit entsprechenden Grenzwerte für die Auswertung berücksichtigt (s. Anhang). Die Einteilung der Ergebnisse in „auffällig“ und „unauffällig“ erfolgte nach den aktuellen Kriterien der ESPGHAN (Husby 2012) wie in der Einführung beschrieben.

Nicht beabsichtigt war eine Prävalenzstudie einer tatsächlich vorliegenden Zöliakie, hierzu lag auch kein Ethikvotum vor.

III.IV Hilfsmittel

Als Textverarbeitung wurde Word für Office 365 von Microsoft verwendet. Die Sortierungen sowie einfache mathematische Auswertungen der Daten erfolgten unter Excel für Office 365 von Microsoft, hierunter erfolgte auch die Erstellung von Formeln, Diagrammen und Tabellen.

Die Datenbank, in welcher alle Daten der verschiedenen Zentren anonym zusammengeführt wurden, wurde unter Access 2010 von Microsoft erstellt und unter Access für Office 365 von Microsoft bearbeitet.

Die verwendeten Zitate wurden mit Endnote X8 von Clarivate Analytics organisiert.

Eine Vorabanalyse der Daten erfolgte mittels SPSS 22 Professional Edition der Justus-Liebig-Universität Gießen unter Mitwirken von Herrn PD Dr. med. Jan De Laffolie. Der exakte Fischer Test sowie die odds-Ratio wurde unter Zuhilfenahme der Software R Studio 0.99.902 mit Algorithmen der Programmiersprache R errechnet.

Für den χ^2 Test wurde eine einfache Vierfeldertafel erstellt. Die Prüfung erfolgte unter Zuhilfenahme der Homepage des Swiss Virtual Campus (Schwarz 2010).

Für den t-Test wurde der confidence interval calculator verwendet (Herbert 2013).

Die grafische Aufarbeitung der Daten erfolgte mit der Software Prism 8 von GraphPad.

Die Perzentilen und Standardabweichungen von Größe, Gewicht und Bodymass-Index (BMI) entsprechen der aktuellen Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA), nach einem Artikel in der Monatsschrift Kinderheilkunde (Kromeyer-Hauschild 2001). Die Berechnung erfolgte unter Zuhilfenahme der Homepage Ped(z) von Dr. med. Daniel Gräfe aus Leipzig (Graefe 2008) sowie der Homepage der AGA (Wiegand 2011).

Die Normwerte der serologischen Parameter wurden aus dem online-Laborlexikon von Dr. Olav Hagemann übernommen (Hagemann 1999).

Die abgebildeten Grafiken wurden – soweit nicht anders dargestellt – durch Bernd Schwarz erstellt und mit Ulead PhotoImpact 8 und Microsoft Paint Windows 10 nachbearbeitet. Falls Vorlagen genutzt wurden sind die entsprechenden Quellen gekennzeichnet.

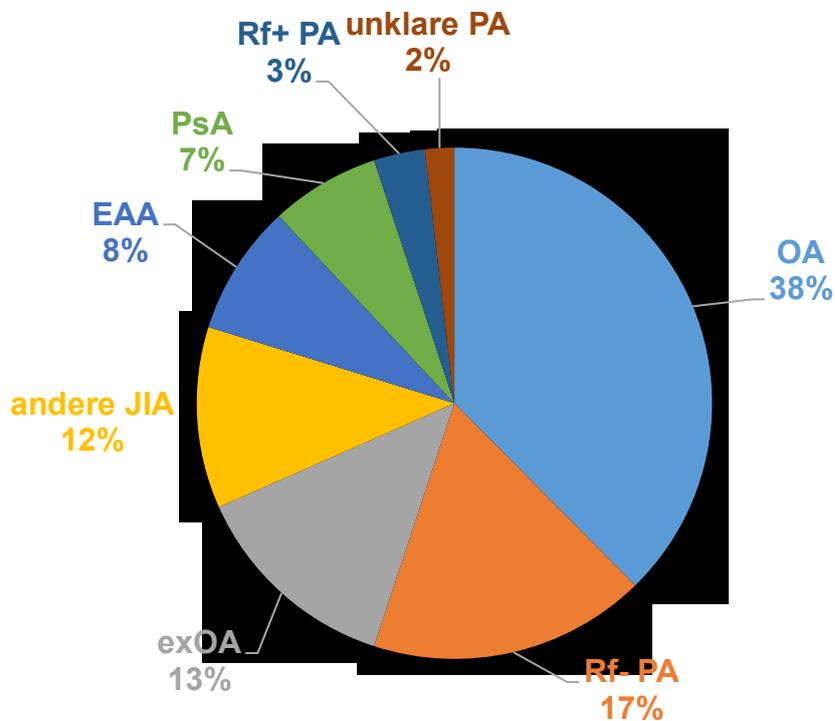
IV Ergebnisse

IV.I Häufigkeitsverteilungen

Es wurden Proben von insgesamt 473 Kindern und Jugendlichen ausgewertet.

IV.I.I Patientengruppe

Es wurden 218 Kinder und Jugendliche mit JIA im Alter von 2 Jahre 3 Monate bis 17 Jahre 11 Monate untersucht. In den JIA-Subgruppen betrug die Anzahl: OA:82, exOA:29, Rf- PA:38, Rf+ PA:7, unklare PA:4, PsA:15, EAA:18, unklare JIA:25.



Verteilung der Subgruppen im untersuchten Patientenkollektiv

In der **Patientengruppe** befanden sich 152 Mädchen sowie 66 Jungen. Der Mittelwert des Alters lag bei 10 Jahren 7 Monaten, der Altersmedian lag bei 11 Jahren 1 Monaten, das geometrische Mittel des Alters bei 9 Jahren 2 Monaten.

Der Mittelwert der Körpergröße lag bei 140,5 cm, der Größenmedian lag bei 145,0 cm, das geometrische Mittel der Größe bei 138,1 cm.

Der Mittelwert des Gewichts lag bei 40,5 kg, der Gewichtsmedian bei 38,4 kg, das geometrische Mittel des Gewichts bei 35,2 kg.

IV.I.II Kontrollgruppe

Als **Kontrollgruppe** wurden 255 Kinder im Alter von 1 Jahr 3 Monate bis 17 Jahre 11 Monate untersucht. In dieser Gruppe befanden sich 148 Mädchen und 107 Jungen. Der Mittelwert des Alters lag bei 10 Jahre 4 Monate, der Altersmedian lag bei 11 Jahren 2 Monaten, das geometrische Mittel des Alters bei 9 Jahren 1 Monaten.

Der Mittelwert der Größe lag bei 140,6 cm der Größenmedian bei 146,0 cm, das geometrische Mittel der Größe bei 138,0 cm.

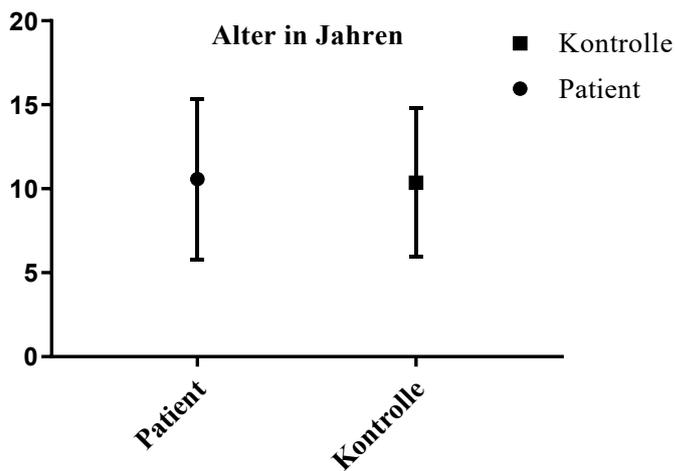
Der Mittelwert des Gewichtes lag bei 39,9 kg, der Gewichtsmedian bei 38,0 kg, das geometrische Mittel des Gewichts bei 34,6 kg.

IV.I.IV Vergleich des Alters zwischen den Hauptgruppen

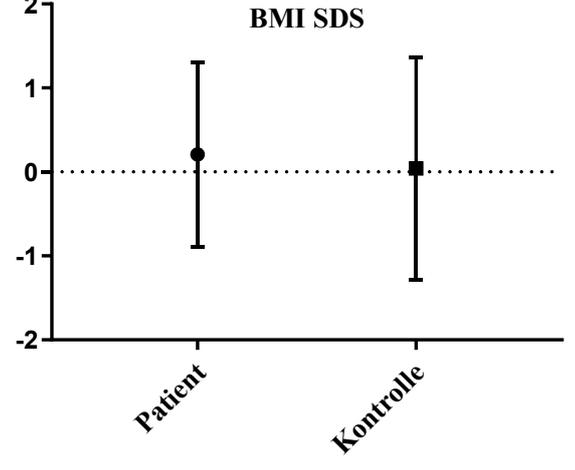
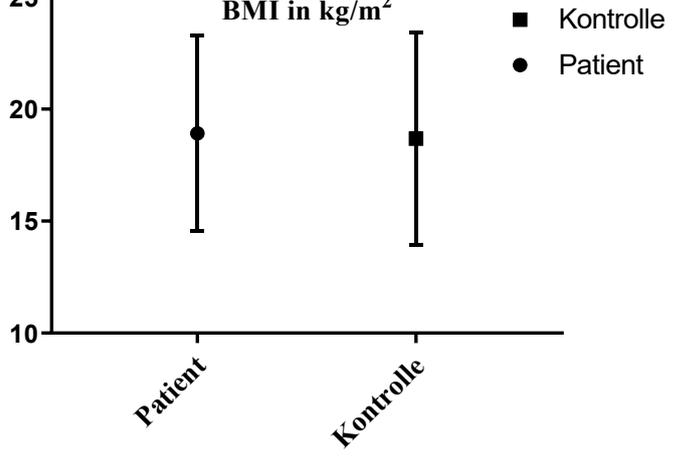
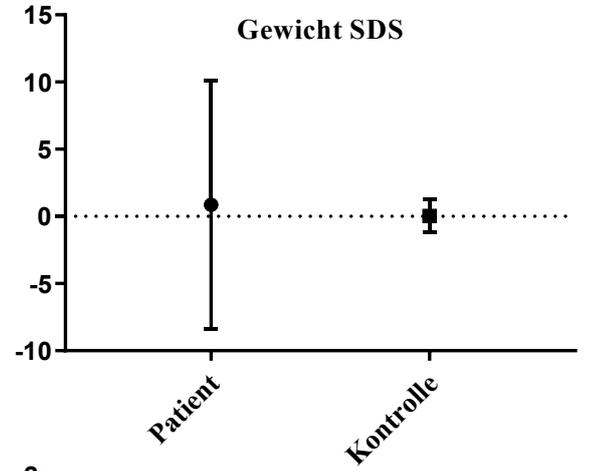
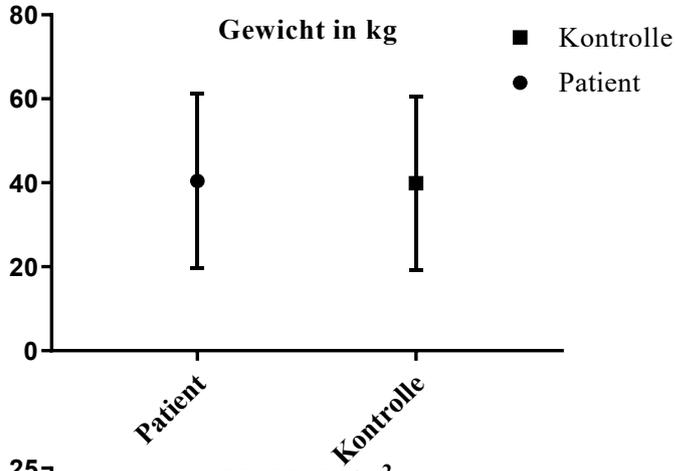
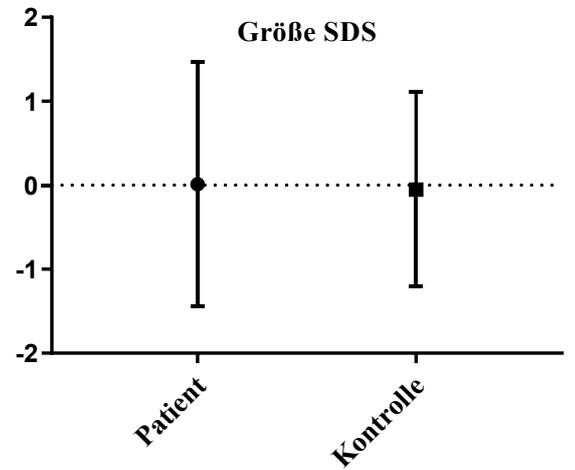
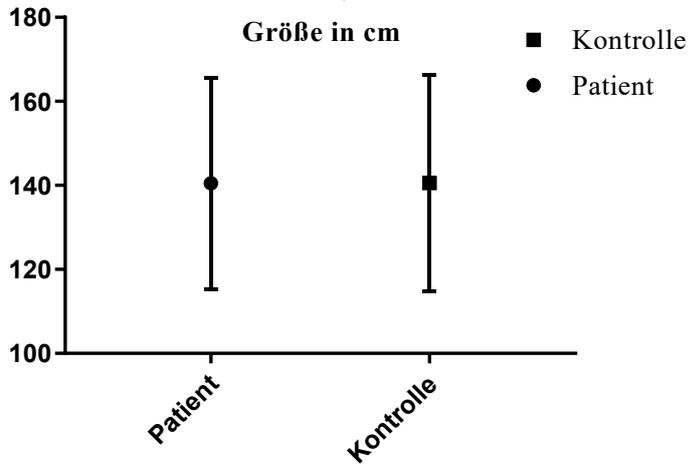
Alter	gesund	JIA
0-5 Jahre	58 (23%)	46 (21%)
6-9 Jahre	56 (22%)	51 (23%)
10-13 Jahre	88 (34%)	59 (27%)
14-17 Jahre	53 (21%)	62 (28%)
Summe	255	218

IV.I.IV Vergleich von Größe/Gewicht zwischen den Hauptgruppen

Bei der Zöliakie zeigt oftmals sich eine klassische Gedeihstörung. Daher wurde analysiert, ob die Gruppen bezüglich Größe und Gewicht vergleichbar sind. Die untersuchten Gruppen sind bezüglich des Alters vergleichbar und zeigen keinen signifikanten Unterschied bezüglich Größe und Gewicht inclusive deren Standardabweichungen (SDS) und BMI:



Mittelwerte von Alter, Größe, Gewicht und BMI incl. deren Standardabweichung in den untersuchten Gruppen



IV.I.V Auffällige Proben

Insgesamt kam es bei 14 von 473 Untersuchungen zu einem auffälligen Ergebnis.

7 Kinder und Jugendliche aus der Patientengruppe zeigten auffällige Screeningbefunde (3,2%) sowie 7 Kinder und Jugendliche aus der Kontrollgruppe (2,7%).

Von den 5 Kontrollen, welche aufgrund des Appendizitisverdachts behandelt wurden, zeigten 2 eine auffällige Serologie.

a) Patienten mit gesicherter Zöliakie nach ESPGHAN:

Patientin 08058:

12 Jahre 8 Monate altes Mädchen, welches aufgrund einer Oligoarthritis behandelt und in die Studie aufgenommen wurde. Es sind keine ANA-Antikörper nachweisbar.

Anamnestisch wurden **Bauchschmerzen** angegeben.

Es wird **keine Dauermedikation** eingenommen.

Größe: 158 cm (P52, SDS 0.06), Gewicht: 38,9 kg (P16, SDS -0.97),

BMI 15,58 kg/m² (SDS -1.43)

Serologie (gesicherte Zöliakie):

	Ges	Anti-tTg	Anti-dGli	Anti-Glia	Anti-EMA
IgA	0,48g/l (≤0,58)	240,73 (20)	77,55 (25)	9,10 (25/50)	1:320 (1:10)
IgG		0,10 (1)	23,32 (25RE)	49,14 (25/50)	0 (1:10)

HLA-DQ2 konnte nachgewiesen werden.

b) Kontrollen mit gesicherter Zöliakie oder hochgradigem Verdacht nach ESPGHAN:

Kontrolle 04043

7 Jahre 7 Monate alter Junge, welcher aufgrund einer Lobärpneumonie stationär behandelt wurde.

Anamnestisch wurden **Bauchschmerzen** angegeben.

Größe: 128 cm (P55, SDS 0.29), Gewicht: 22,0 kg (P14, SDS -0.93),

BMI 13,43 kg/m² (SDS -1.74)

Serologie (gesicherte Zöliakie):

	Ges	Anti-tTg	Anti-dGli	Anti-Glia	Anti-EMA
IgA	1,60 g/l	260,58 (20)	80,44 (25)	9,42 (25/50)	1:1000 (1:10)
IgG		0,74 (1)	159,54 (25RE)	68,83 (25/50)	1:32 (1:10)

Die Bestimmung von HLA-DQ2 und DQ8 wurde durch die Familie nicht gestattet.

Kontrolle 04185

15 Jahre 8 Monate altes Mädchen, welche aufgrund einer zyklischen Neutropenie behandelt wurde.

Größe: 167 cm (P57, SDS 0,18), Gewicht: 50,7 kg (P21, SDS -0,78),

BMI 18,18 kg/m² (SDS -0.96)

Serologie (hochgradiger Verdacht auf eine Zöliakie, Biopsie dringend empfohlen):

	ges	Anti-tTg	Anti-dGli	Anti-Glia	Anti-EMA
IgA	6,80 g/l	470,22 (20)	66,36 (25)	45,42 (25/50)	1:3200 (1:10)
IgG		1,09 (1)	6,15 (25RE)	74,38 (25/50)	1:100 (1:10)

Sowohl **HLA-DQ2** als **auch HLA-DQ8** konnten nachgewiesen werden.

Kontrolle 04337

13 Jahre 0 Monate altes Mädchen. Die Blutentnahme erfolgte im Rahmen einer Routinekontrolle bei der Vorsorge J1.

Größe: 158 cm (P43, SDS -0,18), Gewicht: 56,0 kg (P78, SDS 0,78),

BMI 22,43 kg/m² (SDS 1.07)

Serologie (hochgradiger Verdacht auf eine Zöliakie):

	ges	Anti-tTg	Anti-dGli	Anti-Glia	Anti-EMA
IgA	1,38 g/l	438,96 (20)	118,87 (25)	121,98 (25/50)	1:10000 (1:10)
IgG		2,66 (1)	102,69 (25RE)	187,53 (25/50)	1:1000 (1:10)

Bei auffälliger Serologie wurde eine Biopsie durchgeführt, welche die Diagnose **Zöliakie** bestätigte.

c) Patienten mit auffälligem Screening:

Patientin 01004

8 Jahre 5 Monate altes Mädchen, bei Erhebung unklare Arthritis.

Die **Dauermedikation** mit MTX wurde 2 Monate vor Aufnahme in die Studien **beendet**.

ANA-Antikörper sind nachweisbar.

Größe: 127 cm (P21, SDS -0,72), Gewicht: 26 kg (P31, SDS -0,42),

BMI 16,12 kg/m² (SDS -0.03)

Serologie:

	ges	Anti-tTg	Anti-dGli	Anti-Glia	Anti-EMA
IgA	2,08 g/l	2,29 (20)	3,49 (25)	60,95 (25/50)	0 (1:10)
IgG		0,06 (1)	84,61 (25RE)	37,57 (25/50)	0 (1:10)

Es liegen keine Daten zum Follow-Up vor.

Patient 01015

9 Jahre 11 Monate alter Junge mit rheumafaktornegativer Polyarthritis.

ANA-Antikörper sind nachweisbar.

Als Dauermedikation werden **NSAID** eingenommen.

Größe: 128 cm (P2, SDS -0,06), Gewicht: 23,6 kg (P1, SDS -0,68),

BMI 14,4 kg/m² (SDS -0.98)

Serologie:

	ges	Anti-tTg	Anti-dGli	Anti-Glia	Anti-EMA
IgA	1,85 g/l	1,36 (20)	10,62 (25)	93,25 (25/50)	0 (1:10)
IgG		0,08 (1)	71,24 (25RE)	239,47 (25/50)	0 (1:10)

Es liegen keine Daten zum Follow-Up vor.

Patientin 01018

10 Jahre 5 Monate altes Mädchen mit ANA-positiver extended Oligoarthritis.

Als Dauermedikation werden **MTX und Ibuprofen** eingenommen.

Größe: 158 cm (P98, SDS 1.16), Gewicht: 38,9 kg (P68, SDS -0,06),

BMI 15,58 kg/m² (SDS -0.98)

Serologie:

	ges	Anti-tTg	Anti-dGli	Anti-Glia	Anti-EMA
IgA	0,55 g/l	79,16 (20)	1,07 (25)	10,00 (25/50)	1:10 (1:10)
IgG		0,46 (1)	3,18 (25RE)	61,81 (25/50)	0 (1:10)

Es liegen keine Daten zum Follow-Up vor.

Patient 05007

5 Jahre 0 Monate alter Junge mit Polyarthritis, es liegen keine Daten bezüglich der Testung auf Rheumafaktor bei ihm vor.

Als Dauermedikation wird **Ibuprofen** eingenommen.

ANA-Antikörper sind nachweisbar. Anamnestisch wurden **Bauchschmerzen** angegeben.

Größe: 117 cm (P86, SDS 1.11), Gewicht: 22,0 kg (P82, SDS 0.93),

BMI 16,07 kg/m² (SDS 0.44)

Serologie:

	ges	Anti-tTg	Anti-dGli	Anti-Glia	Anti-EMA
IgA	0,98 g/l	0,64 (20)	76,83 (25)	97,77 (25/50)	0 (1:10)
IgG		0,05 (1)	217,54 (25RE)	145,59 (25/50)	0 (1:10)

Es liegen keine Daten zum Follow-Up vor.

Patient 05016

10 Jahre 11 Monate alter Junge mit Polyarthritis, es liegen keine Daten bezüglich der Testung auf Rheumafaktor bei ihm vor.

Eine **Dauermedikation** wurde bei Aufnahme in die Studie **nicht eingenommen**.

Größe: 141 cm (P25, SDS -0.55), Gewicht: 37,1 kg (P51, SDS 0.12),

BMI 18,66 kg/m² (SDS 0.54)

Serologie:

	ges	Anti-tTg	Anti-dGli	Anti-Glia	Anti-EMA
IgA	2,17 g/l	1,26 (20)	97,17 (25)	106,67 (25/50)	0 (1:10)
IgG		0,06 (1)	12,05 (25RE)	22,58 (25/50)	0 (1:10)

Es liegen keine Daten zum Follow-Up vor.

Patient 05022

13 Jahre 0 Monate alter Junge mit Oligoarthritis.

Als Dauermedikation wird **Ibuprofen** eingenommen.

Größe: 161 cm (P58, SDS 0.22), Gewicht: 49 kg (P56, SDS 0.17),

BMI 18,9 kg/m² (SDS 0.11)

Serologie:

	ges	Anti-tTg	Anti-dGli	Anti-Glia	Anti-EMA
IgA	0,55 g/l (≤0,58)	47,06 (20)	17,99 (25)	7,70 (25/50)	0 (1:10)
IgG		0,26 (1)	39,08 (25RE)	12,51 (25/50)	0 (1:10)

Bei negativem HLA-DQ2 und HLA-DQ8 Trägerstatus wurde eine **Zöliakie sehr sicher ausgeschlossen**.

d) Kontrollen mit auffälligem Screening:

Kontrolle 04140

6 Jahre 10 Monate altes Mädchen, welches aufgrund einer Appendizitis stationär behandelt wurde. Anamnestisch werden **Bauchschmerzen** angegeben.

Größe: 120 cm (P30, SDS -0.36), Gewicht: 24,5 kg (P62, SDS 0.4),

BMI 17,01 kg/m² (SDS 0.76)

Serologie:

	ges	Anti-tTg	Anti-dGli	Anti-Glia	Anti-EMA
IgA	1,10 g/l	1,81 (20)	117,24 (25)	54,82 (25/50)	0 (1:10)
IgG		0,04 (1)	4,62 (25RE)	44,11 (25/50)	0 (1:10)

Es liegen keine Daten zum Follow-Up vor.

Kontrolle 04148

8 Jahre 2 Monate alter Junge, welcher aufgrund eines Virusinfektes behandelt und in die Studie aufgenommen wurde.

Größe: 136 cm (P81, SDS 0.97), Gewicht: 23,5 kg (P14, SDS -1.01),

BMI 12,71 kg/m² (SDS -2.54)

Serologie:

	ges	Anti-tTg	Anti-dGli	Anti-Glia	Anti-EMA
IgA	2,10 g/l	27,31 (20)	1,96 (25)	17,80 (25/50)	1:32 (1:10)
IgG		0,05 (1)	1,36 (25RE)	26,51 (25/50)	0 (1:10)

HLA-DQ8 konnte nachgewiesen werden, es liegen keine weiteren Daten zum Follow-Up vor.

Kontrolle 04189

14 Jahre 2 Monate altes Mädchen, welche aufgrund einer perforierten Appendizitis stationär behandelt und in die Studie aufgenommen wurde.

Anamnestisch werden **Bauchschmerzen** angegeben.

Größe: 162 cm (P42, SDS -0.21), Gewicht: 83,0 kg (P99, SDS 2.34),

BMI 31,63 kg/m² (SDS 2.56)

Serologie:

	ges	Anti-tTg	Anti-dGli	Anti-Glia	Anti-EMA
IgA	0,70 g/l	23,97 (20)	7,64 (25)	30,98 (25/50)	0 (1:10)
IgG		0,06 (1)	1,07 (25RE)	10,64 (25/50)	0 (1:10)

Es liegen keine weiteren Daten zum Follow-Up vor.

Kontrolle 10021

9 Jahre 9 Monate alter Junge, welcher im Rahmen einer Routinekontrolle bei Aufmerksamkeitsstörung in die Studie aufgenommen wurde.

Größe: 139 cm (P41, SDS -0.11), Gewicht: 34,0 kg (P56, SDS 0.25),

BMI 17,6 kg/m² (SDS 0.4)

Serologie:

	ges	Anti-tTg	Anti-dGli	Anti-Glia	Anti-EMA
IgA	2,23 g/l	5,75 (20)	63,90 (25)	14,80 (25/50)	0 (1:10)
IgG		0,05 (1)	7,74 (25RE)	48,43 (25/50)	0 (1:10)

Es liegen keine Daten zum Follow-Up vor.

Nach der Auswertung wurde Kontakt zu den behandelnden Zentren aufgenommen. Die Zöliakie wurde nach ESPGHAN-Kriterien bei 3 Teilnehmern durch Klinik und serologische Befunde gesichert: 1 Patient und 2 Kontrollen (1x Lobärpneumonie, 1x Routine-Blutentnahme im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung). Bei einer weiteren Kontrolle (zyklische Neutropenie) besteht der hochgradige Verdacht auf eine Zöliakie. Bei weiteren 10 Patienten wurden entsprechend der aktuellen Leitlinie Nachuntersuchungen empfohlen: 6 Patienten und 4 Kontrollen (2x Appendizitis, 1x Virusinfekt, 1x Aufmerksamkeitsstörung).

Bauchschmerzen innerhalb der letzten 4 Wochen vor Testung wurden bei 3 auffällig getesteten Patienten und 2 auffällig getesteten Kontrollen angegeben.

Ein relativer IgA-Mangel findet sich bei einer Patientin mit durch Klinik und Serologie gesicherter Zöliakie sowie bei einem Patienten, bei welchem die Zöliakie sehr sicher ausgeschlossen werden konnte.

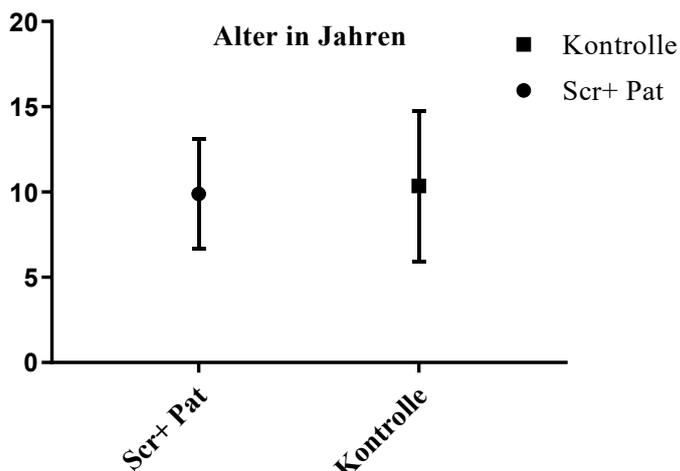
Bei 9 Patienten wurden wegen mangelnder Beschwerden bislang keine Nachuntersuchungen durchgeführt, bei einem Patienten konnte aufgrund negativen HLA-DQ2 und DQ8 Trägerstatus die Zöliakie in der Nachuntersuchung ausgeschlossen werden.

IV.II statistische Auswertung

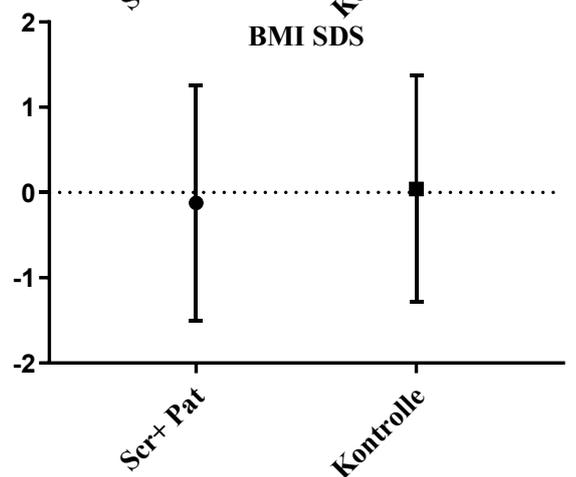
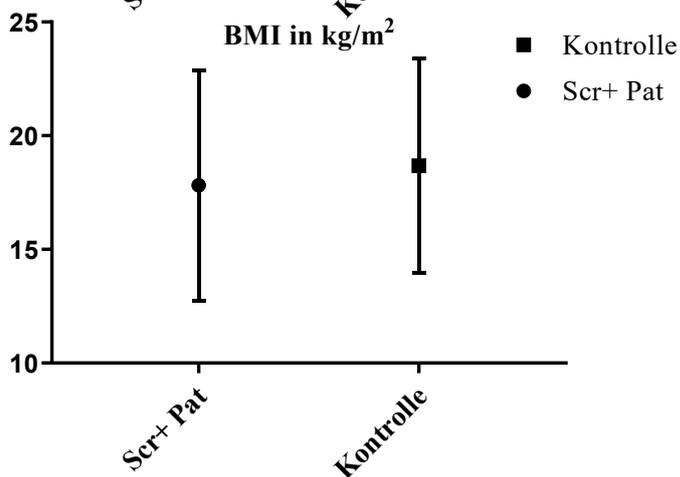
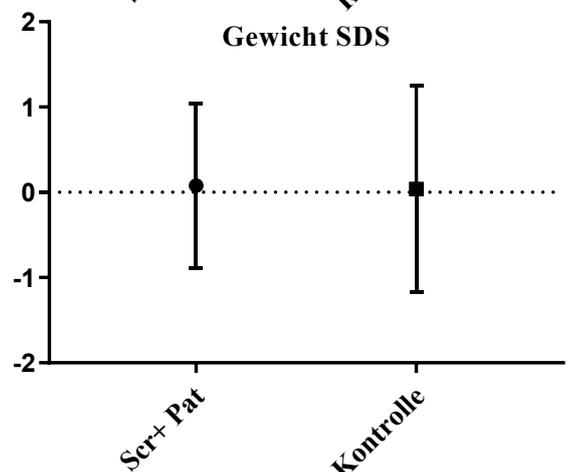
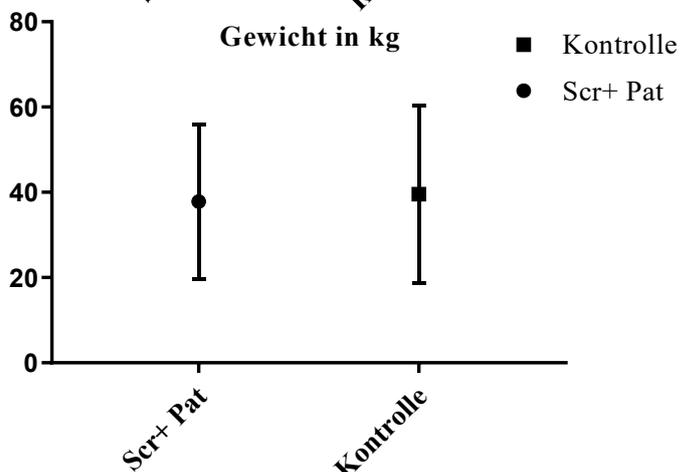
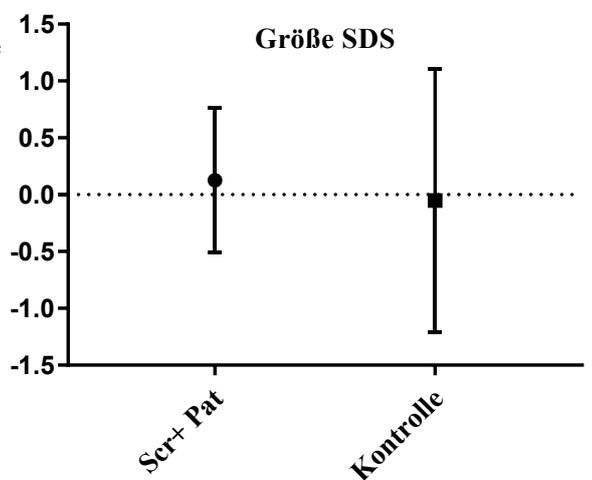
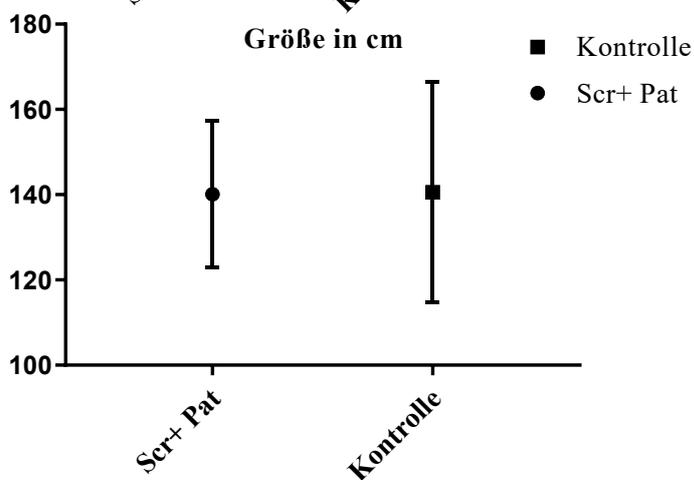
IV.II.I Vergleich zwischen Größe/Gewicht und Screeningergebnis

Vergleicht man Alter, Größe, Gewicht und BMI derjenigen JIA-Patienten mit auffälligem Screeningergebnis mit den unauffälligen Kontrollen, so sind diese nicht signifikant unterschiedlich, ebenso zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den entsprechenden Standardabweichungen.

Das Vorliegen einer Gedeihstörung hat keine gute Vorhersagekraft bezüglich eines auffälligen Screeningergebnisses.



Mittelwerte von Alter, Größe, Gewicht und BMI incl. deren Standardabweichung von Patienten mit auffälligem Screeningergebnis (Scr+ Pat) mit der Kontrollgruppe



IV.II.II JIA Subtypenanalyse der auffälligen Tests

Mit und ohne Berücksichtigung der Prävalenz von dGli-Antikörpern konnte im untersuchten Kollektiv kein Unterschied zwischen der Patientengruppe mit JIA und der Kontrollgruppe festgestellt werden. Die Subgruppenanalyse nach JIA-Typ erbrachte keine signifikanten Auffälligkeiten sowohl in der Einzelanalyse als auch bei Zusammenfassung der JIA ohne soJIA. Ein positiver ANA-Nachweis konnte nicht mit einem erhöhten Risiko für ein auffälliges Screeningergebnis korreliert werden.

In der Subgruppe der JIA-Patienten mit unklarer Polyarthrits erhält man rechnerisch auffällige Werte bei der Berechnung des χ^2 , jedoch ist aufgrund der geringen Feldgröße (4 Patienten in der Gruppe) eine Beurteilung nicht sinnvoll.

JIA Subtypenanalyse der auffälligen Tests inklusive dGli-Antikörpern

	Patient	Kontrolle	χ^2	P (0,05)	RR	95% KI
Gesamt	7 (218)	7 (255)	0,089	3,841	1,17	0,42 – 3,28
OA (82)	2		0,022	3,841	0,89	0,19 - 4,19
exOA (29)	1		0,047	3,841	1,26	0,16 – 9,85
Rf- PA (38)	1		0,002	3,841	0,96	0,12 - 7,58
Rf+ PA (7)	0					
Unklare PA (4)	2		26,2	3,841	18,2	5,37 – 61,8
PsA (15)	0					
EAA (18)	0					
Unklare JIA (25)	1		0,129	3,841	1,46	0,19 - 11,37
ANA pos (137)	4		0,010	3,841	1,06	0,32 – 3,57

JIA Subtypenanalyse der auffälligen Tests ohne dGli-Antikörper

	Patient	Kontrolle	χ^2	P (0,05)	RR	95% KI
Gesamt	3 (218)	5 (255)	0,242	3,841	0,88	0,20 – 3,88
OA (82)	2		0,070	3,841	1,55	0,29 – 8,33
exOA (29)	1		0,279	3,841	2,20	0,25 – 19,0
Rf- PA (38)	0					
Rf+ PA (7)	0					
Unklare PA (4)	0					
PsA (15)	0					
EAA (18)	0					
Unklare JIA (25)	0					
ANA pos (137)	1		0,896	3,841	0,47	0,05 - 4,12

IV.II.III Verteilung von Krankheitsmerkmalen

Bauchschmerzen wurden sowohl im JIA-Kollektiv als auch in der Kontrollgruppe häufig angegeben.

So nannten 88 JIA-Patienten Bauchschmerzen als Symptom, darunter zwei mit auffälligen Antikörperbefunden, 55 Patienten klagten über Übelkeit. Der prozentuale Anteil für JIA-Patienten mit Bauchschmerzen beträgt somit 40%, mit Übelkeit 25%.

In der Kontrollgruppe gaben 61 Kinder Bauchschmerzen an, bei 3 von ihnen wurden zöliakietyrische Antikörper nachgewiesen. Übelkeit gaben 38 Kontrollen als Symptom an. Prozentual haben also 24% der Kinder in der Kontrollgruppe anamnestisch Bauchschmerzen, 15% leiden eigenen Angaben zu Folge an Übelkeit.

Die JIA-Patienten weisen signifikant häufiger die Symptome Bauchschmerzen und Übelkeit auf, dies hat jedoch keinen Einfluss auf die Symptomfrequenz bei auffälligem Screeningergebnis. Hier unterscheiden sich beide Gruppen nicht signifikant.

Verteilung von Krankheitsmerkmalen

	Patient	Kontrolle	χ^2	P (0,05)	RR	95% KI
Gesamt	218	255				
Bauchschmerzen	88	61	14,730	3,841	1,69	1,29 – 2,21
Bauchschmerzen bei auffälligem Screening	2	3	0,075	3,841	0,78	0,13 – 4,62
Obstipation	17	12	1,953	3,841	1,66	0,81 – 3,39
Durchfall	13	13	0,169	3,841	1,13	0,54 – 2,39
Übelkeit	55	38	7,395	3,841	1,69	1,17 – 2,46
Wachstumsknick	2	4	0,398	3,841	0,58	0,11 – 3,16
Gewichtsabnahme	4	12	2,964	3,841	0,40	0,13 – 1,19

IV.II.IV Vergleich der Inzidenz von IgA-Mangel zwischen den Kollektiven

Ein IgA-Mangel wurde bei 4 Patienten (1,8%) und bei 3 Kontrollen (1,2%) festgestellt (1x Commotio, 1x reaktive Lymphadenopathie, 1x RSV-Infektion).

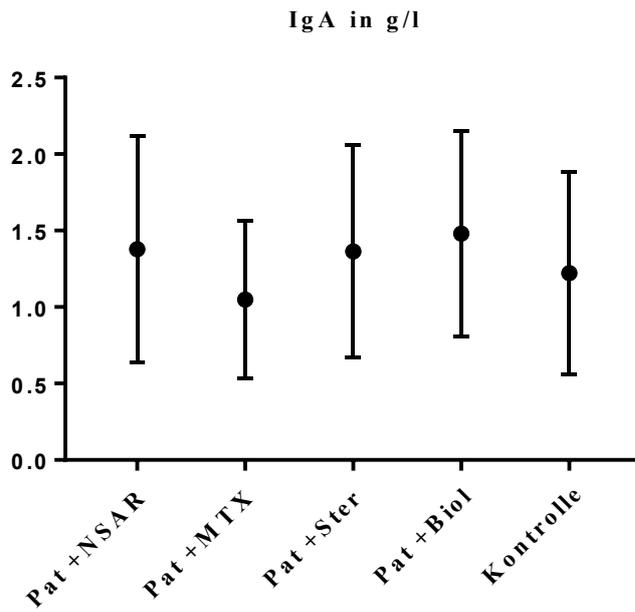
Ein entsprechend dem altersabhängigen Normwert niedriger IgA-Titer wurde bei weiteren 13 Patienten (5,8%) und 10 weiteren Kontrollen (3,9%) festgestellt. Bezüglich absolutem und relativem IgA-Mangel zeigen beide Gruppen keinen signifikanten Unterschied.

	Patient	Kontrolle	χ^2	P (0,05)	RR	95% KI
Gesamt	218	255				
IgA-Mangel	4	3	0,34929	3,841	1,56	0,35 – 6,89
Relativer IgA-Mangel	13	10	1,059	3,841	1,52	0,68 – 3,39

Zwei Patienten mit auffälligem Screening zeigten einen IgA-Mangel. Bei einem Patienten (5022) konnte bei negativem HLA-DQ2 und DQ8 Trägerstatus eine Zöliakie sehr sicher ausgeschlossen werden. Bei einer Patientin (8058) mit IgA-Mangel kann nach ESPGHAN in Ausnahmeregelung auch ohne Biopsie die Diagnose Zöliakie gestellt werden. Insgesamt war der IgA-Mangel bei den JIA-Patienten nicht signifikant häufiger als bei den Kontrollen.

IV.II.V Vergleich der IgA-Antikörpertiter in Abhängigkeit von eingenommenen Medikamenten

Die IgA-Antikörpertiter bei denjenigen JIA-Subgruppen, welche als Dauertherapie NSAR, MTX, Steroide oder Biologica einnahmen unterscheiden sich nicht von den IgA-Antikörpertitern der Kontrollgruppe.



V Diskussion

V.I Antikörperprävalenz bei JIA und im gesunden Kollektiv

Zur Frage nach der Prävalenz einer gegebenenfalls auch asymptomatischen Zöliakie bei JIA gibt es unterschiedliche Aussagen. Die vorliegende Studie erhebt Daten zu Zöliakie-spezifischen Antikörpern bei Kindern mit nicht-systemischer JIA in Deutschland sowie in einer alters- und geschlechtsentsprechenden Kontrollgruppe. Entsprechend der serologischen Diagnosekriterien der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) und der europäischen Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN) wurden IgA-Antikörper gegen Transglutaminase 2 sowie IgA- und IgG-Antikörper gegen Endomysiumantigen bestimmt. Da diese Kriterien nur für Patienten mit normalen IgA-Spiegeln gelten, wurde die Analyse um IgA- und IgG-Antikörper gegen Gliadin, IgA- und IgG-Antikörper gegen deaminiertes Gliadin sowie IgG-Antikörper gegen Transglutaminase 2 erweitert. Außerdem wurde bei allen Teilnehmern das Gesamt-IgA bestimmt. So kann in jedem Fall eine klare Empfehlung bezüglich weiterführender genetischer und invasiver Diagnostik zur Sicherung der Zöliakiediagnose gemacht werden (Felber 2014).

In der hier durchgeführten Untersuchung zeigte sich zwischen JIA-Patienten und der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied im Screening auf Zöliakie. Die Rate an auffälligen Screeningbefunden unserer Arbeit entspricht denjenigen, welche Lepore und Mitarbeiter 1996 in Italien erhoben. Dort wurden Anti-EMA-Antikörper als Screeningparameter bei 119 symptomfreien JIA-Patienten verwendet. Dies entspricht zwar nicht mehr den aktuellen Empfehlungen, jedoch konnten die Autoren eine hohe Rate an Follow-Up-Untersuchungen durchführen. Bei 3 von 4 durchgeführten Biopsien (2,5% der JIA-Patienten) konnte die Zöliakie-Diagnose bestätigt werden (Lepore 1996). Die Veröffentlichung bekräftigt deutlich, dass auffällige Screeningbefunde konsequent eine Biopsie der Dünndarmschleimhaut nach sich ziehen sollten.

Bei Kindern in den U.S.A. konnte wie in der vorliegenden Arbeit kein Unterschied zwischen gesunden Kindern und JIA-Patienten bezüglich des Vorliegens einer Zöliakie gefunden werden. 2012 wurden bei 42 Kindern mit JIA das Gesamt-IgA sowie das Anti-tTg-IgA gemessen. Der Cut-off wurde entsprechend dem verwendeten Testkit gewählt.

Als Kontrollgruppe wurden 10 gesunde Kinder ausgewählt, welche Gelenkschmerzen angaben, die sich nicht auf eine JIA zurückführen ließen. Der Median des Anti-tTg-IgA-Antikörpertiters der Patientengruppe wurde mit dem der Kontrollgruppe verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Es gibt Einzelfallberichte über eine Beeinträchtigung der Antikörperproduktion unter TNF- α Therapie (Iervolino 2012, Hugle 2013, Gommerman 2014) sowie zu einer Beeinträchtigung der humoralen Immunität unter Steroiden (Kawano 2002). Bei unseren Patienten unterschieden sich die IgA-Antikörpertiter unter Einnahme von MTX, Steroiden, Biologica oder NSAR nicht von denen in der Kontrollgruppe.

Die Anti-tTg-IgA Erhöhung als alleiniger Parameter genügt jedoch nach unseren Kriterien nicht, um den Verdacht auf eine Zöliakie darzustellen (Stoll 2012).

Eine amerikanische Studie mit deutlich höherer Rekrutierungsrate ist aktuell veröffentlicht worden. Taneja und Mitarbeiter bestimmten bei 830 JIA-Patienten im Alter von 3 Jahren bis 21 Jahren den Anti-tTg-IgA-Antikörpertiter sowie das Gesamt-IgA. Der Anti-tTg-IgA-Antikörper Cut-off wird mit 3 U/l angegeben, ab 10 U/l sprechen die Autoren von einem positiven Befund. Es wird keine weiterführende Diagnostik genannt (Taneja 2017).

Es konnte in der Gruppe der JIA-Patienten kein erhöhtes Risiko für eine Zöliakie festgestellt werden. Die hohe Gruppengröße spricht für diese Veröffentlichung. Ungünstig ist, dass die verwendete Kontrollgruppe nicht vergleichbar zur Patientengruppe scheint, da hierfür 205 Kontrollen im Alter von 3 Jahren bis 69 Jahren ausgewählt wurden. Bei der Zöliakie liegt jedoch der erste Erkrankungsgipfel im Kleinkindalter, der zweite um 40 Jahre (Holtmeier 2006). Ebenso nimmt die kumulative Erkrankungshäufigkeit mit dem Alter zu, da die Krankheit nicht heilbar ist – die Gruppen sind bezüglich des Zöliakierisikos unabhängig von der Grunderkrankung nicht vergleichbar. Weiterhin muss angemerkt werden, dass 10 JIA-Patienten aufgrund eines IgA-Mangels von der Auswertung ausgeschlossen wurden, wobei kein gesunder Proband einen IgA-Mangel aufwies. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit können der verwendete Algorithmus und die Ergebnisse nur als Screening verstanden werden. Die Diagnosestellung nach ESPGHAN Kriterien erfordert hierzu einen Anti-tTg-IgA-Titer über 30 U/l zur Diagnosesicherung oder ein Titer ≥ 3 U/l mit auffälliger Biopsie für symptomfreie Patienten.

Andererseits gibt es zahlreiche anderweitige Veröffentlichungen von Daten, bei denen JIA-Patienten ein erhöhtes Zöliakierisiko haben. So beziffern Gheita et al. die Prävalenz von erhöhten Anti-tTg-IgA-Antikörpern bei ägyptischen Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen mit über 50%. Dies liegt sicherlich in Studiendesign und untersuchtem Kollektiv begründet. Von den 60 untersuchten Kindern wiesen nur 42 eine JIA auf, bei den anderen lag eine systemische rheumatische Erkrankung vor. Eine Klassifikation der JIA nach ILAR Kriterien wurde nicht angegeben. 30 gesunde Probanden wurden nach Alter und Geschlecht passend ausgewählt. Als Screeningparameter dient der Nachweis von Anti-tTg-IgA-Antikörpern ohne Angabe der Titerhöhe oder einer Toleranzgrenze (Gheita 2012). Dies entspricht nicht den von uns angewandten ESPGHAN-Kriterien zum Screening oder zur Diagnosestellung einer Zöliakie. Sollte sich die erhöhte Zöliakieprävalenz jedoch bestätigen (zum Beispiel durch Biopsien), so wäre gezeigt, dass ägyptische Kinder bezüglich des Zöliakierisikos nicht mit unserem Kollektiv vergleichbar sind.

Stoll und Mitarbeiter veröffentlichten 2012 zur Subgruppe der EAA eine deutliche Assoziation mit der Zöliakie. Unsere Daten können dies nicht bestätigen. Eine Überprüfung mittels Subgruppenanalyse der vorliegenden Daten ist bei unserem Kollektiv nicht sinnvoll, die Subgruppe der EAA-Patienten ist hierfür zu klein. Jedoch ist anzumerken, dass hier immerhin 18 Kinder und Jugendliche mit EAA untersucht wurden, in der Vergleichsarbeit nur 11 (Stoll 2012).

Generell sollten Rückschlüsse aus Untersuchungen mit deutlicher genetischer Disposition nur in Bezug auf die untersuchten Ethnien gezogen werden.

Bei den Screeningparametern zeigen sich in den Studien teils deutliche Unterschiede: In der vorliegenden Arbeit wurden die Empfehlungen der ESPGHAN streng eingehalten, während international teils deutlich abweichende Screeningalgorithmen verwendet werden. Auch die Diagnosekriterien, welche in der vorliegenden Arbeit angewendet werden, sind konsequent aus den Empfehlungen der ESPGHAN übernommen worden (Husby 2012), wobei die Ansicht zur Diagnosestellung per Biopsie nicht von allen Kindergastroenterologen geteilt wird.

Als mögliches Bias muss erwähnt werden, dass die ESPGHAN 2012 bei der Empfehlung des Zöliakie-Screenings auf einige der oben erwähnten Studien zurückgriff, und somit konsequent auch das Screening auf Zöliakie bei Kindern und Jugendlichen mit JIA

empfiehlt (Husby 2012). Sollten also in unserem Kollektiv der JIA-Patienten bereits im Vorfeld Zöliakie-Patienten identifiziert worden sein, so könnte dies die Teilnahme an unserer Studie beeinträchtigt haben. Aufgrund der abgeschlossenen Diagnosestellung bei diesen Kindern und Jugendlichen wäre möglicherweise kein erneutes Screening erfolgt. In unserer JIA-Patientengruppe könnten daher zu wenige Zöliakie-Patienten eingeschlossen worden sein.

Nicht auszuschließen ist auch ein Selektionsfehler bei der Kontrollgruppe. Hier handelt es sich um eine Selektion aus der Gesamtpopulation - die Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit medizinisch indizierter Blutentnahme. Diese erfolgte in der Mehrheit der Fälle krankheitsbedingt, sodass auch Kofaktoren wie die Assoziation der Zöliakie zu Erkrankungen eine Rolle spielen können. Dies wäre zum Beispiel bei stationär behandelten Pneumonien denkbar, welche bei den infektanfälligen Zöliakie-Patienten häufiger sind.

Bei den untersuchten JIA-Patienten und der Kontrollgruppe wurden keine Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit zöliakietypischer Antikörper im Vergleich zur KiGGS-Studie festgestellt. Diese erfasste 2003 bis 2006 Befunde an 17 641 Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren, die zufällig aus der Gesamtpopulation ausgewählt wurden. Es handelt sich um einen repräsentativen Querschnitt, bei dem eine freiwillige Blutentnahme einzig im Rahmen der Studie durchgeführt wurde. Die erhobenen Daten beinhalteten unter anderem die Bestimmung von Anti-tTg-IgA-Antikörpern.

Daher scheint unsere Selektion trotz einer eventuellen Präselektion repräsentativ und eine Überrepräsentation in der Kontrollgruppe eher unwahrscheinlich.

Zur Klärung der Frage, ob eine vorliegende JIA mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Zöliakie assoziiert ist, ist die Erfassung der Krankheitsdauer bei der Datenerhebung oder besser noch ein prospektives Studiendesign erforderlich. Ein solches wurde bei der italienischen Studie (Alpigiani 2008) verwendet, jedoch wurde das untersuchte Kollektiv konsekutiv kleiner, sodass zuletzt eine sehr geringe Fallzahl der Berechnung zugrunde liegt (6 Fälle von initial 108 Teilnehmern nach 13 Jahren). Daher kann kein Konfidenzintervall angegeben werden. Zusätzlich merken auch die Autoren an, dass für eine eindeutige Aussage eine Kontrollgruppe sinnvoll wäre.

In der vorliegenden Arbeit liegt ein Follow-Up mit Sicherung der Diagnose nur in 5 Fällen von 14 auffällig gescreenten Kindern vor. Bei 9 Kindern liegen keine weiteren Daten vor, was das statistische Risiko theoretisch noch verschieben könnte. Eine initiale Bestimmung des HLA-DQ2/DQ8 Trägerstatus hätte die Auswertung diesbezüglich vereinfacht und präzisere Ergebnisse zugelassen. Die Durchführung einer genetischen Untersuchung ohne Kenntnis eines medizinischen Nutzens war zum Zeitpunkt der Studie ethisch nicht vertretbar und rechtlich nicht zulässig. Da 20% bis 40% der gesunden Bevölkerung der HLA-DQ2 und / oder DQ8 Träger sind, ist diese Untersuchung als Screening ungeeignet (Tinto 2015). Aufgrund der gewonnenen Erfahrung wäre es eine sinnvolle Ergänzung bei auffälligem Screening die molekulargenetische Untersuchung zur Ausschlussdiagnostik zu veranlassen. Wird bei einem Menschen weder DQ2 noch DQ8 nachgewiesen, kann die Zöliakie sehr sicher ausgeschlossen werden (Tinto 2015).

V.II Prävalenz eines IgA-Mangels

In der Patientengruppe liegt die Prävalenz des IgA-Mangels bei 4 von 218 Proben (1,8%), in der Kontrollgruppe bei 3 von 255 Proben (1,2%). Ein relativer IgA-Mangel wurde in der Patientengruppe 13-mal festgestellt (6,0%), in der Kontrollgruppe 10-mal (3,9%). Bezüglich IgA-Mangel und relativem IgA-Mangel zeigen beide Gruppen also keinen signifikanten Unterschied, weichen jedoch deutlich von der bekannten Prävalenzrate des IgA-Mangels von 1:400 (0,25%) ab (Grossmann 2016).

Für die Patientengruppe bestätigt dies die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Prince, welche eine deutliche Assoziation der JIA mit dem IgA-Mangel darstellen (Prince 2000). Diesbezüglich muss auch erwähnt werden, dass eine auf die B-Zellsuppression ausgerichtete Therapie der JIA auch die Produktion von IgA hemmen kann (Hugle 2013, Gommerman 2014), dieser Effekt wie oben berichtet jedoch in unseren Untersuchungen nicht beobachtet wurde.

Offen bleibt, warum auch in der Kontrollgruppe eine deutlich erhöhte Inzidenz des IgA-Mangels beobachtet wurde. Jedoch ist bekannt, dass die erhöhte Infektionsrate bei Patienten mit IgA-Mangel (Buckley 1975) auch häufiger zu Hospitalisierung führt. Es ist denkbar, dass daher unser untersuchtes Kollektiv nicht repräsentativ für alle nicht an JIA leidenden Kinder und Jugendlichen ist, sondern hospitalisierte Kinder und Jugendliche vermehrt an IgA-Mangel leiden.

V.III Symptomprävalenz bei JIA und im gesunden Kollektiv

Ein weiterer Studienaspekt war die Fragestellung, ob die klassischen Symptome für JIA-Patienten ebenfalls zur Risikoerfassung eingesetzt werden können.

Bei den untersuchten Patienten zeigten Größe und Gewicht eine sehr geringe Aussagekraft bezüglich des Vorliegens einer Zöliakie und eignen sich daher nicht, um einen JIA-Patienten als an Zöliakie erkrankt zu erkennen. Auch im gesunden Kollektiv geben sie keinen Hinweis, der die Diagnosestellung unterstützt.

Hinzu kommt, dass auch die systemische Verwendung von Kortikosteroiden bei der JIA einen Wachstumsarrest auslösen kann und eine Gedeihstörung wie bei einer Zöliakie verursachen könnte. Im hier untersuchten Kollektiv konnte jedoch zwischen den Gruppen kein Unterschied bezüglich Größe und Gewicht dargestellt werden. Es gibt zahlreiche Veröffentlichungen, welche darstellen, dass mit einer modernen antirheumatischen Therapie (Methotrexat oder Biologica) ein normales Wachstum ermöglicht wird (Chedeville 2005, Vojvodich 2007).

Als klinische Erstsymptome einer Zöliakie werden klassischerweise „Bauchschmerzen“ und „Übelkeit“ genannt. Bauchschmerzen werden bei den JIA-Patienten insgesamt häufiger beschrieben als in der Kontrollgruppe (88 vs. 61 Fälle). Betrachtet man nun die Symptommhäufigkeit bei den Messungen mit auffälligem Screeningergebnis, so gaben nur zwei der 7 serologisch auffälligen Patienten sowie 3 serologisch auffällige Teilnehmer der Kontrollgruppe anamnestisch Bauchschmerzen an - ein signifikanter Unterschied lässt sich nicht darstellen. „Übelkeit“ gaben 55 JIA-Patienten sowie 38 Kontrollen an. Bei keiner der Messungen mit auffälligem Screeningergebnis wurde Übelkeit als Symptom angegeben. Die Parameter Bauchschmerzen und Übelkeit erbringen im untersuchten Kollektiv also keinen Vorteil bei der Erfassung des individuellen Risikos, an Zöliakie erkrankt zu sein. Insbesondere Bauchschmerzen bleiben eine unspezifische anamnestische Angabe, die insgesamt häufig gemacht wird. 1 aller an der Studie teilnehmenden Kinder und Jugendlichen äußerten diese Beschwerden.

Von den 5 Kontrollen, welche aufgrund des Appendizitisverdachts behandelt wurden, zeigten 2 eine auffällige Serologie. Aufgrund der geringen Subgruppengröße ist eine Aussage bezüglich Signifikanz nicht sinnvoll. In einer schwedischen Veröffentlichung am Patienten mit Appendizitisverdacht konnte jedoch gezeigt werden, dass die Rate an Zöliakie bei Patienten mit nachträglich gesicherter Appendizitis (klinisch-intraoperativ oder histologisch) nicht erhöht war, jedoch bei den Untersuchungen, welche keine

Appendizitis zeigten. Wie die Autoren trefflich formulieren: „Not surprisingly, CD increases the risk for appendectomy without appendicitis.” (Ludvigsson 2006). Frei übersetzt: „Es überrascht nicht, dass bei einer Zöliakie das Risiko für eine unnötige Appendektomie erhöht ist.“

Begründet könnte die schlechte Spezifität der „klassischen“ Zöliakie-Symptome bei den untersuchten JIA-Patienten darin sein, dass auch die Therapie der JIA unerwünschte Wirkungen erzielt, welche den Symptomen einer Zöliakie ähneln. So erzeugt die Einnahme von MTX, dem am häufigsten verwendeten Langzeittherapeutikum bei der polyartikulären JIA, regelmäßig bei den Patienten eine ausgeprägte Übelkeit.

Diese schlechte Aussagekraft klinischer Beschwerden bestätigt die Notwendigkeit eines serologischen Screenings auf Zöliakie bei JIA-Patienten. Die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) empfiehlt ein zweijähriges Screening bei Vorliegen eines Risikoallels (Felber 2014).

V.IV Konsequenz bei Vorliegen einer Zöliakie

Es galt zu klären, ob das Screening auf Zöliakie bei Patienten mit nicht-systemischer JIA eine therapeutische Konsequenz – also die glutenfreie Ernährung - nach sich ziehen muss. Verschiedene Autoren bewerten die Einschränkung der Lebensqualität für die Betroffenen unter glutenfreier Ernährung sehr unterschiedlich (Mustalahti 2002, Samasca 2014), sodass es auch in Fachgruppen vereinzelt noch die Meinung gibt, eine Diät sei bei subklinischem Verlauf unangemessen. Hier bezieht die DGVS jedoch deutlich Stellung zugunsten einer Therapie bei silenter Zöliakie (Felber 2014). Die Gründe für diese Empfehlung sind vielfältig:

Wie in **Kap I.I.VIII** angeführt liegt bei Vorliegen einer (silenter) Zöliakie ein erhöhtes Entartungsrisiko der Mukosa vor (Catassi 2002). Weiterhin wird auch bei der JIA (vergl. **Kap I.II.VIII**) ein erhöhtes Malignomrisiko diskutiert (Beukelman 2012). In Anbetracht dessen stellt das kombinierte erhöhte Malignomrisiko bei JIA mit (silenter) Zöliakie eine deutliche Gefährdung der Kinder und Jugendlichen dar.

1999 testete eine italienische Arbeitsgruppe um Ventura 909 Patienten mit Zöliakie auf das Vorliegen weiterer Autoimmunerkrankungen. Die Teilnehmer wiesen zum Untersuchungszeitpunkt unter glutenfreier Ernährung unauffällige Anti-EMA-Antikörpertiter auf. Es wurde auf Diabetes Mellitus Typ1, M. Basedow, Autoimmunhepatitis, Alopezie, Autoimmungastritis, Kollagenosen, Psoriasis, M. Addison, zerebelläre Ataxie, Epilepsie mit zerebraler Kalzinose und autoimmune Blutbildveränderungen (Anämie, Neutropenie, Thrombopenie) getestet. Gleichzeitig wurde das Alter bei der Diagnosestellung Zöliakie erfasst. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz von Autoimmunerkrankungen mit dem Alter bei Diagnosestellung korreliert – je höher das Alter, desto wahrscheinlicher das Vorliegen einer Erkrankung. Anders ausgedrückt bedeutet dies, dass die Prävalenz von Autoimmunerkrankungen bei Zöliakie von der Dauer der Glutenbelastung abhängt (Ventura 1999).

In der zuvor zitierten Studie von Alpigiani und Mitarbeitern gaben die Autoren an, dass sich unter glutenfreier Ernährung die Symptome der JIA bei beiden Patienten mit festgestellter silenter Zöliakie besserten (Alpigiani 2008).

Auch in der bereits zitierten ägyptischen Veröffentlichung diskutierten die Autoren, dass eine glutenfreie Ernährung für den Krankheitsverlauf vorteilhaft sei. Die Patienten mit positivem Antikörpernachweis wiesen einen signifikant niedrigeren BMI und eine signifikant höhere Krankheitsaktivität (BSG-Erhöhung, Leukozytose und höherer Krankheitsaktivitätsscores) auf (Gheita 2012). Bei den untersuchten ägyptischen Probanden und Patienten wurden deutlich häufiger erhöhte Anti-tTg-IgA-Antikörpertiter gefunden, als dies in unserer Population zu erwarten ist. Daher sind auch die Aussagen bezüglich Krankheitsverlauf unter (asymptomatischer) Zöliakie nur eingeschränkt auf unsere Population übertragbar, rechtfertigen aber weiterführende Untersuchungen.

Aufgrund der aktuellen Datenlage muss man nach heutigem Wissensstand von einem eindeutigen Nutzen der glutenfreien Ernährung bei asymptomatischer Zöliakie ausgehen. Die Therapieempfehlungen der DGVS spiegeln dies wider. Die Kenntnis über das Vorliegen einer (asymptomatischen) Zöliakie scheint für unsere JIA-Patienten medizinisch sinnvoll. Sie profitieren wahrscheinlich von einer glutenfreien Ernährung und man sollte sie insbesondere bezüglich des intestinalen Malignomrisikos aufklären und beobachten (Catassi 2002). Daten aus dem deutschsprachigen Raum fehlen.

V.V Fazit

14 der 473 durchgeführten Messungen erbrachten auffällige Ergebnisse (3,0%), ein hochgradiger Verdacht oder eine manifeste Zöliakie lag bei 4 Teilnehmern (0,8%) vor.

Es findet sich kein ausreichend sicherer Hinweis, dass die Gruppe der Patienten mit nicht-systemischer JIA als unterschiedlich zur Kontrollgruppe bezüglich des Auftretens des Merkmals „auffällig“ für Zöliakie anzusehen ist ($\chi^2 = 0,089$; p-Wert 1,17, Irrtumswahrscheinlichkeit <5%).

Anders ausgedrückt rechtfertigt das Vorliegen einer JIA für sich alleine gesehen kein Screening auf Zöliakie. Die klassischen Symptome einer Zöliakie wie Gedeihstörung, Bauchschmerzen oder Übelkeit haben sich bei den in der Arbeit untersuchten JIA-Patienten als nicht hilfreich zur Erkennung einer Zöliakie erwiesen.

Obwohl es bei JIA-Patienten im Kindes- und Jugendalter in Deutschland im Vergleich zu altersgerechten Kontrollen kein vermehrtes Auftreten von Zöliakie zu geben scheint, indiziert die Häufigkeit der Erkrankung in der Bevölkerung dennoch ein Screening. Eine unerkannte Zöliakie ist insbesondere bei bereits chronisch Kranken mit deutlichen gesundheitlichen Problemen assoziiert. Weiterhin scheint es gerechtfertigt, dieses Screening entsprechend der DGVS-Empfehlung zweijährig bei einer geplanten Blutentnahme zu wiederholen. Hierbei sind auch ein möglicher vorbestehender IgA-Mangel sowie ein iatrogenen IgA-Mangel zu berücksichtigen. Um Laborkosten zu sparen, kann eine genetische Untersuchung erwogen werden (Skrabl-Baumgartner 2017). Sofern diese einen negativen Trägerstatus für HLA-DQ2 und HLA-DQ8 zeigt, wird eine Zöliakie sehr sicher ausgeschlossen.

Liegt eine Zöliakie vor, ist eine glutenfreie Diät unbedingt indiziert. Bei auffälligem Screening sollte auch der Effekt der resultierenden glutenfreien Ernährung auf den Krankheitsverlauf beobachtet werden - die Symptome der JIA können sich bei vorliegender Zöliakie unter Diät bessern (Alpigiani 2008).

Die Ergebnisse sollten einer Auswertung zugeführt werden, zum Beispiel im Rahmen der Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher.

VI Zusammenfassung

An elf Zentren wurde bei insgesamt 218 Kindern und Jugendlichen mit bekannter, nicht-systemischer JIA (152 Mädchen sowie 66 Jungen) sowie an 255 Kindern ohne autoimmunologische Grunderkrankung (148 Mädchen sowie 107 Jungen) die Zöliakie-Serologie bestimmt. Eingeschlossen wurden Patienten mit JIA, die mindestens zwölf Monate alt sind und das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet haben. Ihre Erkrankung musste diagnostisch gesichert und nach den ILAR -Kriterien klassifiziert sein. Als Kontrollgruppe wurden Kinder und Jugendliche eingeschlossen, bei welchen eine Blutentnahme unabhängig von der Studie geplant war. Die Altersgruppe wurde identisch zur Patientengruppe gewählt. Ausschlusskriterium für die Teilnahme als Kontrollproband war eine bekannte autoimmunologische Erkrankung.

Im hier untersuchten Kollektiv zeigten sich bei 14 der Untersuchungen auffällige Ergebnisse, bei 4 Kindern und Jugendlichen kann die Diagnose Zöliakie oder ein hochgradiger Verdacht hierauf anhand des Screenings gestellt werden. Dies liegt im erwarteten Bereich. Bezüglich des Risikos, auffällige Untersuchungsergebnisse zu zeigen, konnte kein Unterschied zwischen Patienten und Probanden gefunden werden.

In der vorliegenden Studie ist der Anteil an Kindern, welche gemäß aktuellen Empfehlungen einer glutenfreien Ernährung zugeführt werden müssen, genauso hoch wie in der Normalbevölkerung. Klinische Symptome wie Gedeihstörung, Bauchschmerzen und Übelkeit sind bei den untersuchten Patienten mit JIA nicht mit dem Vorliegen einer Zöliakie assoziiert. Sie sind somit bei der Risikobeurteilung nicht hilfreich.

Daher macht ein regelhaftes serologisches Screening der JIA-Patienten in zweijährigen Abständen Sinn. Durch einen einmalig negativen Nachweis von HLA-DQ2 und -DQ8 kann auf wiederholte Antikörpermessungen verzichtet werden.

Prospektive Daten aus dem deutschsprachigen Raum zur glutenfreien Ernährung bei auffälligem Screening symptomfreier Patienten fehlen weiterhin. Hier muss zunächst auf internationale Arbeiten mit teils geringer Teilnehmerzahl zurückgegriffen werden, welche eine Verbesserung des Krankheitsverlaufes verschiedener Autoimmunerkrankungen unter glutenfreier Ernährung zeigen.

VII Summary

We tested 218 patients with juvenile idiopathic arthritis for antibodies suggesting celiac disease. The participants' ages ranged from 1 to 18 years. The classification of arthritis was performed according to ILAR criteria. The results were compared to blood samples of 255 children matching our patients in age and gender, who at the time did not suffer from any autoimmune disease. We had a total of 14 tests showing abnormal antibody counts. Out of those 14 tests, 4 were consistent with an already manifested celiac disease or a high risk thereof. There was no significant difference in the prevalence of celiac disease for both groups. The percentage of abnormal values were in accordance with prevalence of coeliac disease in the German population, as found in earlier publications. Clinical features as growth retardation, dyspepsia, abdominal pain or nausea did not correlate well with positive test results. They are not use useful to detect celiac disease in JIA patients. To close the diagnostic gap in this group of patients, we recommend serologic screening for celiac disease every two years. Alternatively, negative testing for HLA-DQ2 and -DQ8 renders further tests unnecessary.

VIII Abkürzungsverzeichnis

ACR	American college of rheumatology
AGA	Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendlichenalter
ANA	anti-nukleäre Antikörper
Anti-tTg-Ak	Anti-Transglutaminase 2-Antikörper (IgA und IgG)
APZ	antigenpräsentierende Zelle
BMI	Bodymass-Index, berechnet durch $\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht (in Kilogramm)}}{\text{Größe (in Meter)} \times \text{Größe (in Meter)}}$
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CCP	cyclisches citrulliniertes Peptid
DAMP	damage-associated molecular pattern, Modulatoren der Inflammation
dGli	auch DGP, deamidierte Gliadinpeptide
DGP	auch dGli, deamidierte Gliadinpeptide
DGVS	Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen
DPMA	Deutsches Patent- und Markenamt
EAA	Enthesitis assoziierte Arthritis
EMA	Endomysiumantigen
ErA	auch EAA, enthesitis related arthritis
ESPGHAN	European society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition = europäische Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung
exOA	extended (erweiterte) Oligoarthritis
Glia	Gliadin
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
IEL	intraepitheliale Lymphozyten
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin, z.B. IL-1 für Interleukin-1
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
JIA	juvenile idiopathische Arthritis
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitsurvey
MALT	Schleimhaut-assoziiertes lymphatisches Gewebe (mucosa associated lymphoid tissue)

MAS	Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom
MHC	major histocompatibility complex
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OA	Oligo-arthritis
OMIM	online mendelian inheritance in man, www.omim.org
PA	Polyarthritis
PsA	Psoriasisarthritis
PSH	Purpura Schönlein-Henoch
RA	rheumatoide Arthritis
Rf	Rheumafaktor
Rf-	rheumafaktornegativ
Rf+	rheumafaktorpositiv
sJIA	auch soJIA, systemisch (beginnende) juvenile idiopathische Arthritis
soJIA	auch sJIA, systemic onset juvenile idiopathic arthritis
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
tTg	Transglutaminase 2, auch (ungenau) Transglutaminase

IX Verzeichnis der verwendeten Literatur, Darstellungen und Tabellen

Aggarwal A., Agarwal S. and Misra R. (2007). "Chemokine and chemokine receptor analysis reveals elevated interferon-inducible protein-10 (IP)-10/CXCL10 levels and increased number of CCR5+ and CXCR3+ CD4 T cells in synovial fluid of patients with enthesitis-related arthritis (ERA)." Clinical & Experimental Immunology **148**(3): 515-519.

Alpigiani M. G., Haupt R., Parodi S., Calcagno A., Poggi E., *et al.* (2008). "Coeliac disease in 108 patients with juvenile idiopathic arthritis: a 13-year follow-up study." Clinical and Experimental Rheumatology **26**(1): 162.

Beukelman T., Haynes K., Curtis J. R., Xie F., Chen L., *et al.* (2012). "Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment." Arthritis & Rheumatology **64**(4): 1263-1271.

Birkenfeld S., Dreiherr J., Weitzman D. and Cohen A. D. (2009). "Coeliac disease associated with psoriasis." British Journal of Dermatology **161**(6): 1331-1334.

Bonamico M., Pasquino A. M., Mariani P., Danesi H. M., Culasso F., *et al.* (2002). "Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome." The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism **87**(12): 5495-5498.

Brunner H. I., Ruperto N., Zuber Z., Keane C., Harari O., *et al.* (2015). "Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial." Annals of the Rheumatic Diseases **74**(6): 1110-1117.

Buckley R. H. (1975). "Clinical and immunologic features of selective IgA deficiency." Birth Defects Original Article Series **11**(1): 134-142.

Caprai S., Vajro P., Ventura A., Sciveres M., Maggiore G., *et al.* (2008). "Autoimmune liver disease associated with celiac disease in childhood: a multicenter study." Clinical Gastroenterology and Hepatology **6**(7): 803-806.

Catassi C., Fabiani E., Corrao G., Barbato M., De Renzo A., *et al.* (2002). "Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease." Journal of the American Medical Association **287**(11): 1413-1419.

Catassi C., Gatti S. and Fasano A. (2014). "The new epidemiology of celiac disease." Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition **59** Suppl 1: S7-9.

Chedeville G., Quartier P., Miranda M., Brauner R. and Prieur A. M. (2005). "Improvements in growth parameters in children with juvenile idiopathic arthritis associated with the effect of methotrexate on disease activity." Joint Bone Spine **72**(5): 392-396.

Csizmadia C. G. D. S., Mearin M. L., Oren A., Kromhout A., Crusius J. B. A., *et al.* (2000). "Accuracy and cost-effectiveness of a new strategy to screen for celiac disease in children with Down syndrome." The Journal of Pediatrics **137**(6): 756-761.

de Kleer I. M., Wedderburn L. R., Taams L. S., Patel A., Varsani H., *et al.* (2004). "CD4+CD25bright regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis." Journal of Immunology **172**(10): 6435-6443.

Drastich P., Honsova E., Lodererova A., Jaresova M., Pekarikova A., *et al.* (2012). "Celiac disease markers in patients with liver diseases: a single center large scale screening study." World Journal of Gastroenterology **18**(43): 6255-6262.

EUROIMMUN Grenzwerte für Anti-dGli IgA + IgG, Anti-tTG IgA + IgG, Anti-EMA IgA, Hersteller.

Faller A., Schünke M. and Schünke G. (1999). Der Körper des Menschen: Einführung in Bau und Funktion. Stuttgart, Thieme.

Fasano A., Berti I., Gerarduzzi T., Not T., Colletti R. B., *et al.* (2003). "Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study." Archives of Internal Medicine **163**(3): 286-292.

Fasano A. and Catassi C. (2001). "Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum." Gastroenterology **120**(3): 636-651.

Felber J., Aust D., Baas S., Bischoff S., Bläker H., *et al.* (2014). "Ergebnisse einer S2k-Konsensuskonferenz..." Zeitschrift für Gastroenterologie **52**: 711-743.

Ferreira R. C., Pan-Hammarstrom Q., Graham R. R., Fontan G., Lee A. T., *et al.* (2012). "High-density SNP mapping of the HLA region identifies multiple independent susceptibility loci associated with selective IgA deficiency." Public Library of Science Genetics **8**(1): e1002476.

Gheita T. A., Fawzy S. M., Nour El-Din A. M. and Gomaa H. E. (2012). "Asymptomatic celiac sprue in juvenile rheumatic diseases children." International Journal of Rheumatic Diseases **15**(2): 220-226.

Giannotti A., Tiberio G., Castro M., Virgili F., Colistro F., *et al.* (2001). "Coeliac disease in Williams syndrome." Journal of Medical Genetics **38**(11): 767-768.

Gommerman J. L., Rojas O. L. and Fritz J. H. (2014). "Re-thinking the functions of IgA(+) plasma cells." Gut Microbes **5**(5): 652-662.

Graefe D. (2008). "Körper Perzentilen." Retrieved 01.10.2017, from <https://www.pedz.de/de/bmi.html>.

Hagemann O. (1999). "Laborlexikon.de." Retrieved 01.10.2017, from www.laborlexikon.de.

Hari A., Rostom S., Hassani A., El Badri D., Bouaadi I., *et al.* (2015). "Body composition in children with juvenile idiopathic arthritis: effect of dietary intake of macronutrient: results from a cross sectional study." Pan African Medical Journal **20**: 244.

Hed J., Lieden G., Ottosson E., Strom M., Walan A., *et al.* (1986). "IgA anti-gliadin antibodies and jejunal mucosal lesions in healthy blood donors." Lancet **2**(8500): 215.

Heiligenhaus A., Niewerth M., Mingels A., Ganser G., Thon A., *et al.* (2005). "[Epidemiology of uveitis in juvenile idiopathic arthritis from a national paediatric rheumatologic and ophthalmologic database]." Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde **222**(12): 993-1001.

Herbert R. (2013). "Confidence Interval Calculator." Retrieved 07.03.2016, from <http://www.pedro.org.au/english/downloads/confidence-interval-calculator>.

Hollenbach J. A., Thompson S. D., Bugawan T. L., Ryan M., Sudman M., *et al.* (2010). "Juvenile idiopathic arthritis and HLA class I and class II interactions and age-at-onset effects." Arthritis & Rheumatology **62**(6): 1781-1791.

Holtmeier W. and Caspary W. F. (2006). "Celiac disease." Orphanet Journal of Rare Diseases **1**: 3.

Horneff G. (2009). Juvenile idiopathische Arthritis. Bremen, UNI-MED Verl.

Hugle B., Speth F., Warnatz K., Schlesier M., KrumreyLangkammerer M., *et al.* (2013). "Acquisition of Selective IgA Deficiency in Juvenile Idiopathic Arthritis after Immunosuppressive Treatment." Annals of Paediatric Rheumatology **2**(4): 171-177.

Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I. R., Mearin M. L., Phillips A., *et al.* (2012). "European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines

for the diagnosis of coeliac disease." Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition **54**(1): 136-160.

Iervolino S., Lofrano M., Di Minno M. N., Foglia F., Scarpa R., *et al.* (2012). "Clinical manifestation of selective IgA deficiency evidence after anti-TNF-alpha treatment in a psoriatic arthritis patient: case report." Reumatismo **64**(1): 40-43.

Ivarsson A., Persson L. A., Nystrom L., Ascher H., Cavell B., *et al.* (2000). "Epidemic of coeliac disease in Swedish children." Acta Paediatrica **89**(2): 165-171.

Kawano T., Matsuse H., Obase Y., Kondo Y., Machida I., *et al.* (2002). "Hypogammaglobulinemia in steroid-dependent asthmatics correlates with the daily dose of oral prednisolone." Int Arch Allergy Immunol **128**(3): 240-243.

Kindgren E., Fredrikson M. and Ludvigsson J. (2017). "Early feeding and risk of Juvenile idiopathic arthritis: a case control study in a prospective birth cohort." Pediatric Rheumatology Online Journal **15**(1): 46.

Kromeyer-Hauschild K., Wabitsch M., Kunze D., Geller F., Geiß H. C., *et al.* (2001). "Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben." Monatsschrift Kinderheilkunde **149**(8): 807-818.

Laaß M. (2016). "Die fünf Pfeiler der Diagnostik." pädiatrie: Kinder- und Jugendmedizin hautnah **28**(S1): 18-28.

Laass M. W., Schmitz R., Uhlig H. H., Zimmer K. P., Thamm M., *et al.* (2015). "The prevalence of celiac disease in children and adolescents in Germany." Deutsches Ärzteblatt International **112**(33-34): 553-560.

Larsson K., Carlsson A., Cederwall E., Jonsson B., Neiderud J., *et al.* (2008). "Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes." Pediatric diabetes **9**(4 Pt 2): 354-359.

Lepore L., Martellosi S., Pennesi M., Falcini F., Ermini M. L., *et al.* (1996). "Prevalence of celiac disease in patients with juvenile chronic arthritis." The Journal of Pediatrics **129**(2): 311-313.

Lionetti E., Castellaneta S., Francavilla R., Pulvirenti A., Tonutti E., *et al.* (2014). "Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children." The New England Journal of Medicine **371**(14): 1295-1303.

Ludvigsson J. F., Ansved P., Fälth-Magnusson K., Hammersjö J.-Å., Johansson C., *et al.* (2004). "Symptoms and Signs Have Changed in Swedish Children With Coeliac Disease." Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition **38**(2): 181-186.

Ludvigsson J. F., Askling J., Ekbom A. and Montgomery S. M. (2006). "Diagnosis underlying appendectomy and coeliac disease risk." Digestive and Liver Disease **38**(11): 823-828.

Marsh M. N. (1992). "Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue')." Gastroenterology **102**(1): 330-354.

Meini A., Pillan N. M., Villanacci V., Monafò V., Ugazio A. G., *et al.* (1996). "Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children." Ann Allergy Asthma Immunol **77**(4): 333-336.

Minden K., Mingels A., Niewerth M., Heiligenhaus A. and Ganser G. (2007). "[Juvenile idiopathic arthritis and uveitis: epidemiology including data from a national database]." Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde **224**(6): 469-472.

Minden K., Niewerth M., Zink A., Seipelt E., Foeldvari I., *et al.* (2012). "Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO." Rheumatology **51**(8): 1407-1415.

Morbach H., Wiegering V., Richl P., Schwarz T., Suffa N., *et al.* (2011). "Activated memory B cells may function as antigen-presenting cells in the joints of children with juvenile idiopathic arthritis." Arthritis & Rheumatology **63**(11): 3458-3466.

Mustalahti K., Lohiniemi S., Collin P., Vuolteenaho N., Laippala P., *et al.* (2002). "Gluten-free diet and quality of life in patients with screen-detected celiac disease." Effective Clinical Practice **5**(3): 105-113.

Neuhausen S. L., Steele L., Ryan S., Mousavi M., Pinto M., *et al.* (2008). "Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives." Journal of autoimmunity **31**(2): 160-165.

Oberhuber G., Caspary W. F., Kirchner T., Borchard F. and Stolte M. (2001). "Empfehlungen zur Zölliakie-/Spruediagnostik." Der Pathologe **22**(1): 72-81.

Otto M. (2008). Schemazeichnungen zur Morphologie der verschiedenen Typen einer Zöliakie. Erstveröffentlichung in: Lübke M. Standardisierung der morphologischen Sprue-Diagnostik. Mainz, Univ., Diss., 2008.

Petty R. E., Southwood T. R., Manners P., Baum J., Glass D. N., *et al.* (2004). "International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001." The Journal of Rheumatology **31**(2): 390-392.

Prahalad S. and Glass D. N. (2008). "A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis." Pediatric Rheumatology Online Journal **6**: 11.

Prahalad S., Shear E. S., Thompson S. D., Giannini E. H. and Glass D. N. (2002). "Increased prevalence of familial autoimmunity in simplex and multiplex families with juvenile rheumatoid arthritis." Arthritis & Rheumatology **46**(7): 1851-1856.

Prince H. E., Norman G. L. and Binder W. L. (2000). "Immunoglobulin A (IgA) deficiency and alternative celiac disease-associated antibodies in sera submitted to a reference laboratory for endomysial IgA testing." Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology **7**(2): 192-196.

Ramanan A. V. and Schneider R. (2003). "Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis." The Journal of Rheumatology **30**(2): 401-403.

Reilly N. R. and Green P. H. (2012). "Epidemiology and clinical presentations of celiac disease." Seminars in Immunopathology **34**(4): 473-478.

Robert Koch-Institut (eds.) (2009). "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.

Rossi-Semerano L. and Kone-Paut I. (2012). "Is Still's Disease an Autoinflammatory Syndrome?" International Journal of Inflammation **2012**: 480373.

Samasca G., Sur G., Lupan I. and Deleanu D. (2014). "Gluten-free diet and quality of life in celiac disease." Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench **7**(3): 139-143.

Schiopu A. and Cotoi O. S. (2013). "S100A8 and S100A9: DAMPs at the crossroads between innate immunity, traditional risk factors, and cardiovascular disease." Mediators of Inflammation **2013**: 828354.

Schuppan D., Junker Y. and Barisani D. (2009). "Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies." Gastroenterology **137**(6): 1912-1933.

Schwarz B. (2017). Zeichnung. Freundlicherweise überlassen.

Schwarz J. (2010). "MESOSworld." Retrieved 07.04.2016, from http://www.mesosworld.ch/lerninhalte/Biv_Chi/de/html/BerechnungChi_learningObject3.html.

Shan L., Molberg O., Parrot I., Hausch F., Filiz F., *et al.* (2002). "Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue." Science **297**(5590): 2275-2279.

Shewry P. R. and Halford N. G. (2002). "Cereal seed storage proteins: structures, properties and role in grain utilization." Journal of Experimental Botany **53**(370): 947-958.

Sollid L. M. (2002). "Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder." Nature Reviews Immunology **2**(9): 647-655.

Soylu A., Ozturk Y., Dogan Y., Ozmen D., Yilmaz O., *et al.* (2016). "Screening of celiac disease in children with Henoch-Schoenlein purpura." Rheumatology International **36**(5): 713-717.

Stoll M. L., Patel A. S., Christadoss M. L., Punaro M. and Olsen N. J. (2012). "IgA transglutaminase levels in children with Juvenile Idiopathic Arthritis." Annals of Paediatric Rheumatology **1**(1): 31-35.

Szaflarska-Poplawska A., Soroczynska-Wrzeszcz A., Barg E., Jozefczuk J., Korczowski B., *et al.* (2016). "Assessment of coeliac disease prevalence in patients with Down syndrome in Poland - a multi-centre study." Przegląd Gastroenterologiczny **11**(1): 41-46.

Taneja A., Prahalad S., Hersh A., Ponder L., Chan L., *et al.* (2017). "Prevalence of Celiac Antibodies and IgA deficiency in Juvenile Idiopathic Arthritis." Arthritis & Rheumatology **69** (suppl 4).

Tinto N., Cola A., Piscopo C., Capuano M., Galatola M., *et al.* (2015). "High Frequency of Haplotype HLA-DQ7 in Celiac Disease Patients from South Italy: Retrospective Evaluation of 5,535 Subjects at Risk of Celiac Disease." Public Library of Science One **10**(9): e0138324.

Ventura A., Neri E., Ughi C., Leopaldi A., Citta A., *et al.* (2000). "Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease." The Journal of Pediatrics **137**(2): 263-265.

Villarreal M. R. (2006). Cellular tight junction. wikimedia.org.

Vojvodich P. F., Hansen J. B., Andersson U., Sävendahl L. and Hagelberg S. (2007). "Etanercept treatment improves longitudinal growth in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis." The Journal of Rheumatology **34**(12): 2481.

Vriezinga S. L., Auricchio R., Bravi E., Castillejo G., Chmielewska A., *et al.* (2014). "Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease." The New England Journal of Medicine **371**(14): 1304-1315.

Wiegand S. (2011). "my BMI 4 Kids." Retrieved 03.03.2018, from <http://aga.adipositas-gesellschaft.de/mybmi4kids/>.

Zanella S., De Leo L., Nguyen-Ngoc-Quynh L., Nguyen-Duy B., Not T., *et al.* (2016). "Cross-sectional study of coeliac autoimmunity in a population of Vietnamese children." British Medical Journal Open **6**(6): e011173.

Anhang

Grenzwerttabelle (EUROIMMUN)

Test no.	1	2	3	4	5	6	7
Cutoff, U/L	25.0	25.0	25.0	25.0	20.0	1.0	10
AUC	0.936	0.950 ^{3,4,6,7}	0.920	0.931	0.951 ^{1,3,7}	0.912	0.925
Specificity	0.972 ⁴	0.965 ⁴	0.930 ^{4,6}	0.669 ^{1,2,3,5,6,7}	0.972 ⁴	0.993 ^{3,4,5}	0.958 ⁴
Sensitivity	0.810 ⁶	0.857 ⁶	0.786 ^{4,6}	0.929 ^{1,3,6}	0.857 ⁶	0.476 ^{1,2,3,4,5,7}	0.857 ^{3,6}
PLR	28.7	24.3	11.2	2.81	30.4	67.6	20.3
NLR	0.196	0.148	0.231	0.107	0.147	0.528	0.149
DOR	147	164	48.4	26.3	207	128	136
95% CI	41.7–515	47.5–569	18.2–129	7.72–89.5	55.5–773	16.4–1004	41.4–447
AbC CD, U/L							
Mean	437	296	252	241	427	1.13	773
Median; range	580; 0.4–711	286; 0.8–700	200; 1.0–551	200; 3.3–520	457; 0.5–700	0.0–5.5	320; 0–10000
AbC Co, U/L							
Mean	3.46	5.62	9.01	35.73	3.40	0.09	1.06
Median; range	1.0; 0.0–94.3	1.4; 0.2–173	1.5; 0.3–191	10.0; 0.6–220	0.74; 0.0–98.5	0.04; 0.00–1.37	0; 0–100

Subscripts denote noninferiority to the tests with the respective numbers. Results of noninferiority were tests only shown if there was no statistically significant difference. Superscripts denote significant differences to tests with the respective numbers. AbC CD = antibody concentration in patients with coeliac disease; AbC Co = antibody concentration in control patients; AUC = area under receiver operating characteristic curve; CI = confidence interval; IgA-anti-dGli = immunoglobulin A antibodies to deamidated gliadin; IgG-anti-dGli = immunoglobulin G antibodies to deamidated gliadin; IgA-anti-nGli = immunoglobulin A antibodies to native gliadin; IgG-anti-nGli = immunoglobulin G antibodies to native gliadin; IgA-EmA = immunoglobulin A antibodies to endomysium; IgA-anti-tTG = immunoglobulin A antibodies to tissue transglutaminase; IgG-anti-tTG = immunoglobulin G antibodies to tissue transglutaminase.

* For EmA the reciprocal values of the titres are presented.

Anlagen

Ethik-Votum

Patientenaufklärungsbögen

Patientenfragebogen

Arztfragebogen für Kontrollen und Patienten



Ethik-Kommission, Gaffkystr. 11c, D-35385 Gießen

Prof. Dr. H. Lehmann

Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Abt. Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie
Feulgenstr. 12
35385 Gießen

**ETHIK-KOMMISSION
am Fachbereich Medizin**
Vorsitz: Prof. H. Tillmanns

Gaffkystr. 11c
D-35385 Gießen
Tel.: (0641)99-42470 / 47660
ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de

Gießen, 29. Dezember 2011
Dr. Kr./

AZ.: 51/11:

Titel: Prävalenz von Antikörpern gegen Gliadin, Endomysium und Transglutaminase bei Kindern mit Erkrankungen aus dem rheumatoiden Formenkreis.

Sitzung am 17.03.2011

Sehr geehrte(r) Antragsteller/Antragstellerin, *Liebe Ren Lehmann*

wir bedanken uns für die Vorstellung Ihres Forschungsprojektes. Im Folgenden erhalten Sie das Votum der Gießener Ethik-Kommission zur oben genannten Studie:

Es handelt sich um eine Erstbegutachtung für den Leiter der Klinischen Prüfung (LKP)

Es handelt sich um eine Anschlussbegutachtung

Eingesandte Unterlagen:

- Formalisierter Antrag vom 18.02.2011
- Beschreibung und Begründung des Vorhabens
- Dokumentationsbogen Rheumapatienten V2 vom 03.10.11
- Patienteninformation und -Einwilligungserklärung korrigierte Version vom 29.06.2011, Eingang 19.12.11

Der Antrag wurde unter ethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und rechtlichen Gesichtspunkten geprüft. Soweit betreffend, wurde **das auf Seite 2 wiedergegebene Protokoll** unter Berücksichtigung des Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community (ICH-GCP) erstellt. Es bezieht sich auf die vorgelegte Fassung des Antrags.

Forderungen der Ethik-Kommission, soweit darin aufgeführt, wurden inzwischen erfüllt.

Sie stimmt dem Vorhaben zu.

Sie stimmt dem Vorhaben unter Auflagen zu (siehe S. 2).

Sie stimmt dem Vorhaben nicht zu (siehe S. 2).

Die Ethik-Kommission erwartet, dass ihr bis *31.12.15* ohne Aufforderung ein kurzer Bericht auf beigefügtem (roten) Formblatt übermittelt wird. Er soll mitteilen, ob das Ziel der Studie erreicht wurde, ob ethische, medizinisch-wissenschaftliche oder rechtliche Probleme aufgetreten sind, und ob das Ergebnis publiziert ist/wird. Unabhängig davon ist die Ethik-Kommission über alle Änderungen des Prüfplans zu unterrichten. Ihr sind alle schweren unerwünschten Wirkungen mitzuteilen, soweit sie im Bereich der Zuständigkeit dieser Ethik-Kommission aufgetreten sind. Bei überregionalen Studien sind sie auch dem LKP mitzuteilen.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethik-Kommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Auszug aus dem Protokoll der Kommissionsitzung vom 17.03.2011:

Frau Dr. Mara Borgards trägt vor. Hintergrund: Im klinischen Alltag und auch in der Literatur lassen sich Hinweise darauf finden, dass eine Zöliakie gehäuft bei Patienten mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis vorkommt. Es gibt verschiedene Fallberichte und auch kleinere Studien, die einen Zusammenhang zwischen diesen Erkrankungen nahelegen, allerdings sind genaue Aussagen aufgrund der begrenzten Stichprobenzahl bisher nicht möglich. Studien, in denen Gemeinsamkeiten in der Pathogenese aufgezeigt werden, unterstützen die Vermutung einer Assoziation dieser Erkrankungen. Ließe sich diese Vermutung bestätigen, wäre eine Einführung eines generellen Zöliakie-Screenings bei Patienten mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis denkbar. - An der geplanten Prüfung dürfen Patienten mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis teilnehmen, die mindestens 12 Monate alt sind und das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet haben. Ihre Erkrankung muss diagnostisch gesichert und nach den ILAR- oder ACR-Kriterien klassifiziert sein. Als Kontrollpatienten kommen Patienten mit Erkrankungen nicht-autoimmunologischer Genese in Frage, die mind. 12 Monate alt sind und das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet haben. - Ziel der Studie ist die Untersuchung der Prävalenz von IgA- und IgG-Antikörpern gegen Gliadin, Endomysium und Transglutaminase, Antikörpern gegen modifizierte Varianten von Gliadin und der Bestimmung des Gesamt-IgA bei Kindern mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, die in Deutschland leben. Es soll die Frage nach der Notwendigkeit eines routinemäßigen Screenings auf diese Antikörper bei dieser Patientengruppe beantwortet werden.

Es handelt sich um eine Fall-Kontroll-Studie, um eine multizentrische, rein deskriptive, explorative Studie der Grundlagenforschung (Blutentnahmen). Leiter der klinischen Untersuchung ist Prof. Dr. Hartwig Lehmann, Kinderrheumazentrum Mittelhessen, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Abt. für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, UKGM, Standort Gießen (Abteilungsleiter: Prof. Dr. K.-P. Zimmer). Die biometrische Bearbeitung erfolgt durch Dr. R.-H. Bödeker, Institut für Med. Informatik der JLU Gießen. Die Untersuchungen werden kostenfrei durch Prof. Dr. Thomas Mothes, Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Universitätsklinikum Leipzig durchgeführt. Geplanter Beginn der Studie war der 01.05.2011; die Studie soll bis zum 30.04.2012 laufen. Insgesamt sollen 200 Patienten und 200 Kontrollen (beiderlei Geschlechts, Alter 12 Monate bis vollendetes 18. Lebensjahr, davon in Gießen 50 Patienten, 50 Kontrollen, stationär 15, ambulant 35) in die Studie eingeschlossen werden. Einschlusskriterien: 1) Studiengruppe: Kinder mit gesicherten Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, die mind. 12 Monate alt sind und das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet haben. Die Klassifikation erfolgt bei Arthritiden anhand der ILAR-Kriterien, bei anderen Erkrankungen anhand der ACR-Kriterien. 2) Kontrollgruppe: Kinder mit gesicherten Erkrankungen nicht-autoimmunologischer Genese, die mind. 12 Monate alt sind und das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet haben. Ausschlusskriterium ist eine diagnostisch/klinisch nicht gesicherte rheumatische Erkrankung. Hauptzielkriterien sind: 1) Vorkommen von IgA- und IgG-Antikörpern gegen Gliadin, Endomysium und Transglutaminase; 2) Antikörper gegen modifizierte Varianten von Gliadin; 3) bestehendes Gesamt-IgA; 4) Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis.

In der Diskussion berichtet Frau Dr. Mara Borgards, dass es sich bei dem geplanten Vorhaben um eine Fall-Kontroll-Studie handele, in der das Serum von 200 Patienten aus dem rheumatischen Formenkreis und von 200 nicht an Rheuma erkrankten Kontrollpatienten (Alter 12 Monate bis vollendetes 18. Lebensjahr) auf Antikörper gegen Gliadin, Endomysium, Transglutaminase und modifizierte Varianten von Gliadin untersucht werden solle. Zusätzlich werde das Gesamt-IgA bestimmt, um falsch-negative Ergebnisse durch einen eventuell bestehenden IgA-Mangel ausschließen zu können. Das benötigte Blut werde nur im Rahmen medizinisch notwendiger Blutentnahmen gewonnen, sodass keine zusätzliche Belastung für die Patienten entstehe. Folgende 5 Zentren nähmen an dieser Studie teil: Das Deutsche Kinder-Rheumazentrum Garmisch-Partenkirchen, die Kinderklinik Celle, das Mittelhessische Kinder-Rheumazentrum Gießen, das Mittelhessische Kinder-Rheumazentrum Marburg und

das Nordwestdeutsche Kinder-Rheumazentrum Sendenhorst. In den verschiedenen Zentren sollen jeweils 40 Rheuma-Patienten untersucht werden. Die Untersuchung der Kontrollpatienten soll hingegen nur in den Kinderkliniken Gießen und Celle erfolgen. Im weiteren Verlauf der Diskussion werden die Unterschiede der bei Zöliakie auftretenden Antikörper sowie der Stellenwert der Transglutaminase-Antikörper erörtert. Die Diskussion fokussiert anschließend auf der Formulierung des Aufklärungsbogens hinsichtlich der Notwendigkeit der Einwilligung lediglich eines oder beider Elternteile zur Teilnahme der Kinder an der Studie. Im Laufe der Diskussion wird klar herausgestellt, dass unterschiedliche Verhältnismäßigkeiten gerade bei der Zustimmung vorliegen. Nach Ansicht der Juristin ist die Unterschrift beider Erziehungsberechtigten notwendig, nicht nur eines Elternteils. In der Diskussion wird argumentiert, dass hinsichtlich dieser Problematik auch Zentrumseffekte und die Erreichbarkeit der Eltern eine große Rolle spielen könnten, dies könnte im Umkreis der teilnehmenden Kliniken sehr unterschiedlich sein (stationär, ambulant etc.). Es wird vorgeschlagen, die Studie zunächst monozentrisch durchzuführen, oder andererseits zum Ausschluss von Zentrumseffekten die Patientenkollektive nach Zentren zu stratifizieren. Unter dem Vorbehalt der Reorganisation der Patientenkollektive hinsichtlich der dargestellten Argumente und der Klärung der Unterschriftsmodalitäten der Erziehungsberechtigten stimmt die Kommission dem geplanten Vorhaben zu.

Anmerkung: Die Patienteninformation und -Einwilligungserklärung wurde inzwischen modifiziert, die Patienten werden nach den teilnehmenden Zentren stratifiziert. Damit stimmt die Kommission dem Vorhaben zu. Es bestehen keine Bedenken gegen die Verwendung des Geburtsmonats in den Patientenbögen.



Prof. Dr. H. Tillmanns
Vorsitzender

Die Namen der bei dieser Sitzung anwesenden Mitglieder sind durch Unterstreichung hervorgehoben.

Mitglieder: Frau Dr. Blütters-Sawatzki (Pädiatrie); Dr. Bödeker (Informatik); Herr Brumhard (Pharmazie); Prof. Dr. Dr. Dettmeyer (Rechtsmedizin); Prof. Dr. Padberg (Chirurgie); Dr. Repp (Pharmakologie); Prof. Schmidt, (Rheumatologie), Prof. Tillmanns, Vorsitzender (Innere Med.); Frau Prof. Dr. Wolfslast (Rechtswissenschaften).

Vertreter: Prof. Dreyer (Pharmakologie); Frau Prof. Kemkes-Matthes (Innere Medizin); Prof. Dr. N. Krämer (Zahnheilkunde); Frau Kreckel (Pharmazie); Prof. Künzel (Gynäkologie); Dr. Pons-Kühnemann (Informatik); Prof. Riße (Rechtsmedizin); Dr. Röhrig (Chirurgie); Frau Schneider (Rechtswissenschaften).

P.S.: Bitte informieren Sie die Ethik-Kommission unter Benutzung des beigefügten Formulars über den Beginn der Studie!

Patienteninformation und Einwilligungserklärung
**Prävalenz von Antikörpern gegen Gliadin, Endomysium und
Transglutaminase bei Kindern mit Erkrankungen aus dem
rheumatischen Formenkreis**

Untersuchungsort: Mittelhessisches Kinderreumazentrum Standort Gießen,
Feulgenstraße 12, 35385 Gießen, Tel.: 0641 985-434110

Behandelnder Arzt: _____

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient, sehr geehrte Eltern,

wir möchten Dich und Deine Eltern fragen, ob Du bereit bist, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilzunehmen.

Klinische Forschung ist notwendig, um Erkenntnisse über Krankheiten und deren Ursachen beziehungsweise Risikofaktoren zu gewinnen oder zu erweitern. Das Forschungsprojekt, das wir Dir hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von einer Ethikkommission zustimmend bewertet. Die Untersuchung wird an mehreren Orten in Deutschland durchgeführt.

Es sollen insgesamt ungefähr 400 Kinder und Jugendliche daran teilnehmen. Eingeschlossen werden 200 Patienten mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis und 200 Patienten mit nicht rheumatischen Erkrankungen oder anderen Autoimmunerkrankungen wie z.B. Frakturen, Blinddarmentzündungen, Operationen an Nieren und ableitenden Harnwegen etc. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch die Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie in Gießen.

Deine Teilnahme an dieser klinischen Untersuchung ist freiwillig. Du wirst in diese Prüfung also nur **dann** einbezogen, wenn Du bzw. deine Eltern dazu schriftlich die Einwilligung erklären. Sofern Du nicht an der Untersuchung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchtest, erwachsen Dir daraus keine Nachteile.

Du wurdest bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Dir die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Dir führen. Bitte zögere nicht, alle Punkte anzusprechen, die Dir unklar sind. Du wirst danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Deine Teilnahme zu entscheiden.

Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Prävalenz von Antikörpern gegen Gliadin, Endomysium und Transglutaminase bei Kindern mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Von der Durchführung der vorgesehenen klinischen Prüfung erhoffen wir uns Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von rheumatischen Erkrankungen und dem Auftreten von Zöliakie. Erfahrungen in der Klinik lassen vermuten, dass an Rheuma erkrankte Patienten häufiger eine Zöliakie haben als andere Personen. Falls die Studie diesen Zusammenhang bestätigt, würde in Zukunft eine routinemäßige Untersuchung auf Zöliakie bei Rheuma-Patienten durchgeführt werden. Dies hätte für die von Rheuma und Zöliakie betroffenen Patienten den Vorteil frühzeitig eine optimale Therapie erhalten zu können und damit mögliche Komplikationen und Folgeerkrankungen zu vermeiden. Es ist auch denkbar, dass sich bei einer guten Behandlung der Zöliakie auch die rheumatischen Beschwerden bessern.

Was ist Zöliakie?

Die Zöliakie ist eine entzündliche Erkrankung des Dünndarms, die durch eine Unverträglichkeit gegenüber Gluten, entsteht. Gluten ist ein Klebereiweiß, das in vielen Getreidearten vorkommt. Nimmt eine Person, die an Zöliakie erkrankt ist, glutenhaltige Nahrung zu sich, kommt es im Dünndarm zu einer Entzündung und Zerstörung der Schleimhaut. Beim Patienten kann sich dies durch Symptome wie Durchfall, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und Gewichtsverlust bemerkbar machen. Die Symptome und Folgen der Erkrankung können aber wirkungsvoll durch eine glutenfreie Diät vermieden werden. Somit ist ein frühzeitiges Erkennen der Krankheit wünschenswert.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Bei Aufnahme in diese Studie wirst Du einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterzogen. Dazu gehört insbesondere die Untersuchung Deines Blutes auf bestimmte Antikörper, die Hinweise auf eine Zöliakie liefern können. Du wirst aber keinesfalls nur für diesen Zweck gestochen, sondern das zusätzliche Blut wird im Rahmen einer sowieso erforderlichen Blutentnahme gewonnen.

Bei Teilnahme an der Studie musst Du lediglich einen Fragebogen ausfüllen und 5ml Blut für eine Laboruntersuchung zur Verfügung stellen.

Falls sich bei Dir der Verdacht auf eine Zöliakie ergeben sollte, würden Dir und Deinen Eltern weitere Untersuchungen zur Bestätigung der Diagnose angeboten werden.

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Du wirst durch die Teilnahme an dieser Studie außer einer ärztlichen Untersuchung nur dann einen persönlichen Gesundheitsnutzen haben, wenn bei Dir eine Zöliakie diagnostiziert wird. In diesem Fall kannst Du frühzeitig einer optimalen Therapie zugeführt werden und so unangenehme Symptome, Komplikationen und Folgen der Erkrankung vermeiden.

Patienteninformation und Einwilligungserklärung
**Prävalenz von Antikörpern gegen Gliadin, Endomysium und
Transglutaminase bei Kindern mit Erkrankungen aus dem
rheumatischen Formenkreis**

Außerdem wäre in diesem Fall auch eine Besserung Deiner rheumatischen Beschwerden möglich.

Patienteninformation und Einwilligungserklärung
**Prävalenz von Antikörpern gegen Gliadin, Endomysium und
Transglutaminase bei Kindern mit Erkrankungen aus dem
rheumatischen Formenkreis**

4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Mit der Teilnahme an der Studie sind keine Risiken verbunden.

5. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der Studie? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Deine Teilnahme an dieser Studie entstehen für Dich keine zusätzlichen Kosten.

Eine Aufwandsentschädigung erhältst Du nicht.

6. Bin ich während der Studie versichert?

Nein.

Wir weisen Dich und Deine Eltern ferner darauf hin, dass Du auf dem Weg von und zur Prüfstelle nicht unfallversichert bist.

7. Werden mir neue Erkenntnisse während der Studie mitgeteilt?

Auf Anforderung werden Dir und Deinen Eltern die genauen Ergebnisse mitgeteilt.

8. Wer entscheidet, ob ich aus der Studie ausscheide?

Du kannst jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Deine Teilnahme beenden, ohne dass Dir dadurch irgendwelche Nachteile bei Deiner medizinischen Behandlung entstehen.

9. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Dir erhoben und in der behandelnden Klinik in Deiner persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben.

Patienteninformation und Einwilligungserklärung
Prävalenz von Antikörpern gegen Gliadin, Endomysium und Transglutaminase bei Kindern mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen oder bei der Verdachtsdiagnose einer Zöliakie.

Die gesetzlichen Bestimmungen enthalten nähere Vorgaben für den erforderlichen Umfang der Einwilligung in die Datenerhebung und -verwendung. **Einzelheiten, insbesondere zur Möglichkeit eines Widerrufs, entnimmst Du bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.**

10. Was geschieht mit meinen Blutproben?

Die Blutproben werden ausschließlich für diese Studie verwendet. Etwaiges Restmaterial wird bei Abschluss der Prüfung vernichtet.

11. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräche an der Prüfstelle

Du hast stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten Arzt oder einem anderen Mitarbeiter der Kinderrheumatologie / behandelnden Klinik, um weitere Fragen im Zusammenhang mit der Studie zu klären. Auch Fragen, die Deine Rechte und Pflichten als Patient und Teilnehmer an der Studie betreffen, werden gerne beantwortet.

Patienteninformation und Einwilligungserklärung
Prävalenz von Antikörpern gegen Gliadin, Endomysium und Transglutaminase bei Kindern mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis

Einwilligungserklärung

.....

Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am Patientennummer:

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den behandelnden Arzt

.....

Name der Ärztin / des Arztes

ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Arzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

Patienteninformation und Einwilligungserklärung
**Prävalenz von Antikörpern gegen Gliadin, Endomysium und
Transglutaminase bei Kindern mit Erkrankungen aus dem
rheumatischen Formenkreis**

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern im Deutschen Kinderrheumazentrum Garmisch-Partenkirchen, in der Kinderklinik Celle, im Mittelhessischen Kinderrheumazentrum Standort Gießen, im Mittelhessischen Kinderrheumazentrum Standort Marburg und im Nordwestdeutschen Kinderrheumazentrum Sendenhorst aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden: an den Statistiker, den Auftraggeber oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung, sowie an Prof. Dr. Mothes, Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Medizinische Diagnostik, Universitätsklinikum Leipzig, Liebigstraße 27, 04103 Leipzig.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Auftraggebers sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der Studie beenden kann. Beim Widerruf meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, habe ich das Recht, die Löschung aller meiner bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht.

Patienteninformation und Einwilligungserklärung
**Prävalenz von Antikörpern gegen Gliadin, Endomysium und
Transglutaminase bei Kindern mit Erkrankungen aus dem
rheumatischen Formenkreis**

**Ich erkläre mich bereit,
an der oben genannten Studie
freiwillig teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

.....
Datum

.....
Unterschrift des **Patienten**

.....
Datum

.....
Unterschrift der **Mutter / bzw. 1. Sorgeberechtigte**

.....
Datum

.....
Unterschrift des **Vaters / bzw. 2. Sorgeberechtigter**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....
Name des Arztes / der Ärztin in Druckbuchstaben

.....
Datum

.....
Unterschrift des aufklärenden **Arztes/der Ärztin**

Prävalenz von Antikörpern gegen Gliadin, Endomysium und Transglutaminase bei Kindern mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis

Fragebogen für Teilnehmer an der Untersuchung

Patientennummer:			
Datum:			
Hattest du in den letzten vier Wochen Bauchschmerzen?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
- Wenn ja, wie häufig?	<input type="checkbox"/> Fast jeden Tag	<input type="checkbox"/> 1 mal in der Woche	<input type="checkbox"/> Sonstiges: _____
- Wenn ja, hast du etwas gegen die Schmerzen unternommen?	<input type="checkbox"/> Ja, nämlich: _____		<input type="checkbox"/> Nein
- Wenn ja, wie hat das geholfen?	<input type="checkbox"/> Sehr gut	<input type="checkbox"/> Etwas	<input type="checkbox"/> Gar nicht
Wie war dein Stuhlgang in den letzten vier Wochen?	<input type="checkbox"/> Fest	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Weich
Musstest du wegen der Bauchschmerzen Schule, Sport oder Spiele unterbrechen?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
Hattest du in den letzten vier Wochen zusätzliche Beschwerden, wie...			
- ... Übelkeit?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
- ... Erbrechen?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
- ... Fieber?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
Isst du Getreideprodukte?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	

Dokumentationsbogen Kontrollpatienten

Für die Studie „Prävalenz von Antikörpern gegen Gliadin, Endomysium und Transglutaminase bei Kindern mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis“

Folgende Daten sind vom Arzt zu erheben:

Studiendaten allgemein	
Datum der Blutentnahme:	
Studiencentrum (bitte die Stadt angeben):	
Dokumentierender Arzt:	

Patientendaten	
Geschlecht:	
Körpergröße (in cm):	
Körpergewicht (in g):	
Patientennummer:	
Alter (in mm./jjj):	

Anamnesedaten	
Wie lautet die genaue Diagnose?	
Ist eine Zöliakie bekannt?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Bemerkungen:	
Bestehen oder bestanden in der Anamnese chronische Bauchschmerzen?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Bemerkungen:	
Gab es einen Wachstumsknick?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Bemerkungen:	
Gab es eine Gewichtsabnahme?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Bemerkungen:	
Worin besteht die aktuelle Medikation?	

Dokumentationsbogen Kontrollpatienten

Patientennummer:	
------------------	--

Folgende immunologische Daten werden zentral erhoben und eingegeben und sind nicht von der Klinik auszufüllen:

Das dafür notwendige Serum (2 ml) wird bei mindestens minus 20°C in beigelegtem standardgemäß beschriftetem Gefäß an vorher festgelegter Stelle mit den anderen Proben zusammen gelagert (wie FFPs). Diese werden dann innerhalb von 6 Monaten für die Auswertung abgeholt.

Immunologische Daten	Positiv	Negativ
Gliadin – IgA-AK		
Gliadin – IgG-AK		
Endomysium – IgA-AK		
Endomysium – IgG-AK		
Transglutaminase – IgA-AK		
Transglutaminase – IgG-AK		
Modifizierte Varianten von Gliadin – IgA-AK		
Modifizierte Varianten von Gliadin – IgG-AK		
Gesamt IgA		

Dokumentationsbogen Rheumapatienten

Prävalenz von Antikörpern gegen Gliadin, Endomysium und Transglutaminase bei Kindern mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis

Folgende Daten sind vom Arzt zu erheben:

Studiendaten allgemein	
Datum der Blutentnahme:	
Studienzentrum (bitte die Stadt angeben):	
Dokumentierender Arzt:	

Patientendaten	
Geschlecht:	
Körpergröße (in cm):	
Körpergewicht (in g):	
Beginn der Erkrankung:	
Patientennummer:	
Alter (in mm/jjjj):	

Anamnesedaten	
Wie lautet die genaue Diagnose nach ILAR / ACR?	
Sind Antinukleäre Antikörper nachgewiesen?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Titler 1:	
Ist eine Zöliakie bekannt?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Bemerkungen:	
Bestehen oder bestanden in der Anamnese chronische Bauchschmerzen?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Bemerkungen:	
Gab es einen Wachstumsknick?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Bemerkungen:	
Gab es eine Gewichtsabnahme?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Bemerkungen:	
Worin besteht die aktuelle Medikation?	

Dokumentationsbogen Rheumapatienten

Patientennummer:	
------------------	--

Folgende immunologische Daten werden zentral erhoben und eingegeben und sind nicht von der Klinik auszufüllen:

Das dafür notwendige Serum (2 ml) wird bei mindestens minus 20°C in beigelagtem standardgemäß beschriftetem Gefäß an vorher festgelegter Stelle mit den anderen Proben zusammen gelagert (wie FFPs). Diese werden dann innerhalb von 6 Monaten für die Auswertung abgeholt.

Immunologische Daten	Positiv	Negativ
Gliadin – IgA-AK		
Gliadin – IgG-AK		
Endomysium – IgA-AK		
Endomysium – IgG-AK		
Transglutaminase – IgA-AK		
Transglutaminase – IgG-AK		
Modifizierte Varianten von Gliadin – IgA-AK		
Modifizierte Varianten von Gliadin – IgG-AK		
Gesamt IgA		

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.



Florian J. Ott

Danksagung

Erstrangig möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Hartwig Lehmann, Leiter der Abteilung für Kinderrheumatologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen, meinen Dank aussprechen für die freundliche Überlassung des Themas und seine stets außerordentlich geduldige und hilfsbereite Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Thomas Mothes und Herrn Dr. rer. nat. Johannes Wolf, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik Universitätsklinikum Leipzig danke ich für die kompetente Beratung bezüglich Auswahl der geeigneten Parameter und der verwendeten Analysemethoden sowie die Durchführung der Analysen.

Weiterhin möchte ich mich bei den teilnehmenden Kinderärztinnen und Kinderärzten der Studienzentren für die unermüdliche Patientenrekrutierung und Probensammlung bedanken. Ich konnte sie im Laufe der Arbeit als sehr nette und engagierte Kolleginnen und Kollegen kennenlernen.

Frau Tanja Weidenhausen, Studienassistentin des Universitätsklinikums Gießen und Marburg danke ich für ihre Mithilfe bei der Datenerfassung und Aufarbeitung.

Ich danke Herrn PD Dr. med. Jan De Laffolie für die Hilfestellung bei der Durchführung bei der statistischen Analyse der Daten und deren Auswertung.

Danke auch an Bernd Schwarz für die mit viel Liebe fürs Detail erstellten Grafiken.

Ich danke meiner Schwester Dr. med. vet. Juliane Rose Ott für ihre Hilfestellung bei der Literaturrecherche.

Besonders danke ich Frau Dr. med. Anna Elena von Bohlen für viele kleine und große Anmerkungen.

Mein persönlicher Dank gilt meiner Ehefrau Monika und meinen Eltern für die liebevolle und verständnisvolle Unterstützung.

Tabellarischer Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen Version der Arbeit entfernt.

