

Die Ergebnisse der PreventCD-Studie

Frühe Zugabe von Gluten vermindert nicht das Risiko einer Zöliakie

Etwa 30-40 % der deutschen Bevölkerung haben die genetische Prädisposition (Voraussetzung), eine Zöliakie zu entwickeln, doch insgesamt sind in Deutschland weniger als 1 % der Bevölkerung von Zöliakie betroffen. Äußere Einflüsse müssen für die Entstehung der Zöliakie also eine entscheidende Rolle spielen. Diese äußeren Einflüsse gilt es zu finden, um der Entstehung der Zöliakie vorzubeugen. In diesem Zusammenhang wird seit Jahren diskutiert, welche Rolle zum einen das Stillen und zum anderen Zeitpunkt und Menge der Gluteneinführung in die Ernährung von Babies mit Zöliakierisiko haben könnten. Verschiedene Beobachtungsstudien aus den vergangenen Jahrzehnten haben gute Hinweise geliefert, dass möglicherweise ein Zusammenhang zwischen frühkindlicher Ernährung und Zöliakierisiko besteht.

Anhand dieser Beobachtungsstudien wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine frühe Einführung von kleinen Mengen Gluten bereits nach dem 4. Lebensmonat anstatt nach dem 6. Monat das Risiko für Zöliakie deutlich senken könnte. Außerdem wurde vermutet, dass Stillen sich günstig auf das Zöliakierisiko auswirkt.

Einen endgültigen Nachweis, ob diese Vermutungen tatsächlich zutreffen, können Beobachtungsstudien jedoch nicht erbringen - dazu ist die Aussagekraft solcher Daten zu schwach.

Die Idee der PreventCD-Studie

Um herauszufinden, ob der Beginn mit kleinen Mengen Gluten nach dem 4. Lebensmonat wirklich, wie vermutet, das Zöliakierisiko senken könnte, war die Durchführung einer weitaus aufwendigeren Studie notwendig. Deshalb wurde die internationale und multizentrische Studie „PreventCD - Prevent Coeliac Disease“ (www.preventcd.com) ins Leben gerufen, an der insgesamt 10 klinische Zentren aus sieben europäischen Ländern, sowie Israel beteiligt waren. Die PreventCD-Studie wurde finanziert durch das wissenschaftliche Förderprogramm der Europäischen Kommission (FP6-2005-FOOD-4B-36383–PREVENTCD), sowie durch Industriepartner und die Zöliakie-Gesellschaften, darunter die DZG (siehe auch Auflistung am Ende dieses Artikels).

Von 2007 bis 2010 wurden Neugeborene in die Studie aufgenommen, wenn mindestens ein Verwandter ersten Grades (Mutter, Vater oder Geschwisterkind) von Zöliakie betroffen war (siehe **Abbildung 2**). Um das erbliche Zöliakierisiko zu bestätigen, wurde meist anhand von Nabelschnurblut ein Test auf die Zöliakierisiko-Gene (HLA-DQ2 und/oder HLA-DQ8 positiv) durchgeführt. Wenn sich das genetische Zöliakierisiko bestätigt hat und alle weiteren Einschlusskriterien erfüllt waren, wurden diese Kinder nach dem 4. Lebensmonat (= 16. Lebenswoche) zufällig in zwei Gruppen eingeteilt: Die eine Gruppe erhielt täglich 100mg Glutenpulver, die andere erhielt dagegen lediglich Milchzucker (= Lactose) als Scheinmittel (Placebo). Milchzucker eignet sich deshalb besonders als Placebo, da es natürlicherweise in Muttermilch vorkommt und ähnlich aussieht wie Glutenpulver. Durch dieses Vorgehen weiß man also sehr genau, wann die Kinder zum ersten Mal Gluten erhalten haben und in welchen Mengen. Um den Studienverlauf und die Beurteilung der Ergebnisse

- **Studienlaufzeit: 2007 bis 2013**
- **Teilnehmer: 1362 Kinder, davon 113 aus Deutschland**
- **Studienergebnis: keine wissenschaftlich belegbare Empfehlung für eine gezielte Zuführung von Gluten**

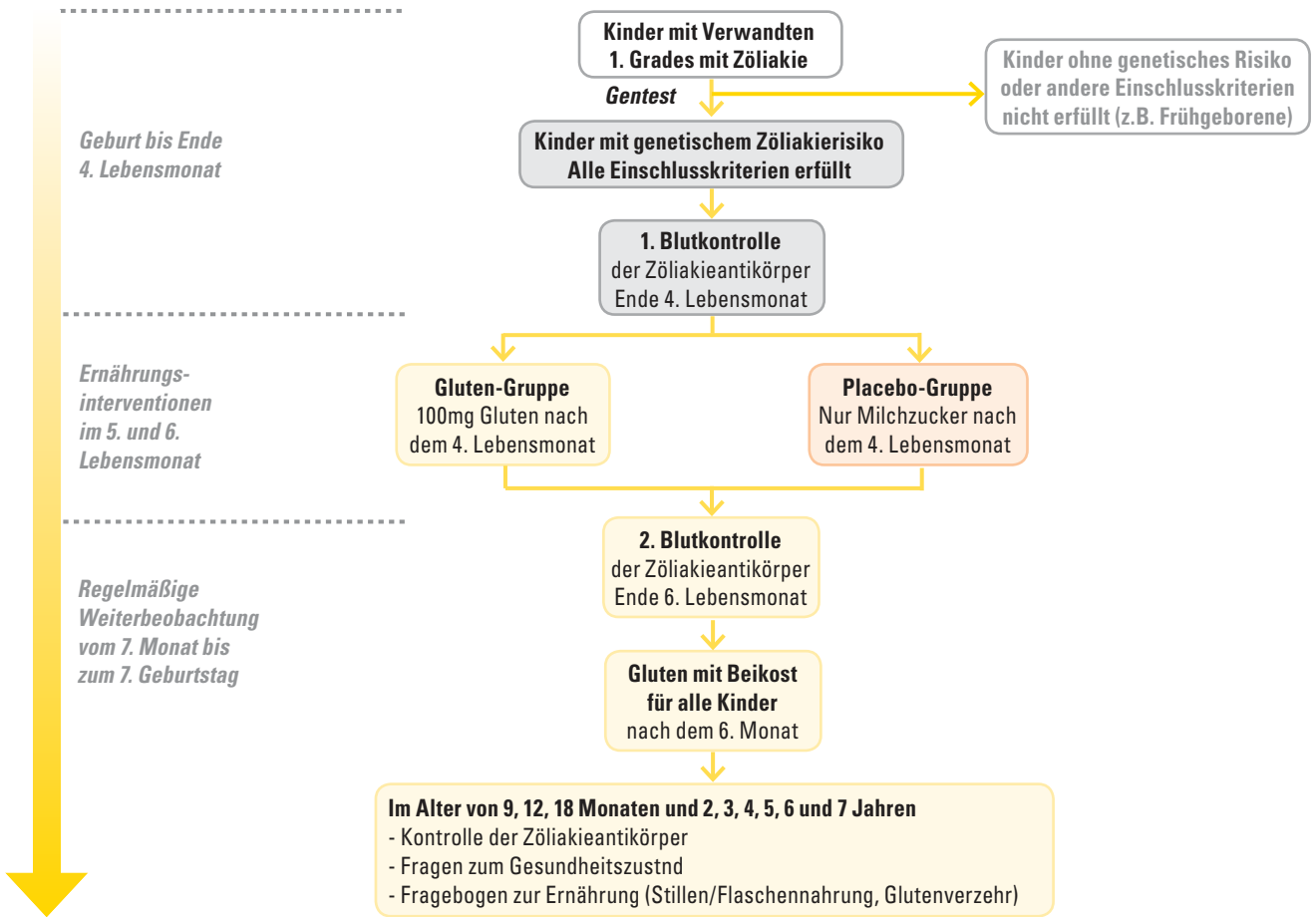


Abbildung 1: Schaubild zum Ablauf der PreventCD-Studie

unvoreingenommen durchzuführen, wurde die Gabe von Gluten bzw. Placebo doppelt geblendet, das heißt weder die Eltern noch die Studienmitarbeiter wussten, welches Kind zu welcher Gruppe gehört. Das „doppelte Verblinden“ ist für die Qualität der Studie sehr wichtig, denn ohne Blinding könnte die Erwartungshaltung der Eltern und der Studienmitarbeiter die Datenerhebung und Datenauswertung beeinflussen.

Die gezielte Durchführung der Ernährungsintervention sowie die zufällige und doppelt-geblendete Zuteilung in die Gluten- oder Placebo-Gruppe waren also sehr wichtige Maßnahmen, damit die Ergebnisse eine hohe und verlässliche Aussagekraft der Studiendaten zu erzielen.

Nach dem vollendetem 6. Lebensmonat (= 24. Woche) wurde bei allen Kindern Gluten in die Beikost eingeführt, beginnend mit zunächst kleineren Mengen, die monatlich gesteigert wurden. Die verzehrten Glutenmengen wurden über Ernährungsfragebögen ermittelt. Nach Möglichkeit sollte weiterhin noch gestillt werden.

Bis zum Alter von zwei Jahren wurden bei den teilnehmenden Kindern in 3 bis 6-Monatsabständen die für Zöliakie spezifischen Blutwerte (Antikörper gegen Gewebs-Transglutaminase) kontrolliert. Seit dem 3. Lebensjahr erfolgen diese Kontrollen weiterhin

jährlich. Bei gesundheitlichen Problemen und möglichen Zöliakiesymptomen wurde umgehend eine Blutkontrolle angeboten. Zusätzlich zu den Blutwerten werden Informationen zu Gesundheitszustand, Wachstum und Ernährung (Stillen bzw. Formelnahrung, Verzehrsmengen glutenhaltiger Lebensmittel) erfasst.

Im Falle von auffälligen Blutwerten wird die Zöliakiediagnose anhand der europäischen Leitlinien für die Zöliakiediagnose und -behandlung bei Kindern gestellt, in der Mehrzahl der Fälle ist dabei eine Magen-Darm-Spiegelung mit Entnahme von kleinen Gewebeprobe aus dem Dünndarm (Duodenal-Biopsien) notwendig.

Hauptfragestellung der PreventCD-Studie war es, im Alter von 3 Jahren die Häufigkeit der Zöliakie zwischen der Gluten-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu vergleichen.

Die Ergebnisse

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse der PreventCD-Studie wurden im Oktober 2014 in der renommierten medizinischen Fachzeitschrift „New England Journal of Medicine“ veröffentlicht (Vriezinga et al. Randomized Feeding Intervention in Infants at High Risk for Celiac Disease. New Engl J Med, Band 371, Seite 1304 – 1315).

Wie setzt sich die Gruppe der Studienteilnehmer zusammen?

Insgesamt wurden 1362 Kinder in die Studie aufgenommen. Am Ende haben 944 Kinder die Einschlusskriterien erfüllt, davon stammten 113 aus Deutschland (12 %). Diese wurden per Zufall in die Gluten-Gruppe (475 Kinder) beziehungsweise in die Placebo-Gruppe (469 Kinder) eingeteilt. Zum Zeitpunkt der Auswertung im September 2013 waren die PreventCD-Kinder zwischen 3 bis 6 Jahre alt (im Durchschnitt 5 Jahre) und 52 % waren Jungen. Wie erwartet gab es zwischen der Gluten- und der Placebo-Gruppe keine Unterschiede in der Zusammensetzung bezüglich Alter, Geschlecht, Anzahl der Familienmitglieder mit Zöliakie usw. Es gab aber zufällig in der Gluten-Gruppe mehr Kinder mit einem besonders hohen genetischen Zöliakierisiko als in der Placebo-Gruppe war (17,3 % mit hohem Risiko in der Gluten-Gruppe gegenüber nur 10,9 % in der Placebo-Gruppe).

Wie viele Kinder wurden gestillt?

Von den 944 Kindern wurden insgesamt 882 (93 %) zunächst ab Geburt gestillt. Im Alter von 6 Monaten waren nur noch 527 aller Kinder (ca. 56 %) (teil-)gestillt worden, von diesen erhielten aber lediglich die Hälfte ausschließlich Muttermilch ohne Zufütterung durch Flaschennahrung oder Beikost. In Deutschland waren im 6. Monat noch ca. 80 % der Kinder (teil-)gestillt und ca. 60 % sogar voll gestillt.

Wie viele Kinder haben eine Zöliakie entwickelt?

Bis zum Alter von 3 Jahren waren insgesamt 5,2 % der Kinder an Zöliakie erkrankt, bis zum Alter von 4 Jahren waren es 8,8 % und bis 5 Jahre 12,1 %. Bis zum Zeitpunkt der Auswertung im September 2013 wurde bei 80 Kindern die Diagnose Zöliakie gestellt. Dabei lag das Alter bei Diagnose im Schnitt bei 2,8 Jahren, das jüngste Kind war 1,1 Jahre und das älteste Kind 5,6 Jahre. Alle diese Kinder zeigten erhöhte Zöliakie-Antikörper (Antikörper gegen Gewebstransglutaminase) und nur bei 68 % wurden Symptome berichtet. Wenn Symptome auftraten, handelte es sich meistens

um Blähbauch und Durchfall, einige Kinder hatte jedoch auch Verstopfung oder unspezifische Bauchschmerzen. Da die Kinder dank der regelmäßigen Blutuntersuchungen früh erkannt wurden, traten keine sehr schweren Formen der Zöliakie auf.

Welche Faktoren werden mit dem Auftreten der Zöliakie in Verbindung gebracht?

Unabhängig von der Gluten- und Placebo-Gruppe zeigten sich folgende drei Ergebnisse:

1.) Mädchen haben ein deutlich höheres Risiko an Zöliakie zu erkranken: Bereits im Alter von 3 Jahren war das Risiko für die Mädchen (7,2 % mit Zöliakie) doppelt so hoch im Vergleich zu den Jungen (3,4 % mit Zöliakie). Dieser Unterschied war „statistisch signifikant“. Das bedeutet in diesem Zusammenhang: Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % haben wir diesen Unterschied in der Zöliakie-Häufigkeit zwischen Mädchen und Jungen nicht nur durch Zufall gefunden, sondern es gibt tatsächlich ein höheres Risiko für Mädchen.

2.) Kinder mit einer bestimmten HLA-DQ2 Ausprägung haben ein deutlich höheres Risiko: Anhand der Ergebnisse des genetischen HLA-Tests konnte man die Teilnehmer in drei verschiedene Risikogruppen einteilen: Das höchste Risiko für Zöliakie haben Kinder, die von beiden Elternteilen bestimmte HLA-DQ2 Varianten vererbt bekommen haben, das bedeutet, sie sind doppelt positiv (= „homozygot“: HLA-DQ2.5/DQ2.5 oder HLA-DQ2.5/DQ2.2). Hier lag der Anteil der Zöliakiefälle zum Zeitpunkt der Studienauewertung bei 14,9 % (also jedes 6. bis 7. Kind mit dieser Risikogenetik erkrankt bereits in den ersten drei Lebensjahren an einer Zöliakie). Dieses hohe genetische Risiko ist aber zum Glück nur bei einem kleinen Teil der Kinder gefunden worden. Bei Kindern, die nur von einem Elternteil ein HLA-DQ2-Gen geerbt haben („heterozygot“), erkrankten bisher nur 3,9 %, und wenn sie den Marker HLA-DQ8 aufwiesen, wurde die Zöliakie nur bei 0,9 % der betroffenen Kin-

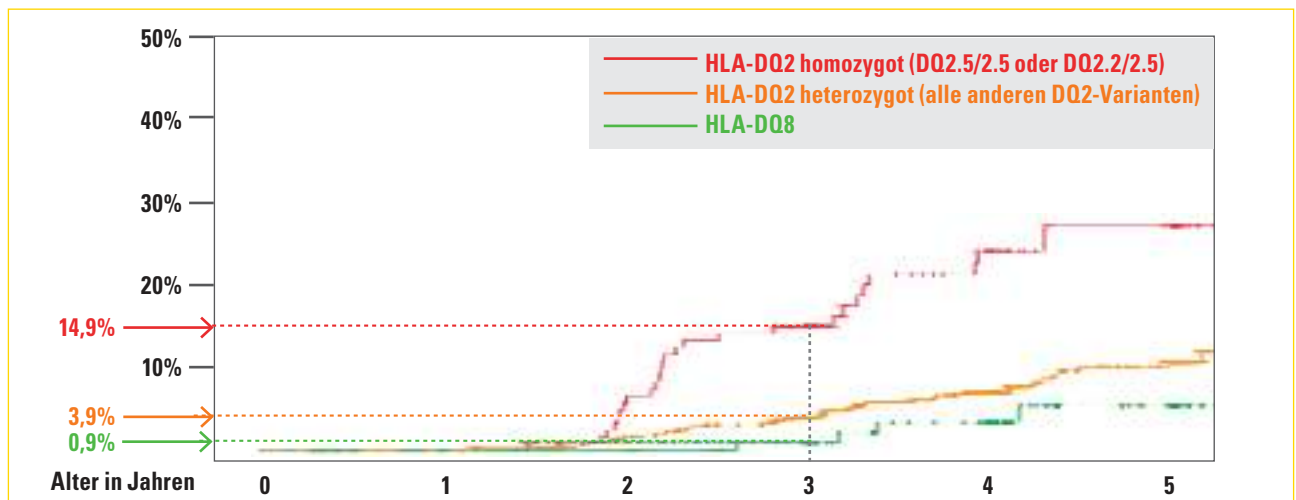


Abbildung 2. Kinder mit einer bestimmten HLA-DQ2-Ausprägung (genannt „homozygote“, rote Linie) haben ein deutlich höheres Risiko an Zöliakie zu erkranken, im Alter von 3 Jahren waren bereits 14,9% an Zöliakie erkrankt. Bei Kindern mit anderen HLA-DQ2 Varianten waren es 3,9% und bei denen, die nur für HLA-DQ8 positiv sind, waren es nur 0,9%.

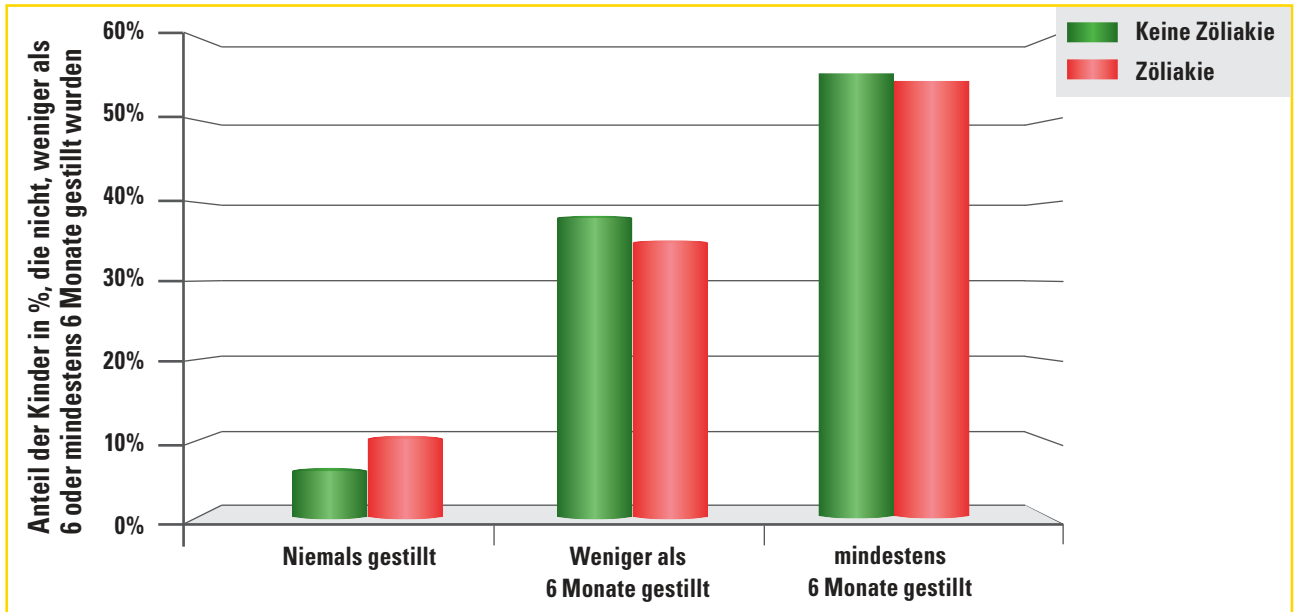


Abbildung 3. In den verschiedenen Gruppen von Kindern, die niemals, weniger als 6 Monate oder mindestens 6 Monate gestillt wurden, gab es keine signifikanten Unterschiede in den Zöliakiehäufigkeiten. Stillen kann anhand unserer Daten das Risiko für Zöliakie also nicht senken.

der gestillt (siehe Abbildung 2).

3.) Stillen hat keine Auswirkungen auf das Zöliakierisiko:

Stillen hat sehr viele Vorteile für junge Säuglinge. Allerdings konnte durch Stillen das Risiko, eine Zöliakie zu entwickeln, nicht gesenkt werden. (siehe Abbildung 3).

Folgende Faktoren standen ebenfalls nicht mit dem Zöliakierisiko in Zusammenhang: Herkunftsland des Kindes, Anzahl der Familienmitglieder mit Zöliakie, Infektionskrankheiten oder durchgeführte Impfungen.

Hat die Einführung von Gluten nach dem 4. Monat einen Einfluss auf das Zöliakierisiko?

Im Alter von drei Jahren war der Anteil von Zöliakiefällen in der Gluten-Gruppe mit 5,9 % statistisch vergleichbar zur Placebo-Gruppe mit 4,5 % (siehe Abbildung 4). Statistisch vergleichbar bedeutet, dass es keinen sichtbaren Unterschied gibt oder ein gewisser, geringer Unterschied sehr wahrscheinlich auf Zufall beruht.

Insgesamt hat die frühe Einführung von Gluten nach dem 4. Lebensmonat - anders als erwartet - keinen Einfluss auf das Zöliakierisiko.

Und wie ist die Situation bei den deutschen PreventCD-Kindern?

In Deutschland wurden zu Beginn 155 Kinder in die Studie aufgenommen, davon haben 113 Kinder an der Ernährungsintervention teilgenommen: 58 waren in der Gluten-Gruppe und 55 in der Placebo-Gruppe. Bis zum Alter von drei Jahren gab es noch bei keinem unserer Kinder eine Zöliakiediagnose. Im Gegensatz zu den anderen Ländern entwickelte sich die Zöliakie bei unseren deutschen Kindern also etwas später. Bis zum Zeitpunkt der Datenauswertung im September 2013 (das älteste Kind war dann ja schon sechs Jahre alt) waren insgesamt 6 der deutschen Kinder an Zöliakie erkrankt. Davon waren nur 2 Kinder aus der Gluten-Gruppe und 4 Kinder aus

der Placebo-Gruppe. Allerdings ist die Gruppe der deutschen Kinder bzw. die Anzahl an Zöliakiefällen zu klein, als dass man dazu eine Aussage treffen könnte. Mittlerweile (Ende November 2014) gibt es innerhalb der deutschen PreventCD-Gruppe 10 Kinder mit Zöliakie, davon waren 5 in der Gluten-Gruppe und 5 in der Placebo-Gruppe.

Was bedeuten diese Ergebnisse?

Leider haben sich die Erwartungen nicht bestätigt: Die Einführung kleiner Mengen Gluten bereits nach dem 4. Lebensmonat kann das Zöliakierisiko nicht senken. Auch Stillen hat den bisherigen Ergebnissen der PreventCD-Studie zufolge keinen schützenden Einfluss vor Zöliakie.

Ein deutliches Ergebnis ist das höhere Risiko für Mädchen. Das häufigere Auftreten von Zöliakie bei Frauen im Vergleich zu Männern ist zwar bereits seit langem bekannt. Es wurde vermutet, dass Männer aufgrund der männlichen Hormone seltener an Zöliakie bzw. anderen Autoimmunerkrankungen leiden. Die Daten der PreventCD-Studie zeigen nun, dass bereits bei Mädchen im Kleinkindalter ein doppelt so hohes Risiko für Zöliakie besteht. Doch in diesem Alter spielen männliche Hormone wahrscheinlich noch keine große Rolle. Damit bleibt unklar, weshalb Jungen seltener Zöliakie bekommen.

Außerdem wurde festgestellt, dass innerhalb der Gruppe von Personen mit den HLA Markern DQ2 oder DQ8 große Unterschiede bestehen. Das Risiko schwankt für eine Zöliakie in so jungem Alter zwischen 0,9 % (etwa 1 auf 100 Kinder ist betroffen) und 14,9 % (eines von 6 bis 7 Kindern ist betroffen).

Die aktuellen Europäischen Empfehlungen zur Beikost-Einführung beruhten auf Beobachtungen vor allem aus Schweden und den USA: Der Beginn mit kleinen Mengen Gluten noch während der Stillphase schien mit einem geringeren Zöliakierisiko im Zusammenhang zu stehen, sofern nicht zu früh (d.h. nicht vor dem vollendeten 4. Monat) und nicht viel später als nach dem vollendeten 6. Monat

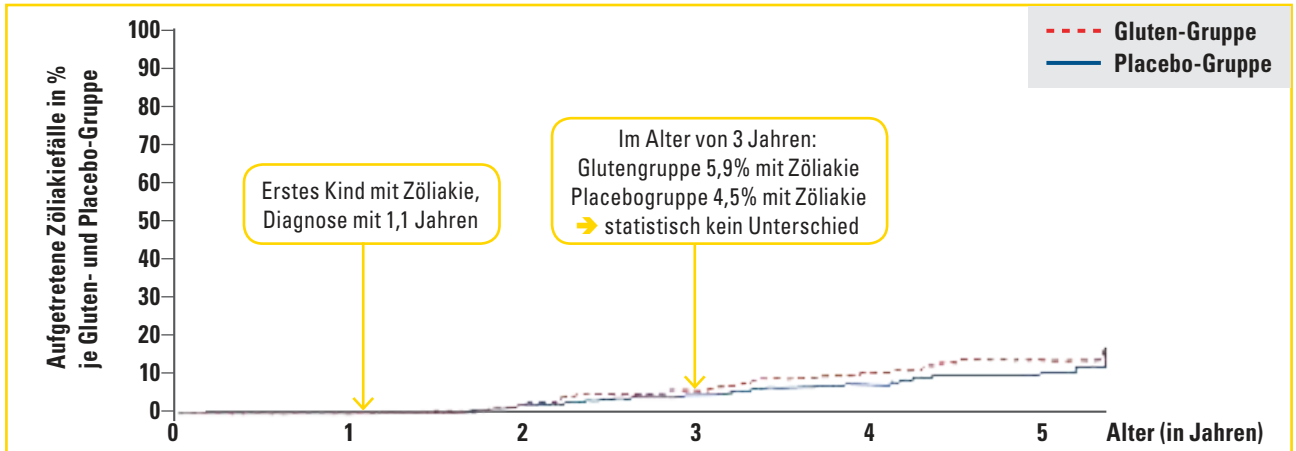


Abbildung 4: Die Anzahl der Zöliakiefälle in % und nach Alter, getrennt nach Gluten-Gruppe (rote Linie) und Placebo-Gruppe (blaue Linie). Weder im Alter von drei Jahren noch im weiteren Verlauf gab es zwischen den Gruppen einen statistischen Unterschied, das heißt die Gruppen sind mit Hinblick auf das Zöliakierisiko vergleichbar.

mit Gluten begonnen wurde. Die Ergebnisse der PreventCD-Studie können nicht bestätigen, dass diese Empfehlungen das Risiko für Zöliakie senken. Einzig der zu frühe Beginn mit Beikost vor dem 4. Monat sollte unabhängig von den Ergebnissen der Studie nach wie vor gemieden werden, wobei es hierbei keine Rolle spielt, ob es sich um glutenhaltige oder glutenfreie Beikost handelt.

Eine zur gleichen Zeit wie PreventCD veröffentlichte, italienische Interventions-Studie verglich Kinder, bei denen entweder im 6. oder erst im 12. Lebensmonat mit glutenhaltiger Beikost begonnen wurde. Es zeigte sich lediglich, dass ein Herauszögern der Gluteneinführung nach dem 12. Monat auch zu einer etwas späteren Diagnose einer Zöliakie führt. Im Alter von fünf Jahren war dieser Unterschied aber wieder ausgeglichen. Damit bleibt weiterhin unklar, welche Umweltfaktoren bei genetischem Risiko für eine Zöliakie den Ausbruch der Erkrankung fördern oder davor schützen.

Soll die PreventCD-Studie weiter fortgesetzt werden?

Hier lautet die Antwort eindeutig „Ja“! Denn die Auswertung der Daten bis zum 3. Lebensjahr bzw. bis zum September 2013 sind nur ein Teil der Geschichte. Die PreventCD-Kinder werden älter und wir wissen nicht, wie sich ihr Zöliakierisiko in Zukunft entwickeln wird. Die in der PreventCD-Studie teilnehmenden Kinder aus Zöliakiefamilien in ganz Europa stellen zusammen eine einzigartige Kohorte (=Gruppe) dar. Seit der Geburt der Kinder wurde in regelmäßigen Abständen Informationen zu Gesundheitszustand, Wachstum, Impfungen Ernährung bzw. Glutenverzehr gesammelt. Dies soll – das Einverständnis der Teilnehmer und ihrer Eltern vorausgesetzt – bis zum 12. Geburtstag der Kinder fortgeführt werden, um in wenigen Jahren die Datenauswertungen zu wiederholen.

Durch die weitere Betreuung und jährliche Kontrolle der Zöliakieantikörper und der Erhebung der Fragebögen können wir nach wie vor wichtige Daten zu unseren PreventCD-Kindern sammeln und dadurch neue Erkenntnisse zur Entwicklung der Zöliakie bei Kindern aus Risikofamilien gewinnen. Für die Teilnehmer bzw. deren Eltern bringt die weitere Teilnahme den Vorteil, dass die Zöliakie-Antikörper routinemäßig einmal jährlich kontrolliert werden. Denn viele Kinder hatten zum Zeitpunkt der Diagnose trotz sehr hoher Antikörper

und den typischen Veränderungen im Darm (Zottenatrophie) keine oder nur geringe Beschwerden. Symptome allein sind also kein guter Indikator dafür, dass eine Zöliakie vorliegt. Durch jährliche Routinekontrolle der Antikörper kann eine Zöliakie frühzeitig erkannt und behandelt werden noch bevor Beschwerden oder sogar mögliche Spätfolgen auf Wachstum und Entwicklung auftreten.

Danksagung

Das Team der PreventCD-Studie bedankt sich bei allen teilnehmenden Kindern und deren Familien für das Vertrauen und die hervorragende Zusammenarbeit. Der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft sowie den folgenden Institutionen danken wir für die finanzielle Unterstützung zur Durchführung der Studie:

- Forschungsfinanzierung über das 6. Rahmenprogramm der Europäischen Kommission, Projekt FP6-2005-FOOD-4B-36383–PREVENTCD
- Europäische Fachgesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN)
- Azrieli Foundation, Kanada
- Deutsche Zöliakie-Gesellschaft (DZG)
- Italienische Zöliakie-Gesellschaft
- Ungarische Zöliakie-Gesellschaft (OTKA101788 and TAMOP 2.2.11/1/KONV-2012-0023)
- Niederländische Stiftung für Zöliakieforschung
- Instituto de Salud Carlos III, Spanien
- Spanische Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung
- Polnisches Ministerium für Wissenschaftliche Forschung und Informationstechnologie (1715/B/P01/2008/34)
- Nutricia Foundation, Polen (1W44/FNUT3/2013)
- Thermo Fisher Scientific bzw. Phadia, USA/Schweden/Deutschland
- Eurospital, Italien
- FriaBröd, Schweden

- Dr. hum. biol. MSc, MPH Katharina Werkstetter und Prof. Dr. Sibylle Koletzko