

Die „Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität“ (NCGS)

Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS)

Zusammenfassung

Bestimmte Nahrungsbestandteile stehen als mögliche Auslöser für chronische, reizdarmtypische Bauchbeschwerden zunehmend im Fokus. In diesem Zusammenhang vermuten viele Patienten eine Unverträglichkeit von Gluten. Dabei könnte es sich nach sicherem Ausschluss einer Zöliakie um eine sogenannte „Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität“ (NCGS, alternativ auch NCWS für „Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität“) handeln. Diese Diagnose lässt sich durch eine jeweils placebokontrollierte Elimination und Reexposition sichern, bestätigt sich aber am Ende nur bei einer kleinen Untergruppe der Patienten mit vermuteter Glutenunverträglichkeit. Die Pathophysiologie dieser Störung ist nicht eindeutig geklärt, aber vermutlich sind neben Gluten auch andere Getreidebestandteile wie ATI (Amylase-Trypsin-Inhibitoren) und FODMAP (fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide und Polyole) für die Symptome verantwortlich. Eine glutenfreie Diät kann bei gesicherter Diagnose auch langfristig Beschwerden lindern. Aufgrund des Risikos gesundheitlicher Schäden durch eine langfristige Gluteneleminationsdiät könnte aber wahrscheinlich eine graduierte Reexposition mit Ermittlung individueller Toleranzgrenzen eine gute Alternative für viele Patienten sein.

Andresen, V.

Menge, D.

Layer, P.

Abstract

Certain nutritional compounds have emerged as a possible cause of chronic, abdominal IBS (irritable bowel syndrome)-like symptoms. Many patients suspect an intolerance of gluten. After thorough exclusion of celiac disease, these patients could suffer from the so-called 'Non-Celiac Gluten Sensitivity' (NCGS, alternatively also called NCWS for 'Non-Celiac Wheat Sensitivity'). This diagnosis may be established by a placebocontrolled elimination diet followed by a placebo controlled rechallenge, but in the end, the diagnosis is only proven in a small subset of patients with suspected gluten intolerance. The pathophysiology of this disorder is not clearly understood, but most likely, not only gluten, but also additional grain compounds such as ATI (amylase-trypsin inhibitors) and FODMAP („fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyols) may induce symptoms. In proven diagnosis, a gluten-free diet may lead to symptom improvement even long term. However, due to an increased health risk caused by long term gluten elimination, a gradual rechallenge with the assessment of individual tolerance thresholds might possibly be a good alternative for many patients.

Einleitung

In den letzten Jahren haben Nahrungsmittelunverträglichkeiten und -allergien eine zunehmende Aufmerksamkeit sowohl in Fachkreisen als auch in der allgemeinen Bevölkerung und in den Medien erfahren. Zunehmend werden dabei verschiedene Lebensmittel bzw. deren Bestandteile als Auslöser von abdominellen Beschwerden verdächtigt, insbesondere dann, wenn ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Nahrungsaufnahme und Symptomen besteht. In einem besonderen Fokus stehen in diesem Zusammenhang Unverträglichkeiten von Getreideprodukten und insbesondere von Klebereiweiß Gluten, das in einer Vielzahl von Getreidesorten (z. B. Weizen, Roggen, Gerste, Dinkel, Einkorn, Emmer, Kamut) enthalten ist.

Neben klassischen IgE-vermittelten Getreideallergien (z. B. Weizenallergie) und der spezifischen, immunologisch vermittelten Zöliakie, bei der sich eine Immunreaktion gegen Nahrungsgluten fehlergerichtet gegen gewebeeigene Mukosakomponenten richtet

(vergleiche Artikel „Zöliakie“ in dieser AVP-Ausgabe (S. 72 ff.)), wird seit einiger Zeit als neue Krankheitsentität die sogenannte „Nicht-Zöliakie Glutensensitivität“ (NCGS), alternativ auch „Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität“ (NCWS) genannt. Auslöser dafür waren die sich mehrenden Berichte und Studiendaten vor allem beim Reizdarmsyndrom (1), dass Patienten mit chronischen Bauchbeschwerden trotz des sicheren Ausschlusses einer Zöliakie vom Einhalten einer glutenfreien Diät eine deutliche Linderung ihrer Beschwerden erfahren. Ob aber wirklich immer eine spezifische Reaktion auf Gluten vorliegt, ob eher andere Getreideproteine wie z. B. die Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATI) für die Beschwerden verantwortlich sein könnten oder ob einfach unspezifische Reaktionen auf die ebenfalls im Getreide enthaltenen FODMAP (fermentierbare Oligosaccharide, Disaccharide Monosaccharide und [And] Polyole) vorliegen, wird noch diskutiert und kann wegen des Fehlens von Biomarkern oder eindeutigen diagnostischen Nachweisen derzeit nicht sicher geklärt werden (2).

Definition und Prävalenz

Eine allgemeingültige Definition der NCGS existiert bisher nicht. Das wird allein schon dadurch deutlich, dass vielfach auch alternativ der Begriff NCWS (für „Weizensensitivität“) gebraucht wird. Als charakteristisch für die NCGS gelten unspezifische gastrointestinale, aber auch extraintestinale Symptome, die in Zusammenhang mit der Aufnahme glutenhaltiger Nahrung auftreten. Voraussetzung für die Diagnose NCGS sind eine erhebliche Besserung der Beschwerden unter einer glutenfreien Ernährung einerseits sowie ein eindeutiger Ausschluss einer Zöliakie (3;4). Auch sollte keine IgE-vermittelte Weizen/Getreideallergie bestehen.

Aufgrund der fehlenden Eindeutigkeit der Diagnose variieren die Prävalenzahlen mit Angaben zwischen 0,5 und 13 % erheblich (5). Insbesondere die Rate einer selbsteingeschätzten „Glutenunverträglichkeit“ liegt dabei in eher höheren Bereichen, während die Häufigkeit bei gezieltem Nachweis durch placeboverblindete Glutenbelastung deutlich abnimmt (6).

Pathophysiologie

Die Pathophysiologie ist bisher nicht hinreichend geklärt, Untersuchungen legen aber nahe, dass nicht nur Gluten, sondern vielmehr die vor allem in modernen Weizensorten hochkonzentrierten Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATI) eine Schlüsselrolle in der Pathogenese spielen könnten. Im Tiermodell konnte nachgewiesen werden, dass ATI intestinale inflammatorische Prozesse induzieren und somit die Integrität der Darmbarriere stören (7). Auch einige Human-Studien legen Barrierestörungen als eine wichtige pathophysiologische Komponente nahe. So konnte in einer Untersuchung mittels konfokaler Laserendomikroskopie gezeigt werden, dass bei Reizdarmpatienten mit anamnestischer Getreideunverträglichkeit die Applikation von Weizenextrakten auf die duodenale Schleimhaut zu einer Zunahme der Epithelspalten, der intervillösen Abstände und der intraepithelialen Lymphozyten führte. Bei diesen Patienten führte das Einhalten einer Eliminationsdiät zu einer erheblichen Linderung der Beschwerden (8). Eine weitere Arbeit konnte zeigen, dass sich bei NCGS-Patienten deutliche Zeichen einer systemischen antibakteriellen Immun-

aktivierung sowie von intestinalen epithelialen Zellschädigungen finden, die ebenfalls unter gezielter Eliminationsdiät abnehmen (9).

Andere Beobachtungen legen möglicherweise in Untergruppen autoimmunologische Phänomene nahe. So zeigte eine Studie, dass NCGS-Patienten im Vergleich zu Reizdarmpatienten vermehrt antinukleäre Antikörper (ANA), einen DQ2/DQ8-Haplotyp sowie Autoimmunerkrankungen (z. B. Hashimoto Thyreoiditis) aufweisen (10).

Möglich ist allerdings auch, dass zumindest bei einem Teil der Patienten die ebenfalls in glutenhaltigen Getreiden enthaltenden FODMAP für die gastrointestinalen Beschwerden verantwortlich sind. In diesem Fall ist von einer eher unspezifischen Reaktion auszugehen. Die nicht resorbierten FODMAP sind im Kolon osmotisch wirksam und werden von der dort ansässigen Mikrobiota fermentiert, wodurch u. a. Gase und freie Fettsäuren entstehen. Dadurch können bei Patienten mit Reizdarmsyndrom typische Beschwerden ausgelöst oder verstärkt werden.

Klinik

Das klinische Erscheinungsbild der NCGS ist von unspezifischen gastrointestinalen Symptomen geprägt und ähnelt damit nicht nur der Zöliakie, sondern vor allem auch dem Reizdarmsyndrom. Im Vordergrund stehen dabei Beschwerden wie abdominelle Schmerzen, Meteorismus, Diarrhoe oder Obstipation, Völlegefühl, Übelkeit und Erbrechen. Aber ebenso wie bei der Zöliakie sind auch extraintestinale Beschwerdemanifestationen möglich. Diese können Kopfschmerzen, Muskelbeschwerden, chronische Müdigkeit, Parästhesien oder andere neurologische Symptome umfassen (3-5;11).

Diagnostik

Ergibt die Anamnese einen zeitlichen Zusammenhang zwischen Glutenaufnahme und Beschwerden, sind im ersten Schritt andere glutenassoziierte Erkrankungen, wie die Zöliakie und Weizenallergie auszuschließen. Die Diagnostik einer Zöliakie ist ausführlich im korrespondierenden Artikel „Zöliakie“ in der dieser Ausgabe (S. 72 ff.) beschrieben. Der Goldstandard der Diagnostik von Nahrungsmittelallergien ist ein Nahrungsmittelprovokationstest, bei dem in doppelter Verblindung sowohl Nahrungsmittelextrakte als auch Placebokontrollen oral appliziert werden. Als Screeningmethode können zudem Haut-Pricktests (hohe Untersucherabhängigkeit!) sowie eine serologische IgE-Testung eingesetzt werden, während IgG-Titerbestimmungen nach aktuellem Kenntnisstand keine validen Ergebnisse liefern.

Sind weder eine Zöliakie noch eine Weizenallergie für die Beschwerden verantwortlich zu machen, kann im weiteren Verlauf eine Eliminationsdiät für Gluten oder Weizenprodukte durchgeführt werden. Sind die Beschwerden danach eindeutig und anhaltend rückläufig, deutet dies das Vorliegen einer NCGS an. Untermauert werden kann diese Annahme, wenn unter erneuter Gluten/Weizenexposition die Symptome wiederkehren. Auch hier wäre aber zur tatsächlichen Sicherung der Diagnose eine doppelblinde placebokontrollierte Reexposition zu fordern, denn sowohl für die Eliminationsdiät als auch für die Reexposition sind erhebliche Placebo- bzw. Noceboeffekte gezeigt worden. In einer Studie an 140 selbst eingeschätzten NCGS-Patienten erlebte die Mehrzahl der Patienten sowohl

unter glutenfreier Diät als auch unter Placebo eine Linderung ihrer Symptome. Bei allen gebesserten Patienten erfolgte danach eine doppelblinde placebokontrollierte Reexposition, unter der nur < 30 % über ein Symptomrezidiv berichteten; umgekehrt reagierten aber 15 % der Patienten auch symptomatisch auf die Placeboingestion. Insgesamt konnte also bei lediglich 14 % der gesamten Patientengruppe eine NCGS eindeutig und reproduzierbar gesichert werden (12).

Therapie

Die Therapie der NCGS stellt zunächst eine glutenfreie Diät dar. Anders als bei der Zöliakie ist hier aber nach jetziger Datenlage keine lebenslange, strikte Diät zu fordern, da die Diät bei der NCGS eine rein symptomatische Behandlung ist und keine schädlichen Effekte durch Gluten zu erwarten sind. Für eine Reihe von Patienten kann auch nach Lockerung oder Beenden der Diät eine Symptombesserung persistieren. So zeigte eine Langzeitnachbeobachtung von 200 NCGS-Patienten (medianer Follow-up: 99 Monate) zwar einerseits bei 98 % der Patienten mit durchgehaltener glutenfreier Diät immer noch eine relevante Beschwerdelinderung, aber andererseits blieben immerhin auch 58 % der Diätabbrecher dauerhaft beschwerdegebessert (13).

Auf der anderen Seite mehrten sich die epidemiologischen Daten, dass eine langfristige glutenfreie Diät auch schädigende Folgen für die Gesundheit haben kann. So zeigte die Evaluation aus zwei große Kohortenstudien (64.714 Frauen aus der „Nurses' Health Study“ und 45.303 Männer aus der „Health Professionals Follow-up Study“) mit einem Follow-up von 26 Jahren, dass eine glutenfreie Diät das Risiko für koronare Herzerkrankungen langfristig hochsignifikant steigert (um > 18 %; Hazard Ratio [HR] 0,85; Konfidenzintervall [CI] 0,77–0,93; $p = 0,002$) (14). Auch bestehen bei unausgewogener Ernährung im Rahmen einer glutenfreien Diät mittelfristig Risiken für Mangel- und Fehlernährungen (15).

Vor diesem Hintergrund wäre für NCGS-Patienten zu empfehlen, nach einer Karenzphase mit glutenfreier Diät eine graduelle Reexposition von Glutenprodukten auszuprobieren und ggf. eine individuelle Toleranzgrenze zu ermitteln. Auf diese Weise können möglicherweise langfristige Schäden durch eine strikte Eliminationsdiät vermieden werden. Alternativ kann bei Verdacht auf unspezifische Reaktionen auch eine Low-FODMAP-Diät versucht werden. Auch hier gilt, dass eine strenge Diät nur für einige Wochen empfohlen wird, an die sich eine graduelle Wiedereinführung von FODMAP mit zunehmender Normalisierung der Ernährungsgewohnheiten unter Berücksichtigung der individuellen Toleranzen anschließen sollte. Eine Übersicht für die unterschiedlichen Arten der Reaktionen auf glutenhaltige Getreide und entsprechenden Diätmöglichkeiten liefert Abbildung 1.

Wichtig wäre vor diesem Hintergrund und insbesondere in Anbetracht der weit verbreiteten, als Werbung anmutenden Nahrungsmittelkennzeichnung „glutenfrei“ zu bedenken, dass Gesunde nicht von einer glutenfreien Diät profitieren, sondern im Gegenteil eher mögliche schädliche Auswirkungen befürchten müssen.

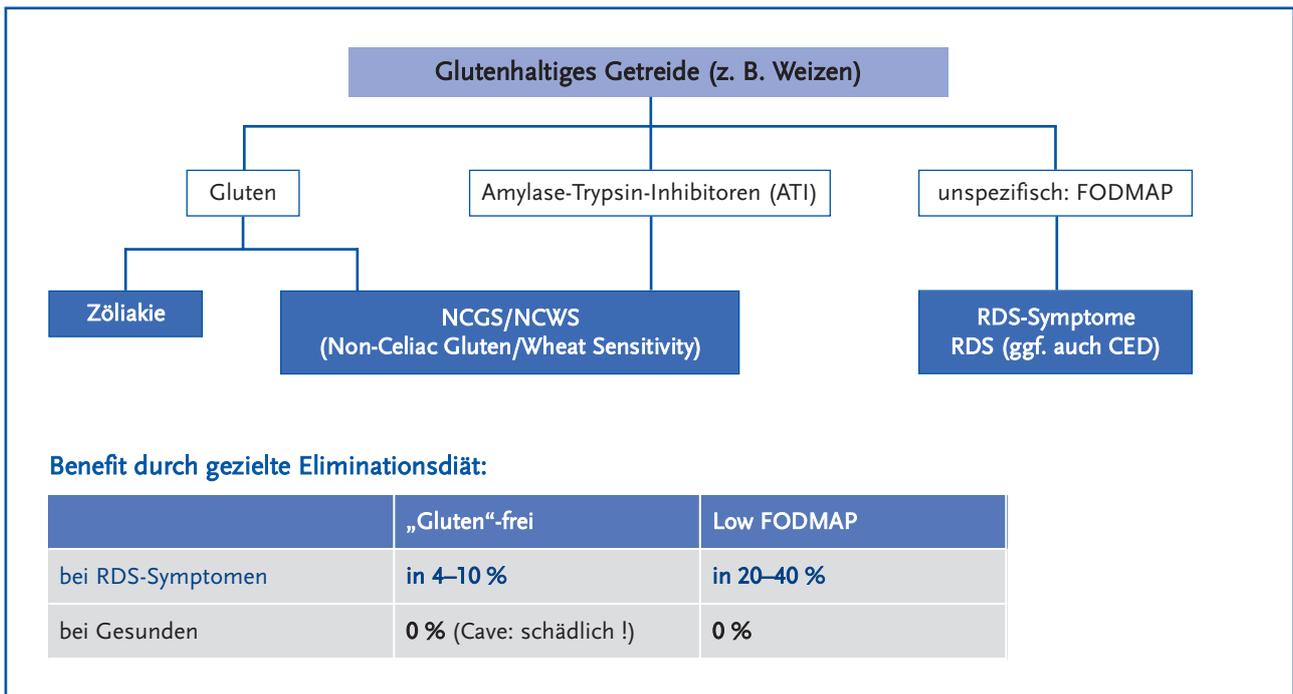


Abbildung 1: Reaktionen auf glutenhaltige Nahrung
 (RDS: Reizdarmsyndrom; CED: chronisch entzündliche Darmerkrankungen)

Fazit für die Praxis

Nur bei einem geringen Anteil von Patienten, die bei sich aufgrund von Bauchbeschwerden eine Glutenunverträglichkeit vermuten, bestätigt sich durch placebo-kontrollierte Elimination und Reexposition das Vorliegen einer NCGS. Die Ursachen dieser Störung sind nicht eindeutig geklärt, aber vermutlich sind neben Gluten auch andere Getreidebestandteile wie ATI und FODMAP

für die Symptome verantwortlich. Eine glutenfreie Diät kann bei gesicherter Diagnose auch langfristig Beschwerden lindern. Aufgrund des Risikos gesundheitlicher Schäden durch eine langfristige Eliminationsdiät könnte aber eine graduierte Reexposition mit Ermittlung individueller Toleranzgrenzen eine gute Alternative für viele Patienten sein.

Literatur

- 1 Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM et al.: Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 508-514; quiz 515.
- 2 De Giorgio R, Volta U, Gibson PR: Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS: facts or fiction? *Gut* 2016; 65: 169-178.
- 3 Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D: Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015; 148: 1195-1204.
- 4 Biesiekierski JR, Iven J: Non-coeliac gluten sensitivity: piecing the puzzle together. *United European Gastroenterol J* 2015; 3: 160-165.
- 5 Molina-Infante J, Santolaria S, Sanders DS, Fernandez-Banares F: Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 807-820.

(Zitate 6–15 siehe folgende Seite.)

Interessenkonflikte

V. Andresen erhielt persönliche Honorare für Beratertätigkeiten und Honorare für Referententätigkeiten von Allergan, Kyowa Kirin, Shionigi, Nordmark und Boehringer Ingelheim.

Ein Interessenkonflikt wird von D. Menge verneint.

P. Layer erhielt persönliche Honorare für Beratertätigkeiten von Allergan und Janssen-Cilag, für eine Referententätigkeit von Falk und für eine Stellungnahme von Steigerwald.

PD Dr. med. Viola Andresen, MSc, Hamburg
 v.andresen@ik-h.de

Daniela Menge, Hamburg
 d.menge@ik-h.de

Prof. Dr. med. Peter Layer, Hamburg
 med@ik-h.de

- 6 Molina-Infante J, Carroccio A: Suspected nonceliac gluten sensitivity confirmed in few patients after gluten challenge in double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 339-348.
- 7 Zevallos VF, Raker V, Tenzer S et al.: Nutritional wheat amylase-trypsin inhibitors promote intestinal inflammation via activation of myeloid cells. *Gastroenterology* 2017; 152: 1100-1113.e12.
- 8 Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M et al.: Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 147: 1012-1020.e4.
- 9 Uhde M, Ajamian M, Caio G et al.: Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut* 2016; 65: 1930-1937.
- 10 Carroccio A, D'Alcamo A, Cavataio F et al.: High proportions of people with nonceliac wheat sensitivity have autoimmune disease or antinuclear antibodies. *Gastroenterology* 2015; 149: 596-603.
- 11 Vazquez-Roque M, Oxentenko AS: Nonceliac gluten sensitivity. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 1272-1277.
- 12 Elli L, Tomba C, Branchi F et al.: Evidence for the presence of non-celiac gluten sensitivity in patients with functional gastrointestinal symptoms: results from a multicenter randomized double-blind placebo-controlled gluten challenge. *Nutrients* 2016; 8: 84.
- 13 Carroccio A, D'Alcamo A, Iacono G et al.: Persistence of nonceliac wheat sensitivity, based on long-term follow-up. *Gastroenterology* 2017; 153: 56-58.e3.
- 14 Lebwohl B, Cao Y, Zong G et al.: Long term gluten consumption in adults without celiac disease and risk of coronary heart disease: prospective cohort study. *Bmj* 2017; 357: j1892.
- 15 Zingone F, Bartalini C, Siniscalchi M et al.: Alterations in diets of patients with nonceliac gluten sensitivity compared with healthy individuals. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 63-68.e2.