

# KURZREPORT

International Expert Meeting on Gluten Sensitivity  
München, 01./02.12.2012

## Autoren

**Catassi, C.:** Department of Pediatrics, Università Politecnica delle Marche, Co-Director, Center for Celiac Research, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, USA

**Fasano, A.:** M.D., Professor of Pediatrics, Medicine and Physiology, Director, Mucosal Biology Research Center University of Maryland School of Medicine, Baltimore, USA

**Sapone, A.:** Mucosal Biology Research Center and Center for Celiac Research, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, USA, Department of Internal and Experimental Medicine Magrassi-Lanzara, Second University of Naples, Neapel, Italien

## Hintergründe und Zielsetzung

Nach der ersten Consensus Conference 2011 in London fand Ende 2012 das zweite „International Expert Meeting on Gluten Sensitivity“ in München statt. Rund 30 Wissenschaftler und Mediziner aus den USA, England, Italien, Deutschland, Frankreich, Spanien, Österreich, Argentinien, Slowenien und den Niederlanden nahmen an der Konferenz teil und erörterten den aktuellen Stand der Wissenschaft in Bezug auf gluten-assoziierte Störungen und Gluten Sensitivity (GS). Die hier dargestellten Ergebnisse stellen eine Fortführung der Erkenntnisse der ersten Konsens-Konferenz dar, die u. a. in Form eines Diagnosealgorithmus im Online-Fachjournal BMC Medicine veröffentlicht wurden.<sup>1</sup> Gemeinsam streben die Experten die Erarbeitung einer wissenschaftlichen Abhandlung zum aktuellen Stand der Wissenschaft sowie die Etablierung der ersten Leitlinien in Bezug zu gluten-bedingten Beschwerden an, insbesondere zu GS. Des Weiteren sollen laufende und zukünftig geplante Studien zu gluten-bedingten Störungen und GS koordiniert und harmonisiert werden.

## Ergebnisse

### 1. BEGRIFFLICHKEITEN

**Nomenklatur:** Die Wissenschaftler stimmten überein, bei der Nomenklatur von „Gluten Sensitivity“ zu „Non Celiac Gluten Sensitivity“ (NCGS) überzugehen. Diese Spezifikation unterstreicht, dass die Diagnose einer GS durch den Ausschluss anderer glutenbedingter Pathologien erfolgen muss.

	ZÖLIAKIE	GLUTEN-SENSITIVITÄT
<b>Zeitraum zwischen Glutenexposition und Auftreten der Symptome</b>	Wochen bis Jahre	Stunden bis Tage
<b>Pathogenese</b>	Autoimmun (angeborene und adaptive Immunität)	Bislang unklare immunologische Reaktion
<b>HLA</b>	HLA DQ2/8 (ca. 95% der Fälle)	unklar
<b>Autoantikörper</b>	Positiv (hohe Sensitivität und Spezifität)	Negativ*
<b>Enteropathie</b>	typisch	Fehlt; gelegentlich IEL leicht erhöht (Marsh 0-1)
<b>Symptome</b>	Intestinale und extraintestinale	Intestinale und extraintestinale
<b>Komplikationen</b>	Begleiterkrankungen, langfristige Komplikationen	Keine Begleiterkrankungen, langfristige Komplikationen nicht bekannt

\* ausgenommen: Anti-Gliadin-Antikörper IgA und/oder IgG (AGA)

**Definition:** NCGS ist eine Störung, die aufgrund des Ausschlusses anderer glutenbedingter Störungen wie Zöliakie (Celiac Disease, CD) und Weizenallergie diagnostiziert werden muss, wenn Symptome nach dem Verzehr glutenhaltiger Lebensmittel auftreten.

### 2. AKTUELLER STAND DER WISSENSCHAFT

**Prävalenz:** Derzeit gibt es noch keine epidemiologisch belastbaren Daten. Die Experten nehmen jedoch an, dass die NCGS häufiger als die CD auftritt. Erste Schätzungen liegen bei rund 6 % der Bevölkerung.

**Biomarker:** Derzeit sind keine Biomarker zur Diagnose einer NCGS bekannt. Es wurde beobachtet, dass die angeborene Immunität eine Rolle spielt, aber es ist noch nicht erforscht, welche Faktoren das Auftreten einer NCGS auslösen. Eine IgA-Reaktion kann nicht ausgeschlossen werden. Studien geben Hinweise auf eine Korrelation mit

Antigliadin-Antikörpern der ersten Generation. Es wird empfohlen, sie nicht in der Diagnose einer CD einzubeziehen, bei der NCGS könnten sie jedoch angedacht werden. Dies zeigen doppelblinde Studien bei spezifischen Teilkollektiven, wie beispielsweise Patienten mit Reizdarmsyndrom (Irritable Bowel Syndrome, IBS). Dies gilt allerdings nicht für Patienten im Kindesalter, bei denen NCGS in Form von gastrointestinalen Symptomen ebenso eine Rolle spielt. Weitere Studien hierzu fehlen jedoch. Es scheint zudem möglich, dass ATIs (Amylase-Trypsin-Inhibitoren) beteiligt sein könnten. Auch andere gluten-korrelierte Proteine können als Trigger nicht ausgeschlossen werden, es fehlen hierzu jedoch entsprechende Studien. Die Prävalenz von HLA-DQ2/DQ8 bei NCGS ist niedriger als bei CD, da sie nur in rund 50 % der Fälle gefunden wurden. Auch die Antigliadin-Antikörper treten in 50 % der Fälle auf. Der Test ist nicht spezifisch auf CD und ermöglicht keinen Rückschluss auf NCGS. Sie sind lediglich ein Marker für die Glutenaufnahme, den Übergang von Gluten in die intestinale Mukosa sowie eine Immunreaktion auf Gluten.

**Verlauf:** Die intestinalen Läsionen bei NCGS entsprechen Marsh 0 oder 1. Die Anzahl von intraepithelialen Lymphozyten ist niedriger als bei CD. Gefunden wurden die Lymphozyten  $\alpha/\beta$  – bei CD sind es  $\gamma/\delta$ . Nach der Aufnahme von Gluten erfolgen bei einer NCGS sowohl das Auftreten als auch das Abklingen der Symptome schnell. Im Gegensatz zur CD variiert bei NCGS der Schwellenwert, bis zu dem Gluten vertragen wird, zum einen von Mensch zu Mensch, zum anderen zeitlich.

**Therapie:** Einige Patienten, die von NCGS betroffen sind, benötigen – ähnlich wie Patienten mit CD – eine strikt glutenfreie Ernährung inklusive der Kontrolle von Kreuzkontaminationen. Andere dagegen haben eine höhere Toleranzgrenze, sodass sie die Aufnahme einer bestimmten Menge an Gluten vertragen.

**Zusammenhang mit anderen Pathologien:** Zwei Studien zu NCGS bei Patienten mit IBS in Australien und Italien ergaben, dass 5 % der australischen und 10–15 % der italienischen Patienten betroffen sind. Eine kürzlich gestartete Studie in Deutschland wird voraussichtlich ähnliche Resultate zeigen. Die Rolle von NCGS in Bezug auf das zentrale Nervensystem steht hauptsächlich mit Autismus und Schizophrenie in Verbindung. Beide sind mit genetischen und Umweltfaktoren assoziiert, die beim Entstehen der Symptome mitwirken. Die Rolle von Gluten ist hierbei eine der am meisten studierten Faktoren und wird gleichermaßen am häufigsten diskutiert. Während die Alternativ- und Komplementärmedizin die Meinung vertritt, dass Gluten für das Auftreten der Symptome verantwortlich ist und damit die Behandlung mit einer glutenfreien Ernährung empfohlen wird, gehen andere Mediziner davon aus, dass der Einsatz einer glutenfreien Ernährung keine vernünftige Grundlage hat, da CD nur selten bei diesen Pathologien gefunden wird. Nach Ansicht der Autoren sollte auch NCGS in diesen Teilkollektiven untersucht werden, da es bei beiden Störungen auftreten und einen Einfluss haben könnte. Zukünftig sollten auch Studien zu autoimmun-assoziierten Pathologien durchgeführt werden, die im Zusammenhang

mit lebensmittelspezifischen Antikörpern stehen und die Möglichkeit einer gestiegenen Co-Morbidität analysieren. Um eine mögliche genetische Disposition zu erforschen, sollten in zukünftigen Studien die Familienmitglieder der Patienten miteinbezogen werden.

**Studiendesign:** Eine Harmonisierung der Studien durch die Implementierung eines ähnlichen Studiendesigns ist notwendig, um eine allgemeine Datenanalyse und die Verwendung der biologischen Proben für zukünftige Studien hinsichtlich der Pathogenese und Diagnose zu ermöglichen. Um bei Studien einen Placeboeffekt auf die glutenfreie Ernährung auszuschließen, sollte das Studiendesign doppelblind und placebokontrolliert angelegt sein. Dies ist sowohl bei der Erforschung von Biomarkern als auch bei IBS-Studien die einzig korrekte wissenschaftliche Methode, um eine Immunantwort von einem Placeboeffekt zu unterscheiden. So können störende Einflüsse sowohl bei dem Verabreicher als auch dem Probanden verhindert werden. Es ist zudem wichtig, bei laufenden und zukünftigen Studien ähnliche bzw. identische Protokolle einzuführen. Hierzu wurde beim Expert Meeting in München eine Arbeitsgruppe zusammengestellt.

### 3. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

**Bekannte Faktoren:** NCGS

- ist eine verbreitete Funktionsstörung.
- steht vermutlich im Zusammenhang mit einer nicht normal funktionierenden angeborenen Immunität.
- reagiert positiv auf eine glutenfreie Ernährung.
- hat Auswirkungen auf Verhaltensstörungen (Ängstlichkeit, Depression).
- ist klinisch variabel.

**Offene Fragen:**

- Welche sind die toxischen Komponenten bzw. Gluten-Komponenten?
- Gibt es genetische Komponenten?
- Wie verhält sich der Schwellenwert?
- Ist es eine permanente Erscheinung?
- Gibt es eine Assoziation mit einer Malabsorption?
- Gibt es eine Assoziation mit einer Autoimmunerkrankung?
- Können Prognosen getroffen werden?

**Bewusstsein und Aufklärung:** Es gibt einen Anstieg der glutenfreien Ernährung in der Bevölkerung, der nicht auf wissenschaftlicher Evidenz oder einer korrekten Diagnose beruht. Sowohl die Öffentlichkeit als auch die Allgemeinmediziner sollten daher über den Unterschied zwischen CD und NCGS aufgeklärt werden.

#### QUELLEN

1. Sapone A et al. Spectrum of gluten-related disorder: consensus on new nomenclature and classification. BMC Medicine 2012;10:13. [www.biomedcentral.com/1741-7015/10/13](http://www.biomedcentral.com/1741-7015/10/13)