

FALLBERICHT ZERTIFIKATSKURS KLINISCHE ERNÄHRUNG

Glutenbelastungen in der ernährungstherapeutischen Praxis

Diana Studerus, dipl. Ernährungsberaterin HF
IG Zöliakie der deutschen Schweiz
06 / 2016

Diana Studerus,
IG Zöliakie der deutschen Schweiz
Güterstrasse 141
4053 Basel

diana.studerus@zoeliakie.ch

Zusammenfassung

Dieser Fallbericht beschreibt das konkrete Vorgehen bei Glutenbelastungen in der ernährungstherapeutischen Praxis.

Die Empfehlungen aus der wissenschaftlichen Literatur für eine Glutenbelastung zum Ausschluss oder Bestätigung einer Zöliakie bei bereits erfolgter selbst-initiiertes glutenfreier Ernährung sind heterogen und werden deshalb ausführlich erläutert. Schliesslich wird auch eine Methode zur doppelblinden, placebokontrollierten Glutenbelastung zur Diagnosebestätigung einer nicht-Zöliakie-Glutensensitivität in der ambulanten Ernährungstherapie vorgestellt.

Schlüsselwörter

Selbstinduzierte glutenfreie Ernährung - Glutenbelastung - Zöliakie - nicht-Zöliakie-Glutensensitivität

I. Anamnese und Befunde

Der 37-jährige Patient stellte sich am 1. Juni 2015 am Beratungstelefon der IG Zöliakie der deutschen Schweiz mit folgender Fragestellung vor:

Im Januar 2015 erhielt die fünfjährige Tochter des Patienten die Diagnose Zöliakie. Auf Empfehlung des Kinderarztes unterzogen sich die direkten Angehörigen des Mädchens einem Zöliakie-Screening mittels Typisierung der Histokompatibilitätsantigenen (HLA) HLA-DQ2 / DQ8. Der Patient wurde dabei als Träger des Genotyps HLA-DQ2 identifiziert.

Auf Grund des Testresultates stand für den Patienten fest, dass er ebenso an Zöliakie leiden müsse und initiierte von sich aus eine glutenfreie Ernährung. Im Verlaufe der glutenfreien Diät bemerkte er, dass er deutlich weniger Migräne hatte und sich seine Stuhlgewohnheiten positiv veränderten. Diese Feststellung bestärkte seine Annahme und motivierte ihn gleichzeitig die Diät weiter zu führen. Er gelangte schliesslich im März 2015 mit der Bitte nach einem ärztlichen Attest für den gesetzlich festgeschriebenen Steuerabzug bei Zöliakie an seinen Hausarzt. Dieser wies den Patienten auf die ungenügende Diagnostik hin, war darum nicht bereit ein Attest auszustellen und verwies ihn an einen niedergelassenen Gastroenterologen.

In der gastroenterologischen Sprechstunde wurden die zöliakiespezifischen Antikörper bestimmt und auf Grund derer eine Zöliakie ausgeschlossen. Eine Gastroskopie mit Dünndarm-Biopsien erfolgte nicht. Dem Patienten wurde geraten wieder zu einer glutenhaltigen Ernährung zurück zu kehren. Er bemerkte aber bereits nach der ersten glutenhaltigen Mahlzeit in Form von Weizenbrot ein massiv aufgeblähtes, schmerzhaftes Abdomen, welches sich nach den darauffolgenden Mahlzeiten (ebenfalls Weizenprodukte) verstärkte. Er kontaktierte den Gastroenterologen, der ihm riet so weiter zu fahren mit der Begründung der Patient habe keine Zöliakie und würde Gluten vertragen. Nach drei Tagen kehrte er wegen den unerträglichen Abdominalschmerzen und übelriechender Flatulenz wieder zu der glutenfreien Ernährung zurück. Gleichzeitig wandte er sich mit der Frage, woran er denn nun leide an, die IG Zöliakie.

2. Differentialdiagnostische Überlegungen

Die beschriebenen gastrointestinalen Symptome können ebenso Ursache einer Weizenallergie, einer Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität (NCGS) oder einer FODMAP-Intoleranz sein. Der positive Befund für HLA-DQ2 wird ebenso bei etwa 30 % der Bevölkerung gefunden und ist daher alleinig betrachtet nicht zur Zöliakie-Diagnostik geeignet. [1]

2.1 Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Zöliakie

Um eine Zöliakie nachzuweisen sind serologische Tests unerlässlich. Auch für Angehörige ersten Grades von Zöliakiebetreffenden sollte ein Screening stets mittels Serologie erfolgen. Als initialer Test bei der Verdachtsdiagnose Zöliakie wird dabei die Erhebung der Serum Gewebs-Transglutaminase-IgA-Antikörper (tTG-IgA-Ak) empfohlen. [1] Dabei gilt es stets einen IgA-Mangel auszuschliessen und ebenso das Gesamt IgA im Serum zu erheben. Die Sensitivität für die tTG-IgA-Ak liegt zwischen 74% und 100%, die Spezifität bei 78% und 100%. [1, 2] Auch die Endomysium-IgA-Antikörper (EmA-IgA-Ak) weisen eine ausreichend hohe Sensitivität und Spezifität auf. Jedoch ist für deren Interpretation eine ausreichende Erfahrung des Untersuchers notwendig. Daher sollte die Bestimmung der EmA-IgA-Ak nur durch Labore erfolgen, die diese Antikörper regelmässig bestimmen. Bei der Verdachtsdiagnose einer Zöliakie sind serologische

Antikörperbestimmungen darum klar indiziert und es genügt in der Regel ein spezifischer Antikörpertest von tTG-IgA-Ak. [2]

Die HLA-Typisierung ist bei Verdacht auf Zöliakie zu wenig spezifisch; die Sensitivität bewegt sich zwischen 83% und 97 % und die Spezifität um 12% bis 68 %. [1,2] Die Bestimmung des Genotyps zeigt aber einen sehr hohen negativen prädiktiver Wert von 99% und ist daher zur Ausschlussdiagnostik bestens geeignet. [2]

2.2 Abgrenzung Zöliakie, Weizenallergie NCGS und FODMAP-Intoleranz

Der Zöliakie, Weizenallergie und NCGS liegen zwar unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen zu Grunde, dennoch können sie sich durch ähnliche und nur schwer von einander abzugrenzende Symptome zeigen:

	ZÖLIAKIE	WEIZENALLERGIE	NCGS
GASTROINTESTINAL	Abdominalschmerzen Diarrhö Obstipation	Abdominalschmerzen Erbrechen Diarrhö	Abdominalschmerzen Diarrhö Obstipation Nausea Emesis
NEUROLOGISCHE & PSYCHIATRISCHE SYMPTOME	Kopfschmerzen Muskuloskeletale Schmerzen Kribbeln & Taubheitsgefühl in Händen und Füßen Müdigkeit Ataxie	Kopfschmerzen Schwindel	Kopfschmerzen Muskuloskeletale Schmerzen Kribbeln & Taubheitsgefühl in Händen und Füßen Müdigkeit andere neurologische und psychiatrische Symptome
ANDERE SYMPTOME	Dermatitis herpetiformis Duhring Gewichtsverlust	Ekzem Asthma Rhinitis Nausea Juckreiz	Hautausschlag Nausea Gewichtsverlust

Tabelle 1: Häufigste Symptome von Zöliakie, Weizenallergie und NCGS. Modifiziert nach Lundin K. [3]

Die vom Patienten beschriebenen Beschwerden, Abdominalschmerz mit übelriechender Flatulenz und häufigen Stuhlabsetzungen nach Wiederaufnahme der glutenhaltigen Ernährung, könnten im Rahmen einer Zöliakie, Weizenallergie und NCGS auftreten. Auch eine Intoleranz gegenüber FODMAP kann zu den genannten gastrointestinalen Beschwerden führen. [4]

Jedoch legt die reduzierte Häufigkeit von Migräne während der glutenfreien Ernährung den Verdacht nahe, dass die Symptome nach Wiederaufnahme der glutenhaltigen Ernährung nicht von einer FODMAP-Unverträglichkeit her stammen. Auch werden extraintestinale Symptome wie Migräne oder Kopfschmerzen in der Primärliteratur von Sue Shepherd und Peter Gibson zu FODMAP-arter Ernährung nicht explizit besprochen. Der Verdacht, dass Gluten oder Weizen per se für das Auftreten der Symptome verantwortlich sein könnte, ist daher auch unter Berücksichtigung der Gesamtsituation naheliegender.

3. Weitere Abklärungsschritte

Der Patient wurde nach Rücksprache mit dem Hausarzt zur ambulanten Ernährungsberatung überwiesen. Sämtliche bisherige Laborbefunde stellte der Gastroenterologe der Ernährungsberaterin zur Verfügung. Sie sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

PARAMETER	REFERENZWERT	08.01.2015
HLA-DQ2	-	positiv
HLA-DQ8	-	nicht nachgewiesen

PARAMETER	REFERENZWERT	27.4.2015
ALBUMIN	35 - 52 g/L	47.1 g/L
CRP	< 10 mg/dl	0.0 mg/dl
ASAT	10 - 50 U/L	17 U/L
ALAT	10 - 50 U/L	23 U/L
HÄMOGLOBIN (HB)	14.0 - 18.0 g/dl	14.2 g/dl
HÄMOKRIT (HCT)	40 - 50 %	42 %
ERYTHROZYTEN	4.8 - 5.9 Mio./ μ L	5.0 Mio./ μ L
FERRITIN	30 - 400 μ g/L	32 μ g/L
TRANSGLUTAMINASE IGA-AK	< 7 U/ml	1 U/ml
GLIADIN IGA-AK	< 7 U/ml	5 U/ml
GLIADIN IGG-AK	< 7 U/ml	7 U/ml
IMMUNGLOBULIN A IGA	0.70 - 4.00 g/L	3.68 g/L

Tabelle 2: HLA-Typisierung, Serologie Zöliakie und andere Laborwerte

Die Labordaten erscheinen auf den ersten Blick normwertig, dennoch fallen die Gliadin IgG-Antikörper auf, welche dem oberen Normwert entsprechen. Gliadin IgG-Antikörper besitzen jedoch eine unzureichende Sensitivität und Spezifität für die Diagnostik der Zöliakie. [5] Jedoch wird ein beachtlicher Prozentsatz von NCGS-Betroffenen beschrieben (56.4 %), die erhöhte Gliadin IgG-Antikörper aufweisen [6]. Weiter sind der Hämoglobin- und Ferritinwert auffallend; sie befinden sich nur knapp im Normbereich. Der Eisenmangel mit oder ohne Anämie stellt ein wichtiges Leitsymptom der Zöliakie dar. [1]

4. Ernährungsassessment

Das durchgeführte Ernährungsassessment zeigt, eine ausgewogene Ernährungsweise mit ausreichender Makro- und Mikronährstoffzufuhr. Der Patient führt die glutenfreie Ernährung korrekt durch; Kontaminationen bei der Zubereitung von Speisen werden bestmöglichst verhindert und Produkte mit Hinweis auf unbeabsichtigte Vermischungen mit Gluten („kann Spuren von Gluten enthalten“) werden konsequent gemieden. Die Mahlzeiten werden wie folgt gestaltet:

Frühstück	160 g glutenfreies Vollkornbaguette (Schnitzer) mit 30 g Butter und 30 g Honig Milchkaffee (2 dl Vollmilch) 1 weichgekochtes Ei mit jodiertem Salz bestreut
Mittagessen	½ Teller Proteinbeilage in Form von Fleisch oder 1 x Woche Fisch ohne Sauce ½ Teller Stärkebeilage oft Reis / Risotto Kartoffeln, Quinoa oder glutenfreie Polenta
Zvieri	20 - 50 g Milkschokolade (Migros aha!), 1 Espresso mit Zucker
Abendessen	1 Teller glutenfreie Pasta (Barilla) mit selbstgekochter, vegetarischer Sauce, 30 g Parmesan oder anderer Käse (Ricotta / Büffelmozzarella) oder Resten vom Mittagessen
Spätimbiss	180 g Naturejoghurt mit 2 Portionen Obst
Getränke	Leitungswasser

Der Patient nimmt alle Mahlzeiten zu Hause mit der Familie ein. Er isst eher wenig Gemüse und Salat, da er dies geschmacklich nicht gerne mag. Vitamin- und Mineralstoffsupplemente werden keine eingenommen. Die geschilderte Mahlzeitengestaltung praktiziert der Patient seit Jahren, er hat lediglich die Auswahl der Stärkebeilagen verändert, wählt nun glutenfreie Lebensmittel und isst häufiger Quinoa.

Die Anamnese zeigt weiter, dass das Körpergewicht des Patienten in den letzten 10 Jahren stabil ist. Er wiegt 75 kg bei einer Grösse von 177 cm. Der BMI beträgt 23.9 kg/m². Eine Mangelernährung kann in der vorliegenden Situation durch das Vorscreening des NRS 2002 ausgeschlossen werden.

Der Energiebedarf wird nach der "Faustregel" zur Berechnung des Gesamtenergiebedarfes [7] festgelegt. Dies ergibt für den Patienten einen Energiebedarf von 2'625 kcal (75 kg x 35 kcal). Der Proteinbedarf wurde auf 60 g (75 kg x 0.8 g Protein) pro Tag geschätzt.

Die aktuelle Energiezufuhr entspricht etwa 2700 kcal pro Tag, der Proteinbedarf 58 g pro tag. Der Patient ernährt sich bedarfsdeckend, jedoch liegt die Eisenzufuhr durchschnittlich bei 9 mg / d und ist somit nur knapp genügend (DACH-Referenzwert: 10 mg).

5. Diagnose

Verdacht auf Zöliakie mit:

- positivem HLA-DQ2 Genotyp
- Beginnende Eisenmangelanämie mit grenzwertigem Hämoglobin- und Ferritinwert

6. Glutenbelastung und therapeutische Schritte

6.1 Vorgehen Glutenbelastung

In Rücksprache mit dem Hausarzt empfehlen wir dem Patienten eine Reexposition mit Gluten, da die Anamnese eine beginnende Eisenmangelanämie zeigt, welche den Verdacht einer zusätzlich Zöliakie erhärtet. Durch die Glutenbelastung sollte es möglich sein eine Zöliakie festzustellen und gleichermassen eine Weizenallergie oder NCGS auszuschliessen. Nach der Reexposition mit Gluten wird eine erneute Serologie und Gastroskopie mit Dünndarmbiopsie bei einem Gastroenterologen empfohlen.

Die Empfehlungen zur praktischen Durchführung einer Glutenbelastung sind sehr heterogen. Maaïke Bruins veröffentlichte 2013 ein Review der Literatur zur Glutenbelastung mit Studien von 1966 bis 2013. [8] Sie schloss dabei Studien an Kindern und Erwachsenen mit vermuteter oder diagnostizierter Zöliakie ein. Letzterer Aspekt ist besonders spannend, da aus ihrem Review klar hervor geht, dass die Reaktion auf die Glutenexposition unterschiedlich ausfällt bei Probanden mit vermuteter und diagnostizierter Zöliakie: Die klinische Antwort auf Gluten ist bei bereits diagnostizierten Patienten ausgeprägter, als bei Probanden mit vermuteter Zöliakie. Leider geht das Review bei den Ergebnissen nicht genauer auf die Unterschiede im Anstieg der Antikörper ein. Es zeigt aber deutlich, dass nur gerade 50% der bereits diagnostizierten Probanden innerhalb der 6 bis 12 Wochen der Gluten-Reexposition einen Anstieg der tTG-IgA-Ak hatten. Es ist also davon auszugehen, dass auch hier die klinische Antwort bei vermuteter Zöliakie geringer ausfällt. Daher empfiehlt die Autorin bei Erwachsenen Personen mit Verdacht auf Zöliakie eine längere Glutenexposition von mindestens 12 Wochen.

Die in den Studien verwendetet Glutenmenge schwankte von 0.2. bis 30 g Gluten pro Tag und die Belastungen wurde zwischen einem Tag und 8 Jahren durchgeführt. Einen konkreten Vorschlag sowohl zur Glutenmenge als auch der Belastungsdauer macht Bruins in ihrer Arbeit nicht.

Konkrete Hinweise sind aber in den Guidelines der diversen Fachgesellschaften zu finden. Sowohl ESPGHAN [9] als auch ACG [10] und NICE [11] machen in Ihren Publikationen klare Angaben, wie eine Glutenbelastung gestaltet werden sollte. Sie sind in Tabelle 3 zusammengefasst:

GUIDELINE	GLUTENMENGE	DAUER
NICE (2015)	2 glutenhaltige Mahlzeiten / d	6 Wochen
ACG (2013)	mind. 10 g / d	6 bis 8 Wochen
ESPGHAN (2012)	15 g / d	keine Angabe

Tabelle 3: Empfehlungen zur Glutenbelastung aus Guidelines

Interessanterweise beschreiben NICE und ESPGHAN in ihren Empfehlungen, dass eine „normale Ernährung“ [10] resp. die normale Glutenaufnahme [8] angestrebt werden sollte. In welcher Form Gluten zugeführt werden sollte, wird in den Guidelines nicht näher beschrieben.

Ein anderes, beachtenswertes Vorgehen wird im Buch „Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease“ [12] beschrieben: die Glutenmenge in Form von Brot wird über 6 bis 8 Wochen Schrittweise aufgebaut. Begonnen wird mit ¼ Stück Brot und die maximale Menge beträgt 4 Stück Brot pro Tag. Die

Glutenmenge lässt sich berechnen in dem die Proteinmenge von glutenhaltigen Getreide mit 0.8 multipliziert wird [13]. Davon ausgehend, dass ein Stück Brot 25 bis 30 Gramm wiegt, entspricht die Glutenmenge bei dem Vorgehen initial 0.5 g und maximal 8 - 10 g.

Daneben existieren auch neuere Arbeiten, welche im Zusammenhang mit dem Einsatz von Larazotide Acetate eine Glutenbelastung durchführen. In den Arbeiten von Leffler et al. (2012), Kelly et al. (2013) wurden verhältnismässig geringe Glutenmengen von 2.4 g resp. 2.7 g über jeweils 14 Tage verabreicht. Die Belastung wurde aber mit diagnostizierten Zöliakiepatienten gemacht und diente nicht der Diagnostik per se, weswegen weder Glutenmenge, noch Dauer auf Patienten mit vermuteter Zöliakie übertragbar erscheinen. Es existiert aber auch eine Arbeit von Leffler, welche sich explizit mit der Reaktion von Patienten mit diagnostizierter Zöliakie auf geringe Mengen Gluten befasst [14]. Dort zeigten sich bereits nach 14 Tagen einer minimalen Glutenbelastung (3 g Gluten / d) bei 75% der eingeschlossenen Patienten eindeutige serologische und histologische Veränderungen, die die Diagnose einer Zöliakie zuließen. Bislang ist dies aber die erste Studie in der Art, weswegen deren Ergebnisse noch nicht ausreichend bestätigt sind.

Zusammenfassend lassen sich deshalb für Erwachsenen mit Verdacht auf Zöliakie folgende Punkte festhalten:

- Die Glutenbelastung sollte länger als 12 Wochen erfolgen [7]
- Die Glutenmenge sollte mindestens 10 Gramm pro Tag betragen [8,9,11]
- Es ist möglich die Glutenmenge dabei schrittweise zu erhöhen [11]

Basierend auf diesen wissenschaftlichen Arbeiten gestalteten wir die Glutenbelastung wie folgt:

WOCHE	TAG	GLUTENMENGE	BROT	PASTA (TROCKEN)
1	1 - 3	1 g	11 g / 0.5 Scheiben	10 g
	4 - 7	3 g	33 g / 1.5 Scheiben	30 g
2		5 g	55 g / 2 Scheiben	50 g
3		7g	77 g / 2.5 Scheiben	70 g
4		10 g	110 g / 4 Scheiben	100 g
5 - 12		10 g	110 g / 4 Scheiben	100 g

Tabelle 4: Vorgehen Glutenbelastung

Unter der Glutenbelastung schrieb der Patient ein Beschwerdeprotokoll basierend auf der Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), auf welchem er die aufgeführten Symptome mittels numerischer analog Skala (NAS) beginnend bei 0 (keine Beschwerden) bis 100 (schlimmst mögliche Beschwerden) graduierte. Ebenfalls konnte er Symptome, die auf der GSRS nicht aufgeführt wurden, ergänzen.

7. Verlauf

7.1 Glutenbelastung über 12 Wochen

Der Patient begann am 6. Juli 2015 mit der Glutenbelastung und bemerkte an der ersten drei Tagen mit der Dosis von 1 Gramm Gluten ein leichtes Brennen und Ziehen im Enddarm (NAS 30). Mit der Steigerung der Glutenmenge auf 3 Gramm trat ein aufgeblähtes Abdomen mit Schmerzen und Windabgang (NAS 50) auf und der Patient berichtete von plötzlich auftretender heftiger Müdigkeit. Das Brennen im Enddarm verschwand nach drei Tagen wieder. Mit abermaliger Steigerung der Glutenmenge auf 5 Gramm gingen die Blähungen leicht zurück (NAS 30), die Müdigkeit blieb aber unverändert bestehen. Die Steigerung der Glutenmenge auf 7.5 Gramm hatte keine Veränderungen der Beschwerden zur folge. In der vierten und fünften Woche der Glutenbelastung (10 Gramm Gluten) verstärkten sich die Abdominalschmerzen und Blähungen wieder (NAS 65 - 80), auch die Müdigkeit nahm zu und der Patient bemerkte eine Veränderung der Stuhlgewohnheiten: Er musste öfter am Tag innert kurzen Zeitabständen Stuhl absetzen, jeweils nur eine kleine Menge bis zu sechs mal täglich. Die Konsistenz bezeichnete der Patient entsprechend Typ 4 / Typ 5 der Bristol Stool Chart.

In den folgenden sieben Wochen konnte der Patient trotz den Beschwerden die Glutenmenge von 10 g pro Tag aufrecht erhalten, er war aber zeitweise nicht arbeitsfähig und erhielt eine Krankschreibung. Die beschriebenen Symptome blieben dabei unverändert und schwanken in ihrer Intensität (NAS 65 - 85).

Nach 12 Wochen erfolgte eine erneute serologische Bestimmung der tTG-IgA-Ak, Gliadin-IgA-Ak und gesamt IgA sowie eine Gastroskopie mit 7 Duodenalbiopsien aus unterschiedlichen Abschnitten. Eine Zöliakie konnte dabei ausgeschlossen werden: tTG-IgA-Ak waren nicht nachweisbar, Gliadin-IgG-Ak waren leicht erhöht 9 U/ml (Referenzwert: < 7 U/ml) gesamt IgA lag im Normbereich. Andere relevante Laborwerte in dem Zusammenhang (ALAT / ASAT / Hämatogramm und Ferritin) waren ebenso normwertig. Die Gastroskopie zeigte keinerlei Hinweise für eine Zöliakie auch die Biopsien waren unauffällig (Marsh 0). Während der Glutenbelastung wurden bei dem Patienten gesamt IgE und IgE-Antikörper gegen Weizen serologisch bestimmt, welche beide unauffällig waren. Eine Weizenallergie schloss der behandelnde Gastroenterologe damit aus. Der Patient erhielt die Diagnose nicht-Zöliakie-Glutensensitivität.

7.2 Doppelblinde, placebokontrollierte Glutenbelastung über 3 Tage

Etwa vier Wochen nach Erhalt der Diagnose, Anfang November, nahm die Ehefrau mit der Ernährungsberaterin Kontakt auf und äusserte, dass sie an der Richtigkeit dieser Diagnose zweifelte. Sie vermutete, dass der Patient sich die Beschwerden nur „einbildete“ und eigentlich gar nicht glutenfrei essen müsse. Der Patient äusserte, dass in seinem Umfeld nur wenig Verständnis für seine Situation bestehe. Gemeinsam mit dem behandelnden Gastroenterologen wurde entschieden eine doppelblinde, placebokontrollierte Glutenbelastung über eine Woche zu initiieren. Dazu wurden von der Ernährungsberaterin Schokoladen-Muffins gebacken, welche optisch, geschmacklich wie auch sensorisch identisch waren. Als Placebo wurden glutenfreie Muffins eingestzt welche aus Risottoreismehl und Johannisbrotkernmehl bestanden, das Verum enthielt Weizenmehl und umgerechnet 8.3 Gramm Gluten pro Muffin. Die weiteren Zutaten in Placebo und Verum waren identisch: Zucker, lactosefreie Butter, Eier, dunkle Schokolade, lactosefreie Milch, Backpulver, Salz. Eine Kontamination des Placebos konnte ausgeschlossen werden, da die Muffins in einer glutenfreien Küche, mit glutenfreien Utensilien hergestellt und verpackt wurden. Verum und Placebo wurden auf der Verpackung gekennzeichnet (Farbe hellblau und dunkelblau) und so dem Patienten per Post zugeschickt. Er wurde angewiesen eine Variante der Muffins an drei aufeinanderfolgenden Tagen zu konsumieren, danach für sieben Tage zur glutenfreien Ernährung zurück zu kehren (washout-Phase) und danach die andere Variante der Muffins zu konsumieren, dabei konnte er frei wählen mit welcher Variante er beginnen wollte. Über die gesamte Dauer der Testphase (inkl. der washout-Phase) schrieb er wiederum ein Beschwerdeprotokoll. Der Patient verzehrte zu erst das glutenhaltige Produkt und verspürte am zweiten Tag ein aufgeblähtes Abdomen (NAS 40), brennen im Enddarm (NAS 20) und Müdigkeit. An Tag drei und vier blieben die Beschwerden bestehen und verschwanden dann wieder. Mit der Einnahme der glutenfreien Muffins ab Tag elf verspürte der Patient keinerlei Beschwerden. Der Patient zeigte somit eine klare Reaktion auf das Verum mit Gluten, so dass die Diagnose nicht-Zöliakie Glutensensitivität bestätigt werden konnte.

8. Kommentar

Der vorliegende Fall illustriert eindrücklich wie vielschichtig und langwierig sich eine korrekte Diagnosestellung unter bereits selbstinduzierter glutenfreier Ernährung gestaltet. In der ernährungstherapeutischen Praxis ist diese Gegebenheit - mitunter bedingt durch den „glutenfrei-Trend“ - keine Seltenheit mehr und birgt nebst den heterogenen Empfehlungen zur Glutenbelastung noch weitere Stolpersteine, die kurz erläutert werden sollen.

Zu Bedenken gilt stets auch die Möglichkeit, dass eine seronegative Zöliakie (SNCD) vorliegen könnte, der Patient unter der Glutenbelastung keine Antikörper entwickelt und darum Zöliakie falsch-negativ ausgeschlossen wird. Die Prävalenz der SNCD ist bedingt durch die diagnostische Herausforderung nur unzureichend beschrieben und variiert von 1.03% bei diagnostizierter Zöliakie bis zu 28% bei Patienten mit potentieller Zöliakie [15]. Nach erfolgter Glutenbelastung sollte darum auch bei negativen Zöliakie-spezifischer Antikörper immer eine Gastroskopie mit Duodenalbiopsien erfolgen, um die SNCD nicht zu übersehen [10]. Auch kann eine wiederholte Bestimmung der Antikörper zwei bis sechs Wochen nach Abschluss der Glutenbelastung sinnvoll sein, da diese auch nach Abschluss der Glutenbelastung weiter ansteigen. [10] Insgesamt fassen die ACG-Guidelines das differentialdiagnostische Vorgehen bei einer Glutenbelastung in der abgebildeten Grafik sehr gut zusammen.

Der Ausschluss einer Zöliakie sollte nicht automatisch zur Diagnose NCGS verleiten. Wie in den Salerno-Kriterien ausführlich beschrieben ist zur abschliessenden Diagnostik die doppelblinde, placebokontrollierte Glutenbelastung notwendig [16]. Leider ist ein praxistaugliches Vorgehen für die verblindete

Glutenbelastung nicht verfügbar, was vielleicht ein Grund darstellt, wieso dieser integrale Bestandteil korrekter Diagnostik meist nicht durchgeführt wird?

Das Vorgehen bei der Glutenbelastung im vorliegenden Fall hätte in zwei Punkten optimiert werden können. Einerseits sollte die Belastungsdauer mit Verum und Placebo länger erfolgen; anstelle von je drei Tagen müsste, wie in der Literatur beschrieben, mindestens sieben Tage belastet werden. Von einer solch klaren Reaktion wie im beschriebenen Fall darf nicht ausgegangen werden und gerade bei Patienten mit wechselnden Symptomen dürfen die Belastung gar noch länger als sieben Tage ausfallen. [15]

Auch die Wahl von Weizenmehl als Verum war streng genommen nicht korrekt. Denn die Frage, ob wirklich Gluten oder andere Getreidebestandteile für die Beschwerden bei NCGS verantwortlich sind, wird derzeit diskutiert und manche Autoren schlagen darum vor das Krankheitsbild in Nicht-Zöliakie-Nicht-Weizenallergie-Weizensensitivität umzubenennen. Jedenfalls sollte für die Glutenbelastung zur Diagnostik der NCGS der Gehalt an Amylase-Tripsin-Inhibitoren (ATI) des Weizens berücksichtigt werden. War es also nun Gluten oder waren die ATIs für die Beschwerden im vorliegenden Fall verantwortlich? Diese Frage ist mit der gewählten Methode nicht zu beantworten. Dies hat aber auf die Ernährungstherapie nur marginalen Einfluss, da die Konsequenz in beiden Fällen primär das Weglassen von Weizen und verwandten Hybridstämmen bedeutet – somit auch die Glutenzufuhr deutlich reduziert wird – und glutenfreie Lebensmittel ein sinnvoller Ersatz darstellen. [17]

Nicht unerwähnt bleiben sollen letztlich auch die psychologischen Aspekte bei Glutenbelastungen. Die Angst vor Symptomen war bei dem beschriebenen Patienten sehr gross und er konnte sich nur wegen der schrittweisen Erhöhung der Glutenmenge auf die Belastung einlassen. Die Methoden wieder „normal zu essen“ [11] oder „2 glutenhaltige Mahlzeiten pro Tag“ [2] zu konsumieren – wie sie die NICE Guideline und DGVS & DZG vorschlagen – sind sicherlich probate Vorgehensweisen, die im Rahmen der patientenzentrierten Beratung ebenso evaluiert werden können. Des Weiteren besteht bei Glutenbelastungen ein erheblichen Noncebo-Effekt, weshalb insbesondere die Belastung zur abschliessenden Diagnostik der NCGS verblindet stattfinden soll. [15]

Da sich der geschilderte Patient in einem subjektiv und objektiv guten Ernährungszustand befand, wurde keine erweiterte Labordiagnostik gemacht. Der Vollständigkeit halber sei an dieser Stelle aber darauf hingewiesen, dass initial nebst dem Blutbild auch Vitamin B12, Folsäure, Calcium, Nüchtern-glucose, Vitamin-D- Spiegel (25-OH-Cholecalciferol), alkalische Phosphatase, Zink, Thyreoidea-stimulierendes-Hormon (TSH) bestimmt werden sollte. [2] Personen mit unbehandelter Zöliakie haben gegenüber Personen ohne Zöliakie ein erhöhtes Risiko für eine qualitative Mangelernährung, welche besonders häufig übersehen wird.

9. Schlussfolgerungen

Zöliakie und NCGS zeigen überlappende Symptome und indizieren die selbe Ernährungstherapie. Bei selbstinduzierter glutenfreier Ernährung gibt es keine evidenzbasierten Daten für die Dauer der Glutenbelastung und die tägliche Menge an Gluten, die vor der Diagnostik zugeführt werden müssen. Dieser Umstand soll aber nicht von einer Glutenbelastung absehen lassen. Die Differenzierung zwischen Zöliakie und NCGS hat Auswirkungen auf die Therapie: So scheinen kleine Mengen Gluten (Kontaminationen, Gluten in Medikamenten u.s.w.) bei NCGS keine gravierenden Komplikationen zu verursachen und ein regelmässiges Monitoring wie bei Zöliakie-Betroffenen ist nicht indiziert. Des Weiteren soll der Ausschluss einer Zöliakie nicht automatisch zur Diagnose NCGS verleiten. Eine verblindete Glutenbelastung ist hierzu notwendig.

10. Lernpunkte

Als wichtigster Lernpunkt ist das tiefere Verständnis für das praktische Vorgehen bei Glutenbelastungen und die korrekte Zöliakiediagnostik anzuführen. Die Arbeit ermöglicht künftig eine Glutenbelastung zur Differenzierung zwischen Zöliakie und NCGS wie auch die doppelblinde, placebokontrollierte Glutenbelastung zur Diagnosebestätigung der NCGS zum Einen gezielter und auch effizienter zu gestalten, da basierend auf der Primärliteratur ein klares Vorgehen erarbeitet wurde. Gleichzeitig wurden die beiden beschriebenen Methoden zu Glutenbelastung bei der Reflektion des Falls überarbeitet und an die Guidelines angepasst.

II. Literatur und Quellen

- [1] Fasano A, Catassi C. Celiac Disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2419-26.
- [2] Felber J et al. Ergebnisse einer S2k-Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) gemeinsam mit der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft (DZG) zur Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 711-743.
- [3] Lundin, Knut EA, Armin A. Non-celiac gluten sensitivity. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012; 22(4): 723-34.
- [4] Gibson PR, Shepherd S. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 25(2): 252-58.
- [5] Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 2520 - 24.
- [6] Volta U, Tovoli F, Cicola R et al. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 680-85.
- [7] AKE - Österr. Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung. AKE recommendations for enteral and parenteral nutrition in Adults. Version 2008-2010. AKE; 2008
- [8] Bruins MJ. The Clinical Response to Gluten Challenge: A Review of the Literature. *Nutrients* 2013; 5: 4614-41.
- [9] Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR et al. ESPGHAN Guidelines for Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN* 2012;54: 136-60.
- [10] Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 656-76.
- [11] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Coeliac disease: recognition, assessment and management. 2 September 2015. Download unter: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng20>
- [12] Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 8 Ed, 2006, S. 2277 ff
- [13] Van Overbeek FM, Uli-Dieterman IG, Mol IW et al. The daily gluten intake in relatives of patients with coeliac disease compared with that of the general dutch population. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997; 9(11): 1097-99.
- [14] Leffler D, Schuppan D, Pallav K, et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut* 2012; 62: 996-1004.
- [15] Giorgio F, Principi M, Losurdo G et al. Seronegative Celiac Disease and Immunoglobulin Deficiency: Where to Look in the Submerged Iceberg? *Nutrients* 2015; 7: 7486-7504 .
- [16] Catassi C, Elli L, Bonaz B et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015; 7: 4966-77
- [17] Schuppan D, Pickert D, Ashfaq-Khan M et al. Non-celiac wheat sensitivity: Differential diagnosis, triggers and implications. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 469-76.