

Glutensensitiviteit: hype of nieuwe epidemie?

Petula Nijeboer, Chris J.J. Mulder en Gerd Bouma

+ GERELATEERD ARTIKEL Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A6349

Oprah kan niet meer zonder en Djokovic wint er Wimbledon mee: een leven zonder gluten. Tegenwoordig eet al bijna 10% van de Australiërs vrijwillig glutenvrij, Amerika volgt op de voet en ook in Nederland wint het zelfverkozen glutenvrije dieet snel aan populariteit. De zalen op medische congressen over dit onderwerp zitten gegarandeerd vol, en op internet worden fora volgeschreven door mensen die geloven in het heilzame effect van een glutenvrij dieet, zonder dat er bij hen sprake is van coeliakie of glutenallergie. Wat heet! Zoeken op 'glutenvrij dieet' op Google levert 4000 keer meer 'hits' op dan het aantal citaties op PubMed. Wat is hier aan de hand?

GEEN COELIAKIE OF GLUTENALLERGIE

Coeliakie is een genetisch bepaalde chronische ontstekingsziekte van de dunne darm die wordt veroorzaakt door een immunologische reactie tegen gluten, een complex mengsel van peptiden dat voorkomt in tarwe, rogge en gerst. Deze ontstekingsreactie leidt tot weefschade in de dunne darm, waardoor vlokatrofie en vervolgens diarree en malabsorptie ontstaan.¹

Glutenallergie is een andere vorm van immunologische reactiviteit tegen gluten. Hierbij is sprake van een IgE-gemedieerde respons tegen gluten. Deze ziekte kan zich manifesteren met pulmonale verschijnselen zoals dat gebeurt bij 'bakkersastma'.² Met name bij kinderen manifesteert glutenallergie zich als voedselintolerantie, met als meest voorkomende verschijnselen gastro-intestinale klachten, atopische dermatitis of urticaria.

Naast deze welomschreven ziektebeelden is er een toenemend aantal mensen dat klachten aangeeft na de inname van glutenbevattende producten, zonder dat er bij hen sprake is van coeliakie of glutenallergie. De eerste beschrijving hiervan dateert uit 1978 toen in de Lancet een patiënte met diarree werd beschreven die zich ondanks een niet-afwijkend duodenumbiopt – waarmee coeliakie werd uitgesloten – beter voelde op een gluten-

vrij dieet.³ In diezelfde tijd bleek uit een kleine dubbelblinde cross-overstudie bij 8 patiënten met buikpijn en chronische diarree dat 6 van hen minder klachten hadden op een glutenvrij dieet; ook bij deze patiënten waren er geen aanwijzingen voor onderliggende coeliakie.⁴ Sindsdien is er geen systematisch onderzoek verricht naar dit fenomeen, dat in de Angelsaksische literatuur bekend staat als 'non-coeliac gluten sensitivity'. De laatste jaren is de belangstelling voor gluten als mogelijke veroorzaker van een diversiteit aan zowel intestinale als extra-intestinale klachten echter opeens in een stroomversnelling geraakt.

GELIJKENIS MET PRIKKELBAREDARMSYNDROOM

Veel van de klachten die mensen met glutensensitiviteit, ook wel glutenovergevoeligheid genoemd, beschrijven, vertonen opvallend veel gelijkenis met het prikkelbaredarmsyndroom: buikpijn, een opgeblazen gevoel en diarree. Daarnaast worden tal van extra-intestinale manifestaties aan de inname van gluten gerelateerd, zoals hoofdpijn, gewrichtsklachten, moeheid en huiduitslag. Het prikkelbaredarmsyndroom is een functionele darmaandoening, waaraan in Nederland naar schatting 1 miljoen mensen lijden. De diagnose berust op een combinatie van anamnestic criteria, de Rome III-criteria, maar eerst dienen andere onderliggende oorzaken te zijn uitgesloten. Hoewel het een onschuldige aandoening betreft, is het prikkelbaredarmsyndroom een bron van veel morbiditeit. Er bestaat geen eenduidige behandeling en de resultaten van therapeutische interventies zijn vaak teleurstellend. Het is dan ook begrijpelijk dat veel mensen op zoek gaan naar alternatieve behandelmogelijkheden, waaronder het volgen van een bepaald dieet. Commercie en media-aandacht spelen hierbij vaak een belangrijkere rol dan een gedegen wetenschappelijke onderbouwing. Mogelijk is het succes van een glutenvrije leefstijl hier ook aan toe te schrijven, waarbij het aantrekkelijk is te denken dat het effect van een glutenvrij dieet bij 'glutensensitieve' personen voornamelijk berust op een placebo-effect. Maar is dat de enige verklaring? Recente studies suggereren dat er hier meer aan de hand is.^{4,5}

Wetenschappelijk onderzoek In een recent gepubliceerde dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie werden 34 patiënten met prikkelbaredarmsyndroom onderzocht bij wie coeliakie en

VU medisch centrum, afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Amsterdam.

Drs. P. Nijeboer, arts-onderzoeker; prof.dr. C.J.J. Mulder en dr. G. Bouma, maag-darm-leverartsen.

Contactpersoon: dr. G. Bouma (g.bouma@vumc.nl).

glutenallergie waren uitgesloten.⁶ Deze patiënten volgden al een glutenvrij dieet vanwege een door henzelf geconstateerd verband tussen hun klachten en de inname van glutenbevattende voeding. De groep patiënten die vervolgens gluten kregen aangeboden, ontwikkelden significant meer symptomen dan degenen die placebo kregen. Dit waren zowel intestinale symptomen, zoals buikpijn en een opgeblazen gevoel, als extra-intestinale symptomen, zoals vermoeidheid.⁶

Een andere recente studie leverde gelijksoortige bevindingen op. Hierin werden 920 patiënten met prikkelbare-darmsyndroom blootgesteld aan een eliminatiedieet (dat wil zeggen: een dieet zonder tarwe, koemelk, eieren, tomaat of chocolade). Vervolgens kregen zij capsules met gluten of een placebo. Maar liefst 30% van deze patiënten was symptoomvrij na het volgen van een eliminatiedieet, maar de symptomen kwamen weer terug binnen 3 dagen na glutenblootstelling.⁷

Deze observaties zijn op zijn minst intrigerend. Hoewel klachten als buikpijn, een opgeblazen gevoel en vermoeidheid moeilijk objectiveerbaar zijn, betrof het hier 2 goed uitgevoerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies met grote groepen patiënten. Deze bevindingen zijn daarom sterk suggestief voor het bestaan van glutensensitiviteit als aparte entiteit.

IS GLUTSENSITIVITEIT EEN APARTE ENTITEIT?

Als glutensensitiviteit inderdaad een aparte entiteit blijkt te zijn, welke pathofysiologische mechanismen liggen hier dan aan ten grondslag en hoe kunnen we deze patiënten diagnosticeren?

Bij coeliakie worden glutenpeptiden tot expressie gebracht door eiwitten van het HLA-systeem op de celmembraan van antigeenpresenterende cellen, en daarna herkend door lymfocyten. Hierdoor ontstaat een immuunrespons die is gericht tegen de glutenpeptiden, waarbij antistoffen tegen gliadine en weefseltransglutaminase worden gevormd. Alleen HLA-DQ2 en -DQ8 zijn in staat gluten effectief te binden en te presenteren; vandaar de sterke genetische associatie tussen deze subtypen en coeliakie.¹ Afwezigheid van HLA-DQ2 en -DQ8 sluit de diagnose 'coeliakie' daarom vrijwel uit. Mede door de inflammatoire reactie ontstaat een verhoogde intestinale permeabiliteit, waarbij zowel het transcyclulaire als het paracellulaire transport van toxische glutenpeptiden toeneemt; hierdoor wordt de immuunrespons nog verder aangewakkerd.¹

Bij glutensensitiviteit is geen sprake van vlokatrofie, ontbreken antistoffen tegen weefseltransglutaminase, lijkt er geen relatie te zijn met HLA-DQ2 of -DQ-8, en lijkt de permeabiliteit van de darm niet gestoord. Kortom, van een immuunrespons zoals bij coeliakie is bij glutensensitiviteit geen sprake.^{5,6,8} Toch zijn er ook een aantal frap-

pante overeenkomsten met coeliakie. Zo worden bij ongeveer 40% van de patiënten antistoffen tegen gliadine gevonden, terwijl deze antistoffen maar bij ongeveer 10% van de gezonde bevolking voorkomen.^{5,7} Ook worden bij glutensensitieve patiënten toegenomen aantallen intra-epitheliale lymfocyten gevonden, net als bij coeliakiepatiënten.^{8,9} Beide observaties suggereren dat er bij deze patiënten sprake is van een immunologische reactiviteit tegen gluten, hoewel deze anders is dan bij coeliakie.

α -amylase-trypsineremmers Een mogelijke verklaring hiervoor komt van een recente studie waarin werd aangetoond dat α -amylase-trypsineremmers het immuunsysteem in de darm rechtstreeks kunnen activeren. α -amylase-trypsineremmers zijn moleculen die van nature in granen voorkomen en die betrokken zijn bij de bescherming tegen insecten, parasieten, schimmels en bacteriën. Hoewel ze in gluten zitten, hebben ze geen enkele structurele verwantschap met glutenpeptiden. Het is opvallend dat moleculen uit de groep van de α -amylase-trypsineremmers ook verantwoordelijk zijn voor bakkersastma.

α -amylase-trypsineremmers activeren het immuunsysteem niet middels een HLA-afhankelijke respons, zoals gliadine dat doet bij coeliakiepatiënten, maar door directe activatie van immuuncellen in de darm.¹⁰ Dit kan een goede verklaring zijn voor de tekenen van geringe immuunactivatie en mogelijk ook voor de klachten die glutensensitieve patiënten beschrijven. Ook kan dit mogelijk verklaren waarom coeliakiepatiënten na gluteninname vrijwel onmiddellijk klachten ontwikkelen, terwijl het optreden van een HLA-afhankelijke immuunrespons veel langer duurt. Door graanveredeling is de hoeveelheid α -amylase-trypsineremmers in granen de afgelopen decennia sterk toegenomen, wat mogelijk de sterk toegenomen prevalentie van zowel coeliakie als glutensensitiviteit verklaart.

Hoe frequent komt glutensensitiviteit voor en hoe is deze objectief vast te stellen? Welk pathofysiologisch mechanisme ligt aan deze entiteit ten grondslag? Moeten artsen een verklaring voor een glutenvrij dieet afgeven en behoren deze patiënten bijvoorbeeld een platform te krijgen bij de coeliakievereniging? Deze vragen zijn zeer relevant voor de toekomst, maar met de huidige stand van kennis nog uiterst lastig te beantwoorden. Enerzijds is een glutenvrij dieet, mits goed gevolgd, een volwaardig substituuut voor glutenbevattende voeding. Anderzijds is zo'n dieet duur en omslachtig, en werkt het medicaliserend. Een glutenvrij dieet maakt adequate coeliakiediagnostiek bovendien onmogelijk. Er is kortom veel meer onderzoek nodig om het kaf van het koren te scheiden en deze nieuwe entiteit in het juiste licht te plaatsen.

ADVIES AAN PATIËNTEN

Wat moeten we nu adviseren aan een patiënt met buikklachten die deze klachten relateert aan gluteninname? Als de trend van Amerika en Australië ook hier navolging vindt, zal deze vraag de komende tijd aan menig huisarts, internist en mdl-arts gesteld worden. Of de Hollandse nuchterheid de hype rondom dit fenomeen kan weerstaan, zal moeten blijken. Maar met de huidige media-aandacht zullen er ongetwijfeld meer mensen komen die hun klachten relateren aan de inname van gluten dan er glutensensitieve patiënten zijn.

Omdat er op dit moment weinig objectieerbare criteria zijn op basis waarvan de diagnose 'glutenovergevoeligheid' gesteld kan worden, hanteren wij in ons centrum de volgende strategie. Een goede anamnese blijft onontbeerlijk: wat is de aard van de klachten, hoe snel na voedselinname treden ze op en hoe zijn ze gerelateerd aan de inname van glutenbevattende producten? Patiënten die al op eigen initiatief een glutenvrij dieet gebruiken, krijgen een glutenprovocatietest onder supervisie van een diëtist. Vervolgens bepalen we de aanwezigheid van antiweefseltransglutaminase- en anti-endomysiumantistoffen als screening voor de diagnose 'coeliakie'. Tevens doen wij een genotypering naar aanwezigheid van HLA-DQ2.5 en HLA-DQ8, en een bepaling van antigliadineantistoffen.

Als de uitslag van het onderzoek naar antiweefseltransglutaminase- en anti-endomysiumantistoffen negatief is en de anamnese sterk suggestief voor glutensensitiviteit is, kan een glutenvrij dieet overwogen worden. Een positieve uitslag van de HLA-test en van de test op anti-gliadineantistoffen kan op basis van de beschikbare wetenschappelijke data als extra argument worden gebruikt voor de diagnose 'glutensensitiviteit', hoewel de validiteit hiervan op dit moment nog verre van bewezen is. Of 'glutensensitiviteit' een diagnose voor het leven is en een glutenvrij dieet, net als bij coeliakie, levenslang gevolgd moet worden, zal duidelijk moeten worden in de komende jaren, waarin we meer inzicht krijgen in dit fenomeen. Wanneer het glutenvrije dieet tot tevredenheid wordt gevolgd, is ons advies nu om dit te continueren.

Belangenconflict en financiële ondersteuning voor dit artikel: de aanstelling van P. Nijeboer wordt gefinancierd door het Celiac Disease Consortium.

Aanvaard op 14 april 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157:A6168

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/OPINIE**

LITERATUUR

- 1 Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet*. 2009;373:1480-93.
- 2 Tatham AS, Shewry PR. Allergens to wheat and related cereals. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1712-26.
- 3 Ellis A, Linaker BD. Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet*. 1978;11358-9.
- 4 Cooper BT, et al. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology*. 1980;79:801-6.
- 5 Wahnschaffe U, et al. Predictors of clinical response to gluten-free diet in patients diagnosed with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:844-50.
- 6 Biesiekierski JR, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:508-14.
- 7 Carroccio A, et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1898-906.
- 8 Sapone A, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med*. 2011;9:23.
- 9 Lundin KE, Alaedini A. Non-celiac Gluten Sensitivity. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012;22:723-34.
- 10 Junker Y, et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med*. 2012;209:2395-408.