

Nicht-Zöliakie-Gluten-/Weizen-Sensitivität (NCGS) – ein bislang nicht definiertes Krankheitsbild mit fehlenden Diagnosekriterien und unbekannter Häufigkeit

Positionspapier der Arbeitsgruppe Nahrungsmittelallergie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Schlüsselwörter

Gluten – Sensitivität – glutenfrei
– Selbstdiagnose
– Nocebo-Effekte
– Placebo-Effekte
– Zöliakie – Reizdarmsyndrom

IMKE REESE¹, CHRISTIANE SCHÄFER², JÖRG KLEINE-TEBBE³, BIRGIT AHRENS^{4, 5}, OLIVER BACHMANN⁶, BARBARA BALLMER-WEBER⁷, KIRSTEN BEYER⁵, STEPHAN C BISCHOFF⁸, KATHARINA BLÜMCHEN⁹, SABINE DÖLLE¹⁰, PAUL ENCK¹¹, AXEL ENNINGER¹², ISIDOR HUTTEGGER¹³, SONJA LÄMME¹⁴, LARS LANGE¹⁵, UTE LEPP¹⁶, VERA MAHLER^{4, 17}, HUBERT MÖNNIKES¹⁸, JOHANN OCKENGA¹⁹, BARBARA OTTO²⁰, SABINE SCHNADT¹⁴, ZSOLT SZEPPALUSI²¹, REGINA TREUDLER²², ANJA WASSMANN-OTTO²³, TORSTEN ZUBERBIER¹⁰, THOMAS WERFEL²⁴, MARGITTA WORM¹⁰

¹Ernährungsberatung und -therapie Allergologie, München, Deutschland; ²Allergologische Schwerpunktpraxis, Hamburg, Deutschland; ³Allergie- u. Asthma-Zentrum Westend, Berlin, Deutschland; ⁴Paul-Ehrlich-Institut, Fachgebiet Klinische Allergologie, Langen, Deutschland; ⁵Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Deutschland; ⁶Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland; ⁷Forschung und Lehre Allergologie, Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, Schweiz; ⁸Institut für Ernährungsmedizin, Universität Hohenheim, Stuttgart, Deutschland; ⁹Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland; ¹⁰Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Deutschland; ¹¹Abteilung für Innere Medizin VI, Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Tübingen, Deutschland; ¹²Ärztlicher Direktor Pädiatrie 2, Klinikum Stuttgart – Olgahospital, Zentrum für Kinder-, Jugend- und Frauenmedizin, Stuttgart, Deutschland; ¹³Pädiatrische Allergologie und Pneumologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburger Landeskliniken, Salzburg, Österreich; ¹⁴Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V. – DAAB, Mönchengladbach, Deutschland; ¹⁵St. Marien-Hospital, Bonn, Deutschland; ¹⁶Praxis Dr. Lepp Lungenheilkunde, Allergologie, Buxtehude, Deutschland; ¹⁷Medizinische Fakultät Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Deutschland; ¹⁸Klinik für Innere Medizin, Martin-Luther-Krankenhaus, Berlin, Deutschland; ¹⁹Medizinische Klinik m.S. Gastroenterologie, Endokrinologie und Ernährungsmedizin, Klinikum Bremen Mitte, Bremen, Deutschland; ²⁰Klinikum der Universität München DAM, München, Deutschland; ²¹Univ. Klinik für Kinder und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Österreich; ²²Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Leipziger Interdisziplinäres Centrum für Allergologie, Universitätsmedizin Leipzig, Leipzig, Deutschland; ²³Dermatologisches Ambulatorium, Hamburg, Deutschland; ²⁴Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Abteilung Immundefektologie und experimentelle Allergologie, Hannover, Deutschland

Eingang

16. Februar 2018

Annahme

19. Februar 2018

Englische Fassung

<http://link.springer.com/journal/40629>

Abstract

In den letzten Jahren häuft sich die Nennung der Nicht-Zöliakie-Gluten-/Weizen-Sensitivität (NCGS, „non celiac gluten sensitivity“) sowohl in den Medien,

aber auch in Fachkreisen. Die Existenz und die möglichen verantwortlichen Trigger werden kontrovers diskutiert. Drei internationale Expertentref-

fen mit Empfehlungen zur NCGS waren nicht unabhängig organisiert und wenig transparent bezüglich potenzieller Interessenkonflikte der Teilnehmer.

Die vorliegende Stellungnahme enthält wichtige Überlegungen aus allergologischer und ernährungsphysiologischer Sicht: (1) Aufgrund häufiger Selbstdiagnosen, unklarer Prävalenz und unbestätigter Ätiologie der NCGS sind validierte Diagnosekriterien und/oder verlässliche Biomarker notwendig. (2) Infolge hoher Nocebo- und häufiger Placebo-Effekte konnte Gluten bislang nicht sicher als Auslöser einer NCGS identifiziert werden. Doppelblinde, placebo-kontrollierte Provokationen (DBPCFC: double-blind, placebo-controlled food challenge) sind bei Verdacht auf NCGS nur in modifizierter Form (verändertes Verhältnis von Placebo zu Verum) geeignet. (3) Zahlreiche Störgrößen (Confounder) erschweren die Bewertung subjektiver Symptome unter glutenarmer/-freier Kost. Letztere kann je nach Lebensmittelauswahl (z. B. vermehrt Gemüse mit löslichen Ballaststoffen) physiologische Verdauungseffekte bewirken und gastrointestinale Transitzeiten unabhängig vom Glutenverzicht verändern. (4) Streng glutenfreie Kost ist bei einer gesicherten Zöliakie wissenschaftlich begründet und unerlässlich. Bei einem medizinisch unbegründeten Glutenverzicht überwiegen jedoch

potenzielle Nachteile und Risiken. (5) Aktuell kann wegen fehlender überzeugender Diagnosekriterien bei Verdacht einer NCGS ausschließlich eine sorgfältige Differenzialdiagnostik empfohlen werden. Hierzu gehören eine sorgfältige Anamnese, einschließlich eines Ernährungs- und Symptomtagebuchs, eine allergologische Diagnostik und ein sicherer Ausschluss einer Zöliakie.

Wir befürworten ein derartiges strukturiertes Vorgehen, da ohne eine medizinisch gesicherte Diagnose die Durchführung einer längeren Glutenkarenz nicht zu empfehlen ist.

Zitierweise: Reese I, Schäfer C, Kleine-Tebbe J, Ahrens B, Bachmann O, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Blümchen K, Dölle S, Enck P, Enninger A, Huttegger I, Lämmel S, Lange L, Lepp U, Mahler V, Mönnikes H, Ockenga J, Otto B, Schnadt S, Szepfalusi Z, Treudler R, Wassmann-Otto A, Zuberbier T, Werfel T, Worm M. Non-celiac gluten/wheat sensitivity (NCGS) – a currently undefined disorder without validated diagnostic criteria and of unknown prevalence. Position statement of the task force on food allergy of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI). *Allergo J Int* 2018; 27:147–51

<https://doi.org/10.1007/s40629-018-0070-2>

Einleitung

Die Nicht-Zöliakie-Gluten-Sensitivität oder Nicht-Zöliakie-Weizen-Sensitivität (englisch: „non-celiac gluten sensitivity“, NCGS) ist ein aktuell häufig zitiertes Krankheitsbild. Der Pathomechanismus ist unklar und aussagekräftige Diagnoseparameter fehlen. Ob es sich tatsächlich um eine eigenständige Erkrankung handelt und welcher Inhaltsstoff des Weizens der verantwortliche Trigger ist, wird seit Jahren kontrovers diskutiert [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Neben einer unerkannten Zöliakie werden ursprünglich auch Sonderformen des Reizdarmsyndroms (RDS) oder bislang nicht diagnostizierte Motilitätsstörungen für das Beschwerdebild verantwortlich gemacht [7, 8], sodass Betroffene häufiger fälschlicherweise als NCGS-Patienten eingeordnet werden.

Zum Thema NCGS wurden bisher drei internationale, aber nicht unabhängige Konsensuskonferenzen abgehalten [9, 10, 11]. Im Rahmen eines dritten Expertentreffens wurde ein Algorithmus zur Diagnose entwickelt, der allerdings aus allergologischer Sicht nicht geeignet ist, eine sichere Diagnose zu stellen [11]. Weitere Kritikpunkte und Überlegungen möchten wir im Folgenden diskutieren:

1. Fehlende Diagnosekriterien oder Biomarker, häufige Selbstdiagnosen, unklare Häufigkeit und unbestätigter Pathomechanismus bei NCGS
2. Identifizierung von Gluten als Auslöser in kontrollierten Provokationstests durch hohe Nocebo- und häufige Placebo-Effekte beeinträchtigt
3. Zahlreiche Störgrößen (Confounder) bei Bewertung der subjektiven Symptomatik unter glutenarmer beziehungsweise -freier Kost
4. Potenzielle Nachteile und Risiken überwiegen bei einer medizinisch unbegründeten glutenfreien Kost
5. Empfehlenswertes Vorgehen bei Selbstdiagnose oder Verdacht einer NCGS

1. Fehlende Diagnosekriterien oder Biomarker, häufige Selbstdiagnosen, unklare Häufigkeit und unbestätigter Pathomechanismus bei NCGS

Da bis heute validierte Diagnoseparameter fehlen, sind Aussagen zur Häufigkeit (Prävalenz) der NCGS

Abkürzungen

| | |
|--------|--|
| ATI | Amylase-Trypsin-Inhibitor |
| DBPCFC | doppelblinde, placebokontrollierte Provokation |
| DGAKI | Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie |
| NCGS | Nicht-Zöliakie-Gluten-/Weizen-Sensitivität |
| RDS | Reizdarmsyndrom |

nicht möglich. Aktuelle Umfrageergebnisse beruhen vor allem auf der Selbsteinschätzung von „Betroffenen“ und zeigen, wie viele Menschen glauben, von dem Krankheitsbild betroffen zu sein [12, 13, 14]. Jedoch wurde bei den Befragten und auch bei Teilnehmern früherer Studien ein Ausschluss anderer Erkrankungen wie RDS, Zöliakie oder einer Motilitätsstörung häufig nicht durchgeführt [4, 7, 8, 15, 16, 17]. Insofern sind die Daten aufgrund der fehlenden oder unzureichenden (Differenzial-)Diagnostik kritisch zu sehen [18]. Als möglicher Pathomechanismus wird eine gestörte Darmbarriere ursächlich für eine systemische Immunaktivierung diskutiert, wie eine Untersuchung an selbstdiagnostizierten Betroffenen nahelegt [19]. Die Identifizierung der Trigger war allerdings nicht Gegenstand der Arbeit. Die Autoren betrachten ihre Ergebnisse als Basis für weitere Forschungsarbeiten.

2. Identifizierung von Gluten als Auslöser in kontrollierten Provokationstests durch hohe Nocebo- und häufige Placebo-Effekte beeinträchtigt

Die Ergebnisse verschiedener Studien mit DBPCFCs zeigen, dass nur eine geringe Zahl von sogenannten NCGS-Betroffenen Gluten als Auslöser sicher identifiziert [20, 21, 22, 23]. Aufgrund eines bekannten Nocebo-Effekts ist nicht auszuschließen, dass Zufallsbefunde auftreten, die vor allem einer ausgeprägten Erwartungshaltung und nicht der tatsäch-

lichen Identifizierung des Triggers zuzuschreiben sind [5, 20, 21, 22]. Diese Vermutung wird durch die Beobachtung gestützt, dass die meisten Patienten nach Verum- und Placebo-Gabe vergleichbar reagieren [20, 21, 22]. Die Aussagekraft der DBPCFC in ihrer klassischen Form mit einem Verhältnis von Placebo zu Verum von 1 : 1 ist folglich als diagnostisches Instrument bei dieser Patientengruppe kritisch zu betrachten.

Um die positive Erwartungshaltung des Probanden zu minimieren, werden in der Allergologie bewusst (auch mehrfach) Placebos verabreicht [24, 25]. Dieses Verfahren ist vermutlich erfolgreicher, als die im Rahmen des dritten Expertentreffens erarbeitete Empfehlung, wiederholte Glutenprovokationen durchzuführen [11]. Empfehlenswert ist aus unserer Sicht aufgrund der oben genannten Ausführungen, ein Verhältnis Placebo zu Verum von mindestens 2 : 1 bei kontrollierten Provokationen. Dieser Ansatz hat sich in einer kürzlich veröffentlichten Studie als erfolgreich erwiesen: Die meisten Patienten mit Verdacht auf NCGS waren nicht in der Lage, Gluten als Trigger zu identifizieren [26].

3. Zahlreiche Störgrößen (Confounder) bei Bewertung der subjektiven Symptomatik unter glutenarmer beziehungsweise freier Kost

Eine glutenarme Kost kann je nach Lebensmittelauswahl (z. B. vermehrt Gemüse mit löslichen Ballaststoffen) physiologische Verdauungseffekte und gastrointestinale Transitzeiten unabhängig vom Gehalt an Gluten verändern. Da Beschwerden im Gastrointestinaltrakt im Zusammenhang mit der Lebensmittelauswahl und Mahlzeitenzusammensetzung stehen, wird häufig einzelnen Komponenten der Nahrung ein besonderer therapeutischer Effekt zugeschrieben. Wenn eine glutenfreie Kost deutliche Veränderungen der physiologischen Verdauung und Transitzeiten bewirkt, spricht das für einen maßgeblichen Einfluss der Lebensmittelauswahl, aber nicht zwangsläufig für Gluten als Ursache der Beschwerden. Daher wird in der Reizdarmleitlinie von 2011 nur eine zeitlich begrenzte *Glutenreduktion* und keine *Glutenfreiheit* empfohlen [27]. Wie dort beschrieben, profitieren Reizdarm-Betroffene von der Veränderung der Ballaststoffqualitäten. Eine Besserung der Beschwerden wird vor allem dann beobachtet, wenn parallel zur Reduktion von Getreideballaststoffen die Zufuhr löslicher Ballaststoffe erhöht wird, wie sie beispielsweise in Flohsamenschalen, aber auch in Gemüse vorkommen [27]. Wird unter Glutenmeidung vermehrt auf eine gemüsebetonte Kost ausgewichen, ist für Reizdarm-Betroffene eine positive Wirkung zu erwarten, die nicht der Elimination von Gluten zugeschrieben werden kann. Dass ein Ansprechen bei glutenfreier Diät nicht in allen Fällen auf der Vermeidung von

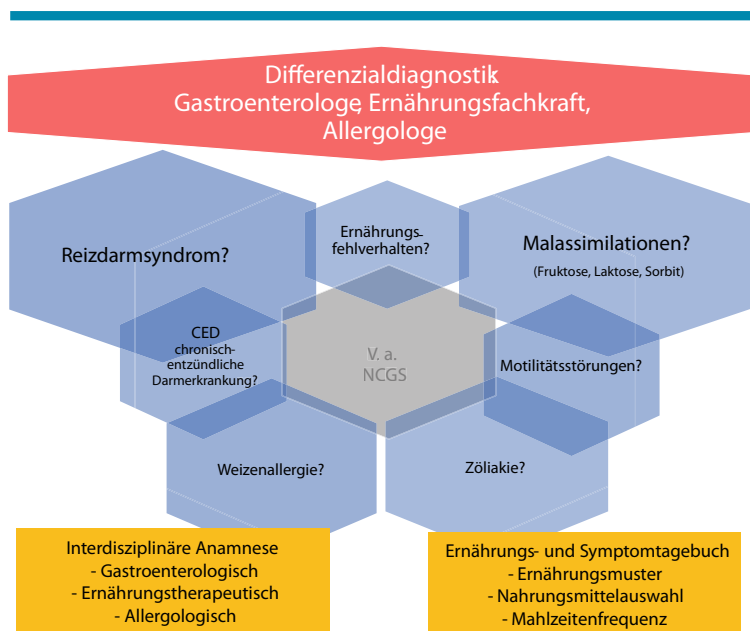


Abb.1: Wichtige Differenzialdiagnosen bei Verdacht auf Nicht-Zöliakie-Gluten/Weizen-Sensitivität (NCGS) umfassen verschiedene Krankheitsbilder einschließlich funktionale oder entzündliche Darmerkrankungen, Allergien, Enzymdefekte/ Malabsorptionen und Autoimmunerkrankungen.

Gluten beruht, wird durch die in vielen Studien beobachtete Diskrepanz zwischen einer hohen Zahl an Diät-Ansprechern im Vergleich zur kleinen Gruppe, die auf Gabe von Gluten im Rahmen von DBPCFCs positiv reagieren, untermauert [6, 20, 21, 22, 23, 26]. Neben Gluten als Auslöser werden zahlreiche andere potenzielle Trigger wie Fruktane, Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATIs) und andere [3, 4, 28], aber auch Ernährungsumstellungen per se [6] diskutiert.

4. Potenzielle Nachteile und Risiken überwiegen bei einer medizinisch unbegründeten glutenfreien Kost

Glutenfreie Kost ist bei einer gesicherten Zöliakie unerlässlich. Bei Selbstdiagnose und ohne ernährungstherapeutische Betreuung bleiben die Nachteile und Risiken unberücksichtigt [27, 29, 30]. Risiken einer glutenfreien Kost ohne medizinische Indikation sind:

- die Maskierung einer bislang unerkannten Zöliakie [15, 18],
- das Triggern einer Essstörung inklusive einer Orthorexia nervosa [17],
- das Auslösen oder Verstärken einer Obstipation bis zu möglichen Enddarmkrankungen [31, 32] und
- die erhöhte Gefahr einer Fettstoffwechsell- störung [33].

Hinzu kommen eindeutige Nachteile der glutenfreien Kost an sich, die sich bezüglich

- einer ausreichende Nährstoffzufuhr [29, 30],
- der Lebensqualität [34],
- der Kosten [35] und
- möglicher Schwermetallbelastungen ergeben [36, 37].

Insofern ist eine Empfehlung für eine zeitlich begrenzte Glutenreduktion (wie in der Reizdarm-Leitlinie) eher plausibel. Eine Empfehlung für eine Glutenfreiheit ohne eindeutige medizinische Diagnose (Zöliakie) entspricht dagegen nicht den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnissen.

5. Empfehlenswertes Vorgehen bei Selbstdiagnose oder Verdacht einer NCGS

Aufgrund fehlender validierter Kriterien ist eine sichere Diagnose einer NCGS nicht möglich. Daher ist eine sorgfältige und vollständige Differenzialdiagnostik essenziell (**Abb. 1**). Diese umfasst eine interdisziplinäre Anamnese, möglichst in Kombination mit Auswertung eines Ernährungs- und Symptomtagebuchs, bei entsprechendem Verdacht eine allergologische Diagnostik und einen gesicherten Ausschluss der Zöliakie unter ausreichend langer (≥ 3 Monate) und ausreichend hoher (15 – 20 g Gluten pro Tag entsprechend 4 bis 5 Scheiben Brot) Glutenbelastung.

Fazit

Ohne medizinisch gesicherte Diagnose ist die Empfehlung einer Glutenkarenz aus Sicht der Autoren nicht vertretbar und nicht zu empfehlen. Patienten, die trotz der o.g. Empfehlungen eine eingeschränkte Kostform beibehalten möchten, sollten ermutigt werden, eine professionelle Ernährungsberatung in Anspruch zu nehmen.

Dr. rer. medic. Imke Reese

Ernährungsberatung und -therapie / Allergologie
Ansprenger Straße 19
80803 München, Deutschland
E-Mail: reese@ernaehrung-allergologie.de

Danksagung:

Die Autoren danken besonders Steve Love, PhD, Laguna Niguel, CA, USA, für hilfreiche Anmerkungen zum Manuskript und die sorgfältige Korrektur der englischen Übersetzung.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Zitierweise

Reese I, Schäfer C, Kleine-Tebbe J, Ahrens B, Bachmann O, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Blümchen K, Dölle S, Enck P, Enninger A, Huttegger I, Lämmel S, Lange L, Lepp U, Mahler V, Mönnikes H, Ockenga J, Otto B, Schnadt S, Szepfalusi Z, Treudler R, Wassmann-Otto A, Zuberbier T, Werfel T, Worm M. Non-celiac gluten/wheat sensitivity (NCGS) – a currently undefined disorder without validated diagnostic criteria and of unknown prevalence. Position statement of the task force on food allergy of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI). *Allergo J Int* 2018;27:147–51

<https://doi.org/10.1007/s40629-018-0070-2>

Literatur

1. Makharia A, Catassi C, Makharia GK. The Overlap between Irritable Bowel Syndrome and Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Clinical Dilemma. *Nutrients* 2015;7:10417–26
2. Kabbani TA, Vanga RR, Leffler DA, Villafuerte-Galvez J, Pallav K, Hansen J, et al. Celiac disease or non-celiac gluten sensitivity? An approach to clinical differential diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:741–6; quiz 747
3. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015;148:1195–204
4. Gibson PR, Skodje GI, Lundin KEA. Non-coeliac gluten sensitivity. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2017;32:86–9
5. 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;15:339–48
6. Lebowitz B, Leffler DA. Exploring the Strange New World of Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1613–5
7. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16014
8. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology* 2016;150:1257–61

9. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012;10:13
10. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabro A, Carroccio A, et al. Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* 2013;5:3839–53
11. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015;7:4966–77
12. van Gils T, Nijeboer P, CE IJ, Sanders DS, Mulder CJ, Bouma G. Prevalence and Characterization of Self-Reported Gluten Sensitivity in The Netherlands. *Nutrients* 2016; 8:E714
13. Aziz I, Lewis NR, Hadjivassiliou M, Winfield SN, Rugg N, Kelsall A, et al. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:33–9
14. Lis DM, Stellingwerff T, Shing CM, Ahuja KD, Fell JW. Exploring the popularity, experiences, and beliefs surrounding gluten-free diets in nonceliac athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2015;25:37–45
15. Marild K, Stordal K, Bulik CM, Rewers M, Ekboom A, Liu E, et al. Celiac Disease and Anorexia Nervosa: A Nationwide Study. *Pediatrics* 2017;139:e20164367
16. Biesiekierski JR, Newnham ED, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Characterization of Adults With a Self-Diagnosis of Nonceliac Gluten Sensitivity. *Nutr Clin Pract* 2014;29:504–9
17. Biesiekierski JR, Muir JG, Gibson PR. Is gluten a cause of gastrointestinal symptoms in people without celiac disease? *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:631–8
18. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43–52
19. Uhde M, Ajamian M, Caio G, De Giorgio R, Indart A, Green PH, et al. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut* 2016;65:1930–7
20. Zanini B, Basche R, Ferraresi A, Ricci C, Lanzarotto F, Marullo M, et al. Randomised clinical study: gluten challenge induces symptom recurrence in only a minority of patients who meet clinical criteria for non-coeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:968–76
21. Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C, Biancheri P, Caio G, De Giorgio R, et al. Small Amounts of Gluten in Subjects With Suspected Nonceliac Gluten Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1604–12.e3
22. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013;145:320–8.e1-3
23. Elli L, Tomba C, Branchi F, Roncoroni L, Lombardo V, Bardella MT, 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
24. Dölle S, Grünhagen J, Worm M. Dem Täter auf der Spur: Indikation und praktische Umsetzung von Nahrungsmittelprovokationen im Erwachsenenalter. *Allergologie* 2016;39:523–32
25. Niggemann B, Beyer K, Erdmann S, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Lepp U, et al. Standardisierung von oralen Provokationstests bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie. *Allergo Journal* 2011;20:149–60
26. Dale HF, Hatlebakk JG, Hovdenak N, Ystad SO, Lied GA. The effect of a controlled gluten challenge in a group of patients with suspected non-coeliac gluten sensitivity: A randomized, double-blind placebo-controlled challenge. *Neurogastroenterol Motil*. 2018; <https://doi.org/10.1111/nmo.13332>
27. Layer P, Andresen V, Pehl C, Allescher H, Bischoff SC, Claßen M, et al. S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). *Z Gastroenterol* 2011;49: 237–93
28. SkodjeGI, SarnaVK, MinelleIH, RolfsenKL, MuirJG, Gibson PR, et al. Fructan, rather than gluten, induces symptoms in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology*. 2018;154:529–539.e2
29. Leibold B, Cao Y, Zong G, Hu FB, Green PHR, Neugut AI, et al. Long term gluten consumption in adults without celiac disease and risk of coronary heart disease: prospective cohort study. *Bmj* 2017;357:j1892
30. Fry L, Madden AM, Fallaize R. An investigation into the nutritional composition and cost of gluten-free versus regular food products in the UK. *J Hum Nutr Diet* 2018;31:108–20
31. Andresen V, Enck P, Frieling T, Herold A, Ilgenstein P, Jesse N, et al. [S2k guideline for chronic constipation: definition, pathophysiology, diagnosis and therapy]. *Z Gastroenterol* 2013;51:651–72
32. Muller-Lissner S, Tack J, Feng Y, Schenck F, Specht Gryp R. Levels of satisfaction with current chronic constipation treatment options in Europe - an internet survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:137–45
33. Welstead L. The Gluten-Free Diet in the 3rd Millennium: Rules, Risks and Opportunities. *Diseases* 2015; 3:136–49
34. Shah S, Akbari M, Vanga R, Kelly CP, Hansen J, Theethira T, et al. Patient perception of treatment burden is high in celiac disease compared with other common conditions. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1304–11
35. Pfeiffer K, Kohlenberg-Müller K. Was kostet eine glutenfreie Ernährung bei Zöliakie? Verzehrerhebungen und Selbsteinschätzungen zum diätetisch bedingten Aufwand. *Aktuel Ernährungsmed* 2015;40:P1_6
36. Bulka CM, Davis MA, Karagas MR, Ahsan H, Argos M. The Unintended Consequences of a Gluten-free Diet. *Epidemiology* 2017;28:e24–e5
37. Raehsler SL, Choung RS, Marietta EV, Murray JA. Accumulation of Heavy Metals in People on a Gluten-Free Diet. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*;16:244–51