

TER DISCUSSIE

Is het tijd voor bevolkingsonderzoek naar coeliakie?

Sabine L. Vriezinga, Henriëtte A. Moll en M.L. (Luisa) Mearin

1 op de 100 kinderen heeft coeliakie.¹ Behandeling met een glutenvrij dieet heeft een positief effect op de gezondheid van de patiënt met coeliakie. Het is daarom van belang de aandoening vroegtijdig op te sporen. Voorkomen van coeliakie door middel van preventie zou nog beter zijn. In dit artikel zetten wij de huidige mogelijkheden voor preventie en vroegtijdig opsporen van coeliakie uiteen.

PRIMAIRE PREVENTIE

Primaire preventie van coeliakie betekent dat tolerantie voor gluten moet worden verkregen of behouden, maar dat is helaas nog niet mogelijk. In eerdere retrospectieve onderzoeken leek er een kansrijke periode ('window of opportunity') te zijn bij introductie van gluten tussen de leeftijd van 4 en 6 maanden, zo mogelijk wanneer het kind borstvoeding krijgt.² Zowel de Nederlandse als de Europese richtlijnen adviseren daarom dat gluten niet voor de leeftijd van 17 weken en niet na de leeftijd van 26 weken moet worden geïntroduceerd, bij voorkeur gedurende de periode van borstvoeding. Resultaten van recente onderzoeken laten echter zien dat het tijdstip van glutenintroductie en de duur van borstvoeding geen effect hebben op de ontwikkeling van coeliakie.^{3,4} Eén van die onderzoeken is 'PreventCD', een gerandomiseerd, placebogecontroleerd Europees interventieonderzoek gecoördineerd vanuit het Leids Universitair Medisch Centrum (www.preventcd.com).

Verder onderzoek naar de primaire preventie van coeliakie is nodig. Met een vaccin bestaande uit glutenpeptiden of T-cellen zou in potentie tolerantie voor gluten verkregen kunnen worden. Momenteel vindt een fase 1-onderzoek naar een dergelijk vaccin plaats (www.immusant.com/nexvax2).

'CASE-FINDING'

Als primaire preventie van coeliakie niet mogelijk is, kunnen we de ziekte dan diagnosticeren in een vroeg stadium, het liefst voor het ontstaan van de symptomen? Hoewel coeliakie vaak voorkomt, wordt het vaak niet herkend; tegenover elk kind met gediagnosticeerde coeliakie staan 7 kinderen met niet-gediagnosticeerde en dus onbehandelde coeliakie.⁵ Dat coeliakie vaak niet wordt herkend is onder andere te wijten aan het variabele klinische beeld, dat varieert van malabsorptie met chronische diarree, een bolle buik, gewichtsverlies en – bij kinderen – slechte groei, tot specifieke signalen als moeheid, osteoporose en ijzergebreksanemie.^{6,7} Coeliakie kan zich ook extra-intestinaal manifesteren, onder meer als artritis en ataxie, of asymptomatisch zijn. Zo had 43% van een groep kinderen met een positieve familieanamnese en genetische aanleg voor coeliakie en bij wie de ziekte op basis van screening was gediagnosticeerd, geen klachten.^{3,5,6} De belangrijkste stap in de diagnostiek naar coeliakie is het actief zoeken naar coeliakie-geassocieerde symptomen (tabel 1) en aandoeningen (tabel 2), en het vervolgens laagdrempelig inzetten van aanvullende diagnostiek. Deze vorm van opsporing wordt ook wel 'case-finding' genoemd. Vanwege de zeer variabele klinische presentatie zal dit de onderdiagnostiek van coeliakie echter niet verhelpen.

SCREENEN BIJ HOOGRISICOGROEPEN

Omdat we er met alleen case-finding dus niet komen, adviseren de huidige evidence-based richtlijnen te screenen op coeliakie in groepen met een hoog risico op de ziekte (tabel 2). Bij die screening worden de coeliakiespecifieke en -sensitieve antistoffen tegen weefseltransglutaminase (TG2A) of endomysium (EMA) in het serum bepaald.¹ Eerstegraadsfamilieleden van een patiënt met coeliakie hebben een verhoogd risico op coeliakie van 2-20%, afhankelijk van het geslacht en HLA-genotype.³ Daarnaast is uit de resultaten van onder andere de PreventCD-studie gebleken dat coeliakie in deze hoogrisicofamilies al op zeer jonge leeftijd ontstaat: 50% van de kinderen met coeliakie had de ziekte al voor de leeftijd van 3 jaar.³ Tevens hebben meisjes in deze families al op jonge leeftijd 2 keer zo vaak coeliakie als jongens (7,2% in vergelijking met 3,4%; $p = 0,04$).³ Bovendien hebben kinderen die homozygoot zijn voor HLA-DQ2 een duidelijk hoger risico op coeliakie (14,9%) dan HLA-DQ2 hetero-

Leids Universitair Medisch Centrum, Willem-Alexander Kinderziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde, Leiden.

Drs. S.L. Vriezinga, arts-onderzoeker; dr. M.L. Mearin, kinderarts-mdl.

Erasmus Medisch Centrum, Sophia Kinderziekenhuis, afdeling Kindergeneeskunde, Rotterdam.

Prof.dr. H.A. Moll, kinderarts.

Contactpersoon: dr. M.L. Mearin (m.l.mearin_manrique@lumc.nl).

TABEL 1 Symptomen en aandoeningen die een indicatie zijn voor diagnostiek naar coeliakie, gebaseerd op de Europese richtlijn¹**symptomen en aandoeningen**

chronische buikpijn
 bolle buik
 chronische of intermitterende diarree
 groeivertraging
 ijzergebreksanemie
 misselijkheid en braken
 dermatitis-herpetiformis-achtige uitslag
 aften
 chronische vermoeidheid
 gewichtsverlies
 chronische obstipatie, niet reagerend op behandeling
 kleine lengte
 vertraagde puberteit
 amenorroe
 herhaaldelijke fracturen, osteopenie of osteoporose
 leverenzymafwijkingen

zygoten (3,9%) en HLA-DQ8 positieve (hetero- en homozygote) kinderen (0,9%) ($p < 0,001$).³

BEVOLKINGSONDERZOEK ALS ALTERNATIEF

Is het niet verstandiger om de algehele populatie te screenen op coeliakie? Tien jaar geleden hebben wij de toenmalige ondersteuning voor bevolkingsonderzoek naar coeliakie naast de criteria voor screening, zoals die in 1968 door Wilson en Jungner werden geformuleerd, gelegd.⁷ De meeste controversie bestond toen over de aanvaardbaarheid van de opsporingsmethode voor de bevolking, over het natuurlijk beloop van de ziekte, over wie behandeld moet worden en over de kosteneffectiviteit van de screening.

Dankzij informatie uit recente prospectieve onderzoeken kunnen wij de discussie actualiseren (tabel 3). Zo is er nu meer duidelijkheid over de acceptatie van bevolkingsonderzoek. Uit de Zweedse 'ETICS-PreventCD-studie' bij 13.279 12-jarige kinderen blijkt namelijk dat coeliakiescreening goed mogelijk is en geaccepteerd wordt.²

Een analyse uit de Rotterdamse 'Generation R'-studie onder 6-jarige kinderen uit de algemene populatie geeft meer informatie over het natuurlijke beloop van coeliakie. Niet-gediagnosticeerde coeliakie kwam voor bij 1,3% – 57 van 4442 gescreende kinderen waren positief voor TG2A – en ging gepaard met belangrijke gezondheidsproblemen, zoals een verminderde botdichtheid en vertraagde gewichtsgroei.⁸ Daarnaast hadden kinderen van

vrouwen met niet-herkende coeliakie een verminderde foetale groei en een laag geboortegewicht.⁹

De diagnostiek is simpeler geworden. Een recent prospectief onderzoek heeft laten zien dat bij zowel volwassenen als bij kinderen gezondheidswinst is te behalen door behandeling van coeliakie die is ontdekt met behulp van screening.¹⁰ Voor het bevestigen van de diagnose bij deze asymptomatische kinderen stelt de huidige evidencebased richtlijn van de European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPG-HAN) weliswaar dat het afnemen van dunne darmbipten vereist is, maar dat bij bepaalde kinderen de diagnose gesteld kan worden zonder afname van bipten. Deze kinderen dienen te voldoen aan de volgende 4 voorwaarden: gastro-intestinale klachten die passen bij coeliakie, TG2A-titers van meer dan 10 keer de bovengrens van de normaalwaarde, een positieve uitslag voor EMA in een nieuw bloedmonster en HLA-DQ2/DQ8-positiviteit. De resultaten van de lopende prospectieve en internationale 'ProCeDe'-studie (<http://procede2011.jimdo.com>) zullen uitwijzen of dit ook geldt voor kinderen met coeliakie die ontdekt zijn door screening. Als dit het geval is, zal de diagnostiek naar coeliakie bij deze kinderen makkelijker, minder invasief en goedkoper worden.

Als argument tegen bevolkingsonderzoek wordt vaak gezegd dat coeliakiepatiënten met geen of weinig symptomen zich niet aan het glutenvrije dieet zullen houden. Langdurige follow-up van jonge Nederlandse kinderen en de resultaten van het onderzoek onder de 12-jarigen uit Zweden ontcrachten dit argument echter omdat de kinderen zich goed aan het dieet bleken te houden.^{2,10}

OPENSTAANDE VRAGEN

Ondanks deze vooruitgang blijven er een aantal vragen open staan, zoals: wat is de optimale onderzoeksmethode en frequentie van bevolkingsonderzoek naar coeliakie en op welke leeftijd moet dit onderzoek plaatsvinden? Alvorens tot bevolkingsonderzoek over te gaan moet ook duidelijk zijn dat de kosten van screening en de behandeling in een acceptabele verhouding staan tot de kosten

TABEL 2 Hoogrisicogroepen bij wie screening naar coeliakie is geïndiceerd¹

hoogrisicogroepen	coeliakie; %
diabetes mellitus type 1	3-12
selectieve IgA-deficiëntie	2-8
auto-immuunthyreoïditis	≤ 7
syndroom van Down, Turner of Williams	2-12
eerstegraadsfamilielid van een patiënt met coeliakie	2-20

TABEL 3 Overzicht van de mate waarin coeliakie voldoet aan de screeningscriteria van Wilson en Jungner op basis van de beschikbare wetenschappelijke kennis in 2005 en 2015

criterium	2005	2015
1 de op te sporen ziekte moet een belangrijk gezondheidsprobleem zijn	ja: veel voorkomend en hoge morbiditeit bij klinisch gediagnosticeerde patiënten	ja: zie 2005; tevens belangrijke complicaties bij niet-gediagnosticeerde patiënten en gezondheidswinst bij patiënten gediagnosticeerd door screening ^{7,8,9}
2 er moet een algemeen aanvaarde behandelingsmethode voor de ziekte zijn	ja: glutenvrij dieet	ja: glutenvrij dieet; nieuwe en aanvullende behandelingen in ontwikkeling
3 er moeten voldoende voorzieningen voorhanden zijn voor diagnose en behandeling	ja: bepalen van coeliakiespecifieke antistoffen* in serum, duodenumbiopsies, glutenvrij dieet	ja: zie 2005; tevens betere, gemakkelijkere en goedkopere methoden niet-invasieve diagnose mogelijk in een subgroep van kinderen ¹
4 er moet een herkenbaar latent of vroeg symptomatisch stadium van de ziekte zijn	ja: coeliakiespecifieke antistoffen*	ja: coeliakiespecifieke antistoffen* en meer afwijkingen bij ongediagnosticeerde coeliakie ^{7,8}
5 er moet een betrouwbare opsporingsmethode bestaan	ja: coeliakiespecifieke antistoffen*	ja: zie 2005; tevens sneltests voor coeliakiespecifieke antistoffen* ¹
6 de opsporingsmethode moet aanvaardbaar zijn voor de bevolking	onbekend	ja: informatie uit prospectieve studies ²
7 het natuurlijke verloop van de op te sporen ziekte moet bekend zijn	onbekend	ja: informatie uit prospectieve studies ^{7,8}
8 er moet overeenstemming bestaan over de vraag wie behandeld moet worden	klinisch gediagnosticeerde patiënten	toenemend bewijs voor gezondheidswinst door vroeger behandeling van asymptomatische patiënten ^{7,8,9}
9 de kosten van opsporing, diagnostiek en behandeling moeten in een acceptabele verhouding staan tot de kosten van de gezondheidszorg als geheel	weinig kosten-effectiviteitsstudies	toenemend bewijs over kosteneffectiviteit ¹⁰
10 het proces van opsporing moet een continu proces zijn en niet een eenmalig project	ja: er blijven nieuwe patiënten bij komen en screening is een continu proces	ja: er blijven nieuwe patiënten bij komen en screening is een continu proces

*Coeliakiespecifieke antistoffen tegen weefseltransglutaminase type 2 (TG2A), anti-endomysium (EMA) of gedeamideerde gliadinepeptiden (DGPA).

van de gezondheidszorg als geheel. Uit een kosteneffectiviteitsonderzoek naar coeliakiescreening bij volwassenen bleek dat screenen een kosteneffectiviteitsratio heeft van 48.960 Amerikaanse dollars per QALY. Op basis van dit onderzoek suggereren de auteurs dat bevolkingsonderzoek een kosteneffectieve strategie is.¹¹

Dankzij recente verbeteringen in de diagnostiek naar coeliakie zullen de kosten voor bevolkingsonderzoek echter lager liggen en zal de effectiviteit hoger zijn. Er zijn namelijk sneltests op coeliakie-antistoffen ontwikkeld waarmee uit een druppeltje bloed, zonder noodzaak van laboratoriumonderzoek, binnen 10 minuten een uitslag kan worden verkregen. Verder onderzoek naar de kosteneffectiviteit en ethische aspecten van bevolkingsonderzoek met de diverse beschikbare methoden in verschillende leeftijdsgroepen is essentieel.

CONCLUSIE

Coeliakie is een veelvoorkomende ziekte met een variabele presentatie die vaak niet wordt herkend. Hoewel op dit moment primaire preventie van coeliakie niet mogelijk is, hebben de resultaten van recente prospectieve onderzoeken geleid tot meer inzicht in de risicofactoren voor coeliakie. Hieruit is onder andere gebleken dat kinderen die homozygoot zijn voor HLA-DQ2, en dan vooral meisjes, een hoger risico op de ziekte hebben. Bovendien kan coeliakie al op zeer jonge leeftijd ontstaan. Om de morbiditeit van coeliakie te verlagen kunnen artsen laagdrempelig aanvullend onderzoek naar coeliakie inzetten (case-finding), maar omdat coeliakie veelal niet gepaard gaat met duidelijke symptomen, heeft bevolkingsonderzoek op den duur volgens ons de voorkeur boven case-finding. Is de tijd nu al rijp voor bevolkingsonderzoek?

Misschien bijna, maar er is nog wel onderzoek nodig naar de optimale strategie van dergelijk onderzoek en naar de ethische en economische aspecten ervan.

Prof.dr. E.H.H.M. Rings, afdelingshoofd Kindergeneeskunde van het Willem-Alexander kinderziekenhuis, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden en van het Sophia Kinderziekenhuis, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, gaf commentaar op een eerdere versie van het manuscript.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 15 juli 2015

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2015;159:A9110



KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A9110

LITERATUUR

- 1 Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:136-60.
- 2 Ivarsson A, Myléus A, Norström F, et al. Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding. *Pediatrics.* 2013;131:e687-94.
- 3 Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med.* 2014;371:1304-15.
- 4 Jansen MA, Tromp II, Kieft-de Jong JC, et al. Infant feeding and anti-tissue transglutaminase antibody concentrations in the Generation R Study. *Am J Clin Nutr.* 2014;100:1095-101.
- 5 Csizmadia CG, Mearin ML, von Blomberg BM, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. *Lancet.* 1999;353:813-4.
- 6 Steens RF, Csizmadia CG, George EK, Ninaber MK, Hira Sing RA, Mearin ML. A national prospective study on childhood celiac disease in the Netherlands 1993-2000: an increasing recognition and a changing clinical picture. *J Pediatr.* 2005;147:239-43.
- 7 Mearin ML, Ivarsson A, Dickey W. Coeliac disease: is it time for mass screening? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19:441-52.
- 8 Jansen MA, Kieft-de Jong JC, Gaillard R, et al. Growth Trajectories and Bone Mineral Density in Anti-Tissue Transglutaminase Antibody-positive Children: The Generation R Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:913-20.e5.
- 9 Kieft-de Jong JC, Jaddoe VW, Uitterlinden AG, et al. Levels of antibodies against tissue transglutaminase during pregnancy are associated with reduced fetal weight and birth weight. *Gastroenterology.* 2013;144:726-35.
- 10 van Koppen EJ, Schweizer JJ, Csizmadia CG, et al. Long-term health and quality-of-life consequences of mass screening for childhood celiac disease: a 10-year follow-up study. *Pediatrics.* 2009;123(4):e582-8.
- 11 Hershcovici T, Leshno M, Goldin E, Shamir R, Israeli E. Cost effectiveness of mass screening for coeliac disease is determined by time-delay to diagnosis and quality of life on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;3:901-10.