

## Is coeliakie te voorkomen door vroegere blootstelling aan gluten?

### **Resultaten van het PreventCD project**

Dit artikel is geschreven voor niet-medisch geschoolden. Het originele artikel is op 2 oktober 2014 gepubliceerd in het prestigieuze tijdschrift de "New England Journal of Medicine". Het originele artikel kunt u downloaden op [www.preventcd.com](http://www.preventcd.com). Met vragen kunt u terecht bij Drs. SL Vriezinga of Dr. ML Mearin (071 526 2806 of [s.l.vriezinga@lumc.nl](mailto:s.l.vriezinga@lumc.nl) of [m.l.mearin@lumc.nl](mailto:m.l.mearin@lumc.nl)).

*Wat zijn de belangrijkste bevindingen uit de PreventCD studie?*

1. Coeliakie ontstaat al op zeer jonge leeftijd
2. Meisjes hebben al op zeer jonge leeftijd een hoger risico
3. Kinderen met twee HLA-DQ2 genen hebben al op jonge leeftijd een hoger risico op coeliakie
4. Het geven van borstvoeding heeft geen beschermend effect op het risico op coeliakie
5. Coeliakie wordt niet voorkomen door kleine hoeveelheden gluten te geven op de leeftijd van 4 maanden.

*Het idee in een notendop*

Coeliakie is een auto-immuunziekte die wordt veroorzaakt door inname van gluten. De ziekte komt voor bij mensen met genetische aanleg voor coeliakie en kan zich op elke leeftijd openbaren. De behandeling bestaat uit een levenslang glutenvrij dieet. Dit dieet heeft een positief effect op de gezondheid en de kwaliteit van leven van mensen met coeliakie, maar preventie (het voorkómen) van de ziekte zou nog beter zijn (voorkomen is beter dan genezen). De ideale timing voor het introduceren van gluten in het dieet van baby's is al langere tijd onderwerp van discussie. **Er werd gedacht dat het vroeger (wanneer het kind 4 tot 6 maanden oud is) introduceren van kleine hoeveelheden gluten, het liefst gedurende de periode van borstvoeding, het risico op coeliakie verlaagt.** Dit is gebaseerd op kennis uit eerder onderzoek, bijvoorbeeld naar de Zweedse coeliakie epidemie van halverwege de jaren '80. Het Europese project "Prevent Coeliac Disease" (PreventCD, [www.preventcd.com](http://www.preventcd.com)) heeft bovengenoemd hypothese als eerste echt nauwkeurig onderzocht.



**Figuur 1. Leden van de PreventCD groep gedurende een bijeenkomst in Leiden in 2011.**

### *De PreventCD studie*

Tussen 2007 en 2011 werden 944 baby's uit 8 verschillende landen (Duitsland, Hongarije, Israël, Italië, Kroatië, Nederland, Polen en Spanje) kort na de geboorte geïncubeerd in de studie. Deze baby's hebben een verhoogd risico op coeliakie omdat zij een eerstegraads familielid (broer, zus, vader of moeder) met coeliakie hebben en één van de erfelijke factoren (genen) voor coeliakie. Dat zijn HLA-DQ2 en HLA-DQ8.

De ouders werden geïnformeerd over het doel en de werkwijze van de studie. Indien zij toestemming gaven voor deelname, werden de baby's geïncubeerd. De deelnemende baby's werden op de leeftijd van 16 weken (gelijk aan 4 maanden) willekeurig verdeeld (geloot) in twee groepen. De ene groep kreeg van de leeftijd van 16 tot 24 weken dagelijks 100 mg gluten, en de andere groep kreeg in die periode dagelijks een placebo (nepmiddel). Het placebo was gemaakt van lactose (melksuiker), een voedingsmiddel wat van nature in borstmelk aanwezig is. De studie werd dubbelblind uitgevoerd. Dit betekent dat zowel de onderzoekers als de ouders niet wisten welk kind gluten en welk kind het placebo kreeg. Op deze manier zorgden we er voor dat de verwachtingen van de onderzoekers en ouders over het effect van de gluten geen invloed konden hebben op de uitkomst van het onderzoek. Met deze studie-opzet konden de PreventCD deelnemers worden verdeeld in kinderen die voor het eerst gluten kregen toen zij 16 weken oud waren (glutengroep) en kinderen die pas gluten kregen toen zij 24 weken oud waren (placebogroep). Bij de leeftijd van 24 weken (gelijk aan 6 maanden) werden ouders aan de hand van een richtlijn geadviseerd om de hoeveelheid gluten in het dieet van hun baby's geleidelijk op te hogen. Zij konden hiervoor gebruik maken van producten die vrij verkrijgbaar zijn in hun land. Het geven van borstvoeding (indien mogelijk) werd nadrukkelijk gestimuleerd.

De kinderen werden tot aan de leeftijd van 3 jaar vaak gecontroleerd op coeliakie door het bepalen van antistoffen in het bloed die wijzen op coeliakie (anti-weefseltransglutaminase). Daarnaast werden gezondheidsklachten, groei en voedingsgewoonten (borstvoeding, bijvoeding, gluteninname) bijgehouden. Na de leeftijd van 3 jaar worden de kinderen jaarlijks (of vaker indien nodig) gecontroleerd op coeliakie. Voor het stellen van de diagnose wordt de algemeen geaccepteerde Europese en Nederlandse richtlijn voor diagnostiek van coeliakie aangehouden. Dit houdt in dat er bij verreweg de meeste kinderen kleine stukjes weefsel uit de dunne darm worden afgenomen (biopten). Het eindpunt van de studie was de frequentie van coeliakie op de leeftijd van 3 jaar, vergeleken tussen de groep die gluten bij 16 weken heeft gekregen (de glutengroep) en de groep die gluten bij 24 weken heeft gekregen (de placebogroep). Voor deze analyse hebben wij de gegevens gebruikt die verzameld zijn tot en met september 2013. Het jongste deelnemende kind was toen net 3 jaar geworden. Het oudste kind was toen 6 jaar.

#### *Privacy, ethiek en omgang met gegevens*

De privacy van de deelnemers is beschermd, alle persoonlijke gegevens zijn geanonimiseerd. Medische gegevens die worden verzameld gedurende de studie worden bewaard in een centrale database in het Leids Universitair Medisch Centrum die alleen toegankelijk is voor onderzoekers van de PreventCD groep. Het project is goedgekeurd door de medisch-ethische commissies van elk deelnemend centrum. Deze commissies toetsen of de studie voldoet aan alle juridische en ethische eisen zoals beschreven in onder andere de verklaring van Helsinki voor wetenschappelijk onderzoek.

#### *Eigenschappen van de deelnemende kinderen*

In totaal zijn 944 kinderen, van wie iets meer dan de helft (52%) een jongen is, willekeurig verdeeld in de groep die gluten kreeg (475 kinderen) en de groep die een placebo kreeg (469 kinderen). In september 2013 was de gemiddelde leeftijd van de deelnemers 5 jaar. De eigenschappen (zoals leeftijd en geslacht) in de glutengroep en placebogroep kwamen goed overeen. Van de 944 kinderen hebben 882 kinderen borstvoeding gekregen. Op de leeftijd van 6 maanden kregen 527 (56%) kinderen nog borstvoeding, waarvan 265 (28%) borstvoeding kregen zonder bijvoeding (behalve dan gluten of placebo voor de studie).

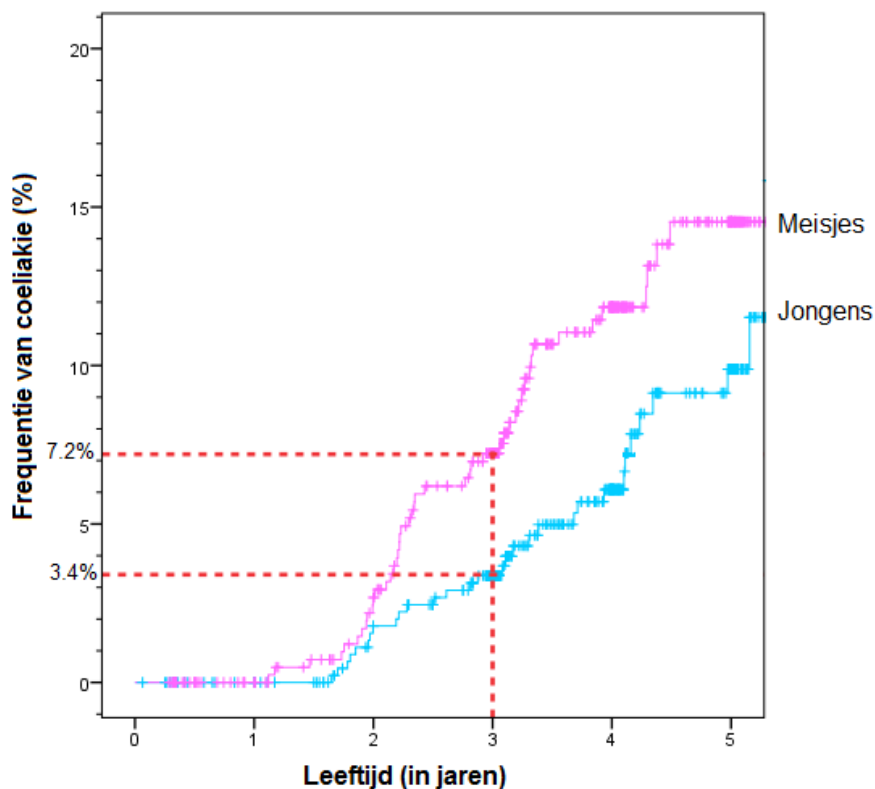
#### *Diagnosticeren van coeliakie*

De diagnose coeliakie werd gedurende het onderzoek bij 80 kinderen gesteld. Op de leeftijd van 3 jaar was de frequentie van coeliakie in de gehele groep 5.2%. De gemiddelde leeftijd waarop de ziekte werd gediagnosticeerd was 2.8 jaar. Het jongst gediagnosticeerde kind was 1.1 jaar oud, en

het oudste kind 5.6 jaar. Van de 80 kinderen met coeliakie was 59% een meisje. Ze hadden allemaal een verhoogde hoeveelheid coeliakie antistoffen (anti-weefseltransglutaminase) toen de diagnose werd gesteld. Symptomen passend bij coeliakie waren aanwezig bij 68% van de kinderen. De meest genoemde symptomen in deze groep waren een opgeblazen buik (bij 20 kinderen) en diarree (19 kinderen).

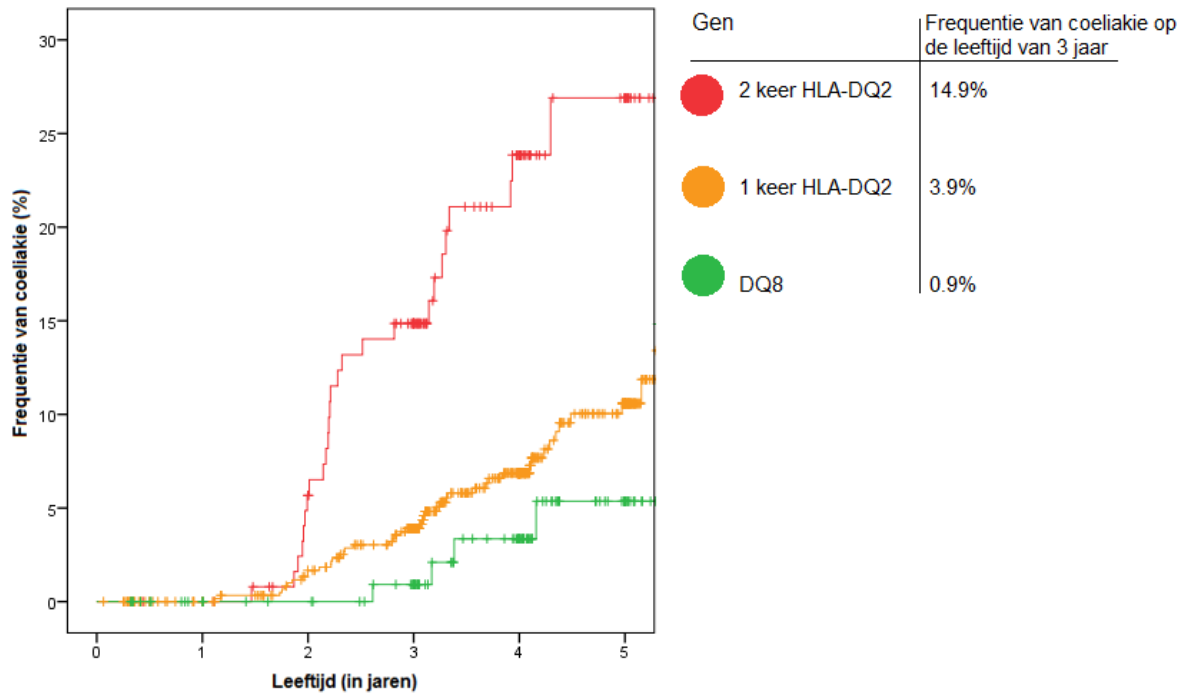
#### *Verhogen bepaalde factoren de kans op het krijgen van coeliakie?*

Drie aspecten vielen ons op, nog onafhankelijk van het effect van de bijvoeding met gluten. Als eerste zagen we dat meisjes een significant hoger risico op coeliakie hebben dan jongens. Op de leeftijd van 3 jaar al, hadden meisjes een twee keer zo hoog risico als jongens (7.2% versus 3.4%, Figuur 2). Het woord "significant" betekent dat we er minstens 95% zeker van zijn dat het verschil dat we zien tussen twee groepen niet op toeval gebaseerd is (in andere woorden, dat het verschil dat we zien er echt is).



**Figuur 2. De frequentie van coeliakie is al op zeer jonge leeftijd significant hoger voor meisjes.**

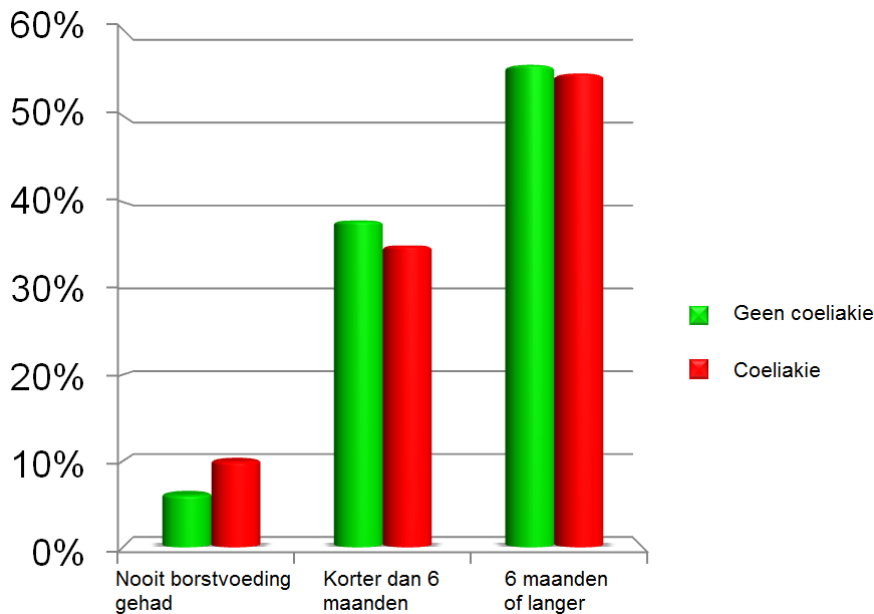
Ten tweede vonden we dat kinderen met twee HLA-DQ2 genen een significant hoger risico op coeliakie hebben (14.9%) dan kinderen met één HLA-DQ2 gen (3.9%) of dan kinderen met één of twee HLA-DQ8 genen (0.9%) (Figuur 3).



**Figuur 3.** Kinderen met twee HLA-DQ2 genen (rood) hebben al op jonge leeftijd een significant hoger risico op coeliakie dan kinderen met één HLA-DQ2 gen (oranje) of dan kinderen met HLA-DQ8 (groen).

De derde opmerkelijke bevinding is dat borstvoeding geen invloed heeft op de ontwikkeling van coeliakie (Figuur 4).

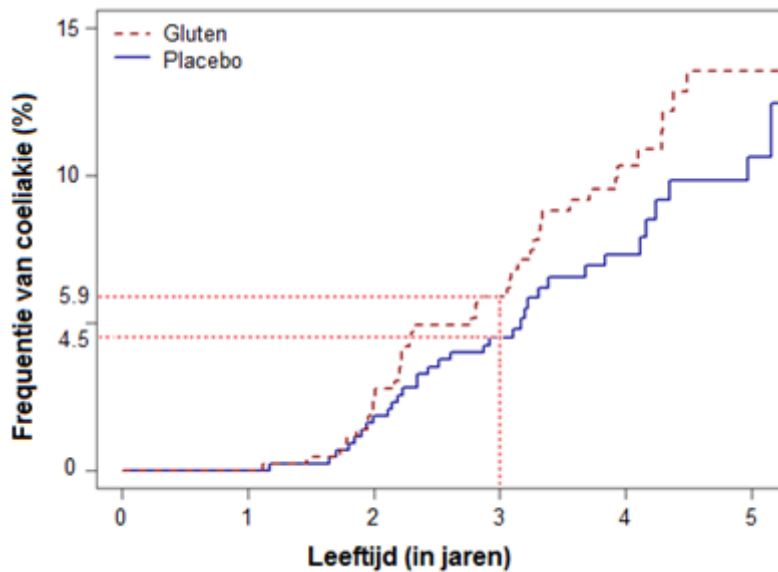
Andere factoren die niet van invloed waren op de ontwikkeling van coeliakie zijn het land waar het kind geboren is, het aantal en het type familieleden met coeliakie, of het kind vroeger buik- of luchtweginfecties heeft doorgemaakt, of het kind gevaccineerd is voor het rotavirus, en hoeveel gluten het kind dagelijks inneemt.



**Figuur 4. Gelijke frequentie van coeliakie bij kinderen die nooit borstvoeding hebben gehad, korter dan zes maanden borstvoeding hebben gehad en zes maanden of langer borstvoeding hebben gehad.**

**Het effect van het vroeger introduceren van gluten en het ontwikkelen van coeliakie**

Toen het jongste deelnemende kind 3 jaar werd, was het moment aangebroken om te onthullen wie gluten en wie een placebo heeft gehad. We zagen dat de frequentie van coeliakie op de leeftijd van 3 jaar niet significant verschillend is tussen beide groepen: 5.9% in de glutengroep en 4.5% in de placebogroep (Figuur 5). De term “niet significant verschillend” betekent dat het verschil dat we zien (0.6%) net zo goed door toeval veroorzaakt kan zijn en dat wij het niet kunnen toeschrijven aan het effect van de gluteninterventie. Dit betekent dat de introductie van gluten bij 16 weken (glutengroep) of bij 24 weken (placebogroep) geen effect heeft op het risico op coeliakie.



**Figuur 5. De frequentie van coeliakie was niet significant verschillend voor de 475 kinderen die dagelijks tussen 16 en 24 weken 100 mg gluten hebben gehad en de 469 kinderen die een placebo kregen.**

Nadat wij het effect van de bijvoeding met gluten in de hele groep hadden bekeken, hebben we de analyse herhaald voor jongen en meisjes apart. We vonden dat het effect van de bijvoeding met gluten op meisjes anders is dan op jongens. Op de leeftijd van 3 jaar hadden meisjes die bij 16 weken gluten hadden gekregen een significant hoger risico (8.9%) op coeliakie dan meisjes die gluten bij 24 weken hadden gekregen (5.5%). Dit verschil was niet aanwezig bij jongens. We hebben de analyse ook herhaald voor andere groepen, zoals kinderen met verschillende HLA-typen, kinderen uit verschillende landen en kinderen met een verschillend aantal en type familieleden met coeliakie. Geen van deze factoren hadden invloed op het effect van bijvoeding met gluten op de leeftijd van 16 of 24 weken en de ontwikkeling van coeliakie.

#### *Wat betekenen deze resultaten?*

Onze resultaten betekenen dat het vroeger en geleidelijk introduceren van kleine hoeveelheden gluten bij jonge kinderen uit coeliakie families hun niet beschermt tegen coeliakie. Wij moeten dus het onderzoek naar het voorkómen van coeliakie voortzetten, maar dan met andere strategieën. Ondanks dit negatieve resultaat is de unieke groep van PreventCD kinderen een zeer waardevolle bron voor informatie over de ontwikkeling van coeliakie en leren zij ons veel van de tot nu toe onbekende aspecten van de ontwikkeling van de ziekte.

Zo was het risico verhogende effect van twee HLA-DQ2 genen op de ontwikkeling van coeliakie niet eerder aangetoond bij kinderen die gevolgd worden vanaf de geboorte. De hoge frequentie van coeliakie bij meisjes is interessant en mogelijk gerelateerd aan het al bekende verhoogde risico op coeliakie bij vrouwen. Het is op de leeftijd van 3 jaar echter nog niet waarschijnlijk dat dit een effect van de vrouwelijke hormonen is. Het risico verhogende effect van het eerder starten met gluten bij meisjes is lastig te interpreteren. Met elke verdeling die je maakt (bijvoorbeeld in jongens en meisjes) verklein je namelijk de grootte van je groepen en wordt de kans dat je een verschil vindt dat puur gebaseerd is op toeval steeds groter. De huidige Europese en Nederlandse richtlijn voor de introductie van gluten raadt aan om geleidelijk te starten met kleine hoeveelheden gluten terwijl het kind borstvoeding krijgt. Daarnaast raadt de richtlijn aan om met gluten te starten wanneer het kind tussen de 4 en 6 maanden oud is. De resultaten van de PreventCD studie steunen deze richtlijn niet en deze studie levert ook geen bewijs om het belang van borstvoeding bij het voorkomen van coeliakie te onderstrepen. Wel laten onze resultaten het belang zien van het uitvoeren van langetermijnstudies in goed omschreven groepen van jonge kinderen, om het natuurlijk beloop van coeliakie te onderzoeken en mogelijke strategieën om coeliakie te voorkómen te verkennen.

#### *Met het oog op de toekomst*

Deelnemende kinderen aan PreventCD worden nu tot de leeftijd van 7 jaar gevolgd. Maar omdat een stijging in het aantal diagnoses van coeliakie voor de puberteit wordt verwacht, is het erg belangrijk om het vervolgen te verlengen tot de leeftijd van 12 jaar. De PreventCD onderzoekers zijn gemotiveerd om het project voort te zetten en zoeken momenteel naar subsidies om dit mogelijk te maken. De deelnemende families zullen worden gevraagd om hun toestemming te geven voor het verlengen van deelname.

#### *Bedankt*

De PreventCD onderzoekers willen van deze mogelijkheid gebruik maken om hun dankbaarheid te uiten naar alle deelnemende families: bedankt voor jullie tijd, moeite en enthousiasme. Zonder jullie bijdrage was PreventCD niet mogelijk geweest.

#### *Coördinatie*

Het project "Prevent Coeliac Disease" werd onder andere gefinancierd door de Europese Commissie (FP6-2005-FOOD-4B-36383–PREVENTCD). PreventCD is een samenwerking tussen ziekenhuizen, universiteiten, laboratoria en industrieën uit 7 Europese landen en Israël. De studie wordt



gecoördineerd vanuit het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Hieronder vindt u een overzicht van alle onderzoekers in PreventCD, de auteurs van het artikel in de *New England Journal of Medicine*, de oprichters van PreventCD en van de sponsors van het project.

#### *Bijlagen*

1. Auteurs van “*Randomized Feeding Intervention in Infants at High Risk for Celiac Disease*” gepubliceerd in de *New England Journal of Medicine*, oktober 2014
2. Financiering

1. *Auteurs van het originele artikel: "Randomized Feeding Intervention in Infants at High Risk for Celiac Disease" gepubliceerd in de New England Journal of Medicine, oktober 2014.*

Sabine L. Vriezinga, Renata Auricchio, Enzo Bravi, Gemma Castillejo, Anna Chmielewska, Paula Crespo Escobar, Sanja Kolaček, Sibylle Koletzko, Ilma R. Korponay-Szabo, Eckart Mummert, Isabel Polanco, Hein Putter, Carmen Ribes-Koninckx, Raanan Shamir, Hania Szajewska, Katharina Werkstetter, Luigi Greco, Judit Gyimesi, Corina Hartman, Caroline Hogen Esch, Erica Hopman, Anneli Ivarsson, Tunde Koltai, Frits Koning, Eva Martinez-Ojinaga, Chantal te Marvelde, Ana Mocic Pavic, Jihane Romanos, Els Stoopman, Vincenzo Villanacci, Cisca Wijmenga, Riccardo Troncone\*, Maria Luisa Mearin\*

Prof Troncone en Dr Mearin hebben evenveel bijgedragen aan het artikel.

Van de afdelingen Kindergeneeskunde (S.L.V., C.H.E., M.L.M.), Medische Statistiek (H.P., C.M., E.S.), Dietiek (E.H.), en Immunohematologie en Bloedtransfusie (F.K.), Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, en de afdelingen Genetica, Universiteit van Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen ( J.R., C.W.) — beide in Nederland; de afdeling *Medical Translational Sciences and European Laboratory for the Investigation of Food-Induced Diseases*, University Federico II, Naples (R.A., L.G., R.T.), Eurospital, Trieste (E.B.), en het Instituut voor Pathologie Spedali Civili, Brescia (V.V.) — allemaal in Italië; de afdelingen Kindergeneeskunde, Hospital Universitari Sant Joan, Reus–Universitat Rovira i Virgili, Tarragona (G.C.), Instituto de Investigacion Sanitaria La Fe (P.C.E.) en de afdeling Kindergastroenterologie en Hepatologie, La Fe University Hospital (C.R.-K.), Valencia, en de afdeling Kindergastroenterologie en Voeding, La Paz University Hospital, Madrid (I.P., E.M.-O.) — allemaal in Spanje; de afdelingen Kindergeneeskunde, Medische Universiteit of Warschau, Warschau, Polen (A.C., H.S.); het verwijscentrum voor Kindergastroenterologie en Voeding, Universitair kinderziekenhuis Zagreb, Zagreb, Kroatië (S. Kolaček, A.M.P.); de afdeling Kindergastroenterologie en Hepatologie, Dr. von Hauner Kinderziekenhuis, Ludwig Maximilians Universiteit, München (S. Koletzko, K.W.) en Thermo Fisher Scientific, Freiburg (E.M.) — beide in Duitsland; *the Celiac Disease Center*, Heim Pal Kinderziekenhuis, Budapest, Hongarije (I.R.K.-S., J.G.); het Instituut voor Gastroenterologie, Voeding, en Leverziekten, Schneider Kinderziekenhuis, Sackler Medische Faculteit, Tel Aviv, Israël (R.S., C.H.); de afdelingen *Public Health en Clinical Medicine, Epidemiology, and Global Health*, Umea University, Umea, Zweden (A.I.); en de Association of European Coeliac Societies, Brussel (T.K.).

## 2. *Financiering*

Gesteund met subsidies van de Europese Commissie (FP6-2005-FOOD-4B-36383–PREVENTCD), de Azrieli Foundation, Deutsche Zöliakie Gesellschaft, Eurospital, Fondazione Celiachia, Fria Bröd, Instituto de Salud Carlos III, Spanish Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Komitet Badań Naukowych (1715/B/P01/2008/34), Fundacja Nutricia (1W44/FNUT3/2013), Hungarian Scientific Research Funds (OTKA101788 and TAMOP 2.2.11/1/KONV-2012-0023), Stichting Coeliakie Onderzoek Nederland, Thermo Fisher Scientific, en de European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN; [www.espghan.com](http://www.espghan.com)).