

## Moeten jonge kinderen worden gescreend op de aanwezigheid van genetische predispositie door coeliakie?

In onze recente publicatie “ Adverse Reactions to Wheat or Wheat Components” , Brouns et al; 2019 (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1541-4337.12475> ) hebben wij opgemerkt dat de initiële ontwikkeling van coeliac (CD) bij kinderen verband kan houden met het voedsel dat het kind vroeg in het leven binnen krijgt. Tevens dat de effecten van borstvoeding en de timing van de introductie van vast voedsel op het ontwikkelen van CD niet echt duidelijk zijn.

Het wordt algemeen aanbevolen om met de inname van kleine hoeveelheden gluten (meestal brood en pasta) geleidelijk begint vóór de leeftijd van 6 maanden, indien mogelijk gelijktijdig met borstvoeding. De reden voor deze aanbeveling is dat de immuunmodulerende eigenschappen van borstvoeding en de gelijktijdige ontwikkeling van de darmflora kunnen bijdragen tot het voorkomen van auto-immuunziekten zoals CD.

In eerder onderzoek werd aangetoond dat een plotselinge verhoogde inname van gluten, door een verandering van de kindervoeding bij Zweedse kinderen jonger dan 2 jaar, leidde tot een verhoogde prevalentie van CD. Ook ander onderzoek leidde tot de conclusie dat de hoeveelheid gluten die een peuter binnen krijgt een rol speelt, mits er een specifieke erfelijke aanleg is voor het kunnen ontwikkelen van CD (aanwezigheid van HLA-DQ-2 , HLA-DQ=8) .

In twee nieuwe onderzoeken die in augustus 2019 in het American Journal of Gastroenterology werden gepubliceerd is nu aangetoond dat, bij kinderen die de genetische aanleg hebben om CD te kunnen ontwikkelen, het risico op het krijgen van de ziekte toeneemt naarmate er meer gluten wordt ingenomen gedurende de eerste 2 levensjaren

In een Noorse studie “**Gluten Intake in Early Childhood and Risk of Celiac Disease in Childhood, A Nationwide Norwegian Cohort Study**“ door Lund Blix et al. (American Journal of Gastroenterology: August 2019 - Volume 114 - Issue 8 - p 1299–1306 doi: 10.14309 / ajg.0000000000000331) werd aangetoond dat kinderen in het bovenste 25% van de totale gluteninname, in vergelijking met de laagste 25%, een gematigd verhoogd risico hadden om CD te krijgen (aangepast relatief risico 1,29, 95% betrouwbaarheidsinterval 1,06-1,58). De samenhang met de hoeveelheid gluten die geconsumeerd werd was daarbij onafhankelijk van de leeftijd bij introductie van de gluten. Glutenintroductie bij een leeftijd van  $\geq 6$  maanden was ook een onafhankelijke risicofactor voor het ontwikkelen van CD.

In een Amerikaans cohortonderzoek “**Gluten Intake and Risk of Celiac Disease, Long-Term Follow-up of an At-Risk Birth Cohort**” door Mårild et al (American Journal of Gastroenterology: August 2019 - Volume 114 - Issue 8 - p 1307– 1314. doi: 10.14309 / ajg.0000000000000255) werd waargenomen dat kinderen in het hoogste derde deel van de gluteninname tussen de leeftijd van 1 en 2 jaar een 2-maal groter risico hadden dan kinderen in het laagste derde deel. Het risico op het ontwikkelen van auto-immuniteit voor CD's steeg dientengevolge bij 1 jarigen met 5% per gram toename van de dagelijkse gluteninname.

Voor de definitieve interpretatie van deze gegevens en het trekken van conclusies m.b.t. de betekenis voor de volksgezondheid is het van cruciaal belang om naar de specifieke

onderzoeksgroepen en de robuustheid van deze data te kijken. De auteurs merkten in dat kader op dat de onderzoeksgroep was samengesteld uit kinderen met een hoog risico op basis van de aanwezigheid van de CD-gerelateerde genetische aanleg. Verder dat er geen goede methode bestaat voor het exact bepalen van de gluteninname en dat zelf gerapporteerde gegevens beïnvloed worden door mogelijke onjuiste consumptieherinneringen. Tevens doordat het verzamelen van gegevens slechts één keer per jaar (in plaats van regelmatig in de loop van de tijd en daaruit het gemiddelde te berekenen) Ook de gebruikte database met glutenbevattende producten en de gebruikte product-/voedselrecepten (die in de loop van de tijd kunnen zijn veranderd) speelt een rol. Het is derhalve moeilijk om te concluderen dat de gedane extrapolatie van een eenmalige meting m.b.t. inname in het verleden tijdens de vroege kinderjaren 100% correct zou zijn.

Beide nieuwe onderzoeken toonden niettemin een verhoogd risico op het ontwikkelen van CD bij risico kinderen (met een genetische aanleg) van 1-2 jaar aan met een hogere gluteninname. Dit komt overeen met andere eerdere indicatieve waarnemingen. Er werd ook opgemerkt dat “ten minste één andere in de tijd variërende factor aanwezig moet zijn om CD auto-immuniteit te ontwikkelen. Dit zou kunnen verklaren waarom een hoge gluteninname tussen de leeftijd van 1 en 2 jaar sterker geassocieerd was met de ontwikkeling van CD dan de geschatte cumulatieve inname over langere termijn. Vroege kinderjaren valt bijvoorbeeld samen met een hogere frequentie van infecties en onrijpe immuun functies, die, in combinatie met gluteninname, het risico op CD zouden kunnen beïnvloeden”. Er blijven nog veel vragen over.

Op basis van de huidige waarnemingen wordt gesteld dat deze nieuwe waarnemingen en andere momenteel beschikbare gegevens met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd, gezien het feit dat resultaten van de prospectieve studies op dit gebied verschillen en er een gebrek is aan gegevens uit goed gecontroleerde gerandomiseerde interventiestudies.

Mårild et al merkten het volgende op “wij weten niet in welke mate deze resultaten kunnen worden gegeneraliseerd naar andere populaties. Bovendien, hoewel het verband tussen gluteninname bij 1-jarigen en later op tredende CDA werd gecorrigeerd m.b.t. meerdere andere beïnvloedende (confounding) factoren, sluit de observationele aard van deze gegevens de mogelijkheid van ongemeten nevenbeïnvloeding (confounding) niet uit. Onze studie mist ook een analyses van voedingspatronen die mogelijk kunnen worden geassocieerd met gluteninname en met het risico op CD. Daarom bevelen wij, in afwachting van bevestigend bewijs, geen verandering aan in de voedingsaanbevelingen voor kinderen”. Bovenstaande betekent dat het onderzoek naar de ontstaansfactoren van CD moet worden geïntensiveerd om erachter te komen hoe CD-risico's optimaal kunnen worden verminderd. Wellicht is een vroege screening naar de aanwezigheid van een CD-gerelateerde genetische aanleg bij kinderen (aanwezigheid HLA-DQ2 en HLA-DQ8) overwogen worden om indien nodig gepaste voedingsadviezen te kunnen geven ook te overwegen. Een belangrijk doelwit voor onderzoek is ook de vraag waarom sommige individuen (2-3%) van degenen die een genetische aanleg hebben om coeliakie te ontwikkelen, de ziekte ontwikkelen, terwijl de overigen dat niet doen. Welke factoren bepalen de initiatie van de ziekte?