

Onderzoeksprotocol Coeliakie

Deze signalering maakt onderdeel uit van de studie:

Early diagnosis of coeliac disease in the Preventive Youth Health Care Centres in the Netherlands
(GLUTENSCREEN)¹
NL63291.058.17
P17.240

Onderzoekers

C.R. Meijer-Boekel, kinderarts-fellow MDL Leids Universitair Medisch Centrum,
M.L.Mearin, kinderarts MDL, Leids Universitair Medisch Centrum
L.Smit, jeugdarts Jeugdgezondheidszorg Kennemerland
M.E. van den Akker, gezondheidseconoom, Leids Universitair Medisch Centrum
H. Putter, statisticus, Leids Universitair Medisch Centrum
B. Rootsart, directeur Nederlandse Coeliakie Vereniging
J.J. Schweizer, kinderarts MDL, Leids Universitair Medisch Centrum
E.J. Vos, Bestuurlijk verantwoordelijke, Leids Universitair Medisch Centrum
M. C. de Vries, kinderarts en ethicus, Leids Universitair Medisch Centrum
Y. Wijkhuisen, project manager, Leids Universitair Medisch Centrum

Adviseurs

T. Beirens, beleidsmedewerker, Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland, vakgroep
jeugdverpleegkundigen
L. van Bodegom - Vos, implementatiedeskundige, Leids Universitair Medisch Centrum
E.C. Carmiggelt, Arts maatschappij & gezondheid
M. van Kuppevelt, Nederlands Centrum Jeugdgezondheidszorg
M.E. Numans, Public Health, Leids Universitair Medisch Centrum
E. Rings, Hoofd Afd. Kindergeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
R. Rip, Arts maatschappij & gezondheid, Jeugdgezondheidszorg Kennemerland

Correspondentie adres

M.L.Mearin
Leids Universitair Medisch Centrum, Kindergeneeskunde
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
Telephone: +31-(0)715262806
Email: glutenscreen@lumc.nl

Duur van het onderzoek

01-09-2018 t/m 01-09-2022

¹ ZonMw project nummer 531 002001

Start NSCK 01-04-2019, gedurende 2 jaar.

Samenvatting

Coeliakie wordt veroorzaakt door intolerantie voor gluten. Hierdoor ontstaat een chronische ontstekingsreactie in de dunne darm die leidt tot beschadiging van het slijmvlies. De behandeling bestaat uit een glutenvrij dieet. Hoewel coeliakie regelmatig voorkomt, wordt het vaak niet herkend. Dit is te wijten aan uiteenlopende symptomen die kunnen voorkomen. Tegen elk kind met gediagnosticeerde coeliakie staan 6-7 kinderen met niet-gediagnosticeerde en dus onbehandelde coeliakie. Primaire preventie, het verkrijgen of het behouden van tolerantie voor gluten, is niet mogelijk gebleken. Secundaire preventie, het vroegtijdig opsporen van de ziekte (het liefst vóór symptomen ontstaan), lijkt de enige mogelijkheid. Dit kan door middel van bevolkingsonderzoek of actief zoeken (case-finding). Voor screening naar coeliakie in asymptomatische kinderen heeft de Commissie Medische Ethiek van het LUMC (CME-LUMC) echter vastgesteld dat het huidige bewijs onvoldoende is om de balans te beoordelen tussen de voor- en nadelen.

Met het project GLUTENSCREEN willen wij coeliakie vroegtijdig opsporen. In de regio Kennemerland, zal bij symptomatische kinderen tussen 12 maanden en 4 jaar een sneltest op coeliakie-antistoffen worden verricht. Tevens zullen de kosteneffectiviteit en ethische aspecten van deze methode worden geëvalueerd in vergelijking met de huidige gezondheidszorg voor coeliakie. Om dit mogelijk te maken, is signalering via het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde nodig.

Achtergrond

Coeliakie is een auto-immuunziekte die wordt veroorzaakt door inname van gluten bij personen die een genetische predispositie hiervoor hebben. Hoewel coeliakie vaak voorkomt, 1 op de 100 kinderen, wordt het met enige regelmaat niet herkend. Tegenover elk kind met gediagnosticeerde coeliakie staan 6-7 kinderen met niet-gediagnosticeerde en dus onbehandelde coeliakie (1). Dit is onder andere te wijten aan het variabele klinische beeld, dat varieert van malabsorptie met chronische diarree, een bolle buik, gewichtsverlies en slechte groei, tot specifieke klachten als vermoeidheid, ijzerebreksanemie en osteoporose (2,3). Maar coeliakie kan zich ook extra-intestinaal manifesteren of asymptomatisch zijn. Uit data van het Nederlandse Signalerings Centrum Kindergeneeskunde (NSCK) van 2010-2013 blijkt dat in Nederland bij de helft van de kinderen met coeliakie, de ziekte gediagnosticeerd wordt vóór de leeftijd van vier jaar (4). Dit zijn ook de kinderen met de meest ernstige klachten (4). Niet-herkende ziekte en zodoende onbehandelde ziekte, is geassocieerd met lange-termijn complicaties, zoals vertraagde puberteit, neuropsychiatrische klachten, andere auto-immuun ziekten, miskramen, laag geboortegewicht, osteoporose, en, zeldzaam, maligniteit (5). Ook verhoogt onbehandelde coeliakie het risico op sterfte, vermindert de kwaliteit van leven en leidt tot negatieve economische gevolgen (6,7). De behandeling van coeliakie bestaat uit een glutenvrij dieet. Dit dieet leidt tot verbetering van de klachten, herstel van de dunne darm afwijkingen en gezondheidswinst, maar preventie van de ziekte zou beter zijn (8). Primaire preventie van coeliakie betekent dat tolerantie voor gluten moet worden verkregen of behouden, maar dat is helaas niet mogelijk. Uit prospectieve studies is gebleken dat het tijdstip van glutenintroductie en de duur van borstvoeding geen effect hebben op de ontwikkeling van coeliakie (9,10). Als primaire preventie niet mogelijk is, moet worden gekeken naar secundaire preventie, het vroegtijdig opsporen van de ziekte. Dit kan op twee manieren: door middel van bevolkingsonderzoek of case-finding. Case-finding betreft het actief opsporen van coeliakie bij mensen met coeliakie-geassocieerde symptomen en aandoeningen, door het laagdrempelig inzetten van gerichte diagnostiek (11).

GLUTENSCREEN

Om bovenstaande redenen wordt een grootschalig onderzoek gestart naar case-finding van coeliakie op de consultatiebureaus van Centrum voor Jeugd en Gezin (CJG) regio Kennemerland, GLUTENSCREEN. Dit project is goedgekeurd door de Commissie Medische Ethiek van het LUMC, projectnummer P17.204; NL63291.058.17 en gehonoreerd door ZonMw, projectnummer 531002001. Het doel van GLUTENSCREEN is aan te tonen dat vroegtijdige opsporing van coeliakie door middel

van case-finding door de Jeugdgezondheidszorg haalbaar, kosteneffectief en ethisch geaccepteerd is. In Nederland bezoekt meer dan 95% van alle kinderen tot 4 jaar het CJG. De kinderen tussen de 12 maanden en 4 jaar die jaarlijks de consultatiebureaus in de regio Kennemerland bezoeken, worden gedurende 2.5 jaar (01-01-2019 t/m 01-07-2021), uitgenodigd deel te nemen aan GLUTENSCREEN. Na het geven van toestemming door ouders, wordt een vragenlijst met coeliakie-gerelateerde symptomen afgenomen. Indien 1 of meer vragen met "ja" worden beantwoord, wordt geadviseerd een sneltest op specifieke coeliakie antistoffen (point-of-care test) te verrichten door middel van een vingerprik. Indien de sneltest positief is, zal het kind worden verwezen naar de kinderMDL arts in het LUMC voor verder onderzoek naar coeliakie (2).

Doel van het onderzoek bij de NSCK

Uit data van het Nederlandse Signalerings Centrum Kindergeneeskunde (NSCK) is gebleken dat door betere herkenning de incidentie van gediagnosticeerde coeliakie gestegen is van 0.81 per 1000 levendgeborenen tussen 1993 en 2000 tot 1.2 per 1000 levendgeborenen tussen 2010 en 2013. Ook blijkt uit deze gegevens dat in Nederland bij de helft van de kinderen met coeliakie, de ziekte gediagnosticeerd wordt vóór de leeftijd van vier jaar (4). Dit zijn ook de kinderen met de meest ernstige klachten (4). Ondanks richtlijnen en aanbevelingen (richtlijn coeliakie en DH, 2008) blijft een groot deel van de coeliakiepatiënten ongediagnosticeerd.

Met behulp van de NSCK zal een nationale controlegroep worden gevormd die kinderen bevat die door middel van de huidige gezondheidszorg gediagnosticeerd worden met coeliakie (dat wil zeggen door middel van een klinisch vermoeden wordt door een arts diagnostiek naar coeliakie ingezet). Door middel van deze controlegroep kan in GLUTENSCREEN worden nagegaan of case-finding naar coeliakie leidt tot minder ongediagnosticeerden en een positieve kosten-batenanalyse.

Hypothese

1. Het aantal met coeliakie gediagnosticeerde kinderen in Nederland volgens de huidige gezondheidszorg (en dus aangemeld bij de NSCK (80%)) zal 6-8 x minder zijn dan het aantal kinderen gediagnosticeerd door case-finding op de consultatiebureaus van de regio Kennemerland gedurende het GLUTENSCREEN project.
2. Case-finding van coeliakie op de consultatiebureaus van de CJG is kosten-effectiever dan de huidige gezondheidszorg.

Vraagstelling en methode

Om de bovenstaande hypothese te kunnen controleren, is het volgende nodig:

1. Het vaststellen van de prevalentie van gediagnosticeerde coeliakie door middel van de huidige gezondheidszorg in de periode van de GLUTENSCREEN in Nederland (0-18 jaar), inclusief in de regio Kennemerland. Aan alle kinderartsen in Nederland wordt tussen 01-01-2019 en 01-01-2021 gevraagd om maandelijks, anoniem nieuw-gediagnosticeerde kinderen met coeliakie te melden (via het NSCK).
2. Analyse van de kosten van het traject tot de diagnose van coeliakie van de huidige gezondheidszorg. Hiervoor wordt, na de melding bij het NSCK, de kinderarts vriendelijke gevraagd een korte vragenlijst (max 10 minuten) in te vullen over het diagnostische traject en het stellen van de diagnose. Indien gewenst kan de research verpleegkundige van GLUTENSCREEN ondersteunen. Dit wordt vergeleken met de gegevens van kinderen gediagnosticeerd met coeliakie door middel van case-finding in GLUTENSCREEN.
3. Om de privacy van de patiënten te waarborgen wordt de kinderarts van de eerste 100 gemelde coeliakiepatiënten, via het NSCK gevraagd, of hij/zij de bijgevoegde brief naar de ouders wil sturen. Door middel van de brief worden ouders/patiënten uitgenodigd om mee te doen aan dit onderzoek door de bijgevoegde vragenlijst over de diagnose van coeliakie en hun mening naar vroege opsporing van coeliakie, in te vullen en naar de onderzoekers te retourneren (een gefrankeerde envelop is bijgevoegd). Deze gegevens zijn anoniem. Ouders worden in de vragenlijst gevraagd of zij gedurende 1 jaar elke 4 maanden een vragenlijst willen ontvangen over de gezondheidskosten ten aanzien van de coeliakie. Als ouders dit willen, kunnen zij dat aangeven en wordt gevraagd naar

adresgegevens voor het versturen van de vragenlijst. Deze gegevens zullen gecodeerd worden behandeld.

Casusdefinitie

Alle kinderen met nieuw gediagnosticeerde coeliakie in Nederland gerapporteerd aan het NSCK in de periode april 2019 tot april 2021.

Referenties

1. Csizmadia CGDS et al. An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. *Lancet* 1999;353:813-4.
2. Husby S et al. ESPGHAN guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *JPGN* 2012;54:136-60.
3. Jansen MA et al. Growth Trajectories and Bone Mineral Density in Anti-Tissue Transglutaminase Antibody-positive Children: The Generation R Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(5):913-20.
4. Schweizer JJ et al. The 3rd national survey on childhood celiac disease in the Netherlands: Incidence and clinical presentation. *JPGN* 2013;56:S2,PO-G-0030
5. Biagi F, Corazza GR. Mortality in celiac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7(3):158-62.
6. Doorn van RK et al. CDDUX: a disease-specific health-related quality-of-life questionnaire for children with celiac disease. *JPGN* 2008;47(2):147-52.
7. Shamir R et al. Cost-effectiveness analysis of screening for celiac disease in the adult population. *Med Decis Making* 2006;26(3):282-93.
8. Hogen Esch CE et al. Strategies for prevention of celiac disease. In: *Frontiers in Celiac Disease*. Fasano A, Troncone R and Branski D (Eds). *Pediatr Adolesc Med*. Basel, Karger, 2008:12:188-97.
9. Vriezinga SL et al. Randomized Feeding Intervention in Infants at High Risk for Celiac Disease. *NEJM* 2014;371:1304-15.
10. Lionetti E et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *NEJM* 2014;371:1295-303.
11. Mearin ML. Celiac disease: prevention in children. *Dig Dis*. 2015;33(2):162-6
12. Richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis, 2008