

Tolerantie voor gluten door vroegere blootstelling?

Sabine L. Vriezinga en M.L. (Luisa) Mearin

+ GERELATEERD ARTIKEL Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157:A6168

De ontwikkeling van coeliakie is gerelateerd aan de voeding die een kind vroeg in het leven krijgt. Dit publiceerden onderzoekers van de populatiestudie 'ETICS', dat staat voor 'Exploring the iceberg of celiacs in Sweden', onlangs in *Pediatrics*.¹ De auteurs suggereren dat het geleidelijk starten met de inname van kleine hoeveelheden gluten vóór de leeftijd van 6 maanden en gedurende de periode waarin borstvoeding wordt gegeven, preventief werkt tegen coeliakie. Wat betekenen deze bevindingen voor Nederland, waar het gebruikelijk is gluten vanaf de leeftijd van 6 maanden te introduceren?²

DE ZWEEDSE 'COELIAKIE-EPIDEMIE'

Halverwege de jaren 80 van de vorige eeuw verviervoude de incidentie van gediagnosticeerde coeliakie bij kinderen jonger dan 2 jaar in Zweden. Zowel het begin als het eind van deze 'coeliakie-epidemie' werd voorafgegaan door veranderingen in de voeding van jonge kinderen. In 1982 werd ouders geadviseerd de glutenintroductie uit te stellen van de leeftijd van 4 maanden, wat in Zweden gebruikelijk was, naar 6 maanden. Tegelijkertijd, maar onafhankelijk van de adviezen over de leeftijd voor glutenintroductie, werd de hoeveelheid gluten in Zweedse opvolgmelk verhoogd. In 1996 werd het advies ten aanzien van glutenintroductie weer teruggedraaid naar de voor Zweden 'traditionele' manier: in kleine hoeveelheden, op de leeftijd van 4 maanden en het liefst gedurende de periode van borstvoeding. Dit werd gevolgd door het einde van de coeliakie-epidemie.³ Kinderen geboren tijdens de epidemie werden dus op een latere leeftijd blootgesteld aan een grotere hoeveelheid gluten. Daarnaast kregen ze significant minder vaak borstvoeding tijdens de glutenintroductie.

De studie De ETICS-studie is onderdeel van het project 'Prevent coeliac disease' (PreventCD, www.preventcd.com), dat wordt gesteund door de Europese Commissie (FP6-2005-FOOD-4B-36383) en dat wordt gecoördineerd

vanuit het Leids Universitair Medisch Centrum.⁴ In de ETICS-studie is gekeken naar de prevalentie van coeliakie bij Zweedse kinderen van 12 jaar oud, die zijn geboren tijdens ($n = 7567$) of na de epidemie ($n = 5712$). De 2 cohorten verschilden in de leeftijd waarop gluten werden geïntroduceerd, in de hoeveelheid gluten die ze kregen, en in de frequentie van het geven van borstvoeding op het moment van glutenintroductie. Alle kinderen werden gescreend op coeliakie, tenzij de diagnose al gesteld was. Bij kinderen met een positieve screeningsuitslag werd verdere diagnostiek naar coeliakie verricht. Op de leeftijd van 12 jaar was de totale prevalentie van coeliakie significant lager in het cohort geboren na de epidemie dan in het eerder geboren cohort: 2 versus 3%. De auteurs suggereren dat de Zweedse traditionele manier van glutenintroductie coeliakie significant vaker zou voorkómen, ten minste tot en met de leeftijd van 12 jaar.

MOGELIJKE VERKLARING

Het ontwikkelen van orale tolerantie is een ingewikkeld proces dat vroeg in het leven optreedt. Zowel immunologische en genetische factoren als omgevingsfactoren zijn hierbij van belang.⁵ Immunomodulerende eigenschappen van borstvoeding en darmflora zouden bijdragen aan de ontwikkeling van orale tolerantie en aan de preventie van auto-immuunziekten.⁶ Patiënten met coeliakie ontwikkelen geen tolerantie voor gluten of verliezen deze tolerantie later in het leven. Het effect van borstvoeding hierop is niet eenduidig.⁷ Er zijn aanwijzingen dat de leeftijd van glutenintroductie van belang is bij het behouden van tolerantie, en dat er een kansrijke periode ('window of opportunity') bestaat tussen de leeftijd van 4 en 6 maanden.⁸ De resultaten van de ETICS-studie suggereren inderdaad dat de leeftijd en de hoeveelheid gluten bij introductie een rol spelen in het behouden van tolerantie tot en met de prepuberale of puberale leeftijd.

OVERWEGINGEN

Er zitten haken en ogen aan de Zweedse studie. Hoewel de prevalentie van coeliakie significant lager was in het postepidemische cohort (2%), is deze opmerkelijk hoog in vergelijking met de rest van Europa, waar de prevalentie rond 1% ligt.⁹ Hier is tot nu toe geen verklaring voor. Daarnaast heeft dit 'Zweedse populatie-experiment', zoals de onderzoekers zelf zeggen, wel wat weg van een interventiestudie, maar is het dat niet. Gegevens over de

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Kindergeneeskunde, Leiden.

Drs. S.L. Vriezinga, arts-onderzoeker;

dr. M.L. Mearin, kinderarts MDL.

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

duur van de borstvoeding en de leeftijd waarop gluten werden geïntroduceerd, werden retrospectief verkregen. Tevens werd niet gekwantificeerd hoeveel gluten de kinderen binnenkregen. De ideale methode om het effect van de introductie van gluten in de voeding van jonge kinderen te onderzoeken is met een prospectieve, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde interventiestudie bij pasgeborenen.

Prospectieve interventiestudie Een dergelijke studie loopt al enkele jaren in Europa, de 'PreventCD-familie-studie'.⁴ Hieraan doen 950 kinderen uit 10 Europese landen mee. Deze kinderen hebben een verhoogd risico op coeliakie, omdat ze minstens 1 eerstegraadsfamilielid met coeliakie hebben en zelf drager zijn van de coeliakiegenen HLA-DQ2 en/of -DQ8. De kinderen werden gerandomiseerd tussen dubbelblinde toediening van dagelijks 100 mg gluten of placebo op de leeftijd van 4-6 maanden. Borstvoeding werd nadrukkelijk geadviseerd. De deelnemers worden medisch nauwlettend gevolgd met onder andere screening op coeliakie. Daarnaast worden studies verricht naar de genetische en immunologische factoren die betrokken zijn bij de ontwikkeling van de ziekte. Tevens wordt de gluteninname gekwantificeerd en wordt de borstvoeding geanalyseerd. De hypothese is dat op de leeftijd van 3 jaar coeliakie voorkómen is bij 50% van de kinderen die de gluteninterventie ontvangen heeft. Als alle kinderen 3 jaar oud zijn, zullen de resultaten nader geanalyseerd worden.

AANBEVELING IN NEDERLAND

In Nederland luidt het advies pas met glutenbevattende voeding te starten vanaf de leeftijd van 6 maanden.² Het recente advies van de European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) is dat gluten niet vóór de leeftijd van 4 maanden maar ook niet later dan 6 maanden geïntroduceerd moeten worden, en bij voorkeur als het kind borstvoeding krijgt.¹⁰ Het wetenschappelijk bewijs voor dit advies is matig, zoals is aangetoond met een systematische review van de PreventCD-studiegroep.¹⁰ In de discussie over de timing van glutenintroductie zijn de resultaten van de Zweedse onderzoekers een stap in de goede richting. Maar voordat we de Nederlandse richtlijnen aanpassen is sterker bewijs wenselijk. Dat bewijs moet afkomstig zijn uit prospectieve studies zoals de PreventCD-familie-studie. Nog even afwachten dus.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 11 april 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157:A6349

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/OPINIE**

LITERATUUR

- Ivarsson A, Myléus A, Norström F, van der Pals M, Rosén A, Högberg L, et al. Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding. *Pediatrics*. 2013;131:e687-94.
- Inspectie voor de Gezondheidszorg. Voeding van zuigelingen en peuters: Uitgangspunten voor de voedingsadvisering voor kinderen van 0-4 jaar. IGZ-bulletin. Den Haag: Staatstoezicht op de Volksgezondheid; 1999.
- Ivarsson A, Persson LA, Nystrom L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr*. 2000;89:165-71.
- Hogen Esch CE, Rosen A, Auricchio R, et al. The PreventCD Study design: towards new strategies for the prevention of coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:1424-30.
- Verhasselt V. Oral tolerance in neonates: from basics to potential prevention of allergic disease. *Mucosal Immunol*. 2010;3:326-33.
- Agostoni C, Braegger C, Decsi T, et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49:112-25.
- Ludvigsson JF, Fasano A. Timing of introduction of gluten and celiac disease risk. *Ann Nutr Metab*. 2012;60(Suppl 2):22-9.
- Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA*. 2005;293:2343-51.
- Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007;357:1731-43.
- Szajewska H, Chmielewska A, Piescik-Lech M, et al. Systematic review: early infant feeding and the prevention of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:607-18.