

Richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis

Initiatief

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen

In samenwerking met

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Coeliakie Vereniging

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten

Nederlandse Vereniging van Diëtisten

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Nederlandse Vereniging voor Immunologie

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Met ondersteuning van

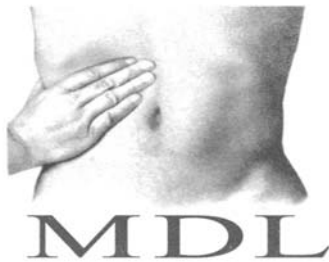
Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

Financiering

De richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van het programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO)'.

Colofon

Richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis



© Copyright 2008 Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen

Postbus 657

2003 RR HAARLEM

Tel: 023-5513016 Fax: 023-5513087

www.mdl.nl

De richtlijn 'Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis' in de tweede lijn is mede totstandgekomen door het programma Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) van de Orde van Medisch Specialisten.

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

De Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen is de beroepsvereniging van maag-darm-leverartsen. De Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen wil onder meer de kennis over ziekten van spijsverteringsorganen bevorderen. Hieronder vallen slokdarm, maag, dunne darm, dikke darm, pancreas, lever en galwegen en het peri-anale gebied. De doelstellingen van de vereniging zijn de bevordering van de kennis over mdl-ziekten, de verbreiding van de belangstelling hiervoor alsmede de behartiging van de professionele en overige belangen van haar leden.

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	1
Samenvatting van aanbevelingen	2
Hoofdstuk 1 Algemene Inleiding.....	12
Hoofdstuk 2 Coeliakie	19
2.1 Klinische presentatie	19
2.2 Epidemiologie van symptomatische en “stille” coeliakie	19
2.3 Complicaties.....	35
2.4 Screening	41
2.5 Diagnostiek	46
2.6 Behandeling	85
2.7 Follow-up.....	105
Hoofdstuk 3 Dermatitis Herpetiformis.....	123
3.1 Presentatie	123
3.2 Epidemiologie.....	123
3.4 Vroege opsporing.....	131
3.5 Diagnostiek	132
3.6 Behandeling	135
3.7 Follow-up door de dermatoloog van patiënten die dapson gebruiken	148
Hoofdstuk 4 Lymfocyttaire Enteritis.....	151
4.1 Definitie lymfocyttaire enteritis	151
4.2 Prevalentie van lymfocyttaire enteritis.....	151
4.3 Klinische significantie van lymfocyttaire enteritis	152
4.4 Diagnostiek en behandeling.....	154
Hoofdstuk 5 Aspecten van organisatie van zorg	158
Hoofdstuk 6 Voorstellen voor verder wetenschappelijk onderzoek.....	161
Hoofdstuk 7 Implementatie en indicatoren	163
7.1 Hoe kan de implementatie van deze richtlijn worden bevorderd?.....	163
7.2 Indicatoren	165
Bijlage kwaliteitsindicatoren	167

SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

- Prof.dr. C.J.J. Mulder, MDL-arts, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam (voorzitter)
- Dr.ir. J.J.A. de Beer, voedingsdeskundige-methodoloog, senior adviseur Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg, Utrecht
- Mevr. ir. M. van de Beld, diëtist, Nederlandse Coeliakie Vereniging (tot 1 januari 2006)
- Mevr. dr. B.M.E. von Blomberg, medisch immunoloog, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. A.C. de Groot, dermatoloog n.p.
- Mevr. G.D. Hopman, diëtist, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Mevr. F. van Klinken, diëtist, Nederlandse Coeliakie Vereniging (vanaf 1 mei 2006)
- Dr. J.J. Kolkman, MDL-arts, Medisch Spectrum Twente, Enschede (tot 1 januari 2006)
- Dr. R.L.J.F. Loffeld, internist, Zaans Medisch Centrum, Zaandam
- Mevr. dr. M.L. Mearin Manrique, kinderarts, Leids Universitair Medisch Centrum, Vrije Universiteit Medisch Centrum Amsterdam
- Dr. J. W.R. Meyer, patholoog, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem
- Mevr. dr. M.A.M. Tonino, arts verstandelijk gehandicapten
- Dr. M.E. Numans, huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht
- Dr. M. Oudkerk Pool, MDL-arts, Gelre Ziekenhuis, Apeldoorn
- Drs. R. Scheenstra, kinderarts-gastro-enteroloog Universitair Medisch Centrum, Groningen
- Dr. T.J. Stoof, dermatoloog, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. P.J. Wahab, MDL-arts, Ziekenhuis Rijnstate Arnhem (vanaf 1 januari 2006)

SAMENVATTING VAN AANBEVELINGEN

I. Coeliakie

Indien in de aanbevelingen geen specifieke groepen (kinderen, volwassenen of anderen) worden genoemd, gelden de aanbevelingen voor alle groepen.

SCREENING

Opsporingstests voor coeliakie

Antistofbepalingen die het beste ingezet kunnen worden voor de serologische identificatie van coeliakiepatiënten zijn IgA tTGA en IgA EMA. Minimaal dient de tTGA ELISA verricht te worden, bij voorkeur met humaan recombinant tTG. Het verdient sterke aanbeveling de EMA-test als bevestigingstest te hanteren. Bij discrepantie dient foutpositiviteit van de tTGA overwogen te worden. Daarnaast moet bij afwezigheid van IgA tTGA een IgA-deficiëntie uitgesloten te worden.

In geval van IgA-deficiëntie (<0,07 g/L) is het zinvol IgG tTGA en IgG EMA aanvullend te bepalen om coeliakie op te sporen.

Bij kinderen jonger dan twee jaar is het verstandig om tevens op IgA AGA te testen (en eventueel IgG-AGA bij IgA-deficiëntie).

Er dient een (internationaal) ijkpreparaat ontwikkeld te worden, waardoor transglutaminase antistofconcentraties uitgedrukt kunnen worden in internationale eenheden (IU) en resultaten van verschillende laboratoria beter vergeleken kunnen worden.

- HLA-DQ-bepalingen zijn met name zinvol voor het *uitsluiten* van (toekomstige) coeliakie. Bij afwezigheid van HLA-DQ2 en -DQ8 is de kans gering dat coeliakie in het spel is of zal zijn. Bij afwezigheid van HLA-DQ2 en -DQ8 in risicogroepen kan herhaald serologisch testen achterwege blijven.
- HLA-DQ-typering is zinvol ter uitsluiting van coeliakie bij twijfel over de diagnose. De uitslag ervan is niet afhankelijk van glutengebruik door de patiënt.
- HLA-DQ-bepalingen dienen alle vier de allelen van de HLA-DQ2- en -DQ8- moleculen kwantitatief in beeld te brengen, omdat het aantal relevante ketens bepalend kan zijn voor het risico en het beloop van coeliakie.
- De populatie van HLA-DQ2- en -DQ8-negatieve patiënten dient zowel klinisch als genetisch beter in kaart gebracht te worden.

Bij screening van grote populaties of van populaties **met een verhoogd risico voor coeliakie** wordt eerst een HLA-DQ typing verricht. Serologisch onderzoek blijft vervolgens beperkt tot de HLA-DQ2- en/of -DQ8-positieve individuen.

Mensen met verhoogd risico op coeliakie

Bij het screenen van **risicogroepen** kan bij individuen *zonder HLA-DQ2 en/of -DQ8* herhaald serologisch testen achterwege blijven.

Bij *afwezigheid van HLA-DQ2 en -DQ8* bij patiënten met *klinische verdenking* dienen andere oorzaken dan coeliakie beslist te worden overwogen.

Bij klinisch vermoeden van de ziekte bij een familielid van een coeliakiepatiënt moet een dunnedarmbiopsie worden verricht ongeacht de uitslag van het serologisch onderzoek.

Bij familieleden van coeliakiepatiënten wordt aanbevolen onderzoek op coeliakie te laten verrichten door kinder- of MDL-arts of in coeliakie geïnteresseerde internist. Het wordt geadviseerd te screenen op predispositie voor de ziekte door het typeren van de HLA-DQ moleculen.

Bij afwezigheid van HLA-DQ2-en/of –DQ8 lijkt verder onderzoek niet geïndiceerd.

Bij aanwezigheid van HLA-DQ2 en/of –DQ8 wordt serologisch onderzoek verricht. Positiviteit voor EMA en tTGA vereist histologisch onderzoek.

Bij patiënten met diabetes type I, osteoporose, schildklierlijden, microscopische colitis, auto-immuunziekten in algemene zin, hypertransaminasemie, ijzergebreksanemie, onbegrepen anemie, trias van ondervoeding of recidiverende abortus dient de clinicus bedacht te zijn op een mogelijke samenhang met coeliakie. Bij klinische verdenking dient de clinicus serologisch, zo nodig histologisch onderzoek te laten verrichten. De werkgroep adviseert **eenmaal in de vijf jaar bij volwassenen en eenmaal in de één à twee jaar bij kinderen.**

Zie ook aanbevelingen in het hoofdstuk over screening.

Alle patiënten met **syndroom van Down, syndroom van Turner en Williams** moeten gescreend worden op coeliakie.

De screening dient te worden verricht door de behandelend (kinder-)arts en bestaat uit het in het begin van het vierde levensjaar testen op totaal IgA, op tTGA en EMA (ter bevestiging van tTGA), alsmede op HLA-DQ2 en -DQ8.

Indien de HLA-DQ2 of DQ8 *positief* is en de serologie negatief zal elke een à twee jaar bij *kinderen* en elke vijf jaar bij *volwassenen* serologische screening op minimaal tTGA moeten plaatsvinden. Indien screening op HLA-DQ2 of DQ8 *negatief* is is verdere serologische screening overbodig.

Mensen zonder verhoogd risico op coeliakie

Vooralsnog is **bevolkingsonderzoek** niet geïndiceerd. Om duidelijkheid te krijgen over de wenselijkheid, kosten en baten maar ook nadelen van het verrichten van bevolkingsonderzoek op coeliakie zou in *een regio in Nederland* een onderzoek moeten worden gestart naar screening met een adequate follow-up (5-10 jaar).

Het risico op een lymfoom is te laag om coeliakiepatiënten hierop te screenen.

Bij patiënten met onbegrepen bloedarmoede, recidiverende abortus en de trias van ondervoeding dient de clinicus bedacht te zijn op een mogelijke samenhang met coeliakie.

DIAGNOSTIEK

Algemeen

Bij patiënten met 1) symptomen die kunnen wijzen op coeliakie, zoals chronische diarree, gewichtsverlies, malabsorptie, buikpijn, opgezette buik, remsporen in de toiletpot en groeivertraging bij kinderen, 2) presentaties zoals ijzergebreksanemie en/of osteoporose, die gerapporteerd zijn bij coeliakie en/of 3) ziekten, met name autoimmuunaandoeningen die samenhangen met coeliakie, dient de diagnose coeliakie overwogen te worden.

Bij sterke klinische verdenking op coeliakie

Bij **sterke klinische verdenking** op coeliakie dient een dunnedarmbiopsie te worden verricht. Ter onderbouwing van de histologische bevinding en/of als uitgangswaarde voor follow-up is het verstandig tevens serologie te laten verrichten.

Bij klinisch vermoeden van de ziekte bij een **familielid** van een coeliakiepatiënt moet een dunnedarmbiopsie worden verricht ongeacht de uitslag van het serologisch onderzoek.

Bij patiënten met een hoger risicoprofiel voor coeliakie, zoals **eerstegraads familieleden**, patiënten met **auto-immune aandoeningen** en kinderen met **gastro-intestinale klachten** wordt geadviseerd standaard een dunne darmbiopsie af te nemen bij scopie.

- Bij patiënten ouder dan twee jaar met klinische symptomen die wijzen op coeliakie kan volstaan worden met éénmalig bioteren indien karakteristieke afwijkingen worden gevonden passend bij coeliakie, en er herstel van de klinische symptomen optreedt met glutenvrij dieet.
- Bij patiënten jonger dan twee jaar kan, indien er sprake is van klinische symptomen passend bij coeliakie en van positieve serologie (tTGA en EMA) volstaan worden met éénmalig bioteren, voor zover karakteristieke afwijkingen worden gevonden passend bij coeliakie en patiënt hersteld is van de symptomen na een glutenvrij dieet. Indien de serologie negatief is of het biopt niet karakteristiek is (Marsh I, II) moet een herstel- en re-challenge biopsie verricht worden.

Bij geringe klinische verdenking op coeliakie

In geval van **geringe klinische verdenking** op coeliakie bij een **familie lid** van een coeliakiepatiënt, wordt geadviseerd te screenen op predispositie voor de ziekte door het typeren van de HLA-DQ moleculen.

- Bij afwezigheid van HLA-DQ2-en/of –DQ8 lijkt verder onderzoek niet geïndiceerd.
- Bij aanwezigheid van HLA-DQ2 en/of –DQ8 wordt serologisch onderzoek verricht. Positiviteit voor EMA en tTGA vereist histologisch onderzoek.

Bij **geringe klinische verdenking** op coeliakie kunnen serologische tests gebruikt worden om coeliakie op te sporen. Bij positieve uitslagen hiervan zal een dunne darmbiopsie verricht moeten worden om de diagnose vast te stellen.

Histologie

Het distale duodenum is een goede plaats voor de dunne darmbiopsie in het kader van de diagnostiek van coeliakie.

Voor optimale diagnostiek zijn tenminste vier biopten nodig.

Tevens wordt geadviseerd om maagbiopten uit antrum en corpus te nemen.

Voor de classificatie van de histologische afwijkingen wordt de gemodificeerde Marsh-classificatie geadviseerd.

Bij diagnosestelling

Bij de diagnose en follow-up van coeliakiepatiënten moet de nutriëntenstatus gecontroleerd worden, waaronder Hb en ijzer, en initieel foliumzuur en vitamine B12.

Daarnaast evalueert de diëtist de inname van voedingsstoffen bij coeliakiepatiënten en adviseert de patiënt zo nodig om de inname van voedingsstoffen in overeenstemming te brengen met de aanbevelingen van de Nederlandse Voedingsraad door aanpassing in keuze van voedingsmiddelen en indien nodig suppletie.

Calciumsuppletie van 1 g/dag is geïndiceerd als de orale inname onvoldoende is, malabsorptie aanwezig is en lage serumwaarden worden gevonden.

De huisarts

Er wordt aanbevolen in de huisartspraktijk bij iedere klinische verdenking op coeliakie serologisch te testen, minimaal op tTGA IgA. Dit kan in huisartsenlaboratoria worden aangevraagd en is zowel bij kinderen als bij volwassenen voldoende betrouwbaar. Bij positieve serologie dient verwijzing naar de tweede lijn plaats te vinden. Bij negatieve serologie moet rekening worden gehouden met foutnegatieve uitslagen en kan bij aanhoudende verdenking alsnog verwijzing naar de tweede lijn worden overwogen voor aanvullende tests.

Behandeling

Een **glutenvrij dieet** is voor zowel kinderen als volwassenen de aangewezen behandeling van nieuw gediagnosticeerde coeliakiepatiënten. Bij persisterende klachten kan een geassocieerde lactose-intolerantie worden overwogen.

- De arts moet een duidelijke uitleg over het belang van het glutenvrije dieet bij coeliakie geven. Behandeling en follow-up door de diëtist is aan te bevelen waarin de diëtist uitleg geeft over het glutenvrije dieet en de etikettering van voedingsmiddelen.
- De kosten van het glutenvrije dieet moeten vergoed worden.
- Coeliakiepatiënten moeten door de arts of diëtist verwezen worden naar de Nederlandse Coeliakie Vereniging (NCV).

Voor kinderen en volwassenen met nieuw gediagnosticeerde coeliakie wordt op korte termijn (d.w.z. 6-9 maanden) 3-5 consulten door een ter zake deskundige diëtist aanbevolen. Op lange termijn (d.w.z. vanaf één jaar na diagnose) wordt een consult eens per 1 tot 2 jaar aanbevolen om de nieuwste inzichten met betrekking tot het glutenvrije dieet uit te leggen en de dieettrouw en de volwaardigheid van de voeding te evalueren.

Gezien de individuele verschillen in gevoeligheid voor sporen gluten lijkt het niet mogelijk een maximaal toelaatbare hoeveelheid gluten toe te staan en is het zinvol het glutenvrije dieet zo goed mogelijk aan te houden.

Beperking van glutenvrij tarwezetmeel, die voldoet aan de norm van de Codex Alimentarius, is niet nodig in de behandeling van nieuw gediagnosticeerde coeliakiepatiënten met een glutenvrij dieet. Indien behandeling met een glutenvrij dieet na 6-12 maanden niet leidt tot verdwijnen van de maag-darmklachten, moet behalve aan dieetfouten ook aan individuele gevoeligheid voor glutenvrij tarwezetmeel worden gedacht. In die gevallen zal beperking van tarwezetmeel moeten uitwijzen of klachten verminderen.

Zolang in Nederland niet de beschikking is over zuivere **haver**, wordt afgeraden haver te gebruiken in een glutenvrij dieet.

De **dieetbehandelingsrichtlijn** coeliakie van Elsevier kan door de diëtist gebruikt worden als ondersteuning bij de behandeling van coeliakiepatiënten. De dieetrichtlijn wordt regelmatig herzien. Recente informatie is te vinden op www.elseviergezondheidszorg.nl

Follow-up

Indien de diagnose coeliakie gesteld wordt zonder dat er sprake is van klinische symptomen en niet ondersteund wordt door serologische bepalingen is het aan te raden een herstelbiopsie na glutenvrij dieet te verrichten.

Daarnaast zal gebiopteerd moeten worden bij coeliakiepatiënten die niet herstellen of zelfs verslechteren na het volgen van een glutenvrij dieet.

- Patiënten dienen verwezen te worden naar een diëtist die vertrouwd is met coeliakie. Het is gewenst na één jaar dieet de dieettrouw te evalueren.
- De jaarlijkse controle bij een MDL-arts/internist/kinderarts-gastro-enteroloog moet bestaan uit het in kaart brengen van gewicht, lengte (bij kinderen), Hb, Ht, foliumzuur, vitamine B12, calcium, alkalische fosfatase, ijzerstatus, tTGA.
- Bij volwassenen dient om de twee jaar het TSH te worden gecontroleerd.

De arts die volwassen patiënten met coeliakie begeleidt zal open moeten staan voor de mogelijkheid van een zich ontwikkelend **schildklierprobleem**. Een meting van TSH eens per twee jaar is naar mening van de werkgroep afdoende.

Overwogen kan worden **elke coeliakiepatiënt vanaf zijn/haar 50e jaar** middels DEXA te screenen op osteoporose. Aanbevolen wordt dit om de vijf à tien jaar te herhalen. Bij diagnose op volwassen leeftijd dient een DEXA scan verricht te worden.

Coeliakiepatiënten die **geen glutenvrij dieet** willen gebruiken, dienen regelmatig te worden gecontroleerd op lengte (bij kinderen), gewicht, Hb, Ht, Calcium, Foliumzuur, vitamine B12, ijzerstatus, Albumine, Alkalische fosfatase, TSH en tTGA. Bij progressieve malabsorptie dient het volgen van een glutenvrij dieet opnieuw te worden geadviseerd.

Bij twijfel over herstel na het volgen van een glutenvrij dieet dient een controle-biopsie verricht te worden.

Bij mislukken van de therapie:

- dient de dieettrouw herbeoordeeld te worden,
- moet de diagnose heroverwogen worden, en
- dient een refractaire coeliakie overwogen te worden.

Het instellen van een proef glutenvrij dieet kan bij patiënten met Down en Williams syndroom bij wie het niet haalbaar is een biopsie te verrichten, worden overwogen met het oog op het verminderen van klachten.

II. Dermatitis Herpetiformis

Diagnostiek

Voor het stellen van de diagnose dermatitis herpetiformis wordt een biopt afgenomen van perilesionale normaal uitzijnde huid. Het biopt wordt middels direct immunofluorescentie-onderzoek onderzocht op de aanwezigheid van granulaire IgA deposities in de dermale papiltoppen.

Het verdient aanbeveling om patiënten bij wie de diagnose DH wordt gesteld te controleren op de aanwezigheid of het ontstaan van mogelijke complicaties van DH / coeliakie. De dermatoloog kan er voor kiezen om deze controles zelf te doen of de patiënt hiertoe te verwijzen naar de maag-darm-leverarts. Het follow-up onderzoek is identiek aan dat voor patiënten met coeliakie en omvat de volgende onderzoeken:

- Jaarlijks gewicht, lengte (bij kinderen), Hb, Ht, foliumzuur, calcium, alkalische fosfatase, ijzerstatus en tTGA (weefseltransglutaminase). Indien de faciliteiten voor het bepalen van tTGA ontbreken, kan EMA (anti-endomysium antilichamen) aangevraagd worden.
- Bij patiënten met DH die geen glutenvrij dieet willen gebruiken, dient bij de controle tevens vitamine B12 en albumine bepaald te worden. Bij progressieve malabsorptie dient het volgen van een glutenvrij dieet opnieuw te worden geadviseerd.
- TSH eens per twee jaar. Bij oplopend TSH wordt jaarlijkse controle geadviseerd.
- Overwogen kan worden elke patiënt met DH vanaf zijn/haar 50e jaar middels DEXA te screenen op osteoporose. Aanbevolen wordt dit om de vijf à tien jaar te herhalen. Bij diagnose op volwassen leeftijd dient een DEXA scan verricht te worden.

Patiënten met een voor dermatitis herpetiformis verdacht klinisch beeld, patiënten met een niet nader verklaarde intens jeukende huidafwijking en patiënten die bekend zijn met coeliakie en die huidklachten hebben komen in aanmerking voor diagnostiek op dermatitis herpetiformis

Wanneer er een sterke verdenking is op het bestaan van DH, maar de diagnose middels immunofluorescentieonderzoek niet kan worden bevestigd, kan het gebruik van serologisch onderzoek op IgA tTG antilichamen van belang zijn bij het differentiëren tussen DH en andere niet aan coeliakie gerelateerde huidaandoeningen. De tTG antilichamen kunnen dan het best gemeten worden voor start van een glutenvrij dieet.

Bij twijfel aan de diagnose kan het daarnaast zinvol zijn HLA-DQ te typeren, daar afwezigheid van HLA-DQ2 en DQ8 de diagnose DH zeer onwaarschijnlijk maakt.

Behandeling

Aanbevolen wordt om patiënten met dermatitis herpetiformis – na uitsluiting van contra-indicaties - te behandelen met dapson. De startdosis bedraagt 50-100 mg, bij onvoldoende resultaat na 1-2 weken kan de dosering stapsgewijze met 50 mg per keer worden verhoogd tot de huidverschijnselen voldoende worden onderdrukt.

Wanneer de huidafwijkingen van dermatitis herpetiformis geheel rustig zijn, kan getracht worden de dosering dapson geleidelijk uit te sluiten tot een minimum aanvaardbare onderhoudsdosering. Omdat er geen gegevens zijn over een optimaal afbouwschema, moet zowel de dosisreductie als ook de snelheid daarvan bij voorkeur individueel worden bepaald.

- Alvorens te starten met dapson moet een glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie worden uitgesloten. Patiënten die deze deficiëntie hebben dienen frequent gecontroleerd te worden op het zich ontwikkelen van hemolyse (zie onder follow-up) en bij hen dient de dosering op basis hiervan zo nodig te worden aangepast.
- Om de kans op bijwerkingen van dapson voor de behandeling van dermatitis herpetiformis te verkleinen, moet altijd naar de laagst mogelijke effectieve dosering gezocht worden.
- Bij symptomatische methemoglobinemie kan getracht worden de hoeveelheid methemoglobine te verminderen door aan het therapeutisch regime 3dd 400 mg cimetidine toe te voegen. Het resultaat kan tijdelijk zijn.

Bij patiënten met dermatitis herpetiformis bij wie dapson gecontra-indiceerd is, onacceptabele bijwerkingen veroorzaakt of niet werkzaam is, kan een behandeling met sulfapyridine geprobeerd worden. Daarbij moeten de bij het voorschrijven van niet-geregistreerde geneesmiddelen gebruikelijke maatregelen genomen worden.

Een behandeling met een glutenvrij dieet onder begeleiding van een in coeliakie gespecialiseerde diëtist wordt geadviseerd aan patiënten met DH. Lidmaatschap van de coeliakievereniging kan hierbij helpen en is derhalve aan te bevelen.

De patiënt met dermatitis herpetiformis die een glutenvrij dieet volgt moet aangemoedigd worden om de voorschriften van het dieet strikt te volgen. Dit vergroot de kans dat de dosering dapson verminderd kan worden of het medicijn geheel gestaakt kan worden. Bovendien wordt dit resultaat door een strikt dieet sneller bereikt.

Aan patiënten die geen darmklachten hebben en die voor hun dermatitis herpetiformis geen glutenvrij dieet willen gebruiken, lijkt het adviseren van een dieet voor hun darmen of voor het voorkomen van complicaties niet aangewezen.

Het wordt niet aanbevolen om aan patiënten met dermatitis herpetiformis die voor hun huidaandoening geen glutenvrij dieet willen gebruiken dit dieet te adviseren met als doel de kans op het ontwikkelen van een lymfoom te verkleinen.

Jodiumbeperking is in het algemeen bij dermatitis herpetiformis niet geïndiceerd. In bijzondere gevallen waarin jodiumbeperking of –eliminatie wordt geadviseerd aan de patiënt, dient dit onder begeleiding van een arts plaats te vinden, die zal moeten controleren op tekenen van jodiumdeficiëntie.

Follow-up

Patiënten met DH hoeven niet gewaarschuwd te worden voor het mogelijke ontstaan van een lymfoom en gericht (periodiek) diagnostisch onderzoek daarnaar is niet nodig

Geadviseerd wordt het volgende schema te hanteren bij de (laboratorium)controle van patiënten die behandeld worden met dapson:

voor aanvang van de behandeling: Hb/Ht, leukocyten, trombocyten, differentiatie, reticulocyten, urine volledig + sediment, nierfuncties, leverfuncties, glucose-6-fosfaat-dehydrogenase

Hb, leukocyten, trombocyten, differentiatie, en reticulocyten (een toename duidt op hemolyse), de eerste maand wekelijks, daarna tweewekelijks gedurende twee maanden, vervolgens elke drie maanden

na een week hoeveelheid methemoglobine. Bij een percentage van meer dan tien wordt de dosering dapson verlaagd, bij een concentratie >20% wordt dapson gestaakt.

Elke drie maanden leverfuncties, nierfuncties en methemoglobine, en vaker bij symptomen verdacht voor methemoglobinemie (lethargie, hoofdpijn, cyanose, dyspnoe, tachycardie)

Bij patiënten die een aantal jaren op een glutenvrij dieet symptoomvrij zijn geweest kan – in overleg met de MDL-arts of in coeliakie geïnteresseerde internist - geprobeerd worden om een normaal dieet te introduceren, vooral bij patiënten die op relatief jonge leeftijd dermatitis herpetiformis hebben ontwikkeld.

III. Lymfocyttaire Enteritis

Het volgen van een glutenvrij dieet wordt aanbevolen voor zover het patiënten betreft:

- met progressieve glutengevoelige enteropathie na een glutenbelasting en herstel van mucosale afwijkingen na het starten van een glutenvrij dieet.
- met onmiskenbare intolerantie voor gluten.
- In andere voorkomende gevallen dient men terughoudend te zijn met het voorschrijven van een dieet.

HOOFDSTUK 1 ALGEMENE INLEIDING

Aanleiding tot het maken van de richtlijn

Op initiatief van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen is in samenwerking met het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO een richtlijn ontwikkeld voor vroegtijdige opsporing van coeliakie en diagnostiek, behandeling en follow-up van kinderen en volwassenen met coeliakie (met in begrip van lymfocyttaire enteritis en dermatitis herpetiformis).

Vanaf het begin van de jaren '90 is de wetenschappelijke belangstelling voor coeliakie sterk toegenomen. Dit heeft geleid tot een stroom van publicaties en sterk veranderende inzichten over het voorkomen, de presentatie en verschijnselen, de pathofysiologie, de diagnosestelling en de mogelijke complicaties van de ziekte. Zo wordt de prevalentie nu honderdmaal hoger geschat dan voorheen en zijn duidelijke risicogroepen herkend. De ziekte presenteert zich op de kinder- en volwassen leeftijd met vaak weinig expliciete symptomen van malabsorptie. De huidige inzichten in de pathofysiologie geven aan dat coeliakie een T-cel gemedieerde ziekte is die zich primair uit in de mucosa van de dunne darm met een welomschreven spectrum van histopathologische afwijkingen. Bovendien zijn vaak specifieke antistoffen in het bloed van patiënten aanwezig. Ook de immunogenetische basis van coeliakie wordt geleidelijk aan steeds beter begrepen. Tenslotte richt zich het onderzoek nu ook op nieuwe behandelings- en preventieve mogelijkheden zoals modificatie van de omgevingsfactoren en genetische modificatie en detoxificatie van voeding.

Coeliakie heeft hiermee een nieuwe positie in het spectrum van de dagelijkse geneeskunde gekregen. Door een beter begrip van de ziekte en betere herkenning zijn er ook steeds meer vragen gerezen. Is screening van specifieke risicogroepen of zelfs bevolkingsonderzoek zinvol? Hoe wordt de diagnose gesteld? Wat zijn de gezondheidsrisico's voor (a-) symptomatische patiënten die wel of niet een dieet volgen? Hoe worden patiënten behandeld en begeleid?

Al met al is dit reden voor het Nederlandse Genootschap van Maag-, Darm- en Leverartsen en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO om gezamenlijk een richtlijn te initiëren voor opsporing en diagnostiek en behandeling en begeleiding van kinderen en volwassenen met coeliakie, met inbegrip van mensen met lymfocyttaire enteritis en dermatitis herpetiformis. Belangrijk is daarbij op te merken dat de richtlijn is ontwikkeld op basis van de huidige wetenschappelijke inzichten. Met de voortgaande internationale wetenschappelijke aandacht en intensief onderzoek zullen inzichten zeker nog veranderen en aanpassingen van de richtlijn dienen plaats te vinden.

Coeliakie komt veel vaker voor dan wat daarover in de oudere leerboeken is verschenen. De laatste jaren is duidelijk geworden dat de diagnose bij veel mensen wordt gemist. In Nederland is de prevalentie van herkende coeliakie bij volwassenen circa 0,016% en die van niet-herkende coeliakie circa 0,35%. Bij kinderen is de incidentie van herkende coeliakie 0,54 per 1.000 levendgeborenen, terwijl de prevalentie van niet-herkende coeliakie 0,51% bedraagt. (Zie hoofdstuk Epidemiologie).

Ongeveer de helft van de coeliakiepatiënten heeft geen of weinig klachten ('stille' coeliakie). Het is echter onduidelijk of dit met een even hoog risico voor complicaties gepaard gaat. Coeliakie is een frequent (4-17%) voorkomende aandoening bij mensen met het syndroom van Down, het syndroom van Turner en het syndroom van Williams. Bij patiënten met auto-immuun schildklierlijden, diabetes mellitus, auto-immuun alopecia, auto-immuun hepatitis, reumatoïde artritis, IgA deficiëntie en anti-fosfolipidensyndroom komt coeliakie frequent voor ($\pm 5\%$).

Coeliakie is een wat minder bekende oorzaak van osteoporose. Uit onderzoek is gebleken dat ook patiënten met stille coeliakie gemiddeld een lagere botmineraaldichtheid (BMD) hebben.

De ontwikkeling van de richtlijn is financieel mogelijk gemaakt vanuit het programma 'Ontwikkelen en implementeren van medisch-specialistische richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten'.

Doelstelling

Deze richtlijn bevat aanbevelingen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. In de conclusies wordt aangegeven wat de wetenschappelijke stand van zaken is. De aanbevelingen zijn gericht op het expliciteren van goed medisch handelen en zijn gebaseerd op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming. In de uiteindelijke aanbevelingen zijn naast de wetenschappelijke argumenten dus ook op een in de tekst herkenbare manier overwegingen van de werkgroep meegenomen.

Deze richtlijn biedt ter bevordering van de implementatie aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen (op instituutsniveau of regionaal niveau) en/of transmurale zorgafspraken.

Richtlijngebruikers

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die aan de ontwikkeling van de richtlijn hebben bijgedragen. Deze staan vermeld bij de samenstelling van de werkgroep.

Probleemomschrijving en uitgangsvragen

De multidisciplinaire werkgroep is bij het opstellen van de uitgangsvragen uitgegaan van het hele proces van screening, diagnostiek en therapie. Voor het opstellen van de uitgangsvragen is een zogeheten knelpuntinventarisatie uitgevoerd onder zorgverleners en patiënten. De zorgverleners waren werkzaam in een praktijk, maatschap of vakgroep waarmee een of meer werkgroepleden collegiale contacten onderhielden. Voorts is een door de Agency for Healthcare Research and Quality uitgevoerde systematic review gebruikt als bron voor uitgangsvragen (*Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, McNeil J, Moher D, Mack D, Patel D. Celiac Disease. Evidence Report/Technology Assessment No. 104. (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center, under Contract No. 290-02-0021.) AHRQ Publication No. 04-E029-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. July 2004*). De onderwerpen waaraan in deze review aandacht werd geschonken, zijn:

- (1) sensitiviteit en specificiteit van verschillende tests voor coeliakie (AGA, EMA, tTGA antilichamen, HLA-DQ2/DQ8, biopsie),
- (2) prevalentie en incidentie van symptomatische en “stille” coeliakie bij verschillende bevolkingsgroepen (algemene bevolking, familie van een coeliakiepatiënt, mensen met ijzergebreksanemie en/of diabetes mellitus type 1 en/of osteoporose)
- (3) met coeliakie samenhangende gastro-intestinale lymfomen
- (4) nut en betekenis van het testen op coeliakie van verschillende bevolkingsgroepen (algemene bevolking, hoogrisico groepen, mensen met symptomen suggestief voor coeliakie)
- (5) bevorderen en bewaken van het naleven van een glutenvrij dieet.

Uitgangsvragen staan vermeld aan het begin van ieder hoofdstuk of elke paragraaf.

Definities

Coeliakie is een multi-systeem ziekte die kan optreden bij erfelijk gepredisponeerde mensen die na ingestie van gluten histologische afwijkingen aan de dunne darm ontwikkelen. Daarbij kunnen de volgende subcategorieën worden onderscheiden:

1) Symptomatische coeliakie.

De bij klinici bekendste vorm is die met gastro-intestinale klachten. Het beschrijft patiënten met klassieke kenmerken van malabsorptie die een volledig histologische glutengeïnduceerde trias hebben met intra-epitheliale lymfocytose, crypthyperplasie en vlokatrofie. Deze patiënten presenteren zich in verband met gastro-intestinale klachten welke leiden tot de diagnose. Daarnaast is er een vorm van coeliakie die gepaard gaat met extra-intestinale klachten. We denken hierbij bijvoorbeeld aan patiënten met ijzergebreksanemie, osteoporose, groeiachterstand of infertiliteit. Deze patiënten hebben de histologische trias van coeliakie. Vanwege het feit dat zij extra-intestinale klachten hebben, wordt de diagnose coeliakie onvoldoende overwogen en is er vaak sprake van een diagnostisch delay.

2) Asymptomatische coeliakie.

Het betreft mensen met coeliakie die asymptomatisch zijn maar gediagnosticeerd worden met de histologische trias van coeliakie nadat zij opgespoord zijn door serologische tests of om een andere reden een endoscopie met biopsie hebben gehad. Deze patiënten lijken asymptomatisch omdat hun klachten niet in verband kunnen worden gebracht met een symptomatische coeliakie.

3) Latente coeliakie.

Het betreft patiënten die de histologische trias van coeliakie hebben gehad, goed reagerend op een glutenvrij dieet en na herintroductie van gluten in de voeding een normale mucosa blijven behouden. Het kan ook individuen betreffen met een normale mucosa die later in het leven alsnog de karakteristieke histologische afwijkingen passend bij coeliakie ontwikkelen.

4) Refractaire coeliakie.

Patiënten met refractaire coeliakie zijn patiënten met de histologische trias van coeliakie die niet of niet langer responderen op een glutenvrij dieet. De bekendste reden voor falen van een glutenvrij dieet zijn al of niet opzettelijke dieetfouten. Patiënten met refractaire coeliakie zijn patiënten die ondanks een goede dieettrouw, klachten en persisterende vlokatrofie houden. Zij kunnen complicaties ontwikkelen als ulceratieve jejunitis of een met enteropathie samenhangend T-cel lymfoom. Patiënten met refractaire coeliakie hebben niet noodzakelijkerwijs een positieve coeliakieserologie; sterker nog, bij een strikt glutenvrijdieet zijn antistoffen doorgaans niet aantoonbaar. Twee typen refractaire coeliakie kunnen worden onderscheiden, namelijk type I en II. Refractaire coeliakie type II verschilt van die van type I doordat er aberrante T-cellen aanwezig zijn, gekenmerkt door verlies van oppervlakte-markers zoals CD3 en CD8. Aanwezigheid van meer dan 20% aberrante T-cellen geeft een verhoogd risico op de ontwikkeling van enteropathie geassocieerd T-cel lymfoom (EATL).

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2004 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die met de diagnostiek en behandeling van coeliakie (met inbegrip van dermatitis herpetiformis) te maken hebben.

Bij het samenstellen van de werkgroep is zoveel mogelijk rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen, 'scholen' en academische achtergrond.

De werkgroepleden waren door de wetenschappelijke verenigingen gemandateerd voor deelname aan deze werkgroep en de totale samenstelling van de werkgroep is goedgekeurd door alle deelnemende wetenschappelijke verenigingen. De werkgroepleden zijn gezamenlijk verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze conceptrichtlijn.

Werkwijze werkgroep

De werkgroep werkte gedurende twee jaar (12 vergaderingen) aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn. De werkgroepleden zochten systematisch literatuur en beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan. Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptrichtlijn, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Tijdens vergaderingen lichtten zij hun teksten toe, dachten mee en discussieerden over andere hoofdstukken. De uiteindelijke teksten vormen samen de hier voorliggende conceptrichtlijn.

De uiteindelijke teksten vormen samen de conceptrichtlijn die 7 mei 2007 aan alle relevante (beroeps)groepen is aangeboden. Op basis van deze commentaren is de definitieve richtlijn opgesteld. D.d. 18 juni 2008 is deze geautoriseerd.

Patiëntenperspectief

Het perspectief van patiënten wat de zorg rondom een aandoening betreft vormt een waardevolle aanvulling in een richtlijn. Hier te lande is de Nederlandse Coeliakie Vereniging (NCV) de vertegenwoordiger bij uitstek van de coeliakiepatiënt. Via de website van de NCV is aan de leden gevraagd belangrijke knelpunten aan te geven die in de richtlijn zouden moeten worden behandeld. Vervolgens is het bestuur van de NCV gevraagd of er nog andere knelpunten waren.

Belangrijke knelpunten zijn volgens patiënten onder meer dat het volhouden van een glutenvrij dieet – de enige effectieve remedie – vaak moeilijk is, de kosten van een dieet hoog zijn en niet of nauwelijks worden vergoed, niet duidelijk is hoe vrij van gluten een dieet moet zijn, artsen en diëtisten te weinig bekend zijn met symptomen van coeliakie en met de diagnostische mogelijkheden, er te weinig communicatie en afstemming is tussen internist/MDL-arts, huisarts en diëtist, en er geen combinatiesprekuren bestaat.

Deze aspecten zijn waar mogelijk door de werkgroep meegenomen bij het opstellen van de aanbevelingen.

Wetenschappelijke onderbouwing

De richtlijn is voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties. Er werd gezocht in de Cochrane database, Medline, en Embase naar studies gepubliceerd vanaf 1966 en in de talen Nederlands, Engels, Duits en Frans. Medio 2005 werd het systematisch literatuuronderzoek afgesloten. Nadien hebben werkgroepleden individueel de literatuur bijgehouden. De belangrijkste trefwoorden die zijn gebruikt om relevante literatuur op te sporen zijn: celiac disease (MeSH term), sprue (vrije tekstwoord), celiac of coeliac disease (vrije tekstwoorden), dermatitis herpetiformis (MeSH term of vrije tekst), lymphocytic enteritis (vrije tekst), Marsh I (vrije tekst), Marsh II (vrije tekst). Voor de vraagstelling met betrekking tot sensitiviteit en specificiteit van verschillende tests voor coeliakie (AGA, EMA, tTGA antilichamen, HLA-DQ2/DQ8, biopsie), zijn als trefwoorden verder gebruikt: transglutaminase, gliadin, endomysium, IgA deficient, IgA deficiency, serology and HLA.

Daarnaast werden artikelen geëxtraheerd uit referentielijsten van opgevraagde literatuur. Ook werden andere richtlijnen aangaande coeliakie geraadpleegd. Na selectie door de werkgroepleden bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens door de werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gecodeerd naar mate van bewijs. Hierbij is de indeling gebruikt die is weergegeven op de volgende pagina.

Voor de vijf onderwerpen genoemd onder Probleemomschrijving heeft de werkgroep zich hoofdzakelijk gebaseerd op de reeds genoemde systematische review van Rostom, 2004 en de hierop gebaseerde NIH-richtlijn (*National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Panel on Celiac Disease. Celiac disease. Bethesda (MD): U.S. Department of Health and Human Services (DHHS); 2004 Aug 9. 15 p.*

De beoordeling van de verschillende artikelen vindt u in de verschillende teksten terug onder het kopje 'wetenschappelijke onderbouwing'. Het wetenschappelijk bewijs is vervolgens kort samengevat in een 'conclusie'. De meest belangrijke literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd staat bij de conclusie vermeld, inclusief de mate van bewijs.

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak nog andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid (in verschillende echelons) of organisatorische aspecten. Deze aspecten worden, voor zover niet wetenschappelijk onderzocht, vermeld onder het kopje 'overige overwegingen'. In de overige overwegingen speelt dus de ervaring en de mening van de werkgroepleden. De

‘aanbeveling’ is het resultaat van de integratie van het beschikbare bewijs met de weergegeven overige overwegingen.

Het toepassen van deze tekstprincipes verhoogt de transparantie van de –aanbevelingen in de- richtlijn voor de lezer. Het bood daarnaast ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen door het gescheiden weergeven van ‘feiten’ naast ‘meningen’.

Tabel 1: Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht en conclusieniveaus

Voor artikelen betreffende: interventie (preventie of therapie)	
A1	systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie;
B	gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek);
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen betreffende: diagnostiek

A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiële, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van de conclusies op basis van het bewijs

1	1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2.
2	tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B.
3	1 onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C.
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zo veel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn wordt verspreid naar alle wetenschappelijke verenigingen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, en zal er in verschillende specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn.

Om de implementatie en evaluatie van deze richtlijn te stimuleren, zal (een deel van) de werkgroep in een volgende stap een implementatieplan opstellen en een lijst van indicatoren ontwikkelen aan de hand waarvan de implementatie kan worden gemeten. Indicatoren geven in het algemeen de zorgverleners de mogelijkheid te evalueren of zij de gewenste zorg leveren. Zij kunnen daarmee ook onderwerpen voor verbeteringen van de zorgverlening identificeren.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen die zoveel mogelijk op bewijs gebaseerd zijn. Zorgverleners kunnen aan de aanbevelingen voldoen in het streven om kwalitatief goede of 'optimale' zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen gebaseerd zijn op 'algemeen bewijs voor optimale zorg' en de inzichten van de werkgroep hierover, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zonodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van deze richtlijn wordt afgeweken, is het aanbevelenswaardig om dit beargumenteerd en gedocumenteerd, en in overleg met de patiënt te doen.

Herziening

Uiterlijk in 2011 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen of deze richtlijn nog actueel is. Zonodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende Wetenschappelijk Verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid; hun wordt met name gevraagd om relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied kenbaar te maken aan de eerstverantwoordelijke.

Noot:

Deze (concept)richtlijn is opgesteld aan de hand van het "Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation" (AGREE) instrument. Dit instrument is in een Europees verband opgesteld om de procedurele kwaliteit van richtlijnen te kunnen beoordelen. Door de aspecten van AGREE te verwerken in de inleiding van de richtlijn, wordt duidelijk aan welke kwaliteitseisen is voldaan

HOOFDSTUK 2 COELIAKIE

2.1 Klinische presentatie

De klinische presentatie is erg gevarieerd gezien het feit dat coeliakie een multisysteemziekte is. Verschijnselen op gastro-intestinaal gebied kunnen zijn: diarree, gewichtsverlies, groeiachterstand (bij kinderen), braken, buikpijn, opgezet buik al of niet met rommelingen, anorexia en obstipatie. De aanwezigheid van overgewicht of obesitas sluit de diagnose niet uit. Coeliakie presenteert zich gewoonlijk ook extra-intestinaal, soms met weinig of geen gastro-intestinale symptomen. Een kenmerkend voorbeeld is dermatitis herpetiformis, een intens jeukende exantheem aan de strekzijde van de extremiteiten. Bloedarmoede door ijzergebrek komt vaak voor en kan zelfs het enige symptoom zijn. Andere verschijnselen kunnen zijn: geringe lichaamslengte, recidiverende abortus, vermoeidheid, vitamine deficiënties, ondervoeding, regelmatig terugkerende stomatitis, verhoogd gehalte van transaminasen, en glazuurdefecten van de tanden. Coeliakie kan ook samenhangen met auto-immuunziekten waarvan schildklierlijden en diabetes mellitus type 1 voorbeelden zijn. Daarnaast is voor coeliakiepatiënten een verscheidenheid aan neuro-psychiatrische condities gerapporteerd zoals depressie, angst, perifere neuropathie, ataxie, epilepsie met of zonder cerebrale calcificering, en migraine.

2.2 Epidemiologie van symptomatische en “stille” coeliakie

Prevalentie en incidentie van symptomatische en “stille” coeliakie:

- 1.1 Algemene bevolking; geografische en etnische verschillen
- 1.2.1 Gezinslid van een patiënt met coeliakie
- 1.2.2 Diabetes mellitus type 1
- 1.2.3 Anemie in verband met ijzerdeficiëntie
- 1.2.4 Osteoporose
- 1.2.5 Syndroom van Down
- 1.2.6 Syndroom van Turner en Williams
- 1.2.7 Hypertransaminasemie
- 1.2.8 Microscopische colitis

Definities

Ruwe incidentie betreft het aantal nieuwe gevallen van coeliakie per 100.000 mensen per jaar. De cumulatieve incidentie is het aantal nieuwe gevallen van coeliakie per 1.000 levendgeborenen. De cumulatieve incidentie is leeftijdspecifiek en het aantal refereert aan het totale aantal individuen geboren in hetzelfde jaar (geboortecoort). De prevalentie betreft het aantal gevallen van coeliakie op een gegeven moment per 100.000 mensen. Coeliakie is gedefinieerd als een glutengevoelige enteropathie gediagnosticeerd d.m.v. het verrichten van dunne darmbiopsie.

De gegevens over de algemene bevolking betreffen gegevens van klinisch gediagnosticeerde patiënten plus patiënten gediagnosticeerd na screening (bevolkingsonderzoek). De gegevens over patiënten met klinische verdenking op de ziekte betreffen alleen data van klinische gediagnosticeerde patiënten (geen bevolkingsonderzoek)

Bespreking literatuur

De literatuur met betrekking tot de paragrafen 1.1 tot en met 1.2.5 is ontleend aan het Evidence Report/Technology Assessment U.S., Department of Health and Human Services (Rostom 2004), waarin de incidentie van coeliakie werd bestudeerd aan de hand van studies verricht in USA, Engeland, Italië, Sicilië, Spanje, Nederland, Zweden, Denemarken en Finland besproken. Waar nodig worden de gegevens aangevuld met literatuur die op Nederland betrekking heeft. De literatuur met betrekking tot de paragrafen vanaf 1.2.6 heeft de werkgroep zelf verzameld.

1.1. Incidentie van coeliakie in de algemene bevolking

1.1.1. Incidentie bij kinderen

In het algemeen varieert de ruwe incidentie bij kinderen van 0-15 jaar oud tussen 2,15-51 gevallen per 100,000 patiëntenjaren. Het relatieve risico op coeliakie was het grootst in de leeftijdscategorie van 0-2 jaar, variërend tussen 32,26-42,40. De cumulatieve incidentie op 5-jarige leeftijd varieert tussen 0,089-9 gevallen per 1,000 levendgeborenen.

De meeste studies over de incidentie van coeliakie bij kinderen zijn verricht in de Scandinavische landen: er zijn belangrijke verschillen gevonden in de loop van de tijd en tussen de landen onderling. Deze studies zijn bijzonder betrouwbaar omdat ze gedaan zijn op basis van representatieve, prospectieve bevolkingsregistraties bij genetisch stabiele populaties. Zij kunnen inzicht geven in potentiële oorzakelijke omgevingsfactoren bij coeliakie. De hoogste incidentie werd gevonden in Zweden: bij kinderen van 0-2 jaar van het geboortecohort 1987-1997, met gemiddeld 198 nieuwe gevallen van coeliakie per 100,000 patiëntjaren (95% BI: 186-210) (Ivarsson 2000, Ivarsson 2003). Er was een cohorteffect zichtbaar in de cumulatieve incidentie op 2-jarige leeftijd bij de kinderen uit de geboortecohorten uit 1984 en 1994 met een graduele verhoging (tot 4,4 gevallen /1,000 levendgeborenen [95% BI: 3,8-5,0] bij het cohort uit 1993). Er was tevens sprake van een progressieve daling van de incidentie bij de geboortecohorten uit 1994 en 1996 (tot 1,7 gevallen [95% BI: 1,3-2,1] per 1,000 levendgeborenen bij de 1995 cohort). De meeste van deze gevallen van coeliakie waren symptomatisch, en dus niet gedetecteerd door betere bewustwording bij de (kinder) artsen en toepassing van screening. Opmerkelijk was dat de verandering in incidentie parallel liep met veranderingen in de samenstelling van baby flesvoeding, met de hoogste blootstelling aan tarwe en andere glutenbevattende granen gedurende 1982-1994. Tegengesteld hieraan is de incidentie van coeliakie bij kinderen in Denemarken stabiel en laag gebleven: gemiddeld 0,089/1,000 levendgeborenen voor de periode 1960-1988 (Weile 1993, Weile 1995). Vergelijking van de blootstelling aan gluten bij de kinderen in Zweden en Denemarken liet zien dat, voor de periode 1972-1989, de gluteninname door kinderen van acht maanden 40 maal hoger was in Zweden dan in Denemarken (Weile 1995). Een belangrijke recente meta-analyse (Akobeng et al 2006) heeft laten zien dat borstvoeding een rol kan spelen in de preventie van coeliakie. Echter, follow-up en prospectieve cohortstudies zijn noodzakelijk om duidelijkheid hierover te verkrijgen.

In Finland is de incidentie redelijk stabiel gebleven met een lichte daling bij baby's en jonge kinderen en een verhoging bij oudere kinderen (Maki 1988). In Amerika hebben Hoffenberg et al. (2003) de eerste prospectieve screeningsstudie naar coeliakie verricht. Een representatieve HLA-DRB1*03 positieve populatie van 987 pasgeborenen uit Denver, Colorado werd gevolgd tot de leeftijd van zeven jaar. De gemiddelde leeftijd van presentatie

van coeliakie was 4,6 jaar (range 2,6-6,5). Het relatieve risico voor coeliakie bij HLA-DR3-positieve kinderen was 5,6 (95% BI:1,5-21, $p=0,009$) (9,1 (95% BI:1,7-48, $p=0,003$) bij HLA-DR3 homozygoten). Het relatieve risico voor coeliakie bij meisjes was 3,34 (95% BI:1-10,9, $p=0,048$) in vergelijking met jongens. De cumulatieve incidentie van coeliakie bij de algemene populatie op de leeftijd van vijf jaar werd geschat als 9/1.000 levendgeborenen (95% BI: 4-20), of 1:104 (1:49 tot 1:221). Echter, coeliakie werd alleen in tien van de 19 gevallen door middel van dunnedarmbipten gediagnosticeerd en er was mogelijk een belangrijke mate van overdiagnostiek. Anderzijds laat deze informatieve studie zien dat een belangrijk aantal gevallen van coeliakie bij jonge kinderen niet wordt geïdentificeerd.

In Nederland is aangetoond dat ten minste 0,5% van de kinderen uit de algemene populatie coeliakie heeft, al dan niet herkend, en dat op elk kind met herkende ziekte er ten minste zeven kinderen zijn met niet-gediagnosticeerde coeliakie (Czismadia 1999).

1.1.2. Incidentie bij volwassenen

De ruwe incidentie van coeliakie bij volwassenen varieert tussen 1,27 in Denemarken (Bode 1996) en 3,08 in Engeland (Hawkes 2000), oplopend tot 17,2 gevallen per 100.000 patiëntenjaren in Finland (Collin 1997). In het algemeen is de incidentie van coeliakie duidelijk hoger geworden gedurende de laatste 20 jaar. Deze tendens wordt ook bij kinderen gezien (Collin 1997, Hawkes 2000). De meest waarschijnlijke oorzaak hiervoor is een grotere bewustwording bij artsen die minder ernstige gevallen en meer atypische presentaties van de ziekte zijn gaan herkennen en diagnosticeren. Ook het ter beschikking komen van een betrouwbare, weinig invasieve, serologische screeningstest voor coeliakie heeft een rol gespeeld bij de frequentere herkenning van de ziekte (Collin 1997, Hawkes 2000, Corazza 1993, Sanders 2002, Sategna-Guidetti 1994). Daarnaast is het routinematig nemen van dunnedarmbipten bij het verrichten van scopieën van de bovenste tractus digestivus van belang hierbij geweest.

De incidentie van coeliakie bij alle leeftijden varieert van 1,0 in Nederland (Jansen 1993) tot 2,13 in Italië (Corrao 1996). In Italië was het relatieve risico voor coeliakie bij volwassenen in vergelijking met kinderen 0,11 voor de categorie >60 jaar en 0,33 voor de categorie 16-39 jaar (Corrao 1996). Het relatieve risico voor vrouwen was 1,90 (95% BI: 1,48-2,45) (Corrao 1996).

De prevalentie van coeliakie was 21,8/100.000 in Olmstead County in 1991 (Talley 1994), 2,7/100.000 (95% BI: 11,0-14,5) in Nederland in 1992 (Jansen 1993) en 204/100.000 (95% BI: 181-231 per 100.000) in Finland in 1994 (Collin 1997). De laatstgenoemde prevalentie uit Finland werd waargenomen na het intensieve propageren van screening op coeliakie bij risico populaties.

1.1.3. Prevalentie bij de algemene bevolking. Geografische en etnische verschillen.

Het Evidence Report/Technology Assessment U.S., Department of Health and Human Services (Rostom 2004) identificeerde 30 hoog-kwalitatieve studies verricht in verschillende landen tussen 1992 and 2003 (onder andere Fasano 2003, Carlsson 2001, Maki 2003, Catassi 1996, Catassi 2000, Mazetti 1992, Czismadia 1999, Rutz 2002). De prevalentie van door biopsie gediagnosticeerde coeliakie was zeer variabel binnen de algemene populatie in Noord Amerika en West Europa: van 152 per 100.000 (0,152% of 1:658) tot 1,870 per

100,000 (1,87% of 1:53). Er was geen duidelijke relatie tussen de prevalentie, de leeftijd of de geografische locatie.

De grootste studie in Amerika (Suharjono 1971) vond een prevalentie van 0,95% bij volwassenen, van 0,31% bij kinderen en van 0,75% in het algemeen (0,0075 of 1:133). De prevalentie in zes Italiaanse studies was vergelijkbaar met de gerapporteerde studie uit Noord Amerika en varieerde van 0,2% tot 0,86%. (Volta 2001, Catassi 2000, Mazzetti 1992, Pittschieler 1996, Trevisiol 1999, Riestra 2000). Slechts vier studies rapporteerden een prevalentie hoger dan 1,5%; UK (Mannell 1986), Zweden (Carlsson 2001, Borch 2000) en Duitsland (Jaeger 2001) en alleen drie van de acht studies die bij kinderen verricht waren rapporteerden een prevalentie hoger dan 1,0% Finland (Maki 2003), Zweden (Carlsson 2001) en Nederland (Csizmadia 1999)). De meeste van de boven genoemde studies betroffen Caucasische populaties, maar de studie van Fasano et al (Fasano 2003) betrof 3% negroïde mensen, 1,5% Spaanstalige mensen en 1% mensen van Aziatische herkomst. De resultaten van bovengenoemde studies waren moeilijk met elkaar te vergelijken omdat er een grote variabiliteit was qua gebruikte screeningsstrategieën en de samenstelling van de onderzochte populaties. De hoogste en de laagste prevalenties werden gevonden in de studies verricht bij de kleinste populaties. De meeste betrouwbare studies gaven prevalenties tussen 0,5% - 1,3% aan.

De genetische en omgevingsfactoren gerelateerd aan coeliakie zijn wereldwijd aanwezig (Fasano en Catassi, 2001). Consumptie van gluten is wijd verbreid in Noord Afrika, Zuid - Amerika en in delen van Azië zoals in Punjab, Haryana, Delhi, Rajasthan en Uttar Pradesh (Yachha, 2006. Recente studies laten zien dat coeliakie wereldwijd aanwezig is (Catassi en Fasano, 2005). Coeliakie komt frequent voor in Zuid-Amerika bij bevolkingsgroepen van Europese afkomst. In Brazilië is coeliakie gerapporteerd bij 1: 681 bloeddonoren (Gandolfi et al., 2000). De frequentie van coeliakie in Afrika is niet goed bestudeerd maar de hoogste prevalentie van coeliakie bij kinderen (5,6%) komt voor bij de Berbers uit West Sahara (Catassi et al., 1999). Klinische coeliakie is ook frequent gerapporteerd in Algerije (Mediene et al., 1995) en Libië (al-Tawaty en Elbargarthy, 1998) en komt dan ook frequent voor bij Noord-Afrikaanse immigranten in Europa. Coeliakie komt ook frequent voor in het Midden-Oosten, zoals in Iran, Irak, de Arabische Emiraten en Kuweit (Rawashdeh, Khalilen Raweily, 1996).

1.1.4. Prevalentie van coeliakie bij patiënten met klinische verdenking op de ziekte

Er zijn studies verricht bij volwassenen met verdenking op coeliakie in verband met symptomen zoals anemie, persisterend ijzergebrek, chronische diarree, persisterende buikpijn, obstipatie, malabsorptie, chronische moeheid, gewichtsverlies, osteoporosis, arthralgie, artritis, dermatitis herpetiformis, diabetes mellitus type I en infertiliteit. Deze studies laten een hoge prevalentie van coeliakie zien: 12% (Carrogio 2002), 43% (Bardella 1991), 50% (Bardella 2001) en 54% (Fasano 2003). Gradering van de risicofactoren is op basis van de huidige kennis nog niet goed mogelijk.

In de studies verricht bij kinderen uit tertiaire pediatrie ziekenhuizen met vergelijkbare symptomen werden tevens hoge prevalenties gevonden, variërend tussen 4,6% en 17% (Bode 1993, Chan 2001, Chartrand 1997, Day 2000, Thomas 1992).

In een Engelse case-finding studie verricht bij 70,000 patiënten van huisartsenpraktijken werd een prevalentie van 3,0% geconstateerd.

De prevalentie van klinisch gediagnosticeerde coeliakie bij volwassenen in Nederland is een van de laagste in Europa (0,016% [95% BI: 0,008-0,031]) (Jansen 1999), maar de prevalentie van door screening opgespoorde coeliakie is vergelijkbaar met de rest van Europa (0,35% [95% BI: 0,15-0,81]) (Schweizer et al. 2004).

In Nederland wordt coeliakie steeds beter door de kinderartsen herkend: het aantal diagnoses bij kinderen is toegenomen van 0,18/1.000 levendgeborenen in 1975-1990, tot 0,81/1.000 levendgeborenen in 1993-2000 (Steens et al 2005) (Fig. 1). Een grotere bewustwording van de Nederlandse kinderartsen en een toenemend gebruik van de serologische tests voor de identificatie van coeliakie (screeningstest) spelen hierbij waarschijnlijk een rol.

1.2.1. Frequentie van coeliakie bij een gezinslid van een patiënt met coeliakie

De prevalentie van coeliakie bij eerstegraads familieleden varieert tussen 3% (Vitoria 1994) en 17% (Book 2003), en tussen 3% (Fasano 2003) en 19% (Book 2003) bij tweedegraads familieleden. De enige verrichte studie over prevalentie van de ziekte onder volle neven, vond een frequentie van 17% (Book 2003). De prevalentie is ook verhoogd (17 %) bij families met meerdere gevallen van bekende coeliakie, zoals gerapporteerd door Book et al. in 2003 en door Mustalahti et al. in 2002 (9%). Factoren die een rol kunnen spelen in het verschil in prevalenties gevonden door de verschillende studies zijn: de selectie van de families (verband met de index casus), de criteria gebruikt voor de diagnose van coeliakie, inclusief de beoordeling van de histologische afwijkingen van de dunne darm, de leeftijd van de populatie, de serologische tests gebruikt voor het opsporen van de ziekte en de opzet van de studie. Het gebruiken van de EMA- of de tTGA-test als screeningsmethode kan lichtere vormen van enteropathie missen. Dat kan verklaren waarom de hoogste prevalenties zijn gevonden in de studies waarin alle participerende familieleden werden gebiotest.

1.2.2. Auto-immuunziekten

Het Evidence Report/Technology Assessment U.S., Department of Health and Human Services (Rostom 2004) identificeerde hoog-kwalitatieve studies over de prevalentie van coeliakie bij type 1 diabetes mellitus. (Jaeger 2001, Acerini 1998, Aktay 2001, Arato 2002, Bao 1999, Barera 1991, Barera 2002, Calero 1996, Cronin 1997, De Block 2001, De Vitis 1996, Fraser-Reynolds 1998, Gillett 2001, Hansen 2001, Kordonouri 2000, Lampasona 1999, Li Voon Chong 2002, Lorini 1996, Not 2001, Page 1994, Roldan 1998, Rossi 1993, Saukkonen 1996, Schober 2000, Sigurs 1993, Spiekerkoetter 2002, Valerio 2002, Vitoria 1998, Agardh 2001). De laagste prevalentie van door biopsie gediagnosticeerde coeliakie opgespoord door bepaling van IgA-EMA in serum was 1% en de hoogste 11%. De prevalentie bij volwassen diabetici varieerde tussen 2,6%- 6,4%. De laagste en hoogste prevalentie bij kinderen met diabetes type 1 werd gevonden in Oostenrijk (1,5%) (Arato 2002) en in Hongarije (8,3%) (Schober 2000). De rest van de pediatrische studies lieten consistente prevalentiecijfers zien tussen 3,3% en 6,5% (Aktay 2001, Barera 2002, Fraser-Reynolds 1998, Vitoria 1998). Een studie die volwassenen en kinderen met diabetes type 1 screende voor coeliakie met behulp van de bepaling van IgA-tTG in serum, vond prevalenties van 5,7% (Not 2001).

Szodoray et al (2004) vond in een groep van 111 patiënten met de *ziekte van Sjögren* 5 personen (4,5%) met coeliakie die niet als zodanig waren herkend. De auteurs suggereren

screening op coeliakie bij patiënten met Sjögren. Een tweede studie van 50 Sjögren patiënten resulteerde in 6 patiënten met tTGA (waarvan er 5, dus 10%, gediagnosticeerd werden als coeliakie) (Luft 2003). Anderzijds is het voorkomen van de ziekte van Sjögren bij coeliakiepatiënten minder goed gedocumenteerd in de literatuur; volgens Pittman et al (1965) zou Sjögren bij circa 15% van de patiënten met coeliakie voorkomen.

De meeste onderzoekers rapporteren over de prevalentie van coeliakie bij patiënten die bekend zijn met schildklierlijden. De prevalentie van coeliakie bij auto-immuun hypothyreoïdie varieert van 3,2% tot 4,3%, en is significant hoger dan in controle groepen (Volta et al, 2001; Valentino et al, 2002). Onderzoeken waarin bij bekende coeliakiepatiënten gekeken wordt naar de aanwezigheid van schildklierlijden zijn zeldzaam. In een gecontroleerd onderzoek werd bij 13,9% van de patiënten met coeliakie een auto-immuunschildklierziekte geconstateerd, terwijl er bij 10% van deze patiënten sprake was van een subklinische hypothyreoïdie (Hakanen et al 2001). In een ander onderzoek was de prevalentie 20% in vergelijking met een prevalentie van 10% in de controle groep van individuen zonder coeliakie (Sategna-Guidetti et al 1998). Coeliakiepatiënten hebben een drie tot viervoudig verhoogde kans op het krijgen van een schildklierlijden (Velluzzi et al 1998). Auto-immuun schildklierlijden komt 4-15 maal vaker voor bij coeliakiepatiënten dan bij de algemene populatie. Ook bij kinderen met coeliakie wordt een verhoogde prevalentie van auto immuun schildklieraandoeningen gevonden in verschillende studies. De grootste is een multicenter studie uit Italië, waarbij bij kinderen met coeliakie een prevalentie van auto-immuunschildklier aandoeningen gevonden werd in 26% bij een prevalentie van 10 % in een controle groep (Ansaldi 2003)

1.2.3. Prevalentie van coeliakie bij ijzergebreksanemie

Studies die verricht werden bij patiënten met ijzergebreksanemie en gastro-intestinale klachten, vonden prevalenties van coeliakie variërend tussen 10 en 15% (Ackerman 1996, Kepczyk 1995, Oxentenko 2002). Een studie verricht bij pre-menopausale vrouwen vond een prevalentie van 8,5%. Bij asymptomatische patiënten met ijzergebreksanemie werden prevalenties van coeliakie gevonden variërend tussen 2,9% en 6% (Annibale 2001, McIntyre 1993, Van Mook 2001).

1.2.4. Prevalentie van coeliakie bij osteoporose

Coeliakie wordt gevonden bij 0,9-3% van de patiënten met osteoporose, gedefinieerd als skelet massa densiteit lager dan 2,5 standaard deviaties van de maximale skeletmassa van op sekse gematchte controles (Gonzalez 2002, Mather 2001, Ots 1999).

1.2.5. Prevalentie van coeliakie bij het syndroom van Down

Er is sterk bewijs voor de associatie van coeliakie en het syndroom van Down (Hill et al. 2005), met prevalenties tussen 5% en 12% (Gale 1997, Carlsson 1998, Csizmadia 2000, Bonamico 2001, Book 2001, Fassano 2003, Zachor 2003). Patiënten met het syndroom van Down hebben meestal gastro-intestinale symptomen zoals chronische diarree of groeivertraging, maar een derde van hen is asymptomatisch (Bonamico 2001). Het jongste gerapporteerde kind met het syndroom van Down en coeliakie was 3,2 jaar bij de diagnose. Oudere cohorten met hogere prevalentie van coeliakie suggereren dat de aandoening vaker optreedt in de loop van de tijd.

1.2.6. Syndroom van Turner en Williams

Een verhoogde prevalentie van coeliakie wordt gevonden in kinderen met Turner syndroom (Bonamico 2002, Gillett 2000, Ivarsson 1998, Rujner 2001) en Williams syndroom (Bonamico 2001, Book 2001, Zachor 2000, Bonamico 2002, Gillett 2000, Ivarsson 1998, Rujner 2001, Giannotti 2001). De gevonden prevalentie in syndroom van Turner varieert van 4,1 – 8,1 %, in Williams syndroom werd een prevalentie van 8,2 % gevonden.

1.2.7. Hypertransaminasemie

Levertestafwijkingen worden gerapporteerd bij coeliakie. Het pathogenetisch verband is onduidelijk. Hypertransaminasemie kwam voor bij 37 van de 114 kinderen met een nieuw gediagnosticeerde coeliakie. Bij vijf patiënten was dit de enige manifestatie van een coeliakie. De patiënten met een verhoogd transaminasegehalte waren jonger dan de groep die dat niet had, gemiddeld drie jaar versus vijf jaar. De auteurs concluderen dat coeliakie opgespoord moet worden bij kinderen met transaminasen verhoging e.c.i. (Farre 2002). Bij volwassenen is de prevalentie van coeliakie bij verhoogde transaminasen waarbij alle oorzaken met betrekking tot leverziekten zijn uitgesloten slechts 1,4% (Ugica 2001). Een nog niet bekend pathogenetisch verband is waarschijnlijk omdat na behandeling met een glutenvrij dieet de transaminasenstijging in ruim 95% van de gevallen normaliseert (Bardella 1995). Men moet bij een onverklaarde hypertransaminasemie een asymptomatische coeliakie overwegen in de differentiaal diagnose (Ramos Pla 1999).

1.2.8. Microscopische colitis

Coeliakie kan gepaard gaan met microscopische colitis. Zes en dertig patiënten bekend met een microscopische colitis werden getest op aanwezigheid van coeliakie, acht bleken een asymptomatische coeliakie te hebben. Ze reageerden goed op een glutenvrij dieet: verschijnsel van diarree verminderde, alhoewel de microscopische colitis niet verdween (Freeman 2004).

Conclusies

Niveau 1	<i>In de algemene bevolking</i>	
	Incidentie van coeliakie:	
	- Bij kinderen (0-15 jaar): 2,15-51 gevallen per 100,000 patiëntenjaren.	
	- Bij volwassenen: 1,27 (Denemarken) - 17,2 gevallen per 100,000 patiëntenjaren (Finland).	
	Prevalentie van coeliakie:	
	- Kinderen en volwassenen:	0,5% - 1,3%
	- In Nederland bij kinderen 2-4 jaar:	0,5%
	- In Nederland bij volwassenen:	0,35%.
	A1	<i>Rostom 2004,</i>
	B	<i>Csizmadia 1999; Schweizer et al. 2004</i>

Niveau 1	<i>Bij patiënten met verdenking op de ziekte</i> Prevalentie van coeliakie: - Volwassenen: In het algemeen: 12%- 54% - Kinderen: In het algemeen: 4,6%- 17% Incidentie van coeliakie: - Kinderen in Nederland 1993-2000: 0,81/1.000 levendgeborenen A1 Rostom 2004, A2 Steens e.a. 2005
Niveau 3	<i>Bij familieleden van een patiënt met coeliakie</i> Prevalentie van coeliakie: Eerstegraads: 3%-17% Tweedegraads: 3%-19% B Rostom 2004
Niveau 1	<i>Bij diabetes mellitus type 1</i> Prevalentie van coeliakie: Volwassene: 2,6%- 6,4%. Kinderen: 3,3% - 6,5%. A1 Rostom 2004
Niveau 1	<i>Bij ijzergebreksanemie</i> Prevalentie van coeliakie: Met gastro-intestinale klachten: 10-15%. Zonder gastro-intestinale klachten: 2,9% - 6%. A1 Rostom 2004
Niveau 1	<i>Bij osteoporose</i> Prevalentie van coeliakie: 0,9-3% A1 Rostom 2004
Niveau 3	<i>Bij kinderen met het syndroom van Down</i> Prevalentie van coeliakie: In het algemeen: 5% - 12% In Nederland: 8% B Rostom 2004 C Csizmadia 2000

Niveau 3	<i>Bij kinderen met het syndroom van Turner en Williams syndroom</i> Een verhoogde prevalentie van coeliakie wordt gevonden bij patiënten met het syndroom van Turner en Williams syndroom. C <i>Ivarsson 1998, Zachor 2000, Gillett 2000, Bonamico 2001, Book 2001, Rujner 2001, Giannotti 2001, Bonamico 2002</i>
Niveau 3	<i>Bij ziekte van Sjögren</i> Bij patiënten met de ziekte van Sjögren lijkt sprake van een prevalentie van coeliakie van circa 4,5-10%. C <i>Szodoray (2004), Luft (2003)</i>
Niveau 2	<i>Bij auto-immune thyroïditis</i> Bij patiënten met auto-immuun schildklierlijden is een prevalentie van coeliakie van circa 3 tot 4% aannemelijk. B <i>Volta 2001, Sategna-Guidetti 1998</i>
Niveau 3	<i>Bij hypertransaminasemie</i> Bij patiënten met hypertransaminasemie lijkt coeliakie vaker voor te komen. C <i>Bardella 1995, Ramos Pla 1999, Farre 2002, Ugica 2001,</i>
Niveau 3	<i>Bij microscopische colitis</i> Bij patiënten met microscopische colitis lijkt coeliakie vaker voor te komen. C <i>Freeman, 2004</i>

Overige overwegingen

Coeliakie is een frequent voorkomend maar vaak niet herkend fenomeen. De ziekte komt frequenter voor bij vrouwen dan bij mannen, met een relatie van 2-3:1. Coeliakie wordt gemakkelijk herkend bij patiënten met een duidelijk malabsorptie syndroom, maar de meeste mensen met coeliakie hebben geen malabsorptie en de presentatie van de ziekte is zeer variabel. De ijsberg is een model dat frequent wordt gebruikt om het klinische spectrum van coeliakie uit te leggen. Het topje van de ijsberg wordt gevormd door de patiënten met klinisch gediagnosticeerde coeliakie, waaronder die met duidelijke symptomen zoals chronische diarree en tekenen van malabsorptie. In Nederland wordt nog steeds vooral de ‘klassieke’ coeliakie bij kinderen gediagnosticeerd, maar de prospectieve landelijke gegevens van het Nederlandse Signaleringscentrum Kindergeneeskunde 1993-2000 laten een veranderingspatroon zien (Steens et al 2005). In Nederland wordt coeliakie steeds beter door de kinderartsen herkend: het aantal diagnoses bij kinderen is toegenomen van 0,18/1.000 levendgeborenen in 1975-1990, tot 0,81/1.000 levendgeborenen in 1993-2000 (Steens et al 2005).

Een grotere bewustwording van de Nederlandse kinderartsen en een toename van het gebruik van de serologische tests voor de identificatie van coeliakie (screeningstest) spelen hierbij waarschijnlijk een rol.

Onder de waterspiegel bevinden zich de mensen met niet-herkende of niet-gediagnosticeerde coeliakie met de typische glutengevoelige histologische afwijkingen van de dunne darm, die alleen worden geïdentificeerd na het opsporen van de ziekte. Opsporing van niet-herkende coeliakie bij de algemene populatie in meerdere landen laat zien dat 0,5-1% van de mensen coeliakie heeft.

Niet-herkende coeliakie kan asymptomatisch zijn, maar vaak hebben de mensen klachten als chronische buikpijn of moeheid, waarvoor de huisarts of specialist vaak al is geconsulteerd zonder dat een medische verklaring werd gevonden. Soms wordt coeliakie niet herkend indien het gepaard gaat met andere ziekten, waarbij sprake is van een verhoogde frequentie van coeliakie. Van bijzonder belang is de associatie van coeliakie met diabetes mellitus type 1 en met het syndroom van Down. Boven en onder de waterspiegel kan coeliakie asymptomatisch zijn: dit geldt voor de helft van de door screening opgespoorde kleuters (Csizmadia et al 1999). Een normale groei sluit coeliakie niet uit: alle kinderen met niet-herkende coeliakie uit Zuid-Holland hadden een normale groeicurve voor lengte en gewicht.

De bodem van de ijsberg wordt gevormd door de kinderen met de erfelijke predispositie voor de ziekte (potentiële of latente coeliakie) die in de loop van de tijd wel of geen afwijkingen van de dunne darm zullen ontwikkelen. Omdat het natuurlijke beloop van coeliakie niet volledig bekend is, is het vooralsnog onduidelijk of er actief gezocht moet worden naar coeliakie bij de algemene populatie

Diverse onderzoeken waarin over het voorkomen van coeliakie wordt gerapporteerd zijn gedaan in specifieke centra met een speciale interesse. De werkelijke samenhang met coeliakie is mogelijk (aanzienlijk) lager. Niettemin meent de werkgroep dat bij klinische verdenking laagdrempelig testen zinvol is. Intervallen van laagdrempelig testen zijn uit de literatuur niet bekend.

Aanbevelingen

Bij patiënten met diabetes type I, osteoporose, schildklierlijden, microscopische colitis, auto-immuunziekten in algemene zin, hypertransaminasemie of ijzergebreksanemie dient de clinicus bedacht te zijn op een mogelijke samenhang met coeliakie.

Bij klinische verdenking dient serologisch, zo nodig histologisch onderzoek verricht te worden. De werkgroep adviseert eenmaal in de vijf jaar bij volwassenen en eenmaal in de één à twee jaar bij kinderen.

Zie ook de aanbevelingen in het hoofdstuk over screening

Literatuur

- Acerini CL, Ahmed ML, Ross KM, Sullivan PB, Bird G, Dunger DB. Coeliac disease in children and adolescents with IDDM: clinical characteristics and response to gluten-free diet. *Diabet Med* 1998;15(1):38-44.

- Ackerman Z, Eliakim R, Stalnikowicz R, Rachmilewitz D. Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 1996;91(10):2099-102,
- Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child* 2006;91(1):39-43.
- Aktay AN, Lee PC, Kumar V, Parton E, Wyatt DT, Werlin SL. The prevalence and clinical characteristics of celiac disease in juvenile diabetes in Wisconsin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33(4):462-5.
- al-Tawaty AI, Elbargarthy SM. Coeliac disease in north-eastern Libya. *Ann Trop Paediatr* 1998; 18: 27-30.
- Annibale B, Capurso G, Chistolini A, D'Ambra G, DiGiulio E, Monarca B, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med* 2001;111(6):439-45.
- Ansaldi N, Palmas T, Corrias A, Barbato M, D'Altiglia MR, Campanozzi A, et al. Autoimmune thyroid disease and celiac disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003 Jul;37(1):63-6.
- Arato A, Korner A, Veres G, Dezsofi A, Ujpal I, Madacsy L. Frequency of coeliac disease in Hungarian children with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 2002;162(1):1-5.
- Bao F, Yu L, Babu S, Wang T, Hoffenberg EJ, Rewers M, et al. One third of HLA DQ2 homozygous patients with type 1 diabetes express celiac disease-associated transglutaminase autoantibodies. *J Autoimmun* 1999;13(1):143-8,
- Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hyper transaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology*. 1995 Sep;22(3):833-6.
- Bardella MT, Molteni N, Cesana B, Baldassarri AR, Binanchi PA. IgA antigliadin antibodies, cellobiose/mannitol sugar test, and carotenemia in the diagnosis of and screening for celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1991;86(3):309-11.
- Bardella MT, Trovato C, Cesana BM, Pagliari C, Gebbia C, Peracchi M. Serological markers for coeliac disease: is it time to change? *Dig Liver Dis* 2001;33(5):426-31.
- Barera G, Bianchi C, Calisti L, Cerutti F, Dammacco F, Frezza E, et al. Screening of diabetic children for coeliac disease with antigliadin antibodies and HLA typing. *Arch Dis Child* 1991;66(4):491-4.
- Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigaluppi E, Calori G, Meschi F, et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics* 2002;109(5):833-8,
- Bode S, Gudmand-Hoyer E. Incidence and prevalence of adult coeliac disease within a defined geographic area in Denmark. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(7):694-9.
- Bonamico M, Mariana P, Danesi HM, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian down syndrome patients: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:139-43
- Bode S, Weile B, Krasilnikoff PA, Gudmand-Hoyer E. The diagnostic value of the gliadin antibody test in celiac disease in children: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17(3):260-4.
- Bonamico M, Mariani P, Danesi HM, Crisogianni M, Failla P, Gemme G et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian down syndrome patients: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33(2):139-143.
- Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(12):5495-5498,
- Book L, Hart A, Feolo M, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Down's syndrome in a US study. *Am J Med Genet* 2001;98:70-4.

- Book L, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in U.S. families. *Am J Gastroenterol* 2003;98:377-81.
- Borch K, Grodzinsky E, Petersson F, Jonsson K-A, Mardh S, Valdimarsson T. Prevalence of coeliac disease and relations to *Helicobacter pylori* infection and duodenitis in a Swedish adult population sample: A histomorphological and serological survey. *Inflammopharmacology* 2000;8(4):341-50.
- Calero P, Ribes-Koninckx C, Albiach V, Carles C, Ferrer J. IgA antigliadin antibodies as a screening method for nonovert celiac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23(1):29-33.
- Carlsson A, Axelsson I, Borulf S, et al. Prevalence of IgA-antigliadin antibodies and IgA-antiendomysium antibodies related to celiac disease in children with Down syndrome. *Pediatrics* 1998;101:272-5.
- Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK, Bredberg AC, Ivarsson SA. Serological screening for celiac disease in healthy 2,5-year-old children in Sweden. *Pediatrics* 2001;107(1):42-5.
- Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK, Bredberg AC, Ivarsson SA. Serological screening for celiac disease in healthy 2,5-year-old children in Sweden. *Pediatrics* 2001;107(1):42-5.
- Carroccio A, Vitale G, Di Prima L, Chifari N, Napoli S, La Russa C, et al. Comparison of anti-transglutaminase ELISAs and an anti-endomysial antibody assay in the diagnosis of celiac disease: a prospective study. *Clin Chem* 2002;48(9):1546-50.
- Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, Coppa G, V, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr* 1996;412(Suppl):29-35.
- Catassi C, Ratsch IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, et al. Why is celiac disease endemic in the people of Sahara? *Lancet* 1999; 354: 647-8,
- Catassi C, Fanciulli G, D'Appello AR, El Asmar R, Rondina C, Fabiani E, et al. Antiendomysium versus antigliadin antibodies in screening the general population for coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2000;35(7):732-6.
- Catassi C, Fasano A, Corazza GR (eds) *The global village of celiac disease*. Pisa (Italy): AIC Press 2005 pp 1-151.
- Chan AW, Butzner JD, McKenna R, Fritzler MJ. Tissue transglutaminase enzyme-linked immunosorbent assay as a screening test for celiac disease in pediatric patients. *Pediatrics* 2001;107(1):E8,
- Chartrand LJ, Agulnik J, Vanounou T, Russo PA, Baehler P, Seidman EG. Effectiveness of antigliadin antibodies as a screening test for celiac disease in children. *CMAJ* 1997;157(5):527-33.
- Collin P, Reunala T, Rasmussen M, Kyronpalo S, Pehkonen E, Laippala P, et al. High incidence and prevalence of adult coeliac disease. Augmented diagnostic approach. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(11):1129-33.
- Corazza GR, Frisoni M, Treggiari EA, Valentini RA, Filipponi C, Volta U, et al. Subclinical celiac sprue. Increasing occurrence and clues to its diagnosis. *J Clin Gastroenterol* 1993;16(1):16-21.
- Corrao G, Usai P, Galatola G, Ansaldi N, Meini A, Pelli MA, et al. Estimating the incidence of coeliac disease with capture-recapture methods within four geographic areas in Italy. *J Epidemiol Community Health* 1996;50(3):299-305.
- Cronin CC, Feighery A, Ferriss JB, Liddy C, Shanahan F, Feighery C. High prevalence of celiac disease among patients with insulin-dependent (type I) diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1997;92(12):2210-2, Csizmadia CG, Mearin ML, von Blomberg BM, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. *Lancet* 1999;353(9155):813-4

- Csizmadia CG, Mearin ML, Oren A, Kromhout A, Crusius JB, von Blomberg BM, Pena AS, Wiggers MN, Vandenbroucke JP. Accuracy and cost-effectiveness of a new strategy to screen for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr*. 2000;137(6):756-61.
- Day AS, Cook HB, Whitehead M, Abbott GD. Anti-endomysial and anti-gliadin antibodies in screening for coeliac disease in children at greater risk of developing coeliac disease. *N Z Med J* 2000;113(1119):412-3.
- De Block CE, De L, I, Vertommen JJ, Rooman RP, Du CM, V, Van Campenhout CM, et al. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2001;126(2):236-41.
- De Vitis, I, Ghirlanda G, Gasbarrini G. Prevalence of coeliac disease in type I diabetes: a multicentre study. *Acta Paediatr* 1996;412(Suppl):56-7.
- Farre C, Esteve M, Curcoy A, Cabre E, Arranz E, Amat LL, Garcia-Tornel S. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol*. 2002 Dec; 97(12):3176-81.
- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not at-risk groups in the United States. *Arch Intern Med* 2003;163:286-92,
- Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-51.
- Fraser-Reynolds KA, Butzner JD, Stephure DK, Trussell RA, Scott RB. Use of immunoglobulin A-antiendomysial antibody to screen for celiac disease in North American children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(11):1985-9.
- Freeman HJ. Collagenous colitis as the presenting feature of biopsy-defined celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2004 Sep;38(8):664-8,
- Gale L, Wimalaratna H, Brotodiharjo A, Duggan JM. Down's syndrome is strongly associated with coeliac disease. *Gut* 1997;40:492-6.
- Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 689-92,
- Giannotti A, Tiberio G, Castro M, Virgili F, Colistro F, Ferretti F et al. Coeliac disease in Williams syndrome. *J Med Genet* 2001; 38(11):767-768,
- Gillett PM, Gillett HR, Israel DM, Metzger DL, Stewart L, Chanoine JP et al. Increased prevalence of celiac disease in girls with Turner syndrome detected using antibodies to endomysium and tissue transglutaminase. *Can J Gastroenterol* 2000; 14(11):915-918,
- Gillett PM, Gillett HR, Israel DM, Metzger DL, Stewart L, Chanoine JP, et al. High prevalence of celiac disease in patients with type 1 diabetes detected by antibodies to endomysium and tissue transglutaminase. *Can J Gastroenterol* 2001;15(5):297-301.
- Gonzalez D, Sugai E, Gomez JC, Oliveri MB, Gomez AC, Vega E, et al. Is it necessary to screen for celiac disease in postmenopausal osteoporotic women? *Calcif Tissue Int* 2002;71(2):141-4.
- Hakanen M, Luotola K, Salmi J, Laippala P, Kaukinen K, Collin P. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2001 Dec;46(12):2631-5.
- Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen LK, Hoier-Madsen M, Hegedu LS, Jacobsen BB, et al. High prevalence of coeliac disease in Danish children with type I diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2001;90(11):1238-43.
- Hawkes ND, Swift GL, Smith PM, Jenkins HR. Incidence and presentation of coeliac disease in South Glamorgan. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12(3):345-9.
- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, Seidman EG. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005 ;40(1):1-19.

- Hoffenberg EJ, MacKenzie T, Barriga KJ, Eisenbarth GS, Bao F, Haas JE, et al. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease. *J Pediatr* 2003;143(3):308-14.
- in The Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2004;39(4):359-64.
- Ivarsson A, Persson LA, Nystrom L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr* 2000;89(2):165-71.
- Ivarsson A, Persson LA, Nystrom L, Hernell O. The Swedish coeliac disease epidemic with a prevailing twofold higher risk in girls compared to boys may reflect gender specific risk factors. *Eur J Epidemiol* 2003;18(7):677-84.
- Ivarsson SA, Carlsson A, Bredberg A, Alm J, Aronsson S, Gustafsson J et al. Prevalence of coeliac disease in Turner syndrome. *Acta Paediatr* 1999; 88(9):933-936.
- *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:304-9.
- Jaeger C, Hatzigelaki E, Petzoldt R, Bretzel RG. Comparative analysis of organ-specific autoantibodies and celiac disease--associated antibodies in type 1 diabetic patients, their first-degree relatives, and healthy control subjects. *Diabetes Care* 2001;24(1):27-32,
- Jansen Th TLA, Mulder CJJ, Karssen PHZ, Wagenaar CGJ. Epidemiological survey of the Dutch Coeliac Disease Society: An update 1992, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993;5(2):73-8,
- Kepczyk T, Kadakia SC. Prospective evaluation of gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *Dig Dis Sci* 1995;40(6):1283-9.
- Kordonouri O, Dieterich W, Schuppan D, Weibert G, Muller C, Sarioglu N, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase are sensitive serological parameters for detecting silent coeliac disease in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;17(6):441-4.
- Lampasona V, Bonfanti R, Bazzigaluppi E, Venerando A, Chiumello G, Bosi E, et al. Antibodies to tissue transglutaminase C in type I diabetes. *Diabetologia* 1999;42(10):1195-8,
- Li Voon Chong JSW, Leong KS, Wallymahmed M, Sturgess R, MacFarlane IA. Is coeliac disease more prevalent in young adults with coexisting Type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease compared with those with Type 1 diabetes mellitus alone? *Diabet Med* 2002;19(4):334-7.
- Lorini R, Scotta MS, Cortona L, Avanzini MA, Vitali L, De Giacomo C, et al. Celiac disease and type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood: follow-up study. *J Diabetes Complications* 1996;10(3):154-9.
- Luft LM, Barr SG, Martin LO, Chan EK, Fritzler MJ. Autoantibodies to tissue transglutaminase in Sjogren's syndrome and related rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 2003 Dec;30(12):2613-9.
- Maki M, Kallonen K, Lahdeaho ML, Visakorpi JK. Changing pattern of childhood coeliac disease in Finland. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1988;77(3):408-12,
- Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *New Engl J Med* 2003;348(25):2517-24.
- Mannell A, van Heerden JA, Weiland LH, Ilstrup DM. Factors influencing survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Annals of Surgery* 1986;203(4):403-7.
- Mather KJ, Meddings JB, Beck PL, Scott RB, Hanley DA. Prevalence of IgA-antiendomysial antibody in asymptomatic low bone mineral density. *Am J Gastroenterol* 2001;96(1):120-5.
- Mazzetti dP, Giorgetti GM, Gregori M, De Simone M, Leonardi C, Barletta PA, et al. Subclinical coeliac disease. *Ital J Gastroenterol* 1992;24(6):352-4.
- McIntyre AS, Long RG. Prospective survey of investigations in outpatients referred with iron deficiency anaemia. *Gut* 1993;34(8):1102-7.
- Mearin ML, Ivarsson A, Dickey W. Coeliac disease: is it time for mass screening? *Best Pract Research Clin Gastroenterol* 2005;19 :441-5.
- Mearin ML, Kneepkens CMF, Houwen RHJ. Diagnostiek van coeliakie bij kinderen; richtlijnen van kindergastro-enterologen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:451-5.
- Mearin ML. Kinderen met coeliakie. *Tijdschr Kindergeneesk* 2004;1:1-6.

- Mediene S, Hakem S, Bard JM, Medjaoui I, Benhamamouch S, Lebe Fruchart JC, et al. Serum lipoprotein profile in Algerians patients with celiac disease. Clin Chim Acta 1995; 31: 189-96.
- Mustalahti K, Sulkanen S, Holopainen P, Laurila K, Collin P, Partanen J, et al. Coeliac disease among healthy members of multiple case coeliac disease families. Scand J Gastroenterol 2002;37:161-5.
- Not T, Tommasini A, Tonini G, Buratti E, Pocerco M, Tortul C, et al. Undiagnosed coeliac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with Type I diabetes mellitus. Diabetologia 2001;44(2):151-5.
- Ots M, Uiho O, Metskula K, Uiho R, Salupere V. IgA-antigliadin antibodies in patients with IgA nephropathy: the secondary phenomenon? American Journal of Nephrology 1999;19(4):453-8,
- Oxentenko AS, Grisolan SW, Murray JA, Burgart LJ, Dierkhising RA, Alexander JA. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. Am J Gastroenterol 2002;97(4):933-8,
- Page SR, Lloyd CA, Hill PG, Peacock I, Holmes GK. The prevalence of coeliac disease in adult diabetes mellitus. Q J Med 1994;87(10):631-7.
- Pittman FE, Holub DA. Sjogren's syndrome and adult celiac disease. Gastroenterology. 1965 Jun;48:869-76.
- Pittschieler K, Ladinser B. Coeliac disease: screened by a new strategy. Acta Paediatr 1996;412(Suppl):42-5.
- Ramos Pla M, Julve Pardo R, Primo Vera J, Fernandez Chinchilla J, Gomez Belda AB, Garcia Ferrer L. Hypertransaminasemia: indication for the diagnosis of celiac disease Gastroenterol Hepatol. 1999 Dec;22(10):501-4.
- Rawashdeh MO, Khalil B, Raweily E. Celiac disease in Arabs. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996; 23: 415-8,
- Riestra S, Fernandez E, Rodrigo L, Garcia S, Ocio G. Prevalence of Coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. Scand J Gastroenterol 2000; 35(4):398-402,
- Roldan MB, Barrio R, Roy G, Parra C, Alonso M, Yturriaga R, et al. Diagnostic value of serological markers for celiac disease in diabetic children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 1998;11(6):751-6.
- Rossi TM, Albini CH, Kumar V. Incidence of celiac disease identified by the presence of serum endomysial antibodies in children with chronic diarrhea, short stature, or insulin-dependent diabetes mellitus. J Pediatr 1993;123(2):262-4.
- Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty Ch, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, McNeil J, Moher D, Mack D, Patel D. Evidence Report/Technology Assessment No. 104. (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center, under Contract No. 290-02-0021.) AHRQ Publication No. 04-E029-2, Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. July 2004.
- Rujner J, Wisniewski A, Gregorek H, Wozniwicz B, Mlynarski W, Witas HW. Coeliac disease and HLA-DQ 2 (DQA1* 0501 and DQB1* 0201) in patients with Turner syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 32(1):114-115.
- Sanders DS, Hurlstone DP, Stokes RO, Rashid F, Milford-Ward A, Hadjivassiliou M, et al. Changing face of adult coeliac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire. Postgraduate Medical Journal 2002;78(915):31-3.
- Sategna-Guidetti C, Bruno M, Mazza E, Carlino A, Predebon S, Tagliabue M, Brossa C. Autoimmune thyroid diseases and coeliac disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1998 Nov;10(11):927-31.
- Sategna-Guidetti C, Grosso S. Changing pattern in adult coeliac disease: A 24-year survey. Eur J Gastroenterol Hepatol 1994;6(1):15-9.

- Saukkonen T, Savilahti E, Reijonen H, Ilonen J, Tuomilehto-Wolf E, Akerblom HK. Coeliac disease: frequent occurrence after clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabet Med* 1996;13(5):464-70.
- Schober E, Bittmann B, Granditsch G, Huber WD, Huppe A, Jager A, et al. Screening by anti-endomysium antibody for celiac disease in diabetic children and adolescents in Austria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(4):391-6.
- Schweizer JJ, von Blomberg BM, Bueno-de Mesquita HB, Mearin ML. Coeliac disease
- Sigurs N, Johansson C, Elfstrand PO, Viander M, Lanner A. Prevalence of coeliac disease in diabetic children and adolescents in Sweden. *Acta Paediatr* 1993;82(9):748-51.
- Spiekerkoetter U, Seissler J, Wendel U. General screening for celiac disease is advisable in children with type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2002;34(4):192-5.
- 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(2):239-43.
- Suharjono. Intestinal biopsy and coeliac disease. *Paediatrica Indonesiana* 1971;11(3):116-34.
- Szodoray P, Barta Z, Lakos G, Szakall S, Zeher M. Coeliac disease in Sjogren's syndrome--a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int.* 2004 Sep;24(5):278-82.
- Talley NJ, Valdovinos M, Petterson TM, Carpenter HA, Melton LJ. Epidemiology of celiac sprue: a community-based study. *Am J Gastroenterol* 1994;89(6):843-6.
- Thomas AG, Phillips AD, Walker-Smith JA. The value of proximal small intestinal biopsy in the differential diagnosis of chronic diarrhoea. *Arch Dis Child* 1992;67(6):741-3.
- Trevisiol C, Not T, Berti I, Buratti E, Citta A, Neri E, et al. Screening for coeliac disease in healthy blood donors at two immuno-transfusion centres in north-east Italy. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31(7):584-6.
- Ugica F, Castiella A, Otazua P, Munagorri A, Recasens M, Barrio J, Elosegui E. Prevalence of coeliac disease in unexplained chronic hypertransaminasemia. *Rev Esp Enferm Dig.* 2001 Nov;93(11):707-14.
- Valentino R, Savastano S, Maglio M, Paparo F, Ferrara F, Dorato M, Lombardi G, Troncone R. Markers of potential coeliac disease in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol.* 2002 Apr;146(4):479-83.
- Valerio G, Maiuri L, Troncone R, Buono P, Lombardi F, Palmieri R, et al. Severe clinical onset of diabetes and increased prevalence of other autoimmune diseases in children with coeliac disease diagnosed before diabetes mellitus. *Diabetologia* 2002;45(12):1719-22.
- Van Mook WNKA, Bourass-Bremer IHDN, Bos LP, Verhoeven HMJM, Engels LGJB. The outcome of esophagogastroduodenoscopy (EGD) in asymptomatic outpatients with iron deficiency anemia after a negative colonoscopy. *Eur J Intern Med* 2001;12(2):122-6.
- Velluzzi F, Caradonna M, Boy MF, Pinna MA, Cabula R, Lai MA et al. Thyroid and celiac disease: clinical, serologic and echographic study. *Am J Gastroenterol* 1998;976-9.
- Vitoria JC, Arrieta A, Astigarraga I, Garcia-Masdevall D, Rodriguez-Soriano J. Use of serological markers as a screening test in family members of patients with celiac disease.
- Vitoria JC, Castano L, Rica I, Bilbao JR, Arrieta A, Garcia-Masdevall MD. Association of insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease: a study based on serologic markers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27(1):47-52.
- Volta U, Bellentani S, Bianchi FB, Brandi G, De Franceschi L, Miglioli L, et al. Highprevalence of celiac disease in Italian general population. *Dig Dis Sci* 2001;46(7):1500-5.
- Volta U, Ravaglia G, Granito A, Forti P, Maioli F, Petrolini N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis. *Digestion.* 2001;64(1):61-5.

- Weile B, Cavell B, Nivenius K, Krasilnikoff PA. Striking differences in the incidence of childhood celiac disease between Denmark and Sweden: a plausible explanation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21(1):64-8,
- Weile B, Krasilnikoff PA. Extremely low incidence rates of celiac disease in the Danish population of children. *J Clin Epidemiol* 1993;46(7):661-4.
- Yachha SK. Celiac disease: India on the global map. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1511-3.
- Zachor DA, Mroczek-Musulman E, Brown P. Prevalence of celiac disease in Down syndrome in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:275-9.

2.3 Complicaties

Anemie

Vaak is een (onbegrepen) anemie de eerste uiting van een coeliakie (Depla 1990; Lombardo 2006). Zo laat Depla (1990) in een studie van drie personen zien dat ijzergebrek het enige symptoom kan zijn voordat de ziekte na jaren wordt herkend. Volgens Lombardo (2006) werd in een studie van 207 personen met anemie een hoge prevalentie van coeliakie herkend.

Niveau 3	Een van de complicaties van coeliakie kan een (onbegrepen) anemie zijn. C <i>Lombardo 2006; Depla 1990</i>
-----------------	---

Lactose intolerantie

Zie dieet.

Maligniteiten

De associatie coeliakie en maligniteit wordt al lang gesuggereerd. Al in 1937 werden zes patiënten beschreven met een maligne lymfoom van de dunne darm en diarree (Fairley en Mackie 1937). In 1961 werd gemeld dat intestinale malabsorptie beschouwd moest worden als secundair aan het lymfoom doch in 1962 werden vijf patiënten beschreven met dunne darm lymfoom bij een lang bestaande coeliakie en werd gedacht dat coeliakie een premaligne ziekte was (Gough 1962). In deze jaren werd verondersteld dat lymfomen zeer frequent voorkwamen bij volwassenen met coeliakie en bij 10-20% van hen tot de dood leidden. De term Enteropathie geassocieerde T-cel lymfoom (EATL) werd in 1986 geïntroduceerd (O'Farrelly 1986). Tot op heden is het niet helemaal duidelijk of coeliakie alleen samenhangt met intestinaal lymfoom of dat er ook een verhoogd risico is van T-cel lymfomen buiten de dunne darm zoals ook gesuggereerd wordt bij dermatitis herpetiformis (Leonard 1983 , Sigurgeirsson 1994). Retrospectief onderzoek liet zien dat een glutenvrij dieet het risico op maligniteit mits vroeg genoeg gestart zou kunnen verminderen en voorkomen (Holmes 1989).

Onderzoeken met betrekking tot maligniteiten bij coeliakie zijn niet altijd even consistent. Er wordt gekeken naar maligniteiten bij bekende coeliakiepatiënten maar ook naar niet bekende coeliakie bij patiënten bij wie een maligniteit geconstateerd is. De meeste series stammen uit klinieken met een speciale interesse in coeliakie of in maligniteiten waarvan bekend is dat ze meer voorkomen bij coeliakie. Duidelijke epidemiologische gegevens zijn er dan ook niet en onderzoekersbias is een van de meest voorkomende "confounding factors".

De sterftekans bij mensen met coeliakie, *geselecteerd op opname in een ziekenhuis*, lijkt tweemaal zo groot te zijn (95% betrouwbaarheidsinterval 1,8-2,1) als die van de algemene bevolking; de kans op sterfte als gevolg van bijvoorbeeld inflammatoir darmlijden is vele malen groter (zie tabel 2).

Tabel 2, Sterftekansen van sterk geselecteerde coeliakiepatiënten in Zweden die opgenomen zijn geweest in een ziekenhuis (1965-1994)

Doodsoorzaak	Gestandaardiseerde sterfte (95% betrouwbaarheidsinterval)*
Alle doodsoorzaken	2,0 (1,8-2,1)
Inflammatoir darmlijden (colitis ulcerosa en ziekte van Crohn)	70,9 (36,6-123,9)
Immuun gemedieerde aandoeningen	20,9 (6,8-48,9)
Dunne darmcarcinoom	17,3 (5,6-40,3)
Bindweefselziekten	17,0 (6,2-37,1)
Non-Hodgkin lymfoom	11,4 (7,8-16,0)
Auto-immuun ziekten (onder andere reumatoïde artritis)	7,3 (2,7-15,9)
Tuberculose	5,9 (1,6-15,1)
Nefritis	5,4 (1,4-13,8)
Diabetes mellitus	3,0 (1,8-4,7)
Pneumonie	2,9 (2,1-3,8)
Allergische ziekten (astma)	2,8 (1,0-6,2)

Bron: Peters 2003.

* De gestandaardiseerde sterfte is de verhouding van het aantal overleden coeliakiepatiënten tot het aantal verwachte overledenen. Het aantal verwachte overledenen is het aantal overledenen dat verwacht wordt als de algemene bevolking dezelfde leeftijds- en sekseverdeling zou hebben als het cohort van coeliakiepatiënten dat in de tijd is gevolgd.

In een periode van 40 jaar werden in the Mayo Clinics 18 patiënten met dunne darmcarcinoom en coeliakie behandeld. Deze tumoren gingen in 73% van de gevallen samen met microsatelliet instabiliteit indicatief voor een defect in de mismatch repair genen (Potter 2004). Er is een 60- tot 80-voudige verhoging voor het risico van dunne darmkanker bij coeliakie. Echter adenomen in het duodenum blijken niet vaker voor te komen bij coeliakiepatiënten dan bij de algemene bevolking. Screening van het duodenum op aanwezigheid van adenomen lijkt dan ook niet zinvol (Rampertab 2003). Elf procent van de patiënten met coeliakie in een referentiecentrum had ook een maligniteit, negen na de diagnose coeliakie, zeven gelijktijdig en 27 voor de diagnose coeliakie. Het betrof dunne darmcarcinoom, Non-Hodgkin Lymfoom en slokdarmcarcinoom (Green 2003).

In een groot populatie onderzoek bij 4732 patiënten met coeliakie en 23620 geselecteerde controles bleek dat het risico van maligniteiten bij coeliakie slechts gering verhoogd is. Bovendien bleek het risico van borstkanker iets verlaagd (West 2004). Het risico voor maligniteit bij patiënten met coeliakie blijkt niet hoger te zijn dan in de algemene populatie. Het risico van een non-Hodgkin lymfoom bij coeliakie is lager dan eerder gedacht (Card 2004, Mearin 2006). Carcinomen van tongbasis en slokdarm worden gemeld (Jessner 2003). Samengevat lijkt het risico op maligniteiten bij coeliakiepatiënten nauwelijks verhoogd.

Gewichtsverlies, soms met buikpijn, koorts en soms met nachtzweeten zou de behandelend artsen moeten alarmeren en hen de diagnose Enteropathy Associated T-cell lymfoom (EATL) of dunne darm carcinoom, zoals hierboven al gesteld, moeten doen overwegen.

EATL wordt niet noodzakelijkerwijs vergezeld van vlokatrofie bij patiënten op een glutenvrij dieet. Indicaties welke zouden kunnen wijzen op een EATL moeten leiden tot een intensieve work-up, welke de endoscopie van vrijwel de hele tractus digestivus inhoudt, zonodig met hulp van een VCE, dubbelballon-endoscopie, work-up door de KNO-arts, CT-scan van thorax en abdomen, zonodig uitgebreid met MRI-enteroclyse en PET-scan. In sommige gevallen dient een laparotomie verricht te worden en dienen full thickness bipten genomen te worden. Het lijkt erop dat een PET-scan bij een aantal van deze patiënten van nut kan zijn om te differentiëren tussen Enteropathie associated T-cell lymfoom en refractaire coeliakie (Hadithi 2006). De diagnose T-cel lymfoom moet gebaseerd zijn op histologische en immunohistologische kenmerken, welke wijzen op een anaplastisch T-cel lymfoom (CD3 cyt pos., CD8 neg., CD30 pos.). Echter een kleincellig lymfoom, vaak CD3 cyt pos., CD8 pos., CD30 neg., kan hierbij ook gezien worden. De diagnose dunne darm carcinoom is waarschijnlijk nog moeilijker dan dunne darm lymfoom. Met name een tumor gelokaliseerd bij het ligament van Treitz, welke soms gemist kan worden met een dunne darm foto, omdat de sonde distaal van de tumor wordt gepositioneerd, is berucht.

Gezien het feit dat coeliakie frequent voorkomt en een prevalentie heeft van rond 1% van de bevolking, trekt de relatie coeliakie maligniteit de aandacht omdat deze potentieel behandelbare aandoening verantwoordelijk zou kunnen zijn voor een deel van de maligne lymfomen die de vijfde plaats bekleden bij de gebruikelijke tumoren in de VS evenals in de rest van de ontwikkelde wereld (Chiu 2003). Het is belangrijk om bij coeliakiepatiënten het cumulatieve risico vast te stellen op het ontwikkelen van een (dunne darm) T-cel lymfoom.

EATL is een lymfoom bij volwassenen wat met name optreedt rond de 60-65 jaar. EATL's zijn niet beschreven bij met coeliakie samenhangende tumoren bij kinderen (Schweizer 2001). Ook lijkt het dat maligniteiten niet vaker voorkomen bij kinderen met coeliakie dan bij kinderen zonder de ziekte (Schweizer 2001). Dit suggereert dat vroege herkenning en behandeling van coeliakie beschermend kan zijn ten opzichte van het ontwikkelen van maligniteiten inclusief EATL. Met een jaarlijkse incidentie van 0,5-1 per miljoen inwoners in de westerse landen is EATL een zeldzame maligniteit welke verantwoordelijk is voor 40-50% van de dunne darm lymfomen. Per definitie ontwikkelt een EATL zich bij patiënten met een al eerder of gelijktijdig herkende coeliakie. Soms wordt de coeliakie herkend nadat de diagnose lymfoom gesteld is. In het algemeen is de tijd tussen het diagnosticeren van coeliakie en een lymfoom niet langer dan 5-10 jaar. De ontwikkeling van een EATL wordt vaak vooraf gegaan door een refractaire coeliakie na een periode van goede respons op glutenvrij dieet, alhoewel bij een subgroep van patiënten een progressieve ontwikkeling is van coeliakie welke niet reageert op glutenonthouding en snel overgaat in een refractaire coeliakie.

Een EATL ontwikkelt zich normaliter in het jejunum, maar kan ook gevonden worden in het ileum en bij uitzondering in maag en colon. Soms wordt een EATL als uiting van een refractaire coeliakie ook gezien met cutane, pulmonale, schildklier of bijnier lokalisaties. Laesies zijn beschreven in lever, milt, schildklier, huid, neusbijholten en hersenen. De prognose is slecht met een 30-maanden overleving van hooguit 15% (Howdle 2003, Meijer 2004).

Studies uit de jaren '80 schatten het relatieve risico van coeliakiepatiënten op T-cel lymfomen in de orde van grootte van 40-100 (Leonard 1983, Fasano 2001). Dit pessimistische standpunt werd bevestigd door doodsoorzaak onderzoek bij coeliakiepatiënten welke een relatief risico van 10-70x aangeven om te sterven aan een EATL, vergeleken bij de normale bevolking (Logan 1989, Peters 2003, Corrao 2001). Hierbij moet echter rekening worden gehouden dat deze cijfers betrekking hebben op symptomatische coeliakiepatiënten en we ons sinds begin jaren '90 realiseren dat het spectrum van coeliakie meer omvat dan de typische symptomen uit het verleden (bloedarmoede, gewichtsverlies en diarree). Recent prospectief onderzoek in meerdere Europese landen suggereert dat het risico voor NHL in het algemeen niet meer dan drie à vier maal verhoogd is bij coeliakie (Catassi 2002, Mearin 2006). Met name het onderzoek van Mearin suggereert dat EATL alleen optreedt bij symptomatische coeliakiepatiënten. Een prospectief onderzoek van 24 jaar van een populatie gebaseerd cohortstudie suggereert dat het relatieve risico voor dunne darm lymfomen nog steeds rond de 40 maal hoger is dan de controle populatie (Card 2004) doch ook hier moeten we ons realiseren dat dit een historisch cohort betreft van patiënten die met een symptomatische coeliakie gediagnosticeerd werden.

Samenvattend lijkt het erop dat coeliakie gepaard gaat met een verhoogd risico op lymfomen, met name van de darm. Het met coeliakie samenhangende lymfoom komt veel minder vaak voor dan voorheen werd gedacht, met een relatief risico lager dan vijf in prospectieve studies. Screening op coeliakie is niet geïndiceerd bij patiënten met een lymfoom tenzij specifieke bevindingen als T-cel subtype en/of darmlocalisatie een verhoogd risico voor coeliakie suggereren.

Niveau 1	Patiënten met coeliakie hebben een verhoogd risico op T-cel lymfomen met name in de darm. Het relatieve risico van vijf is lager dan voorheen werd gedacht. A2 <i>Mearin 2006, Corrao 2001</i> B <i>Catassi 2002</i>
-----------------	---

Neurologische complicaties

Cerebellaire ataxie, hoofdpijn en perifere neuropathie worden gerapporteerd bij coeliakie. In hoeverre de neurologische stoornissen primair veroorzaakt worden door de coeliakie of meer het gevolg zijn van vitaminedeficiënties door de malabsorptie of immunologische complicaties cerebraal is niet duidelijk.

De laatste jaren worden psychiatrische aandoeningen als schizofrenie en autisme gesuggereerd als auto-immuunziekten (Green 2003). Op dit moment is het onvoldoende duidelijk of asymptomatische coeliakie dezelfde risico's op deze complicaties heeft als een symptomatische coeliakie.

Infertiliteit

Coeliakie wordt al langer in verband gebracht met verminderde fertiliteit en verhoogd voorkomen van miskramen. Recent werd de overall fertiliteit bij coeliakiepatiënten (N=1.521) vergeleken met een controlepopulatie (N=7.732). Tata (2005) vond dat de fertiliteit bij coeliakie gelijk is aan die van de controlepopulatie (de vruchtbaarheidscijfers zijn 48,2

respectievelijk 47,7 levende geboortes per 1.000 persoonjaren; rate ratio is 1,01 [95% betrouwbaarheidsinterval: 0.90-1,14]), maar dat vrouwen met coeliakie kinderen krijgen op een oudere leeftijd. Mogelijk dat dit laatste een gevolg is van de onderliggende coeliakie, maar het zou ook kunnen zijn dat een en ander consistent is met socio-economische factoren. Recent stelde Sheiner et al (2005) dat er bij coeliakie meer intra-uteriene groeivertraging voorkomt. De auteurs menen dat bij een achterstand in groei tijdens de zwangerschap ruimhartig gescreend moet worden op coeliakie. Recent lieten Bustos et al (2006) zien dat vrouwen met recidiverende (tenminste drie abortussen) abortus in het eerste trimester vaak meer auto-immuunfenomenen hebben. Zij adviseren om bij deze subgroep antistoffen op coeliakie te bepalen. Greco liet in 2004 zien dat ongediagnosticeerde coeliakie in gelijke percentages voorkomt tijdens de zwangerschap als daarbuiten, maar niet samenhangt met een ongunstige uitkomst van de zwangerschap.

Conclusie

niveau 2	De risico's van complicaties tijdens de zwangerschap bij coeliakie lijken in algemene zin niet hoger te liggen dan die van de controlepopulatie. Opvallend is echter wel dat vrouwen met coeliakie vaak kinderen krijgen op oudere leeftijd en hierdoor meer risico's lopen. <i>B Greco (2004), Tata (2005)</i>
-----------------	---

Overige overwegingen

In het verleden is er waarschijnlijk een overrapportage geweest van problemen van infertiliteit en recidiverende abortus bij vrouwen met coeliakie, gebaseerd op case-reports. Gaandeweg neemt de kwaliteit van de literatuur toe, met name doordat meer prospectief onderzoek verricht wordt. Hierbij valt op dat de risico's veel lager zijn.

Trias van ondervoeding: diarree, bloedarmoede, gewichtsverlies

Coeliakie wordt al langer in verband gebracht met ziekten voortkomend uit deficiënties. De klassieke trias van ondervoeding bij coeliakie wordt in Nederland steeds minder gezien.

De meeste studies over ondervoeding zijn uitgevoerd bij patiënten met symptomatische coeliakie (Pietzak 2005; Vaarala 2004; Lee 2006; Bernstein 2003). Om een oordeel te geven over de risico's bij niet herkende coeliakiepatiënten zullen afgeleide parameters moeten worden gezocht die een indruk kunnen geven over de risico's die zulk een individu loopt. Op theoretische gronden zijn bijvoorbeeld een lagere botdichtheid (zie eerder) en een subnormale voedingstoestand te verwachten (Pietzak 2005). De BMI en de voedings-toestand lijken negatief beïnvloed te worden bij een symptomatische coeliakie (Kastin 2002). Zo laat Kastin (2002) in een review verschillende ziekten de revue passeren en concludeert dat de kwaliteit van leven correleert met de mate van remissie van deze aandoening.

Aanbeveling

Het risico op een lymfoom is te laag om coeliakiepatiënten hierop te screenen.

Bij patiënten met onbegrepen bloedarmoede, recidiverende abortus en de trias van ondervoeding dient de clinicus bedacht te zijn op een mogelijke samenhang met coeliakie.

Literatuur

- Bernstein CN, Leslie WD. The pathophysiology of bone disease in gastrointestinal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Aug;15(8):857-64
- Bustos D, Moret A, Tambutti M, Gogorza S, Testa R, Ascione A, Prigoshin N. Autoantibodies in Argentine Women with Recurrent Pregnancy Loss. *Am J Repr Immunol* 2006;55:201-7.
- Card TR, West J, Holmes GK. Risk of malignancy in diagnosed coeliac disease: a 24-year prospective, population-based, cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Oct 1;20(7):769-75.
- Card TR, West J, Holmes GKT. Risk of malignancy in diagnosed coeliac disease: a 24-year prospective, population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:769–775
- Catassi C, Fabiani E, Corrao G, Barbato M, De Renzo A, Carella AM, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *JAMA* 2002;287:1413–1419
- Chiu BC, Weisenburger DD. An update of the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma* 2003;4:161–168
- Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001;358:356–361
- Depla AC, Bartelsman JF, Mulder CJ, Tytgat GN. Anemia: monosymptomatic celiac disease. A report of 3 cases. *Hepatogastroenterology*. 1990 Feb;37(1):90-1,
- Fairley NH, Mackie FP. The clinical and biochemical syndrome in lymphoma and allied diseases involving the mesenteric lymph glands. *BMJ* 1937;1:375-380
- Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636–651
- Gough KR, Read AE, Naish JM. Intestinal reticulosis as a complication of idiopathic steatorrhea. *Gut* 1962;3:232–239.
- Greco L, Veneziano A, Di Donato L, Zampella C, Pecoraro M, Paladini D, Paparo F, Vollaro A, Martinelli P. Undiagnosed coeliac disease does not appear to be associated with unfavourable outcome of pregnancy. *Gut*. 2004 Jan;53(1):149-51,
- Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med*. 2003 Aug 15;115(3):191-5.
- Green PHR, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362:383-91
- Holmes GKT, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in celiac disease. Effect of a gluten-free diet. *Gut* 1989;30:333–338,
- Howdle PD, Jalal PK, Holmes GKT, Houlston RS. Primary smallbowel malignancy in the UK and its association with celiac disease. *Q J Med* 2003;96:345–353.
- Jessner W, Vogelsang H, Puspok A, Ferenci P, Gangl A, Novacek G, Bodisch A, Wenzl E. Plummer-Vinson syndrome associated with celiac disease and complicated by postcricoid carcinoma and carcinoma of the tongue. *Am J Gastroenterol*. 2003 May;98(5):1208-9.
- Kastin DA, Buchman AL. Malnutrition and gastrointestinal disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002 Nov;5(6):699-706. Review
- Lee SK, Green PH. Celiac sprue (the great modern-day imposter). *Curr Opin Rheumatol*. 2006 Jan;18(1):101-7.
- Leonard JN, Tucker WF, Fry JS, Coulter CA, Boylston AW, McMinn RM, et al. Increased incidence of malignancy in dermatitis herpetiformis. *Br Med J* 1983;286:16–18,
- Logan RFA, Rifkind EA, Turner JD, Ferguson A. Mortality in celiac disease. *Gastroenterology* 1989;97:265–271,
- Lombardo T, Ximenes B, Ferro G. Hypochromic microcytic anemia as a clinical presentation of celiac disease. *Clin Lab*. 2006;52(5-6):231-6
- Mearin ML, Catassi C, Brousse N, Brand R, Collin P, Fabiani E et al. European multi-centre study on coeliac disease and non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Gastroenterol & Hepatol* 2006;18:187-94.

- Meijer JWR, Mulder CJJ, Goerres MG, Boot H, Schweizer JJ. Coeliac disease and (extra)intestinal T-cell lymphomas: definition, diagnosis and treatment. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2004;241:78–84.
- O'Farrelly C, Feighery C, O'Brian DS, Stevens F, Connolly CE, McCarthy C, et al. Humoral response to wheat protein in patients with coeliac disease and enteropathy associated T cell lymphoma. *Br Med J* 1986;293:908–910,
- Peters U, Askling J, Gridley G, Ekblom A, Linet M. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med*. 2003; 163(13):1566-72,
- Pietzak MM. Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S135-41,
- Potter DD, Murray JA, Donohue JH, Burgart LJ, Nagorney DM, van Heerden JA, Plevak MF, Zinsmeister AR, Thibodeau SN. The role of defective mismatch repair in small bowel adenocarcinoma in celiac disease. *Cancer Res*. 2004 Oct 1;64(19):7073-7.
- Rampertab SD, Fleischauer A, Neugut AI, Green PH. Risk of duodenal adenoma in celiac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2003 Aug;38(8):831-3.
- Rampertab SD, Forde KA, Green PH. Small bowel neoplasia in coeliac disease. *Gut*. 2003 Aug;52(8):1211-4.
- Schweizer J, Oren A, Mearin ML, and the Working Group for Celiac Disease and Malignancy of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:97–100
- Sheiner E, Peleg R, Levy A. Pregnancy outcome of patients with known celiac disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 Nov;129(1):41-5. Epub 2005 Nov 28,
- Sigurgeirsson B, Agnarsson B, Lindelof B. Risk of lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis. *Br Med J* 1994;308:13–15.
- Tata LJ, Card TR, Logan RF, Hubbard RB, Smith CJ, West J. Fertility and pregnancy-related events in women with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4):849-55.
- Vaarala O. Environmental causes: dietary causes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004 Mar;33(1):17-26, vii
- West J, Logan RF, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *BMJ*. 2004 Sep 25;329(7468):716-9

2.4 Screening

Algemene bevolking

Bespreking literatuur

Er is aanzienlijk bewijs dat coeliakie veel vaker voorkomt dan tot begin jaren '90 werd aangenomen, het zogeheten ijsbergfenomeen, hetgeen de vraag oproept of screening van de algemene bevolking zinvol is (Rostom et al, 2004).

Met het beschikbaar komen van serologische tests (EMA, tTGA) en een test op genetisch risico voor coeliakie (HLA-DQ2/DQ8) zijn er nu mogelijkheden voor grootschalig bevolkingsonderzoek. Wil bevolkingsonderzoek echter zinvol zijn dan dient aan een aantal voorwaarden te worden voldaan.

Er moet sprake zijn van een *grote diagnostische accuratesse* (positieve en negatieve voorspellende waarde) van serologische tests of test op de genetische aanleg. Een hoge accuratesse is weliswaar voor serologische tests het geval in populaties met een hoge prevalentie (tweede en derde lijnsgezondheidszorg), maar nog niet onomstotelijk vastgesteld

in algemene populaties (Rostom et al, 2004; hoofdstuk ... van deze richtlijn); de sensitiviteit en de specificiteit zijn waarschijnlijk lager dan de waarden van 90 tot 95%, hetgeen onder meer betekent dat er de nodige fout-positieve bevindingen zullen zijn. Wat HLA-DQ2/DQ8 betreft dient te worden bedacht dat ruim 40% van de algemene bevolking drager is van HLA-DQ2 en/of -DQ8, hetgeen de positief voorspellende waarde van deze bepaling ernstig ondermijnt (Rostom et al, 2004; zie paragraaf HLA-diagnostiek op DQ2/DQ8).

Ten tweede hangt het nut van een bevolkingsonderzoek af van de vraag of de *kwaliteit van leven* – quality adjusted life years (Qualy's) – van degenen die worden 'ontdekt' door algehele screening daardoor beter wordt. De bereikte kwaliteit van leven zal onder meer afhangen van de mate van therapietrouw – dat wil zeggen het volgen van een glutenvrij dieet – en het risico op complicaties als het Enteropathie geassocieerde T-cel lymfoom en/of osteoporose / fracturen. Er is echter nog weinig bekend over de mate van therapietrouw en de omvang van complicaties bij mensen die via algehele screening zijn opgespoord en symptoom- of klachtenvrij zijn (West 2003, Collin 2005, Hoffenberg 2005, Gezondheidsraad 2006, Shamir 2006).

Ten derde zou het eventuele nut van screenen van de algemene bevolking toenemen wanneer er goed uitgevoerde *kosteneffectiviteitsstudies* beschikbaar zijn. Rostom *et al* (2004) vonden in hun systematische review vier studies (Zaccari 1996, Atkinson 1999, Harewood 2001, Gomez 2002) van voldoende kwaliteit over de kosten van de verschillende screeningsstrategieën. Zij concluderen echter dat geen van deze studies "incorporated the use of health related quality of life or utility assessments". Onlangs is een publicatie van Shamir et al (2006) verschenen over de kosteneffectiviteit van bevolkingsonderzoek naar coeliakie op een leeftijd van 18 jaar. Zij moesten daarbij aannames doen over de prevalentie van coeliakie onder de algemene bevolking, de accuratesse van diagnostische tests onder de algemene bevolking, risico op mortaliteit in relatie tot het in meer of mindere mate volgen van een glutenvrij dieet. De resultaten laten een kostensparende effect zien van US\$49,491 en US\$572,616 per gewonnen levensjaar (niet te verwarren met Qualy) door screening met EMA of tTGA. Zij vonden dat bevolkingsonderzoek naar coeliakie kosteneffectief is voor populaties met een relatief hoge incidentie van coeliakie (1%) en/of in het geval van een gestandaardiseerde mortaliteitsratio van meer dan 1,5 voor niet gediagnosticeerde coeliakie. Deze conclusies hangen sterk af van de aannames van de auteurs, zoals zij zelf al aangeven: "Due to the uncertainties regarding the validity of our assumptions, screening for CD would be justified only if these assumptions are proved to be correct".

Conclusie

niveau 4	De waarde van serologische screening (EMA, tTGA) op coeliakie voor bevolkingsonderzoek staat onvoldoende vast. Een voldoende specifieke test voor screening op erfelijke aanleg voor coeliakie is niet voorhanden. D <i>Rostom (2004); mening werkgroep; Gezondheidsraad 2006</i>
-----------------	--

Conclusie

niveau 4	De beschikbare literatuur geeft beperkte informatie over de kosteneffectiviteit van diverse strategieën voor screening van de algemene bevolking. D <i>mening werkgroep; Gezondheidsraad 2006</i>
-----------------	--

Aanbeveling

Vooralsnog is bevolkingsonderzoek niet geïndiceerd. Om duidelijkheid te krijgen over de wenselijkheid, kosten en baten maar ook nadelen van het verrichten van bevolkingsonderzoek op coeliakie zou in *een regio in Nederland* een onderzoek moeten worden gestart naar screening met een adequate follow-up (5-10 jaar).

Literatuur

- Atkinson K, Tokmakjian S, Watson W, Gregor J. Evaluation of the endomysial antibody for celiac disease: operating properties and associated cost implications in clinical practice. *Can J Gastroenterol* 1997;11(8):673-7.
- Catassi C, Räscher IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994;343:200-3.
- Collin P. Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harms of screening? *Gastroenterol* 2005;128:s104-8,
- Csizmadia CG, Mearin ML, von Blomberg BM *et al.* An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. *Lancet* 1999; **353**:813.
- Csizmadia CGDS, Mearin ML, Oren A et al. Accuracy and cost-effectiveness of a new strategy to screen for celiac disease in children with Down Syndrome. *J Pediatr* 2000;137:756-61,
- Gezondheidsraad. Jaarbericht bevolkingsonderzoek 2006. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; publicatie nr 2006/10.
- Gomez JC, Selvaggio G, Pizarro B, Viola MJ, La Motta G, Smecuol E, et al. Value of a screening algorithm for celiac disease using tissue transglutaminase antibodies as first level in a population-based study. *American Journal of Gastroenterology* 2002;97(11):2785-90.
- Harewood GC, Murray JA. Diagnostic approach to a patient with suspected celiac disease: a cost analysis. *Dig Dis Sci* 2001;46(11):2510-4.
- Hoffenberg EJ. Should all children be screened for celiac disease? *Gastroenterol* 2005;128:s98-103.
- Johnston SD, Watson RG, McMillan SA, Sloan J, Love AH. Prevalence of coeliac disease in Northern Ireland. *Lancet* 1997;350:1370.
- Meloni G, Dore A, Fanciulli G, Tanda F, Bottazzo GF. Subclinical coeliac disease in schoolchildren from Northern Sardinia. *Lancet* 1999;353:37.
- Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity Ch, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, McNeil J, Moher D, Mack D, Patel D. Evidence Report/Technology Assessment No. 104. (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center, under Contract No. 290-02-0021,) AHRQ Publication No. 04-E029-2, Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. July 2004.
- Shamir R, Hernell O, Leshno M. Cost-effectiveness analysis of screening for celiac disease in the adult population. *Med Decis Making*. 2006 May-Jun;26(3):282-93.
- Sneeuw KCA, Brodin H, Bröker M, Verkerk PH, Czismadia CGDS, Mearin ML, Verloove-Vanhorick. Screening for celiac disease in the Netherlands: estimation of costs and benefits. Eindrapportage Praeventiefonds project nr.28-2229. TNO report 2001,115

- West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, Reader R, Holmes GK, Khaw KT . Seroprevalence, correlates and characteristics of undetected disease in England. Gut 2003;52:960-965.
- Zaccari G, Mazzetti dP, Paone FM, Guidiceandrea P. A proposal for coeliac disease screening of all infants at the age of fifteen months. Gastroenterol Int 1996;9(1):11-5.

Individueen met het syndroom van Down, het syndroom van Turner of het Williams syndroom

Er is geen literatuur op welke leeftijd individuen met het syndroom van Down, het syndroom van Turner en het Williams syndroom gescreend zouden moeten worden. Een expositie van een periode van minimaal drie maanden lijkt nodig om vlokatrofie te kunnen induceren. Voor het screenen lijkt serologie op minimaal tTGA (indien positief te bevestigen met EMA, indien negatief met uitsluiting van IgA deficiëntie) het meest geschikt, vanwege de hoge sensitiviteit en specificiteit van beide bepalingen. Gezien het feit dat een negatieve screening het ontstaan van coeliakie op latere leeftijd niet uitsluit en symptomatologie bij deze patiëntengroep vaak atypisch wordt gepresenteerd en minder goed is te herkennen, lijkt regelmatige controle door middel van serologische tests geïndiceerd. Een HLA- DQ2/DQ8 bepaling kan een hulpmiddel zijn om de te screenen groep te beperken tot de HLA-DQ2- en/of -DQ8-positieve individuen (Csizmadia 2000).

Aanbeveling

Alle patiënten met **syndroom van Down, syndroom van Turner en Williams** moeten gescreend worden op coeliakie.

De screening dient te worden verricht door de behandelend (kinder-)arts en bestaat uit het in het begin van het vierde levensjaar testen op totaal IgA, op tTGA en EMA (ter bevestiging van tTGA), alsmede op HLA-DQ2 en -DQ8,

Indien de HLA-DQ2 of DQ8 *positief* is en de serologie negatief zal elke een à twee jaar bij *kinderen* en elke vijf jaar bij *volwassenen* serologische screening op minimaal tTGA moeten plaatsvinden. Indien screening op HLA-DQ2 of DQ8 *negatief* is is verdere serologische screening overbodig.

Familieleden van coeliakiepatiënten

Bespreking literatuur

Uit de informatie van het Evidence Report/Technology Assessment U.S., Department of Health and Human Services, kan geconcludeerd worden dat er een verhoogde prevalentie van coeliakie is zowel bij eerstegraads, als bij tweedegraads familieleden van coeliakiepatiënten (Rostom 2004). De prevalentie van coeliakie bij eerstegraads familieleden varieert tussen 3% (Vitoria 1994) en 17% (Book 2003), en tussen 3% (Fasano 2003) en 19% (Book 2003) bij tweedegraads familieleden. De enige verrichte studie over prevalentie van de ziekte onder volle neven, vond een frequentie van 17% (Book 2003). De prevalentie is ook verhoogd (17%) bij families met meerdere gevallen van bekende coeliakie, zoals gerapporteerd door Book et al. in 2003 en door Mustalahti et al. in 2002 (9%).

Factoren die een rol kunnen spelen in het verschil in prevalenties gevonden door de verschillende studies zijn: de selectie van de families (verband met de index casus), de criteria gebruikt voor de diagnose van coeliakie (inclusief de beoordeling van de histologische afwijkingen van de dunne darm), de leeftijd van de populatie, de serologische

tests gebruikt voor het opsporen van de ziekte en de studie design. Het gebruiken van de EMA-test als screeningsmethode kan lichtere vormen van enteropathie missen. Dat kan verklaren waarom de hoogste prevalenties zijn gevonden in de studies waarin alle participerende familieleden werden gebiopteerd.

HLA-DQ2/DQ8 typering lijkt bruikbaar bij de diagnostiek van coeliakie, met een hoge sensitiviteit (>95%). Echter, omdat familieleden van patiënten met coeliakie een hogere frequentie van deze HLA-markers hebben dan de algemene populatie (ruim 40%) is de specificiteit hiervan verre van ideaal. Het grootste voordeel van HLA-typering bij de identificatie van de ziekte bij familieleden van coeliakiepatiënten is de grote negatieve voorspellende waarde. Bij afwezigheid van HLA-DQ2 en -DQ8 is de kans op het krijgen van coeliakie zeer gering (zie paragraaf 'Serologische diagnostiek').

Conclusie

Niveau 4	In de literatuur is geen informatie beschikbaar over de prevalentie van symptomatische versus symptoomarme coeliakie bij familieleden van patiënten met (a)symptomatische coeliakie. Er is geen informatie te vinden over de consequenties van het opsporen van coeliakie bij familieleden van coeliakiepatiënten. <i>D mening werkgroep</i>
-----------------	---

Overige overwegingen

In verband met de hoge prevalentie van de ziekte (3-20%) bestaat bij eerstegraads en bij tweedegraads familieleden van coeliakiepatiënten een indicatie voor het opsporen van de ziekte (Mearin 1999).

Het is echter niet bekend hoe frequent serologische screening bij deze groepen moet worden herhaald.

Omdat het natuurlijke beloop van coeliakie niet volledig bekend is, is het niet zeker of familieleden met coeliakie opgespoord door screening dezelfde complicaties krijgen als de patiënten met klinisch gediagnosticeerde coeliakie.

Aanbevelingen

- Bij klinisch vermoeden van de ziekte bij een familielid van een coeliakiepatiënt moet een dunnedarmbiopsie worden verricht ongeacht de uitslag van het serologisch onderzoek.
- Bij familieleden van coeliakiepatiënten wordt aanbevolen onderzoek op coeliakie te laten verrichten door kinder- of MDL-arts of in coeliakie geïnteresseerde internist. Het wordt geadviseerd te screenen op predispositie voor de ziekte door het typeren van de HLA-DQ moleculen.
- Bij afwezigheid van HLA-DQ2-en/of -DQ8 lijkt verder onderzoek niet geïndiceerd.
- Bij aanwezigheid van HLA-DQ2 en/of -DQ8 wordt serologisch onderzoek verricht. Positiviteit voor EMA en tTGA vereist histologisch onderzoek

Literatuur

- Book L, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in U.S. families. Am J Gastroenterol 2003;98:377-81,

- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163:286-92,
- Mearin ML, Ivarsson A, Dickey W. Coeliac disease: is it time for mass screening? *Best Pract Research Clin Gastroenterol* 2005;19 :441-5.
- Mearin ML, Kneepkens CMF, Houwen RHJ. Diagnostiek van coeliakie bij kinderen; richtlijnen van kindergastro-enterologen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:451-5.
- Mearin ML. Kinderen met coeliakie. *Tijdschr Kindergeneesk* 2004;1:1-6.
- Mustalahti K, Sulkanen S, Holopainen P, Laurila K, Collin P, Partanen J, et al. Coeliac disease among healthy members of multiple case coeliac disease families. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:161-5.
- Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty Ch, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, McNeil J, Moher D, Mack D, Patel D. Evidence Report/Technology Assessment No. 104. (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center, under Contract No. 290-02-0021,) AHRQ Publication No. 04-E029-2, Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. July 2004.
- Vitoria JC, Arrieta A, Astigarraga I, Garcia-Masdevall D, Rodriguez-Soriano J. Use of serological markers as a screening test in family members of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:304-9.

2.5 Diagnostiek

Bij wie diagnose te overwegen?

Coeliakie werd tot het begin van de negentiger jaren van de vorige eeuw beschouwd als een relatief zeldzame aandoening. Screeningsepidemiologie suggereert echter dat deze aandoening een prevalentie heeft van 0,5 – 1% in de Nederlandse bevolking (Csizmadia 1999, Schweizer 2003).

De belangrijkste stap in het diagnosticeren van coeliakie is het overwegen van de diagnose in het bonte palet van het klinische spectrum van elke dag.

Coeliakie wordt nog vaak gezien als een gastro-intestinale malabsorptie met bijbehorende symptomen, die klinisch manifest wordt vroeg in de jeugd, kort na glutenintroductie (Mulder, Cellier 2005). De meeste patiënten presenteren zich thans niet met “klassieke” coeliakie maar met een atypische presentatie. Veel patiënten hebben weinig tot geen gastro-intestinale klachten, maar lijden aan gerelateerde auto-immuunziekten zoals bijvoorbeeld auto-immuunschildklierlijden, complicaties van onbehandelde coeliakie en/of manifestaties van milde tot ernstige malabsorptie. De meerderheid van de patiënten wordt herkend op een leeftijd van 35-60 jaar oud en hebben al jaren klachten (Mulder 2005).

Gastro-intestinale manifestaties kunnen bestaan uit diarree, gewichtsverlies, groeiachterstand, braken, buikpijn, winderigheid, opgezette buik, anorexie en constipatie (Fasano, Catassi 2001). De aanwezigheid van overgewicht sluit de diagnose niet uit.

IJzerebreksanemie komt vaak bij coeliakie voor is gewoon en kan de enige presentatie zijn (Annibale 2001). Andere presentaties kunnen zijn: groeiachterstand, verlate puberteit, infertiliteit, recidiverende vruchtdood, osteoporose, vitamine deficiënties, vermoeidheid, gewichtsverlies, recidiverende afters in de mond, verhoogde transaminasen en emaille hypoplasie van het gebit (Fasano 2003).

De vraag beantwoorden wie op coeliakie getest moet worden, begint met de vraag bij wie de diagnose overwogen moet worden.

Indien de diagnose overwogen wordt, moet onderzoek laagdrempelig verricht worden. Huidig onderzoek geeft geen duidelijk antwoord op de vraag of vroege detectie altijd van voordeel is voor de individuele patiënt.

Conclusie

Niveau 3	Patiënten met coeliakie kunnen zich met een bont palet van al of niet gastro-intestinale symptomen presenteren.	
	B	<i>Fasano 2003</i>
	C	<i>Fasano 2001, Rosenberg 2005</i>
	D	<i>mening werkgroep; Mulder 2005</i>

Aanbeveling

Bij patiënten met 1) symptomen die kunnen wijzen op coeliakie, zoals chronische diarree, gewichtsverlies, malabsorptie, buikpijn, opgezette buik, remsporen in de toiletpot en groeivertraging bij kinderen, 2) presentaties zoals ijzergebreksanemie en/of osteoporose, die gerapporteerd zijn bij coeliakie en/of 3) ziekten, met name auto-immuunaandoeningen die samenhangen met coeliakie, dient de diagnose coeliakie overwogen te worden

Literatuur

- Annibale B, Capurso G, Chistolini A, D'Ambra G, Digiulio E, Monarca B, DelleFave G. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med* 2001; Oct 15;111(6):439-45.
- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not I, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003 Feb 10;163(3):286-92,
- Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;121(6):1527-8,
- Mulder CJ, Cellier C. Celiac disease: changing views. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(3):313-21
- Rosenberg NR, Vermeulen M. Should celiac disease be considered in the work up of patients with chronic peripheral neuropathy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Oct;76(10):1415-9.
- Sander HW, Magda P, Chin RL, Wu A, Brannagan TH 3rd, Green PH, Latov N. Cerebellar ataxia and celiac disease. *Lancet*. 2003 Nov 8;362(9395):1548,
- Schweizer JJ, von Blomberg BM, Bueno-de Mesquita HB, Mearin ML. Celiac disease in The Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2004;39(4):359-64.

Diagnostisch traject

Inleiding

Voor de diagnostiek van coeliakie dienen we onderscheid te maken tussen tests gebaseerd op bloedafname, en meer invasief onderzoek waarbij dunne darmbiopsien moeten worden genomen met behulp van een endoscoop. In de vroege jaren negentig werden specifieke

tests ontwikkeld voor de darmpermeabiliteit, maar zij zijn minder specifiek en sensitief dan andere tests voor coeliakie en zijn nu nog alleen gangbaar in een researchsetting.

Bloedafnametests kunnen we onderverdelen in serologisch onderzoek waarbij wordt gekeken naar specifieke antistoffen en genetisch onderzoek welke zich richt op specifieke risicogenen.

Wat het biotyperen betreft verwijzen we naar de paragraaf Biopsie en Histopathologie.

Serologische diagnostiek

Sensitiviteit en specificiteit van tests; welke serologische test in te zetten bij verdenking op coeliakie?; bij IgA deficiëntie?

Het diagnostisch proces bij een coeliakievraagstelling is de laatste decennia in hoge mate beïnvloed door het ter beschikking komen van nieuwe serologische bepalingen. De best bestudeerde serologische parameters betreffen antistoffen gericht tegen gliadine (AGA) en tegen de intercellulaire matrix in het darmslijmvlies, zoals reticuline en endomysium. Het enzym tissue transglutaminase (tTG) is het autoantigen dat verantwoordelijk geacht wordt voor deze endomysium antistoffen (EMA). Dit enzym werd aanvankelijk opgezuiverd uit cavialever, maar inmiddels zijn er vele producenten van het recombinant humane tTG en van complete test-kits voor tTG-antistoffen (tTGA) op de markt (Van Meensel et al 2004).

De enorme hoeveelheid literatuur over de diagnostische waarde van deze antistoffen is recentelijk geëvalueerd en samengevat in een systematisch review (Rostom et al, 2005).

In deze review werden studies primair opgesplitst naar leeftijd (kinderen, volwassenen en gemengd) en naar testmethode. Deze review is aangevuld met literatuur waarbij de volgende selectiecriteria zijn gebruikt: studies waarin meer dan 50 coeliakiepatiënten werden geëvalueerd, alsmede artikelen met betrekking tot de diagnostische waarde van coeliakie serologie bij IgA deficiëntie, bij geringe mucosale afwijkingen en in klinische prospectieve studies, omdat deze aspecten nog relatief onderbelicht bleven in de NIH-review. Zo betrof de prevalentie van coeliakie in de meeste door Rostom geëvalueerde studies 30-40%, hetgeen weinig representatief is voor klinische populaties. Van de overige recente studies is nagegaan of ze overeenstemmen met de conclusies van Rostom dan wel aanleiding geven deze bij te stellen.

1. Gliadine antistoffen (AGA)

AGA worden in vrijwel alle studies in een ELISA getest en uitgedrukt in arbitraire eenheden, waarbij laboratoria een eigen cutoff hanteren. Met name voor IgG AGA, die ook bij gezonde individuen in lagere titers voorkomen, is deze cutoff een belangrijke bron van variabiliteit in de diagnostische scores.

Uit de review van Rostom blijkt dat de sensitiviteit van IgA AGA varieert per studie en slechts in de helft van de studies boven de 80% ligt, in één derde boven de 90%; dit geldt voor zowel kinderen als volwassenen. De sensitiviteit ligt echter bij jonge kinderen iets hoger dan bij volwassenen (tabel 3). Er wordt in verschillende studies, zowel in oudere als in recentere literatuur (Bürgin-Wolff, 1991; Baudon, 2004; ervaring werkgroep), gerapporteerd dat AGA incidenteel als enige serologische parameter positief kan zijn bij jonge coeliakiepatiëntjes (< twee jaar). De specificiteit ligt over de hele linie hoger dan de sensitiviteit en bedraagt in het merendeel van de studies meer dan 80%, in de helft meer dan 90%, zowel in kinderen als in volwassenen (zie tabel 3). De resultaten van nadien gepubliceerd onderzoek bevestigen deze bevindingen (Baudon, 2004; Llorente et al, 2004). In een klinische prospectieve studie

in Nederland aan 463 volwassen patiënten waarvan er 16 met coeliakie (Hadithi et al, 2007) werd voor IgA AGA een sensitiviteit van 50% bij een specificiteit van 98% gevonden.

Tabel 3. Sensitiviteit en specificiteit van IgA AGA

		volwassenen	kinderen	Gemengd
	Aantal studies	n=11	n=21	n=5
IgA AGA	Sensitiviteit	75-90 %	80-95 %	H
IgA AGA	Specificiteit	80-90 %	80-95 %	H

NB: Gegeven waarden zijn overgenomen uit Rostom et al (2005) en betreffen gewogen gepoolde schattingen; H: heterogeen

IgG AGA zijn geëvalueerd door Rostom in 19 studies met kinderen, in zeven met volwassenen en in vijf studies met een, qua leeftijd, gemengde populatie. De sensitiviteit is in de kinderstudies betrekkelijk hoog: in de helft van de studies > 80%, in één derde > 90%, maar is bij volwassenen zeer variabel (17 -100%), en ligt daar in zes van de zeven studies onder de 80%. De specificiteit is, daarentegen, redelijk hoog in studies met volwassenen (in het merendeel boven de 80%), maar is laag en variabel in de kinderstudies.

IgG AGA zijn m.n. van belang wanneer er sprake is van IgA-deficiëntie. Twee studies met resp. 20 en vijf onbehandelde IgA-deficiënte coeliakiepatiënten (Cataldo et al, 2000, Meini et al, 1996) werden geïnccludeerd in de review van Rostom; de sensitiviteit van IgG AGA ligt in beide studies op 100%, de specificiteit op resp. 100% en 82%. Nadien verschenen onderzoek (van Meensel et al, 2004) bevestigt de 100% sensitiviteit van IgG AGA, echter eveneens in een kleine groep van vijf IgA-deficiënte patiënten. In een andere recente studie aan 126 IgA deficiënte kinderen, waarin op basis van positieve serologie (IgG AGA of IgG tTGA) gebiopteerd werd, bleek het hebben van IgG AGA een lage voorspellende waarde te hebben: in slechts vijf van de 27 kinderen met IgG AGA werd coeliakie vastgesteld (Lenhardt, 2004).

Hoewel de diagnostische waarde van gliadine antistoffen al met al betrekkelijk gering is, dient hier vermeld te worden dat recentelijk nieuwe tests beschikbaar gekomen zijn, waarin gedeamineerd gliadine als antigeen gebruikt wordt. De diagnostische waarde van deze tests benadert die van tTGA en EMA, met een sensitiviteit van ca 91% en een specificiteit van 98% (Kaukinen et al, 2007). Vooralsnog bestaat er echter weinig praktijkervaring met deze testen.

2. Endomysium antistoffen (EMA)

EMA worden getest in een indirecte immunofluorescentietest op apenslokdarm of op humaan navelstrengweefsel als substraat. De intensiteit van de aankleuring wordt kwalitatief beoordeeld.

De diagnostische waarde van IgA EMA werd in de review van Rostom apart geëvalueerd voor de twee genoemde substraten (tabel 4); een direct vergelijkend onderzoek werd in vier studies gedaan, waarvan de twee grootste studies (Kolho et al 1997; Volta et al 1995) tot een geheel vergelijkbare sensitiviteit (94 en 95% resp.) en specificiteit (beide 100%) komen. De sensitiviteit van IgA EMA ligt in de meerderheid van de studies, ongeacht de leeftijd zeer hoog, namelijk boven de 95% (Rostom, 2005).

Een aantal meer recente studies bevestigen de hoge specificiteit van IgA EMA, maar geven een iets gematigder sensitiviteit. Van belang hier is het reeds in het NIH rapport aangegeven verband tussen de ernst van de mucosale afwijking en de autoantistoffen. De sensitiviteit van IgA EMA ligt lager bij minder ernstige mucosale afwijkingen en varieert van ca 30% bij Marsh IIIA tot 100% bij Marsh IIIC (Rostami, 1999). Nadien verschenen onderzoek (Abrams et al 2004) geeft een sensitiviteit van IgA EMA van 33% bij Marsh IIIA tot 77% bij Marsh IIIC. In meer recent klinisch prospectief onderzoek komt ook een iets gematigder sensitiviteit naar voren: Hill et al (2004) geeft een sensitiviteit voor IgA EMA van 92%. In een klinische prospectieve studie in Amsterdam aan 463 volwassen patiënten waarvan er 16 met coeliakie (Hadithi et al, 2007) wordt voor IgA EMA een sensitiviteit van 81% (88%, indien bij IgA deficiëntie IgG geëvalueerd wordt) bij een specificiteit van 99% gevonden. Bovendien kunnen jonge kinderen (< 2 jaar) soms foutnegatief zijn (Bürgin-Wolff, 1991; Baudon et al, 2004). De specificiteit ligt in vrijwel alle studies hoger dan de sensitiviteit en bedraagt zelfs 100% in acht van de 18 studies aan kinderen en in tien van de 11 studies aan volwassenen.

Tabel 4. Sensitiviteit en specificiteit van IgA EMA

		volwassenen	Kinderen	Gemengd
	Aantal studies	n=11	n=18	n=4
IgA EMA oesofagus	Sensitiviteit	95,7-98,5 %	94,5-97,3 %	80-90 %
IgA EMA oesofagus	Specificiteit	98,8-99,9 %	96,3-98,2 %	98,2-99,9 %
	Aantal studies	n=6	n=5	n=2
IgA EMA navelstreng	Sensitiviteit	85,9-93,4 %	93,5-98,6 %	88,1-95,4 %
IgA EMA navelstreng	Specificiteit	99,1-100 %	H	97,5-99,9 %

NB: Gegeven waarden zijn overgenomen uit Rostom et al (2005) en betreffen 95% CI of gewogen gepoolde schattingen; H: heterogeen

De diagnostische waarde van IgG EMA komt in de review in twee studies met IgA-deficiënte patiënten aan de orde. Zowel Cataldo et al (2000) als Picarelli et al (2000) rapporteren een hoge sensitiviteit (100%) in groepen van 20 en resp. 18 IgA-deficiënte coeliakiepatiënten. In geen van de controlegroepen in deze studies, bestaand uit gezonde controles (n=25, resp. 63), zieke controles (n=63) en IgA-deficiënte controles (n=10) werd IgG EMA aangetroffen, resulterend in 100% specificiteit. Deze hoge specificiteit is te danken aan de detectiestap in de immuunfluorescentietest, waarbij met behulp van een monoklonale antistof alleen IgG1 anti-endomysium wordt aangekleurd. De belangrijkste recente studie, verricht door Korponay-Szabó (2003), bevestigt de hoge sensitiviteit (namelijk 98,7%) van IgG EMA in een groep van 78 IgA-deficiënte coeliakiepatiënten.

3. Tissue transglutaminase antistoffen (tTGA)

tTGA worden vrijwel altijd getest in een ELISA en uitgedrukt in arbitraire eenheden, waarbij laboratoria hun eigen cut off hanteren. Als antigeen wordt gebruik gemaakt van uit cavialever opgezuiverd tTG of van recombinant humaan tTG (rh tTG)

De diagnostische waarde van IgA tTGA werd apart geëvalueerd voor de twee genoemde antigeenbronnen (tabel 5) Een direct vergelijkend onderzoek werd gedaan in vier van de studies in tabel 5. De sensitiviteit van rh tTG is hoger (in twee van de vier studies) of gelijk

aan die van cavia tTG; voor de specificiteit geldt hetzelfde. Een nadien verschenen studie (Fabiani et al, 2004) bevestigt de superioriteit van rh tTG versus het cavia tTG voor zowel sensitiviteit (96% versus 92%) als specificiteit (99% versus 98%).

In de review van Rostom geeft het testen op IgA tTGA met behulp van rh tTG, ongeacht de leeftijd, een zeer hoge sensitiviteit en specificiteit: in zes van de acht studies ligt de sensitiviteit boven de 95%, terwijl in alle studies de specificiteit boven de 95% ligt, in vijf van de acht studies zelfs op 100%. Recente publicaties bevestigen deze scores (Baudon et al, 2004; Van Meensel et al, 2004; Collin et al, 2005). Opgemerkt moet worden dat incidenteel melding gemaakt wordt van foutnegatieve tTGA bij jonge kinderen, onder de twee jaar, systematische studies zijn hier echter nog niet beschikbaar. In klinische prospectieve studies wordt soms een iets lagere sensitiviteit gevonden, ondanks exclusie van IgA deficiënties: in twee studies in volwassenen werd een sensitiviteit van resp. 92% (Hill et al 2004) en 88% (Hadithi et al, 2007) gevonden, maar Llorente et al (2004) vond voor hr TGA zowel in kinderen als volwassenen een hoge sensitiviteit (100% en 97,8%) en specificiteit (90% en 97,8 % resp.). Evenals bij IgA EMA is de (mate van) positiviteit voor IgA tTGA gecorreleerd met de mate van mucosale schade ((Fabiani, 2001;Tursi et al, 2003; Van Meensel 2004).

Tabel 5. Sensitiviteit en specificiteit van IgA tTGA

		volwassenen	kinderen	gemengd
	Aantal studies	N=5	n=5	n=4
IgA cavia tTGA	Sensitiviteit	80,0-89,8 %	88,8-95,9 %	85-95 %
IgA cavia tTGA	Specificiteit	93,0-96,9 %	93,1-98,0 %	92,7-97,2 %
	Aantal studies	N=3	n=3	n=2
IgA rh tTGA	Sensitiviteit	90,1-99,7 %	90,3-98,1 %	86,4-93,0 %
IgA rh tTGA	Specificiteit	95,8-99,1 %	94,6-99,8 %	91,5-97,6 %

NB: Gegeven waarden zijn overgenomen uit Rostom et al (2005) en betreffen 95% CI of gewogen gepoolde schattingen

Foutpositieve IgA tTGA kunnen, ook bij gebruik van rh tTG, voorkomen, en wel bij PBC (10,4%; Bizzaro, 2003), levercirrose (1-30%, afhankelijk van testsysteem; Villalta, 2005), systemische autoimmunitet (1%, Bizzaro, 2003) en IBD (-67% , Di Tola, 2004); bij deze ziektebeelden is de EMA niet foutpositief.

IgG tTGA werd in totaal geëvalueerd in vier studies met IgA-deficiënte coeliakiepatiënten. Alleen de studie van Cataldo et al(2000), met 100% sensitiviteit en 91% specificiteit werd opgenomen in de review.

In twee recentere studies van 78 respectievelijk 11 IgA-deficiënte coeliakiepatiënten (Korponay-Szabó, 2003; Lenhardt et al, 2004) wordt de hoge sensitiviteit (98,7% en 100%) van IgG TGA bevestigd. De specificiteit is het best bestudeerd door Korponay-Szabó et al (2003) aan de hand van 174 bloeddonoren en 73 zieke controles en bedraagt 98,6%. Een derde studie, van slechts vijf IgA-deficiënte patiënten en 69 controles, maar gebruikmakend van tien verschillende hr tTGA kits, laat zien dat zowel de sensitiviteit (40%-100%) als specificiteit (50%-100%) in belangrijke mate bepaald worden door het gebruikte testsysteem (Van Meensel et al, 2004).

4. IgA-deficiëntie

IgA-antistoffen tegen gliadine, endomysium en tissue transglutaminase vormen betere diagnostische parameters dan IgG. Daarom wordt er in de praktijk meestal uitsluitend op IgA getest en lopen IgA-deficiënte coeliakiepatiënten het risico gemist te worden in de serologische diagnostiek. De prevalentie van coeliakie bij IgA deficiënte patiënten is relatief hoog (7 á 8% ;Meini et al, 1996; Lenhardt, 2004). Alternatieve serologische tests, met behulp van IgG zijn derhalve van belang (zie ook onder de paragrafen AGA, EMA en TGA). De vraag is bij welke IgA-spiegel aanvullend IgG-diagnostiek verricht moet worden.

Bij selectieve (complete) IgA-deficiëntie is het duidelijk dat IgA-antistofbepalingen voor coeliakie altijd negatief zullen uitvallen en is het aan te bevelen op IgG EMA en IgG tTGA antistoffen te testen (Cataldo, 2000; Korponay-Szabó et, 2003; Picarelli, 2000; Lenhardt, 2004, van Meensel 2004). IgA deficiënties zijn echter niet altijd compleet. Partieel deficiënte individuen hebben een laag IgA. Hoewel bij lage IgA-spiegels in jonge kinderen (<0,07 g/L) vaak wel specifiek IgA, b.v. tegen E.coli, gedetecteerd kan worden, kan niet uitgesloten worden dat bij zo'n laag IgA de screening op coeliakie door middel van IgA-antistoffen minder gevoelig uitvalt. Er is echter nog onvoldoende onderzoek verricht naar de diagnostische waarde van IgA en IgG EMA en tTGA in deze groep. Gangbaar, en vooralsnog aan te raden is om bij een IgA < 0,07 g/l (detectiegrens nefelometrie) naast IgA aanvullend IgG antistoffen te bepalen.

Tabel 6. Serologische diagnostiek in coeliakie. In de tabel werden alleen studies opgenomen met meer dan 50 onbehandelde coeliakiepatiënten (ESPGHAN criteria), met gebiopteerde controlegroepen en afkomstig uit Europese landen. De studie van Tesei is, als enige niet-Europese studie, toch opgenomen, vanwege zijn omvang.

Auteur	Land	N		IgA AGA		IgA EMA ¹⁾		IgA gpTGA		IgA hrTGA	
		CD	control	Sens (%)	Spec (%)	Sens (%)	Spec (%)	Sens (%)	Spec (%)	Sens (%)	Spec (%)
Ascher, 1996	Zweden	55	65			98	100				
Berger, 1996	Zwitserland	67	54	76	67						
Biagi, 2001	Italië	56	52			95	100	88	98		
Bonamico, 2001	Italië	62	56			95	98	90	100	100	100
Bottaro, 1997	Italië	50	25	92	68	95	98				
Carrocio, Iacone, 2002	Italië	91	100	67	90	88	99				
Collin, 2005	Europa	144	127			89	98			94	99
Dahele, 2001	Schotland	116	65	61	86	87	100	81	97		
Fabiani, 2001	Europa	176	206					90	96		
Kolho, 1997	Finland	53	48			95	100				
Sategna-Guidetti, 1995	Italië	100	109	55	100	100	100				
Sblattero, 2000	Italië	65	170					84	98	92	99
Sulkanen, Halttunen, 1998	Finland	136	154	85	82	93	100	95	94		
Tesei, 2003	Argentinië	250	176	64	92	86	100			91	96
Valentini, 1994	Italië	100	30	92 ²⁾	99 ²⁾	99	100				
Volta, 1995	Italië	60	100			95	100				
Van Meensel, 2004	België	70	70							91-97	96-100
Wolters, 2002	Nederland	52	49	83	86	92	90	96	92	96	100

Auteur	Land	N	IgA AGA		IgA EMA ¹⁾		IgA gpTGA		IgA hrTGA	
P10-P90			56,8- 89,9	67,3- 97,6	87- 99	97,2- 100	81,6- 95,89	92,4- 99,6	91,1- 99,6	96- 100
P25-P75			62,5- 84	75- 91	89,8- 95	98- 100	85- 93,8	94,5- 98	92-96	98,3- 100

¹⁾ geen onderscheid gemaakt tussen EMA op apenslokdarm en humane navelstreng

²⁾ IgA of IgG AGA;

Conclusies serologie

Niveau 2	Gliadine antistoffen-1
	Sensitiviteit en specificiteit van IgA en IgG AGA variëren in de literatuur, maar liggen in vergelijkende studies beduidend lager dan die van de autoantistoffen EMA en tTGA. Het belang van AGA in de diagnostiek is derhalve op de achtergrond geraakt.
	A2 <i>Rostom, 2005</i>
	B <i>Baudon, 2004; Carroccio, 2002; Dahele, 2001; Kaukinen 2000; Sategna-Guidetti, 1995; Sulkanen, Halttunen, 1998; Tesei, 2003; Wolters, 2002</i>
	C <i>Hadithi, 2007</i>

Niveau 3	Gliadine antistoffen-2
	In kinderen jonger dan twee jaar met coeliakie kunnen gliadine antistoffen soms als enige parameter positief zijn. Het aantal systematische studies hieraan is echter zeer beperkt.
	B <i>Baudon 2004; Bürgin-Wolff 1991</i>
	D <i>mening werkgroep</i>

Niveau 2	Endomysium antistoffen (EMA)
	Sensitiviteit en specificiteit van IgA EMA liggen, ongeacht de leeftijd, zeer hoog bij (sub)totale vlokatrofie; de sensitiviteit ligt in de grotere case-control studies (tabel 6) tussen de 90% en 95%, de specificiteit tussen 98% en 100% (P25-75). In klinische prospectieve studies liggen deze percentages iets lager. Foutnegatieve EMA kunnen voorkomen bij IgA-deficiëntie en bij geringe vlokatrofie (Marsh IIIA). Foutpositieve EMA komen vrijwel niet voor.
	A2 <i>Rostom, 2005;</i>
	B <i>Ascher, 1996; Biagi, 2001; Bonamico, 2001; Bottaro, 1997; Carroccio, 2002; Dahele, 2001; Kaukinen, 2000; Kolho, 1997; Rostami, 1999; Sblattero, 2000; Sulkanen, Halttunen, 1998; Volta, 1995</i>

Niveau 2	Transglutaminase antistoffen (tTGA)
	IgA tTGA kunnen met cavialever tTG en met rh tTG accuraat bepaald worden; gebruik van rh tTG verhoogt echter nog zowel sensitiviteit als specificiteit (tabel 6).
	Sensitiviteit en specificiteit van IgA tTGA liggen, ongeacht de leeftijd, zeer

	hoog; bij gebruik van rh tTG ligt de sensitiviteit in de grotere case-control studies (tabel 6) tussen de 92% en 96%, de specificiteit tussen 98% en 100% (P25-75). In klinische prospectieve studies liggen deze percentages iets lager. Foutnegatieve IgA TGA kunnen voorkomen bij IgA-deficiëntie en bij geringere mucosale afwijkingen (M3a). Foutpositieve IgA tTGA zijn, ook bij gebruik van rh tTG, gerapporteerd, en wel bij PBC (10,4%; Bizzaro, 2003), levercirrose (1-30%, afhankelijk van testsysteem; Villalta, 2005), systemische auto-immuniteit (1%, Bizarro, 2003) en IBD (67% , Di Tola, 2004); bij deze ziektebeelden was de EMA niet fout positief voor coeliakie. A2 <i>Rostom, 2005;</i> B <i>Abrams, 2004; Bizarro, 2003; Bonamico, 2001; Collin, 2005; Dahele, 2001; Di Tola 2004; Fabiani 2001; Sblattero, 2000; Tesei, 2003; Tursi, 2003; Van Meensel, 2004; Villalta 2005; Wolters,</i>
Niveau 4	IgA deficiëntie-1 Het is aannemelijk dat niet alleen bij selectieve complete IgA-deficiëntie, maar ook bij patiënten met lage IgA spiegels, coeliakiediagnostiek gebaseerd op IgA antistoffen minder gevoelig uitvalt. Hierover zijn geen studies gedaan. Het is vooralsnog het meest praktisch aanvullend op IgG antistoffen te testen wanneer IgA-spiegels niet detecteerbaar zijn in de routine nefelometrische bepaling (< 0,07 g/l) D <i>mening werkgroep</i>
Niveau 3	IgA deficiëntie-2 Bij patiënten met IgA deficiëntie kunnen coeliakie gerelateerde IgA antistoffen niet gebruikt worden voor de diagnostiek; de waarde van IgG antistoffen is getest in een gering aantal studies, met een meestal beperkte omvang. IgG AGA vormen een gevoelige parameter voor IgA deficiënte coeliakie, maar de positief voorspellende waarde is erg laag (19%; Lenhardt, 2004). IgG EMA vormen een sensitieve en specifieke parameter, m.n. wanneer IgG1 geëvalueerd wordt (Cataldo, 2000; Picarello, 2000; Korponay-Szabó, 2003). IgG TGA vormen bij gebruik van een adequaat testsysteem (Van Meensel, 2004) een sensitieve en specifieke parameter voor coeliakie. A2 <i>Rostom, 2003;</i> B <i>Cataldo et al, 2000 ; Meini et al, 1996; Korponay-Szabó, 2003 ; Picarelli, 2000</i> C <i>Van Meensel, 2004; Lenhardt, 2004</i>
Niveau 4	Er zijn onvoldoende, kwalitatief goede studies verricht voor een uitspraak over eventuele verschillen in sensitiviteit en specificiteit van serologische tests in relatie tot etnische of geografische herkomst van een populatie.

Overige overwegingen

1. EMA-bepalingen zijn semi-kwantitatief, vergen expertise voor de interpretatie en maken gebruik van apenslokdarmweefsel; humane navelstreng levert een goedkoop en goed alternatief voor apenslokdarm; de immuunfluorescentiebeelden zijn echter minder eenvoudig te interpreteren.
2. ELISA's (tTGA) geven kwantitatieve uitslagen en kunnen betrekkelijk eenvoudig gestandaardiseerd en geautomatiseerd uitgevoerd worden. Overigens bestaat er nog geen internationaal ijkpreparaat om de concentratie antistoffen in IU te kunnen uitdrukken, waardoor de vele in gebruik zijnde kits en arbitraire units moeilijk te vergelijken zijn.
3. EMA en tTGA correleren in hoge mate, maar geven toch niet altijd concordante resultaten. De tests zijn voor verschillende interfererende factoren gevoelig en vullen elkaar derhalve dikwijls aan (Dickey, 2001; ervaring werkgroep). De meeste discrepanties zijn toe te schrijven aan foutpositieve tTGA. Overigens dient men zich te realiseren dat er ook tussen de verschillende rh tTGA kits verschillen bestaan mbt individuele foutpositieve reacties.

Aanbeveling serologie

Antistofbepalingen die het beste ingezet kunnen worden voor de serologische identificatie van coeliakiepatiënten zijn IgA tTGA en IgA EMA. Minimaal dient de tTGA ELISA verricht te worden, bij voorkeur met humaan recombinant tTG. Het verdient sterke aanbeveling de EMA-test als bevestigingstest te hanteren. Bij discrepantie dient foutpositiviteit van de tTGA overwogen te worden.

Daarnaast moet bij afwezigheid van IgA tTGA een IgA-deficiëntie uitgesloten worden.

In geval van IgA-deficiëntie (<0,07 g/L) is het zinvol IgG tTGA en IgG EMA aanvullend te bepalen om coeliakie op te sporen.

Bij kinderen jonger dan twee jaar is het verstandig om tevens op IgA AGA te testen (en eventueel IgG-AGA bij IgA-deficiëntie).

Er dient een (internationaal) ijkpreparaat ontwikkeld te worden, waardoor transglutaminase antistofconcentraties uitgedrukt kunnen worden in internationale eenheden (IU) en resultaten van verschillende laboratoria beter vergeleken kunnen worden.

Literatuur

- Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. Dig Dis Sci. 2004; 49:546-50
- Baudon JJ, Johanet C, Absalon YB, Morgant G, Cabrol S, Mougnot JF. Diagnosing celiac disease: a comparison of human tissue transglutaminase antibodies with antigliadin and antiendomysium antibodies. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004; 158:584-8,

- Burgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nussle D, Reymond-Berthet C. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. Arch Dis Child. 1991; 66: 941-7
- Cataldo F, Lio D, Marino V, Picarelli A, Ventura A, Corazza GR. IgG(1) antiendomysium and IgG antitissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in coeliac patients with selective IgA deficiency. Working Groups on Celiac Disease of SIGEP and Club del Tenue. Gut 2000;47(3):366-9.
- Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, Korponay-Szabó I, Sommer R, Schreier E, Volta U, Granito A, Veronesi L, Mascart F, Ocmant A, Ivarsson A, Lagerqvist C, Burgin-Wolff A, Hadziselimovic F, Furlano RI, Sidler MA, Mulder CJ, Goerres MS, Mearin ML, Ninaber MK, Gudmand-Hoyer E, Fabiani E, Catassi C, Tidlund H, Alainentalo L, Maki M. Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-proven European multicentre study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005; 17:85-91,
- Fabiani E, Catassi C and the International Working group on Eu-tTG. The serum IgA class anti-tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis and follow up of coeliac disease. Results of an international multi-centre study. 2001; Eur J Gastroenterol Hepatol 13: 659-665
- Fabiani E, Peruzzi E, Mandolesi A, Garbuglia G, Fanciulli G, D'Appello AR, Gasparin M, Bravi E, Bearzi I, Galeazzi R, Catassi C. Anti-human versus anti-guinea pig tissue transglutaminase antibodies as the first-level serological screening test for coeliac disease in the general population. Dig Liver Dis. 2004; 36:671-6.
- Hadithi M, von Blomberg BM, Crusius JB, Bloemena E, Kostense PJ, Meijer JW, Mulder CJ, Stehouwer CD, Pena AS. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. Ann Intern Med. 2007;147(5):294-302,
- Hill PG, Forsyth JM, Semeraro D, Holmes GK. IgA antibodies to human tissue transglutaminase: audit of routine practice confirms high diagnostic accuracy. Scand J Gastroenterol. 2004;39:1078-82,
- Kaukinen K, Collin P, Laurila K, Kaartinen T, Partanen J, Maki M. Resurrection of gliadin antibodies in coeliac disease. Deamidated gliadin peptide antibody test provides additional diagnostic benefit. Scand J Gastroenterol. 2007; Jun 19:1-6.
- Kolho KL, Savilahti E. IgA endomysium antibodies on human umbilical cord: an excellent diagnostic tool for celiac disease in childhood. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 1997;24(5):563-7.
- Korponay-Szabó IR, Dahlbom I, Laurila K, et al. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. Gut 2003;52:1567-71
- Lenhardt A, Plebani A, Marchetti F, Gerarduzzi T, Not T, Meini A, Villanacci V, Martelossi S, Ventura A. Role of human-tissue transglutaminase IgG and anti-gliadin IgG antibodies in the diagnosis of coeliac disease in patients with selective immunoglobulin A deficiency. Dig Liver Dis. 2004;36:730-4.
- Llorente MJ, Sebastian M, Fernandez-Acenero MJ, Serrano G, Villanueva S. IgA antibodies against tissue transglutaminase in the diagnosis of celiac disease: concordance with intestinal biopsy in children and adults. Clin Chem. 2004; 50:451-3.
- McMillan SA, Haughton DJ, Biggart JD, Edgar JD, Porter KG, McNeill TA. Predictive value for coeliac disease of antibodies to gliadin, endomysium, and jejunum in patients attending for jejunal biopsy. Bmj (Clinical Research Ed) 1991; 303:1163-5
- Meini A, Pillan NM, Villanacci V, Monafo V, Ugazio AG, Plebani A. Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children. Annals of Allergy, Asthma & Immunology - Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology 1996;77(4):333-6.
- Picarelli A, Sabbatella L, Di Tola M, Gabrielli F, Greco R, Di Cello T, et al. Celiac disease diagnosis in misdiagnosed children. Pediatric Research 2000; 48:590-2

- Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94:888-94
- Rostom A, Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, Macneil J, Mack D, Patel D, Moher D. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: A systematic review. *Gastroenterology.* 2005 128(4 Pt 2):S38-46.
- Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Prevalence of antitissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2003; 36:219-21,
- Van Meensel B, Hiele M, Hoffman I, Vermeire S, Rutgeerts P, Geboes K, Bossuyt X. Diagnostic accuracy of ten second-generation (human) tissue transglutaminase antibody assays in celiac disease. *Clin Chem.* 2004; 50:2125-35
- Volta U, Molinaro N, De Franceschi L, Fratangelo D, Bianchi FB. IgA anti-endomysial antibodies on human umbilical cord tissue for celiac disease screening. Save both money and monkeys. *Digestive Diseases and Sciences* 1995;40(9):1902-5.

HLA-diagnostiek op DQ2 en/of DQ8

Sensitiviteit en specificiteit; wanneer serologische, wanneer HLA-diagnostiek?

Introductie

Het humane leukocyten antigeen (HLA)-systeem bestaat uit moleculaire structuren aan het celoppervlak, die zorg dragen voor de herkenning van eigen weefsel en daarnaast bepalend zijn voor de manier waarop het immuunsysteem op stoffen van buiten reageert. Er is een grote verscheidenheid aan HLA-moleculen en elk individu heeft zijn eigen 'HLA-profiel', waarmee het in staat is op individuele wijze te reageren op omgevingsfactoren. De HLA-genen liggen op chromosoom 6 en worden onderverdeeld in klasse I- (HLA-A, HLA-B en HLA-C) en klasse II genen (HLA-DQ en HLA-DR). Elk molecuul heeft dus meerder verschijningsvormen (polymorfisme). De HLA-klasse II moleculen bepalen of er helper T cel responsen opgewekt kunnen worden, bijvoorbeeld tegen de van gliadine afkomstige peptiden. Zoals in onderstaand literatuur overzicht toegelicht zal worden kan coeliakie zich vrijwel uitsluitend ontwikkelen in individuen met het HLA-DQ2 type (aanwezig in de overgrote meerderheid van de coeliakiepatiënten) of met het HLA-DQ8 type (aanwezig in een kleine minderheid van de coeliakiepatiënten).

Het HLA-DQ-type wordt gevormd door de combinatie van een α - en een β -keten. De ketens zijn namelijk samen nodig, als heterodimeer, om peptides te binden en aan T cellen te presenteren. Deze α - en β -ketens zijn polymorf en de allelen op chromosoom 6 die ervoor coderen, kunnen in het laboratorium op DNA-niveau getypeerd worden. HLA-DQ2 wordt gevormd door de α - en β -keten, die gecodeerd worden door de allelen DQA1*0501 en DQB1*02; HLA-DQ8 wordt gevormd door de α - en β -keten, die gecodeerd worden door de allelen DQA1*0301 en DQB1*0302. Doordat zowel een paternaal als een maternaal allel voor de α - en β -keten geërfd en tot expressie gebracht wordt, en de vier ketens aan het celoppervlak van antigeen presenterende cellen vrijelijk kunnen associëren, is het in principe mogelijk dat bij een kind combinaties ((heterodimeren, HLA-DQ-types) voorkomen, die niet bij de ouders aanwezig zijn.

De literatuur over de diagnostische waarde van HLA-DQ bepalingen werd recentelijk in kaart gebracht in het kader van het Evidence report / Technology assessment on Celiac Disease

(NIH-report). De data waarop de review is gebaseerd, werden verzameld uit de Medline (1966 – oktober 2003) en EMBASE (1974 – dec 2003) database. Aangezien het merendeel van de beschreven studies geen diagnostisch focus had, is aanvullend in recentere literatuur gezocht naar relevante diagnostische studies. Gezien het feit dat HLA-DQ2 in de meeste populaties vrij algemeen voorkomt (bij 1 op de 3 á 5 personen), zal het diagnostisch belang van de HLA-DQ bepaling vooral gelegen zijn in de hoge negatief voorspellende waarde voor coeliakie; daarmee samenhangend zijn ook studies met alleen coeliakiepatiënten geëvalueerd en moet in de onderzochte studies meer belang gehecht worden aan een correcte diagnosestelling in de coeliakiegroep dan aan de beschikbaarheid van biopt-gegevens in de controlegroep (inclusie criterium NIH-report). Data uit de NIH-review werden derhalve aangevuld met relevante recente literatuur op basis van de searches in Pubmed en EMBASE. Daarnaast werd ook de oude literatuur nog eens gericht doorzocht op prospectieve studies en op Nederlandse studies, gezien het belang hiervan voor de diagnostiek.

Bespreking literatuur

Slechts twee studies in de NIH-review voldeden aan de door hen gestelde kwaliteitscriteria, m.n. aan de eis dat van zowel de coeliakie als de controle groep duodenumbipt-gegevens beschikbaar waren (Iltanen, 1999; Sacchetti, 1998). In deze studies was HLA-DQ2 positief in resp. 90,5% en 87% van de coeliakiepatiënten, maar ook in een substantieel deel van de controle patiënten (30% en 19% resp.), terwijl 27% van de niet-gebiopteerde gezonde controles HLA-DQ2 positief was. De frequentie van HLA-DQ8 werd in deze studies niet gemeten.

Tabel 7. Sensitiviteit van HLA-DQ2, HLA-DQ8 en HLA-DQ2 of DQ8,

auteur, jaar	type studie	coeliakie populatie			sensitiviteit (%)		
		herkomst	geteste CD groep	n	DQ2	DQ8	DQ2or8
Arnason, 1994	NIH; c-c	IJsland	bekende CD	25	84		
Arranz, 1997	NIH; c-c	Spanje	bekende CD	50	92		
Balas, 1997	NIH; c-c	Spanje	bekende CD	212	95	4,3	99,1
Book, 2003	NIH; m-d	VS	1 st -graad familie van CD	34			97,1
Bouguerra,, 1996	NIH; m-d	Tunesië	bekende CD	94	84		
Boy, 1994	NIH; c-c	Sardinië	bekende CD	50	96		
Catassi, 2001	NIH; m-d	Algerije	Saharawi Arabieren	79	91		95,6
Colonna, 1990	NIH; c-c	Italië	bekende CD	148	95		
Congia 1994	NIH; c-c	Turkije	bekende CD	65	91		
Congia, 1991	NIH; c-c	Italië	bekende CD	25	96		
Csizmadia, 2000	NIH; m-d	Nederland	Down Syndroom	10	100	20	100
Dijilali-Saiah, 1994	NIH; c-c	Frankrijk	bekende CD	80	89		
Dijilali-Saiah, 1998	NIH; c-c	Frankrijk	bekende CD	101	83		
Erkan, 1999	NIH; c-c	Turkije	bekende CD	30	40		
Farre, 1999	NIH; m-d	Spanje	1 st -graad familie van CD	60	93,3		
Fasanao 2003	NIH; m-d	VS	populatie screen	98	83,7	22,5	100
Fernandez-Arquero, 1995	NIH; c-c	Spanje	bekende CD	100	92		
Ferrante, 1992	NIH; c-c	Italië	bekende CD	50	88		
Fine, 2000	NIH; c-c	VS	bekende CD	25	88		
Howell, 1995	NIH; c-c	Engeland	bekende CD	91	91		

auteur, jaar	type studie	coeliakie populatie		n	sensitiviteit (%)		
		herkomst	geteste CD groep		DQ2	DQ8	DQ2or8
Iltanen, 1999	NIH; c-c	Finland	bekende CD	21	90		
Johnson, 2004	c-c	New York	bekende CD	44	86	41	
Johnson, 2004	c-c	Parijs	bekende CD	66	93	21	
Karell, 2003	NIH; m-d	Frankrijk	bekende CD	92	87	6,5	93,5
Karell, 2003	NIH; m-d	Italië	bekende CD	302	93,7	5,6	89,4
Karell, 2003	NIH; m-d	Finland	bekende CD	100	91	5	96
Karell, 2003	NIH; m-d	Noorwegen	bekende CD	326	91,4	5,2	96,6
Karell, 2003	NIH; m-d	Engeland	bekende CD	188	87,8	8	95,7
Kaur, 2003	NIH; m-d	India	bekende CD	35	97,1		
Lewis, 2000	NIH; m-d	VS	familie van CD	101	90		
Lio, 1997	NIH; c-c	Italië	bekende CD	18	100		
Liu, 2002	NIH; m-d	Finland	familie van CD	260	96,9	2,7	99,6
Maki, 2003	NIH; m-d	Finland	school kinderen screen	56	85,7		
Margaritte-Jeannin, 2004	m-d	Italië	bekende CD	128	86		
Margaritte-Jeannin, 2004	m-d	Frankrijk	bekende CD	117	87		
Margaritte-Jeannin, 2004	m-d	Scandinavië	bekende CD	225	92		
Mazzilli, 1992	NIH; c-c	Italië	bekende CD	50	92		
Michalski, 1995	NIH; c-c	Ierland	bekende CD	90	97		
Mustalahti, 2002	NIH; m-d	Finland	familie van CD of DH	29	100		
Neuhausen, 2002	NIH; m-d	Israel	Bedouin Arabs	23	82,6	56,5	100
Peña-Quintana, 2003	c-c	Gran Canaria	bekende CD	118	92,4	0	92,4
Perez-Bravo 1999	NIH; m-d	Chili	bekende CD	62	11,3	25,8	37,1
Pettersson, 1993	NIH; c-c	Zweden	bekende CD	65	92		
Ploski, 1993	NIH; c-c	Zweden	bekende CD	94	95		
Ploski, 1996	NIH; m-d	Zweden	bekende CD	135	92	4,4	96,3
Polvi, 1996	NIH; m-d	Finland	bekende CD	45	100		100
Popat, 2002	NIH; m-d	Zweden	bekende CD	62	93,6		
Ruiz Del Prado, 2001	NIH; c-c	Spanje	bekende CD	38	95		
Sachetti, 1998	NIH; c-c	Italië	bekende CD	122	87		
Sumnik, 2000	NIH; m-d	Tsjechië	diabetes	15	80	66,7	100
Tighe, 1992	NIH; c-c	Italië	bekende CD	43	91		
Tighe, 1993	NIH; c-c	Israel	Ashkenazi Joden, bekende CD	34	71		
Turner, 2000	NIH; c-c	Turkije	bekende CD	33	52		
Tuysuz, 2001	NIH; m-d	Turkije	bekende CD, kinderen	55	84	16,4	90,9
Vidales, 2004	m-d	Spanje	bekende CD, kinderen	136	94,1	2,1	95,6
Zubilaga, 2002	NIH; m-d	Spanje	bekende CD	135	92,6	3,7	96
Sensitiviteit							
aantal onderzoeken					n=55	n=19	n=20
mediaan					91	6,5	96,2
p10-p90					82,6-97,0	2,3-50,3	90,2-100
p25-p75					86,3-94,0	4,3-22,1	94,6-99,8

Data overgenomen uit de NIH review zijn gemarkeerd met NIH; m-d: mixed-design studie; c-c: case-control studie.

Alleen onderzoeken uit de NIH-review met meer dan tien coeliakiepatiënten werden geïnccludeerd.

Tabel 7 werd aangevuld met recente relevante studies.

Hoewel de overige studies meestal gebruik maakten van niet-gebioteerde controlegroepen en ze niet primair ontworpen waren ten behoeve van diagnostiek, geven zij een duidelijk beeld van de frequentie van HLA-DQ2 en -DQ8 in coeliakiepatiënten in verschillende gebieden (tabel 7). In de tabel zijn naast studies uit de NIH-review een aantal recentere studies opgenomen. Alleen studies met meer dan tien coeliakiepatiënten zijn geïnccludeerd. De recentere studies (na oktober 2003) veranderen de conclusies t.a.v. sensitiviteit van HLA-DQ2 en -DQ8, zoals geformuleerd in de NIH-review, niet. De sensitiviteit van HLA-DQ2 ligt op zich betrekkelijk hoog (p10-p90: 82,6-97,0%), en indien gecombineerd met HLA-DQ8 (minstens één van beide positief) zelfs zo hoog (P10-90: 90,2 -100%), dat bij afwezigheid van HLA-DQ2 en -DQ8 de diagnose coeliakie zeer onwaarschijnlijk is.

Het geringe percentage HLA-DQ2/8-negatieve coeliakiepatiënten kan echter niet buiten beschouwing gelaten worden. Coeliakiepatiënten die negatief zijn voor zowel HLA-DQ2 als DQ8 werden goed gedocumenteerd en gediagnosticeerd volgens de ESPGAN richtlijnen (Karell, 2003; Polvi, 1998; Margritte-Jeannin, 2004; Vidales, 2004).

De specificiteit van HLA-DQ2 werd in totaal in 31 studies in kaart gebracht aan de hand van verschillende populaties, overwegend uit Europa en de VS; in de meeste gevallen betreft het niet gebioteerde controlegroepen. De specificiteit van HLA-DQ ligt in deze studies betrekkelijk laag (mediaan 74 % ; p25-p75: 65-80%). De specificiteit van HLA-DQ8 werd geëvalueerd in negen studies en ligt iets hoger (mediaan 80%; p25-p75: 75 – 87,5%).

Omdat de combinatie van HLA-DQ2 en -DQ8 (minstens één van beide positief) diagnostisch aantrekkelijk is vanwege de hoge sensitiviteit, zijn de studies waarin deze parameter beoordeeld is op specificiteit samengevat in tabel 8. De specificiteit van de combinatie HLA-DQ2/8 varieert behoorlijk per studie(populatie), namelijk van 12% tot 68% met een mediaan van 54%. In een recente Nederlandse prospectieve studie was 43% van de niet-coeliakiepatiënten positief voor DQ2 en/of DQ8 (i.e. specificiteit 57%; Hadithi et al, 2007).

Tabel 8 Sensitiviteit en specificiteit van HLA-DQ2 en/of -DQ8

auteur, jaar	Type studie		n	sensitiviteit (%)	n	specificiteit (%)
		Herkomst	CD	DQ2 en/of DQ8	controle	DQ2 en/of DQ8
Balas, 1997	NIH; c-c	Bekende CD vs contr. Spanje	212	99	742	54
Catassi, 2001	NIH; m-d	Sahawi Arabieren Algerije	79	96	136	58
Fasano, 2003	NIH; m-d	EMAp0s vs EMAneg VS	98	100	92	40
Hadithi, 2007	m-d	Patiënten prospectief Nederland	16	100	447	57
Liu, 2002	NIH; m-d	Familie van CD Finland	260	100	237	32
Neuhausen, 2002	NIH; m-d	Familie van CD Israel (Bedouins)	23	100	52	13
Perez-Bravo, 1999	NIH; m-d	Bekende CD vs contr. Chili	62	37	124	85
Sumnik, 2000	NIH; m-d	IDDM screen Tsjechië	15	100	186	12
Tuysuz, 2001	NIH; m-d	Bekende CD vs contr. Turkije	55	91	50	68
Mediaan				100%		54%

(Data overgenomen uit de NIH review zijn gemarkeerd met NIH; m-d: mixed-design studie; c-c: case-control studie.

Naast het boven beschreven dragerschap van de HLA-DQ2 en/of HLA-DQ8 heterodimeer, kan ook de meer precieze samenstelling van het DQ-complex (kwantitatieve aanwezigheid van de afzonderlijke DQ2-ketens) informatie verschaffen over het risico op (gecompliceerde) coeliakie. Zo blijkt homozygotie voor alleen de β -keten van het HLA-DQ2 complex (DQB1*02) de kans op coeliakie te verhogen zowel bij DQ2-positieve als DQ2-negatieve individuen, d.w.z. ongeacht de aanwezigheid van de α -keten (DQA1*0501) (Van Belzen et al, 2004; Margaritte-Jeannin, 2004). Ook binnen de groep van coeliakiepatiënten lijkt het hebben van meerdere relevante DQ-ketens, b.v. in DQ2-homozygote patiënten, samen te hangen met ernstige complicaties zoals refractaire coeliakie en EATL (Al-Toma et al, 2006). Omdat vooralsnog naast de DQ2- en DQ8-allelen geen andere HLA-DQ allelen lijken samen te hangen met het risico op en het beloop van coeliakie, kan bij een HLA-DQ typering volstaan worden met het kwantitatief in kaart brengen van de vier HLA-DQ2/8 allelen.

Op dit moment is het feit dat individuen die zowel HLA-DQ2 als DQ8 missen een zeer geringe kans lopen op coeliakie (50 á 100 keer minder dan iemand die homozygoot is voor DQ2, Margaritte-Jeannin, 2004) de belangrijkste bevinding voor de diagnostiek.

Er werden geen studies gevonden in de literatuur, waarin HLA-DQ typering geïmplementeerd was in klinisch prospectief diagnostisch onderzoek. Een recent Nederlandse onderzoek (Hadithi et al, 2007) deed dat wel: van 463 volwassen patiënten met verdenking coeliakie werd onafhankelijk van elkaar HLA-DQ, een duodenum bipt en serologie geëvalueerd. Alle 16 coeliakiepatiënten (met vlokatrofie en respons op glutenvrij dieet) waren positief voor HLA-DQ2 of DQ8, terwijl in geen van de 255 HLA-DQ2- en -DQ8-negatieve patiënten coeliakie vastgesteld werd. Hoewel de omvang van de studie beperkt is, wordt

door de auteurs geconcludeerd dat het bepalen van HLA-DQ vroeg in de diagnostische work-up een groot aantal bipten kan voorkomen.

Conclusies

Niveau 2	Afwezigheid van HLA-DQ2 en/of -DQ8 maakt coeliakie onwaarschijnlijk, aangezien de sensitiviteit van HLA-DQ2 en/of -DQ8 zeer hoog (mediaan 96,2 %) is. B <i>Balas, 1997; Fasano, 2003; Karell, 2003; Liu 2002; Vidales, 2004</i>
Niveau 2	Het HLA-DQ2 en/of -DQ8-dragerschap komt vrij algemeen voor (43% in de Nederlandse patiëntenpopulatie). De specificiteit voor coeliakie is derhalve betrekkelijk gering (mediaan 54%). B <i>Hadithi, 2007; Balas, 1997</i>
Niveau 2	Naast de positiviteit voor HLA-DQ2 en/of -DQ8 beïnvloedt ook het aantal afzonderlijke DQ2-ketens het risico op en het beloop van coeliakie. B <i>Margaritte-Jeannin, 2004; Van Belzen, 2004; Al-Toma, 2006;</i>

Overige overwegingen

- relatief hoge kosten van HLA-typing (6x zo hoog als een serologische test)
- kennis op het gebied van de andere HLA-DQ allelen is in opkomst; vooralsnog is het daarom verstandig het complete set HLA-DQ allelen te analyseren.

Aanbevelingen

- HLA-DQ-bepalingen zijn met name zinvol voor het *uitsluiten* van (toekomstige) coeliakie. Bij afwezigheid van HLA-DQ2 en -DQ8 is de kans gering dat coeliakie in het spel is of zal zijn. Bij afwezigheid van HLA-DQ2 en -DQ8 in risicogroepen kan herhaald serologisch testen achterwege blijven
- HLA-DQ-typing is zinvol ter uitsluiting van coeliakie bij twijfel over de diagnose. De uitslag ervan is niet afhankelijk van glutengebruik door de patiënt
- HLA-DQ-bepalingen dienen alle vier de allelen van de HLA-DQ2- en -DQ8- moleculen kwantitatief in beeld te brengen, omdat het aantal relevante ketens bepalend kan zijn voor het risico en het beloop van coeliakie.
- De populatie van HLA-DQ2- en -DQ8-negatieve patiënten dient zowel klinisch als genetisch beter in kaart gebracht te worden.

Literatuur

- Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, Pena AS, Crusius JB, Mulder CJ. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 Mar;4(3):315-9.
- Arnason A, Skaftadottir I, Sigmundsson J, Mooney E, Bjornsson J, Cariglia N, et al. The association between celiac disease, dermatitis herpetiformis and certain HLA-antigens in Icelanders. European Journal of Immunogenetics - Official Journal of the British Society for Histocompatibility and Immunogenetics 1994;21(6):457-60.

- Arranz E, Telleria JJ, Sanz A, Martin JF, Alonso M, Calvo C, et al. HLA-DQA1*0501 and DQB1*02 homozygosity and disease susceptibility in Spanish coeliac patients. *Experimental and Clinical Immunogenetics* 1997;14(4):286-90.
- Balas A, Vicario JL, Zambrano A, Acuna D, Garcia-Novo D. Absolute linkage of celiac disease and dermatitis herpetiformis to HLA-DQ. *Tissue Antigens* 1997;50(1):52-6.
- Book L, Hart A, Black J, Feolo M, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Down syndrome in a US study. *American Journal of Medical Genetics* 2001;98(1):70-4.
- Book L, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in U.S. families. *American Journal of Gastroenterology* 2003;98(2):377-81,
- Bouguerra F, Babron MC, Eliaou JF, Debbabi A, Clot J, Khaldi F, et al. Synergistic effect of two HLA heterodimers in the susceptibility to celiac disease in Tunisia. *Genetic Epidemiology* 1997;14(4):413-22,
- Boy MF, La Nasa G, Balestrieri A, Cherchi M, V, Usai P. Distribution of HLA-DPB1, -DQB1 - DQA1 alleles among Sardinian celiac patients. *Disease Markers* 1995;12(3):199-204.
- Castro M, Crino A, Papadatou B, Purpura M, Giannotti A, Ferretti F, et al. Down Syndrome and celiac disease: the prevalence of high IgA-antigliadin antibodies and HLA-DR and DQ antigens in trisomy 21, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1993;16(3):265-8,
- Catassi C, Doloretta MM, Ratsch IM, De Virgili S, Cucca F. The distribution of DQ genes in the Saharawi population provides only a partial explanation for the high celiac disease prevalence. *Tissue Antigens* 2001;58(6):402-6.
- Colonna M, Mantovani W, Corazza GR, Barboni P, Gasbarrini G, Ferrara GB, et al. Reassessment of HLA association with celiac disease in special reference to the DP association. *Human Immunology* 1990;29(4):263-74.
- Congia M, Cucca F, Frau F, Lampis R, Melis L, Clemente MG, et al. A gene dosage effect of the DQA1*0501/DQB1*0201 allelic combination influences the clinical heterogeneity of celiac disease. *Human Immunology* 1994;40(2):138-42,
- Congia M, Frau F, Lampis R, Frau R, Mele R, Cucca F, et al. A high frequency of the A30, B18, DR3, DRw52, DQw2 extended haplotype in Sardinian celiac disease patients: further evidence that disease susceptibility is conferred by DQ A1*0501, B1*0201, *Tissue Antigens* 1992;39(2):78-83.
- Csizmadia CG, Mearin ML, Oren A, Kromhout A, Crusius JB, von Blomberg BM, et al. Accuracy and cost-effectiveness of a new strategy to screen for celiac disease in children with Down syndrome. *Journal of Pediatrics* 2000;137(6):756-61,
- Djilali-Saiah I, Caillat-Zucman S, Schmitz J, Chaves-Vieira ML, Bach JF. Polymorphism of antigen processing (TAP, LMP) and HLA class II genes in celiac disease. *Human Immunology* 1994;40(1):8-16.
- Djilali-Saiah I, Schmitz J, Harfouch-Hammoud E, Mougnot JF, Bach JF, Caillat-Zucman S. CTLA-4 gene polymorphism is associated with predisposition to coeliac disease. *Gut* 1998;43(2):187-9.
- Erkan T, Kutlu T, Yilmaz E, Cullu F, Tumay GT. Human leukocyte antigens in Turkish pediatric celiac patients. *Turkish Journal of Pediatrics* 1999;41(2):181-8,
- Failla P, Ruberto C, Pagano MC, Lombardo M, Bottaro G, Perichon B, et al. Celiac disease in Down Syndrome with HLA serological and molecular studies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23(3):303-6.
- Farre C, Humbert P, Vilar P, Varea V, Aldeguer X, Carnicer J, et al. Serological markers and HLA-DQ2 haplotype among first-degree relatives of celiac patients. *Catalonian Coeliac Disease Study Group. Digestive Diseases and Sciences* 1999;44(11):2344-9.

- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Archives of Internal Medicine* 2003;163(3):286-92
- Fernandez-Arquero M, Figueredo MA, Maluenda C, de la Concha EG. HLA-linked genes acting as additive susceptibility factors in celiac disease. *Human Immunology* 1995;42(4):295-300.
- Ferrante P, Petronzelli F, Mariani P, Bonamico M, Mazzilli MC. Oligotyping of Italian celiac patients with the 11th International Histocompatibility Workshop reagents. *Tissue Antigens* 1992;39(1):38-9.
- Fine KD, Do K, Schulte K, Ogunji F, Guerra R, Osowski L, et al. High prevalence of celiac sprue-like HLA-DQ genes and enteropathy in patients with the microscopic colitis syndrome. *American Journal of Gastroenterology* 2000;95(8):1974-82,
- Hadithi M, von Blomberg BM, Crusius JB, Bloemena E, Kostense PJ, Meijer JW, Mulder CJ, Stehouwer CD, Pena AS. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med.* 2007;147(5):294-302
- Howell WM, Leung ST, Jones DB, Nakshabendi I, Hall MA, Lanchbury JS, et al. HLA-DRB, -DQA, and -DQB polymorphism in celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. Common features and additional risk factors for malignancy. *Hum Immunol* 1995;43(1):29-37.
- Iltanen S, Collin P, Korpela M, Holm K, Partanen J, Polvi A, et al. Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjogren's syndrome. *American Journal of Gastroenterology* 1999;94(4):1042-6.
- Iltanen S, Holm K, Partanen J, Laippala P, Maki M. Increased density of jejunal gamma delta+ T cells in patients having normal mucosa--marker of operative autoimmune mechanisms? *Autoimmunity* 1999;29(3):179-87.
- Iltanen S, Rantala I, Laippala P, Holm K, Partanen J, Maki M. Expression of HSP-65 in jejunal epithelial cells in patients clinically suspected of coeliac disease. *Autoimmunity* 1999;31(2):125-32,
- Johnson TC, Diamond B, Memeo L, Negulescu H, Hovhanissyan Z, Verkarre V, Rotterdam H, Fasano A, Caillat-Zucman S, Grosdidier E, Winchester R, Cellier C, Jabri B, Green PH. Relationship of HLA-DQ8 and severity of celiac disease: comparison of New York and Parisian cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004 Oct;2(10):888-94.
- Karel K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1 *05-DQB1 *02 (DQ2) heterodimer: Results from the European genetics cluster on celiac disease. *Hum Immunol* 2003;64(4):469-77.
- Kaur G, Sarkar N, Bhatnagar S, Kumar S, Rapthap CC, Bhan MK, et al. Pediatric celiac disease in India is associated with multiple DR3-DQ2 haplotypes. *Human Immunology* 2002;63(8):677-82,
- Larizza D, Calcaterra V, Luinetti O, Villani L, De Silvestri A, Autelli M, et al. Evidence for immunogenetic predisposition in children with celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Int J Med Biol Environ* 2001;29(2):143-8,
- Lewis C, Book L, Black J, Sawitzke A, Cannon-Albright L, Zone J, et al. Celiac disease and human leukocyte antigen genotype: accuracy of diagnosis in self-diagnosed individuals, dosage effect, and sibling risk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(1):22-7.
- Lio D, Bonanno CT, D'Anna C, De Luca S, Gervasi F, Cavataio F, et al. Gluten stimulation induces an in vitro expansion of peripheral blood T gamma delta cells from HLA-DQ2-positive subjects of families of patients with celiac disease. *Experimental and Clinical Immunogenetics* 1998;15(1):46-55.
- Liu J, Juo S, Holopainen P, Terwilliger J, Tong X, Grunn A, et al. Genomewide linkage analysis of celiac disease in Finnish families. *American Journal of Human Genetics* 2002;70(1):51-9.

- Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *New England Journal of Medicine* 2003; 348(25):2517-24.
- Margaritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, Louka AS, Clot F, Percopo S, Coto I, Hugot JP, Ascher H, Sollid LM, Greco L, Clerget-Darpoux F. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens*. 2004 Jun;63(6):562-7.
- Mazzilli MC, Ferrante P, Mariani P, Martone E, Petronzelli F, Triglione P, et al. A study of Italian pediatric celiac disease patients confirms that the primary HLA association is to the DQ(alpha 1*0501, beta 1*0201) heterodimer. *Human Immunology* 1992;33(2):133-9.
- Michalski JP, McCombs CC, Arai T, Elston RC, Cao T, McCarthy CF, et al. HLA-DR, DQ genotypes of celiac disease patients and healthy subjects from the West of Ireland. *Tissue Antigens* 1996;47(2):127-33.
- Mustalahti K, Sulkanen S, Holopainen P, Laurila K, Collin P, Partanen J, et al. Coeliac disease among healthy members of multiple case coeliac disease families. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2002;37(2):161-5.
- Neuhausen SL, Weizman Z, Camp NJ, Elbedour K, Sheffield VC, Zone JJ, et al. HLA DQA1-DQB1 genotypes in Bedouin families with celiac disease. *Human Immunology* 2002;63(6):502-7.
- Pena-Quintana L, Torres-Galvan MJ, Deniz-Naranjo MC, Ortigosa-Castillo L, Ramos-Varela JC, Calvo-Hernandez F, Fiuza-Perez MD, Rodriguez-Gallego JC, Sanchez-Garcia F. Assessment of the DQ heterodimer test in the diagnosis of celiac disease in the Canary Islands (Spain). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003 Nov;37(5):604-8,
- Perez-Bravo F, Araya M, Mondragon A, Rios G, Alarcon T, Roessler JL, et al. Genetic differences in HLA-DQA1* and DQB1* allelic distributions between celiac and control children in Santiago, Chile. *Human Immunology* 1999;60(3):262-7.
- Pettersson A, Sjoberg K, Lernmark A, Eriksson S. HLA genotypes in coeliac disease and healthy individuals carrying gliadin antibodies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993;5(6):445-50.
- Ploski R, Ascher H, Sollid LM. HLA genotypes and the increased incidence of coeliac disease in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(11):1092-7.
- Ploski R, Ek J, Thorsby E, Sollid LM. On the HLA-DQ(alpha 1*0501, beta 1*0201)-associated susceptibility in celiac disease: a possible gene dosage effect of DQB1*0201, *Tissue Antigens* 1993;41(4):173-7.
- Polvi A, Arranz E, Fernandez-Arquero M, Collin P, Maki M, Sanz A, Calvo C, Maluenda C, Westman P, de la Concha EG, Partanen J. HLA-DQ2-negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunol*. 1998 Mar;59(3):169-75.
- Polvi A, Arranz E, Fernandez-Arquero M, Collin P, Mäki M, Sanz A, Calvo C, Maluenda C, Westman P, De la Concha EG, Partanen J. *Human Immunology* 1998;59 :169-75
- Polvi A, Eland C, Koskimies S, Maki M, Partanen J. HLA DQ and DP in Finnish families with celiac disease. *Eur J Immunogenet* 1996;23(3):221-34.
- Popat S, Hearle N, Wixey J, Hogberg L, Bevan S, Lim W, et al. Analysis of the CTLA4 gene in Swedish coeliac disease patients. *Scand J Gastroenterol* 2002;37(1):28-31,
- Ruiz del Prado MY, Olivares Lopez JL, Lazaro AA, Lasierra Diaz MP. HLA system. Phenotypic and gene frequencies in celiac and healthy subjects from the same geographical area. *Revista Espanola De Enfermedades Digestivas - Organo Oficial De La Sociedad Espanola De Patologia Digestiva* 2001;93(2):106-13.
- Sacchetti L, Calcagno G, Ferrajolo A, Sarrantonio C, Troncone R, Micillo M, et al. Discrimination between celiac and other gastrointestinal disorders in childhood by rapid human lymphocyte antigen typing. *Clinical Chemistry* 1998;44(8 Pt 1):1755-7.

- Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *Journal of Experimental Medicine* 1989;169(1):345-50.
- Sumnik Z, Kolouskova S, Cinek O, Kotalova R, Vavrinec J, Snajderova M. HLA-DQA1*05-DQB1*0201 positivity predisposes to coeliac disease in Czech diabetic children. *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway - 1992) 2000;89(12):1426-30.
- Tighe MR, Hall MA, Ashkenazi A, Siegler E, Lanchbury JS, Ciclitira PJ. Celiac disease among Ashkenazi Jews from Israel. A study of the HLA class II alleles and their associations with disease susceptibility. *Human Immunology* 1993;38(4):270-6.
- Tighe MR, Hall MA, Barbado M, Cardi E, Welsh K, I, Ciclitira PJ. HLA class II alleles associated with celiac disease susceptibility in a southern European population. *Tissue Antigens* 1992;40(2):90-7.
- Tumer L, Altuntas B, Hasanoglu A, Soylemezoglu O, Arinsoy T. Pattern of human leukocyte antigens in Turkish children with celiac disease. *Pediatrics International - Official Journal of the Japan Pediatric Society* 2000;42(6):678-81,
- Tuysuz B, Dursun A, Kutlu T, Sokucu S, Cine N, Suoglu O, et al. HLA-DQ alleles in patients with celiac disease in Turkey. *Tissue Antigens* 2001;57(6):540-2,
- Van Belzen MJ, Koeleman BP, Crusius JB, Meijer JW, Bardeel AF, Pearson PL, Sandkuijl LA, Houwen RH, Wijmenga C. Defining the contribution of the HLA region to cis DQ2-positive coeliac disease patients. *Genes Immun.* 2004 May;5(3):215-20.
- Vidales MC, Zubillaga P, Zubillaga I, Alfonso-Sanchez MA. Allele and haplotype frequencies for HLA class II (DQA1 and DQB1) loci in patients with celiac disease from Spain. *Hum Immunol.* 2004 Apr;65(4):352-8,
- Zubillaga P, Vidales MC, Zubillaga I, Ormaechea V, Garcia-Urkia N, Vitoria JC. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 genetic markers and clinical presentation in celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2002;34(5):548-54.

Biopsie en histopathologie

Normale histologie dunne darm

De mucosa van de dunne darm is opgebouwd uit lange slanke villi met een crypt-villus verhouding van 1:3 tot 1:5. Een dunne darmbiopsie wordt beschouwd als zijnde normaal als er meer dan vier biopsies op rij een normaal aspect bezitten (Thijs 2004; Perera 1975).

In een normaal dunne darmbiopsie zijn er lage aantallen intra-epitheliale lymfocyten. De meeste zijn CD3- en CD8-positief en brengen meest α/β of in mindere mate γ/δ T-cel receptor tot expressie.

In de bulbus duodeni is er meer irregulariteit van de vlokken en kunnen deze korter zijn. Men neemt aan dat onder andere peptische invloeden vanuit de maag hierbij belangrijk zijn.

Ook in gebieden over lymfefollikels zijn er irregulaire villus/crypt patronen en is er een fysiologische toename van IEL's.

Conclusie

Niveau 3	Een dunne darmbiopsie met vier villi op rij met een normaal aspect en een cryptvlok-verhouding van 1:3 of meer mag men als normaal beschouwen. C <i>Perera 1975; Thijs 2004</i> D <i>Mening werkgroep</i>
-----------------	--

Locatie van bipten voor coeliakie

Het aantal intra-epitheliale lymfocyten (IEL's) moet als niet relevant worden beschouwd in epitheel dat op lymfefollikels ligt. Hoewel jejunum een goede plaats is voor dunnedarmbipten voor coeliakie is ook aangetoond dat distale duodenum een goede plaats is voor een biopsie (Meijer 2003;Thijs 2004) Aangezien de gluten-sensitieve enteropathische afwijkingen niet uniform in de dunne darm hoeven voor te komen (Johnson 2004) en omdat ook andere afwijkingen die verantwoordelijk kunnen zijn voor pathologie in de dunne darm, bijvoorbeeld ectopisch maagslijmvlies, focaal kunnen voorkomen, wordt geadviseerd om tenminste vier dunnedarmbipten te nemen.

Ook is het sterk aan te bevelen om in dezelfde sessie enkele maagbipten uit antrum en corpus te nemen aangezien hiermee een deel van de afwijkingen die verantwoordelijk zijn voor dunne darmafwijkingen (architecturale en infiltratieve afwijkingen) verklaard kan worden. Onder andere bij Hp gastritis en Ziekte van Crohn, waarbij in de maag vaker histologisch substraat is dan in de dunne darm, kan in de dunne darm van een toename van IEL's sprake zijn.

Conclusies

Niveau 3	Het distale duodenum is een goede plaats voor de dunne darmbiopsie in het kader van de diagnostiek van coeliakie. C <i>Meijer 2003, Thijs 2004</i>
Niveau 3	Voor optimale diagnostiek zijn tenminste vier bipten nodig. C <i>Johnson 2004</i>
Niveau 4	Tevens wordt geadviseerd om maagbipten uit antrum en corpus te nemen. D <i>mening werkgroep</i>

Classificatie van de histologie van coeliakie.

Hoewel de dunnedarmafwijkingen bij coeliakie elders in deze richtlijn samengevat worden als de 'histologische trias van coeliakie', bestaand uit epitheliale lymfocytose, crypthyperplasie en vlokatrofie, is het van belang dat zij in de praktijk nauwkeuriger in kaart gebracht worden. Vanuit het werk van M. Marsh (Marsh 2000) worden de dunne darmafwijkingen gestadieerd in een viertal stadia die hij arbitrair definieerde als type 0 tot en met type 4.

Type 0 laat geen morfologische afwijkingen zien maar hier kunnen al wel met speciale technieken serologische afwijkingen in de bipten op te sporen zijn.

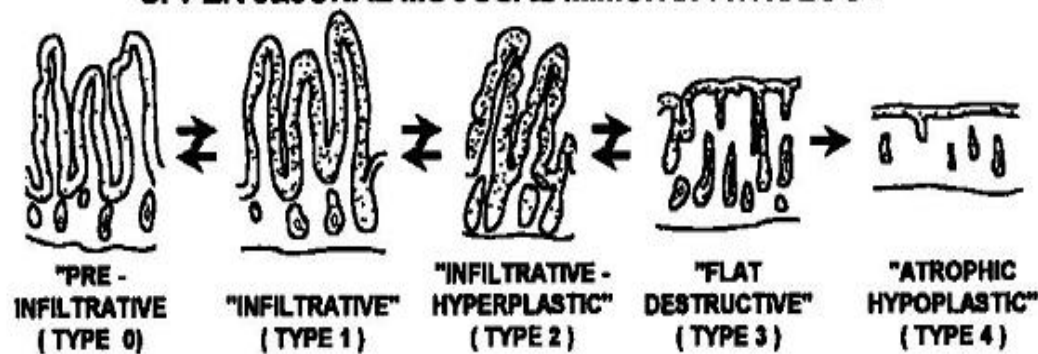
Type 1 noemde hij het infiltratieve type waarbij er intra-epitheliale lymfocytose bestaat maar waarbij de vlok-crypt verhouding normaal is zonder hyperplasie van de crypten.

Type 2 heeft een verhoogd aantal intra-epitheliale lymfocyten met crypthyperplastische veranderingen.

Type 3 heeft een verhoogd aantal intra-epitheliale lymfocyten met verlies van crypten.

Type 4 is een laesie waarbij er atrofie/destructie bestaat maar geen significant infiltraat.

UPPER JEJUNAL MUCOSAL IMMUNOPATHOLOGY



Aangezien deze classificatie geen recht doet aan de diverse typen "destructieve" afwijkingen hebben we deze in de Nederlandse situatie verder opgesplitst in Type IIIA, IIIB, en IIIC al naar gelang de mate van atrofie. Tevens is het verschil tussen type II en III anders en meer specifiek gedefinieerd.

In de Nederlandse setting maken we gebruik van de zogenaamde gemodificeerde Marsh-classificatie. Deze is als volgt gedefinieerd waarbij type 0 wordt weggelaten aangezien deze geen morfologische afwijkingen vertoont en derhalve in de dagelijkse praktijk niet is op te sporen.

- Marsh I** : Significante intra-epitheliale lymfocytose bij een normale vlokarchitectuur zonder crypthyperplasie, ook wel lymfocyttaire enteritis genoemd.
- Marsh II** : Significante intra-epitheliale lymfocytose, normale vlokarchitectuur maar crypthyperplasie gekenmerkt door geëlongeerde en vertakkende crypten.
- Marsh IIIA** : Significante intra-epitheliale lymfocytose, crypthyperplasie en gestoorde vlokarchitectuur met een vlockryptverhouding van ≤ 1 ,
- Marsh IIIB** : Significante intra-epitheliale lymfocytose, crypthyperplasie en gestoorde vlokarchitectuur met slechts rudimenten van villi. .
- Marsh IIIC** : Significante intra-epitheliale lymfocytose, gestoorde vlokarchitectuur met totale afwezigheid van villi (colon gelijkend).
- Marsh IV** : Gestoorde vlokarchitectuur met een (sub)totale afwezigheid van villi zonder een significante intra-epitheliale lymfocytose.

De validiteit is in een aantal onderzoeken aangetoond; er is onder andere een goede relatie met serologische parameters. (Rostami 1998; Wahab 2002)

Conclusie

Niveau 3	Voor de classificatie van de histologische afwijkingen wordt de gemodificeerde Marsh-classificatie geadviseerd.
-----------------	---

Definitie van significante intra-epitheliale lymfocytose

Significante intra-epitheliale lymfocytose wordt in de literatuur wisselend herkend en benoemd. Bij gezonde personen is het aantal intra-epitheliale lymfocyten sterk variabel; volgens een studie (Hayat 2002) tussen de 1 en 26. Ook is er een verschil wanneer men het aantal lymfocyten telt in een routine HE coupe of dat men dit doet met behulp van een CD3-kleuring. In een studie (Veress 2004) werd het aantal intra-epitheliale lymfocyten 30% hoger geteld met CD3 dan bepaald in een routine HE coupe. Een routinematige bepaling van de intra-epitheliale lymfocytose met behulp van een CD3 kleuring lijkt vooralsnog niet geïndiceerd. Een goed screeningsprotocol (Biagi 2004) lijkt het volgende: bepaal of de ratio epitheliale cellen/lymfocyten meer is dan 1:5 (20 lymfocyten per 100 epitheliale cellen). Als dit zo is dan kan er een CD3-kleuring worden gedaan. Als het aantal meer is dan 25 lymfocyten. Waarden tussen de 25 and 29 moeten gerapporteerd worden als borderline en waarden van 30 of meer impliceren definitief een pathologische intra-epitheliale lymfocytose. Biagi (2004) suggereerde ook een andere methode om vroege of minder ernstige vormen van coeliakie op te sporen namelijk het bepalen van de zgn. villus tip laesie: het bepalen van de intra-epitheliale lymfocytose in de top van de villi waarbij een IEL-score bij niet coeliakiepatiënten van 4,6 (SD, 1,5; range, 1,4–7,8) en 9,2 (SD, 4,7; range, 5,8–21,8) bij patiënten met coeliakie werd gevonden. Ook lijkt de preferente ligging ter hoogte van de toppen van de villi meer bij Gluten Sensitieve Enteropathie (GSE) voor te komen dan bij andere oorzaken van intra-epitheliale lymfocytose (Mino-Kenudson 2005).

In het algemeen neemt men dus aan dat een aantal van 30 intra-epitheliale lymfocyten significant is (geobjectiveerd met CD3 in borderline gevallen).

Het meten en interpreteren van intra-epitheliale lymfocytose blijkt in de praktijk betrekkelijk eenduidig maar er is een aantal valkuilen.

Er zijn ook andere ziekten die aanleiding kunnen geven tot een intra-epitheliale lymfocytose. Deze zijn een Hp gastritis, ectopisch maagslijmvlies, Ziekte van Crohn, infecties en diverse auto-immuun ziekten. Veelal is er bij de eerste twee afwijkingen ook een acute ontsteking aanwezig in het dunne darmbiopt. Wat Hp en Ziekte van Crohn betreft is het beoordelen van een maagbiopt en de voorgeschiedenis belangrijk. Bij de ziekte van Crohn is in het maagbiopt veelal meer morfologisch substraat aanwezig in de vorm van een zogenaamde “focally enhanced gastritis” dan in het dunne darmbiopt. Uiteraard kan er een co-existentie zijn van GSE met een der bovengenoemde afwijkingen.

Conclusies

Niveau 3	Een waarde van 30 intra-epitheliale lymfocyten per 100 epitheelcellen is relevant als grenswaarde voor de diagnose lymfocyttaire enteritis (Marsh I).
	C <i>Rostami 1998; Hayat 2002; Wahab 2002</i>
	D <i>Mening werkgroep</i>
Niveau 3	Voor een goede telling is het nodig te schatten of het aantal lymfocyten meer is dan één per vijf epitheelcellen, en als dit zo is met behulp van een CD3-

	kleuring een objectieve vaststelling van het aantal te bepalen. Bij sterk verhoogde aantallen IEL's is deze objectieve vaststelling niet nodig.
C	<i>Biagi 2004</i>
D	<i>Meijer 2003</i>

Klinicopathologische correlatie

De reactie op therapie lijkt bij volwassenen en kinderen verschillend. Is het herstel bij kinderen prompt en schijnbaar volledig, bij volwassenen is dit trager en vaak incompleet (Wahab 2002). De betekenis van geïsoleerde intra-epitheliale lymfocytose bij de in eerste instantie niet voor coeliakie verdachte patiënt is onduidelijk. Tussen de 10 en 42% (Kakar 2003; Mahadeva 2002) blijken bij follow-up coeliakie hebben. Dit betekent wel dat dit een relevante bevinding is.

Conclusies

Niveau 3	De morfologische normalisering van de dunne darm mucosa verloopt bij volwassenen traag en veelal incompleet
C	<i>Wahab 2002</i>

Histologie bij refractaire coeliakie

Van refractaire coeliakie wordt gesproken als een patiënt niet of niet meer reageert op een glutenvrij dieet. Er bestaan klachten van diarree en malabsorptie en de trias van vlokatrofie, zoals eerder besproken, persisteert. Dieetfouten en andere oorzaken van vlokatrofie moeten eerst uitgesloten worden. Refractaire coeliakie kan onderverdeeld worden in type I en type II, met respectievelijk een normale en een fenotypisch aberrante intra-epitheliale T-cel populatie in de duodenumbipten. Morfologisch zijn deze aberrante T-cellen niet te onderscheiden van normale T-cellen. Deze cellen hebben veelal een clonale rearrangement van hun T-cel receptor, vast te stellen met PCR van het darmbipt. Deze cellen hebben een verlies van de oppervlaktemarkers CD3, en CD8, met behoud van CD7 en CD103. Het CD3-molecuul blijft cytoplasmatisch aantoonbaar; dit is aan te tonen door middel van flowcytometrie. Een eenvoudige test is het immunohistochemisch bepalen van de ratio van CD3 ten opzichte van CD8 waarbij een verhouding van $\geq 2:1$ als cutoff point geldt. Men kan dan meer geavanceerd onderzoek instellen zoals flowcytometrie en clonaliteits-onderzoek (Cellier 2000; Cerf-Bensussan 2002; Brousse 1999). Soms verschijnen er grotere en deels CD30-positieve cellen intra-epitheliaal of in de lamina propria. Waarschijnlijk zijn dit vroege morfologische tekenen van een T-cel lymfoom. Patiënten met refractaire coeliakie type II hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van een enteropathie geassocieerd T-cel lymfoom. 60 tot 80 % in de periode van vijf jaar (Daum 2000, Cellier 2000, Al-Toma 2007)

Conclusie

Niveau 3	Men deelt de refractaire coeliakie in in twee typen. Type I en II waarbij type II is gedefinieerd als een niet op een glutenvrij dieet reagerende patiënt met fenotypisch abnormale T-cellen met een grote kans op het ontwikkelen van een T-cel lymfoom.
-----------------	---

B	Al-Toma 2007
C	Brousse 1999; Cellier 2000, Cerf-Bensussan 2002
D	Meijer 2003

Aanbevelingen

Het distale duodenum is een goede plaats voor de dunne darmbiopsie in het kader van de diagnostiek van coeliakie.

Voor optimale diagnostiek zijn tenminste vier bipten nodig.

Tevens wordt geadviseerd om maagbipten uit antrum en corpus te nemen.

Voor de classificatie van de histologische afwijkingen wordt de gemodificeerde Marsh-classificatie geadviseerd.

Literatuur

- Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, von Blomberg BM, Mulder CJ. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut*. 2007;56(10):1373-8,
- Biagi, F., et al. "Intraepithelial lymphocytes in the villous tip: do they indicate potential coeliac disease?" *J Clin Pathol* 57.8 (2004): 835-39.
- Brousse, N., et al. "Is complicated celiac disease or refractory sprue an intestinal intra-epithelial cryptic T-cell lymphoma?" *Blood* 93.9 (1999): 3154-55.
- Cellier, C., et al. "Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group." *Lancet* 356.9225 (2000): 203-08,
- Cerf-Bensussan, N., N. Brousse, and C. Cellier. "From hyperplasia to T cell lymphoma." *Gut* 51,3 (2002): 304-05.
- Daum et al Refract. Daum S, Cellier C, Mulder CJ. Refractory coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005 Jun;19(3):413-24.
- Hayat, M., et al. "Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal?" *Journal of Clinical Pathology* 55.5 (2002): 393-94.
- Johnson, T. C., et al. "Relationship of HLA-DQ8 and severity of celiac disease: comparison of New York and Parisian cohorts." *Clin Gastroenterol.Hepatol*. 2,10 (2004): 888-94.
- Kakar, S., et al. "Significance of intraepithelial lymphocytosis in small bowel biopsy samples with normal mucosal architecture." *Am.J Gastroenterol*. 98,9 (2003): 2027-33.
- Mahadeva, S., J. I. Wyatt, and P. D. Howdle. "Is a raised intraepithelial lymphocyte count with normal duodenal villous architecture clinically relevant?" *Journal of Clinical Pathology* 55.6 (2002): 424-28,
- Marsh, M. N. *Methods in Molecular Medicine: Celiac disease*. Methods in Molecular Medicine: Celiac disease . 2000.
- Meijer, J. W., P. J. Wahab, and C. J. Mulder. "Small intestinal biopsies in celiac disease: duodenal or jejunal?" *Virchows Arch*. 442,2 (2003): 124-28,
- Mino-Kenudson M., I. Brown, and G. Y. Lauwers. "Histopathological diagnosis of gluten-sensitive enteropathy." *Current diagnostic pathology* (2005).
- Perera, D. R., W. M. Weinstein, and C. E. Rubin. "Symposium on pathology of the gastrointestinal tract-Part II. Small intestinal biopsy." *Hum.Pathol* 6.2 (1975): 157-217.

- Rostami, K., et al. "SAT and serology in adult coeliacs, seronegative coeliac disease seems a reality." *Neth.J Med.* 53.1 (1998): 15-19.
- Thijs, W. J., et al. "Duodenal versus jejunal biopsies in suspected celiac disease." *Endoscopy* 36.11 (2004): 993-96.
- Veress, B., et al. "Duodenal intraepithelial lymphocyte-count revisited." *Scand.J Gastroenterol.* 39.2 (2004): 138-44.
- Wahab, P. J., et al. "Coeliac disease: changing views on gluten-sensitive enteropathy." *Scand.J.Gastroenterol.Suppl.*236 (2002): 60-65.
- Wahab, P. J., J. W. Meijer, and C. J. Mulder. "Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery." *Am.J.Clin.Pathol.* 118,3 (2002): 459-63.

Is een biopsie nog nodig als relevante antistoffen (tTGA en EMA) positief zijn?

Er is internationale consensus dat de diagnose coeliakie altijd bevestigd moet worden met een dunnedarmbiopsie onder glutenbelasting, waarin histologische veranderingen passend bij coeliakie moeten worden gezien (Hill et al, 2005; NIH 2005). Alleen serologische bepalingen zijn onvoldoende om de diagnose definitief te stellen. De implicaties van het stellen van de diagnose coeliakie zijn vergaand; een levenslang glutenvrij dieet. Pas na een histologisch bevestigde diagnose kan gestart worden met een glutenvrij dieet.

Conclusie

Niveau 4	De diagnose coeliakie dient bevestigd te worden met een dunnedarmbiopsie onder een gluten bevattend dieet D <i>NIH 2005, mening werkgroep</i>
-----------------	--

Literatuur

- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(1):1-19.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterology* 2005; 128(4 Suppl 1):S1-S9.

Moet bij elke gastro-duodenoscopie een dunne darmbiopsie worden genomen?

Coeliakie kan zich uiten met milde, aspecifieke klachten en het endoscopische aspect van de dunne darm hoeft niet direct de diagnose naar voren te brengen. De negatief voorspellende waarde van met coeliakie samenhangende antistoffen is beperkt in geval van mildere vormen van vlokatrofie. Met coeliakie samenhangende immunogenetische merkers hebben een lage positief voorspellende waarde. Screeningsstudies naar het voorkomen van coeliakie suggereren dat de aandoening een prevalentie heeft tussen de 0,5 en 1,3%. Het daadwerkelijke voorkomen ligt vele malen hoger en suggereert een sterke onderdiagnostiek. (zie gerelateerde hoofdstukken in deze richtlijn). Bij patiënten met auto-immune aandoeningen zoals Diabetes Mellitus type I en auto-immuun schildklierlijden wordt de prevalentie van coeliakie geschat op 5%. Uit deze gegevens zou men kunnen concluderen dat door het standaard afnemen van duodenum biopsieën bij elke gastro-duodenoscopie de diagnostische potentie voor het stellen van de diagnose coeliakie zou kunnen verbeteren.

In een epidemiologische studie van Jansen et al (1993) is de prevalentie van coeliakie in Nederlandse regio's waar de interesse voor coeliakie groter is en tijdens endoscopie laagdrempelig gebiopteerd wordt vier maal hoger dan in regio's waar dit niet gebeurt (40:100.000 vs 8:100.000).

Dickey en Hughes (2001) onderzochten de voorspellende waarde van endoscopische markers voor vlokatrofie en histologische vlokatrofie bij 129 patiënten met coeliakie en vonden een sensitiviteit van endoscopische markers van 53% bij partiële vlokatrofie en 82% bij subtotale- of totale vlokatrofie. Gezien de lage sensitiviteit adviseren zij laagdrempelig te bioteren.

Lecleire et al. (2006) onderzochten endoscopische aanwijzingen voor vlokatrofie in vergelijking met histologische uitkomsten bij 75 patiënten met dyspeptische klachten en 75 patiënten verdacht voor coeliakie en 25 gezonde vrijwilligers. Van de dyspeptische patiënten hadden vier endoscopische markers voor coeliakie, terwijl geen van hen vlokatrofie bleek te hebben. Eén patiënt zonder endoscopische afwijkingen bleek wel partiële vlokatrofie te hebben. Van de 75 patiënten die verdacht werden van coeliakie bleken 16 endoscopische aanwijzingen voor vlokatrofie te hebben, terwijl bij tien van de 16 histologisch vlokatrofie aangetoond werd. Bij de controles werden geen endoscopische of histologische afwijkingen waargenomen. Conclusie is dus dat bij verdenking op coeliakie het endoscopisch beeld sensitief is maar minder specifiek en bij dyspeptische personen het endoscopische beeld niet bijdraagt om patiënten voor biopsie te selecteren.

Riestra et al (2006) zagen tussen 1990 en 2004 een trend in hun kliniek naar het toenemend afnemen van dunne darm biopsieën bij gastro-duodenoscopieën (1990-94:1,9%, 200-2004: 12,8%). In de gehele periode werd bij 1033 van de 13678 endoscopieën biopsien afgenomen. Zij vonden coeliakie bij 22 patiënten (2,2%), waarbij slechts bij 55% door klassieke kenmerken een sterke klinische en/of endoscopische verdenking op coeliakie bestond en concluderen dat routinematig afnemen van dunne darm biopsien zinvol is..

Mandal et al (2004) onderzocht in een prospectieve studie de waarde van het routinematig afnemen van dunne darm biopsieën. Bij opeenvolgend 504 patiënten, bij wie geen evidente verklaring voor ijzergebreksanemie bij endoscopie werd gevonden werden duodenum biopsien genomen. Bij negen (1,8%) bleek sprake van coeliakie. Zij concluderen dat routinematig afnemen van dunne darm biopsien zinvol is.

Kori et al (2003) onderzochten het resultaat van routinematig afnemen van dunne darm biopsien bij een pediatrie populatie. Bij 201 patiënten, die om uiteenlopende redenen een endoscopie ondergingen werden dunne darm biopsien afgenomen. Zij vonden bij 159 patiënten (79,1%) geen histologische afwijkingen en bij tien giardia lamblia (4,9%), bij 13 milde aspecifieke chronische ontsteking (6,5%), bij acht lymfocytair enteritis (3,9%), bij twee gemengd acute en chronische ontsteking, bij één lymfatische dilatatie en één een milde aspecifieke laesie. De negatief voorspellende waarde voor een normaal endoscopisch beeld is in deze groep 81,5%. Zij concluderen dat het routinematig afnemen van biopsien in deze populatie zinvol is.

Ackerman et al (1996) onderzochten prospectief de uitkomsten van routinematig dunne darm biopsieën bij gastro-duodenoscopie bij 93 patiënten die onderzocht werden vanwege ijzergebreksanemie en vergeleken deze groep met een controlegroep waarin patiënten met steatorrhoe (23), idiopathische diarree (37) en een restgroep (9) met uiteenlopende indicaties voor endoscopie. 11 patiënten met ijzergebreksanemie bleken histologische

afwijkingen passend bij coeliakie te hebben, zoals ook twee patiënten met steatorrhoe. Zij achten routinematig afnemen van dunne darmbiopsieën daarom zinvol.

Conclusie

niveau 3	Het standaard afnemen van dunne darmbiopsien bij elke gastro-duodenoscopie lijkt de diagnostische potentie voor het stellen van de diagnose coeliakie te kunnen verbeteren, met name bij patiënten met auto-immune aandoeningen. B <i>Ackerman (1996)</i> C <i>Riestra (2006)</i>
-----------------	---

Overige overwegingen

- Zorgvuldige endoscopische beoordeling van het slijmvlies van het duodenum signaleert wel een deel, maar zeker niet alle patiënten met histologische afwijkingen. De opbrengst in diagnoses door afname van biopsien varieert in de studies tussen de 2 en 20%. Bij patiënten met onbegrepen ijzergebreksanemie en steatorrhoe is de meeropbrengst voor de diagnose coeliakie hoger dan in patiënten met dyspeptische klachten.
- De belasting voor patiënten lijkt minimaal.
- Het risico van complicaties door het afnemen van biopsien lijkt minimaal.
- Voor wat betreft de afweging tussen kosten en baten is geen literatuur voorhanden.

Aanbeveling

Bij patiënten met een hoger risicoprofiel voor coeliakie, zoals eerstegraads familieleden en patiënten met auto-immune aandoeningen en kinderen met gastro-intestinale klachten, wordt geadviseerd standaard een dunne darmbiopsie af te nemen bij scopie.

Literatuur

- Ackerman Z, Eliakim R, Stalnikowicz R, Rachmilewitz D. Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anaemia. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2099-102,
- Dickey W, Hughes D. Disappointing sensitivity of endoscopic markers for villous atrophy in a high risk population: implications for celiac disease diagnosis during routine endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2126-8,
- Jansen TLTA, Mulder CJJ, Karssen PHZ, Wagenaar CGJ. Epidemiological survey of the Dutch Coeliac Disease Society: an update 1992, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993;5:73-8,
- Kori M, Gladish V, Ziv-Sokolovskaya N, Huszar M, Beer-Gabel M, Reifen R. The significance of routine duodenal biopsies in pediatric patients undergoing upper intestinal endoscopy. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:39-41,
- Lecleire S, Di Fiore F, Antonietti M, Savoye G, Lemoine F, Le Pessot F, Lerebours E, Ducrotte P. Endoscopic markers of villous atrophy are not useful for the detection of celiac disease in patients with dyspeptic symptoms. *Endoscopy* 2006;38:696-701,
- Mandal AK, Mehdi I, Munshi SK, Lo TC. Value of routine duodenal biopsy in diagnosing coeliac disease in patients with iron deficiency anaemia. *Postgrad Med J* 2004;80:475-7.

- Riestra S, Dominguez F, Fernandez-Ruiz E, Garcia-Riesco E, Nieto R, Fernandez E, Rodrigo L. Usefulness of duodenal biopsy during upper gastrointestinal endoscopy for diagnosis of celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:5028-32,

Als een biopt normaal is, is de kans op coeliakie dan nihil?

Meestal is het biopt bij een patiënt met coeliakie evident afwijkend. Dat kan zijn architecturaal of anders in de zin van een intra-epitheliale lymfocytose met toename van CD3 positieve IEL's. In een enkele casus is het biopt normaal terwijl er of serologische afwijkingen (tTGA, EMA) zijn (Sharbati 2003, Paparo 2005) of blijkt in de follow-up of na glutenbelasting toch een abnormale histologie op te treden.

Paparo et al vonden bij een populatie van 409 kinderen die positief waren voor coeliakie gerelateerde antistoffen en HLA-DQ2/8 in 24 een normale architectuur in de dunne darm biopsie. Van deze 24 patiënten was er bij 11 een toename van het aantal CD3 positieve cellen en bij 17 een toename van het aantal γ/δ cellen intra-epitheliaal. Bij een deel van de overige patiënten (1,7%) werd er met behulp van scanning ook elektronen microscopisch onderzoek morfologisch afwijkingen van de epitheel cellen waargenomen. De detectie van tTG specifieke immunoglobuline deposities in de mucosa zouden een toevoeging kunnen zijn voor de diagnose (Korponay-Szabó, 2004).

Ook in eigen ervaring zijn er enkele patiënten bij wie later of na glutenbelasting in de biopsie relevante afwijkingen gevonden werden na initieel normale bipten.

Conclusie

Niveau 3	Als de histologie normaal is (architecturaal en immunohistochemisch) is de kans dat patiënt coeliakie heeft zeer klein maar niet 0. C <i>Sharbati 2005, Paparo 2005; Kaukinen 2005</i>
-----------------	--

Literatuur

- Kaukinen K, Peräaho M, Collin P, et al. Small bowel mucosal transglutaminase 2-specific IgA deposits in coeliac disease without villous atrophy: A prospective and randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2005;40: 564–72,
- Korponay-Szabó IR, Halttunen T, Szalai Z, Laurila K, Király R, Kovács JB, Fésüs L, Mäki M. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut* 2004; 53:641-48
- Paparo F, Petrone E, Tosco A, Maglio M, Borrelli M, Salvati VM, Miele E, Greco L, Auricchio S, Troncone R. Clinical, HLA, and small bowel immunohistochemical features of children with positive serum antiendomysium antibodies and architecturally normal small intestinal mucosa. *Am J Gastroenterol*. 2005 Oct;100(10):2294-8,
- Sharbati A, Valletta E, Bertini M, Cipolli M, Morroni M, Pinelli L, Tato L. Gluten sensitivity and 'normal' histology: is the intestinal mucosa really normal? *Dig Liver Dis*. 2003 Nov;35(11):768-73.
- Walker-Smith JA. Management of infantile gastroenteritis. *Arch Dis Child* 1990;65:909-911,
- Working Group of the United European Gastroenterology Week in Amsterdam. When is a coeliac a coeliac? *Eur J Gastroenterol* 2001;13;1123-1128,

Volgorde van diagnostische tests

Dunnedarmbiopsie

Omdat de aanwezigheid van vlokatrofie vooralsnog als voorwaarde wordt gesteld voor de diagnose coeliakie, is het verrichten van een dunnedarmbiopsie noodzakelijk voor de diagnose. Zie paragraaf 'Biopsie en histopathologie' van deze richtlijn. Het voorafgaande onderzoek, en de volgorde hiervan, dient uitsluitend voor de selectie van de patiënten die een diagnostische dunnedarmbiopsie moeten ondergaan (Kneepkens en von Blomberg 2004).

Serologie

Alle coeliakie-antistoffen kunnen worden bepaald in serum. Voor het identificeren van coeliakie zijn de bepalingen van IgA antistoffen tegen endomysium (EMA) en tegen het enzym weefseltransglutaminase (tTGA) het belangrijkste. Bij selectieve IgA-deficiëntie vallen de uitslagen van IgA-EMA en IgA-tTGA altijd negatief uit. Bij het serologische opsporen van coeliakie moet daarom een IgA-deficiëntie uitgesloten worden. In het geval van IgA-deficiëntie dienen coeliakie gerelateerde IgG antistoffen bepaald te worden. Voor een overzicht van de sensitiviteit en specificiteit van de serologische tests wordt men verwezen naar de paragraaf 'Serologische diagnostiek' van deze richtlijn.

HLA-typering

Het grootste voordeel van HLA-typering bij de identificatie van coeliakie is zijn grote negatieve voorspellende waarde. De afwezigheid van zowel HLA-DQ2 als DQ8 sluit de ontwikkeling van coeliakie vrijwel uit. De *aanwezigheid* van HLA-DQ2 en/of -DQ8 heeft echter nauwelijks diagnostische waarde, aangezien ruim 40% van de algemene Nederlandse populatie HLA-DQ2 of DQ8 positief is. HLA-typering is daarmee geschikt als "pre-screening" bij bepaalde groepen met verhoogd risico op coeliakie, zoals familieleden van coeliakiepatiënten en kinderen met het syndroom van Down (Csizmadia 2000). Zie voor details en literatuuroverzicht van HLA-DQ de paragraaf 'HLA-diagnostiek op DQ2 en DQ8 van deze richtlijn'.

De volgorde van de diagnostische tests is afhankelijk van de klinische situatie. In grote lijnen zijn er twee situaties denkbaar (fig. 1):

1. Sterk klinisch vermoeden van coeliakie
2. Geringe klinische verdenking op coeliakie (d.w.z. afwezigheid van gastro-enterologische klachten), bij mensen met een verhoogde risico op coeliakie en bij screening van grote populaties

Sterk klinisch vermoeden van coeliakie

Zoals bij elke aandoening, wordt bij coeliakie de basis van de diagnostiek in eerste instantie gevormd door het overwegen van de mogelijkheid van coeliakie als verklaring voor de klachten van de patiënt in kwestie. Het klachtenpatroon bij coeliakie is zeer uiteenlopend en in de meerderheid van de gevallen weinig specifiek zodat dienaangaande een hoge graad van alertheid is geboden. Serologie kan fout-negatief zijn, in het bijzonder bij volwassenen met lichtere mucosale afwijkingen (Abrams, 2004; Rostami 1999; Tursi 2003). Ook bij kinderen bestaat het risico van negatieve serologische screening, maar dit lijkt voor zover na te gaan veel kleiner dan bij volwassenen. Derhalve dient bij sterk klinisch vermoeden van

coeliakie, ongeacht de uitslag van het serologisch onderzoek, altijd een dunnedarmbiopsie te worden verricht (Rostami 1999).

Conclusie

Niveau 2	Bij sterk klinisch vermoeden van coeliakie moet, ongeacht de uitslag van het serologisch onderzoek, altijd een dunnedarmbiopsie plaatsvinden (fig. 1).
	B <i>Rostami 1999; Abrams 2004; Tursi 2003</i>

Aanbeveling

Bij sterke klinische verdenking op coeliakie dient een dunnedarmbiopsie te worden verricht. Ter onderbouwing van de histologische bevinding en/of als uitgangswaarde voor follow-up is het verstandig tevens serologie te laten verrichten

Geringe verdenking op coeliakie

Bij geringe klinische verdenking op coeliakie, bij mensen met een verhoogd risico op coeliakie en bij screening van grote populaties kan serologie ingezet worden om actieve coeliakie op te sporen. Bij een positieve serologie zal een dunnedarmbiopsie verricht moeten worden om de diagnose vast te stellen of uit te sluiten. Bij negatieve uitslagen is coeliakie onwaarschijnlijk, mits een IgA-deficiëntie is uitgesloten. Bij IgA-deficiente patiënten moet gebiopteerd worden op geleide van IgG-antistoffen tegen endomysium en weefseltransglutaminase (zie figuur 1).

De ontdekking dat het hebben van HLA-DQ2 en/of -DQ8 een vrijwel absolute voorwaarde lijkt voor het kunnen krijgen van coeliakie (Mearin 1983, Greco 1998, Maki 2003), maakt inmiddels gerichte toepassing van serologische tests mogelijk (Koning 2003). Bij minder sterke klinische verdenking op de ziekte, bij mensen met een verhoogd risico op coeliakie en bij screening van grote populaties kan men derhalve eerst een HLA-DQ2 en -DQ8 typering verrichten. Bij afwezigheid daarvan is de kans op het krijgen van coeliakie zeer gering. Bij aanwezigheid van HLA-DQ2 of DQ8 kan op geleide van serologische afwijkingen gebiopteerd worden om de diagnose vast te stellen of uit te sluiten.

Aangezien risicogroepen tijdens hun leven herhaalde malen op coeliakie getest dienen te worden is het efficiënt reeds in een vroege fase de te testen groep te beperken tot de HLA-DQ2/8 positieve individuen. Momenteel is HLA-DQ typering nog niet overal in Nederland beschikbaar; in dat geval kan bij geringe klinische verdenking op coeliakie serologie direct ingezet worden.

Conclusie

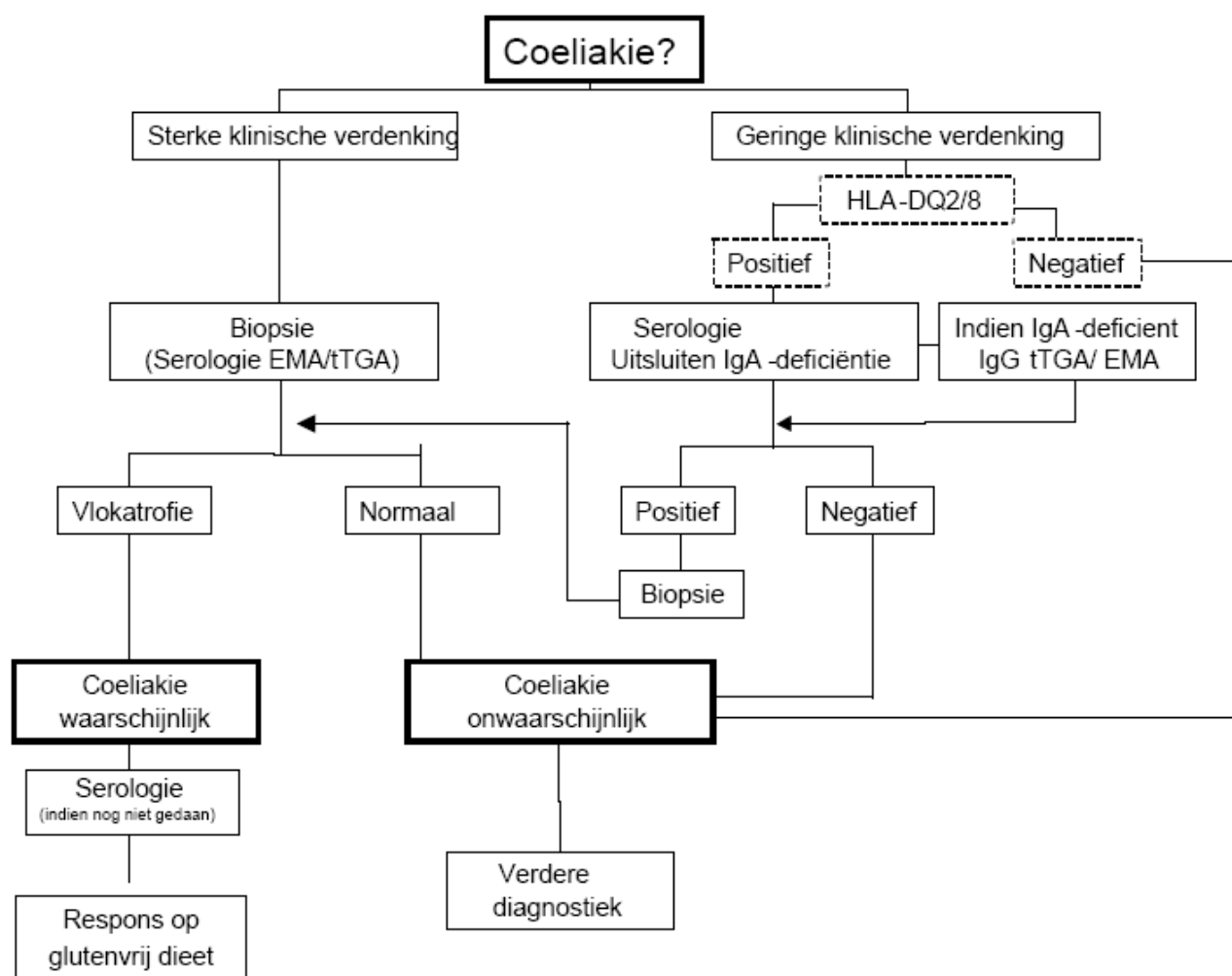
Niveau 2	Bij minder sterke klinische verdenking op de ziekte, bij mensen met een verhoogde risico op coeliakie en bij screening van grote populaties kan men eerst een HLA-DQ2 en -DQ8 typering verrichten, omdat bij afwezigheid daarvan de kans op het krijgen van coeliakie zeer gering is.
	B <i>Mearin 1983, Greco 1998, Maki 2003</i>

Aanbeveling

Bij *geringe klinische verdenking* op coeliakie kunnen serologische tests gebruikt worden om coeliakie op te sporen. Bij positieve uitslagen hiervan zal een dunne darmbiopsie verricht moeten worden om de diagnose vast te stellen of uit te sluiten.

Bij *screening van grote populaties of van populaties met een verhoogd risico voor coeliakie* wordt eerst een HLA-DQ typering verricht. Serologisch onderzoek blijft vervolgens beperkt tot de HLA-DQ2- en/of -DQ8-positieve individuen.

Figuur 1



Literatuur

- Csizmadia CGDS, Mearin ML, Oren A et al. Accuracy and cost-effectiveness of a new strategy to screen for celiac disease in children with Down Syndrome. *J Pediatr* 2000;137:756-61,
- Greco L, Corazza G, Babron MC, Clot F, Fulchignoni-Lataud MC, Percopo S, Zavattari P, Bouguerra F, Dib C, Tosi R, Troncone R, Ventura A, Mantavoni W, Magazzu G, Gatti R, Lazzari R, Giunta A, Perri F, Iacono G, Cardì E, de Virgiliis S, Cataldo F, De Angelis G, Musumeci S, Clerget-Darpoux F, et al. Genome search in celiac disease. *Am J Hum Genet.* 1998 Mar;62(3):669-75.
- Kneepkens CMF, von Blomberg-van der Flier BME. Diagnostiek van coeliakie anno 2004. *Coeliakie. Ned Tijdschrif Kindergenees* 2004; 1: 17-21,
- Koning F. The molecular basis of celiac disease. *J Mol Recognit* 2003;16:333-6.
- Korponay-Szabó IR, Dahlbom I, Laurila K, et al. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut* 2003;52:1567-71
- Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, Ilonen J, Laurila K, Dahlbom I, Hansson T, Hopfl P, Knip M, Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med.* 2003 Jun 19;348(25):2517-24.
- Mearin ML, Biemond I, Peña AS, Polanco I, Vazquez C, Schreuder CThM, de Vries RPR, van Rood JJ. HLA-DR phenotypes in Spanish coeliac children: their contribution to the understanding of the genetics of the disease. *Gut* 1983;24:532-7
- Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999;94:888-94.

Diagnostiek en behandeling van coeliakie door de huisarts

Inleiding

In Nederland is de huisarts doorgaans de eerste die geconsulteerd wordt voor een veelheid aan verschillende klachten van lichamelijke en psychosociale oorsprong. Enigszins afhankelijk van de ernst en de spoedeisendheid van het beeld, wordt 97% van de hulpvragen in de eerste lijn door de huisarts afgehandeld (vd Berg 2004). Gemiddeld heeft iedere huisarts de zorg voor 2350 inwoners, waarbij tegenwoordig de meerderheid van de huisartsen niet meer “solo” is gevestigd, dus samenwerkt met collegae en met andere disciplines in de eerste lijn. Per werkdag heeft iedere huisarts gemiddeld zelf ca 35 patiëntcontacten, via de telefoon, op het spreekuur of tijdens visites. In de stad loopt dat gemiddelde, bij dezelfde praktijkgrootte, op tot 50 of meer, op het platteland zijn werkdagen met 20 contacten of minder geen uitzondering. De huisarts wordt door zijn positie in de gezondheidszorg, vaak geconfronteerd met vroege stadia van aandoeningen, waarbij het klachtenpatroon vaak nog erg heterogeen is. Daarbij wordt dan de hypothesevorming rond herkomst en oorzaken van klachten gestuurd door de meest voorkomende verklaringen. Tegelijkertijd biedt juist de eerste lijn mogelijkheden om vroege en behandelbare stadia van zeldzame aandoeningen te herkennen. Daarvoor zijn goed onderzochte screenings-instrumenten en procedures nodig. Coeliakie is een voorbeeld van een aandoening die weinig en vaak laat wordt herkend, en dus vaker en eerder gevonden zou kunnen en moeten worden. De tijdige herkenning ervan heeft grote betekenis voor de kwaliteit van leven van de patiënt. De eerste lijn kan een belangrijke rol spelen door te screenen op basis van adequaat gedefinieerde risicofactoren.

Epidemiologie

Recent onderzoek vermeldt een prevalentie van 0,016% voor gediagnosticeerde coeliakie en 0,35% voor ongediagnosticeerde coeliakie onder een representatieve steekproef uit de Nederlandse bevolking (Schweizer 2005). Vertaling van deze gegevens maakt het aannemelijk dat in veel huisartspraktijken geen patiënten bekend zijn met de aandoening, terwijl er per praktijk 5-10 ongediagnosticeerd blijven (Damoiseaux 2005). Coeliakie komt in de gebruikelijke huisartsenregistraties niet voor, maar verschijnt de laatste jaren wel in de huisartsgeneeskundige leerboeken (De Jongh 2005). Het feit dat in Nederland 50.000-100.000 patiënten met coeliakie niet gediagnosticeerd zijn, heeft echter niet alleen te maken met onbekendheid, maar ook met het diffuse klachtenpatroon waarmee coeliakie zich, als het op de kinderleeftijd niet herkend wordt, later op volwassen leeftijd vaak langzaam insluipend presenteert. Dat coeliakie relatief vaker voorkomt onder patiënten met diabetes mellitus, schildklierlijden, osteoporose en een aantal andere minder frequent gesignaleerde aandoeningen kan van betekenis zijn voor “case finding” in de huisartspraktijk. Echter de getalsmatige onderbouwing voor een advies om tot systematische screening onder deze groepen patiënten over te gaan ontbreekt.

Kenmerkende klachten

Bij kinderen zijn klassieke symptomen als achterblijvende groei, steatorrhoe, anemie en humeurigheid bij atypische buikklachten een aanleiding om, ook in de huisartspraktijk, diagnostiek naar onder meer coeliakie in te zetten (Farrell 2001). Bij volwassenen vormen klachten als onverklaarde malaise, chronische vermoeidheid, een opgezet buik en atypische buikpijn, soms ook een familiair voorkomen de aanleiding voor screenende diagnostiek naar coeliakie (Alaadini 2005). In meerdere onderzoeken komt de factor “verdenking op coeliakie” zowel bij kinderen als volwassenen als beste voorspeller naar voren, terwijl de kans op het aantreffen van coeliakie als verklaring met het oplopen van de leeftijd afneemt (Collin 2005). Voor de huisartsenpraktijk lijkt case-finding onder risicogroepen het meest voor de hand te liggen. Het enige experiment met case-finding dat enkele jaren geleden in Engeland werd uitgevoerd levert niet de bovengenoemde coïncidente aandoeningen (zoals diabetes en schildklierpathologie) op, maar benoemt langer bestaande “onverklaarde anemie” als de belangrijkste ingang voor screening (12% +/- 6% coeliakie), gevolgd door vermoeidheid in combinatie met familiale factoren (2% +/- 1,5% coeliakie) (Hin 1999). Naast de aangetoonde samenhang van coeliakie met de bovengenoemde andere aandoeningen, lijkt dus vooral de interpretatie van meerdere coïncidente symptomen en risico's door de arts die aanvullende diagnostiek aanvraagt van belang te zijn en is systematische case-finding niet goed mogelijk.

Diagnostiek in de huisartspraktijk

De beste tests voor het opsporen van actieve coeliakie in de huisartspraktijk zijn de serologische bepalingen van EMA en/of tTGA (Damoiseaux 2005). Deze worden door de meeste huisartsenlaboratoria in het standaard bepalingenpakket in Nederland aangeboden. Gezien de niet bekende kosten – baten afweging moet hier kritisch mee worden omgegaan. Er wordt op dit moment geëxperimenteerd met een “in-office” test op tTGA voor een vergelijkbare prijs, echter hiervan moet de betrouwbaarheid nog worden vastgesteld. Wanneer wordt besloten tot verwijzing is het niet noodzakelijk dat door de huisarts tevoren gerichte diagnostiek wordt aangevraagd. Bij patiënten bij wie de diagnostiek op tTGA IgA op

coeliakie ondanks verdenking negatief is, moet rekening worden gehouden met foutnegatieve uitslagen en moet overwogen worden de patiënt alsnog te verwijzen naar de tweede lijn.

Wie te verwijzen

Patiënten die een positieve serologische testuitslag hebben, of bij persisterende klachten of verdenking bij negatieve serologie, moeten voor nadere diagnostiek worden verwezen naar de tweede lijn, naar kinderarts of MDL-arts. Bij een te verwachten diagnostische opbrengst van minder dan één nieuwe patiënt met coeliakie per jaar per huisarts, zou een optimum in de screeningsfrequentie moeten kunnen worden vastgesteld op basis van een risicoprofiel. Vooralsnog volstaat het advies ruim te testen bij patiënten die om uiteenlopende redenen verdacht worden van coeliakie. Dermatitis herpetiformis is een aandoening die bij minder dan één patiënt per huisarts voorkomt en waarvan de herkenning derhalve niet kan leiden tot optimalisering van een screeningsadvies in de huisartspraktijk. Ook de elders in deze richtlijn beschreven relaties met diabetes en hypothyreoïdie leiden niet tot een advies routinematig te screenen op coeliakie bij deze patiënten in de eerste lijn.

Conclusies

Niveau 4	De huisarts heeft vooral een rol in de diagnostiek omdat patiënten met het scala van klachten dat kan samenhangen met coeliakie doorgaans eerst hun huisarts bezoeken en tijdige diagnostiek van coeliakie belangrijke consequenties kan hebben voor de kwaliteit van leven. D <i>Mening werkgroep</i>
Niveau 4	Voor de diagnostiek in de huisartspraktijk wordt een test op tTGA IgA aangeraden D <i>Damoiseaux 2005 ; mening werkgroep</i>
Niveau 3	Er zijn geen specifieke kenmerken aangetoond op basis waarvan in de huisartspraktijk zou moeten worden overgegaan tot systematische exclusieve diagnostiek naar coeliakie bij subgroepen patiënten. C <i>Hin 1999</i> D <i>Damoiseaux 2005</i>

Aanbeveling

Er wordt aanbevolen in de huisartspraktijk bij iedere klinische verdenking op coeliakie serologisch te testen, minimaal op tTGA IgA. Dit kan in huisartsenlaboratoria worden aangevraagd en is zowel bij kinderen als bij volwassenen voldoende betrouwbaar. Bij positieve serologie dient verwijzing naar de tweede lijn plaats te vinden. Bij negatieve serologie moet rekening worden gehouden met foutnegatieve uitslagen en kan bij aanhoudende verdenking alsnog verwijzing naar de tweede lijn worden overwogen voor aanvullende tests.

Wat is de rol van de huisarts in begeleiding na de diagnose?

Het relatief weinig frequente voorkomen en de specifieke kennis die nodig is voor de behandeling na de diagnose, maken de rol van de eerste lijnsgezondheidszorg hierbij beperkt. Afhankelijk van de lokale mogelijkheden en de geografische omstandigheden kan het zinvol zijn gebruik te maken van eerstelijns diëtisten, waar het de advisering t.a.v. voedingsmaatregelen betreft. Het is daarbij van belang dat vooral adviezen worden gegeven door diëtisten met specifieke deskundigheid op het gebied van coeliakie.

Literatuur

- Alaedini A, Green PH. Narrative review: celiac disease; understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med* 2005 Feb 15;142(4):289-98, Review.
- Berg MJ van den, Kolthof ED, Bakker DH de, Zee J van der. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk: de werkbelasting van huisartsen. Utrecht: NIVEL, 2004, 260 pag.
- Collin P, Rasmussen M, Kyronpalo S, Laipala P, Kaukinen K. The hunt for celiac disease in primary care. *QJM* 2002(Feb;95(2):75-7
- Damoiseaux JGMC, Damoiseaux RAMJ. Coeliakiediagnostiek bij de huisarts. *Huisarts Wet* 2005;48:024-7
- Farrell RJ, Ciaran PK. Diagnosis of celiac sprue. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3237-46
- Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362:383-91
- Hin H, Bird G, Fishter P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in Primary Care: a case finding study. *Br Med J* 1999;318:164-7
- Jongh TO de, de Vries H, Grundmeijer HG (red). Diagnostiek van alledaagse klachten. Bohn Stafleu van Loghum. Houten, 2005.
- Schweizer J.J., B.M.E.Von Blomberg, H.B.Bueno de Mesquita en M.L.Mearin. Prevalentie van gediagnosticeerde en ongediagnosticeerde coeliakie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2005; 149(15): 821-5

Diagnosebeleid bij kinderen, jonger en ouder dan 2 jaar

Gezien de implicaties van het houden van een levenslang glutenvrij dieet blijft voor het stellen van de definitieve diagnose Coeliakie een biopsie noodzakelijk (Hill 2005). Bij klinische verdenking of screening op coeliakie kan in eerste instantie gebruik worden gemaakt van serologische tests die weinig belastend zijn. Hierbij dient minimaal tTGA bepaald te worden, en wordt sterk aanbevolen positieve resultaten te bevestigen in de EMA-test. Beide tests hebben een hoge specificiteit en sensitiviteit ook bij kinderen. Ondanks de hoge sensitiviteit sluit een negatieve serologie coeliakie niet volledig uit. Bij een IgA deficiëntie kan als alternatieve serologische bepaling IgG antistoffen tegen tTG en endomysium verricht worden. (zie paragraaf 'Serologische diagnostiek' voor een uitgebreide bespreking van serologische bepalingen).

Conclusie

Niveau 4	Voor het stellen van de diagnose coeliakie is een biopsie noodzakelijk. Serologische bepalingen (EMA of tTGA) kunnen gebruikt worden om te bepalen wie gebiopteerd moet worden, maar bij negatieve serologie en bij sterke klinische verdenking op Coeliakie moet toch een biopsie overwogen worden.
-----------------	--

	D <i>NIH 2005, mening werkgroep</i>
--	-------------------------------------

In 1970 werd door de ESPGHAN (Meeuwisse 1970) geadviseerd bij klinische verdenking op coeliakie bij kinderen driemaal te bioteren: bij klinische verdenking, na één jaar glutenvrij dieet, en na glutenprovocatie. In een retrospectief onderzoek bij 3293 kinderen (Guandalini 1989) bleek dat bij 95% de diagnose coeliakie met de eerste biopsie gesteld kon worden, en de aanvullend bioteren niet nodig was.

Conclusie

Niveau 3	Bij kinderen boven de twee jaar is voor het stellen van de diagnose coeliakie eenmalig bioteren voldoende. C <i>Guandalini 1989</i>
-----------------	--

De overige 5% van de patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van negen maanden, en hadden als diagnose vnl. koemelkallergie. Juist in de leeftijdsgroep jonger dan 2 jaar komen ziekten voor die een vergelijkbaar histologisch beeld kunnen geven: postenteritis enteropathie, koemelkallergie, en giardiasis. Geadviseerd werd dan ook bij kinderen < 2 jaar bij twijfel over de diagnose coeliakie een controle biopsie en re-challenge biopsie te verrichten (Working group (ESPGAN 1990). Gezien de periode waaruit deze gegevens stammen is er geen informatie over de aanvullende rol van serologie. Ook recent zijn er in de literatuur geen aanvullende gegevens te vinden over de noodzaak van driemaal bioteren in deze leeftijdsgroep. Gezien de hoge specificiteit (98 – 100%) van zowel de IgA EMA als de IgA tTGA lijkt naar de mening van de werkgroep de combinatie van serologie en biopsie voldoende voor het stellen van de diagnose coeliakie bij kinderen onder de twee jaar.

Conclusie

Niveau 4	Bij kinderen jonger dan twee jaar is voor het stellen van de diagnose coeliakie éénmalig bioteren voldoende mits ook de tTGA en EMA positief zijn. D <i>mening werkgroep</i>
-----------------	---

Aanbeveling

- Bij patiënten ouder dan twee jaar met klinische symptomen die wijzen op coeliakie kan volstaan worden met éénmalig bioteren indien karakteristieke afwijkingen passend bij coeliakie worden gevonden, en er herstel van de klinische symptomen optreedt met glutenvrij dieet.
- Bij patiënten jonger dan twee jaar kan, indien er sprake is van klinische symptomen passend bij coeliakie en van positieve serologie (tTGA en EMA) volstaan worden met éénmalig bioteren, voor zover karakteristieke afwijkingen worden gevonden passend bij coeliakie en patiënt hersteld is van de symptomen na een glutenvrij dieet. Indien de serologie negatief is of het biopsie niet karakteristiek is (Marsh I, II) moet een herstel- en re-challenge biopsie verricht worden.

Advies voor het herstelbiopt en re-challenge biopt m.b.t kinderen

Bij het opstellen van onderstaand algoritme heeft de werkgroep gebruik gemaakt van de adviezen opgenomen in "Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition (1990); Mearin (1999); Shmerling (1986) en eigen expertise.

Advies is het herstelbiopt na minimaal één jaar glutenvrij dieet af te nemen, dit moet duidelijk herstel van de vlokatrofie laten zien. Vervolgens kan herbelasting met gluten plaats vinden. Glutenbelasting vindt plaats met glutenpoeder of door (gedeeltelijke) normalisering van het voedingspatroon. Glutenpoeder (verkrijgbaar bij de bakker, of bij de apotheek), wordt gegeven in een dagelijkse dosering van 0,375 tot 0,75 g/kg met een maximale dosering van 10 tot 20 g. Uitleg over de praktische toepassing van de voorgeschreven hoeveelheid gluten wordt gegeven door de diëtist. Voor bevestiging van de diagnose is het belangrijk met een voldoende hoeveelheid gluten te zijn belast. Het re-challenge biopt kan na een periode van minimaal drie tot ongeveer zes maanden na start van de glutenbelasting worden afgenomen, maar in principe op geleide van klachten. Om de diagnose Coeliakie te bevestigen moet dit biopt opnieuw vlokatrofie laten zien. Maar ook bij ontbreken van afwijkingen in dit biopt is verdere follow-up noodzakelijk omdat een klachtenvrije periode van meer dan vijf tot zeven jaar voor opnieuw optreden van vlokatrofie is beschreven.

Glutenbelasting wordt afgeraden bij patiënten met een auto-immuun proces of syndroom van Down in verband met een mogelijkheid van opvlammen van auto-immuun processen. Serologie kan een rol hebben voor de juiste timing van de biopten.

Literatuur

- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40(1):1-19.
- Meeuwisse G.W. Diagnostic Criteria in coeliac disease. Acta Paediatr Scand 1970; 59:461-463.
- Guandalini S, Ventura A, Ansaldi N, Giunta AM, Greco L, Lazzari R et al. Diagnosis of coeliac disease: time for a change? Arch Dis Child 1989; 64(9):1320-1324.
- Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Arch Dis Child 1990; 65(8):909-911,
- Mearin ML, Kneepkens CM, Houwen RH. [Diagnosis of celiac disease in children; guidelines for pediatric gastroenterologists. Section of Pediatric Gastroenterology, Dutch Society of Pediatrics]. Ned Tijdschr Geneesk 1999; 143(9):451-455.
- Shmerling DH, Franckx J. Childhood celiac disease: a long-term analysis of relapses in 91 patiënten. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1986; 5(4):565-569.

2.6 Behandeling

Start van de behandeling

Een levenslang glutenvrij dieet is de enige wetenschappelijk onderbouwde behandeling die beschikbaar is voor symptomatische individuen met coeliakie. Het glutenvrije dieet houdt in dat de granen tarwe, rogge, gerst, spelt en kamut en alle voedingsmiddelen die daarmee bereid zijn het hele leven strikt vermeden moeten worden. Voedingsmiddelen die wel geschikt zijn in het glutenvrije dieet zijn de van nature glutenvrije (onbewerkte) voedingsmiddelen, zoals aardappelen, maïs, rijst, peulvruchten, groente, fruit, melkproducten, kaas,

vlees, olie en roomboter. Naast deze voedingsmiddelen bestaan er ook voedingsmiddelen die speciaal gemaakt zijn voor het glutenvrije dieet. Die zijn gemaakt op basis van de van nature glutenvrije voedingsmiddelen of op basis van glutenvrij gemaakt tarwe(zet)meel, of een combinatie van beiden. Het aanbod en de verkrijgbaarheid van deze voedingsmiddelen wordt steeds groter.

Het volgen van een glutenvrij dieet is zeer ingrijpend. Het wordt derhalve aanbevolen dat de behandeling alleen wordt gestart nadat de diagnose is bevestigd door een darmbiopsie volgens het diagnostisch algoritme, zoals elders in deze richtlijn aangegeven.

De richtlijn geeft geen adviezen die betrekking hebben op subgroepen die onvoldoende zijn gedefinieerd. Hierbij moet worden gedacht aan patiënten met positieve antistoffen zonder klachten bij wie 'nog' geen biopsie is genomen, en asymptomatische patiënten die niet gemotiveerd zijn voor therapie.

Wat de wenselijkheid van een glutenvrij dieet betreft bij dermatitis herpetiformis verwijzen we naar het hoofdstuk dermatitis herpetiformis.

Bij patiënten die bij biopsie niet de klassieke trias hebben van vlokatrofie, intra-epitheliale lymfocytose en crypthyperplasie, maar bij wie de laesies beperkt blijven tot intra-epitheliale lymfocytose, verwijzen we naar het hoofdstuk lymfocytair enteritis.

Is er een veilige grens voor gluteninname (vast te stellen) ter voorkoming van morbiditeit?

Een glutenvrij dieet met nul milligram gluten is in de praktijk niet haalbaar. Volgens de norm van de Codex Alimentarius mogen glutenvrije dieetproducten een maximale hoeveelheid gluten bevatten van 20 mg/100 gram product (200 ppm). Of er een maximale gluteninname bestaat waarbij geen klachten worden ervaren en geen darmschade ontstaat is in een aantal studies onderzocht.

In een gerandomiseerde studie bij 20 kinderen met coeliakie werd de helft van de groep gedurende vier weken belast met 100 mg gliadine per dag en de andere helft met 500 mg (Catassi 1993). Na deze vier weken nam in beide groepen het aantal IEL's significant toe van 11 naar 19 in de 100 mg gliadine-groep en van tien naar 25 in de 500 mg gliadine groep ($p < 0,01$) en de crypt/vlok verhouding nam significant af ten opzichte van de nulmeting van respectievelijk 1,5 tot 1,3 en van 1,6 tot 1,1 ($p < 0,01$); deze afname was significant sterker in de 500 mg groep ($p < 0,01$). In de 100 mg groep werden geen klinische tekenen van coeliakie gezien, in de 500 mg groep hadden drie kinderen verminderde eetlust, kleurloze ontlasting en ook gestegen IgA (Catassi 1993).

In een Finse studie werd verondersteld dat bij gebleken goed darmherstel en niet per se vaker voorkomen van carcinomen van de darm, de huidige inname van het glutenvrije dieet veilig is (Collin 2004). Van 59 van nature glutenvrije producten en van 24 tarwezetmeel bevattende glutenvrije producten is de hoeveelheid gluten bepaald met een ELISA. In zowel van nature glutenvrije als in tarwezetmeel bevattende glutenvrije producten werden sporen gluten gevonden, maar geen enkel product had een glutengehalte boven 200 ppm. Van 76 volwassenen en 16 kinderen met coeliakie die dieet hielden gedurende 1-10 jaar (mediaan 2 jaar) is met 4-daags voedseldagboek de inname van deze producten vastgelegd. Bij de volwassenen was de inname 80 g/dag (10-300g) en bij de kinderen was dat 60 g/dag (20-

140g). Bij 200 ppm en een dagelijkse inname van 300 g is de gluteninname niet hoger dan 60 mg/dag (Collin 2004).

Drie kortdurende studies in cases en kleine series laten verschillende resultaten zien: Gluten in de hostie door één kind één keer per week ingenomen gedurende zes maanden zorgt voor zowel groeivertraging als partiële vlokatrofie (Scotta 1982); 10 mg gluten gedurende acht uur intraduodenaal geïnfuseerd bij één patiënt met coeliakie veroorzaakte geen veranderingen in de darmmucosa, maar bij 100 mg ontstonden wel kleine veranderingen (Ciclitira 1984). Bij orale belasting gedurende één week met 1,2 tot 2,4 mg gluten per dag van zeven volwassen patiënten met coeliakie die minimaal één jaar een glutenvrij dieet volgen, werd geen verschil gevonden in het aantal IEL's (37 versus 36 per 100 enterocyten) voor en na belasting, maar de crypt/vlokverhouding toonde een significante daling van 2,4 naar 2,0 ($p=0,05$)(Ciclitira 1984).

Twee follow-up studies van dezelfde onderzoeksgroep bij dezelfde studiepopulatie van 123 adolescenten met minimaal tien jaar coeliakie hebben gekeken naar dieetrouw en darmschade (Mayer 1991) en naar dieetrouw en antistoffen (Troncone 1995). Van de 123 volgden 80 (65%) een glutenvrij dieet, 29 (23,6%) een normaal glutenbevattende voeding en 14 (11,4%) een glutenvrij dieet met zo nu en dan gluteninname van 0,06-2 g/dag (gemiddeld 0,73 g/dag). Bij 36 patiënten werd een herhalingsbiopsie genomen: alle negen op een glutenvrij dieet hadden normale darmmucosa, van de 14 met zo nu en dan gluteninname hadden tien een normale darmmucosa en vier vlokatrofie en van de 13 met een normaal glutenbevattende voeding hadden allen behalve één een vlokatrofie (Mayer 1991). De tweede studie is een selectie van 23 uit de 123 adolescenten en deze werden ingedeeld naar dieetrouw: strikt glutenvrij ($n=4$; allen normale darmmucosa, geen verhoogde EMA); 0-0,5 g gluten/dag ($n=6$; één partiële vlokatrofie en verhoogde EMA); 0,5-2 g/dag ($n=6$; één partiële vlokatrofie, twee subtotale vlokatrofie en bij alle drie verhoogde EMA) en >2 g/dag ($n=7$; één partiële vlokatrofie, zes subtotale vlokatrofie en bij allen verhoogde EMA)(Troncone 1995).

De meest recente studie is een gerandomiseerd placebo-gecontroleerd dubbel blind onderzoek onder 39 volwassen coeliakiepatiënten in remissie die gedurende 90 dagen een capsule kregen met 0 mg ($n=13$), 10 mg ($n=13$) of 50 mg ($n=13$) per dag (Catassi 2007). IgG-AGA en IgA-tTGA bleven zowel voor als na de interventie binnen de normaalwaarden in de 3 groepen. Bij 38% van de patiënten in de placebo-groep, 46% van de patiënten in de 10 mg-groep en 61% van de patiënten in de 50 mg-groep steeg het aantal intraepitheliale lymfocyten ten opzichte van de interventie, maar verschilde niet tussen de 3 groepen. De crypt/vlokverhouding verbeterde na de interventie bij 85% van de patiënten in de placebo-groep, bij 46% van de patiënten in de 10 mg-groep en bij 15% van de patiënten in de 50 mg-groep. Het verschil tussen de placebo- en de 50 mg-groep was significant (Catassi 2007)

Conclusies

Niveau 2	Er zijn waarschijnlijk individuele verschillen in het ontstaan van klinische symptomen, stijging van 'intraepitheliale lymfocyten en histologische veranderingen bij inname van minimale hoeveelheden gluten in een glutenvrij dieet.
	B <i>Catassi 2007; Catassi 1993;</i>
	C <i>Scotta 1982; Ciclitira 1984; Ciclitira 1984; Mayer 1991; Troncone 1995</i>

Overige overwegingen

Het aantal en het niveau van bewijs van de studies zijn beperkt. Er blijken individuele verschillen te bestaan in gevoeligheid voor inname van sporen gluten en immunologische en histologische gevolgen daarvan. Nog niet duidelijk is welk risico de verhoging van IEL's en minimale afwijkingen van de darmmucosa hebben voor de lange termijn. De huidige norm van de Codex Alimentarius commissie voor glutenvrije dieetproducten ligt op 200 ppm en wordt mogelijk verlaagd naar 100 ppm. Het glutenvrije dieet moet praktisch toepasbaar zijn.

Aanbeveling

Gezien de individuele verschillen in gevoeligheid voor sporen gluten lijkt het niet mogelijk een maximaal toelaatbare hoeveelheid gluten toe te staan en is het zinvol het glutenvrije dieet zo goed mogelijk aan te houden.

Literatuur

- Catassi C, Fabiani E, Iacono G, D'Agate C, Francavilla R, Biagi F, Volta U, Accomando S, Picarelli A, De Vitis I, Pianelli G, Gesuita R, Carle F, Mandolesi A, Bearzi I, Fasano A. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:160-6.
- Catassi C, Rossini M, Räscher I-M, Bearzi I, Santinelli A, Castagnani R, Pisani E, Coppa GV, Giorgi PL. Dose dependent effects of protracted ingestion of small amounts of gliadin in coeliac disease children: a clinical and jejunal morphometric study. *Gut* 1993;34:1515-9.
- Ciclitira PJ, Ellis HJ, Fagg NLK. Evaluation of a gluten free product containing wheat gliadin in patients with coeliac disease. *BMJ* 1984;289:83.
- Ciclitira PJ, Evans DJ, Fagg NLK, Lennox ES, Dowling EH. Clinical testing of gliadin fractions in celiac patients. *Clin Sci* 1984;66:357-64.
- Collin P, Thorell L, Kaukinen K, Mäki M. The safe threshold for gluten contamination in gluten-free products. Can trace amounts be accepted in the treatment of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1277-83.
- Mayer M, Greco L, Troncone R, Auricchio S, Marsh MN. Compliance of adolescents with coeliac disease with a gluten-free diet. *Gut* 1991;32:881-5.
- Scotta MS, De Giacomo C, Maggiore G, Siena S, Ugazio AG. Eucharistic problems for celiac disease. *N Engl J Med* 1982;30:898
- Troncone R, Mayer M, Spagnuolo F, Maiuri L, Greco L. Endomysial antibodies as unreliable markers for slight dietary transgression in adolescents with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21:69-72,

Is tarwezetmeel toegestaan in het glutenvrije dieet?

Herstelt de vlokatrofie zich sneller bij een glutenvrij en tarwezetmeelvrij dieet dan wanneer men alleen een glutenvrij dieet volgt?

Hebben coeliakiepatiënten die een glutenvrij dieet op basis van tarwezetmeel gebruiken meer gastro-intestinale klachten dan zij die een glutenvrij en tarwezetmeelvrij dieet volgen?

Tijdens de productie van tarwezetmeel blijven sporen van gluten in het zetmeel achter, afhankelijk van het productieproces en de soort tarwe. Glutenvrij tarwezetmeel wordt gecontroleerd op glutengehalte en voldoet aan de norm van de Codex Alimentarius van

maximaal 20 mg gluten/100 gram (200 ppm gluten). 'Willekeurig' tarwezetmeel wordt niet gecontroleerd en het glutengehalte kan zowel onder als boven deze norm liggen.

In de diverse landen bestaat verschil in dieetadvisering wat betreft het toestaan van glutenvrij tarwezetmeel in het glutenvrije dieet (Kaukinen 1999, Lohiniemi 2000, Peräaho 2003, Chartrand 1997). De huidige situatie in Nederland is dat in principe de keuze om glutenvrij tarwezetmeel wel of niet te gebruiken aan de patiënt wordt gelaten. Bij gebruik van glutenvrij tarwezetmeel en aanhoudende klachten wordt geadviseerd tevens glutenvrij tarwezetmeel te vermijden.

Het is belangrijk om te weten of langdurig gebruik van glutenvrij tarwezetmeel klachten of schade aan de darmwand veroorzaakt. In een aantal kleinschalige studies is hiernaar onderzoek verricht, waarbij een 3-tal studies die aangeven dat geen verschil optreedt in klachten en geen verschil in darmherstel bij gebruik van glutenvrij tarwezetmeel, afkomstig zijn van dezelfde Finse onderzoeksgroep.

De eerste studie van de groep is een follow-up studie bij 16 kinderen en 36 volwassenen, waarvan 41 met coeliakie en 11 met dermatitis herpetiformis (Kaukinen 1999). Van de 52 patiënten gebruikten 40 patiënten glutenvrij tarwezetmeel en hadden daarmee een gluteninname van gemiddeld 34 mg (5-150 mg) per dag; zes patiënten volgden een van nature glutenvrij dieet en de andere zes gebruikten glutenvrij tarwezetmeel en gaven toe dat zij ook één keer per week tot één keer per maand iets glutenbevattends aten. Bij controlebiopsie na 2-16 jaar dieet was de crypt-vlokverhouding bij glutenvrij tarwezetmeel bevattend 3,3, bij van nature glutenvrij 3,0 en dit was niet lager dan bij een controlegroep van 27 niet-coeliakiepatiënten op een normaal glutenbevattende voeding die een biopsie kregen vanwege dyspepsie. Er was geen verschil in aantal IEL's tussen de groep die glutenvrij tarwezetmeel gebruikte ten opzichte van de groep met een van nature glutenvrij dieet, wel waren de aantallen IEL's significant hoger ($p < 0,001$) vergeleken met de controles.

De tweede studie is er een naar een mogelijk verband tussen gastro-intestinale klachten (bepaald met de GSRS) bij gebruik van glutenvrij tarwezetmeel en een lage vezelinname. In dit patiënt-controle onderzoek werden 53 patiënten vergeleken met 110 controles zonder coeliakie, bestaande uit familieleden of vrienden van de patiënten (Lohiniemi_2000). Vijftig patiënten volgden een strikt glutenvrij dieet, waarvan 48 op basis van glutenvrij tarwezetmeel en twee van nature glutenvrij; drie gaven toe één keer per week gluteninname te hebben. De gluteninname met glutenvrij tarwezetmeel was gemiddeld 36 mg (0-180 mg) per dag. Toestemming voor biopsie werd gegeven door 23 patiënten met als uitslag bij 21 van hen normale vlokken, één subtotale en één partiële vlokatrofie. De gemiddelde vezelinname bij de patiënten was 13,6 g/dag, terwijl dat bij de algemene bevolking 24 g/dag is. De hoeveelheid glutenvrij tarwezetmeel en vezel leek niet te correleren met de aanwezigheid van klachten (Lohiniemi_2000).

De derde studie is een prospectieve gerandomiseerde studie waarbij 57 nieuwe coeliakiepatiënten, gerandomiseerd werden in een dieet-groep 'van nature glutenvrij' (groep 1) en een dieet-groep 'glutenvrij tarwezetmeel bevattend' (groep 2)(3). Uiteindelijk hebben 23 in groep 1 en 26 in groep 2 de studie van één jaar afgerond. Uitvallers volgden het dieet niet strikt genoeg. Beide groepen hadden een inname van ongeveer een gelijke hoeveelheid glutenvrij meel: 77-81 gram/dag (spreiding: 20-186 gram). Na één jaar bleken beide groepen een gelijke mate van herstel van de darm te hebben, een gelijke daling van IEL's. De kwaliteit van leven gescoord met de PGWB (Psychological General Well Being) nam in gelijke mate significant toe, van 95,6 in groep 1 en 89,7 in groep 2 bij aanvang tot

respectievelijk 109,9 en 107,3 aan het eind van de studie ($p < 0,01$). De gastro-intestinale klachten score, gemeten met de GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), was bij aanvang in beide groepen 2,7 en nam in gelijke mate significant af tot 1,8 aan het eind van de studie ($p < 0,01$) (Peräaho 2003).

De studie die aantoonde dat wel klachten optreden bij gebruik van glutenvrij tarwezetmeel is afkomstig van onderzoekers uit Canada. Hierbij werden 17 patiënten (2 kinderen) die minimaal één jaar een strikt glutenvrij dieet volgden geïnccludeerd in een interventiestudie (Chartrand 1997). De interventie bestond uit consumptie van een hoeveelheid glutenvrij tarwezetmeel per dag equivalent aan 4-6 sneden tarwezetmeel bevattend brood. Een controlegroep bestond uit 14 patiënten (6 kinderen) die al minimaal één jaar dagelijks dezelfde hoeveelheid glutenvrij tarwezetmeel bevattende producten gebruiken als de interventie hoeveelheid. De gliadine inname via glutenvrij tarwezetmeel was gemiddeld 0,75 mg/dag. Twee van 17 hadden geen symptomen na tien maanden. Elf ervoeren symptomen, zoals maagklachten en vermoeidheid die ervoor zorgden dat zij zich terugtrokken uit de studie, ondanks dat zij de smaak en consistentie van de producten beter waardeerden. De klachten begonnen twee weken tot acht maanden na aanvang van de studie en verdwenen tien dagen tot drie weken na beëindiging van consumptie van de glutenvrij tarwezetmeel bevattende producten. De enige objectieve bevinding in deze studie is dat twee van de drie met DH opnieuw huidlaesies kregen na één maand consumptie van glutenvrij tarwezetmeel bevattende producten, en deze verdwenen twee weken na beëindiging van de studie. Er waren geen veranderingen in serum ijzer en foliumzuur en antistoffen ten opzichte van voor de start van de studie. Ondanks het hebben van klachten bleef EMA gedurende de hele studieperiode negatief. In de controle groep gebruikte men ongeveer dezelfde hoeveelheid glutenvrij tarwezetmeel bevattende producten voor gemiddeld zes jaar (1-14 jaar) en bij hen waren eveneens geen antistoffen aan te tonen.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat gebruik van glutenvrij tarwezetmeel geen invloed heeft op herstel van de darmmucosa en geen toename geeft van klachten en daarom kan worden toegestaan in een glutenvrij dieet. B <i>Kaukinen 1999; Lohiniemi 2000; Peräaho 2003</i>
-----------------	---

Niveau 3	Er lijken individuele verschillen te bestaan in het hebben van klachten bij gebruik van glutenvrij tarwezetmeel in een glutenvrij dieet. B <i>Chartrand 1997</i>
-----------------	--

Overige overwegingen

Het aantal studies en het niveau van bewijs is beperkt.

In de bovenbeschreven studies is gekeken naar glutenvrij tarwezetmeel welke voldoet aan de norm van de Codex Alimentarius. Op de vraag welke rol gewoon, ongecontroleerd tarwezetmeel speelt in het mogelijk veroorzaken van darmschade of klachten door de eventuele aanwezigheid van restgluten kan geen antwoord worden gegeven.

Het niet toestaan van glutenvrij tarwezetmeel in een glutenvrij dieet beperkt de productkeuze en de smaakbeleving en wellicht daardoor de dieetrouw.

Aanbeveling

Beperking van glutenvrij tarwezetmeel, die voldoet aan de norm van de Codex Alimentarius, is niet nodig in de behandeling van nieuw gediagnosticeerde coeliakiepatiënten met een glutenvrij dieet. Indien behandeling met een glutenvrij dieet na 6-12 maanden niet leidt tot verdwijnen van de maag-darmklachten, moet behalve aan dieetfouten ook aan individuele gevoeligheid voor glutenvrij tarwezetmeel worden gedacht. In die gevallen zal beperking van tarwezetmeel moeten uitwijzen of klachten verminderen

Literatuur

- Chartrand LJ, Russo PA, Duhaime AG, Seidman EG. Wheat starch intolerance in patiënts with celiac disease. J Am Diet Assoc 1997;97:612-8,
- Dieetbehandelingsrichtlijn coeliakie, Dieetbehandelingsrichtlijnen, Elsevier/De Tijdstroom Maarssen, 2000.
- Kaukinen K, Collin P, Holm K, Rantala I, Vuolteenaho N, Reunala T, Mäki M. Wheat starch containing gluten-free flour products in the treatment of coeliac disease and dermatitis herpetiformis. A long-term follow-up study. Scand J Gastroenterol 1999;34:163-9.
- Lohiniemi S, Mäki M, Kaukinen K, Laippala P, Collin P. Gastrointestinal symptoms rating scale in coeliac disease patiënts on wheat starch-based gluten-free diets. Scand J Gastroenterol 2000;35:947-9.
- Peräaho M, Kaukinen K, Paasikivi K, Sievänen H, Lohiniemi S, Mäki M, Collin P. Wheat starch based gluten-free products in the treatment of newly detected coeliac disease: prospective and randomized study. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:587-94.

Kan haver veilig worden toegestaan in het glutenvrije dieet?

Haver wordt in een aantal landen toegestaan in het glutenvrije dieet. In Nederland wordt het afgeraden haver te gebruiken, met als voornaamste reden dat geen zuivere haver verkrijgbaar is die geschikt is om te gebruiken in een glutenvrij dieet (Janssen 1998)

Laboratoriumonderzoek naar geschiktheid van haver voor patiënten met coeliakie is verricht. Kilmarin et al., hebben aangetoond dat de immunogene sequenties in gliadine niet aanwezig zijn in avenine (Kilmarin 2003). Vader et al., toonde aan dat proline minder aanwezig is in avenine vergeleken met gliadine (10% versus 20%), waardoor minder deamidatie van glutamine naar glutaminezuur plaatsvindt door tTG en de toxische reactie uitblijft (Vader 2002). Uit een in vitro studie op duodenumbiopsen van 13 volwassen coeliakiepatiënten blijkt dat EMA's konden worden aangetoond bij belasting van het weefsel met gliadine, maar niet met avenine (Picarelli 2001).

Er zijn tevens klinische studies verricht naar geschiktheid van haver voor patiënten met coeliakie. Er zijn vier gerandomiseerde studies bij zowel nieuw gediagnosticeerde als in remissie zijnde coeliakiepatiënten (kinderen en volwassenen) en dermatitis herpetiformis patiënten (volwassenen), uitgevoerd in Scandinavië, zie tabel 9 (Janatuinen 2000, Janatuinen 2002, Högberg 2004, Peräaho 2004).

Tabel 9. Studies naar de veiligheid van haver

Auteur, jaartal	Groepen: Haver=H Controle=C	Patiënten	Follow-up (jaar)	Gram haver per dag	Positieve serologie	IEL/ enterocyten	Histologie
Janatuinen, 2000	H: n=45 C: n=47	Nieuw en in remissie	1	46,6 ± 13,3	Gelijke daling in positiviteit	34,5 ^a 37,9 ^a	- -
Janatuinen, 2002	H: n=23 C: n=28	Nieuw en in remissie	5	34 (10-70 g)	AGA 17%; EMA 4%; AGA 11%; EMA 7%	- -	0,20 ^b 0,21 ^b
Högberg, 2004	H: n=34 C: n=50	Kinderen Nieuw	1	20 (8-43 g)	EMA 35%; tTG 21%; EMA 34%; tTG 10%	16 16	Vlokatrofie n=0 Vlokatrofie n=2
Peräaho, 2004a	H: n=23 C: n=16	Volwassen	1	28 (0 ^c -70 g)	17% n.b.	44,6 26,7 ^{d,e}	2,5 (crypt/vlok) 2,4 (crypt/vlok)

^a per 200 epitheel cellen; ^bwaarbij 0=geen vlokatrofie en 1=partiële vlokatrofie; ^c2 gebruikten geen haver; n.b.=niet bekend; ^dp=0,039; ^eper millimeter epitheel.

Na een follow-up duur van één tot vijf jaar en een gemiddelde inname van 20 g haver per dag (kinderen) tot 46 g haver per dag (volwassenen) in het glutenvrije dieet, bleek geen verschil in het aantal personen met verhoogde antistoffen en geen verschil in histologie en aantal IEL's in de groep met haver in het dieet vergeleken met hen die het glutenvrije dieet volgen zonder haver (Janatuinen 2000, Janatuinen 2002, Högberg 2004). Wat betreft klachten (gescoord met GSRS) was een trend waarneembaar naar een hogere score in de havergroep, met een significant hogere score voor diarree (8). In deze studie was geen verschil in morfologie van de biopsie, maar wel een significante toename van het aantal IEL's in de havergroep (Peräaho 2004). In alle vier de studies waren 10-13% uitvallers vanwege ontwikkeling van maagdarmklachten bij zowel de havergroep als de controles, of jeuk. Bij de vijf jaar durende follow-up studie staakten 12 patiënten (34%) het gebruik van haver met als reden twijfel over de veiligheid van haver, drie van hen hadden ook klachten (Janatuinen 2002).

Twee niet-vergelijkende studies onder kleine groepen patiënten zowel uit Scandinavië (20 patiënten) als Amerika (10 patiënten) met een follow-up duur van zes maanden tot twee jaar en een inname van 24 g haver (9) of 93 g haver (Størsrud 2003a) hebben geen negatieve effecten gevonden van gebruik van haver door coeliakiepatiënten.

Een patiënt-controle studie uit Finland toont aan dat bij drie van de 11 patiënten met dermatitis herpetiformis die geen dapson® gebruiken, bij een gemiddelde inname van 53 gram haver en 40 mg gluten per dag zich rash ontwikkelt na zes maanden (Reunala 1998). Bij de 11 patiënten is de crypt/vlokhouding van de biopsie lager en het aantal IEL's hoger, maar niet significant, dan bij de 11 controles die vanwege dyspepsie een biopsie ondergingen (Reunala 1998).

Een studie van Arentz-Hansen et al., beschrijft negen volwassen coeliakiepatiënten die haver gebruiken. Vier van de negen hebben klinische symptomen zoals gewichtsverlies, opgeblazen gevoel en buikpijn. Drie van de negen hebben een Marsh IIIA of IIIB, één een Marsh II, twee een Marsh I en drie een Marsh 0. Getest in de biopsen hadden 5/9 patiënten een T-cel respons op haver (Arentz-Hansen 2004).

De mogelijke voordelen van het toevoegen van haver aan het glutenvrije dieet wat betreft de voedingswaarde en waardering door de patiënten is bekeken in een niet-vergelijkende studie bij 20 volwassen coeliakiepatiënten van Størsrud et al. (Størsrud 2003b). De gemiddelde inname van ijzer, vezel, fytaat, B1, zink was significant hoger bij haverinname en er leek een trend te zijn naar lagere vetinname en hogere koolhydraatinname. Er was een tendens naar lagere inname van snacks (chocolade, snoep, popcorn, pinda etc.) en dranken (frisdrank, alcohol, koffie, thee) en weinig veranderingen in de andere voedingsmiddelengroepen. Mogelijk daalt de micronutriënten-inname als gevitamineerde voedingsmiddelen worden weggelaten en vervangen door haver (Størsrud 2003b).

Een glutenvrij dieet met haver werd door de patiënten gewaardeerd als meer verzadigend, meer gevarieerd, goede smaak, makkelijk te bereiden, goedkoop en gezond (Størsrud 2003a, Størsrud 2003b). Deze conclusie wordt ook getrokken in een onderzoek door middel van een enquête waarin 1.000 van de 14.000 leden van de Finse coeliakie vereniging zijn aangeschreven (Peräaho 2004b).

In tegenstelling tot de Scandinavische haverproducten gebruikt in bovenbeschreven studies, blijken bij een test van drie merken haverproducten in Amerika er twee merken te zijn met monsters die voldoen aan de norm van de Codex Alimentarius, maar daar ook boven kunnen zitten (210-725 ppm). Van het derde merk bleken alle monsters boven de norm uit te komen (Thompson 2004). In Amerika wordt afgeraden haver te gebruiken vanwege het risico van contaminatie (Thompson 2005).

Conclusies

Niveau 2	Bij nieuw gediagnosticeerde coeliakiepatiënten treedt darmherstel in gelijke mate op bij een glutenvrij dieet met haver als bij een glutenvrij dieet zonder haver. B <i>Janatuinen 2002; Högberg 2004</i> C <i>Hoffenberg 2000</i>
Niveau 2	Haver is waarschijnlijk geschikt om te worden gebruikt in een glutenvrij dieet, maar er bestaan individuele verschillen in de ervaring van klachten, immunologische reacties en histologie. B <i>Janatuinen 2000; Högberg 2004; Peräaho 2004a; Janatuinen 2002</i>
Niveau 3	Haver lijkt per individu verschillende klinische symptomen, histologische afwijkingen en immunologische reacties te veroorzaken. C <i>Arentz-Hansen 2004</i>

Niveau 3	Het lijkt erop dat haver goed wordt gewaardeerd door patiënten met coeliakie en dermatitis herpetiformis die haver gebruiken in het glutenvrije dieet. C <i>Størsrud 2003a; Størsrud 2003b; Peräaho 2004b</i>
-----------------	--

Overige overwegingen

In Nederland is veilige, niet-gecontamineerde haver niet beschikbaar (Janssen 1998). Er bestaan individuele verschillen in de reactie op het gebruik van haver.

Aanbeveling

Zolang in Nederland niet de beschikking is over zuivere haver, wordt afgeraden haver te gebruiken in een glutenvrij dieet.

Literatuur

- Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, Molberg Ø, Scott H, Koning F, Jung G, Roepstorff P, Lundin KEA, Sollid LM. The molecular basis for oat intolerance in patients with celiac disease. PLoS Med 2004 Oct;1(1):e1,
- Hoffenberg EJ, Haas J, Drescher A, Barnhurst R, Osberg I, Bao F, Eisenbarth G. A trial of oats in children with newly diagnosed celiac disease. J Pediatr 2000;137:361-6.
- Högborg L, Laurin P, Fälth-Magnusson K, Grant C, Grodzinsky E, Jansson G, Ascher H, Browaldt L, Hammersjö J-Å, Lindberg E, Myrdal U, Stenhammar L. Oats to children with newly diagnosed coeliac disease: a randomised double blind study. Gut 2004;53:649-54.
- Janatuinen EK, Kemppainen TA, Julkunen RJK, Kosa V-M, Mäki M, Heikkinen M, Uusitupa MIJ. No harm from five year ingestion of oats in coeliac disease. Gut 2002;50: 332-5.
- Janatuinen EK, Kemppainen TA, Pikkarainen PH, Holm KH, Kosma V-M, Uusitupa MIJ, Mäki M, Julkunen RJK. Lack of cellular and humoral immunological responses to oats in adults with coeliac disease. Gut 2000;46:327-31,
- Janssen FW, Hägele GH, van Triest M, de Baaij JA. Contamination of rolled oats with wheat, rye and barley. August 1998, IGB-KvW Zutphen. Zu 9003/98/1
- Kilmarin C, Lynch S, Abuzakouk M, Wieser H, Feighery C. Avenin fails to induce Th1 response in coeliac tissue following in vitro culture. Gut 2003;52:47-52,
- Peräaho M, Collin P, Kaukinen K, Kekkonen L, Miettinen S, Mäki M. Oats can diversify a gluten-free diet in celiac disease and dermatitis herpetiformis. J Am Diet Assoc 2004(b):104:1148-50.
- Peräaho M, Kaukinen K, Mustalahti K, Vuolteenaho N, Mäki M, Laippala P, Collin P. Effects of an oats-containing gluten-free diet on symptoms and quality of life in coeliac disease. A randomized study. Scand J Gastroenterol 2004(a):39:27-31,
- Picarelli A, Di Tola M, Sabbatella L, Gabrielli F, Di Cello T, Anania MC, Mastracchio M, Silano M, De Vincenzi M. Immunologic evidence of no harmful effect of oats in celiac disease. Am J Clin Nutr 2001;74:137-40.
- Reunala T, Collin P, Holm K, Pikkarainen P, Miettinen A, Vuolteenaho N, Mäki M. Tolerance to oats in dermatitis herpetiformis. Gut 1998;43:490-3.
- Størsrud S, LR Hullthén, RA Lenner. Beneficial effects of oats in the gluten-free diet of adults special reference to nutrient status, symptoms and subjective experiences. British Journal of Nutrition 2003(b);90:101-7.
- Størsrud S, Olsson M, Lenner RA, Nilsson LÅ, Nilsson O, Kilander A. Adult coeliac patients do tolerate large amounts of oats. Eur J Clin Nutr 2003(a);57:163-9.
- Thompson T. Contaminated oats and other gluten-free foods in the United States. J Am Diet Assoc 2005;105:348-9.

- Thompson T. Gluten contamination of commercial oat products in the United States. *N Engl J Med* 2004;351:2021-2,
- Vader LW, de Ru A, van der Wal Y, Kooy YMC, Benckhuijsen W, Mearin ML, Drijfhout JW, van Veelen P, Koning F. Specificity of tissue transglutaminase explains cereal toxicity in celiac disease. *J. Exp. Med.* 2002;195:643-9.

Voedingstekorten bij gediagnosticeerde patiënten en bij patiënten waarbij de darm zich hersteld heeft? Is er een aanbeveling noodzakelijk voor calcium?

In de literatuur ontbreekt het aan een eenduidige gouden standaard voor definiëren van de voedingstoestand. Voor de Nederlandse situatie heeft Kruizenga (2005a, 2005b) in haar studies de volgende praktisch bruikbare definitie gehanteerd:

- Goede voedingstoestand: < 5 % ongewenst gewichtsverlies in het laatste half jaar en Body Mass Index (BMI) >18,5
- Matige voedingstoestand: 5-10% ongewenst gewichtsverlies in het laatste half jaar en BMI >18,5
- Slechte voedingstoestand: > 10 % ongewenst gewichtsverlies in het laatste half jaar, of > 5 % ongewenst gewichtsverlies in de laatste maand dan wel een BMI <18,5

In de hieronder beschreven literatuur is evenwel geen gebruik gemaakt van deze definitie hetwelk de interpretatie enigszins bemoeilijkt.

Er zijn drie kleine studies verricht waarbij gekeken is naar de inname van voedingsstoffen bij volwassen coeliakiepatiënten en de waarden van deze nutriënten in het serum of plasma. In de studie van Hallert et al (Hallert 2002) is bij 30 coeliakiepatiënten in remissie (gemiddeld tien jaar glutenvrij dieet) gekeken naar plasma folaat (vitamine B11), pyridoxal 5'fosfaat (actieve vorm van vitamine B6), vitamine B12 en naar homocysteïne gehalte.

Het gehalte vitamine B6 in plasma was te laag (mannen: gemiddeld 19,9 nmol/l, vrouwen gemiddeld 28,7 nmol/l) bij 11 patiënten (37%) en het gehalte folaat was te laag (mannen: gemiddeld 10,5 nmol/l, vrouwen: gemiddeld 12,6 nmol/l) bij zes patiënten (20%). Het gehalte vitamine B12 in plasma was bij geen van de patiënten te laag.

De gemiddelde dagelijkse inname van folaat bij patiënten ($184 \pm 54 \mu\text{g}$) was lager dan controles ($206 \pm 60 \mu\text{g}$) ($P < 0,05$) en lag onder de aanbevolen hoeveelheden (Nordic Nutrition Recommendations, $300 \mu\text{g}$). De inname van vitamine B6 bij coeliakiepatiënten (gemiddeld $1,8 \pm 0,4 \text{ mg}$) en controles (gemiddeld $1,9 \pm 0,5 \text{ mg}$) was gelijk en lag boven de aanbevolen hoeveelheid van $1,5 \text{ mg}$ voor mannen en $1,2 \text{ mg}$ voor vrouwen. De inname van vitamine B12 was lager bij coeliakiepatiënten (gemiddeld $4,6 \mu\text{g}$) dan bij controles (gemiddeld $8,0 \mu\text{g}$) ($P < 0,001$) maar lag wel boven aanbevolen hoeveelheid van $2,0 \mu\text{g}$. Correlatie tussen inname en plasma gehalten was laag ($r < 0,18$).

In de studie van Kemppainen et al (Kemppainen 1998) is bij 37 nieuwe coeliakiepatiënten gekeken naar de inname van voedingsstoffen en voedingsstatus voor start met glutenvrij dieet en na één jaar glutenvrij dieet.

Tabel 10 Frequentie (percentage) en (95% betrouwbaarheidsinterval) van nieuw gediagnosticeerde coeliakiepatiënten met te lage serumwaarden voor start glutenvrij dieet en na één jaar glutenvrij dieet.

	voor start glutenvrij dieet (n=37)	na 1 jaar glutenvrij dieet (n=34)
Hemoglobine	12 (32%) (19,6-48,7)	9 (26%) (14,6-43,3)
Serum vitamine B12	6 (16%) (7,7-31,3)	1 (3%) (0,7-14,9)
Erytrocyt folaat	14 (37%) (24,0-54,0)	3 (9%) (3,2-23,1)
Serum ferritine	13 (35%) (21,8-51,4)	5 (15%) (6,6-30,3)
Serum ijzer	15 (41%) (26,3-56,6)	15 (44%) (28,8-60,6)
Serum zink	19 (51%) (35,8-66,6)	10 (29%) (16,9-46,3)
Serum vitamine A	5 (14%) (6,0-28,1)	5 (15%) (6,6-30,3)

Na één jaar glutenvrij dieet was een toename te zien in BMI, maar waren geen veranderingen te zien in de inname van energie, koolhydraten, eiwitten en vetten. De inname van vezels en thiamine (vitamine B1) verminderden, in de studie worden echter geen waarden genoemd.

De meeste afwijkende waarden in het serum verbeterden na één jaar glutenvrij dieet.

In de studie van Kemppainen et al (Kemppainen 1995) is de voedselinname bekeken van nieuw gediagnosticeerde onbehandelde coeliakiepatiënten, coeliakiepatiënten in remissie en een controlegroep.

Coeliakiepatiënten in remissie hadden een significant lagere vezelinname (14 ± 5 g) dan onbehandelde coeliakiepatiënten (21 ± 8 g) en controles (22 ± 9 g).

De gemiddelde dagelijkse inname van nutriënten bij coeliakiepatiënten in remissie en onbehandelde coeliakiepatiënten lag binnen de Recommended Dietary Allowances, maar in beide groepen waren gelijke aantallen patiënten waarvan de inname van vitamine B1, B6, ijzer, calcium, vitamine A, D of E beneden 75% van de RDA ligt. Dit was echter ook het geval in de controlegroep. In de studie wordt het aantal patiënten en controles dat een inname beneden 75% van de RDA heeft echter niet genoemd.

Waardes van serum vitamine B12, erytrocyt folaat en ferritine zijn significant lager in de groep onbehandelde coeliakiepatiënten (resp. 314 ± 148 pmol/l, 389 ± 208 nmol/l, 55 ± 135 µg/l) dan de groep coeliakiepatiënten in remissie (resp. 412 ± 141 pmol/l, 563 ± 206 nmol/l, 70 ± 70 µg/l).

Tabel 11: Percentage onbehandelde coeliakiepatiënten en coeliakiepatiënten in remissie met te lage serumwaarden.

	Onbehandelde coeliakiepatiënten		Coeliakiepatiënten in remissie	
	Man (n=10)	Vrouw (n=29)	Man (n=17)	Vrouw (n=32)
Serum ferritine	27%	31%	0%	12%
Serum ijzer	27%	41%	17%	16%
Hb	27%	31%	10%	6%
Serum vitamine B12	27%	10%	0%	0%
Erytrocyt folaat	36%	34%	3%	3%

NB: Alle percentages zijn significant ($p < 0,05$) hoger bij onbehandelde coeliakiepatiënten dan bij coeliakiepatiënten in remissie.

Verder zijn er studies die naar de inname van voedingsstoffen hebben gekeken, maar dat niet vergeleken hebben met de waarden in serum. In een Amerikaanse studie hebben 47

volwassen coeliakiepatiënten (gemiddelde leeftijd 51 ± 11 jaar), een 3-daags voedsel-dagboek bijgehouden. Voor voedingsvezel voldeed de inname aan de aanbeveling bij 88% van de mannen en 46% van de vrouwen, voor ijzer was dat respectievelijk 100% en 44% en voor calcium was dat 63% en 31% (Thompson 2005). Een studie onder 111 Nederlandse jongeren met coeliakie (gemiddelde leeftijd $16,6 \pm 4,4$ jaar), hanteerde dezelfde methode en trok de volgende conclusies: de inname van B-vitamines en calcium voldeden bij alle jongeren aan de aanbeveling, de verzadigd vetinname was significant hoger en de ijzer- en voedingsvezelinname was significant lager (Hopman 2006).

Door Corazza et al., wordt voor de bescherming en het behoud van een goede botmassa, naast adviezen voor leefstijl (regelmatig bewegen, stoppen met roken), tevens regelmatige calciuminname aanbevolen (1,2 g/dag voor vrouwen). Als calciuminname niet voldoende is, malabsorptie mogelijk een rol speelt en lage serum calciumwaarden worden gevonden wordt calciumsuppletie van 1 g/dag aanbevolen (Corazza 2005).

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat patiënten met coeliakie een verhoogd risico hebben op vitaminen- en mineralendeficiëntie.
	B <i>Kemppainen 1995</i>
	C <i>Hallert 2002, Kemppainen 1998</i>

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat volwassen coeliakiepatiënten bij het volgen van een glutenvrij dieet een te lage inname hebben van calcium, ijzer en voedingsvezel. Jongeren lijken een voldoende inname van B-vitamines en calcium te hebben en een te lage inname van voedingsvezel.
	C <i>Thompson 2005, Hopman 2006</i>

Overige overwegingen

Serumwaarden en inname van nutriënten hoeven niet altijd een goede correlatie te hebben.

De eetgewoonten in Scandinavië en Amerika kunnen verschillen van de eetgewoonten in Nederland en daardoor kan ook de inname van nutriënten anders zijn.

De studies zijn uitgevoerd bij volwassenen en jongeren met coeliakie, het is niet bekend of hetzelfde geldt voor kinderen met coeliakie.

Het vroegtijdig diagnosticeren van coeliakiepatiënten in Scandinavië kan een oorzaak zijn dat de nieuw gediagnosticeerde coeliakiepatiënten in de studies geen duidelijke ondervoeding vertoonden.

Informatie over de inname van voedingsstoffen is maar van een aantal voedingsstoffen bekend.

De ervaring van werkgroepleden is dat osteopenie/osteoporose een probleem is bij coeliakie-patiënten gediagnosticeerd op oudere leeftijd.

Er is geen speciale aanbeveling voor nutriëntenbehoefte voor patiënten met coeliakie. Vooralsnog wordt uitgegaan van de aanbevelingen zoals die gelden voor de algemene populatie.

Aanbeveling

Bij de diagnose en follow-up van coeliakiepatiënten moet de nutriëntenstatus gecontroleerd worden, waaronder Hb en ijzer, en initieel foliumzuur en vitamine B12,

Daarnaast evalueert de diëtist de inname van voedingsstoffen bij coeliakiepatiënten en adviseert de patiënt zo nodig om de inname van voedingsstoffen in overeenstemming te brengen met de aanbevelingen van de Nederlandse Voedingsraad door aanpassing in keuze van voedingsmiddelen en indien nodig suppletie.

Calciumsuppletie van 1 g/dag is geïndiceerd als de orale inname onvoldoende is, malabsorptie aanwezig is en lage serumwaarden worden gevonden.

Literatuur:

- Corazza GR, Di Stefano M, Mauriño E, Bai JC. Bones in celiac disease: diagnosis and treatment. *Best Practice & Research*;2005;19:453-65.
- Hallert C, Grant C, Grehn S, Grännö C, Hultén S, Midhagen G, Ström M, Svensson H, Valdimarsson T. Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1333-1339.
- Hopman EGD, le Cessie S, von Blomberg BME, Mearin ML. Nutritional management of the gluten-free diet in young people with celiac disease in the Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006;43:102-8,
- Kemppainen T, Uusitupa M, Janatuinen E, Järvinen R, Julkunen R, Pikkarainen P. Intakes of nutrients and nutritional status in coeliac patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:575-579.
- Kemppainen TA, Kosma VM, Janatuinen EK, Julkunen RJ, Pikkarainen PH, Uusitupa MI. Nutritional status of newly diagnosed celiac disease patients before and after the institution of a celiac disease diet – association with the grade of mucosal villous atrophy. *Am J Clin Nutr* 1998;67:482-7.
- Kruizenga HM, Seidell JC, De Vet HCW, Wierdsma NJ, Van Bokhorst - de van der Schueren MAE. Development and validation of a hospital screening tool: the Short Nutritional assessment Questionnaire (SNAQ) *Clinical Nutrition* 2005(b), 24 (1) 75-82
- Kruizenga HM, Van Tulder MW, Seidell JC, Thijs A, Ader HJ, Van Bokhorst - de van der Schueren MAE. Effectiveness and cost effectiveness of early screening and treatment of malnourished patients. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2005(a);82:1082-1089
- Nederlandse Voedingsmiddelen Tabel 2006, Voedingscentrum Den Haag
- Thompson T, Dennis M, Higgins LA, Lee AR, Sharrett MK. Gluten-free diet survey: are Americans with celiac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? *J Human Nutr Dietet*, 2005;18:163-9.

Is een lactosebeperkt of lactosevrij dieet geïndiceerd?

In de huidige praktijk wordt een lactosebeperkt dieet meestal niet voorgeschreven bij aanvang van het glutenvrij dieet. Bij persisterende klachten wordt in eerste instantie de dieettrouw gecontroleerd en wordt zonodig naar andere mogelijke oorzaken van de aanhoudende klachten gezocht, waaronder lactose-malabsorptie een van de mogelijkheden is.

De literatuur naar lactose malabsorptie of lactose intolerantie bij mensen met coeliakie is beperkt. In een patiënt-controle studie vindt Fine et al bij 13 van 78 patiënten (17%) met coeliakie die langer dan 12 maanden behandeld worden met een glutenvrij dieet, nog diarree

(3 of meer dagen per week losse of waterige ontlasting) ten opzichte van 62/78 (79%) voor de behandeling (Fine 1997). Van deze 13 bleek bij één patiënt lactose-malabsorptie de oorzaak van de diarree te zijn. In de controlegroep uit de algemene populatie, verzameld via diverse afdelingen van het ziekenhuis en via de telefoongids, kwam diarree voor bij 7/144 = 5%. De auteurs pleiten ervoor de diarree serieus te nemen en diagnostiek te verrichten als betrof het iemand zonder coeliakie. Uit een cohort studie blijkt dat van de 15 volwassen coeliakiepatiënten die na 6-8 maanden glutenvrij dieet nog steeds maagdarmklachten hebben er twee zijn met lactose-malabsorptie (Tursi 2003).

Er wordt een verminderde lactase activiteit beschreven bij onbehandelde ten opzichte van behandelde coeliakie en een niet tot normaal niveau terugkerende lactase-activiteit bij behandelde coeliakie (Colaco 1987). Twee klinische studies onder volwassen coeliakiepatiënten laten zien dat de aanwezigheid van klachten, aangetoonde lactase-deficiëntie en gestoorde lactosetolerantie test niet altijd overeenkomen (Bodé 1988, Duncan 1994). Bij 51 nieuw ontdekte coeliakiepatiënten met bijna allemaal coeliakie gerelateerde klachten bleek 100% een lactase deficiëntie te hebben en slechts 52% een positieve LTT. Na behandeling met een glutenvrij en lactose beperkt dieet van 18 maanden (6 mnd-18 jaar) was dat respectievelijk 56% ($p < 0,001$) en 12% ($p < 0,002$) en had 65% geen klachten meer. De correlatie tussen (gestoorde) LTT en (lage) lactase activiteit was laag ($r = 0,196$) (Bodé 1988). Een studie naar de mate van overeenkomst tussen intestinale disaccharidase activiteit en histologie laat zien dat dit het geval is in 1142/1585 (72%), namelijk 994 met normale histologie en normale disaccharidase activiteit (62%); 148 met vlokatrofie en lage disaccharidase activiteit (9%) (Duncan 1994). Bij 51 patiënten met normale histologie en lage lactase activiteit blijkt dat 21/51 gastro-intestinale klachten heeft die zouden kunnen passen bij lactose intolerantie. Bij acht wordt gestart met een lactose beperkt dieet, slechts bij één met goed resultaat (Duncan 1994). In een cohort studie onder 44 kinderen met coeliakie met een mediane leeftijd van 3,2 jaar (0,9-14,75) wordt gevonden dat bij alle 21 die bij aanvang een gestoorde H2-ademtest hebben, deze negatief wordt na acht weken glutenvrij dieet (Murphy 2002). Er was geen verschil in klachten in de groep kinderen met en zonder gestoorde test. De kinderen met positieve H2-ademtest waren significant jonger dan diegenen met negatieve test.

Conclusie 1

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een lactose-malabsorptie kan voorkomen bij 7-13% van de mensen met coeliakie. Waarschijnlijk verschilt deze prevalentie niet van die van de algemene bevolking. B <i>Fine (1997)</i> C <i>Tursi (2003)</i>
-----------------	---

Overige overwegingen

Het aantal studies naar lactose-malabsorptie en -intolerantie bij mensen met coeliakie is beperkt.

Er bestaat grote variatie in de tijdsduur die nodig is voor herstel van de darm, welke van invloed kan zijn op de terugkeer van de lactase activiteit.

Gezien de discrepantie tussen de testuitslag en de ervaren klachten lijkt er op dit moment geen reden te zijn om alle nieuw ontdekte coeliakiepatiënten te testen op lactose-malabsorptie.

Er is een kans op voedingsdeficiënties bij (onnodig) vermijden van melkproducten.

Aanbeveling

Een glutenvrij dieet is voor zowel kinderen als volwassenen de aangewezen behandeling van nieuw gediagnosticeerde coeliakiepatiënten. Bij persisterende klachten kan een geassocieerde lactose-intolerantie worden overwogen.

Literatuur

- Bodé S, Gudmand-Høyer E. Incidence and clinical significance of lactose malabsorption in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23:484-8,
- Colaco J, Egan-Mitchell B, Stevens FM, Fottrell PF, McCarthy CF, McNicholl B. Compliance with gluten free diet in coeliac disease. *Arch Dis Child* 1987;706-8,
- Duncan A, Park RPR, Lee FD, Russell RI. A retrospective assessment of the clinical value of the jejunal disaccharidase analysis. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:1111-6.
- Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology* 1997; 112:1830-8,
- Murphy MS, Sood M, Johnson T. Use of the lactose H2 breath test to monitor mucosal healing in celiac disease. *Acta Paediatr* 2002;91:141-4.
- Tursi A, Brandimarte G, Giorgette GM. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in coeliac patients with persistence of gastrointestinal symptoms after gluten withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2003;98:839-43.

Welke factoren beïnvloeden dieettrouw voor glutenvrij eten?

Het glutenvrije dieet is de enige behandeling van coeliakie. In de praktijk blijkt dat het volgen van een glutenvrij dieet niet door iedereen even gemakkelijk wordt gevonden en de dieettrouw kan variëren.

In de studie van Butterworth (Butterworth 2004) is een vragenlijst gestuurd naar 130 coeliakiepatiënten uit één ziekenhuis. 87 patiënten (66,9%) vulden de vragenlijst in (66 Kaukasische patiënten, gemiddelde leeftijd ten tijde van diagnose $46,3 \pm 14,91$ jaar, 21 Zuid Aziatische patiënten, gemiddelde leeftijd ten tijde van diagnose $28,95 \pm 12,4$ jaar).

De Kaukasische patiënten volgden gemiddeld $9,41 \pm 11,1$ jaar het glutenvrije dieet en de Zuid Aziatische patiënten gemiddeld $5,35 \pm 5,48$ jaar ($p = 0,02$). Het aantal Kaukasische coeliakiepatiënten dat aangaf nooit of minder dan één keer per maand gluten in te nemen was significant groter dan het aantal Zuid Aziatische coeliakiepatiënten (resp. $p = 0,04$ en $p = 0,03$).

Door middel van logistische regressie zijn factoren vastgesteld die gerelateerd zijn aan de waargenomen striktheid van het volgen van een glutenvrij dieet. Bij Kaukasische coeliakiepatiënten zijn dit lidmaatschap van de coeliakie vereniging, het begrijpen van etikettering van voedingsmiddelen, verschaffen van glutenvrije producten, krijgen van glutenvrije producten op recept, gedetailleerde informatie over coeliakie door de arts en regelmatige diëtistische follow-up (onder andere het geven van contactadressen en telefoonnummers van de coeliakie vereniging). Bij de Zuid Aziatische patiënten waren deze

factoren niet gerelateerd aan de waargenomen striktheid van het volgen van een glutenvrij dieet.

In een studie onder Italiaanse coeliakiepatiënten (Ciacci 2003) is door middel van een vragenlijst gekeken naar de kwaliteit van leven van coeliakiepatiënten. Van de 745 gevraagde coeliakiepatiënten vulden 581 (78%) patiënten de vragenlijst in (410 vrouwen, 171 mannen, gemiddelde leeftijd $31,47 \pm 11,2$ jaar). De gemiddelde leeftijd ten tijde van de diagnose was $23,21 \pm 14,8$ jaar. 230 coeliakiepatiënten waren gediagnosticeerd voor hun 20^{ste} levensjaar. Gemiddeld volgde men $8,26 \pm 3,2$ jaar het glutenvrije dieet. 403 (74,1%) coeliakiepatiënten gaven aan zich totaal aan het glutenvrije dieet te houden. 117 (21,5%) coeliakiepatiënten gaven aan een tamelijk strikt dieet te volgen (1-3 keer gluteninname per maand) en 24 (4,4%) coeliakiepatiënten gaven aan continu gluteninname te hebben. Uit de vragenlijst bleek dat redenen voor het niet volgen van het dieet waren:

- problemen met bestellen van eten in restaurants
- gevoel van boosheid over coeliakie
- niet anders willen zijn dan anderen
- hoop dat incidentele gluteninname niet erg schadelijk is

Coeliakiepatiënten gediagnosticeerd na hun 20^{ste} levensjaar hadden een betere dieettrouw dan coeliakiepatiënten die voor hun 20^{ste} levensjaar gediagnosticeerd zijn ($p = 0,00001$). In een multivariate analyse bleek dat dieettrouw positief werd beïnvloed door leeftijd ten tijde van diagnose en opleidingsniveau en negatief door de hoeveelheid onbehaaglijkheid en schaamte ($p = 0,0001$).

Alhoewel de correlatie laag is, blijkt uit een andere studie (Ciacci 2002) dat boosheid een belangrijke emotie is welke leidt tot verminderde dieettrouw ($r = 0,330$, $p = 0,0005$).

In de studie van Ciacci (Ciacci 2002) bij 390 coeliakiepatiënten (gemiddeld $27,9 \pm 10,9$ jaar, gemiddeld $6,9 \pm 7,5$ jaar het glutenvrije dieet gevolgd) werd de dieettrouw bepaald door middel van een interview door een getrainde arts om de inname van glutenbevattende voedingsmiddelen vast te stellen. Het bleek dat een lange duur van het glutenvrije dieet gerelateerd is aan een lage dieettrouw ($r = -0,125$, $p = 0,013$). Lage dieettrouw wil zeggen dat tot één glutenbevattend product per week gegeten wordt. Ook is een jonge leeftijd en lage opleiding ten tijde van de diagnose gerelateerd aan een lage dieettrouw (resp. $r = 0,109$ en $r = 0,124$, $p < 0,05$). Echter, ook in deze studies zijn de correlaties laag.

Door middel van een gevalideerde vragenlijst is in de studie van Greco (Greco 1997) gekeken naar de dieettrouw van 306 adolescenten met coeliakie (92 patiënten tussen 10-13 jaar, 170 patiënten tussen 13-18 jaar en 44 patiënten ouder dan 18 jaar (range 19-27 jaar)). 137 (80%) vrouwen volgden een strikt glutenvrij dieet tegenover 70 (64,2%) mannen ($p=0,012$). Jongere patiënten hadden een betere dieettrouw dan oudere patiënten ($p=0,05$). 43,5% (10/23) van de coeliakiepatiënten die een slechte dieettrouw hadden voelden dat coeliakie een negatief effect op hun sociale leven had, terwijl dit gevoel minder vaak voorkwam bij coeliakiepatiënten met een goede dieettrouw (20,9%, 40/191 patiënten).

In het onderzoek van O'Leary (O'Leary 2004) is bij 50 coeliakiepatiënten (gemiddelde leeftijd 35 jaar, gemiddelde duur glutenvrij dieet 28,5 (range 22-45) jaar) gekeken naar de dieettrouw.

De dieettrouw is door de patiënten zelf bepaald als totaal, gedeeltelijk of geen en door berekening van gluteninname door een voedingskundige door middel van 24-uurs recall. Redenen voor dieettrouw of dieetontrouw werden vastgesteld tijdens het interview met de voedingskundige. 50% (25/50) van de patiënten was volledig dieettrouw, 18% (9/50) was gedeeltelijk dieettrouw en 32% (16/50) van de patiënten volgde geen glutenvrij dieet. Voor 32 % (16/50) van de patiënten was de belangrijkste motiverende factor voor dieettrouw het vermijden van symptomen en voor 22% (11/50) was dit het medisch advies. Voor 6% (3/50) was het ongemak van het dieet een demotiverende factor en 40% (20/50) van de patiënten hield zich niet of niet volledig aan het dieet omdat ze asymptomatisch waren. Het vermijden van complicaties bleek geen motiverende factor te zijn.

Addolorato (Addolorato 2004) heeft een studie uitgevoerd bij 66 nieuw gediagnosticeerde coeliakiepatiënten met klachten van depressiviteit. Coeliakiepatiënten met medicamenteuze of psychologische behandeling voor de depressieve klachten werden geëxcludeerd. Er wordt in de studie niet beschreven hoe de depressieve klachten vastgesteld zijn. De coeliakiepatiënten werden in twee groepen verdeeld. Groep A (n = 33, gemiddelde leeftijd $31,6 \pm 5,8$ jaar, 14 mannen, 19 vrouwen) kreeg psychologische ondersteuning. Groep B (n = 33, gemiddelde leeftijd $29,8 \pm 7,2$ jaar, 15 mannen, 18 vrouwen) kreeg geen psychologische ondersteuning. Psychologische ondersteuning door middel van individuele gesprekken werd uitgevoerd door professioneel personeel en was gericht op het identificeren van de oorzaak en effect van problemen gerelateerd aan coeliakie en het glutenvrije dieet. Na zes maanden bleek dat in de groep die psychologische ondersteuning had gekregen (groep A) de dieettrouw significant hoger was dan in groep B. In groep A waren drie patiënten (9,1%) dieetontrouw, in groep B waren dit 13 patiënten (39,4%) ($p = 0,02$).

Het percentage patiënten met depressieve klachten bleek na zes maanden significant kleiner te zijn in de groep patiënten die psychologische ondersteuning kreeg (15,1 %, 5/33 patiënten) dan in de groep patiënten die geen psychologische ondersteuning kreeg (78,8%, 26/33 patiënten) ($p = 0,001$).

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de dieettrouw zowel positief als negatief beïnvloed kan worden door factoren op sociaal, psychologisch, medisch, kennis en financieel gebied. B <i>Addolorato 2004</i> C <i>Butterworth 2004, Ciacci 2003, Ciacci 2002, Ciacci 2002, Greco 1997, O'Leary 2004</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de dieettrouw verbeterd kan worden door het geven van gedetailleerde informatie over coeliakie en regelmatige diëtistische follow-up met uitleg over het glutenvrije dieet en psychologische ondersteuning bij patiënten met klachten van depressiviteit.

B	<i>Addolorato 2004</i>
C	<i>Butterworth 2004</i>

Overige overwegingen

Het aantal en de bewijskracht van de studies zijn beperkt. In een studie geven de patiënten zelf aan welke redenen zij hebben voor het wel of niet volgen van een glutenvrij dieet.

Het is moeilijk om de dieetrouw te bepalen, in sommige studies is de dieetrouw door patiënten zelf bepaald, dit kan over- of onderschatting van de dieetrouw tot gevolg hebben. Niet alle vragenlijsten die in de verschillende studies gebruikt zijn, zijn gevalideerd.

In Nederland zijn glutenvrije dieetproducten zonder recept te krijgen.

De glutenvrije dieetproducten zijn duur en de kosten worden veelal niet vergoed door zorgverzekeraars. Zeker bij mensen met een laag inkomen kunnen de hoge kosten leiden tot een verminderde dieetrouw.

Aanbeveling

- De arts moet een duidelijke uitleg over het belang van het glutenvrije dieet bij coeliakie geven. Behandeling en follow-up door de diëtist is aan te bevelen waarin de diëtist uitleg geeft over het glutenvrije dieet en de etikettering van voedingsmiddelen.
- De zorgverzekeraar dient tegemoet te komen in de kosten van het glutenvrije dieet.
- Coeliakiepatiënten moeten door de arts of diëtist verwezen worden naar de Nederlandse Coeliakie Vereniging (NCV).

Literatuur

- Addolorato G, De Lorenzi G, Abenavoli L, Leggio L, Capristo E, Gasbarrini G. Psychological support counselling improves gluten-free diet compliance in coeliac patients with affective disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:777-782,
- Butterworth JR, Banfield LM, Iqbal TH, Cooper BT. Factors relating to compliance with a gluten-free diet in patients with coeliac disease; comparison of white Caucasian and South Asian patients. *Clin Nutr* 2004;23:1127-1134.
- Ciacci C, Cirillo M, Cavallaro R, Mazzacca G. Long-term follow-up of celiac adults on gluten-free diet: prevalence and correlates of intestinal damage. *Digestion* 2002;66:178-185.
- Ciacci C, D'agate C, De Rosa A, Franzese C, Errichiello S, Gasperi V, Pardi A, Quagliata D, Visentini S, Greco L. Self-rated quality of life in celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003;48:2216-2220.
- Ciacci C, Iavarone A, Siniscalchi M, Romano R, De Rosa A. Psychological dimensions of celiac disease. Towards an integrated approach. *Dig Dis Sci* 2002;47:2082-2087.
- Greco L, Mayer M, Ciccarelli G, Troncone R, Auricchio S. Compliance to a gluten-free diet in adolescents, or "What do 300 coeliac adolescents eat every day?". *Ital J Gastroenterol hepatol* 1997;29:305-11,
- O'Leary C, Wieneke P, Healy M, Cronin C, O'Regan P, Shanahan F. Celiac disease and the transition from childhood to adulthood: a 28-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2437-2441,

Hoeveel consulten van de diëtist heeft een coeliakiepatiënt nodig?

De enige behandeling van coeliakie is het volgen van een glutenvrij dieet. Hiervoor heeft de coeliakiepatiënt de hulp nodig van een diëtist die de patiënt uitleg geeft over onder andere coeliakie en het (belang van het) glutenvrije dieet, toegestane en niet toegestane producten,

etikettering van voedingsmiddelen, verkrijgbaarheid van glutenvrije producten en volwaardigheid van de voeding.

De vraag is hoeveel consulten van een diëtist de coeliakiepatiënt nodig heeft op korte en lange termijn. Het is belangrijk dit te weten, aangezien begeleiding door een diëtist de kennis van de patiënt over het glutenvrije dieet kan vergroten en dit de dieettrouw kan bevorderen.

In de literatuur zijn geen studies gevonden dat het aantal benodigde consulten op korte en lange termijn aangeeft. In twee studies (Butterworth 2004, Ciacci 2002) wordt in de discussie regelmatige follow-up door een diëtist aanbevolen ter bevordering van de dieettrouw.

Conclusie

Niveau 4	De mening van de werkgroep is dat coeliakiepatiënten na het stellen van de diagnose op korte termijn (d.w.z. 6-9 maanden) 3-5 consulten en op lange termijn (d.w.z. vanaf één jaar na diagnose) één keer per één à twee jaar een consult van de diëtist nodig hebben. D <i>mening werkgroep</i>
-----------------	--

Overige overwegingen

In de huidige praktijk blijkt dat veel coeliakiepatiënten maar enkele keren contact met een diëtist hebben en dat zeker op lange termijn geen herhalingsconsulten plaatsvinden. Een reden hiervoor is dat er slechts een klein aantal in coeliakie geïnteresseerde of gespecialiseerde diëtisten zijn. Patiënten geven vaak aan dat ze meer over het glutenvrije dieet weten dan de diëtist.

Aanbeveling

Voor kinderen en volwassenen met nieuw gediagnosticeerde coeliakie wordt op korte termijn (d.w.z. 6-9 maanden) 3-5 consulten door een ter zake deskundige diëtist aanbevolen. Op lange termijn (d.w.z. vanaf één jaar na diagnose) wordt een consult eens per 1 tot 2 jaar aanbevolen om de nieuwste inzichten met betrekking tot het glutenvrije dieet uit te leggen en de dieettrouw en de volwaardigheid van de voeding te evalueren.

Literatuur

- "Dieetbehandelingsrichtlijn Coeliakie", Dieetbehandelingsrichtlijnen, Elsevier/de Tijdstroom Maarssen, 2000.
- Butterworth JR, Banfield LM, Iqbal TH, Cooper BT. Factors relating to compliance with a gluten-free diet in patients with coeliac disease; comparison of white Caucasian and South Asian patients. Clin Nutr 2004;23;1127-1134.
- Ciacci C, Cirillo M, Cavallaro R, Mazzacca G. Long-term follow-up of celiac adults on gluten-free diet: prevalence and correlates of intestinal damage. Digestion 2002;66;178-185
- www.nvdietist.nl/artsenwijzer

Beschikbaarheid van dieetbehandelingsrichtlijn

Een dieetbehandelingsrichtlijn kan een goede ondersteuning zijn voor de diëtist bij de behandeling van coeliakiepatiënten. Een dieetbehandelingsrichtlijn geeft informatie over het ziektebeeld, de diëtistische gegevens die nodig zijn voor de dieetbehandeling en het

dieetbehandelplan waarin doel van de behandeling, kenmerken van het dieetadvies, inhoud van de behandeling en duur en opbouw van de behandeling aan bod komen.

In de literatuur zijn geen artikelen gevonden waarin verwezen wordt naar dieetbehandelingsrichtlijnen.

In Nederland bestaat de dieetbehandelingsrichtlijn coeliakie (1), uitgegeven door Elsevier. Deze richtlijn is echter niet evidence-based.

In de dieetbehandelingsrichtlijn van Elsevier wordt aandacht besteed aan het ziektebeeld en de diëtistische gegevens die nodig zijn voor de dieetbehandeling. Verder komt het dieetbehandelplan uitgebreid aan bod. Er wordt onder andere aandacht besteed aan de doelen van de behandeling, kenmerken van het dieetadvies, volwaardigheid van de voeding etc. Daarnaast worden belangrijke punten genoemd waar de diëtist aandacht aan moet besteden, zoals de emotionele beleving van eten, externe factoren die het volgen van het glutenvrije dieet kunnen bemoeilijken en aan praktische tips.

Hoewel de dieetbehandelingsrichtlijn op het gebied van de beschrijving van het stellen van de diagnose, behandeling van Dermatitis Herpetiformis, productverkrijgbaarheid, etiketteringsinformatie en dieetkosten vergoeding verouderd is en aangepast moet worden aan de nieuwste inzichten, is de richtlijn bruikbaar voor de diëtist.

Conclusie:

Niveau 4	Volgens de werkgroep is de dieetbehandelingsrichtlijn coeliakie van Elsevier bruikbaar voor de diëtist als ondersteuning bij de behandeling van coeliakiepatiënten
	D <i>mening werkgroep</i>

Aanbeveling

De dieetbehandelingsrichtlijn coeliakie van Elsevier kan door de diëtist gebruikt worden als ondersteuning bij de behandeling van coeliakiepatiënten. De richtlijn wordt regelmatig herzien. Recente informatie is te vinden op www.elseviergezondheidszorg.nl

Literatuur

- "Dieetbehandelingsrichtlijn Coeliakie", Dieetbehandelingsrichtlijnen, Elsevier/de Tijdstroom Maarssen, 2000. www.elseviergezondheidszorg.nl

2.7 Follow-up

Herstelbiopt en biopt na re-challenge met gluten bevattend dieet

Naast een eerste dunnedarmbiopt om de diagnose coeliakie te stellen, kan er in bepaalde gevallen overwogen worden nog aanvullende biopten te verrichten:

- Een herstel biopt, na glutenvrij dieet om herstel van de vlokatrofie vast te stellen (zie ook het advies voor herstel biopsie op pagina 86)
- Een re-challenge biopt na een glutenbevattend dieet, dat opnieuw vlokatrofie moet laten zien.

Indicaties voor deze aanvullende biopten (kunnen) zijn:

- Kinderen onder de twee jaar (zie paragraaf 'Diagnosebeleid bij kinderen')

- Patiënten waar reeds met een glutenvrij dieet gestart is zonder dat er een biopt is genomen is.
- Risicogroepen, waarbij de diagnose Coeliakie na screening is gesteld zonder dat er sprake was van klinische symptomen. Het is nu niet mogelijk om verbetering van klinische symptomen te beoordelen na instellen van het glutenvrij dieet. Aangezien in de meeste gevallen er sprake zal zijn van een positieve serologische bepaling (EMA, tTGA), is de vraag of negatief worden van deze serologische bepaling voldoende is als parameter om herstel van dunne darm slijmvlies te beoordelen, of dat toch een aanvullend herstelbipt afgenomen moet worden.
- Indien er bij diagnose geen sprake was van vlokatrofie, maar van Marsh I of Marsh II. In veel gevallen zullen deze patiënten bij toeval gevonden worden. Positieve serologische bepalingen kunnen de diagnose Coeliakie ondersteunen, maar de serologie is bij deze histologische bevindingen vaak negatief. Behandeling zal afhankelijk zijn van aanwezige bij coeliakie passende symptomen. Aanvullende bipten kunnen de diagnose Coeliakie ondersteunen.

Literatuur over het nut van aanvullende bipten onder al of niet glutenvrij dieet ontbreekt.

Conclusie

Niveau 4	- Bij kinderen gediagnosticeerd < 2 jaar, asymptomatische coeliakiepatiënten en bij klinisch manifeste coeliakiepatiënten die niet herstellen op een glutenvrij dieet, kunnen aanvullende bipten nodig zijn om de diagnose coeliakie te kunnen stellen. Ondersteuning vanuit de literatuur ontbreekt echter. - Het belang van een histologische bevinding als van Marsh I of Marsh II is nog onvoldoende duidelijk om eenduidige adviezen te geven over de waarde van een glutenvrij dieet. D <i>mening werkgroep</i>
-----------------	--

Aanbeveling

Indien de diagnose coeliakie gesteld wordt zonder dat er sprake is van klinische symptomen en niet ondersteund wordt door serologische bepalingen is het aan te raden een herstelbiopsie na glutenvrij dieet te verrichten. Daarnaast zal gebiopteerd moeten worden bij coeliakiepatiënten die niet herstellen of zelfs verslechteren na het volgen van een glutenvrij dieet.

Follow-up coeliakie monitoring: algemeen

Er is weinig onderzoek verricht wat de beste manier is om coeliakie te monitoren. Een follow-up protocol zou een goede ondersteuning kunnen zijn voor de clinicus bij de behandeling van coeliakie. De kwaliteit van leven verandert niet bij het herkennen van de ziekte bij een asymptomatische patiënt, bij symptomatische patiënten ligt dit gelukkig anders. De dieetrouw is een continu punt van aandacht, met name voor de zogenaamd asymptomatische patiënt. Een deel van deze patiënten heeft retrospectief toch vaak klachten en blijkt subjectief baat te hebben bij een dieet. Indien de diagnose coeliakie gesteld is, is de hoeksteen van de therapie het glutenvrije dieet. De geringe kennis van het glutenvrije dieet

bij veel diëtisten is vaak al een eerste hindernis. Het lidmaatschap van de coeliakie-vereniging is onontbeerlijk, op financieel gebied zijn in Nederland weinig mogelijkheden voor patiënten die onvoldoende verdienen om de extra kosten van dieet belastingtechnisch af te trekken.

Het verminderen van de initiële symptomen, een beleid ten aanzien van osteoporose, een beleid ten aanzien van meer specifieke klachten als depressie en verminderde fertiliteit dient besproken te worden (Cellier 2000). Of de verhoogde kans op maligniteit, en in het bijzonder die op lymfomen, besproken moet worden is discutabel, en moet van patiënt tot patiënt bekeken worden. Bij jonge patiënten is de noodzaak daartoe minder, bij patiënten die op oudere leeftijd worden gediagnosticeerd (> 50 jaar) lijkt dit min of meer gewenst. De follow-up dient hierop afgestemd te worden en wordt dan ook vaak individueel bepaald (Wahab 2002, Parnell 1999).

Kwaliteit van leven

Vanaf de introductie van het glutenvrij dieet in de jaren '30-'40 van de vorige eeuw, werd een verrassend effect van het glutenvrij dieet op het humeur al opgemerkt. Zelfs symptoomarme patiënten bemerken dit effect vaak al spontaan op.

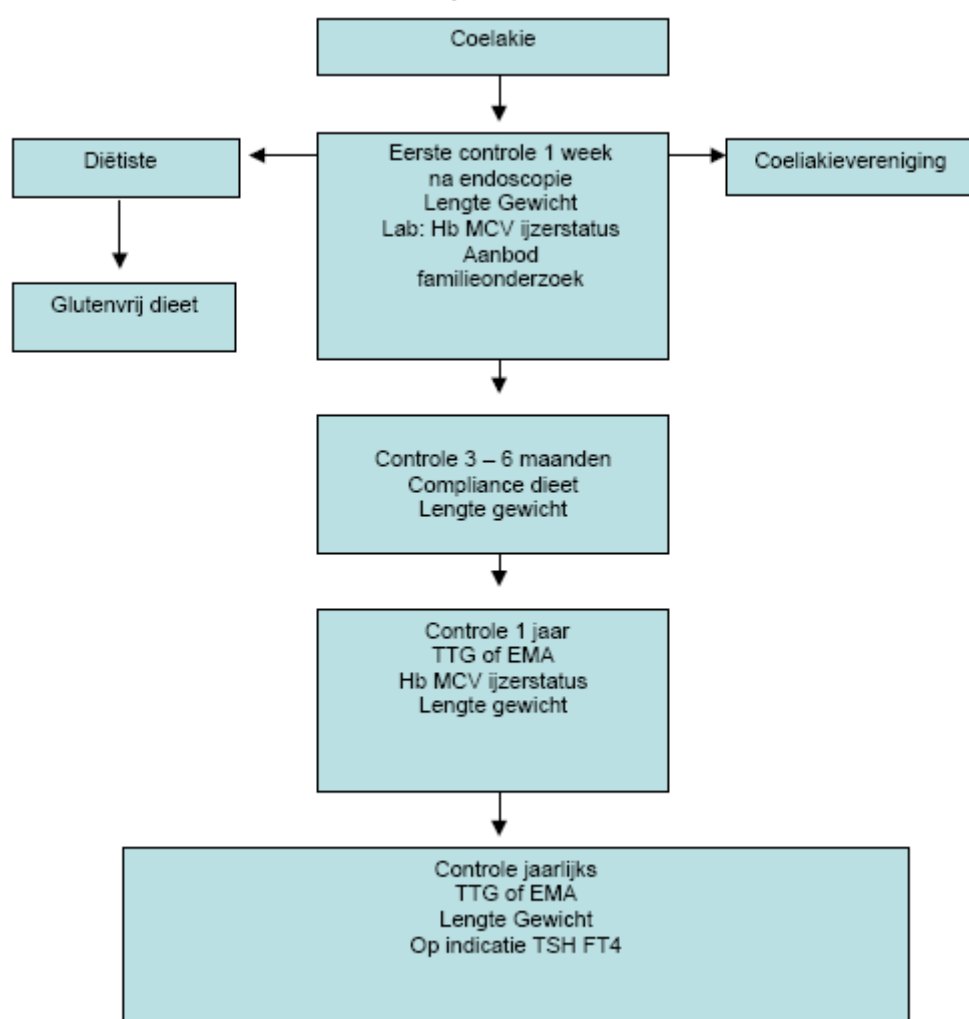
Klinisch bewijs, helaas slecht gedocumenteerd in de literatuur, stapelt zich op dat depressie en/of vermoeidheid min of meer typische symptomen van onbehandelde coeliakie zijn en dat zich vaak niet verbetert in een subgroep van coeliakiepatiënten, die glutenvrij dieet gebruiken. Opvallend is dat chronische vermoeidheid, vaak blijvend, wordt gezien bij vrouwen, met name van veertig jaar en ouder. Analyse hiernaar is meestal teleurstellend.

De clinicus zal deze algemene symptomen goed moeten wegen bij de poliklinische controles.

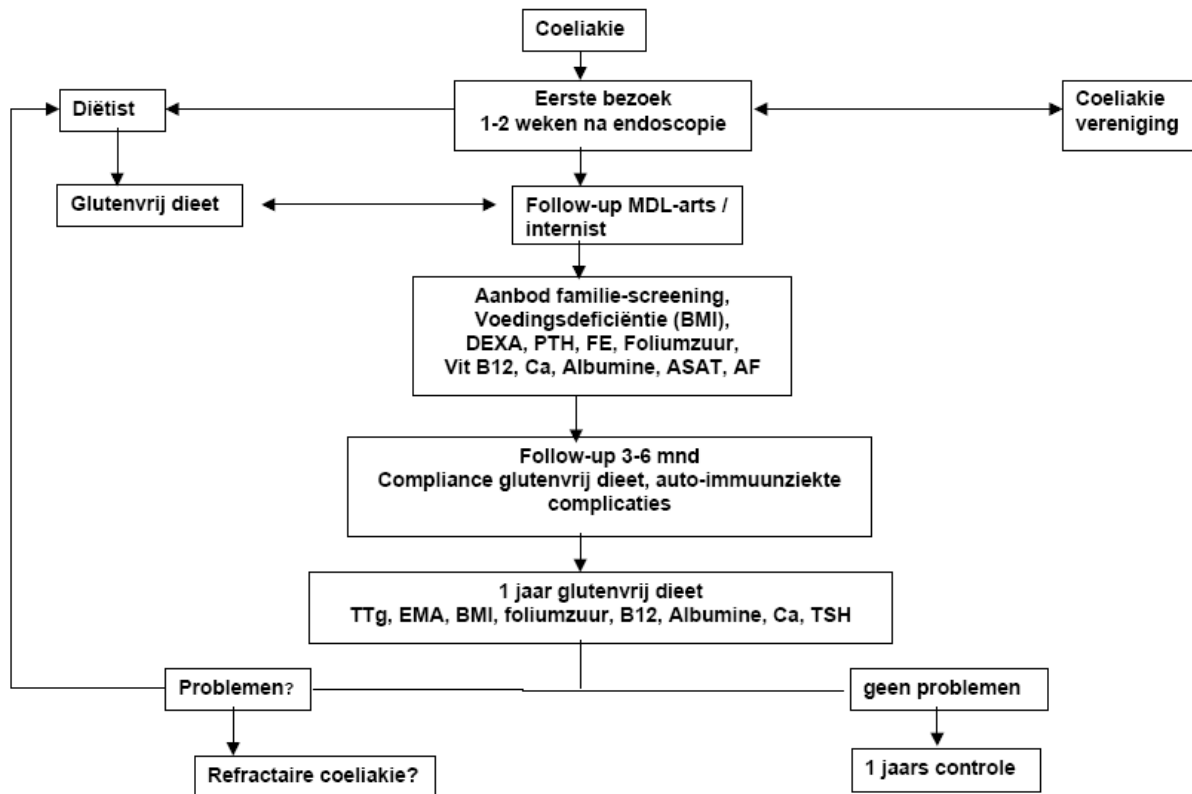
Voedingsdeficiënties

Rond de diagnose hebben patiënten vaak veel bloedonderzoek gehad, gelukkig vaak gestandaardiseerd met een ijzer- en een vitaminestatus. Gericht supplementeren (Fe, Foliumzuur en vit. B12) moet vaak enige maanden tot jaren geschieden. Bij uitzondering worden calcium en vitamine D gesuppleerd. Follow-up tests hangen dan ook samen met de initiële presentatie van de individuele patiënt (zie flow-diagram volgende pagina's).

Follow-up diagnostiek (kinderen)



Follow-up diagnostiek (volwassenen)



Follow-up tests

De follow-up van een coeliakiepatiënt richt zich op:

- 1) het evalueren van de respons op het glutenvrij dieet (ter completering van de diagnose),
- 2) het bewaken van de dieettrouw, en
- 3) het optreden van eventuele complicaties.

Naast het klinisch beeld vormen de antistoffen en de histologie belangrijke parameters ter evaluatie van de respons op het glutenvrij dieet. De tTGA- en EMA-titer normaliseren in het algemeen binnen één tot twee jaar. Hoewel deze antistoffen gecorreleerd zijn met de mate van vlokatrofie, laat volledig herstel van de vlokken vaak langer op zich wachten. Slechts 65% van de patiënten met M III lesies toonden volledig vlokherstel binnen twee jaar (Wahab 2002); dit betekent dat de biopsie nog steeds geïndiceerd is in de follow-up bij de meeste volwassen patiënten.

De betrouwbaarheid van tTGA als maat voor dieettrouw wordt in de literatuur steeds beter gevalideerd. Normaliter wordt tTGA negatief binnen een half jaar na het starten van glutenvrij dieet. Indien aan de dieettrouw wordt getwijfeld lijkt een persisteren en/of stijgen van tTGA een goede parameter (Tursi 2003).

De patiënt moet initieel gescreend worden op voedingsdeficiënties en op complicaties waaronder osteoporose, neurologische complicaties, andere auto-immuunziekten met name van de schildklier, maar ook op klachten die passen bij een zich ontwikkelende M. Sjögren (Corazza 2005). Bij patiënten die worden gediagnosticeerd boven de 50 jaar moet aan refractaire coeliakie, ulceratieve jejunitis, T-cel lymfoom en andere gastro-intestinale maligniteiten worden gedacht (Cellier 2000). Veel studies vestigen de aandacht op osteoporose (Corazza, Bai 2005). Bij coeliakie gediagnosticeerd op volwassen leeftijd dient een DEXA-scan gedaan te worden.

Follow-up: schildklierfunctie

In de literatuur is een duidelijke samenhang gerapporteerd van coeliakie met auto-immuun schildklierziekte (zie hoofdstuk Epidemiologie). Betekent dit nu dat patiënten met coeliakie gecontroleerd moeten worden voor hun schildklierwerking?

In de literatuur zijn alleen verzamelstudies te vinden. Er zijn geen longitudinale follow-up onderzoeken waaruit blijkt hoeveel of welke van de coeliakiepatiënten in de loop van de tijd een hypo- of hyperthyreoïdie ontwikkelt. Op basis van de literatuur kan geen antwoord gegeven worden op de vraag hoe vaak patiënten met coeliakie gecontroleerd moeten worden met betrekking tot de schildklierfunctie.

Conclusie

Niveau 4	Er is geen relevante literatuur met betrekking tot de vraag hoe vaak de schildklierfunctie bij volwassen coeliakiepatiënten moet worden gecontroleerd. Er is een duidelijke en onmiskenbare samenhang tussen coeliakie en auto-immuunschildklierlijden. D <i>mening werkgroep</i>
-----------------	--

Overwegingen

Wegens het ontbreken van harde data over de wenselijke frequentie van schildklier-onderzoek acht de werkgroep het zinvol om bij patiënten met coeliakie, die in remissie zijn, bij diagnose en follow-up een schildklierfunctie te meten (TSH en FT4).

Aanbeveling

De arts die volwassen patiënten met coeliakie begeleidt zal open moeten staan voor de mogelijkheid van een zich ontwikkelend schildklierprobleem. Een meting van TSH eens per twee jaar is naar mening van de werkgroep afdoende.

Follow-up: osteoporose

Sinds 1998 wordt geadviseerd om, nadat coeliakie is gediagnosticeerd, de botmineraaldichtheid (BMD) vast te leggen (Scott 2000). Middels Dual-Energy X-ray absorptiometry (DEXA) lijkt het mogelijk om de mineraaldichtheid vast te leggen en tevens een indicatie voor breukrisico te geven (Placide 2003). De botdichtheid lijkt de best voorspellende waarde hiervoor. Dit blijkt uit het onderzoek van Placide waar verschillende screenende tests werden vergeleken. De test moet kosteneffectief, makkelijk toegankelijk en betrouwbaar zijn. Voor fractuur voorspelling en therapie-effecten bleek de DEXA geschikt. Hoewel nog aan studie onderhevig lijkt een eerste scan bij herkennen van de ziekte het optimale moment, gevolgd door een controle scan na een tot drie jaar. Bij de meeste patiënten kan worden volstaan met een driejarig interval. Dit blijkt uit studies naar lange termijn effecten van alendronaat en risedronaat. (Ensrud 2005). Door deze herhaling lijkt de ontwikkeling naar een ernstige osteopenie te voorkomen als suppletie start (CBO 2002). Bij coeliakiepatiënten lijkt vooral de vitamine D deficiëntie de oorzaak van de verminderde mineraaldichtheid te zijn (Selby 1999). Zo vond Selby (1999) in een onderzoek bij 35 patiënten op een glutenvrij dieet een verlaagde vitaminespiegel en een verhoogd PTH. Bij onbehandelde coeliakie werd veel vaker osteoporosis verwacht. Zelfs bij een toevallig herkende asymptomatische coeliakie leek sprake van een toename van osteoporose. Zo liet Kemppainen (1999) zien bij 77 coeliakiepatiënten in vergelijking met 157 controlepatiënten dat de ernst van de ziekte niet van invloed bleek op de BMD, maar dat 26% van de coeliakiepatiënten en slechts 5 % van de controles leed aan osteoporose. Nieuw gediagnosticeerde patiënten en mensen met actieve ziekte hadden de meeste afwijkingen. Geconcludeerd werd dat coeliakie een risico factor voor osteoporose moest zijn. Echter, al in 2000 gaven Fickling en Bhalla aan dat het niet zinvol is alle patiënten met osteoporose te screenen op coeliakie. Zij schreven in een reactie op een artikel van Feighery dat slechts een kleine groep lijdend aan osteoporose ook coeliakie heeft en pleiten ervoor om slechts te screenen op coeliakie als de combinatie osteoporose- laag serum Calcium en anemie bestaat. De kans op ziekte herkenning blijkt het grootst als de te onderzoeken personen tevens klagen over vermoeidheid. Deze omgekeerde benadering toonde de zwakte van eerdere studies aan. Alleen de patiënten met onbegrepen osteoporose in combinatie met anemie of lage calciumwaardes behoren te worden beoordeeld. (Fickling 2000; Cranney 2002; CBO 2002) De resultaten van deze studies zijn niet eensluidend en de studies zijn vooral uitgevoerd in de groep van post-menopauzale vrouwen zonder gastrointestinale ziekte maar wel corticosteroïden gebruikend. Toch bestaan nu AGA richtlijnen die op grond van deze oudere gegevens suppletie van vitamine D adviseren, met als onderbouwing het frequentere voorkomen van osteoporose bij onbehandelde coeliakie. (vitamine suppletie bij

osteoporose; level A) en zelfs bij coeliakiepatiënten zonder laboratorium afwijkingen (level B), hoewel de prevalentie van osteomalacie binnen deze groep onduidelijk is (level B). (Ciclitera 2001) Recente studies ondersteunen de eerdere adviezen niet meer. Als gekeken wordt naar een patiënten groep met een gastro-intestinale aandoening en fractuurpreventie als eindpunt lijken de adviezen niet onderbouwd door resultaten (Arden 2003; Lewis 2005; Corazza 2005; Bardella 2005). Deze studies geven aan dat slechts bij 1 op de 80 coeliakiepatiënten een verminderde botdichtheid gevonden werd. Alleen in de studie van West et al (4732 mensen met coeliakie, 1589 bij toeval herkend, en 23,620 controles) werd een lichte verhoogde fractuurincidentie aangetoond. Het absolute verschil in de incidentie van overall botbreuk was 3,20 per 1.000 mensjaren en voor heupfractuur was dit 0,97 per 1.000 mensjaren bij personen boven de 45 jaar. In de 1589 bij toeval herkende patiënten, was het extra risico op botbreuk iets lager dan bij de "prevalente" personen (hazard ratio voor een fractuur, 1,19 vs. 1,40). Vestergaard (2002) onderzocht 16,416 Deense patiënten; waarvan 1,021 met coeliakie. Er kon geen verhoging in breukrisico worden aangetoond. Thomason (2003) stelt dat coeliakie lijkt samen te hangen met osteoporose en osteomalacie, maar dat dit nooit goed is onderzocht. Hij gebruikte een leefstijl- en algemene gezondheidsvragenlijst met specifieke vragen over ervaring met botbreuk. Van de 244 patiënten met coeliakie en 161 controles gaf 89% respectievelijk 72% antwoord op de vragenlijst. 82 (35%) coeliakiepatiënten en 53 (33%) controles rapporteerde ooit een of meer fracturen te hebben gehad, hetgeen een naar leeftijd en sekse gecorrigeerde odds ratio oplevert van 1,05 (95% BI 0,68-1,62). Er was geen verschil in "laag trauma botbreukrisico" voor en na de diagnose coeliakie. De conclusie luidt dat geen verhoogd risico herkend wordt bij coeliakiepatiënten. Dit rechtvaardigt een betere onderbouwing dan voorheen voordat het advies om iedere nieuwe herkende coeliakiepatiënt bij herkenning en een jaar later te beoordelen op botdichtheid middels een DEXA scan (Lewis 2005).

Ook bij kinderen wordt een verlaagde botdichtheid bij diagnose gevonden, er treed echter in alle gevallen spontane normalisering na één jaar glutenvrij dieet. (Kavak 2003, Mora 2001)

Conclusie

Niveau 2	In vrijwel alle studies wordt een verminderde botdichtheid aangetoond. Slechts in een studie (West 2003) werd een lichte verhoogde fractuurincidentie aangetoond. A2 <i>West 2003</i> B <i>Vestergaard 2002</i> C <i>Fickling 2000</i>
------------------------	---

Overige overwegingen

De richtlijn van Scott (2000) is te streng. Dit is gebleken uit de resultaten van bovengenoemde studies. Bij mannen die corticosteroïden gebruiken als ontstekingsremmer dient rekening te worden gehouden met osteoporose/osteopenie risico's vergelijkbaar met postmenopauzale vrouwen.

De ervaring van werkgroepleden is dat osteopenie wel een probleem is bij coeliakiepatiënten gediagnosticeerd op oudere leeftijd.

Aanbeveling

Overwogen kan worden elke coeliakiepatiënt vanaf zijn/haar 50ste jaar middels DEXA te screenen op osteoporose. Aanbevolen wordt dit om de vijf à tien jaar te herhalen. Bij diagnose op volwassen leeftijd dient een DEXA scan verricht te worden.

Follow-up: hyposplenisme

Hyposplenisme komt relatief vaak voor bij volwassen coeliakiepatiënten (Corazza 2005). Howell-Jolly bodies in een bloeduitstrijk zijn kenmerkend. Volumemeting (<100 cc) bij CT/ECHO vergemakkelijkt de diagnose. Pneumococcon en Haemophilus influenzae vaccinatie dient dan overwogen te worden. Bij reizen naar de tropen dient malariaprofylaxe extra benadrukt te worden. Adequaat onderzoek naar de betekenis van hyposplenisme bij coeliakie is gewenst.

Samenvattende conclusies m.b.t. follow-up

Niveau 4	Er is geen onderzoek gedaan naar de controles en de frequentie daarvan bij coeliakie. Glutenvrij dieet heeft vaak een verrassend goed effect op de kwaliteit van leven. Specifieke klachten van malabsorptie verbeteren vaak snel. Veel patiënten blijven klagen over chronische vermoeidheid. D Parnell 1999; Pietzak 2005
Niveau 4	De voedingsdeficiëntie bij een “verse” coeliakie valt vaak mee. Extra aandacht aan vitamine-, ijzer- en calciumstatus dient gegeven te worden. D Parnell 1999; Pietzak 2005
Niveau 3	De follow-up is slecht gestandaardiseerd. tTGA lijkt een goede maat voor dieetrouw. Aandacht dient besteed te worden aan schildklierlijden en botarmoede. C Tursi 2003
Niveau 3	Van gecompliceerde coeliakie is sprake als een patiënt, die het aanvankelijk goed deed op een glutenvrij dieet opnieuw klachten krijgt (klinisch / histologisch) of na diagnose niet reageert op een glutenvrij dieet. De meest voorkomende oorzaak is aanhoudend glutengebruik (tTGA blijft hoog). Dit dient uitgesloten te worden. Bij histologisch onderzoek dient tevens immunohistologisch onderzoek verricht te worden (cyt CD3 en CD8) C Cellier 2000; Tursi 2003

Overweging

Gezien het feit dat huisartsen weinig vertrouwd zijn met coeliakie lijkt het de komende jaren gewenst dat coeliakiepatiënten worden gecontroleerd door kinderarts of MDL-arts.

Aanbevelingen

- Patiënten dienen verwezen te worden naar een diëtist die vertrouwd is met coeliakie. Het is gewenst na één jaar dieet de dieettrouw te evalueren.
- De jaarlijkse controle bij een MDL-arts/internist/kinderarts-gastro-enteroloog moet bestaan uit het in kaart brengen van gewicht, lengte (bij kinderen), Hb, Ht, foliumzuur, vitamine B12, calcium, alkalische fosfatase, ijzerstatus, tTGA.
- Bij volwassenen dient om de twee jaar het TSH te worden gecontroleerd.
- Coeliakiepatiënten die *geen glutenvrij dieet* willen gebruiken, dienen regelmatig te worden gecontroleerd op lengte en gewicht, Hb, Ht, Calcium, Foliumzuur, vitamine B12, ijzerstatus, Albumine, Alkalische fosfatase, TSH en tTGA. Bij progressieve malabsorptie dient het volgen van een glutenvrij dieet opnieuw te worden geadviseerd.

Literatuur

- Arden NK, Cooper C. Assessment of the risk of fracture in patients with gastrointestinal disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003 Aug;15(8):865-8
- Bardella MT, Bianchi ML, Teti A Chronic inflammatory intestinal diseases and bone loss Gut Oct 2005; 54(10) :1508
- Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. Gastroenterology. 2003 Mar;124(3):795-841
- Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, Macintyre E, Cerf-Bensussan N, Brousse N. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. Lancet. 2000 Jul 15;356(9225):203-8,
- Ciclitera PJ, King AL, Fraser JS AGA technical review review on celiac sprue. Gastroenterology 2001;120:1526-40
- Collin P, Vilska S, Heinonen PK, Hallstrom O, Kikkarainen P. Infertility and coeliac disease Gut 1996;39:382-4.
- Collin P Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harms of screening? Gastroenterology Apr 2005; 128(4 Suppl 1) :S104-8
- Corazza GR, Di Stefano M, Maurino E, Bai JC. Bones in coeliac disease: diagnosis and treatment. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005 Jun;19(3):453-65
- Corazza GR, Di Sabatino A, Rosado MM, Cazzola P, Riboni R, Biagi F, Carsetti R. Splenic hypofunction and the spectrum of autoimmune and malignant complications in celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006 Feb;4(2):179-86.
- Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev. 2002; 23:570- 578
- Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long term extension. J Bone Miner Res 2005;20:895- 897
- Feighery C. Fortnightly review: coeliac disease. BMJ. 1999;319:236-239. .
- Fickling WE and Bhalla AK Osteoporosis and celiac disease. BMJ 2000 320 ;715
- Hakanen M, Luotola K, Salmi J, Laippala P, Kaukinen K, Collin P. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. Dig Dis Sci. 2001 Dec;46(12):2631-5.
- Kavak US, Yuce A, Kocak N, Demir H, Saltik IN, Gurakan F, et al. Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003 Oct;37(4):434-6.

- Kemppainen T ; Kroger H ; Janatuinen E ; Arnala I ; Kosma VM ; Pikkarainen P ; Julkunen R ; Jurvelin J ; Alhava E ; Uusitupa M Osteoporosis in adult patients with celiac disease Bone 1999 Mar ;24(3) :249-55.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Osteoporose. Tweede herziene richtlijn 2002 www.cbo.nl
- Lewis NR, Scott BB. Should patients with coeliac disease have their bone mineral density measured? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005 Oct;17(10):1065-70
- Lewis NR; Scott BB Should patients with celiac disease have their bone mineral density measured? Eur J Gastroenterol Hepatol 2005 17(10) 1065-1070
- Mearin ML, Ivarsson A, Dickey W Coeliac disease: is it time for mass screening? Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005 Jun;19(3):441-52,
- Mora S, Barera G, Beccio S, Menni L, Proverbio MC, Bianchi C, et al. A prospective, longitudinal study of the long-term effect of treatment on bone density in children with celiac disease. J Pediatr 2001 Oct;139(4):516-21,
- Parnell ND, Ciclitira PJ. Review article: coeliac disease and its management. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13(1):1-13.
- Pietzak MM. Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment. Gastroenterology. 2005;128(4 Suppl 1):S135-41,
- Placide J, Martens MG. Comparing screening methods for osteoporosis. Curr Womens Health Rep. 2003 Jun;3(3):207-10.
- Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. Am J Gastroenterol. 1999;94(4):888-94.
- Sategna-Guidetti C, Bruno M, Mazza E, Carlino A, Predebon S, Tagliabue M, Brossa C. Autoimmune thyroid diseases and coeliac disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1998 Nov;10(11):927-31,
- Scott EM; Gaywood I; Scott BB. Guidelines for osteoporosis in celiac disease and inflammatory bowel disease. British Society of Gastroenterology. Gut 2000 Jan;46 Suppl 1:i1-8,
- Selby PL; Davies M; Adams JE; Mawer EB Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res 1999 Apr ;14(4) :652-7.
- Thomason K, West J Logan RF et al. Fracture experience of patients with celiac disease; a population based study Gut 2003 52: 518-522
- Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Lack of usefulness of anti-transglutaminase antibodies in assessing histologic recovery after gluten-free diet in celiac disease. J Clin Gastroenterol. 2003 Nov-Dec;37(5):387-91,
- Valentino R, Savastano S, Maglio M, Paparo F, Ferrara F, Dorato M, Lombardi G, Troncone R. Markers of potential coeliac disease in patients with Hashimoto's thyroiditis. Eur J Endocrinol. 2002 Apr;146(4):479-83.
- Velluzzi F, Caradonna M, Boy MF, Pinna MA, Cabula R, Lai MA et al. Thyroid and celiac disease: clinical, serologic and echographic study. Am J Gastroenterol 1998;976-9.
- Vestergaard P, Mosekilde L Fracture risk in patients with celiac disease, CD and UC; a nationwide follow-up study of 16.416 patients in Denmark Am J Epidemiol 2002 156: 1-10
- Vestergaard P. Bone loss associated with gastrointestinal disease: prevalence and pathogenesis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003 Aug;15(8):851-6.
- Volta U, Ravaglia G, Granito A, Forti P, Maioli F, Petrolini N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis. Digestion. 2001;64(1):61-5.
- Wahab. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. Am J Clin Path 2002;118(3):459-463.

- West J, Logan RF, Card TR, Smith C, Hubbard R Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* Aug 2003; 125(2) :429-36

Einddoel van de behandeling

Behandeling met een glutenvrij dieet is een effectieve behandeling voor coeliakie. Omdat het vaak maar enkele weken duurt voordat de subjectieve resultaten van een glutenvrij dieet zichtbaar worden, is het zich houden aan een glutenvrij dieet voor de symptomatische patiënt goed haalbaar (Bramall 2000). Zelfs patiënten zonder duidelijke symptomen bemerken vaak een nieuwe vitaliteit en een beter algemeen welzijn, wat het idee versterkt dat het glutenvrije dieet kan leiden tot een volledig klinische remissie (Mulder 2005).

Het histologisch herstel van de patiënten blijkt minder snel en volledig dan over het algemeen werd aangenomen en blijkt gerelateerd aan de initiële mucosale laesie (Wahab 2002). Het herstel treedt sneller en vollediger op bij patiënten met initiële Marsh III-A laesie dan bij patiënten met initieel Marsh III-B, III-C. Kinderen herstellen histologisch sneller dan volwassenen (Wahab 2002). Tien tot twintig procent van de volwassen coeliakiepatiënten heeft na vijf jaar nog vlokatrofie. Het einddoel van de behandeling moet herstel van de vlokken zijn. Het is onduidelijk of een normalisatie van de intra-epitheliale lymfocyten haalbaar is voor de meerderheid van de op volwassen leeftijd gediagnosticeerde patiënten. Lymfocyttaire enteritis kan persisteren na een presentatie met een ernstige vlokatrofie als Marsh III-B/C (Wahab 2002).

Eerder is in verband met de follow-up tests bij een behandelde coeliakie al aangegeven dat er onvoldoende onderzoek gedaan is over controles en de frequentie daarvan bij coeliakie. De controles in de follow-up zijn gericht op maximale dieettrouw (tTGA), het voorkomen van complicaties bij coeliakie als botarmoede en/of de ontwikkeling van secundaire maligniteiten. Dit betekent dat een einddoel voor de patiënt en behandelend arts een klinische remissie is met een zo optimaal mogelijk histologisch herstel (Marsh 0-I).

Conclusies:

Niveau 3	Het einddoel van behandeling dient gericht te zijn op klinisch herstel.	
	C	<i>Wahab 2002</i>
	D	<i>Mulder 2005</i>

Overige overwegingen

Patiënten niet nacontroleren en aan hun lot overlaten is ongewenst. Gezien het huidige kennisniveau van coeliakie bij de eerste lijn is nacontrole vooralsnog in de tweede lijn gewenst.

Aanbevelingen

Bij twijfel over herstel na het volgen van een glutenvrij dieet dient een controle-biopsie verricht te worden.

Literatuur

- Bramall J. Living with coeliac disease. *BMJ* 2000;321:1165.
- Mulder CJ, Cellier C. Coeliac disease: changing views. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(3):313-21

- Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol* 2002;118(3):459-63.

Mislukken van therapie

Een glutenvrij dieet geeft normaliter een snelle klinische verbetering binnen dagen tot weken (Daum 2005). Histologisch herstel daarentegen duurt lang en na vijf jaar heeft 10-20% van de volwassenen nog een persisterende vlokatrofie (Wahab 2002). Bij kinderen duurt het histologisch herstel korter. Indien de therapie niet aanslaat, maar de vlokatrofie verbetert dient een exocriene alvleesklierinsufficiëntie of microscopische colitis uitgesloten te worden (Abdulkarim 2002).

Bij een klein deel van de volwassen patiënten (0-2%) waarbij de therapie niet aanslaat is er sprake van refractaire coeliakie. Dit betreft met name patiënten waarbij de coeliakie gediagnosticeerd wordt boven de 50 jaar. Indien de therapie niet aanslaat dient primair gedacht te worden aan dieetfouten, serologisch onderzoek naar tTGA kan bij niet verder dalen of zelfs stijgen wijzen op dieetfouten (Tursi 2003). De hoeksteen van de therapie is een goede dieettrouw, verdere begeleiding voor het dieet is dan gewenst, worden er bewust of onbewust fouten gemaakt? Daarnaast moet de diagnose heroverwogen worden, hoe was de serologie, hoe was de initiële histologie, was er sprake van vlokatrofie, crypthyperplasie en met name was er sprake van intra-epitheliale lymfocytose? Andere oorzaken van vlokatrofie moeten overwogen worden (tabel 12).

Indien de diagnose overeind blijft staan, er sprake lijkt van goede dieettrouw (serologie, dietitair) kan er sprake zijn van refractaire coeliakie. Een specifieke diagnose van refractaire coeliakie ontbreekt in de literatuur. De werkgroep definieert refractaire coeliakie als persisterende vlokatrofie met crypthyperplasie en lymfocytair enteritis ondanks een strikt glutenvrij dieet langer dan twaalf maanden, of korter dan twaalf maanden als ernstige symptomen persisteren die interventie noodzakelijk maken. Dit kunnen patiënten zijn die aanvankelijk wel goed reageerden op het dieet maar daarna verslechterden, of patiënten die initieel niet respondeerden op een glutenvrij dieet.

Tabel 12 Differentiaal diagnostiek van persisterende vlokatrofie

Aantal IEL's	Ziektebeeld
Vaak toegenomen IEL's	Giardiasis
	Tropische spruw
	Postinfectieuze diarree
	Koemelkintolerantie
	Refractaire coeliakie
Normaal aantal IEL's	Tuberculose
	AIDS
	Immuundeficiëntie syndroom
	Ziekte van Whipple
	Radiatie-enteritis
	Immunoproliferatie ziekte van de dunne darm
	Ziekte van Crohn
	Eosinofiele gastro-enteritis
	Auto-immune Enteropathie

Diagnostische strategie bij een refractaire coeliakie

Bij patiënten met een vlokatrofie, refractair op glutenvrij dieet, is de eerste stap het heroverwegen van de diagnose coeliakie, waarbij een aantal ziekten uitgesloten moeten worden (tabel 12).

De aanwezigheid van circulerende antistoffen als anti-endomysium of anti-tTGA voor de start van een glutenvrij dieet en een HLA-status DQ2 en/of DQ8 en een initiële klinische en histologische verbetering op een glutenvrij dieet zijn zeer suggestief voor coeliakie. In principe is het zo dat bij de histologische criteria van coeliakie het aantal IEL's (meer dan 30 per 100 epitheliale cellen) per definitie wordt gezien bij alle patiënten met onbehandelde coeliakie. Een belangrijk punt is dat een glutenvrij dieet in de praktijk moeilijker blijkt dan het op het eerste oog lijkt. Een slechte dieettrouw is gerapporteerd tot 50% van de volwassen coeliakiepatiënten (Vahedi 2003). Het persisteren van tTGA is sterk suggestief voor dieetfouten. EMA kunnen jaren positief zijn en dienen als een secundair criterium gebruikt te worden.

De afwezigheid van circulerende antistoffen kan echter oneigenlijke sporen van gluten in het dieet niet uitsluiten. Daarom is het, naast serologie van tTGA, ook belangrijk om een met coeliakie vertrouwde diëtist het glutenvrije dieet met de patiënt te laten doornemen om al dan niet “opzettelijke” dieetfouten uit te sluiten als oorzaak van persisterende vlokatrofie.

Bij problemen in deze overwegen wij een zo strikt mogelijk glutenvrij dieet (Köhler-Brands 1993). Bij patiënten met dieetfouten kan naast hulp van een adequaat geschoolde diëtist ook de coeliakievereniging van hulp zijn.

Als de diagnose coeliakie heroverwogen is, andere ziekten zijn uitgesloten en het glutenvrije dieet goed wordt gevolgd, dan is sprake van patiënt met refractaire coeliakie en dient verwijzing naar een tertiair centrum plaats te vinden voor verder onderzoek. Daarbij dienen de intraepitheliale lymfocyten in de dunne darm nader gekarakteriseerd te worden om onderscheid te kunnen maken tussen refractaire coeliakie type I en type II, met een laag respectievelijk zeer hoog risico op een enteropathie geassocieerd T-cel lymfoom, en om adequate therapie in te kunnen stellen. (Al-toma et al, 2007; Verbeek et al, 2007)

Persisterende diarree ondanks glutenvrij dieet met verbeterende vlokatrofie.

Bij sommige gevallen van persisterende diarree ondanks adequate verbetering van histologisch beeld van de dunne darm en exclusie van dieetfouten, al of niet opzettelijk, dienen andere afwijkingen overwogen te worden. Bekende oorzaken voor persisterende diarree zijn onder andere microscopische colitis, onderverdeeld als collagene en/of lymfocyttaire colitis, intermitterende pancreasinsufficiëntie bij verse coeliakie, secundaire lactase deficiëntie, bacteriële overgroei, een additionele Ziekte van Crohn, prikkelbaar darm syndroom bij vrouwen al of niet met sfincterdysfunctie van de anus.

Voor onderzoek naar een persisterende vlokatrofie is de differentiaal diagnostiek van de persisterende vlokatrofie vermeld in tabel 12,

Bij coeliakie zien wij regelmatig, met name bij kinderen, dat een persisterende Giardia het beeld vertroebelt (Ali 2003). Giardia op zich kan vlokatrofie geven. Bij elke Giardia welke gediagnosticeerd wordt zonder dat de patiënt in een risicogebied voor Giardia is geweest dient een latente coeliakie overwogen te worden (Mulder 2004). De ziekte van Crohn werd in het verleden beschouwd als een belangrijke reden voor pseudocoeliakie. Bij de sterk verbeterde kennis van de histologie van de dunne darm lijkt dit echter een makkelijk te herkennen ziekte. Collagene colitis, microscopische colitis, komt bij 0 tot 5% van de

coeliakiepatiënten voor en kan een belangrijke oorzaak zijn voor persisterende diaree. Deze diagnose dient overwogen te worden waarna gericht bipten in de dikke darm genomen moeten worden, ook bij normale mucosa, om onderzocht te worden op microscopische colitis en of collageen depositie.

Auto-immuun enteropathie is een zeer zeldzame ziekte, doch dient keer op keer, met name bij de oudere patiënt, overwogen te worden. Voor deze ziekte dient een behandeling van immuunsuppressie met corticosteroïden kortdurend en langdurig azathiopurine overwogen te worden (Daum 2003).

Refractaire coeliakie is een diagnose die berust op exclusie. Patiënten met refractaire coeliakie type I presenteren zich waarschijnlijk op een iets jongere leeftijd dan patiënten met refractaire coeliakie type II. De prognose van refractaire coeliakie type I lijkt goed. Mortaliteit gerelateerd aan deze vorm van coeliakie werd door ons niet waargenomen (Al-toma 2006). Mucosale afwijkingen bij refractaire coeliakie dienen onderscheiden te worden van een intestinaal T-cel lymfoom. Ulceraties zonder T-cel lymfoom wordt ulceratieve jejunitis genoemd. Refractaire coeliakie wordt meestal gezien bij volwassenen en de gemiddelde leeftijd van diagnose van refractaire coeliakie is meestal tussen de 50 en 60 jaar oud. De meeste van deze patiënten ontwikkelen ernstige malabsorptie met gewichtsverlies, buikpijn en diarree. Het lijkt er op dat patiënten met een refractaire coeliakie vaker homozygoot voor DQ2 zijn (60%) dan patiënten met een gewone coeliakie. (20%) (Al-toma 2006)

Conclusie

Niveau 3	Mislukken van therapie kan berusten op dieetfouten, een foutief gediagnosticeerde coeliakie, of een onderliggende refractaire coeliakie C <i>Abdulkarim 2002; Daum 2003</i> D <i>Daum 2005</i>
-----------------	---

Aanbevelingen

Bij mislukken van de therapie:

- dient de dieettrouw herbeoordeeld te worden,
- moet de diagnose heroverwogen worden, en
- dient een refractaire coeliakie overwogen te worden.

Literatuur

- Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. Am J GE 2002;97:2016-21, Daum S, Cellier C, Mulder CJ. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005;19(3):413-24.
- Ali GA, Hill DR. Giardia intestinalis. Curr Opin Infect Dis 2003;16(5):453-60.
- Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, von Blomberg BM, Mulder CJ. Survival in refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. Gut. 2007 Oct;56(10):1373-8.
- Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, Pena AS, Crusius JB, Mulder CJ. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4(3):315-9.

- Daum S, Sahin E, Jansen A, Heine B, Riecken EO, Zeitz M, Schmidt W. Adult autoimmune enteropathy treated successfully with tacrolimus. *Digestion*. 2003;68(2-3):86-90.
- Hadithi M, Mallant M, Oudejans J, Van Waesberghe JHTM, Mulder CJ, Comans EFL. ¹⁸F-fluoro-deoxy-glucose Positron Emission Tomography versus Computed Tomography for the Detection of Enteropathy-associated T-cell Lymphoma in Refractory Celiac Disease. *J Nucl Med* 2006: in press.
- Köhler-Brands L, Janssen FW, Mulder CJJ. Hoe vrij van gluten is glutenvrij (brief) *Ned Tijdschr Diëtisten* 1993;48:8
- Mulder CJ, Harkema IM, Meijer JW, De Boer NK. Microscopic colitis. *Rom J Gastroenterol*. 2004;13(2):113-7
- Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Lack of usefulness of anti-transglutaminase antibodies in assessing histologic recovery after gluten-free diet in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2003 Nov-Dec;37(5):387-91,
- Vahedi K, Mascart F, Mary JY, Laberrenne JE, Bouhnik Y, Morin MC, Ocmant A, Velly C, Colombel JF, Matuchansky C. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):1079-87.
- Verbeek WH, Goerres MS, von Blomberg BM, Oudejans JJ, Scholten PE, Hadithi M, Al-Toma A, Schreurs MW, Mulder CJ. Flow cytometric determination of aberrant intra-epithelial lymphocytes predicts T-cell lymphoma development more accurately than T-cell clonality analysis in Refractory Celiac Disease. *Clin Immunol*. 2007 Nov 15; [Epub ahead of print]
- Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol* 2002;118(3):459-63.

Kan het zinvol zijn een glutenvrij dieet op proef te adviseren?

In algemene zin dient een glutenvrij dieet op proef niet te worden geadviseerd. Wel is er een groep patiënten met verdenking op coeliakie, bij wie serologie geen uitsluitsel geeft en bij wie het niet haalbaar is een biopsie te verrichten, bijvoorbeeld bij sommige verstandelijk gehandicapten. Met name van mensen met Down syndroom en Williams syndroom is bekend dat er een hogere prevalentie bestaat ten opzichte van de normale populatie. Deze mensen kunnen hun klachten niet altijd zelf aangeven. Naast intestinale symptomen en extra-intestinale verschijnselen die in verband worden gebracht worden met coeliakie moet ook het gedrag meegewogen worden. Er wordt in de literatuur beschreven dat aandoeningen van organische aard bij verstandelijk gehandicapten veelvuldig leiden tot gedragsproblemen, met name depressieve verschijnselen, automutilatie en angststoornissen kunnen optreden. Indien geen andere oorzaak voor de klachten aan te tonen is en coeliakie aannemelijk blijft zou op proef met een glutenvrij dieet de diagnose coeliakie kunnen worden bevestigd dan wel uitgesloten; zie ook het hoofdstuk over lymfocytair enteritis.

Conclusies

Niveau 4	Bij verstandelijk gehandicapten (met name Down syndroom, Williams syndroom) met verdenking op coeliakie vanwege klachten, waarbij serologie geen uitsluitsel geeft en waarbij het niet haalbaar is een biopsie te verrichten, is op proef een glutenvrij dieet te overwegen om hiermee meer duidelijkheid te krijgen over de diagnose coeliakie D <i>Mening werkgroep</i>
-----------------	---

Overige overwegingen

Er is weinig literatuur beschikbaar over het nut en de duur van een proef glutenvrij dieet.

Een proef glutenvrij dieet van acht maanden lijkt lang en mogelijk niet voor iedereen haalbaar. Een periode van enkele weken tot twee maanden zal beter vol te houden zijn.

Bij verstandelijk gehandicapten is het objectiveren van de kliniek en van het gedrag middels observatielijsten aan te bevelen en kan derhalve een langere proefperiode nodig zijn van 2-3 maanden.

Aanbeveling werkgroep

Het instellen van een proef glutenvrij dieet kan bij patiënten met Down en Williams syndroom bij wie het niet haalbaar is een biopsie te verrichten, worden overwogen met het oog op het verminderen van klachten.

Literatuur

- Tursi A, Brandimarte G. The symptomatic and histologic response to a gluten-free diet in patients with borderline enteropathy. J Clin Gastroenterol 2003;36:13-7.
- Wahab PJ, Meijer JWR, Mulder CJJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet. Am J Clin Pathol 2002;118:459-63.

HOOFDSTUK 3 DERMATITIS HERPETIFORMIS

3.1 Presentatie

Dermatitis herpetiformis (DH, synoniem: de ziekte van Duhring) is een huidziekte die wordt gekenmerkt door een heftig jeukende papulovesiculeuze eruptie met een symmetrische verdeling op vooral de ellebogen, de strekzijde van de onderarmen, de knieën, de nates, het sacrum en het behaarde hoofd. Minder vaak zijn er afwijkingen op de romp, in de liezen en op het gelaat. Sporadisch is ook het mondslijmvlies aangedaan. De huiduitslag begint met 2–3 millimeter grote erythemateuze maculae, die zich snel ontwikkelen tot papeltjes, waarop vervolgens vesikels ontstaan. De elementen zijn soms “en bouquet” (herpetiform) gerangschikt. Het beeld is meestal polymorf en soms zijn de blaasjes zo klein, dat ze nauwelijks kunnen worden gezien, maar beter kunnen worden gepalpeerd. Kenmerkend voor DH is de heftige jeuk, die als branderig en ondraaglijk wordt ervaren. Bij presentatie zijn de meeste blaasjes dan ook opengekrabd en niet zelden worden alleen excoriaties en crusteuze elementen aangetroffen (Fry 2002, Collin 2003). Ongeveer 80-90% van de patiënten met DH heeft HLA-DQ2, en bijna alle overigen HLA-DQ8 (Collin, 2003)..

DH is een chronische aandoening met een wisselende mate van activiteit. Bij slechts ongeveer 10% van de patiënten geneest de aandoening spontaan. (Fry 1982).

Literatuur

- Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease. Am J Clin Dermatol 2003;4:13-20
- Fry L, Leonard JN, Swain F, Tucker WF, Haffenden G, Ring N, et al. Long term follow-up of dermatitis herpetiformis with and without dietary gluten withdrawal. Br J Dermatol 1982;107:631-40
- Fry L. Dermatitis herpetiformis: problems, progress and prospects. Eur J Dermatol 2002;12:523-531

3.2 Epidemiologie

Dermatitis herpetiformis is een zeldzame huidaandoening, die vooral voorkomt bij mensen afkomstig uit de noordelijke helft van Europa. In de diverse Europese landen zijn prevalenties gerapporteerd variërend tussen de 0,01% en 0,3% (tabel 1)

Tabel 1 Prevalenties van DH in Europa

Land	Prevalentie	Auteurs
Finland	0,01%	Reunala 1978
Verenigd Koninkrijk	0,01%	Gawkrodger 1984
Schotland	0,01%	Fry 2002
Zweden	0,02%	Mobacken 1984
Zweden	0,04%	Moi 1984
Ierland	0,30%	Fry 2002

In Utah, USA, waar veel bewoners afkomstig zijn uit Noord-Europa, was de prevalentie 0,01% (Smith 1992). DH is zeer zeldzaam onder negroïden en Aziaten (Ratnam1988,

Shibahara 2002). Deze verschillen kunnen grotendeels worden verklaard uit genetische en omgevingsfactoren. De HLA-typen DQ2 en DQ8 zijn onder negroïden en Aziaten zeer zeldzaam. Bovendien is hun dieet meer gebaseerd op rijst en niet-glutenbevattende granen (Collin 2003).

De gemiddelde leeftijd waarop de ziekte zich manifesteert ligt tussen de 30-40 jaar, met een spreiding van 1 – 90 jaar. DH is relatief zeldzaam op de kinderleeftijd en in de adolescentie. Er is een sterke familiale predispositie met een duidelijk verhoogde prevalentie van 5-10% van coeliakie of DH, vooral bij eerstegraads familieleden van patiënten met DH. (Reunala 1996, Hervonen 2002). DH komt iets vaker voor bij mannen dan bij vrouwen.

Conclusie

Niveau 3	DH is een aandoening die vooral in Noord-Europa voorkomt met prevalenties in de diverse landen variërend tussen de 0,01% en 0,3%. Er is een sterke familiale predispositie tot DH en coeliakie. C <i>Reunala 1978; Mobacken 1984; Moi 1984; Gawkrödger 1984; Reunala 1996; Hervonen 2002</i> D <i>1996; Fry 2002</i>
-----------------	---

Literatuur

- Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:13-20
- Fry L. Dermatitis herpetiformis: problems, progress and prospects. *Eur J Dermatol* 2002;12:523-531
- Gawkrödger DJ, Blackwell JN, Gilmour HM, Rofkind EA, Heading RC, Barnetson R StC. Dermatitis herpetiformis: diagnosis, diet and demography. *Gut* 1984;25:151-7
- Hervonen K, Hakanen M, Kaukinen K, Collin P, Reunala T. First-degree relatives are frequently affected in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:51-5
- Mobacken H, Kastrop W, Nilsson LA. Incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in western Sweden. *Acta Derm Venereol* 1984;64:400-4
- Moi H. Incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in a county in central Sweden, with comments on the course of the disease and IgA deposits as diagnostic criterion. *Acta Derm Venereol* 1984;64:144-150
- Ratnam KV. IgA dermatosis in an adult Chinese population. A 10-year study of linear IgA and dermatitis herpetiformis in Singapore. *Int J Dermatol* 1988;27:21-4
- Reunala T, Lokki J. Dermatitis herpetiformis in Finland. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1978;58:505-10
- Reunala T. Incidence of familial dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996;134:394-8
- Shibahara M, Nanko H, Shimizu M, Kanda N, Kubo M, Ikeda M, et al. Dermatitis herpetiformis in Japan: an update. *Dermatology* 2002;204:37-42
- Smith JB, Tulloch JE, Meyer LJ, Zone JJ. The incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in Utah. *Arch Dermatol* 1992;128:1608-10

Klinische associaties

1 Gluten-gevoelige enteropathie (coeliakie)

Dermatitis herpetiformis is de cutane manifestatie van gluten-gevoelige ziekte (gluten sensitive disease), waarvan de darmaandoening coeliakie de bekendste verschijningsvorm is. DH toont dezelfde HLA-predispositie als coeliakie en komt nagenoeg alleen voor bij HLA-DQ2 en/of DQ8 positieve individuen (Balas et al 1997). Alle patiënten met DH hebben een onderliggende gluten-gevoelige enteropathie (coeliakie) (Fry 1974). Beide aandoeningen reageren goed op een glutenvrij dieet. Het spectrum van intestinale afwijkingen bij patiënten met dermatitis herpetiformis varieert van minimale infiltratie van T-lymfocyten in het jejunumepitheel tot volledige vlokatrofie (Collin 2003, Kárpáti 2004). Niet meer dan 20% van de patiënten met DH heeft – doorgaans milde - symptomen van coeliakie, waaronder die van malabsorptie zoals anemie. Patiënten met *klinisch ernstige* coeliakie zouden nooit dermatitis herpetiformis ontwikkelen (Kárpáti 2004).

Conclusie

Niveau 3	Alle patiënten met dermatitis herpetiformis hebben een – meestal asymptomatische - coeliakie.
	C Fry 1974
	D Collin 2003, Kárpáti 2004

2 Andere auto-immuunaandoeningen

Net als bij coeliakie hebben patiënten met DH een verhoogde kans op auto-immuunziekten (Kaplan 1992), vooral schildklierpathologie (10-30% van de patiënten, afhankelijk van de diagnostische criteria) (Cunningham 1985, Gaspari 1990), diabetes mellitus type I (2,3%) (Hervonen 2004) en pernicieuze anemie (Kaplan 1992). Andere auto-immuunaandoeningen die vaker bij patiënten met DH zouden voorkomen zijn onder meer vitiligo, de ziekte van Addison, de ziekte van Sjögren, het fenomeen van Raynaud, reumatoïde artritis en colitis ulcerosa (Kaplan 1992), maar goed vergelijkend onderzoek met de algemene populatie ontbreekt. Deze auto-aandoeningen kunnen zowel vóór als na het klinisch manifest worden van DH ontstaan.

Conclusies

Niveau 2	Patiënten met dermatitis herpetiformis hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van auto-immuunschildklierpathologie, diabetes mellitus en pernicieuze anemie.
	B Gaspari 1990, Hervonen 2004
	C Cunningham 1985
	D Kaplan 1992

Literatuur

- Balas A, Vicario JL, Zambrano A, Acuna D, García-Novo D. Absolute linkage of celiac disease and dermatitis herpetiformis to HLA-DQ. Tissue Antigens 1997; 50:52-6
- Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease. Am J Clin Dermatol 2003;4:13-20

- Cunningham MJ, Zone JJ. Thyroid abnormalities in dermatitis herpetiformis: prevalence of clinical thyroid disease and thyroid autoantibodies. *Ann Intern Med* 1985;102:194-6
- Fry L, Seah PP. Dermatitis herpetiformis: an evaluation of diagnostic criteria. *Br J Dermatol* 1974;90:137-46
- Gaspari AA, Huang CM, Davey RJ, Bondy C, Lawley TJ, Katz SI. Prevalence of thyroid abnormalities in patients with dermatitis herpetiformis and in control subjects with HLA-B8/-DR3. *Am J Med* 1990;88:145-50
- Hervonen K, Viljamaa M, Collin P, Knip M, Reunala T. The occurrence of type 1 diabetes in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives. *Br J Dermatol* 2004;150:136-8
- Kaplan RP, Callen JP. Dermatitis herpetiformis: autoimmune disease associations. *Clin Dermatol* 1992;9:347-60
- Kárpáti S. Dermatitis herpetiformis: close to unravelling a disease. *J Derm Science* 2004;34:83-90

3. *Maligne lymfomen en andere vormen van kanker*

Er is sinds de eerste beschrijving van een lymfoom bij een patiënt met dermatitis herpetiformis in 1970 (Gjone 1970) veel aandacht besteed aan een mogelijk toegenomen frequentie van deze maligne tumoren. Naast case-reports (Reunala 1982, Bose 1994) werden series van patiënten met DH gepubliceerd met daarin vermeld het aantal gediagnosticeerde lymfomen (tabel 2).

Tabel 2 Aantal lymfomen in series patiënten met dermatitis herpetiformis en relatief risico

Periode van onderzoek	Aantal patiënten	Aantal lymfomen (percentage)	relatief risico en (95% betrouwbaarheidsinterval)	auteurs
<i>Studies zonder controlegroep</i>				
Onbekend	42	1 (2,4%)	?	Davis 1978
1971-1981	76	2 (2,6%)	?	Gawkrodger 1984
1954-1980	119	1 (0,8%)	?	Buckley 1983
1969-1984	499	5 (1,0%)	?	Reunala 1992
1969-2001	104	11(1,0%)	?	Hervonen 2005
<i>Studies waarin geen lymfomen werden gevonden (controlegroep niet nodig)</i>				
1984-1993	54	0	-	Egan 1997
1979-1983	96	0	-	Christensen 1986
1966-1976	120	0	-	Marks 1981
<i>Studies met controlegroep</i>				
1969-1981	109	3 (2,8%)	100	Leonard 1983
1950-1987	152	1 (0,7%)	'niet significant	Swerdlow

Periode van onderzoek	Aantal patiënten	Aantal lymfomen (percentage)	relatief risico en (95% betrouwbaarheidsinterval)	auteurs
			verhoogd ¹	1993
1970-1992	305	4 (1,3%)	10,3 (2,8-26,3)	Collin 1996
1960-2000	366	7 (1,9%)	5,8 (2,4-12,4)	Viljamaa 2006
1969-1993	487	8 (1,6%)	38	Lewis 1996
1964-1983	976	13 (1,3%)	6,5 (1,5-28,7)	Sigurgeirsson 1994
			m 6,9 (1,1-43,3)	
			v 5,7 (0,5-72,0)	
1964-1994	1354	6 (0,4%)	1,9 (0,7-4,0)	Askling 2002
	226	0		Askling 2002
		Range: 0 – 2,8%		

In veel gevallen was het aantal patiënten gering en/of was er geen controlegroep om een relatief risico te berekenen (Davis 1978, Leonard 1983, Buckley 1983, Gawkrödger 1984, Reunala 1992, Swerdlow 1993, Collin 1996, Hervonen 2005). De groep van Leonard (Leonard 1983) berekende een relatief risico van 100 (aantal lymfomen 3, verwacht 0,03). De onderzochte groep was echter klein ($n = 109$) en daardoor viel dit aantal *binnen* het 95% betrouwbaarheidsinterval, ergo was het relatieve risico statistisch *niet*-significant verhoogd. Daarnaast waren de patiënten niet uitgesplitst naar geslacht. Collin vond een relatief risico op lymfomen van 10,3, maar zijn populatie was relatief klein ($n=305$), de auteurs rekenden ook maligniteiten mee die gediagnosticeerd waren vóór het ontstaan van DH en er was geen uitsplitsing van het risico naar geslacht (Collin 1996). Lewis had een wat grotere onderzoekspopulatie van 487 patiënten, 275 mannen en 212 vrouwen. In de groep van mannen waren er zes lymfomen, bij de vrouwen 2, In beide groepen was er een duidelijke toename van het aantal lymfomen ten opzichte van het verwachte aantal, maar bij de vrouwen was deze toename statistisch *niet*-significant (Lewis 1996).

In 1994 werd een groep van 976 patiënten, die tussen 1963 en 1983 in Zweden klinisch waren behandeld en die als ontslagdiagnose dermatitis herpetiformis hadden, beschreven (Sigurgeirsson 1994). Het betrof 567 mannen en 409 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 58 jaar (spreiding: 4-97 jaar). Zij hadden *geen* verschijnselen van coeliakie. Met behulp van informatie uit het Zweedse Kanker Register (sinds 1958 worden alle gevallen van kanker behalve basaalcelcarcinomen in Zweden verplicht gemeld) werden personen uit deze groep met kanker geïdentificeerd. Onder de 976 patiënten met DH werden 106 gevallen van kanker gediagnosticeerd bij 94 patiënten op het moment dat de diagnose DH werd gesteld of daarna. Het relatieve risico op enige vorm van kanker was 1,4 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,1-1,7) bij mannen en 1,2 (0,8-1,7) bij vrouwen. Na eliminatie van de 13 lymfomen uit de groep van kankers was de toename van het aantal gevallen van kanker *niet* meer significant.

Het relatieve risico op het ontstaan van *lymfomen* (dat werd berekend voor elke individuele patiënt op basis van incidentiegegevens specifiek voor de leeftijd en periode na de diagnosestelling [Sigurgeirsson 1991]) was voor de gehele groep 6,5 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,5-28,7). Voor de groep van mannen was de toename van het risico 6,9 (95% betrouw-

baarheidsinterval 1,1-43,3) en voor vrouwen 5,7 (0,5-72,0). Er was dus alleen voor mannen een significante, maar geringe toename van het risico op lymfomen.

In een recentere studie van dezelfde populatie (patiënten die in Zweden klinisch behandeld waren en als ontslagdiagnose dermatitis herpetiformis hadden) in de jaren 1964-1994 werd het risico op maligniteiten onderzocht (Askling 2002). Er waren 1354 patiënten met DH maar zonder (verschijnselen van) coeliakie, 777 mannen (57%) en 577 (43%) vrouwen. De gemiddelde periode van follow-up was 11,6 jaar (spreiding 0-31 jaar). In de gehele groep was het relatief risico om (enige vorm van) kanker te krijgen 1,2 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,0-1,4), er was daarbij geen verschil tussen mannen en vrouwen. Het relatieve risico op lymfomen was 1,9, maar de toename was niet significant (ondergrens 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,7). Er werd geen uitsplitsing gegeven voor mannen en vrouwen, maar de auteurs meldden dat de 'excess risk' alleen gold voor mannen die bij het stellen van de diagnose ouder dan 60 jaar waren en dat het toegenomen risico beperkt was tot de eerste vijf jaren daarna. Ook werd er een marginaal verhoogd risico op het ontwikkelen van leukemie geconstateerd (relatief risico 2,5; 95% betrouwbaarheidsintervallen 1,0-5,2). Patiënten met coeliakie hadden wel een duidelijk verhoogd risico op non-Hodgkin lymfomen (6,3; 95% betrouwbaarheidsinterval 4,2-125). In een derde groep van 226 patiënten die zowel DH als coeliakie hadden waren geen gevallen van lymfoom ontdekt. De auteurs benadrukten dat de onderzochte populaties met coeliakie en DH bestonden uit gehospitaliseerde individuen (waarin de ernstiger vormen verzameld zijn) en dat het risico in de *gehele* groep van patiënten met coeliakie en dermatitis herpetiformis (ook diegenen die nooit in het ziekenhuis opgenomen zijn geweest) derhalve (nog) geringer zou kunnen zijn (Askling 2002).

Viljamaa et al (2006) vonden in hun populatie van 366 patiënten met DH, die gemiddeld 17 jaar waren gevolgd, 7 gevallen van non-Hodgkin lymfoom (1,9%). Het aantal verwachte lymfomen was 1,2, zodat het relatieve risico 5,8 was (2,4-12,4). Deze toename was statistisch significant voor de gehele groep; of dit voor beide seksen apart gold werd niet aangegeven. Opmerkelijk genoeg waren deze patiënten al eerder gepubliceerd en wel in de studie van Hervonen et al (2005). De patiëntenserie van Hervonen was 1104 patiënten groot en was verzameld in twee klinieken in Finland (Tampere en Helsinki). In die patiëntenpopulatie waren 11 lymfomen gediagnosticeerd. Door Viljaama et al werd de subgroep uit Tampere beschreven (366 patiënten met DH, 7 lymfomen). Dat houdt in dat er in het onderzoek van Hervonen (2005) ongeveer 738 patiënten afkomstig geweest waren uit Helsinki, onder wie zich 4 patiënten (0,5%) met een lymfoom bevonden. Dit percentage is slechts 28% van dat gerapporteerd door Viljamaa uit Tampere (1,9%). Dat zal ongetwijfeld ook inhouden dat de patiënten uit Helsinki een (veel) lager relatief risico hebben op het ontwikkelen van een lymfoom (Viljamaa et al 2006).

Er zijn enige aanwijzingen dat het langdurig en strikt volgen van een glutenvrij dieet enige bescherming biedt tegen het ontstaan van een lymfoom bij patiënten met dermatitis herpetiformis (Lewis 1996; Hervonen 2005)

Doorgaans wordt aangenomen dat de lymfomen die optreden bij DH intestinale T-cellymfomen zijn. In het Zweedse onderzoek dat hierboven beschreven is (Sigurgeirsson 1994) waren vijf van de 11 lymfomen waarvan de lokalisatie bekend was, gelokaliseerd in de klieren, twee in de huid en de overige vier waren intestinaal. Van de negen tumoren waarvan het fenotype bekend was waren er vijf B-cellymfomen, twee T- en twee non-B, non-T-cellymfomen (Sigurgeirsson 1994). In een Finse studie waren er 11 non-Hodgkin lymfomen

in een groep van 1104 patiënten met DH (Hervonen 2005). Acht daarvan waren B-cellymfomen en slechts twee een intestinaal T-cellymfoom. Drie lymfomen waren gelokaliseerd in de klieren (2 inguinaal, één cervicaal) en er was één lymfoom op de penis (Hervonen 2005).

Conclusies

Niveau 3	Mannelijke patiënten met DH hebben waarschijnlijk een licht verhoogd risico op het ontwikkelen van een non-Hodgkin lymfoom (relatief risico 6,9: (95% betrouwbaarheidsinterval 1,1-43,3). Voor vrouwen is een verhoogd risico niet overtuigend aangetoond. Lymfomen zijn zeldzame tumoren en in absolute aantallen is de toename daarvan gering. Patiënten hoeven derhalve niet gewaarschuwd te worden voor het mogelijke ontstaan van een lymfoom en gericht (periodiek) diagnostisch onderzoek daarnaar is niet nodig C <i>Lewis 1996; Sigurgeirsson 1994</i> B/C <i>Askling 2002</i>
Niveau 3	Andere vormen van kanker komen bij patiënten met dermatitis herpetiformis niet vaker voor dan in de algemene populatie met mogelijke uitzondering van leukemie B/C <i>Askling 2002</i>
Niveau 3	Lymfomen bij patiënten met DH kunnen zowel B-cel- als T-cellymfomen zijn en zijn meestal intestinaal of in de lymfklieren gelokaliseerd C <i>Sigurgeirsson 1994; Hervonen 2005</i>

Overige overwegingen

Alle patiënten met DH hebben – zoals hierboven besproken - een glutengevoelige enteropathie. Net als patiënten met coeliakie hebben patiënten met DH een aanzienlijke kans op het ontwikkelen van autoimmuunaandoeningen en is bij hen (in ieder geval bij mannelijke patiënten) het risico op het ontstaan van een lymfoom verhoogd. Het is derhalve niet onaannemelijk dat patiënten met DH ook gevoelig zijn voor andere bij coeliakie voorkomende aandoeningen, zoals anemie, vitaminedeficiënties en osteoporose als gevolg van intestinale malabsorptie. Langjarige follow-up van een populatie van meer dan 50 patiënten met DH wijst inderdaad in deze richting (Mulder CJJ, ongepubliceerde gegevens, 2006).

De Maag-darm-leverarts is vertrouwd met de mogelijke complicaties van coeliakie en het controleren van deze patiënten. Het uitvoeren van het controle (laboratorium) onderzoek (zie hieronder) vereist geen specifieke medisch specialistische expertise.

Aanbeveling 1

Het verdient aanbeveling om patiënten bij wie de diagnose DH wordt gesteld te controleren op de aanwezigheid of het ontstaan van mogelijke complicaties van DH / coeliakie. De

dermatoloog kan er voor kiezen om deze controles zelf te doen of de patiënt hiertoe te verwijzen naar de maag-darm-leverarts. Het follow-up onderzoek is identiek aan dat voor patiënten met coeliakie en omvat de volgende onderzoeken:

- Jaarlijks gewicht, lengte (bij kinderen), Hb, Ht, foliumzuur, calcium, alkalische fosfatase, ijzerstatus en tTGA.
- Bij patiënten met DH die geen glutenvrij dieet willen gebruiken, dient bij de controle tevens vitamine B12 en albumine bepaald te worden. Bij progressieve malabsorptie dient het volgen van een glutenvrij dieet opnieuw te worden geadviseerd.
- TSH eens per twee jaar. Bij oplopend TSH wordt jaarlijkse controle geadviseerd.
- Overwogen kan worden elke patiënt met DH vanaf zijn/haar 50e jaar middels DEXA te screenen op osteoporose. Aanbevolen wordt dit om de vijf à tien jaar te herhalen. Bij diagnose op volwassen leeftijd dient een DEXA scan verricht te worden.

Aanbeveling 2

Patiënten met DH hoeven niet gewaarschuwd te worden voor het mogelijke ontstaan van een lymfoom en gericht (periodiek) diagnostisch onderzoek daarnaar is niet nodig

Literatuur

- Asklin J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekström K, Ekbom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002;123:1726-9
- Bose SK, Lacour J Ph, Bodokh I, Ortonne JP. Malignant lymphoma and dermatitis herpetiformis. *Dermatology* 1994;188:177-81
- Buckley DB, English J, Molloy W, Doyle CT, Whelton MJ. Dermatitis herpetiformis: a review of 119 cases. *Clin Exp Dermatol* 1983;8:477-87
- Christensen OB, Hindsen M, Svensson A. Natural history of dermatitis herpetiformis in southern Sweden. *Dermatologica* 1986;173:271-7
- Collin P, Pukkala E, Reunala T. Malignancy and survival in dermatitis herpetiformis: a comparison with coeliac disease. *Gut* 1996;38:528-30
- Davis M, Marks R, Nuki G. Dermatitis herpetiformis – a skin manifestation of a generalized disturbance in immunity. *Q J Med* 1978;186:221-48
- Egan CA, O'Loughlin S, Gormally S, Powell FC. Dermatitis herpetiformis: a review of fifty-four patients. *Ir J Med Sc* 1997;166:241-4
- Gawkrödger D, Blackwell J, Gilmour H, Rifkind EA, Heading RC, Barnetson R. Der
- Gjone E, Nordoy A. Dermatitis herpetiformis, steatorrhoea and malignancy. *BMJ* 1970;i:610.
- Hervonen K, Vornanan M, Kautiainen H, Collin P, Reunala T. Lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives. *Br J Dermatol* 2005;152:82-6
- Leonard JN, Tucker WF, Fry JS, Coulter CA, Boylston AW, McMinn RM, et al. Increased incidence of malignancy in dermatitis herpetiformis. *BMJ* 1983;286:16-8
- Lewis HM, Reunala TL, Garioch JJ, Leonard JN, Fry JS, Collin P et al. Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996;135:363-7
- Marks JM 1981, Persoonlijke mededeling, geciteerd in Buckley DB, English J, Molloy W, Doyle CT, Whelton MJ. Dermatitis herpetiformis: a review of 119 cases. *Clin Exp Dermatol* 1983;8:477-87
- Matitis herpetiformis: diagnosis, diet and demography. *Gut* 1984;25:151-7

- Reunala T, Helin H, Kuokkanen K, Hakala T. Lymphoma in dermatitis herpetiformis: report on four cases. Acta Derm Venereol 1982;62:343-6
- Reunala TL, Leonard JN. Malignant disease in dermatitis herpetiformis. Clin Dermatol 1992;9:369-73
- Sigurgeirsson B, Agnarsson BA, Lindelof B. Risk of lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis. BMJ 1994;308:13-5
- Sigurgeirsson B. CANEST, a microcomputer program for estimating cancer in a cohort. Comput Methods Programs Biomed 1991;35:193-201
- Swerdlow AJ, Whittaker S, Carpenter LM, English JS. Mortality and cancer incidence in patients with dermatitis herpetiformis: a cohort study. Br J Dermatol 1993;129:140-4
- Viljamaa M, Kaukinen K, Pukkala E, Hervonen K, Reunala T, Collin P. Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: a 30-year population-based study. Dig Liv Dis 2006;38:374-80

3.4 Vroege opsporing

Er zijn geen tests bekend waarmee dermatitis herpetiformis betrouwbaar kan worden aangetoond in afwezigheid van huidverschijnselen. Bij 70-90% van ongeseelteerde patiënten met DH kunnen IgA antilichamen tegen endomysium en/of weefseltransglutaminase worden aangetoond (Dieterich 1999, Koop 2000, Collin 2003, Zone 2005). Bij patiënten die een normaal (dus *niet*-glutenvrij) dieet gebruiken is het percentage hoger (Caproni 2001, Kumar 2001). Bij >90% van de patiënten met DH kunnen IgA antilichamen tegen epidermaal transglutaminase, het waarschijnlijke autoantigeen bij DH, worden aangetoond (Sárdy 2002, Kárpáti 2004). Het is echter niet onderzocht of deze antilichamen al aanwezig zijn voordat de huidverschijnselen ontstaan, zodat deze test op dit moment niet gebruikt kan worden om DH op te sporen bij mensen die geen huidverschijnselen hebben.

Conclusie

Niveau 4	Er zijn geen tests bekend waarmee DH vroegtijdig (d.w.z. in afwezigheid van huidverschijnselen) kan worden opgespoord D <i>Mening werkgroep</i>
-----------------	--

Literatuur

- Caproni M, Cardinali C, Renzi A, Calabrò A, Fabbri P. Tissue transglutaminase antibody assessment in dermatitis herpetiformis. Br J Dermatol 2001;144:196-7
- Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease. Am J Clin Dermatol 2003;4:13-20
- Dieterich W, Laag E, Bruckner-Tuderman L, Reunala T, Kárpáti S, Zagoni T, et al. Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. J Invest Dermatol 1999;113:133-6
- Kárpáti S. Dermatitis herpetiformis: close to unraveling a disease. J Derm Science 2004;34:83-90
- Koop I, Ilchmann R, Izzi L, Adragna A, Koop H, Barthelmes H. Detection of autoantibodies against tissue transglutaminase in patients with celiac disease and dermatitis herpetiformis. Am J Gastroenterol 2000;95:2009-14

- Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J, Rajadhyaksha M, Jablonska S. Tissue transglutaminase and endomysial antibodies – diagnostic markers of gluten-sensitive enteropathy in dermatitis herpetiformis. Clin Immunol 2001;98:378-82
- Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. J Exp Med 2002;195:747-57
- Zane JJ. Skin manifestations of celiac disease. Gastroenterology 2005;128:S87-S91

3.5 Diagnostiek

Patiënten die in aanmerking komen voor diagnostiek op DH zijn (Zane 2005):

- patiënten met een voor DH verdacht klinisch beeld;
- patiënten met een niet nader verklaarde intens jeukende huidafwijking en
- patiënten die bekend zijn met coeliakie en die huidklachten hebben.

Histologisch onderzoek

De diagnose wordt vaak vermoed op grond van het klinisch beeld en bevestigd door histologisch onderzoek. De vroegste histopathologische verandering bij DH is een discontinue ophoping van neutrofiële granulocyten hoog in de dermale papillen. Deze microabcesjes vloeien samen, waardoor op de overgang van de epidermis naar de dermis (in de lamina lucida van de basaalmembraan) (Smith 1992) vesikels ontstaan. Tevens is er vaak een lymfocytair perivascuair ontstekingsinfiltraat. Deze histopathologie is kenmerkend voor DH, maar wordt lang niet bij iedereen gezien en is onvoldoende specifiek om alleen daarop de diagnose DH te kunnen stellen (Collin 2003).

Dat geldt wel voor de immunofluorescentiebevindingen. *Granulaire* IgA-deposities in de dermale papiltoppen en soms langs de basaalmembraan (Fry 1974, Fry 2002) komen bij meer dan 99% van de patiënten met DH voor en deze bevinding is pathognomonisch voor DH (Zane 2005). Deze deposities kunnen overal in de huid aanwezig zijn (in normale huid van niet-predilectieplaatsen vooral bij langer bestaande DH), maar zijn meer uitgesproken op de predilectieplaatsen. De grootste intensiteit van IgA wordt gevonden in normaal uitzijnde huid direct naast een actieve laesie. Het directe immunofluorescentie-onderzoek is de gouden standaard voor het stellen van de diagnose (Fry 2002, Zane 1996).

Conclusies¹

Niveau 3	De diagnose dermatitis herpetiformis wordt gesteld door het aantonen van granulaire deposities van IgA in de dermale papiltoppen en/of langs de basaalmembraan bij direct immunofluorescentieonderzoek van een huid-biopt C <i>Fry 1974</i> D <i>Fry 2002; Zane 2005</i>
Niveau 3	De grootste intensiteit van IgA wordt gevonden in normaal uitzijnde huid direct naast een actieve laesie C <i>Zane 1996</i>

Niveau 4	Patiënten met een voor DH verdacht klinisch beeld, patiënten met een niet nader verklaarde intens jeukende huidafwijking en patiënten die bekend zijn met coeliakie en die huidklachten hebben, komen in aanmerking voor diagnostiek op dermatitis herpetiformis D <i>Zone 2005</i>
-----------------	--

Aanbeveling 1

Voor het stellen van de diagnose dermatitis herpetiformis wordt een biopt afgenomen van perilesionale normaal uitziende huid. Het biopt wordt middels direct immunofluorescentie-onderzoek onderzocht op de aanwezigheid van granulaire IgA deposities in de dermale papiltoppen.

Aanbeveling 2

Patiënten met een voor DH verdacht klinisch beeld, patiënten met een niet nader verklaarde intens jeukende huidafwijking en patiënten die bekend zijn met coeliakie en die huidklachten hebben komen in aanmerking voor diagnostiek op dermatitis herpetiformis

Serologisch onderzoek

Met behulp van serologisch onderzoek kunnen bij 70-90% in groepen van ongeselecteerde (d.w.z. zowel patiënten die een glutenvrij dieet volgen als patiënten op een normaal dieet) patiënten met DH IgA antilichamen tegen endomysium en weefseltransglutaminase aangetoond worden (Dieterich 1999, Koop 2000, Caproni 2001, Kumar 2001, Collin 2003, Zone 2005). De percentages zijn hoger in de groep patiënten die een normaal (dus *niet*-glutenvrij) dieet gebruikt (Kumar 2001; Sárdy 2002).

IgA antilichamen tegen weefseltransglutaminase (tTG of TG2) worden zowel bij patiënten met coeliakie als bij patiënten met DH aangetroffen en tTG wordt beschouwd als het belangrijkste autoantigeen bij coeliakie (Dieterich 1997). In pathogenetische zin, d.w.z. voor de ontwikkeling van het klinische beeld van coeliakie, spelen deze antilichamen hoogstwaarschijnlijk geen rol van betekenis. Coeliakie is namelijk een door T-cellen gemedieerde aandoening en de darmafwijkingen zijn het gevolg van een door T-cellen gemedieerde chronische ontsteking.

Ook bij patiënten met DH worden IgA antilichamen aangetroffen tegen het weefseltransglutaminase. Deze zijn het gevolg van de tevens aanwezige, veelal milde en asymptomatische, coeliakie en zijn dus niet specifiek voor DH.

Naast IgA antilichamen tegen tTG worden bij patiënten met DH tevens IgA antilichamen aangetroffen die zeer sterk binden aan epidermaal transglutaminase (Tge of TG3;) (Sárdy 2002, Kárpáti 2004). De IgA-TGe complexen die in de dermale papillen worden aangetroffen zijn hoogstwaarschijnlijk wel van pathogenetische betekenis bij DH en het TGe wordt dan ook beschouwd als het belangrijkste autoantigeen bij DH (Sárdy 2002, Kárpáti 2004).

HLA-DQ typering.

DH komt nagenoeg uitsluitend voor bij patiënten die drager zijn van het HLA-DQ2 en/of DQ8 (Balas et al 1997). Een Fins/Hongaarse studie van Karell et al (2002) liet zien dat er wat betreft het HLA-DQ locus geen verschillen zijn tussen DH en coeliakie (Karell et al 2002). Aangezien ruim 40% van de algemene populatie positief is voor dit HLA-type speelt een

positieve HLA-DQ2 of -8 typering geen rol in de diagnostiek van DH. De hoge negatief voorspellende waarde maakt het echter mogelijk, in geval van twijfel aan de diagnose, DH uit te sluiten.

Conclusie

Niveau 2	Bij patiënten met DH ligt de sensitiviteit van serologische tests tussen de 70 en 90%. Bij patiënten op een normaal dieet ligt de sensitiviteit hoger dan bij patiënten die een glutenvrij dieet volgen. Het ontstaan van de IgA antilichamen tegen tTG is het gevolg van de onderliggende coeliakie. Hoewel tTG antilichamen strikt genomen <u>niet</u> heel specifiek zijn voor DH, kunnen ze vanwege hun hoge specificiteit voor coeliakie goed ingezet worden voor de differentiatie tussen DH en andere, niet aan coeliakie gerelateerde huidafwijkingen. B <i>Dieterich 1999; Koop 2000; Caproni 2001; Kumar 2001; Sárdy 2002</i> D <i>Collin 2003; Kárpáti 2004; Zone 2005</i>
Niveau 2	Afwezigheid van HLA-DQ2 en DQ8 maakt de diagnose DH zeer onwaarschijnlijk. B <i>Balas et al 1997; Karell et al 2002</i>

Overige overwegingen

Betrouwbare tests om de IgA antistoffen tegen endomysium en weefseltransglutaminase aan te tonen zijn overal in Nederland voorhanden. Dat geldt niet voor de bepaling op het voor DH belangrijke *epidermaal* transglutaminase. Een zeer betrouwbare methode voor het stellen van de diagnose, namelijk het aantonen van granulaire IgA deposities in de dermale papillen en/of langs de basaalmembraan in een biops van perilesionale huid, heeft een sensitiviteit van bijna 100%, is overal in Nederland beschikbaar, is goed ingevoerd en weinig belastend voor de patiënt.

Aanbeveling

Wanneer er een sterke verdenking is op het bestaan van DH, maar de diagnose middels immunofluorescentieonderzoek niet kan worden bevestigd, kan het gebruik van serologisch onderzoek op IgA tTG antilichamen van belang zijn bij het differentiëren tussen DH en andere niet aan coeliakie gerelateerde huidaandoeningen. De tTG antilichamen kunnen dan het best gemeten worden voor start van een glutenvrij dieet.

Bij twijfel aan de diagnose kan het, daarnaast zinvol zijn HLA-DQ te typeren, daar afwezigheid van HLA-DQ2 en DQ8 de diagnose DH zeer onwaarschijnlijk maakt.

Literatuur

- Balas A, Vicario JL, Zambrano A, Acuna D, García-Novo D. Absolute linkage of celiac disease and dermatitis herpetiformis to HLA-DQ. *Tissue Antigens* 1997; 50:52-6
- Caproni M, Cardinali C, Renzi A, Calabrò A, Fabbri P. Tissue transglutaminase antibody assessment in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 2001;144:196-7

- Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:13-20
- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3:797-801
- Dieterich W, Laag E, Bruckner-Tuderman L, Reunala T, Kárpáti S, Zagoni T, et al. Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1999;113:133-6
- Fry L, Seah PP. Dermatitis herpetiformis: an evaluation of diagnostic criteria. *Br J Dermatol* 1974;90:137-46
- Fry L. Dermatitis herpetiformis: problems, progress and prospects. *Eur J Dermatol* 2002;12:523-31
- Karelk K, Korponay-Szabo I, Szalai Z, Holopainen P, Mustalahti K, Collin P, et al. Genetic dissection between coeliac disease and dermatitis herpetiformis in sib pairs. *Ann Hum Genet.* 2002;66:387-92,
- Kárpáti S. Dermatitis herpetiformis: close to unraveling a disease. *J Derm Science* 2004;34:83-90
- Koop I, Ilchmann R, Izzi L, Adragna A, Koop H, Barthelmes H. Detection of autoantibodies against tissue transglutaminase in patients with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2009-14
- Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J, Rajadhyaksha M, Jablonska S. Tissue transglutaminase and endomysial antibodies – diagnostic markers of gluten-sensitive enteropathy in dermatitis herpetiformis. *Clin Immunol* 2001;98:378-82
- Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* 2002;195:747-57
- Smith JB, Taylor TB, Zone JJ. The site of blister formation in dermatitis herpetiformis is within the lamina lucida. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:209-13
- Zone JJ, Meyer LJ, Petersen MJ. Deposition of granular IgA relative to clinical lesions in dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1996;132:912-8
- Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128:S87-S91

3.6 Behandeling

DH kan worden behandeld met dapson of met een glutenvrij dieet. Beide hebben hun voor- en nadelen. Dapson werkt snel, maar kan (soms ernstige) bijwerkingen hebben en heeft geen enkele invloed op de darmafwijkingen die elke patiënt met DH heeft. Een glutenvrij dieet geneest zowel de huid- als ook de darmafwijkingen, maar het duurt lang voordat het effect op de huid zichtbaar wordt en het strikt volgen van het dieet is voor veel patiënten moeilijk. Meestal worden de beide methoden daarom in combinatie toegepast (Reunala 1977, Wojnarowska 2001).

Dapson

De werkzaamheid van dapson (diaminodifenylsulfon, DDS) bij de behandeling van dermatitis herpetiformis is al bekend sinds 1947 (Begon 2004). Deze is empirisch vastgesteld (Fry 1974, Fry 1982), gecontroleerde studies zijn niet gedaan. Dapson onderdrukt door ondermeer het remmen van de neutrofiële chemotaxis effectief de symptomen van DH. Meestal is de jeuk al na 2-3 dagen grotendeels verdwenen. De behandeling is echter zuiver symptomatisch en zodra gestopt wordt met de medicatie, keren de klinische symptomen binnen 1-2 dagen weer terug (Coleman 1993). Het resultaat van dapson treedt zo snel op en

is zo goed, dat tot de komst van de directe immunofluorescentie een proefbehandeling met dapson werd gebruikt om de diagnose te stellen of te verwerpen (Fry 1974).

Er is geen onderzoek gedaan naar optimale doseringsschemata, en de dosis dapson die benodigd is om de symptomen effectief te onderdrukken verschilt inter-individueel sterk. De meeste patiënten hebben een dosis nodig van 50-200 mg/dag, maar enkelen reageren pas op een dosis van 400 mg. Vaak begint men met 50-100 mg dapson per dag (Begon 2004, Leonard 1992, Collin 2003) en wordt de dosering verhoogd bij onvoldoende resultaat.

Wanneer de huid rustig is, wordt vaak getracht de dosis dapson te verlagen om mogelijke toxiciteit te beperken. Ook over het afbouwschema van dapson bestaat geen consensus. Sommige auteurs adviseren om te beginnen met 100 mg per dag en om al – bij een goed resultaat – na twee weken de dosering dapson te verminderen tot 50 mg per dag (Leonard 1992, Paniker 2001). Daarna wordt getracht elke maand de dosering verder te verlagen tot 50 mg 1x/2 dagen, daarna 1x/3 dagen en vervolgens zomogelijk uitsluitend tot 1x per week totdat een exacerbatie optreedt. Zodra men op een schema van 50 mg 1x/week is, kan de dapson doorgaans na twee maanden geheel gestaakt worden (Leonard 1992). Andere auteurs zijn voorzichtiger en adviseren om pas nadat de patiënten 2-3 maanden (Collin 2003) of zelfs 6-12 maanden (Begon 2004) dapson *in combinatie met* een glutenvrij dieet gevolgd heeft te trachten de dosering te verlagen.

Conclusies

Niveau 3	Uit empirisch onderzoek is gebleken dat orale toediening van dapson een effectieve therapie is voor DH. De meeste patiënten hebben een dosis nodig van 50-200 mg. Over het behandelingschema bestaat in de literatuur geen consensus. C Fry 1974; Fry 1982 D Leonard 1992; Coleman 1993; Collin 2003; Begon 2004
-----------------	--

Niveau 4	Er is geen consensus over het afbouwschema van dapson D Leonard 1992; Paniker 2001; Collin 2003; Begon 2004
-----------------	--

Aanbeveling 1

Aanbevolen wordt om patiënten met DH – na uitsluiting van contra-indicaties - te behandelen met dapson. De startdosis bedraagt 50-100 mg, bij onvoldoende resultaat na 1-2 weken kan de dosering stapsgewijze met 50 mg per keer worden verhoogd tot de huidverschijnselen voldoende worden onderdrukt.

Aanbeveling 2

Wanneer de huidafwijkingen van DH geheel rustig zijn, kan getracht worden de dosering dapson geleidelijk uit te sluiten tot een minimum aanvaardbare onderhoudsdosering. Omdat er geen gegevens zijn over een optimaal afbouwschema, moet zowel de dosisreductie als ook de snelheid daarvan bij voorkeur individueel worden bepaald.

Literatuur

- Begon E, Chosidow O, Wolkenstein P. Disulone. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:1062-73
- Coleman MD. Dapsone: modes of action, toxicity and possible strategies for increasing patient tolerance. *Br J Dermatol* 1993;129:507-13
- Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:13-20
- Fry L, Leonard JN, Swain F, Tucker WFG, Haffenden G, Ring N et al. Long-term follow-up of dermatitis herpetiformis with and without dietary gluten withdrawal. *Br J Dermatol* 1982;107:631-40
- Fry L, Seah PP. Dermatitis herpetiformis: an evaluation of diagnostic criteria. *Br J Dermatol* 1974;90:137
- Leonard JN, Fry L. Treatment and management of dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 1992;9:403-8
- Paniker U, Levine N. Dapsone and sulfapyridine. *Dermatol Clinics* 2001;19:79-86
- Reunala T, Blomqvist K, Tarpila S, Halme H, Kangas K. Gluten-free diet in dermatitis herpetiformis. I. Clinical response of skin lesions in 81 patients. *Br J Dermatol* 1977;97:473-80
- Wojnarowska F, Kirtchig G, Khumalo N. Treatment of immunobullous diseases. *Clin Dermatol* 2001;19:768-77

Toxiciteit van dapson

Dapson wordt vaak goed verdragen, maar bij ongeveer 1 op de 4 treden bijwerkingen op zoals hemolytische anemie of hoofdpijn, die tot het staken van dapson noodzaken (Fry 1982, McFadden 1989). Een overzicht van de mogelijke bijwerkingen van dapson wordt gegeven in tabel 3. Dosisafhankelijke hematologische complicaties zoals methemoglobinemie en hemolyse (veroorzaakt door de hydroxylaminemetaboliet van dapson) komen in mindere of meerdere mate bij nagenoeg alle patiënten voor, maar vooral bij ouderen (Paniker 2001, Coleman 1993, Begon 2004). Langdurige toediening van een dosis van meer dan 100 mg kan aanleiding geven tot een aanzienlijke hoeveelheid methemoglobine in het bloed (Manfredi 1979, Paniker 2001). Bij hoeveelheden onder de 15% geeft methemoglobinemie meestal geen problemen (behalve mogelijk een blauwgrijze huidskleur), ofschoon sommige patiënten ook lage concentraties niet kunnen verdragen (Manfredi 1979). Omdat methemoglobine geen zuurstof kan vervoeren kan methemoglobinemie, afhankelijk van de ernst daarvan, aanleiding geven tot hoofdpijn, cyanose, dyspnoe, tachycardie, lethargie, en – in extreme gevallen – de dood (Begon 2004). Toevoeging van cimetidine aan de behandeling in een dosering van 3dd 400 mg verminderde de hoeveelheid methemoglobine met ongeveer een kwart. Het aantal patiënten was echter zeer beperkt en het ontbrak aan een goede controlegroep (Coleman 1990, Coleman 1992). Bovendien was het effect tijdelijk: na drie maanden waren de methemoglobinehoeveelheden weer dezelfde als aan het begin van de behandeling met cimetidine (Rhodes 1995).

Dagdoses van boven de 50-100 mg dapson leiden vaak tot een dosisafhankelijk hemolyse met daling van het hemoglobinegehalte (Degowin 1966, Coleman 1993). Bij de meeste patiënten die een dagdosis van 100 mg gebruiken kan een daling van het hemoglobinegehalte van 0,62 mmol/L verwacht worden (Leonard 1992). Dat geldt in het bijzonder voor patiënten met een glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie, waarbij hemolyse levensbedreigend kan zijn (Begon 2004). Alvorens te starten met dapson dient dan ook deze enzymactiviteit te worden bepaald (Todd 1994). Een glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie wordt door vele auteurs als een relatieve contra-indicatie voor dapson

beschouwd (Collin 2003, Begon 2004). Dergelijke patiënten worden vaak toch met dapson behandeld vanwege het gebrek aan therapeutische alternatieven. In één studie werd door dapson geïnduceerde hemolyse verminderd door gelijktijdige toediening van vitamine E in een dosering van 800 eenheden per dag gedurende vier weken (Prussick 1992); in een eerdere studie was dit effect echter niet gezien (Kelly 1984).

Zeldzame maar ernstige bijwerkingen zijn leverbeschadiging, het dapsonsyndroom (McKenna 1997) en (soms door sepsis fatale) agranulocytose (Hörnsten 1990, Coleman 2001). De meeste bijwerkingen treden in de eerste drie maanden van de behandeling op. Onder patiënten met dermatitis herpetiformis wordt de kans op ernstige witte bloedcel-dyscrasie geschat op 1:240 tot 1:425 (Hörnsten 1990).

Tabel 3. Bijwerkingen van dapson (Coleman 1993, Paniker 2001, Zhu 2001, Begon 2004)

Localisatie	Symptomen
Bloed	Agranulocytose
	Hemolyse
	Hemolytische anemie
	Leukopenie
	Methemoglobinemie
Huid	Erythema multiforme
	Erythema nodosum
	Exfoliatieve dermatitis
	Fixed drug eruption
	Fotoallergische dermatitis
	Gehyperpigmenteerde maculae
	Lichenoïde exanthenen
	Lupus erythematoses
	Maculopapuleuze exanthenen
	Morbilliforme exanthenen
	Stevens-Johnson syndroom
	Toxische epidermale necrolyse (Lyell)
	Urticaria
Maagdarmstelsel	Anorexia
	Braken
	Misselijkheid
	Pancreatitis
Lever	Icterus
	Cholestatische icterus
	Toxische hepatitis
Zenuwstelsel	Duizeligheid
	Hoofdpijn
	Insomnia
	Manische depressie
	Perifere neuropathie
	Psychose
	Tinnitus
	Zenuwachtigheid

Localisatie	Symptomen
Nieren	Nefrotisch syndroom
	Papilnecrose
	Proteinurie
Overige	Dapsonsyndroom: Koorts, malaise, lymfadenopathie, exantheem, hepatomegalie, icterus
	Eosinofiele pneumonie
	Hypoalbuminemie
	Kortademigheid
	Misselijkheid, braken, anorexia
	Retinopathie, wazig zien
	Tachycardie
	Vermoeidheid, krachteloosheid

Conclusies

Niveau 3	Dapson geeft bij een aanzienlijk aantal patiënten bijwerkingen. Sommigen zijn frequent en dosisafhankelijk (hemolyse, methemoglobinemie), andere zijn ernstig (agranulocytosis, dapsonsyndroom), maar komen minder frequent voor. B <i>Degowin 1966</i> C <i>McFadden 1989; Hörnsten 1990</i> D <i>Coleman 1993; Paniker 2001; Begon 2004</i>
-----------------	---

Niveau 3	Er zijn enkele aanwijzingen dat gelijktijdig toedienen van cimetidine de hoeveelheid methemoglobine door dapson tijdelijk vermindert. C <i>Coleman 1990, Coleman 1992, Rhodes 1995</i>
-----------------	--

Niveau 3	Hemolyse is bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie die worden behandeld met dapson, vaak ernstiger en kan levensbedreigend zijn C <i>Todd 1994</i> D <i>Coleman 1993; Paniker 2001; Begon 2004</i>
-----------------	--

Aanbevelingen

- Alvorens te starten met dapson moet een glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie worden uitgesloten. Patiënten die deze deficiëntie hebben dienen frequent gecontroleerd te worden op het zich ontwikkelen van hemolyse (zie onder follow-up) en bij hen dient de dosering op basis hiervan zo nodig te worden aangepast.
- Om de kans op bijwerkingen van dapson voor de behandeling van DH te verkleinen, moet altijd naar de laagst mogelijke effectieve dosering gezocht worden.
- Bij symptomatische methemoglobinemie kan getracht worden de hoeveelheid methemoglobine te verminderen door aan het therapeutisch regime 3dd 400 mg cimetidine toe te voegen. Het resultaat kan tijdelijk zijn.

Literatuur

- Begon E, Chosidow O, Wolkenstein P. Disulone. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:1062-73
- Coleman MD, Rhodes LE, Scott AK, Verbov JL, Friedmann PS, Breckenridge AM et al. The use of cimetidine to reduce dapsone-dependent methaemoglobinaemia in dermatitis herpetiformis patiënten. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:244-9
- Coleman MD, Scott AK, Breckenridge AM, Park BK. The use of cimetidine as a selective inhibitor of dapsone N-hydroxylation in man. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:761-7
- Coleman MD. Dapsone: modes of action, toxicity and possible strategies for increasing patiënt tolerance. *Br J Dermatol* 1993;129:507-13
- Coleman MD. Dapsone-mediated agranulocytosis: risks, possible mechanisms and prevention. *Toxicology* 2001;162:53-60
- Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:13-20
- DeGowin RL, Eppes RB, Powell RD, Carson PE. The haemolytic effects of diaphenylsulfone (DDS) in normal subjects and in those with glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency. *Bull Wld Hlth Org* 1966;35:165-79
- Fry L, Leonard JN, Swain F, Tucker WF, Haffenden G, Ring N, et al. Long term follow-up of dermatitis herpetiformis with and without dietary gluten withdrawal. *Br J Dermatol* 1982;107:631-40
- Hörnsten P, Keisu M, Wiholm BE. The incidence of agranulocytosis during treatment of dermatitis herpetiformis with dapsone as reported in Sweden, 1972 through 1988. *Arch Dermatol* 1990;126:919-22
- Kelly JW, Scott J, Sandland M, Van der Weyden MB, Marks R. Vitamin E and dapsone-induced hemolysis. *Arch Dermatol* 1984;120:1582-4
- Leonard JN, Fry L. Treatment and management of dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 1992;9:403-8
- Manfredi G, de Panfilis G, Zampetti M, Allegra F. Studies on dapsone induced haemolytic anaemia. I. Methaemoglobin production and G-6-PD activity in correlation with dapsone dosage. *Br J Dermatol* 1979;100:427-32
- McFadden JP, Leonard JN, Powles AV, Rutman AJ, Fry L. Sulphamethoxypyridazine for dermatitis herpetiformis, linear IgA disease and cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 1989;121:759-62
- McKenna KE, Robinson J. The dapson hypersensitivity syndrome occurring in a patiënt with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1997;137:657-8
- Paniker U, Levine N. Dapsone and sulfapyridine. *Dermatol Clinics* 2001;19:79-86
- Prussick R, Ali MAM, Rosenthal D, Guyatt G. The protective effect of vitamin E on the hemolysis associated with dapsone treatment in patiënten with dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1992;128:210-3
- Rhodes LE, Tingle MD, Park BK, Chu P, Verbov JL, Friedmann PS, et al. Cimetidine improves the therapeutic/toxic ratio of dapsone in patiënten on chronic dapsone therapy. *Br J Dermatol* 1995;132:257-62
- Todd P, Samarasinghe IR, Pembroke A. Screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency prior to dapsone therapy. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:217-8
- Zhu Yi, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology. Overview and update. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:420-31

Alternatieven voor dapson

Als alternatief voor dapson (bij ineffectiviteit of bijwerkingen die tot het stoppen van dapson noodzakelijk zijn) is enige ervaring opgedaan met sulfapyridine (Katz 1980, Leonard 1992) en

sulfamethoxypyridazine (Leonard 1992, McFadden 1989). Goed gedocumenteerd onderzoek ontbreekt, de effectiviteit is empirisch vastgesteld, maar die van sulfapyridine zou minder zijn dan de effectiviteit van dapson. Als begindosis wordt voor sulfamethoxypyridazine 500 mg per dag geadviseerd (de benodigde dosis varieert tussen de 500-1.000 mg) en voor sulfapyridine 2 gram (maximale dosis 4 gram/dag). Mogelijke bijwerkingen van sulfapyridine en sulfamethoxypyridazine zijn beenmergsuppressie, hemolyse, exanthemen, nausea, lethargie en depressie. Vanwege de mogelijkheid van beenmergsuppressie moet het bloedbeeld regelmatig gecontroleerd worden. De noodzakelijke dan wel optimale frequentie daarvan is niet bekend.

In casuïstische mededelingen zijn gunstige effecten gemeld van systemische corticosteroïden (Lang 1985), parenteraal heparine (Tan 1996), de combinatie van heparine met tetracycline en nicotinamide (Shah 2000), colchicine (Silvers 1980), ciclosporine (Stenveld 1993) en sulfasalazine (dat gedeeltelijk wordt gemetaboliseerd tot sulfapyridine) (Willstead 2005).

Conclusie

Niveau 3	In empirisch onderzoek is de werkzaamheid van sulfapyridine en sulfamethoxypyridazine in de behandeling van DH vastgesteld. <i>C Katz 1980; McFadden 1989; Leonard 1992</i>
-----------------	--

Overige overwegingen

Sulfapyridine en sulfamethoxypyridazine zijn in Nederland niet geregistreerd. Sulfapyridine is als grondstof te verkrijgen (www.bufa.nl), sulfamethoxypyridazine is *niet* leverbaar. Een apotheek kan van de grondstof sulfapyridinetabletten maken in de gewenste dosering.

Aanbeveling

Bij patiënten met DH bij wie dapson gecontra-indiceerd is, onacceptabele bijwerkingen veroorzaakt of niet werkzaam is, kan een behandeling met sulfapyridine geprobeerd worden. Daarbij moeten de bij het voorschrijven van niet-geregistreerde geneesmiddelen gebruikelijke maatregelen genomen worden.

Literatuur

- Katz SI, Hall RP 3rd, Lawley TJ, Strober W. Dermatitis herpetiformis: the skin and the gut. Ann Intern Med 1980;93:857-74
- Lang PG Jr. Dermatitis herpetiformis responsive to systemic corticosteroids. J Am Acad Dermatol 1985;13:513-5
- Leonard JN, Fry L. Treatment and management of dermatitis herpetiformis. Clin Dermatol 1992;9:403-8
- McFadden JP, Leonard JN, Powles AV, Rutman AJ, Fry L. Sulphamethoxypyridazine for dermatitis herpetiformis, linear IgA disease and cicatricial pemphigoid. Br J Dermatol 1989;121:759-62
- Shah SA, Ormerod AD. Dermatitis herpetiformis effectively treated with heparin, tetracycline and nicotinamide. Clin Exp Dermatol 2000;25:204-5
- Silvers DN, Juhlin FA, Berczeller PH, McSorley J. Treatment of dermatitis herpetiformis with colchicine. Arch Dermatol 1980;116:1373-84

- Stenveld HJ, Starink TM, van Joost T, Stoof TJ. Efficacy of cyclosporine in two patiënts with dermatitis herpetiformis resistant to conventional therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:1014-5
- Tan CC, Sale JE, Brammer C, Irons RP, Freeman JG. A rare case of dermatitis herpetiformis requiring parenteral heparin for long-term control. *Dermatology* 1996;192:185-6
- Willsteed E, Lee M, Wong LC, Cooper A. Sulfasalazine and dermatitis herpetiformis. *Australas J Dermatol* 2005;46:101-3

Dapson gecombineerd met glutenvrij dieet

Er zijn vier (mogelijke) redenen om dapson te combineren met een glutenvrij dieet:

1. een glutenvrij dieet is voor veel patiënten een effectieve behandeling van de huidklachten van DH
2. een glutenvrij dieet vermindert de benodigde dosis dapson
3. een glutenvrij dieet geneest ook de darmafwijkingen, die bij alle patiënten met dermatitis herpetiformis aanwezig zijn.
4. een glutenvrij dieet zou mogelijk een beschermend effect hebben op het ontstaan van lymfomen.

Ad 1. Een glutenvrij dieet is voor veel patiënten een effectieve behandeling van de huidklachten van DH

Eliminatie van gluten uit het dieet verbetert zowel de darmafwijkingen als de huidklachten (Harrington 1977, Reunala 1977, Reunala 1978, Gawkrödger 1984). De symptomen van coeliakie verminderen al na enkele weken, maar bij DH duurt dat vaak veel langer, maanden tot soms jaren (Garioch 1994). Dit is dan ook de reden dat de meeste patiënten vanaf het begin ook met dapson worden behandeld.. Het resultaat van het volgen van een glutenvrij dieet verschilt inter-individueel en is onder meer afhankelijk van de activiteit van de huidaandoening bij het starten met het glutenvrije dieet.. Om succesvol te zijn moet men zich strikt aan het dieet houden (Garioch 1994) en het duurt dan gemiddeld 28 maanden voordat de huidafwijking door het dieet geheel rustig is geworden. (Leonard 1992) Veel patiënten – vooral diegenen die geen darmklachten hebben - zijn echter te weinig gemotiveerd en kunnen een dieet dat strikt glutenvrij is niet volhouden. Mogelijke redenen hiervoor zijn dat glutenvrij voedsel minder goed smaakt, het dieet (te) duur is, de aard van de werkzaamheden een dieet moeilijk of onmogelijk maakt (zoals mensen die vaak buitenshuis moeten eten) of tot sociale problemen leidt (Collin 2003, Pietzak 2005). Bovendien eet men nogal eens ongemerkt voedsel waarin gluten zijn verwerkt (Pietzak 2005). De meest frequente reden van een onvoldoende of langzame reactie van de DH op het dieet is dat men zich er niet goed aan houdt. (Leonard 1992). Het regelmatig controleren en begeleiden van de patiënten, het direct bij aanvang van het dieet inschakelen van een diëtist en het lid worden van de coeliakiepatiënten vereniging (www.glutenvrij.nl) de vereniging behartigt ook de belangen van patiënten met DH) kan de kans op het volhouden van een strikt glutenvrij dieet vergroten. (Fry 1982, Leonard 1992, Fry 2002, Case 2005, Pietzak 2005). De heersende opvatting is dat een glutenvrij dieet levenslang moet worden volgehouden. Er zijn echter aanwijzingen dat een aantal patiënten, vooral diegenen bij wie de DH is begonnen op de kinderleeftijd, na minimaal drie jaar op dieet symptoomvrij geweest te zijn, het dieet kunnen staken zonder dat een recidief optreedt (Bardella 2003).

Conclusie

Niveau 3	Behandeling met een glutenvrij dieet is een effectieve, maar voor een aantal mensen moeilijk vol te houden, behandeling voor DH. Omdat het vele maanden en soms jaren duurt totdat de resultaten zichtbaar worden, wordt meestal vanaf het begin ook behandeld met dapson.
	C <i>Harrington 1977; Reunala 1977; Reunala 1978; Gawkrödger 1984; Garioch 1994;</i>
	D <i>Collin 2003; Pietzak 2005</i>

Aanbeveling

Een behandeling met een glutenvrij dieet onder begeleiding van een in coeliakie gespecialiseerde diëtist wordt geadviseerd aan patiënten met DH. Lidmaatschap van de coeliakievereniging kan hierbij helpen en is derhalve aan te bevelen.

Literatuur

- Bardella MT, Fredella C, Trovato C, Ermacora E, Cavalli R, Saladino V, et al. Long-term remission in patients with dermatitis herpetiformis on a normal diet. *Br J Dermatol* 2003; 149:968-71
- Case S. The gluten-free diet: how to provide effective education and resources. *Gastroenterology* 2005;128:S128-S134
- Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:13-20
- Fry L, Leonard JN, Swain F, Tucker WF, Haffenden G, Ring N, et al. Long term follow-up of dermatitis herpetiformis with and without dietary gluten withdrawal. *Br J Dermatol* 1982;107:631-40
- Fry L. Dermatitis herpetiformis: problems, progress and prospects. *Eur J Dermatol* 2002;12:523-31
- Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA, Leonard JN, Fry L. 25 Years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1994;131:541-5
- Gawkrödger D, Blackwell J, Gilmour H, Rifkind EA, Heading RC, Barnetson R. Der
- Harrington CI, Read NW. Dermatitis herpetiformis: effect of gluten free diet on skin and jejunal structure and function. *Br Med J* 1977;1:872-4
- Leonard JN, Fry L. Treatment and management of dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 1992;9:403-8
- matitis herpetiformis: diagnosis, diet and demography. *Gut* 1984;25:151-7
- Pietzak MM. Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment. *Gastroenterology* 2005;128:S135-S141
- Reunala T, Blomqvist K, Tarpila S, Halme H, Kangas K. Gluten-free diet in dermatitis herpetiformis. I. Clinical response of skin lesions in 81 patients. *Br J Dermatol* 1977;97:473-80
- Reunala T. Gluten free diet in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1978;98:68-78

Ad 2. Een glutenvrij dieet vermindert de benodigde dosis dapson

Een belangrijke reden om een glutenvrij dieet te combineren met dapson is dat patiënten die zich houden aan een glutenvrij dieet vaak na verloop van tijd de dosering dapson kunnen verminderen of de inname ervan zelfs geheel kunnen staken (Fry 1982, Garioch 1994). De grootste serie patiënten die behandeld zijn met dapson en een glutenvrij dieet en waarvan de

resultaten gepubliceerd zijn, komt uit het Verenigd Koninkrijk (Garioch 1994). Van de 212 patiënten (128 mannen, 84 vrouwen, gemiddelde leeftijd bij presentatie 42 jaar, spreiding 9-83 jaar) met DH die behandeld en gecontroleerd werden in de periode 1967-1992, werd een glutenvrije dieet (in combinatie met dapson of andere medicijnen) geprobeerd door 172 (81%). Van deze groep bleven 133 (77%) het dieet volgen. De redenen voor de andere 39 patiënten om met het dieet te stoppen waren dat het te moeilijk was vol te houden door familie-, sociale of werkomstandigheden.

Van de groep van 133 die een dieet bleef volgen konden 78 patiënten (59%) de medicatie geheel stoppen en bleef de huid rustig op het dieet alleen. De overige 55 (41%) had naast het dieet ook nog medicijnen nodig. Het resultaat was afhankelijk van hoe strikt men zich aan het dieet hield. In de groep van 44 patiënten die zich helemaal aan de dieetregels hield konden 41 (93%) het gebruik van medicijnen stoppen, terwijl dat in de groep van 62 die soms glutenbevattend voedsel at (meer dan 2x/jaar maar minder dan 1x/week) bij slechts 26 (42%) het geval was. Ook de snelheid waarmee de medicatie afgebouwd en gestopt kon worden was afhankelijk van de al dan niet strikte naleving van het dieet. In de groep die zich volledig aan het dieet hield duurde het gemiddeld 13 maanden (spreiding 1-66, standaarddeviatie 3 maanden) voordat de oorspronkelijke dosis medicijnen gehalveerd was en 28 maanden (spreiding 4-88, standaarddeviatie 4 maanden) voordat geheel stoppen met de medicatie mogelijk was. Voor de groep die meer dan 2x per jaar maar minder dan 1x per week tegen het dieet zondigde waren deze periodes respectievelijk 21 maanden (spreiding 6-92, standaarddeviatie 6 maanden) en 62 maanden (spreiding 6-223, standaarddeviatie 13 maanden). Het verschil tussen deze groepen was statistisch significant.

Conclusie

Niveau 3	Patiënten die een glutenvrij dieet gebruiken zullen na verloop van tijd minder dapson nodig hebben. Meer dan 90% van de patiënten die zich strikt aan het dieet houden kan op termijn – gemiddeld na 2-3 jaar - het gebruik van dapson geheel stoppen. Bij patiënten die het dieet niet strikt volgen zijn de resultaten minder goed of duurt het langer voordat het resultaat bereikt wordt. C <i>Fry 1992; Garioch 1994</i>
-----------------	---

Aanbeveling

De patiënt met DH die een glutenvrij dieet volgt moet aangemoedigd worden om de voorschriften van het dieet strikt te volgen. Dit vergroot de kans dat de dosering dapson verminderd kan worden of het medicijn geheel gestaakt kan worden. Bovendien wordt dit resultaat door een strikt dieet sneller bereikt.

Literatuur

- Fry L, Leonard JN, Swain F, Tucker WF, Haffenden G, Ring N, et al. Long term follow-up of dermatitis herpetiformis with and without dietary gluten withdrawal. *Br J Dermatol* 1982;107:631-40
- Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA, Leonard JN, Fry L. 25 Years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1994;131:541-5

ad 3. Een glutenvrij dieet geneest ook de darmafwijkingen, die bij alle patiënten met dermatitis herpetiformis aanwezig zijn.

Slechts ongeveer 20% van de patiënten met DH heeft klinisch klachten van coeliakie. Deze darmklachten zullen goed reageren op een glutenvrij dieet en het adviseren van een dieet aan deze patiënten is dan ook vanzelfsprekend. Ofschoon alle patiënten met DH histologische darmafwijkingen passend bij coeliakie hebben die kunnen variëren van minimale infiltratie van lymfocyten in het jejunumepitheel tot volledige vlokatrofie, is ongeveer 80% asymptomatisch. Moeten deze asymptomatische patiënten *voor hun darmafwijking* met een glutenvrij dieet behandeld worden? Het natuurlijke beloop van een asymptomatische glutengevoelige enteropathie is niet bekend (Loftus 2002, Collin 2005). Er zijn aanwijzingen dat patiënten met asymptomatische coeliakie een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een lymfoom (Johnston 2000; Carroccio 2003; Catassi 2002). T-cellymfomen zijn ernstige maar relatief zeldzame complicaties, zodat in absolute zin de toename van het aantal lymfomen gering is (Catassi 2002). Het is onduidelijk of een glutenvrij dieet hierop een beschermend effect heeft (Collin 2005, Loftus 2002).

Conclusie

Niveau 4	De meeste patiënten met DH hebben een <i>asymptomatische</i> coeliakie. Het is nog onduidelijk of bij deze asymptomatische patiënten een glutenvrij dieet nuttig is in verband met het voorkómen van complicaties D <i>Loftus 2002; Collin 2005</i>
-----------------	--

Overige overwegingen

Een strikt glutenvrij dieet is voor veel patiënten moeilijk vol te houden (Collin 2003).

Aanbeveling

Aan patiënten die geen darmklachten hebben en die voor hun dermatitis herpetiformis geen glutenvrij dieet willen gebruiken, lijkt het adviseren van een dieet *voor hun darmen of voor het voorkomen van complicaties* niet aangewezen.

Literatuur

- Carroccio A, Iannitto E, Di Prima L, Cirrincione S, Troncone R, Paparo F, et al. Screening for celiac disease in non-Hodgkin's lymphoma patients: a serum anti-transglutaminase-base approach. Dig Dis Sci 2003;48:1530-6
- Catassi C, Fabiani E, Corrao G, Barbato M, De Renzo A, Carella AM, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. JAMA 2002;287:1413-9
- Collin P. Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harms of screening? Gastroenterology 2005;128:S104-S108
- Johnston SD, Watson RG. Small bowel lymphoma in unrecognized celiac disease: a cause for concern? Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12:645-8
- Loftus CG, Loftus EV Jr. Cancer risk in celiac disease. Gastroenterology 2002;123:1726-35

ad 4. Een glutenvrij dieet zou een beschermend effect hebben op het ontstaan van lymfomen

Of een glutenvrij dieet een beschermend effect heeft bij patiënten met coeliakie en DH op het zich ontwikkelen van lymfomen is onzeker. De studie van Holmes (Holmes 1989) wordt altijd

aangehaald om aan te geven dat een (langdurig) glutenvrij dieet inderdaad beschermt tegen het ontstaan van een lymfoom bij patiënten met coeliakie. Dat onderzoek berustte echter slechts op 210 patiënten, waarvan 108 een strikt glutenvrij dieet volgden en 102 niet. Het relatieve risico in de groep die *geen* strikt glutenvrij dieet volgde was weliswaar hoger dan in de glutenvrije groep (77 versus 17), maar het verschil was *niet* significant. Een recentere Amerikaanse studie echter vond ook onder coeliakiepatiënten op een strikt glutenvrij dieet een verhoogd risico op lymfomen (relatief risico 6,2: 95% betrouwbaarheidsinterval 2,9-14). Het dieet bleek geen beschermend effect te hebben op de ontwikkeling van lymfomen (Green 2003).

Dezelfde onzekerheid geldt voor de situatie bij patiënten met DH. In een Engels onderzoek hadden alle acht patiënten met een lymfoom uit een groep van 487 patiënten met DH geen glutenvrij dieet gebruikt of dat korter dan vijf jaar gevolgd (Lewis 1996). In een Fins onderzoek was bij 11 patiënten uit een groep van 1104 met DH een lymfoom vastgesteld. Deze hadden een significant aantal maanden korter een strikt glutenvrij dieet gevolgd dan de controle groep van DH patiënten zonder lymfoom, maar er was een grote spreiding in beide groepen (Hervonen 2005). Er zijn dus enige aanwijzingen, dat een langdurig volgehouden glutenvrij dieet bij patiënten met DH een beschermend effect heeft tegen het ontstaan van lymfomen.

Conclusie

Niveau 3	Er zijn enige aanwijzingen dat het langdurig en strikt volgen van een glutenvrij dieet enige bescherming biedt tegen het ontstaan van een lymfoom bij patiënten met dermatitis herpetiformis. C <i>Lewis 1996; Hervonen 2005</i>
-----------------	---

Overige overwegingen

Lymfoom is een weinig voorkomende complicatie van DH. Het relatieve risico is slechts licht toegenomen bij deze patiënten, vooral bij mannen (zie paragraaf 'Complicaties'). Het volgen van een strikt glutenvrij dieet is vaak moeilijk en ingrijpend voor de patiënt (Collin 2003).

Aanbeveling

Het wordt niet aanbevolen om aan patiënten met DH die voor hun huidaandoening geen glutenvrij dieet willen gebruiken dit dieet te adviseren met als doel de kans op het ontwikkelen van een lymfoom te verkleinen.

Literatuur

- Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:13-20
- Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI. Risk of malignancy in patiënts with celiac disease. *Am J Med* 2003;115:191-5
- Hervonen K, Vornanan M, Kautiainen H, Collin P, Reunala T. Lymphoma in patiënts with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives. *Br J Dermatol* 2005;152:82-6
- Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in celiac disease – effect of a gluten free diet. *Gut* 1989;30:333-8

- Lewis HM, Reunala TL, Garioch JJ, Leonard JN, Fry JS, Collin P, et al. Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis. Br J Dermatol 1996;135:363-7

Jodiumbeperking bij mensen met dermatitis herpetiformis

Het is al zeer lang bekend dat provocatie met kaliumjodide op de huid in de vorm van een plakproef DH laesies kan verergeren of induceren (Felscher 1947, Haffenden 1980). Deze test werd vroeger wel gebruikt als diagnosticum voor DH (Andersson 1992). Ook orale toediening van (suprafysiologische hoeveelheden) kaliumjodide kan de ziekteactiviteit van DH doen toenemen (Alexander 1975, Zone 1989). Een beperking van jodium in het dieet werd vroeger dan ook vaak geadviseerd. Naar de effectiviteit hiervan blijkt weinig onderzoek te zijn gedaan.

Van der Meer (1969) vond bij enkele patiënten met DH een verergering van de huidlaesies als gevolg van de consumptie van tafelzout en zeevis; de huidlaesies verminderden na jodiumbeperking. Deze auteur (Van der Meer 1990) acht jodiumbeperking (geen zeevis) dan ook gewenst. De Gluten Intolerance Group of North America (2006) meent dat *'Iodine can trigger eruptions in some people'*. Er wordt geen advies gegeven om jodium in de voeding te beperken, maar wel om – als er al een dieet wordt gevolgd - dit in ieder geval onder supervisie van een arts te doen.

Reunala beschrijft dat een jodium beperkt dieet bij diverse Finse patiënten die niet goed reageerden op een glutenvrij dieet, teleurstellende resultaten hebben opgeleverd (Reunala 1991).

Reunala (1991) meent dan ook dat jodiumbeperking in het algemeen ongewenst is en ook Andersson (1992) acht dit niet geïndiceerd.

In recente overzichtsartikelen van Zone (2005), Collin (2003) en Fry (2002), wordt jodiumbeperking niet genoemd als onderdeel van de behandeling van dermatitis herpetiformis en dat geldt ook voor de meeste - maar niet alle (Braun-Falco 2000) - recente handboeken.

Conclusie

Niveau 3/4	Jodium in een normaal dieet is voor verreweg de meeste patiënten met DH onschadelijk. Bij sommige patiënten kan de consumptie van jodium mogelijk een probleem zijn.
	C Van der Meer (1969) D Reunala (1991); Gluten Intolerance Group of North America (2006)

Overige overwegingen

Jodium is een essentiële micronutriënt.

Aanbeveling

Jodiumbeperking is in het algemeen bij DH niet geïndiceerd. In bijzondere gevallen waarin jodiumbeperking of –eliminatie wordt geadviseerd aan de patiënt, dient dit onder begeleiding van een arts plaats te vinden, die zal moeten controleren op tekenen van jodiumdeficiëntie.

Literatuur

- Alexander JO. The influence of iodides on dermatitis herpetiformis. Major problems in dermatology 1975;4:313-21,
- Andersson H, Mobacken H. Dietary treatment of dermatitis herpetiformis. Eur J Clin Nutrition 1992;46:309-15
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology, 2e Editie. Berlijn: Springer-Verlag, 2000: 687
- Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. Am J Clin Dermatol 2003;4:13-20.
- Felsher Z. The nature of halogen sensitivity in dermatitis herpetiformis and pemphigus. J Invest Dermatol 1947;8:55-8
- Fry L. Dermatitis herpetiformis: problems, progress and prospects. Eur J Dermatol 2002;6:523-31
- Gluten Intolerance Group. <http://www.gluten.net/dh.html>; d.d. 23 maart 2006.
- Haffenden GP, Blenkinsopp WK, Ring NP, Wojnarowska F, Fry L. The potassium iodide patch test in dermatitis herpetiformis in relation to treatment with a gluten-free diet and dapsone. Br J Dermatol 1980;103:313-7
- Meer JB van der. Gluten-free diet and elemental diet in dermatitis herpetiformis. Int J Dermatol 1990; 29:679-92,
- Meer JB van der. Granular deposits of immunoglobulins in the skin of patients with dermatitis herpetiformis. An immunofluorescent study. Br J Dermatol 1969;81:493-503.
- Reunala T. The role of diet in dermatitis herpetiformis. Curr Probl Dermatol 1991;20:168-75
- Zone JJ, Meyer LJ. Dermatitis herpetiformis. Immunol Ser 1989;46:565-82,
- Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease. Gastroenterology 2005;128:S87-S91,

3.7 Follow-up door de dermatoloog van patiënten die dapson gebruiken

Patiënten die dapson gebruiken dienen door de dermatoloog op bijwerkingen gecontroleerd te worden, onder meer door hematologisch onderzoek. Patiënten met een glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie zullen frequentere controles moeten ondergaan, omdat zij een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een (ernstige) hemolyse. Naar de gewenste en noodzakelijke controlefrequenties en tijdstippen is geen onderzoek gedaan. Hierover bestaat in de literatuur geen consensus, maar de verschillen tussen de verschillende geadviseerde schemata zijn gering (Leonard 1992, Paniker 2001, Collin 2003, Begon 2004). Onder 'Aanbeveling' wordt een schema geadviseerd dat gebaseerd is op Begon 2004, Paniker 2001, Farmacotherapeutisch Kompas 2005 en schemata zoals gehanteerd in diverse Nederlandse dermatologische universiteitsklinieken.

Dermatitis herpetiformis blijft meestal levenslang bestaan. Een spontane remissie is te verwachten bij slechts ongeveer 10% van de patiënten met DH (Garioch 1994). De overige patiënten zullen meestal levenslang behandeld moeten blijven met een glutenvrij dieet, met dapson of een combinatie daarvan. Er zijn echter aanwijzingen dat een minderheid van patiënten die op een glutenvrij dieet een aantal jaren geen klachten heeft gehad met het dieet kan stoppen. In een recent onderzoek trad bij 31 van 38 dergelijke patiënten die stopten met het dieet binnen twee maanden een exacerbatie op. Bij zeven van hen echter (18%) bleef de huid rustig (mediane controleduur: 12 jaar, spreiding: 3-21 jaar). Deze patiënten waren jonger (gemiddelde leeftijd bij diagnose 6 jaar) dan de groep waarbij

exacerbaties optraden (gemiddelde leeftijd bij diagnose 27 jaar), hadden zich minder goed gehouden aan het glutenvrij dieet en hadden vaker dapson gebruikt (Bardella 2003).

Conclusies

Niveau 4	Er is geen onderzoek gedaan naar en consensus over de aard van de (laboratorium)controles en de frequentie daarvan die verricht moeten worden bij patiënten die dapson gebruiken. De verschillen tussen de diverse schemata zijn gering D <i>Leonard 1992, Paniker 2001, Collin 2003, Begon 2004</i>
Niveau 3	Dermatitis herpetiformis blijft bestaan en het dieet dient dan levenslang te worden gecontinueerd. In een aantal gevallen (<20%) kan na een aantal jaren het dieet gestaakt worden zonder dat een recidief optreedt, vooral bij patiënten die DH op relatief jonge leeftijd hebben ontwikkeld en die zich niet optimaal aan het dieet hebben gehouden. C <i>Bardella 2003</i>

Aanbeveling 1

Geadviseerd wordt het volgende schema te hanteren bij de (laboratorium)controle van patiënten die behandeld worden met dapson:

voor aanvang van de behandeling: Hb/Ht, leukocyten, trombocyten, differentiatie, reticulocyten, urine volledig + sediment, nierfuncties, leverfuncties, glucose-6-fosfaat-dehydrogenase

Hb, leukocyten, trombocyten, differentiatie, en reticulocyten (een toename duidt op hemolyse), de eerste maand wekelijks, daarna tweewekelijks gedurende twee maanden, vervolgens elke drie maanden

na een week hoeveelheid methemoglobine. Bij een percentage van meer dan tien wordt de dosering dapson verlaagd, bij een concentratie >20% wordt dapson gestaakt.

Elke drie maanden leverfuncties, nierfuncties en methemoglobine, en vaker bij symptomen verdacht voor methemoglobinemie (lethargie, hoofdpijn, cyanose, dyspnoe, tachycardie)

Aanbeveling 2

Bij patiënten die een aantal jaren op een glutenvrij dieet symptoomvrij zijn geweest kan – in overleg met de MDL-arts of in coeliakie geïnteresseerde internist - geprobeerd worden om een normaal dieet te introduceren, vooral bij patiënten die op relatief jonge leeftijd DH hebben ontwikkeld.

Literatuur

- Bardella MT, Fredella C, Trovato C, Ermacora E, Cavalli R, Saladino V, et al. Long-term remission in patients with dermatitis herpetiformis on a normal diet. *Br J Dermatol* 2003;149:968-71
- Begon E, Chosidow O, Wolkenstein P. Disulone. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:1062-73
- Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:13-20

- Farmacotherapeutisch Kompas. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen, 2005. ISBN 90-70918-41-2
- Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA, Leonard JN, Fry L. 25 Years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. Br J Dermatol 1994;131:541-5
- Leonard JN, Fry L. Treatment and management of dermatitis herpetiformis. Clin Dermatol 1992;9:403-8
- Paniker U, Levine N. Dapsone and sulfapyridine. Dermatol Clinics 2001;19:79-86

Lange-termijn complicaties

Er is bij mannen met DH een licht verhoogd risico op het ontstaan van een non-Hodgkin lymfoom (zie onder "Klinische associaties").

HOOFDSTUK 4 LYMFOCYTAIRE ENTERITIS

Inleiding

Door een continue presentatie van immunogenen is in de fysiologische situatie een milde immunologische reactie gaande in de mucosa van de dunne darm. In weefsel bipten van de dunne darm mucosa zijn dan ook kleine aantallen ontstekingscellen in de lamina propria en tussen de epitheelcellen zichtbaar. De term lymfocyttaire enteritis, of intra-epitheliale lymfocytose, is een histologische beschrijving van de proximale dunne darm mucosa die aangeeft dat in het oppervlakte epitheel van de mucosa een significante toename aanwezig is van het aantal lymfocyten. Dit kan een gevolg zijn van ziekteprocessen van uiteenlopende aard, waaronder glutengevoelige enteropathie, c.q. coeliakie. In deze tekst zal besproken worden wat de relatie is tussen lymfocyttaire enteritis en coeliakie. Hierbij wordt aandacht gegeven aan de definitie van lymfocyttaire enteritis, de prevalentie, de differentiaal diagnostische overwegingen en de klinische aanpak. Niet elke patiënt met lymfocyttaire enteritis dient een glutenvrij dieet te volgen.

4.1 Definitie lymfocyttaire enteritis

De drempel die voor de diagnose lymfocyttaire enteritis geldt varieert in de literatuur tussen de 25 en 40 lymfocyten per 100 epitheelcellen. Studies van meer dan 20 jaar geleden stellen 40 lymfocyten per 100 epitheelcellen als ondergrens voor lymfocyttaire enteritis, zonder vermelding van systematisch onderzoek¹⁻⁴. Recente studies over de kwantificatie van intra-epitheliale lymfocyten (IEL's) en het formuleren van een scheidslijn tussen normaal en significant toegenomen zijn van Hayat et al (2002)⁵ en Veress (2004)⁶. Hayat onderzocht distale duodenum bipten van 20 gezonde mensen bij wie geen tekenen van malabsorptie aanwezig waren. Het aantal lymfocyten per 500 epitheelcellen werd geteld en toonde 1,8-26 lymfocyten per 100 epitheelcellen, gemiddeld 11 (SD 6,8). Zij stellen een drempel voor van 25 lymfocyten per 100 epitheelcellen als bovengrens van normaal (gemiddeld +2 SD). Veress telde het aantal lymfocyten per 300 epitheelcellen in distale duodenum bipten bij 18 gezonde proefpersonen en vergeleek die met bipten van coeliakiepatiënten en 'disease controls'. Zij vonden bij gezonde proefpersonen gemiddeld 10,8 (H&E kleuring) en 13,2 (CD3, specifieke lymfocyten kleuring) lymfocyten per 100 epitheelcellen. Na vergelijking met de controlegroepen stellen zij als bovengrens van normaal 20 lymfocyten per 100 epitheelcellen, 25-29 per 100 als 'borderline' en meer dan 30 per 100 als significant verhoogd. Daarbij adviseren zij CD3 kleuring voor een betere herkenning van lymfocyten als een verhoogd aantal wordt vermoed.

Samenvattend lijkt een drempel van 30 lymfocyten per 100 epitheelcellen, liefst geteld met specifieke CD3 kleuring van lymfocyten, een betrouwbare ondergrens voor het stellen van de diagnose lymfocyttaire enteritis.

4.2 Prevalentie van lymfocyttaire enteritis

Mahadeva et al⁷ onderzocht alle duodenum bipten die in hun kliniek werden genomen in een periode van 12 maanden. 14/626 patiënten (2,2%) toonden een geïsoleerde lymfocyttaire enteritis. Kakar⁸ zag in de Mayo Clinic bij 43 van 3190 patiënten die om eniger reden een

duodenumscopie ondergingen een lymfocyttaire enteritis (1,3%). In een review artikel van Brown et al⁹ wordt op basis van literatuurmeldingen geschat dat in ongeveer 1-2% van alle duodenum bipten sprake is van een verhoogd aantal IEL's, zonder verdere architecturale veranderingen van de mucosa.

4.3 Klinische significantie van lymfocyttaire enteritis

Reeds vanaf de jaren 1960 wordt melding gemaakt van mildere glutengevoelige enteropathie met een verhoogd aantal IEL's als enige uiting van de ziekte, onder andere bij patiënten met dermatitis herpetiformis^{1,2,3,10}. De term *silent* of *latent coeliac disease* wordt hiervoor geïntroduceerd^{4,10}. Nadere specificatie van deze IEL's toont een toename van met name γ/δ positieve T-lymfocyten, alhoewel dit niet specifiek is voor coeliakie¹²⁻¹⁵. De relatie tussen intra epitheliale lymfocytose en coeliakie komt sterk in de aandacht door het werk van Marsh¹⁶ (1992) die het zogenaamde spectrum van glutengevoelige enteropathie introduceert dat reikt van een lymfocyttaire enteritis (Marsh I), via lymfocyttaire enteritis met hyperplasie van de crypten (Marsh II), tot lymfocyttaire enteritis, hyperplasie van de crypten en atrofie van de vlokken (Marsh III). Dit zou de sleutel zijn voor het begrip van het voorkomen van mildere enteropathie bij glutengevoeligheid, inclusief de lymfocyttaire enteritis. In de klinische praktijk wordt dit concept van Marsh van het spectrum van variërende glutengevoelige enteropathie inderdaad herkend¹⁷⁻²⁹, inclusief de mildere vormen zonder vlokatrofie. Dit heeft geleid tot een hernieuwde attitude, met een bredere visie op de presentatie en diagnostiek van glutengevoelige enteropathie, c.q. coeliakie. De enteropathie met vlokatrofie is welomschreven, wordt goed herkend en wordt algemeen geaccepteerd als mogelijk passend bij de diagnose coeliakie. De presentaties zonder vlokatrofie (Marsh I en II) zijn veel moeilijker te duiden. Na de herkenning van lymfocyttaire enteritis als uiting van glutengevoelige enteropathie is, mede in reactie hierop, een stroom van publicaties op gang gekomen die een brede differentiaal diagnose aangeven. Niet alle lymfocyttaire enteritis is een uiting van coeliakie. Hierbij worden genoemd enterale infecties, bacteriële overgroei, tropische spruw, (peptische) *Helicobacter Pylori* gastritis, toxisch medicamenteus effect (onder andere NSAIDs), Ziekte van Crohn, auto-immune enteritis en irritable bowel syndrome^{9, 30-34}.

Bij welke patiënten moet nu de lymfocyttaire enteritis worden gezien in het licht van glutengevoeligheid? Harde argumenten hiervoor zijn schaars in de literatuur. Over het natuurlijk beloop van lymfocyttaire enteritis zijn enkele studies bekend. Kaukinen³⁵ et al beschreven 96 mensen met anti-reticuline of anti-gliadine antistoffen die verdacht werden van coeliakie. In 29 patiënten werd vlokatrofie gezien, in tien van de resterende 67 patiënten zonder vlokatrofie was een lymfocyttaire enteritis aanwezig. Bij hen werden follow-up bipten genomen na 4-18 maanden waarbij in vijf bleek dat in loop van tijd zich vlokatrofie had ontwikkeld. Lahdeaho³⁶ et al reviseerden 980 dunne darm biopsieën van kinderen die tussen 1976 en 1992 waren genomen en waarvan de conclusie was dat geen sprake was van coeliakie. 236 patiënten toonden lymfocyttaire enteritis. Deze werden vergeleken met 236 matched controls. Bij vier mensen bleek de diagnose coeliakie reeds in reguliere follow-up te zijn gesteld. (8-28 jaar na eerste biopt). 76 mensen waren bereid op endomysium en tissue transglutaminase antistoffen gescreend te worden, waarbij bij één alsnog de diagnose coeliakie naar voren kwam. In de controlegroep bleek één coeliakie te hebben. Derhalve concluderen zij dat lymfocyttaire enteritis weinig voorspellende waarde heeft voor de

ontwikkeling van coeliakie. Wahab et al²³ meldt dat twee patiënten die verdacht werden van coeliakie en een Marsh II laesie hadden, binnen twee jaar vlokatrofie ontwikkelden. Concluderend lijkt in ieder geval een deel van de mensen met lymfocyttaire enteritis in het natuurlijk beloop manifeste coeliakie met vlokatrofie te ontwikkelen. Gegevens over het optreden van complicaties zoals osteoporose of maligniteit bij mensen met een lymfocyttaire enteritis die een normaal, gluten bevattend dieet blijven volgen ontbreken in de literatuur.

Of, en bij wie lymfocyttaire enteritis een uiting is van coeliakie is punt van discussie. Argumenten om de enteropathie zonder vlokatrofie daadwerkelijk te zien als gevolg van glutengevoeligheid lopen uiteen van anamnestiche aanwijzingen voor glutenintolerantie, aanwezigheid van coeliakie gerelateerde antistoffen en immunogenetische merkers, reactie op een glutenvrij dieet en een glutenbelastingstest. Kaukinen et al²⁰ beschrijft een groep van tien patiënten met een lymfocyttaire enteritis. Alle patiënten hadden coeliakie gerelateerde immunogenetische merkers, acht van tien hadden anti endomysium antistoffen, negen van tien anti TG2 antistoffen en allen meldden verbetering van klachten en toonden verdwijnen van antistoffen en normalisatie van histologie in respons op een glutenvrij dieet. Mahadeva⁷ vond bij zes van 14 mensen met verhoogde IEL's enig bewijs van (latente) coeliakie, op basis van aanwezigheid van antistoffen (3), onverklaarde ferriprieve anemie (3) en gastro-intestinale symptomen (10). In de studie van Kakar⁸ waren bij slechts 4 van de 43 patiënten met een lymfocyttaire enteritis aanwijzingen voor coeliakie, gebaseerd op antistoffen (3) en verbetering van symptomen in reactie op een glutenvrij dieet (1). In een studie van Wahab³⁷ werd na glutenbelasting van 38 personen met een lymfocyttaire enteritis bij 12 van hen een toename van afwijkingen binnen het glutensensitieve spectrum gezien, waarvan zeven vlokatrofie ontwikkelden. Tursi et al³⁸ beschreef een groep van 119 coeliakiepatiënten waarvan 13 een lymfocyttaire enteritis (Marsh I) hadden en 24 een lymfocyttaire enteritis met crypthyperplasie (Marsh II). 10,92 % Marsh I patiënten en 20,16% van de Marsh II patiënten hadden anti TG2 antistoffen. Tursi et al³⁹ beschrijft vervolgens (dezelfde?) groep onderverdeeld in normaal en glutenvrij dieet. Op normaal dieet ontwikkelt één patiënt na één jaar vlokatrofie. Bij vijf van zeven Marsh I patiënten en 14 van 16 Marsh II patiënten op glutenvrij dieet (totaal 19 van 23) werd na 8-12 maanden een verbetering of normalisatie van histologische afwijkingen gezien, tezamen met een 'evidente klinische verbetering'. Op grond van met name het verbeteren van klinische symptomen stellen zij dat bij deze groep daadwerkelijk sprake is van glutengevoeligheid. Een (vooralsnog) als poster gepresenteerde studie van Kok et al⁴⁰ beschrijft 40 patiënten die zich presenteren met Marsh II enteropathie. 38 volgen een glutenvrij dieet en zijn na één jaar klinisch en histologisch in remissie. Twee blijven een normaal dieet volgen en ontwikkelen partiële vlokatrofie (Marsh IIIA) binnen twee jaar. 20 zijn gemotiveerd een glutenbelastingstest te ondergaan. 12 tonen een klinische en histologische relaps na glutenbelasting, bij acht is geen respons op de glutenbelasting zichtbaar. De overige 18 patiënten weigeren een glutenbelasting vanwege intolerantie voor gluten.

Samenvattend lijken bij tenminste een deel van de mensen met een lymfocyttaire enteritis argumenten aanwezig dat de enteropathie veroorzaakt wordt door een milde immunologische reactie op gluten peptides.

4.4 Diagnostiek en behandeling

Lymfocyttaire enteritis is een histologische diagnose. Veelal wordt het beeld bij toeval waargenomen bij patiënten met milde, aspecifieke klachten, eerstegraads familieleden van coeliakiepatiënten, maar ook bij mensen waarbij op voorhand een duidelijke verdenking op coeliakie aanwezig is. Afhankelijk van de klinische presentatie kan gekozen worden voor een expectatieve houding, waarbij het voor de hand ligt bedacht te zijn op de ontwikkeling van klassieke coeliakie en te overwegen na enkele jaren follow-up onderzoek te verrichten. Bij ernstiger klachten kan nadere diagnostiek worden overwogen. Malabsorptie parameters, zoals serum ijzer en darm permeabiliteitsstudies, zoals de suikerabsorptietest zijn aspecifiek en kunnen hooguit het bestaan van een darmziekte suggereren. Coeliakie-specifieke antistoffen pleiten sterk voor de diagnose, maar bij mildere enteropathie neemt de sensitiviteit hiervan af tot onder de 50%. Immunogenetisch onderzoek, met name HLA-DQ typering kan de diagnose ondersteunen. Gezien de lage specificiteit is met name het ontbreken HLA-DQ2- en/of – DQ8-merkers ⁴¹ een sterk argument tegen de diagnose coeliakie. In de beperkt beschikbare literatuur met betrekking tot lymfocyttaire enteritis wordt aangegeven dat het starten van een glutenvrij dieet over het algemeen leidt tot een verbetering van klachten en verminderen van IELs^{28,20,39}. De studies zijn echter beschrijvend en zonder controle groep en daarmee blijft een gereede twijfel bestaan of daadwerkelijk sprake is van coeliakie. Toch kiezen sommige patiënten voor een glutenvrij dieet en geven aan dat elke inname van gluten aanleiding geeft tot recidief van klachten. In ieder geval kan men in een dergelijk geval spreken van gluten intolerantie. Meest sterke bewijs voor de diagnose glutengevoelige enteropathie lijkt het aantonen van toenemende histologische afwijkingen binnen het spectrum van glutengevoelige enteropathie door een glutenbelastingstest met vervolgens normaliseren van de histologie in reactie op een glutenvrij dieet³⁷.

Conclusies

niveau 3	Lymfocyttaire enteritis is een welomschreven histologische diagnose met een brede differentiaal diagnose. De prevalentie wordt geschat op 1-2 % van mensen die om een of andere reden een gastro-duodenoscopie ondergaan. C Veress (2004), Mahadeva (2002), Kakar (2003)
niveau 3	Een deel van de mensen die zich presenteren met lymfocyttaire enteritis is glutengevoelig. C Wahab (2001), Tursi (2003), Kok (2006) D werkgroep
niveau 4	Patiënten met lymfocyttaire enteritis kunnen in de loop van tijd vlokatrofie ontwikkelen en zijn dan als coeliakiepatiënten te kenmerken. D werkgroep
niveau 3	De relatie tussen lymfocyttaire enteritis en glutengevoeligheid kan in de klinische praktijk ondersteund worden door (1) de ontwikkeling van symptomen na gluteninname (glutenintolerantie), (2) progressie van

	histologische afwijkingen in reactie op een glutenbelastingstest, (3) aanwezigheid van coeliakie gerelateerde antistoffen. C <i>Wahab (2001), Tursi (2003), Kok (2006)</i> D <i>werkgroep</i>
niveau 3	Afwezigheid van HLA-DQ2/DQ8 maakt de diagnose glutengevoeligheid onwaarschijnlijk. <i>Elders in rapport</i>
niveau 4	Er zijn de werkgroep geen studies bekend die de vraag beantwoorden of patiënten met een glutengevoelige lymfocyttaire enteritis hetzelfde risicoprofiel hebben als coeliakiepatiënten met vlokatrofie. D <i>werkgroep</i>

Aanbeveling

Het volgen van een glutenvrij dieet wordt aanbevolen voor zover het patiënten betreft:

- met progressieve glutengevoelige enteropathie na een glutenbelasting *en* herstel van mucosale afwijkingen na het starten van een glutenvrij dieet.
- met onmiskenbare intolerantie voor gluten.

In andere voorkomende gevallen dient men terughoudend te zijn met het voorschrijven van een dieet.

Literatuur

1. Marks J, Shuster S, Watson AJ. Small bowel changes in dermatitis herpetiformis. Lancet 1966;II:1280-2,
2. Ferguson A, Murray D. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human jejunum. Gut 1971;12:988-94.
3. Fry L, Seah PP, McMinn RMH, Hoffbrand AV. Lymphocytic infiltration of epithelium in diagnosis of gluten-sensitive enteropathy. BMJ 1972;3:371-4.
4. Weinstein WM. Latent celiac sprue. Gastroenterology 1974;66:489-93.
5. Hayat M, Cairns A, Dixon MF, O'Mahony S. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal? J Clin Pathol. 2002;55:393-4.
6. Veress B, Franzen L, Bodin L, Borch K. Duodenal intraepithelial lymphocyte-count revisited. Scand J Gastroenterol. 2004;39:802,
7. Mahadeva S, Wyatt JL, Howdle PD. Is a raised intraepithelial lymphocyte count with normal duodenal villous architecture clinically relevant? J Clin Pathol 2002;55:424-8,
8. Kakar S, Nehra V, Murray JA, Dayharsh GA, Burgar LJ. Significance of intraepithelial lymphocytosis in small bowel biopsy samples with normal mucosal architecture. Am J Gastroenterol 2003;98:2027-33.
9. Brown I, Mino-Kenudson M, Deshpande V, Lauwers GY. Intraepithelial lymphocytosis in architecturally preserved proximal small intestinal mucosa: an increasing diagnostic problem with a wide differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med 2006;130:1020-5.

10. Reunala T, Kosnai I, Karpata S, Kuitunen P, Török E, Savilahti E. Dermatitis herpetiformis: jejunal findings and skin response to gluten-free diet. *Arch Dis Child* 1984;59:517-22,
11. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease - active, silent, latent, potential. *Gut* 1993;34:150-1,
12. Spencer J, Isaacson PG, MacDonald TT, Thomas AJ, Walker-Smith JA. Gamma/delta T cells and the diagnosis of coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 1991;85:109-13
13. Mäki M, Holm K, Collin P, Savilahti E. Increase in gamma/delta T cell receptor bearing lymphocytes in normal small bowel mucosa in latent coeliac disease. *Gut* 1991;32:1412-4.
14. Itanen S, Holm K, Partanen J, Laippala P, Mäki M. Increased density of jejunal gamma/delta + T cells in patients having normal mucosa - marker of operative autoimmune mechanisms. *Autoimmunity* 1999;29:179-87.
15. Itanen S, Holm K, Ashorn M, Ruuska T, Laippala P, Mäki M. Changing jejunal gamma/delta T cell receptor (TCR)-bearing intraepithelial lymphocyte density in coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 1999;117:51-5.
16. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992;102:330-54.
17. Picarelli A, Maiuri L, Mazzilli MC, Coletta S, Ferrante P, Di Giovambattista F, Greco M, Torsoli A, Auricchio S. Gluten sensitive disease with mild enteropathy. *Gastroenterology* 1996;111:608-16.
18. Kaukinen K, Collin P, Holm K, Karvonen A-L, Pikkarainen P, Mäki M. Small bowel mucosal inflammation in reticulin or gliadin antibody-positive patients without villous atrophy. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:944-9.
19. Feighery C, Weir DG, Whelan A, Willoughby R, Youngprapakorn S, Lynch S, *et al.* Diagnosis of gluten-sensitive enteropathy: is exclusive reliance on histology appropriate? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:919-25.
20. Kaukinen K, Mäki M, Partanen J, Sievänen H, Collin P. Celiac disease without villous atrophy. Revision of criteria called for. *Dig Dis Sci* 2001;46:879-87.
21. Goldstein N, Underhill J. Morphologic features suggestive of gluten sensitivity in architecturally normal duodenal biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2001;116:63-71,
22. Wahab PJ, Meijer JWR, Mulder CJJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol* 2002;118:459-63
23. Wahab PJ. Coeliac Disease. More than villous atrophy. Thesis, 2002, University of Nijmegen, The Netherlands.
24. Mino M, Lauwers GY. Role of immunophenotyping of gluten sensitive enteropathy with preserved architecture. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:1237-42,
25. Jarvinen TT, Kaukinen K, Laurila K, Kyronpalo S, Rasmussen M, Maki M, Korhonen H, Reunala T, Collin P. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:958,
26. Järvinen TT, Collin P, Rasmussen M, Kyronpalo S, Mäki M, Partanen J, *et al.* Villous tip intraepithelial lymphocytes as markers of early-stage coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2004;39.
27. Biagi F, Luinetti O, Campanella J, Klersy C, Zambelli C, Villanacci V, *et al.* Intraepithelial lymphocytes in the villous tip: do they indicate potential coeliac disease? *J Clin Pathol* 2004;57:835-9
28. Sollid LM. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease: licence to kill revealed. *Immunity* 2004;21:303-4.
29. Carton J, Byrne B, Madrigal-Estebas L, O'Donoghue DP, O'Farrelly C. CD4+CD8+ human small intestinal T cells are decreased in coeliac patients, with CD8 expression downregulated on intra-epithelial T cells in the active disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:961-8

30. Memeo L, Jhang J, Hibshoosh H, Green PH, Rotterdam H, Bhagat G. Duodenal intraepithelial lymphocytosis with normal villous architecture: common occurrence in *H. pylori* gastritis. *Mod Pathol*. 2005;18:1134-44.
31. Nahon S, Patey-Mariaud De Serre N, Lejeune O, Huchet FX, Lahmek P, Lesgourques B, Traissac L, Bodiguel V, Adotti F, Tuszyński T, Delas N. Duodenal intraepithelial lymphocytosis during *Helicobacter pylori* infection is reduced by antibiotic treatment. *Histopathology*. 2006;48:417-23.
32. Augustin MT, Kokkonen J, Karttunen TJ. Duodenal cytotoxic lymphocytes in cow's milk protein sensitive enteropathy and celiac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40:1398-406.
33. Chang F, Mahadeva U, Deere H. Pathological and clinical significance of increased intraepithelial lymphocytes (IELs) in small bowel mucosa. *APMIS*. 2005;113:385-99.
34. Wahnschaffe U, Ullrich R, Riecken EO, Schulzke JD. Celiac disease-like abnormalities in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001;121:1329-38,
35. Lahdeaho ML, Kaukinen K, Collin P, Ruuska T, Partanen J, Haapala AM, Maki M. Celiac disease: from inflammation to atrophy: a long term follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41:44-8,
36. Kaukinen K, Collin P, Holm K, Karvonen AL, Pikkarainen P, Maki M. Small bowel mucosal inflammation in reticulín or gliadin antibody-positive patients without villous atrophy. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:944-9.
37. Wahab PJ, Crusius JBA, Meijer JWR, Mulder CJJ. Gluten challenge in borderline gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1464-9.
38. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Prevalence of antitissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36:219-21,
39. Tursi A, Brandimarte G. The symptomatic and histologic response to a gluten free diet in patients with borderline enteropathy. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:13-7.
40. Kok K., Goerres M.S., Meijer J.W.R, de Vries R.A., Mulder C.J.J, Wahab P.J. Lymphocytic enteritis and crypt hyperplasia: who is sensitive to gluten and needs treatment? Poster presentation International Symposium on Coeliac Disease, New York, November 2006.
41. Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ α/β heterodimer. *J Exp Med* 1989;169:345-50.

HOOFDSTUK 5 ASPECTEN VAN ORGANISATIE VAN ZORG

Arts

Tot begin jaren '90 werd coeliakie als een betrekkelijk zeldzame ziekte gezien. Menig arts heeft in zijn of haar opleiding dan ook weinig kennis opgedaan van deze aandoening en van een glutenvrij dieet. Additionele post-academische training is daarom van het grootste belang.

Verder verdient het aanbeveling om ten behoeve van de huisarts een NHG-standaard te baseren op deze multidisciplinaire richtlijn.

Voor een adequate begeleiding van patiënten met coeliakie moeten artsen zich voldoende de emotionele en psychologische invloed van de ziekte en het dieet houden op de kwaliteit van leven realiseren. Zo komt uit onderzoek bij kinderen onder meer naar voren dat zij zich "anders" dan andere kinderen voelen, boos zijn dat ze dieet moeten houden of zich generen om apart voedsel mee te nemen naar een kinderpartijtje. Meer algemeen kan het dieet-moeten-houden problemen geven in het gezinsleven, bij het uit eten gaan, of leiden tot het beperken van reizen of zelfs hindernissen opwerpen voor een beroepscarrière.

Gelet op het voorgaande verdient het aanbeveling dat artsen c.q. behandelaars van coeliakie lid zijn van de Nederlandse Coeliakie Vereniging.

Diëtist

Een glutenvrij dieet is de enig werkzame (voedings-)therapie. Het is van belang dat een patiënt bij wie coeliakie is vastgesteld zo snel mogelijk naar een diëtist wordt doorverwezen met *specifieke* kennis van coeliakie.

Vertraging bij het doorverwijzen vergroot de kans dat de coeliakiepatiënt onjuiste of onvolledige informatie verkrijgt via het Internet, alternatieve genezers, reformzaken, familie, vrienden of anderszins. Het opzetten van een combinatiesprekkuur (van arts en diëtist) of inloopsprekkuur verdient hierbij de voorkeur, zodat de patiënt met coeliakie rechtstreeks doorverwezen kan worden naar een diëtist.

Het verdient aanbeveling dat diëtisten die zijn geïnteresseerd in de behandeling van coeliakiepatiënten lid zijn van de Nederlandse Coeliakie Vereniging.

De diëtist is de meest gekwalificeerde zorgverlener om voedingstherapie te geven. Hij/zij zal informatie verschaffen over:

- verboden en toegestane granen en meelproducten;
- verborgen bronnen van gluten;
- aandacht voor voldoende jodium, voedingsvezels, B-vitaminen, ijzer, calcium en vitamine D;
- volwaardigheid van een glutenvrije dieet;
- voedingssupplementen;
- speciale aandacht voor tarwezetmeel en haver;
- keuze tussen zelf brood bakken en brood kopen bij de bakker;
- etikettering;
- verkrijgbaarheid van glutenvrije producten;

- inpassen van het glutenvrije dieet in het dagelijks leven;
- wegwijs maken van de patiënt in de vele informatie die beschikbaar is, met name op internet;
- belang van regelmatige dieetcontrole in verband met complicaties op de lange termijn en aanpassen aan veranderde leefstijl;
- praktische tips;
- bij lactose malabsorptie tevens lactosebeperkt.

Coeliakievereniging

Artsen en diëtisten moeten coeliakiepatiënten aanmoedigen lid te worden van de Nederlandse Coeliakie Vereniging (NCV) in verband met continue ondersteuning. Patiënten die lid zijn van een lokale of nationale coeliakiegroep blijken meer kennis te hebben van en zich beter te houden aan een glutenvrij dieet.

De NCV kan ook kortingen en andere financiële voordelen bewerkstelligen. Zo is de NCV er in 2006 in geslaagd om met drie zorgverzekeraars een raamcontract voor zorgverzekeringen te sluiten. Dit betekent voor coeliakiepatiënten een aantrekkelijke korting op de premie en/of specifieke zorg, of een tegemoetkoming in de meerkosten van het glutenvrij dieet.

Levensmiddelenindustrie en overheid

Sinds eind 2004 is een nieuwe etiketteringswetgeving van kracht geworden. Dit betekent dat van twaalf allergenen - die bekend zijn vanwege hun relatie met voedselovergevoeligheid - verplicht op het etiket vermeld moet worden als ze in een product voorkomen. Dit zijn onder andere de glutenbevattende granen tarwe, rogge, gerst, haver, spelt, kamut of de producten op basis van deze granen. Ook melk en producten op basis van melk (inclusief lactose) vallen onder de nieuwe wetgeving. In verband met het aanpassen van de etikettering is een overgangsregeling ingesteld. Producten die na 25 november 2005 op de markt gebracht zijn moeten voldoen aan de nieuwe etiketteringswetgeving.

Door deze aanpassing van het etiket kunnen patiënten geïnformeerd besluiten tot de aankoop van glutenvrije levensmiddelen. Vanuit patiëntenperspectief is het wenselijk dat alle fabrikanten op hun producten vermelden of deze allergenen bevatten of niet.

Naast sociale belemmeringen heeft het volgen van een glutenvrij dieet ook financiële consequenties. Glutenvrije dieetproducten worden over het algemeen niet vergoed door de zorgverzekeraar. De coeliakiepatiënt heeft de mogelijkheid de kosten van het glutenvrije dieet af te trekken van de belasting, mits hij/zij de voor hem/haar geldende belastingdrempel overschrijdt. Jaarlijks maakt de NCV een berekening van de meerkosten van het glutenvrije dieet voor haar leden. Deze meerkosten komen gemiddeld neer op € 85-90 per maand.

Tevens bestaat er voor mensen met een minimum inkomen of bijstandsuitkering de mogelijkheid om bij de gemeentelijke sociale dienst een beroep te doen op de wet Bijzondere Bijstand. De hoogte van deze vergoeding verschilt per gemeente.

Verzekeraars

Verzekeraars vergoeden in algemene zin de aanschaf van glutenvrije producten niet, ofschoon een glutenvrij dieet de enige werkzame therapie is. De recente stelselwijziging heeft enkele verzekeraars ertoe gebracht een maandelijkse vergoeding te geven via de aanvullende verzekering. Het valt op inhoudelijke gronden niet goed in te zien waarom medicamenteuze therapie wel en dieettherapie niet vergoed wordt. Een en ander heeft echter te maken met het onderscheid tussen dieetproducten, zoals glutenvrije producten, en dieetpreparaten, die zowel chemisch als uiterlijk van samenstelling gewijzigd zijn. Dit is vastgelegd in de Zorgverzekeringswet, het daaraan gekoppelde Besluit Zorgverzekering en de Regeling Zorgverzekering.

Met name voor de minder draagkrachtige coeliakiepatiënt maakt het feit dat de dieettherapie niet wordt vergoed, het lastig om deze therapie consequent vol te houden.

Het is wenselijk dat *alle* zorgverzekeraars een aantrekkelijke korting op de premie en/of specifieke zorg, of een tegemoetkoming in de meerkosten van het glutenvrij dieet geven.

HOOFDSTUK 6 VOORSTELLEN VOOR VERDER WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

De werkgroep meent in navolging van de opstellers van de NIH-richtlijn dat het volgende onderzoek naar coeliakie en hieraan gerelateerde condities aanbeveling verdient:

- voer een cohort studie uit om het natuurlijk beloop van onbehandelde coeliakie, met name 'stille' coeliakie, vast te stellen;
- stel de respons op gluteneiwitten vast in DQ2 / DQ8 positieve individuen zonder coeliakie. Bepaal welke factoren de ziekte kunnen voorkomen;
- identificeer welke factoren betrokken zijn bij de inductie van coeliakie in genetisch gevoelige individuen;
- ontwikkel zo mogelijk een diermodel van coeliakie dat bruikbaar is voor het uiteenrafelen van pathogene mechanismen;
- doe onderzoek naar de mogelijkheden van preventie van coeliakie: wat is het juiste moment om granen te introduceren in de voeding van kinderen, gekoppeld aan het meten van de immuun respons (B- en T-cel) op gluten;
- definieer de relatie tussen coeliakie en auto-immuun ziekten en neuropsychiatrische stoornissen;
- identificeer niet-HLA genetische factoren die de ernst of het fenotype van coeliakie beïnvloeden;
- ontwikkel een niet-invasieve methodiek om het actief-zijn van coeliakie op te sporen en te kwantificeren;
- stel vast wat de veilige grenswaarde van gluten is in het dieet voor coeliakiepatiënten
- ontwikkel alternatieven voor een glutenvrij dieet;
- analyseer de accuratesse en kosteneffectiviteit van serologisch tests op coeliakie in de algemene bevolking;
- voer onderzoek uit naar methoden om te screenen op adenocarcinoom en lymfoom in de dunne darm;
- analyseer de voordelen van het screenen van hoogrisico groepen voor zover relevant voor klinisch belangrijke uitkomsten;
- onderzoek de gezondheidseconomische gevolgen van coeliakie;
- identificeer en valideer serologische tests voor de diagnose van coeliakie in jonge kinderen;
- onderzoek de kwaliteit van leven van coeliakiepatiënten.

Met betrekking tot dermatitis herpetiformis (DH) meent de werkgroep dat volgende vragen op de onderzoeksagenda dienen te worden geplaatst:

1. Waarom heeft slecht ongeveer 20% van de patiënten met DH klinisch darmklachten?
2. Waarom hebben patiënten met DH zelden *ernstige* darmklachten?
3. Hebben patiënten met DH die geen darmklachten hebben en geen dieet willen gebruiken een verhoogd risico op complicaties door malabsorptie, zoals anemie, vitaminedeficiënties en osteoporose?

4. Waarom ontwikkelt slechts een klein deel van patiënten met glutengevoelige enteropathie dermatitis herpetiformis?
5. Is te voorspellen welke patiënten met glutengevoelige enteropathie DH zullen ontwikkelen?
6. Hoe ontstaan bij patiënten met glutengevoelige enteropathie hoogavide en hoogaffine IgA antilichamen tegen epidermaal transglutaminase?
7. Welke pathogenetische rol hebben deze IgA antilichamen tegen epidermaal transglutaminase?
8. Hoe ontstaat de granulaire IgA depositie in de huid bij patiënten met DH?
9. Kunnen sensitieve testen op IgA antilichamen tegen epidermaal transglutaminase met hoge affiniteit en aviditeit in de toekomst gebruikt worden om de diagnose DH te stellen (waardoor bioteren niet meer noodzakelijk is)?

Literatuur

- National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Panel on Celiac Disease. Celiac disease. Bethesda (MD): U.S. Department of Health and Human Services (DHHS); 2004 Aug 9. 15 p.

HOOFDSTUK 7 IMPLEMENTATIE EN INDICATOREN

7.1 Hoe kan de implementatie van deze richtlijn worden bevorderd?

Achtergrond

De implementatie van medisch specialistische, multidisciplinaire richtlijnen is in Nederland vooralsnog niet intensief onderzocht. Onderzoek naar de implementatie van standaarden (voor huisartsen) is iets beter beschikbaar. Uit deze onderzoeken kunnen conclusies worden getrokken die waarschijnlijk ook relevant zijn voor de implementatie van medisch specialistische multidisciplinaire richtlijnen.

In een onderzoeksrapport 'Effectieve implementatie: theorieën en strategieën' zijn belemmerende en bevorderende factoren voor de implementatie van standaarden en richtlijnen weergegeven (Hulscher 2000). In dit onderzoeksrapport en in een eerder rapport worden overzichtsartikelen met betrekking tot verschillende implementatiestrategieën becommentarieerd (Hulscher 2000, Grol 2003).

Uit dit onderzoek blijkt dat richtlijnen die gemaakt en verspreid worden door erkende specialisten op dat gebied, die recht doen aan de gangbare praktijk en die 'interactief' verspreid worden, relatief succesvol blijken. Uiteraard hebben ook vorm en inhoud van een richtlijn belangrijke invloed op de acceptatie van de richtlijn en - na acceptatie - op de implementatie (Grol 1998).

Ideale richtlijnen zijn valide, betrouwbaar, reproduceerbaar, multidisciplinair, toepasbaar en flexibel, duidelijk, eenduidig en goed gedocumenteerd. Verder is bevorderlijk voor de kwaliteit van een richtlijn dat een testtraject voor implementatie wordt uitgezet, dat de uitvoering ervan evalueerbaar is en op basis daarvan aanpasbaar is. Van belang is tevens dat in de richtlijn, waar relevant, behalve aan het zorgverlenerperspectief ook aandacht wordt geschonken aan het patiëntperspectief en aan het maatschappelijk perspectief (bijvoorbeeld: kosten en organisatie van zorg). Ten slotte is het van belang dat de richtlijn na implementatie ook daadwerkelijk geëvalueerd wordt en, indien nodig, aangepast aan nieuwe inzichten. Een instrument ter controle van deze items is beschikbaar (AGREE-instrument).

De richtlijn 'Coeliakie / Dermatitis Herpetiformis' is zoveel mogelijk opgesteld aan de hand van deze AGREE-criteria. De richtlijn is transparant in de argumentatie wat betreft de balans tussen wetenschappelijke overwegingen en overige overwegingen, zoals praktijkorganisatie, patiëntwensen en voorkeuren en maatschappijbelang.

Naast een intrinsiek optimaal opgestelde richtlijn kunnen diverse maatregelen de implementatie van de richtlijn bevorderen. De belangrijkste conclusies ten aanzien van de effectiviteit van implementatiestrategieën van richtlijnen zijn (NHS 1999, Bero 1998, Wensing 1999, Wensing 1998):

- Voor optimale implementatie van de richtlijn moet aandacht worden besteed aan factoren die naleving van de richtlijn kunnen bevorderen of belemmeren (per doelgroepen/of setting); een goede analyse van deze bevorderende en belemmerende factoren is noodzakelijk vóór implementatie.

- Er bestaat geen één-op-één-relatie tussen de theorieën betreffende de implementatie en de concrete implementatiestrategieën.
- Het is onmogelijk om één optimale interventie (enkelvoudig of samengesteld) aan te bevelen voor het bevorderen van implementatie van vernieuwing of verandering (richtlijn); diverse strategieën zullen moeten worden gecombineerd.

Implementatie richtlijn ‘Coeliakie / Dermatitis Herpetiformis’

De werkgroep rekent het niet tot haar taak exact weer te geven hoe deze richtlijn geïmplementeerd zal moeten worden. Wel wil zij in deze beknopte bijdrage een aantal voorstellen ter bevordering van de implementatie doen.

De volgende activiteiten kunnen in gang gezet worden ter bevordering van de implementatie van de richtlijn:

- De richtlijn zal zo intensief mogelijk worden verspreid onder de leden van de verschillende beroepsverenigingen.
- Informatie over de richtlijn zal worden verstrekt in publicaties in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde en zo mogelijk in andere tijdschriften.
- Het Genootschap van Maag-, Darm-, Leverartsen zal jaarlijks de inhoud van de richtlijn toetsen en beoordelen of gehele of gedeeltelijke bijstelling noodzakelijk is.
- De richtlijn komt integraal op het internet op de website van het CBO (www.cbo.nl). Waar mogelijk wordt de richtlijn gepubliceerd op de websites van de betrokken wetenschappelijke verenigingen.

De werkgroep stelt de volgende activiteiten voor ter bevordering van de implementatie van de richtlijn:

- presentatie van de aanbevelingen van de richtlijn op wetenschappelijke bijeenkomsten van betrokken beroepsorganisaties;
- op eerstkomende wetenschappelijke jaarvergaderingen van de deelnemende verenigingen de bespreking van de richtlijn agenderen om ‘startproblemen’ met de richtlijn te inventariseren en bijstelling mogelijk te maken;
- ontwikkeling en gebruik van hulpmiddelen voor de implementatie van de richtlijn in de dagelijkse praktijk, bijvoorbeeld een PDA-versie van de richtlijn;
- ontwikkeling van patiëntenvoorlichtingsmateriaal ter ondersteuning van de richtlijn;
- de werkgroep adviseert - waar relevant - delen van de richtlijn om te zetten in protocollen, rekening houdend met lokale omstandigheden;
- regelmatige evaluatie van de voortgang in implementatie en navolging van de richtlijn; een en ander in samenhang met het meten van enkele indicatoren (zie volgende paragraaf);
- formuleren van resterende onderzoeksthema's en vragen die voor verder onderbouwing van de richtlijn noodzakelijk zijn en doorspelen daarvan aan de verschillende subsidiegevers en beleidsmakers.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de uitvoering van de in deze paragraaf genoemde initiatieven en voorstellen zal bijdragen aan implementatie van deze richtlijn en

daardoor aan een verbetering van de kwaliteit van zorg.

7.2 Indicatoren

Indicatoren zijn meetbare elementen van de zorgverlening die een aanwijzing geven over de mate van kwaliteit van de geleverde zorg. Een indicator heeft een signaalfunctie: het is geen directe maat voor kwaliteit maar wijst op een bepaald aspect van presteren en kan aanleiding zijn tot nader onderzoek.

Een bruikbare indeling van indicatoren is die in structuur-, proces- en uitkomstindicatoren.

Structuurindicatoren geven informatie over de (organisatorische) randvoorwaarden waarbinnen zorg wordt geleverd. Een voorbeeld van een structuurindicator is het 'Percentage diabetesteam met een podotherapeut' of 'aanwezigheid van een stroke unit'.

Procesindicatoren geven informatie over de handelingen die binnen een zorgproces worden uitgevoerd om kwaliteit te leveren. Het kenmerk van procesindicatoren is dat ze direct beïnvloedbaar zijn: ze meten hoe (vaak) iets is gedaan. Een voorbeeld van een procesindicator is 'het percentage patiënten met diabetes dat jaarlijks een oogheelkundig onderzoek krijgt'.

Indicatoren die betrekking hebben op de indicatiestelling zijn een speciaal soort procesindicatoren. Deze indicatoren geven informatie of de juiste groep patiënten de juiste behandeling krijgt.

Uitkomstindicatoren geven informatie over de uitkomsten van zorgprocessen gemeten op patiëntniveau. Uitkomstindicatoren zijn van vele factoren afhankelijk en daardoor vaak moeilijk te herleiden tot directe patiëntenzorg. Een voorbeeld van een uitkomstindicator is 'Het percentage patiënten met ernstige pijn 36 uur na een electieve ingreep'.

De werkgroep heeft de volgende interne (*proces*-)indicatoren ontwikkeld. Het meten van deze indicatoren zal de vakgroep, maatschap of huisartspraktijk een indruk geven in hoeverre tegemoet wordt gekomen aan enkele belangrijke aanbevelingen in de richtlijn.

Indicator	Type indicator	Kwaliteitsdomein	Doelgroep
Percentage patiënten met voor coeliakie positieve serologie die binnen één maand door de huisarts zijn doorverwezen naar kinderarts, internist of MDL-arts.	proces	Effectiviteit; tijdigheid; patiëntgerichtheid	Huisarts
Percentage nieuwe DH-patiënten aan wie dapson is voorgeschreven en bij wie G6PD-deficiëntie is nagegaan.	proces	Veiligheid; tijdigheid, patiëntgerichtheid	Dermatoloog
Percentage voor coeliakie verdachte patiënten bij wie na vaststelling van positieve serologie door internist, MDL-	proces	Effectiviteit; tijdigheid en patiëntgerichtheid	Internist, MDL-arts, kinderarts

arts of kinderarts binnen één maand een dunne darmbiopsie is verricht			
---	--	--	--

In de bijlage worden deze indicatoren toegelicht.

Literatuur

- Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD, Thomson MA. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. The Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group. BMJ 1998;317:465-8,
- Gezondheidsraad: Van Implementeren naar leren; het belang van tweerichtingsverkeer tussen praktijk en wetenschap in de gezondheidszorg. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000, publicatie nr. 2000/18,
- Grimshaw J, Hunt C. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. Quality and Safety in Health Care 2003; 12(1): 18-23. www.agreecollaboration.org
- Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. BMJ 1998;317:858-61,
- Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care [Review]. Lancet 2003;362:1225-30.
- Hulscher M, Wensing M, Grol R. Effectieve implementatie: Theorieën en strategieën. Nijmegen: Werkgroep Onderzoek Kwaliteit, 2000.
- NHS centre for reviews and dissemination. Getting evidence into practice. Effect Health Care 1999 (feb).
- The AGREE Collaboration. Writing Group: Cluzeau FA, Burgers JS, Brouwers M, Grol R, Mäkelä M, Littlejohns P,
- Wensing M, Grol R. Single and combined strategies for implementing changes in primary care: a literature review. Int J Qual Health Care 1994;6:115-32,
- Wensing M, Weijden T van der, Grol R. Implementing guidelines and innovations in general practice: which interventions are effective? Br J Gen Pract 1998;48:991-7.

BIJLAGE KWALITEITSINDICATOREN

percentage patiënten met voor coeliakie positieve serologie dat door de huisarts binnen één maand is doorverwezen naar kinderarts, internist of MDL-arts.

Relatie tot kwaliteit	<i>De serologische tests (IgA tTGA, IgA EMA) zijn accurate tests. Doorverwijzen naar de tweede lijn is nodig voor verdere diagnostiek (histologische bevestiging) en adequate behandeling</i>
Operationalisatie	percentage patiënten met voor coeliakie positieve serologie dat door de huisarts is doorverwezen naar kinderarts, internist of MDL-arts.
Teller	<i>aantal patiënten (in een bepaald kalenderjaar) met voor coeliakie positieve serologie die binnen één maand na ontvangst van laboratoriumuitslag zijn verwezen naar kinderarts, MDL-arts of internist.</i>
Noemer	<i>aantal patiënten (in een bepaald kalenderjaar) met voor coeliakie positieve serologie</i>
Definities	<i>relevante serologische tests zijn IgA tTGA en IgA EMA</i>
In/ exclusiecriteria	<i>n.v.t.</i>
Type indicator	<i>proces</i>
Kwaliteitsdomein	<i>Effectiviteit, tijdigheid</i>

Het doel van de indicator

Met deze indicator wordt een snellere doorverwijzing naar de tweede lijn beoogd van patiënten die vermoedelijk coeliakie hebben teneinde de diagnose histologisch te bevestigen.

Het organisatorisch verband waarop de indicator betrekking heeft

De voorgestelde indicator heeft betrekking op huisartsenpraktijken.

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

Er zijn volgens de werkgroep aanwijzingen dat er variatie bestaat in de mate van verwijzen door huisartsen.

Mogelijkheden tot verbetering

Huisartsen beschikken over de mogelijkheid om verbeteringen door te voeren.

Validiteit

Bij aanwezigheid van klachten die op coeliakie kunnen wijzen en in geval van positieve serologie is er alle reden voor de huisarts om de patiënt direct door te verwijzen voor nadere

diagnostiek en adequate behandeling (instellen en begeleiden van glutenvrij dieet). Niet-direct doorverwijzen betekent dat de patiënt de juiste zorg wordt onthouden.

Naar de mening van de werkgroep kan tijdig doorverwijzen het beste geoperationaliseerd als binnen één maand na ontvangst van een positieve laboratoriumuitslag.

Betrouwbaarheid

De werkgroep verwacht dat deze indicator op betrouwbare wijze is te meten en onder gelijkblijvende omstandigheden (min of meer) dezelfde resultaten oplevert, mits het begrip tijdigheid nader wordt gespecificeerd.

Discriminerend vermogen

Aangezien er voldoende variatie in de praktijk lijkt te bestaan verwacht de werkgroep dat de indicator voldoende tussen huisartsenpraktijken discrimineert en verbeteringen in kwaliteit van zorg zal registreren.

Minimale bias/ beschrijving relevante case-mix

Controle voor verschillen in demografische en sociaal-economische samenstelling of in gezondheidsstatus van patiëntengroepen is niet relevant volgens de werkgroep.

Registratie

Bron: Voor het verzamelen van de gegevens kan het elektronisch patiëntendossier van de huisarts zoals Medicom of HetHis worden gebruikt.

Meetperiode: De gegevens worden opgevraagd over een kalenderjaar.

Meetniveau: Gegevens worden vastgelegd op niveau van patiënt.

Specificaties:

De volledige populatie patiënten met een voor coeliakie positieve serologie is het uitgangspunt. Deze populatie kan bepaald worden door patiënten met <<een positieve uitslag voor IgA tTGA of EMA >> te selecteren.

De noemer van indicator wordt nu bepaald door <<het aantal patiënten met een positieve uitslag voor IgA tTGA of EMA >>.

Voor de teller wordt uitgegaan van de populatie patiënten die is verzameld voor de noemer voorzover deze zijn <<verwezen naar kinderarts, MDL-arts of internist>> en voorzover dit plaatsvond binnen één maand na (digitale) ontvangst van de testuitslag (datum verwijzing minus datum testuitslag).

De lijst met variabelen en de te benaderen bronnen zijn in concept samengesteld door de werkgroep coeliakie / dermatitis herpetiformis, maar nog niet getest in de praktijk.

Variabele naam	Codering	bron
B1 Verwezen naar	J/N	Een HIS of statusonderzoek
B2 Datum verwezen	dd-mm-JJJJ	Idem
B3 Uitslag serologische test	IgA tTGA: +/- IgA EMA: +/-	Idem
B4 Datum uitslag serologische test	dd-mm-20JJ	Idem

Rekenregel:

Een variabele voor de indicatoruitkomst moet uit de bovenstaande lijst worden berekend.

variabele	Te berekenen gegeven	Formule	Variabelen	Validatie regels
R1	Tijdige verwijzing	Datum verwijzing minus datum testuitslag	B2 – B4	≤31 dagen
R2	Uitslag serologische test	IgA tTGA: +/- IgA EMA: +/-	B3	'+'

Indicator nr	Naam van de indicator	Formule
Teller	aantal patiënten (in een bepaald kalenderjaar) met voor coeliakie positieve serologie die binnen één maand na ontvangst van laboratoriumuitslag zijn verwezen naar kinderarts, MDL-arts of internist.	#B1 waarvoor R1 geldt
Noemer	aantal patiënten (in een bepaald kalenderjaar) met voor coeliakie positieve serologie	# B1 waarvoor R2 geldt

Percentage patiënten bij wie na vaststelling van positieve serologie door internist, MDL-arts of kinderarts binnen één maand een dunnedarmbiopsie is verricht	
Relatie tot kwaliteit	De gouden standaard voor het stellen van de diagnose coeliakie is met behulp van een dunnedarmbiopsie. De diagnose staat vast als in het biopt (sub)totale vlokatrofie wordt aangetoond. Op basis van histologische bevestiging van de diagnose kan de vereiste therapie c.q. een glutenvrij dieet worden ingezet.
Operationalisatie	Percentage voor coeliakie verdachte patiënten bij wie na vaststelling van positieve serologie binnen één maand een dunnedarmbiopsie is verricht.
Teller	<i>Aantal voor coeliakie verdachte patiënten met positieve serologie (IgA tTGA én/of IgA EMA positief) die binnen één maand na uitslag serologie, een dunnedarmbiopsie hebben ondergaan</i>
Noemer	<i>Aantal voor coeliakie verdachte patiënten met positieve serologie (IgA tTGA én/of IgA EMA positief)</i>
Definities	<i>Voor coeliakie verdachte patiënten zijn patiënten bij wie de arts coeliakie vermoedt.</i>
In/ exclusiecriteria	<i>N.v.t.</i>
Type indicator	<i>Proces</i>
Kwaliteitsdomein	<i>Tijdigheid, patiëntgerichtheid</i>

Het doel van de indicator

Met deze indicator wordt beoogd dat de patiënt snel zekerheid heeft over de diagnose en de vereiste therapie kan worden ingezet.

Het organisatorisch verband waarop de indicator betrekking heeft

De voorgestelde indicator heeft betrekking op alle vakgroepen kindergeneeskunde, interne geneeskunde of MDL-artsen van ziekenhuizen.

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

Er zijn volgens de werkgroep sterke aanwijzingen dat er variatie bestaat in de tijdigheid van bioteren.

Mogelijkheden tot verbetering

Artsen beschikken over de mogelijkheid om verbeteringen – d.w.z. eerder bioteren – door te voeren.

Validiteit en betrouwbaarheid

De werkgroep die de richtlijn coeliakie / DH heeft opgesteld is van mening dat de indicator valide en betrouwbaar is.

Discriminerend vermogen

Aangezien er voldoende variatie in de praktijk lijkt te bestaan verwacht de werkgroep dat de indicator voldoende tussen eerder genoemde vakgroepen discrimineert en verbeteringen in kwaliteit van zorg zal registreren.

Minimale bias/ beschrijving relevante case-mix

Geen bijzonderheden.

Registratie

Bron: patiëntenregistratiesysteem medisch specialist.

Meetperiode: kalenderjaar.

Meetniveau: vakgroepen van internisten, kinderartsen, MDL-artsen.

Variabelen:

Voorlopige diagnose coeliakie

Uitslag IgA tTGA positief

Datum IgA tTGA-bepaling

Uitslag IgA EMA positief

Datum IgA EMA-bepaling

Datum biopsie afgenomen voor bevestiging coeliakie.

De lijst met variabelen en de te benaderen bronnen zijn in concept samengesteld door de werkgroep coeliakie / dermatitis herpetiformis, maar nog niet getest in de praktijk.

Variabele	Naam	Codering	Bron
B1	Voorlopige diagnose coeliakie		Status onderzoek
B2	Uitslag IgA tTGA J/N positief?		Laboratorium gegevens of status onderzoek
B3	Datum IgA tTGA- bepaling	dd-mm-jjjj	idem
B4	Uitslag IgA EMA J/N positief?		idem
B5	Datum IgA EMA- bepaling	dd-mm-jjjj	idem
B6	Datum biopsie afgenomen voor bevestiging coeliakie	dd-mm-jjjj	idem

Rekenregel:

Variabele	Te berekenen gegeven	Formule	Validatieregel
R1	Datum biopsie afgenomen - Datum IgA EMA bepaling	$B6 - B5$	$B6 - B5 < 31$ dagen
R2	Datum biopsie afgenomen - Datum IgA tTGA-bepaling, als B2='J'	$B6 - B3$	$B6 - B3 < 31$ dagen
R3	Een van beide serologische tests positief?	$B2 = 'J'$ of $B4 = 'J'$	'J'

Indicator nr	Naam van de indicator	Formule
Teller	aantal voor coeliakie verdachte patiënten met positieve serologie (IgA tTGA én/of IgA EMA positief) die binnen één maand na uitslag serologie, biopsie hebben ondergaan	# B1 waarvoor R1 of R2 geldt
Noemer	aantal voor coeliakie verdachte patiënten met positieve serologie (IgA tTGA én/of IgA EMA positief)	# B1 waarvoor R3 geldt

Percentage nieuwe DH-patiënten aan wie dapson is voorgeschreven en bij wie G6PD-deficiëntie is nagegaan.	
Relatie tot kwaliteit	<i>Behandeling met dapson kan hemolyse veroorzaken. Hemolyse is bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie vaak ernstiger en kan levensbedreigend zijn. Alvorens te starten met dapson moet een glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie worden uitgesloten.</i>
Operationalisatie	Percentage nieuwe DH-patiënten aan wie dapson is voorgeschreven en bij wie G6PD-deficiëntie is nagegaan.
<i>Teller</i>	<i>Aantal nieuwe DH-patiënten (in een bepaald kalenderjaar) aan wie dapson is voorgeschreven en bij wie G6PD-deficiëntie is nagegaan.</i>
<i>Noemer</i>	<i>Aantal nieuwe DH-patiënten (in een bepaald kalenderjaar) aan wie dapson is voorgeschreven.</i>
Definities	<i>Nieuwe DH-patiënten zijn patiënten bij wie de diagnose is gesteld op basis van een huidbiopsie, waarin middels direct immunofluorescentie-onderzoek de aanwezigheid van granulaire IgA deposities in de dermale papiltoppen is aangetoond.</i>
In/ exclusiecriteria	<i>n.v.t.</i>
Type indicator	<i>Proces</i>
Kwaliteitsdomein	<i>Veiligheid, tijdigheid, patiëntgerichtheid</i>

Het doel van de indicator

Met deze indicator wordt beoogd de patiënten te identificeren die groter risico lopen op ernstige bijwerkingen van dapson en die derhalve intensiever gecontroleerd moeten worden.

Het organisatorisch verband waarop de indicator betrekking heeft

De voorgestelde indicator heeft betrekking op alle vakgroepen van dermatologen in ziekenhuizen.

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

Er zijn volgens de werkgroep sterke aanwijzingen dat er variatie bestaat in de mate van waarin G6PD-deficiëntie wordt nagegaan.

Mogelijkheden tot verbetering

Artsen beschikken over de mogelijkheid om verbeteringen – d.w.z. altijd nagaan van G6PD-deficiëntie – door te voeren.

Validiteit

Behandeling met dapson kan hemolyse veroorzaken. Hemolyse is bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie vaak ernstiger en kan levensbedreigend zijn. Alvorens te starten met dapson moet een glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie worden uitgesloten (Todd 1994; Coleman 1992, 1993; Paniker 2001; Begon 2004).

Betrouwbaarheid

De werkgroep verwacht dat deze indicator op betrouwbare wijze is te meten en onder gelijkblijvende omstandigheden (min of meer) dezelfde resultaten oplevert.

Discriminerend vermogen

Aangezien er voldoende variatie in de praktijk lijkt te bestaan verwacht de werkgroep dat de indicator voldoende tussen eerder genoemde vakgroepen discrimineert en verbeteringen in kwaliteit van zorg zal registreren.

Minimale bias/ beschrijving relevante case-mix

N.v.t.

De lijst met variabelen en de te benaderen bronnen zijn in concept samengesteld door de werkgroep coeliakie / dermatitis herpetiformis, maar nog niet getest in de praktijk.

Registratie

Bron: patiëntenregistratiesysteem van dermatoloog; laboratoriuminformatiesysteem ziekenhuis

Meetperiode: kalenderjaar

Meetniveau: patiëntniveau

Specificaties:

Diagnose Dermatitis Herpetiformis (DH)

Diagnosedatum Dermatitis Herpetiformis (DH)

G6PD-deficiëntiebepaling aangevraagd?

Behandeling met dapson?

De lijst met variabelen en de te benaderen bronnen zijn in concept samengesteld door de werkgroep coeliakie / dermatitis herpetiformis, maar nog niet getest in de praktijk.

Variabele	Naam	Codering	Bron
B1	Diagnose Dermatitis Herpetiformis (DH)		Status onderzoek
B2	Diagnosedatum	dd-mm-jjjj	DBC registratie systeem
B3	Aanvraag G6PD-deficiëntiebepaling vanwege DH	J/N	Laboratorium registratie/ status onderzoek
B4	Behandeling met dapson	J/N	Status onderzoek/

Variabele	Naam	Codering	Bron
	dapson?		EPD

Rekenregel:

Variabele	Te berekenen gegeven	Formule	Validatieregels
R1	Kalenderjaar – jaar diagnose DH	Kalenderjaar – jaar(B2)	= 0

Indicator	Naam van de indicator	Formule
Teller	Aantal nieuwe DH-patiënten (in een bepaald kalenderjaar) aan wie dapson is voorgeschreven en bij wie G6PD-deficiëntie is nagegaan.	#B1 waarvoor R1 geldt, B4='J' en B3='N'
Noemer	Aantal nieuwe DH-patiënten (in een bepaald kalenderjaar) aan wie dapson is voorgeschreven.	#B1 waarvoor R1 geldt

Literatuur:

- Begon E, Chosidow O, Wolkenstein P. Disulone. Ann Dermatol Venereol 2004;131:1062-73
- Coleman MD, Rhodes LE, Scott AK, Verbov JL, Friedmann PS, Breckenridge AM et al. The use of cimetidine to reduce dapsone-dependent methaemoglobinaemia in dermatitis herpetiformis patients. Br J Clin Pharmacol 1992;34:244-9
- Coleman MD. Dapsone: modes of action, toxicity and possible strategies for increasing patient tolerance. Br J Dermatol 1993;129:507-13
- Paniker U, Levine N. Dapsone and sulfapyridine. Dermatol Clinics 2001;19:79-86
- Todd P, Samarasingha IR, Pembroke A. Screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency prior to dapsone therapy. Clin Exp Dermatol 1994;19:217-8