



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Coeliakie en glutengerelateerde aandoeningen

Inhoudsopgave

Coeliakie en glutengerelateerde aandoeningen	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina richtlijn Coeliakie en glutengerelateerde aandoeningen	3
Diagnostiek Coeliakie en glutengerelateerde aandoeningen	5
Serologische diagnostiek bij volwassenen	6
Positieve serologie bij normaal biopt	19
Negatieve serologie bij een afwijkend biopt	23
Serologische diagnostiek bij kinderen	26
Glutenbelasting	38
HLA-DQ typering	47
Rol van HLA-DQ typering in coeliakie diagnostiek	48
Technische uitvoering, interpretatie en rapportage	55
Behandeling: glutenvrij dieet	66
Gezondheidseffecten van GVD op lange termijn	67
Glutenvrij dieet en kwaliteit van leven	85
Vitaminen- en mineralendeficiënties tijdens GVD	95
Glutensensitiviteit zonder coeliakie	104
Monitoring	118
Monitoring van coeliakie bij volwassenen	119
Monitoring van coeliakie bij kinderen	127
Randvoorwaarden (organisatie van zorg) Coeliakie en glutengerelateerde aandoeningen	132
Zorg op Afstand bij Coeliakie	135

Startpagina richtlijn Coeliakie en glutengerelateerde aandoeningen

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn behandelt de diagnostiek en behandeling van coeliakie en *non-coeliac gluten sensitivity* (glutensensitiviteit zonder coeliakie) en geeft adviezen t.a.v. monitoring en organisatie van zorg voor kinderen en volwassenen met coeliakie.

In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Diagnostiek
 - Serologie bij volwassenen
 - Positieve serologie bij normaal biopt (zonder enteropathie)
 - Negatieve serologie bij afwijkend biopt (met enteropathie)
 - Serologie bij kinderen
 - Glutenbelasting
- Behandeling: glutenvrij dieet (GVD)
 - Gezondheidseffecten van GVD op lange termijn
 - GVD en kwaliteit van leven
 - Vitaminen- en mineralendeficiënties tijdens GVD
- Glutensensitiviteit zonder coeliakie (*non-coeliac gluten sensitivity*)
- Monitoring van coeliakie bij volwassenen
- Monitoring van coeliakie bij kinderen
- Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)
- Zorg op afstand bij coeliakie

Zorg op afstand bij coeliakie is in een apart traject ontwikkeld (gefinancierd uit ZonMw), en werd toegevoegd aan de richtlijn Coeliakie. De richtlijnwerkgroep Coeliakie is betrokken geweest bij de ontwikkeling van de module over zorg op afstand. Zie ook de verantwoording Zorg op Afstand.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners in de 2^{de} en 3^{de} lijn en diëtisten die betrokken zijn bij de begeleiding van kinderen en volwassenen met coeliakie en glutengerelateerde aandoeningen.

Voor patiënten

Coeliakie is een ziekte waarbij de inname van het eiwit gluten bij mensen met een erfelijke aanleg leidt tot een ontstekingsreactie in de dunne darm. Coeliakie komt relatief frequent voor. De actuele prevalentie in Nederland ligt op ongeveer 0.1-0.2%, maar op basis van screeningsstudies wordt de daadwerkelijk prevalentie, inclusief de niet als zodanig herkende diagnoses, geschat op 0.5-1.0% van de populatie. Coeliakie geeft vooral darmklachten, zoals buikpijn en diarree, maar er kunnen zich ook manifestaties van de ziekte buiten het maag-darmkanaal voordoen. De ziekte wordt vastgesteld met bloedonderzoek en onderzoek van darmslijmvlies. Het is een chronische ziekte, waarvan genezing niet mogelijk is. De behandeling bestaat uit eten zonder gluten, wat leidt tot het verdwijnen van de klachten.

Naast coeliakie bestaat ook de zogenaamde glutensensitiviteit, of *non-coeliac gluten sensitivity* (NCGS), waarbij buikklachten en ontlastingsstoornissen ontstaan zonder dat darmschade bij het onderzoeken van darmslijmvlies te zien is.

Meer informatie is te vinden op de volgende websites:

- <https://www.glutenvrij.nl>
- https://www.mlds.nl/chronische-ziekten/coeliakie/?gclid=EAlaIQobChMkLDUp8qR-AIVDtnVCh0CowRzEAAYAyAAEgIkC_D_BwE
- <https://www.thuisarts.nl/coeliakie>
- Thuisarts-situatie o.b.v. deze richtlijn [volgt]
- Thuisarts-situatie o.b.v. deze richtlijn [volgt]
- Thuisarts-situatie o.b.v. deze richtlijn [volgt]

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de MDL-artsen, kinderartsen-MDL, pathologen, klinisch immunologen, huisartsen, dermatologen, internisten, diëtisten en psychologen. Er is aandacht besteed aan het patiëntperspectief door vertegenwoordiging in de werkgroep vanuit de Nederlandse Coeliakie Vereniging en het raadplegen van verschillende stakeholders om knelpunten in de zorg voor patienten met coeliakie en gluten-gerelateerde aandoeningen te inventariseren. De richtlijn is voor commentaar voorgelegd aan Patiëntenfederatie Nederland.

Toepassen

Er is informatie voor Thuisarts geschreven (zie links hierboven; in ontwikkeling).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-02-2023

Laatst geautoriseerd : 19-02-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Diagnostiek Coeliakie en glutengerelateerde aandoeningen

Uitgangsvraag

Uitgangsvraag

Hoe kan de diagnose coeliakie het beste worden gesteld?

Deze uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- a. Is, overeenkomstig met de richtlijn voor kinderen, de diagnose coeliakie bij volwassenen te stellen op basis van serologie, zonder histologisch beeld van glutengevoelige enteropathie?
- b. Wat is het beleid bij volwassenen met (herhaald) positieve serologie (IgA tegen tissue transglutaminase (tTG-IgA) en/of IgG tegen gedeamioneerde gliadine peptiden (DGP-IgG) bij IgA- deficiëntie) en (herhaald) normale histologie in duodenumbipten?
- c. Wat is het beleid bij volwassenen met (herhaald) negatieve serologie (IgA tegen tissue transglutaminase (tTG-IgA) en IgG tegen gedeamioneerde gliadine peptiden (DPG-IgG) bij IgA deficiëntie) en Marsh 2 of Marsh 3 enteropathie in bipten uit het duodenum?
- d. Wat is de beste strategie om de diagnose coeliakie te stellen bij kinderen (<18 jaar)?
- e. Hoe dient een glutenbelasting te worden uitgevoerd om de diagnose coeliakie te stellen bij mensen die reeds een GVD volgen, zonder dat de diagnose gesteld is, maar daartoe wel de wens bestaat?
- f. Wat is de plaatsbepaling van de HLA-DQ typering in de diagnostiek van coeliakie?

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-02-2023

Laatst geautoriseerd : 19-02-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Serologische diagnostiek bij volwassenen

Uitgangsvraag

Is, overeenkomstig met de richtlijn voor kinderen, de diagnose coeliakie bij volwassenen te stellen op basis van serologie, zonder histologisch beeld van glutengevoelige enteropathie?

Aanbeveling

Stel de diagnose coeliakie bij volwassenen die een glutenbevattend dieet nuttigen op basis van tTG-IgA ≥ 10 x ULN. Bevestig deze uitkomst door een positieve EMA-IgA in een separaat bloedonderzoek.

Gebruik alleen antilichaamtests, waarbij 10 x ULN binnen het meetbereik van de test valt.

Een histologische bevestiging is in deze specifieke situatie niet nodig.

Verricht bij alarmsymptomen of andere differentiaaldiagnostische overwegingen dan coeliakie aanvullend onderzoek.

Stel de diagnose coeliakie bij volwassenen in alle andere situaties dan onder [aanbeveling-1](#) door middel van serologie in combinatie met histologie. Houdt daarbij rekening met het feit dat serologisch onderzoek negatief kan zijn terwijl er toch sprake is van glutengevoelige enteropathie (niet 100% sensitief).

Overweeg bij klinische verdenking op coeliakie en negatieve serologie endoscopisch onderzoek met afname van bipten voor histologie. Neem bij IgA-deficiëntie altijd duodenumbipten af.

Verwerp de diagnose coeliakie bij een negatieve serologische test en normale histologie van het duodenum.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Deze zoekvraag gaat over het gebruik van serologische testen in de diagnostiek van coeliakie bij volwassenen. In totaal zijn één systematische review en drie additionele studies geselecteerd in de huidige samenvatting van de literatuur. Deze studies beschrijven drie verschillende soorten serologische testen: tTG-IgA, EMA en anti-DGP. De meeste literatuur is beschreven voor de tTG-IgA test. De resultaten tussen de studies wisselen sterk. De sensitiviteit van tTG-IgA varieert van 71-100%, de specificiteit 65-100%. Voor EMA varieert de sensitiviteit van 61-97% en de specificiteit van 88-100%. Voor DGP-sensitiviteit 69-98% en specificiteit 90-100%. Deze uiteenlopende waarden worden mogelijk mede veroorzaakt door een verschil in afkapwaarde van de serologische testen, waarbij veelal gebruik gemaakt is van lage afkapwaarden (≥ 1 x ULN). Daarnaast zijn er relatief weinig referenties beschikbaar ten aanzien van diagnostische waarde van serologie bij volwassenen. De lage sensitiviteit zou mede kunnen komen door het gebruiken van bepaalde commerciële tests met in de studie van Abrams (2006) een groot verschil tussen de twee verschillende testen die gebruikt zijn, het gebruik maken van één patholoog en het includeren van patiënten met partiële vlokatrofie. Mede doordat de opzet van de studies uiteenloopt, wordt de bewijsvoering beoordeeld met het predicaat *laag*.

Buiten de literatuursearch is er aanvullende literatuur bekend die bruikbaar is om de uitgangsvraag te beantwoorden. Op basis van drie artikelen zijn er argumenten om de betrouwbaarheid van het stellen van de

diagnose coeliakie zonder biopt bij volwassenen in het geval van hoge antistofwaarden (Fuchs, 2018; Penny, 2021; Ylönen, 2020). Dit is enkel onder strikte voorwaarden mogelijk. Twee van deze artikelen zijn gepubliceerd na februari 2020 en vallen daarmee buiten de literatuursearch. Gezien de grote impact van deze drie artikelen worden deze hieronder besproken. Het belangrijkste verschil met de literatuur die hierboven besproken is, is dat er in dit geval, parallel aan het duidelijke bewijs bij kinderen (Husby, 2020), gebruik wordt gemaakt van een hogere afkapwaarde van tTG-IgA, wat zorgt voor een hogere specificiteit en hogere positief voorspellende waarde.

De Finse studie van Fuchs (2018) laat zien dat in het geval er sprake is van ≥ 10 maal de ULN tTG, een positieve EMA en een bijpassend HLA-DQ profiel ("triple criterium"), alle patiënten een Marsh 3 hadden op 3 van de in totaal 90 patiënten na. Deze patiënten hadden een Marsh 1, wat na een jaar glutenbevattend dieet alsnog Marsh 3 werd. Deze bevinding van een 100% PPV bij het aanwezig zijn van het triple criterium geldt zowel voor patiënten die klinisch verdacht werden van de diagnose coeliakie (59 van de 421 verdenkingen met een triple criterium), 17 van de 2357 patiënten met een verhoogd risico op coeliakie (positieve familieanamnese), als voor mensen die bij een populatiescreening aan het licht waren gekomen met een hoog tTG (14 van de in totaal 2722 geïnccludeerde patiënten in deze groep). De cutoff van de tTG zou volgens deze studie kunnen worden verlaagd naar ≥ 7 maal de ULN om een 100% PPV te behouden. In deze studie betekende dit dat in totaal 33% van de patiënten met coeliakie kunnen worden gediagnosticeerd zonder biopt. Een punt van discussie is of HLA-DQ per se nodig is om aan de criteria te komen gezien de testeigenschappen van deze test (lage specificiteit). Het niet toevoegen van HLA-DQ in het bevestigen van de diagnose coeliakie is in lijn met de laatste Europese ESPGHAN richtlijn voor de diagnostiek bij kinderen (Husby, 2020). Een andere vraag is in hoeverre deze criteria te extrapoleren zijn naar volwassenen en andere tTG-IgA tests die verkrijgbaar zijn. Ylönen (2020) heeft laten zien dat dit het geval is bij 4 verschillende tTG testen uitgevoerd in serummonsters van volwassen patiënten. De hoge PPV van een tTG $\geq 10 \times$ ULN wordt bevestigd door Penny (2021), totale inclusie van 1417 patiënten, met een PPV van 99% en 100% in een groep volwassen patiënten geanalyseerd in respectievelijk een coeliakiecentrum en endoscopieafdeling. De PPV was 95% bij een gepoolde analyse van internationale patiënten, overigens met het enkele criterium van tTG $\geq 10 \times$ ULN (dus niet het triple criterium). Van de in totaal 426 patiënten in deze studie met een tTG $\geq 10 \times$ ULN, hadden 7 patiënten geen Marsh 3 in de duodenumbiopsen. In totaal 3/7 patiënten hadden een negatieve EMA en van 2/7 patiënten was de EMA status niet bekend. De twee patiënten met een tTG $\geq 10 \times$ ULN én een positieve EMA, hadden respectievelijk een Marsh 1 en Marsh 2 laesie met beiden een daling van het tTG na start van het glutenvrij dieet. Een kanttekening van deze studie is dat de prevalentie van coeliakie hoog was in twee van de drie subgroepen, wat de voorspellende waarden zou kunnen beïnvloeden (prevalentie: coeliakiecentrum (n=740); 93%, endoscopieafdeling (n=532); 3%, internationaal (n= 145); 92%). Overigens werden in zowel de laag-prevalentie als in de hoog-prevalentie groep hoge positief voorspellende waardes gezien met tTG $\geq 10 \times$ ULN als criterium.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Met minimale middelen en belasting de diagnose coeliakie kunnen stellen is voor patiënten en andere betrokkenen wenselijk. Indien de diagnose slechts met serologisch onderzoek kan worden gesteld, zullen patiënten geen (voor hen belastende) endoscopie hoeven te ondergaan. De voorwaarde is een hoge mate

van betrouwbaarheid, met name hoge specificiteit/PPV van serologische onderzoek, om te voorkomen dat mensen ten onrechte de diagnose gesteld krijgen en ten onrechte levenslang een belastend en duur dieet moeten volgen.

Kosten (middelenbeslag)

Indien alleen serologisch onderzoek voldoende is om (tenminste bij een groot deel van de patiënten) de diagnose coeliakie te kunnen stellen, zal dit de zorgkosten drukken in de diagnostische fase. Een oesofagogastroduodenoscopie kost een veelvoud van een serologische test. Daarnaast wordt de druk op beschikbaarheid van mensen en middelen in de zorg verminderd.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Indien de diagnose coeliakie met alleen serologische tests op betrouwbare wijze kan worden gesteld, zal dat voor patiënten een sterke verbetering geven voor wat betreft belasting van de diagnostiek ten opzichte van de huidige praktijk. Ook de druk op de beschikbaarheid van endoscopie neemt af, wat overigens voor de Engelse richtlijncommissie een reden is geweest om tijdens de COVID-19 pandemie te werken aan een *non-biopsy* protocol voor het stellen van de diagnose van coeliakie bij volwassen patiënten zonder alarmsymptomen. De publicatie wordt in 2022 verwacht (Snook, 2021). Implementatie in Nederland zal derhalve een snel haalbare kwestie zijn, mits het nieuwe advies breed wordt gecommuniceerd. De eerste diagnostiek (bepaling van tTG-IgA) kan plaatsvinden bij de huisarts.

De werkgroep adviseert om de verdere diagnostiek plaats te laten vinden in de tweede of derde lijn aangezien het aantal coeliakie patiënten per huisarts laag is. Na een positieve serologische test dient een kritische afweging plaats te vinden of verdere diagnostiek nodig is in het licht van een bredere differentiaaldiagnose. Bovendien zal na een eerste uitwerking en behandeling van de primaire diagnose zal ook de monitoring op langere termijn gestructureerd moeten worden. (Zie module 'Monitoring'.)

Rationale

Alles samenvattend oordeelt de werkgroep dat er op dit moment voldoende bewijskracht is om de diagnose coeliakie bij volwassenen in één specifieke situatie te kunnen stellen zonder het nemen van een duodenumbiopsie. Dit betreft de situatie waarin een patiënt met verdenking coeliakie een glutenbevattend dieet nuttigt, een tTG-IgA > 10 ULN heeft wat wordt bevestigd door een separate bloedafname waarin EMA positief is. Er is voor EMA gekozen gezien dit een niet-geautomatiseerde test betreft met een hoge specificiteit en overigens ook hoge sensitiviteit. In alle andere situaties dient er naast serologisch onderzoek ook duodenumbiopsies te worden afgenomen onder een glutenbevattend dieet om de diagnose coeliakie te stellen. Op basis van de literatuur en de pathofysiologische mechanismen is er geen reden om een leeftijdsgrens te hanteren voor deze diagnostische strategie en kan deze diagnostische strategie gebruikt worden voor zowel symptomatisch als ook asymptomatische (bijv. in het kader van familiescreening) patiënten.

De voordelen van deze strategie betreffen met name het minimaal invasieve karakter van de diagnostiek die ook zal zorgen voor een reductie van kosten met behoud van een hoge betrouwbaarheid voor wat betreft het stellen van de diagnose coeliakie.

Een nadeel is dat in zeer uitzonderlijke situaties de diagnose coeliakie ten onrechte gesteld kan worden in het

geval er geen duodenumbipten genomen worden. Kanttekening hierbij is dat bij aanwezige hoge antistoftiters van tTG-IgA en positieve EMA-IgA in de afwezigheid van vlokatrofie in de praktijk de twijfel bestaat over het alsnog aanwezig zijn van (potentiële) coeliakie danwel sampling error/vals-negatieve van duodenumbipten. Daarnaast is er bij het weglaten van het biopt ten tijde van diagnose geen biopt beschikbaar om mee te vergelijken indien patiënt klinisch niet verbetert. Hierdoor is het niet mogelijk om indien gewenst te objectiveren dat de vlokarchitectuur hersteld danwel herstellende is.

Een ander aandachtspunt is het kritisch blijven kijken naar de differentiale diagnose van de klacht of afwijkend (lab) onderzoek. Afhankelijk van de bevindingen dient er, ondanks dat er op basis van serologie sprake is van de diagnose coeliakie, nagedacht te worden of er alsnog verder endoscopisch of radiologisch onderzoek nodig is om andere diagnoses uit te sluiten, met name bij de aanwezigheid van alarmsymptomen.

Onderbouwing

Achtergrond

Coeliakie wordt bij volwassenen gediagnosticeerd op basis van de aanwezigheid van coeliakie gerelateerde antistoffen, met name tegen tissue transglutaminase (tTG) in combinatie met het beeld van gluten gevoelige enteropathie (intra-epitheliale lymfocytose, crypthyperplasie en vlokatrofie, in duodenumbipten) en eventueel ondersteund met immuno-genetisch onderzoek waarin HLA DQ2 of HLA DQ8 wordt aangetoond (Anderson, 2013). De internationale richtlijnen van de pediatrie ESPGAN stellen dat onder bepaalde voorwaarden, de diagnose coeliakie gesteld kan worden op basis van serologie zonder histologie. Daarvoor dient de anti-tTG $\geq 10 \times$ ULN te zijn met daarnaast een positieve EMA (Hubsy, 2020).

Deze uitgangsvraag richt zich op de waarde van serologie in het diagnostisch proces bij volwassenen. Voor zowel de belasting en ongemak voor patiënten die een scopie met zich meebrengt, als de kosten voor endoscopie en pathologie zou een betrouwbare diagnose op basis van alleen serologie evident gunstig en wenselijk zijn.

Conclusies

1. Transglutaminase antibodies

Low GRADE	Evidence suggests that the sensitivity of a serological 'transglutaminase antibodies' test for the diagnosis of celiac disease in patients with suspect celiac disease ranges from 63% to 100%, using a biopsy as reference. <i>Sources: Abrams, 2006; Schyum, 2013; Scoglio, 2003; Shomaf, 2017.</i>
------------------	---

Low GRADE	Evidence suggests that the specificity of a serological 'transglutaminase antibodies' test for the diagnosis of celiac disease in patients with suspect celiac disease ranges from 65% to 100%, using a biopsy as reference. <i>Sources: Abrams, 2006; Schyum, 2013; Scoglio, 2003; Shomaf, 2017.</i>
------------------	---

Low GRADE	<p>Evidence suggests that the positive predicted value of a serological 'transglutaminase antibodies' test for the diagnosis of celiac disease in patients with suspect celiac disease ranges from 29% to 100%, using a biopsy as reference.</p> <p><i>Sources: Abrams, 2006; Schyum, 2013; Scoglio, 2003; Shomaf, 2017.</i></p>
------------------	---

Low GRADE	<p>Evidence suggests that the negative predicted value of a serological 'transglutaminase antibodies' test for the diagnosis of celiac disease in patients with suspect celiac disease ranges from 70% to 94%, using a biopsy as reference.</p> <p><i>Sources: Abrams, 2006; Schyum, 2013; Scoglio, 2003; Shomaf, 2017.</i></p>
------------------	--

Low GRADE	<p>Evidence suggests that the accuracy of a serological 'transglutaminase antibodies' test for the diagnosis of celiac disease in patients with suspect celiac disease ranges from 30% to 100%, using a biopsy as reference.</p> <p><i>Sources: Abrams, 2006; Schyum, 2013; Scoglio, 2003; Shomaf, 2017.</i></p>
------------------	---

2. Endomysial antibodies

Low GRADE	<p>Evidence suggests that the sensitivity of a serological 'endomysial antibodies' test for the diagnosis of celiac disease in patients with suspect celiac disease ranges from 61% to 97%, using a biopsy as reference.</p> <p><i>Sources: Schyum, 2013; Scoglio, 2003.</i></p>
------------------	---

Low GRADE	<p>Evidence suggests that the specificity of a serological 'endomysial antibodies' test for the diagnosis of celiac disease in patients with suspect celiac disease ranges from 88% to 100%, using a biopsy as reference.</p> <p><i>Sources: Schyum, 2013; Scoglio, 2003.</i></p>
------------------	--

Low GRADE	<p>Evidence suggests that the positive predicted value of a serological 'endomysial antibodies' test for the diagnosis of celiac disease in patients with suspect celiac disease ranges from 64% to 100%, using a biopsy as reference.</p> <p><i>Sources: Schyum, 2013; Scoglio, 2003.</i></p>
------------------	---

Low GRADE	<p>Evidence suggests that the negative predicted value of a 'endomysial antibodies' test for the diagnosis of celiac disease in patients with suspect celiac disease ranges from 93% to 99%, using a biopsy as reference.</p> <p><i>Sources: Schyum, 2013.</i></p>
------------------	---

Very low GRADE	<p>Evidence is uncertain about the accuracy of a 'endomysial antibodies' test for the diagnosis of celiac disease in patients with suspect celiac disease, using a biopsy as reference.</p> <p><i>Sources: Scoglio, 2003.</i></p>
-----------------------	--

3. Deamidated gliadin peptide antibody

Low GRADE	<p>Evidence suggests that the sensitivity of a serological 'deamidated gliadin peptide antibody' test for the diagnosis of celiac disease in patients with suspect celiac disease ranges from 69% to 98%, using a biopsy as reference.</p> <p><i>Sources: Schyum, 2013.</i></p>
------------------	--

Moderate GRADE	<p>The specificity of a serological 'deamidated gliadin peptide antibody' test for the diagnosis of celiac disease in patients with suspect celiac disease ranges from 90% to 100%, using a biopsy as reference.</p> <p><i>Sources: Schyum, 2013.</i></p>
-----------------------	--

Moderate GRADE	<p>The positive predicted value of a serological 'deamidated gliadin peptide antibody' test for the diagnosis of celiac disease in patients with suspect celiac disease ranges from 89% to 100%, using a biopsy as reference.</p> <p><i>Sources: Schyum, 2013.</i></p>
-----------------------	---

Moderate GRADE	<p>The negative predicted value of a serological 'deamidated gliadin peptide antibody' test for the diagnosis of celiac disease in patients with suspect celiac disease ranges from 87% to 99%, using a biopsy as reference.</p> <p><i>Sources: Schyum, 2013.</i></p>
-----------------------	--

- GRADE	<p>It is unknown what the accuracy of a serological 'deamidated gliadin peptide antibody' test for the diagnosis of celiac disease in patients with suspect celiac disease is, using a biopsy as reference. This outcome was not studied in the included studies.</p> <p><i>Sources: -.</i></p>
-------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

Scoglio (2003) aimed to assess diagnostic accuracy of transglutaminase antibodies (tTG-IgA) in comparison and in association with that of antiendomysial antibodies (AEA), to verify whether some patients might avoid undergoing intestinal biopsy for a diagnosis of coeliac disease. In total 181 patients with suspect celiac disease were enrolled. Fifty of them were adults with a mean age of 30.4 years, and 37/50 (74%) females. A blood sample was taken for AEA and tTG-IgA determination using an IgA assay. All patients underwent esophagogastroduodenoscopy, to provide at least three biopsy samples taken from the third part of the duodenum. Marsh's modified classification was used for histological interpretation. Diagnostic values were calculated for both serological tests using biopsy as reference standard. In total 34/50 (68%, prevalence) patients were diagnosed with celiac disease (i.e., *histology that was compatible with type IIIA–IIIC*). The study is limited by the fact that a commercial kit was used, and the threshold for a positive test was not prespecified in the article.

Abrams (2006) evaluated the sensitivity and specificity of anti-tissue transglutaminase (tTG) antibody test in clinical practice using an intestinal biopsy as reference standard. In total 122 patients with suspected celiac disease who had anti-tTG antibody serologies (assessed with IgA assay), as well as upper endoscopy with duodenal biopsies were included. Biopsies classified as either partial (*Marsh 3A*) or (sub)total (*Marsh 3B or 3C*) villous atrophy were diagnostic for coeliac disease. Celiac disease was present in 102/122 (84%, prevalence) patients with a mean age of 44.5 years. In total 69 of the 102 (68%) patients were female. Diagnostic values were calculated for the serological test using biopsy as reference standard. The study is limited by the fact that a commercial kit was used, and the threshold for a positive test was not prespecified in the article.

Schym (2013) performed a systematic review (SR) to investigate the diagnostic values of the available methods for serological diagnosis of celiac disease. The search was performed in the MeSH database and PubMed (limits 2006-2013). Articles were selected based on the terms 'celiac disease' and 'serologic tests'. Other criteria were cohort or case-control studies and published between 2006 and 2013. Exclusion criteria were: studies including children, unclear study design or, diagnosis of celiac disease was not confirmed by biopsy. In total 10 studies were included (7 case-control and 3 cohort studies). These studies reported data on several serological tests (i.e., EMA-IgA, EMA-IgG, tTG-IgA, tTG-IgG, DGP-IgA, DGP-IgG). Diagnostic values were reported per test using biopsy as reference standard (*Marsh classification not mentioned*). Detailed information about patient characteristics and the prevalence of celiac disease are not reported, which are limitations. Furthermore, the study is limited by the fact that the threshold for a positive test was mostly not prespecified in the article. This was only prespecified for the included cohort studies. They used 20U/ml as cut-off. In addition, the prevalence of celiac disease was described for the cohort studies as well. The prevalence ranges from 39% to 45%.

Shomaf (2017) aimed to study the correlation between tissue transglutaminase titre and small intestinal biopsy findings in patients with coeliac disease. If a biopsy was performed to exclude coeliac disease, patients were eligible for inclusion. In total 133 patients with suspected celiac disease who underwent a biopsy (to excluded coeliac disease) and had positive anti-tTG antibody serologies (assessed with IgA assay, levels >20 IU/mL were considered positive) were included for the analysis. Marsh's modified classification was used for histological classification of the biopsies. *Marsh criteria 3A-3C* were observed in 97/133 (73%, prevalence) patients. In all 133 patients, the mean age was 32.3 years, and 97/133 (73%) were female. Diagnostic values were calculated for the serological test using biopsy as reference standard.

Results

Outcomes per outcome measure (i.e., sensitivity, specificity, positive predicted value, negative predicted value, and accuracy) are summarized below, separately for each serological test.

1. Transglutaminase antibodies

Nine different studies in the systematic review (SR) of Schyum (2013) used this test. In the study of Scoglio (2003), Abrams (2006), and Shomaf (2017) this test was also assessed. The later studies used both an IgA assay, which was also used in eight studies of the SR. Two studies in the SR used (also) an IgG assay. Outcomes for sensitivity, specificity, positive – and negative predicted values were reported in all studies. Outcomes for accuracy were only reported in Scoglio (2003) and Abrams (2006). Importantly, the majority of the studies did not prespecify a cut-off for a positive test. Although in the SR, three cohort studies used 20 U/ml as cut-off, and the study of Shomaf (2017) used 20 IU /mL as cut-off

1.1 Transglutaminase antibodies; IgA - sensitivity

In the SR the median sensitivity with range was 0.93 (0.76 – 0.97). Scoglio (2003) reported a sensitivity of 1.00 (95%CI 1.00 – 1.00), Abrams (2006) of 0.71 (95%CI 0.61 – 0.79), and Shomaf (2017) of 0.86 (95%CI 0.77 – 0.92).

Overall, the sensitivity ranged from 0.71 to 1.00.

1.1.2 Transglutaminase antibodies; IgA - specificity

In the SR the median specificity with range was 0.95 (0.91 – 0.98). Scoglio (2003) reported a specificity of 0.81 (95%CI 0.62 – 1.00), Abrams (2006) of 0.65 (95%CI 0.41 – 0.85), and Shomaf (2017) of 0.67 (95%CI 0.49 – 0.81).

Overall, the specificity ranged from 0.65 to 1.00.

1.1.3 Transglutaminase antibodies; IgA – positive predicted value

In the SR by Schyum (2013) the median positive predicted value with range was 0.94 (0.29 – 0.97). Scoglio (2003) reported a positive predicted value of 0.92 (95%CI 0.83 – 1.00), Abrams (2006) of 0.91 (95%CI 0.85 – 0.95), and Shomaf (2017) of 0.87 (95%CI 0.81 – 0.92).

Overall, the positive predicted value ranged from 0.29 to 1.00.

1.1.4 Transglutaminase antibodies; IgA – negative predicted value

In the SR the median negative predicted value with range was 0.97 (0.41 – 0.84). Scoglio (2003) reported a negative predicted value of 1.00 (95%CI 1.00 – 1.00), Abrams (2006) of 0.30 (95%CI 0.22 – 0.40), and Shomaf (2017) of 0.63 (95%CI 0.50 – 0.75).

Overall, the negative predicted value ranged from 0.30 to 1.00.

1.1.5 Transglutaminase antibodies; IgA - accuracy

Scoglio (2003) reported an accuracy of 0.94 (95%CI 0.87 – 1.00), Abrams (2006) of 0.70 (95%CI 0.61 – 0.78), and Shomaf (2017) of 0.81 (95%CI 0.73 – 0.87).

Overall, the accuracy ranged from 0.70 to 0.94

1.2.1 Transglutaminase antibodies; IgG - sensitivity

In the SR the median sensitivity with range was 0.63 (0.41 – 0.84).

1.2.2 Transglutaminase antibodies; IgG - specificity

In the SR the median specificity was 0.99.

Level of evidence of the literature

The level of evidence (GRADE method) is determined per comparison and diagnostic outcome measure and is based on results from diagnostic accuracy studies and therefore starts at level “high”. Subsequently, the level of evidence was downgraded if there were relevant shortcomings in one of the several GRADE domains: risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, and publication bias.

The level of evidence regarding the outcome measure **sensitivity, specificity, positive predicted value, negative predicted value, accuracy** was downgraded by 2 levels because of risk of bias (different assays were used to investigate the index test and it is unclear if reference standard results were interpreted without knowledge of the results of the index test) and, imprecision (wide range, i.e., more than 0.20).

2. Endomysial antibodies

Five different studies in the SR of Schyum (2013) used this test. In the study of Scoglio (2003) this test was also assessed. The later study used both an IgA assay, which was also used in four studies of the SR. One study in the SR used an IgG assay. Outcomes for sensitivity, specificity, positive – and negative predicted values were reported in all studies.

2.1.1 Endomysial antibodies; IgA - sensitivity

In the SR the median sensitivity with range was 0.84 (0.61 – 0.94). Scoglio (2003) reported a sensitivity of 0.97 (95%CI 0.91 – 1.00).

Overall, the sensitivity ranged from 0.61 to 0.97.

2.1.2 Endomysial antibodies; IgA - specificity

In the SR the median specificity with range was 1.00 (0.98 – 1.00). Scoglio (2003) reported a specificity of 0.88 (95%CI 0.71 – 1.00).

Overall, the specificity ranged from 0.88 to 1.00.

2.1.3 Endomysial antibodies; IgA – positive predicted value

In the SR the median positive predicted value with range was 0.82 (0.64 – 1.00). Scoglio (2003) reported a positive predicted value of 0.93 (95%CI 0.81 – 1.00).

Overall, the positive predicted value ranged from 0.64 to 1.00.

2.1.4 Endomysial antibodies; IgA – negative predicted value

In the SR the median negative predicted value with range was 0.97 (0.94 – 0.99). Scoglio (2003) reported a negative predicted value of 0.93 (95%CI 0.81 – 1.00).

Overall, the negative predicted value ranged from 0.93 to 0.99.

2.1.5 Endomysial antibodies; IgA - accuracy

Scoglio (2013) reported an accuracy of 0.94 (95%CI 0.87 – 1.00).

2.2.1 Endomysial antibodies; IgG - sensitivity

In the SR the median sensitivity was 0.76.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure **sensitivity, positive predicted value**, was downgraded by 2 levels because of risk of bias (different assays were used to investigate the index test and it is unclear if reference standard results were interpreted without knowledge of the results of the index test), and imprecision (wide range, i.e., more than 0.20).

The level of evidence regarding the outcome measure **specificity, negative predicted value**, was downgraded by 2 levels because of risk of bias (different assays were used to investigate the index test and it is unclear if reference standard results were interpreted without knowledge of the results of the index test), and inconsistency (different outcomes in the included studies).

The level of evidence regarding the outcome measure **accuracy**, was downgraded by 3 levels because of risk of bias (different assays were used to investigate the index test and it is unclear if reference standard results were interpreted without knowledge of the results of the index test) and imprecision (2 levels; wide range, not meeting minimal sample size).

3. Deamidated gliadin peptide antibody

Eight different studies in the SR of Schyum (2013) used this test. Seven of them used an IgA assay, and seven studies used (also) an IgG assay. Outcomes for sensitivity, specificity, positive – and negative predicted values were reported.

3.1.1 Deamidated gliadin peptide antibody; IgA - sensitivity

In the SR the median sensitivity with range was 0.91 (0.69 – 0.98).

3.1.2 Deamidated gliadin peptide antibody; IgA - specificity

In the SR the median specificity with range was 0.97 (0.90 – 0.98).

3.1.3 Deamidated gliadin peptide antibody; IgA – positive predicted value

In the SR the median positive predicted value with range was 0.95 (0.89 – 0.99).

3.1.4 Deamidated gliadin peptide antibody; IgA – negative predicted value

In the SR the median negative predicted value with range was 0.97 (0.85 – 0.99).

3.2.1 Deamidated gliadin peptide antibody; IgG - sensitivity

In the SR the median sensitivity with range was 0.88 (0.75 – 0.97).

3.2.2 Deamidated gliadin peptide antibody; IgG - specificity

In the SR the median specificity with range was 0.99 (0.96 – 1.00).

3.2.3 Deamidated gliadin peptide antibody; IgG – positive predicted value

In the SR the median positive predicted value with range was 1.00 (0.98 – 1.00).

3.2.4 Deamidated gliadin peptide antibody; IgG – negative predicted value

In the SR the median negative predicted value with range was 0.96 (0.87 – 0.97).

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measures **accuracy** could not be assessed with GRADE. The outcome measures were not studied in the included studies.

The level of evidence regarding the outcome measure **sensitivity**, was downgraded by 2 levels because of risk of bias (different assays were used to investigate the index test and it is unclear if reference standard results were interpreted without knowledge of the results of the index test), and imprecision (wide range, i.e., more than 0.20).

The level of evidence regarding the outcome measure **specificity, positive predicted value, negative predicted value**, was downgraded by 1 level because of risk of bias (different assays were used to investigate the index test and it is unclear if reference standard results were interpreted without knowledge of the results of the index test).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the diagnostic accuracy of serology (DPG, TG2, endomysium antibodies) in patients with suspect celiac disease?

P (patients) Adults with suspect celiac disease

I (intervention) Serology test (DPG-IgA, tTG-IgA, endomysium antibodies)

C (control) See R

R (reference) An intestinal biopsy

O (outcomes) Diagnostic values (accuracy, sensitivity, specificity, positive predicted value, negative predicted value)

Relevant outcome measures

The guideline development group considered specificity and sensitivity as a critical outcome measure for decision making; and accuracy, positive – and negative predicted value as important outcome measures for decision making.

Due to the diagnostic nature of this question, no minimal clinically (patient) important difference was specified.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2000 to February 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 724 hits. Studies were selected based on the following criteria;

- systematic review, meta-analyses or primary diagnostic study,
- adults with suspect celiac disease,
- performing serologic test (antibody tests) for celiac disease,
- performing an intestinal biopsy as reference standard,
- diagnostic values (at least sensitivity or specificity in relation to diagnosis of celiac disease) using an intestinal biopsy as the reference standard.

Twenty-eight studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, twenty-four studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and four studies were included.

Results

One SR and three additional studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-02-2023

Laatst geautoriseerd : 19-02-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Abrams JA, Brar P, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Utility in clinical practice of immunoglobulin a anti-tissue transglutaminase antibody for the diagnosis of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Jun;4(6):726-30.

Anderson, R. P., Henry, M. J., Taylor, R., Duncan, E. L., Danoy, P., Costa, M. J., ... & Pasco, J. A. (2013). A novel serogenetic approach determines the community prevalence of celiac disease and informs improved diagnostic pathways. *BMC medicine*, 11(1), 1-13.

Euchs V, Kurppa K, Huhtala H, Laurila K, Mäki M, Collin P, Salmi T, Luostarinen L, Saavalainen P, Kaukinen K. Serology-based criteria for adult coeliac disease have excellent accuracy across the range of pre-test probabilities. *Aliment Pharmacol Ther.*

2019 Feb;49(3):277-284.

Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Troncone R, Auricchio R, Castillejo G, Christensen R, Dolinsek J, Gillett P, Hróbjartsson A, Koltai T, Maki M, Nielsen SM, Popp A, Størdal K, Werkstetter K, Wessels M. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Jan;70(1):141-156.

Penny HA, Raju SA, Lau MS, Marks LJ, Baggus EM, Bai JC, Bassotti G, Bontkes HJ, Carroccio A, Danciu M, Derakhshan MH, Ensari A, Ganji A, Green PHR, Johnson MW, Ishaq S, Lebwohl B, Levene A, Maxim R, Mohaghegh Shalmani H, Rostami-Nejad M, Rowlands D, Spiridon IA, Srivastava A, Volta U, Villanacci V, Wild G, Cross SS, Rostami K, Sanders DS. Accuracy of a no-biopsy approach for the diagnosis of coeliac disease across different adult cohorts. *Gut.* 2021 May;70(5):876-883.

Schyum AC, Rumessen JJ. Serological testing for celiac disease in adults. *United European Gastroenterol J.* 2013 Oct;1(5):319-25.

Scoglio R, Di Pasquale G, Pagano G, Lucanto MC, Magazzù G, Sferlazzas C. Is intestinal biopsy always needed for diagnosis of celiac disease? *Am J Gastroenterol.* 2003 Jun;98(6):1325-31.

Shomaf M, Rashid M, Faydi D, Halawa A. Is the Diagnosis of Celiac Disease Possible Without Intestinal Biopsy? *Balkan Med J.* 2017 Aug 4;34(4):313-317.

Snook, J., Bhala, N., Beales, I., Cannings, D., Kightley, C., Logan, R. P., Pritchard, D. M., Sidhu, R., Surgenor, S., Thomas, W., Verma, A. M., & Goddard, A. F. (2021). British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut*, 70(11), 20302051.

Ylönen V, Lindfors K, Repo M, Huhtala H, Fuchs V, Saavalainen P, Musikka A, Laurila K, Kaukinen K, Kurppa K. Non-Biopsy Serology-Based Diagnosis of Celiac Disease in Adults Is Accurate with Different Commercial Kits and Pre-Test Probabilities. *Nutrients.* 2020 Sep 8;12(9):2736.

Positieve serologie bij normaal biopt

Uitgangsvraag

Wat is het beleid bij volwassenen met (herhaald) positieve serologie (IgA tegen tissue transglutaminase (tTG-IgA) en/of IgG tegen gedeamineerde gliadine peptiden (DGP-IgG) bij IgA- deficiëntie) en (herhaald) normale histologie in duodenumbiopten?

Aanbeveling

Overleg met een in coeliakie gespecialiseerde arts bij complexe diagnoses.

Stuur bij discrepantie tussen serologie en histologie de biopten naar een referentiepatholoog voor herbeoordeling.

Adviseer de patiënt om in overleg met de diëtist ten minste 1 maand voldoende gluten in te nemen voordat opnieuw coeliakie-specifieke antistoffen en duodenumbiopten worden afgenomen.

Neem standaard 6 biopten af vanwege de mogelijkheid van vals-negatieve biopten: 2 uit de bulbus en 4 uit het pars descendens duodeni.

Overweeg de tTG IgA/DGP IgG antistoffen te bevestigen middels een IgA endomysium test; bij een negatieve IgA endomysium test is vals positieve tTG IgA/DGP IgG zeer waarschijnlijk.

Overweeg herhalen van serologie na 3-6 maanden (eventueel met behulp van een ander platform) indien de klachten aanhouden.

Overweeg indien de serologie wederom positief is de histologie te herhalen.

Overweeg bij potentiële coeliakie (gedefinieerd als positieve coeliakie-specifieke antilichamen bij normale histologie in duodenumbiopten) en aanhoudende klachten een proefbehandeling met een glutenvrij dieet begeleid door de diëtist. Monitor op klachten en serologie. Overweeg bij klinische verbetering op een later tijdstip een formele glutenbelasting. Stop het glutenvrij dieet als geen klinische verbetering optreedt.

Overwegingen

Bij een groep patiënten is er verdenking op coeliakie op basis van klachten en positieve coeliakie gerelateerde serologie maar zijn er in de duodenum biopten geen afwijkingen. Om hoeveel patiënten dit gaat is niet precies bekend, maar op basis van de specificiteit van de coeliakie gerelateerde serologische testen (95-100%; Giersiepen, 2012; Rostom, 2005) is dit een kleine groep.

Mogelijke oorzaken van positieve coeliakie serologie in afwezigheid van afwijkingen in duodenum:

1) Vals positieve tTG IgA en/of DGP IgG antistoffen: De meeste laboratoria maken alleen gebruik van geautomatiseerde test platforms voor het meten van tTG IgA en DGP IgG antistoffen. Echter IgA antistoffen

tegen endomysium (EMA IgA) zijn, hoewel niet in alle studies, meestal nog net iets specifieker dan tTG IgA zonder in te leveren in sensitiviteit (Hill, 2005; Lewis, 2006). Omdat deze test meer expertise vereist, wordt deze test door slechts een beperkt aantal laboratoria uitgevoerd. Daarnaast verschillen de test platforms die worden gebruikt voor het testen van coeliakie gerelateerde antistoffen (vaak subtiel) in sensitiviteit en specificiteit (Suh-Lailam, 2016; Giersiepen, 2012), waarbij de meer sensitieve platforms mogelijk een iets hogere vals positiviteit rate hebben.

2) tTG-IgA antistoffen kunnen transient positief zijn in individuen met genetische predispositie (Hogen, 2010) of ten tijde van diabetes diagnose (Parkkola, 2018).

3) Onvoldoende gluten inname: Het gaat in deze gevallen veelal om lage antistof titers. De antistof titers dalen immers snel bij coeliakiepatiënten die op een glutenvrij dieet gaan (Kaukinen, 2002). Vaak gaat er een aantal weken voorbij tussen serologische analyse en de endoscopie en histologische analyse van de bipten, met het risico dat de patiënt alvast op eigen initiatief een glutenvrij dieet start.

4) Vals negatieve bipten: Hoewel duodenum bipten beschouwd worden als een gouden standaard, zijn vals negatieve bipten bekend, vooral als er te weinig bipten worden afgenomen. Vals negatieve histologie komt minder vaak voor indien er zowel bipten uit de bulbus als bipten uit het duodenum worden genomen (Husby, 2020).

5) Potentiële coeliakie: dit zijn per definitie patiënten met aanwezige antistoffen (tTG IgA en EMA IgA), HLA-DQ2 en/of HLA-DQ8 positief zonder villus atrofie (Marsh 0 of Marsh I) met of zonder gastro-intestinale of extra-intestinale symptomen (Caio, 2019)

6) Andere auto-immuunziekten: Vals zwak positieve ($< 2 \times$ ULN (upper limit of normal)) coeliakie serologie is, hoewel slechts incidenteel, beschreven bij auto-immuun systeemziekten en auto-immuun maag, darm en leverziekten (Bizzaro, 2003).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het belangrijkste doel is het optimaliseren van de accuratesse van de diagnostiek (serologie en histologie). Inname van gluten kan door sommige patiënten als belastend worden ervaren omdat zij zelf een relatie tussen gluteninname en klachten ervaren. Accurate serologie en histologie kan de diagnose coeliakie waarschijnlijker dan wel onwaarschijnlijk maken en voor de patiënt een reden zijn een glutenvrijdieet te blijven volgen/starten dan wel het glutenvrij dieet te staken.

Om te voorkomen dat ten onrechte de diagnose coeliakie wordt gesteld is het van belang om duidelijkheid te geven over een eventuele diagnose. De interventie is weinig (bloedafname) tot redelijk (endoscopie met bipt afnames) belastend voor de patiënt. De uitslagen kunnen een langdurig (proef) glutenvrij dieet overbodig maken.

Ten slotte is het van belang om te toetsen of bij een niet-conclusieve serologische en histologische diagnose een glutenvrij dieet een positief effect op de klachten van de patiënt kan hebben. Zie voor de overwegingen met betrekking tot een proefbehandeling met een glutenvrij dieet, de module "Glutenbelasting". De

aangetoonde glutenintolerantie kan in deze situatie de diagnose waarschijnlijker maken en voor de patiënt een reden zijn het glutenvrij dieet te blijven volgen.

Kosten (middelenbeslag)

De hoogste kosten vloeien voort uit een onterechte diagnose coeliakie waarvoor een levenslang dieet en monitoringsindicatie wordt gesteld. De voorgestelde interventies beginnen met de laagste kosten van laboratoriumonderzoek, maar ook herhaalde bipten die een onterechte levenslange diagnose voorkomen zijn kosteneffectief.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De interventie is eenvoudig, routine in de dagelijkse MDL-praktijk en kan in de meeste ziekenhuizen worden uitgevoerd. De werkgroep voorziet geen bezwaar betreffende aanvaardbaarheid en haalbaarheid.

Rationale

De tTG IgA antistof test is beschikbaar in de meeste laboratoria en heeft over het algemeen een goede sensitiviteit en specificiteit. Glutenvrij dieet leidt tot daling van de tTG IgA antistoffen. Indien er bipten uit zowel de bulbus als het duodenum worden afgenomen zijn vals negatieve bipten minder frequent.

De endomysiumtest is over het algemeen nog net iets specifiekere dan de tTG-testen hoewel deze in een beperkt aantal laboratoria wordt aangeboden. Er zijn aanwijzingen dat tTG IgA antistoffen transient aantoonbaar kunnen zijn zonder aanpassing in het dieet.

Het is van belang om te toetsen of bij een niet-conclusieve serologische en histologische diagnose een glutenvrij dieet een positief effect op de klachten van de patiënt kan hebben.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij volwassenen met klachten en bij herhaling (zwak) positieve transglutaminase IgA antistoffen en/of gedeamideerd gliadine peptide IgG antistoffen worden over het algemeen in het kader van verdenking coeliakie bipten van het duodenum genomen. Indien de bipten vervolgens bij herhaling geen afwijkingen blijken te vertonen is het onduidelijk of het hier vals positieve serologie betreft of juist vals negatieve histologie.

Samenvatting literatuur

No systematic literature analysis was performed for this clinical question, because the nature of this question does not lend itself well to be answered by means of a systematic review of original scientific research.

Zoeken en selecteren

No systematic literature review was performed to answer this clinical question, due to the nature of the question.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-02-2023

Laatst geautoriseerd : 19-02-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Bizzaro N, Villalta D, Tonutti E, Doria A, Tampoia M, Bassetti D, Tozzoli R. (2003). IgA and IgG tissue transglutaminase antibody prevalence and clinical significance in connective tissue diseases, inflammatory bowel disease, and primary biliary cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences*. 48(12):2360-5. doi: 10.1023/b:ddas.0000007875.72256.e8. PMID: 14714625.
- Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. 2019 Jul 23;17(1):142. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. (2012). Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 54(2):229-41. doi: 10.1097/MPG.0b013e318216f2e5. PMID: 22266486.
- Hill ID. (2005). What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology*. 128(4 Suppl 1):S25-32. doi: 10.1053/j.gastro.2005.02.012.
- Hogen Esch CE, Csizmadia GD, van Hoogstraten IM, Schreurs MW, Mearin ML, von Blomberg BM. Childhood coeliac disease: towards an improved serological mass screening strategy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Apr;31(7):760-6. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04226.x. Epub 2009 Dec 25. PMID: 20047580.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Troncone R, Auricchio R, Castillejo G, Christensen R, Dolinsek J, Gillett P, Hróbjartsson A, Koltai T, Maki M, Nielsen SM, Popp A, Størdal K, Werkstetter K, Wessels M.J (2020). European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *Pediatr Gastroenterol Nutr*. 70(1):141-156. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497. PMID: 31568151
- Kaukinen K, Sulkanen S, Mäki M, Collin P. (2002). IgA-class transglutaminase antibodies in evaluating the efficacy of gluten-free diet in coeliac disease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 14(3):311-5. doi: 10.1097/00042737-200203000-00017. PMID: 11953698.
- Lewis NR, Scott BB. (2006) Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther*. 24(1):47-54. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02967.x. PMID: 16803602
- Parkkola A, Härkönen T, Ryhänen SJ, Uibo R, Ilonen J, Knip M; Finnish Pediatric Diabetes Register. Transglutaminase antibodies and celiac disease in children with type 1 diabetes and in their family members. *Pediatr Diabetes*. 2018 Mar;19(2):305-313. doi: 10.1111/pedi.12563. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28745034.
- Rostom A, Dubé 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. (2005). The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology*. 128(4 Suppl 1):S38-46. doi: 10.1053/j.gastro.2005.02.028. PMID: 15825125.
- Suh-Lailam BB, Davis KW, Tebo AE. (2016). Immunoassays for the detection of IgA antibodies to tissue transglutaminase: significance of multiples of the upper limit of normal and inter-assay correlations. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 54(2):257-64. doi: 10.1515/cclm-2015-0348. PMID: 26172170.

Negatieve serologie bij een afwijkend biopt

Uitgangsvraag

Wat is het beleid bij volwassenen met (herhaald) negatieve serologie (IgA tegen tissue transglutaminase (tTG-IgA) en/of IgG tegen gedeamioneerde gliadine peptiden (DGP-IgG) bij IgA deficiëntie) en Marsh 2 of Marsh 3 enteropathie in biopten uit het duodenum?

Aanbeveling

Overleg met een in coeliakie gespecialiseerde arts bij complexe diagnoses.

Stuur bij discrepantie tussen serologie en histologie de biopten naar een referentiepatholoog voor herbeoordeling.

Overweeg bij afwijkende duodenum histologie (Marsh score 2 of 3) en geen specifieke coeliakie antilichamen een brede differentiaaldiagnose (zie 'Overwegingen').

Verricht een HLA-test bij negatieve serologie. Afwezigheid van DQ2 en DQ8 sluit de diagnose coeliakie uit.

Overweeg een glutenvrij dieet als een andere diagnose onwaarschijnlijk is en indien patiënt dit wenst.

Evalueer na 6 maanden het effect van het glutenvrije dieet op histologie en klachten en bespreek een glutenbelasting met de patiënt.

Overwegingen

Bij histologische afwijkingen en negatieve specifieke coeliakie serologie komen er differentiaal diagnostisch een groot aantal aandoeningen in aanmerking. Sommigen zijn klinisch snel uit te sluiten dan wel te bevestigen, anderen kunnen pas na langdurig onderzoek worden uitgesloten of bevestigd. Een HLA-DQ (DQ2 en DQ8) test heeft in deze setting een hoge negatief voorspellende waarde (een negatieve test sluit coeliakie vrijwel uit). Sommige aandoeningen waarvan dat niet verwacht zou worden kunnen gepaard gaan met een beeld van microscopische enteritis. Een deel van deze aandoeningen kan ook ernstiger beelden met vlokatrofie (Marsh 3) veroorzaken. In deze gevallen is het aantal intra epitheliale lymfocyten niet altijd significant verhoogd terwijl dat bij een Marsh 3 bij coeliakie wel het geval is.

Seronegatieve coeliakie is beschreven maar zeer zeldzaam (Schiepatti, 2018) en moet alleen worden overwogen bij patiënten met positieve biopten met een Marsh score 2 of meer, na uitsluiten van andere mogelijke oorzaken en indien een glutenvrij dieet de klachten doet verdwijnen.

Binnen de pathologie literatuur worden de volgende oorzaken genoemd (Odze, 2014; Fenoglio-Preiser, 2008; Shepherd, 2012):

Microscopie gelijkend op gluten-gevoelige enteropathie (Marsh 2 of 3):

- Virale of bacteriële duodenitis/enteritis (veelal self-limiting).
- Voedselallergieën (klassiek zijn koemelk, ei, tarwe en soja maar ook hier is de lijst lang en groeiend).

- Microscopische colitis.
- Dumping syndroom (veelal postoperatief).
- Bacteriële overgroei in de dunne darm.
- Bindweefselaandoeningen.
- Helicobacter gastritis (neem dus ook altijd maagbiopten, minimaal uit antrum en corpus).
- Giardia lamblia infectie (die is in het biopt niet altijd aantoonbaar).
- Geneesmiddel (klassiek zijn NSAIDs en Olmesartan maar de lijst is lang en groeit, het is pragmatischer om aan te nemen dat ieder geneesmiddel een dergelijk effect kan geven en dat dat ook na jaren probleemloos gebruik kan ontstaan, denk ook aan zelfzorg geneesmiddelen en niet-reguliere middelen).
 - Eosinofiele gastro-enteritis.
 - M. Crohn.
 - Common Variable Immuno Deficiëntie (CVID), IgA-deficiëntie.
 - Auto-immuun ziekten, auto-immuun enteropathie
 - Lymfoproliferatieve aandoeningen
 - Collageneuze spruw.
 - Tropische spruw.
 - Amyloïdose (gegeneraliseerd en gelokaliseerd).
 - M. Whipple;
 - HIV/AIDS
 - Tuberculose.
 - Peptische duodenitis.
 - *Graft versus Host Disease* (GVHD).
 - Chemotherapie.
 - Bestraling.
 - Dunne darm transplantatie.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Doel is meer duidelijkheid over een eventuele diagnose coeliakie te krijgen en te voorkomen dat ten onrechte de diagnose wordt gesteld. Het uitsluiten van differentiaaldiagnoses is weinig belastend en betreft een eenmalige bloedafname. De uitslag kan een langdurig (proef) glutenvrij dieet overbodig maken.

Kosten (middelenbeslag)

De hoogste kosten vloeien voort uit een onterechte diagnose coeliakie waarvoor een levenslang dieet en monitoringsindicatie wordt gesteld. De voorgestelde interventies beginnen met de laagste kosten van laboratoriumonderzoek, maar ook herhaalde biopten die een onterechte levenslange diagnose voorkomen zijn kosteneffectief.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De interventie is eenvoudig, routine in de dagelijkse MDL-praktijk en kan in de meeste ziekenhuizen worden uitgevoerd. De werkgroep voorziet geen bezwaar betreffende aanvaardbaarheid en haalbaarheid.

Rationale

Bij afwijkende duodenum histologie is de diagnose coeliakie slechts één van de vele mogelijke oorzaken. Als

de specifieke serologie negatief is bij een normaal (gluten bevattend) dieet is de a priori kans op coeliakie laag. Indien andere diagnoses onwaarschijnlijk zijn kan, met terughoudendheid en als de patiënt dit wenst, een glutenvrij dieet als proefbehandeling worden overwogen.

Onderbouwing

Achtergrond

In de praktijk komt het voor dat bij patiënten een afwijkende histologie van het duodenum wordt gediagnosticeerd, en dat de coeliakie-serologie negatief blijkt. Zowel milde histologische afwijkingen in het duodenum als vlokatrofie kennen een lange lijst van differentiaal diagnostische overwegingen. Bij negatieve serologie is coeliakie slechts één van de vele mogelijke (maar minder waarschijnlijke) oorzaken van enteropathie en vlokatrofie.

Samenvatting literatuur

No systematic literature analysis was performed for this clinical question, because the nature of this question does not lend itself well to be an answer by means of a systematic review of original scientific research.

Zoeken en selecteren

No systematic literature review was performed to answer this clinical question, due to the nature of the question.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-02-2023

Laatst geautoriseerd : 19-02-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Fenoglio-Preiser, C. M., Noffsinger, A. E., Stemmermann, G. N., & Lantz, P. E. (2008). Gastrointestinal pathology: an atlas and text. CCH.
- Ierardi, E., Losurdo, G., Iannone, A., Piscitelli, D., Amoroso, A., Barone, M., ... & Di Leo, A. (2017). Lymphocytic duodenitis or microscopic enteritis and gluten-related conditions: what needs to be explored?. *Annals of gastroenterology*, 30(4), 380.
- Odze, R. D., & Goldblum, J. R. (2014). *Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Shepherd, N. A., Warren, B. F., Williams, G. T., Greenson, J. K., Lauwers, G. Y., & Novelli, M. R. (Eds.). (2012). *Morson and Dawson's gastrointestinal pathology*. John Wiley & Sons.
- Schiepatti, Annalisa; Sanders, David S.b; Biagi, Federicoa Seronegative coeliac disease, *Current Opinion in Gastroenterology*: May 2018 - Volume 34 - Issue 3 - p 154-158.
- Schiepatti, A., Sanders, D. S., Zuffada, M., Luinetti, O., Iraqi, A., & Biagi, F. (2019). Overview in the clinical management of patients with seronegative villous atrophy. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 31(4), 409-417.

Serologische diagnostiek bij kinderen

Uitgangsvraag

[module overgenomen uit ESPGHAN richtlijn van 2020]

Wat is de beste strategie om de diagnose coeliakie te stellen bij kinderen (<18 jaar)?

Deze uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke serologische test is het meest geschikt voor de initiële diagnostiek bij verdenking op coeliakie?
2. Moet er meer dan één serologische test worden gebruikt en zo ja, in welke volgorde moeten de testen worden uitgevoerd?
3. Bij welke cut-off voor tTG-IgA (*upper limit of normality* (ULN) 10 X, 7 X, 5 X) kan een diagnose van coeliakie veilig worden gesteld (positief voorspellende waarde > 95%) waarbij biopsen achterwege kunnen worden gelaten?
4. Zijn endomysium antilichaam (EMA-IgA) testen nodig om coeliakie te diagnosticeren zonder biopsen?

Aanbeveling

Gebruik tTG-IgA als eerste diagnostische test bij kinderen met een normaal serum IgA, die verdacht worden van coeliakie.

Verricht geen andere coeliakie-specifieke test behoudens tTG-IgA als eerste diagnostische test.

Vraag bij patiënten met een laag totaal IgA- in serum* (laag voor de leeftijd of <0.2 g/L indien ouder dan 3 jaar) een op IgG-gebaseerde test (DGP, EMA of tTG) aan.

Hanteer bij kinderen een tTG-IgA serum concentratie van $\geq 10 \times$ ULN om de diagnose zonder duodenumbiopsen te kunnen stellen.

Gebruik alleen antilichaamtests, waarbij $10 \times$ ULN binnen het meetbereik van de test valt.

Neem bij IgA-deficiënte patiënten met positieve coeliakie-specifieke antistoffen van de IgG-klasse altijd duodenumbiopsen af.

Bevestig de diagnose coeliakie bij kinderen met tTG-IgA $\geq 10 \times$ ULN door een positieve EMA-IgA test in een tweede bloedmonster/sample, als kinderen/ouders akkoord zijn met het achterwege laten van duodenumbiopsen.

Overwegingen

Deelvraag 1

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

In de Nederlandse situatie is het gebruik van tTG-IgA haalbaar en reeds gangbaar als eerste test bij kinderen die een vermoeden hebben op coeliakie. De kwaliteitsbewaking van de verschillende test-kits in laboratoria in Nederland is goed. Aangezien bij kinderen met gelijktijdige andere auto-immuun aandoeningen zoals type 1 diabetes vaker vals-positieve tTG-IgA voorkomen, dient men bij deze groep kinderen voorzichtiger te zijn met de interpretatie van de resultaten (Castellaneta, 2005).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor de patiënt zijn de voordelen van het verrichten van de tTG-IgA bepaling als eerste diagnostische test bij een vermoeden op coeliakie, dat deze test het meest specifiek en sensitief is (betrouwbaar) en dat onnodige extra diagnostiek wordt voorkomen.

Kosten (middelenbeslag)

Het is aangetoond dat het bepalen van totaal IgA en tTG-IgA de meest betrouwbare initiële diagnostische tests zijn voor coeliakie. Dit bespaart extra kosten, zoals bepalingen van DGP-IgG of EMA-IgA in de eerste fase van de diagnostiek.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In de Nederlandse situatie is het gebruik van tTG-IgA bepaling bij kinderen bij wie een selectieve IgA deficiëntie uitgesloten is, haalbaar en reeds gangbaar als eerste test bij een vermoeden van coeliakie. De kwaliteitsbewaking van de verschillende test-kits in laboratoria in Nederland is goed. Aangezien bij kinderen met gelijktijdige andere (auto-immuun)-aandoeningen zoals type 1 diabetes mellitus vaker vals positieve tTG-IgA voorkomen, dient men bij deze groep kinderen voorzichtiger te zijn met de interpretatie van de resultaten (Castellaneta, 2005).

Deelvraag 2

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De conclusies en aanbevelingen zoals geformuleerd en overgenomen uit de ESPGHAN-richtlijn zijn van toepassing op de Nederlandse situatie.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De diagnostische combinatie-pakketten die sommige ziekenhuizen aanbieden (tTG-IgA en DGP-IgG, DGP-IgA, EMA-IgA en/of AGA-IgA) als initiële testen voor coeliakie zijn niet nodig, verhogen de gezondheidszorg kosten en kunnen verwarring veroorzaken. De bepaling van IgA totaal en tTG-IgA in serum is voldoende als eerste diagnostische test bij een vermoeden op coeliakie. Dit is tevens in het belang van de patiënt.

Kosten (middelenbeslag)

Het is aangetoond dat het bepalen van totaal IgA en tTG-IgA de meest betrouwbare initiële diagnostische test is voor coeliakie. Door deze aanbeveling te volgen, worden kosten zoals bepalingen van DGP-IgG, AGA-IgA of EMA-IgA in de eerste fase van de diagnostiek, bespaard.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De prestaties van de verschillende tests zijn onderzocht in the ProCeDe Study en ondersteunen bovenstaande conclusie. Dat tTG-IgA steeds vaker als eerste diagnostische test bij verdenking op coeliakie wordt verricht,

blijkt uit de resultaten van een Nederlandse studie naar het gebruik van AGA-IgA, EMA-IgA en tTG-IgA bij kinderen met de diagnose coeliakie in de perioden 1975-1990, 1993-2000 en 2010-2013 (Werkstetter 2017; Meijer 2021)

Deelvraag 3

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Door de hoge voorspellende waarde van tTG-IgA $\geq 10 \times$ ULN op vlokatrofie bij kinderen, mits ter bevestiging in een apart bloedsample EMA-IgA positief bevonden is, kan de diagnose coeliakie veilig gesteld worden zonder het nemen van bipten. In de Nederlandse situatie bespaart deze strategie een gastroduodenoscopie in zo'n 50% van de kinderen met diagnose coeliakie, die gezien de aard van de ingreep op de kinderleeftijd onder diepe sedatie dan wel narcose verricht wordt (Meijer, 2021).

Aangezien bij kinderen met gelijktijdige andere auto-immuun aandoeningen zoals type 1 diabetes mellitus vaker vals positieve tTG-IgA voorkomt en de positief voorspellende waarde daarmee lager is, dient men bij deze groep kinderen voorzichtiger te zijn met het stellen van de diagnose zonder bipten (Castellaneta, 2015).

Ook voor andere specifieke groepen van kinderen, zoals selectieve IgA deficiëntie, is onvoldoende evidence voor handen om dunnedarm bipten achterwege te kunnen laten voor het stellen van de diagnose coeliakie.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De 'non-biopsy approach' levert duidelijke meerwaarde op voor de individuele patiënt, zijn/haar ouders, maar zorgt ook voor tijds- en kostenbesparing in de zorg (zoals ziekenhuisopname, diepe sedatie/narcose, impact op sociaal/psychologisch vlak, werk- en schoolverzuim etc.).

Bij een subgroep van de patiënten/ouders die nadrukkelijke histologische bevestiging van de diagnose willen, kunnen bipten worden genomen na "shared decision making".

Kosten (middelenbeslag)

De 'non-biopsy approach' levert duidelijke meerwaarde op voor de individuele patiënt, zijn/haar ouders, maar zorgt ook voor tijds- en kostenbesparing in de zorg (zoals ziekenhuisopname, diepe sedatie/narcose, impact op sociaal/psychologisch vlak, werk- en schoolverzuim etc.).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Op basis van recente literatuur is bekend dat de ESPGHAN-richtlijn na publicatie goed geïmplementeerd werd door de (kinder-) artsen in Nederland. In de jaren 2012-2013 werden 46.3% minder gastroduodenoscopieën uitgevoerd voor de diagnose coeliakie en werd in >75% van de kinderen de diagnose volgens de richtlijn gesteld (Meijer, 2021). Deze cijfers tonen aan dat toepassen van de richtlijn uitvoerbaar en haalbaar is in de Nederlandse situatie.

Deelvraag 4

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Het voordeel van de tTG-IgA $\geq 10 \times$ ULN én EMA-IgA testen als bevestigende diagnostische tests voor de diagnose coeliakie is dat deze tests een zeer hoge specificiteit en sensitiviteit hebben en daarmee zeer betrouwbaar zijn voor het stellen van de diagnose. De uitstekende performance van deze tests maken bij veel kinderen het nemen van dunne darm bipten overbodig.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De richtlijn is goed geïmplementeerd in Nederland. In de jaren 2012-2013 werden 46.3% minder gastroduodenoscopieën uitgevoerd voor de diagnose coeliakie, hetgeen de impact van onnodige diagnostiek (bv gastroduodenoscopie) voorkomt en dit is voordelig voor zowel patiënt als ouder (Meijer 2021).

Kosten (middelenbeslag)

Deze strategie levert duidelijke meerwaarde op voor de individuele patiënt, zijn/haar ouders, maar zorgt ook voor tijds- en kostenbesparing in de zorg (zoals ziekenhuisopname, diepe sedatie/narcose, impact op sociaal/psychologisch vlak, werk- en schoolverzuim etc.).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Op basis van recente literatuur is bekend dat de richtlijn na publicatie goed geïmplementeerd werd door de (kinder-) artsen in Nederland. In de jaren 2012-2013 werd in >75% van de kinderen de diagnose volgens de richtlijn gesteld; de confirmatie van EMA-IgA in een tweede sample werd in 12% van de kinderen niet gedaan (Meijer 2021). Deze cijfers tonen aan dat toepassen van de richtlijn uitvoerbaar en haalbaar is in de Nederlandse situatie.

Rationale

De drie specifieke coeliakie-antistoffen (tTG-IgA, EMA-IgA, DGP-IgG) laten verschillende prestaties zien. tTG-IgA toonde de hoogste sensitiviteit van de onderzochte test en wordt daarom beschouwd als de meest geschikte initiële test in het diagnostische traject voor kinderen verdacht van coeliakie.

Op basis van het huidige bewijs lijkt, na uitsluiting van patiënten met een laag totaal IgA, het toevoegen van DGP-IgG, DGP-IgA, of AGA-IgA-testen naar tTG-IgA-testen zelden te resulteren in verbetering van de sensitiviteit. De specificiteit neemt duidelijk af, vooral bij kinderen jonger dan 4 jaar, waar geïsoleerde DGP- of AGA-positiviteit vaak voorkomt.

Serum tTG-IgA waarden $\geq 10 \times \text{ULN}$ voorspellen enteropathie (Marsh 2/3) bij coeliakie en wordt gebruikt als een criterium voor coeliakie diagnose zonder bipten.

De betrouwbaarheid van tTG-IgA-niveaus $< 10 \times \text{ULN}$ en van tTG-IgG is gevoelig voor technische fouten en variabiliteit tussen laboratoria; hierdoor kan bij deze uitslagen de diagnose coeliakie niet gesteld worden zonder bipten.

Hoewel hoge tTG-IgA ($\geq 10 \times \text{ULN}$) resultaten zeldzaam zijn in kinderen met normale histopathologie, kan een positief EMA-IgA-resultaat het aantal fout-positieve resultaten verder verminderen.

Onderbouwing

Achtergrond

De Europese richtlijn van *The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN, 2020) adviseert, onder strikte voorwaarden, dat de diagnose coeliakie bij kinderen met een

normaal totaal IgA (low for age or <0.2 g/L above the age of 3 years) in een groot aantal gevallen enkel op basis van serologie gesteld kan worden (Husby, 2020). Dit betekent dat duodenumbiopsien veelal niet meer noodzakelijk zijn. In deze richtlijn is vastgesteld wat de beste strategie is om de diagnose coeliakie te stellen bij kinderen (rekening houdend met testeigenschappen, kosten en impact voor de patiënt). De ESPGHAN richtlijn is in deze Nederlandse richtlijn overgenomen en wordt hieronder in het Engels weergegeven.

Conclusies

Sub-question 1. Which serological test is most suitable for the initial diagnosis of suspected celiac disease?

High GRADE	<p>The three specific coeliac antibodies (tTG-IgA, EMA-IgA, DGP-IgG) show different performance. tTG-IgA scored highest by a comparison of assay accuracy and is therefore regarded as the most appropriate <u>primary</u> test for CD in the diagnostic work up of children with suspected CD</p> <p><i>Sources: European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guideline, 2020</i></p>
-------------------	--

Sub-question 2. Should more than one serological test be used and, if so, what should be the sequence of testing?

Low GRADE	<p>Current evidence indicates that adding DGP-IgG, DGP-IgA, or AGA-IgA testing to tTG-IgA testing seldom improves sensitivity after excluding patients with low total IgA. Specificity markedly decreases, especially in children below 4 years of age</p> <p><i>Sources: European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guideline, 2020</i></p>
------------------	--

Sub-question 3. At which cut-off for tTG-IgA (ULNx10, x7, x5) may a diagnosis of CD safely be done (positive predictive value > 95 %) with omission of biopsies?

Low GRADE	<p>High serum tTG-IgA levels ≥ 10 X ULN predict enteropathy (Marsh 2 of 3) and should be used as a criterion for CD diagnosis without biopsies.</p> <p><i>Sources: European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guideline 2020</i></p>
------------------	--

Sub-question 4. Is endomysial antibody (EMA-IgA) testing necessary in every case to diagnose CD without biopsy?

High GRADE	<p>Although high tTG-IgA (≥ 10 X ULN) results are rare in children with normal histopathology, a positive EMA-IgA result will further decrease the rate of false positive results.</p> <p><i>Sources: European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guideline 2020</i></p>
-------------------	---

Samenvatting literatuur

Sub-question 1. Which serological test is most suitable for the initial diagnosis of suspected celiac disease?

Description of studies

Eighteen articles were selected for a detailed QUADAS-2 Analysis, along with 5 prospective and 13 retrospective studies. Three tests were thoroughly evaluated: type-2 (tissue) transglutaminase (tTG-IgA), deamidated gliadin peptide antibodies (DGP-IgG,) and endomysial antibodies (EMA-IgA). In order for a test to be useful at ruling out a disease, it must have high sensitivity and to be useful at confirming a disease it must have high specificity.

Results

The prospective studies (Wolf, 2017; Mubarak, 2012; Oyaert, 2015; Parizade, 2009; Panetta, 2011) were in general large ones with a low risk of bias and of high quality. The largest study (Wolf, 2017) found EMA-IgA to have excellent accuracy. Three out of 5 recent articles showed surprisingly low specificity for EMA-IgA (Panetta, 2011; Mubarak, 2011; Parizade, 2009), with 2 of them coming from the same centre. As the 3 articles provided insufficient information about the technical aspects of serology and histology assessment with an allowed time gap up to 6 months between serology and biopsies (possibly leading to false negative histology due to gluten restriction), it was not possible to decipher the reasons for the discrepant results.

The retrospective studies had higher degrees of bias, in particular as to patient selection, and were judged to be of lower quality. A bivariate binomial meta-regression meta-analysis disclosed similar accuracies for the three antibody species that showed overall significant differences between the tests for both sensitivity ($P=0.005$) and specificity ($P=0.016$), with summary receiver operating characteristics curves showing summary points and 95% confidence intervals for tTG-IgA, DGP-IgG, and EMA-IgA. The highest value obtained was for EMA-IgA that had the highest sensitivity, but tTG-IgA had the highest specificity (ESPGHAN guideline 2020, Fig. S2, Supplemental Digital Content).

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure serological diagnostics was not downgraded and remained high.

Sub-question 2. Should more than one serological test be used and, if so, what should be the sequence of testing?

Description of studies

Literature was searched to find whether any combination of tests (either 2 separate tests or a blended test kit for both IgA and IgG detection) is better for initial testing than tTG-IgA plus total IgA. Evidence from studies restricted to young children below 2 or 3 years of age was downgraded, if the diagnosis of coeliac disease (CD) in cases with negative autoantibodies was not confirmed by a gluten challenge. Of 107 studies identified, 10 were of sufficient quality to be considered for the final analysis

Results

tTG-IgA plus DGP-IgG with or without DGP-IgA

The only unbiased prospective study was performed in adults (Horwitz, 2015), in which 2297 unselected participants were screened with tTG-IgA, DGP-IgG, and DGP-IgA. A total of 56 were positive on at least 1 antibody test and duodenal biopsies were performed in 40. Of 8 biopsy-confirmed CD cases, 7 were positive for tTG-IgA, 5 for DGP-IgG and 5 for DGP-IgA, with 4 positives in all 3 tests. False positive results were found in 2 for tTG-IgA, in 5 for DGP-IgG, and in 28 for DGP-IgA. In order to find the only CD-case with negative tTG-IgA, almost 2300 tests for DGP-IgG had to be performed plus 4 unneeded endoscopies. One study (Wolf, 2017) prospectively included children below 18 years of age, referred because of either a positive serology for CD and/or symptoms. A total of 898 children were centrally tested for total IgA, tTG-IgA, DGP-IgG, and EMA-IgA. When tTG-IgA plus total IgA was compared with tTG-IgA and DGP-IgG (tTG-DGP procedure) for initial testing, 592 were diagnosed with CD, 245 as no CD, and 24 had no final diagnosis. The tTG-DGP procedure detected 6 additional CD patients, 5 of which were also negative for EMA IgA, whereas the remaining child was positive for EMA-IgG and tTG-IgG. The tTG-DGP compared with the TG2-IgA procedure resulted in 16 unnecessary endoscopies (negative tTG-IgA but false positive DGP-IgG).

Of 5 retrospective studies, 4 were performed in young children only (Parizade, 2009; Hojsak, 2012; Frulio, 2015; Aberg, 2009), whilst 1 included children and adults (Vermeersch, 2013). These studies, however, have major limitations: the biopsy rate of patients with a positive test result in either tTG-IgA or DGP was low, there was no reference pathologist and no gluten challenge in children below 2 years of age with villous atrophy but negative autoantibodies. In summary, these studies do not support to add DGP to tTG-IgA testing for initial screening.

DGP-IgA with total IgA and AGA-IgA

Vriezinga (2014) reported a European multi-centre placebo- controlled intervention trial in infants at genetic risk for CD (all HLA DQ2 or DQ8 positive). Participants were regularly tested from age 4 months for tTG-IgA and AGA-IgA, and with an IgG-based test in case of low total IgA. Biopsies were offered to those with persistent positive tTG-IgA levels, high or increasing AGA-IgA, and symptoms strongly suggesting CD regardless of serology results. All IgA-competent children with biopsy-proven CD were positive for tTG-IgA, whilst all 17 tTG-IgA negative children biopsied, based on symptoms or AGA-IgA positive results, had either a normal mucosa or a transient enteropathy. Transient positivity of AGA-IgA occurred in a third of infants randomized to early gluten exposure and was not predictive for later CD.

IgA and tTG-IgG

Of 2911 persons (age range 1–80 years) with a positive coeliac serology during a 17-year period, 233 individuals with an isolated positivity for tTG-IgG were identified (Absah, 2017). Biopsies were performed in 178/233 (78%), with a normal histology in 160 (90%), Marsh 1 in 9 (4.5%), villous atrophy because of other diagnosis than CD in 3 (1.5%) and the remaining 6 patients (3%) having histopathology as CD. The authors concluded that tTG-IgG did not add to the accuracy of the diagnosis.

tTG-IgA with total IgA and AGA-IgA

One study (Hojsak, 2012) evaluated whether AGA-IgA testing in addition to tTG-IgA testing improves case finding in children below 2 years of age. Of 4122 children tested, 312 (8%) were tTG-IgA or EMA positive, whilst 85 were only AGA-IgA positive. Clinical data was available in 62 and duodenal biopsy results in 33 of

them, leading to CD in 5 children. The remaining 57 children with isolated AGA positivity, including 4 with villous lesions, received a diagnosis other than CD.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure serological tests was downgraded to low because of conflicting results (inconsistency) and number of included patients (imprecision).

Sub-question 3. At which cut-off for tTG-IgA (ULN \times 10, \times 7, \times 5) may a diagnosis of CD safely be done (positive predictive value > 95 %) with omission of biopsies?

Description of studies

A search yielded 44 studies where predictive positive value (PPV) of high tTG-IgA levels were compared with the histological outcome. Of these, only 36 utilised antibody tests suitable for calculating multiples of upper limit of normality (ULN). After narrowing the scope to those paediatric studies, where exact numbers of true positives and false positives could be extracted, 19 retrospective (Donat, 2016; Klapp, 2013; Nevoral, 2013; Trovato, 2015; Oyaert, 2015; Parizade, 2009; Panetta, 2011; Hojsak, 2012; Aita, 2013; Alessio, 2012; Dahlbom, 2010; Wolf, 2014; Lurz, 2009; Gidrewicz, 2015; Olen, 2012; Prause, 2009; Vivas, 2009; Schirru, 2013; Saginur, 2013) and 3 prospective studies (Werkstetter, 2017; Wolf, 2017; Mubarak, 2012) remained for QUADAS-2 and further analysis. These 49 datasets constituted 9 conventional ELISA assays (Biosystems, DiaSorin, Euroimmun, Eurospital, Immco, Inova, Orgentec, Phadia, R-Biopharm), 2 fluorescent immunoassays (Phadia), and 2 chemiluminescence tests (Immulate, Inova).

Results

From the 30 datasets evaluating the tTG-IgA cut-off at ≥ 10 X ULN, 28 reported >95% PPV and 21 reported >99% PPV. The PPVs were higher in studies where both Marsh 2 and 3 were accepted as CD (all >97% PPV) compared with studies, which required strictly Marsh 3 for CD diagnosis. At cut-off levels 5 to 7.5 X ULN PPV values varied between 92.3% and 100%, still 4/7 datasets showing PPV >99%. At cut-off levels 2 to 4T ULN PPV values varied between 86 and 100%, again with 4/7 datasets still showing PPV >99%. The study of Werkstetter (2017), included 8 tTG-IgA assays in the central head-to-head analysis, which showed a PPV of 99% even at lower cut-offs than 10 X ULN (presented only as graphs), but the same study also demonstrated high inter-test and inter-laboratory variability at these lower ranges. Notably, in local laboratories, a PPV >99% was only reached at 10 X ULN. At the cut-off levels between 3 and 10 X ULN, the test kit and the diagnostic approach (Marsh 3 only or Marsh 2–3 as CD) influenced the clinical outcome. In most retrospective studies, no reference pathologists were involved, and the histology evaluation was not blinded. Interestingly, all three prospective studies providing a blinded reference pathologist yielded excellent PPV values (100%, 99.1%, and 98.9%) suggesting that high tTG-IgA levels strongly support the CD diagnosis and discrepant results occur more likely because of technical difficulties with the histology.

tTG-IgG cut-off levels reliably predicting CD in IgA-deficient persons could not be derived from the literature. Therefore, the 10 X ULN cut-off is not validated for tTG-IgG. Differences in calibrators and slow IgG antibody kinetics warrant special caution with IgA-deficient subjects where levels of EMA and tTG-IgG may remain high for several years after starting a gluten-free diet (Korponay-Szabo, 2003).

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure cut-off for tTG-IgA testing without biopsy was downgraded to low because of conflicting results (inconsistency) and number of included patients (imprecision).

Sub-question 4. Is endomysial antibody (EMA-IgA) testing necessary in every case to diagnose CD without biopsy?

Description of studies

The recommendations for a no-biopsy approach in patients with high tTG-IgA levels rests on a second serum sample taken for EMA-IgA on a separate occasion on a gluten-containing diet (Giersiepen, 2012). This consideration aims at avoiding mislabeling of samples or technical errors and confirming coeliac autoimmunity using another test assay with high specificity.

EMAs are directed against the transglutaminase 2 (TG2) antigen present in the anatomical endomysium in a tissue section and the EMA test is based on indirect immunofluorescence performed on primate esophageal or human umbilical cord substrate. The test is considered positive if a serum dilution of 1:5 or higher gives a visible binding pattern. The EMA-IgA test performance, however, depends on a subjective interpretation of the results, which may be critical at low titres. The inter-lab variability of EMA titers is highly depending on lab condition. In addition, the test is more time-consuming and expensive than measurement of tTG-IgA. Ten studies were identified for QUADAS2 analysis

Results

In three prospective studies, a total of 1788 symptomatic children were included of whom 1357 had a final diagnosis of CD (Werkstetter, 2017; Wolf, 2017; Mubarak, 2012). In total, 895 out of 1357 had tTG-IgA levels of ≥ 10 X ULN qualifying for the no-biopsy approach, 4 of which had a negative EMA; 1 of these 4 had a final diagnosis of no CD and 3 remained unclear. Thus, 1 to 4 of 895 patients qualifying for the no-biopsy approach (symptoms with tTG-IgA ≥ 10 X ULN) need to be tested with EMA-IgA to find 1 case with a final diagnosis of no CD. This yields a "number needed to test" of 224 to 895 to identify a non-CD case among those with tTG-IgA ≥ 10 X ULN.

In the study by Wolf (2017), 5 patients considered not to have CD ($n=2$) or unclear diagnosis ($n=3$) out of 405 patients with tTG-IgA ≥ 10 X ULN also had a positive EMA-IgA (Downey, 2015). Four out of 5 had < 10 X ULN for tTG-IgA at the first sample assayed locally, suggesting transient high levels and a need for 2 separate samples to apply the no-biopsy criteria, or alternatively uncertain histology. In the study by Werkstetter (2017), 4 cases regarded as possible false positives also had tTG-IgA < 10 X ULN or were negative in the second sample.

The studies have not formally assessed whether a second tTG-IgA test could serve as an alternative approach to cater for the possibility of transient increases or technical errors.

Seven retrospective studies did not report symptoms (Klapp, 2013; Nevoral, 2013; Panetta, 2011; Mubarak, 2011; Gidrewicz, 2015; Donaldson, 2008; Burgin-Wolff, 2013). Only 1 of these presented stratified tables in categories of tTG-IgA levels and with EMA-IgA for the group with tTG-IgA ≥ 10 X ULN. Two of the papers presented data suitable to answer the question. In total, 4 out of 565 individuals with tTG-IgA ≥ 10 X ULN were considered as false positives for a diagnosis of CD based on biopsy. These appeared in the same study,

and all had a negative EMA-IgA. The authors reported that in 3 of those children, the tTG-IgA result was normal after 2–5 months whilst still on a gluten-containing diet. Thus, these cases could be due to a transient antibody increase, sample mixing or technical errors. The numbers needed to test with EMA-IgA to avoid a false positive diagnosis was 141.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure EMA testing was not downgraded and remained high.

Zoeken en selecteren

The ESPGHAN Guideline for Diagnosing Coeliac Disease 2020 (Husby, 2020) was used to answer this clinical question. For an overview of the search and selection process and details of the search strategy, we refer to the above mentioned ESPGHAN Guideline. Conclusions from the European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guideline have been included in this module. In brief, the ESPGHAN Guideline for Diagnosing Coeliac Disease 2020 has been developed in line with GRADE methodology. Ten focused clinical questions were formulated according to PICO format: Population, Indicator, Comparator, and Outcome. For each question, a bibliographic search was conducted; informative studies, systematically assessed for the risk of bias and clinical applicability, were included in the evidence base; meta-analysed study results were summarized and graded for certainty of evidence; and the implications for clinical practice were discussed and recommendations formulated and graded for strength. GRADE provided a basis for statements and recommendations.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-02-2023

Laatst geautoriseerd : 19-02-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- ÅBERG, A. K., & OlcEN, P. (2009). Serologic screening for celiac disease in children: a comparison between established assays and tests with deamidated gliadin-derived peptides plus conjugates for both IgA and IgG antibodies. *Apmis*, 117(11), 808-813.
- Åbsah, I., Rishi, A. R., Gebrail, R., Snyder, M. R., & Murray, J. A. (2017). Lack of utility of anti-tTG IgG to diagnose celiac disease when anti-tTG IgA is negative. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 64(5), 726-729.
- Aita, A., Rossi, E., Basso, D., Guariso, G., Bozzato, D., Pelloso, M., ... & Plebani, M. (2013). Chemiluminescence and ELISA-based serum assays for diagnosing and monitoring celiac disease in children: a comparative study. *Clinica Chimica Acta*, 421, 202-207.
- Alessio, M. G., Tonutti, E., Brusca, I., Radice, A., Licini, L., Sonzogni, A., ... & Study Group on Autoimmune Diseases of the Italian Society of Laboratory Medicine. (2012). Correlation between IgA tissue transglutaminase antibody ratio and histological finding in celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 55(1), 44-49.
- Bürgin-Wolff, A., Mauro, B., & Faruk, H. (2013). Intestinal biopsy is not always required to diagnose celiac disease: a retrospective analysis of combined antibody tests. *BMC gastroenterol*, 13, 19.
- Castellaneta, S., Piccinno, E., Oliva, M., Cristofori, F., Vendemiale, M., Ortolani, F., Papadia, F., Catassi, C., Cavallo, L., & Franca, R. (2015). High rate of spontaneous normalization of celiac serology in a cohort of 446 children with type 1 diabetes: a prospective study. *Diabetes care*, 38(5), 760766.

- Dahlbom, I., Korponay-Szabó, I. R., Kovács, J. B., Szalai, Z., Mäki, M., & Hansson, T. (2010). Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 50(2), 140-146.
- Donaldson, M. R., Book, L. S., Leiferman, K. M., Zone, J. J., & Neuhausen, S. L. (2008). Strongly positive tissue transglutaminase antibodies are associated with Marsh 3 histopathology in adult and pediatric celiac disease. *Journal of clinical Gastroenterology*, 42(3), 256-260.
- Donat, E., Ramos, J. M., Sánchez-Valverde, F., Moreno, A., Martinez, M. J., Leis, R., ... & Ribes-Koninckx, C. (2016). ESPGHAN 2012 guidelines for coeliac disease diagnosis: validation through a retrospective Spanish multicentric study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 62(2), 284-291.
- Downey, L., Houten, R., Murch, S., & Longson, D. (2015). Recognition, assessment, and management of coeliac disease: summary of updated NICE guidance. *Bmj*, 351.
- Frulio, G., Polimeno, A., Palmieri, D., Fumi, M., Auricchio, R., Piccolo, E., & Giarrusso, P. C. (2015). Evaluating diagnostic accuracy of anti-tissue Transglutaminase IgA antibodies as first screening for Celiac Disease in very young children. *Clinica Chimica Acta*, 446, 237-240.
- Gidrewicz, D., Potter, K., Trevenen, C. L., Lyon, M., & Butzner, D. J. (2015). Evaluation of the ESPGHAN celiac guidelines in a North American pediatric population. *American Journal of Gastroenterology*, 110(5), 760-767.
- Giersiepen, K., Lelgemann, M., Stuhldreher, N., Ronfani, L., Husby, S., Koletzko, S., ... & ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. (2012). Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 54(2), 229-241.
- Guidelines for the diagnosis of paediatric coeliac disease (ESPGHAN): https://www.espghan.org/knowledge-center/publications/Clinical-Advice-Guides/2020_New_Guidelines_for_the_Diagnosis_of_Paediatric_Coeliac_Disease [geraadpleegd op 20-11-2021]
- Guidelines for the diagnosis of paediatric coeliac disease (ESPGHAN): Fig. S2, Supplemental Digital Content: <http://links.lww.com/MPG/B719>.
- Hojsak, I., Mozer-Glassberg, Y., Gilboa, N. S., Weinberger, R., Hartman, C., & Shamir, R. (2012). Celiac disease screening assays for children younger than 3 years of age: the performance of three serological tests. *Digestive diseases and sciences*, 57(1), 127-132.
- Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I., Kurppa, K., Mearin, M. L., Ribes-Koninckx, C., ... & Wessels, M. (2020). European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 70(1), 141-156.
- Klapp, G., Masip, E., Bolonio, M., Donat, E., Polo, B., Ramos, D., & Ribes-Koninckx, C. (2013). Celiac disease: the new proposed ESPGHAN diagnostic criteria do work well in a selected population. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 56(3), 251-256.
- Korponay-Szabó, I. R., Dahlbom, I., Laurila, K., Koskinen, S., Woolley, N., Partanen, J., ... & Hansson, T. (2003). Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut*, 52(11), 1567-1571.
- Lurz, E., Scheidegger, U., Spalinger, J., Schöni, M., & Schibli, S. (2009). Clinical presentation of celiac disease and the diagnostic accuracy of serologic markers in children. *European journal of pediatrics*, 168(7), 839.
- Meijer, C. R., Schweizer, J. J., Peeters, A., Putter, H., & Mearin, M. L. (2021). Efficient implementation of the non-biopsy approach for the diagnosis of childhood celiac disease in the Netherlands: a national prospective evaluation 2010-2013. *European journal of pediatrics*, 180(8), 2485-2492.
- Mubarak, A., Wolters, V. M., Gmelig-Meyling, F. H., Ten Kate, F. J., & Houwen, R. H. (2012). Tissue transglutaminase levels above 100 U/mL and celiac disease: a prospective study. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 18(32), 4399.
- Mubarak, A., Wolters, V. M., Gerritsen, S. A., Gmelig-Meyling, F. H., Ten Kate, F. J., & Houwen, R. H. (2011). A biopsy is not always necessary to diagnose celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 52(5), 554-557.
- Nevoral, J., Kotalova, R., Hradsky, O., Valtrova, V., Zarubova, K., Lastovicka, J., ... & Bronsky, J. (2014). Symptom positivity is essential for omitting biopsy in children with suspected celiac disease according to the new ESPGHAN guidelines. *European journal of pediatrics*, 173(4), 497-502.
- Olen, O., Gudjónsdóttir, A. H., Browaldh, L., Hessami, M., Elvin, K., Liedberg, A. S., ... & Grahnquist, L. (2012). Antibodies against deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for diagnosis of pediatric celiac disease. *Journal of pediatric*

gastroenterology and nutrition, 55(6), 695-700.

Oyaert, M., Vermeersch, P., De Hertogh, G., Hiele, M., Vandeputte, N., Hoffman, I., & Bossuyt, X. (2015). Combining antibody tests and taking into account antibody levels improves serologic diagnosis of celiac disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 53(10), 1537-1546.

Panetta, F., Torre, G., Colistro, F., Ferretti, F., Daniele, A., & Diamanti, A. (2011). Clinical accuracy of anti-tissue transglutaminase as screening test for celiac disease under 2 years. *Acta Paediatrica*, 100(5), 728-731.

Parizade, M., Bujanover, Y., Weiss, B., Nachmias, V., & Shainberg, B. (2009). Performance of serology assays for diagnosing celiac disease in a clinical setting. *Clinical and Vaccine Immunology*, 16(11), 1576-1582.

Prause, C., Ritter, M., Probst, C., Daehnrich, C., Schlumberger, W., Komorowski, L., ... & Mothes, T. (2009). Antibodies against deamidated gliadin as new and accurate biomarkers of childhood coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 49(1), 52-58.

Saginur, M., AlRefaee, F. A., Spady, D. W., Girgis, S. A., Huynh, H. Q., Prosser, C. I., ... & Turner, J. M. (2013). Antitissue transglutaminase antibody determination versus upper endoscopic biopsy diagnosis of paediatric celiac disease. *Paediatrics & Child Health*, 18(5), 246-250.

Schirru, E., Danjou, F., Cicotto, L., Rossino, R., Macis, M. D., Lampis, R., ... & Congia, M. (2013). Anti-actin IgA antibodies identify celiac disease patients with a Marsh 3 intestinal damage among subjects with moderate anti-TG2 levels. *BioMed research international*, 2013.

Trovato, C. M., Montuori, M., Anania, C., Barbato, M., Vestri, A. R., Guida, S., ... & Valitutti, F. (2015). Are ESPGHAN biopsy-sparing guidelines for celiac disease also suitable for asymptomatic patients?. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 110(10), 1485-1489.

Vermeersch, P., Geboes, K., Mariën, G., Hoffman, I., Hiele, M., & Bossuyt, X. (2013). Defining thresholds of antibody levels improves diagnosis of celiac disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11(4), 398-403.

Vivas, S., de Morales, J. G. R., Riestra, S., Arias, L., Fuentes, D., Alvarez, N., ... & Rodrigo, L. (2009). Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World journal of gastroenterology: WJG*, 15(38), 4775.

Vriezinga, S. L., Auricchio, R., Bravi, E., Castillejo, G., Chmielewska, A., Crespo Escobar, P., ... & Mearin, M. L. (2014). Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *New England Journal of Medicine*, 371(14), 1304-1315.

Werkstetter, K. J., Korponay-Szabó, I. R., Popp, A., Villanacci, V., Salemme, M., Heilig, G., ... & Sadat, A. T. E. (2017). Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. *Gastroenterology*, 153(4), 924-935.

Wolf, J., Petroff, D., Richter, T., Auth, M. K., Uhlig, H. H., Laass, M. W., & Mothes, T. (2017). Validation of antibody-based strategies for diagnosis of pediatric celiac disease without biopsy. *Gastroenterology*, 153(2), 410-419.

Wolf, J., Hasenclever, D., Petroff, D., Richter, T., Uhlig, H. H., Laass, M. W., & Mothes, T. (2014). Antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-controlled, international, multicentre study of 376 children with coeliac disease and 695 controls. *PLoS One*, 9(5), e97853.

Glutenbelasting

Uitgangsvraag

Hoe dient een glutenbelasting te worden uitgevoerd om de diagnose coeliakie te stellen bij mensen die reeds een GVD volgen, zonder dat de diagnose gesteld is, maar daartoe wel de wens bestaat?

Aanbeveling

Bepaal als eerste stap coeliakie serologie indien een patiënt glutenvrij eet en de wens bestaat om coeliakie uit te sluiten dan wel aan te tonen. Indien dit positief is, stel dan de diagnose coeliakie volgens de elders in deze richtlijn aangegeven methoden.

Bepaal HLA-DQ2 en HLA-DQ8 bij patiënten die glutenvrij eten, negatieve coeliakieserologie hebben en bij wie de wens bestaat om coeliakie aan te tonen dan wel uit te sluiten. Indien deze genen afwezig zijn, is de diagnose coeliakie uitgesloten.

Start een glutenbelasting bij HLA-DQ2/DQ8 positieve patiënten die glutenvrij eten, negatieve coeliakie serologie hebben en bij wie de wens is om coeliakie aan te tonen dan wel uit te sluiten. Deze glutenbelasting dient onder begeleiding van een (kinder-) MDL-arts in samenwerking met een in coeliakie gespecialiseerde diëtist, te worden uitgevoerd.

Streef tijdens de glutenbelasting test naar 10-15 gram gluten per dag voor kinderen en 15-20 gram gluten per dag voor volwassenen.

Evalueer 1 maand na start van de glutenbelasting test en daarna iedere 3 maanden symptomen (bij kinderen tevens groei), coeliakieserologie en dieet. Indien de coeliakieserologie positief is, kan de diagnostiek worden ingezet conform de elders in deze richtlijn aangegeven methoden.

Het is onduidelijk wanneer de glutenbelasting test t.a.v. coeliakie als conclusief te beschouwen is. Overweeg om voorafgaand aan het staken van de glutenbelasting test duodenumbiopsien te nemen om histopathologische analyse plaats te laten vinden.

Indien de patiënt klachten heeft probeer de glutenbelasting minimaal 1 maand vol te houden met evaluatie van serologie en eventueel histologie.

Bij asymptomatische patiënten evalueer na maximaal 1 jaar.

Adviseer de patiënt om voor het staken van de glutenbelasting test altijd contact op te nemen met de arts om de analyse af te ronden met serologisch en eventueel histopathologisch onderzoek.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar het effect van een glutenbelasting om de diagnose coeliakie te stellen bij patiënten die al zijn gestart met een glutenvrij dieet alvorens de diagnose coeliakie is gesteld.

Diagnostische accuratesse van de glutenbelasting was gedefinieerd als cruciale uitkomstmaat. Histologie (Vh: Cd ratio) en patiënt relevante uitkomstmaten (symptomen van coeliakie) waren gedefinieerd als belangrijke uitkomstmaten. Er zijn geen onderzoeken uit het literatuuronderzoek gekomen die voldoen aan de PICO.

De eerste aanbeveling is om ook onder een glutenvrij dieet coeliakieantistoffen te bepalen. Het is namelijk goed mogelijk dat de patiënt die reeds glutenvrij eet zich, bewust of onbewust, niet strikt aan het dieet houdt. Indien de patiënt voldoet aan de eerder in deze richtlijn genoemde diagnostische criteria voor coeliakie, dan hoeft geen verdere diagnostiek zoals een glutenbelasting plaats te vinden. Indien de diagnose coeliakie niet gesteld is of kon worden, wordt HLA-DQ analyse geadviseerd. Gezien de hoge negatief voorspellende waarde is HLA-DQ2- en DQ8-typering namelijk de meest betrouwbare test om patiënten te selecteren bij wie coeliakie uitgesloten is, onafhankelijk van het dieet. Bij een negatieve test (HLA-DQ2/8 niet aanwezig) is coeliakie uitgesloten. Gezien circa 40% van de algemene bevolking positief is voor minimaal één van deze genen, zegt de aanwezigheid van deze genen niets over het wel of niet hebben van coeliakie (Leonard, 2017). Indien deze test de diagnose coeliakie niet verwerpt, wordt een glutenbelasting test geadviseerd. Aangezien coeliakie een chronische ziekte betreft met de noodzaak voor een levenslang strikt aangepast, glutenvrij dieet, is het belangrijk om dit nauwkeurig uit te zoeken.

Bij HLA-DQ2/8 positieve patiënten die een verdenking op coeliakie hebben, maar reeds een glutenvrij dieet volgen en negatieve serologie hebben, is een glutenbelasting vooralsnog de enige mogelijkheid om de aanwezigheid van coeliakie te onderzoeken.

Aangezien er een gebrek is aan (gerandomiseerde) studies, is de hoeveelheid te gebruiken gluten en de duur van de glutenbelasting onderwerp van discussie. Het ligt voor de hand om een gestandaardiseerde hoeveelheid gluten toe te voegen aan het glutenvrij dieet.

Op de kinderleeftijd is het te overwegen om de glutenbelasting niet uit te voeren ten tijde van periode met groeiversnelling (peuterleeftijd/adolescenten). Een tweetal studies (Leonard, 2021; Leffler, 2013) laten zien dat na een 14-daagse glutenbelasting met wisselende hoeveelheden gluten (3-10 gram/dag), coeliakieserologie (tissue transglutaminase, tTG-IgA) 28-42 dagen na start gestegen is, met het meeste bewijs voor de hogere doseringen gluten.

De werkgroep concludeert dat in de huidige literatuur er onvoldoende data beschikbaar is om op basis daarvan een aanbeveling te doen over de duur van de glutenbelasting test en om een advies te geven over de hoeveelheid gluten die gebruikt dient te worden gedurende deze test. Ook is er te weinig data beschikbaar om te bepalen wat de beste parameter is om een reactie op gluten te beoordelen. Zodoende is het advies van de vormgeving van de glutenbelasting gebaseerd op expert opinion. In dit advies is meegenomen dat de normale glutenintake van volwassenen circa 10-15 gram gluten per dag bedraagt en dat bepaling van coeliakieserologie en histopathologische analyse overal beschikbaar is.

De werkgroep adviseert met inachtneming van de nodige onzekerheid de volgende werkwijze van een glutenbelasting test. De hoeveelheid gluten tijdens de test is voor kinderen is om te streven naar 10-15 gram gluten per dag en voor volwassenen 15-20 gram gluten per dag. Poliklinische follow-up wordt ten tijde van de glutenbelasting elke 3 maanden geadviseerd, waarbij symptomen, bij kinderen tevens groei, coeliakie-

serologie (tTG-IgA en EMA, na uitsluiten van IgA-deficiëntie) en dieet worden geëvalueerd. Indien coeliakieserologie positief is, zal de diagnose volgens de elders in deze richtlijn geldende criteria kunnen worden gesteld.

Het is onduidelijk wanneer de glutenbelasting daadwerkelijk als conclusief beschouwd kan worden. Het lijkt aannemelijk dat na enkele maanden glutenbelasting met negatieve serologie en histologie, de diagnose coeliakie zeer onwaarschijnlijk tot vrijwel uitgesloten is. De werkgroep is van mening dat het gerechtvaardigd is om dan ook de test periode van glutenbelasting na één jaar te staken, waarbij de diagnose coeliakie zo goed als zeker uitgesloten is. Alvorens een normaal glutenbevattend dieet te starten kan op dat moment overwogen worden om, ook bij negatieve serologie, duodenumbipten af te nemen om meer zekerheid te krijgen over de aan- of afwezigheid van coeliakie.

Gezien de complexiteit van het proces is het advies om de glutenbelasting door een in coeliakie gespecialiseerde arts en diëtist te laten begeleiden. De diëtist kan samen met de patiënt inschatten of de glutenbelasting uitgevoerd wordt met voedingsmiddelen of met een gestandaardiseerde hoeveelheid glutenpoeder. Adviseer de patiënt om nooit op eigen initiatief de glutenbelasting te stoppen, maar bij te invaliderende klachten contact op te nemen met de arts en diagnostiek in te zetten alvorens de glutenbelasting te stoppen. Voordat de glutenbelasting wegens intolerantie gestaakt wordt dient zo mogelijk afname van duodarmbipten overwogen te worden, liefst na tenminste 1 maand gluteninname.

De verwachting is dat in de nabije toekomst de glutenbelasting wellicht vervangen kan worden door andere minder invasieve testen zoals de analyse van gluten-reactieve T-cellen g in bloed (Sarna, 2017). Deze test is minder afhankelijk van het wel of niet volgen van een glutenvrij dieet om de diagnose coeliakie te kunnen stellen en is potentieel een aanvulling in een soms uitdagend diagnostisch traject naar de diagnose coeliakie.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Een subgroep van de bevolking eet glutenvrij om uiteenlopende redenen bijvoorbeeld door het ervaren van glutengerelateerde klachten of uit gezondheidsovertuiging. Bij een gedeelte van deze mensen zou sprake kunnen zijn van coeliakie. Zij zijn echter al gestart met de behandeling door glutenvrij te eten. Desalniettemin heeft het stellen of uitsluiten van de diagnose coeliakie consequenties voor de striktheid en duur van het glutenvrij dieet, de kosten, kwaliteit van leven en de (medische) follow-up. De wens is om de diagnostiek die nodig is voor het stellen van een accurate diagnose zo minimaal invasief mogelijk te doen, waarbij een glutenbelasting soms kan leiden tot klachten met vroegtijdig afbreken van de glutenbelasting als gevolg. Strikte follow-up en goede begeleiding door een diëtist is dan ook van essentieel belang voor een succesvolle glutenbelasting.

Kosten (middelenbeslag)

Er is voor zover bekend geen wetenschappelijke onderbouwing ten aanzien van het kostenaspect. Indien na een glutenbelasting de diagnose coeliakie gesteld wordt, brengt dit extra kosten mee in de (medische) follow-up, maar kunnen wellicht in de toekomst complicaties met dientengevolge gezondheidskosten en impact op de kwaliteit van leven tot gevolg vermeden worden. Indien coeliakie wordt uitgesloten, kan patiënt het geld van een glutenvrij dieet besparen, gezien de patiënt niet levenslang glutenvrij hoeft te eten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De diagnostiek is in alle ziekenhuizen en gedeeltelijk (coeliakie-serologie) via de huisarts beschikbaar. Wij raden echter aan de begeleiding van een glutenbelasting onder supervisie van een (kinder-) MDL-arts en in coeliakie gespecialiseerde diëtist te verrichten. De begeleiding en follow-up ten tijde van de glutenbelasting zijn van belang om tijdig symptomen te signaleren en diagnostiek naar coeliakie te verrichten alvorens de patiënt de glutenbelasting staakt.

De werkgroep concludeert dat in de huidige literatuur er onvoldoende data beschikbaar is om op basis daarvan een aanbeveling te doen over de duur van de glutenbelasting test en om een advies te geven over de hoeveelheid gluten die gebruikt dient te worden gedurende deze test. Ook is er te weinig data beschikbaar om te bepalen wat de beste parameter is om een reactie op gluten te beoordelen. Zodoende is het advies van de vormgeving van de glutenbelasting gebaseerd op expert opinion.

Rationale

Het allereerst bepalen van coeliakieserologie brengt lage kosten met zich mee en kan verdere diagnostische stappen met duurder bloedonderzoek (HLA-DQ bepaling) en met een invasieve glutenbelasting voorkomen, indien de serologie positief is. Hoe langer iemand glutenvrij eet, hoe kleiner de kans is dat de coeliakieserologie nog afwijkend is in het geval de patiënt coeliakie heeft.

Het bepalen van HLA-DQ 2.5, HLA-DQ8 en HLA-DQ2.2 kan verdere invasieve diagnostische stappen met glutenbelasting voorkomen, indien geen van deze genen bij de patiënt aanwezig zijn. Dit sluit de diagnose coeliakie uit.

Een glutenbelasting is voornamelijk de enige manier om de diagnose coeliakie te stellen, indien een patiënt glutenvrij eet en de diagnose kan niet op de onder aanbeveling 1 en 2 genoemde methoden worden uitgesloten of gesteld. Gezien de complexiteit van dit proces is het advies om dit te laten begeleiden door een arts en diëtist die beiden gespecialiseerd zijn in coeliakie.

Een volwassene nuttigt gemiddeld 10-15 gram gluten per dag. Om zeker te zijn dat de patiënt niet aan een te lage hoeveelheid gluten wordt blootgesteld, is het advies om een hoog-normale hoeveelheid gluten per dag te gebruiken. Er is overigens geen wetenschappelijk bewijs aangaande de hoeveelheid gluten die gebruikt dient te worden bij de glutenbelasting test te beargumenteren. De diëtist kan samen met de patiënt besluiten of deze gluten kunnen worden genuttigd met reguliere glutenbevattende producten of dat glutenpoeder gebruikt wordt. Dit hangt met name af van de verwachte compliance van de patiënt.

Er is minimaal bewijs dat sommige patiënten na een maand een verhoging hebben in hun coeliakie-specifieke antistoffen. Verder is er geen wetenschappelijk bewijs aangaande het juiste interval om te bekijken de glutenbelasting test positief is. Daarnaast is de beste parameter om dit te monitoren ook niet bekend. Gezien de uitgebreide beschikbaarheid van serologisch onderzoek is ervoor gekozen om deze parameter te gebruiken. Bij kinderen dient men bedacht te zijn op groeiachterstand als een uiting van coeliakie.

Er is geen literatuur beschikbaar om een aanbeveling te doen over wanneer de glutenbelasting test als negatief beschouwd kan worden. De werkgroep is van mening dat, gezien het intensieve traject dat een

patiënt doorloopt tijdens deze glutenbelasting test, er argumenten kunnen zijn om deze test af te sluiten met histopathologisch onderzoek van duodenumbiopsies om de diagnostiek daarmee af te ronden. Er valt om pragmatische redenen iets voor te zeggen om de glutenbelastingtest maximaal 1 jaar te laten duren.

Onderbouwing

Achtergrond

Een glutenbelastingtest is een manier om de diagnose coeliakie vast te stellen bij patiënten die, al dan niet op eigen initiatief, gestart zijn met een glutenvrij dieet zonder dat de diagnose coeliakie gesteld is. De vraag is hoe een glutenbelasting uit te voeren. Dit komt omdat bij patiënten met coeliakie die reeds langere tijd glutenvrij eten geen of lage titers coeliakie-specifieke antistoffen aanwezig zijn en de histologie van de dunne darm mogelijk al (deels) genormaliseerd is. Hiermee kan het onderscheid tussen de aan- en afwezigheid van coeliakie bemoeilijkt worden. Dit is relevant gezien het advies om bij de aanwezigheid van de diagnose coeliakie levenslang glutenvrij te eten. Hoe deze glutenbelastingtest vormgegeven dient te worden is onbekend. De vraag is hoelang deze belastingtest moet duren en hoeveel gluten er per dag genuttigd dient te worden.

Conclusies

- GRADE	<p>Diagnostic accuracy</p> <p>Because of the absence of data no conclusions could be drawn about diagnostic accuracy of gluten challenge for coeliac disease with gluten challenge in patients with suspected celiac disease previously adhering to a gluten-free diet.</p> <p><i>Sources: -</i></p>
-------------------	---

- GRADE	<p>Histology – villous height to crypt depth (Vh:Cd) ratio</p> <p>Because of the absence of data no conclusions could be drawn about the effect of a gluten challenge on Vh:Cd ratio in patients with suspected celiac disease previously adhering to a gluten-free diet.</p> <p><i>Sources: -</i></p>
-------------------	---

- GRADE	<p>Symptoms of coeliac disease</p> <p>Because of the absence of data no conclusions could be drawn about the effect of gluten challenge on symptoms in patients with suspected coeliac disease previously adhering to a gluten-free diet.</p> <p><i>Sources: -</i></p>
-------------------	---

Samenvatting literatuur

Description of studies

None of the studies directly answered the PICO, however studies described below were deemed relevant for the clinical question.

Lähdeaho (2011) conducted a prospective cohort study challenging adult coeliac disease (CD) patients with gluten aiming to gain a clearer conception of the gluten amount needed to cause some mucosal deterioration but without inducing excessive ill health with a resultant dropout of trial subjects. Included were patients with biopsy-proven CD aged 18-75 years adhering to a strict GFD for at least two years and being in clinical remission as judged by an interview, clinical examination and on-site rapid celiac autoantibody testing. In total, 25 patients were included (mean age 49 years (21 to 68 years); mean duration of GFD 11 years (2 to 34 years); 81% female). Patients were challenged with low (1-3 g) or moderate (3-5g) doses of gluten daily for 12 weeks. Symptoms, small-bowel morphology and celiac serology (for tissue transglutaminase) were determined.

Leffler (2013) conducted a prospective study assessing the time course of serological and histological changes that occur in adults with biopsy proven CD undergoing a 14-day gluten challenge. Adults with biopsy proven CD in remission were included. Remission was defined as Immunoglobulin (IgA)-tissue transglutaminase levels under 10 ELISA units, on a strictly gluten-free diet (GFD) for at least 12 months with a Celiac Dietary Adherence Score of <18, and absence of both symptoms typical of CD and symptoms which prompted initial diagnosis in the participant. The study included two run-in visits followed by a 14-day gluten challenge at a randomly assigned dose of 3 or 7.5 g of gluten/day. Study visits occurred 3, 7, 14 and 28 days after starting gluten challenge. Duodenal biopsy was performed during the run-in and at days 3 and 14 of a gluten challenge. Villous height to crypt depth (Vh:Cd) ratio were measured by two pathologists. Antibodies to tissue transglutaminase and deamidated gliadin peptides at each visit. All visits included assessment of symptoms over the past 24 h using both the Celiac Symptom Index (CSI) and Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS).

Leonard (2021) conducted a double-blind randomized controlled trial assessing relative abilities of multiple biomarkers to assess disease activity induced by 2 gluten doses, and aimed to identify biomarkers to supplement or replace histology. Included were patients HLA-DQ2.5 and/or HLA-DQ8-positive adults with biopsy proven CD in clinical and histologic remission on a GFD for ≥ 12 months. Patients were randomized to 3 g or 10 g gluten/d for 14 days. The study included a 21-day screening period followed by a 7-day run-in period during which patients underwent endoscopy with duodenal biopsy, video capsule endoscopy, and blood collection. Run-in was followed by 14-day gluten challenge at the assigned daily dose. A final visit occurred 28 days post-gluten challenge with video capsule endoscopy and blood assessment. Patients underwent serum testing for antibodies to IgA tissue transglutaminase and completed the CD Symptom Diary (CDS). The CDS is a 6-item, daily symptom scale, including diarrhea, bloating, nausea, abdominal pain, and tiredness. This study included the gastrointestinal domain items of abdominal pain, bloating, nausea, and diarrhea.

Results

Diagnostic accuracy

There is no evidence answering the PICO for the outcome diagnostic accuracy.

Histology – villous height to crypt depth (Vh:Cd) ratio

Leffler (2013) found that Vh:Cd deteriorated from a mean 2.21 (95% CI 1.82 to 2.60) at baseline to 1.12 (95% CI 0.68 to 1.56) at day 14 after gluten challenge. The mean difference in Vh:Cd ratio was -1.09 (95%CI -1.64 to -0.54).

Lähdeaho (2011) found that the Vh:Cd in the moderate-dose group deteriorated from a mean 3.0 (95% CI 2.8 to 3.2) to 1.7 (95% CI 1.0 to 2.4) after 12 weeks of gluten challenge. The mean difference in Vh:Cd ratio was -1.30 (95% CI -1.93 to -0.67). The Vh:Cd in the low-dose group deteriorated from a mean 2.9 (95% CI 2.5 to 3.4) to 1.9 (95% CI 1.2 to 2.6) after 12 weeks of gluten challenge. The mean difference in Vh:Cd ratio was -1.00 (95% CI -1.71 to -0.29).

Leonard (2021) found that patients in the 3g group had a median baseline Vh:Cd of 2.0 (95%CI 1.8 to 2.4) and 2.1 (95% CI 1.6 to 2.6) at day 15 after gluten challenge. The mean difference in Vh:Cd ratio was 0.10 (95% CI 0.33 to 0.53). Median baseline Vh:Cd ratio for the 10g group was 2.5 (95%CI 1.6 to 3.0) and 0.6 (95%CI 0.2 to 1.3) at day 15 after gluten challenge. The mean difference in Vh:Cd ratio was -1.90 (95%CI -2.69 to -1.11).

Overall there were three studies (five intervention groups) reported Vh:Cd ratio before and after gluten challenge as histological outcome. These studies were pooled. The pooled mean difference was -1.00 (95% CI -1.71 to -0.29; Figure 1) in favour of gluten challenge meaning that gluten challenge caused histological deterioration.

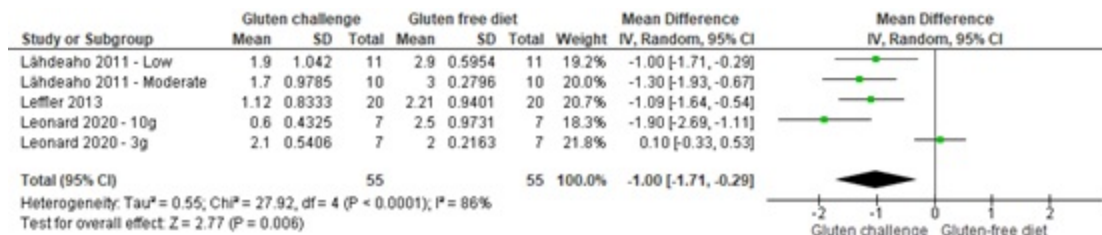


Figure 1. Forest plot showing the comparison between histological outcomes after a gluten-free period (baseline) relative to gluten challenge for Vh:Cd ratio. Pooled mean difference, random effects model.

Symptoms of coeliac disease

Leffler (2013) found that mean Celiac Symptom Index (CSI) score increased from 25.26 (95%CI 16.6 to 23.9) at baseline to 31.84 (95%CI 23.2 to 40.5) at day 14 of gluten challenge. The mean difference in CSI score was 11.61 (95%CI 3.48 to 19.74) compared to baseline. However, mean CSI score decreased again to 25.22 (95%CI 20.1 to 30.3) 14 days after gluten challenge. The mean difference in CSI score was -0.04 (95%CI -5.76 to 5.68) compared to baseline. A similar pattern was observed for mean GSRS score with the score increasing from 20.23 (95%CI 21.2 to 29.5) at baseline to 30.68 (95%CI 27.2 to 41.5) at day 14 of gluten challenge. The mean difference in GSRS score was 10.45 (95%CI 0.47 to 20.2) compared to baseline. GSRS score decreased again to 21.52 (95%CI 15.4 to 27.7) 14 days after gluten challenge. The mean difference in GSRS score was 1.29 (95% CI -4.92 to 7.50) compared to baseline.

Lähdeaho (2011) found that at baseline, all subjects were free of gastrointestinal symptoms. Altogether 15 (71%) out of the 21 CD patients experienced mild to moderate abdominal symptoms upon gluten challenge; eight of them from the moderate-dose and seven from the low-dose group.

Leonard (2020) The CDSD is a 6-item, daily symptom scale, including diarrhea, bloating, nausea, abdominal pain, and tiredness. This study included the gastrointestinal domain items of abdominal pain, bloating, nausea, and diarrhea. Gastrointestinal symptoms were low before gluten challenge and increased in both groups during challenge (n=14; P=0.0009), returning to near normal after the gluten challenge.

Level of evidence of the literature

The level of evidence of the included studies was not assessed using GRADE methodology, because none of the studies directly answered the PICO-question.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

P (patients) Children and adults with suspected coeliac disease on a gluten-free diet

I (intervention) Diagnostics for coeliac disease with gluten challenge

C (control) -

R (reference) Diagnostics for coeliac disease without gluten challenge

O (outcome) Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity), coeliac disease specific serology, histology (villous height to crypt depth (Vh:Cd) ratio), symptoms after gluten challenge

Relevant outcome measures

The guideline development group considered diagnostic accuracy of gluten challenge as a critical outcome measure for decision making; and serology and histology (Vh:Cd ratio) and symptoms after gluten challenge as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group did not define minimally clinically important difference for the outcomes.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 1 January 2000 until 11 December 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 333 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews (with meta-analyses), randomized controlled trials (RCT) and observational studies answering the PICO question. Studies were initially selected based on title and abstract screening. Thirty-one studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 28 studies were excluded, because they did not fit the inclusion criteria (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods). Three other studies (Leonard, 2021; Leffler, 2013; Lähdeaho, 2011) did not answer the PICO and were not assessed using GRADE methodology but were still relevant for the clinical question and recommendations. Description of these 3 studies can be found under Summary of literature.

Results

One RCT investigated relative abilities of multiple biomarkers to assess disease activity induced by 2 gluten doses (Leonard, 2021). Two observational studies assessed the course of serological and/or histological changes of gluten challenge in adults (Leffler, 2013; Lähdeaho, 2011). Study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-02-2023

Laatst geautoriseerd : 19-02-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Lähdeaho, M. L., Mäki, M., Laurila, K., Huhtala, H., & Kaukinen, K. (2011). Small-bowel mucosal changes and antibody responses after low-and moderate-dose gluten challenge in celiac disease. *BMC gastroenterology*, 11(1), 1-9.
- Leffler, D., Schuppan, D., Pallav, K., Najarian, R., Goldsmith, J. D., Hansen, J., ... & Kelly, C. P. (2013). Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut*, 62(7), 996-1004.
- Leonard, M. M., Sapone, A., Catassi, C., & Fasano, A. (2017). Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity: A Review. *JAMA*, 318(7), 647–656.
- Leonard, M. M., Silvester, J. A., Leffler, D., Fasano, A., Kelly, C. P., Lewis, S. K., ... & Smithson, G. (2021). Evaluating responses to gluten challenge: a randomized, double-blind, 2-dose gluten challenge trial. *Gastroenterology*, 160(3), 720-733.
- Mearin, M. L., Agardh, D., Antunes, H., Al-toma, A., Auricchio, R., Castillejo, G., ... & Whiting, P. (2022). ESPGHAN Position Paper on Management and Follow-up of Children and Adolescents With Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 75(3), 369-386.
- Sarna, V. K., Lundin, K., Mørkrid, L., Qiao, S. W., Sollid, L. M., & Christophersen, A. (2018). HLA-DQ-Gluten Tetramer Blood Test Accurately Identifies Patients With and Without Celiac Disease in Absence of Gluten Consumption. *Gastroenterology*, 154(4), 886–896.e6.

HLA-DQ typering

Uitgangsvraag

Wat is de plaatsbepaling van de HLA-DQ typering in de diagnostiek van coeliakie?

Deze uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

2.6.1. Wat is de rol van de HLA-DQ typering in de diagnostiek van coeliakie?

2.6.2. Hoe dient een HLA-DQ typering voor coeliakie te worden uitgevoerd?

Wat is de minimaal vereiste resolutie waarmee een HLA-DQ typering dient te worden uitgevoerd?

Wanneer is additionele HLA-DQ typering gewenst?

Welke rapportage voor de HLA-DQ typeeruitslag en de klinische duiding dient gebruikt te worden?

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-07-2023

Laatst geautoriseerd : 07-07-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Rol van HLA-DQ typering in coeliakie diagnostiek

Uitgangsvraag

Wat is de rol van de HLA-DQ typering in de diagnostiek van coeliakie?

Aanbeveling

De HLA-DQ typering dient te worden ingezet:

Ter uitsluiting van de diagnose coeliakie:

Bij patiënten bij wie de diagnose coeliakie niet uitgesloten kan worden met behulp van serologie (TGA-IgA) en/of duodenumbiopsie op grond van de volgende redenen:

- de patiënt volgt ten tijde van de diagnose een glutenvrij dieet;
- de patiënt is IgA-deficiënt en de IgG-serologie geeft geen uitsluitsel: HLA-DQ typeren, indien negatief voor coeliakie-geassocieerde HLA-genotypes hoeft geen biopsie te worden verricht;
- er is een discrepantie tussen serologie en biopsie: negatieve serologie, biopsie wel passend bij coeliakie.

Ter uitsluiting van het risico op het ontwikkelen van coeliakie:

Bij mensen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van coeliakie sluit de negatieve HLA-DQ typering eenmalig coeliakie uit en hoeft de persoon zonder coeliakie-geassocieerde HLA-DQ antigenen niet periodiek gescreend te worden op het ontwikkelen van coeliakie:

- eerstegraads en tweedegraads familieleden van patiënten met coeliakie;
- patiënten met het syndroom van Turner, het syndroom van Down, het syndroom van Williams, de ziekte van Addison, auto-immuun schildklierziekten, type I diabetes mellitus.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

-Voor de literatuuronderbouwing van uitgangsvraag 'Wat is de rol van de HLA-DQ typering in de diagnostiek van coeliakie?' is gebruik gemaakt van internationale richtlijnen:

- European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease (Husby, 2020)
- European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders (Al-Toma, 2019)
- AGA Clinical Practice Update (Husby, 2019)
- De frequentie van coeliakie geassocieerde genotypes in de gezonde populatie is gebaseerd op data van Matchis (n=40.295) waardoor we informatie hebben over de Nederlandse populatie en wij ons niet hoeven te baseren op Europese data. De Stichting Matchis is het Nederlands centrum voor stamcel donors (<https://www.matchis.nl/>).

Voor twee groepen mensen heeft het typeren van HLA-DQ duidelijk meerwaarde en wordt daarom aanbevolen: ten eerste de groep patiënten verdacht van coeliakie bij wie de normale diagnostiekroute geen uitsluitsel geeft (groep A), en ten tweede de groep mensen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van

coeliakie, vanwege een familielid met coeliakie of vanwege een andere aandoening waarbij het risico op coeliakie verhoogd is (groep B).

Groep A: Verdenking coeliakie

Voor de diagnose coeliakie heeft, volgens de huidige richtlijnen (Husby, 2020), de bepaling van TGA-IgA antistoffen een hoge sensitiviteit en specificiteit. De diagnose wordt bevestigd door bijpassende histologie in biopsen of, wanneer de titer van de TGA-IgA is ≥ 10 x de bovengrens van normaal, door een positieve EMA-IgA. Onder die omstandigheden heeft het typeren van HLA-DQ geen toegevoegde waarde.

Echter, onder de volgende omstandigheden heeft het typeren van HLA-DQ meerwaarde om die mensen te identificeren die een bijzonder laag risico hebben op coeliakie:

1. De patiënt volgt, voordat de diagnose gesteld is, al een glutenvrij dieet. Bij een strikt glutenvrij dieet verdwijnen de klachten, herstellen de afwijkingen in de darmwand zich en dalen de coeliakie-antistoffen in het bloed tot normale waarden. Dat betekent dat op dat moment geen diagnose meer gesteld kan worden zonder over te gaan op een glutenchallenge. Indien er toch twijfel is aan de diagnose, of indien de patiënt geen glutenchallenge wil ondergaan, heeft de HLA-DQ typering meerwaarde om coeliakie uit te sluiten.
2. De patiënt heeft een IgA concentratie onder de detectiegrens. Volgens de richtlijnen dienen bij IgA-deficiëntie (totaal IgA $< 0,2$ g/L) één of meerdere antistoffen van de IgG-klasse gemeten te worden (TGA-IgG, EMA-IgG en/of anti-gedeamideerd gliadine-IgG) (Husby, 2020). Bij negatieve of zwak positieve IgG-antistoffen moet een biopsie uitsluitsel geven. Bij kinderen bij wie er twijfel is aan de diagnose is een HLA-DQ typering een minder invasieve eerste stap om coeliakie uit te sluiten zonder biopsie.
3. Er is sprake van onzekerheid over de diagnose vanwege een discrepantie tussen de serologie en het biopt: de serologie (IgA, en in geval van een IgA-deficiëntie IgG) is negatief, maar bij biopsie worden wel suggestieve histologische afwijkingen gezien die zouden kunnen passen bij coeliakie. Ook bij deze categorie patiënten moet worden bevestigd dat de patiënt ten tijde van serologie en biopt voldoende gluten in het dieet had. Daarna wordt de HLA-DQ typering ingezet om de vervolgstappen in de diagnostiek op te baseren (Al-Toma, 2019).

Groep B: Screening van risicogroepen

Risicogroepen voor het ontwikkelen van coeliakie zijn:

1. Eerstegraads en tweedegraads familieleden van patiënten met coeliakie.
2. Patiënten met het syndroom van Turner, het syndroom van Down, het syndroom van Williams, de ziekte van Addison, autoimmuun schildklierziekten.
3. Patiënten met type I diabetes mellitus.

De prevalentie van coeliakie bij eerstegraads familieleden van patiënten met coeliakie ligt rond 10% met een significant hogere prevalentie bij eeneïge tweelingen (86% concordantie) (Greco, 2002). De prevalentie bij tweedegraads familieleden ligt waarschijnlijk lager, maar is nog steeds verhoogd ten opzichte van de totale populatie (Book, 2003; Fasano, 2003; van der Windt, 2010).

Hoewel de meeste studies tot nu toe gaan over kleine aantallen patiënten, lijkt de prevalentie van coeliakie verhoogd in zowel het syndroom van Down (ongeveer 6%) (Du, 2018) als in het syndroom van Turner (ongeveer 5%) (Marild, 2016) als in het syndroom van Williams (ongeveer 7%) (Pangallo, 2020). Ook in patiënten met endocriene auto-immuunziekten, zoals de ziekte van Addison, auto-immuun schildklierziekten en type 1 diabetes is de prevalentie van coeliakie verhoogd (Kalambokis & Milionis, 2009; Minelli, 2018).

Bij deze groepen geldt dat (periodieke) screening mogelijk is met TGA-IgA, tenzij een glutenvrij dieet wordt gevolgd (bijvoorbeeld omdat er in het gezin van een coeliakie-patiënt gezamenlijk glutenvrij gegeten wordt). Echter, deze screening dient eens in de 1-2 jaar herhaald te worden. Het voordeel van het eenmalig uitvoeren van een HLA-DQ typering is dat daarmee de personen die geen risico lopen op het ontwikkelen van coeliakie worden geïdentificeerd en kunnen worden uitgesloten van verdere follow-up. Naast de kostenbesparing die dit oplevert bij langdurig screenen (de HLA-DQ typering kost eenmalig ongeveer 100 euro, elke bepaling van TGA kost 25-30 euro, bron: WieDoetWat database NVKC, <https://www.nvkc.nl/professional/wie-doet-wat-database>) heeft een niet met coeliakie geassocieerde HLA-DQ typering ook invloed op de kwaliteit van leven, hetgeen voor hoog-risico families in Duitsland, Nederland en Spanje is aangetoond (Wessels, 2015): het familielid / de patiënt / de ouders hoeven zich geen zorgen meer te maken op de kans om coeliakie te ontwikkelen.

De kostenbesparing is ook aangetoond voor patiënten met het syndroom van Down in een Nederlandse studie, die ook nog benadrukt dat dit exclusief de kosten zijn voor onnodige medische consultaties en bloedafnames. Daarnaast speelt ook hier de geruststelling van patiënt en familie een belangrijke rol (Csizmadia, 2000).

In patiënten met type 1 diabetes mellitus (T1DM) komt coeliakie significant vaker voor dan in de algemene populatie. Schattingen van de prevalentie lopen uiteen van 3-10% (Amin, 2002; Rewers & Eisenbarth, 2011). T1DM kent ook een associatie met HLA, voornamelijk met de haplotypen DR4-DQ8 en DR3-DQ2. Omdat dezelfde HLA-DQ antigenen geassocieerd zijn met coeliakie, zal de HLA-DQ typering bij deze patiëntengroep slechts in 25% van de gevallen negatief zijn voor de geassocieerde antigenen (Gutierrez-Achury, 2015). Gezien de hoge frequentie van de coeliakie-geassocieerde HLA-DQ antigenen in deze populatie is het gebruik van de HLA-DQ typering ter uitsluiting van het risico op het ontwikkelen van coeliakie waarschijnlijk niet kosteneffectief, maar een niet met coeliakie-geassocieerde HLA-DQ typering verhoogt ook hier wel de kwaliteit van leven.

Waarden en voorkeuren van patiënten

De patiënt is gebaat bij goede en efficiënte diagnostiek bij coeliakievraagstellingen. In deze richtlijn wordt voortaan een minimale HLA-DQ typeerstrategie vereist, hetgeen bewerkstelligt dat de HLA-DQ typering die worden ingezet ter uitsluiting van coeliakie vaker coeliakie daadwerkelijk terecht uitsluiten. Daarnaast kan het inzetten van HLA-DQ-typering bij coeliakievraagstellingen een rol spelen om het nemen van bipten bij patiënten te voorkomen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

HLA-DQ typeringen behoren niet altijd tot de routinediagnostiek van medische laboratoria. Deze richtlijn geeft laboratoria en fabrikanten handvatten om aan de minimaal vereiste HLA-DQ diagnostiek in het kader van coeliakie te kunnen voldoen. Tevens wordt er een uniforme rapportage en interpretatie aanbevolen.

Onderbouwing

Achtergrond

Coeliakie is een ontstekingsziekte van de dunne darm, die wordt veroorzaakt door overgevoeligheid voor gluten.

Schattingen laten zien dat coeliakie voorkomt bij ongeveer 0,5-1% van de Nederlandse bevolking en dat de incidentie tussen 1995 en 2010 is gestegen van ongeveer 3 per 100.000 naar ongeveer 7 per 100.000 (Burger, 2014).

Coeliakie is een genetisch complexe ziekte, waarbij meerdere genen een predisponerende rol spelen (Withoff, 2016). De prevalentie van coeliakie bij eerstegraads familieleden van patiënten met coeliakie ligt rond 10% met een significant hogere prevalentie bij eeneïge tweelingen (86% concordantie) (Greco, 2002). De prevalentie bij tweedegraads familieleden ligt waarschijnlijk lager, maar is nog steeds verhoogd ten opzichte van de totale populatie (Book, 2003; Fasano, 2003; van der Windt, 2010).

De sterkste genetische associatie is de aanwezigheid van specifieke HLA-DQ allelen die coderen voor DQ2 en DQ8 (zie verder samenvatting literatuur). Deze HLA-DQ moleculen zijn in staat om glutenpeptides te presenteren aan CD4+ T-cellen, wanneer deze glutenpeptides door het lichaamseigen enzym tissue transglutaminase gedeamideerd zijn. Bij patiënten met coeliakie leidt dit tot een immuunrespons op een glutenbevattend dieet en tot schade in de darm (Sollid & Lundin, 2009).

In de totale Nederlandse bevolking komen de coeliakie-geassocieerde HLA-DQ allelen (HLA-DQ8 en/of HLA-DQ2 en/of DQA1*05) voor met een frequentie van ongeveer 67% (Matchis, 2022: <https://www.matchis.nl/>). Een nadeel van het gebruik van de HLA-DQ typering in de diagnostiek is dan ook de zeer beperkte positieve voorspellende waarde (PPV) van de test: slechts 1 op de 50 (2%) personen met HLA-DQ2 of HLA-DQ8 ontwikkelt coeliakie. Daarentegen is de kans op het ontwikkelen van coeliakie bij afwezigheid van de met coeliakie geassocieerde HLA-DQ allelen vrijwel nul. Voorwaarde is wel dat daarbij ook de minder frequent geassocieerde allelen worden uitgesloten (zie Overwegingen).

De voor coeliakie beschreven HLA-DQ associatie geldt ook voor de aandoening dermatitis herpetiformis (DH) (Balas, 1997; Collin & Reunala, 2003; Karell, 2002). DH 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 billen, het sacrum en het behaarde hoofd. DH is de cutane manifestatie van gluten-gevoelige ziekte. Alle patiënten met DH hebben een onderliggende gluten-gevoelige enteropathie (Fry & Seah, 1974). Ook bij DH is er sprake van een sterke familiale predispositie met een duidelijk verhoogde prevalentie van 5-10% van DH, vooral bij eerstegraads familieleden van patiënten met DH (Hervonen, 2004; Reunala, 1996).

De positieve HLA-DQ2 of -DQ8 typering speelt 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. Daarbij gelden dezelfde overwegingen als bij coeliakie.

De overgevoeligheid voor gluten bij coeliakie gaat gepaard met de vorming van antistoffen, tegen het gedeamideerde gliadine, maar ook tegen het lichaamseigen tissue transglutaminase. De autoantistoffen tegen tissue transglutaminase van de IgA klasse (TGA-IgA) zijn een waardevolle diagnostische merker voor

coeliakie, met een sensitiviteit van 94% en een specificiteit van 96% (Husby, 2020).

In 2012 verscheen de richtlijn European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease, waarin voor het eerst werd gesteld dat bij kinderen de diagnose coeliakie onder voorwaarden gesteld kan worden zonder het nemen van een biopt. Die voorwaarden waren een hoge titer TGA-IgA (>10x de bovengrens van normaal voor de betreffende test), positiviteit voor IgA endomysium antistoffen (EMA-IgA), en de aanwezigheid van een geassocieerd HLA-DQ antigeen (Husby, 2012). De ESPGHAN heeft in 2020 een update gepubliceerd van de richtlijn uit 2012 (Husby, 2020). De nieuwe richtlijn stelt dat HLA-DQ typering niet bijdraagt aan de zekerheid van de diagnose coeliakie wanneer een patiënt voldoet aan de andere diagnostische criteria uit die richtlijn: biopt-bewezen coeliakie, of een hoge titer (>10x ULN) TGA-IgA en een positieve EMA-IgA. In andere omstandigheden kan HLA-DQ typering echter wel zinvol zijn.

De plaats van de HLA-DQ typering in de diagnostiek van coeliakie is daarmee in de loop der jaren kleiner geworden. Toch heeft een HLA-DQ typering ter uitsluiting van de diagnose, of de kans op het ontwikkelen van, coeliakie in een aantal situaties nog een duidelijke meerwaarde.

Daarnaast is het binnen de groep die positief is voor met coeliakie-geassocieerde HLA-DQ antigenen mogelijk om op basis van de HLA-typering een risicostratificatie toe te passen (zie Overwegingen voor details).

Conclusies

- GRADE	Er is hoog vertrouwen dat het uitvoeren van HLA-DQ typering een toegevoegde waarde heeft in de diagnostiek van coeliakie bij individuen met verdenking op coeliakie bij wie de normale diagnostiekroute geen uitsluitsel geeft; en bij het screenen van risicogroepen.
-------------------	--

Samenvatting literatuur

Systematic literature review was not performed because of the nature of the research question. Existing (international) guidelines and expert opinion of the working group were used to formulate recommendations.

Level of evidence of the literature

The level of evidence could not be assessed, because no systematic literature review had been performed due to the nature of the research question.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-07-2023

Laatst geautoriseerd : 07-07-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Al-Toma, A., Volta, U., Auricchio, R., Castillejo, G., Sanders, D. S., Cellier, C., Mulder, C. J., & Lundin, K. E. A. (2019). European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*, 7(5), 583-613.

Amin, R., Murphy, N., Edge, J., Ahmed, M. L., Acerini, C. L., & Dunger, D. B. (2002). A longitudinal study of the effects of a

- gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care*, 25(7), 1117-1122.
- Balas, A., Vicario, J. L., Zambrano, A., Acuna, D., & Garcia-Novo, D. (1997). Absolute linkage of celiac disease and dermatitis herpetiformis to HLA-DQ. *Tissue Antigens*, 50(1), 52-56.
- Book, L., Zone, J. J., & Neuhausen, S. L. (2003). Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in U.S. families. *Am J Gastroenterol*, 98(2), 377-381.
- Burger, J. P., Roovers, E. A., Drenth, J. P., Meijer, J. W., & Wahab, P. J. (2014). Rising incidence of celiac disease in the Netherlands; an analysis of temporal trends from 1995 to 2010. *Scand J Gastroenterol*, 49(8), 933-941.
- Csizmadia, C. G., Mearin, M. L., Oren, A., Kromhout, A., Crusius, J. B., von Blomberg, B. M., Pena, A. S., Wiggers, M. N., & Vandenbroucke, J. P. (2000). Accuracy and cost-effectiveness of a new strategy to screen for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr*, 137(6), 756-761.
- Collin, P., & Reunala, T. (2003). Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol*, 4(1), 13-20.
- Du, Y., Shan, L. F., Cao, Z. Z., Feng, J. C., & Cheng, Y. (2018). Prevalence of celiac disease in patients with Down syndrome: a meta-analysis. *Oncotarget*, 9(4), 5387-5396.
- Fry, L., & Seah, P. P. (1974). Dermatitis herpetiformis: an evaluation of diagnostic criteria. *Br J Dermatol*, 90(2), 137-146.
- Greco, L., Romino, R., Coto, I., Di Cosmo, N., Percopo, S., Maglio, M., Paparo, F., Gasperi, V., Limongelli, M. G., Cotichini, R., D'Agate, C., Tinto, N., Sacchetti, L., Tosi, R., & Stazi, M. A. (2002). The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*, 50(5), 624-628.
- Gutierrez-Achury, J., Romanos, J., Bakker, S. F., Kumar, V., de Haas, E. C., Trynka, G., Ricano-Ponce, I., Steck, A., Type 1 Diabetes Genetics, C., Chen, W. M., Onengut-Gumuscu, S., Simsek, S., Diabeter, Rewers, M., Mulder, C. J., Liu, E., Rich, S. S., & Wijmenga, C. (2015). Contrasting the Genetic Background of Type 1 Diabetes and Celiac Disease Autoimmunity. *Diabetes Care*, 38 Suppl 2, S37-44.
- Hervonen, K., Viljamaa, M., Collin, P., Knip, M., & Reunala, T. (2004). The occurrence of type 1 diabetes in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives. *Br J Dermatol*, 150(1), 136-138.
- Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabo, I., Kurppa, K., Mearin, M. L., Ribes-Koninckx, C., Shamir, R., Troncone, R., Auricchio, R., Castillejo, G., Christensen, R., Dolinsek, J., Gillett, P., Hrobjartsson, A., Koltai, T., Maki, M., Nielsen, S. M., Popp, A., Stordal, K., Werkstetter, K., & Wessels, M. (2020). European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 70(1), 141-156.
- Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabo, I. R., Mearin, M. L., Phillips, A., Shamir, R., Troncone, R., Giersiepen, K., Branski, D., Catassi, C., Lelgeman, M., Maki, M., Ribes-Koninckx, C., Ventura, A., Zimmer, K. P., Diagnosis, E. W. G. o. C. D., Committee, E. G., European Society for Pediatric Gastroenterology, H., & Nutrition. (2012). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 54(1), 136-160.
- Husby, S., Murray, J. A., & Katzka, D. A. (2019). AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease- Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology*, 156(4), 885-889.
- Kalambokis, G., & Milionis, H. J. (2009). Addison's disease and hypertransaminasemia. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 4(3), 251-261.
- Karell, K., Korponay-Szabo, I., Szalai, Z., Holopainen, P., Mustalahti, K., Collin, P., Maki, M., & Partanen, J. (2002). Genetic dissection between coeliac disease and dermatitis herpetiformis in sib pairs. *Ann Hum Genet*, 66(Pt 5-6), 387-392.
- Karell, K., Louka, A. S., Moodie, S. J., Ascher, H., Clot, F., Greco, L., Ciclitira, P. J., Sollid, L. M., Partanen, J., & European Genetics Cluster on Celiac, D. (2003). 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*, 64(4), 469-477.
- Marild, K., Stordal, K., Hagman, A., & Ludvigsson, J. F. (2016). Turner Syndrome and Celiac Disease: A Case-Control Study. *Pediatrics*, 137(2), e20152232.
- Minelli, R., Gaiani, F., Kayali, S., Di Mario, F., Fornaroli, F., Leandro, G., Nouvenne, A., Vincenzi, F., & De' Angelis, G. L. (2018). Thyroid and celiac disease in pediatric age: a literature review. *Acta Biomed*, 89(9-S), 11-16.
- Pangallo, E., Parma, B., Mariani, M., Cianci, P., De Paoli, A., Maitz, S., Fossati, C., Panceri, R., Agosti, M., & Selicorni, A. (2020). Williams-Beuren Syndrome and celiac disease: A real association? *Eur J Med Genet*, 63(9), 103999.
- Peracchi, M., Trovato, C., Longhi, M., Gasparin, M., Conte, D., Tarantino, C., Prati, D., & Bardella, M. T. (2002). Tissue transglutaminase antibodies in patients with end-stage heart failure. *Am J Gastroenterol*, 97(11), 2850-2854.

Reunala, T. (1996). Incidence of familial dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol*, 134(3), 394-398.

Rewers, M., & Eisenbarth, G. S. (2011). Autoimmunity: Celiac disease in T1DM-the need to look long term. *Nat Rev Endocrinol*, 8(1), 7-8.

Rostami-Nejad, M., Romanos, J., Rostami, K., Ganji, A., Ehsani-Ardakani, M. J., Bakhshipour, A. R., Zojaji, H., Mohebbi, S. R., Zali, M. R., & Wijmenga, C. (2014). Allele and haplotype frequencies for HLA-DQ in Iranian celiac disease patients. *World J Gastroenterol*, 20(20), 6302-6308.

Sollid, L. M., & Lundin, K. E. (2009). Diagnosis and treatment of celiac disease. *Mucosal Immunol*, 2(1), 3-7.

van der Windt, D. A., Jellema, P., Mulder, C. J., Kneepkens, C. M., & van der Horst, H. E. (2010). Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *JAMA*, 303(17), 1738-1746.

Wessels, M. M., Vriezinga, S. L., Koletzko, S., Werkstetter, K., Castillejo-De Villasante, G., Shamir, R., Hartman, C., Putter, H., van der Pal, S. M., Wijmenga, C., Bravi, E., Mearin, M. L., & Prevent, C. D. S. G. (2015). Impact on parents of HLA-DQ2/DQ8 genotyping in healthy children from coeliac families. *Eur J Hum Genet*, 23(3), 405-408.

Withoff, S., Li, Y., Jonkers, I., & Wijmenga, C. (2016). Understanding Celiac Disease by Genomics. *Trends Genet*, 32(5), 295-308.

Technische uitvoering, interpretatie en rapportage

Uitgangsvraag

Hoe dient een HLA-DQ typering voor coeliakie te worden uitgevoerd?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Wat is de minimaal vereiste resolutie waarmee een HLA-DQ typering dient te worden uitgevoerd?
- Wanneer is additionele HLA typering gewenst?
- Welke rapportage voor de HLA-DQ typeeruitslag en de klinische duiding dient gebruikt te worden?

Aanbeveling

1. De minimaal vereiste resolutie waarmee een HLA-DQ typering dient te worden uitgevoerd:

- De gebruikte techniek dient tenminste de aan- of afwezigheid van de HLA-DQ genotypes DQA1*02, DQA1*05, DQB1*02 en DQB1*03:02 (serologisch HLA-DQ8) te kunnen aantonen.
- De minimale genetische HLA-DQ typering moet worden uitgevoerd door een ISO15189 en/of EFI geaccrediteerd laboratorium.

2. De additionele HLA typering is gewenst:

Als de minimale typering negatief is voor DQA1*02, DQA1*05, DQB1*02 en DQB1*03:02 is de klinische consequentie dat er geen coeliakie-geassocieerd HLA-genotype aanwezig is en coeliakie vrijwel is uitgesloten. Blijft de verdenking op coeliakie zeer hoog, dan kan overwogen worden de zeer laagfrequente coeliakie geassocieerde subtypes met een additionele HLA typering uit te sluiten.

3. Rapportage bij de minimale vereiste typeerstrategie:

In de uitslag moet ten minste aangegeven worden of de genotypes DQA1*02, DQA1*05, DQB1*02 en DQB1*03:02 aanwezig of afwezig zijn.

Een klinische duiding van het aan- of afwezig zijn van de genotypes dient te worden toegevoegd (zie onderstaande tabel).

De tekst in de kolom 'klinische duiding' wordt daarbij aanbevolen. De schuingedrukte tekst is een toevoeging die daarbij overwogen kan worden.

	DQB1 Typeeruitslag	DQA1 Typeeruitslag	Fenotype	Klinische duiding
1	*02 neg *03:02 neg	*02 neg *05 neg	n.v.t.	Geen coeliakie-geassocieerd HLA-genotype aanwezig. Coeliakie is (vrijwel) uitgesloten. Blijft de verdenking op coeliakie zeer hoog, dan kan overwogen worden de zeer laag-frequente coeliakie geassocieerde subtypes met een additionele HLA typering uit te sluiten.
2	*02 pos *03:02 neg	*02 neg *05 pos	HLA-DQ2.5	Coeliakie-geassocieerd HLA-genotype is aanwezig. Coeliakie is niet uit te sluiten. <i>Er is een sterke associatie tussen coeliakie en HLA-DQ2.5.</i>
3	*02 pos *03:02 neg	*02 pos *05 neg	HLA-DQ2.2	Coeliakie-geassocieerd HLA-genotype is aanwezig. Coeliakie is niet uit te sluiten.
4	*02 pos *03:02 neg	*02 pos *05 pos	HLA-DQ2.5 + -DQ2.2	Coeliakie-geassocieerd HLA-genotype is aanwezig. Coeliakie is niet uit te sluiten. <i>Er is een sterke associatie tussen coeliakie en HLA-DQ2.5.</i>
5	*02 neg *03:02 pos	*02 neg *05 neg	HLA-DQ8	Coeliakie-geassocieerd HLA-genotype is aanwezig. Coeliakie is niet uit te sluiten.
6	*02 pos *03:02 pos	*02 neg *05 pos	HLA-DQ2.5 + -DQ8	Coeliakie-geassocieerd HLA-genotype is aanwezig. Coeliakie is niet uit te sluiten. <i>Er is een sterke associatie tussen coeliakie en HLA-DQ2.5.</i>
7	*02 pos *03:02 pos	*02 pos *05 neg	HLA-DQ2.2 + -DQ8	Coeliakie-geassocieerd HLA-genotype is aanwezig. Coeliakie is niet uit te sluiten.

4. Rapportage bij de additionele typeerstrategie:

In de uitslag wordt de HLA-DQA1 en -DQB1 genotypering weergegeven op type niveau, behalve DQB1*03 op subtype niveau.

Een klinische duiding van het aan- of afwezig zijn van de genotypes dient te worden toegevoegd (zie onderstaande tabel).

De tekst in de kolom 'klinische duiding' wordt daarbij aanbevolen. De schuingedrukte tekst is een toevoeging die daarbij overwogen kan worden.

	DQB1 Typeeruitslag	DQA1 Typeeruitslag	Fenotype	Klinische duiding
1	*03:03 of *04 of *05 of *06	*01 of *02 of *04 of *06	n.v.t.	Geen coeliakie-geassocieerd HLA-genotype aanwezig. Coeliakie is (vrijwel zeker) uitgesloten.
2	*02	*05	HLA-DQ2.5	Coeliakie-geassocieerd HLA-genotype is aanwezig. Coeliakie is niet uit te sluiten. <i>Er is een sterke associatie tussen coeliakie en HLA-DQ2.5.</i> <i>HLA-DQ2.5 is (vrijwel zeker) homozygoot aanwezig; er is een zeer sterke associatie tussen coeliakie en homozygotie voor HLA-DQ2.5.</i>
3	*02	*02	HLA-DQ2.2	Coeliakie-geassocieerd HLA-genotype is aanwezig. Coeliakie is niet uit te sluiten.
4	*02	*05 *02	HLA-DQ2.5 + -DQ2.2	Coeliakie-geassocieerd HLA-genotype is aanwezig. Coeliakie is niet uit te sluiten. <i>Er is een sterke associatie tussen coeliakie en HLA-DQ2.5.</i> <i>HLA-DQ2 is (vrijwel zeker) homozygoot aanwezig; er is een zeer sterke associatie tussen coeliakie en homozygotie voor HLA-DQ2.</i>
5	*03:02 of *03:05 of *03:07 of *03:08 of *03:11 of *03:18	n.v.t.	HLA-DQ8	Coeliakie-geassocieerd HLA-genotype is aanwezig. Coeliakie is niet uit te sluiten.
6	*02 *03:02 of *03:05 of *03:07 of *03:08 of *03:11 of *03:18	*05 n.v.t.	HLA-DQ2.5 + -DQ8	Coeliakie-geassocieerd HLA-genotype is aanwezig. Coeliakie is niet uit te sluiten. <i>Er is een sterke associatie tussen coeliakie en HLA-DQ2.5.</i>

7	*02 *03:02 of *03:05 of *03:07 of *03:08 of *03:11 of *03:18	*02 n.v.t.	HLA-DQ2.2 + -DQ8	Coeliakie-geassocieerd HLA-genotype is aanwezig. Coeliakie is niet uit te sluiten.
8	*02	*03	HLA-DQ2.3	Coeliakie-geassocieerd HLA-genotype is aanwezig. Coeliakie is niet uit te sluiten.
9	*03:01 of *03:19	*05	HLA-DQ7.5	Coeliakie-geassocieerd HLA-genotype is aanwezig. Coeliakie is niet uit te sluiten. <i>Er is een zeer zwakke associatie tussen coeliakie en HLA-DQ7.5.</i>

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

- De frequentie van coeliakie geassocieerde genotypes in de gezonde populatie is gebaseerd op data van Matchis (n=40.295) waardoor we informatie hebben over de Nederlandse populatie en wij ons niet hoeften te baseren op Europese data. De Stichting Matchis is het Nederlands centrum voor stamceldonoren (<https://www.matchis.nl/>).
- Het aantal coeliakiepatiënten in studies is beperkt en daarom zijn frequentie waardes over HLA associaties vanuit de literatuur minder betrouwbaar.
- Onderbouwing is gebaseerd op studies waarbij de diagnose coeliakie is gesteld met behulp van de Marsh classificatie of de ESPGHAN criteria. De literatuuronderbouwing is niet gebaseerd op meta-analyses.
- Er is tussen de verschillende studies veel verschil wat betreft de HLA typeer techniek die gebruikt is. Dit kan invloed hebben op de interpretatie van de resultaten, voornamelijk de oudere studies hebben gebruikt gemaakt van minder geavanceerde technieken (bv. serologische typeer technieken), waarbij geen onderscheid kan worden gemaakt tussen alle HLA-DQ allelen. Een nadeel is bijvoorbeeld dat sommige studies geen goed onderscheid kunnen maken tussen HLA-DQ2.5 en DQ2.2 en alleen HLA-DQ2 rapporteren. Daarnaast hebben sommige studies alleen de bekende met coeliakie geassocieerde HLA types gerapporteerd (HLA-DQ2 en DQ8) en geen informatie gegeven over de andere met coeliakie geassocieerde types (zoals HLA-DQ7.5). Ook is de literatuur over HLA-DQ2.3 beperkt, dit komt doordat HLA-DQ2.3 laagfrequent voorkomt. De bewijskracht dat de helft, alleen HLA-DQB1*02, voldoende is om een effectieve antigeen-presentatie te geven, waarmee ook deze individuen een zeer laag risico hebben op het ontwikkelen van coeliakie is gebaseerd op een klein aantal studies. Er zijn geen studies bekend over de associatie met coeliakie en de minder frequent voorkomende HLA-DQ8 allelen (zoals DQB1*03:05). De verwachting dat deze HLA-DQ8 moleculen ook glutenpeptiden kunnen presenteren en de genotypes geassocieerd zijn met coeliakie is gebaseerd op expert opinion. Daarnaast zijn er ook geen goede studies over cis-trans te vinden, de onderbouwing dat cis-trans bepaling geen toegevoegde waarde heeft is gebaseerd op expert opinion.

Om de genoemde tekortkomingen het hoofd te bieden, zal op korte termijn de minder frequent voorkomende coeliakie geassocieerde HLA allelen binnen de Nederlandse populatie door de leden van de werkgroep van deze richtlijn onderzocht worden.

Overwegingen bij HLA typeerstrategie

Minimaal vereiste typeerstrategie

De techniek voor de minimale typering dient de aan- of afwezigheid van de HLA-DQ genotypes DQA1*02, DQA1*05, DQB1*02 en DQB1*03:02 (fenotypes: HLA-DQ2.2, -DQ2.5 en -DQ8) te kunnen aantonen.

Als de minimaal vereiste typering positief is voor één van de genotypes DQA1*02, DQA1*05, DQB1*02 en/of DQB1*03:02 dan is de klinische consequentie dat een coeliakie-geassocieerde HLA-genotype aanwezig is en coeliakie niet is uit te sluiten. In dit geval hoeft er geen aanvullende HLA test te worden ingezet, het individu loopt een risico op het ontwikkelen van coeliakie.

Als de minimale typering negatief is voor DQA1*02, DQA1*05, DQB1*02 en DQB1*03:02 is de klinische consequentie dat er geen coeliakie-geassocieerd HLA-genotype aanwezig is en coeliakie vrijwel is uitgesloten.

Blijft de verdenking na uitsluiting van de genotypes DQA1*02, DQA1*05, DQB1*02 en DQB1*03:02 op coeliakie zeer hoog, dan kan overwogen worden de zeer laag-frequente coeliakie geassocieerde subtypes met een additionele HLA typering uit te sluiten. In de dagelijkse praktijk is het niet geïndiceerd om bij negatieve minimaal vereiste typering, een additionele typering uit te voeren.

Additionele typeerstrategie

In laboratoria met de beschikking over additionele HLA technieken zal de complete HLA-DQB1 en DQA1 genotypering bepaald kunnen worden. Dit houdt in dat alle HLA-DQA1 en HLA-DQB1 allelen op het type niveau bepaald kunnen worden en bij de aanwezigheid van een DQB1*03 allel aanvullend alle subtypes kunnen worden vastgesteld.

Infrequente HLA-DQ8 allelen

Met de additionele typeerstrategie worden naast het DQB1*03:02 allel dat in de minimaal vereiste typeerstrategie al is vastgesteld, ook de minder frequentie HLA-DQ8 allelen gedetecteerd, DQB1*03:05, *03:07, *03:08, *03:11 en *03:18.

Het DQB1*03:02 allel komt voor in ongeveer 10% van de Nederlandse populatie en HLA-DQB1*03:05 in 0.1%, de andere HLA-DQ8 allelen zijn zeldzamer (Mack, 2013; <https://www.matchis.nl/> (2022)). De minder frequent voorkomende HLA-DQ8 allelen hebben geen aminozuurverschillen met DQB1*03:02 in de peptide-bindingspockets van het molecuul (Brown, 1993; Henderson, 2007). Hierdoor is het de verwachting dat deze HLA-DQ8 moleculen ook glutenpeptiden kunnen presenteren en de genotypes geassocieerd zijn met coeliakie (expert opinion). Om deze overige HLA-DQ8 subtypes vast te stellen, kan een additionele HLA typering ingezet worden.

HLA-DQ2.3 en HLA-DQ7.5

Een kleine minderheid van de individuen heeft de helft van het HLA-DQ2.5 dimeer; 0,2% alleen DQB1*02 i.c.m. DQA1*03 (HLA-DQ2.3) of 15% alleen DQA1*05 i.c.m. DQB1*03:01 (HLA-DQ7.5)

(<https://www.matchis.nl/> (2022)). De helft is voldoende om een effectieve antigeen-presentatie te geven, waarmee ook deze individuen een (zeer laag) risico hebben op het ontwikkelen van coeliakie (Araya, 2015; Castro-Antunes, 2011; Donat, 2009; Karell, 2003; Krini, 2012; Martinez-Ojinaga, 2018; Megiorni, 2008; Murray, 2007; Tinto, 2015; Tollefsen, 2012). De associatie van HLA-DQ7.5 met coeliakie is zeer zwak gezien de hoge frequentie van voorkomen in de Nederlandse populatie van HLA-DQ7.5 en de hoeveelheid coeliakie patiënten met alleen een HLA-DQ7.5 (expert opinion). Met de additionele typeerstrategie worden deze genotypes bepaald.

Coeliakie nooit 100% uit te sluiten d.m.v. HLA typering

Als de additionele typering negatief is voor DQA1*02, DQA1*03, DQA1*05 i.c.m. DQB1*03:01, DQB1*02, DQB1*03:02 of DQB1*03:05 (fenotypes: HLA-DQ2.2, -DQ2.3, -DQ2.5, -DQ7.5 en -DQ8) dan is de klinische consequentie dat geen van de bekende coeliakie-geassocieerde HLA-genotypes aanwezig zijn. Echter er zijn enkele gevallen bekend waarbij patiënten coeliakie hebben, maar geen van de bekende met coeliakie geassocieerde HLA-DQ genotypes dragen. Daarom kan met de additionele typeerstrategie de conclusie nooit zijn dat het risico op het ontwikkelen van coeliakie volledig is uitgesloten. In de conclusie moet daarom staan: coeliakie is *vrijwel zeker* uitgesloten.

Homozygotie HLA-DQ2

Het bepalen van homozygotie kan in het kader van wetenschappelijke studies informatief zijn vanwege een rol van het zogenaamde gen dosis effect. Meerdere studies hebben aangetoond dat individuen met twee DQB1*02 allelen en twee DQA1*05 allelen (HLA-DQ2.5 homozygoot) of met twee DQB1*02 allelen met zowel het DQA1*02 als het *05 allel (HLA-DQ2.5/-DQ2.2) een hoger risico voor het ontwikkelen van coeliakie hebben (Biagi, 2012; De Silvestri, 2018; Fernandez-Fernandez, 2019; Gulseren, 2019; Liu, 2014; Lopes, 2019; Martinez-Ojinaga, 2018; Piancatelli, 2017; Rostami-Nejad, 2014; Stankovic, 2014). Martinez-Ojinaga *et al.* hebben dit bijvoorbeeld in 2018 in een Spaanse retrospectieve observationele case-control studie aangetoond bij 475 coeliakie-patiënten en 628 controles. Zij beschrijven een vier keer zo hoog risico bij een dubbele dosis DQB1*02 ten opzichte van een enkele dosis (Martinez-Ojinaga, 2018). Het dubbele gen dosis effect op een verhoogd risico voor het ontwikkelen van coeliakie is niet beschreven voor individuen homozygoot voor HLA-DQ8, -DQ2.3 en -DQ7.5.

Bij de minimaal vereiste typeerstrategie wordt als DQB1*02 en DQA1*05 aanwezig zijn en DQB1*03:02 en DQA1*02 afwezig zijn aangegeven dat het coeliakie-geassocieerde HLA-genotype aanwezig is en coeliakie niet kan worden uitgesloten. Met de minimaal vereiste typeerstrategie is het niet mogelijk om homozygotie te bepalen, omdat alleen de aan- en afwezigheid van HLA genotypes wordt bepaald. Voor de individuele patiënt kan het belangrijk zijn om te weten hoe hoog het risico op het ontwikkelen van coeliakie is. In dit geval kan met de additionele typeerstrategie worden aangetoond dat het HLA-DQ2 genotype twee keer aanwezig is en hiermee het risico op het ontwikkelen van coeliakie het hoogst is.

Homozygotie kan alleen bewezen worden als in de familie de overerving vastgesteld is (EFI standards). Aangezien bij een coeliakie vraagstelling slechts een individu (zonder typering van ouders) wordt getest, moet in de rapportage van de additionele typeerstrategie daarom worden aangegeven dat de typering *vrijwel zeker* homozygoot is.

Cis -trans

De verschillende met coeliakie geassocieerde genotypes kunnen zowel in cis als in trans worden overgeërfd.

Bij cis zijn de DQA1 en DQB1 allelen die het DQ molecuul vormen gelokaliseerd op hetzelfde chromosoom, bij trans zijn ze gelokaliseerd op de afzonderlijke homologe chromosomen. Op basis van een individuele typering van DQA1 en DQB1 (zonder typering van ouders) is het niet vast te stellen of de allelen in cis of in trans aanwezig zijn. Aangezien ook trans-genotypes HLA-antigenen kunnen vormen op de celmembraan die gluten kunnen binden en presenteren aan het immuunsysteem heeft de cis-trans bepaling geen toegevoegde waarde (expert opinion).

Waarden en voorkeuren van patiënten

De patiënt is gebaat bij goede en efficiënte diagnostiek bij coeliakievraagstellingen. In deze richtlijn wordt voortaan een minimale HLA-DQ typeerstrategie vereist, hetgeen bewerkstelligt dat de HLA-DQ typering die worden ingezet ter uitsluiting van coeliakie vaker coeliakie daadwerkelijk terecht uitsluiten. Daarnaast kan het inzetten van HLA-DQ-typering bij coeliakievraagstellingen een rol spelen om het nemen van biopten bij patiënten te voorkomen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

HLA-DQ typering behoren niet altijd tot de routinediagnostiek van medische laboratoria. Deze richtlijn geeft laboratoria en fabrikanten handvatten om aan de minimaal vereiste HLA-DQ diagnostiek in het kader van coeliakie te kunnen voldoen. Tevens wordt er een uniforme rapportage en interpretatie aanbevolen.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij de diagnostiek in het kader van coeliakie is binding van gluten-afkomstige peptiden aan het HLA-DQ molecuul van belang. De genen HLA-DQA1 en HLA-DQB1 coderen voor respectievelijk de alfa- en beta-keten van het HLA-DQ molecuul. De naamgeving van de verschillende DQA1 en DQB1 allelen wordt gedefinieerd door de WHO commissie Nomenclature for Factors of the HLA System (<http://hla.alleles.org/nomenclature/naming.html>). De naamgeving van het HLA-allel bestaat uit verschillende reeksen van cijfers gescheiden door een dubbele punt. De cijferreeks voor de eerste dubbele punt beschrijft het type en de cijferreeks na de dubbele punt beschrijft het subtype (bijvoorbeeld HLA-DQB1*02:05, het type is 02 en het subtype is 05). Allelen waarbij de cijfers verschillen na de eerste dubbele punt hebben minstens één nucleotide verschil dat leidt tot een verandering in de aminozuursequentie van het gecodeerd eiwit. Bijvoorbeeld de allelen DQB1*03:01 en DQB1*03:02 coderen voor verschillende eiwitten.

De bindingsaffiniteit van gluten-afkomstige peptiden en de capaciteit om een immuunrespons op te wekken, hangt af van de specifieke HLA-DQ moleculen aanwezig op de antigeen presenterende cellen van het individu. Het is aangetoond dat de specifieke glutenpeptiden-presenterende HLA-DQ moleculen zijn geassocieerd met coeliakie. HLA-DQ2 is aanwezig bij 90-95% van de patiënten gediagnosticeerd met coeliakie ten opzichte van 37% in de algemene populatie (<https://www.matchis.nl/> (2022); Megiorni & Pizzuti, 2012; Mubarak, 2013). De twee meest voorkomende types HLA-DQ2 heterodimeren zijn HLA-DQ2.5 (DQB1*02 met DQA1*05) en HLA-DQ2.2 (DQB1*02 met DQA1*02). Patiënten met heterodimeren van HLA-DQ2.5 hebben het hoogste risico op het ontwikkelen van coeliakie. Dat komt doordat deze heterodimeren het meest effectief gluten-peptiden kunnen binden. HLA-DQ2.2 moleculen zijn structureel verwant aan HLA-

DQ2.5, maar kunnen minder effectief gluten-peptiden binden (Bodd, 2012; Choung, 2020; Fallang, 2009). Patiënten met heterodimeren van HLA-DQ2.2 hebben een lager risico op het ontwikkelen van coeliakie (Almeida, 2016; Alshiekh, 2017; Liu, 2014; Martinez-Ojinaga, 2018; Megiorni, 2009; Mubarak, 2013). Naast het veel voorkomende HLA-DQ2 molecuul wordt HLA-DQ8 gezien bij 5-10% van de patiënten gediagnosticeerd met coeliakie (HLA-DQ8 komt voor in ongeveer 10% van de Nederlandse populatie (<https://www.matchis.nl/>; 2022)). Het HLA-DQ8 molecuul wordt gecodeerd door specifieke DQB1*03 allelen, de associatie met coeliakie is onafhankelijk van het bijbehorende DQA1 allel. De verschillende DQB1*03 allelen kunnen leiden tot verschillende serologische equivalenten, namelijk HLA-DQ7, -DQ8 en -DQ9. Het is van belang om deze serologische equivalenten te kunnen onderscheiden omdat ze verschillende risico's vormen voor het ontwikkelen van coeliakie. In onderstaande tabel (**Tabel 1**) staat de vertaling van de tot nu toe bekende DQB1*03 allelen met hun serologische equivalenten (zowel expert als WHO assigned types, IPD-IMGT/HLA database release 3.43.0) (Holdsworth, 2009).

Tabel 1. Vertaling van DQB1*03 allelen met hun serologische equivalenten.

DNA naamgeving	Serologische naamgeving
DQB1*03:01, *03:04, *03:09, *03:10, *03:13, *03:16, *03:19	HLA-DQ7
DQB1*03:02, *03:05, *03:07, *03:08, *03:11, *03:18	HLA-DQ8
DQB1*03:03, *03:12, *03:15, *03:17, *03:20	HLA-DQ9

De aangetoonde fenotypen die een risico op het ontwikkelen van coeliakie vormen, worden bepaald door de in **Tabel 2** genoemde combinaties van de DQA1 en DQB1 allelen. Negatief testen op onderstaande HLA-DQ fenotypes maakt de diagnose coeliakie zeer onwaarschijnlijk.

Tabel 2. Combinaties van DQA1 en DQB1 allelen die een risico op het ontwikkelen van coeliakie vormen.

Fenotype	Genotype beta-keten	Genotype alfa-keten
HLA-DQ2.2	DQB1*02	DQA1*02
HLA-DQ2.3	DQB1*02	DQA1*03
HLA-DQ2.5	DQB1*02	DQA1*05
HLA-DQ7.5	DQB1*03:01	DQA1*05
HLA-DQ8	DQB1*03:02	DQA1*XX
HLA-DQ8	DQB1*03:05	DQA1*XX

Conclusies

- GRADE	Er is hoog vertrouwen dat bij afwezigheid van coeliakie-geassocieerde allelen bepaald met de minimale HLA-DQ typeerstrategie coeliakie vrijwel is uitgesloten.
-------------------	--

- GRADE	Er is hoog vertrouwen dat incidenteel een additionele typering een toegevoegde waarde heeft wanneer er blijvende klinische verdenking is ondanks uitsluiting o.b.v. de minimale typeerstrategie.
-------------------	--

Samenvatting literatuur

Systematic literature review was not performed because of the nature of the research question.

Level of evidence of the literature

The level of evidence could not be assessed, because no systematic literature review had been performed due to the nature of the research question.

Zoeken en selecteren

Voor de betreffende onderzoeksvragen ten aanzien van de rol van HLA-DQ7.5 en DQ2.3 in de diagnostiek van coeliakie is een systematische literatuurzoekactie verricht (op 05-07-2022), waarbij in PubMed de zoektermen “(((coeliac disease) OR (Celiac disease)) AND (DQ7))” (23 hits), “((celiac disease[MeSH Terms]) AND (DQ7))” (22 hits), “((celiac disease[MeSH Terms]) AND (DQA1 05))” (73 hits), “(((coeliac disease) OR (Celiac disease)) AND (DQ2.3))” (2 hits) en “((celiac disease[MeSH Terms]) AND (DQ2.3))” (1 hit) zijn gebruikt en gezocht is naar studies waarbij de coeliakie diagnose is gesteld a.d.h.v. de Marsh en/of de ESPGHAN criteria, de studie niet gebaseerd is op meta-analyses en waarbij de HLA types zijn bepaald door moleculaire technieken.

Voor de betreffende onderzoeksvraag ten aanzien van de rol van homozygotie in de diagnostiek van coeliakie is een systematische literatuurzoekactie verricht (op 05-07-2022), waarbij in PubMed de zoektermen “Celiac disease AND Homozygous AND HLA-DQ” (35 hits), “Celiac disease AND Homozygous AND HLA-DQB1” (14 hits), “Celiac disease AND Homozygosity AND HLA-DQ” (21 hits), “Celiac disease AND Homozygosity AND HLA-DQB1” (9 hits), “Celiac disease AND double dose AND HLA-DQ” (8 hits), “Celiac disease AND double dose AND HLA-DQB1” (6 hits), “Celiac disease AND gene dose AND HLA-DQ” (13 hits) en “Celiac disease AND gene dose AND HLA-DQB1” (6 hits) zijn gebruikt en gezocht is naar studies waarbij de coeliakie diagnose is gesteld a.d.h.v. de Marsh en/of de ESPGHAN criteria, de studie niet gebaseerd is op meta analyses, waarbij de HLA types zijn bepaald door moleculaire technieken en alleen studies die gepubliceerd zijn vanaf 2010 (01-01-2010 tot 05-07-2022).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-07-2023

Laatst geautoriseerd : 07-07-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Almeida, L. M., Gandolfi, L., Pratesi, R., Uenishi, R. H., de Almeida, F. C., Selleski, N., & Nobrega, Y. K. (2016). Presence of DQ2.2 Associated with DQ2.5 Increases the Risk for Celiac Disease. *Autoimmune Dis*, 2016, 5409653.
- Alshiekh, S., Zhao, L. P., Lernmark, A., Geraghty, D. E., Nalwai, A. T., & Agardh, D. (2017). Different DRB1*03:01-DQB1*02:01 haplotypes confer different risk for celiac disease. *HLA*, 90(2), 95-101.
- Araya, M., Oyarzun, A., Lucero, Y., Espinosa, N., & Perez-Bravo, F. (2015). DQ2, DQ7 and DQ8 Distribution and Clinical Manifestations in Celiac Cases and Their First-Degree Relatives. *Nutrients*, 7(6), 4955-4965.
- Biagi, F., Bianchi, P. I., Vattiato, C., Marchese, A., Trotta, L., Badulli, C., De Silvestri, A., Martinetti, M., & Corazza, G. R. (2012).

- Influence of HLA-DQ2 and DQ8 on severity in celiac Disease. *J Clin Gastroenterol*, 46(1), 46-50.
- Bodd, M., Kim, C. Y., Lundin, K. E., & Sollid, L. M. (2012). T-cell response to gluten in patients with HLA-DQ2.2 reveals requirement of peptide-MHC stability in celiac disease. *Gastroenterology*, 142(3), 552-561.
- Brown, J. H., Jardtetzky, T. S., Gorga, J. C., Stern, L. J., Urban, R. G., Strominger, J. L., & Wiley, D. C. (1993). Three-dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DR1. *Nature*, 364(6432), 33-39.
- Castro-Antunes, M. M., Crovella, S., Brandao, L. A., Guimaraes, R. L., Motta, M. E., & Silva, G. A. (2011). Frequency distribution of HLA DQ2 and DQ8 in celiac patients and first-degree relatives in Recife, northeastern Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*, 66(2), 227-231.
- Choung, R. S., Mills, J. R., Snyder, M. R., Murray, J. A., & Gandhi, M. J. (2020). Celiac disease risk stratification based on HLA-DQ heterodimer (HLA-DQA1 ~ DQB1) typing in a large cohort of adults with suspected celiac disease. *Hum Immunol*, 81(2-3), 59-64.
- De Silvestri, A., Capittini, C., Poddighe, D., Valsecchi, C., Marseglia, G., Tagliacarne, S. C., Scotti, V., Rebuffi, C., Pasi, A., Martinetti, M., & Tinelli, C. (2018). HLA-DQ genetics in children with celiac disease: a meta-analysis suggesting a two-step genetic screening procedure starting with HLA-DQ beta chains. *Pediatr Res*, 83(3), 564-572.
- Donat, E., Planelles, D., Capilla-Villanueva, A., Montoro, J. A., Palau, F., & Ribes-Koninckx, C. (2009). Allelic distribution and the effect of haplotype combination for HLA type II loci in the celiac disease population of the Valencian community (Spain). *Tissue Antigens*, 73(3), 255-261.
- Fallang, L. E., Bergseng, E., Hotta, K., Berg-Larsen, A., Kim, C. Y., & Sollid, L. M. (2009). Differences in the risk of celiac disease associated with HLA-DQ2.5 or HLA-DQ2.2 are related to sustained gluten antigen presentation. *Nat Immunol*, 10(10), 1096-1101.
- Fernandez-Fernandez, S., Borrell, B., Cilleruelo, M. L., Tabares, A., Jimenez-Jimenez, J., Rayo, A. I., Perucho, T., & Garcia-Garcia, M. L. (2019). Prevalence of Celiac Disease in a Long-term Study of a Spanish At-genetic-risk Cohort From the General Population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 68(3), 364-370.
- Gulseren, Y. D., Adiloglu, A. K., Yucel, M., Dag, Z., Eyerci, N., Berkem, R., Filik, L., & Caydere, M. (2019). Comparison of non-invasive tests with invasive tests in the diagnosis of celiac disease. *J Clin Lab Anal*, 33(3), e22722.
- Henderson, K. N., Tye-Din, J. A., Reid, H. H., Chen, Z., Borg, N. A., Beissbarth, T., Tatham, A., Mannering, S. I., Purcell, A. W., Dudek, N. L., van Heel, D. A., McCluskey, J., Rossjohn, J., & Anderson, R. P. (2007). A structural and immunological basis for the role of human leukocyte antigen DQ8 in celiac disease. *Immunity*, 27(1), 23-34.
- Holdsworth, R., Hurley, C. K., Marsh, S. G., Lau, M., Noreen, H. J., Kempenich, J. H., Setterholm, M., & Maiers, M. (2009). The HLA dictionary 2008: a summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, and -DQB1 alleles and their association with serologically defined HLA-A, -B, -C, -DR, and -DQ antigens. *Tissue Antigens*, 73(2), 95-170.
- Karell, K., Louka, A. S., Moodie, S. J., Ascher, H., Clot, F., Greco, L., Ciclitira, P. J., Sollid, L. M., Partanen, J., & European Genetics Cluster on Celiac, D. (2003). 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*, 64(4), 469-477.
- Krini, M., Chouliaras, G., Kanariou, M., Varela, I., Spanou, K., Panayiotou, J., Roma, E., & Constantinidou, N. (2012). HLA class II high-resolution genotyping in Greek children with celiac disease and impact on disease susceptibility. *Pediatr Res*, 72(6), 625-630.
- Liu, E., Lee, H. S., Aronsson, C. A., Hagopian, W. A., Koletzko, S., Rewers, M. J., Eisenbarth, G. S., Bingley, P. J., Bonifacio, E., Simell, V., Agardh, D., & Group, T. S. (2014). Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med*, 371(1), 42-49.
- Lopes, L. H. C., Muniz, J. G., Oliveira, R. P., & Sdepanian, V. L. (2019). Celiac Disease in Brazilian First-degree Relatives: The Odds Are Five Times Greater for HLA DQ2 Homozygous. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 68(5), e77-e80.
- Mack, S. J., Cano, P., Hollenbach, J. A., He, J., Hurley, C. K., Middleton, D., Moraes, M. E., Pereira, S. E., Kempenich, J. H., Reed, E. F., Setterholm, M., Smith, A. G., Tilanus, M. G., Torres, M., Varney, M. D., Voorter, C. E., Fischer, G. F., Fleischhauer, K., Goodridge, D., Klitz, W., Little, A. M., Maiers, M., Marsh, S. G., Muller, C. R., Noreen, H., Rozemuller, E. H., Sanchez-Mazas, A., Senitzer, D., Trachtenberg, E., & Fernandez-Vina, M. (2013). Common and well-documented HLA alleles: 2012 update to the CWD catalogue. *Tissue Antigens*, 81(4), 194-203.
- Martinez-Ojinaga, E., Molina, M., Polanco, I., Urcelay, E., & Nunez, C. (2018). HLA-DQ distribution and risk assessment of celiac disease in a Spanish center. *Rev Esp Enferm Dig*, 110(7), 421-426.
- Matchis. (2022). data from the Matchis Foundation were used.

- Megiorni, F., Mora, B., Bonamico, M., Barbato, M., Montuori, M., Viola, F., Trabace, S., & Mazzilli, M. C. (2008). HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects. *Am J Gastroenterol*, 103(4), 997-1003.
- Megiorni, F., Mora, B., Bonamico, M., Barbato, M., Nenna, R., Maiella, G., Lulli, P., & Mazzilli, M. C. (2009). HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum Immunol*, 70(1), 55-59.
- Megiorni, F., & Pizzuti, A. (2012). HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *J Biomed Sci*, 19, 88.
- Mubarak, A., Spierings, E., Wolters, V., van Hoogstraten, I., Kneepkens, C. M., & Houwen, R. (2013). Human leukocyte antigen DQ2.2 and celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 56(4), 428-430.
- Murray, J. A., Moore, S. B., Van Dyke, C. T., Lahr, B. D., Dierkhising, R. A., Zinsmeister, A. R., Melton, L. J., 3rd, Kroning, C. M., El-Yousseff, M., & Czaja, A. J. (2007). HLA DQ gene dosage and risk and severity of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5(12), 1406-1412.
- Piancatelli, D., Ben El Barhdadi, I., Oumhani, K., Sebastiani, P., Colanardi, A., & Essaid, A. (2017). HLA Typing and Celiac Disease in Moroccans. *Med Sci (Basel)*, 5(1).
- Rostami-Nejad, M., Romanos, J., Rostami, K., Ganji, A., Ehsani-Ardakani, M. J., Bakhshipour, A. R., Zojaji, H., Mohebbi, S. R., Zali, M. R., & Wijmenga, C. (2014). Allele and haplotype frequencies for HLA-DQ in Iranian celiac disease patients. *World J Gastroenterol*, 20(20), 6302-6308.
- Stankovic, B., Radlovic, N., Lekovic, Z., Ristic, D., Radlovic, V., Nikcevic, G., Kotur, N., Vucicevic, K., Kostic, T., Pavlovic, S., & Zukic, B. (2014). HLA genotyping in pediatric celiac disease patients. *Bosn J Basic Med Sci*, 14(3), 171-176.
- Tinto, N., Cola, A., Piscopo, C., Capuano, M., Galatola, M., Greco, L., & Sacchetti, L. (2015). High Frequency of Haplotype HLA-DQ7 in Celiac Disease Patients from South Italy: Retrospective Evaluation of 5,535 Subjects at Risk of Celiac Disease. *PLoS One*, 10(9), e0138324.
- Tollefsen, S., Hotta, K., Chen, X., Simonsen, B., Swaminathan, K., Mathews, II, Sollid, L. M., & Kim, C. Y. (2012). Structural and functional studies of trans-encoded HLA-DQ2.3 (DQA1*03:01/DQB1*02:01) protein molecule. *J Biol Chem*, 287(17), 13611-13619.

Behandeling: glutenvrij dieet

Uitgangsvraag

Wat zijn de gevolgen van het wel en niet aanhouden van een (strikt) glutenvrij dieet bij patiënten met coeliakie?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- a. Wat zijn de gezondheidseffecten op lange termijn van het wel of niet aanhouden van een (strikt) glutenvrij dieet?
- b. Wat is het effect van het glutenvrij dieet op de kwaliteit van leven bij kinderen en volwassenen met coeliakie? En hoe dient dit te worden beoordeeld?
- c. Kunnen er ten gevolge van het glutenvrije dieet deficiënties ontstaan? Dienen er supplementen te worden gebruikt om tekorten ten gevolge van glutenvrij dieet aan te vullen/ te voorkomen?

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-02-2023

Laatst geautoriseerd : 19-02-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Gezondheidseffecten van GVD op lange termijn

Uitgangsvraag

Wat zijn de gezondheidseffecten op lange termijn van het wel of niet aanhouden van een (strikt) glutenvrij dieet?

Aanbeveling

Adviseer een levenslang strikt glutenvrij dieet bij alle patiënten (kinderen en volwassenen) met coeliakie, gezien het positieve effect op de gezondheid.

Een glutenvrij dieet wordt ook bij asymptomatische coeliakie aanbevolen. Een periode van minimaal 6 maanden wordt aanbevolen voor alle ogenschijnlijk asymptomatische patiënten om het effect op (subklinische) symptomen en kwaliteit van leven te evalueren.

De mate van te verwachten gezondheidswinst dient afgewogen te worden tegen de belasting van een strikt levenslang glutenvrij dieet. Deze beslissing dient te worden genomen samen met de patiënt (en eventueel ouders/verzorgers) na goede uitleg van de overwegingen ten aanzien van risico's op maligniteit, infertiliteit, effecten op botmetabolisme en deficiënties, en bij kinderen ook op groei en ontwikkeling.

Een glutenvrij dieet bij mensen zonder aangetoonde coeliakie wordt niet aanbevolen.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Een levenslang glutenvrij dieet is momenteel de enige behandeling voor coeliakie. Strikte naleving van een glutenvrij dieet leidt tot de verbetering van symptomen en, indien aanwezig, tekenen van malabsorptie en daarnaast gedeeltelijke - zo niet volledige - genezing van de dunne darm mucosa. De voordelen van een glutenvrij dieet zijn evident bij patiënten met symptomatische coeliakie. Een deel van de patiënten wordt echter gediagnosticeerd zonder dat zij klachten hebben, bijvoorbeeld op basis van familiescreening of door manifestaties die zelf geen aanleiding geven tot klachten. Bij asymptomatische patiënten, en bij mensen met potentiële coeliakie (d.w.z. patiënten met positieve antistoffen maar (nog) geen mucosale schade) zijn deze voordelen minder duidelijk en vaak lastig te beargumenteren. Ten aanzien van de vraagstelling wat de gezondheidseffecten op lange termijn zijn van het wel of niet volgen van een glutenvrij dieet doet zich dan ook een aantal vragen voor die klinisch relevant zijn en frequent door patiënten worden gesteld:

1. Heeft het volgen van een glutenvrij dieet gunstige effecten bij mensen met coeliakie zonder klachten?
2. Heeft het niet volgen van een strikt glutenvrij dieet schadelijke lange termijn effecten?
3. Heeft het volgen van een glutenvrij dieet bij mensen zonder coeliakie gunstige of schadelijke effecten?

Daar waar er veel onderzoek is gedaan naar de diagnostiek van coeliakie, zijn er weinig prospectieve studies van goede kwaliteit die deze vragen eenduidig beantwoorden. Hier is sprake van een duidelijk kennishiaat. De bovenstaande vragen kunnen dan ook veelal niet evidence-based beantwoord worden en alleen worden beargumenteerd op basis van grotendeels retrospectieve observaties en extrapolaties. In onderstaande is deze literatuur samengevat.

Alvorens bovenstaande vragen te beantwoorden is het belangrijk na te gaan wat volledig glutenvrij betekent.

Veel producten, ook die met het label glutenvrij kunnen sporen van gluten bevatten. De term "glutenvrij" verwijst dus in het algemeen naar een hoeveelheid gluten waarvan wordt gedacht dat het onschadelijk is en impliceert dus niet totale afwezigheid van gluten. Twee systematische reviews hebbende onderzoeken samengevat met betrekking tot een veilige drempel voor dagelijkse gluteninname (Hischenhuber, 2006; Akobeng, 2008). De resultaten van deze systematische reviews laten zien dat er niet één definitieve drempel voor gluteninname is, maar dat het onwaarschijnlijk is dat een dagelijkse inname van <10 mg slijmvliesafwijkingen veroorzaakt, en dat de ondergrens voor veilige gluteninname ligt tussen de 10 en 20 mg/dag.

1. Heeft het volgen van een glutenvrij dieet gunstige effecten bij mensen met coeliakie zonder klachten?

Effect op symptomen

Deze vraag is onderzocht in een prospectieve studie onder ruim 3000 familieleden met coeliakie (Vilppula, 2011). Vijf procent (n=148) had positieve antistoffen. Veertig hiervan werden gerandomiseerd tussen een glutenvrij dieet en continueren van het glutenbevattende dieet. In de groep op een glutenvrij dieet namen gastrointestinale klachten af, en ook het overall welbevinden, gebaseerd op een visueel analoge schaal, was beter dan in de groep die gluten bleef eten. Daar tegenover stond dat de sociale functiescores meer verbeterden in de groep die gluten bleef eten. Er waren geen verschillen tussen de groepen in laboratorium testresultaten, botmineraaldichtheid of lichaamssamenstelling.

Deze studie is in lijn met een niet gecontroleerde studie uit 2011 waar 35 patiënten die waren gediagnosticeerd in een screeningsprogramma startten met een glutenvrij dieet (Vilppula, 2011). Ook in deze studie werd een verbetering van gastro-intestinale symptomen waargenomen, hoewel de patiënten bij de diagnose geen of slechts subtiele symptomen meldden. Patiënten hadden aanvankelijk gemiddeld lagere serum-ferritinewaarden wat duidt op subklinische ijzerdeficiëntie, wat snel herstelde op een glutenvrij dieet. Vitamine B12, vitamine D en foliumzuur stegen ook significant na start van het dieet. De score voor kwaliteit van leven bleef onveranderd in deze studie.

Effect op vlokatrofie

Hoewel een glutenvrij dieet over het algemeen tot klinische en mucosale verbetering leidt, kunnen mucosale afwijkingen blijven bestaan, zonder dat zij aanleiding geven tot klinisch manifeste malabsorptie of andere symptomen. Dit gebeurt in een significant deel van de patiënten. Zo lieten Rubio-Tapia et al. (2010) zien dat twee jaar na het starten van een GVD mucosaal herstel was opgetreden in slechts 35% (Rubio-Tapia, 2010). Dit percentage steeg naar 66% na vijf jaar. Klinisch verbeterde echter 82%. Een meta-analyse onder kinderen (n=7 onderzoeken) en volwassenen (n=8 onderzoeken) toonde aan dat het percentage volledig mucosaal herstel bij kinderen (0,65; 95% BI 0,44 tot 0,85) hoger was dan bij volwassenen (0,24; 95 % CI 0,15 tot 0,33). Hieruit kan worden geconcludeerd dat mucosaal herstel bij lang niet alle patiënten optreedt ondanks een (anamnestisch) strikt glutenvrij dieet en dat symptomatologie niet noodzakelijkerwijs gerelateerd is aan de mate van herstel van vlokatrofie.

BMI

Een meta-analyse van 14 studies (onder 2,828 deelnemers) liet toename van de BMI zien na het starten van een glutenvrij dieet, waarbij de toename het sterkst was in de eerste 2 jaar na de start van het glutenvrij dieet, om daarna af te vlakken (Nikniaz, 2019). Stijging van de BMI heeft een gunstig effect bij patiënten met

coeliakie en ondergewicht.

2. Heeft het niet volgen van een strikt glutenvrij dieet schadelijke lange termijn effecten?

Effect op mortaliteit

Studies onder patiënten met gediagnosticeerde coeliakie laten een licht verhoogde mortaliteit en risico op sommige maligniteiten zien, met name gastro-intestinale maligniteiten en non-Hodgkin-lymfoom (Tio, 2012). Er bestaan echter weinig gegevens over niet gediagnosticeerde coeliakie.

De meeste studies vonden geen verhoogde overall mortaliteit bij niet gediagnosticeerde patiënten (Canavan, 2011; Lohi, 2009a; Choung, 2017; Godfrey, 2010; Lohi, 2009b). Ook de meest recente studie (Kårhus, 2020), in een Deens cohort van 16.776 personen in de periode 1976-2012, liet geen verhoogde overall mortaliteit zien. Andere studies daarentegen vonden wel een verhoogde overall mortaliteit (Rubio-Tapia, 2009; Metzger, 2006; Rubio-Tapia, 2016). De vraag ten aanzien van mortaliteit kan ook nog op een andere wijze benaderd worden, namelijk onder patiënten die geen volledig mucosaal herstel laten zien. Deze vraag is onderzocht in een Zweeds cohort van 7,648 patiënten. Van degenen die een follow-up biopsie ondergingen, was persisterende vlokatrofie aanwezig bij 3,317 (43%). Er waren 606 (8%) sterfgevallen en dit risico op overlijden was niet verhoogd in vergelijking met patiënten met volledig mucosaal herstel (HR 1,01; 95% BI: 0,86-1,19). Subgroep analyse liet zien dat de mortaliteit niet was verhoogd bij kinderen (HR 1,09 95% BI: 0,37-3,16) noch bij volwassenen (HR 1,00 95% BI: 0,85-1,18), of volwassenen ouder dan 50 jaar met persisterende vlokatrofie (HR 0,96 95% BI: 0,80-1,14).

Risico op het ontwikkelen van maligniteiten

De vraag of het risico op maligniteiten verhoogd is bij patiënten met coeliakie is al decennia onderwerp van onderzoek en controversie. Deze onderzoeken laten zien dat het risico op maligniteiten hoogstens marginaal verhoogd is. Zeer recent bevestigde een grote Zweedse studie onder 47.241 CD-patiënten deze conclusie. In dit cohort werd een zeer kleine toename van het kankerrisico aangetoond (HR = 1,11, 95% BI 1,07-1,15) in vergelijking met controles (Lebwohl, 2022). Dit verhoogde overall risico werd alleen gevonden bij patiënten gediagnosticeerd na de leeftijd van 40 jaar, en deze associatie was hoger in het eerste jaar na CD-diagnose (HR 2,47, 95% BI 2,22-2,74), en verdween wanneer het eerste jaar van follow-up niet werd meegenomen in de analyses. Voor hematologische en lymphoproliferatieve maligniteiten bleef het risico ook verhoogd na het eerste jaar. Ook een prospectieve studie in een cohort dat 24 jaar was vervolgd liet geen verhoogd kanker risico zien (Card, 2004).

De meest voorkomende maligniteiten die geassocieerd zijn met coeliakie zijn het non-Hodgkin lymfoom (om precies te zijn: het Enteropathy Associated T-cell lymfoom [EATL]) en het adenocarcinoom van de dunne darm. Belangrijk om de vermelden is dat de incidentie van deze tumoren extreem laag is; het EATL kent een incidentie van ongeveer 1 per miljoen (Verbeek, 2008), en die van het dunne darm adenocarcinoom nog lager (Pelizzaro, 2021). Of andere maligniteiten frequenter voorkomen bij coeliakie is nog steeds onderwerp van discussie.

De vraag is of het strikt naleven van een glutenvrij dieet het risico op het ontstaan van deze maligniteiten kan verminderen. Holmes et al. (1989) toonden in de jaren 80 van de vorige eeuw aan dat voor CD-patiënten die 5 jaar of langer een GVD hebben gebruikt, het risico op het ontwikkelen van kanker vergelijkbaar is met dat van de algemene bevolking (Holmes, 1989). Verschillende studies hebben sedertdien laten zien dat het risico op het ontwikkelen van lymphoproliferatieve maligniteiten hoger is bij non-adherente patiënten met vlokatrofie

(Marsh-score 3) dan bij patiënten zonder vlokatrofie (Marsh-scores 1 en 2) (samengevat in Pelizzaro, 2021). Een glutenvrij dieet lijkt ook van invloed te zijn op het verminderen van het risico op dunne darm adenocarcinoom- en andere gastro-intestinale kankers. Elfström et al. (2012) toonden aan dat het risico op dunne darm carcinoom bij CD-patiënten afneemt, maar niet verdwijnt, na het eerste jaar van follow-up, waarschijnlijk omdat mucosale schade vermindert. Ook Emilsson et al. (2020) vonden een sterke maar niet-significante vermindering van het risico op dunne darm carcinoom bij patiënten met mucosaal herstel (HR 0,18, 95% BI 0,02-1,61).

Het effect van een GVD bij het voorkomen of verminderen van het risico op het ontwikkelen van maligniteiten is echter niet universeel bewezen. Slechte dieetrouw was niet significant geassocieerd met een verhoogd risico op maligne lymfoom in de studie van Olén (2011). Ook andere studies lieten geen overtuigend bewijs zien dat GFD het risico op maligne complicaties bij asymptomatische patiënten verder vermindert (Gao, 2009).

Samengevat kan op basis van de beschikbare literatuur geen een duidend antwoord gegeven worden op de vraag of non-adherentie aan het glutenvrij dieet het risico op maligniteiten, met name lymfomen en dunne darm carcinomen, verhoogt. Op theoretische gronden lijkt dit waarschijnlijk. Daarbij moet wel de zeer lage a priori kans op het ontwikkelen van deze maligniteiten meegenomen worden.

Cardiovasculair risico

Het cardiovasculair risico is onderzocht in enkele studies. In een serologische studie onder ruim 6000 personen met een leeftijd boven de 50 jaar testte 1,4% van de individuen positief voor tTG antistoffen. Tijdens follow-up was de sterfte aan hart- en vaatziekten weliswaar de meest voorkomende doodsoorzaak bij patiënten, maar niet verhoogd ten opzichte van de achtergrondpopulatie (Rubio-Tapia, 2016). In de Deense studie van Kårhus (2020) was het risico wel significant verhoogd, met een Hazard Ratio van 1.37 (95% CI 1.01-1.86). Of de licht verhoogde BMI in deze groep, of andere factoren, hiervoor verantwoordelijk zijn is niet bekend.

Osteoporose

Osteoporose risico was significant verhoogd in een cohort van 47,557 personen, waarvan 408 met positieve antistoffen (Hujoel, 2018). Ook in een Australisch cohort onder personen van 55 tot 85 jaar kwam osteoporose significant vaker voor bij niet gediagnosticeerde coeliakie (odds ratio, OR 2.83, 95% BI 1.29 - 6.22) (Potter, 2018). De studie was niet voldoende gepowered om een uitspraak te kunnen doen of dit ook resulteerde in een verhoogd fractuurrisico tijdens een follow-up van gemiddeld 10 jaar.

Infertiliteit

Een meta-analyse naar het verband tussen niet-gediagnosticeerde CD bij personen met onvruchtbaarheid liet een significante associatie zien (OR 3,09; 95% BI: 1,74 tot 5.49) (Lasa, 2014). Dit is een klinisch relevant verschil. Vier case-control-onderzoeken (onder totaal 33,636 proefpersonen) lieten echter geen verschil zien in infertiliteit tussen CD-patiënten en controlepersonen (OR 0,99; 95% BI: 0,86 tot 1,13). Daarnaast hebben meerdere studies laten zien dat niet gediagnosticeerde coeliakie is geassocieerd met een verhoogd risico op spontane abortus en laag geboortegewicht (Ciacci, 1996; Martinelli, 2000).

Kwaliteit van leven

Een prospectieve Finse studie onder ruim 600 patiënten liet zien dat patiënten die meer dan 3 jaar klachten

hadden alvorens de diagnose werd gesteld een lagere kwaliteit van leven hadden (op basis van een gevalideerde vragenlijst) dan degenen die bij wie het interval korter was (Fuchs, 2018). Ook een Britse studie onder bijna 800 patiënten liet een sterke en significante verbetering van de kwaliteit van leven zien na het stellen van de diagnose (Gray, 2010). Een andere studie onder 483 adolescenten (waaronder 103 met niet-herkende coeliakie) daarentegen liet geen verschillen zien in Health Related Quality of Life (HR QoL) tussen degenen met niet gediagnosticeerde coeliakie en hun leeftijdsgenoten zonder CD. Dit gold zowel voor diagnose als een jaar na start van het glutenvrij dieet (Nordyke, 2013).

3. Heeft het volgen van een glutenvrij dieet bij mensen zonder coeliakie gunstige of schadelijke effecten?

De meeste onderzoeken zijn van matige methodologische kwaliteit met lage aantallen patiënten. Een ongecontroleerde zeer kleine studie onder 47 Amerikaanse volwassenen met coeliakie die zich aan een glutenvrij dieet hielden, toonde aan dat de aanbevolen hoeveelheid calcium, ijzer en vezels werd geconsumeerd door 31%, 44% en 46% van de vrouwen en 63%, respectievelijk 100% en 88% van de mannen (Thompson, 2005). Twee aanvullende onderzoeken door dezelfde auteur lieten zien dat veel glutenvrije voedingsmiddelen niet verrijkt zijn en een tekort kunnen hebben aan verschillende voedingsstoffen, waaronder eiwit, voedingsvezels, foliumzuur, ijzer, niacine, riboflavine, en thiamine (Thompson, 2000; Thompson, 1999; Missbach, 2015). Andere onderzoeken naar de voedings samenstelling van verwerkte glutenvrije producten laten hogere niveaus zien van lipiden, transvet, eiwit en zout in vergelijking met hun glutenbevattende tegenhangers (Mariani, 1998; Rea, 1996). Deze bevindingen laten zien dat een glutenvrij dieet niet per definitie gezond(er) is, zoals momenteel door velen wel wordt gedacht (zie ook de sectie over NCGS).

Of dit zich ook vertaalt naar klinisch relevante uitkomstparameters is slecht onderzocht. Een studie door Lebwohl en collega's (2017) onderzocht een grote groep mannen (n=45,303) en vrouwen (n=64,714) zonder coeliakie uit respectievelijk de Health Professionals Follow-Up Study en de Nurses' Health Study. Het doel was om vast te stellen of glutenconsumptie geassocieerd was met coronaire hartziekten. Gluteninname werd op basis van voedingsdagboeken gekwalificeerd als laag, middelmatig en hoog (Lebwohl, 2017). De auteurs vonden een omgekeerde relatie tussen gluteninname en het risico op coronaire hartziekte en fatale en niet-fatale hartinfarcten. Deze observatie leidde tot de hypothese dat dit veroorzaakt wordt door verminderde consumptie van volkorenproducten, waaronder een verminderde consumptie van vezels. Een recente systematische review evalueerde risicofactoren voor hart- en vaatziekten en hun mogelijke associatie met een glutenvrij dieet onder patiënten met coeliakie (Lebwohl, 2017). Hoewel deze onderzoekers consistente veranderingen vonden in 27 onderzoeken, waaronder verhogingen van totaalcholesterol, high-density lipoproteïne, nuchtere glycemie en lichaamsgewicht index werd geen aantoonbare toename gevonden in het risico op cardiovasculaire events. Het is belangrijk op te merken dat de meeste studies in dit review van lage methodologische kwaliteit waren die de conclusies van de analyse beperken.

Conclusie

Concluderend zijn er aanwijzingen dat start van een glutenvrij dieet ook zinvol is bij patiënten met coeliakie die geen duidelijke klachten hebben. Dit geldt met name voor verbetering van (subklinische) symptomen. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat een glutenvrij dieet het risico op osteopenie/-porose vermindert, en is het percentage mensen met infertiliteit en gecompliceerde zwangerschappen hoger bij patiënten met niet behandelde coeliakie. Het risico op met name het non-Hodgkin lymfoom is verhoogd bij patiënten met

coeliakie, maar of dat risico vermindert door behandeling met een dieet is nog niet duidelijk (Olén, 2011). Dit alles moet wel worden afgewogen ten opzichte de last dat het GVD voor de individuele patiënt met zich meebrengt. Er kan op basis van de huidige literatuur geen uitspraak worden gedaan of het volgen van een glutenvrij dieet bij mensen zonder coeliakie gezondheidswinst of-schade oplevert.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Een glutenvrij dieet leidt bij coeliakie bij de meeste patiënten tot verbetering van de symptomen. Er is dus weinig discussie over het nut van een glutenvrij dieet. Bovendien zijn er geen harde aanwijzingen dat een glutenvrij dieet, mits goed gevolgd, geen verantwoord alternatief is voor een gezond glutenbevattend dieet. Bij veel patiënten leeft echter wel de angst wat de risico's zijn indien het glutenvrij dieet niet strikt wordt gevolgd, of, indien er geen symptomen zijn, in het geheel niet wordt gevolgd. Deze zorg betreft met name lange termijn consequenties, waaronder het ontwikkelen van maligniteiten. Deze module tracht hierop een antwoord te geven. Zowel voor de lange termijn consequenties van het volgen van een strikt glutenvrij dieet, als het niet strikt volgen van een dieet zijn onvoldoende data van voldoende kwaliteit om deze vraag definitief te kunnen beantwoorden. Op basis van de beschikbare data zijn er echter geen aanwijzingen dat het glutenvrij dieet schadelijke effecten heeft die de overweging om het wel of niet starten ervan bij patiënten met coeliakie beïnvloedt. De vraag of het niet strikt volgen negatieve gezondheidsrisico's heeft is minder eenduidig te beantwoorden. Op basis van de beschikbare data lijken deze echter minder uitgesproken dan vaak wordt aangenomen, met name ten aanzien van verhoogde mortaliteit en maligniteitontwikkeling.

Kosten (middelenbeslag)

Kosten van de GVD zijn hoog en kunnen de keuze om het wel of niet volgen van het GVD beïnvloeden.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De werkgroep verwacht geen barrières voor de implementatie van de aanbevelingen.

Onderbouwing

Achtergrond

Het glutenvrij dieet (GVD) is de enige behandeling voor patiënten met glutengerelateerde aandoeningen. Bij patiënten leeft daarbij sterk de vraag of het schadelijk kan zijn als het GVD niet (strikt) gevolgd wordt. Omgekeerd is het ook de vraag of er, naast positieve, ook mogelijke negatieve lange termijn effecten van het GVD zijn, waar preventief op ingespeeld kan worden.

Conclusies

Low GRADE	<p>Mucosal recovery ratio</p> <p>A proportion of coeliac patients may fail to achieve complete mucosal recovery even if a strict dietary regimen is followed.</p> <p><i>Sources: Szakacs, 2017</i></p>
------------------	---

Low GRADE	<p>Bone mineral density</p> <p>Adherence to a gluten-free diet may improve bone mineral density in pediatric patients with coeliac disease over time.</p> <p><i>Sources: Kalayci, 2001; Mora, 2001; Choudhary, 2017</i></p>
Low GRADE	<p>Cardiovascular risk factors - BMI</p> <p>Adherence to a gluten-free diet may increase BMI in patients with coeliac disease.</p> <p><i>Sources: Nikniaz, 2019</i></p>
Low GRADE	<p>Cardiovascular risk factors – lipid profile</p> <p>Adherence to a gluten-free diet may increase HDL-C in patients with coeliac disease.</p> <p><i>Sources: Nikniaz, 2019</i></p>
- GRADE	<p>No conclusions could be drawn about the effect of a (strict) gluten free diet compared to no gluten free diet on infertility, pregnancy complications (stillbirth, small for gestational age), autoimmune thyroid disease, intestinal malignancies (enteropathy associated t-cell lymphoma, oesophageal squamous cell carcinoma), because of the absence of relevant comparative studies.</p> <p><i>Sources: -</i></p>

Samenvatting literatuur

Description of studies

Mucosal recovery (histological improvement of villous atrophy)

Szakacs (2017) conducted a systematic review investigating whether celiac children on a gluten-free diet display higher mucosal recovery ratios than adults. They searched several databases, including PubMed, Embase, Cochrane Trials, and Web of Science until December 2016. both experimental (randomized or non-randomized, controlled or uncontrolled clinical trials) and observational studies (cohort, cross-sectional and case-control studies) carried out either in a prospective or a retrospective manner without respect to the primary objectives of the studies. Case reports and case series were excluded. A total of 61 studies were included in the systematic review and meta-analysis. The primary outcome was to produce a comprehensive analysis of complete mucosal recovery (Marsh 0 on follow up), and children's recovery ratios were compared to those of adults. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) tool, dedicated to assessing cohort studies, was adjusted to the design of celiac studies. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology was used for rating the quality of evidence as very low, low, moderate, or high.

Bone mineral density

Studies in children

Kalayci (2001) conducted a case-control study investigating the effect of gluten free diet on bone mineral density (BMD) in children with celiac disease (CD). Children were eligible for the study if they were diagnosed for CD by intestinal biopsy. Children with other diseases known to affect BMD were excluded. The study included 32 patients with CD (group 1) and 82 healthy controls (group 2). The patients with CD were evaluated under 2 subgroups, 16 patients with recent diagnosis (group 1a) and 16 patients who follow their diet strictly (group 1b). Only data on group 1 was included in this analysis. BMD values were determined on entry to the study and at 12 months in celiac patients.

Mora (2001) conducted a prospective longitudinal cohort study investigating the impact of a long-term gluten free diet, initiated during childhood, on bone mineral density. Eligible for the study were patients who participated in a longitudinal survey (Mora, 1998). Of the original 25 patients, 19 (mean age, 14.2 ± 2.6 years) agreed to participate in this study after 4.3 ± 0.6 years of gluten-free diet. CD diagnosis was based on mucosal atrophy in small bowel biopsies. All patients have been on gluten-free diet since diagnosis was made. BMD was assessed by DEXA.

Choudhary (2017) conducted a cross-sectional observational study investigating BMD among newly diagnosed and already diagnosed cases of CD on gluten-free diet for at least one year. Thirty-six children (20 females) with untreated CD at diagnosis (Group A) and 36 age and sex matched children on gluten-free diet for at least one year (Group B) were studied. CD diagnosis was made by intestinal biopsy (demonstration of crypt hyperplasia and villous atrophy in the duodenal mucosa). Mean age of Group A patients was 7.25 ± 2.78 years (range, 4–15 years) and in Group B mean age was 7.83 ± 2.66 years (range, 4–15 years). BMD was assessed by DEXA.

Cardiovascular risk factors

Nikniaz (2019) conducted a systematic review on the changes in body mass index (BMI) and lipid profile during a gluten-free diet in celiac patients. They searched several databases, including Medline, Embase, Cochrane, Scopus and Web of Science until June 2018. Only cohort or case-control studies conducted in adults with CD that reported the outcomes BMI, total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and triglyceride were included. A total of 16 studies were included in the systematic review and meta-analysis. Methodological quality of selected studies using the Joanna Briggs Institute (JBI) tool for observational studies. The following domains were assessed: inclusion criteria; methods of outcome measurement; methods of identification of celiac; consecutive inclusion of participants; complete inclusion of participants; reporting of the demographic characteristics; reporting of clinical information of the participants; outcomes or follow-up results of cases; reporting of the presenting site(s)/clinic(s); demographic information; and appropriate statistical analysis.

Results

Results are presented by outcome measure, starting with critical outcomes.

Mucosal recovery (histological improvement of villous atrophy) (critical outcome)

Szakacs (2017) included 37 studies that reported mucosal recovery ratios. Pooled analyses showed an increase in mucosal recovery after adherence to a gluten-free diet during follow-up. The overall pooled complete mucosal recovery ratio in children and adults was 0.36 (95% CI 0.28 to 0.44; Figure 1). This is a clinically relevant difference.

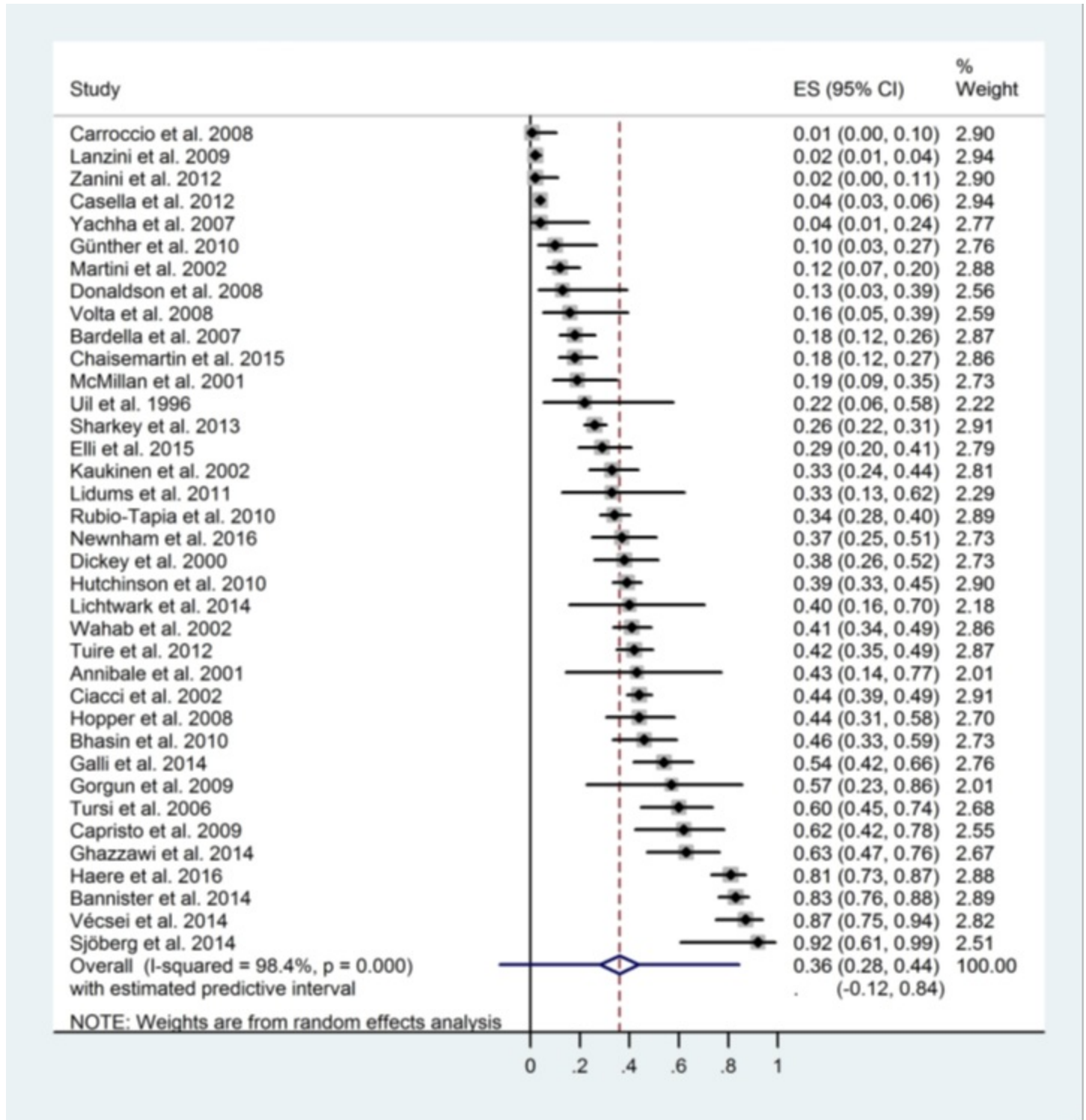


Figure 1. Forest plot showing the overall effect of gluten-free diet on complete mucosal recovery ratios in children and adults. Pooled mean difference, random effects model (Szakacs, 2017).

Szakacs (2017) included 15 studies into a subgroup analysis to assess the difference in mucosal recovery ratios between children (n=7 studies) and adults (n=8 studies). Pooled analyses showed that both children and adults had increased mucosal recovery after adherence to a gluten-free diet during follow-up, but children showed higher complete mucosal recovery ratios (0.65; 95% CI 0.44 to 0.85) compared to adults (0.24; 95% CI 0.15 to 0.33; $p < 0.01$; Figure 2). Both the recovery ratio's in children and adults are clinically relevant.

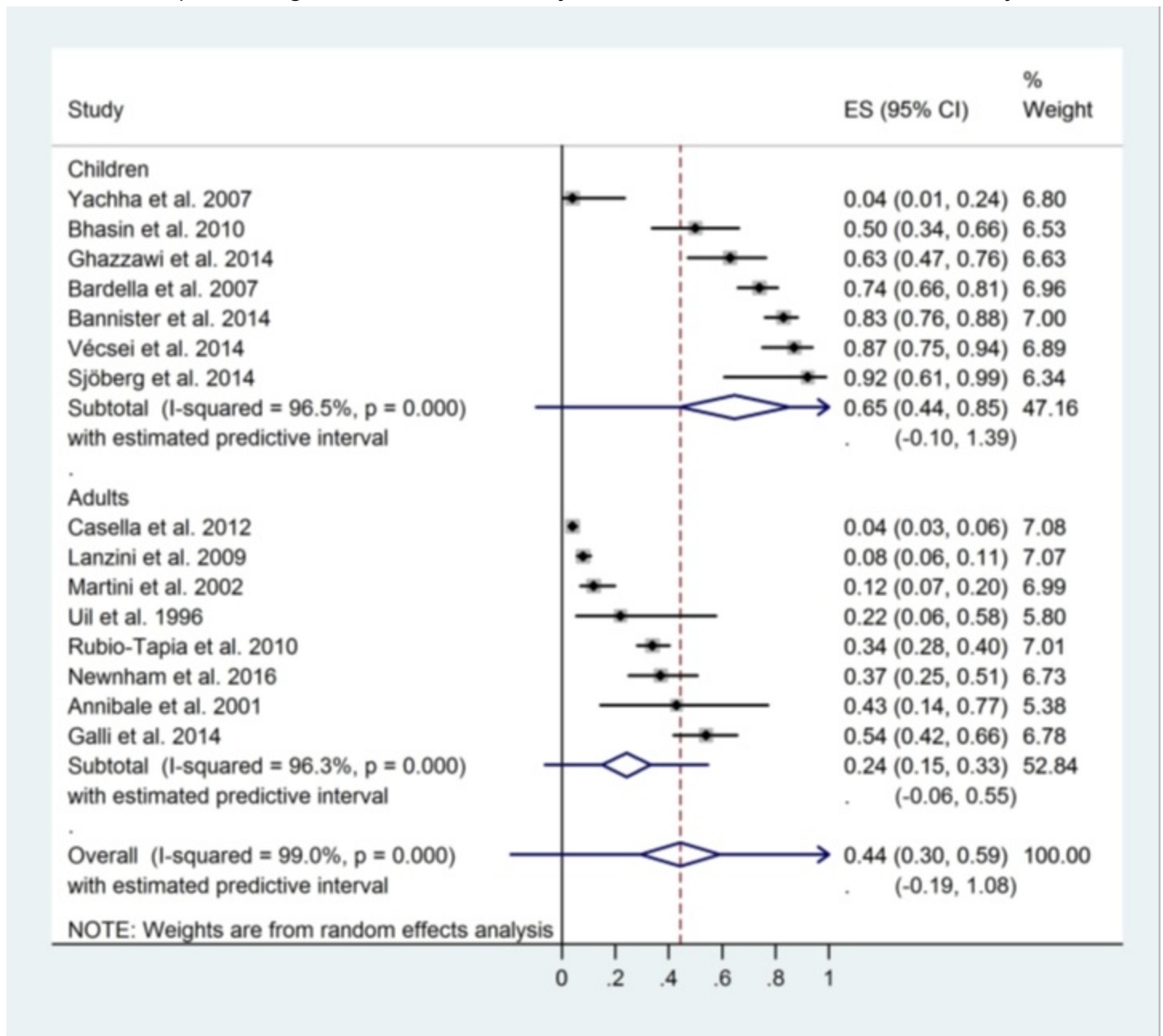


Figure 2. Forest plot showing the overall effect of gluten-free diet on complete mucosal recovery ratios of children-to-adults comparison (Szakacs, 2017).

Szakacs (2017) included a further seven studies into a subgroup analysis to assess the difference in mucosal recovery ratios after 12 months of gluten-free diet. At the 12th month of gluten-free diet, only 38% of patients achieved complete mucosal recovery. Pooled analyses showed an increase in complete mucosal recovery

after 12 months on a gluten-free diet. The pooled complete mucosal recovery ratio after 12 months on a gluten-free diet was 0.38 (95% CI 0.28 to 0.48; Figure 3). This is also a clinically relevant difference.

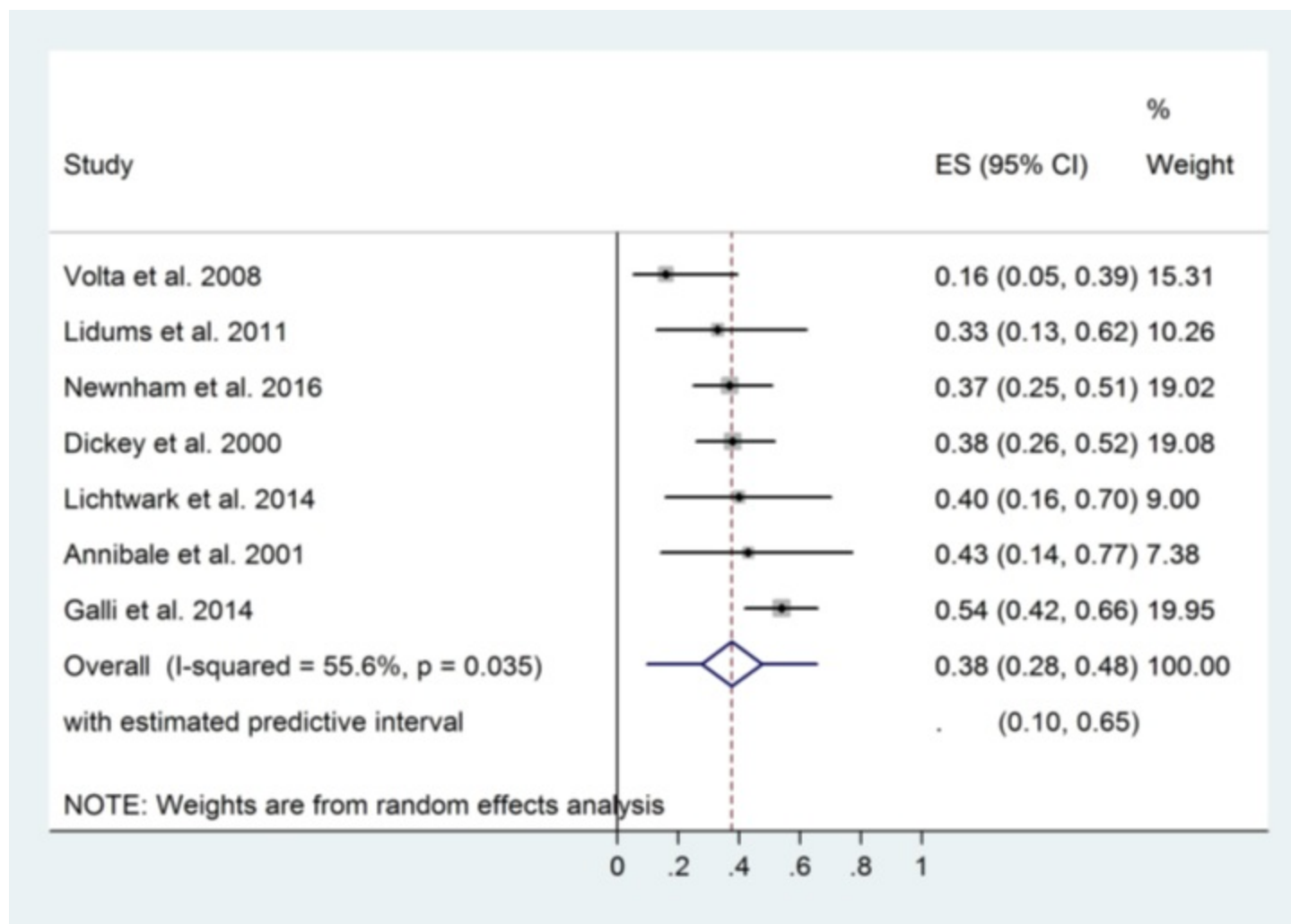


Figure 3. Forest plot showing the overall effect of 12 months on a gluten-free diet on complete mucosal recovery ratios in adults (Szakacs, 2017).

Bone mineral density (*important outcome*)

Kalayci (2001) found that age adjusted BMD Z-score (\pm SD) was significantly lower between subgroup group 1a (newly diagnosed) and group 1b (1 year on gluten free diet) at time of diagnosis (mean difference -0.88; 95% CI: -1.67 to -0.09). This is also a clinically relevant difference. Group 1a significantly improved age adjusted BMD Z-score after 1 year on gluten free diet compared to BMD Z-score at time of diagnosis (mean difference -0.30; 95%CI: -0.94 to 0.34). This is also a clinically relevant difference. Group 1b did not show a further improvement after another 12 months on gluten free diet (mean difference -0.30; 95%CI: -0.94 to 0.34), but it is a clinically relevant difference. Osteopenia (z-score lower than -1.0) was found in 62.5% of patients in subgroup 1a and in 37.5% of patients in subgroup 1b. A z-score lower than -2.5 was found in 50% of patients in subgroup 1a. None of the patients in subgroup 1b had a z-score lower than -2.5. Age-adjusted BMD increased during the first year of dietary recommendation. After 1 year of GFD, the percentage of patients who had osteopenia had decreased considerable. After treatment for 1 year with gluten free diet for a year 50% of patients in subgroups 1a and 33.3% of patients in subgroup 1b who had

osteopenia at the beginning of the study showed normal z-score.

Mora (2001) found that spinal BMD did not differ between diagnosis and 1.1 years on gluten-free diet (mean difference -0.06 g/cm^2 ; 95% CI: -0.08 to 0.03), but this is not a clinically relevant difference. There was however a significant improvement in total-body BMD (mean difference -0.04 g/cm^2 ; 95% CI: -0.05 to -0.02) after 1.1 years on a gluten-free diet, but this is not a clinically relevant difference. After 4.3 years on a gluten-free diet both spinal BMD (mean difference -0.19 g/cm^2 ; 95% CI: -0.22 to -0.16) and total-body BMD (mean difference -0.13 g/cm^2 ; 95% CI: -0.15 to -0.12) significant and clinically relevant improvement compared to BMD at time of diagnosis.

Choudhary (2017) found that age adjusted BMD Z-score was significantly lower in newly diagnosed patients (group A) compared to those on a gluten-free diet for at least one year (group B; mean difference -1.37 ; 95% CI: -1.82 to -0.92). This is also a clinically relevant difference.

Cardiovascular risk factors

BMI (important outcome)

Nikniaz (2019) included 14 studies (2828 participants) that reported on BMI. Two studies separated the results based on patient's age (>65 years and younger patients < 64 years; Casella, 2012) and the duration of the follow-up (one year versus five years; Newnham, 2016). These studies were entered into the meta-analysis separately. The pooled results showed an increase in BMI after adherence to gluten-free diet during the follow-up period. The pooled mean difference was 0.265 kg/m^2 (95% CI 0.177 to 0.352 ; Figure 6). The mean duration of follow-up in four studies was ≤ 2 years. In eight studies the mean follow-up duration was >2 years. A subgroup analysis based on the follow-up period showed that the increase in mean BMI in studies with follow-up period less than two years was more than studies with longer (>2 years) follow-up period. The pooled mean difference for studies with a follow-up period less than two years was 0.445 kg/m^2 (95% CI 0.250 to 0.640) compared to a pooled mean difference of 0.181 (95% CI 0.105 to 0.258) for studies with a follow-up over 2 years (Figure 4 en 5).

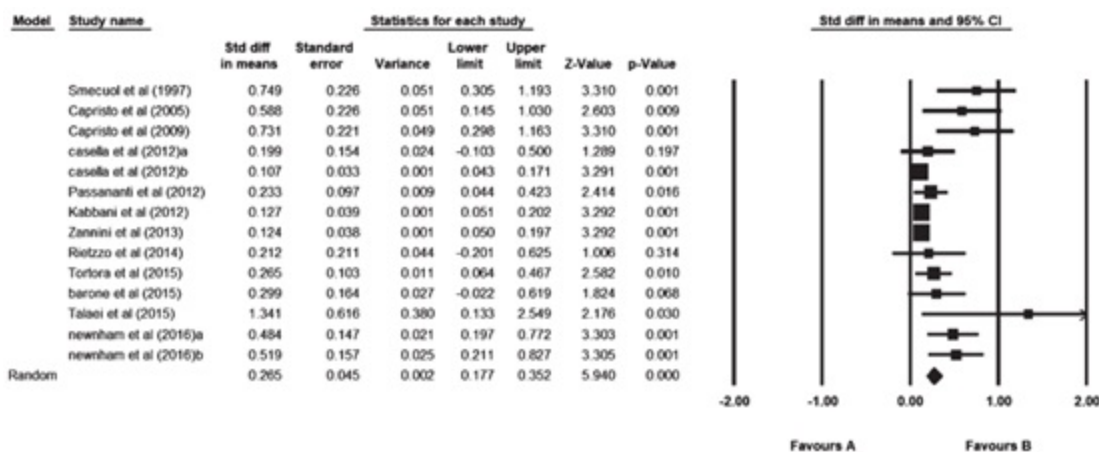


Figure 4. Forest plot showing the overall effect of gluten-free diet on BMI. Pooled mean difference, random effects model (Nikniaz, 2019).

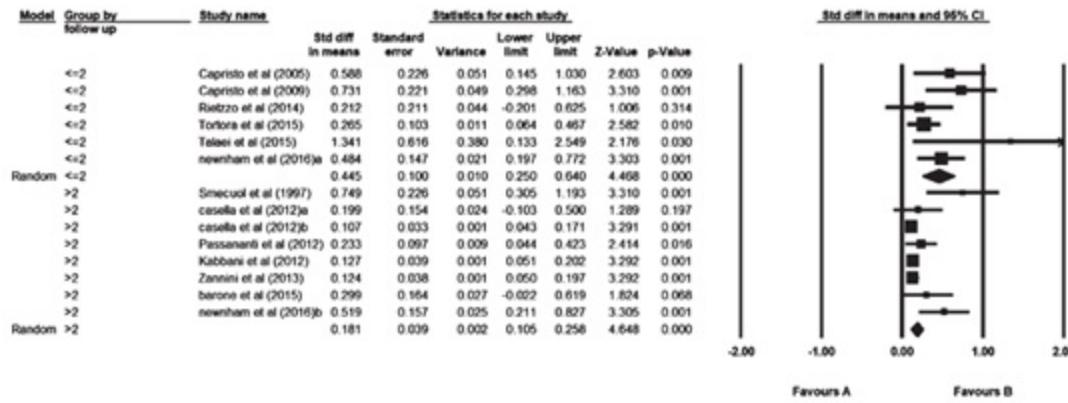


Figure 5. Forest plot showing the effect of gluten-free diet on BMI based on the duration of gluten-free diet. Pooled mean difference, random effects model (Nikniaz, 2019).

Lipid profile (important outcome)

Nikniaz (2019) included six studies that reported on total cholesterol (TC). The pooled results did not show an increase in TC after adherence to a gluten-free diet during follow-up. The pooled mean difference was 0.172 mg/dL (95% CI -0.068 to 0.412; Figure 6).

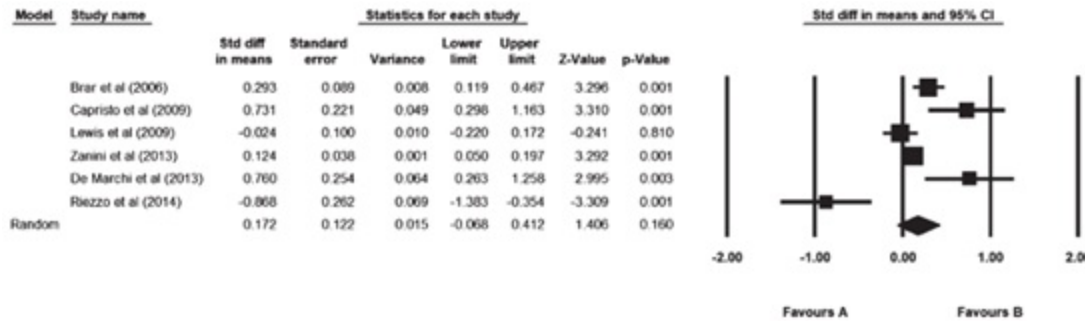


Figure 6. Forest plot showing the overall effect of gluten-free diet on total cholesterol. Pooled mean difference, random effects model (Nikniaz, 2019).

Nikniaz (2019) included six studies that reported on HDL-C. The pooled results showed an increase in HDL-C after adherence to a gluten-free diet during follow-up. The pooled mean difference was 0.367 mg/dL (95% CI 0.181 to 0.554; Figure 7).

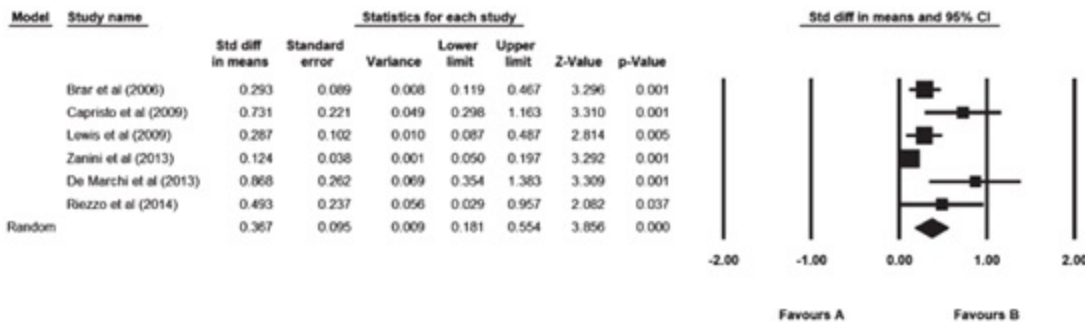


Figure 7. Forest plot showing the overall effect of gluten-free diet on HDL-C. Pooled mean difference, random effects model (Nikniaz, 2019).

Nikniaz (2019) included four studies that reported on LDL-C. The pooled results did not show a decrease in LDL-C after adherence to a gluten-free diet during follow-up. The pooled mean difference was -0.271 mg/dL (95% CI -0.540 to 0.107; Figure 8).

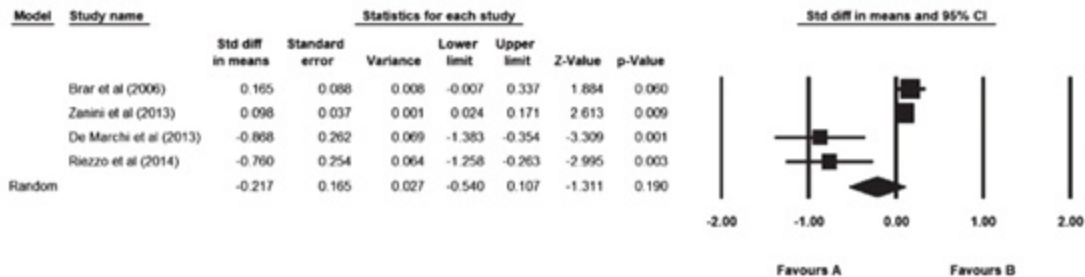


Figure 8. Forest plot showing the overall effect of gluten-free diet on LDL-C. Pooled mean difference, random effects model (Nikniaz, 2019).

Nikniaz (2019) included six studies that reported on triglyceride concentration. The pooled results did not show a decrease in triglycerides after adherence to a gluten-free diet during follow-up. The pooled mean difference was 0.367 mg/dL (95% CI 0.181 to 0.554; Figure 9).

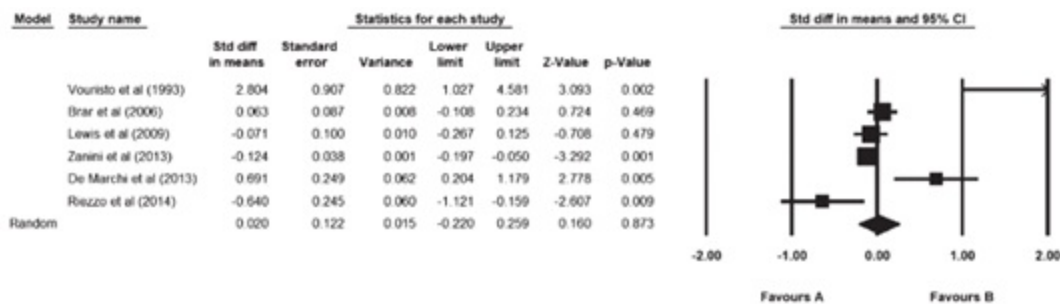


Figure 9. Forest plot showing the overall effect of gluten-free diet on triglycerides. Pooled mean difference, random effects model (Nikniaz, 2019).

There were no studies answering the PICO for the following outcomes: 'infertility', 'pregnancy complications (stillbirth, small for gestational age)', 'autoimmune thyroid disease', 'intestinal malignancies (enteropathy associated t-cell lymphoma, oesophageal squamous cell carcinoma)'

Level of evidence of the literature

The level of evidence for observational studies and meta-analyses of observational studies starts at 'low'. The quality of evidence for the outcomes 'mucosal recovery ratio', 'bone mineral density' and 'cardiovascular risk factors (BMI, lipid profile)' was not downgraded and remained low. The assessment of the quality of evidence for outcomes 'infertility', 'pregnancy complications (stillbirth, small for gestational age)', 'autoimmune thyroid disease', 'intestinal malignancies (enteropathy associated t-cell lymphoma, oesophageal squamous cell carcinoma)' was not performed due to the absence of relevant studies fulfilling the PICO-criteria.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the benefits and harms of following a gluten-free diet for mucosal recovery and long-term health outcomes in patients with coeliac disease, compared to no gluten-free diet?

P (patients) Children and adults with celiac disease

I (intervention) Gluten free diet

C (control) No (strict) gluten free diet

O (outcomes) Mucosal recovery (histological improvement of villous atrophy), long-term health outcomes: bone mineral density, osteopenia, osteoporosis, cardiovascular disease (hypertension, heart failure, coronary artery disease), cardiovascular risk factors (body mass index (BMI), obesity, lipid profile), infertility, pregnancy complications (stillbirth, small for gestational age), autoimmune thyroid disease, intestinal malignancies (enteropathy associated t-cell lymphoma, oesophageal squamous cell carcinoma)

Relevant outcome measures

The guideline development group considered mucosal recovery as a critical outcome measure for decision making; and long-term health outcomes as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group used the GRADE standard limit of 25% difference for dichotomous outcomes (RR <0.8 or >1.25) and 10% for continuous outcomes as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from the 1st of January 2000 until the 9th of March 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 1202 hits. Studies were selected according to the following criteria: systematic reviews (with meta-analyses), randomized controlled trials (RCT's) and comparative observational studies answering the PICO question. Based on initial title and abstract screening 52 studies were selected for further analysis. After reading full text articles, 46 studies were excluded and 6 studies were included (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods).

Results

Three systematic reviews were included in the analysis of literature. One of them assessed the effect of a gluten-free diet on mucosal recovery in coeliac children compared to adults (Szakacs, 2017), one assessed the relationship between celiac disease (CD) and infertility (Lasa, 2014), and one - the changes in body mass index (BMI) and lipid profile during a gluten free diet in adult celiac patients (Nikniaz, 2019). Three additional observational studies were included, and all assessed the effect of gluten free diet on bone mineral density in children (Kalayci, 2001; Mora, 2001; Choudary, 2017).

Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-02-2023

Laatst geautoriseerd : 19-02-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Akobeng, A. K., & Thomas, A. G. (2008). Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 27(11), 10441052.
- Canavan, C., Logan, R. F., Khaw, K. T., & West, J. (2011). No difference in mortality in undetected coeliac disease compared with the general population: a UK cohort study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 34(8), 10121019.
- Card, T. R., West, J., & Holmes, G. K. (2004). Risk of malignancy in diagnosed coeliac disease: a 24-year prospective, population-based, cohort study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 20(7), 769775.
- Choung, R. S., Larson, S. A., Khaleghi, S., Rubio-Tapia, A., Ovsyannikova, I. G., King, K. S., Larson, J. J., Lahr, B. D., Poland, G. A., Camilleri, M. J., & Murray, J. A. (2017). Prevalence and Morbidity of Undiagnosed Celiac Disease From a Community-Based Study. *Gastroenterology*, 152(4), 830839.e5.
- Choudhary, G., Gupta, R. K., & Beniwal, J. (2017). Bone mineral density in celiac disease. *The Indian Journal of Pediatrics*, 84(5), 344-348.
- Ciacci, C., Cirillo, M., Auriemma, G., Di Dato, G., Sabbatini, F., & Mazzacca, G. (1996). Celiac disease and pregnancy outcome. *The American journal of gastroenterology*, 91(4), 718722.
- Elfström, P., Granath, F., Ye, W., & Ludvigsson, J. F. (2012). Low risk of gastrointestinal cancer among patients with celiac disease, inflammation, or latent celiac disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 10(1), 3036.
- Emilsson, L., Semrad, C., Lebwohl, B., Green, P., & Ludvigsson, J. F. (2020). Risk of Small Bowel Adenocarcinoma, Adenomas, and Carcinoids in a Nationwide Cohort of Individuals With Celiac Disease. *Gastroenterology*, 159(5), 16861694.e2.
- Fuchs, V., Kurppa, K., Huhtala, H., Mäki, M., Kekkonen, L., & Kaukinen, K. (2018). Delayed celiac disease diagnosis predisposes to reduced quality of life and incremental use of health care services and medicines: A prospective nationwide study. *United European gastroenterology journal*, 6(4), 567575.
- Gao, Y., Kristinsson, S. Y., Goldin, L. R., Björkholm, M., Caporaso, N. E., & Landgren, O. (2009). Increased risk for non-Hodgkin lymphoma in individuals with celiac disease and a potential familial association. *Gastroenterology*, 136(1), 9198.
- Godfrey, J. D., Brantner, T. L., Brinjikji, W., Christensen, K. N., Brogan, D. L., Van Dyke, C. T., Lahr, B. D., Larson, J. J., Rubio-Tapia, A., Melton, L. J., 3rd, Zinsmeister, A. R., Kyle, R. A., & Murray, J. A. (2010). Morbidity and mortality among older individuals with undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology*, 139(3), 763769.
- Gray, A. M., & Papanicolaos, I. N. (2010). Impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: results from a UK population survey. *BMC health services research*, 10, 105.
- Hischenhuber, C., Crevel, R., Jarry, B., Mäki, M., Moneret-Vautrin, D. A., Romano, A., Troncone, R., & Ward, R. (2006). Review article: safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 23(5), 559575.
- Holmes, G. K., Prior, P., Lane, M. R., Pope, D., & Allan, R. N. (1989). Malignancy in coeliac disease--effect of a gluten free diet. *Gut*, 30(3), 333338.
- Hujoel, I. A., Van Dyke, C. T., Brantner, T., Larson, J., King, K. S., Sharma, A., Murray, J. A., & Rubio-Tapia, A. (2018). Natural history and clinical detection of undiagnosed coeliac disease in a North American community. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 47(10), 13581366.
- Kalayci, A. G., Kansu, A., Girgin, N., Kucuk, O., & Aras, G. (2001). Bone mineral density and importance of a gluten-free diet in patients with celiac disease in childhood. *Pediatrics*, 108(5), e89-e89.
- Kårhus, L. L., Skaaby, T., Petersen, J., Madsen, A. L., Thuesen, B. H., Schwarz, P., Rumessen, J. J., & Linneberg, A. (2020). Long-term Consequences of Undiagnosed Celiac Seropositivity. *The American journal of gastroenterology*, 115(10), 16811688.
- Lasa, J. S., Zubiaurre, I., & Soifer, L. O. (2014). Risk of infertility in patients with celiac disease: a meta-analysis of observational studies. *Arquivos de gastroenterologia*, 51(2), 144150.
- Lebwohl, B., Green, P., Emilsson, L., Mårild, K., Söderling, J., Roelstraete, B., & Ludvigsson, J. F. (2022). Cancer Risk in 47,241 Individuals With Celiac Disease: A Nationwide Cohort Study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 20(2), e111e131.

- Lebwohl, B., Cao, Y., Zong, G., Hu, F. B., Green, P., Neugut, A. I., Rimm, E. B., Sampson, L., Dougherty, L. W., Giovannucci, E., Willett, W. C., Sun, Q., & Chan, A. T. (2017). Long term gluten consumption in adults without celiac disease and risk of coronary heart disease: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 357, j1892.
- Lohi, S., Mäki, M., Montonen, J., Knekt, P., Pukkala, E., Reunanen, A., & Kaukinen, K. (2009a). Malignancies in cases with screening-identified evidence of coeliac disease: a long-term population-based cohort study. *Gut*, 58(5), 643-647.
- Lohi, S., Mäki, M., Rissanen, H., Knekt, P., Reunanen, A., & Kaukinen, K. (2009b). Prognosis of unrecognized coeliac disease as regards mortality: a population-based cohort study. *Annals of medicine*, 41(7), 508-515.
- Mariani, P., Viti, M. G., Montuori, M., La Vecchia, A., Cipolletta, E., Calvani, L., & Bonamico, M. (1998). The gluten-free diet: a nutritional risk factor for adolescents with celiac disease?. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 27(5), 519-523.
- Martinelli, P., Troncone, R., Paparo, F., Torre, P., Trapanese, E., Fasano, C., Lamberti, A., Budillon, G., Nardone, G., & Greco, L. (2000). Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut*, 46(3), 332-335.
- Metzger, M. H., Heier, M., Mäki, M., Bravi, E., Schneider, A., Löwel, H., Illig, T., Schuppan, D., & Wichmann, H. E. (2006). Mortality excess in individuals with elevated IgA anti-transglutaminase antibodies: the KORA/MONICA Augsburg cohort study 1989-1998. *European journal of epidemiology*, 21(5), 359-365.
- Missbach, B., Schwingshackl, L., Billmann, A., Mystek, A., Hickelsberger, M., Bauer, G., & König, J. (2015). Gluten-free food database: the nutritional quality and cost of packaged gluten-free foods. *PeerJ*, 3, e1337.
- Mora, S., Barera, G., Beccio, S., Menni, L., Proverbio, M. C., Bianchi, C., & Chiumello, G. (2001). A prospective, longitudinal study of the long-term effect of treatment on bone density in children with celiac disease. *The Journal of pediatrics*, 139(4), 516-521.
- Nikniaz, Z., Farhangi, M. A., Hosseini, H., & Nikniaz, L. (2019). Does a gluten-free diet increase body mass index and lipid profile in celiac patients? A systematic review and meta-analysis. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*, 12(4), 341-352.
- Nordyke, K., Norström, F., Lindholm, L., Stenlund, H., Rosén, A., & Ivarsson, A. (2013). Health-related quality of life in adolescents with screening-detected celiac disease, before and one year after diagnosis and initiation of gluten-free diet, a prospective nested case-referent study. *BMC public health*, 13, 142.
- Olén, O., Askling, J., Ludvigsson, J. F., Hildebrand, H., Ekbom, A., & Smedby, K. E. (2011). Coeliac disease characteristics, compliance to a gluten free diet and risk of lymphoma by subtype. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 43(11), 862-868.
- Pelizzaro, F., Marsilio, I., Fassan, M., Piazza, F., Barberio, B., D'Odorico, A., Savarino, E. V., Farinati, F., & Zingone, F. (2021). The Risk of Malignancies in Celiac Disease-A Literature Review. *Cancers*, 13(21), 5288.
- Potter, M., Walker, M. M., Hancock, S., Holliday, E., Brogan, G., Jones, M., McEvoy, M., Boyle, M., Talley, N. J., & Attia, J. (2018). A Serological Diagnosis of Coeliac Disease Is Associated with Osteoporosis in Older Australian Adults. *Nutrients*, 10(7), 849.
- Rea, F., Polito, C., Marotta, A., Di Toro, A., Iovene, A., Collini, R., Rea, L., & Sessa, G. (1996). Restoration of body composition in celiac children after one year of gluten-free diet. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 23(4), 408-412.
- Rubio-Tapia, A., Ludvigsson, J. F., Choung, R. S., Brantner, T. L., Rajkumar, S. V., Landgren, O., & Murray, J. A. (2016). Increased mortality among men aged 50 years old or above with elevated IgA anti-transglutaminase antibodies: NHANES III. *BMC gastroenterology*, 16(1), 136.
- Rubio-Tapia, A., Kyle, R. A., Kaplan, E. L., Johnson, D. R., Page, W., Erdtmann, F., Brantner, T. L., Kim, W. R., Phelps, T. K., Lahr, B. D., Zinsmeister, A. R., Melton, L. J., 3rd, & Murray, J. A. (2009). Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology*, 137(1), 88-93.
- Rubio-Tapia, A., Rahim, M. W., See, J. A., Lahr, B. D., Wu, T. T., & Murray, J. A. (2010). Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *The American journal of gastroenterology*, 105(6), 1412-1420.
- Szakacs, Z., Matrai, P., Hegyi, P., Szabo, I., Vincze, A., Balasko, M., ... & Bajor, J. (2017). Younger age at diagnosis predisposes to mucosal recovery in celiac disease on a gluten-free diet: A meta-analysis. *PloS one*, 12(11), e0187526.
- Tio, M., Cox, M. R., & Eslick, G. D. (2012). Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 35(5), 540-551.
- Thompson T. (2000). Folate, iron, and dietary fiber contents of the gluten-free diet. *Journal of the American Dietetic Association*, 100(11), 1389-1396.
- Thompson, T., Dennis, M., Higgins, L. A., Lee, A. R., & Sharrett, M. K. (2005). Gluten-free diet survey: are Americans with

coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods?. *Journal of human nutrition and dietetics* : the official journal of the British Dietetic Association, 18(3), 163169.

Thompson T. (1999). Thiamin, riboflavin, and niacin contents of the gluten-free diet: is there cause for concern?. *Journal of the American Dietetic Association*, 99(7), 858862.

Verbeek, W. H., Van De Water, J. M., Al-Toma, A., Oudejans, J. J., Mulder, C. J., & Coupé, V. M. (2008). Incidence of enteropathy-associated T-cell lymphoma: a nation-wide study of a population-based registry in The Netherlands. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 43(11), 13221328.

Vilppula, A., Kaukinen, K., Luostarinen, L., Krekelä, I., Patrikainen, H., Valve, R., Luostarinen, M., Laurila, K., Mäki, M., & Collin, P. (2011). Clinical benefit of gluten-free diet in screen-detected older celiac disease patients. *BMC gastroenterology*, 11, 136.

Glutenvrij dieet en kwaliteit van leven

Uitgangsvraag

Wat is het effect van glutenvrij dieet op de kwaliteit van leven bij kinderen en volwassenen met coeliakie? En hoe dient dit te worden beoordeeld?

Aanbeveling

Bespreek tijdens de follow-up het sociale aspect van het glutenvrije dieet en de kwaliteit van leven met de patiënt en gebruik eventueel een coeliakie-specifieke gevalideerde vragenlijst voor het beoordelen van de kwaliteit van leven.

Adviseer de patiënt om lidmaatschap bij een patiëntenvereniging te overwegen (NCV, zie www.glutenvrij.nl).

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de effecten van het volgen van een glutenvrij dieet bij patiënten met coeliakie op de kwaliteit van leven. Op basis van de beschikbare literatuur is dit bewijs als *zeer laag* gewaardeerd volgens de GRADE criteria. De beschikbare literatuur suggereert dat het glutenvrij dieet kwaliteit van leven lijkt te verbeteren bij coeliakiepatiënten na 6 tot 12 maanden glutenvrij dieet, maar het effect is klein.

Er zijn meerdere factoren die kunnen verklaren dat de gevonden effecten van het glutenvrij dieet op kwaliteit van leven klein zijn. (1) Lichamelijk gezien gaat een coeliakiepatiënt veelal vooruit met een glutenvrij dieet, maar sociaal gezien kan het dieet juist een beperking zijn (Grudeva, 2019). (2) Daarnaast kan juist het eerste jaar van het glutenvrije dieet als moeilijk worden beschouwd door de complexiteit van het dieet, terwijl het op langere termijn de patiënt makkelijker afgaat, waardoor de kwaliteit van leven mogelijk verder omhoog gaat. (3) Ten derde herstellen coeliakiepatiënten soms maar langzaam op het glutenvrije dieet, vooral op oudere leeftijd (Wahab, 2002). In de opgenomen studies wordt hierin geen onderscheid gemaakt. Naar verwachting zal de kwaliteit van leven verder verbeteren wanneer de coeliakie volledig in remissie is. (4) Ten vierde is bekend dat niet alle coeliakiepatiënten het glutenvrij dieet even goed opvolgen (bewust of onbewust), waardoor men klachten kan behouden (Hall, 2009). Daarnaast komen functionele buikklachten frequenter voor bij patiënten met coeliakie (Sainsbury, 2013). Het is onduidelijk of hiernaar is gekeken in bovenstaande studies. Bij dieetfouten blijven regelmatig klachten aanwezig en kunnen patiënten minder verbetering in kwaliteit van leven ervaren.

Het effect van het glutenvrij dieet op kwaliteit van leven op de langere termijn is door middel van de opgenomen studies niet goed te beoordelen. Zoals hierboven al deels is uitgelegd, is het mogelijk dat aanvankelijke verbetering van kwaliteit van leven na het starten van het dieet, teniet wordt gedaan door de last die patiënten ervaren door het dieet.

Kinderen

Bij kinderen en adolescenten zijn meerdere langere termijn studies gedaan, die laten zien dat hun kwaliteit

van leven gemeten met een generieke QoL vragenlijst vergelijkbaar is met leeftijdsgenoten (Barrio, 2018; Mager, 2018; Myleus, 2014; Nordyke, 2013). Indien echter gebruik gemaakt wordt van coeliakie specifieke vragenlijsten, dan valt op dat hun kwaliteit van leven neutraal tot slecht is (Benelli, 2015; Vriezinga, 2017). Opvallend is daarbij dat ouders de neiging hebben de kwaliteit van leven van hun kinderen slechter in te schatten dan de kinderen zelf (Barrio, 2018). In de enige studie bij kinderen die naar de inschatting van kwaliteit van leven door artsen heeft gekeken, heeft laten zien dat medici deze stelselmatig hoger inschatten dan de kinderen zelf (Vriezinga, 2017). Deze neutraal tot slechte kwaliteit van leven is wellicht in lijn met de literatuur die meegenomen is in onze zoekstrategie, waarin het volgen van een glutenvrij dieet bij adolescenten voor slechtere scores in de dimensie angsten en depressies kan zorgen (Nordyke, 2013). Dit is mogelijk te verklaren door de striktheid van het dieet, waar in plaats van angst voor ziekte, nieuwe angsten voor bijvoorbeeld kruisbesmetting of glutenfouten en sociale dilemma's kunnen ontstaan.

Volwassenen

Bij volwassenen zijn er voornamelijk studies bekend die kijken naar gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven (overall kwaliteit van leven) waarbij er gebruik is gemaakt van niet-coeliakie specifieke vragenlijsten. Uit de literatuur is op te maken dat deze overall kwaliteit van leven 1 jaar na start van een glutenvrij dieet verbetert ten opzichte van het moment van diagnose, al zijn er aanwijzingen dat de kwaliteit van leven dan nog steeds slechter is dan bij gezonde controles (Canova, 2021; Burger, 2017; Van de Water, 2009; Nachman, 2010; Johnston, 2004). Op lange termijn (>1 jaar na diagnose), lijkt de overall kwaliteit van leven nog steeds verbeterd te zijn ten opzichte van moment van diagnose (Canova, 2021). Wel zijn er aanwijzingen dat de kwaliteit van leven op het gebied van sociaal functioneren, vitaliteit, algemene gezondheid en op sociaal en emotioneel vlak 4 jaar na diagnose weer verslechteren ten opzichte van 1 jaar na diagnose (Nachman, 2010).

Kijkende naar coeliakie-specifieke kwaliteit van leven, is er weinig data beschikbaar. Kijkende naar de beschikbare literatuur lijkt het zo te zijn dat zowel op korte als op lange termijn met name dysforie verbetert bij patiënten die zich aan het glutenvrij dieet houden (Marsilio, 2020; Deepak, 2018).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Patiënten (en in geval van kinderen hun ouders) willen na het stellen van de diagnose van hun klachten af en complicaties voorkomen. De meesten van hen zijn dan ook graag bereid het glutenvrij dieet te gaan volgen om zo hun kwaliteit van leven te vergroten.

Echter, het glutenvrij dieet kent ook nadelen, zoals grote beperking in keuzevrijheid van voedsel en sociale gevolgen (isolatie, uitzondering zijn, angst voor glutenfouten of kruisbesmetting, voor zichzelf op moeten komen, etc.). Afhankelijk van de ernst van de (lichamelijke) klachten die hier tegenover staan, kan de striktheid van een dergelijk dieet ook de kwaliteit van leven doen verslechteren.

Sommige coeliakiepatiënten hebben moeite met controleren van voedingsmiddelenetiketten of vergeten voedingsmiddelen te controleren waarbij het niet voor de hand ligt dat er gluten in kan zitten. Bij coeliakiepatiënten met een migratieachtergrond kan een taalbarrière een probleem zijn bij het lezen van etiketten, maar ook wanneer men het glutenvrij dieet uit moet leggen aan anderen die voor het eten zorgen. Ook moet er gedacht worden aan sociaal-culturele aspecten die mee kunnen spelen, zoals sociale dwang en het niet kunnen weigeren van voedsel.

Voor de individuele patiënt zullen voor- en nadelen van glutenvrij dieet dan ook enigszins in balans moeten zijn. Aan betrokken hulpverleners de taak hen hierin eventueel te ondersteunen.

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn voor dit aspect geen noemenswaardige bezwaren vanuit het veld, die van invloed zijn op de besluitvorming.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Navraag en aandacht voor kwaliteit van leven van patiënten met coeliakie zou standaard moeten zijn voor zorgverleners. Hierbij dient aandacht besteed te worden aan kwaliteit van leven in het algemeen en rondom coeliakie-specifieke zaken. Uit de enige literatuur die hierover bekend is, is gebleken dat artsen bij kinderen en adolescenten kwaliteit van leven stelselmatig te hoog inschatten (Vriezinger, 2017). Het gebruik van gestandaardiseerde (coeliakie-specifieke) vragenlijsten zou hierbij kunnen helpen. Inventarisatie door de patiëntenvereniging onder haar leden heeft opgeleverd, dat zij meer behoefte hebben aan een luisterend oor van iemand die hen begrijpt, ofwel een medepatiënt, dan aan begeleiding door een coach of psycholoog. De patiëntenvereniging is hiervoor bij uitstek het medium.

Rationale

Uit de literatuur blijkt dat de algehele kwaliteit van leven bij patiënten met coeliakie lijkt te verbeteren na het starten van een glutenvrij dieet. Ten aanzien van coeliakie-specifieke gezondheid is er weinig bewijs in de literatuur te vinden, maar lijkt het erop dat met name dysforie minder wordt na het starten van een glutenvrij dieet.

Uit de studies onder kinderen met coeliakie lijkt het zo te zijn dat de kwaliteit van leven slecht in te schatten is door medici. Hoe dit bij volwassenen zit, is onbekend. Om slechte inschattingen te voorkomen zou ervoor kunnen worden gekozen gevalideerde vragenlijsten te gebruiken om de kwaliteit van leven te monitoren. Hiervoor zouden verschillende gevalideerde coeliakie-specifieke vragenlijsten gebruikt kunnen worden, zoals de Nederlandse 27-delige vragenlijst CeliacQ-27 of de kortere versie CeliacQ7 (Burger, 2019). Engelstalig is de coeliakie-specifieke Quality of Life Scale (CD-QoL) beschikbaar (Dorn, 2010). Bij kinderen kan gebruik gemaakt worden van de gevalideerde, in Nederland ontwikkelde CDDUX (van Doorn, 2008).

Uit de praktijk blijkt dat patiënten die beter geïnformeerd zijn over coeliakie en het glutenvrij dieet vaak minder klachten en hiermee een hogere kwaliteit van leven ervaren. De praktijk en wetenschappelijke literatuur laat zien dat patiënten regelmatig klachten blijven houden door (onbewuste) gluteninname.

Onderbouwing

Achtergrond

Het glutenvrij dieet is de enige mogelijke behandelmethode voor patiënten met glutengerelateerde aandoeningen. Door behandeling van de ziekte verdwijnen klachten veelal of grotendeels, waardoor patiënten zich beter voelen en hun kwaliteit van leven toeneemt. Anderzijds wordt er in de praktijk gemerkt dat er veel patiënten zijn die, ondanks glutenvrij dieet, toch klachten blijven ervaren. Dit staat nog los van het feit dat het volgen van een glutenvrij dieet de nodige zorgen en beperkingen met zich meebrengt. Het is dan ook niet ongebruikelijk dat dit verlies van kwaliteit van leven met zich meebrengt.

Conclusies

very low GRADE	<p>Quality of life The evidence is very uncertain about the effect of following a gluten-free diet on quality of life in both pediatric and adult patients with celiac disease.</p> <p><i>Sources: Chellan, 2019; Nordyke, 2013; Burger, 2017; Choung, 2018; Deepak, 2018</i></p>
-----------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

Studies in children

Chellan (2019) performed a prospective follow-up study to evaluate the impact of coeliac disease (CD) on psychosocial parameters in children. A total of 60 pediatric patients were enrolled in this study (mean age 6.03 ± 0.42 years, 32% girls). Children with symptoms suggestive of CD and elevated tissue transglutaminase were included. CD was diagnosed on the basis of standard European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) criteria. Follow-up was conducted after 6 months of gluten-free diet (GFD). Both the generic (PSC) and disease-specific questionnaires were used to assess the QoL in children with CD. Baseline assessment of a child's psychosocial parameters was performed with the help of the PSC questionnaire. Each PSC item was rated never: 0, sometimes: 1, and often: 2. The total score was calculated and recorded as a dichotomous variable. PSC scores of 28 or higher for children aged >6 years and 24 or higher for children between 2 and 6 years of age were considered to be emotional and psychosocial impairment. The CD-specific questionnaire included questions on barriers to dietary compliance and parental behavior and perceptions. The effect of CD and GFD on the feelings of children with respect to friends, school, or teachers; feelings about following special GFD; and difficulty in determining if food available at various places like schools, supermarkets, or restaurants was gluten free were also included in the questionnaire. The feelings of the child and the difficulty faced by him or her to determine whether food available was free from gluten was expressed as all the time, most of the time, sometimes, or never, and children falling in each category were expressed numerically and by percentages. A total of 16 children were lost to follow-up, resulting in a sample of 44 children at 6 months follow-up.

Nordyke (2013) performed a nested case-referent study to investigate the health-related quality of life (HRQoL) of adolescents with screening detected CD. A total of 144 adolescents with screening-detected CD and 828 referents without CD who participated in the same screening were included in this study. Adolescents were about 12 years old at the time of the screening, and 54% of the patients were girls. The adolescents reported their HRQoL at the time of the screening and 1 year after the cases received their diagnosis. HRQoL was assessed with a Swedish child-friendly pilot version of the EQ-5D instrument (EQ-5D). The EQ-5D is a generic tool used to measure health status and report HRQoL. It is comprised of two parts, the EQ-5D descriptive system where respondents classify their health status in five dimensions: mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, and anxiety/depression and on level of severity (no problems, moderate

problems, or severe problems). The second part of the EQ-5D is a thermometer like visual analogue scale (VAS) where respondents score their health today from worst to best imaginable (0–100). A total of 103 adolescents had data at baseline and follow-up.

Studies in adults

Burger (2017) performed a systematic review and meta-analysis to assess the effect of gluten free diet on HRQoL in CD patients. The databases PubMed, EMBASE, CINAHL, PsycINFO and The Cochrane Library were searched from January 1960 to 30 September 2015. Studies that met the following inclusion criteria were included: 1) assessed HRQoL using validated questionnaires; 2) participants were above 16 years of age; 3) coeliac disease was confirmed by biopsy; 4) compared HRQoL in patients and non-coeliac controls, before and after gluten-free diet initiation or between subgroups of treated patients (disease-specific questionnaires only). A total of 18 studies reporting on HRQoL in coeliac disease were included in the review and ultimately 16 articles were suitable for meta-analysis. We are only interested in studies comparing HRQoL before and after the introduction of GFD. A total of eight studies with 998 patients were included, providing prospective data on the effect of a gluten-free diet.

Choung (2018) performed a longitudinal study to compare quality of life before and after institution of a GFD. A total of 130 patients with CD were included in the study, 8 patients were lost to follow-up resulting in a sample of 122 patients (mean age 45.0 ± 14.9 years, 67% female). Of these patients, 62 had classical CD (mean age 44.7 ± 15.5 years, 69.4% female) and 60 had nonclassical CD (mean age 45.4 ± 14.4 years, 65.0% female). To classify the classical and nonclassical phenotypes of CD, clinical evaluations and the self-report bowel disease questionnaire were used. Classical phenotype was defined by patients who had watery diarrhea, steatorrhea, or weight loss at the time of diagnosis. Those who did not have these classical symptoms were categorized as having nonclassical CD. Confirming diagnosis of CD was based on the positive serology and intestinal mucosal histology—increased intraepithelial lymphocytes and/or mucosal villous atrophy in the proximal small intestine. Quality of life was assessed with the 36-item Short Form Survey Instrument at the time of diagnosis and after following a GFD. The mean duration of GFD was 6.7 ± 3.7 years.

Deepak (2018) performed a single center prospective follow-up study to assess quality of life in patients with CD. A total of 60 patients with CD were included in this study (mean age 28.85 ± 12.43 years, 44% female). CD was diagnosed according to the standard ESPGHAN Guidelines. Quality of life of the patients was assessed using SF-12 and CD-QOL questionnaires. The SF-12 questionnaire comprises composite scores in eight domains: general health, physical functioning, social functioning, physical and emotional role functioning, vitality, bodily pain and mental health, and yields a physical health composite score (PCS) and a mental health composite score (MCS). The scale scores were calculated by summing the responses and then transformed into a 0–100 scale, with a higher score indicating better health. The CD-QOL questionnaire consists of 20 items across four clinically relevant subscales that are to be answered using a Likert scale. These include the health-concern subscale, the inadequate treatment subscale, the dysphoria subscale, and the limitations subscale. The overall score is expressed on a scale of 0–100, with a higher score indicating poorer health. Quality of life was assessed before starting GFD and after 6 months of GFD. one patient was excluded as his endoscopic and histopathological features were not consistent with CD.

Results

Studies in children

Two studies described quality of life (QoL) in children with CD before and after following a GFD (Chellan, 2019; Nordyke, 2013). Chellan (2019) used both the generic (PSC) and disease-specific questionnaires to assess QoL and Nordyke (2013) used a child-friendly pilot version of the EQ-5D.

Chellan (2019) reported that median PSC scores improved from 11.5 (2 to 35) before starting GFD to 2.5 (0 to 34) after 6 months of GFD.

Nordyke (2013) reported that the cases for all dimensions of the EQ-5D were lower after 1 year GFD than at baseline, except for the anxiety/depression dimension. For the mobility dimension, 3/103 (2.9%) patients had problems at baseline, compared to 1/103 (1.0%) at follow up. For the self-care dimensions, there were no problems at both baseline and follow-up. A total of 3/103 (2.9%) had problems with activity at baseline, compared to 2/102 (1.9%) at follow-up. For the pain dimension, 21/102 (20.4%) patients had problems at baseline, compared to 13/103 (12.6%) patients at follow-up. Finally, 13/103 (12.6%) patients had problems with anxiety/depression at baseline, compared to 15 (14.6%) patients at follow-up. In total, 40/103 (38.8%) children had problems for one or more of the dimensions at baseline, compared to 31/103 (30.1%) at follow-up. The RR is 1.29 (95%CI 0.88 to 1.89). This is a clinically relevant difference.

Studies in adults

Three studies described QoL in adults with CD before and after following a GFD, of which one systematic review (Burger, 2017) and two additional studies (Choung, 2018; Deepak, 2019). The systematic review by Burger (2017) included eight studies, of which four studies used the Psychological General Well-Being (PGWB) questionnaire and four other studies used the 36-Item Short Form Survey (SF-36) to assess QoL. Choung (2018) also applied the SF-36 survey and Deepak (2019) used the 12-Item Short Form Survey (SF-12) and a CD-QOL questionnaire.

Burger (2017) reported that QoL improved after 1 year GFD. They reported a pooled effect from four studies (n=846) with a mean difference of 7.34 (95%CI 1.96 to 12.72) between baseline and 1 year follow-up for PGWB total. For SF-36 MCS (n=152), the mean difference was 7.37 (95%CI 1.84 to 12.90) and the mean difference for SF-36 PCS (n=152) was 5.72 (95%CI 1.50 to 9.95).

Choung (2018) reported that QoL improved after 1 year GFD in both patients with classical CD and non-classical CD. At baseline, mean SF-36 PSC was 43.5 ± 10.8 for the classical group of patients and 46.5 ± 11.1 for the nonclassical group, compared to 48.0 ± 9.8 and 48.0 ± 10.1 after 1 year GFD. Mean SF-36 MSC was 44.3 ± 11.2 for the classical group and 49.8 ± 9.4 for the nonclassical group at baseline, compared to 48.2 ± 12.1 (classical) and 53.3 ± 8.5 (nonclassical) after 1 year GFD.

Deepak (2018) reported a mean SF-12 PCS of 37.2 ± 11.1 at baseline, compared to 50.3 ± 9.9 after 6 months GFD. The mean difference in score before and after initiation of GFD was 8.30 (95%CI 5.16 to 11.44). Mean SF-12 MSC was 41.9 ± 8.4 at baseline, compared to 50.2 ± 9.0 after 6 months GFD. The mean difference was 13.10 (95%CI 9.30 to 16.90). These differences are clinically relevant.

Median QoL as measured by the CD-QoL was 54.5 (range 26 – 73) at baseline, compared to 48 (24 – 48) after 6 months GFD.

The pooled effect from four studies for QoL as assessed by the PGWB questionnaire before and after initiation of GFD was 7.34 (95%CI 1.96 to 12.72). QoL was better after initiation of GFD (Figure 1), this difference is not clinically relevant.

The pooled effect from five studies for QoL as assessed by the SF-36 questionnaire before and after initiation of GFD was 6.57 (95%CI 2.12 to 11.03) for the mental health composite score, and 5.09 (95%CI 1.72 to 8.45) for the physical health composite score. QoL was better after initiation of GFD (Figure 1). This difference is clinically relevant.

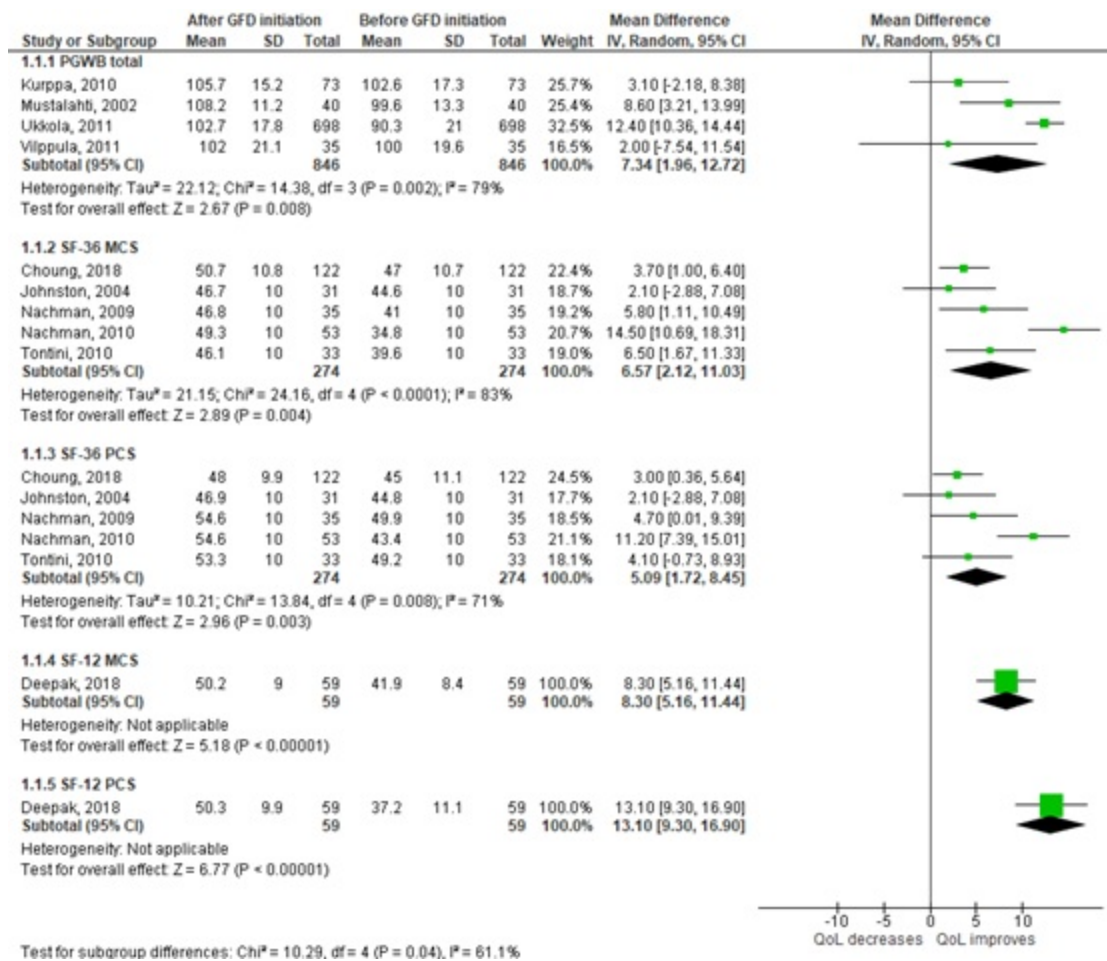


Figure 1. Pooled mean difference in health-related QoL before and after initiation of GFD.

Level of evidence of the literature

The evidence came from observational studies and starts at a low quality. The level of evidence was downgraded to very low because of risk of bias (loss-to-follow-up) and imprecision (crossing the border of clinical relevance).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What are the benefits and harms of following a gluten-free diet on the quality of life in patients with coeliac disease, compared to no gluten-free diet?

P (patients) Children and adults with celiac disease

I (intervention) Gluten-free diet

C (control) No gluten-free diet

O (outcome) Quality of life

Relevant outcome measures

The guideline working group considered quality of life (QoL) as a critical outcome measure for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined the GRADE standard limit of 25% difference for dichotomous outcomes (RR <0.8 or >1.25) and 0.5 SD for continuous outcomes as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 1 January, 2000 until 9 March, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 297 hits. Studies assessing quality of life before and after initiation of a gluten-free diet within the same person were included. A total of 39 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 11 studies were included, and 28 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods). Of the included studies, two studies were performed in children and nine studies in adults. One of the studies in adults was a systematic review (Burger, 2017), which included six of the studies that we initially included. Therefore, our final inclusion consisted of five studies: two studies in children and three studies in adults (one systematic review plus two additional studies).

Results

A total of five of studies were included in the analysis of the literature, of which one systematic review and three observational studies. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-02-2023

Laatst geautoriseerd : 19-02-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Allen, B., & Orfila, C. (2018). The Availability and Nutritional Adequacy of Gluten-Free Bread and Pasta. *Nutrients*, 10(10), 1370.
- Barrio J, Cilleruelo ML, Román E, Fernández C. Health-related quality of life in Spanish coeliac children using the generic KIDSCREEN-52 questionnaire. *Eur J Pediatr* 2018;177(10):1515-22.
- Benelli E, Carrato V, Martelossi S, Ronfani L, Not T, Ventura A. Coeliac disease in the ERA of the new ESPGHAN and BSPGHAN guidelines: a prospective cohort study. *Arch Dis Child* 2016;101(2):172-6.
- Biagetti C, Gesuita R, Gatti S, Catassi C. Quality of life in children with celiac disease: A paediatric cross-sectional study. *Dig Liver Dis.* 2015 Nov;47(11):927-32.
- Burger, J. P., de Brouwer, B., IntHout, J., Wahab, P. J., Tummers, M., & Drenth, J. P. (2017). Systematic review with meta-analysis: Dietary adherence influences normalization of health-related quality of life in coeliac disease. *Clinical nutrition*, 36(2), 399-406.
- Burger, J. P., van Middendorp, H., Drenth, J. P., Wahab, P. J., & Evers, A. W. (2019). How to best measure quality of life in coeliac disease? A validation and comparison of disease-specific and generic quality of life measures. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 31(8), 941-947.
- Canova, C., Rosato, I., Marsilio, I., Valiante, F., Zorzetto, V., Cataudella, G., ... & Zingone, F. (2021). Quality of Life and Psychological Disorders in Coeliac Disease: A Prospective Multicentre Study. *Nutrients*, 13(9), 3233.
- Chellan, D., Muktesh, G., Vaiphei, K., Berry, N., Dhaka, N., Sinha, S. K., ... & Kochhar, R. (2019). Effect of gluten-free diet and compliance on quality of life in pediatric celiac disease patients. *JGH Open*, 3(5), 388-393.
- Choung, R. S., Lamba, A., Marietta, E. V., See, J. A., Larson, J. J., King, K. S., ... & Murray, J. A. (2020). Effect of a gluten-free diet on quality of life in patients with nonclassical versus classical presentations of celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology*, 54(7), 620-625.
- Deepak, C., Berry, N., Vaiphei, K., Dhaka, N., Sinha, S. K., & Kochhar, R. (2018). Quality of life in celiac disease and the effect of gluten-free diet. *JGH open: an open access journal of gastroenterology and hepatology*, 2(4), 124.
- Dorn, S. D., Hernandez, L., Minaya, M. T., Morris, C. B., Hu, Y., Leserman, J., ... & Drossman, D. A. (2010). The development and validation of a new coeliac disease quality of life survey (CD-QOL). *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 31(6), 666-675.
- Grudeva, L. (2019). Gluten-Free Diet-Social burden and impact on the quality of life in adult patients-cases from practice. *Journal of IMABAnnual Proceeding Scientific Papers*, 25(3), 2689-2691.
- Hall, N. J., Rubin, G., & Charnock, A. (2009). Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 30(4), 315-330.
- Johnston, S. D., Rodgers, C., & Watson, R. G. (2004). Quality of life in screen-detected and typical coeliac disease and the effect of excluding dietary gluten. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 16(12), 1281-1286.
- Nachman, F., del Campo, M. P., González, A., Corzo, L., Vázquez, H., Sfoggia, C., ... & Bai, J. C. (2010). Long-term deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment noncompliance. *Digestive and Liver Disease*, 42(10), 685-691.
- Nordyke, K., Norström, F., Lindholm, L., Stenlund, H., Rosén, A., & Ivarsson, A. (2013). Health-related quality of life in adolescents with screening-detected celiac disease, before and one year after diagnosis and initiation of gluten-free diet, a prospective nested case-referent study. *BMC public health*, 13(1), 1-7.
- Mager DR, Marcon M, Brill H, Liu A, Radmanovich K, Mileski H, Nasser R, Alzaben A, Carroll MW, Yap J, Persad R, Turner JM. Adherence to the Gluten-free Diet and Health-related Quality of Life in an Ethnically Diverse Pediatric Population With Celiac Disease. *JPGN* 2018 Jun;66(6):941-8.
- Marsilio, I., Canova, C., D'Odorico, A., Ghisa, M., Zingone, L., Lorenzon, G., ... & Zingone, F. (2020). Quality-of-life evaluation in coeliac patients on a gluten-free diet. *Nutrients*, 12(10), 2981.
- Myléus A, Petersen S, Carlsson A, Hammarroth S, Högberg L, Ivarsson A. Health-related quality of life is not impaired in children with undetected as well as diagnosed celiac disease: a large population based cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2014 May 5;14-425.
- Sainsbury, A., Sanders, D. S., & Ford, A. C. (2013). Prevalence of irritable bowel syndrometype symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11(4), 359-365.
- Vriezinger SL, Farih N, van der Meulen-de Jong AE, Putter H, Rings EHHM, Schaart MW, Schweizer JJ, Wessels MMS, Mearin

- ML. Comparison of Patients' and Doctors' Reports on Health-related Quality of Life in Celiac Disease. *JPGN* 2017;64(5):737-41.
- Van De Water, J. M., & Mulder, C. J. (2009). Assessment of quality of life. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 6(4), 204-205.
- van Doorn, R. K., Winkler, L. M., Zwinderman, K. H., Mearin, M. L., & Koopman, H. M. (2008). CDDUX: a disease-specific health-related quality-of-life questionnaire for children with celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 47(2), 147-152.
- Wahab, P. J., Meijer, J. W., & Mulder, C. J. (2002). Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *American journal of clinical pathology*, 118(3), 459-463

Vitaminen- en mineralendeficiënties tijdens GVD

Uitgangsvraag

Kunnen er ten gevolge van het glutenvrije dieet deficiënties ontstaan? Dienen er supplementen te worden gebruikt om tekorten ten gevolge van glutenvrij dieet aan te vullen/ te voorkomen?

Aanbeveling

Bespreek met de patiënt dat het niet waarschijnlijk is dat deficiënties zich ontwikkelen tijdens het volgen van het glutenvrij dieet. Een volwaardig glutenvrij dieet leidt niet tot deficiënties en kan een positief effect hebben op bestaande deficiënties. Een gespecialiseerd diëtist of de patiëntenvereniging kunnen ondersteuning bieden bij het samenstellen van een volwaardig glutenvrij dieet en overige vragen over het glutenvrij dieet.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar het effect van het volgen van het glutenvrij dieet op het ontstaan van deficiënties van vitamines en andere nutriënten. De bewijskracht is beoordeeld als zeer laag door de studieopzet en het geringe aantal (observationale) studies met grotendeels kleine inclusieaantallen. Daarnaast is er een grote spreiding in het vóórkomen van deficiënties tussen de verschillende onderzoeksgroepen. Als gevolg hiervan kan geen richting worden gegeven aan de besluitvorming. Er is op dit vlak sprake van een kennislacune waardoor er geen harde uitspraken te doen zijn.

Het is te verwachten dat bij herstel van vlokatrofie en het verdwijnen van inflammatie door het volgen van een glutenvrij dieet de deficiënties die ontstaan zijn door malabsorptie over het algemeen zullen herstellen bij patiënten met coeliakie. Het betreft hier voornamelijk ijzergebrek en foliumzuurdeficiëntie (Kreutz, 2020; Saibeni, 2005; Wessels, 2016). Het herstel van een ijzergebrek kan lang duren (Annibale, 2001; Stefanelli, 2020). Op basis van de beschikbare literatuur is er geen bewijs om te veronderstellen dat het glutenvrij dieet zelf leidt tot deficiënties. Wel dient men bedacht te zijn op een verminderd aanbod van bepaalde nutriënten in een glutenvrij dieet door een onvolwaardig voedingspatroon met onder andere verminderde intake van volkoren producten. Dit betreffen met name vezels, ijzer, B vitamines, foliumzuur en jodium, hoewel deze verminderde intake dus niet altijd per definitie leidt tot deficiënties.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Bij deficiënties met dientengevolge een symptomatische anemie, osteoporose of andere klachten, zal het belang van de (behandeling van) deficiënties duidelijk zijn. Het kan echter lastig zijn om therapietrouw te zijn in de behandeling van deficiënties als deze subklinisch aanwezig zijn.

Kosten (middelenbeslag)

Suppletie van nutriënten is in de meeste gevallen niet onderhevig aan hoge kosten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De behandeling van een patiënt met coeliakie bestaat uit dieetadviezen via een deskundig diëtist, rekening

houdend met de preventie van het ontwikkelen van en deels ook de behandeling van voedingsdeficiënties. Daarnaast zal de arts indien nodig de deficiënte micronutriënten en vitamines suppleren, afhankelijk van de klinische context.

Rationale

Op basis van de wetenschappelijke kennis en pathofysiologie is het aannemelijk dat een groep van patiënten met coeliakie deficiënties van bepaalde nutriënten heeft waarbij een glutenvrij dieet een positieve invloed heeft op het herstel hiervan. Herstel kan overigens lang, in sommige gevallen meer dan een jaar, duren. Hierdoor dient suppletie te worden overwogen. Daarnaast kan een glutenvrij dieet leiden tot verminderde intake van bepaalde nutriënten, wat niet altijd hoeft te leiden tot deficiënties. Alles overwegende blijft het advies om een glutenvrij dieet te volgen met extra aandacht voor een zo volwaardig mogelijk dieet. Advies ten aanzien van het vervolgen van patiënten met coeliakie is terug te vinden in module 'Monitoring'.

Onderbouwing

Achtergrond

Het glutenvrij dieet is vooralsnog de enige behandelmethode voor patiënten met coeliakie. Door de aanwezige vlokatrofie bestaat er een kans op malabsorptie van nutriënten met dienstegevolge het ontwikkelen van deficiënties. De vraag is of deze deficiënties herstellen bij het wel of niet volgen van een glutenvrij dieet.

Conclusies

very low GRADE	<p><i>Vitamin and mineral deficiencies</i></p> <p>The evidence is very uncertain about the improvement of vitamin and mineral deficiencies (iron deficiency anemia, vitamin B12 deficiency, vitamin D deficiency, vitamin B9 deficiency, zinc deficiency, hypocalcemia and fiber deficiency), after adhering to a gluten-free diet, in both pediatric and adult patients with celiac disease.</p> <p><i>Sources: Deora, 2017; Forcielli, 2020; Wessels, 2016; Capristo, 2000; Dahele, 2001; Shepherd, 2013</i></p>
-----------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

Studies in children

Deora (2017) performed a study to examine the prevalence of micronutrient deficiencies at diagnosis, 6 and 18 months following the start of gluten-free diet (GFD). In this single-center cohort study, the medical records of 140 children (mean age of 7.8 ± 4.01 years, 62% girls) consecutively diagnosed with celiac disease (CD) were reviewed. All participants had their diagnosis confirmed via endoscopy and duodenal biopsies. The

mean duration of follow-up was 3.01 ± 0.4 years. Serum levels of iron, ferritin, zinc, selenium, copper, red blood cell folate, and vitamins A, D, E, and B12. Blood tests were performed at diagnosis, 6 months after starting GFD, and then on an annual basis. The sample size differs for each follow-up.

Forcielli (2020) performed a study to verify whether and how food intake and laboratory parameters are modified by a year of GFD. A total of 79 children (mean age 7.9 ± 3.8 years, 66% girls) were included in the study. Measurements were taken before diagnosis and 12 months after initiation of a GFD. Face-to-face 24-h recall diets were obtained to assess habitual diet. Outcomes include intake of macronutrients, fiber and folate.

Wessels (2016) performed a study to assess the frequency of nutritional deficiencies among children with CD at the time of diagnosis and at follow-up while on a GFD. This study evaluated 182 children (mean age at diagnosis 6.3 ± 4.3 years, 65% girls), of which 119 were newly diagnosed during the study period. After diagnosis, the children were seen regularly. These visits included blood investigations of hemoglobin, ferritin, calcium, folate, vitamin B12, vitamin D. Investigations performed from 6 months prior to and 3 months after the diagnosis were considered as blood tests "at time of diagnosis". The first-year follow-up blood tests were taken between 9 and 18 months postdiagnosis, and the second year follow-up tests were done within 1.5-2.5 years of CD diagnosis, the third year follow-up between 2.5 and 3.5 years from diagnosis.

Studies in adults

Capristo (2000) performed a study to evaluate changes in patients with CD before and after consumption of GFD. A total of 43 patients with the classic form of CD were included in the study (mean age 29.9 ± 7.6 years, 59% female). The diagnosis was based on previously reported histologic evidence of subtotal or total duodenal villous atrophy. Blood samples were collected after an overnight fast at baseline and after 12 months on GFD. Vitamin B12 and folic acid were simultaneously determined from the same sample with a radio immunologic kit and hemoglobin and ferritin were measured by using standard laboratory techniques. Four patients did not complete the study protocol, 3 because of low compliance with the GFD diet and 1 because of relocation to another country. A final group of 39 patients was studied before and after consumption of a GFD for 12.4 ± 0.3 months.

Dahele (2001) performed a study to prospectively investigate the prevalence of vitamin B12 in a cohort of untreated celiac patients. A total of 39 untreated patients (median age 48 (range 22-77) years, 82% female) with biopsy proven celiac disease diagnosed between September 1997 to February 1999 were included in the study. Laboratory markers were measured before treatment with a gluten-free diet (GFD) in all patients. Follow-up investigations were performed after a median duration of 4 (range 2-13) months of treatment with a GFD. Full blood count, serum vitamin B12, and plasma ferritin and iron were measured.

Mitchell (2002) performed a study to assess response to a GFD. A total of 51 newly diagnosed celiac patients confirmed by villous atrophy on duodenal histology were included in this study. Serum iron, B12 and folate were measured at initial presentation and after 12-18 months of GFD. Basic characteristics (e.g. age and sex) of the population were not described. Five patients were lost to follow-up, resulting in a final sample of 46 patients.

Shepherd (2013) performed a study to determine the nutritional adequacy of the *no detectable gluten* diet in patients with CD. The diagnosis of CD was made in all patients according to European Society for Paediatric Gastroenterology & Nutrition (ESPGAN) criteria (ESPGAN, 1990). In addition, two patients with the combination of Marsh I lesions (Marsh, 1992) and positive tissue transglutaminase antibodies were included. A total of 57 newly diagnosed patients with CD were included in the study, of which 50 patients had complete data for the analysis (median age 44 (range 18-71) years, 71% female). A complete dietary history was taken in which the typical daily food intake before the diagnosis of CD was quantified by direct questioning during interview. The patients were reviewed approximately 3-monthly and at the end of 12 months, by filling out prospective 7-day food diaries. Intake of macronutrients (including dietary fiber) and micronutrients (folate, magnesium, calcium, phosphate, iron and zinc) were calculated. At 3, 6, and 12 months, blood samples were taken to measure serum folate, vitamin B12, zinc, vitamin D, magnesium, calcium and phosphate.

Results

Iron deficiency anemia (*critical outcome*)

Hemoglobin

Children

One study assessed hemoglobin status in children before and after initiation of GFD and described results for iron deficiency anemia (defined as iron deficiency plus anemia (hemoglobin <6.9 mmol/L if age <7 y, < 6.5 mmol/L if age 7-15 y, <6.0 mmol/L older children)) (Wessels, 2016).

Wessels (2016) reported that at diagnosis, 10/110 (9%) patients had iron deficiency anemia, compared to 2/81 (2%) patients in the first year and 0/47 (0%) in the fifth year. The RR is 0.27 (95%CI 0.06 to 1.21) between diagnosis and the first year and 0.11 (95%CI 0.01 to 1.84) between diagnosis and the fifth year. These differences are clinically relevant.

Adults

None of the studies described hemoglobin status before and after initiation of GFD.

Ferritin

Children

Two studies described ferritin status in children before and after initiation of GFD (Deora, 2017; Wessels, 2016).

Deora (2017) reported that at diagnosis, 31/90 (34.4%) patients had serum ferritin deficiency, compared to 25/92 (27.2%) patients at 6 months and 17/83 (20.5%) at 18 months follow-up. The RR is 0.79 (95%CI 0.51 to 1.22) at 6 months and 0.89 (95%CI 0.36 to 0.99) at 18 months. These differences are clinically relevant.

Wessels (2016) reported that at diagnosis, 29/104 (28%) patients had iron deficiency (ferritin <12 mg/L in children <5 y of age or ferritin <5 mg/L in older children), compared to 4/79 (8%) patients in the first year and 2/48 (4%) in the fifth year. The RR is 0.18 (95%CI 0.07 to 0.50) for the first year and 0.15 (95%CI 0.04 to 0.60)

for the fifth year. These differences are clinically relevant. Iron supplementation was given to one of these patients.

Adults

None of the studies described ferritin status before and after initiation of GFD.

Vitamin B12 deficiency (*critical outcome*)

Children

Two studies described the vitamin B12 status in children before and after initiation of GFD (Deora, 2017; Wessels, 2016).

Deora (2017) reported that at diagnosis, 5/65 (7.7%) patients had vitamin B12 deficiency, compared to 0/82 (0%) patients at 6 months and 0/76 (0%) at 18 months follow-up. The RR is 0.07 (95%CI 0.00 to 1.25) at 6 months and 0.08 (95%CI 0.00 to 1.38) at 18 months. These differences were clinically relevant.

Wessels (2016) reported that at diagnosis, 1/85 (1%) patients had vitamin B12 deficiency (<150 pmol/L), compared to 1/73 (1%) patients in the first year and 0/44 (0%) in the fifth year. The RR is 1.16 (95%CI 0.07 to 18.29) between diagnosis and the first year and 0.64 (95%CI 0.03 to 15.32) between diagnosis and the fifth year. There is a clinically relevant difference in the fifth year, but not in the first year.

Adults

Three studies described the vitamin B12 status in adults before and after initiation of GFD (Dahele, 2001; Mitchell, 2002; Capristo, 2000).

Capristo (2000) reported a mean \pm SD vitamin B12 level of 294 ± 137 pmol/L at diagnosis, compared to a mean of 311 ± 124 pmol/L after 1 year GFD. The mean difference is 17.0 (95%CI -41.0 to 75.0). This is not a clinically relevant difference.

Dahele (2001) reported that at diagnosis, 16/39 (41%) patients had vitamin B12 deficiency. At follow-up, vitamin B12 normalized in all patients. However, five of them had received parenteral vitamin B12. Therefore, the effect of GFD alone cannot be measured in these patients.

Mitchell (2002) reported that at diagnosis, 13% of the patients had vitamin B12 deficiency. After 12 months of GFD, red cell distribution width decreased, which is suggested to correspond to normalization of serum B12 levels. However, exact serum B12 levels were not described.

Vitamin D deficiency (*critical outcome*)

Children

Two studies described vitamin D status in children before and after initiation of GFD (Deora, 2017; Wessels, 2016).

Deora (2017) reported that at diagnosis, 43/62 (69.4%) patients had vitamin D deficiency, compared to 45/86

(52.3%) patients at 6 months and 39/68 (57.4%) at 18 months follow-up. The RR is 0.75 (95%CI 0.58 to 0.98) at 6 months and 0.83 (95%CI 0.64 to 1.08) at 18 months. There is a clinically relevant difference at 6 months, but not at 18 months.

Wessels (2016) reported that at diagnosis, 8/30 (27%) patients had vitamin D deficiency (vitamin D (25[OH]D) <50 nmol/L), compared to 9/48 (19%) patients in the first year and 7/28 (25%) in the fifth year. The RR is 0.70 (95%CI 0.30 to 1.62) between diagnosis and the first year and 0.94 (95%CI 0.39 to 2.25) between diagnosis and the fifth year. There is a clinically relevant difference in the first year, but not in the fifth year. It has to be noted that 25% of the children with vitamin D deficiency were prescribed supplements.

Adults

None of the studies described vitamin D status before and after initiation of GFD.

Vitamin B9 deficiency (*critical outcome*)

Children

One study described folic acid status (Capristo, 2000) and two studies described folate status in children before and after initiation of GFD (Deora, 2017; Wessels, 2016). One study described the intake of folate in children (Forcielli, 2020).

Capristo (2000) reported a mean \pm SD folic acid level of 11.8 ± 9.33 nmol/L at diagnosis, compared to a mean of 17.0 ± 10.42 nmol/L after 1 year GFD. The mean difference is 5.20 (95%CI 0.81 to 9.59). This difference is clinically relevant.

Deora (2017) reported that at diagnosis, 3/40 (7.5%) patients had folate deficiency as measured in red blood cells, compared to 1/66 (1.5%) patients at 6 months and 1/69 (1.4%) at 18 months follow-up. The RR is 0.20 (95%CI 0.02 to 1.88) at 6 months and 0.19 (95%CI 0.02 to 1.80) at 18 months. These differences are clinically relevant.

Wessels (2016) reported that at diagnosis, 12/84 (14%) patients had folate deficiency (<10 nmol/L), compared to 0/73 (0%) patients in the first year and 0/44 (0%) in the fifth year. The RR is 0.05 (95%CI 0.00 to 0.76) for the first year and 0.08 (95%CI 0.00 to 1.25) for the fifth year. It has to be noted that 40% of the children with folate deficiency were prescribed supplements.

Forcielli (2020) reported an intake of 155.5 ± 66.6 μ g folate per day at diagnosis, compared to 121.4 ± 57.1 μ g after 6 months GFD and 118.4 ± 63.5 μ g after 1 year GFD. The mean difference is -34.10 (95%CI -53.44 to 14.76) between diagnosis and 6 months and -37.10 (95%CI -57.39 to -16.81) between diagnosis and 1 year, meaning that folate intake was higher before GFD initiation. These differences are clinically relevant.

Adults

One study described folate status in adults before and after initiation of GFD (Dahele, 2001) and one study described folate intake in adults before and after initiation of GFD (Shepherd, 2013).

Dahele (2001) reported that at diagnosis, 13/39 (42%) patients had vitamin folate deficiency. At follow-up, red blood cell folate concentrations had normalized in all patients.

Shepherd (2013) reported a mean folate intake of $337 \pm 72 \mu\text{g/d}$ in women and $460 \pm 137 \mu\text{g/d}$ in men at diagnosis, compared to $299 \pm 120 \mu\text{g/d}$ in women and $410 \pm 166 \mu\text{g/d}$ in men after 1 year GFD. The mean difference is -38.00 (95%CI -82.49 to 6.49) between diagnosis and 1 year in women and -50.00 (95%CI -171.78 to 71.78) in men. The difference is clinically relevant for women, but not for men.

Hypocalcemia (*critical outcome*)

Children

One study assessed calcium status in children before and after initiation of GFD and described results for hypocalcemia (calcium $< 2.15 \text{ mmol/L}$) (Wessels, 2016).

Wessels (2016) reported that at diagnosis, in the first year and in the fifth year, none of the patients had hypocalcemia.

Adults

One study described calcium intake before and after initiation of GFD (Shepherd, 2013).

Shepherd (2013) reported a mean calcium intake of $996 \pm 347 \text{ mg}$ in women and $1084 \pm 329 \text{ mg}$ in men at diagnosis, compared to $920 \pm 297 \text{ mg}$ in women and $1153 \pm 397 \text{ mg}$ in men after 1 year GFD. The mean difference is -76.00 (95%CI -231.84 to 79.84) between diagnosis and 1 year in women and 69.00 (95%CI -176.10 to 314.10) in men. These differences are not clinically relevant.

Zinc deficiency (*critical outcome*)

Children

One study described zinc status in children before and after initiation of GFD (Deora, 2017).

Deora (2017) reported that at diagnosis, 9/48 (18.6%) patients had zinc deficiency, compared to 9/57 (15.8%) patients at 6 months and 10/55 (18.2%) at 18 months follow-up. The RR is 0.84 (95%CI 0.36 to 1.95) at 6 months and 0.97 (95%CI 0.43 to 2.19) at 18 months. These differences were not clinically relevant.

Adults

One study described zinc intake in adults before and after initiation of GFD (Shepherd, 2013).

Shepherd (2013) reported a mean zinc intake of $11.6 \pm 42.9 \text{ mg/d}$ in women and $15.2 \pm 2.2 \text{ mg/d}$ in men at diagnosis, compared to $11.2 \pm 2.7 \text{ mg/d}$ in women and $16.9 \pm 2.7 \text{ mg/d}$ in men after 1 year GFD. The mean difference is -0.40 (95%CI -14.07 to 13.27) between diagnosis and 1 year in women and 1.70 (95%CI -0.27 to 3.67) in men. The difference is clinically relevant for men, but not for women.

Fiber deficiency (*critical outcome*)

Children

Forcielli (2020) reported an intake of 12.2 ± 4 g of dietary fiber per day at diagnosis, compared to 14.1 ± 5.7 g after 6 months GFD and 13.1 ± 5.2 g after 1 year GFD. The mean difference is 1.90 g/d (95%CI 0.36 to 3.44) between diagnosis and 6 months and 0.90 g/d (95%CI -0.56 to 2.36) between diagnosis and 1 year. These differences are not clinically relevant.

Adults

Shepherd (2013) reported a mean dietary fiber intake of 23.6 ± 6.1 g/d in women and 31.2 ± 11.4 g/d in men at diagnosis, compared to 21.0 ± 6.4 g/d in women and 28.1 ± 9.9 g/d in men after 1 year GFD. The mean difference is -2.60 g/d (95%CI -5.62 to 0.42) between diagnosis and 1 year in women and -3.10 g/d (95%CI -10.28 to 4.08) in men. These differences are not clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The evidence regarding all outcome measures came from observational studies and starts at 'low'. The level of evidence was downgraded to 'very low' because of risk of bias (loss-to-follow-up and selective reporting of outcome measures) and imprecision (crossing the borders of clinical relevance).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the benefits and harms of following a gluten-free diet on vitamin and mineral deficiencies in patients with celiac disease, compared to no gluten-free diet?

P (patients) Children and adults with celiac disease

I (intervention) Gluten-free diet

C (control) No gluten-free diet

O (outcome) Vitamin and mineral deficiencies

Relevant outcome measures

The guideline working group considered iron deficiency anemia (as measured by hemoglobin and ferritin concentrations), vitamin B12 deficiency, vitamin D deficiency, vitamin B9 (folate) deficiency, zinc deficiency, hypocalcemia and fiber deficiency as critical outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined the GRADE standard limit of 25% difference for dichotomous outcomes (RR <0.8 or >1.25) and 0.5 SD for continuous outcomes as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from the 1st of January 2000 until the 9th of March 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 290 hits. Studies assessing deficiencies before and

after initiation of a gluten-free diet within the same person were included. A total of 52 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 45 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 7 studies were included.

Results

A total of seven studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-02-2023

Laatst geautoriseerd : 19-02-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Allen, B., & Orfila, C. (2018). The availability and nutritional adequacy of gluten-free bread and pasta. *Nutrients*, 10(10), 1370.
- Annibale, B., Severi, C., Chistolini, A., Antonelli, G., Lahner, E., Marcheggiano, A., ... & Delle Fave, G. (2001). Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. *The American journal of gastroenterology*, 96(1), 132-137.
- Capristo, E., Addolorato, G., Mingrone, G., De Gaetano, A., Greco, A. V., Tataranni, P. A., & Gasbarrini, G. (2000). Changes in body composition, substrate oxidation, and resting metabolic rate in adult celiac disease patients after a 1-y gluten-free diet treatment. *The American journal of clinical nutrition*, 72(1), 76-81.
- Dahele, A., & Ghosh, S. (2001). Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. *The American journal of gastroenterology*, 96(3), 745-750.
- Deora, V., Aylward, N., Sokoro, A., & El-Matary, W. (2017). Serum vitamins and minerals at diagnosis and follow-up in children with celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 65(2), 185-189.
- Forchielli, M. L., Diani, L., Labriola, F., Bolasco, G., Rocca, A., Salfi, N. C., ... & Pession, A. (2020). Gluten deprivation: what nutritional changes are found during the first year in newly diagnosed coeliac children?. *Nutrients*, 12(1), 60.
- Kreutz, J. M., Adriaanse, M. P., van der Ploeg, E. M., & Vreugdenhil, A. C. (2020). Narrative review: nutrient deficiencies in adults and children with treated and untreated celiac disease. *Nutrients*, 12(2), 500.
- Mitchell, R. M., & Robinson, T. J. (2002). Monitoring dietary compliance in coeliac disease using red cell distribution width. *International journal of clinical practice*, 56(4), 249-250.
- Saibeni, S., Lecchi, A., Meucci, G., Cattaneo, M., Tagliabue, L., Rondonotti, E., ... & Vecchi, M. (2005). Prevalence of hyperhomocysteinemia in adult gluten-sensitive enteropathy at diagnosis: role of B12, folate, and genetics. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 3(6), 574-580.
- Shepherd, S. J., & Gibson, P. R. (2013). Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently diagnosed and long-term patients with coeliac disease. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 26(4), 349-358.
- Stefanelli, G., Viscido, A., Longo, S., Magistrini, M., & Latella, G. (2020). Persistent iron deficiency anemia in patients with celiac disease despite a gluten-free diet. *Nutrients*, 12(8), 2176.
- Wessels, M. M. S., Van Veen, I. I., Vriezinga, S. L., Putter, H., Rings, E. H. H. M., & Mearin, M.L. (2016). Complementary serologic investigations in children with celiac disease is unnecessary during follow-up. *The Journal of pediatrics*, 169, 55-60.

Glutensensitiviteit zonder coeliakie

Uitgangsvraag

Hebben volwassenen en kinderen zonder coeliakie, die klachten ervaren door gluten inname, baat bij een glutenvrij dieet?

Aanbeveling

Overweeg verwijzing van volwassenen met klachten passend bij NCGS, voor diagnostiek, naar een specialist en/of diëtist met interesse in en ervaring met functionele buikklachten en glutengerelateerde aandoeningen.

Overweeg bij kinderen met (verdenking op) NCGS, verwijzing naar een kinder-diëtist voor de eliminatie van gluten uit het dieet gevolgd door gluten re-introductie, als onderdeel van de diagnostiek.

Bij aanzienlijke verbetering van de klachten na gluten-eliminatie kan, behandeling met een glutenvrij dieet worden toegepast. Het is belangrijk om informatie aan de ouders en patiënten te geven over het vaak tijdelijk karakter van NCGS.

Overweeg na verbetering van de klachten d.m.v. gluten-eliminatie een re-introductie van gluten op termijn onder begeleiding van de diëtist.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor de cruciale uitkomstmaat 'symptomen' en de belangrijke uitkomstmaat 'kwaliteit van leven' is er slechts één RCT in kinderen met (verdenking op) *non-celiac gluten sensitivity* (NCGS) gevonden. In deze studie resulteerde gluteninname in een verergering van gastro-intestinale symptomen en een verminderde kwaliteit van leven in kinderen met (verdenking op) NCGS (Francavilla, 2018). De bewijskracht is beoordeeld als zeer laag, waardoor er geen richting kan worden gegeven aan de besluitvorming.

Voor de cruciale uitkomstmaat 'symptomen' na gluteninname in volwassenen met (verdenking op) NCGS zijn er 3 studies (waarvan één systematische review van 11 studies) gevonden. De bewijskracht hiervan is beoordeeld als 'laag'. De uitkomstmaat 'kwaliteit van leven' in volwassenen is gerapporteerd in slechts één studie en de bewijskracht is zeer laag.

Voor overige uitkomstmaten (ziektelast en vitamine en mineralen deficiënties bij NCGS) zijn er geen studies gevonden die de zoekvraag beantwoorden. Er ligt op dit vlak een duidelijke kennislacune. De aanbevelingen berusten op overige overwegingen uit de praktijk en 'expert opinion' van de werkgroep.

Achtergrond NCGS

De vraag of mensen zonder coeliakie (CD) klachten kunnen ondervinden van glutenbevattende voeding gaat terug naar eind jaren van de vorige eeuw. Hierna werd het stil rondom dit fenomeen en werden aan voeding gerelateerde klachten, zonder onderliggend pathofysiologisch substraat, geschaard onder de meer algemene term prikkelbare darm syndroom (PDS). Vanaf 2011 verschenen er kort achter elkaar 3 placebogecontroleerde studies waarin het verband tussen gluteninname en het ontstaan van intestinale en extra-intestinale klachten bij individuen zonder coeliakie werd onderzocht. In de eerste studie kregen *irritable bowel syndrome* (IBS)-

patiënten bij wie CD was uitgesloten en die symptomatisch onder controle waren met een glutenvrij dieet (GVD), placebo of gluten. In de groep met glutenbelasting meldde 68% dat de symptomen niet voldoende onder controle waren, vergeleken met 40% in de placebogroep (Biesiekierski, 2011). In een retrospectieve studie, uitgevoerd door Carroccio (2012), ondergingen 920 patiënten met de diagnose PDS een eliminatiedieet van tarwe, koemelk, eieren, tomaat en chocolade en vervolgens dubbelblinde, placebo-gecontroleerde *challenge* met tarwecapsules. Hiervan werden 276 (30%) asymptomatisch op een eliminatiedieet en vertoonden ze opnieuw symptomen tijdens een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde glutenchallenge. Een aanzienlijk percentage van deze patiënten reageerde echter ook op andere voedselallergenen. Slechts een klein percentage (~7%) reageerde alleen op tarwe en kon worden aangemerkt als NCGS (Carroccio, 2012).

Sindsdien zijn er meerdere studies geweest die het bestaan van NCGS hebben bevestigd. Een recente meta-analyse (Lionetti, 2017) liet echter nauwelijks overall verschil zien tussen gluten en placebo op het terugkeren van klachten bij patiënten met NCGS. Voor deze wisselende bevindingen zijn verschillende oorzaken aan te wijzen.

Aan de definitie van NCGS is op 3 opeenvolgende internationale consensus meetings uitgebreid aandacht besteed (Catassi, 2017; Catassi, 2015; Catassi, 2013). Op dit moment wordt deze gedefinieerd als intestinale en/of extra-intestinale symptomen veroorzaakt door de inname van gluten, die verdwijnen op een glutenvrij dieet, wanneer coeliakie en tarweallergie zijn uitgesloten. Idealiter wordt dit bewerkstelligd door een dubbelblinde placebo-gecontroleerde *challenge* met een gestandaardiseerde hoeveelheid van 8 gram gluten, iets wat in de klinische praktijk veelal niet haalbaar is. Daarmee is NCGS veelal een klinische diagnose, en gevoelig voor bias, wat wordt onderstreept door het hoge nocebo effect in de verschillende gerandomiseerde studies (Molina-Infante, 2015). In een studie onder 392 personen had 86% van de patiënten die glutengerelateerde symptomen meldden, noch NCGS, noch coeliakie, noch tarweallergie. Zelf-gerapporteerde gluten-gerelateerde symptomen zijn derhalve zelden indicatief voor de aanwezigheid van NCGS (Capannolo, 2015).

Prevalentie

Door de afwezigheid van een praktisch implementeerbare diagnostische test of biomarker is de prevalentie niet bekend, en wordt gerapporteerd tussen de 0,6% tot 13% van de bevolking (Aziz, 2016). Het is daarbij belangrijk zich te realiseren dat de publicaties plaatsvonden in een periode dat er veel aandacht was in de media voor de vermeende schadelijke effecten van gluten. Dit heeft geleid tot een enorme toename in het adopteren van een glutenvrij dieet door mensen zonder coeliakie. Met name in de Angelsaksische landen is naar schatting 10-20% van de bevolking overgestapt op een al dan niet gedeeltelijk glutenvrij dieet. Hierdoor is er een vermenging ontstaan van mensen die daadwerkelijk klachten ontwikkelen van glutenbevattende voeding en mensen die het weglaten van gluten associëren met een gezonde levensstijl, al dan niet in combinatie met een beter welbevinden en kwaliteit van leven. In een survey onder 1000 willekeurige Engelse volwassenen in 2014 gaf maar liefst 13% van de ondervraagden spontaan aan klachten te ondervinden van het consumeren van glutenbevattende voeding, en volgde 3,7% een geheel of gedeeltelijk glutenvrij dieet (Aziz, 2014). In eenzelfde studie in Nederland onder 785 personen noemde 6,2% zich glutensensitief (Van Gils, 2016).

Elli (2016) vonden onder 98 patiënten met functionele buikklachten die verbeterden op een glutenvrij dieet,

slechts 14% verergering van symptomen ontwikkelde op geblindeerde gluten expositie (Elli, 2016). De prevalentie van NCGS lijkt dan ook veel lager dan het percentage mensen dat zegt vermindering van klachten te ondervinden van een glutenvrij dieet.

Pathogenese

Een van de meest controversiële kwesties op dit moment is de daadwerkelijke rol van gluten bij het veroorzaken van symptomen bij NCGS-patiënten. Dit wordt ingegeven door het feit dat er tot nog toe geen onomstotelijk bewijs is gevonden dat gluten bij deze categorie patiënten verantwoordelijk is voor het ontstaan van de klachten. Sommige onderzoekers spreken dan ook liever van non-celiac wheat sensitivity (NCWS) in plaats van non-celiac gluten sensitivity.

In een studie onder 106 patiënten met prikkelbare darm syndroom werden met behulp van confocale laser endomicroscopie bij 70% van de patiënten directe veranderingen in de mucosa gezien na lokale applicatie van 4 voedselallergenen; 61% van deze patiënten reageerde op tarwe. Eliminatie van het desbetreffende voedselantigeen waarop patiënten reageerden leidde tot significante vermindering van klachten (Fritscher-Ravens, 2014; Fritscher-Ravens, 2019).

Granen bevatten een complexe mix van moleculen waarvan gluten maar een beperkt onderdeel vormen. Het kan dan ook niet uitgesloten worden dat het effect van 'glutenvrij' op symptomen veroorzaakt wordt door het elimineren van andere stoffen in granen die geassocieerd zijn met het ontstaan van klachten, en mogelijk het hoge nocebo effect kunnen verklaren. Fermenteerbare oligo-, di- en monosacchariden alsmede polyolen (FodMAPS) zijn koolhydraten die slecht of niet opgenomen worden in de dunne darm. Deze moleculen leiden tot fermentatie en gasvorming in het colon, en door hun kleine molecuulgewicht hebben ze een hoge osmotische waarde. Deze combinatie kan een goede verklaring vormen voor de klachten van opgeblazen gevoel, pijn en flatulentie alsmede diarreeklachten bij een deel van deze patiënten. Inderdaad werd de eerste studie van Biesiekierski (2011), die een duidelijk effect had laten zien van gluten op het ontstaan van klachten, gevolgd door een tweede studie waarin de onderzoekers aantoonde dat na eliminatie van FODMAPs er geen verschil meer was tussen glutenbelasting versus placebo in het ontstaan van klachten. De auteurs concludeerden dat het effect dat aanvankelijk werd toegeschreven aan de eliminatie van gluten kan worden toegeschreven aan het elimineren van FodMAPs in glutenbevattende voeding. Skodje (2018) toonde aan dat met name fructanen, in plaats van gluten, verantwoordelijk zijn voor de symptomen bij patiënten met zelfgerapporteerde NCGS. (Skodje, 2018).

Meer recent is er aandacht voor de rol van amylase trypsine remmers (ATIs) in het ontstaan van klachten bij mensen met NCGS. ATIs spelen een rol in het beschermen van planten tegen pathogenen en zijn verantwoordelijk voor bakkersasthma. In vitro studies en studies in proefdieren, maar nog niet bij mensen, hebben laten zien dat deze ATIs rechtstreeks cellen van het immuunsysteem kunnen activeren door middel van binding aan Toll Like Receptor 4 (TLR4), wat leidt tot het vrijkomen van ontstekingsmediatoren (Schuppan, 2015).

Concluderend zijn er sterke aanwijzingen voor de fenomenologie dat ook mensen zonder coeliakie klachten kunnen ontwikkelen op het eten van glutenbevattende voeding. Er is echter geen praktisch toepasbare gouden standaard of biomarker voor de diagnose. Wat de frequentie van voorkomen is, en of het hier een reactie op gluten betreft of andere voedingsbestanddelen in granen is nog allerminst zeker. In ieder geval is het percentage mensen dat reageert op gluten in een geblindeerde setting veel lager dan het percentage

mensen dat empirisch gunstig reageert op een glutenvrij dieet. Binnen deze context van onzekerheden moeten de bevindingen worden geplaatst en adviezen aan individuele patiënten worden gegeven. Daarbij zal van geval tot geval geanalyseerd moeten worden of patiënten vooral last lijken te hebben van gluten of bijvoorbeeld van FODMAPs. Een (enkel)geblindeerde glutenbelasting kan daarbij behulpzaam zijn, maar in de dagelijkse klinische praktijk nauwelijks uitvoerbaar. Daarbij is het van groot belang te benadrukken aan de patiënt dat, anders dan bij coeliakie, dieetinterventies uitsluitend gericht zijn op het verminderen van klachten en dat er geen enkele aanwijzingen zijn dat het zich niet houden aan het dieet op korte of lange termijn schadelijk is. Tevens is het van groot belang te benadrukken dat een glutenvrij dieet niet per definitie gezonder is dan een glutenbevattend dieet. Bij het weglaten van gluten uit het dieet is het belangrijk om zich bewust te zijn van het risico op daaruit voortvloeiende tekorten. Glutenvrije producten bevatten vaak weinig vezels, Fe, Zn, Mg en vitamine B. Daarom worden veelgebruikte glutenvrije alternatieve producten vaak verrijkt om het risico op tekorten te verkleinen. Als alternatief voor glutenbevattende voedingsmiddelen moeten zetmeelrijke voedingsmiddelen worden gebruikt, zoals rijst, maïs, aardappel, quinoa, amarant, boekweit, gierst, noten en peulvruchten. De overgang naar een glutenvrij dieet moet voedingseducatie en begeleiding van een met coeliakie ervaren of gespecialiseerde diëtist inhouden. Tot slot is het niet duidelijk of de symptomen permanent zijn, of dat de symptomen na verloop van tijd ook weer kunnen verdwijnen. Herintroductie van de geëlimineerde voedingsmiddelen dient dan ook overwogen te worden.

NCGS bij kinderen

Bij gebrek aan ziekte specifieke markers, is NCGS ook bij kinderen een klinische diagnose. Op basis van de praktijk wordt de diagnose gesteld door de verbetering van de klachten na de eliminatie van gluten uit de voeding en de verslechtering hiervan na re-introductie van gluten. Andere ziekten dat vergelijkbare symptomen kunnen geven, zoals coeliakie, IgE-gemedieerde gluten-allergie, infectie door *Giardia Lamblia*, lactose-intolerantie, IBS en IBD van de dunne darm, moeten uitgesloten worden. Expert opinion leert dat het belangrijk is om informatie aan de ouders en patiënten te geven over het vaak tijdelijke karakter van de aandoening. De eliminatie van gluten uit het dieet moet worden begeleid door een kinder-diëtiste met voldoende ervaring met het glutenvrij dieet. Er is geen *evidence* hoe lang de periode van gluten-eliminatie moet zijn om effectief te zijn. In de praktijk wordt een periode van 3-6 maanden vaak geadviseerd. Indien na de eliminatie periode geen verbetering van de klachten optreedt moet men opnieuw alternatieve diagnoses overwegen. Indien de klachten verbeteren na de eliminatieperiode, moet een re-introductie van de gluten plaats hebben. Op basis van de praktijk wordt vaak eerst een open re-introductie van gluten gedaan d.m.v. normalisatie van de voeding. Pas bij terugkomende klachten na een open gluten re-introductie zal men een blinde gluten re-introductie overwegen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Functionele buikklachten komen zeer frequent voor in de samenleving en kunnen een zeer grote impact hebben op de kwaliteit van leven. Het is dan ook begrijpelijk dat patiënten zoeken naar manieren om deze klachten te reduceren. Dieetinterventies hebben als bijkomend voordeel dat hiermee rechtstreeks regie kan worden uitgeoefend op de klachten, en deze op basis van effectiviteit ook kunnen worden aangepast. Daarnaast verschaft het stellen van een diagnose voor veel patiënten legitimiteit aan de klachten. Uit de praktijk lijkt dat een adequate diagnose van NCGS en informatie over de ziekte door de kinderen en hun ouders/verzorgers waardevol wordt gevonden.

Kosten (middelenbeslag)

Voor de diagnose NCGS is een voorwaarde dat coeliakie en tarwe allergie zijn uitgesloten. Deze diagnostiek gaat met kosten gepaard, zeker wanneer dit gepaard gaat met endoscopie en histologisch onderzoek. Er bestaat geen enkele richtlijn of patiënten met de diagnose NCGS verdere follow-up behoeven, en door wie (specialist, diëtist, huisarts). In de praktijk gebeurt dit veelal wel, om de klachten en effecten van dieetinterventie te monitoren en om te monitoren of patiënten geen deficiënties ontwikkelen als gevolg van een (niet goed gevolgd) dieet. Er is een groot kennishiaat in het natuurlijk beloop van deze aandoening. Het volgen van een glutenvrij dieet gaat meestal gepaard met extra dieetkosten. Patiënten met coeliakie en dermatitis herpetiformis kunnen een deel van die kosten terugkrijgen via de aangifte inkomstenbelasting. Hetzelfde geldt voor mensen met een prikkelbaar darmsyndroom. Het glutenvrij dieet voor de indicatie NCGS valt nog onder geen van deze regelingen en komt formeel hiervoor dan ook niet in aanmerking. Echter, uit de praktijk blijkt ook dat een adequate diagnose en begeleiding van patiënten met NCGS het langdurige volgen van een onnodig glutenvrij dieet vaak kan voorkomen, hetgeen op termijn kostenbesparend kan werken. Een adequate diagnose kan ook onnodige verdere aanvullende onderzoek (bloedonderzoek, röntgenonderzoek, echografie van de buik, endoscopieën, tweede-derde opinie bezoek bij specialisten) en de daarbij behorende kosten sparen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er bestaat geen enkele richtlijn of volwassene patiënten met de diagnose NCGS verdere follow-up behoeven, en door wie (specialist, diëtist, huisarts). In de praktijk gebeurt dit veelal wel, om de klachten en effecten van dieetinterventie te monitoren en om te monitoren of patiënten geen deficiënties ontwikkelen als gevolg van een (niet goed gevolgd) dieet.

In de Nederlandse setting worden de meeste kinderen met NCGS poliklinisch gevolgd door een kinderarts/kinderarts-MDL en/of kinderdiëtiste. Het volgen van een GVD bij kinderen onder begeleiding van een kinderdiëtiste is in Nederland goed geïmplementeerd.

Rationale

Er zijn voldoende aanwijzingen voor de fenomenologie dat ook mensen zonder coeliakie klachten kunnen ontwikkelen op het eten van glutenbevattende voeding. Er is echter geen gouden standaard en geen biomarkers voor de diagnose. Wat de frequentie van voorkomen is, is niet bekend. Wel zijn er sterke aanwijzingen dat het percentage mensen dat reageert op gluten in een geblindeerde setting aanzienlijk lager is dan het percentage mensen dat empirisch klachtenreductie ondervindt van een glutenvrij dieet. Of het hier een reactie op gluten betreft of andere voedingsbestanddelen in granen is nog allerminst zeker. Het is van groot belang onderscheid te maken tussen klachten die optreden na inname van glutenbevattende voeding en de meer algemene notie die bij veel mensen leeft dat glutenvrij is geassocieerd met een gezonde(re) leefstijl en geheel welbevinden. Binnen deze context van onzekerheden moeten adviezen aan individuele patiënten worden gegeven.

Uit praktische overwegingen kan bij kinderen met (verdenking van) niet-coeliakie glutengevoeligheid, in overleg met kinderen en hun ouders, behandeling met een glutenvrij dieet worden toegepast. Na uitsluiten van andere (darm)ziekten met vergelijkbare symptomen, wordt de diagnose gesteld op basis van de

verbetering van de klachten na de eliminatie van gluten uit de voeding en de verslechtering hiervan na re-introductie van gluten. Er is geen *evidence* over de periode van gluten-eliminatie om effectief te zijn. In de praktijk wordt 3-6 maanden vaak geadviseerd.

Na behandeling met gluten-eliminatie moet een re-introductie van de gluten plaatsvinden. Op basis van de praktijk wordt vaak eerst een open re-introductie van gluten gedaan d.m.v. normalisatie van de voeding. Pas bij terugkomende klachten na een open gluten re-introductie zal men een blinde gluten re-introductie overwegen.

Onderbouwing

Achtergrond

In de klinische praktijk komt het in toenemende mate voor dat volwassenen en kinderen (en/of hun ouders of verzorgers) klachten ervaren na de inname van glutenbevattende voeding, zonder dat er sprake is van coeliakie (dat wil zeggen de diagnose is uitgesloten middels genetisch en/of serologisch en/of histopathologisch onderzoek). Daarnaast zijn er mensen die menen dat een glutenvrij dieet een gunstig effect op hun welbevinden of gezondheid heeft en daarom een glutenvrij dieet volgen. Wat is het bewijs voor deze 'non-celiac gluten sensitivity' (NCGS) en zijn er voordelen of nadelen van het volgen van een glutenvrij dieet bij patiënten zonder coeliakie?

Conclusies

Very low GRADE	<p>Symptoms in children The evidence is very uncertain about the effect of a gluten-free diet compared to gluten intake on symptoms in children with suspected non-celiac gluten sensitivity.</p> <p><i>Sources: Francavilla, 2018</i></p>
Very low GRADE	<p>Quality of life in children The evidence is very uncertain about the effect of a gluten-free diet compared to gluten intake on quality of life in children with suspected non-celiac gluten sensitivity.</p> <p><i>Sources: Francavilla, 2018</i></p>
Low GRADE	<p>Symptoms in adults A gluten-free diet may reduce symptoms in adults with suspected non-celiac gluten sensitivity, compared to gluten containing diet.</p> <p><i>Sources: Lionetti, 2017; Barmeyer, 2017; Barone, 2020; Dale, 2018</i></p>

Very low GRADE	<p>Quality of life in adults</p> <p>The evidence is very uncertain about the effect of a gluten-free diet compared to gluten intake on quality of life in adults with suspected non-celiac gluten sensitivity.</p> <p><i>Sources: Barmeyer, 2017</i></p>
- GRADE	<p>Vitamin and mineral deficiencies</p> <p>No conclusions could be drawn about the effect of a gluten-free diet compared to gluten intake on vitamin and mineral deficiencies in patients with suspected non-celiac gluten sensitivity, because of the absence of data.</p> <p><i>Sources: -</i></p>
- GRADE	<p>Burden on the patient and their environment</p> <p>No conclusions could be drawn about the effect of a gluten-free diet compared to gluten intake on the burden on the patient and their environment in patients with suspected non-celiac gluten sensitivity, because of the absence of data.</p> <p><i>Sources: -</i></p>

Samenvatting literatuur

Description of studies

Children

Francavilla (2018) conducted a multicentre double-blind randomized placebo-controlled (DBPC) trial assessing the prevalence of NCGS in paediatric subjects with chronic functional gastrointestinal symptoms associated with gluten ingestion using a DBPC gluten challenge with crossover. The study comprised two steps: the first aimed to assess the presence of any possible correlation of symptoms with gluten ingestion throughout a detailed clinical/dietetic history to select children eligible for the second diagnostic step. The diagnostic step included three phases (run-in, gluten elimination diet, gluten challenge), during which all children were asked to complete a global daily visual analogue scale (VAS) corresponding to their perception of gastrointestinal symptoms and weekly questionnaires to assess symptoms and quality of life (IBS–SS (irritable bowel syndrome – severity score), mBSFS-C (Bristol Stool Form Scale for Children), and STAIC (State-Trait Anxiety Inventory for Children)). In total, 28 children were included in the diagnostic phase. For the diagnostic step, patients were randomized to gluten (10 g/daily) and placebo (rice starch) for 2 weeks each, separated by a washout week. The gluten challenge was considered positive in the presence of a minimum 30% decrease of global visual analogue scale between gluten and placebo.

Adults

Lionetti (2017) conducted a systematic review and meta-analysis investigating whether there is evidence of a causal relationship between gluten and relapsing symptoms as compared to a placebo effect. Lionetti (2017) covered the literature between January 2011 and November 2016. Literature searches were conducted using the Medline database using PubMed. Lionetti (2017) included only clinical trials performing a gluten re-

challenge with or without a placebo control in patients with a suspected diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS). In total, 11 studies were included, with a total of 1684 patients undergoing a gluten re-challenge. Assessment of study quality was conducted in accordance with the guidelines of the Cochrane Consumers and Communication Review Group. Outcomes were incidence of relapse of NCGS after re-challenge with gluten.

Barmeyer (2017) conducted a double-blind study evaluating the long-term clinical response to a gluten-free diet (GFD) in an exactly defined cohort of patients (aged > 18 years) with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome, IBS (IBS-D) and mixed-type IBS (IBS-M). Patients were classified as responders if they reported complete or considerable relief of IBS symptoms on at least 75 % of weeks over a 4-month period of gluten-free diet. Patients received two dietary consultations by a professional dietician at an interval of 2 weeks: the first consultation to instruct them how to follow the GFD, the second consultation to ascertain the correct implementation of the diet. Thereafter, patients were monitored for 4 months by weekly assessment of the SGA of relief by phone calls. To evaluate changes in IBS symptoms and quality of life before and after the dietary intervention, patients recorded their well-being with two different IBS-related and one health-related quality of life questionnaires, namely the IBS Symptom Severity Scale (IBS-SSS), irritable bowel syndrome-Quality of Life (IBS-QOL), and the European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) questionnaires.

Barone (2020) conducted a randomized double-blind cross-over trial aiming to achieve a definitive diagnosis of NCGS in IBS patients. Eligible were patients aged over 18 years with a previous diagnosis of IBS based on Rome IV criteria, absence of alarm symptoms, and no use of medications for the treatment of bowel habit abnormalities in the previous 3 months. The diagnostic steps included three phases: (1) run-in, (2) low FODMAP-gluten elimination phase, (3) gluten challenge, during which all patients were asked to complete a global daily visual analogue scale (VAS) corresponding to their perception of gastrointestinal symptoms; VAS is a 0 to 10 scale ranging from 0 (no symptom) to 10 (worst possible symptom). At the end of phase 2, the modification of symptoms was evaluated using a VAS score reduction of >30% as a significant response. In the presence of a VAS score reduction of >30% at the end of low FODMAP-GFD, the challenge phase (phase 3: week 7–9) was offered. Patients with a VAS score reduction <30% were considered “non-responders” and discontinued the trial. Outcomes of this study were to achieve a definitive diagnosis of NCGS in IBS patients, to recognize patients responsive to a low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) diet and patients that do not respond either GFD or low FODMAP diet.

Dale (2018) conducted a double-blind randomized placebo-controlled (DBPC) challenge characterizing the response to an oral gluten-challenge in patients with a symptom-relief when following a gluten-free-diet (GFD). Included were patients aged over 18 who experienced relief of symptoms while eating a gluten-free diet and who completed gastroscopy with duodenal biopsies and blood tests within the last year. CD was excluded by duodenal biopsies, according to Marsh-Oberhuber classification. Twenty patients (14F/6M, age range: 21-62 years) with suspected NCGS, without coeliac disease and wheat-allergy, were included while on a gluten-free diet. All patients went through four periods of double-blinded provocation, two with gluten and two with placebo in randomized order. They consumed two muffins a day (11/0 g gluten) for 4 days, followed by a 3-day wash-out. Changes in symptoms severity were measured using the IBS-Symptom Severity Scale (IBS-SSS) and IBS-Symptom Questionnaire (IBS-SQ). The IBS-SSS consists of five items (severity of abdominal pain, frequency of abdominal pain severity of abdominal distention, dissatisfaction with bowel habits and

interference with life in general) measured by a 100-point (0 no symptoms, 100 worst possible symptoms) Visual Analogue Scale (VAS). The IBS-SQ assesses six different symptoms: nausea, flatulence, stomach pain, constipation, diarrhea, and anorexia. Each symptom is ranged on a scale from 0 to 10 according to severity, of which 0 is no symptom and 10 is severe. The maximum score is 60, and a score ≥ 15 is regarded as active symptoms in a patient with IBS.

Results

Children

Symptoms in children

Francavilla (2018) found that 11 out of 28 (39.2%; 95% CI 23.6 to 53.6) included patients were positive for NCGS. Diagnosis for NCGS was based on a VAS variation $>30\%$ between gluten exposure and placebo exposure.

Francavilla (2018) used a 0–10 mm VAS scale (0 no pain, 10 worst possible pain) to grade all gastrointestinal and/or extra-intestinal symptoms experienced daily. They found that children undergoing a gluten challenge had increased Global VAS scores (mean score 3.9 ± 2.8) when exposed to gluten compared to the same children exposed to a placebo (mean score 3.5 ± 2.7). The mean difference was 0.40 (95% CI -1.04 to 1.84) in favour of placebo exposure. This is a clinically relevant difference. When focusing only on the 11 children diagnosed with NCGS, they found that children undergoing a gluten challenge had increased Global VAS scores (mean score 5.3 ± 2.2) when exposed to gluten compared to the same children exposed to a placebo (mean score 1 ± 1.1). The mean difference was 4.30 (95% CI 2.85 to 5.75) in favour of placebo exposure. This is a clinically relevant difference.

Francavilla (2018) used a standardized questionnaire (IBS-SS) to assess IBS symptoms on a weekly basis. This questionnaire includes five questions about pain, distension, bowel dysfunction, and quality of life/global well-being. Mild, moderate, and severe cases were indicated by scores of 75–175, 175–300, and >300 , respectively. Patients scoring below 75 in this range are considered healthy. Using this questionnaire, they found that children undergoing gluten challenge had decreased IBS-SS scores (mean score 162.2 ± 107.7) when exposed to gluten compared to the same children exposed to a placebo (mean score 164.2 ± 112.5). The mean difference was -2.00 (95% CI -59.69 to 55.69) in favour of gluten exposure, but this is not a clinically relevant difference. However, when focusing only on the 11 children diagnosed with NCGS, they found that children undergoing a gluten challenge had increased IBS-SS scores (mean score 206.3 ± 102.9) when exposed to gluten compared to the same children exposed to a placebo (mean score 73.3 ± 25.0). The mean difference was 72.50 (95% CI -13.92 to 158.92) in favour of placebo exposure. This is a clinically relevant difference.

Adverse effects in children

Quality of life

Francavilla (2018) assessed child anxiety using the STAIC. Children undergoing gluten challenge had increased STAIC scores (mean score $11.5.2 \pm 2.6$) when exposed to gluten compared to the same children exposed to a placebo (mean score 11.3 ± 2.3). The mean difference was 0.20 (95% CI -1.09 to 1.49) in favour of placebo exposure, but this is not a clinically relevant difference. However, when focusing only on the 11 children diagnosed with NCGS, they found that children undergoing a gluten challenge had increased STAIC

scores (mean score 11.9 ± 3.5) when exposed to gluten compared to the same children exposed to a placebo (mean score 10.1 ± 1.5). The mean difference was 1.80 (95% CI 0.45 to 4.05) in favour of placebo exposure. This is a clinically relevant difference.

Vitamin and mineral deficiencies

The included study did not report on the outcome 'vitamin and mineral deficiencies' in children.

Burden on the patient and their environment

The included study did not report on the outcome 'burden on the patient and their environment' in children.

Adults

Symptoms in adults

Lionetti (2017) included 11 RCTs that compared relapse between patients receiving gluten with respect to receiving placebo and found that the overall pooled percentage of patients with a diagnosis of NCGS relapsing after a gluten challenge was 36%, as compared to 31% relapsing after placebo. The pooled RR was 0.4 (95% CI -0.15 to -0.9) in favour of gluten challenge. This is a clinically relevant difference. It should be noted that there was a considerable heterogeneity ($I=83\%$) across the studies due to different sample sizes, type and amount of gluten administered, duration of challenge, and different types of placebo. Three studies (Biesiekierski, 2011; Shahbazkhani, 2015; Rosinach, 2016) compared relapse between patients receiving gluten with respect to receiving placebo according to the Salerno criteria and found that a higher percentage of patients relapsed after gluten challenge (40%) compared to the percentage of patients relapsing after placebo (24%). The pooled RR was 2.8 (95% CI 1.5 to 5.5) in favour of gluten challenge. This is a clinically relevant difference.

Barmeyer (2017) found that 12 of the 35 included patients (34%; 95% CI 21 to 51) reported to be considerable or completely relieved from symptoms on at least 75% of the week over the four months of dietary intervention with gluten-free diet. Barmeyer (2017) used a standardized questionnaire (IBS-SSS) to assess IBS symptoms before and after the gluten-free diet. Using this questionnaire, they found that at baseline non-responders had similar IBS-SSS scores (mean score 280 ± 53) compared to responders to the gluten-free diet (mean score 275 ± 49). The mean difference was -5.00 (95% CI -40.18 to 30.18). This is not a clinically relevant difference. After adhering to the gluten-free diet non-responders had higher IBS-SSS scores (mean score 130 ± 69) responders to the gluten-free diet (mean score mean score 70 ± 32). The mean difference was -60.00 (95% CI -93.51 to -29.49). This is a clinically relevant difference.

Barone (2020) found that 26 out of 40 patients (65%) reported a significant improvement in their symptoms after adherence to a low-FODMAP-GFD. Mean VAS score before and after administration of the open low FODMAP-GFD decreased from 7.9 ± 0.8 to 2.7 ± 1.0 . The mean difference was 5.20 (95% CI 4.71 to 5.69). This is a clinically relevant difference.

Dale (2018) found that 4 out of 20 included participants (20%) correctly identified and showed a relapse in symptoms. These 4 patients were diagnosed with NCGS. They did not report outcomes for the IBS-SSS questionnaires in the diagnosed group, but only reported that overall patients experienced higher symptom severity after placebo exposure (mean score 214.4 ± 99.4) compared to the baseline symptom level (mean

score 170.0 ± 104.1). The mean difference was 44.40 (95% CI -18.68 to 107.48). This is a clinically relevant difference. They did report outcomes for the IBS-SQ questionnaire and found that patients experience higher symptom severity after gluten exposure (mean score 24.0 ± 6.6) compared to baseline (mean score 13.3 ± 10.8). The mean difference was 10.70 (95% CI -1.70 to 23.10). This was a clinically relevant difference. No difference was seen in symptom severity after gluten exposure compared to after placebo exposure (mean score 24.4 ± 14.4). The mean difference was -0.40 (95% CI -15.92 to 15.12). This was not a clinically relevant difference.

Adverse effects in adults

Quality of life

Barmeyer (2017) used a standardized questionnaire (IBS-QOL) to assess IBS related quality of life before and after the gluten-free diet. Using this questionnaire, they found that at baseline non-responders had similar IBS-QOL scores (mean score 51 ± 23) compared to responders to the gluten-free diet (mean score mean score 53 ± 22). The mean difference was 2.00 (95% CI -13.60 to 17.60). This is not a clinically relevant difference. After adhering to the gluten-free diet non-responders still had similar IBS-QOL scores (mean score 72 ± 32) responders to the gluten-free diet (mean score mean score 78 ± 18). The mean difference was 5.00 (95% CI -11.58 to 21.58). This is not a clinically relevant difference.

Barmeyer (2017) used a standardized questionnaire (EQ-5D VAS) to assess IBS related quality of life before and after the gluten-free diet. Using this questionnaire, they found that at baseline non-responders higher EQ-5D VAS scores (mean score 60 ± 34) compared to responders to the gluten-free diet (mean score mean score 40 ± 28). The mean difference was -20.00 (95% CI -41.07 to 1.07). This is not a clinically relevant difference. After adhering to the gluten-free diet non-responders had lower EQ-5D VAS scores (mean score 80 ± 38) responders to the gluten-free diet (mean score mean score 90 ± 20). The mean difference was 10.00 (95% CI -9.22 to 29.22). This is a clinically relevant difference.

Vitamin and mineral deficiencies

None of the included studies reported on the outcome 'vitamin and mineral deficiencies' in adults.

Burden on the patient and their environment

None of the included studies reported on the outcome 'burden on the patient and their environment' in adults.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measures 'symptoms' and 'quality of life' in children came from an RCT and started as 'high'. The level of evidence was downgraded by two levels because of serious imprecision (only one study was included with a very small sample size) and by one level because of limitations in the study design, due to risk of bias (randomization and concealment of allocation not described), to 'very low'.

The level of evidence regarding the outcome measures 'symptoms' and 'quality of life' in adults came from RCTs and started as 'high'. The level of evidence for the outcome measure 'symptoms' (in adults) was

downgraded by one level because of imprecision (very small sample sizes) and one level because of limitations in the study design due to risk of bias (randomization procedure and/or concealment of allocation not described), to low. The level of evidence for 'quality of life' (in adults) was downgraded by two levels because of serious imprecision (only one study was included with a very small sample size) and one level because of limitations in the study design due to risk of bias (randomization and concealment of allocation not described), to very low.

The level of evidence for the outcomes 'vitamin and mineral deficiencies' and 'burden on the patient and their environment' could not be assessed, because none of the included studies reported on these outcomes.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:

What are benefits and harms of gluten-free diet in children with biopsy and/or serology negative for coeliac disease and in adults with a biopsy negative for coeliac disease and gastrointestinal symptoms after gluten intake (suspected non-celiac gluten sensitivity)?

P (patients) Adults and children with (suspected) non-celiac gluten sensitivity

I (intervention) Gluten free diet

C (comparison) No gluten free diet (normal gluten containing diet)

O (outcome) Symptoms and adverse effects (vitamin and mineral deficiencies, burden on the patient and their environment, quality of life)

Relevant outcome measures

The guideline development group considered 'symptoms' a critical outcome measure for decision making and 'adverse events (vitamin and mineral deficiencies, burden on the patient and their environment, quality of life)' as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined the GRADE standard limit of 25% difference for dichotomous outcomes ($RR < 0.8$ or > 1.25) and $\frac{1}{2}$ SD for continuous outcomes as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 1 January 2000 until 8 December 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 510 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews (with meta-analyses), randomized controlled trials (RCTs) and observational studies, answering the PICO-question. Studies were initially selected based on title and abstract screening. Thirty-two studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 27 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and five studies were included in the analysis of literature. Four studies were conducted in adults (of which one SR) and only 1 study answering the PICO-question was conducted in children.

Results

For children, only one RCT was included in the analysis of literature; it reported on the relationship between gluten intake and relapsing symptoms compared to placebo (Francavilla, 2018).

For adults, 1 meta-analysis and 3 RCT's were included in the analysis of literature. The systematic review by Lionetti (2017) analysed 11 studies on causal relationship between gluten intake and relapsing symptoms compared to placebo. The 3 cross-over trials also reported on the relationship between gluten intake and relapsing symptoms compared to placebo (Barmeyer, 2017; Barone, 2020; Dale, 2018). One of these trials also described the effect of adhering to a gluten-free diet on quality of life in patients with coeliac disease (Barmeyer, 2017). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-02-2023

Laatst geautoriseerd : 19-02-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

- Aziz, I., Lewis, N. R., Hadjivassiliou, M., Winfield, S. N., Rugg, N., Kelsall, A., Newrick, L., & Sanders, D. S. (2014). A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 26(1), 3339.
- Aziz, I., Dwivedi, K., & Sanders, D. S. (2016). From coeliac disease to nonceliac gluten sensitivity; should everyone be gluten-free?. *Current opinion in gastroenterology*, 32(2), 120127.
- Barmeyer, C., Schumann, M., Meyer, T., Zielinski, C., Zuberbier, T., Siegmund, B., ... & Ullrich, R. (2017). Long-term response to gluten-free diet as evidence for non-celiac wheat sensitivity in one third of patients with diarrhea-dominant and mixed-type irritable bowel syndrome. *International journal of colorectal disease*, 32(1), 29-39.
- Barone, M., Gemello, E., Viggiani, M. T., Cristofori, F., Renna, C., Iannone, A., ... & Francavilla, R. (2020). Evaluation of non-celiac gluten sensitivity in patients with previous diagnosis of irritable bowel syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled crossover trial. *Nutrients*, 12(3), 705.
- Biesiekierski, J. R., Newnham, E. D., Irving, P. M., Barrett, J. S., Haines, M., Doecke, J. D., Shepherd, S. J., Muir, J. G., & Gibson, P. R. (2011). Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without coeliac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *The American journal of gastroenterology*, 106(3), 508515.
- Capannolo, A., Viscido, A., Barkad, M. A., Valerii, G., Ciccone, F., Melideo, D., Frieri, G., & Latella, G. (2015). Non-Celiac Gluten Sensitivity among Patients Perceiving Gluten-Related Symptoms. *Digestion*, 92(1), 813.
- Carroccio, A., Mansueto, P., Iacono, G., Soresi, M., D'Alcamo, A., Cavataio, F., Brusca, I., Florena, A. M., Ambrosiano, G., Seidita, A., Pirrone, G., & Rini, G. B. (2012). Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *The American journal of gastroenterology*, 107(12), 18981907.
- Catassi, C., Alaedini, A., Bojarski, C., Bonaz, B., Bouma, G., Carroccio, A., Castillejo, G., De Magistris, L., Dieterich, W., Di Liberto, D., Elli, L., Fasano, A., Hadjivassiliou, M., Kurien, M., Lionetti, E., Mulder, C. J., Rostami, K., Sapone, A., Scherf, K., Schuppan, D., Sanders, D. S. (2017). The Overlapping Area of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) and Wheat-Sensitive Irritable Bowel Syndrome (IBS): An Update. *Nutrients*, 9(11), 1268.
- Catassi, C., Elli, L., Bonaz, B., Bouma, G., Carroccio, A., Castillejo, G., Cellier, C., Cristofori, F., de Magistris, L., Dolinsek, J., Dieterich, W., Francavilla, R., Hadjivassiliou, M., Holtmeier, W., Körner, U., Leffler, D. A., Lundin, K. E., Mazzarella, G., Mulder, C. J., Pellegrini, N., Fasano, A. (2015). Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*, 7(6), 49664977.
- Catassi, C., Bai, J. C., Bonaz, B., Bouma, G., Calabrò, A., Carroccio, A., Castillejo, G., Ciacci, C., Cristofori, F., Dolinsek, J., Francavilla, R., Elli, L., Green, P., Holtmeier, W., Koehler, P., Koletzko, S., Meinhold, C., Sanders, D., Schumann, M., Schuppan,

- D., Fasano, A. (2013). Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients*, 5(10), 38393853.
- Dale, H. F., Hatlebakk, J. G., Hovdenak, N., Ystad, S. O., & Lied, G. A. (2018). The effect of a controlled gluten challenge in a group of patients with suspected non-celiac gluten sensitivity: A randomized, double-blind placebo-controlled challenge. *Neurogastroenterology & Motility*, 30(8), e13332.
- Elli, L., Tomba, C., Branchi, F., Roncoroni, L., Lombardo, V., Bardella, M. T., Ferretti, F., Conte, D., Valiante, F., Fini, L., Forti, E., Cannizzaro, R., Maiero, S., Londoni, C., Lauri, A., Fornaciari, G., Lenoci, N., Spagnuolo, R., Basilisco, G., Somalvico, F., Buscarini, E. (2016). Evidence for the Presence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Functional Gastrointestinal Symptoms: Results from a Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Gluten Challenge. *Nutrients*, 8(2), 84.
- Franca, R., Cristofori, F., Verzillo, L., Gentile, A., Castellana, S., Polloni, C., ... & Indrio, F. (2018). Randomized double-blind placebo-controlled crossover trial for the diagnosis of non-celiac gluten sensitivity in children. *American Journal of Gastroenterology*, 113(3), 421-430.
- Fritscher-Ravens, A., Schuppan, D., Ellrichmann, M., Schoch, S., Röcken, C., Brasch, J., Bethge, J., Böttner, M., Klose, J., & Milla, P. J. (2014). Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 147(5), 101220.e4.
- Fritscher-Ravens, A., Pflaum, T., Mössinger, M., Ruchay, Z., Röcken, C., Milla, P. J., Das, M., Böttner, M., Wedel, T., & Schuppan, D. (2019). Many Patients With Irritable Bowel Syndrome Have Atypical Food Allergies Not Associated With Immunoglobulin E. *Gastroenterology*, 157(1), 109118.e5.
- Lionetti, E., Pulvirenti, A., Vallorani, M., Catassi, G., Verma, A. K., Gatti, S., & Catassi, C. (2017). Re-challenge studies in non-celiac gluten sensitivity: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Physiology*, 8, 621.
- Molina-Infante, J., Santolaria, S., Sanders, D. S., & Fernández-Bañares, F. (2015). Systematic review: nonceliac gluten sensitivity. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 41(9), 807820.
- van Gils, T., Nijeboer, P., Jssennagger, C. E., Sanders, D. S., Mulder, C. J., & Bouma, G. (2016). Prevalence and Characterization of Self-Reported Gluten Sensitivity in The Netherlands. *Nutrients*, 8(11), 714
- Schuppan, D., Pickert, G., Ashfaq-Khan, M., & Zavallos, V. (2015). Non-celiac wheat sensitivity: differential diagnosis, triggers and implications. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 29(3), 469476.
- Skodje, G. I., Sarna, V. K., Minelle, I. H., Rolfsen, K. L., Muir, J. G., Gibson, P. R., Veierød, M. B., Henriksen, C., & Lundin, K. (2018). Fructan, Rather Than Gluten, Induces Symptoms in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology*, 154(3), 529539.e2.

Monitoring

Uitgangsvraag

Welke parameters moeten worden gemonitord tijdens de follow-up van patiënten met coeliakie?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- a. Welke parameters moeten worden gemonitord tijdens de follow-up van volwassen patiënten met coeliakie? Hoe vaak moeten de periodieke onderzoeken worden uitgevoerd?
- b. Welke parameters moeten worden gemonitord tijdens de follow-up van kinderen met coeliakie? Hoe vaak moeten de periodieke controles worden uitgevoerd?

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-02-2023

Laatst geautoriseerd : 19-02-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Monitoring van coeliakie bij volwassenen

Uitgangsvraag

Welke parameters moeten worden gemonitord tijdens de follow-up van volwassen patiënten met coeliakie?
Hoe vaak moeten de periodieke onderzoeken worden uitgevoerd?

Aanbeveling

Bepaal bij de diagnose coeliakie de specifieke antilichamen (tTG-IgA, EMA), Hb, ferritine, MCV, calciumstatus (PTH, calcium, fosfaat, albumine, 25-hydroxy-vitamine D), creatinine, foliumzuur, vitamine B12, glucose, TSH, en leverenzymen.

Bepaal tijdens follow-up ten minste tTG-IgA en TSH eens per 1 tot 2 jaar.

Bij monitoring zal aandacht moeten zijn voor coeliakie gerelateerde klachten/verschijnselen, maar eveneens voor tekenen van andere coeliakie-geassocieerde (auto-immune) aandoeningen.

Behandel en controleer bij diagnose aanwezige deficiënties tot herstel vastgesteld is. Bij klachten of symptomen dient specifiek aanvullend onderzoek te worden ingezet.

Controleer volwassenen met coeliakie in het eerste jaar iedere 3-6 maanden, nadien eens per 1-2 jaar, indien in remissie. Afhankelijk van klachten, complicaties, langdurige remissie, kennis en mate van zelfregie kan de frequentie van begeleiding, in overleg met de patiënt, meer of minder intensief zijn.
Naast de arts zal ook de diëtist beschikbaar moeten zijn voor lange termijn begeleiding.

Verricht altijd een DXA-scan met wervelhoogtemeting bij coeliakiepatiënten ≥ 50 jaar met een recente (< 2 jaar geleden) fractuur.

Verricht een DXA-scan met wervelhoogtemeting bij vrouwen en mannen met coeliakie ≥ 50 jaar bij aanwezigheid van meerdere aanvullende risicofactoren (fractuurrisicoscore van ≥ 4 punten (zie Risicofactoren scorelijst [link])).

Verricht een DXA-scan met wervelhoogtemeting bij patiënten met coeliakie onder de 50 jaar alleen op indicatie, zoals bij het optreden van een fragiliteitsfractuur en/of als de uitslag behandelconsequenties heeft.

Bij lage BMD-waarde en/of wervelfracturen volgt eventuele behandeling en follow-up onderzoek. Bij geen adherentie aan het GVD kan follow-up overwogen worden, indien dit behandelconsequenties heeft.

Stimuleer adequate kennis van ziekte en behandeling bij patiënten met coeliakie.

Kennis en ervaringen worden overgedragen door arts en diëtist, maar ook door middel van internet, brochures en informatie van de patiëntvereniging (NCV, zie www.glutenvrij.nl).

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Aangezien er geen studies zijn gevonden die aan de inclusiecriteria voldeden, ontbreekt de bewijskracht en kan geen richting worden gegeven aan de besluitvorming. De aanbevelingen zijn gebaseerd op expert opinie van de multidisciplinaire werkgroep.

Monitoring van patiënten met coeliakie

Begeleiding en controles van patiënten met een chronische ziekte zijn gericht op voorlichting, het ondersteunen van patiënten in het omgaan met hun aandoening en behandeling, optimaliseren van kwaliteit van leven en voorkomen of tijdig signaleren van complicaties. Bij coeliakie zal specifieke aandacht zijn voor het glutenvrije dieet (GVD), klachten en verschijnselen van malabsorptie, optreden van extra-intestinale verschijnselen van coeliakie en het optreden van geassocieerde auto-immune aandoeningen.

Bij het stellen van de diagnose wordt de uitgangssituatie vastgelegd: klinisch beeld ten tijde van actieve ziekte, laboratoriumwaarden gericht op coeliakie-specifieke antilichamen (tTG-IgA, EMA) eventuele deficiënties en gerelateerde aandoeningen (Hb, ferritine, MCV, calciumstatus (PTH, calcium, fosfaat, albumine, 25-hydroxy-vitamine D), kreatinine, foliumzuur, vitamine B12, glucose, TSH) (Ludvigsson, 2014; Keaveny, 1996).

Primair richt monitoring zich op klinische klachten/verschijnselen, kwaliteit van leven en therapietrouw van het GVD (zie module Glutenvrij dieet). Serologisch onderzoek (tTG-IgA) wordt elke 3-6 maanden vervolgd gedurende het eerste jaar. Daarna elke 1-2 jaar en/of op geleide van klachten. Er is geen bewijs dat histologisch vervolgonderzoek door middel van dunne darmbiopten zinvol is. Bij seronegatieve diagnose of bij aanhoudende of hernieuwd optreden van mogelijk coeliakie-gerelateerde klachten kunnen vervolgbiopten overwogen worden.

Bij persisterende klinische verschijnselen en/of positieve tTG-IgA zal samen met een diëtist gekeken worden naar de adherentie aan het dieet. Daarnaast zal, zowel na de primaire diagnose als ook op de lange termijn, op basis van klachten/verschijnselen aandacht moeten zijn voor mogelijke coeliakie-geassocieerde aandoeningen (dermatitis herpetiformis, auto-immuun (AI) schildklierziekte, reuma, syndroom van Sjögren, neurologische manifestaties van coeliakie) of de mogelijkheid van het optreden van relatief zeldzame dieet refractaire coeliakie.

Bij de begeleiding dient ook aandacht te zijn voor emotionele, psychologische aspecten van deze chronische aandoening (problemen met acceptatie en controle over de ziekte, omgang met het dieet). Hiervoor kunnen patiëntenverenigingen, zoals de Nederlandse Coeliakie Vereniging (NCV; www.glutenvrij.nl) steun bieden. Angst en depressie kunnen zich voordoen en behoeven gerichte behandeling. Hierbij kan gedacht worden aan intensievere begeleiding door arts en diëtist, voorlichting over ziekte en dieet, maar eventueel ook inschakelen van een psycholoog.

Vermoeidheidsklachten en het prikkelbare darmsyndroom worden regelmatig waargenomen, ook bij coeliakie in klinische remissie en zonder aanwijzingen voor andere onderliggende pathologie. Hiervoor zal een meer generieke, niet coeliakie-specifieke aanpak aangewezen zijn.

Indien bij start van een GVD geen deficiënties aantoonbaar zijn, dan is er geen literatuur voorhanden die stelt dat systematische monitoring van deze metingen verstandig is. Indien er bij presentatie geen deficiënties

aanwezig zijn en wel compliantie aan het GVD dan is de kans dat alsnog deficienties ontstaan klein (Burger, 2018). Indien zich bij presentatie wel deficiënties voordoen, dan is monitoring, en eventuele suppletie, aangewezen tot herstel van waarden gezien wordt. Daarna kan monitoring op geleide van klachten of verschijnselen plaatsvinden. Bij geen compliantie met het GVD kan monitoring van deficienties overwogen worden indien dit compliantie kan verbeteren en/of behandelconsequenties heeft. Het advies ten aanzien van vitamine D suppletie wordt in onderstaande alinea besproken. Auto-immuun schildklieraandoeningen komen vaker voor bij coeliakie patiënten zowel met en zonder behandeling met een GVD (Sun, 2016). Aangezien schildklieraandoeningen asymptomatisch kunnen verlopen of gepaard kunnen gaan met specifieke klachten, dient elke 1 tot 2 jaar en bij klachten een meting van het TSH plaats te vinden.

Coeliakie is geassocieerd met een hoger risico op fracturen (Heikkila, 2015). Een deel van het verhoogde fractuurrisico kan worden verklaard door het vaker voorkomen van osteopenie en osteoporose (Stenson, 2005; Pantaleoni, 2014). Er is een positief effect van het starten van een GVD op de botmineraaldichtheid (BMD) met name in het eerste jaar na start (Passananti, 2012; Vilppula, 2011; Winikoff, 2015). Belangrijke bijdragende factoren om het fractuurrisico in coeliakiepatiënten te verkleinen is naast compliantie met het glutenvrij dieet ook het optimaliseren van de calcium en vitamine D status. Ten aanzien van calcium en vitamine D status kan het advies van de Gezondheidsraad gevolgd worden (Gezondheidsraad dossier Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D, 2012). Dit betreft een calciuminname van minimaal 1000 mg per dag voor volwassenen. Voor vrouwen van 50 jaar en ouder wordt standaard 10 ug (400IE) vitamine D geadviseerd en voor iedereen van 70 jaar en ouder 20 ug (800IE). Bij overige patiënten dient vitamine D suppletie plaats te vinden indien er bij presentatie een deficiëntie gemeten wordt. Het streven is een serum 25-hydroxyvitamine D concentratie boven de 50 nmol/L (Ross, 2011).

Bij premenopauzale vrouwen en mannen < 50 jaar dient alleen een DXA-meting verricht te worden wanneer de uitslag hiervan additionele behandelconsequenties heeft of compliantie met het glutenvrij dieet kan bevorderen. Leeftijd is een belangrijke voorspeller van het absoluut fractuurrisico. Lage BMD op jonge leeftijd geeft minder verhoging van het fractuurrisico dan op oudere leeftijd (Hui, 1988). Alleen een lage BMD op jonge leeftijd is daarom geen standaardindicatie voor het starten van specifieke bottherapie zoals bisfosfonaten bij coeliakiepatiënten. Bij een fragiliteitsfractuur is een DXA-meting bij premenopauzale vrouwen en mannen onder de 50 jaar met coeliakie zeker aangewezen. Fragiliteitsfracturen zijn botbreuken die optreden in afwezigheid van een adequaat trauma zoals bijvoorbeeld na val vanaf stahoogte. Fragiliteitsfracturen zijn vaak fracturen van heup, wervel, pols of schouder. Een DXA-meting kan overwogen worden bij jonge coeliakiepatiënten indien er additionele risicofactoren voor fracturen aanwezig zijn zoals glucocorticosteroid gebruik, prematuur ovarieel falen of een verhoogd valrisico. Bij lage BMD en een hoog geschat absoluut fractuurrisico kan er een indicatie zijn voor botspecifieke therapie zoals bisfosfonaten, alhoewel studies naar effecten van deze therapie op fractuurrisico ontbreken in jonge coeliakiepatiënten (Khan, 2004; Pepe, 2020). Verwijzing naar of binnen de 2^{de} lijn naar een specialist met expertise op het gebied van osteoporose kan hierbij overwogen worden.

Ten aanzien van de indicatiestelling voor een DXA-meting en behandeling en vervolg van verhoogd fractuurrisico bij vrouwen en mannen \geq 50 jaar met coeliakie wordt de richtlijn osteoporose en fractuurpreventie (NIV, 2022) gevolgd. Er is altijd een indicatie voor een DXA-meting in deze groep bij een recent opgelopen fractuur (< 2 jaar geleden). Voor alle patiënten met coeliakie \geq 60 jaar zonder een recente

fractuur dient alleen een DXA-meting plaats te vinden als er naast de coeliakie ook andere risicofactoren aanwezig zijn zoals aangegeven in de risicoscoretabel in de richtlijn osteoporose en fractuurpreventie (**Tabel 1**). Voor alle patiënten met coeliakie > 60 jaar zonder een recente fractuur dient alleen een DXA plaats te vinden als er naast de coeliakie ook andere risicofactoren aanwezig zijn zoals aangegeven in de risicoscoretabel in de richtlijn osteoporose en fractuurpreventie (**Tabel 1**). Deze tabel kan ook toegepast worden op coeliakiepatiënten van 50 tot 60 jaar met de kanttekening dat validatie met absoluut fractuurrisico in de Nederlandse bevolking in deze leeftijdscategorie niet plaatsgevonden heeft.

Tabel 1. Risicofactoren scorelijst (NIV richtlijn 'Osteoporose en fractuurpreventie', 2022).

<i>Risicofactoren scorelijst voor evaluatie van risicofactoren voor een fractuur, bij mannen en vrouwen ≥ 60 jaar, zonder recente fractuur en zonder gebruik van glucocorticoïden</i>	
Risicofactoren	Score
BMI > 20	1
Leeftijd 60	1
Leeftijd 70	2
Eerdere, niet recente, fractuur na 50 ^e levensjaar > 2 jaar geleden [#]	1
Ouder met heupfractuur	1
Vallen > 1x laatste jaar en/of immobiliteit	1
Roken en/of alcohol ≥ 3 ^e /dag	1
Gebruik van medicatie en/of ernstige onderliggende aandoening* die onvoldoende onder controle is (in overleg met behandelend arts)	1

De drempel voor DXA-meting is een fractuurrisicoscore van ≥ 4 punten.

[#] voor een fractuur ≤ 2 jaar geleden: zie aanbeveling personen ≥ 50 (NIV richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie, 2022).

* Inflammatoire darmziekten (ziekte van Crohn en colitis ulcerosa), chronische malnutritie, malabsorptie, coeliakie, reumatoïde artritis, andere chronische inflammatoire aandoeningen zoals spondylartropathie (ziekte van Bechterew), SLE, sarcoidose; COPD, orgaantransplantatie, type I diabetes mellitus, type II diabetes mellitus met insulinebehandeling, onbehandeld hypogonadisme bij mannen en vrouwen: bilaterale orchidectomie en ovariëctomie, anorexia nervosa, in het kader van behandeling van borstkanker en prostaatacarcinoom, hypopituitarisme; schildklierziekten: onbehandelde hyperthyreoïdie of chronisch overgesubstitueerde hypothyreoïdie; onbehandelde primaire hyperparathyreoïdie; M. Cushing; gebruik van anti-epileptica.

Bij lage BMD-waardes en/of de aanwezigheid van prevalentie wervelfracturen dient voor behandeling en follow-up eveneens de richtlijn gevolgd te worden. Bij aanwezigheid van wervelfracturen is er mogelijk een indicatie voor anabole bottherapie wordt verwijzing naar of binnen de tweede lijn naar een specialist met expertise op het gebied van osteoporose geadviseerd. Er is geen literatuur voorhanden die bij normale BMD aangeeft dat mensen met coeliakie specifieke vervolgmetingen van de BMD dienen te krijgen. Bij geen

compliance met het glutenvrij dieet kan follow-up onderzoek overwogen worden indien dit compliance kan verbeteren of behandelconsequenties heeft.

Wervelfracturen zijn de meest voorkomende fracturen na het 50^{ste} levensjaar, gaan meestal niet gepaard met klachten, zijn een onafhankelijke voorspeller voor het opnieuw krijgen van een fractuur en kunnen aanleiding zijn voor een specifieke behandeling (Richtlijn osteoporose en fractuurpreventie (NIV), 2022). Om die reden dient er bij een indicatie voor een BMD-meting ook altijd beeldvorming van de wervels plaats te vinden, bij voorkeur door een wervelhoogtemeting die kan plaatsvinden op het DXA-apparaat maar eventueel via röntgenfoto's.

Over de frequentie van monitoring bestaat geen consensus. Veelal zal in overleg met de patiënt, mede afhankelijk van het ziektebeloop, afspraken worden gemaakt. De werkgroep stelt dat in het eerste jaar na diagnose frequente controle geïndiceerd is (2-3 keer per jaar). Er zijn geen gegevens over de meerwaarde van routinematige follow-up. De werkgroep stelt voor dat bij remissie controle eens per 1-2 jaar overwogen kan worden. Bij actieve ziekte en complicaties vaker; bij langdurige remissie en grote mate van zelfregie minder vaak.

Vanuit de werkgroep wordt gesteld dat voor een adequate begeleiding en monitoring van patiënten met coeliakie een netwerk van patiënten, (MDL-) artsen, verpleegkundig specialisten (kinder-) MDL en diëtisten wordt aanbevolen. Artsen en diëtisten met specifieke kennis en ervaring van deze potentieel complexe ziekte zullen beter in staat zijn tijdig signalen van ontregeling te herkennen en adequate acties binnen het netwerk te ondernemen (zie module 'Organisatie van zorg').

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Patiënten met coeliakie vinden de controles bij hun arts en/of diëtistes waardevol. Het opsporen van complicaties en (onbewuste) gluteninname kan hen behoeden voor mogelijke irreversibele gezondheidsschade.

Kosten (middelenbeslag)

Door middel van adequate controles kunnen complicaties en verminderde kwaliteit van leven voorkomen worden, hetgeen op termijn kostenbesparend kan werken. Het niet verrichten van niet noodzakelijk aanvullend (laboratorium)onderzoek (zoals uitgebreide bloedafnames bij elke controle en botdichtheidsmetingen) zorgt voor kostenbeperking.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Ondanks het feit dat coeliakie als ziekte zich steeds meer bekendheid geniet, blijft de ernst van de aandoening en noodzaak tot chronische begeleiding onderschat. Een wetenschappelijke onderbouwing voor een deel van de aanbevelingen ontbreekt, maar de werkgroep stelt zich tot doel met een heldere, eenduidige richtlijn voor begeleiding het werkveld te overtuigen en ondersteunen in een algemeen geaccepteerde aanpak. Daarvoor zal actieve maatschappelijke voorlichting en agendering in onderwijs van zorgprofessionals (huisartsen, internisten, diëtisten, MDL-artsen) noodzakelijk zijn. De werkgroep acht dit doel

aanvaardbaar en haalbaar, aangezien coeliakie een steeds grotere bekendheid geniet, er steeds meer vraag komt vanuit het werkveld naar een duidelijke richtlijn en er reeds een groeiend netwerk van patiënten, verpleegkundig specialisten, diëtisten en artsen bestaat.

Rationale

De werkgroep stelt dat er weinig wetenschappelijk bewijs is voor een deel van de aanbevelingen, maar dat specifiek beleid in gestructureerde follow-up van mensen met coeliakie gerechtvaardigd is.

Onderbouwing

Achtergrond

In de klinische praktijk van coeliakie is er momenteel geen geaccepteerde richtlijn inzake de monitoring van patiënten met coeliakie. Praktijkvariatie loopt uiteen van geen controle, slechts klinische controle of alleen serologisch onderzoek (bij klachten) tot intensieve monitoring van kliniek en uitgebreid lab- en botdichtheidsmetingen. Frequentie varieert daarbij ook nog eens van 3 keer in het eerste jaar tot 1 keer per 1-3 jaar of slechts bij klachten. Kosteneffectiviteit is onbekend. Wie moet gecontroleerd worden en hoe vaak?

Conclusies

<p>- GRADE</p>	<p>No conclusions could be drawn about the effect of structured follow-up (compared to no structured follow-up) on improvement of coeliac disease symptoms, vitamin and mineral deficiencies, thyroid and pancreatic dysfunction, osteoporosis (and related fractures) and quality of life in adults with coeliac disease, because of absence of data.</p> <p><i>Sources: -</i></p>
---------------------------	---

Samenvatting literatuur

Not applicable.

Level of evidence of the literature

The level of evidence could not be assessed due to the absence of relevant studies.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:

- a. Does structured follow-up of coeliac disease result in improvement of symptoms, possible vitamin and mineral deficiencies, thyroid and pancreatic dysfunction, osteoporosis (and related fractures) in adult patients, compared to no structured follow-up?
- b. What is the effect of structured follow-up of coeliac disease on the quality of life in adults with coeliac disease, compared to no structured follow-up?

P (patients) Adults with coeliac disease

I (intervention) Structured follow-up (consisting of regular laboratory measurements: tissue transglutaminase antibodies (anti-tTG-IgA), hemoglobin (hb), iron/ferritin, folic acid, glucose, thyroid stimulating hormone

(TSH); screening for osteoporosis (dual energy X-ray absorptiometry (DXA)-scan), using questionnaires to assess (health-related) quality of life

C (comparison) No structured follow-up

O (outcomes) Improvement of coeliac disease symptoms, vitamin and mineral deficiencies, thyroid and pancreatic dysfunction, osteoporosis (and related fractures), quality of life

Relevant outcome measures

The guideline development group considered improvement of coeliac disease symptoms, vitamin and mineral deficiencies, thyroid and pancreatic dysfunction, osteoporosis (and related fractures) as critical outcome measures for decision making, and quality of life as an important outcome measure for decision making. A priori, the working group did not define the outcome measures listed above and intended to use the definitions in selected studies. The working group did not define a minimal clinically important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 1 January 2000 until 8 December 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 770 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews (with meta-analyses), randomized controlled trials (RCT) and observational studies, answering the PICO-question. Studies were initially selected based on title and abstract screening. At this stage 0 studies answered the PICO-question and study selection based on full text was not performed.

Results

There were no studies that fulfilled the PICO criteria.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-02-2023

Laatst geautoriseerd : 19-02-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Burger, J. P., van der Laan, J. J., Jansen, T. A., Drenth, J. P., Roovers, E. A., & Wessels, P. J. (2018). Low Yield for Routine Laboratory Checks in Follow-up of Coeliac. J Gastrointestin Liver Dis, 27(3), 233-239.

Gezondheidsraad dossier Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D dd 26-9-2012, den Haag, file:///N:/rt.dejongh/Downloads/dossier-evaluatie-van-de-voedingsnormen-voor-vitamine-d%20(13).pdf [geraadpleegd op 01-06-2022]

Heikkilä, K., Koskinen, O. A., Agarwal, A., Tikkinen, K. A., Mäki, M., & Kaukinen, K. (2015). Associations of coeliac disease with coronary heart disease and cerebrovascular disease: A systematic review and meta-analysis. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 25(9), 816-831.

Hui, S. (1988). Age and bone mass predictors of fracture in a prospective study. J Clin Invest, 81, 1801.

Keaveny, A. P., Freaney, R., McKenna, M. J., Masterson, J., & O'Donoghue, D. P. (1996). Bone remodeling indices and secondary hyperparathyroidism in celiac disease. American Journal of Gastroenterology (Springer Nature), 91(6).

Khan, A. A., Bachrach, L., Brown, J. P., Hanley, D. A., Josse, R. G., Kendler, D. L., ... & Watts, N. B. (2004). Standards and guidelines for performing central dual-energy x-ray absorptiometry in premenopausal women, men, and children: a report

- from the Canadian Panel of the International Society of Clinical Densitometry. *Journal of Clinical Densitometry*, 7(1), 51-63.
- Ludvigsson, J. F., Bai, J. C., Biagi, F., Card, T. R., Ciacci, C., Ciclitira, P. J., ... & BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group. (2014). Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*, 63(8), 1210-1228.
- Nederlandse Coeliakie Vereniging (NCV): www.glutenvrij.nl [geraadpleegd op 01-06-2022]
- Pantaleoni, S., Luchino, M., Adriani, A., Pellicano, R., Stradella, D., Ribaldone, D. G., ... & Astegiano, M. (2014). Bone mineral density at diagnosis of celiac disease and after 1 year of gluten-free diet. *The Scientific World Journal*, 2014.
- Passananti, V., Santonicola, A., Bucci, C., Andreozzi, P., Ranaudo, A., Di Giacomo, D. V., & Ciacci, C. (2012). Bone mass in women with celiac disease: role of exercise and gluten-free diet. *Digestive and Liver Disease*, 44(5), 379-383.
- Pepe, J., Body, J. J., Hadji, P., McCloskey, E., Meier, C., Obermayer-Pietsch, B., ... & Ferrari, S. (2020). Osteoporosis in premenopausal women: a clinical narrative review by the ECTS and the IOF. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(8), 2487-2506.
- Richtlijn osteoporose en fractuurpreventie (NIV), 8-8-2022:
https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/osteoporose_en_fractuurpreventie/startpagina_-_osteoporose_en_fractuurpreventie.html. [geraadpleegd op 01-06-2022]
- Risicofactoren scorelijst, Richtlijn osteoporose en fractuurpreventie (NIV), 2022:
https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/osteoporose_en_fractuurpreventie/medicatie_voor_fractuurpreventie_bij_glucocortico_de
[geraadpleegd op 05-01-2023]
- Ross, A. C., Manson, J. E., Abrams, S. A., Aloia, J. F., Brannon, P. M., Clinton, S. K., ... & Shapses, S. A. (2011). The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(1), 53-58.
- Stenson, W. F., Newberry, R., Lorenz, R., Baldus, C., & Civitelli, R. (2005). Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Archives of internal medicine*, 165(4), 393-399.
- Sun, X., Lu, L., Yang, R., Li, Y., Shan, L., & Wang, Y. (2016). Increased incidence of thyroid disease in patients with celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 11(12), e0168708.
- Vilppula, A., Kaukinen, K., Luostarinen, L., Krekelä, I., Patrikainen, H., Valve, R., ... & Collin, P. (2011). Clinical benefit of gluten-free diet in screen-detected older celiac disease patients. *BMC gastroenterology*, 11(1), 1-8.
- Winikoff, J. (2015). Osteoporosis and Celiac Disease. *Proceedings of UCLA Healthcare*, 19.

Monitoring van coeliakie bij kinderen

Uitgangsvraag

Welke parameters moeten worden gemonitord tijdens de follow-up van kinderen met coeliakie? Hoe vaak moeten de periodieke controles worden uitgevoerd?

Aanbeveling

Bepaal bij diagnose naast coeliakie-specifieke antistoffen Hb, MCV, ferritine, FT4, TSH, 25-hydroxy-vitamine D en op indicatie foliumzuur, vitamine B12, en leverenzymen. Controleer kinderen met coeliakie in het eerste jaar na diagnose iedere 3-6 maanden, nadien eens per 1-2 jaar, indien in remissie.

Bepaal coeliakie-specifieke antistoffen totdat deze negatief zijn met nadien een 1-2 jaarlijkse controle ter monitoring van de dieetrouw, naast het goed uitvoeren van het dieet. Naast de arts zal ook de kinderdiëtist beschikbaar moeten zijn voor lange termijn begeleiding.

Behandel en controleer bij diagnose aanwezige deficiënties tot herstel vastgesteld is.

Verricht bij kinderen met coeliakie alleen op indicatie een botdichtheidsmeting, zoals bij het optreden van een fragiliteitsfractuur en/of als de uitslag behandelconsequenties heeft zoals bijvoorbeeld bij dieetontrouw.

Besteed aandacht aan kwaliteit van leven, klachten, groei (inclusief puberteitsontwikkeling/ stadium) en dieetrouw. Besteed ook aandacht aan zelfmanagement en eigen regie bij jongeren vanaf 12 jaar.

Stimuleer adequate kennis van ziekte en behandeling bij kinderen en hun ouders/verzorgers. Kennis en ervaringen worden overgedragen door arts en diëtist, maar ook door middel van internet, brochures en informatie van de patiëntvereniging (NCV).

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Aangezien er geen studies zijn gevonden die aan de inclusiecriteria voldeden, ontbreekt de bewijskracht en kan geen richting worden gegeven aan de besluitvorming. De aanbevelingen zijn gebaseerd op expert opinie van de multidisciplinaire werkgroep.

Monitoring van patiënten met coeliakie

In de module 'Gezondheidseffecten van glutenvrij dieet (GVD) op lange termijn' wordt gesteld:

Adviseer het volgen van het GVD aan nieuw gediagnosticeerde coeliakiepatiënten om:

1. Klachten te verminderen;
2. Eventuele deficiënties (ijzerebreksanemie, foliumzuur, etc) te herstellen;
3. De mucosa van de dunne darm te doen herstellen;
4. De groei te verbeteren/waarborgen;
5. De botdichtheid te doen verbeteren.

Monitoring van kinderen met coeliakie richt zich primair op verbeteren van klinische klachten/verschijnselen, herstel van darmschade en monitoring van dieetrouw en kwaliteit van leven. Bij aanhoudende klinische verschijnselen en/of persisterende positieve coeliakie-specifieke serologie zal gekeken dienen te worden naar ziekteactiviteit en dieetrouw.

Daarnaast zal op basis van klachten/verschijnselen gekeken worden naar coeliakie-geassocieerde aandoeningen (o.a. auto-immuun schildklierziekte).

Er is geen bewijs dat histologisch vervolgonderzoek door middel van dunne darmbiopten zinvol is bij normalisatie van de specifieke coeliakie antilichamen in serum na start van het glutenvrije dieet. Bij seronegatieve diagnose of bij aanhoudende of hernieuwd optreden van mogelijk coeliakie-gerelateerde klachten kan een vervolgbiopt overwogen worden.

Indien bij start van het glutenvrije dieet geen deficiënties aantoonbaar zijn, is geen literatuur voorhanden die stelt dat systematische monitoring van deze metingen nadien nodig is. Deficiënties kunnen zich alsnog voordoen, maar beperkte literatuur stelt dat dit voor het overgrote deel van de patiënten gepaard gaat met klachten/symptomen. Indien zich bij presentatie wel deficiënties voordoen, dan is behandeling en monitoring daarvan aangewezen tot herstel van waarden. Daarna kan monitoring op geleide van klachten/verschijnselen plaatsvinden. Dit geldt eveneens voor zich ontwikkelende, bijkomende auto-immuunziekten zoals type 1 diabetes of schildklierziekten; standaard screening hierop in afwezigheid van klachten lijkt niet nodig.

Bij diagnose heeft een deel van de kinderen met coeliakie een verlaagde botdichtheid, welke herstelt door het volgen van een GVD. Routinematige controle van botdichtheid door middel van DEXA-scan is daarom niet nodig en niet kosteneffectief. Bij dieet-ontrouw dan wel langdurige niet behandelde coeliakie op tienerleeftijd kan een botdichtheidsmeting overwogen worden, evenals bij fragiliteitsfracturen bij een kind met coeliakie.

Vanuit de werkgroep wordt gesteld dat voor een adequate begeleiding en monitoring van mensen met coeliakie een netwerk van patiënten, (kinder)artsen-MDL, verpleegkundig specialisten (kinder-) MDL en (kinder)diëtisten wordt aanbevolen. Daarbij dient voldoende kennis en expertise bij behandelaren aanwezig te zijn en laagdrempelige consultatie van specifieke kennis op gebied van eventuele complicaties van coeliakie (psycholoog, endocrinoloog). Daarnaast worden patiënten aangemoedigd om zich aan te melden bij de Nederlandse Coeliakie Vereniging (www.glutenvrij.nl) of een coeliakie-support groep teneinde voldoende kennis te vergaren en een netwerk te vormen om een eigen inbreng in hun ziekte te kunnen geven. Beschikbaarheid van psychologische begeleiding inzake verwerking en omgang met de chronische ziekte en het dieet wordt sterk aanbevolen.

Over de frequentie van monitoringscontacten bestaat geen vaste afspraak. Veelal zal in overleg met de patiënt/ouders, mede afhankelijk van het ziektebeloop, afspraken worden gemaakt. Het eerste jaar na diagnose vindt de controle bij kinderen meestal iedere 3-6 maanden plaats. Nadien kan bij stabiele kliniek (en in afwezigheid van andere gezondheidsklachten) een jaarlijkse controle plaatsvinden. Bij actieve ziekte en complicaties vaker, evenals tijdens de puberteit, een periode waarin dieet ontrouw vaker voor komt. Bij langdurige remissie en grote mate van zelfregie kan een 2-jaarlijkse controle overwogen worden.

Bij adolescenten dient aandacht te zijn voor een zorgvuldige overdracht van zorg van kinderarts naar MDL-arts. Te denken valt aan een transitiepolikliniek. Schriftelijk overdracht van de kinderarts naar de volwassenen zorg is noodzakelijk, met o.a. de wijze waarop de diagnose gesteld is (serologie, histologie, HLA), beloop van ziekte, herstel en eventuele bijzonderheden/co-morbiditeit in het beloop van de ziekte. T.a.v. transitie wordt er vanuit de kwaliteitsstandaard Transitiezorg tenminste vier interventies geadviseerd: transitiecoördinator, individueel transitieplan, warme overdracht en verlengd eerste consult bij behandelaar van volwassenzorg. Individueel transitieplan binnen de kindergeneeskunde richt zich op vergroten van zelfmanagement t.a.v. het glutenvrij dieet, het nemen van eigen regie en ouders die de zorg voor het dieet overdragen aan hun kind. Hier dient aandacht voor te zijn tijdens de consulten binnen de kindergeneeskunde naast medische aspecten en kwaliteit van leven.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Kinderen met coeliakie en hun ouders vinden de controles bij de kinderarts, verpleegkundig specialist (kinder-) MDL en/of diëtist waardevol. Het opsporen van complicaties en (onbewuste) dieet-ontrouw kan hen behoeden voor mogelijke irreversibele gezondheidsschade.

Kosten (middelenbeslag)

Door middel van controles kunnen complicaties en verminderde kwaliteit van leven voorkomen worden, hetgeen op termijn kostenbesparend kan werken. Het niet standaard verrichten van niet noodzakelijk aanvullend onderzoek (zoals uitgebreide bloedafnames en botskans) zorgt voor kostenbeperking.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In de Nederlandse setting worden de meeste kinderen met coeliakie poliklinisch gevolgd door een kinderarts(-MDL), verpleegkundig specialist en/of kinderdiëtist. Dit wordt door zowel de patiënt/ouders als de zorgverleners gewaardeerd en nuttig bevonden.

Rationale

De werkgroep stelt dat er weinig wetenschappelijk bewijs is voor een deel van de aanbevelingen, maar dat specifiek beleid in gestructureerde follow-up van kinderen en adolescenten met coeliakie gerechtvaardigd is.

Onderbouwing

Achtergrond

Er is momenteel geen *evidence-based* richtlijn voor de monitoring van kinderen met coeliakie. Praktijkvariatie loopt uiteen van geen of sporadische controle tot jaarlijkse controles door de kinderarts/kinderarts-MDL. Controles bestaan meestal uit het uitvragen van klachten, dieettrouw en controleren van groei en/of puberteitsontwikkeling, maar hierover is geen consensus bij gebrek aan wetenschappelijk onderzoek hiernaar. Dit geldt tevens voor het te verrichten van aanvullend onderzoek, dat varieert van monitoring van alleen coeliakie-specifieke antistoffen tot het combineren met hemoglobinegehalte, ijzerwaarden, vitamine B12, foliumzuur, leverenzymen, calcium, vitamine D en/of schildklierwaarden. Routinematige botdichtheidsmetingen zoals bij volwassenen, zijn bij kinderen niet zinvol. Kosteneffectiviteit van de verschillende vormen van monitoring is onbekend.

Conclusies

- GRADE	<p>No conclusions could be drawn about the effect of structured follow-up (compared to no structured follow-up) on improvement of coeliac disease symptoms, vitamin and mineral deficiencies, thyroid and pancreatic dysfunction, bone mineral density and quality of life in children with coeliac disease, because of absence of data.</p> <p><i>Sources: -</i></p>
-------------------	---

Samenvatting literatuur

Not applicable.

Level of evidence of the literature

The level of evidence could not be assessed due to the absence of relevant studies.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:

- Does structured follow-up of coeliac disease result in improvement of symptoms, possible vitamin and mineral deficiencies, thyroid and pancreatic dysfunction, and bone mineral density in children, compared to no structured follow-up?
- What is the effect of structured follow-up of coeliac disease on the quality of life in children with coeliac disease, compared to no structured follow-up?

P (patients) Children (<18 y.o.) with coeliac disease

I (intervention) Structured follow-up (consisting of regular laboratory measurements: tissue transglutaminase antibodies (anti-tTG-IgA), hemoglobin (hb), iron/ferritin, folic acid, glucose, thyroid stimulating hormone (TSH); screening for bone mineral density (dual energy X-ray absorptiometry (DEXA)-scan), using questionnaires to assess (health-related) quality of life

C (comparison) No structured follow-up

O (outcomes) Improvement of coeliac disease symptoms, vitamin and mineral deficiencies, thyroid and pancreatic dysfunction, bone mineral density, quality of life

Relevant outcome measures

The guideline development group considered improvement of coeliac disease symptoms, vitamin and mineral deficiencies, thyroid and pancreatic dysfunction, bone mineral density as critical outcome measures for decision making, and quality of life as an important outcome measure for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above and intended to use the definitions in selected studies. The working group did not define a minimal clinically important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 1 January 2000 until 8 December 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods.

The systematic literature search resulted in 770 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews (with meta-analyses), randomized controlled trials (RCT) and observational studies, answering the PICO-question. Studies were initially selected based on title and abstract screening. At this stage 0 studies answered the PICO-question and study selection based on full text was not performed.

Results

There were no studies that fulfilled the PICO criteria.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-02-2023

Laatst geautoriseerd : 19-02-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Mearin, M. L., Agardh, D., Antunes, H., Al-toma, A., Auricchio, R., Castillejo, G., ... & Whiting, P. (2022). ESPGHAN Position Paper on Management and Follow-up of Children and Adolescents With Celiac Disease. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 75(3), 369-386.

Kwaliteitsstandaard Transitiezorg: <https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/kwaliteitsstandaard> [geraadpleegd op 22-11-2022]

Randvoorwaarden (organisatie van zorg) Coeliakie en glutengerelateerde aandoeningen

Uitgangsvraag

Hoe dient de zorg voor kinderen en volwassenen met coeliakie te worden georganiseerd?

Aanbeveling

Zorg dat er naast de direct betrokken behandelaars een netwerk beschikbaar is van zorgverleners die bij specifieke vragen of complicaties geconsulteerd kunnen worden.

Overleg bij complexe casus, zoals verdenking op refractaire coeliakie of potentiële coeliakie, met een gespecialiseerd centrum.

Zorg voor een gestructureerde overdracht van adolescenten naar de volwassen zorg. Hierbij moet ten minste een transitiedocument worden opgesteld, waarin de diagnostische gegevens, antropometrische data, klachten, comorbiditeiten en dieetrouw beschreven zijn.

Overwegingen

Diagnostische fase

Wellicht meest essentieel in het zorgpad dat de patiënt met coeliakie volgt is het moment dat de differentiaal diagnostische overweging wordt gemaakt dat zij/hij coeliakie zou kunnen hebben. Veelal zal de huisarts/jeugd arts de eerste overweging maken en ofwel zelf diagnostiek inzetten, ofwel de patiënt naar de tweede lijn verwijzen: specifiek naar kinderarts-MDL of MDL-arts of, meer algemeen naar internist of kinderarts. Tijdens de diagnostische fase kan de hoofdbehandelaar gericht andere specialisten consulteren, zoals dermatoloog, neuroloog, psycholoog. Na de diagnostische fase maakt de hoofdbehandelaar samen met de patiënt een plan voor de begeleiding in de chronische lange termijn zorgfase.

Chronische, lange termijn zorgfase

De werkgroep stelt dat als eerste, direct bij de patiënt met coeliakie betrokken zorgverleners gelden de diëtist, de verpleegkundig specialist (kinder-) MDL, de kinderarts(-MDL) en de MDL-arts. Zij zijn als hoofdbehandelaar, samen met de patiënt, verantwoordelijk voor het in gang zetten van een persoonlijk zorgtraject dat rekening houdt met de richtlijnen voor goede zorg voor mensen met coeliakie. Het kan zijn dat de huisarts hier ook een directe rol in speelt, maar dat hangt af van de persoonlijke affiniteit, kennis en expertise die de huisarts met coeliakie heeft. Gemiddeld zal een huisartsenpraktijk slechts hooguit een tiental mensen met coeliakie betreffen. Uitgangspunt is dat de zorg voor mensen met coeliakie geleverd wordt door zorgverleners met aantoonbare kennis en expertise van coeliakie zodat samen met de patiënt weloverwogen keuzes gemaakt kunnen worden of patiënten wel of niet intensief worden begeleid en of 1^e- lijns zorg volstaat of dat 2^e- of 3^e- lijns zorg noodzakelijk is.

Voorlichting van de patiënt

In de eerste fase, maar ook op langere termijn zal voorlichting van de patiënt over haar ziekte en behandeling, consequenties voor het persoonlijk, sociale en professionele leven kunnen worden gegeven

door de hoofdbehandelaar. Daar kunnen ook gespecialiseerde verpleegkundigen of andere zorgprofessionals bij betrokken zijn. Belangrijke toevoeging is de patiëntenvereniging (Nederlandse Coeliakie Vereniging, www.glutenvrij.nl), die weliswaar geen zorgverlener is, maar wel uitermate goed in staat is mensen voor te lichten, patiënten als ervaringsdeskundigen en lotgenoten met elkaar in contact te brengen en als kennisinstituut beschikbaar te zijn. Naast voorlichting moet uiteraard de gebruikelijke zorg die in de richtlijn verwoord staat vorm worden gegeven. Voor de toekomst geldt dat deze zorg persoonlijker zal kunnen worden ingevuld. Daarbij valt te denken aan zelfmanagement en zorg op afstand naast de traditionele poliklinische zorg. De zorg voor kinderen zal intensiever zijn dan die voor volwassenen, mede gezien de groei en ontwikkeling die kinderen doormaken, maar ook hier zal maatwerk geleverd moeten worden.

Bijzondere aandacht wordt gevraagd voor een ordentelijke overdracht van zorg als de patiënt van kinderarts naar MDL-arts voor volwassenen gaat. Deze transitie dient in ieder geval gepaard te gaan met zowel een administratieve als schriftelijk en ook fysieke overdracht van zorg, met actieve betrokkenheid van kinderarts, MDL-arts, verpleegkundig specialist (kinder-) MDL en patiënt.

De werkgroep beveelt aan dat naast de direct betrokken behandelaars een netwerk beschikbaar is van zorgverleners die bij specifieke vragen of complicaties geconsulteerd kunnen worden. Rekening houdend met de uiteenlopende manifestaties, geassocieerde aandoeningen en complicaties gaat het om dermatoloog, neuroloog, reumatoloog, internist-endocrinoloog, psycholoog etc. In tertiaire verwijscentra zal voor complexe problematiek een multidisciplinaire bespreking (inclusief patholoog) niet mogen ontbreken. Zeker aangezien deze specialisten specifiek kennis van coeliakie dienen te hebben zal dit niet meteen betekenen dat iedereen op een locatie in een ziekenhuisorganisatie beschikbaar moet zijn, maar dat de hoofdbehandelaar korte lijnen naar deskundigen in den lande heeft. Bij complexe casus, zoals verdenking op refractaire coeliakie of potentiële coeliakie, kan met een gespecialiseerd centrum worden overlegd.

Onderbouwing

Achtergrond

Als uitgangspunt voor de zorg voor mensen met coeliakie geldt dat de regie zoveel mogelijk bij de patiënt (in geval van kinderen ook bij hun ouders) wordt gelegd. Kennis van ziekte en behandelingen en goede voorlichting is daarvoor van groot belang. Daarnaast zal voor de patiënt een netwerk van zorg beschikbaar moeten zijn dat op het juiste moment, voor de juiste indicatie en laagdrempelig toegankelijk is. In het navolgende wordt een schets gegeven van het netwerk dat rondom een persoon met coeliakie beschikbaar zou moeten zijn. Daarbij worden de verschillende actoren genoemd en hun rol toegelicht.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuur search uitgevoerd, omdat deze uitgangsvraag zich moeilijk laat onderzoeken in de literatuur en als dat wel het geval is, de resultaten van onderzoek mogelijk niet van toepassing zullen zijn op de Nederlandse situatie. Om de uitgangsvraag te beantwoorden is gebruik gemaakt van de bestaande (internationale) richtlijnteksten, kwaliteitsdocumenten en expertise van de werkgroep.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-02-2023

Laatst geautoriseerd : 19-02-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Kwaliteitsstandaard - Jongeren in transitie van kinderzorg naar volwassenenzorg:

<https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/kwaliteitsstandaard> [geraadpleegd op 30-05-2022]

Mearin, M. L., Agardh, D., Antunes, H., Al-toma, A., Auricchio, R., Castillejo, G., ... & Whiting, P. (2022). ESPGHAN Position Paper on Management and Follow-up of Children and Adolescents With Celiac Disease. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 75(3), 369-386.

Nederlandse Coeliakie Vereniging:

www.glutenvrij.nl [geraadpleegd op 30-05-2022]

Zorg op Afstand bij Coeliakie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van Zorg op Afstand bij de zorg voor coeliakie?

Aanbeveling

Bespreek met de patiënt de beschikbare mogelijkheden van zorg op afstand in de verschillende fasen van hun ziekte. Beslis samen met de patiënt (of met de ouders/verzorgers) of, en welke mogelijkheden van zorg op afstand worden ingezet.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is een literatuuronderzoek uitgevoerd naar de mogelijkheden tot het inzetten van zorg op afstand bij de follow-up van coeliakiepatiënten. Hierbij was het uitgangspunt dat zorg op afstand minstens even goed dient te zijn als face-to-face zorg. Er werd één review geïncludeerd, waarin zes relevante gerandomiseerde trials waren beschreven die keken naar de effecten van de inzet van enige vorm van zorg op afstand bij de lange termijn zorg voor coeliakiepatiënten.

Voor de cruciale uitkomstmaat 'compliance aan een glutenvrij dieet' werden vijf studies gevonden, die allen lieten zien dat het inzetten van zorg op afstand leidt tot een *compliance* die vergelijkbaar was met, al dan niet beter dan, reguliere face-to-face zorg. Ook voor de belangrijke uitkomstmaten 'kennis van coeliakie en een glutenvrij dieet' en 'kwaliteit van leven' werd gevonden dat het inzetten van zorg op afstand leidt tot minstens vergelijkbare effecten wanneer vergeleken met reguliere face-to-face zorg. Er waren meerdere beperkingen in de geïncludeerde trials, waaronder gebreken in de randomisatie en gebrek aan blindering. Dit vermindert de betrouwbaarheid van het gevonden bewijs. Er lijken echter op basis van de gevonden literatuur geen sterke argumenten tegen het inzetten van zorg op afstand bij coeliakiepatiënten te zijn. Dit is in lijn met de resultaten uit een eerder uitgevoerde generieke search naar zorg op afstand waarin op basis van 15 systematisch reviews (minstens 21.971 patiënten geïncludeerd), geconcludeerd werd dat de kwaliteit en effectiviteit van zorg op afstand minstens vergelijkbaar is met face-to-face zorg (zie generieke module zorg op afstand – nog in ontwikkeling).

In de geïncludeerde studies werden zorg op afstand interventies veelal ingezet naast de reguliere zorg, met uitzondering van de studie van Vriezinga (2018) waarin gekeken werd naar online consulten als vervanging van fysieke consulten. De gevonden resultaten pleiten dus niet direct voor efficiëntere zorg, waarbij een deel van de fysieke zorg vervangen kan worden door zorg op afstand. Mogelijk bestaat ook de kans dat zorg op afstand zelfs leidt tot een verhoging van de zorgconsumptie, doordat klachten makkelijk gemonitord kunnen worden en er laagdrempelig contact met de zorgverlener kan worden gezocht. Over de daadwerkelijke effecten op de efficiëntie van zorg en zorgconsumptie bestaat een kennishiaat.

De literatuurstudie die is uitgevoerd heeft zich primair gericht op het inzetten van zorg op afstand in de follow-up van coeliakiepatiënten. Er zijn echter ook in andere fasen van het zorgpad mogelijkheden om zorg op afstand in te zetten, al is de effectiviteit hiervan niet onderzocht in de literatuur. In de eerste fase na

diagnose kan zorg op afstand met name ingezet worden ter educatie van de ziekte en het dieet. Voorbeelden hiervan zijn digitale groepsconsulten, *e-learning*s en digitale platforms. Hiermee zou het aantal contacten met arts en/of diëtist beperkt kunnen worden en kennis bij patiënt (en naasten) vergroot kunnen worden. Op de lange termijn lijkt zorg op afstand bij uitstek geschikt als middel om de zelfbeschikking/-regie van patiënten te versterken. Het periodiek afnemen van gestandaardiseerde vragenlijsten, bijvoorbeeld voor het monitoren van klachten, dieetrouw en kwaliteit van leven of zelftests ter evaluatie van de dieetrouw (Costa, 2019), zouden groepen kunnen onderscheiden van patiënten die wel of geen consult bij een gespecialiseerd arts of diëtist nodig hebben. Dit zou kunnen bijdragen aan doelmatige zorg waarbij een selecte groep patiënten op indicatie frequenter gespecialiseerde hulp krijgt.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

In drie van de studies uit de review van Mansson (2022) werd tevredenheid van de patiënten met de zorg op afstand interventies geanalyseerd (Connan, 2019; Dowd, 2020; Vriezinger, 2018). Twee studies rapporteerden dat de patiënten tevreden waren met de zorg op afstand interventies (Connan, 2019; Dowd, 2020). De studie van Vriezinger (2018) liet wisselende resultaten zien. Een deel van de patiënten was minder tevreden met online consulten dan met de face-to-face consulten. De online consulten werden ervaren als minder persoonlijk. Daarentegen werden de flexibiliteit van timing en locatie als voordelen genoemd.

De Nederlandse Coeliakie Vereniging (NCV) heeft onder haar leden een uitvraag gedaan naar ervaringen met zorg op afstand (n = 130). De respondenten waren gemiddeld 51.5 jaar en het grootste deel ontving zorg voor coeliakie vanuit de tweede lijn (63%). Uit dit onderzoek blijkt dat 87% al ervaring heeft met een of andere vorm van zorg op afstand. Over die zorg is men gemiddeld gesproken tevreden, meer dan 50% geeft een 7 of 8 op een schaal van 1 tot 10. Van de respondenten is 50% het er (sterk) mee eens dat ze in de toekomst vaker zorg op afstand willen ontvangen, 36% is neutraal en een kleine 14% is het daar (sterk) mee oneens.

Als grootste voordeel wordt het gemak en de tijdswinst genoemd. Ook vindt een groot deel van de respondenten het prettig dat zij zich door zorg op afstand thuis voor kunnen bereiden op een consult, of de besproken zaken achteraf kunnen nalezen. Als groot nadeel noemen mensen het gebrek aan persoonlijk contact en mede daardoor het missen van de nuance in de communicatie. Ook spreekt een deel van de respondenten zorgen uit over (het gebrek aan) digitale vaardigheden bij patiënten. De respondenten vinden dat de patiënt altijd de keuze moet blijven houden voor fysieke zorg.

Een recente studie naar de inzet van zorg op afstand bij patiënten met *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) identificeert vergelijkbare twijfels over het inzetten van zorg op afstand en de behoefte aan persoonlijk contact. In het eerste jaar na diagnose gaven patiënten aan een sterke behoefte te hebben aan persoonlijk contact met arts en verpleegkundige (Van Erp, 2022).

Het ligt voor de hand om met de voorliggende resultaten van het mogelijk gunstige effect van zorg op afstand op dieetrouw, kennis van ziekte en kwaliteit van leven, met patiënten te onderzoeken hoe de balans tussen zorg op afstand en regulier fysiek contact dient te zijn. Het zou kunnen zijn dat investeren in een combinatie van zorg op afstand en face-to-face zorg in de vroege fase van de chronische ziekte meer zelfstandigheid en controle bij de patiënt op lange termijn oplevert, al zal dat niet voor alle patiënten hetzelfde zijn. Aandacht voor individuele competenties en behoeftes bij patiënten en het betrekken van de

patiënt bij de keuze voor het inzetten van zorg op afstand zou een meer persoonsgerichte zorg kunnen opleveren. Per fase van het zorgpad kan bekeken worden welke zorgactiviteit op afstand kan plaatsvinden. Een dergelijk uitwerkt zorgpad met daarin de noodzakelijke monitoringsparameters en persoonsgerichte competenties ontbreekt. Wanneer deze bekend is kan gericht gezocht worden naar digitale monitoringssystemen die in deze behoeftes voldoen. Het streven zal zijn naar een platform, gekoppeld of binnen het Elektronisch Patiënten Dossier (EPD), met toegang voor patiënten en zorgverleners, waarin voorlichting, monitoring en onderlinge communicatie en persoonlijk contact geregeld zijn. Dergelijk systeem is momenteel nog niet ontwikkeld.

Bij de inrichting van het zorgpad dient met meerdere factoren rekening te worden gehouden, zoals eventuele comorbiditeiten, de digitale vaardigheden van de zorgverlener en patiënt en beschikbaarheid van middelen. Ook moet er aandacht zijn voor de leeftijd van de patiënt. In de basis zal het zorgpad voor zowel kinderen als volwassenen hetzelfde zijn. Hierbij dient de kanttekening gemaakt te worden, dat bij kinderen zeker in de eerste fase na diagnose, maar ook daarna, de lengtegroei en gewicht en verschillende levensfasen inclusief zelfstandigheid en omgang met de ziekte en het glutenvrij dieet speciale aandacht behoeft. De betrouwbaarheid van thuismetingen voor zorg op afstand zijn niet onderzocht in de literatuur.

Kosten (middelenbeslag)

In de review van Mansson (2022) wordt beschreven dat kostenreductie een vaak genoemd argument is voor het inzetten van zorg op afstand. Resultaten hierover zijn echter tegenstrijdig. De Nederlandse studie van Vriezinga (2018) laat een kleine kostenreductie zien bij het inzetten van videoconsulten (totale kosten €143 voor een online consult versus. €236 voor een fysiek consult). In deze berekening worden de kosten voor het ontwikkelen, en onderhouden van de digitale systemen niet meegenomen. Dit is factor die in andere studies een groot deel van de kosten verklaren. Sterk bewijs voor de daadwerkelijke kosteneffectiviteit, met name op de langere termijn ontbreekt. In een generieke literatuurstudie naar zorg op afstand konden ook geen harde conclusies getrokken worden over de kosteneffectiviteit (verwijzen naar generieke module zorg op afstand - nog in ontwikkeling).

Uit het patiëntenonderzoek van de NCV werd een vermindering van reis- en parkeerkosten door een groot deel van de respondenten benoemd als voordeel van zorg op afstand. Daar staat tegenover dat de patiënt moet beschikken over digitale toepassingen (bijv. een telefoon of laptop). Daarnaast vond een deel van de respondenten dat er kritisch gekeken moet worden naar de kosten en declarabele vergoedingen voor online consulten versus fysiek consulten. Artsenfederatie KNMG heeft afspraken hierover in een handreiking vastgelegd.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er is onder zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor coeliakiepatiënten een uitvraag gedaan naar het gebruik van zorg op afstand en de ervaringen hiermee (n = 107). De respondenten waren o.a. werkzaam als MDL-arts (24.2%), kinderarts (32.7%), diëtist (41.1%) of verpleegkundige (1.8%). Uit dit onderzoek blijkt dat meer dan de helft van de zorgverleners ervaring heeft met het inzetten van zorg op afstand bij coeliakiepatiënten. Tijdens de COVID-19 pandemie is 85% van de respondenten meer zorg op afstand gaan inzetten, waarvan 67.9% aangeeft ook zorg op afstand te willen blijven gebruiken in de dagelijkse werkzaamheden. Vormen van zorg op afstand die veel ingezet worden zijn videoconsulten en telefonische

consulten. Ook zijn er zorgverleners die apps, mail of whatsapp inzetten in het contact met patiënten. Het inzetten van zorg op afstand is over het algemeen niet gekoppeld aan een specifiek contact moment. Zo worden telefonische- of videoconsulten ingezet bij het tweede- of derde contactmoment of bij lange termijn follow-up. Ook kunnen patiënten online hun dossiers inzien. Een groot deel van de zorgverleners geeft aan dat zij het eerste contact bij voorkeur fysiek laten plaatsvinden en daarbij benoemd een deel van de zorgverleners expliciet dat de zorg niet geheel op afstand zou moeten plaatsvinden. Minder persoonlijk contact en het ontbreken van non-verbale communicatie worden gezien als nadeel van zorg op afstand. Ook zijn er twijfels over het inzetten van lengte- en of gewicht metingen op afstand en de betrouwbaarheid hiervan. Technische tekortkomingen en beperkte digitale vaardigheden van de patiënt worden door zorgverleners benoemd als belemmeringen van zorg op afstand. De voordelen die de zorgverleners noemen zijn het gemak voor de patiënt, zoals verminderde reistijd, snellere en efficiëntere consulten en meer flexibiliteit wat betreft het inplannen van een afspraak. Een aantal zorgverleners geeft aan dat het uitdagend kan zijn grip te krijgen op de interactie tussen ouders en kind bij consulten op afstand. Het biedt echter ook mogelijkheden om kinderen los van hun ouders te spreken, bijvoorbeeld tijdens schooltijd, waardoor contact laagdrempeliger plaatsvindt. Uit de vragenlijst komt sterk naar voren dat de voorkeur voor de patiënt leidend moet zijn in de keuze voor het inzetten van zorg op afstand. Uit de vragenlijst komt niet naar voren welke effecten van het leveren van zorg op afstand kan hebben op het werkplezier van de zorgverleners.

Een aantal zorgverleners geeft aan op zoek te zijn naar veilige toepassingen die de privacy van zowel de patiënt als zorgverlener waarborgen. Hierover heeft de KNMG een standaard uitgebracht. Naast het waarborgen van de privacy zijn er andere randvoorwaarden waaraan voldaan moet worden voordat zorg op afstand effectief kan worden ingezet. Denk hierbij aan beschikbaarheid van veilige digitale toepassingen, facilitering en ondersteuning de vanuit de zorginstelling en voldoende digitale vaardigheden bij de patiënten zorgverleners. Deze worden beschreven in de generieke module (zie generieke module - in ontwikkeling).

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De gevonden literatuur laat geen zwaarwegende negatieve effecten zien van het inzetten van zorg op afstand bij de follow-up zorg voor coeliakiepatiënten. De meeste studies laten zien dat zorg op afstand een goede aanvulling kan zijn op standaard zorg. Deze bevindingen werden ook onderschreven in een studie waarin reguliere consulten werden vervangen door online consulten (Vriezinga, 2018). Uiteraard gelden hier ook beperkingen, zoals geletterdheid, digitale beschikbaarheid en vaardigheden en voorkeuren van patiënten en zorgverleners. Het al dan niet inzetten van zorg op afstand bij de zorg voor coeliakiepatiënten dient altijd overlegd te worden met de patiënt en niet het gehele zorgpad zou op afstand moeten plaatsvinden. Over het inzetten van zorg op afstand bij de diagnose en in de eerste fase na diagnose is geen literatuur beschikbaar. Het inzetten van zorg op afstand in deze fasen kan wel overwogen worden. Met name in de eerste fase diagnose moet er ook voldoende aandacht zijn voor fysieke contactmomenten. De benodigde kennis en ervaring over toepasbaarheid, kwaliteit en kosteneffectiviteit van zorg op afstand dienen samen met patiënten onderzocht te worden alvorens dit breed toe te gaan passen. Hiervoor is een bundeling van krachten essentieel, zodat samen met patiënten zorgpaden gedefinieerd en digitale monitoringssystemen ontwikkeld kunnen worden. Wanneer de patiënt voorkeur geeft aan het (deels) inzetten van zorg op afstand zijn er diverse mogelijkheden, zoals gepresenteerd in Tabel 5:

Tabel 5: Overzicht van de mogelijkheden voor het inzetten van zorg op afstand bij de zorg voor coeliakiepatiënten per fase van het zorgpad (na overleg met de patiënt)

Fase in het zorgpad	Onderdeel	Mogelijkheid tot zorg op afstand, altijd in overleg met de patiënt
Diagnostische fase*	Anamnese/eerste contact	Uitsluitend fysiek
		Digitale vragenlijsten
	Lichamelijk onderzoek	Uitsluitend fysiek
	Aanvullend onderzoek	Uitsluitend fysiek
	Uitkomsten bespreken	Fysiek of (video) belconsult
Digitaal labuitslagen inzien		
Eerste fase na diagnose*	Educatie	E-learnings
		Groepsconsulten
		Online informatie over coeliakie
	Monitoring klachten	Digitale vragenlijsten
		Ondersteunende platforms (bijv. apps)
Evaluatie/controle behandeling	(Video)belconsult	
Lange termijn follow-up	Monitoring klachten	Digitale vragenlijsten
		Zelftests
		Ondersteunende platforms
	Lichamelijk onderzoek indien nodig	Uitsluitend fysiek
		<i>Mogelijk kunnen lengte- en gewicht metingen bij kinderen in de groei op afstand, de inzet hiervan is niet onderzocht in de literatuur</i>
	Jaarlijkse controle	Digitaal uitslagen inzien
		Schriftelijke consultatie
(video)belconsult		

*de inzet van zorg op afstand in deze fase van het zorgpad is niet onderzocht in de literatuur

Onderbouwing

Achtergrond

Coeliakie is een chronische aandoening waarbij patiënten, na het stellen van de diagnose, levenslang enige vorm van zorg nodig hebben. Het gebruik van verschillende zorg op afstand modaliteiten voor onder andere de begeleiding en monitoring van patiënten ligt voor de hand. Dit is ook een onderdeel van het Integraal Zorg Akkoord (IZA): daar waar het kan zorg op afstand leveren en daar waar het moet zorg fysiek leveren. Daarbij heeft de COVID-19 pandemie het zorgsysteem voor een aantal onverwachte uitdagingen gesteld, waaronder een snelle aanpassing naar het aanbieden van zorg op afstand. Deze aanpassing heeft geleid tot een toename in het aantal toepassingen van zorg op afstand, ook voor coeliakiepatiënten (Mansson, 2022). Het is onbekend of het inzetten van zorg op afstand binnen de zorg voor patiënten met coeliakie vergelijkbare effectiviteit en veiligheid heeft als reguliere fysieke zorg. Het uitgangspunt is hierbij dat zorg op afstand niet leidt slechtere uitkomsten, dus minstens even goed is als reguliere fysieke zorg.

Onder 'Zorg op afstand' verstaan we alle zorgactiviteiten tussen patiënt en zorgprofessionals die op afstand

worden gegeven, dit gaat zowel om digitale zorg als bel- en/of teleconsulten. Deze 'afstand' duidt dus op het ontvangen van de zorgactiviteit terwijl zorgprofessional en patiënt zich niet in eenzelfde fysieke ruimte bevinden. Dit kan door de patiënt juist ervaren worden als 'zorg dichtbij (huis)'. Deze zorgactiviteiten kunnen synchroon zijn (patiënt en zorgprofessional hebben gelijktijdig contact, bijv. in een videoconsult), ofwel asynchroon (zorgvraag en respons zijn niet gelijktijdig, bijv. online een vraag indienen die later door de zorgprofessional wordt behandeld).

Conclusies

<p>Moderate GRADE</p>	<p><i>Gluten free dietary adherence</i></p> <p>Remote care likely has an at least similar effect to regular care on gluten free dietary adherence in the follow-up of patients with celiac disease.</p> <p><i>Source: Mansson 2022 (Sainsbury, 2013; Dowd, 2020; Nikniaz, 2021; Haas 2017; Vriezinga 2018)</i></p>
<p>Low GRADE</p>	<p><i>Knowledge on gluten free diet and celiac disease</i></p> <p>Remote care may have an at least similar effect to regular care on knowledge of gluten free disease and diet in the follow-up of patients with celiac disease.</p> <p><i>Source: Mansson 2022 (Meyer, 2003; Nikniaz, 2021; Sainsbury, 2013)</i></p>
<p>Moderate GRADE</p>	<p><i>Quality of life</i></p> <p>Remote care likely has an at least similar effect to regular care on quality of life in the follow-up of patients with celiac disease.</p> <p><i>Source: Mansson 2022 (Dowd, 2020; Haas, 2017; Sainsbury, 2013; Vriezinga 2018)</i></p>

Samenvatting literatuur

Description of studies

In the systematic review of **Mansson (2022)** literature on the utilization and effectiveness of e-health in the management of patients with Celiac Disease (CD) was systematically reviewed. A literature search was conducted in the databases PubMed, Scopus, Cochrane Library, and Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness for relevant articles published until February 2021. Studies of any design on the use of eHealth technologies in the follow-up of CD patients were selected. No age restrictions were used. Non-English studies and studies on telephone consultations, or non-interactive educational websites as primary e-health method were excluded. In total, eight studies were included in the review of which six were considered relevant for the purpose of this guideline (Dowd, 2020; Haas, 2017; Meyer, 2020; Nikniaz, 2019; Sainsbury, 2013; Vriezinga, 2018). The studies that were not considered relevant were both observational studies and

were therefore excluded (Connan, 2019; Lasa, 2019). A description of the study population and interventions that were evaluated in the six included studies is presented in Table 1. In two studies, the study population consisted of children and/or adolescents (<25 years) with CD, in the other studies adults were included. Remote care interventions that were studied included smartphone interventions, web-based interventions, and online consultations. In all studies, the remote care interventions were compared to a control condition, mostly face-to-face care, or a wait-list condition (regular care). In five of the included studies, remote care interventions were used additional to the regular care that the patients received. In the trial from Vriezinga (2018), in-office consultations were replaced by online consultations. Five studies reported the outcome gluten-free diet (GFD) adherence. Three studies reported the outcome knowledge, and the outcome quality of life (QoL) was reported in four studies. Both outcome measures were measured with varying questionnaires. The lack of an exclusion table could introduce some bias regarding the systematic review in general. For all the individual studies, there were some concerns regarding the risk of bias, mostly arising from the randomization procedures and measurement of the outcome.

Table 1: overview of the study population and interventions that were evaluated in relevant RCTs included in Mansson (2022)

CD = celiac disease, GFD = gluten-free diet, HRQOL = health-related quality of life

	Population	Intervention	Control
Dowd (2020)	Adults (>18 years) with CD of 'gluten intolerance' n = 115	MyHealthyGut app, additional to regular care; educational content about CD and gut health, (dietary) tips, recipes, diet and corresponding symptom-tracking functionality and the possibility to share with health care providers.	Usual care
Haas (2017)	Adolescents (aged 12-24 years) with ≥ one year CD n = 61	TEACH intervention, additional to regular care; automated text messages 2/3 times per week with gluten free diet information, tips, websites, reminders	Usual care
Meyer (2003)	Patients with CD (age not reported) n = 64	CBITP intervention, additional to regular care; computer-based interactive training program providing information and training in interactive exercises concerning GFD adherence	Standard of care (conventional training)
Nikniaz (2019)	Adults (> 18 years) with CD for > 6 months, n = 60	"celiac application" app, additional to regular care; Designed for providing different information regarding celiac disease and GFD (in Persian language)	Weekly routine education with help of leaflets in the clinic
Sainsbury (2013)	Adults (>16 years) with CD n = 189	Bread n' Butter... Gluten Free of Course! Modules; additional to regular care; Six weekly online modules which included a combination of education, validated behavior change techniques, and strategies to treat anxiety and depression and improve coping behavior.	Usual care
Vriezinga (2018)	Adolescents (<25 years) with CD for > 1 year n = 304	Online consultation, instead of an in-office consultation including symptom questionnaires, GFD questionnaires and CD-specific HRQOL, instructions to measure height and weight, and validated point-of-care test which should be sent by email.	In-office consultation

Results

Gluten-free dietary adherence

Five studies in the review from Mansson (2022) reported the effects of remote care interventions on GFD adherence (Sainsbury, 2013; Dowd, 2020; Nikniaz, 2021; Haas, 2017; Vriezinga, 2018). In four studies, the Celiac Dietary Adherence Test (CDAT) was used to measure GFD adherence (Sainsbury, 2013; Dowd, 2020; Nikniaz, 2021; Haas, 2017). The total scores on this test vary from a minimum score of 7 to a maximum of 35, with lower scores indicating a stricter adherence to a GFD. Due to heterogeneity in reporting, pooling was

not possible. Dowd (2020), Haas (2017) and Nikniaz (2021) reported slightly lower scores (mean/median) for the CD patients receiving remote care, when compared to face-to-face care, indicating stricter adherence to a GFD. Also, in Sainsbury (2013) a small to moderate effect, favoring remote care was reported (Table 2). While it was not possible to determine whether the differences were clinically relevant, remote care appears to have at least a similar effect on GFD adherence as face-to-face care.

Vriezinga (2018) used a Dutch adaptation of a validated questionnaire to calculate the proportion of patients classified to have a 'strict adherence'. Of the patients receiving remote care, 142/156 (91%) had strict adherence scores, compared to 128/148 (87%) of the patients in the control condition. The Risk Ratio (RR) was 1.05 (95% CI: 0.97 to 1.14), favoring remote care.

Table 2: results of the studies reporting the effect of remote care on gluten free dietary adherence
CDAT = Celiac Dietary Adherence Test, SD = standard deviation, MD = mean difference, IQR = interquartile range, CI = confidence interval

	Measure	Intervention	Control	Difference
Dowd (2020)	Post-intervention score, CDAT	Mean \pm SD 13.96 \pm 5.03	Mean \pm SD 14.78 \pm 2.97	MD (95% CI) -0.82 (-2.32 to 0.68)
Haas (2017)	Post-intervention score, CDAT	Median (IQR) 10 (8.3 to 12.8)	Median (IQR) 11 (8 to 13)	<i>p</i> -value: 0.16
Nikniaz (2021)	Post-intervention score, CDAT	Mean 13	Mean 15.88	<i>p</i> -value: 0.01
Sainsbury (2013)	"Adherence scores" (t-scores, p-values and cohen's d), CDAT	"The intervention group had improved adherence scores from baseline to post"	"The waitlist control group's score remained unchanged"	Cohen's d: 0.35 (small-to-medium effect)
Vriezinga (2018)	Proportion of patients with 'strict adherence scores'	142/156 (91%)	128/148 (87%)	RR (95% CI) 1.05 (0.97 to 1.14)

Knowledge about celiac disease and gluten-free diet

Three studies in the review from Mansson (2022) reported the effects of remote care intervention on knowledge about CD and gluten-free diet (Meyer, 2003; Nikniaz, 2021; Sainsbury, 2013). In these studies, different questionnaires were used. For all questionnaires that were used applies that higher scores indicate greater knowledge. Due to heterogeneity in reporting, the results could not be pooled. Two studies reported higher knowledge scores for the patients receiving remote care, compared to the patients receiving face-to-face care (Meyer, 2003; Sainsbury, 2013). In the study of Nikniaz (2021) contradicting results were reported. Knowledge on disease and diet appeared to be slightly higher in patients receiving face-to-face care, while knowledge on gluten free foods appeared to be higher for the patients receiving remote care (Table 3). While it was not possible to determine whether the differences were clinically relevant, remote care appears to have at least a similar effect on knowledge as face-to-face care.

Table 3: results of the studies reporting the effect of remote care on knowledge about celiac disease and gluten-free diet.

SD = standard deviation, MD = mean difference, CI = confidence interval

	Measure	Intervention	Control	Difference
Meyer (2003)	<i>Self-developed questionnaires:</i> 1) theoretical knowledge 2) food selection 3) situation questionnaire	<i>Mean points</i> 1) 11.7 2) 24.9 3) not reported	<i>Mean points</i> 1) 11.1 2) 23.9 3) not reported	<i>Points *</i> 1) 0.6 2) 1.0 3) 1.25 *MD can't be assessed since SD's were not reported.
Nikniaz (2021)	<i>Self-developed questionnaires:</i> 1) disease and diet (0-14) 2) gluten-free foods (0-31)	<i>Mean ± SD</i> 1) 12.48 ± 1.12 2) 26.44 ± 3.27	<i>Mean ± SD</i> 1) 13.68 ± 0.60 2) 25.22 ± 2.70	<i>MD (95% CI)</i> 1) -1.20 (-1.65, to -0.75) 2) 1.22 (-0.30, to 2.74)
Sainsbury (2013)	14 ingredient lists: post-intervention scores	<i>Mean ± SD</i> 84.09 ± 12.53	<i>Mean ± SD</i> 80.68 ± 13.62	<i>MD (95% CI)</i> 3.41 (-0.34 to 7.16)

Quality of life

Four studies in the review from Mansson (2022) reported the effects of remote care interventions for CD on QoL (Dowd, 2020; Haas, 2017; Sainsbury, 2013; Vriezinga, 2018). Different questionnaires were used to assess QoL. Due to heterogeneity in reporting, the results could not be pooled. Three studies reported better questionnaire scores for the patients receiving remote care when compared with patients receiving face-to-face care (Dowd, 2020; Sainsbury, 2013; Vriezinga, 2018). In the study of Haas (2017) two different questionnaires were used. For a questionnaire on mental health, comparable scores were found for the patients receiving remote care and the patients receiving face-to-face care. For a physical health questionnaire, better scores were found for the patients receiving remote care when compared to the patients receiving face-to-face care (Table 4). While it was not possible to determine whether the differences were clinically relevant, remote care appears to have at least a similar effect on QoL as face-to-face care.

Table 4: results of the studies reporting the effect of remote care on quality of life

CD = Celiac Disease SD = standard deviation, MD = mean difference, IQR = interquartile range, QoL = Quality of Life, HRQoL = health related quality of life, CI = confidence interval

	Measure	Intervention	Control	Difference
Dowd (2020)	CD-specific QoL – post-intervention score	Mean \pm SD 62.48 \pm 25.87	Mean \pm SD 47.56 \pm 22.17	MD (95% CI) 14.92 (6.13 to 23.71)
Haas (2017)	NIH PROMIS 1) global mental health 2) global physical health Post-intervention scores	Median (IQR) 1) 53.3 (IQR: 48.3 to 57.7) 2) 57.7 (IQR: 48.5 to 57.7)	Median (IQR) 1) 53.3 (IQR: 45.8 to 58.3) 2) 52.5 (IQR: 48.5 to 60.9)	Can't be assessed due to reporting of median values
Sainsbury (2013)	WHO QoL BREF 1) physical QoL 2) psychological QoL Post-intervention scores; median (IQR)	"Significant positive time effects were observed for physical QoL ($F = 4.43$, $P = 0.037$), and psychological QoL ($F = 28.95$, $P < 0.001$)"		
Vriezinga (2018)	CD-specific HRQoL CDDUX questionnaire / 5 point Likert Scale (1 = very good, 5 = very bad)	Mean (min-max) 3.16 (1.25 to 4.83)	Mean (min-max) 3.23 (1.33 to 4.50)	Mean difference -0.07 *lower scores indicating better QoL

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure **GFD adherence** was retrieved from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by one level because of study limitations including limitation in blinding and randomization procedures (-1 risk of bias). The final level of evidence was graded 'moderate'.

The level of evidence regarding the outcome measure knowledge on **gluten free diet and celiac disease** was retrieved from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by two levels because of study limitations including limitation in blinding and randomization procedures (-1 risk of bias) and heterogeneity in the results (-1 inconsistency). The final level of evidence was graded 'low'.

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** was retrieved from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by one level because of study limitations including limitation in blinding and randomization procedures (-1 risk of bias). The final level of evidence was graded 'moderate'.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What is the potential role of e-healthcare in the follow-up of patients with celiac disease (CD), including its usage in facilitating adherence to the gluten-free diet (GFD)?

P: Individuals of all ages with a CD diagnosis made according to established diagnostic criteria.

I: Any type of e-healthcare intervention (i.e., a digital intervention) used in the follow-up of patients with CD,

possibly aiming to increase the knowledge of disease and diet, disease control, quality of life (QoL) and self-care among patients with CD.

C: Regular care (face-to-face)

O: GFD adherence, knowledge, QoL

This question and the PICO were adapted from the research question and PICO used in the review by Mansson (2022), which was used as a basis for this guideline module.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered GFD adherence as a critical outcome measure for decision making; and knowledge and QoL an important outcome measure for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline development group used the GRADE default limits as limits of clinical decision making ($RR < 0.80$; $RR > 1.25$) for minimal clinically (patient) important difference. Since the objective was to determine whether remote care was at least as effective as face-to-face care, we did not compare the results against the threshold of 'no effect', but we compared towards the threshold of a 'harmful effect' (Figure 1). This means that we judged whether remote care performed at least similar to, or better than face-to-face care.

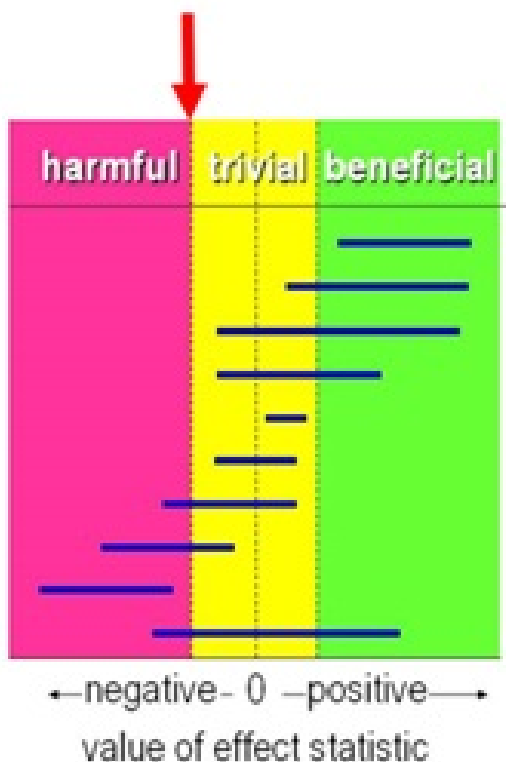


Figure 1: visual representation of the values of clinical decision making for any 'harmful'.

Search and select (Methods)

The review of Mansson (2022) was used as a basis to answer this research question.

In this review, the databases PubMed, Scopus, Cochrane Library and Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness were searched with relevant search terms until February 2021.

The systematic literature search resulted in 1320 hits (after excluding duplicates: 926 hits). Studies were selected based on the following criteria: studies of any design, describing any type of E-healthcare intervention (i.e., a digital intervention) used in the follow-up of patients with CD, possibly aiming to increase the knowledge, disease control, QoL and self-care among patients with CD in individuals of all ages with a CD diagnosis. Studies merely describing non-interactive webpages with an informational intention, or studies on telephone consultations were excluded. Twenty-six studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, eighteen studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and eight studies were included.

An update of this search was performed on the 13th of January 2023. The databases Embase and Ovid/Medline were searched for relevant articles published between this date and February 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab 'methods'. The update of the systematic literature search resulted in 85 hits. Studies were selected based on the aforementioned criteria and study design; only systematic reviews and RCTs were selected. Fifteen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all fifteen studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods) and no extra studies were included.

Results

One systematic review (including eight studies) was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the table X.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 09-10-2023

Laatst geautoriseerd : 09-10-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Costa AF, Sugai E, Temprano MP, Niveloni SI, Vázquez H, Moreno ML, Domínguez-Flores MR, Muñoz-Suano A, Smecuol E, Stefanolo JP, González AF, Cebolla-Ramirez A, Mauriño E, Verdú EF, Bai JC. Gluten immunogenic peptide excretion detects dietary transgressions in treated celiac disease patients. World J Gastroenterol. 2019 Mar 21;25(11):1409-1420. doi: 10.3748/wjg.v25.i11.1409. PMID: 30918433; PMCID: PMC6429344.

Månsson AL, Meijer-Boekel C, Mårild K. Utilization and Effectiveness of eHealth Technology in the Follow-up of Celiac Disease: A Systematic Review. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2022 Jun 1;74(6):812-818. doi: 10.1097/MPG.0000000000003423. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35849504.

Van Erp LW, Neijenhuis MK, Heida W, Derwig J, Geleijns CE, Groenen MJM, Wahab PJ. Improving Care for Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease Patients: Lessons Learned From a Patient-Centred, Mixed-Method Study. J Crohns Colitis. 2022 Jun 24;16(5):737-745. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab196. PMID: 34758088.