

Prof.dr. M.L. Mearin

Glutenziekte coeliakie: van basale wetenschap tot volksgezondheid of 'laat op tijd komen'



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Glutenziekte coeliakie: van basale wetenschap tot volksgezondheid of ‘laat op tijd komen’

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. M.L. Mearin

bij de aanvaarding van het ambt van Hoogleraar

Kindergeneeskunde

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 21 februari 2020.



**Universiteit
Leiden**

Mijnheer de Rector Magnificus, geacht faculteitsbestuur, zeer gewaardeerde toehoorders,

De titel van mijn oratie luidt: Glutenziekte coeliakie: van basale wetenschap tot volksgezondheid of ‘laat op tijd komen’. Coeliakie is een chronische ziekte, ook wel ‘glutenziekte’ of ‘gluten-intolerantie’ genoemd. Het is een ziektebeeld dat vaak vrij laat, maar – naar ik hartgrondig hoop – steeds vaker op tijd ontdekt zal worden.

Het concept ‘laat op tijd komen’ is afkomstig uit de danswereld. De wereldberoemde choreograaf Hans van Maanen zei eens in een interview: “Dans moet altijd swingen. Je moet zorgen dat je op tijd te laat komt, dan komt de swing erin en ‘gebeurt’ er echt iets”.¹ In de flamencodans, een dans die ik sinds mijn kinderjaren in Madrid enthousiast beoefen, geeft ‘laat op tijd komen’ bezieling en kracht aan de dans. De Leidse flamencodocent Jolien Uljee, verwoordde het als volgt: “In de flamenco is het heel belangrijk dat je de randen verkent van ‘op tijd te laat komen’. Als je té netjes binnen de lijntjes van de tel kleurt, wordt de muziek bloedeloos en voorspelbaar. Het is zoals het cliché van de Spanjaard die flink te laat komt, om de hoek van de laatste straat het zweet van zijn voorhoofd veegt en dan doodleuk aan komt wandelen met een air van ‘niets aan de hand’ (*‘no pasa nada’*), ‘ik bèn er nu toch?’. In de flamencodans kom je op het laatste moment in beweging, terwijl je toch alles onder controle houdt. Bijvoorbeeld zoals wanneer je een glas dat van tafel valt, op het laatste moment nog nét weet op te vangen.”

Mijn hoop en streven is om de opdracht van mijn leerstoel, in het bijzonder waar het coeliakie betreft, dusdanig in te vullen dat we ‘het glas gaan opvangen’, dat we voortaan ‘precies op tijd’ zullen zijn bij het stellen van de diagnose. Dat wij, uiteindelijk, bij coeliakie de stap zetten van basale wetenschap naar volksgezondheid.

Coeliakie: definitie, vóórkomen en onderdiagnose

Coeliakie is een auto-immuunziekte die zich bij mensen met een erfelijke aanleg voor de ziekte kan openbaren wanneer zij gluten gebruiken.^{2,3} Gluten zijn eiwitten aanwezig in veel voorkomende granen, zoals tarwe, rogge, gerst en spelt. Deze eiwitten worden samen ‘gluten’ genoemd.

Indien een persoon met coeliakie gluten gebruikt, raakt het slijmvlies van de dunne darm beschadigd (atrofie) en chronisch ontstoken. Door deze schade is de dunne darm niet goed in staat voedingsstoffen te absorberen. Hierdoor kunnen tekorten ontstaan in ons lichaam aan allerlei noodzakelijk stoffen, zoals koolhydraten, vetten, eiwitten, vitaminen en mineralen. Deze tekorten kunnen ernstige gevolgen voor de gezondheid hebben.⁴ Coeliakie is effectief te behandelen met een dieet zonder gluten, het zogenoemde glutenvrije dieet. Hiermee zal de dunne darm zich herstellen en verminderen of verdwijnen de klachten.

Coeliakie komt frequent voor: uit onderzoeksdata blijkt dat ongeveer één procent van de algemene bevolking coeliakie heeft. Dit betekent dat, alleen al in de Europese Unie, minstens 5 miljoen mensen lijden aan coeliakie.³ In Nederland zijn dat er ruim 160.000, waarvan minstens 33.000 kinderen. Dit zien we echter niet terug in statistieken over het aantal gestelde diagnoses van coeliakie. Uit onderzoek in Nederland blijkt dat tegenover elk kind met de diagnose coeliakie, ten minste zeven niet gediagnosticeerde kinderen staan.^{5,6} De diagnose van coeliakie wordt niet alleen vaak te laat gesteld, maar meestal zelfs helemaal gemist. Er is dus sprake van een omvangrijke onderdiagnostiek van coeliakie. Al deze mensen zijn dus ziek, maar worden niet behandeld.

Niet behandelde coeliakie leidt tot ernstige gezondheidsproblemen.⁷ Dit blijkt uit een analyse van data bij zesjarigen uit de algemene bevolking, die in het kader van de *Generation Rotterdam*-studie verzameld zijn. Het leidt bijvoorbeeld tot

botontkalking, vertraagde lengtegroei, emotionele problemen en gedragsproblemen.^{8,9} Niet gediagnosticeerde coeliakie bij zwangere vrouwen kan verminderde foetale groei en een laag geboortegewicht van het kind tot gevolg hebben.¹⁰ Als door bevolkingsonderzoek coeliakie in een vroeg stadium ontdekt zou worden, zou hiermee, blijkens follow-up onderzoek, belangrijke gezondheidswinst worden behaald.^{11,12}

Gelet op de snel toenemende tarweconsumptie in de wereld, vooral in landen als China en India, en zelfs in hele werelddelen zoals Noord-Afrika, het Midden-Oosten en Zuid-Amerika¹³, valt in de komende jaren een enorme toename van coeliakie op wereldniveau te verwachten. Dit maakt een doeltreffende, tijdige diagnostiek van coeliakie des te belangrijker.

Het klinische beeld van coeliakie: zijn wij slechte dokters?

Hoewel coeliakie dus veel voorkomt, prijkt zij in de top tien van de *Reader's Digest* als één van de meest gemiste ziektes.

4 Ook veelzeggend is dat het boek *How Doctors Think*, begint met een geval van gemiste coeliakie.¹⁴ Dit werpt de vraag op of wij slechte artsen zijn omdat we coeliakie als ziektebeeld zo vaak missen.

Het probleem bij het stellen van de diagnose is echter dat coeliakiepatiënten met zeer uiteenlopende klachten en symptomen bij een arts komen. Het klinisch beeld van coeliakie is (dus) sterk wisselend en wordt daarom vaak niet herkend. Ten eerste kunnen er buikklachten zijn, zoals chronische buikpijn of diarree, een bolle buik, gewichtsverlies en – bij kinderen – slechte groei.^{15,16} Ten tweede kan coeliakie zich buiten de buik manifesteren, onder meer door reuma-achtige klachten, stoornissen in de motoriek, botontkalking of bloedarmoede. Ten derde zijn er patiënten die vooral specifieke klachten hebben, zoals vermoeidheid.¹⁶ Ten vierde kan coeliakie asymptomatisch zijn. Kortom, het stellen van de klinische diagnose coeliakie is niet vanzelfsprekend. Artsen moeten er op bedacht zijn dat een keur aan klachten en symptomen kunnen duiden op deze aandoening.

Het ontstaan van coeliakie

Het ontstaan van coeliakie is multifactorieel, dat wil zeggen dat erfelijkheid, omgeving en immunologische factoren een rol spelen. Voor wat betreft de erfelijkheid geldt dat praktisch alle mensen met coeliakie de HLA-genen DQ2 en/of DQ8 hebben, gecodeerd door chromosoom 6.¹⁷ De aanwezigheid van deze genen is dus een voorwaarde om coeliakie te krijgen, maar het omgekeerde geldt niet. Veertig procent van de mensen heeft deze genen, terwijl één procent van hen daadwerkelijk coeliakie krijgt. De oorzaak van coeliakie is dus niet uitsluitend terug te voeren op de HLA-genen. De belangrijkste omgevingsfactor is de inname van gluten: coeliakie zou immers niet bestaan als er geen gluten gebruikt zou worden. Mogelijk spelen ook andere nog onbekende omgevingsfactoren een rol, zoals de hoeveelheid gluten die wordt gebruikt of bepaalde infecties op jonge leeftijd.⁷ Coeliakie openbaart zich dus door een samenspel van factoren.

De oorzaak op celniveau

Wanneer mensen met coeliakie gluten gebruiken, reageren hun afweercellen in de dunne darm, de zogeheten T-lymfocyten, afwijkend. Deze T-lymfocyten komen normaal gesproken alleen in actie om virussen en bacteriën te vernietigen. T-lymfocyten van coeliakiepatiënten zien echter ook gluten als een vijand die bestreden moet worden.

Dit werkt eenvoudig uitgelegd als volgt. Na het eten van gluten, komen de glutenstukjes - glutenpeptiden genoemd - terecht in het weefsel van de binnenkant van het dunnedarmslijmvlies. In dit weefsel zitten afweercellen die als politieagenten gevaarlijke virussen en bacteriën opsporen. Op het oppervlak van deze cellen zitten HLA-receptoren; dat zijn, zeg maar, de handboeien van de politieagenten.

Het was al lang bekend dat het zogeheten enzym transglutaminase (TG-enzym) belangrijk is bij coeliakie, en dat coeliakiepatiënten antilichamen tegen het TG-enzym aanmaken.¹⁸ Later werd, onder andere door het Leidse coeliakie-onderzoek van

professor Frits Koning, de rol van het enzym TG ontdekt.^{19,20} Het TG-enzym kan de glutenpeptiden namelijk veranderen ('deamineren') in een vorm die zich stevig kan vasthechten aan de HLA-DQ2 en/of DQ8 receptoren. Zo kunnen de politeagenten met hun HLA-handboeien de glutenpeptiden dus aan de T-lymfocyten aanbieden en deze lymfocyten activeren.²¹ Door dit mechanisme kunnen alleen mensen met de genen HLA-DQ2 en/of DQ8 coeliakie krijgen. Vervolgens produceren de geactiveerde lymfocyten zogeheten 'cytokines', en worden specifieke coeliakieantilichamen aangemaakt. Dit heeft tot resultaat dat het weefsel van de dunne darm beschadigd raakt.²²

De diagnose van coeliakie: dunnedarmbiopten en bloedtesten

Omdat coeliakie de dunne darm beschadigt, was het decennia-lang verplicht dunnedarmbiopten te nemen om de diagnose te stellen. Deze ingrijpende endoscopische procedure is niet zonder risico en moet, bij kinderen, tijdens diepe sedatie of onder algemene narcose verricht worden.¹⁵ Sinds 2012 is hierin verandering gekomen nadat betrouwbare bloedtesten mochten worden toegepast om coeliakie vast te stellen. Hierdoor is een tijdsdiagnose van coeliakie nog nooit zo makkelijk geweest.^{2,23}

Dit is mogelijk omdat in het bloed en serum van coeliakiepatiënten specifieke antilichamen zitten die alleen zij hebben. De TGA-test detecteert antilichamen die zich richten op het TG-enzym. De EMA-test detecteert endomysium antilichamen die zich richten op het TG-enzym in bindweefsel. De betrouwbaarheid van beide testen is zeer hoog.²⁴ In de praktijk wordt vooral de TGA-test gebruikt. Hoge TGA-niveaus (gelijk aan of hoger dan 10x de bovenwaarde van normaal) komen namelijk zeer goed overeen met ernstige dunnedarmschade. Coeliakie kan met deze TGA-test dus met een zeer hoge mate van zekerheid worden aangetoond.²⁵

Recentelijk is een veelbelovende techniek ontwikkeld om TGA te bepalen: de snelle *point of contact*-test (POC-test).²⁶ Met

deze snelle test kan een arts binnen tien minuten – zonder tussenkomst van een laboratorium – aan de hand van een druppeltje bloed met grote waarschijnlijkheid vaststellen of iemand coeliakie heeft.²² Deze POC-testen openen dus de mogelijkheid om gevallen van coeliakie op grote schaal, dus zelfs bij hele bevolkingsgroepen, eenvoudig en snel in een vroeg stadium op te sporen en te behandelen. Mogelijk is deze snelle POC-test de sleutel tot succes om de onderdiagnostiek van coeliakie tegen te gaan, maar dat moet nog wetenschappelijk aangetoond worden.⁶

Nieuwe richtlijnen

Zoals ik zojuist al zei, zijn vanaf 2012 dunnedarmbiopten niet altijd meer nodig om de diagnose coeliakie te stellen. Toen stelde de *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) namelijk een nieuwe richtlijn vast voor de diagnose van coeliakie. Bloedtesten mochten in de plaats komen van de belastende biopten als aan vier cumulatieve vereisten voldaan werd. Het kind moest symptomen van coeliakie hebben, de HLA-DQ2 en/of -DQ8 genen hebben, TGA-niveaus hebben gelijk aan of meer dan 10x de normale waarde en een positieve EMA-test hebben in een tweede bloedmonster.² Indien niet aan deze vier vereisten werd voldaan, bleven dunnedarmbiopten verplicht. Deze richtlijn is vanaf begin 2012 in Nederland als standaard aangehouden.

Het volgen van deze richtlijn heeft het aantal dunnedarmbiopten spectaculair doen afnemen.^{27,28} Onderzoek van de coeliakie-onderzoeksgroep van het LUMC, op basis van nationale data van het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde (NSCK), laat zien dat het aantal dunnedarmbiopten hierdoor meer dan gehalveerd werd. Om precies te zijn: in 2012 en 2013 hoefde bij nog maar 42% van de kinderen dunnedarmbiopten genomen te worden.²⁸

Op basis van overtuigend onderzoek heeft ESPGHAN recentelijk de 'Richtlijn 2020' gepubliceerd.²³ In deze richtlijn zijn de eerste

twee van de vier vereisten van de vorige richtlijn, geschrapt. Deze vereenvoudiging betekent dat bij een grotere patiëntgroep geen dunnedarmbiopsien meer nodig zijn, zolang aan de vereisten over de TGA-niveaus en EMA-test wordt voldaan. HLA-testen zijn in dat geval voor de diagnose niet nodig, omdat uitsluitend mensen met HLA-DQ2 en/of DQ8 TGA en/of EMA kunnen aanmaken. Met deze nieuwe richtlijn wordt het diagnosticeren van coeliakie dus verder vereenvoudigd en goedkoper.

De behandeling van coeliakie

Glutenvrij dieet

Als de diagnose eenmaal gesteld is, volgt de behandeling van coeliakie met een glutenvrij dieet. De Nederlandse kinderarts Willem Karel Dicke is de grondlegger daarvan. In 1941 publiceerde hij al zijn vermoeden dat gluten het voedselbestanddeel is waar coeliakiepatiënten ziek van worden.²⁹ Zijn vermoeden werd tijdens de hongervinter bevestigd. Toen er geen brood geleverd kon worden aan het Juliana Kinderziekenhuis in Den Haag, zag Dicke dat zijn coeliakiepatiënten beter werden.³⁰ In 1950 promoveerde hij op het glutenvrije dieet³¹ en tot op de dag van vandaag is dit dieet nog steeds de enige werkzame behandeling van coeliakie. De medische follow-up van de patiënten is sinds 1950 echter steeds verder geprofessionaliseerd.

Controles op de Coeliakiepoli

Zo opende het LUMC in 2009, als eerste ziekenhuis in Nederland, een polikliniek speciaal voor kinderen met coeliakie, de Coeliakiepoli. Hier werken kinderartsen, diëtisten, immunologen, pathologen en andere professionals samen om de best mogelijke zorg en begeleiding te bieden aan coeliakiepatiënten en hun families.³² Op de Coeliakiepoli plannen we het eerste jaar na de diagnose drie tot vier controleafspraken in. Regelmatig contact met de kinderarts en diëtist is in de beginfase namelijk belangrijk om de ouders en het kind zo goed mogelijk om te leren gaan met coeliakie en het bijbehorende glutenvrije dieet.^{33,34} Als de ziekte eenmaal goed onder controle is en de antilichamen en de klachten verdwijnen, kan volstaan worden

met een jaarlijkse controle waarbij groei, klachten, antilichamen en naleving van het dieet gemonitord worden.

Controles van bloedwaarden

Bij het LUMC is onderzoek gedaan naar de optimale frequentie van bloedonderzoek bij controles. Het was namelijk gebruikelijk om allerlei bloedonderzoeken te doen die niet alleen tijdrovend en kostbaar zijn, maar, voor sommige kinderen, ook pijnlijk en eng.

Mijn oud-promovenda Hogen Esch concludeerde dat, wanneer het glutenvrije dieet gevolgd wordt, na drie maanden de EMA- en TGA-niveaus met 75% dalen en dat deze waarden na twaalf tot achttien maanden doorgaans genormaliseerd zijn.³⁵ Het blijft dus belangrijk om deze waarden, met name de TGA-waarde, regelmatig te bepalen, omdat hieruit blijkt of de ziekte goed onder controle is.

Routinematig bloedonderzoek naar voedingsdeficiënties bleek echter niet nodig. Naar aanleiding van het proefschrift van oud-promovenda en LUMC-diëtiste Hopman^{36,37}, heeft onze coeliakie-groep een onderzoek opgezet naar voedingsdeficiënties. Deze bleken frequent aanwezig te zijn op het moment van de diagnose, maar verdwenen nadat een jaar lang het glutenvrije dieet gevolgd werd.³⁸ Mijn oud-promovenda Wessels concludeerde dat bloedonderzoek naar voedingsdeficiënties dus overbodig is.

Monitoring van het glutenvrije dieet

Voorts heeft onze coeliakie-groep gezocht naar manieren om een hoogkwalitatieve controle van het glutenvrije dieet te realiseren. Als gouden standaard voor de coeliakiebehandeling geldt namelijk een uitgebreid *face-to-face* consult met een in het glutenvrije dieet gespecialiseerde diëtist. Voor een succesvolle behandeling is het immers nodig dat ouders en patiënten dit dieet tot in de puntjes beheersen en zich hier strikt aan houden. Deze gespecialiseerde diëtisten zijn echter schaars, terwijl de consulten tijdrovend zijn, zeker als gezocht moet worden naar fouten in de naleving van het dieet. Daarom zijn we op

zoek gegaan naar alternatieven.

Een korte voedingslijst, gevalideerd bij volwassenen met coeliakie³⁹, bleek helaas bij kinderen niet geschikt om fouten in de naleving van het dieet op te sporen. Oud-promovenda Wessels slaagde er echter in om een uitgebreide, gestandaardiseerde voedingsvragenlijst te ontwikkelen. Deze lijst werkt zo goed, dat deze kan dienen als alternatief voor een consult met de diëtist.⁴⁰

E-Health: minder vaak naar het ziekenhuis door online consulten

Omdat de consulten op de Coeliakiepoli tijdrovend zijn voor patiënten, ouders en artsen, ontstond in het kader van de ontwikkeling van digitale gezondheidszorg, e-Health, het idee voor online controles.³⁴ Dit resulteerde in het innovatieve project *Coelkids* dat met subsidie van de Maag Lever Darm Stichting en De Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie (ZonMw) tot stand kwam. In deze opzet stuurden patiënten, of hun ouders, elektronisch gegevens door naar het ziekenhuis, die anders door de arts in een *face-to-face consult* verzameld worden. Daarnaast gaven ze online het resultaat door van een snelle POC-test die meet of er coeliakie-antilichamen in het bloed zitten. Oud-promovenda Vriezenga toonde aan, dat deze vorm van e-Health adequaat en kosteneffectief is.⁴¹ Opmerkelijk was bovendien de bevinding dat wij als kinderartsen vaak een beter beeld krijgen van de gezondheidstoestand van kinderen via een online consult dan met een traditioneel consult. Zo rapporteerden kinderen opvallend méér klachten, waarschijnlijk omdat ze online minder geneigd zijn sociaal wenselijke antwoorden te geven in de trant van – u herkent het vast – ‘Met mij gaat alles goed.’ Bovendien kregen kinderartsen door de online consulten een veel genuanceerder beeld van de kwaliteit van leven van de kinderen.⁴² Kortom, online consulten blijken een verbetering in het bieden van zorg aan coeliakiepatiënten.

Daarom zijn we in het LUMC van plan alle ouders en kinderen te vragen om de kwaliteit-van-leven vragenlijst digitaal in te

vullen. Deze vragenlijst, CDDUX genaamd, werd overigens al in 2008 in samenwerking met de kinderpsychologen Koopman en Van Doorn ontwikkeld en gevalideerd door onze coeliakiegroep.⁴³ De CDDUX is inmiddels een famous exportproduct van ons geworden. De lijst is vertaald in meer dan tien talen en wordt niet alleen in Europese landen gebruikt, maar ook in de Verenigde Staten, Argentinië, Israël, India en Iran.

Tenminste de helft van de ouders van onze patiënten wil graag overstappen op online consulten. Uiteraard blijft het online consult facultatief en zullen we patiënten die de voorkeur geven aan traditionele consulten niet ‘loslaten’. We staan altijd klaar voor een *face-to-face* consult op de Coeliakiepoli als dat nodig of gewenst is.³⁴

Preventie

Hoewel artsen in Nederland steeds alerter zijn geworden op coeliakie betekent dit nog niet dat de onderdiagnose verholpen is. Ten opzichte van de jaren zeventig en tachtig diagnosticeren kinderartsen coeliakie nu negen keer vaker.²⁸ Deze vooruitgang is toe te juichen, maar het betekent nog steeds dat tegenover elk kind met de diagnose coeliakie ten minste zeven niet gediagnosticeerde kinderen staan.^{5,44} Al deze kinderen zijn ziek. Het is dus zaak dat we voor deze kinderen, zoals ik in mijn inleiding al zei, ‘het glas gaan opvangen’ en hen tijdig gaan behandelen.

Daarom is ons onderzoek ook gericht op preventie. Zo is onderzocht of de ontwikkeling van coeliakie voorkomen kan worden (primaire preventie) en proberen we middels vroege opsporing, onderdiagnose tegen te gaan door secundaire preventie.

Primaire preventie

Op zeker moment dachten wij een mogelijkheid te hebben gevonden om coeliakie te voorkomen. Volgens retrospectief onderzoek in Zweden leek hier een kansrijke levensfase voor te zijn, een ‘*window of opportunity*’, namelijk bij baby’s van vier tot zes maanden. Middels introductie van gluten op die

leeftijd, bij voorkeur in combinatie met borstvoeding, zou de kans op coeliakie verkleind kunnen worden.⁴⁵ Omdat deze oplossing veelbelovend leek, is het PreventCD-project opgezet: een Europees miljoenenproject, gesponsord door de Europese Commissie (FP6-2005-FOOD-4B-36383–PREVENTCD) (www.preventcd.com). Aan dit nog lopende onderzoek, dat ik mag coördineren, deden bijna duizend baby's mee, uit zeven Europese landen en Israël. Alle baby's hadden een verhoogd risico op coeliakie, omdat ze de genen HLA-DQ2 en/of HLA-DQ8 hadden, en omdat eerder bij hun vader, moeder, broer of zus coeliakie was vastgesteld.⁴⁶ De deelnemende baby's werden verdeeld in twee groepen. De ene groep kreeg 100 milligram gluten naast borst- of flesvoeding, de andere groep kreeg een placebo.

De eerste onderzoeksresultaten werden in 2014 gepubliceerd in het prestigieuze tijdschrift *New England Journal of Medicine*.⁴⁷ Helaas had ons onderzoek niet het gewenste resultaat. Kinderen uit de glutengroep ontwikkelden namelijk net zo vaak coeliakie als kinderen uit de placebogroep. Ook het geven van borstvoeding bleek niet relevant voor de ontwikkeling van coeliakie.^{44,47-49}

Mede op basis van dit PreventCD-project zijn nieuwe Europese richtlijnen ontwikkeld waarin bepaald wordt dat gluten vanaf de leeftijd van vier maanden mag worden geïntroduceerd. Hierin wordt ook vastgesteld dat borstvoeding geen bescherming biedt tegen het ontstaan van coeliakie.⁵⁰ Door ons onderzoek hebben we dus de mythe van tafel geveegd dat borstvoeding helpt om coeliakie te voorkomen. Dat is belangrijk, want het verlost moeders die geen borstvoeding kunnen geven, van hun schuldgevoel.

Omdat PreventCD een langetermijnonderzoek is, hebben we de afgelopen tien jaar heel veel data kunnen verzamelen die tot nieuwe inzichten leiden.⁵¹ Zo zijn we te weten gekomen dat het geslacht van het kind van grote invloed is op de kans op vroege ontwikkeling van coeliakie. Meisjes uit de onderzoeksgroep

hebben, al op de leeftijd van drie jaar, twee keer zoveel kans op coeliakie als jongens (namelijk 7% versus 3%). Dat vrouwen vaker dan mannen een auto-immuunziekte hebben was bekend, maar we wisten niet dat het verschil bij coeliakie al zo vroeg aanwezig is. Daarnaast ontdekten we dat de HLA-genen een belangrijke rol spelen in de kans op het vroeg ontwikkelen van coeliakie. Op driejarige leeftijd bleek de kans het grootst bij kinderen met twee HLA-DQ2 genen, namelijk 15%. Bij kinderen met één HLA-DQ2 gen is die kans 4% en bij kinderen met het HLA-DQ8 gen 1%. Erfelijkheid speelt dus een grotere rol dan we al dachten. Dit maakt vroege screening van kinderen die coeliakie 'in de genen hebben' extra belangrijk. Terwijl naar schatting 1% van de algemene bevolking coeliakie heeft, bleek in december 2019 maar liefst 14% van de deelnemers coeliakie te hebben ontwikkeld.

Het PreventCD-project is dus een succes te noemen gelet op de secundaire preventie. Nu is immers de risicogroep beter in beeld gebracht en kunnen we gericht op zoek naar methoden om onderdiagnose tegen te gaan.⁵¹

Secundaire preventie

Bevolkingsonderzoek (screening)

De meest effectieve vorm van secundaire preventie is natuurlijk een bevolkingsonderzoek. Aan bevolkingsonderzoeken zijn echter zeer stringente voorwaarden verbonden (de zogeheten criteria van Wilson en Jungner).⁵² Met name informatie over de kosteneffectiviteit en de acceptatie van screening op coeliakie door de bevolking was schaars.^{6,45,53} Dit was reden voor onze coeliakie-groep om het project GLUTENSCREEN: *Screening of coeliac disease in the Preventive Youth Health Care Centres in The Netherlands*, ofwel 'Coeliakie-screening bij Nederlandse consultatiebureaus' op te zetten. Kort gezegd was het de bedoeling een mini-bevolkingsonderzoek op te zetten bij de consultatiebureaus in de regio Kennemerland. Tot onze grote vreugde was ZonMw bereid GLUTENSCREEN met bijna vierhonderdduizend euro te ondersteunen.

Het was voor ons dan ook zeer teleurstellend dat het project geen goedkeuring kreeg van de Commissie Medische Ethiek van het LUMC noch van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek. Het project ketste namelijk af op het feit dat bij een bevolkingsonderzoek ook asymptomatische coeliakiegevallen aan het licht komen. Bij deze laatste groep zou zich, volgens de commissies, een ethisch probleem voordoen. Omdat deze kinderen klachtenvrij zijn, zou er geen balans zijn tussen de te verwachten gezondheidsvoordelen en het nadeel kennis te hebben van een chronische ziekte. De Commissie Medische Ethiek van het LUMC oordeelde echter dat er wel voldoende wetenschappelijk bewijs was voor vroege opsporing van coeliakie bij kinderen met klachten, in de vorm van *case-finding*. Dit betekende simpel gezegd dat, op grond van klachten en het laagdrempelig inzetten van diagnostiek op het consultatiebureau, gevallen van coeliakie gericht mochten worden opgespoord.

Case-finding als alternatief: het GLUTENSCREEN-project
Daarop werd het oorspronkelijke project aangepast en werd het huidige GLUTENSCREEN-project geboren (www.glutenscreen.nl). Ouders van alle kinderen tussen 12 maanden en 4 jaar die een consultatiebureau in de regio Kennemerland bezoeken kunnen op facultatieve basis deelnemen aan dit project. Deelname is vrij eenvoudig: ouders beantwoorden tien vragen over aan coeliakie-gerelateerde klachten. Indien het kind één of meer van de symptomen heeft, wordt het kind middels een snelle POC-test gescreend op coeliakie. Als de test afwijkend is, wordt het kind in het LUMC volgens de officiële richtlijnen onderzocht, om de definitieve diagnose te stellen.

Het GLUTENSCREEN-project loopt boven verwachting goed. In de periode van februari tot december 2019 is bij meer dan 1300 kinderen de snelle test gedaan. Bij 29 kinderen wees de test op coeliakie en bij 27 van hen is de diagnose definitief bevestigd. We hadden verwacht met dit project 1% van de coeliakiegevallen op te sporen, maar inmiddels zitten wel al op 2%.

Vanuit historisch perspectief mogen we dan wellicht laten komen met deze vroege opsporing, voor deze kinderen komen we op tijd. Zij zijn de vallende glazen die wij nu tijdig opvangen.

Blik op de toekomst

Hoewel in de afgelopen decennia prachtige stappen zijn gezet die de zorg voor kinderen met coeliakie en de kennis over deze ziekte sterk verbeterden, zie ik nog talloze kansen voor de toekomst. Persoonlijk zal ik, zoals ik dat mijn hele carrière al heb gedaan, blijven streven naar de best mogelijke behandeling en begeleiding van kinderen met coeliakie en blijven strijden voor preventie van de ziekte. Ik ben ervan overtuigd dat in samenwerking met excellente onderzoeksgroepen, zowel nationaal als internationaal, nog prachtige resultaten te behalen zijn. De combinatie van klinisch en basaal onderzoek zal interessante, nieuwe perspectieven opleveren, en de kwaliteit van zorg nog verder verbeteren.

Het Europese PreventCD-project geeft bijvoorbeeld – gelet op de gegenereerde data en het biologisch materiaal afkomstig van vóór en ná de ontwikkeling van coeliakie – unieke mogelijkheden voor hoogkwalitatief onderzoek. Nieuwe technologieën, zoals massacytometrie (CytoF), geven ongekende mogelijkheden om met laboratoriumonderzoek de samenstelling van het afweersysteem, vóór en ná de ontwikkeling van coeliakie, te onderzoeken. Het samenspel tussen het afweersysteem, genetische en epi-genetische factoren die een rol spelen in het ontstaan van coeliakie op jonge leeftijd, zal de komende jaren verder in kaart gebracht worden en tot nieuwe inzichten leiden. Dit zal worden onderzocht door PreventCD, samen met de laboratoria van hoogleraren Koning en Wijmenga en van collega's Withoff, Jonker en Samsom, respectievelijk in Leiden, Groningen en Rotterdam. Ook zal de PreventCD-groep in samenwerking met de universiteiten van Chicago en Harvard de invloed van virusinfecties op het ontstaan van coeliakie onderzoeken.

Naast onderzoek valt ook met de ontwikkeling van nieuwe

richtlijnen nog veel winst te boeken. Mijn hoop is dat op termijn de noodzakelijke (inter)nationale consensus bereikt wordt over onderwerpen als: de optimale frequentie van controles door de kinderarts, bloedonderzoek, de inzet van online consulten en de effectiviteit en inzet van relatief nieuwe testen, zoals de POC-test. De Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen is, samen met de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en het Kennisinstituut van de Federatie van Medisch Specialisten, recent gestart met de ontwikkeling van een Nederlandse richtlijn ‘Coeliakie en glutengereleerde aandoeningen’. Hierbij zullen de pediatrie aspecten in overeenstemming worden gebracht met de Europese Richtlijn 2020. Om op Europees niveau de zorg verder te verbeteren zijn Europese aanbevelingen nodig, die ESPGHAN samen met de coeliakie-groep van het LUMC zal voorbereiden.

10

Graag wil ik tot slot nog een paar woorden wijden aan ons prachtige GLUTENSCREEN-project. Met dit project willen wij in de toekomst aantonen dat deze vorm van vroege opsporing van coeliakie in heel Nederland haalbaar, efficiënt, kosteneffectief en ethisch verantwoord is, en ook breed geaccepteerd wordt door de bevolking. Met dit project hebben we nu al, voor wat betreft de vroege opsporing van coeliakie, in onze regio een mijlpaal van wereldniveau bereikt: we hebben hiermee immers de transitie gemaakt van het wetenschappelijk laboratorium- en ziekenhuisonderzoek naar de praktijk van de volksgezondheid. Daar mogen we oprecht trots op zijn.

Natuurlijk blijven we zoeken naar methoden om deze vroege opsporing verder te professionaliseren en vooral ook uit te breiden. Het ultieme doel – en mijn diepste wens – is namelijk dat dit GLUTENSCREEN-project zal uitmonden in een volwaardig bevolkingsonderzoek. Alleen met een bevolkingsonderzoek kunnen we immers voor alle coeliakiepatiënten op tijd komen. Zo zal geen enkel glas, groot noch klein, ooit nog stuk hoeven vallen. Als deze wens werkelijkheid wordt, zal ik als een ware Spanjaard het zweet van mijn voorhoofd vegen en zeggen: we zijn er nu toch!

Dankwoord

Nu is dan het moment aangebroken voor een woord van dank.

Het is onmogelijk om binnen het tijdsbestek van deze oratie alle mensen persoonlijk te bedanken die mij geholpen hebben. Daarom wil ik beginnen met een collectief dankwoord aan al diegenen die mij gesteund hebben; vanaf de vrouw die voor onze kinderen zorgde toen zij klein waren (en ik hard aan het werk was), tot aan mijn flamencoleraar en mijn personal trainer die ervoor zorgen dat ik niet continu aan mijn patiënten, onderzoek of oratie hoeft te denken. *Gracias* allemaal!

Ik ben ook degenen dankbaar die mij gesteund en geholpen hebben om dit belangrijke punt in mijn carrière net op tijd te bereiken. Dank aan het College van Bestuur van de Universiteit Leiden, de Raad van Bestuur van het LUMC en in het bijzonder aan hoogleraar Rings, hoofd van het Willem-Alexander Kinderziekenhuis in het LUMC. Edmond, zeer bedankt voor het in gang zetten en voltooien van mijn benoeming. Zonder jouw doorzettingsvermogen en gevoel voor rechtvaardigheid was mijn benoeming niet tot stand gekomen.

Vanaf het begin van mijn carrière heb ik begeleiders gehad die mij de stimulans en het vertrouwen gaven om mij verder te ontwikkelen: Isabel Polanco, Salvador Peña, Jon van Rood, Leo Jan Dooren, dank hiervoor.

Yvonne Wijkhuisen, van stafsecretaresse tot research-manager, jij hebt mij al meer dan vijftien jaar geholpen om het onderzoek naar coeliakie door te kunnen zetten, ook op zaterdagen, zondagen, vakantiedagen en zelfs tot in de kleine uurtjes. Hoe vaak hebben we elkaar wel niet beloofd: ‘Dit doen wij nooit meer!’ Dank voor je loyaliteit en niet-aflatende hulp.

Collega-kinderartsen-MDL van het LUMC en het Sophia Kinder Ziekenhuis-Erasmus Medisch Centrum, oud-promovendus Joachim Schweizer en mijn promovenda Caroline Meijer, ik ervaar de onderlinge steun, ook in moeilijke tijden, als een bijzonder geschenk.

Ik dank collega-hoogleraren Koning, Putter, Wijmenga en Mulder voor onze lange samenwerking van *bench-to bedside* en terug. Het heeft tot veel mooie resultaten op het gebied van coeliakie geleid en hopelijk zullen er nog vele volgen.

Het succes van GLUTENSCREEN had niet gerealiseerd kunnen worden zonder de inzet van al die collega's van diverse organisaties, met name die van de Jeugdgezondheidszorg van de regio Kennemerland, de Nederlandse Coeliakie Vereniging en de LUMC-afdelingen Medische Statistiek, Medische Besliskunde, Medische Economie en Medische Ethiek. Dank Lucy Smit, Wilma Ninaber, Leti van Bodegom, Elske van den Akker en hoogleraar Martine de Vries. Waarde collega's, bedankt!

Dank aan de dames van het stafsecretariaat van het Willem-Alexander Kinderziekenhuis: wat zijn jullie een kanjers in het steunen en faciliteren van ons werk! Jullie zijn mijn secretariële dreamteam. Onder leiding van Inge Durmus lijkt geen secretariële of organisatorische taak onmogelijk.

Ik dank de collega-stafleden, in het bijzonder de Essentiële Specialisten van het Willem-Alexander Kinderziekenhuis.

Verpleegkundig team en doktersassistenten van de Dagopname, Kinderkliniek en Polikliniek: zonder jullie hulp en inzet is vernieuwing en verbetering van de zorg voor onze patiënten niet mogelijk.

Dank aan de Dienst Diëtetiek en afdeling Anesthesie van het LUMC omdat jullie zo goed voor de kinderen met coeliakie zorgen.

Collega's van de afdeling Maag Darm Lever van het LUMC en scopie-assistenten, ik stel jullie bereidheid om bij ingewikkelde casussen te helpen en te overleggen zeer op prijs en ik acht jullie expertise van enorme waarde. Andrea van der Meulen, dank voor het organiseren van de soepele overstap van coeliakiepatiënten naar de volwassenenzorg. Ook collega Jacobs van het Alrijne Ziekenhuis dank ik hiervoor.

Dear colleagues from PreventCD, among whom Carmen Ribes, Hania Szajewska, Riccardo Troncone and Raanan Shamir. During many years you have been more than colleagues and collaborators, and more than wise men and women. You gave me the opportunity to bring together Coeliac Disease at an international level and to enjoy this journey. Thanks for that. But do not think that we are done: there is still a lot of work waiting for us!

Dank aan de Nederlandse Vereniging van patiënten met Coeliakie, de NCV. Jullie hebben mij geridderd, en ik doe mijn best om voor jullie belangen te strijden.

Dames en heren studenten, ik hoop dat jullie in jullie verdere loopbanen de onderdiagnose van coeliakie helpen voorkomen.

Vader en moeder, jullie zijn helaas niet hier vandaag, maar ik weet zeker dat jullie hiervan hadden genoten. Mijn Nederlandse avontuur was misschien toch zo gek nog niet...

Familie Mearin, familie Karremans en vrienden: wat ben ik blij dat jullie vandaag hier zijn. Er gaat niets boven jullie warmte en onvoorwaardelijkheid. *Fermín, Nacho y mis hermanas en Holanda Catalina y Graciela: gracias por cargar las pilas del cariño cuando más falta hace. Sois impagables.*

Ramiro en Miguel, wat ben ik dankbaar om jullie moeder te zijn. Dankzij jullie huwelijken heb ik nu ook nog eens twee Nederlandse schoondochters. Dank Fenna en Merel dat jullie zo goed voor 'de jongens' zorgen.

Thomasito, mijn kleinkind: je bent een bron van geluk en van hoop voor de toekomst.

Peter, wat kan ik tegen je zeggen dat ik al niet duizenden keren tegen jou zei? Je bent de man van mijn leven, mijn steun, mijn vriend en mijn eeuwige 'novio'. Zonder jou had niets van dit alles, maar dan ook werkelijk niets, plaatsgevonden. *Gracias.*

Ik heb gezegd.

Referenties

1. <http://dancetalk.nl/2015/01/op-de-thee-bij-hans-van-manen/>
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *JPGN* 2012;54(1):136-60.
3. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, Murray JA, Verdu EF, Kaukinen K. Coeliac Disease. *Nat Rev Dis Primers* 2019;10;5(1):3.
4. Vriezinga SL, Schweizer JJ, Koning F, Mearin ML. Coeliac disease and gluten-related disorders in childhood. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12(9):527-36.
5. Csizmadia CG, Mearin ML, von Blomberg BM, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. *Lancet* 1999;353(9155):813-4.
6. Vriezinga SL, Moll HA, Mearin ML. Is it time for mass screening for celiac disease?. *Ned Tijdschr Geneesk* 2015;159. A9110.Dutch.
7. Meijer C, Shamir R, Szajewska H, Mearin L. Coeliac Disease Prevention. *Front Pediatr* 2018; 30;6:368.
8. Jansen MA, Kieft-de Jong JC, Gaillard R, Escher JC, Hofman A, Jaddoe VW, Hooijkaas H, Moll HA. Growth trajectories and bone mineral density in anti-tissue transglutaminase antibody positive children: The Generation R Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:913-20.
9. Wahab RJ, Beth SA, Derks IPM, Jansen PW, Moll HA, Kieft-de Jong JC. Celiac Disease Autoimmunity and Emotional and Behavioral Problems in Childhood. *Pediatrics* 2019 ;144(4). pii:e20183933.
10. Kieft-de Jong JC, Jaddoe VW, Uitterlinden AG, Steegers EA, Willemsen SP, Hofman A, Hooijkaas H, Moll HA. Levels of antibodies against tissue transglutaminase during pregnancy are associated with reduced fetal weight and birth weight. *Gastroenterology* 2013;144:726-35.
11. van Koppen EJ, Schweizer JJ, Csizmadia CG, Krom Y, Hylkema HB, van Geel AM, Koopman HM, Verloove-Vanhorick SP, Mearin ML. Long-term health and quality-of-life consequences of mass screening for childhood celiac disease: a 10-year follow-up study. *Pediatrics* 2009;123(4):e582-8.
12. Kurppa K, Paavola A, Colling P, Sievänen H, Laurila K, Huhtala H, Saavalainen P, Mäki M, Kaukinen K. Benefits of a gluten-free diet for asymptomatic patients with serologic markers of celiac disease. *Gastroenterology* 2014;147:610-7.
13. <https://www.indexmundi.com/agriculture/Wheat-Domestic-Consumption-by-Country>.
14. Groopman J. *How Doctors Think*. Houghton Mifflin Company eds. 2007 Boston, New York.
15. Mearin ML. Celiac disease among children and adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2007;37:86-105.
16. <https://www.mednet.nl/webcast/coeliakie/>
17. Mearin ML, Biemond I, Peña AS, Polanco I, Vazquez C, Schreuder GT, de Vries RR, van Rood JJ. HLA-DR phenotypes in Spanish coeliac children: their contribution to the understanding of the genetics of the disease. *Gut* 1983;24(6):532-7.
18. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3:797-801.
19. Molberg O, Mcadam SN, Körner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, Fugger L, Scott H, Norén O, Roepstorff P, Lundin KE, Sjöström H, Sollid LM. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998;4:713-17.
20. Vader LW, de RA, van der Wal Y, Kooy YM, Benckhuijsen W, Mearin ML, Drijfhout JW, van Veelen P, Koning F. Specificity of tissue transglutaminase explains cereal toxicity in celiac disease. *J Exp Med* 2002;4;195(5):643-9.

21. Tjon JM, van BJ, Koning F. Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics* 2010;62(10):641-51.
22. Vriezinger SL, Mearin ML. Implementatie van immunologie en genetica in de diagnostiek van coeliakie. *Kinderarts en Wetenschap*. December 2013, nummer 8.
23. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Troncone R, Auricchio R, Castillejo G, Christensen R, Dolinsek J, Gillett P, Hrobjartsson A, Koltai T, Maki M, Mai Nielsen S, Popp A, Størdal K, Werkstetter K, Wessels M. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *JPGN* 2020;70(1):141-56. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *JPGN* 2012;54(2):229-41
24. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanacci V, Salemme M, Heilig G, Lillevang ST, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, Thomas A, Troncone R, Filipiak B, Mäki M, Gyimesi J, Najafi M, Dolinšek J, Dydensborg Sander S, Auricchio R, Papadopoulou A, Vécsei A, Szitanyi P, Donat E, Nenna R, Alliet P, Penagini F, Garnier-Lengliné H, Castillejo G, Kurppa K, Shamir R, Hauer AC, Smets F, Corujeira S, van Winckel M, Buderus S, Chong S, Husby S, Koletzko S; ProCeDE study group. Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. *Gastroenterology* 2017;153(4):924-35.
25. Population screening for coeliac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study. Korponay-Szabó IR, Szabados K, Pusztai J, Uhrin K, Ludmány E, Nemes E, Kaukinen K, Kapitány A, Koskinen L, Sipka S, Imre A, Mäki M. *BMJ* 2007;15;335(7632):1244-7.
26. Nieuwveld L, Landman M, Escher H, Mearin L, Groenewegen M. De ESPGHAN richtlijn uit 2012: diagnostiek van coeliakie bij kinderen. *Praktische Pediatie* 2018;3:184-7.
27. Meijer CR, Schweizer JJ, Peeters A, Putter H, Mearin ML. Second national prospective study on diagnosed childhood celiac disease in the Netherlands 2010–2013. Continuous changing incidence and clinical picture. *Submitted*.
28. Dicke WK. Simple dietary treatment for the syndrome of Gee-Herter. *Ned Tijdschr Geneesk* 1941;85:1715-6.
29. van Bergen-Henegouwen GP, Mulder CJ, Dicke WK. Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet. *Gut* 1993;34:1473-5.
30. Dicke WK. Coeliac disease: investigation of the harmful effects of certain types of cereal on patients with celiac disease (Thesis). University of Utrecht, the Netherlands, 1950.
31. <https://www.lumc.nl/org/coeliakiepoli>
32. Schweizer JJ, Mearin ML. Behandeling en follow-up van coeliakie. *Praktische Pediatie* 2008; 3:158-63.
33. Mearin ML, Meijer C. LUMC introduceert e-Health voor kinderen met coeliakie. *Glutenvrij Magazine*, maart 2018.
34. Hogen Esch CE, Wolters VM, Gerritsen SA, Putter H, von Blomberg BM, van Hoogstraten IM, Houwen RH, van der Lely N, Mearin ML. Specific Celiac disease antibodies in children on a gluten free diet. *Pediatrics* 2011;128(3):547-52.
35. Hopman EG, le Cessie S, von Blomberg BME, Mearin ML. Nutritional management of the gluten-free diet in young people with celiac disease in the Netherlands. *JPGN* 2006;43:102-8.
36. Hopman EG, Koopman HM, Wit JM, Mearin ML. Dietary compliance and health-related quality of life in patients with coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21(9):1056-61.
37. Wessels MMS, van Veen I, Vriezinger SL, Putter H, Rings EHHM, Mearin ML. Complementary Serologic Investigations in Children with Celiac Disease Is Unnecessary during Follow-Up. *J Pediatr* 2016;169:55-60.
38. Biagi F, Andrealli A, Bianchi PI, Marchese A, Klersy C, Corazza GR. A gluten-free diet score to evaluate dietary compliance in patients with coeliac disease. *Brit J Nutr* 2009; 102, 882–7.

39. Wessels MMS, Te Lintelo M, Vriezinga SL, Putter H, Hopman EG, Mearin ML. Assessment of dietary compliance in celiac children using a standardized dietary interview. *Clin Nutr* 2018;37(3):1000-4.
40. Vriezinga S, Borghorst A, van den Akker-van Marle E, Benninga M, George E, Hendriks D, Hopman E, de Meij T, van der Meulen-de Jong A, Putter H, Rings E, Schaart M, Schweizer J, Smit M, Tabbers M, Weijerman M, Wessels M, Mearin ML. E-Healthcare for Celiac Disease-A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Pediatr* 2018;195:154-160.
41. Vriezinga 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;64:737-41.
42. Van Doorn RK, Winkler LMF, Zwinderman KH, Mearin ML, Koopman HM. The CDDUX: A disease-specific health-related quality-of-life questionnaire for children with celiac disease. *JPGN* 2008; 47(2):147-52.
43. Jansen MAE, Tromp IIM, Kiefte-de Jong JC, Jaddoe VWV, Hofman A, Escher JC, Hooijkaas H, Moll HA. Infant feeding and anti-tissue transglutaminase antibody concentrations in the Generation R Study. *Am J Clin Nutr* 2014;100:1095-101
44. Ivarsson A, Myléus A, Norström F, van der Pals M, Rosén A, Högberg L, Danielsson L, Halvarsson B, Hammaroth S, Hernoeel O, Karlsson E, Stenhammar L, Webb C, Sandström O, Carlsson A. Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding. *Pediatrics* 2013;131:e687-94
45. Aarsen T. PreventCD. Interview met ML Mearin. *Gluten-vrij Magazine*. December 2014.
46. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, Kola ek S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mummert E, Polanco I, Putter H, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Szajewska H, Werkstetter K, Greco L, Gyimesi J, Hartman C, Hogen Esch C, Hopman E, Ivarsson A, Koltai T, Koning F, Martinez-Ojinaga E, te Marvelde C, Pavic A, Romanos J, Stoopman E, Villanacci V, Wijmenga C, Troncone R, Mearin ML. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *NEJM* 2014;2;371(14):1304-15.
47. Lonetti E, Castellana S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, Barbato M, Barbera C, Barera G, Bellantoni A, Castellano E, Guariso G, Limongelli MG, Pellegrino S, Polloni C, Ughi C, Zuin G, Fasano A, Catassi C; SIGENP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) Working Group on Weaning and CD Risk. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *NEJM* 2014;371:1295-303.
48. Aronsson CA, Lee HS, Liu E, Uusitalo U, Hummel S, Yang J, Hummel M, Rewers M, She JX, Simell O, Toppari J, Ziegler AG, Krischer J, Virtanen SM, Norris JM, Argardh D, TEDDY study group. Age at gluten introduction and risk of celiac disease. *Pediatrics* 2015; 135:239-45.
49. Szajewska H, Shamir R, Mearin ML, Ribes Koninckx C, Catassi C, Domellöf D, Fewtrell MS, Husby S, Papadopoulou A, Vandenplas Y, Castillejo G, Kolacek S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Lionetti E, Polanco I, Troncone R. Gluten introduction and the risk of Coeliac Disease. A position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN* 2016;62(3):507-13
50. Meijer CR, Putter H, Szajewska H, Pie cik-Lech M, Polanco I, Castillejo G, Ribes-Koninckx C, Crespo P, Korponay- Szabó IR, Koletzko S, Werkerster K, Mearin ML. Predictive models for celiac disease development in children from risk families: data from 10 years follow up of the PreventCD cohort. *In voorbereiding*.
51. Wilson JM. Geneva: World Health Organisation; 1968.
52. Hershcovici T, Leshno M, Goldin E, Shamir R, Israeli E. Cost effectiveness of mass screening for coeliac disease is determined by time-delay to diagnosis and quality of life on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:901-10.

Afkortingen lijst

| | |
|----------|---|
| e-Health | Digitale gezondheidszorg of <i>Electronic-Health</i> |
| EM | Endomysium |
| EMA | Antilichamen tegen endomysium |
| EMA-test | Bepaling van antilichamen tegen endomysium in serum |
| ESPGHAN | <i>European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i> |
| JGZ | Jeugdgezondheidszorg |
| MDL | Maag Darm Lever |
| NCV | Nederlandse Coeliakie Vereniging |
| NSCK | Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde |
| NVK | Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde |
| POC-test | <i>Point of contact-test</i> (snelle test voor specifieke coeliakie antilichamen) |
| TG | Enzym transglutaminase |
| TGA | Antilichamen tegen het enzym transglutaminase |
| TGA-test | Bepaling van antilichamen tegen het enzym transglutaminase in serum |
| ZonMW | Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie |

PROF.DR. M.L. MEARIN



- 1972-1979 Studie Geneeskunde aan de *Universidad Autónoma de Madrid*, Spanje
- 1979-1982 Promotieonderzoek bij het Laboratorium voor Gastro-enterologie, Academisch Ziekenhuis Leiden (Prof. Dr. A.S. Peña, Prof. Dr. A.J.C.H. Haex)
- 1982-1987 Opleiding Kindergeneeskunde, Academisch Ziekenhuis Leiden
- 1984 Promotie (cum laude) '*Estudios de Inmunogenética en la Enfermedad Celíaca*', *Universidad Autónoma de Madrid* (Spanje)
- 1985 Opleiding Kindergastro-enterologie *Hospital Universitario La Paz*, Madrid, Spanje
- 1987 Promotie (cum laude) '*Coeliac disease. Genetic, immunological and environmental aspects*', Universiteit Leiden
- 1987-1994 Chef de Clinique van de Unit voor Chronisch Zieke Kinderen (Buitenkliniek en De Lindenhof); staflid Kindergeneeskunde, Academisch Ziekenhuis Leiden
- 1994-heden Kinderarts Maag-, Darm- en Leverziekten (MDL); staflid Kindergeneeskunde; hoofd subafdeling Kinder-MDL, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)
- 1999 Universitair hoofddocent LUMC, Universiteit Leiden
- 2010-heden Opleider Kinder-MDL, LUMC
- 2019 Benoeming tot hoogleraar Kindergeneeskunde (LUMC), in het bijzonder coeliakie en andere chronische inflammatoire darmaandoeningen, Universiteit Leiden

Luisa Mearin is geboren in Madrid (Spanje). Ze woont en werkt in Nederland sinds 1979. Haar ambitie is om de gezondheid en kwaliteit van leven van zieke kinderen te verbeteren, vooral die met maag-, darm- en leverziekten (MDL), en in het bijzonder die met coeliakie.

Vanaf het afronden van haar opleiding tot kinderarts-MDL heeft Mearin zich ingezet voor de best mogelijk zorg voor en begeleiding van kinderen met MDL-ziekten en hun gezinnen. Dit leidde onder andere tot de introductie van pediatrische, endoscopische zorg in het LUMC (1989), de opening van de eerste polikliniek in Nederland voor kinderen met coeliakie (Coeliakiepoli LUMC, 2009) en de lancering van e-Health voor kinderen in het LUMC (2019).

Naast haar werk als kinderarts, opleider en docent doet zij wetenschappelijk onderzoek. De wisselwerking tussen fundamenteel onderzoek en patiëntenzorg vormt de basis van haar werk. Sinds 1983, toen ze de sterke relatie tussen coeliakie en het HLA-systeem rapporteerde, heeft zij onderzoek gedaan naar de epidemiologie, immunologie, genetica, behandeling, preventie en kwaliteit van leven van kinderen met coeliakie. Mearin heeft meerdere nationale en internationale wetenschappelijke projecten gecoördineerd, onder andere het nog lopende Europese PreventCD-project ter voorkoming van coeliakie en het nieuwe GLUTENSCREEN-project voor vroege opsporing van coeliakie.



Universiteit
Leiden