



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Enhanced monitoring and screening in pediatric coeliac disease

Wessels, M.M.S.

### Citation

Wessels, M. M. S. (2019, June 27). *Enhanced monitoring and screening in pediatric coeliac disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/74439>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/74439>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



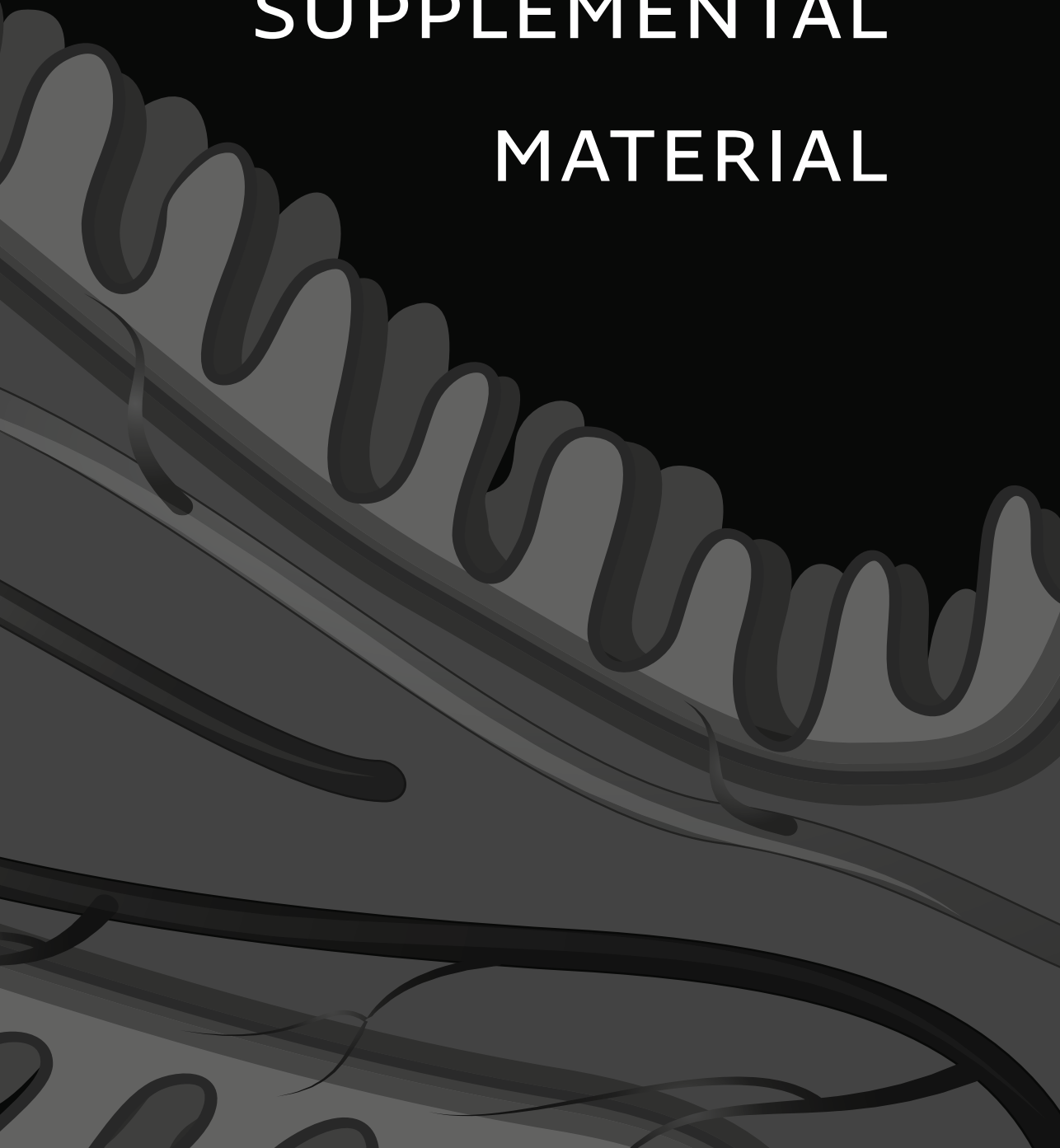
The handle <http://hdl.handle.net/1887/74439> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Wessels, M.M.S.

**Title:** Enhanced monitoring and screening in pediatric coeliac disease

**Issue Date:** 2019-06-27

PART IV  
SUPPLEMENTAL  
MATERIAL





## A. LIST OF ABBREVIATIONS

CD	Coeliac disease
TG2A	Anti-tissue transglutaminase type 2 antibodies
HLA	Human leucocyte antigen
T1DM	Type 1 diabetes mellitus
EMA	Anti-endomysium antibodies
DGPA	Deamidated gliadin peptide antibodies
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
GFD	Gluten-free diet
FDRs	First degree relatives
ULN	Upper limit of normal
ID	Iron deficiency
IDA	Iron deficiency anemia
NIH	National Institutes of Health
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NASPGHAN	North American Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
LUMC	Leiden University Medical Center
FT <sub>4</sub>	Free thyroxin
TSH	Thyroid stimulating hormone
AbTPO	Thyroperoxidase antibodies
DQ+	HLA-DQ2 and/or DQ8 positive
DQ-	HLA-DQ2 and/or DQ8 negative
HRQoL	Health related quality of life
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
TAPQOL	TNO-AZL preschool children quality of life questionnaire
ROC	Receiver operating characteristics
CoN	Cut-off values for normality
GIP	Gluten immunogenic peptides



## B. LIST OF PUBLICATIONS

- G Browne PD, den Hollander B, Speksnijder EM, van Wering HM, Tjon A Ten W, George EK, Groeneweg M, Bevers N, **Wessels MMS**, van den Berg MM, Goede J, Teklenburg-Roord STA, Frankenhuis C, Benninga MA, Vlieger AM. Gut-directed hypnotherapy versus standard medical treatment for nausea in children with functional nausea or functional dyspepsia: protocol of a multicentre randomised trial. *BMJ Open* 2019 Apr 11;9(4):e024903.
- Burger JPW, van der Laan JJH, Jansen TA, Drenth JPH, Roovers EA, **Wessels MMS**, Wahab PJ. Low yield for routine laboratory checks in follow-up of coeliac disease. *J Gastrointestin Liver Dis* 2018 Sep;27(3):233-239.
- Wessels MMS**, de Rooij N, Roovers L, Verhage J, de Vries W, Mearin ML. Towards an individual screening strategy for first-degree relatives of celiac patients. *Eur J Pediatr* 2018 Nov;177(11):1585-1592.
- 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 Apr;195:154-160.
- Heida A, Dijkstra A, Muller Kobold A, Rossen J, Kindermann A, Kokke F, de Meij T, Norbruis O, Weersma R, **Wessels M**, Hummel T, Escher H, van Wering H, Hendriks D, Mearin L, Groen H, Verkade H, van Rheenen P. The efficacy of home telemonitoring versus conventional follow-up: a randomised controlled trial among teenagers with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2018 Mar 28;12(4):432-441.
- 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 Jun;37(3):1000-1004.
- Koletzko S, Auricchio R, Dolinsek J, Gillett P, Korponay-Szabo I, Kurppa K, Mearin ML, Mäki M, Popp A, Ribes C, Sha-mir R, Stordal K, Troncone R, Werkstetter K, **Wessels M**, Zimmer KP, Husby S. No need for routine endoscopy in children with celiac disease on a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017 Sep;65(3):267-269.
- 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017 May;64(5):737-741.
- Wessels MM**, van Veen II, Vriezinga SL, Putter H, Rings EH, Mearin ML. Complementary serologic investigations in children with celiac disease is unnecessary during follow-up. *J Pediatr* 2016 Feb;169:55-60.
- Wessels MM**, Vriezinga SL, Koletzko S, Werkstetter K, Castillejo-De Villasante G, Shamir R, Hartman C, Putter H, van der Pal SM, Wijmenga C, Bravi E, Mearin ML; PreventCD Study Group. Impact on parents of HLA-DQ2/DQ8 genotyping in healthy children from coeliac families. *Eur J Hum Genet* 2015 Mar;23(3):405-8.





## C. DIETARY INTERVIEWS

### 1 *Dietary interview, written version.*

- Between brackets number of points per answer, leading to scores:
- 0-2 strict gluten-free diet
- 3-20 gluten-free diet with important errors
- 21-84 gluten-free diet not followed

1 Is your child on a gluten-free diet (GFD)? Yes(84)/No(0)

If no, why isn't your child on a GFD? (tick appropriate answers)

- Because my child doesn't have coeliac related complaints
- Because it is too complicated
- Because it is too expensive
- Some other reason, being ...

**Questionnaire ends here if answer was no.**

2 Does your child eat gluten accidentally? Yes/No

If yes: (tick appropriate answer)

- Every day (2)
- Once a week (1)
- Once a month (0)
- Once a year (0)

3 Does your child eat gluten intentionally? Yes/No

If yes, this consists of: (tick appropriate answer)

- Bread/cereals: daily (5), weekly (4), monthly (2), once a year (0)
- Pastry: daily (5), weekly (4), monthly (2), once a year (0)
- Pizza: daily (5), weekly (4), monthly (2), once a year (0)
- Oliebollen (traditional Dutch deep-fried solid doughnuts eaten during New Year's Eve and fun fairs): daily (5), weekly (4), monthly (2), once a year (0)
- Deep-fried snacks: daily (3), weekly (2), monthly (1), once a year (0)
- Candy bars, candy, crisps, nuts: daily (2), weekly (1), monthly (0), once a year (0)
- Other food such as ... daily (3), weekly (2), monthly (1), once a year (0)

If yes, my child eats gluten intentionally: (tick appropriate answers)

- At home
- When he/she is with other family (like grand parents)
- When he/she is with friends
- At special occasions (birthday, party etc)
- When eating out
- At school/work
- During sport activities
- During camp
- During holidays

4 If there is a treat at school or at work, my child will eat the treat even if it might contain gluten. Yes(2)/No(0).

5 We'll discuss the GFD with the person taking care of the meal provided for my child, if my child will eat somewhere else. Yes/No.

If no, we do not do so: (tick appropriate answers)

- On holiday (3)
- On a school trip (3)
- On camp (3)
- When staying overnight (2)
- At a party (1)

6 At home, my child is the only one on a GFD. Yes/No.

If no, who else is on a GFD?

- Father
- Mother
- Sibling

7 Besides gluten-free products, there are also gluten containing products available at our home. Yes/No.

If yes:

- The gluten containing products are stored separately from the gluten-free products. Yes(0)/No(2).
- Other people, who are not on a GFD, can use the gluten-free butter and spreadable sandwich toppings. Yes/No.
- If yes, is this done with clean utensils? Yes(0)/No(2).
- If gluten-free and gluten containing flour is used, the gluten-free flour is always used first. Yes(0)/No(2).

8 Gluten-free food is always prepared with clean hands, worktop and materials. Yes(o)/No(2).

9 When needed, gluten-free food is prepared with a personal toaster, bread box, deep fryer or baking tin. Yes(o)/No(2).

10 My child eats gluten-free bread. Yes/No.

If yes, this bread is:

- Home baked, using flour with a 'gluten-free' label or logo. Yes/No.
- Bought as prepacked bread. Yes(o)/No(5).
- Bought at a local bakery, who makes the bread by itself. Yes(2)/No(o).

If no, why not:

- My child does not eat bread. Yes/No.
- My child eats gluten containing bread. Yes(5)/No(o).

11 My child only eats pasta products with a gluten-free label or logo on the packaging. Yes(o)/No(3).

12 My child only eats pastries and cereals with a gluten-free label or logo on the packaging. Yes(o)/No(3).

13 My child eats naturally gluten-free flour (like corn, rice, buckwheat, oats, quinoa, teff). Yes/No.

If yes, only with a gluten-free label or logo on the packaging. Yes(o)/No(3).

14 My child eats food containing wheat starch. Yes/No.

If yes: (tick appropriate answer)

- Every day (2)
- Once a week (1)
- Once a month (0)
- Once a year (0)

15 My child eats food containing gluten-free wheat starch. Yes/No.

16 My child eats food with a label "may contain traces of gluten or wheat". Yes/No.

If yes: (tick appropriate answer)

- Every day (2)
- Once a week (1)
- Once a month (0)
- Once a year (0)

17 My child eats food with a label "prepared in an environment where gluten/wheat is processed". Yes/No.

If yes: (tick appropriate answer)

- Every day (2)
- Once a week (1)
- Once a month (0)
- Once a year (0)

18 My child drinks gluten containing beer. Yes/No. (only presented to children > 12 years)

If yes: (tick appropriate answer)

- Every day (2)
- Once a week (1)
- Once a month (0)
- Once a year (0)

19 If my child has to use medication, we make sure it is gluten-free. Yes(0)/No(1).

20 If we do not know that certain food is gluten-free:

- We'll check whether it has a gluten-free label or logo. Yes/no.
- We'll check whether it has a gluten-free label from the supermarket. Yes/no.
- We'll read the ingredients and decide whether it is gluten-free. Yes/no.
- We'll cross-check it with the Livaad list (List of gluten-free food, provided by the Dutch Coeliac Society). Yes/no.
- We'll ask the manufacturer. Yes/no.
- My child will eat it and we will observe whether he/she get complaints. Yes/no.

21 If my child eats something with gluten, he/she gets complaints. Yes/no.

If yes: (tick appropriate answers)

- Abdominal pain. Yes/no.
- Diarrhea. Yes/no.
- Vomiting. Yes/no.
- Fatigue. Yes/no.
- Loss of appetite. Yes/no.
- Something else ...

22 We believe that we have sufficient knowledge on the GFD. Yes/no.

23 I am worried whether my child's diet contains enough nutrients (like proteins, fat and vitamins). Yes/no.

24 It is important for me to have contact with a dietician about my child's diet on a regular basis. Yes/no.

If yes: (tick appropriate answer)

- Once a year
- Once every 2 years
- Once every 5 years
- Other time interval: ...
- I would like to discuss: ...

25 It is important for me to have contact with a doctor about my child's diet on a regular basis. Yes/no.

If yes: (tick appropriate answer)

- Once a year
- Once every 2 years
- Once every 5 years
- Other time interval: ...
- I would like to discuss: ...

26 My child is on another diet besides the GFD. Yes/No.

If yes: (tick appropriate answer)

- Lactose free
- Cow's milk free
- Other ...

## 2 *Short dietary questionnaire*

Between brackets number of points per answer, leading to scores:

- 0-2 strict gluten-free diet
- 3-14 gluten-free diet with important errors
- 15 gluten-free diet not followed

1 Is your child on a gluten-free diet (GFD)? Yes(15)/No(0)

**Questionnaire ends here if answer was no.**

2 Does your child eat gluten intentionally? Yes(15)/No(0)

If yes, my child eats gluten intentionally: (tick appropriate answers)

- At home
- When he/she is with other family (like grand parents)
- When he/she is with friends
- At special occasions (birthday, party etc)
- When eating out
- At school/work
- During sport activities
- During camp
- During holidays

3 We'll discuss the GFD with the person taking care of the meal provided for my child, if my child will eat somewhere else. Yes(2)/No(0).

4 The gluten containing products are stored separately from the gluten-free products. Yes(0)/No(2).

5 Other people, who are not on a GFD, can use the gluten-free butter and spreadable sandwich toppings. Yes(2)/No(0).

6 When needed, gluten-free food is prepared with a personal toaster, bread box, deep fryer, baking tin. Yes(0)/No(2).

7 My child eats gluten-free bread bought at a local bakery, who makes the bread by itself. Yes(2)/No(0).

- 8 My child eats food containing wheat starch. Yes(2)/No(0).
- 9 My child eats food with a label “may contain traces of gluten or wheat”. Yes (2)/No(0).
- 10 My child eats food with a label “prepared in an environment where gluten/wheat is processed”. Yes(2)/No(0).
- 11 If my child has to use medication, we make sure it is gluten-free. Yes(0)/No(2).





**D. HLA-INFORMATION FOLDER FOR CHILDREN  
WITH COELIAC DISEASE AND THEIR PARENTS**

TEKST

SL Vriezina  
MMS Wessels

ILLUSTRATIES

SL Vriezina

## HLA-typering bij coeliakie

Bij uw kind en/of bij u wordt onderzoek gedaan naar coeliakie of is coeliakie vastgesteld. Vaak maakt HLA-typering deel uit van dit onderzoek. Deze folder is gemaakt voor patiënten en hun ouders, die geïnteresseerd zijn in de achtergrond van dit onderzoek. Een aantal termen wordt uitgelegd en de betekenis van de uitslag wordt besproken.

### *Genetica*

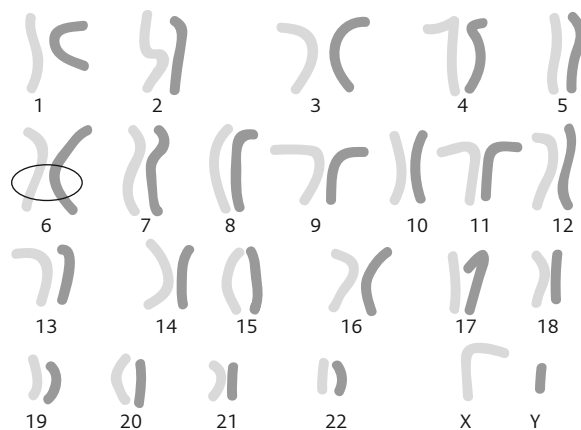
Coeliakie is de meest voorkomende voedselintolerantie in de Westerse wereld; meer dan 1 op de 100 kinderen heeft coeliakie. Erfelijke factoren spelen een belangrijke rol bij de ontwikkeling van deze ziekte. Voordat we dieper in gaan op het onderwerp HLA-typering bij coeliakie, wordt eerst de achtergrond van de erfelijkheidsleer, de *genetica* besproken

#### **1 Basis — Wat is genetica eigenlijk?**

Genetica is een gebied in de natuurwetenschappen. Onderzoekers in de genetica houden zich bezig met de overerving van erfelijke eigenschappen van de ene generatie op de volgende. Hoe een organisme er uit ziet, zich gedraagt en hoe het zich voortplant, wordt bepaald door zijn/haar erfelijk materiaal. Het erfelijk materiaal is opgebouwd uit genen. Dit zijn een soort bouwsteentjes die samen het DNA vormen. In je DNA (en dus in je genen) zitten codes 'verborgen'. Deze codes geven instructies voor bijvoorbeeld bloedgroep, haarkleur, maar ook voor aanleg voor bepaalde ziekten.

DNA is opgebouwd uit genen. Een gen codeert voor een bepaalde eigenschap. Van elk gen hebben we één variant van onze moeder en één variant van onze vader. De genen liggen als compleet erfelijk materiaal opgeslagen in vrijwel iedere cel van ons lichaam.

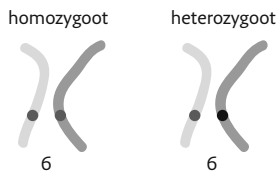
**Figuur 1** Schematische weergave van een karyotype (=chromosomenpatroon) van een man (XY; vrouwen hebben XX). Bedenk dat steeds de ene helft van het chromosoompaar van de vader afkomstig is, en de andere helft van de moeder. Op chromosoom 6 (cirkel) liggen de coeliakiegenen.



Natuurlijk bestaan er uitzonderingen op die regel. Rode bloedcellen bijvoorbeeld, hebben geen kern en dus ook geen DNA. Een andere uitzondering wordt gevormd door ei- en zaadcellen. Zij hebben van elk gen maar één variant (in plaats van twee). Bij de bevruchting van de eicel door een zaadcel smelten de genen weer tot een set van twee varianten samen. Het totale DNA en dus het totale genen pakket, is verdeeld over 46 *chromosomen*, waarvan er 23 uit vaderlijk DNA en 23 uit moederlijk DNA bestaan. De genen die coderen voor een bepaalde eigenschap liggen bij ieder mens op precies dezelfde plaats op een chromosomenpaar (zie **Figuur 1**).

De inhoud van de informatie op beide chromosomen van een paar kan echter wel verschillend zijn. Zoals gezegd, hebben we van elk gen twee varianten; ook wel twee *allelen* genoemd. Een allel is een variant van een eigenschap. De 2 aanwezige allelen van een eigenschap kunnen gelijk zijn, bijvoorbeeld voor blauwe of voor bruine ogen (dit noemen we *homozygoot*, zie **Figuur 2**). Ze kunnen ook verschillen, bijvoorbeeld een allel voor blauwe ogen en een allel voor bruine ogen (dit noemen we *heterozygoot*). Als de allelen identiek zijn, is de uitkomst duidelijk, als de twee allelen coderen voor een verschillende oogkleur, zal de uiteindelijke oogkleur van het individu bepaald worden door het sterkste, dominante allel (bruin).

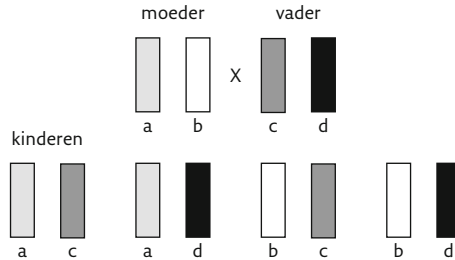
**Figuur 2** Twee maal een schematische weergave van chromosoompaar 6. De stippen geven de locatie van een gen op een chromosoom aan. De allelen op het linkerchromosoom zijn identiek; het individu is homozygoot voor de eigenschap (bijvoorbeeld 2x blauwe ogen). Rechts zijn de genen verschillend; deze persoon is heterozygoot voor de eigenschap (bijvoorbeeld blauwe ogen + bruine ogen).



### Overerving van een genetische eigenschap

De overerving van een genetische eigenschap is in **Figuur 3** schematisch weergegeven met een voorbeeld. Elk van beide ouders heeft in dit geval twee verschillende varianten van een eigenschap. De varianten noemen we *a* en *b*, *c* en *g*. Een kind erft van elke ouder één chromosoom (iedere ei- en zaadcellen heeft slechts 23 chromosomen). Hij/zij erft dus van beide ouders één variant. Uiteindelijk kunnen er vier verschillende nieuwe combinaties ontstaan. De kans dat vervolgens een kind geboren wordt met dezelfde combinatie als zijn oudere broer of zus, is 25%. Als de moeder twee maal variant *a* heeft, zal elk kind in ieder geval ook variant *a* hebben, plus een variant van hun vader. Als beide ouders twee maal variant *c* hebben, zullen de kinderen ook twee maal variant *c* hebben.

**Figuur 3** Een schematische weergave van genen die coderen voor een willekeurige eigenschap. Beide ouders hebben twee unieke varianten van de eigenschap. Bij voortplanting tussen deze man en vrouw is de kans op elk van de vier nieuwe combinaties telkens 25%.



### Coeliakie & HLA-moleculen

Zoals reeds beschreven in tekstbox 1, kunnen onze genen ook coderen voor de vatbaarheid voor bepaalde ziekten. Het is onderzoekers opgevallen dat coeliakie vaak voorkomt in bepaalde families en in bepaalde bevolkingsgroepen. Zo werd ontdekt, dat het HLA-gen een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van coeliakie. HLA staat voor Humane (*menselijke*) Leukocyten (*witte bloedcellen*) Antigenen (*karakteristieken*). HLA-genen zijn nodig voor de opbouw van ons afweersysteem. Ze zijn onder te verdelen in klasse I en klasse II.

Coeliakie is geassocieerd met de HLA-klasse-II genen. Deze genen coderen voor zogenaamde HLA-II-moleculen. Deze moleculen worden ingebouwd op het oppervlak van bepaalde witte bloedcellen, *antigeen presenterende cellen* geheten. Ze spelen een belangrijke rol in ons afweersysteem, omdat ze onderscheid kunnen maken tussen alles wat lichaamseigen (*veilig*) en lichaamsvreemd (*potentieel bedreigend*) is. Als zij lichaamsvreemd materiaal gevonden hebben, zullen zij dit 'verklikken'. Dit doen ze door de lichaamsvreemde eiwitmoleculen (maar ook virussen en bacteriën, omdat zij voor een deel uit eiwitten bestaan), te binden aan een HLA-II-molecuul op hun celoppervlak. Vervolgens presenteren ze de eiwitten aan een andere 'afdeling' van het afweersysteem; de *T-cellen* (CD4+ T-helper cellen). Deze T-cellen kunnen onderscheid maken tussen daadwerkelijk bedreigende vreemde eiwitten en eigenlijk niet bedreigende vreemde eiwitten, zie tekstbox 2. Ons voedsel bijvoorbeeld, bestaat uit een scala aan lichaamsvreemd materiaal, waarvan het gros niet bedreigend voor ons is maar zelfs gezond! In de eerste levensjaren ontwikkelt een kind tolerantie voor zulke lichaamsvreemde, maar niet bedreigende eiwitten. Tijdens dit proces wordt de T-cellen aangeleerd deze eiwitten niet te zien als bedreigend. Want als dit wel gebeurt, start een keten van reacties, met als einddoel de vernietiging van het betreffende eiwit. Deze afweerreactie is dus

bedoeld om het lichaam te beschermen. Bij iemand met coeliakie leidt het eten van gluten tot een afweerreactie in de dunne darm, met beschadiging van de darmwand als gevolg (*vlokatrofie*). Waarom het afweersysteem bij deze mensen op gluten reageert, is nog niet geheel duidelijk. Mogelijk ontwikkelen deze patiënten geen tolerantie voor gluten, of verliezen zij juist hun tolerantie.

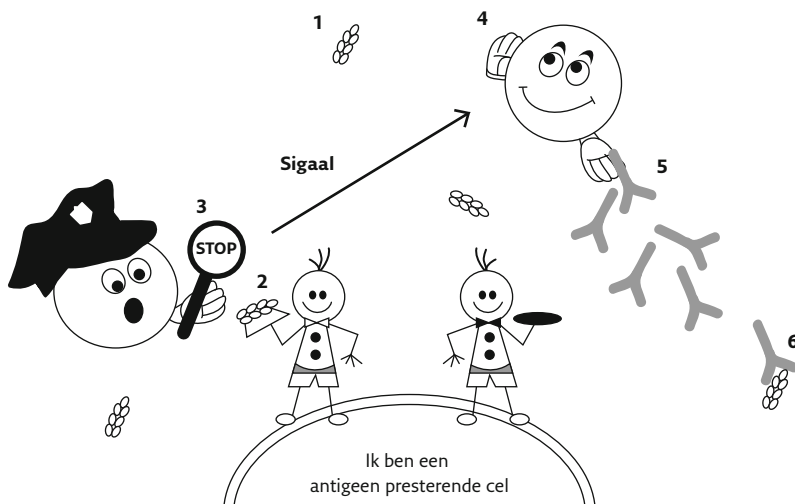
### HLA-DQ2 en HLA-DQ8

Er bestaan vele verschillende HLA-II-moleculen. Ze verschillen van elkaar qua vorm en dus ook qua functie. Elke vorm heeft een eigen naam gekregen. Gluten past precies op HLA varianten "DQ2" en "DQ8", die dan ook een belangrijke rol spelen bij coeliakie.

#### 2 Ezelsbruggetje

Met wat fantasie is een HLA-II-molecuul voor te stellen als een ober met een presenteerblaadje, of "HLA-DQ2/DQ8", waarop alleen een glas cola van het merk "gluten" past. De ober presenteert dit glas cola aan zijn klanten. Er lopen echter ook politieagenten op het terras rond, de "T-cellen". Zij houden de boel in de gaten. Normaal levert het serveren van een colaatje van het merk "gluten" geen problemen op. Bij mensen met coeliakie zien de T-cellen de gluten als bedreigend (een verboden colamerk) en geven ze een seintje aan hun collega-afweercellen om de boel op te ruimen m.b.v. antistoffen tegen o.a. gluten (zie **Figuur 4**).

**Figuur 4** Gluten (1) bevinden zich, na een broodmaaltijd, in de dunne darm. HLA-DQ2/DQ8 (gele ober) presenteert gebonden gluten (2) aan de T-cel (politieman). De T-cel herkent: 'HLA-DQ+gluten' en geeft een signaal af aan collega B-cel (4). Dit is het begin van een afweerreactie, waarbij antistoffen tegen o.a. gluten worden aangemaakt (5&6).



### De diepte in

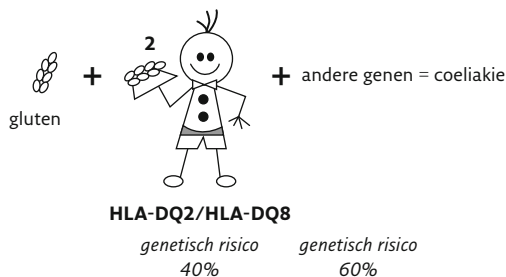
Nu gaan we de opgedane kennis over genetica en HLA-II-moleculen combineren. Inmiddels weten we dat we van elke genetische eigenschap twee allelen (varianten) hebben. Zo hebben we dus ook twee allelen die coderen voor twee varianten van HLA-II-moleculen, van beide ouders één. De verantwoordelijke genen liggen op chromosoom 6. Om te onderzoeken of iemand HLA-DQ2 en/of HLA-DQ8 heeft, worden alle genen die coderen voor de HLA-II-moleculen onderzocht.

Een combinatie van HLA-typen die kan voorkomen is bijvoorbeeld DQ2 met DQ4 (notatie DQ2/DQ4). DQ2 geeft risico op coeliakie, maar DQ4 niet. Deze persoon is *heterozygoot* voor HLA-DQ2 omdat hij/zij maar één kopie van DQ2 heeft, met daarnaast een andere variant van HLA-DQ. De combinatie DQ2/DQ2 betekent dat de persoon *homozygoot* is voor DQ2 (zie **Figuur 2**).

### Risicoprofiel

Aanwezigheid van één HLA-DQ2 of -DQ8 molecuul (heterozygoot) geeft een klein verhoogd risico op coeliakie. Indien er sprake is van homozygositeit (dus twee maal HLA-DQ2 of HLA-DQ8) is het risico verder verhoogd. Daarnaast geeft HLA-DQ2 een groter risico op coeliakie dan HLA-DQ8, dus geeft de combinatie DQ2/DQ8 een hoger risico dan DQ8/DQ8, maar is het risico in het geval van DQ2/DQ2 het hoogst. Hoeveel hoger het risico precies is, verschilt per bevolkingsgroep. Dat het hebben van HLA-DQ2 en/of HLA-DQ8 geen 100% garantie geeft op het ontwikkelen van coeliakie komt doordat deze genen niet de enige genen zijn die een rol spelen in de ontwikkeling van coeliakie. Uit onderzoek is gebleken dat meer dan een kwart van de Nederlandse bevolking HLA-DQ2 en/of HLA-DQ8 heeft, zonder dat ze ooit coeliakie zullen ontwikkelen! De bijdrage van de HLA-II-genen aan het genetisch bepaalde risico op coeliakie is ongeveer 40%. De overige 60% wordt toegeschreven aan andere, voor een deel nog onbekende, omgevingsfactoren en genen (**Figuur 5**).

**Figuur 5** Coeliakie is een multifactoriële ziekte.



Waarom vinden we het dan toch zinvol om een HLA-typering uit te voeren? Dat komt door de hoge *negatief voorspellende waarde* van de test. Hiermee wordt bedoeld dat een negatieve uitslag, dus afwezigheid van HLA-DQ2 en HLA-DQ8, betekent dat de kans op ontwikkeling van coeliakie verwaarloosbaar klein is. Het risico op coeliakie van een eerstegraads familielid van een patiënt met coeliakie zonder dat we weten wat het HLA-type van dit familielid is, wordt geschat op ongeveer 10%. Als dit familielid een HLA-typering laat doen, en hij/zij blijkt geen HLA-DQ2 en HLA-DQ8 te hebben, weten we dat dit familielid geen risico op coeliakie heeft (**Tabel 1**). Dit betekent dat verder onderzoek naar coeliakie bij deze persoon niet meer nodig is. Aan de andere kant is het verhoogde risico op coeliakie bij aanwezigheid van de genen voor HLA-DQ2 en/of -DQ8 een aanleiding deze personen (jaarlijks) te controleren op ontwikkeling van de ziekte. Zo hopen we coeliakie in een vroeg stadium te ontdekken, waarbij de gevolgen van het eten van gluten voorkomen kunnen worden door op tijd te starten met een glutenvrij dieet.

**Tabel 1** *Risico op coeliakie geassocieerd met HLA-DQ2 en -DQ8, in de algemene populatie en bij eerstegraads familieleden van een patiënt met coeliakie.*

	DQ	Risico
Algemene populatie	DQ2 en/of DQ8 +	2%
	DQ2 en DQ8 -	0%
Eerstegraads familielid	DQ2 en/of DQ8 +	>15%
	DQ2 en DQ8 -	0%

### *Wat hebben wij nodig voor een HLA-typering?*

Bijna al onze lichaamscellen bevatten DNA. Cellen die zich goed lenen voor DNA-onderzoek zijn de witte bloedcellen. Daarom wordt voor DNA-onderzoek meestal een buisje bloed afgenomen. Het is ook mogelijk om ander lichaamsmateriaal, zoals wangslijmvlies, te gebruiken. Helaas is de kans dat de HLA-typering mislukt dan een stuk groter.

### *Conclusie*

Een HLA-typering is zinvol als u een eerstegraads familielid heeft met coeliakie. Als de uitslag positief is (HLA-DQ2 en/of HLA-DQ8 is aanwezig) zegt dit nog niet dat uw kind/u coeliakie zal ontwikkelen. Het risico is echter wel verhoogd. In dit geval raden wij aan om een normaal dieet te volgen en bij kinderen regelmatig screening op coeliakie specifieke antistoffen te laten verrichten. Indien de uitslag negatief is (HLA-DQ2 en HLA-DQ8 zijn afwezig), zal uw kind/u geen coeliakie ontwikkelen en is verdere controle niet nodig.

Handige websites;

- [www.coeliakiepoli.nl](http://www.coeliakiepoli.nl), de website van de coeliakiepoli van het LUMC.
- [www.glutenvrij.nl](http://www.glutenvrij.nl), de website van de patiëntenvereniging voor coeliakie.





## DANKWOORD

Dit proefschrift liep parallel aan mijn ontwikkeling binnen de kindermaag-darm-leverziekten tot nu toe en heeft me op allerlei vlakken veel gebracht. Het leerde me doorzetten en onderhandelen en leverde me wetenschappelijk inzicht en kennis over statistiek op. Dit proefschrift is het resultaat van de samenwerking met velen, aan wie ik dank verschuldigd ben.

In de eerste plaats de kinderen met coeliakie en hun ouders, eerst in het LUMC in Leiden en later in het Rijnstate in Arnhem. Het moeten leven met deze chronische ziekte en de erbij horende dagelijkse beperkingen was en is nog steeds mijn belangrijkste motivatie om de zorg op basis van onderzoek te verbeteren.

Natuurlijk was het een voorrecht te mogen leren van zoveel mensen, die mij hebben gevormd op zowel medisch inhoudelijk, wetenschappelijk als menselijk vlak.

PROF. DR. E.H.H.M. RINGS, beste EDMOND, je nam het stokje als mijn promotor over van FRANS WALTHER EN HENRIETTE DELEMARRE na je komst naar Leiden. Jouw scherpe en rustige analyse van mijn werk waren erg waardevol.

DR. M.L. MEARIN, lieve LUISA, zonder jou zou ik hier niet zijn beland. Wat een voorrecht om met jou te mogen werken. Je hebt me geleerd op te komen voor mezelf, oog te houden voor anderen en waardering uit te spreken. Je zorgde ervoor dat ik begon bij de kinderMDL en introduceerde me binnen de (inter)nationale coeliakie wereld. Ik bewonder je kennis, creativiteit en doorzettingsvermogen en hoop ook hierna met je samen te mogen blijven werken.

Collega's van de afdeling kinderMDL van het LUMC: uit het oog betekent niet uit het hart. Dank YVONNE WIJKHUISEN EN INGE DURMUS, die mij na vertrek naar Arnhem te hulp schoten bij vragen. JOACHIM SCHWEIZER, dank voor alles wat je me als kinderarts in opleiding en later als fellow hebt geleerd. Dank voor het mogen afkijken van je didactische vaardigheden: ik pluk daar nu als opleider de vruchten van. Ook aan de mensen, die net als ik inmiddels niet meer in Leiden werken, ben ik veel dank en gezelligheid verschuldigd. SABINE VRIEZINGA, wat een mooi eerste internationaal congres was het in Stockholm. Het was er een van velen, veel succes in je inmiddels al niet meer zo nieuwe carrière. MAAIKE SCHAART, wat was het fijn er een fellow bij te hebben. NEL MOURAD, als oude rot in het vak nog promoveren, wat een inspiratiebron was dat!

Collega's van de afdeling kinderMDL van het ErasmusMC: de start van mijn kinderMDL-carrière begon bij jullie en dat smaakte naar meer. Beste HANKJE, LISSY, JESSIE en WILLIE, bedankt voor alles. Lieve JESSIE, wat was het fijn om een jaar met jou als fellow te werken, je maakte me wegwijs in dat grote, voor mij onbekende ziekenhuis. Heel veel succes in het verre Toronto, we missen je hier.

Collega's van de afdeling kindergeneeskunde van het Rijnstate: het klikte van beide kanten toen ik solliciteerde als nog niet klare kinderarts-MDL. Jullie hebben even op mijn komst en mijn promotie moeten wachten, maar dan hebben jullie (hopelijk) ook wat! In het bijzonder dank aan EVELINE en DIANA, bij jullie beiden heb ik meestal aan één woord genoeg. EVELINE LEIJN, wat een kennis heb je in huis, juist buiten de kinderMDL stond je me ook bij. DIANA CORNELISSEN, we vullen elkaar als opleiders goed aan. Als ik iets heb bedacht (en verwoord), heb jij het vaak al uitgevoerd! Dank ook aan PETRA VAN SETTEN, met wie ik de passie voor wetenschap deel. Dank voor de samenwerking op het raakvlak van endocrinologie en MDL.

Arts-assistenten in het Rijnstate: het is een voorrecht om jullie opleider te mogen zijn vanwege het vertrouwen dat jullie mij schenken. Dank dat ik van jullie mag leren: jullie nieuwsgierigheid houdt mij scherp en leert me dat een onderzoekende en frisse geest nodig is om verder te komen in ons vak.

Alle collega's van de MDL in het Rijnstate, het is prettig samenwerken met jullie, ik voel me echt onderdeel van het team. Dank PETER WAHAB voor het delen van je kennis, niet alleen op coeliakie gebied, maar ook in de IBD wereld kan ik veel van je leren. Dank JORDY BURGER, vooral voor de gezelligheid tijdens de ICDS.

Alle student-onderzoekers zonder wie ik niet zover gekomen was: IRIS, MARIJE, NICKY en ANOUK, dank.

Omdat er meer is dan werk alleen, ook dank aan alle mensen daarbuiten: vrienden van vroeger uit Utrecht en Den Haag, en nu in Arnhem. Mijn jaarclub: fijn dat we nog altijd contact hebben en dingen met elkaar kunnen delen! (Oud) Buren: het spreekwoord is er niet voor niets. JUDITH en MICHIEL, jullie hebben voor ons de plek overgenomen van PAUL en BEATRICE. Mijn tennismaatjes uit Arnhem, dank voor de ontspanning die jullie mij met tennis bieden.

Als laatste natuurlijk alle lof voor mijn familie. Ik kwam terecht in een betrokken, lieve en actieve schoonfamilie, die met de Kappetijns nog verder werd uitgebreid. Helaas heeft mijn schoonvader PIETER LOOS dit proefschrift niet meer mee mogen maken, ik weet zeker dat hij trots vooraan gezeten zou hebben. HARM-JAN en BIRGITTA, samen met STELLA, ELISE en AXEL delen we veel. BIRGITTA, wat ben ik blij met je als schoonzus en paranimf! FRANK, WENDELA, ROSALIE, CATELIJNE en FLORIAN, dank voor jullie steun vanuit de Verenigde Staten, jammer dat jullie er niet bij kunnen zijn. MATTHIJS en JULIA, mijn nicht en gevoelsmatige zus die ik niet had, zonder jullie zouden in elk geval onze vakanties een stuk minder leuk zijn. Mijn ouders, dankzij jullie ben ik wie ik geworden ben. Dank voor jullie steun en vertrouwen in mij.

Afsluitend de grootste dank aan MENNO, mijn steun en toeverlaat sinds het einde van onze studententijd. We vullen elkaar goed aan en stimuleren de ander het beste uit onze levens te halen! Je hebt veel voor mijn carrière over gehad, ik hoop jou in de jouwe nog lang te mogen ondersteunen. En WILLEMIJN, SJOERD en TEUN: dank voor jullie geduld en liefde én voor het feit dat ik straks met jullie samen mag Netflixen.



## CURRICULUM VITAE



MARGREET WESSELS werd op 5 april 1976 geboren in Almelo. In 1994 deed ze eindexamen VWO aan het OSG Erasmus te Almelo, waarna zij door middel van naplaatsing toegelaten werd tot de studie Geneeskunde aan de Rijks Universiteit Utrecht. Tijdens haar studie deed zij een onderzoeksstage in Vancouver, Canada, naar late complicaties van beenmergtransplantaties en deed zij een coschap dermatologie

in het Tygerberg ziekenhuis te Kaapstad, Zuid-Afrika. Na haar coschappen werkte zij in 2001 eerst enkele maanden als consultatiebureau arts in Breda. Van oktober 2001 tot oktober 2003 werkte zij als ANIOS kindergeneeskunde in het Diakonessen Ziekenhuis te Utrecht en het Leids Universitair Medisch Centrum te Leiden, alwaar zij op 1 oktober 2003 startte met de opleiding tot kinderarts. Haar perifere stage deed zij in het Reinier de Graaf Gasthuis te Delft. In februari 2009 werd zij geregistreerd als kinderarts. Ze werkte vervolgens als waarnemend kinderarts in het Juliana Kinderziekenhuis te Den Haag tot aan de start van haar fellowship kindermaag-darm-leverziekten in het ErasmusMC te Rotterdam, locatie Sophia Kinderziekenhuis, in juni 2009. Vanaf 1 oktober 2010 zette zij dit fellowship voort in het Leids Universitair Medisch Centrum, gecombineerd met de start haar promotie onderzoek. Naast het onderzoek dat zij deed voor dit proefschrift, coördineerde zij de opzet van een biobank voor kinderen met coeliakie met gestandaardiseerde opslag van zowel biomateriaal als patiëntgegevens. Daarnaast was zij betrokken bij een onderzoek naar de uitkomsten van een eHealth systeem voor kinderen die onder poliklinische controle zijn voor coeliakie. Op 15 september 2012 werd zij geregistreerd als kinderarts-MDL. Sinds augustus 2013 werkt zij in die functie in het Rijnstate Ziekenhuis te Arnhem. Ze is er tot op heden wetenschappelijk actief voor haar promotie, maar ook daarbuiten. In december 2016 werd ze opleider Kindergeneeskunde in het cluster OOR-ON. Ze woont in Arnhem met haar man Menno Loos en hun kinderen Willemijn (2008), Sjoerd (2010) en Teun (2012).