



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Early diagnosis and management of celiac disease in childhood

Meijer, C.R.

Citation

Meijer, C. R. (2023, January 25). *Early diagnosis and management of celiac disease in childhood*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3512971>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3512971>

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

9

Algemene discussie en conclusie

Coeliakie is een immuun-gemedieerde aandoening, waarbij de HLA immunogenetische achtergrond (DQ2 en DQ8 heterodimeren) en de trigger uit de omgeving (gluten) aanleiding zijn om de ziekte te ontwikkelen. Beide factoren zijn noodzakelijk - maar niet voldoende - om coeliakie te ontwikkelen.

Coeliakie is een veel voorkomende ziekte met een breed spectrum aan intestinale en extra-intestinale symptomen en potentiële complicaties zoals osteoporose, andere auto-immuunziekten en zeldzame, maar ernstige maligniteiten. De prevalentie stijgt, wat vooral wordt toegeschreven aan de beschikbaarheid van betrouwbare screenings-tests, de groeiende bekendheid van de ziekte onder hulpverleners en de identificatie van risicogroepen. De combinatie van deze factoren heeft wereldwijd tot een aanzienlijke stijging van het aantal coeliakie diagnoses geleid (1). Ondanks dat de kennis over de pathofysiologie, diagnose, behandeling en mogelijke therapeutische opties geleidelijk toeneemt, blijft het onduidelijk wie coeliakie ontwikkelt en wie niet. Tijdige diagnose en adequate behandeling en follow-up zijn belangrijke vragen op dit moment en aanleiding voor de studies die opgenomen zijn in dit proefschrift.

Volgens de richtlijn van de European Society of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) kan sinds 2012 de diagnose coeliakie bij kinderen gesteld worden zonder het nemen van dunne darm bipten als wordt voldaan aan strikte criteria: symptomen, bij herhaling waarden van antilichamen tegen weefseltransglutaminase (TGA) ≥ 10 x de bovengrens van normaal, positieve anti-endomysium antilichamen (EMA) en de aanwezigheid van HLA-DQ2/DQ8 (2). Een prospectieve validatiestudie van deze benadering toonde positieve voorspellende waarden variërend van 99.63 (95% CI, 98.67-99.6) tot 100 (95% CI, 99.23-100) (3). In 2020 is de richtlijn voor de diagnose van coeliakie geactualiseerd (4). In hoofdstuk 2 van dit proefschrift laten resultaten van onze nationale prospectieve studie zien dat in Nederland, het jaar na de publicatie van de 'non-biopsy' benadering, de diagnose bij meer dan 75% van de kinderen correct werd gesteld. Om dit nog verder te verbeteren is het van belang dat de huisartsen en kinderartsen, die een essentiële rol spelen bij het vermoeden van de diagnose coeliakie en het aanvragen van de initiële serologische tests, rekening houden met de aanbevelingen van de ESPGHAN-richtlijn waarin geadviseerd wordt de diagnose te laten stellen door een kinderarts-MDL of een kinderarts die affiniteit heeft met coeliakie, om zowel over- als onder diagnose en de gevolgen daarvan te voorkomen. Door de voortdurend veranderende klinische presentatie, is het moeilijk om alle kinderen tijdig te diagnosticeren (5). Desondanks is in veel landen, waaronder in Nederland, een stijgende incidentie van coeliakie tijdens de kinderleeftijd gerapporteerd. Naast de combinatie van verschillende factoren, zoals de groeiende bekendheid van coeliakie onder zorgprofessionals, screening van hoogrisicogroepen en de beschikbaarheid van betrouwbare screeningstests (5, 6), wordt

echter ook gedacht aan een reële stijging van de incidentie (7). Vergelijkbare stijgingen zijn namelijk ook bij andere auto-immuunziekten en allergische aandoeningen bij kinderen gerapporteerd, zoals diabetes mellitus type 1, astma en allergische rhinitis (8-10). Begrijpen hoe de tolerantie voor gluten verloren gaat, is een fundamentele vraag die meer onderzoek vergt. Omgevingsfactoren zijn in verband gebracht met de toename van de ziekte-incidentie, zoals virale infecties tijdens de kindertijd of veranderingen in de darm-microbiota (samenstelling of metaboliëtoproductie) (12).

In hoofdstuk 3 wordt een overzicht gegeven van de huidige kennis over de preventieve strategieën van coeliakie. Kennis van de pathofysiologie zou primaire preventieve strategieën mogelijk kunnen maken bij individuen die de genetische aanleg voor de ziekte hebben, maar tot nu toe is primaire preventie niet mogelijk. Voedingsadviezen voor zuigelingen zijn in dit verband prospectief bestudeerd en gebleken is dat noch het tijdstip van glutenintroductie, noch de duur van borstvoeding het risico op coeliakie beïnvloeden (13-17). Recente studies van geboortecohorten uit coeliakie-families suggereren dat de hoeveelheid gluten die vroeg in het leven wordt geconsumeerd, een (te voorkomen) risicofactor kan zijn voor de ontwikkeling van coeliakie (18-20). Maar voordat 'preventieve'-aanbevelingen over de hoeveelheden zouden kunnen worden gegeven, zou dit moeten worden bestudeerd in gerandomiseerde gecontroleerde interventiestudies.

De exacte microbiële samenstelling en de rol van dysbiose in de pathogenese van coeliakie zijn op dit moment nog niet bekend, maar een associatie tussen veranderingen in de darm-microbiota en de ontwikkeling van coeliakie is wel aangetoond. De resultaten van de CDGEMM-studie (Celiac Disease Genomic, Environmental, Microbiome, and Metabonomic) worden binnenkort verwacht. Deze zouden kunnen helpen de rol die de darm-microbiota heeft bij de betrokkenheid in de pathogenese van coeliakie, te begrijpen (21). Dit zou kunnen leiden tot nieuwe preventieve mogelijkheden door toediening van probiotica. Echter, ook dan zullen vervolgstudies nodig zijn om beter te kunnen nagaan of probiotica de ziekte kunnen behandelen of voorkomen en om te bepalen welk type, dosis en duur van de probiotica moet worden gebruikt (22-26).

Zolang primaire preventie van coeliakie niet mogelijk is, lijkt het diagnosticeren van de ziekte in een vroeg stadium - secundaire preventie - de beste optie. Ondanks het stijgende aantal coeliakie diagnoses, blijft een aanzienlijk aantal mensen ongediagnosticeerd (11). De mogelijkheid en haalbaarheid van screeningstrategieën om onopgemerkte coeliakiepatiënten te identificeren moet worden onderzocht. Er zijn belangrijke vragen gezet over wie op coeliakie moet worden getest en wanneer. Tijdige diagnose kan zowel door vroege opsporing (case-finding) als door bevolkingsonderzoek (mass-screening)

worden bereikt, hoewel beide methoden nog steeds controversieel zijn vanwege hun ethische implicaties (27-29).

In hoofdstuk 4 van dit proefschrift wordt ons nationale project, GLUTENSCREEN, naar vroege opsporing van coeliakie bij kinderen met coeliakie-gerelateerde symptomen, uit de algemene bevolking gepresenteerd. Dit is het eerste case-findingsproject naar coeliakie in Nederland met als doel aan te tonen dat case-finding haalbaar, efficiënt, kosteneffectief en goed geaccepteerd is door de algemene bevolking. In GLUTENSCREEN werd aan de ouders van alle kinderen van 1-4 jaar die het consultatiebureau in de regio Kennemerland voor een standaard controle bezochten, gevraagd naar coeliakie-gerelateerde symptomen (gestandaardiseerde vragenlijst). Als één of meer symptomen aanwezig waren, werd een sneltest op coeliakie-antilichamen uitgevoerd. Bij een positieve uitslag, hetgeen betekent dat coeliakie-antilichamen aanwezig zijn, werd het kind verwezen naar het Leids Universitair Medisch Centrum voor verdere diagnostiek. De resultaten van GLUTENSCREEN zijn boven verwachting: coeliakie werd bevestigd bij 1.8% van de geteste kinderen. Dat is meer dan de 1% die verwacht werd op basis van de huidige literatuur (30). Bovendien werd deze vroege opsporingsmethode naar coeliakie goed geaccepteerd door de ouders en de meerderheid van de betrokken zorgverleners (31). In de literatuur is echter bekend dat de voorspellende waarde van symptomen om coeliakie te identificeren beperkt is, aangezien symptomen die geassocieerd zijn met coeliakie even vaak voorkomen bij personen met als zonder de ziekte (32). In de database van GLUTENSCREEN zullen we nagaan of sommige symptomen beter onderscheid maken in de aanwezigheid van coeliakie en/of wat de optimale combinatie van symptomen is als indicator voor het testen op coeliakie. De belangrijkste beperking van deze vroege opsporingsmethode naar coeliakie is, zelfs wanneer goed uitgevoerd, dat de diagnose in subklinische kinderen gemist wordt (33). Een alternatief is een bevolkingsonderzoek om alle kinderen met coeliakie op te sporen, maar hiertegen is in 2017 bezwaar aangetekend door de Medisch Ethische Commissie Leiden-Den Haag-Delft (METC-LDD) en De Nederlandse Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Opmerkelijk is echter dat 70% van de ouders uit de algemene Nederlandse bevolking een bevolkingsonderzoek naar coeliakie acceptabel vindt (31). Om de opsporingsmethode te optimaliseren, zou het toevoegen van de HLA-typering wenselijk zijn, omdat voor de ontwikkeling van coeliakie bepaalde genen noodzakelijk zijn (HLA-DQ2 en/of DQ8). Momenteel maakt HLA-typering geen deel uit van GLUTENSCREEN, omdat de bestaande techniek die DNA-extractie vereist, aanzienlijke nadelen heeft op locaties die niet beschikken over een laboratorium (zoals de consultatiebureaus). Deze aanpak zal ook het probleem van de asymptomatische kinderen niet oplossen. Zij zullen alleen door middel van een bevolkingsonderzoek naar coeliakie worden opgespoord. Een analyse uit de Rotterdamse 'Generation R'-studie onder 6-jarige kinderen uit de algemene bevolking toonde in 1.3%

van de kinderen niet-gediagnosticeerde coeliakie (57/4442 gescreende kinderen was positief voor TGA). Dit ging gepaard met belangrijke gezondheidsproblemen, zoals een verminderde botdichtheid en een vertraagde gewichtsgroei (33). Daarnaast hadden kinderen van vrouwen met niet-herkende en dus onbehandelde coeliakie een verminderde foetale groei en een lager geboortegewicht (34). Tezamen met literatuur waaruit blijkt dat bevolkingsonderzoek naar coeliakie kosteneffectief is, wordt het tijd om de discussie over bevolkingsonderzoek naar coeliakie te heropenen (35-37). Na vele jaren is dit nog steeds een punt van discussie. De controverse over de vraag of de algemene bevolking een bevolkingsonderzoek naar coeliakie zou accepteren, lijkt te worden beantwoord door de voorlopige resultaten van GLUTENSCREEN: een overgrote meerderheid van de algemene bevolking (ongeveer 70%) vindt een bevolkingsonderzoek naar coeliakie acceptabel. De resultaten van PreventCD, een prospectieve, Europese, dieet-interventie studie onder zuigelingen met een genetische aanleg uit coeliakie-families, hebben ook waardevolle informatie opgeleverd over het natuurlijke beloop van coeliakie. Zowel bij kinderen uit risicogroepen (coeliakie-families) als in de algemene bevolking ontwikkelt coeliakie zich zeer vroeg. Met het verkrijgen van deze nieuwe inzichten lijkt het tijd om de discussie “is het tijd voor een bevolkingsonderzoek naar coeliakie” te heropenen, aangezien aan alle tien criteria voor bevolkingsonderzoek, opgesteld door Wilson en Jungner, is voldaan (38). Testen op coeliakie bij asymptomatische kinderen zal inzicht geven in de werkelijke prevalentie van coeliakie en zal een tijdige diagnose mogelijk maken voor alle kinderen met coeliakie. Het zal een belangrijke stap in de goede richting zijn voor de preventieve zorg in Nederland.

Screening op coeliakie van hoog-risicogroepen, zoals eerstegraad familieleden van coeliakie -patiënten en patiënten met auto-immuunziekten, wordt al aanbevolen door zowel de Nederlandse als de meeste internationale richtlijnen (2, 39, 40). Er is echter weinig informatie bekend over de verbetering van symptomen na behandeling bij kinderen die door vroege opsporing gediagnosticeerd zijn met coeliakie. Ongeveer de helft van deze kinderen heeft klachten op het moment van diagnose. In onze PreventCD studie zijn kinderen vanaf de geboorte gevolgd op de ontwikkeling van coeliakie door middel van een gestandaardiseerde vragenlijst over hun gezondheid (gerapporteerd door de ouders), groei en coeliakie-antilichamen. Gegevens van deze studie zijn geanalyseerd om te beoordelen of kinderen uit coeliakiefamilies baat hebben bij het vroegtijdig opsporen en behandelen van de ziekte. Deze gegevens tonen aan dat de meeste symptomen significant verbeteren na behandeling met een glutenvrij dieet en dat vroege opsporing ook klinisch voordeel biedt (manuscript in voorbereiding).

Dat kinderen uit coeliakiefamilies een hoger risico hebben om de ziekte te ontwikkelen, is algemeen bekend, maar in hoofdstuk 5 laten de resultaten van het PreventCD-cohort

een significant hoger risico zien gedurende de eerste levensjaren dan voorheen gerapporteerd (1, 41). Tot voor kort werd het risico op coeliakie voor eerste graad familieleden van coeliakiepatiënten vastgesteld op 5%-10%. Onze gegevens tonen echter dat op de leeftijd van acht jaar de kans op coeliakie maar liefst 17% is. Dit benadrukt het belang van vroege opsporing en diagnose nog meer. Gegevens over de frequentie van screening en de leeftijd waarop deze moet worden uitgevoerd, ontbreken vooralsnog. Verschillende factoren beïnvloeden het risico op de ontwikkeling van coeliakie. Zo ontwikkelt coeliakie zich al op zeer jonge leeftijd (gemiddelde leeftijd 4.3 jaar), komt het significant vaker voor bij meisjes ($p=0.005$) en bij HLA-DQ2 homozygote personen ($p<0.001$). Gebaseerd op deze factoren, en de huidige leeftijd, hebben wij predictiemodellen voor de ontwikkeling van coeliakie gemaakt. Hiermee kan een geïndividualiseerd screeningsadvies gegeven worden aan kinderen uit coeliakie-families (hoofdstuk 5). Door PreventCD en GLUTENSCREEN weten we nu dus dat het natuurlijke beloop van coeliakie een zeer vroege ontwikkeling in het leven kent. Het zal nog geëvalueerd moeten worden of de predictiemodellen en de daaruit voortvloeiende screeningsadviezen ook toepasbaar zijn op kinderen uit de algemene bevolking.

Een tijdige diagnose van deze chronische ziekte is gunstig voor (a)symptomatische kinderen, maar de follow-up na de diagnose is even belangrijk. De enige behandeling voor coeliakie is een levenslang strikt glutenvrij dieet. Dit is niet altijd even makkelijk vol te houden, omdat gluten aanwezig zijn in de meeste verwerkte voedingsmiddelen. Daarnaast kunnen dieetbeperkingen een nadelige invloed op de kwaliteit van leven hebben. Bovendien zijn glutenvrije voedingsmiddelen niet overal verkrijgbaar, zijn ze duurder en minder smakelijk, wat kan leiden tot een lage therapietrouw. Er worden momenteel verschillende studies uitgevoerd om niet-diëtetaire behandelingen te onderzoeken als mogelijke opties voor tertiaire preventie (42).

Goede therapietrouw van het glutenvrij dieet vermindert de complicaties van coeliakie en kan worden beschouwd als een tertiaire preventieve maatregel (43). Veelal wordt tijdens de follow-up van coeliakiepatiënten TGA bepaald als maat voor darmherstel. Maar de resultaten van de coeliakie-antistoffen correleren niet goed met diëttrouw (44). Ondanks het ontbreken van een gouden standaard voor het beoordelen van de therapietrouw, wordt een evaluatie van het glutenvrij dieet door een ervaren diëtist beschouwd als de beste methode. Dit kent echter ook nadelen: het is tijdrovend en vereist deskundig personeel dat niet altijd beschikbaar is. Alternatieven als korte diëtvragenlijsten en bepalingen van TGA slagen er echter niet in diëtfouten te detecteren bij kinderen en adolescenten met coeliakie. Daarmee zijn deze methoden niet gevoelig genoeg om alle patiënten die gluten consumeren te identificeren (45). Om de diëttrouw bij kinderen en adolescenten met coeliakie te beoordelen, is een diëtvragenlijst ontwik-

keld en gevalideerd (46). Ook is een andere methode ontwikkeld om gluteninname op te sporen, gluten-immunogene-peptiden (GIP) (47), maar deze test wordt nog niet gebruikt in de standaard klinische zorg. In hoofdstuk 6 tonen de resultaten van onze klinische studie dat de combinatie van de dieetvragenlijst en de GIP-test in urine, de meest effectieve methode is in het opsporen van (on)opzettelijke glutenfouten. Beide testen, evenals de TGA-bepaling, hebben echter hun beperkingen bij het monitoren van dieetrouw. Omdat de GIP-test gluten detecteert die slechts enkele dagen voor de test zijn ingenomen, kan glutenconsumptie vóór die tijd onopgemerkt blijven. Zoals gepresenteerd in onze studie, kan GIP-bepaling nuttig zijn in specifieke klinische situaties om (on)opzettelijke gluteninname uit te sluiten, bijvoorbeeld bij kinderen 1. bij wie recent de diagnose coeliakie is gesteld en die vertrouwd raken met het glutenvrij dieet, 2. die symptomen rapporteren met een negatieve TGA en geen dieetfouten hebben gerapporteerd op de dieetvragenlijst, 3. met (persisterende) verhoogde of zeer langzame normalisatie van TGA ondanks dat zij geen fouten op de dieetvragenlijst hebben aangegeven en 4. met vermoedelijke opzettelijke gluteninname. In tegenstelling tot de momenteel bruikbare en betrouwbare test voor screening en diagnose, is er behoefte aan een klinisch bruikbare biomarker die kan helpen bij de monitoring van de ziekte over een langere periode.

De standaard medische zorg voor coeliakiepatiënten bestaat uit regelmatige doktersbezoeken. De beperkte tijd die wordt uitgetrokken voor een poliklinisch consult verhindert gewoonlijk een uitgebreide beoordeling van de kwaliteit van leven en de therapietrouw van de patiënt (4). Daarom moeten andere mogelijkheden buiten het ziekenhuis worden overwogen. Zelfmanagement heeft gunstige effecten laten zien op de gezondheidszorg bij andere chronische ziekten (48). E-Health kan een belangrijke rol spelen bij de ondersteuning van patiënten bij zelfmanagement, aangezien internet en technologie gebruikers gemakkelijk en snel kunnen bereiken. E-Health wordt gedefinieerd als diensten en informatie op het gebied van gezondheidszorg die elektronisch via het internet en aanverwante technologieën worden geleverd of verbeterd. In hoofdstuk 7 worden de resultaten gepresenteerd van een systematisch review naar het gebruik en de effecten van elektronische gezondheidszorgtechnologieën bij de follow-up van coeliakiepatiënten. De meerderheid van de patiënten is tevreden over E-Health. Het gebruik kan effectief zijn bij het verbeteren van zorg in specifieke aspecten, de kwaliteit van leven, therapietrouw en kennis over coeliakie en het glutenvrij dieet.

Tijdens de controles van kinderen en adolescenten met coeliakie is het van belang om symptomen, gewicht/lengte en kwaliteit van leven te beoordelen en complicaties te voorkomen. Ook wordt aandacht besteed aan ziekte-educatie, sociale steun en het motiveren van therapietrouw van het kind en zijn familie, waarbij het belang van goede voeding wordt benadrukt. Momenteel is de follow-up van kinderen met coeliakie niet

gestandaardiseerd en grotendeels gebaseerd op de mening van deskundigen, wat leidt tot aanzienlijke verschillen in follow-up tussen landen en zelfs regionaal binnen landen die hetzelfde gezondheidszorgsysteem toepassen (49-50). Door een internationale samenwerking van coeliakie-geïnteresseerden is ondertussen de ESPGHAN position-paper voor de follow up van coeliakie opgesteld. Op basis van beschikbare literatuur zijn aanbevelingen geformuleerd voor een meer gestructureerde follow-up van kinderen met coeliakie (51). Laten we hopen dat deze aanbevelingen net zo snel en efficiënt worden opgevolgd als de ESPGHAN-richtlijn voor de diagnose van coeliakie.

TOEKOMSPERSPECTIEVEN

Aangezien primaire preventie van coeliakie een zeer aantrekkelijke, maar nog niet gerealiseerde doelstelling is, moet de nadruk voorlopig liggen op het bevorderen van een snelle diagnose en behandeling bij (a)symptomatische kinderen en adolescenten. De voorlopige resultaten van GLUTENSCREEN laten zien dat vroege opsporing op de consultatiebureaus een aanzienlijk deel van de anders onopgemerkte kinderen opspoort en de tijd tot diagnose verkort. Daarnaast geeft het ons informatie over de kosten-effectiviteit en aanvaardbaarheid van een vroege coeliakie-diagnose bij symptomatische kinderen. Op basis van deze positieve resultaten hebben de consultatiebureaus in de regio Kennemerland besloten de vroege opsporing naar coeliakie in hun reguliere zorg te implementeren. Gestreefd wordt om deze opsporingsmethode te implementeren bij alle andere consultatiebureaus in Nederland. Om de doelpopulatie van vroege opsporing naar coeliakie te optimaliseren, is financiering aangevraagd voor de ontwikkeling van een nieuwe test om HLA-typering uit te voeren in bloeddruppels (op filterpapier, zoals bij de hielprikscreening) die worden verkregen bij de sneltest op coeliakie-antilichamen op het consultatiebureau. Deze aanpak zal de succesvolle vroege opsporingsmethode naar coeliakie effectiever maken en daarmee de belasting van de HLA-DQ2/8 negatieve kinderen verminderen. In de tussentijd blijven we zoeken naar mogelijkheden voor primaire preventie.

REFERENCES

1. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al (2018) Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Volume 16, Issue 6, pp 823–836.
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(1):136–60
3. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, et al. Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. *Gastroenterology*. 2017;153(4):924-935.
4. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR et al. European Society Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 70(1):141-156.
5. Meijer CR, Schweizer JJ, Peeters A, Putter H, Mearin ML. Efficient implementation of the ‘non-biopsy approach’ for the diagnosis of childhood celiac disease in the Netherlands: a national prospective evaluation 2010–2013. *Eur J Pediatr*. 2021; 180(8): 2485–2492.
6. Riznik P, De Leo L, Dolinsek J, Judit Gyimesi J, Martina Klemenak M, Berthold Koletzko B, et al. Clinical Presentation in Children With Coeliac Disease in Central Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021 Apr 1;72(4):546-551.
7. Almallouhi E, King KS, Patel B, Wi C, Juhn YJ, Murray JA, Absah I. Increasing incidence and altered presentation in a population-based study of pediatric celiac disease in North America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65:432–437
8. Lipman TH, et al. Increasing incidence of type 1 diabetes in youth: twenty years of the Philadelphia Pediatric Diabetes Registry. *Diabetes care*. 2013; 36(6):1597–603.
9. Lindfors, K. et al. Metagenomics of the faecal virome indicate a cumulative effect of enterovirus and gluten amount on the risk of coeliac disease autoimmunity in genetically at risk children: the TEDDY study. *Gut* 69, 1416–1422 (2020).
10. Loh W, Tang MLK. The Epidemiology of Food Allergy in the Global Context. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2018, 15, 2043
11. King, J. A. et al. Incidence of celiac disease is increasing over time: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol*. 115, 507–525 (2020).
12. Rintala A, Riikonen I, Toivonen A, et al. Early fecal microbiota composition in children who later develop celiac disease and associated autoimmunity. *Scand J Gastroenterol* 2018;53:403-409
13. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, et al. Randomized Feeding Intervention in Infants at High Risk for Celiac Disease. *N Engl J Med* 2014;371:1304-15.
14. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med* 2014;371:1295-303.
15. Jansen MA, Tromp II, Kieft-de Jong JC, Jaddoe VW, Hofman A, Escher JC, et al. Infant feeding and anti-tissue transglutaminase antibody concentrations in the Generation R Study. *Am J Clin Nutr*. (2014) 100:1095–101. doi: 10.3945/ajcn.114.090316.
16. Størdal K, White RA, Eggesbo M. Early feeding and risk of celiac disease in a prospective birth cohort. *Pediatrics* 2013;132(5):e1202-9.
17. Andrén Aronsson CA, Lee HS, Liu E, et al. Age at gluten introduction and risk of celiac disease. *Pediatrics* 2015;135(2):239-45.
18. Andrén Aronsson C, Lee HS, Koletzko S, Uusitalo U, Yang J, Virtanen SM, et al. TEDDY Study Group. Effects of gluten intake on risk of celiac disease: a case-control study on a Swedish Birth Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*.(2016) 14:403–9. doi: 10.1016/j.cgh.2015.09.030

19. Mårild K, Kahrs CR, Tapia G, Stene LC, Størdal K. Infections and risk of celiac disease in childhood: a prospective nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol.* (2015) 110:1475–84. doi: 10.1038/ajg.2015.287
20. Prediction models for celiac disease development in children from high-risk families: data from long term follow up of the PreventCD cohort. Meijer C, Auricchio R, Putter H, Castillejo G, Crespo P, Gyimesi J et al. *Gastroenterology* 2022, accepted
21. Leonard MM, Camhi S, Huedo-Medina TB, Fasano A. Celiac disease genomic, environmental, microbiome, and metabolomic (CDGEMM) study design: approach to the future of personalized prevention of celiac disease. *Nutrients* (2015) 7:9325–36.
22. Galipeau HJ, McCarville JL, Huebener S, Litwin O, Meisel M, Jabri B, et al. Intestinal microbiota modulates gluten-induced immunopathology in humanized mice. *Am J Pathol.* (2015) 185:2969–82.
23. Olivares M, Neef A, Castillejo G, Palma GD, Varea V, Capilla A, et al. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut.* (2015) 64:406–17.
24. Olivares M, Walker AW, Capilla A, Benítez-Páez A, Palau F, Parkhill J, et al. Gut microbiota trajectory in early life may predict development of celiac disease. *Microbiome* (2018) 6:36.
25. Benitez-Paez A, Olivares M, Szajewska H, Piescik-Lech M, Polanco I, Castillejo G, et al. Breast-Milk Microbiota Linked to Celiac Disease Development in children: a pilot study from the PreventCD cohort. *Front Microbiol* 2020 Jun 23;11:1335.
26. Zafeiropoulou K, Nichols B, Mackinder M, et al. Alterations in intestinal microbiota of children with celiac disease at the time of diagnosis and on a gluten-free diet. *Gastroenterology* 2020 Dec;159(6):2039-2051
27. Fasano, A. Should we screen for coeliac disease? Yes. *BMJ Clin Research* 2009 339, 3592.
28. Ludvigsson J, Card T, Kaukinen K, Bai J, Zingone F, Sanders D, Murray J. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. *United European Gastroenterol J.* 2015 Apr;3(2):106-20
29. Evans KE, McAllister R, Sanders DS. Should we screen for coeliac disease? No. *BMJ* 2009 Sept 17;339:b3674
30. Meijer CR, Smit L, Overveld F, Mearin ML. Early diagnosis of coeliac disease by case-finding at the Preventive Youth Health Care Centres in the Netherlands (GLUTENSCREEN). Preliminary results. Abstract G-ePwP-011 World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
31. Meijer CR, Ballintijn L, Mearin ML, Meij T, Smit L, Vries MC. Acceptability of active case-finding of celiac disease in the Netherlands. The GLUTENSCREEN study. Abstract G-eP-040, World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
32. Rosén A, Sandström O, Carlsson A, et al. Usefulness of symptoms to screen for celiac disease. *Pediatrics* 2014 Feb 133(2):211–218
33. Jansen M, Zelm M, Groeneweg M, Jaddoe V, Dik W, Schreurs M, et al. The identification of celiac disease in asymptomatic children: the Generation R Study. *J Gastroenterol.* (2018) 53:377–86
34. Kiefte-de Jong JC, Jaddoe VW, Uitterlinden AG, et al. Levels of antibodies against tissue transglutaminase during pregnancy are associated with reduced fetal weight and birth weight. *Gastroenterology.* 2013;144:726–35.
35. Shamir R, Hernell O, Leshno M. Cost-effectiveness analysis of screening for celiac disease in the adult population. *Med Decis Mak.* 2006;26(3):282–93.

36. Park KT, Tsai R, Wang L, Khavari N, Bachrach L, Bass D. Cost-effectiveness of universal serologic screening to prevent nontraumatic hip and vertebral fractures in patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(6):645–53.
37. Mein SM, Ladabaum U. Serological testing for coeliac disease in patients with symptoms of irritable bowel syndrome: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(11):1199–210.
38. Wilson JM, Jungner G: Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organisation; 1968.
39. CBO Richtlijn coeliakie en dermatitis herpetiformis. Haarlem: Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen; <http://www.diliguide.nl/document/2073/coeliakie-en-dermatitis-herpetiformis.html>. 2008. Ref Type: Online Source.
40. Bai J. and Ciacci C., World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Celiac Disease February 2017. *J Clin Gastroenterol* 2017)
41. Biagi F, Corazza GR. First-degree relatives of celiac patients: are they at an increased risk of developing celiac disease? *J Clin Gastroenterol* 2009 Jan;43(1):3-4
42. Alhassan E, Yadav A, Kelly CP, Mukherjee R. Novel Nondietary Therapies for Celiac Disease. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology* Vol. 8, No. 3. 2019
43. Meijer et al. Celiac Disease Prevention. Caroline Meijer, Raanan Shamir, Hania Szajewska, Luisa Mearin *Front Pediatr*. 2018; 6: 368. Published online 2018 Nov 30.
44. Kaukinen K, Sulkanen S, Maki M, Collin P. IgA-class transglutaminase antibodies in evaluating the efficacy of gluten-free diet in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:3
45. Leonard MM, Weir DC, DeGroot M, et al. Value of IgA tTG in Predicting Mucosal Recovery in Children With Celiac Disease on a Gluten-Free Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(2):286-91.
46. Wessels MMS, Te Lintelo M, Vriezinga SL, Putter H, Hopman EG, Mearin ML (2018) Assessment of dietary compliance in celiac children using a standardized dietary interview. *Clin Nutr* 37(3):1000–1004
47. Stefanolo JP, Tálamo M, Dodds S, et al. Real-World Gluten Exposure in Patients With Celiac Disease on Gluten-Free Diets, Determined From Gliadin Immunogenic Peptides in Urine and Fecal Samples. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(3):484-91.
48. Jeminiwa R, Hohmann L, Qian J, et al. Impact of E-health on medication adherence among patients with asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2019;149(59-68).
49. Wessels M, Dolinsek J, Castillejo G, Donat E, Riznik P, Roca M et al (2021) Follow-up practices for children and adolescents with celiac disease: results of an international survey. *Eur J Pediatr*.
50. Blansky BA, Hintze ZJ, Alhassan E, Leichtner AM, Weir DC, Silvester JA (2019) Lack of Follow-up of Pediatric Patients With Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 17(12):2603–2604.
51. Mearin ML, Agardh D, Antunes H, et al. ESPGHAN position paper on the management and follow-up of children and adolescents with coeliac disease. Submitted 2022

