

# Minder kans op coeliakie door introductie van gluten in de voeding van 4 maanden jonge zuigelingen?

## Referentie

Logan K, Perkin MR, Marrs T, et al. Early gluten introduction and celiac disease in the EAT Study: a prespecified analysis of the EAT Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2020;174:1041-7. DOI:10.1001/jamapediatrics.2020.2893

## Duiding

Nina Van Den Broecke,  
lector Voedings- en  
Dieetkunde

## Klinische vraag

Vermindert de introductie van gluten in de voeding van 4 maanden jonge zuigelingen de kans op coeliakie op driejarige leeftijd in vergelijking met een introductie op de leeftijd van 6 maanden?

## Achtergrond

Ongeveer 1 tot 3% van de bevolking lijdt aan coeliakie (1). De laatste jaren is er heel wat onderzoek verricht naar een mogelijk preventief effect van een vroege introductie van gluten\* in het dieet van zuigelingen. Een systematische review en meta-analyse van 13 observationele studies en 2 gerandomiseerde gecontroleerde studies toonde aan dat het risico van coeliakie statistisch niet significant verschilde tussen de introductie van gluten op de leeftijd van 5 tot 6 maanden versus een introductie op 12 maanden (N=2 RCT's). In vergelijking met een vroege introductie (<4 maanden) leidde een introductie op de leeftijd van 5 tot 6 maanden of >6 maanden niet tot een verschil in de prevalentie van coeliakie (N=4 cohortonderzoeken). Een introductie >6 maanden ging in vergelijking met een introductie op 5 tot 6 maanden daarentegen wel gepaard met een hogere prevalentie van coeliakie (N=5 cohortonderzoeken) (2). De Enquiring About Tolerance (EAT)-studie (3), een open-label RCT, opgezet om de preventie van voedingsallergie te onderzoeken door de introductie van zes voedselallergenen, waaronder tarwe, in de voeding bij zuigelingen kan mogelijk bijdragen aan het wetenschappelijk debat over dit onderwerp.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- van november 2009 tot juli 2012 includeerden de onderzoekers van de EAT-studie uit de algemene populatie in Engeland en Wales 1 303 zuigelingen die uitsluitend borstvoeding kregen tot de leeftijd van minstens 13 weken; vanaf dan werden alle zuigelingen gerandomiseerd in een groep die tussen 4 maanden en 6 maanden naast borstvoeding 6 voedselallergenen (koemelk, ei, pindanoten, sesamzaden, kabeljauw, tarwe) toegevoegd kreeg (n=652) en een groep die tot de leeftijd van 6 maanden verder uitsluitend borstvoeding kreeg (n=651)
- voor de hier gepubliceerde secundaire analyse van de EAT-studie includeerde men 1 004 zuigelingen bij wie er tussen november 2012 en maart 2015 tijdens het geplande opvolgbezoek na 3 jaar een bruikbaar bloedstaal afgenomen was; 97% gebruikte dagelijks tarwe gedurende minstens 6 weken voor de afname van het bloedstaal; het ging om 51,2% jongens; 85% blanken; 77% was afkomstig uit een stedelijk gebied
- geen exclusiecriteria.

### Onderzoeksopzet

Secundaire analyse van een **open-label RCT**

- na randomisatie in de EAT-studie introduceerde men in de interventiegroep op de leeftijd van ongeveer 4 maanden minimum 3,2 gram gluten per week (wat overeenkomt met 4 gram tarwe verdeeld over twee koekjes) (n=652) terwijl men in de controlegroep (n=651) pas vanaf ongeveer 6 maanden gluten in de voeding introduceerde

- gedurende het eerste jaar van de EAT-studie vulden de ouders maandelijks en vanaf het tweede jaar driemaandelijks vragenlijsten in; aan de hand van een voedselfrequentievragenlijst kon men onder andere de inname van tarwe opvolgen; in andere vragenlijsten werd gepeild naar het optreden van gastro-intestinale klachten (braken, diarree, obstipatie) en ongewenste reacties op voeding
- daarnaast werd tijdens de follow-up ook driemaal een eetdagboek (5 dagen) bijgehouden; de ouders in de interventiegroep werd bijkomend gevraagd om wekelijks aan te geven of hun zuigeling de aanbevolen hoeveelheid tarwe gekregen had
- bij aanvang van de EAT-studie, op 12 maanden en op drie jaar werd een klinisch onderzoek (waaronder bepaling van gewicht, lengte en BMI) uitgevoerd
- na drie jaar bepaalde men ook serum anti-transglutaminase type 2 IgA (IgA-TG2A) in de beschikbare bloedstalen (n=1 004); bij een concentratie >20 IU/l werd per brief aan de huisarts gevraagd om het kind door te verwijzen naar een pediatrische gastro-enteroloog naar keuze voor verdere diagnostische oppuntstelling (extra laboratoriumtesten, endoscopie, biopsie) die in overeenstemming moest zijn met de European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)-richtlijn (4).

### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaat van de EAT-studie (niet opgenomen in deze publicatie): IgE-gemedieerde voedselallergie voor koemelk, ei, pindanoten, sesamzaden, kabeljauw, tarwe
- voor de secundaire analyse (van deze publicatie) vergeleek men de prevalentie van coeliakie tussen de groep met vroege introductie (VI) en de groep met late introductie van gluten (LI)
- men gebruikte de **Fisher exact toets** om de statistische significantie van het verschil te bepalen.

### **Resultaten**

- in de VI-groep werd op gemiddeld 4 maanden (range 4 tot 33 maanden) gestart met de introductie van gluten terwijl in de LI-groep op gemiddeld 7 maanden (range 5 tot 21 maanden) gestart werd; tussen 4 en 5 maanden gebruikte 69,5% van de zuigelingen in de VI-groep gluten (gemiddeld 1,3 (SD 1,54) gr/week) terwijl 2,3% van de zuigelingen in de LI-groep ook reeds gluten (gemiddeld 0,08 (SD 1,00) gr/week) gebruikte; tussen 5 en 6 maanden gebruikte 86,7% van de kinderen in de VI-groep gluten (gemiddeld 4 (SD 2,40) gr/week) en op 6 maanden gebruikte 37,6% van de kinderen in de LI-groep gluten (gemiddeld 0,9 (SD 2,05) gr/week); vanaf 9 maanden was de consumptie van gluten gelijk in beide groepen (gemiddeld 8,8 (SD 3,98) gram/week in de VI- en 8,6 (SD 4,16) gram/week in de LI-groep
- van de 1 004 kinderen bij wie na drie jaar een bruikbaar bloedstaal voorhanden was stelde men bij 9 kinderen (7 in de LI-groep en 2 in de VI-groep) een IgA-TG2A-concentratie >20 IU/l vast; bij alle kinderen in de LI-groep en bij geen enkel kind in de VI-groep werd de diagnose van coeliakie bevestigd door een pediater; uiteindelijk had dus 1,4% van de kinderen in de LI-groep versus 0% van de kinderen in de VI-groep coeliakie (p=0,02 volgens de Fisher exact toets); het absolute verschil in de prevalentie van coeliakie bedroeg dus 1,4% (95% BI van 0,6% tot 2,6%).

### **Besluit van de auteurs**

Een vroege introductie van gluten op de leeftijd van 4 maanden ging gepaard met een lagere prevalentie van coeliakie. Deze resultaten suggereren dat vroege consumptie van een hoge dosis gluten in verder onderzoek overwogen zou moeten worden als preventieve strategie voor coeliakie.

### Financiering van de studie

UK Food Standards Agency (contract code T07051) en Medical Research Council (grant MC\_G1001205).

### Belangenconflicten van de auteurs

Twee van de acht auteurs vermelden belangenconflicten waarvan één een beurs ontving van de overheidsinstellingen die de studie financierden. De andere ontving vergoedingen van King's College London in het kader van de studie.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

De EAT-studie is opgezet om het effect na te gaan van een vroege blootstelling aan zes voedselallergenen op het voorkomen van voedselallergie op latere leeftijd. De deelnemers werden gerekruteerd in de algemene populatie. Het is dan ook de vraag in hoeverre het in deze studie zonder duidelijkheid over de familiale voorbeschiktheid van coeliakie bij de deelnemers nuttig was om te peilen naar het voorkomen van coeliakie. Hoewel er gerandomiseerd werd, is het bovendien niet duidelijk of toevallig niet meer personen met familiale voorbeschiktheid in de controlegroep opgenomen waren. Met een geschatte prevalentie van ongeveer 0,3% in deze studiebevolking van 1 004 zuigelingen hadden de onderzoekers verwacht dat hun analyse te weinig **power** zou hebben om een verschil in voorkomen van coeliakie aan te tonen. Het statistisch significant verschil kan echter even goed het gevolg zijn van een **type I-fout**. Een andere potentiële **bias** is het mogelijk selectief uitvallen van kinderen met coeliakie in de interventiegroep voor de bloedafname na 3 jaar follow-up. De auteurs schatten deze kans op bias echter als laag in omdat de reden van uitval na 3 jaar meer het gevolg was van veranderde familiale omstandigheden. Uit de vragenlijsten bleek ook dat er geen verschil was in prevalentie van gastro-intestinale symptomen en voedselreacties op 3 jaar tussen de geteste en de niet geteste deelnemers. Evenmin verschilde het voorkomen van gastro-intestinale symptomen en voedselreacties tussen de interventie- en de controlegroep. Via de vragenlijsten werd enkel navraag gedaan naar tarwe. Andere glutenbevattende granen werden niet opgenomen. In hoeverre hier wel mee rekening gehouden werd in de dagboekjes, is niet duidelijk. Bijgevolg kan de inname van gluten in beide groepen onderschat zijn. Hoe dan ook zien we dat 30% van de zuigelingen in de VI-groep tussen 4 en 5 maanden nog geen gluten gebruikte. De gemiddelde inname op die leeftijd (1,3 gr/week) lag bovendien duidelijk onder de vooropgestelde hoeveelheid van 3,2 gr/week. Dit kan het resultaat beïnvloed hebben. Alhoewel de nieuwste ESPGHAN-richtlijnen voor de diagnose van coeliakie bij kinderen gebruikt zijn (4), was er weinig uniformiteit in de gebruikte diagnostiek. Verschillende pediaters uit verschillende settings deden het onderzoek en er werd niet altijd een biopsie uitgevoerd.

### Interpretatie van de resultaten

Deze analyse van de EAT-studie toont aan dat de **prevalentie** van coeliakie statistisch significant lager was in een groep die vanaf de leeftijd van 4 maanden gluten in het dieet toegevoegd kreeg in vergelijking met een groep die pas na 6 maanden gluten kreeg.

Gezien de zwakke punten in de methodologie dienen de resultaten van deze studie met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden. Niettegenstaande het statistisch significante verschil tussen beide groepen kunnen we uit deze studie dus niet besluiten dat het vroeg introduceren van gluten beschermt tegen coeliakie. We weten evenmin wat het effect op langere termijn zal zijn. Mogelijk wordt coeliakie uitgesteld en niet voorkomen door een vroege introductie van gluten.

Bovendien is dit resultaat tegenstrijdig met een eerdere RCT die geen verschil kon aantonen tussen een introductie van gluten op 4 maanden versus een introductie vanaf 6 maanden bij kinderen met een verhoogd risico van coeliakie (5). De prevalentie van coeliakie bedroeg in deze studie immers 5,2% versus 0,7% in de EAT-studie. Men startte wel met een duidelijk lagere dagelijkse inname van gluten (slechts 100 mg per dag) dan in de EAT-studie. Mogelijk is het dus niet alleen belangrijk om

vroeg te starten maar ook om met een voldoende grote hoeveelheid gluten te beginnen. Dit zijn interessante hypothesen voor verder onderzoek.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

De huidige Duodecim-richtlijn over coeliakie doet geen uitspraak over het verband tussen de introductie van gluten in het dieet van zuigelingen en het ontwikkelen van coeliakie op latere leeftijd (1). DynaMed verwijst in dit verband onder andere naar de European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)-richtlijn (6). Daarin wordt aanbevolen om gluten te introduceren in de voeding van zuigelingen tussen 4 en 12 maanden en ook om grote hoeveelheden gluten te vermijden tijdens de eerste maanden na introductie.

## **Besluit van Minerva**

Deze secundaire analyse van een open-label RCT suggereert dat de introductie van een voldoende hoge hoeveelheid gluten in het dieet vanaf de zuigelingenleeftijd van 4 maanden resulteert in een daling van de prevalentie van coeliakie op latere leeftijd in vergelijking met een introductie vanaf 6 maanden. Wegens een tekort aan power en verschillende vormen van bias kan niet met voldoende zekerheid besloten worden dat de vroege introductie van gluten beschermt tegen coeliakie. Nieuwe RCT's met een langere follow-up zijn nodig om te bepalen wat het optimale tijdstip en de optimale hoeveelheid voor de introductie van gluten in de voeding is ter preventie van coeliakie.

\* Gluten is onder meer aanwezig in graansoorten als tarwe, spelt, rogge en gerst.

### **Referenties**

1. Coeliakie. Ebpracticenet. Duodecim Medical Publications 2000. Laatste update 31/08/2016. Laatste contextnazicht 2/04/2018.
2. Pinto-Sánchez MI, Verdu EF, Liu E, et al. Gluten introduction to infant feeding and risk of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 2016;168:132-43.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.09.032. Erratum in: *J Pediatr*. 2016 Feb;169:331.
3. Perkin MR, Logan K, Marris T, et al; EAT Study Team. Enquiring About Tolerance (EAT) study: feasibility of an early allergenic food introduction regimen. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1477-1486.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1322
4. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr gastroenterol Nutr* 2020;70:141-56. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002497
5. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1404172
6. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, et al. Gluten introduction and the risk of coeliac disease: a position paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2016;62:507-13. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001105