

Cøliaki: diagnostik, behandling og kontrol

Forfattere og korrespondance

Christian Lodberg Hvas, Michael Dam Jensen, Maria Christina Reimer, Lene Buhl Riis, Jüri Johannes Rumessen, Hanne Skovbjerg, Ane Teisner, Signe Wildt (tovholder).

Faglig konsulent for klinisk diætetik: Klinisk diætist Mette Borre

Korrespondance

Signe Wildt, overlæge, ph.d.

Medicinsk afdeling, Køge Sygehus

Lykkebækvej 1

4600 Køge

Email: siwi@regionsjaelland.dk

Status

Første udkast:	20.04.2014
Diskuteret på Hindsgavl:	06.09.2014
Korrigeret udkast:	12.10.2014
Endelig guideline:	24.11.2014
Guideline skal revideres senest:	01.01.2018

Afgrænsning af emnet

Denne kliniske guideline beskriver diagnostik, behandling og kontrol af cøliaki hos voksne patienter.

Quick-guide

Hvem skal undersøges for cøliaki?

- Absolutte indikationer
 - o Symptomer eller kliniske fund forenelige med klassisk cøliaki
 - o Jernmangelanæmi uden kendt årsag
 - o Dermatitis herpetiformis
 - o 1.gradsslægtning til cøliaki-patient
- Relative indikationer
 - o Diabetes mellitus type 1
 - o Forhøjede levertransaminaser uden kendt årsag
 - o Osteopeni/osteoporose
 - o Autoimmune tilstande (sarcoidose, Sjögrens syndrom, autoimmune leversygdomme, Addisons sygdom)
 - o Downs syndrom, Turners syndrom
 - o Colon irritabile
 - o Neurologiske sygdomme (polyneuropati af ukendt årsag, epilepsi)
 - o Uforklaret infertilitet
 - o 2. gradsslægtning til cøliaki-patient
 - o Mikroskopisk colitis
 - o Aftøs stomatitis, tandemaljedefekter

Hvordan skal der undersøges for cøliaki?

- Patienter med stærk klinisk mistanke bør undersøges med både antistofmåling og duodenalbiopsier
- Patienter med svag klinisk mistanke kan undersøges for cøliaki med antistofmåling alene
- Ved positivt antistof bør der altid suppleres med duodenalbiopsier
- IgA anti-transglutaminase (IgA anti-TG2) kombineret med måling af total IgA i serum, eller IgG anti-deamidert gliadinpeptid (IgG anti-DGP), anbefales som antistofmåling
- Antistofmålinger og vævsprøver skal udføres i en periode hvor patienten indtager glutenholdig diæt
- Der anbefales ≥ 4 biopsier fra duodenum samt ≥ 1 biopsier fra bulbus duodeni
- Fravær af HLA-DQ2 og HLA-DQ8 udelukker med stor sikkerhed cøliaki
- Se Flowdiagram for udredning af patienter, hvor cøliaki mistænkes (se nedenfor, samt appendiks)

Hvordan skal cøliaki behandles?

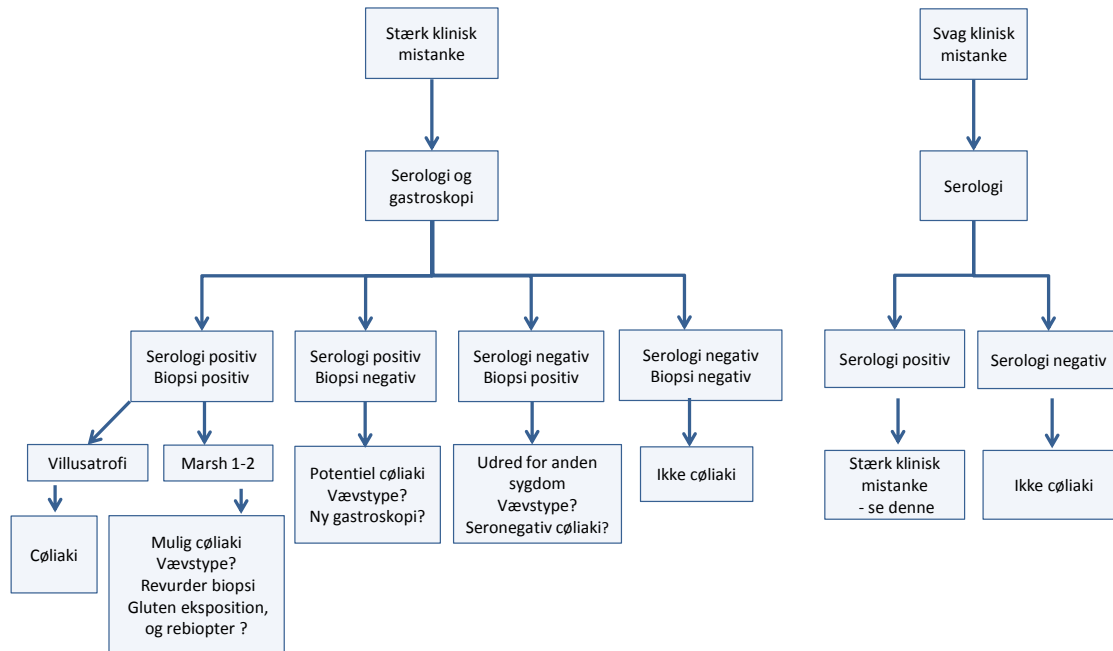
- Behandling af cøliaki er livslang glutenfri diæt
- Alle patienter med påvist cøliaki bør tilbydes diættejledning ved klinisk diætist
- Vitamin- og mineralniveauer i plasma bør måles og substitueres

Hvordan skal patienter med cøliaki følges?

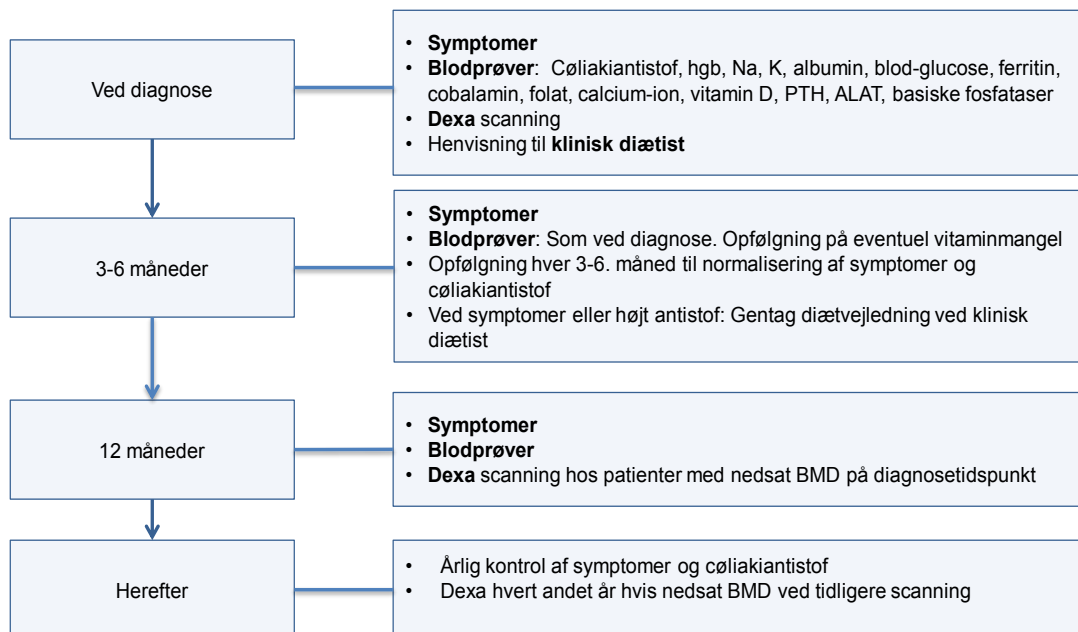
- Compliance til glutenfri kost bør monitoreres med kostanamnese og antistofmåling
- Opfølgning af patienter med cøliaki bør omfatte biokemisk kontrol af påvist vitamin- og mineralmangel

- Ved vedvarende forhøjet transglutaminase hos patienter med cøliaki er den hyppigste årsag diætbrud
- Patienter med nydiagnosticeret cøliaki bør tilbydes undersøgelse med osteodensitometri (DXA) til bestemmelse af knogletætheden.
- Se flow diagram for opfølgning af patienter med cøliaki (se nedenfor samt appendiks)

Udredning ved mistanke om cøliaki



Opfølgning af nykonstateret cøliaki



Indledning

Baggrund

Cøliaki er en kronisk, immunmedieret tyndtarmsenteropati, der udløses af gluten i fødevarer hos genetisk disponerede individer^{1,2}. Ubehandlet medfører cøliaki risiko for malabsorption med nedsat livskvalitet, jernmangel og osteoporose, og der er forhøjet risiko for lymfom. Sygdomsprævalensen er 0,5-1,0%, men cøliaki er kraftigt underdiagnosticeret. Kendskab til klassiske og atypiske symptomer samt adgang til relevant diagnostik og rådgivning er afgørende for patienternes prognose.

Klinisk præsenterer patienter med cøliaki sig med et bredt spektrum af symptomer i forskellige sværhedsgrader, med eller uden malabsorption. Cøliaki er associeret med en række autoimmunsygdomme, vigtigst diabetes mellitus type 1.

Diagnosen cøliaki stilles ved tilstedeværelse af karakteristiske histopatologiske forandringer i duodenal biopsier i form af kryphyperplastisk villusatrofi og klinisk remission af symptomer/histologi på glutenfri diæt (GFD). Tilstedeværelse af cøliaki antistoffer og evt vævstype kan støtte i den kliniske vurdering^{3,4}. Patienter med atypiske symptomer og uoverensstemmelse mellem serologi og histologi kan være en diagnostisk udfordring.

Behandling af cøliaki er livslang glutenfri diæt, som hos flertallet af patienter normaliserer tyndtarmsslimhinde og absorption. God compliance kræver i reglen diætvejledning fra klinisk diætist. Kontrol af antistofniveau og markører for malabsorption muliggør tidlig behandling af komplikationer.

Terminologi

Cøliaki kan opdeles i forskellige kliniske fænotyper. Nedenstående terminologi anbefales i overensstemmelse med Ludvigsson et al. 2013⁵.

Klassisk cøliaki: Malabsorptionssyndrom med mangeltilstande er dominerende. Karakteristisk er diaré, træthed, vægttab. Ofte ses nedsat muskelkraft, muskel- og knoglesmerter, glossitis, aftøs stomatitis og tandemaljedefekter, evt. sekundær lactosemalabsorption. Blodbiokemien er oftest påvirket.

Ikke-klassisk cøliaki: Er karakteriseret ved ingen eller få gastrointestinale gener (fx mavesmerter, obstipation, luftdannelse og dyspepsi), men overvejende ved ekstraintestinale manifestationer (fx dermatitis herpetiformis, selektiv IgA-mangel, autoimmune leversygdomme, type 1 diabetes, autoimmune endokrine lidelser (thyroiditis), visse neuropsykiatriske lidelser, osteopeni, infertilitet).

Symptomatisk cøliaki: Tilstedeværelse af klinisk oplagte gastrointestinale eller ekstraintestinale symptomer pga. glutenindtagelse.

Asymptomatisk cøliaki: Asymptomatiske individer, eller personer med helt diskrete gener, fx træthed, der først kan identificeres efter start af glutenfri diæt (sidstnævnte gruppe kan betegnes som subklinisk cøliaki).

Potentiel cøliaki: Asymptomatiske individer med positiv cøliaki-serologi men normal tyndtarmshistologi. Disse individer anses for senere at kunne udvikle symptomer og/eller slimhindeforandringer. Denne gruppe kan være vanskelig at afgrænse fra den ovenstående, da slimhindeforandringer i den proksimale tyndtarm kan være pletvis udbredt, ligesom patienternes habituelle glutenindtag kan variere.

Refraktær cøliaki: Refraktær cøliaki defineres som persisterende eller recidiverende symptomer (typisk diaré og vægttab) og tegn på malabsorption ledsaget af villusatrofi på trods af strikt GFD i mindst 12 måneder og i fravær af andre tilstande.

Betegnelserne *typisk cøliaki*, *latent cøliaki*, *gluten intolerance*, *glutensensitivitet* og *glutenallergi* anbefales ikke anvendt⁵.

Evidensniveau for kliniske rekommandationer

Evidensniveau (EN) og anbefaling/rekommendationsgrad (RG) i følge Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford (www.CEBM.net).

Klinisk rekommandation	Evidensniveau	Anbefaling
Pt med symptomer eller kliniske fund foreneligt med klassisk cøliaki bør undersøges for cøliaki	1b	A

1.gradsslægtninge til cøliaki-patienter bør undersøges for cøliaki	2b	B
Patienter med dermatitis herpetiformis bør undersøges for cøliaki	2b	B
Patienter med uforklaret jernmangelanæmi bør undersøges for cøliaki	1b	A
Der anbefales ≥ 4 biopsier fra duodenum samt ≥ 1 biopsier fra bulbos duodeni	1b	A
Kombinationen af IgA anti-transglutaminase og IgG anti-deamidert gliadinpeptid sikrer høj sensitivitet og specificitet både hos patienter med og uden IgA mangel	1b	A
Fravær af HLA-DQ2 og HLA-DQ8 udelukker med stor sikkerhed cøliaki (negativ prædiktiv værdi tæt på 100%)	2b	B
Vævstypebestemmelse kan anvendes til at <i>udelukke</i> cøliaki hos patienter med uoverensstemmelse mellem serologi og histologi eller som har indtaget glutenfri diæt forud for diagnostisk vurdering	3b	B
Kapselendoskopi kan anvendes som alternativ diagnostisk modalitet hos patienter med klinisk og serologisk mistanke om cøliaki, som ikke er i stand til at gennemføre gastroskopi med biopsi	1a	A
Hos patienter på glutenfri diæt kan negativ serologi og normal histologi ikke med sikkerhed bruges til at udelukke cøliaki	2b	B
Behandling af cøliaki er livslang glutenfri diæt	1b	A
Alle patienter med påvist cøliaki bør tilbydes diætvejledning ved klinisk diætist	5	D
Vitamin- og mineralniveauer i plasma bør måles og substitueres	2b	B
Vurdering af om den gluten-fri diæt overholdes kan baseres på anamnese og måling af IgA anti-TG2	2a	B
Opfølgning af patienter med cøliaki bør indbefatte biokemisk kontrol af eventuelle vitamin- og mineralmangler	4	C
Patienter med klassisk cøliaki bør have bestemt deres knogletæthed ved DXA scanning på diagnosetidspunktet	2b	B
Behandling af nedsat knogletæthed ved cøliaki er primært glutenfri diæt	2b	B
Patienter med mistanke om refraktær cøliaki bør rebiopsies fra tyndtarmen mhp fornyet histologisk og immunhistokemisk vurdering	1b	A
Refraktær cøliaki type 1 kan behandles med immunosuppressiva (steroid, budesonid, thiopuriner, cyclosporin, infliximab)	4	C
Ved mistanke om enteropati-associeret T-cellelymfom (EATL) hos patienter med refraktær cøliaki anbefales ^{18}F -FDG PET-skanning	2b	B
Patienter med uafklaret refraktær cøliaki kan udredes med kapselendoskopi	4	C

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning er foretaget i Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) og The Cochrane Library (www.cochrane.org). I Pubmed er følgende MeSH termer anvendt; "celiac disease" and "diet, gluten-free", "enteropathy-associated T-cell lymphoma", "transglutaminases", "osteoporosis", "bone mineral density", "dermatitis herpetiformis", "quality of life", "autoimmune diseases", "family", "diabetes mellitus", "hepatitis, autoimmune", "aphthous stomatitis", "dental enamel", "pathology", "classification", "mortality", "complications", "therapy", "lymphoma/diagnosis", "lymphoma/epidemiology", "lymphoma/mortality", "capsule endoscopy", "sensitivity and specificity", "HLA antigens" "follow-up studies", "diagnosis". Ved fritekstsøgning er følgende

termer anvendt: celiac disease and iron-deficiency anemia, histology, biopsy, lymphoma, mortality, magliancy, cancer, HLA-DQ2, HLA-DQ8, transglutaminase IgA, deamidated gliadin antibody. Følgende filtre er anvendt efter initial litteratursøgning: *Human, Clinical trial, Adult, English*. Litteratursøgning er afsluttet 10.3.2014.

Emneopdelt gennemgang

Hvem skal undersøges for cøliaki?

- Absolutte indikationer
 - o Symptomer eller kliniske fund foreneligt med klassisk cøliaki (RG – **A**)
 - o Jernmangelanæmi uden kendt årsag (RG – **A**)
 - o Dermatitis herpetiformis (RG – **B**)
 - o 1.grads slægtninge til cøliaki-patienter (RG – **B**)

- Relative indikationer (RG – **B**)
 - o Diabetes mellitus type 1
 - o Forhøjede transaminaser uden kendt årsag
 - o Osteopeni/osteoporose
 - o Autoimmune tilstande (sarcoidose, Sjøgrens syndrom, autoimmune leversygdomme, Addisons sygdom)
 - o Downs syndrom, Turners syndrom
 - o Colon irritabile
 - o Neurologiske sygdomme (polyneuropati af ukendt årsag, epilepsi)
 - o Uforklaret infertilitet
 - o 2. gradsslægtninge til cøliaki-patienter
 - o Mikroskopisk colitis
 - o Aftøs stomatit, tandemaljedefekter

Kommentar – absolutte indikationer:

Der er enighed i internationale guidelines og reviews om, at alle patienter med symptomer eller fund foreneligt med klassisk cøliaki bør undersøges^{1,3,6}.

Uforklaret jernmangelanæmi er associeret med cøliaki uanset tilstedeværelse af gastrointestinale symptomer⁷⁻⁹. Patienter med uafklaret jernmangelanæmi, udredt med både øvre og nedre endoskopi, er rapporteret med cøliaki prævalenser mellem 8,7% og 14,6%⁷⁻⁹. Cøliaki skal overvejes hos alle patienter med uafklaret anæmi, og det anbefales at der tages duodenalbiopsier hos alle, der som led i udredningen af deres anæmi får foretaget gastroskopi^{6,8}.

Dermatitis herpetiformis er en kutan manifestation af cøliaki, hvorfor patienter med dermatitis herpetiformis bør undersøges for cøliaki^{10,11}. Førstegradsslægtninge til patienter med cøliaki har en væsentlig øget risiko for cøliaki, med prævalenser mellem 4,5% og 11% og bør undersøges for cøliaki^{12,13}. Prævalensen af cøliaki er lavere (2,5%) hos 2. gradsslægtninge. Et negativt testudfald kan hos disse individer være en falsk tryghed da det ikke udelukker udvikling af cøliaki senere i livet.

Kommentar – relative indikationer:

Patienter med ikke-klassisk cøliaki er ofte monosymptomatiske men kan præsentere sig med flere forskellige symptomer af både gastroenterologisk og ikke-gastroenterologisk karakter. Fra at være en forholdsvis sjælden præsentationsform er andelen af patienter som præsenterer sig uden diarre, vægttab og malabsorption stigende og ikke-klassisk cøliaki er blevet en hyppig præsentationsform¹⁴. Tærsklen for screening ved ikke-klassiske symptomer bør være lav^{12,15}.

Cøliaki er associeret med øget forekomst af autoimmune sygdomme, primært diabetes mellitus type 1, hvor der er rapporteret om prævalens for cøliaki på mellem 2,5% og 7%^{12,16,17}. Der ses ligeledes øget forekomst af autoimmune leversygdomme¹⁸. Forhøjede levertransaminaser ses hos mere end 20% af patienter med nydiagnosticeret ubehandlet cøliaki, uden tegn på betydende leversygdom iøvrigt. Årsagen til denne leverpåvirkning er ukendt, men de forhøjede transaminaser normaliseres hos flertallet af patienter på GFD¹⁹. Patienter med isoleret og uforklaret hypertransaminasæmi er i en meta-analyse fundet at have en 4 gange øget risiko for at have underliggende cøliaki¹⁹.

Ved flere andre tilstande af både autoimmun, genetisk og neurologisk karakter ses cøliaki med øget hyppighed (prævalens 2-6%), og udredning for cøliaki kan hos denne population overvejes^{2,12,20}.

Hvordan skal der undersøges for cøliaki?

- Patienter med stærk klinisk mistanke bør undersøges med både antistofmåling og duodenalbiopsier, patienter med svag klinisk mistanke kan undersøges for cøliaki med antistofmåling alene (RG – **A**)
- Ved positivt antistof bør der altid suppleres med duodenalbiopsier (RG – **A**)

- IgA anti-transglutaminase (IgA anti-TG2), kombineret med måling af total IgA i serum eller IgG anti-deamideret gliadinpeptid (IgG anti-DGP) anbefales som antistofmåling (RG - **A**)
- Antistofmålinger skal udføres inden patienten starter på glutenfri diæt (RG - **B**)
- Der anbefales ≥ 4 biopsier fra duodenum samt ≥ 1 biopsi fra bulbus duodeni (RG - **A**)
- Fravær af HLA-DQ2 og HLA-DQ8 udelukker med stor sikkerhed cøliaki (RG - **B**)
- Kapselendoskopi kan anvendes som alternativ diagnostisk modalitet hos udvalgte patienter med klinisk og serologisk mistanke om cøliaki, hvor gastroskopi ikke kan gennemføres (RG - **A**)

Kommentar – klinisk mistanke:

Da antistofbestemmelse ikke er 100% sensitiv, bør patienter med stærk klinisk mistanke om cøliaki, dvs i daglig praksis patienter med symptomer foreneligt med klassisk cøliaki, altid undersøges med duodenalbiopsier, uanset resultatet af antistof bestemmelsen^{1-4,21}. Patienter med svag klinisk mistanke kan derimod screenes for cøliaki med antistofbestemmelse alene. Ved positive antistoffer anbefales altid at gå videre med duodenalbiopsier^{1-4,21}.

Kommentar – patologi:

De histologiske forandringer ved cøliaki er uspecifikke og med mange differentialdiagnoser, men biopsier af tyndtarmsslimhinden er stadig centrale når det gælder diagnostisering af cøliaki hos voksne. Forandringerne i tyndtarmsmucosa kan variere fra et let øget antal intraepiteliale lymfocytter til krypthypertrofi og total villusatrofi. De histologiske forandringer kan klassificeres i henhold til den modificerede Marsh klassifikation (Marsh Oberhuber)²², som er den mest anvendte blandt danske patologer (Appendiks 1).

De histologiske forandringer kan være fokale^{23,24}. For at øge den diagnostiske sikkerhed anbefales, at der tages minimum 4 biopsier fra duodenum, hvis der er mistanke om cøliaki^{25,26}. Flere studier har vist, at hos børn og voksne med positiv CD serologi kan supplerende biopsier fra bulbus duodeni øge den diagnostiske sikkerhed, specielt hos patienter med fokale forandringer^{24,27-34}. Disse studier har vist, at op til 13% har villus atrofi udelukkende i bulbus. Der er endnu ikke evidens for at biopsier fra bulbus øger den diagnostiske sikkerhed hos patienter med negativ serologi. Biopsier fra bulbus duodeni indeholder ofte mange Brunner kirtler, villi er kortere og der er hyppigt peptiske forandringer, hvilket kan resultere i histopatologiske forandringer, som har et vist overlap med cøliaki. Det anbefales derfor, at det fremgår af de kliniske oplysninger såfremt der også er taget biopsier fra bulbus.

Intraepitelial lymfocytose og villus atrofi er ikke specifikt for cøliaki. Marsh I forandringer (intraepitelial lymfocytose men normal villus arkitektur) kan også ses ved *Helicobacter pylori* infektion, giardiasis, peptisk duodenitis, bakteriel overvækst, tropisk sprue, forbrug af non-steroid antiinflammatorisk medicin (NSAID), Crohns sygdom og autoimmune sygdomme (feks rheumatoid arthritis, immunglobulin A mangel, chronic variable immunodeficiency syndrome). De samme tilstande kan medføre villus atrofi³⁵. Det fremgår af ovenstående, at det histologiske billede ikke kan stå alene, men altid skal sammenholdes med serologi og øvrige kliniske fund. Ved uoverensstemmelse mellem serologi og histologi, inkl. tilstedeværelse af lette histologiske forandringer (Marsh 1-2) i duodenalbiopsierne skal andre årsager end cøliaki altid udelukkes.

Kommentar – antistofbestemmelse:

Cøliakispecifik antistofmåling omfatter primært IgA anti-transglutaminase (IgA anti-TG2), som kombineres med måling af total IgA i serum eller IgG anti-deamideret gliadinpeptid (IgG anti-DGP). Måling af endomysiumantistof (EMA) udføres i specielle tilfælde på nogle laboratorier. Sensitivitet og specificitet er sammenlignelig med ovenstående analyser men anbefales ikke længere anvendt i daglig klinik, da den er dyr og semikvantitativ.

IgA anti-TG2: Den diagnostiske sensitivitet og specificitet anses for at være 90-95%³⁶⁻³⁸. Titeren afspejler ikke nødvendigvis graden af histologiske forandringer. Dog forekommer høj IgA anti-TG2 titer (over 5 gange referenceværdien) hovedsagelig hos patienter med Marsh 3 histopatologi i biopsierne^{39,40}.

IgG anti-DGP: Den diagnostiske værdi er sammenlignelig med IgA anti-TG2^{37,41}.

Positive og negative prædiktive værdier af de serologiske undersøgelser varierer afhængig af hvilken patientgruppe der undersøges. I patientgrupper med lav prævalens af cøliaki er den positive prædiktive værdi lav. Det er derfor vigtigt, at diagnosen kombineres med kliniske data og histologi.

Kommentar – vævstype:

Cøliaki er stærkt associeret til vævstyperne HLA-DQ2 og HLA-DQ8. Det anslås at $>95\%$ af patienter med cøliaki har en disse vævstyper (HLA-DQ2 90 % og HLA-DQ8 5 %) ⁴²⁻⁴⁴. HLA-DQ2 og HLA-DQ-8 forekommer imidlertid også hos 30-40 % af baggrundsbefolkningen, hvorfor et positivt testresultat ikke er diagnostisk for cøliaki (lav specificitet)^{42,45,46}. Fravær af HLA-DQ2 og HLA-DQ8 udelukker derimod cøliaki med stor sikkerhed. I et prospektivt studie af 463 patienter gastroskoperet på mistanke om cøliaki, havde DQ2/DQ8 vævstypebestemmelse en sensitivitet og negativ prædiktiv værdi på 100% (prævalens 3,46 %) ⁴⁶. Vævstypebestemmelse øgede ikke testperformance i forhold til serologisk testning alene.

HLA-DQ2/DQ8 vævstypebestemmelse kan anvendes som supplerende undersøgelse i situationer hvor der er tvivl om diagnosen; fx hos patienter hvor der er uoverensstemmelse mellem serologi og histologi eller som er startet på glutenfri diæt forud for diagnostisk vurdering.

Kommentar - kostrekommendationer før udredning:

Hvis patienten allerede er på glutenfri diæt inden udredning kan negativ serologi og normal histologi ikke sikkert udelukke cøliaki^{47,48}, hvorfor fornyet serologisk og histologisk undersøgelse efter glutenprovokation må overvejes. Som anført ovenfor anbefales vævstypebestemmelse inden glutenprovokation, idet en negativ vævstype overflødig gør yderligere udredning for cøliaki.

Der findes stort set ingen data om den optimale dosis gluten og provokationslængde, der er nødvendig for med sikkerhed at kunne udelukke diagnosen. Traditionelt har 10 g gluten pr. dag i 6-8 uger været anbefalet før fornyet undersøgelse³. (10 g gluten svarer ca. til 3 skiver hvidt brød, idet 1 skive hvidt brød (50 g) indeholder omkring 30 g mel som indeholder ca. 10% = 3 g gluten). I et nyere studie fandt man, at selv en mindre dosis gluten på ≥ 3 g/dag medførte histologiske ændringer og/eller stigende antistoftitre hos 85% efter 2 uger og 90% efter 4 uger⁴⁹. Det er uvist, om sensitiviteten øges yderligere ved at fortsætte glutenprovokationen.

Kommentar - kapselendoskopi:

Reduceret eller manglende villisering, nodulær slimhinde, *scalloping* (nodulært relief sv.t. toppen af slimhindefolderne), fissurer, mosaikmønster, tab af slimhindefolder og synlige kar er karakteristiske endoskopiske fund ved cøliaki⁵⁰.

Kapselendoskopi har høj sensitivitet for diagnostik af villusatrofi. I en metaanalyse af 6 studier med i alt 166 patienter undersøgt for cøliaki havde kapselendoskopi en sensitivitet på 89% og en specificitet på 95%⁵¹. Der er moderat til høj overensstemmelse mellem observatører (κ 0,49-1,0). Kapselendoskopi kan således anvendes som alternativ diagnostisk modalitet hos udvalgte patienter med klinisk og serologisk mistanke om cøliaki, hvor gastroskopi ikke kan gennemføres.

Hvorvidt kapselendoskopi kan bidrage diagnostisk hos patienter med uoverensstemmelse mellem serologi og histologi er utilstrækkeligt belyst. Hos patienter med klinisk mistanke om cøliaki uden villusatrofi (Marsh 0-2), er det diagnostiske udbytte af kapselendoskopi lavt (0-7%)^{52,53}. Derimod synes kapselendoskopi at tilføre væsentlig diagnostisk information hos en andel af patienter med klinisk mistanke om cøliaki og antistof negativ villusatrofi⁵³.

Hvordan skal cøliaki behandles?

- Behandling af cøliaki er livslang glutenfri diæt (RG - **A**)
- Alle patienter med påvist cøliaki bør tilbydes diætvejledning ved klinisk diætist (RG - **D**)
- Havre tåles af de fleste patienter med cøliaki (RG - **B**)
- Havreprodukter kan være kontamineret med hvede. Ren havre anbefales (RG - **B**)
- Vitamin- og mineralniveauer i plasma bør måles og substitueres (RG - **B**)

Kommentar - glutenfri diæt:

Behandlingen af cøliaki er livslang GFD, hvorpå symptomer remitterer, livskvaliteten bedres og ernærings- og kropssammensætning normaliseres hos langt hovedparten⁵⁴⁻⁵⁸. Samtidig ses bedring i både serologiske og histologiske forandringer⁵⁸. GFD har ligeledes dokumenteret effekt på flere parakliniske fund, bl.a. bedres jernabsorptionen og hæmoglobin normaliseres^{7,9}, transglutaminase-niveau normaliseres¹⁹, BMD stiger⁵⁹⁻⁶¹, og hos den fertile kvindelige cøliaki-patient reduceres den øgede risiko for infertilitet, intrauterin væksthæmning, lav fødselsvægt samt præterm fødsel⁶²⁻⁶⁴.

Alle patienter med nykonstateret cøliaki bør henvises til kostanamnese og diætvejledning hos klinisk diætist med erfaring i rådgivning af cøliakipatienter. Dette skal dels øge compliance til GFD og dels sikre tilstrækkeligt indtag af fuldkorn, fibre, jern, øvrige vitaminer og mineraler samt protein.

De immunogene glutenfraktioner i gluten (prolaminer) findes i hvede (gliadin), rug (secalin) og byg (hordein), med de højeste koncentrationer i hvede. Spelt, enkorn, urhvede, kamut, durum og andre hvedesorter indeholder alle gluten. Grænserne for deklareret glutenfri diæt er fastsat i Codex Alimentarius under WHO (www.codexalimentarius.org). Fødevarer mærket glutenfri må indeholde højst 20 mg gluten/kg. Fødevarer mærket *meget lavt indhold af* gluten må indeholde op til 100 mg gluten/kg. Generelt er mærkningen af glutenfri fødevarer i Europa valid⁶⁵. Den nedre grænse for immunogen gluteneksponering er ikke sikkert defineret og varierer fra person til person, men et dagligt indtag under 10 mg gluten anses for sikkert⁶⁶.

Havre er en væsentlig kilde til fuldkorn, fibre, vitamin B, magnesium og jern⁶⁷ og bør ikke begrænses ved cøliaki. Havre indeholder prolaminet avenin, men dette er ikke immunogent hos langt de fleste cøliakipatienter⁶⁸⁻⁷¹. Havreprodukter kan derimod være kontamineret med hvede⁷², og cøliakipatienter bør alene indtage certificeret glutenfri havre (*ren havre*).

Øl har varierende indhold af gluten, højest i hvedeøl^{73,74}. Øl uden deklaration af glutenindhold må generelt frarådes. Certificeret glutenfri øl kan indtages.

Kommentar - vitamintilskud:

Vitaminmangel forekommer med øget frekvens hos patienter med ubehandlet cøliaki^{75,76}. Glutenfri diæt i sig selv medfører risiko for lavt indtag af navnlig fuldkorn, kostfibre og B-vitaminer⁷⁶⁻⁷⁸. Plasmaniveauer bør måles for 25-hydroxy vitamin D2+D3, ferritin, folat, cobalamin. Mangeltilstande behandles *lege artis*, og normalisering af plasmaniveauer bør sikres. Normaliseres plasmaniveauet ikke ved peroral behandling, bør

anden administrationsform overvejes. Øvrige mangeltilstande, som kan forekomme ved cøliaki, omfatter retinol (vitamin A), K vitamin, magnesium, kobber og zink⁷⁶.

Kommentar - enzymtilskud:

Ved sekundær lactosemalabsorption kan lactasetilskud eller lactosereducerede/lactosefri produkter anbefales. Patienten bør vejledes heri af klinisk diætist.

Kommentar medicinsk behandling:

Supplerende medicinsk behandling af tidlig cøliaki er forsøgt med kortikosteroid, herunder budesonid⁷⁹⁻⁸¹. Larazotid acetat hæmmer glutenabsorption og kan muligvis begrænse immunogeneciteten ved kendt cøliaki^{82,83}. Evidensen for behandlingsgevinst er dog sparsom, og der kan aktuelt ikke anbefales supplerende medicinsk behandling af cøliaki.

Osteopeni/osteoporose:

- Patienter med klassisk cøliaki bør tilbydes undersøgelse med osteodensitometri (DXA) til bestemmelse af knoglemineraldensiteten (BMD) på diagnosetidspunktet (RG - **B**). Samtidig bør værdier af ioniseret calcium, 25(OH)D2+3 og PTH niveauet bestemmes.
- Behandling af osteopeni/osteoporose ved cøliaki er glutenfri diæt (RG - **A**) og adekvat supplement af kalk og d-vitamin. Ved tilstedeværelse af osteoporose på baggrund af cøliaki og uden andre risikofaktorer kan evt. behandling med antiresorptive medikamenter afventes. Hos patienter med flere risikofaktorer må det overvejes at iværksætte umiddelbar antiresorptiv behandling (Jvnf: Dansk Knoglemedicinsk Selskab: Vejledning til udredning og behandling af osteoporose).
- Patienter med nedsat BMD på diagnosetidspunktet, bør tilbydes kontrol DXA efter 1 års behandling med glutenfri diæt (RG - **B**).

Kommentar – osteopeni/osteoporose:

To store studier, et nationalt registerstudie og et systematisk review, har fundet at risikoen for fraktur er fordoblet hos patienter med cøliaki^{84,85}. Samstemmende hermed er BMD signifikant nedsat hos patienter med cøliaki sammenlignet med kontroller^{60,86}. Nedsat BMD ses hyppigere hos cøliakipatienter med tilstedeværelse af andre risikofaktorer for osteoporose som f.eks. høj alder, rygning, lav BMI, og tidlig menopause^{60,86}, ligesom patienter med klassisk cøliaki har signifikant lavere BMD og flere frakturer end patienter med ikke-klassisk og asymptomatisk cøliaki^{86,87}. Prævalensen af reel osteoporose er imidlertid mere usikker og varierer fra 14-35%^{59,86,88}. BMD er i flere studier fundet at stige signifikant efter start på glutenfri diæt⁵⁹⁻⁶¹, hvor den største stigning ses inden for det første år⁶¹. Selvom den dokumenterede gevinst af DXA er størst hos patienter med klassisk cøliaki og/eller tilstedeværelse af andre risikofaktorer til osteoporose, anbefaler arbejdsgruppen at alle patienter med nydiagnosticeret cøliaki tilbydes undersøgelse med DXA mhp knoglestatus, fremadrettet behandling og opfølgning – se flowchart: ”Opfølgning af nykonstateret cøliaki”.

Hvordan skal patienter med cøliaki følges?

- Compliance til glutenfri kost bør monitoreres med kostanamnese og/eller kostregistrering og antistofmåling (RG - **B**)
- Opfølgning af patienter med cøliaki bør omfatte biokemisk kontrol af eventuelle vitamin- og mineral-mangler (RG - **C**)
- Ved vedvarende forhøjet transglutaminase-niveau hos patienter med cøliaki er den hyppigste årsag diætbrud (RG - **B**)

Kommentar – opfølgning:

Patienter med cøliaki bør følges for at vurdere effekten af GFD på eventuelle symptomer og malabsorption^{58,89,90}, for at facilitere at GFD overholdes og for at forebygge eller diagnosticere komplikationer. Compliance til GFD ses hos 40-90% af cøliakipatienter^{91,92} og er relateret til bl.a. socioøkonomiske faktorer^{91,93}. Nedsat compliance øger risiko for komplikationer og er associeret til nedsat livskvalitet⁹⁴. Diætbrud er den hyppigste årsag til vedvarende forhøjet transglutaminase og bør derfor mistænkes før refraktær cøliaki⁹⁵. Specifikke patientuddannelsesprogrammer kan muligvis øge compliance^{96,97}, men klare anbefalinger om arten af disse kan endnu ikke gives.

Antistofmåling bruges også til at måle effekten af glutenfri diæt^{58,90,98,99}. Efter påbegyndelse af glutenfri diæt falder antistof-titeren stejlt og forventes normaliseret hos halvdelen af patienterne efter ca. tre måneder og hos 80-90% efter et år^{100,101}. Positiv titer efter to år tyder på at GFD ikke overholdes. De serologiske forandringer sker ikke parallelt med den histologiske opheling, som er langsommere. Normal antistoftiter kan ses ved mindre grader af glutenkontaminering, ligesom normal antistoftiter heller ikke kan tages som udtryk for histologisk opheling¹⁰²⁻¹⁰⁴.

Biopsier fra duodenum som led i monitorering, kontrol af compliance og effekt af GFD kan ikke anbefales som rutine^{3,6}, men kan hos udvalgte patienter med vedvarende eller recidiverende symptomer være relevant (se refraktær cøliaki).

Der findes ikke systematisk indsamlede data, som understøtter en bestemt kontrolhyppighed af cøliakipatienter; generelt anbefales årlige kontroller^{3,58}. I guideline-gruppen er der konsensus om, at stabile patienter bør tilbydes klinisk og biokemisk kontrol en gang årlig af en dedikeret behandler. Se flow-chart i quickguide.

Refraktær cøliaki:

- Ved mistanke om refraktær cøliaki bør patienterne regastroskoperes med duodenal biopsier mhp fornyet histologisk og immunhistokemisk vurdering (RG – **A**)
- Ved refraktær cøliaki Type I kan forsøges behandlet med steroid, budesonid, mesalamin thiopuriner, cyclosporin eller infliximab) (RG – **C**)
- Patienter med uafklarede refraktær cøliaki kan udredes med kapselendoskopi (RG – **C**)

Kommentar – refraktær cøliaki:

Refraktær cøliaki (RC) defineres som persisterende eller recidiverende symptomer (typisk diaré og vægttab) og tegn på malabsorption ledsaget af villusatrofi på trods af strikt GFD i mindst 12 måneder og i fravær af andre tilstande, og er således i praksis en udelukkelsesdiagnose.

RC menes at afficere fra under 1% til 4% af patienter med cøliaki og diagnosticeres især hos patienter over 50 år, hyppigst hos mænd^{1,3,105,106}. RC opdeles i Type I med normale intraepitelliale lymfocytter (som ved ubehandlet cøliaki) og Type II med 20 % eller flere abberante monoklonale intraepitelliale lymfocytter med manglende ekspresion af overfladeantigener for T-cellemarkørerne CD3, CD4, CD8 og T-celle receptoren^{1,107}. I et nyligt finsk materiale udgjorde RC 0,3% af patienter med diagnosticeret cøliaki, heraf havde under en fjerdedel RC type II¹⁰⁶. Begge RC-typer er forbundet med øget risiko for lymfomudvikling. 5-års overlevelsen for patienter med RC Type II er væsentligt ringere (under 50%) end for RC Type I overvejende på grund af lymfom-udvikling, der ses hos op mod halvdelen af RC Type II patienterne efter 5 år^{1,108}.

Ved mistanke om RC bør diagnosen cøliaki genovervejes og især lymfom og diætbrud udelukkes. Patienterne bør således regastroskoperes med duodenal biopsier mhp fornyet histologisk og immunhistokemisk vurdering, verificering af diagnosen, type inddeling samt prognostisering³. Ved mistanke om lymfomudvikling bør udføres ¹⁸F-FDG PET CT-skanning (se nedenfor). Hos fortsat uafklarede patienter kan kapselendoskopi være nyttig. Undersøgelsen kan visualisere udbredningen og graden af villusatrofi, ulcerativ jejunitis og afslører læsioner suspekter for enteropati-associeret T-celle lymfom. Udbyttet af kapselendoskopi synes højere hos patienter med RC Type II end ved RC type I^{109,110}.

Der foreligger ikke randomiserede klinisk studier for behandling af hverken RC Type I eller Type II. Anekdotisk er fundet varierende positiv effekt på RC Type I af steroider, thiopuriner, kombinationer heraf samt cyclosporin, infliximab, budesonid og mesalamin^{1,3}. For RC Type II er der ikke meddelt effektive behandlinger, og patienterne bør håndteres i samarbejde med hæmatolog. Der findes ikke systematisk indsamlede data der kan understøtte en bestemt monitoreringsstrategi. Behandlingen for begge RC typer i øvrigt er symptomatisk og ernæringsunderstøttende.

Cøliaki og intestinalt lymfom (enteropati-associeret T-celle lymfom, EATL):

- ¹⁸F-FDG PET CT-skanning anbefales ved undersøgelse for EATL hos patienter med refraktær cøliaki (RG - **B**)

Kommentar - EATL:

Cøliaki er forbundet med en øget risiko for malignt non-Hodgkin lymfom (NHL) (x 2-6 forøget hyppighed), især af typen EATL (x 8-32 forøget hyppighed). EATL opstår hyppigst i proximale jejunum, evt. multifokalt og ulcererende i tyndtarmen¹¹¹⁻¹¹⁵. Incidensen af EATL i vestlige lande svarer til 3-6 tilfælde årligt i Danmark. EATL diagnosticeres hyppigst hos 60⁺ - årige. Mænd rammes hyppigere end kvinder¹¹⁶. Sygdommen har et aggressivt forløb med 5-års overlevelser på 8-20%¹¹⁷. I lidt ældre materialer er risikoen for EATL angivet at være på baggrundsniveau efter 5 års GFD¹¹⁸, medens relationen mellem kompliance til GFD og risiko for EATL ikke er fundet signifikant i nyere studier, hvorimod risikoen for B-celle lymfom synes øget ved non-compliance¹¹⁹. Cøliakipatienter med fortsat villusatrofi 0,5-5 år efter diagnosen synes at have størst risiko for lymfomudvikling¹²⁰. Mistanke om EATL opstår ved tilstedeværelse af refraktær cøliaki eller alarmsymptomer hos tidligere stabile cøliakipatienter. Ved screening af patienter med refraktær cøliaki for EATL er ¹⁸F-FDG PET CT-skanning fundet mere sensitiv og specifik end CT-skanning med kontrast¹²¹. Der er ikke publiceret protokoller eller anbefalinger til screening for EATL i øvrigt. Behandlingen er kirurgisk og onkologisk.

Malignitet:

Mange af de studier der omhandler cøliaki og malignitet er udført på små centre eller indeholder kun et mindre antal cancers hvilket medfører store konfidensintervaller og usikre risikoestimer. Det er gentagne gange vist, at der er øget risiko for NHL (se ovenfor) og flere studier har også vist en øget risiko for udvikling af andre cancers, specielt i gastrointestinal (GI) kanalen. Den relative risiko synes dog at være relateret til patientgrundlaget, sygdomsvarighed og sygdommens sværhedsgrad¹²². En del studier har vist en øget risiko for GI malignitet særligt det første år efter diagnosen¹²³⁻¹²⁷ men dette kan ikke genfindes i studier med længere follow-up og kan være udtryk for surveillance bias¹²⁷. To store studier og en metaanalyse har imidlertid undersøgt den samlede cancer-risiko inkl. risikoen for lymfomudvikling^{115,123,127}. Både det svenske og det britiske studie fandt en relativ risiko omkring 1,3. Metaanalysen inkluderer i alt 3 studier (inkl. det britiske) og fandt ingen sammenhæng mellem cøliaki og malignitet (OR 1,07 (95% CI 0,89-1,29)). Hvorfor den samlede risiko for malignitet (inkl. NHL) ikke er væsentligt forøget når der samtidig er en klar øget risiko for NHL, vides endnu ikke. Flere studier har vist en reduceret risiko for brystkræft^{123,125,126,128,129}, men dette kan formentlig ikke alene forklare den lavere samlede relative risiko.

Der er ingen evidens for, at glutenfri diæt beskytter mod kræftudvikling. Studierne er små og resultaterne ikke entydige.

Mortalitet:

Flere studier har vist øget mortalitet hos patienter med cøliaki, men data er ikke entydige. Studierne er vanskelige at sammenligne idet både studiedesign og patientpopulation varierer betydeligt. Tidligere studier viste en 2 fold øget risiko for død, især hos patienter med et svært klinisk forløb^{130,131}. Nyere populationsbaserede studier har imidlertid kun fundet en let øget risiko (HR omkring 1,3)^{123,132,133}. En metaanalyse omfattende 5 studier, fandt en tilsvarende øget mortalitet med en pooled OR på 1,24 (95% CI 1,19-1,30)¹¹⁵. I metaanalysen var risikoen lavest i studier med kort follow-up hvilket kan føre til en underestimering af risikoen. Den øgede mortalitet skyldes først og fremmest dødsfald som følge af maligne sygdomme og kardiovaskulære sygdomme^{131,132,134-137}.

Hyposplenisme:

Øget infektionstilbøjelighed og nedsat immunitet overfor visse bakteriegrupper (såkaldt hyposplenisme) er beskrevet hos patienter med cøliaki. Især synes der at være en øget hyppighed af pneumokokinfektioner¹³⁸. Det er arbejdsgruppens opfattelse, at datagrundlaget ikke tillader en generel anbefaling af pneumokokvaccination til cøliakipatienter.

Venøs tromboemboli:

Hyperkoagulopati med forhøjede niveauer af homocystein og lave niveauer af vitamin K afhængige anti-koagulerende proteiner (protein C og S) er velbeskrevet hos patienter med cøliaki^{139,140}. Dette sammenholdt med sygdommens natur med kronisk inflammation og autoimmunitet har ledt til en formodning om øget risiko for venøs tromboembolisk sygdom. Resultater af større observationelle studier har ikke været entydige¹⁴¹⁻¹⁴³. Et nyligt publiceret, dansk populationsbaseret, case-kontrol studie er det til dato største. Her fandt man ingen samlet øget risiko for venøs tromboembolisk sygdom hos patienter med cøliaki¹⁴⁴.

Socialmedicinske forhold (tilskudsregler):

I henhold til servicelovens §100 gives støtte til merudgifter på baggrund af sandsynliggjorte ekstraudgifter, bl.a. afhængig af køn og alder. For pensionister gælder særlige regler.

Non-cøliaki gluten sensitivitet:

I de senere år er der beskrevet en eller flere tilstande som *ikke* er cøliaki eller klassisk (IgE-medieret) hvedeallergi, men som er associeret med en lang række symptomer efter indtagelse af glutenholdige produkter, især hvede (*non-cøliaki glutensensitivitet*). Gluten kan hos subgrupper af patienter med colon irritabelignende symptomer, hvor cøliaki er udelukket, udløse mave-tarmsymptomer og træthed, der atter svinder på glutenfri diæt. Eksistensen af non-cøliaki glutensensitivitet som nosologisk enhed er kontroversiel og mekanismerne er under udforskning. Relationerne til fx andre fødevarerproteiner og kulhydratintolerans er ikke afklarede¹⁴⁵.

Referencer

1. Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, Mulder CJ. The spectrum of celiac disease: Epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 204-213.
2. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731-1743.
3. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 656-76; quiz 677.
4. Mooney PD, Hadjivassiliou M, Sanders DS. Coeliac disease. *BMJ* 2014; 348: g1561.
5. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62: 43-52.
6. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American gastroenterological association (AGA) institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1981-2002.
7. Annibale B, Severi C, Chistolini A, et al. Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 132-137.
8. Grisolano SW, Oxentenko AS, Murray JA, Burgart LJ, Dierkhising RA, Alexander JA. The usefulness of routine small bowel biopsies in evaluation of iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 756-760.
9. Zamani F, Mohamadnejad M, Shakeri R, et al. Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 7381-7385.
10. Alonso-Llamazares J, Gibson LE, Rogers RS, 3rd. Clinical, pathologic, and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: Review of the mayo clinic experience. *Int J Dermatol* 2007; 46: 910-919.
11. Krishnareddy S, Lewis SK, Green PH. Dermatitis herpetiformis: Clinical presentations are independent of manifestations of celiac disease. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15: 51-56.
12. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the united states: A large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286-292.
13. Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, et al. Predictors of family risk for celiac disease: A population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 983-987.
14. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PH. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med* 2006; 119: 355.e9-355.14.
15. Mooney PD, Leeds JS, Libzo N, et al. Case-finding for coeliac disease in secondary care: A prospective multicentre UK study. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 32-35.
16. Mahmud FH, Murray JA, Kudva YC, et al. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus in a north american community: Prevalence, serologic screening, and clinical features. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1429-1434.
17. Buysschaert M, Tomasi JP, Hermans MP. Prospective screening for biopsy proven coeliac disease, autoimmunity and malabsorption markers in belgian subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 889-892.
18. Mirzaagha F, Azali SH, Islami F, et al. Coeliac disease in autoimmune liver disease: A cross-sectional study and a systematic review. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 620-623.
19. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: Coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 33-40.
20. Green PH. The many faces of celiac disease: Clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005; 128: S74-8.

21. Hopper AD, Cross SS, Hurlstone DP, et al. Pre-endoscopy serological testing for coeliac disease: Evaluation of a clinical decision tool. *BMJ* 2007; 334: 729.
22. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000; 54: 368-372.
23. Ravelli A, Villanacci V, Monfredini C, Martinazzi S, Grassi V, Manenti S. How patchy is patchy villous atrophy?: Distribution pattern of histological lesions in the duodenum of children with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2103-2110.
24. Hopper AD, Cross SS, Sanders DS. Patchy villous atrophy in adult patients with suspected gluten-sensitive enteropathy: Is a multiple duodenal biopsy strategy appropriate? *Endoscopy* 2008; 40: 219-224.
25. Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM, Bernstein CN. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 1082-1087.
26. Lebwohl B, Kapel RC, Neugut AI, Green PH, Genta RM. Adherence to biopsy guidelines increases celiac disease diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 103-109.
27. Gonzalez S, Gupta A, Cheng J, et al. Prospective study of the role of duodenal bulb biopsies in the diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 758-765.
28. Bonamico M, Thanasi E, Mariani P, et al. Duodenal bulb biopsies in celiac disease: A multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 618-622.
29. Kurien M, Evans KE, Hopper AD, Hale MF, Cross SS, Sanders DS. Duodenal bulb biopsies for diagnosing adult celiac disease: Is there an optimal biopsy site? *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1190-1196.
30. Brocchi E, Tomassetti P, Volta U, et al. Adult coeliac disease diagnosed by endoscopic biopsies in the duodenal bulb. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1413-1415.
31. Vogelsang H, Hanel S, Steiner B, Oberhuber G. Diagnostic duodenal bulb biopsy in celiac disease. *Endoscopy* 2001; 33: 336-340.
32. Bonamico M, Mariani P, Thanasi E, et al. Patchy villous atrophy of the duodenum in childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 204-207.
33. Evans KE, Aziz I, Cross SS, et al. A prospective study of duodenal bulb biopsy in newly diagnosed and established adult celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1837-1742.
34. Prasad KK, Thapa BR, Nain CK, Singh K. Assessment of the diagnostic value of duodenal bulb histology in patients with celiac disease, using multiple biopsy sites. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 307-311.
35. DeGaetani M, Tennyson CA, Lebwohl B, et al. Villous atrophy and negative celiac serology: A diagnostic and therapeutic dilemma. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 647-653.
36. van der Windt DA, Jellema P, Mulder CJ, Kneepkens CM, van der Horst HE. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: A systematic review. *JAMA* 2010; 303: 1738-1746.
37. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: Deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 73-81.
38. Lewis NR, Scott BB. Systematic review: The use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 47-54.
39. Zanini B, Magni A, Caselani F, et al. High tissue-transglutaminase antibody level predicts small intestinal villous atrophy in adult patients at high risk of celiac disease. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 280-285.
40. Donaldson MR, Book LS, Leiferman KM, Zone JJ, Neuhausen SL. Strongly positive tissue transglutaminase antibodies are associated with marsh 3 histopathology in adult and pediatric celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 256-260.

41. Vermeersch P, Geboes K, Marien G, Hoffman I, Hiele M, Bossuyt X. Diagnostic performance of IgG anti-deamidated gliadin peptide antibody assays is comparable to IgA anti-tTG in celiac disease. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 931-935.
42. Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med* 1989; 169: 345-350.
43. Ploski R, Ascher H, Sollid LM. HLA genotypes and the increased incidence of coeliac disease in sweden. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 1092-1097.
44. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: Results from the european genetics cluster on celiac disease. *Hum Immunol* 2003; 64: 469-477.
45. Polvi A, Eland C, Koskimies S, Maki M, Partanen J. HLA DQ and DP in finnish families with celiac disease. *Eur J Immunogenet* 1996; 23: 221-234.
46. Hadithi M, von Blomberg BM, Crusius JB, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med* 2007; 147: 294-302.
47. Bao F, Green PH, Bhagat G. An update on celiac disease histopathology and the road ahead. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 735-745.
48. Lebowitz B, Rubio-Tapia A, Assiri A, Newland C, Guandalini S. Diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012; 22: 661-677.
49. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut* 2013; 62: 996-1004.
50. Cammarota G, Fedeli P, Gasbarrini A. Emerging technologies in upper gastrointestinal endoscopy and celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 47-56.
51. Rokkas T, Niv Y. The role of video capsule endoscopy in the diagnosis of celiac disease: A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 303-308.
52. Lidums I, Cummins AG, Teo E. The role of capsule endoscopy in suspected celiac disease patients with positive celiac serology. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 499-505.
53. Kurien M, Evans KE, Aziz I, et al. Capsule endoscopy in adult celiac disease: A potential role in equivocal cases of celiac disease? *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 227-232.
54. Smecuol E, Gonzalez D, Mautalen C, et al. Longitudinal study on the effect of treatment on body composition and anthropometry of celiac disease patients. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 639-643.
55. Bardella MT, Fredella C, Prampolini L, Molteni N, Giunta AM, Bianchi PA. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 937-939.
56. Johnston SD, Rodgers C, Watson RG. Quality of life in screen-detected and typical coeliac disease and the effect of excluding dietary gluten. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1281-1286.
57. Murray JA, Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, et al. Mucosal atrophy in celiac disease: Extent of involvement, correlation with clinical presentation, and response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 186-93; quiz 125.
58. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: The evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1042-1066.
59. Sategna-Guidetti C, Grosso SB, Grosso S, et al. The effects of 1-year gluten withdrawal on bone mass, bone metabolism and nutritional status in newly-diagnosed adult coeliac disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 35-43.

60. McFarlane XA, Bhalla AK, Robertson DA. Effect of a gluten free diet on osteopenia in adults with newly diagnosed coeliac disease. *Gut* 1996; 39: 180-184.
61. Kempainen T, Kroger H, Janatuinen E, et al. Bone recovery after a gluten-free diet: A 5-year follow-up study. *Bone* 1999; 25: 355-360.
62. Khashan AS, Henriksen TB, Mortensen PB, et al. The impact of maternal celiac disease on birthweight and preterm birth: A danish population-based cohort study. *Hum Reprod* 2010; 25: 528-534.
63. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: A population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 454-463.
64. Zugna D, Richiardi L, Akre O, Stephansson O, Ludvigsson JF. A nationwide population-based study to determine whether coeliac disease is associated with infertility. *Gut* 2010; 59: 1471-1475.
65. Gibert A, Kruizinga AG, Neuhold S, et al. Might gluten traces in wheat substitutes pose a risk in patients with celiac disease? A population-based probabilistic approach to risk estimation. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 109-116.
66. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: Tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1044-1052.
67. Kempainen TA, Heikkinen MT, Ristikankare MK, Kosma VM, Julkunen RJ. Nutrient intakes during diets including unkilned and large amounts of oats in celiac disease. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 62-67.
68. Storsrud S, Olsson M, Arvidsson Lenner R, Nilsson LA, Nilsson O, Kilander A. Adult coeliac patients do tolerate large amounts of oats. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 163-169.
69. Pulido OM, Gillespie Z, Zarkadas M, et al. Introduction of oats in the diet of individuals with celiac disease: A systematic review. *Adv Food Nutr Res* 2009; 57: 235-285.
70. Fric P, Gabrovská D, Nevorál J. Celiac disease, gluten-free diet, and oats. *Nutr Rev* 2011; 69: 107-115.
71. Cooper SE, Kennedy NP, Mohamed BM, et al. Immunological indicators of coeliac disease activity are not altered by long-term oats challenge. *Clin Exp Immunol* 2013; 171: 313-318.
72. Thompson T. Gluten contamination of commercial oat products in the united states. *N Engl J Med* 2004; 351: 2021-2022.
73. Dostalek P, Hochel I, Mendez E, Hernando A, Gabrovská D. Immunochemical determination of gluten in malts and beers. *Food Addit Contam* 2006; 23: 1074-1078.
74. Tanner GJ, Colgrave ML, Blundell MJ, Goswami HP, Howitt CA. Measuring hordein (gluten) in beer—a comparison of ELISA and mass spectrometry. *PLoS One* 2013; 8: e56452.
75. Saibeni S, Lecchi A, Meucci G, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in adult gluten-sensitive enteropathy at diagnosis: Role of B12, folate, and genetics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 574-580.
76. Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S121-7.
77. Storsrud S, Hulthen LR, Lenner RA. Beneficial effects of oats in the gluten-free diet of adults with special reference to nutrient status, symptoms and subjective experiences. *Br J Nutr* 2003; 90: 101-107.
78. Hallert C, Svensson M, Tholstrup J, Hultberg B. Clinical trial: B vitamins improve health in patients with coeliac disease living on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 811-816.
79. Ciacci C, Maiuri L, Russo I, et al. Efficacy of budesonide therapy in the early phase of treatment of adult coeliac disease patients with malabsorption: An in vivo/in vitro pilot study. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009; 36: 1170-1176.
80. Latorre M, Green PH. The role of corticosteroids in celiac disease. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 3039-3041.

81. Shalimar, Das P, Sreenivas V, Datta Gupta S, Panda SK, Makharia GK. Effect of addition of short course of prednisolone to gluten-free diet on mucosal epithelial cell regeneration and apoptosis in celiac disease: A pilot randomized controlled trial. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 3116-3125.
82. Leffler DA, Kelly CP, Abdallah HZ, et al. A randomized, double-blind study of larazotide acetate to prevent the activation of celiac disease during gluten challenge. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1554-1562.
83. Kelly CP, Green PH, Murray JA, et al. Larazotide acetate in patients with coeliac disease undergoing a gluten challenge: A randomised placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 252-262.
84. Olmos M, Antelo M, Vazquez H, Smecuol E, Maurino E, Bai JC. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 46-53.
85. Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekborn A, Montgomery SM. Coeliac disease and the risk of fractures - a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 273-285.
86. Fouda MA, Khan AA, Sultan MS, Rios LP, McAssey K, Armstrong D. Evaluation and management of skeletal health in celiac disease: Position statement. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 819-829.
87. Moreno ML, Vazquez H, Mazure R, et al. Stratification of bone fracture risk in patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 127-134.
88. Lewis NR, Scott BB. Should patients with coeliac disease have their bone mineral density measured? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1065-1070.
89. Koop I, Ilchmann R, Izzi L, Adragna A, Koop H, Barthelmes H. Detection of autoantibodies against tissue transglutaminase in patients with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2009-2014.
90. Nachman F, Sugai E, Vazquez H, et al. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 473-480.
91. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: Adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 315-330.
92. Tursi A, Elisei W, Giorgetti GM, Brandimarte G, Aiello F. Complications in celiac disease under gluten-free diet. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2175-2182.
93. Leffler DA, Edwards-George J, Dennis M, et al. Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1573-1581.
94. Nachman F, del Campo MP, Gonzalez A, et al. Long-term deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment noncompliance. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 685-691.
95. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 2010; 59: 547-557.
96. Jacobsson LR, Friedrichsen M, Goransson A, Hallert C. Impact of an active patient education program on gastrointestinal symptoms in women with celiac disease following a gluten-free diet: A randomized controlled trial. *Gastroenterol Nurs* 2012; 35: 200-206.
97. Sainsbury K, Mullan B, Sharpe L. A randomized controlled trial of an online intervention to improve gluten-free diet adherence in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 811-817.
98. Errichiello S, Esposito O, Di Mase R, et al. Celiac disease: Predictors of compliance with a gluten-free diet in adolescents and young adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 54-60.
99. Sugai E, Nachman F, Vazquez H, et al. Dynamics of celiac disease-specific serology after initiation of a gluten-free diet and use in the assessment of compliance with treatment. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 352-358.
100. Midhagen G, Aberg AK, Olcen P, et al. Antibody levels in adult patients with coeliac disease during gluten-free diet: A rapid initial decrease of clinical importance. *J Intern Med* 2004; 256: 519-524.

101. Martin-Pagola A, Ortiz-Paranza L, Bilbao JR, et al. Two-year follow-up of anti-transglutaminase autoantibodies among celiac children on gluten-free diet: Comparison of IgG and IgA. *Autoimmunity* 2007; 40: 117-121.
102. 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: 311-315.
103. Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, et al. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1299-1308.
104. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu TT, Murray JA. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1412-1420.
105. Roshan B, Leffler DA, Jamma S, et al. The incidence and clinical spectrum of refractory celiac disease in a north american referral center. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 923-928.
106. Ilus T, Kaukinen K, Virta LJ, et al. Refractory coeliac disease in a country with a high prevalence of clinically-diagnosed coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 418-425.
107. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. french coeliac disease study group. *Lancet* 2000; 356: 203-208.
108. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, et al. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: Comparison of type I with type II. *Gastroenterology* 2009; 136: 81-90.
109. Barret M, Malamut G, Rahmi G, et al. Diagnostic yield of capsule endoscopy in refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1546-1553.
110. Daum S, Wahnschaffe U, Glasenapp R, et al. Capsule endoscopy in refractory celiac disease. *Endoscopy* 2007; 39: 455-458.
111. Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology* 2005; 128: S79-86.
112. Gao Y, Kristinsson SY, Goldin LR, Bjorkholm M, Caporaso NE, Landgren O. Increased risk for non-hodgkin lymphoma in individuals with celiac disease and a potential familial association. *Gastroenterology* 2009; 136: 91-98.
113. Elfstrom P, Granath F, Ekstrom Smedby K, et al. Risk of lymphoproliferative malignancy in relation to small intestinal histopathology among patients with celiac disease. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 436-444.
114. Grainge MJ, West J, Solaymani-Dodaran M, Card TR, Logan RF. The long-term risk of malignancy following a diagnosis of coeliac disease or dermatitis herpetiformis: A cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 730-739.
115. Tio M, Cox MR, Eslick GD. Meta-analysis: Coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 540-551.
116. Verbeek WH, Van De Water JM, Al-Toma A, Oudejans JJ, Mulder CJ, Coupe VM. Incidence of enteropathy-associated T-cell lymphoma: A nation-wide study of a population-based registry in the netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1322-1328.
117. Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, von Blomberg BM, Mulder CJ. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: Retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut* 2007; 56: 1373-1378.
118. Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in coeliac disease--effect of a gluten free diet. *Gut* 1989; 30: 333-338.
119. Olen O, Askling J, Ludvigsson JF, Hildebrand H, Ekbom A, Smedby KE. Coeliac disease characteristics, compliance to a gluten free diet and risk of lymphoma by subtype. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 862-868.

120. Lebwohl B, Granath F, Ekbom A, et al. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2013; 159: 169-175.
121. Hadithi M, Mallant M, Oudejans J, van Waesberghe JH, Mulder CJ, Comans EF. 18F-FDG PET versus CT for the detection of enteropathy-associated T-cell lymphoma in refractory celiac disease. *J Nucl Med* 2006; 47: 1622-1627.
122. Ludvigsson JF. Mortality and malignancy in celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012; 22: 705-722.
123. West J, Logan RF, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: Population based cohort study. *BMJ* 2004; 329: 716-719.
124. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med* 2003; 115: 191-195.
125. Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekstrom K, Ekbom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1428-1435.
126. Card TR, West J, Holmes GK. Risk of malignancy in diagnosed coeliac disease: A 24-year prospective, population-based, cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 769-775.
127. Elfstrom P, Granath F, Ye W, Ludvigsson JF. Low risk of gastrointestinal cancer among patients with celiac disease, inflammation, or latent celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 30-36.
128. Ludvigsson JF, West J, Ekbom A, Stephansson O. Reduced risk of breast, endometrial and ovarian cancer in women with celiac disease. *Int J Cancer* 2012; 131: E244-50.
129. Viljamaa M, Kaukinen K, Pukkala E, Hervonen K, Reunala T, Collin P. Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year population-based study. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 374-380.
130. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: A cohort study. *Lancet* 2001; 358: 356-361.
131. Peters U, Askling J, Gridley G, Ekbom A, Linet M. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based swedish cohort. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1566-1572.
132. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A, Brandt L, Granath F. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *JAMA* 2009; 302: 1171-1178.
133. Grainge MJ, West J, Card TR, Holmes GK. Causes of death in people with celiac disease spanning the pre- and post-serology era: A population-based cohort study from derby, UK. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 933-939.
134. Wei L, Spiers E, Reynolds N, Walsh S, Fahey T, MacDonald TM. The association between coeliac disease and cardiovascular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 514-519.
135. Ludvigsson JF, James S, Askling J, Stenestrand U, Ingelsson E. Nationwide cohort study of risk of ischemic heart disease in patients with celiac disease. *Circulation* 2011; 123: 483-490.
136. Ludvigsson JF, West J, Card T, Appelros P. Risk of stroke in 28,000 patients with celiac disease: A nationwide cohort study in sweden. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 860-867.
137. West J, Logan RF, Card TR, Smith C, Hubbard R. Risk of vascular disease in adults with diagnosed coeliac disease: A population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 73-79.
138. Ludvigsson JF, Olen O, Bell M, Ekbom A, Montgomery SM. Coeliac disease and risk of sepsis. *Gut* 2008; 57: 1074-1080.

139. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007; 109: 412-421.
140. Baydoun A, Maakaron JE, Halawi H, Abou Rahal J, Taher AT. Hematological manifestations of celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1401-1411.
141. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004; 53: 542-548.
142. Ludvigsson JF, Welander A, Lassila R, Ekbom A, Montgomery SM. Risk of thromboembolism in 14,000 individuals with coeliac disease. *Br J Haematol* 2007; 139: 121-127.
143. Ramagopalan SV, Wotton CJ, Handel AE, Yeates D, Goldacre MJ. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: Record-linkage study. *BMC Med* 2011; 9: 1-7015-9-1.
144. Johannesdottir SA, Erichsen R, Horvath-Puho E, Schmidt M, Sorensen HT. Coeliac disease and risk of venous thromboembolism: A nationwide population-based case-control study. *Br J Haematol* 2012; 157: 499-501.
145. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013; 145: 320-8.e1-3.

Appendiks

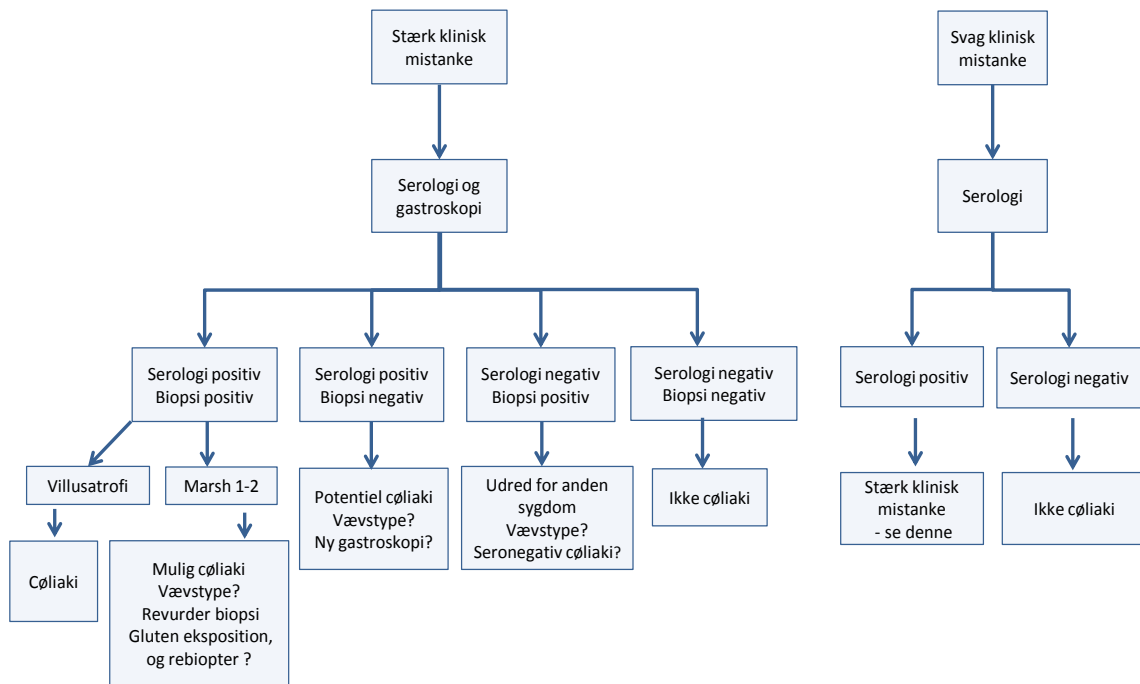
Appendiks 1.

Marsh modified (Oberhuber) klassifikation af cøliaki³

Table 4. Summary of histologic classifications frequently used for celiac disease

Marsh modified (Oberhuber)	Histologic criterion		
	Increased intraepithelial lymphocytes ^a	Crypt hyperplasia	Villous atrophy
Type 0	No	No	No
Type 1	Yes	No	No
Type 2	Yes	Yes	No
Type 3a	Yes	Yes	Yes (partial)
Type 3b	Yes	Yes	Yes (subtotal)
Type 3c	Yes	Yes	Yes (total)

Udredning ved mistanke om cøliaki



Opfølgning af nykonstateret cøliaki

