

Cøliaki: diagnostik, behandling og kontrol

Forfattere

Mette Borre, Torben Harsløf, Gustav Bang Harvald, Christian Lodberg Hvas, Julie Steen Pedersen, Lene Buhl Riis, Signe Wildt (tovholder)

Korrespondance

Signe Wildt, ledende overlæge, ph.d.
Gastroenheden, Hvidovre Hospital
Email: signe.wildt@regionh.dk

Status

Første udgave:	24.11.2014
1. revision:	01.11.2020
2. revision:	20.02.2025
Næste revision senest:	20.02.2029

Afgrænsning af emnet

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

Quick-guide

Hvem skal undersøges for cøliaki?

- Absolutte indikationer
 - Symptomer eller kliniske fund forenelige med klassisk cøliaki
 - Jernmangelanæmi uden kendt årsag
 - Dermatitis herpetiformis
 - Førstegradsslægtninge til patienter med cøliaki
- Relative indikationer
 - Diabetes mellitus type 1
 - Forhøjede levertransaminaser uden kendt årsag
 - Osteopeni/osteoporose
 - Autoimmunitet (sarkoidose, Sjögren, autoimmun leversygdom, Addisons sygdom)
 - Downs syndrom, Turners syndrom
 - Irritabel tarm syndrom
 - Neurologiske sygdomme (polyneuropati af ukendt årsag, epilepsi)
 - Uforklaret infertilitet
 - Andegradsslægtninge til patienter med cøliaki
 - Mikroskopisk colitis
 - 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 suppleres med duodenalbiopsier
- Som antistofmåling anbefales IgA anti-transglutaminase (IgA anti-TG2) kombineret med måling af total IgA i serum, alternativt IgG anti-deamidert gliadinpeptid (IgG anti-DGP)
- Antistofmålinger og vævsprøver bør udføres i en periode hvor patienten indtager glutenholdig diæt, hvis formålet er at stille diagnosen
- Ved IgA anti-TG2 > 10 gange øvre normale grænse kan gastroskopi med duodenalbiopsier udelades hos udvalgte patienter, da den positive prædiktive værdi for cøliaki er op til 99%
- Der anbefales ≥4 biopsier fra duodenum samt ≥1 biopsi fra bulbus duodeni
- Fravær af HLA-DQ2 og HLA-DQ8 udelukker med stor sikkerhed cøliaki

Hvordan skal cøliaki behandles?

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

Hvordan skal patienter med cøliaki følges?

- Compliance til glutenfri kost monitoreres og antistofniveau bestemmes
- Opfølgning af patienter med cøliaki omfatter biokemisk kontrol af påvist vitamin- og mineralmangel
- Ved vedvarende forhøjet transglutaminase er den hyppigste årsag diætabrud
- Et år efter påbegyndt glutenfri kost bør patienter < 50 år med vedvarende forhøjet IgA anti-TG2 og symptomer foreneligt med klassisk cøliaki samt postmenopausale kvinder og mænd > 50 år tilbydes osteodensitometri (DXA).

Indledning

Baggrund

Cøliaki er en kronisk, immunmedieret tyndtarmsenteropati, der udløses af gluten i fødevarer hos genetisk disponerede individer¹⁻³. Ubehandlet medfører cøliaki risiko for malabsorption med nedsat livskvalitet, jernmangel og osteoporose, og der er forhøjet risiko for lymfom. Prævalensen er 0,5-1,0%, men cøliaki er formentlig 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 autoimmune sygdomme, vigtigst diabetes mellitus type 1.

Diagnosen cøliaki stilles ved tilstedeværelse af karakteristiske histopatologiske forandringer i duodenalbiopsier i form af krypt hypertrofi og villusatrofi og klinisk remission af symptomer/histologi på glutenfri diæt (GFD). Tilstedeværelse af cøliakiantistoffer og evt. vævstype kan støtte i den kliniske vurdering⁴. Hos patienter med atypiske symptomer og uoverensstemmelse mellem serologi og histologi kan diagnostik være udfordrende.

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

Terminologi

Cøliaki kan opdeles i forskellige kliniske fænotyper. Nedenstående terminologi anbefales i overensstemmelse med Ludvigsson et al.⁵.

Klassisk cøliaki: Malabsorptionssyndrom med mangeltilstande er dominerende. Karakteristisk er diarré, træthed, vægttab, oppustethed. Ofte ses nedsat muskelkraft, muskel- og knoglesmerter, glossitis, aftøs stomatitis og tandemaljedefekter, evt. sekundær laktosemalabsorption. Biokemien 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. gluten indtag.

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 gluten indtag kan variere.

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

Evidensniveau for kliniske rekommandationer

Evidensniveau (EN) og anbefaling/rekommendationsgrad (RG) ifølge Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford (2009). <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>

Klinisk rekommandation	EN	RG
Patienter med symptomer eller kliniske fund foreneligt med klassisk cøliaki bør undersøges for cøliaki	1b	A
Førstegradsslægtninge 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 biopsi 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
Ved IgA anti-TG2 > 10 gange øvre normale grænse kan gastroskopi med duodenalbiopsier udelades hos udvalgte patienter, da den positive prædiktive værdi for cøliaki kan være op til 99%	1a	A
Fravær af HLA-DQ2 og HLA-DQ8 udelukker med stor sikkerhed cøliaki (prædiktiv værdi af negativ test tæt på 100%)	2b	B
Vævstypebestemmelse kan anvendes til at udelukke 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 diættejledning ved klinisk diætist	5	D
Vitamin- og mineral niveauer i plasma bør måles og substitueres	2b	B
Vurdering af om den glutenfri diæt overholdes kan baseres på anamnese og måling af IgA anti-TG2	2a	B
Opfølgning af patienter med cøliaki bør omfatte biokemisk kontrol af eventuelle vitamin- og mineralmangler	4	C

Et år efter påbegyndt glutenfri kost bør patienter med vedvarende forhøjet IgA anti-TG2 og symptomer foreneligt med klassisk cøliaki tilbydes osteodensitometri (DXA).	4	C
Et år efter påbegyndt glutenfri kost bør postmenopausale kvinder og mænd > 50 år tilbydes osteodensitometri (DXA).	1b	A
Behandling af nedsat knogletæthed ved cøliaki er primært glutenfri diæt	2b	B
Patienter med mistanke om refraktær cøliaki bør re-biopteres fra tyndtarmen mhp. fornyet histologisk og immunhistokemisk vurdering	1b	A
Refraktær cøliaki type 1 kan behandles med immunsuppressiva (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-CT-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", "hepa-titis, autoimmune", "aphtous 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, malignancy, 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. Fokuserede søgninger er gentaget ved revision af guideline i 2020 og 2025.

Emneopdelt gennemgang

Hvem skal undersøges for cøliaki?

- Absolutte indikationer
 - Symptomer eller kliniske fund foreneligt med klassisk cøliaki (RG – A)
 - Jernmangelanæmi uden kendt årsag (RG – A)
 - Dermatitis herpetiformis (RG – B)
 - Førstegradsslægtninge til patienter med cøliaki (RG – B)
- Relative indikationer (RG – B)
 - Diabetes mellitus type 1
 - Forhøjede transaminaser uden kendt årsag
 - Osteopeni/osteoporose
 - Autoimmune tilstande (sarcoidose, Sjøgrens syndrom, autoimmune leversygdomme, Addisons sygdom)
 - Downs syndrom, Turners syndrom
 - Irritabel tarm syndrom
 - Neurologiske sygdomme (polyneuropati af ukendt årsag, epilepsi)
 - Uforklaret infertilitet
 - Andegradsslægtninge til patienter med cøliaki
 - Mikroskopisk colitis
 - 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^{2, 4, 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^{8, 10}.

Dermatitis herpetiformis er en kutan manifestation af cøliaki, hvorfor patienter med dermatitis herpetiformis bør undersøges for cøliaki^{11, 12}. Førstegradsslægtninge til patienter med cøliaki har en væsentlig øget risiko for cøliaki, med prævalenser mellem 4,5% og 11% og bør undersøges for cøliaki^{13, 14}. Prævalensen af cøliaki er lavere (2,5%) hos andengradsslægtninge. 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 gastrointestinal og ikke-gastrointestinal karakter. Fra at være en forholdsvis sjælden præsentationsform er andelen af patienter, som præsenterer sig uden diarré, vægttab og malabsorption stigende, og ikke-klassisk cøliaki er blevet en hyppig præsentationsform¹⁵. Tærsklen for screening ved ikke-klassiske symptomer bør være lav^{13, 16}.

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%^{13, 17, 18}. Der ses ligeledes øget forekomst af autoimmune leversygdomme¹⁹. Forhøjede levertransaminaser ses hos mere end 20% af patienter med nydiagnosticeret ubehandlet cøliaki, uden tegn på betydende leversygdom i øvrigt. Årsagen til denne leverpåvirkning er ukendt, men de forhøjede transaminaser normaliseres hos flertallet af patienter på GFD²⁰. Patienter med isoleret og uforklaret hypertransaminaseæmi er i en meta-analyse fundet at have en 4 gange øget risiko for at have underliggende cøliaki²⁰.

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^{13, 21}.

Hvordan skal der undersøges for cøliaki?

- Patienter med stærk klinisk mistanke bør undersøges med både antistofmåling og duodenalbiopsier, og patienter med svag klinisk mistanke kan undersøges for cøliaki med antistofmåling alene (RG – A)
- Antistofmålingen indbefatter IgA anti-transglutaminase (IgA anti-TG2), kombineret med måling af total IgA i serum og/eller IgG anti-deamidert gliadinpeptid (IgG anti-DGP) (RG - A)
- Antistofmålinger skal udføres inden patienten starter på glutenfri diæt (RG - B)
- Ved positivt antistof bør der suppleres med duodenalbiopsier (RG – A)
- Der anbefales ≥ 4 biopsier fra duodenum samt ≥ 1 biopsi fra bulbos duodeni (RG - A)
- Ved IgA anti-TG2 > 10 gange øvre normalgrænse kan gastroskopi med duodenalbiopsier udelades hos udvalgte patienter, da den positive prædiktive værdi er op til 99% (RG - A).
- Fravær af HLA-DQ2 og HL-A-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 antistofbestemmelsen^{4, 6, 22}. Patienter med svag klinisk mistanke kan screenes for cøliaki med antistofbestemmelse alene. Ved positive antistoffer anbefales det altid at gå videre med duodenalbiopsier^{4, 6, 22}.

Kommentar – patologi

De histologiske forandringer ved cøliaki er uspecifikke og med mange differentialdiagnoser, men biopsier af tyndtarmsslimhinden er stadig centrale ved diagnosticering af cøliaki hos voksne. Forandringerne i tyndtarmsmucosa kan variere fra et let øget antal intraepitheliale lymfocytter til

krypthypertrofi og total villusatrofi. De histologiske forandringer kan klassificeres i henhold til den modificerede Marsh klassifikation (Marsh Oberhuber)²³, som er den mest anvendte blandt danske patologer (Appendiks 1)²⁴. De histologiske forandringer kan være fokale^{25, 26}. For at øge den diagnostiske sikkerhed anbefales det, at der tages minimum 4 biopsier fra duodenum, hvis der er mistanke om cøliaki^{27, 28}. Hos op til 13% findes villusatrofi udelukkende i bulbos, hvorfor supplerende biopsier fra bulbos duodeni kan øge den diagnostiske sikkerhed hos børn og voksne med positive cøliakiautoantistoffer, specielt hos patienter med fokale forandringer^{25, 29-36}. Der er endnu ikke evidens for at biopsier fra bulbos øger den diagnostiske sikkerhed hos patienter med negativ serologi. Biopsier fra bulbos duodeni indeholder ofte mange Brunnerske 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 til patologen, hvis der også er taget biopsier fra bulbos. Biopsierne fra de to segmenter fremsendes i hvert deres prøverør.

Intraepithelial lymfocytose og villus atrofi er ikke specifikt for cøliaki. Marsh I forandringer (intraepithelial lymfocytose men normal villusarkitektur) kan også ses ved bl.a. *Helicobacter pylori* infektion, giardiasis, peptisk duodenitis, bakteriel overvækst i tyndtarmen, tropisk sprue, forbrug af non-steroid antiinflammatorisk medicin (NSAID) eller Olmesartan, Crohns sygdom og autoimmune sygdomme (fx rheumatoid arthritis, immunglobulin A mangel og *chronic variable immunodeficiency syndrome* (CVID)). De samme tilstande kan også medføre villusatrofi³⁷. 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, herunder tilstedeværelse af lette histologiske forandringer (Marsh 1-2) i duodenalbiopsierne, skal andre årsager end cøliaki altid udelukkes.

Kommentar – antistofbestemmelse

Cøliaki specifik antistofmåling omfatter primært IgA anti-transglutaminase (IgA anti-TG2), som kombineres med måling af total IgA i serum og IgG anti-deamideret gliadinpeptid (IgG anti-DGP). Ved lav total IgA, tydende på IgA mangel, er IgG anti-DGP mere retvisende for cøliaki. Desuden bør fund af total IgA mangel give anledning til yderligere undersøgelser for andre sygdomme som kan give villusatrofi, fx *Giardia* eller CVID^{37, 38}.

IgA anti-TG2: Den diagnostiske sensitivitet og specificitet anses for at være 90-95%³⁹⁻⁴¹, såfremt der ikke forekommer samtidigt lavt total IgA niveau. 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^{42, 43}.

IgG anti-DGP: Den diagnostiske værdi er sammenlignelig med IgA anti-TG2^{40, 44}. 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 - udeladelse af duodenalbiopsier

Hos børn kan duodenalbiopsier udelades hvis IgA anti-TG2 er > 10 x øvre normale grænse⁴⁵. Dette fremgår af både danske og internationale pædiatriske cøliaki guidelines^{46, 47}. Nyere data tyder på at det samme kan gøre sig gældende hos voksne, idet man i stor metaanalyse har fundet at patienter med høj prætest sandsynlighed for cøliaki har en positiv prædiktiv værdi for cøliaki på op til 99% ved IgA anti-TG2 > 10 x den øvre normalgrænse⁴⁸. I guidelinegruppen er der konsensus om at man hos udvalgte voksne patienter med IgA anti-TG2 > 10 x øvre normalgrænse kan udelade gastroscopi med biopsier, fx ved kontraindikationer for gastroscopi, start på glutenfri diæt forud for gastroscopi, unge patienter hvor behov for gastroscopi som led i udredning for anden årsag end cøliaki er negligeabel. En evt. beslutning om udeladelse af duodenalbiopsier bør alene tages på en gastroenterologisk specialafdeling.

Kommentar – vævstype

Cøliaki er stærkt associeret til vævstyperne HLA-DQ2 og HLA-DQ8. Det anslås at >95% af patienter med cøliaki har én disse vævstyper (HLA-DQ2 90 % og HLA-DQ8 5 %)⁴⁹⁻⁵¹. HLA-DQ2 og HLA-DQ8 forekommer imidlertid også hos 30-40% af baggrundsbefolkningen, hvorfor et positivt testresultat ikke er diagnostisk for cøliaki (lav specificitet)⁵¹⁻⁵³. Fravær af HLA-DQ2 og HLA-DQ8 udelukker derimod med stor sikkerhed cøliaki. I et prospektivt studie af 463 patienter, der blev gastroskoperet på mistanke om cøliaki, havde DQ2/DQ8 vævstypebestemmelse en sensitivitet og negativ prædiktiv værdi på 100% (prævalens 3,5%)⁵². Vævstypebestemmelse øgede ikke testperformance i forhold til serologisk testning alene.

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

Kommentar - kostrekommandationer før udredning

Hvis patienten allerede er på glutenfri diæt inden udredning, kan negativ serologi og normal histologi ikke med sikkerhed udelukke cøliaki^{54, 55}, hvorfor fornyet serologisk og histologisk undersøgelse efter glutenprovokation gennem 2-4 uger må overvejes. Inden glutenprovokation anbefales vævstypebestemmelse, 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 gram gluten daglig i 6-8 uger været anbefalet før fornyet undersøgelse⁵⁶ (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 uger⁵⁷. 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 slimhinefolderne), fissurer, mosaikmønster, tab af slimhinefolder og synlige kar er karakteristiske endoskopiske fund ved cøliaki⁵⁸.

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%⁵⁹. Der er moderat til høj overensstemmelse mellem observatører (k 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%)^{60, 61}. Derimod synes kapselendoskopi at tilføre væsentlig diagnostisk information hos en andel af patienter med klinisk mistanke om cøliaki og antistof negativ villusatrofi⁶⁰.

Hvordan skal cøliaki behandles?

- Behandling af cøliaki er livslang glutenfri diæt (RG - A)
- Alle patienter med påvist cøliaki bør tilbydes diættejledning 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 glutenfri diæt, hvorpå symptomer remitterer, livskvaliteten bedres og ernærings- og kropssammensætning normaliseres hos langt hovedparten⁶²⁻⁶⁶. Samtidig ses bedring i både serologiske og histologiske forandringer⁶³. Glutenfri diæt har ligeledes dokumenteret effekt på flere parakliniske fund, bl.a. bedres jernabsorptionen og hæmoglobin normaliseres^{7, 9}, transglutaminase-niveau normaliseres²⁰, BMD stiger⁶⁷⁻⁶⁹, og hos den fertile kvindelige patient med cøliaki reduceres den øgede risiko for infertilitet, intrauterin væksthæmning, lav fødselsvægt samt præterm fødsel⁷⁰⁻⁷².

Alle patienter med nykonstateret cøliaki bør henvises til kostanamnese og diættejledning hos klinisk diætist med erfaring i rådgivning af patienter med cøliaki. Dette skal dels øge compliance til glutenfri diæt og dels sikre en varieret kost med 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.

EU-forordning nr. 828/2014⁷³ fastlægger i hele EU de krav, der stilles til fødevarer, der sælges som glutenfri eller med meget lavt glutenindhold. Forordningen er baseret på Codex Alimentarius-standard. I EU-forordningen er der to forskellige mærkningsregler:

Glutenfri: Produkter, der maksimalt har en glutenkoncentration på 20 mg/kg (eller mg/liter), må mærkes "glutenfri". Majs, ris, hirse og korn, der er reduceret med hensyn til gluten, f.eks. hvedestivelse, kan indgå. Ren havre med højst 20 mg gluten/kg må medtages.

Meget lavt glutenindhold: Produkter, der maksimalt indeholder 100 mg/kg (eller mg/liter), må have betegnelsen "meget lavt glutenindhold". Korn, der er reduceret med hensyn til gluten, såsom hvedestivelse, kan medtages. Ren havre med højst 20 mg/kg må medtages.

Generelt er mærkningen af glutenfri fødevarer i Europa valid⁷⁴. 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 sikkert⁷⁵.

Havre er en væsentlig kilde til fuldkorn, fibre, vitamin B og, magnesium⁷⁶ og bør ikke begrænses ved cøliaki. Havre indeholder prolaminet avenin, men dette er ikke immunogent hos langt de fleste patienter med cøliaki⁷⁷. Havreprodukter kan derimod være kontamineret med hvede⁷⁸, og patienter med cøliaki bør alene indtage certificeret glutenfri havre (ren havre).

Der kan i Danmark købes øl, der er glutenfri, selvom de indeholder bygmalt. Glutenfri øl kan være lavet på hirse, majs eller bygmalt. Øl uden deklaration af glutenindhold må generelt frarådes. Certificeret glutenfri øl kan indtages. Glutenfri øl skal indeholde under 20 mg gluten/liter. Ved indtag af flere glutenfri øl samme dag, kan den samlede mængde indtaget gluten let overstige anbefalet maximal daglig indtag på 10 mg gluten. I stærk spiritus kan kun påvises mikroskopiske og ubetydelige mængder gluten, da proteiner ikke følger med ved destillering⁷⁹.

Supplerende klinisk vejledning om ernæring hos patienter med cøliaki udgives af Dansk Selskab for Klinisk Ernæring (DSKE), se <https://www.dske.dk/kliniske-retningslinjer.html>.

Kommentar - vitamintilskud

Vitamin- og mineralmangel (bla. jern, fedtopløselige vitaminer, vitamin B12 og folat) forekommer med øget frekvens hos patienter med ubehandlet cøliaki^{80, 81}. Glutenfri diæt i sig selv medfører risiko for højt indtag af stivelse og fedt samt lavt indtag af navnlig fuldkorn, kostfibre, jern og B-vitaminer, bla. folinsyre^{80, 82, 83}. Plasmaniveauer bør måles for 25-hydroxy vitamin D2+D3, ferritin, folat, cobalamin og calcium. 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 zink⁸⁰.

Kommentar - enzymtilskud

Ved sekundær laktosemalabsorption kan laktasetilskud eller laktosereducerede/laktosefri produkter anbefales. Behovet for enzymtilskud vil være midlertidigt, da laktaseaktiviteten genetableres i takt med at tyndtarmen normaliseres under glutenfri diæt.

Kommentar - medicinsk behandling

Supplerende medicinsk behandling af tidlig cøliaki er forsøgt med kortikosteroid, herunder budesonid⁸⁴⁻⁸⁶. Larazotid acetat hæmmer glutenabsorption og kan muligvis begrænse immunogeniciteten ved kendt cøliaki^{87, 88}. Et klinisk forsøg med anti-transglutaminase 2 antyder positiv effekt⁸⁹, men behandlingen er endnu ikke afprøvet til klinisk rutinebrug eller tilgængelig. Evidensen for behandlingsgevinst er sparsom, og der kan aktuelt ikke anbefales supplerende medicinsk behandling af cøliaki.

Osteopeni/osteoporose

- Alle patienter med ny konstateret cøliaki bør få målt plasmaniveauet af 25-hydroxy vitamin D2+D3 og calcium. Ved mangel tilstand tilrådes tilskud med kalk og vitamin D i tillæg til glutenfri kost i de første 1-2 år. Velbehandlede patienter med normalisering af plasma niveau kan herefter blot følge Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger for indtag af kalk og vitamin D (RG-B).
- DXA anbefales 12 mdr. efter påbegyndt glutenfri diæt hos:
 - Alle postmenopausale kvinder og mænd > 50 år (RG-A)
 - Præmenopausale kvinder og mænd < 50 år med vedvarende forhøjet IgA anti-TG2 og symptomer foreneligt med klassisk cøliaki på trods af glutenfri diæt (RG-C)
- Ved tilstedeværelse af osteoporose hos postmenopausale kvinder og mænd > 50 år anbefales opstart af antiresorptiv behandling og kontrol-scanning efter 2 år (RG-A).
- Ved osteoporose hos præmenopausale kvinder og mænd < 50 år konfereres med endokrinolog jf. endokrinologisk specialeplan.

- Hos velbehandlede patienter uden osteoporose kan intervallet mellem kontrol-DXA være som følger:

Resultat af DXA	Tidsinterval mellem DXA scanninger
T-score > -1	Kan oftest udelades. Kun relevant ved nye risikofaktorer for osteoporose/fraktur
T-score mellem -1 og -2	3-5 år
T-score mellem -2 og -2,5	2-3 år

Kommentar – osteopeni/osteoporose

Cøliaki er i epidemiologiske studier associeret med en øget frakturrisiko⁹⁰⁻⁹², og risikoen synes højest ved klassisk cøliaki⁹³. Cøliaki er dermed en risikofaktor for osteoporose og frakturer på linje med andre sygdomme som reumatoid arthritis og KOL. Generelt er knoglemineraliseringstæthed (*bone mineral density*, BMD) højest i 25-30-års alderen og derefter stabil indtil menopause/50-års alderen⁹⁴, og forekomsten af osteoporose og fraktur risikoen stiger herefter markant med alderen⁹⁵. I tråd med dette viser undersøgelser, at gevinsten ved generel screening for osteoporose i en uselekeret population af patienter med cøliaki er lille^{96, 97}. Endelig er det vist, at behandling med glutenfri kost øger BMD⁶⁶⁻⁶⁸. Cøliaki medfører malabsorption af kalk og vitamin D^{98, 99}, og niveauerne af vitamin D og PTH er henholdsvis nedsat og øget ved nykonstateret cøliaki⁹⁹. Glutenfri diæt alene normaliserer plasmaniveauerne¹⁰⁰, men tilskud med kalk og vitamin D sammen med glutenfri kost synes at øge BMD i de første 1-2 år¹⁰¹. Effekten af tilskud med kalk og D hos velbehandlede patienter herefter er ukendt.

Hvordan skal patienter med cøliaki følges?

- Compliance til glutenfri kost monitoreres og antistofniveau bestemmes (RG - B)
- Opfølgning af patienter med cøliaki bør omfatte biokemisk kontrol af eventuelle vitamin- og mineralmangler (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 glutenfri diæt på eventuelle symptomer og malabsorption^{63, 102-104}, for at facilitere at glutenfri diæt overholdes og for at forebygge eller diagnosticere komplikationer. Compliance til glutenfri diæt ses hos 40-90% af patienter med cøliaki^{105, 106} og er relateret til bl.a. socioøkonomiske faktorer^{105, 107}. Nedsat compliance øger risiko for komplikationer og er associeret til nedsat livskvalitet¹⁰³. Diætbrud er den hyppigste årsag til vedvarende forhøjet transglutaminase og bør derfor mistænkes før refraktær cøliaki¹⁰⁸. Specifikke patientuddannelsesprogrammer kan muligvis øge compliance^{109, 110}, men klare anbefalinger om arten af disse kan endnu ikke gives.

Antistofmåling bruges også til at måle effekten af glutenfri diæt^{63, 104, 111, 112}. Efter påbegyndelse af glutenfri diæt falder antistof-titeren stejl og forventes normaliseret hos halvdelen af patienterne efter ca. tre måneder og hos 80-90% efter et år^{113, 114}. Positiv titer efter to år tyder på at glutenfri diæt 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 opheling¹¹⁵⁻¹¹⁷.

Biopsier fra duodenum som led i monitorering, kontrol af compliance og effekt af glutenfri diæt kan ikke anbefales som rutine^{4, 10}, 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 patienter med cøliaki; generelt anbefales hos velbehandlede patienter kontrol hver 12-24 måneder⁴. I guideline-gruppen er der konsensus om at stabile patienter med normaliserede antistoffer og uden malabsorption bør tilbydes klinisk og biokemisk kontrol en gang årligt (se flowchart).

Refraktær cøliaki

- Ved mistanke om refraktær cøliaki udføres gastroskopi med duodenalbiopsier mhp. fornyet histologisk og immunhistokemisk vurdering (RG – A)
- Patienter med refraktær cøliaki type 1 kan forsøges behandlet med budesonid, thiopuriner, JAK-hæmmer eller infliximab (RG – C)

- Patienter med uafklaret refraktær cøliaki kan udredes med kapselendoskopi (RG – C)

Kommentar – refraktær cøliaki

Refraktær cøliaki (RC) defineres som persisterende (primære) eller recidiverende (sekundære) symptomer (typisk diarré og væggtab) og tegn på malabsorption ledsaget af villusatrofi på trods af strikt glutenfri diæt 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^{2, 4, 118, 119}. RC opdeles i type 1 med normale intraepiteliale lymfocytter (som ved ubehandlet cøliaki) og type 2 med 20% eller flere abberante monoklonale intraepiteliale lymfocytter med manglende ekspression af overfladeantigener for T-celle-markørerne CD3, CD4, CD8 og T-celle receptoren^{4, 120}. I et finsk materiale udgjorde RC 0,3% af patienter med diagnosticeret cøliaki, heraf havde under en fjerdedel RC type 2¹¹⁸. Begge typer af RC er forbundet med øget risiko for udvikling af lymfom. 5-års overlevelsen for patienter med RC type 2 er væsentligt lavere (under 50%) end for RC type 1, overvejende på grund af lymfomudvikling, som ses hos op mod halvdelen af patienterne med RC type 2 efter 5 år¹²¹.

Ved mistanke om RC bør diagnosen cøliaki genovervejes og især lymfom og diætbrud udelukkes. Patienten bør re-gastroskoperes med duodenalbiopsier mhp. fornyet histologisk og immunhistokemisk vurdering, verificering af diagnosen, typeinddeling samt prognosticering⁴. Ved mistanke om lymfom udføres ¹⁸F-FDG PET CT-skanning (se nedenfor). Hos fortsat uafklarede patienter kan kapselendoskopi eller MR tyndtarm evt. kombineret med enteroskopi være nyttig. Undersøgelserne kan visualisere udbredningen og graden af villusatrofi, ulcerativ jejunitis (der understøtter mistanken om RC type 2) og afsløre læsioner suspekter for enteropati-associeret T-cellelymfom. Udbyttet af kapselendoskopi synes højere hos patienter med RC type 2 end ved RC type 1^{122, 123}.

Der foreligger ikke randomiserede kliniske studier, der kan vejlede om behandling af hverken RC type 1 eller type 2. Et lille randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie fandt ikke effekt af behandling med anti-IL-15 monoclonal antistof til patienter med RC type 2¹²⁴. Øvrige studier er casebaserede og viser anekdotisk og varierende positiv effekt på RC type 1 af steroider, thiopuriner, JAK-hæmmere, kombinationer heraf samt cyclosporin, infliximab, budesonid og mesalamin^{4, 6}. I en retrospektivt opgjort open label behandlingsserie fandt man god effekt af budesonid ved både type 1 og type 2 RC¹²⁵. RC Type 2 bør betragtes som en præmalign tilstand og håndteres i samarbejde med hæmatolog/onkolog. 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 intestinallymfom (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 26 gange øget risiko for non-Hodgkin lymfom (NHL), især af typen EATL (8-32 gange øget hyppighed). EATL opstår hyppigst i proximale jejunum og kan være multifokal og ulcererende¹²⁶⁻¹³⁰. Incidensen af EATL i vestlige lande svarer til 3-6 tilfælde årligt i Danmark. EATL diagnosticeres hyppigst hos 60+ -årige. Mænd rammes hyppigere end kvinder¹³¹. Sygdommen har et aggressivt forløb med 5-års overlevelser på 8-20%¹³². I lidt ældre materialer er risikoen for EATL angivet at være på baggrundsniveau efter 5 års glutenfri diæt¹³³, mens relationen mellem kompliance til glutenfri diæt og risiko for EATL ikke er fundet signifikant i nyere studier, hvorimod risikoen for B-celle lymfom synes øget ved non-kompliance¹³⁴. Patienter med cøliaki og fortsat villusatrofi 0,5-5 år efter diagnosen synes at have størst risiko for lymfomudvikling¹³⁵. Mistanke om EATL opstår ved tilstedeværelse af refraktær cøliaki eller alarmsymptomer hos tidligere stabile patienter. Ved screening for EATL hos patienter med refraktær cøliaki er ¹⁸F-FDG PET CT-skanning fundet mere sensitiv og specifik end CT-skanning med kontrast¹³⁶. 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 inkluderer kun et mindre antal cancere, hvilket medfører store konfidensintervaller og usikre risikoestimer. Den forhøjede risiko for NHL er veldokumenteret som anført ovenfor, og flere studier har vist en øget risiko for udvikling af andre cancere, specielt i gastrointestinal (GI) kanalen. Den relative risiko synes dog at

være relateret til patientgrundlaget, sygdomsvarighed og sygdommens sværhedsgrad¹³⁷. En del studier har vist en øget risiko for GI malignitet særligt det første år efter diagnosen¹³⁸⁻¹⁴², men dette kan ikke genfindes i studier med længere follow-up og kan være udtryk for surveillance bias¹⁴⁰. To store studier og en metaanalyse har imidlertid undersøgt den samlede cancer-risiko inkl. risikoen for lymfomudvikling^{130, 140, 142}. 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^{138, 139, 142-144}, 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 to fold øget risiko for død, især hos patienter med et svært klinisk forløb^{145, 146}. Nyere populationsbaserede studier har imidlertid fundet let øget risiko (HR omkring 1,3)^{142, 147-149}. En metaanalyse af 25 studier udgivet over en periode på 30 år fandt en let øget mortalitet med HR 1.16, (95% CI 1.05-1.27)¹⁵⁰. Den øgede mortalitet skyldes først og fremmest dødsfald som følge af maligne sygdomme (især lymfoproliferative sygdomme) og respiratoriske sygdomme. Mortaliteten synes at falde de seneste årtier, hvilket muligvis kan tilskrives at nyere studier omfatter flere milde tilfælde af cøliaki.

Hyposplenisme

Øget infektionstilbøjelighed og nedsat immunitet overfor visse bakteriegrupper (såkaldt hyposplenisme) er beskrevet hos en betydelig del af patienter med cøliaki. Især synes der at være en øget hyppighed af pneumokokinfektioner¹⁵¹.

Generelt vurderes den absolutte risiko for pneumokoksygdom hos yngre at være lav på trods af en moderat øget relativ risiko ved samtidig cøliaki. Evidensen bag anbefaling om vaccination til samtlige patienter med cøliaki vurderes at være svag, men vaccination bør overvejes til patienter med andre risikofaktorer for pneumokoksygdom (alder >65 år, diabetes, etc.).

<https://www.ssi.dk/vaccinationer/risikogrupper/invasiv-pneumokoksygdom/vaccinations-og-revaccinationsvejledninger>

Koagulationsforstyrrelser

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^{152, 153}. Dette sammenholdt med sygdommens natur med kronisk inflammation og autoimmunitet har ledt til en formodning om øget risiko for venøs tromboembolisk sygdom. Denne association synes bekræftet i en metaanalyse af 3 større observationelle studier og et case-control studie, som samlet fandt en 25% øget risiko for venøs tromboemboli ved cøliaki (risiko ratio 1,25 (95% CI 1,02-1,53)¹⁵⁴. Ved øvrige risikofaktorer for trombovenøse events (fx immobilisering og alder) bør tromboseprofylakse overvejes.

Non-cøliaki glutensensitivitet

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 symptomer efter indtagelse af glutenholdige produkter, især hvede (non-cøliaki gluten/hvedesensitivitet). Gluten og hvede kan hos subgrupper af patienter med colon irritabile-lignende symptomer, hvor cøliaki er udelukket, udløse mave-tarmsymptomer og træthed, der atter svinder på gluten/hvedefri diæt. Glutenprovokation af raske personer uden mave-tarmgener forårsager ikke symptomer¹⁵⁵. Eksistensen af non-cøliaki glutensensitivitet som nosologisk enhed er fortsat kontroversiel og mekanismerne er under udforskning. Relationerne til fx andre fødevarerproteiner og kulhydratintolerans er ikke afklarede^{156, 157}.

Taksigelser

Tak til medlemmerne af arbejdsgruppen bag de første udgaver af denne kliniske guideline, udgivet i henholdsvis 2014 og 2020: Ane Teisner, Jüri Johannes Rumessen, Michael Dam Jensen, Maria Christina Reimer, Hanne Skovbjerg.

Appendiks

Appendiks 1. Marsh modificeret (Oberhuber) klassifikation af cøliaki^{23, 56}

Referencer

Referencer

1. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731-43.
2. Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, et al. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:204-13.
3. Ludvigsson JF, Yao J, Lebowitz B, et al. Coeliac disease: complications and comorbidities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2025.
4. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2023;118:59-76.
5. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43-52.
6. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J* 2019;7:583-613.
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;96:132-7.
8. Grisolan SW, Oxentenko AS, Murray JA, et al. The usefulness of routine small bowel biopsies in evaluation of iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:756-60.
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;14:7381-5.
10. 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.
11. 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;46:910-9.
12. Krishnareddy S, Lewis SK, Green PH. Dermatitis herpetiformis: clinical presentations are independent of manifestations of celiac disease. *Am J Clin Dermatol* 2014;15:51-6.
13. 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;163:286-92.
14. 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;6:983-7.
15. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, et al. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med* 2006;119:355.e9-14.
16. 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;46:32-5.
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;22:889-92.

18. 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;80:1429-34.
19. 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;42:620-3.
20. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: Coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:33-40.
21. Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005;128:S74-8.
22. 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.
23. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000;54:368-72.
24. Robert ME, Crowe SE, Burgart L, et al. Statement on Best Practices in the Use of Pathology as a Diagnostic Tool for Celiac Disease: A Guide for Clinicians and Pathologists. *Am J Surg Pathol* 2018;42:e44-e58.
25. 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;40:219-24.
26. Ravelli A, Villanacci V, Monfredini C, et al. How patchy is patchy villous atrophy?: distribution pattern of histological lesions in the duodenum of children with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2103-10.
27. Lebwohl B, Kapel RC, Neugut AI, et al. Adherence to biopsy guidelines increases celiac disease diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2011;74:103-9.
28. Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM, et al. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointest Endosc* 2008;67:1082-7.
29. Bonamico M, Mariani P, Thanasi E, et al. Patchy villous atrophy of the duodenum in childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:204-7.
30. Bonamico M, Thanasi E, Mariani P, et al. Duodenal bulb biopsies in celiac disease: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:618-22.
31. Brocchi E, Tomassetti P, Volta U, et al. Adult coeliac disease diagnosed by endoscopic biopsies in the duodenal bulb. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1413-5.
32. 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;106:1837-742.
33. 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;72:758-65.
34. Kurien M, Evans KE, Hopper AD, et al. Duodenal bulb biopsies for diagnosing adult celiac disease: is there an optimal biopsy site? *Gastrointest Endosc* 2012;75:1190-6.
35. Prasad KK, Thapa BR, Nain CK, et al. Assessment of the diagnostic value of duodenal bulb histology in patients with celiac disease, using multiple biopsy sites. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:307-11.
36. Vogelsang H, Hanel S, Steiner B, et al. Diagnostic duodenal bulb biopsy in celiac disease. *Endoscopy* 2001;33:336-40.
37. DeGaetani M, Tennyson CA, Lebwohl B, et al. Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Am J Gastroenterol* 2013;108:647-53.
38. Malamut G, Verkarre V, Suarez F, et al. The enteropathy associated with common variable immunodeficiency: the delineated frontiers with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2262-75.
39. 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.

40. 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.
41. van der Windt DA, Jellema P, Mulder CJ, et al. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *Jama* 2010;303:1738-46.
42. Donaldson MR, Book LS, Leiferman KM, et al. Strongly positive tissue transglutaminase antibodies are associated with Marsh 3 histopathology in adult and pediatric celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:256-60.
43. 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;44:280-5.
44. Vermeersch P, Geboes K, Marien G, et al. Diagnostic performance of IgG anti-deamidated gliadin peptide antibody assays is comparable to IgA anti-tTG in celiac disease. *Clin Chim Acta* 2010;411:931-5.
45. Vernon-Roberts A, Verma S, Day AS, et al. Meta-analysis: High pooled positive predictive value of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition no-biopsy approach for coeliac disease testing in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2024;60:672-685.
46. Cøliaki forløbsbeskrivelse: Dansk Pædiatrisk Selskab.
47. 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;70:141-156.
48. Shiha MG, Nandi N, Raju SA, et al. Accuracy of the No-Biopsy Approach for the Diagnosis of Celiac Disease in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2024;166:620-630.
49. 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;64:469-77.
50. Ploski R, Ascher H, Sollid LM. HLA genotypes and the increased incidence of coeliac disease in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:1092-7.
51. Sollid LM, Markussen G, Ek J, et al. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med* 1989;169:345-50.
52. 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.
53. Polvi A, Eland C, Koskimies S, et al. HLA DQ and DP in Finnish families with celiac disease. *Eur J Immunogenet* 1996;23:221-34.
54. Bao F, Green PH, Bhagat G. An update on celiac disease histopathology and the road ahead. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:735-45.
55. Lebwohl B, Rubio-Tapia A, Assiri A, et al. Diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012;22:661-77.
56. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656-76; quiz 677.
57. 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.
58. Cammarota G, Fedeli P, Gasbarrini A. Emerging technologies in upper gastrointestinal endoscopy and celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009;6:47-56.
59. Rokkas T, Niv Y. The role of video capsule endoscopy in the diagnosis of celiac disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:303-8.
60. 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;77:227-32.

61. 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.
62. Bardella MT, Fredella C, Prampolini L, et al. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. *Am J Clin Nutr* 2000;72:937-9.
63. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: The evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1042-66.
64. 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;16:1281-6.
65. 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.
66. 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;92:639-43.
67. Kemppainen T, Kroger H, Janatuinen E, et al. Bone recovery after a gluten-free diet: a 5-year follow-up study. *Bone* 1999;25:355-60.
68. McFarlane XA, Bhalla AK, Robertson DA. Effect of a gluten free diet on osteopenia in adults with newly diagnosed coeliac disease. *Gut* 1996;39:180-4.
69. 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.
70. 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;25:528-34.
71. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:454-63.
72. Zugna D, Richiardi L, Akre O, et al. A nationwide population-based study to determine whether coeliac disease is associated with infertility. *Gut* 2010;59:1471-5.
73. Union DE. Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) nr. 828/2014 af 30. juli 2014 om kravene vedrørende information til forbrugerne om fravær eller reduceret forekomst af gluten i fødevarer EØS-relevant tekst: Den Europæiske Union, 2014.
74. 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;97:109-16.
75. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1044-52.
76. Kemppainen TA, Heikkinen MT, Ristikankare MK, et al. Nutrient intakes during diets including unkilned and large amounts of oats in celiac disease. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:62-7.
77. Pinto-Sanchez MI, Causada-Calo N, Bercik P, et al. Safety of Adding Oats to a Gluten-Free Diet for Patients With Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Observational Studies. *Gastroenterology* 2017;153:395-409.e3.
78. Thompson T. Gluten contamination of commercial oat products in the United States. *N Engl J Med* 2004;351:2021-2.
79. Bolin YS, Hallgren M. Gluten i maltdrycker: Livsmedelsverket, 2013.
80. Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128:S121-7.
81. 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;3:574-80.

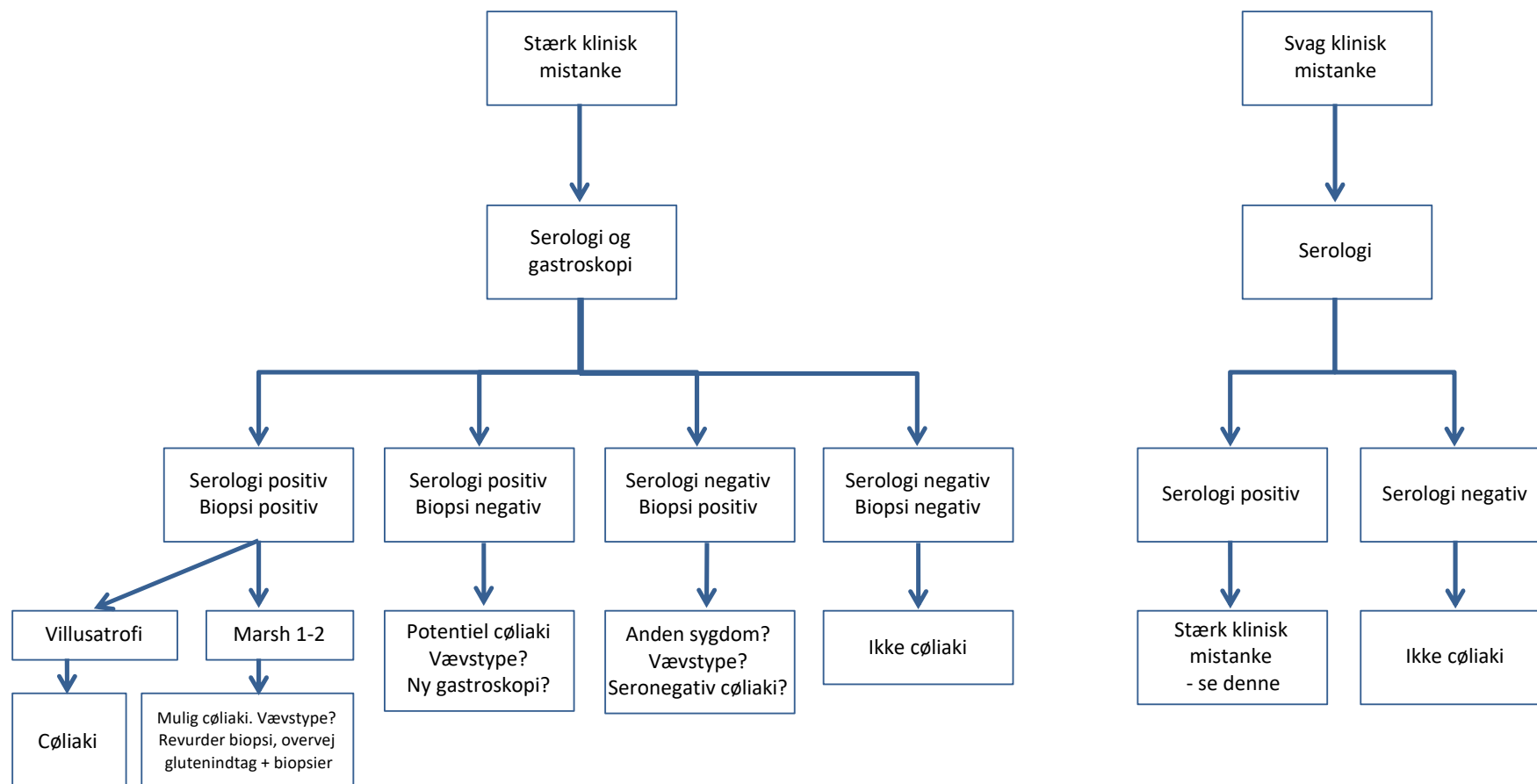
82. Hallert C, Svensson M, Tholstrup J, et al. Clinical trial: B vitamins improve health in patients with coeliac disease living on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:811-6.
83. Storsrud S, Hulthen LR, Lenner RA. Beneficial effects of oats in the gluten-free diet of adults with special reference to nutrient status, symptoms and subjective experiences. *Br J Nutr* 2003;90:101-7.
84. 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;36:1170-6.
85. Latorre M, Green PH. The role of corticosteroids in celiac disease. *Dig Dis Sci* 2012;57:3039-41.
86. Shalimar, Das P, Sreenivas V, et al. 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;57:3116-25.
87. 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;37:252-62.
88. 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;107:1554-62.
89. Schuppan D, Mäki M, Lundin KEA, et al. A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease. *N Engl J Med* 2021;385:35-45.
90. Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekbom A, et al. Coeliac disease and the risk of fractures - a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:273-85.
91. Olmos M, Antelo M, Vazquez H, et al. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2008;40:46-53.
92. Hansen S, Schwarz P, Rumessen J, et al. Osteoporosis and bone fractures in patients with celiac disease: A nationwide cohort study. *Bone* 2023;177:116913.
93. Moreno ML, Vazquez H, Mazure R, et al. Stratification of bone fracture risk in patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:127-34.
94. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, et al. Peak bone mass. *Osteoporos Int* 2000;11:985-1009.
95. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12:989-95.
96. Bolland MJ, Grey A, Rowbotham DS. Outcomes of bone density measurements in coeliac disease. *N Z Med J* 2016;129:40-4.
97. Lewis NR, Scott BB. Should patients with coeliac disease have their bone mineral density measured? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1065-70.
98. Molteni N, Bardella MT, Vezzoli G, et al. Intestinal calcium absorption as shown by stable strontium test in celiac disease before and after gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2025-8.
99. Zingone F, Ciacci C. The value and significance of 25(OH) and 1,25(OH) vitamin D serum levels in adult coeliac patients: A review of the literature. *Dig Liver Dis* 2018;50:757-760.
100. Pazianas M, Butcher GP, Subhani JM, et al. Calcium absorption and bone mineral density in celiacs after long term treatment with gluten-free diet and adequate calcium intake. *Osteoporos Int* 2005;16:56-63.
101. Zanchetta MB, Longobardi V, Costa F, et al. Impaired Bone Microarchitecture Improves After One Year On Gluten-Free Diet: A Prospective Longitudinal HRpQCT Study in Women With Celiac Disease. *J Bone Miner Res* 2017;32:135-142.
102. Koop I, Ilchmann R, Izzi L, et al. Detection of autoantibodies against tissue transglutaminase in patients with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2009-14.

103. 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;42:685-91.
104. 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;23:473-80.
105. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:315-30.
106. Tursi A, Elisei W, Giorgetti GM, et al. Complications in celiac disease under gluten-free diet. *Dig Dis Sci* 2009;54:2175-82.
107. 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;53:1573-81.
108. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 2010;59:547-57.
109. Jacobsson LR, Friedrichsen M, Goransson A, et al. 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;35:200-6.
110. 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;108:811-7.
111. 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.
112. Sugai E, Nachman F, Vaquez 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;42:352-8.
113. 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;40:117-21.
114. 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;256:519-24.
115. Kaukinen K, Sulkanen S, Maki M, et al. IgA-class transglutaminase antibodies in evaluating the efficacy of gluten-free diet in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:311-5.
116. 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;29:1299-308.
117. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, et al. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1412-20.
118. 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;39:418-25.
119. 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;106:923-8.
120. 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;356:203-8.
121. 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.

122. Barret M, Malamut G, Rahmi G, et al. Diagnostic yield of capsule endoscopy in refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1546-53.
123. Daum S, Wahnschaffe U, Glasenapp R, et al. Capsule endoscopy in refractory celiac disease. *Endoscopy* 2007;39:455-8.
124. Cellier C, Bouma G, van Gils T, et al. Safety and efficacy of AMG 714 in patients with type 2 refractory coeliac disease: a phase 2a, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:960-970.
125. Mukewar SS, Sharma A, Rubio-Tapia A, et al. Open-Capsule Budesonide for Refractory Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2017;112:959-967.
126. Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology* 2005;128:S79-86.
127. 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;103:436-44.
128. Gao Y, Kristinsson SY, Goldin LR, et al. Increased risk for non-Hodgkin lymphoma in individuals with celiac disease and a potential familial association. *Gastroenterology* 2009;136:91-8.
129. Grainge MJ, West J, Solaymani-Dodaran M, et al. The long-term risk of malignancy following a diagnosis of coeliac disease or dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:730-9.
130. 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;35:540-51.
131. Verbeek WH, Van De Water JM, Al-Toma A, et al. Incidence of enteropathy--associated T-cell lymphoma: a nation-wide study of a population-based registry in The Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1322-8.
132. Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, et al. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut* 2007;56:1373-8.
133. Holmes GK, Prior P, Lane MR, et al. Malignancy in coeliac disease--effect of a gluten free diet. *Gut* 1989;30:333-8.
134. Olen O, Askling J, Ludvigsson JF, et al. Coeliac disease characteristics, compliance to a gluten free diet and risk of lymphoma by subtype. *Dig Liver Dis* 2011;43:862-8.
135. Lebowitz B, Granath F, Ekblom A, et al. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2013;159:169-75.
136. Hadithi M, Mallant M, Oudejans J, et al. 18F-FDG PET versus CT for the detection of enteropathy-associated T-cell lymphoma in refractory celiac disease. *J Nucl Med* 2006;47:1622-7.
137. Ludvigsson JF. Mortality and malignancy in celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012;22:705-22.
138. Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002;123:1428-35.
139. 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;20:769-75.
140. Elfstrom P, Granath F, Ye W, et al. Low risk of gastrointestinal cancer among patients with celiac disease, inflammation, or latent celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:30-6.
141. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, et al. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med* 2003;115:191-5.
142. West J, Logan RF, Smith CJ, et al. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *Bmj* 2004;329:716-9.

143. Ludvigsson JF, West J, Ekbom A, et al. Reduced risk of breast, endometrial and ovarian cancer in women with celiac disease. *Int J Cancer* 2012;131:E244-50.
144. Viljamaa M, Kaukinen K, Pukkala E, et al. Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year population-based study. *Dig Liver Dis* 2006;38:374-80.
145. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001;358:356-61.
146. Peters U, Askling J, Gridley G, et al. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med* 2003;163:1566-72.
147. Abdul Sultan A, Crooks CJ, Card T, et al. Causes of death in people with coeliac disease in England compared with the general population: a competing risk analysis. *Gut* 2015;64:1220-6.
148. Grainge MJ, West J, Card TR, et al. 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;106:933-9.
149. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A, et al. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *Jama* 2009;302:1171-8.
150. Maimaris S, Schieppatti A, Biagi F. Systematic review with meta-analysis: Cause-specific and all-cause mortality trends across different coeliac disease phenotypes. *Aliment Pharmacol Ther* 2024;59:592-605.
151. Simons M, Scott-Sheldon LAJ, Risech-Neyman Y, et al. Celiac Disease and Increased Risk of Pneumococcal Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med* 2018;131:83-89.
152. Baydoun A, Maakaron JE, Halawi H, et al. Hematological manifestations of celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:1401-11.
153. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007;109:412-21.
154. Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Tanratana P. Risk of venous thromboembolism in patients with celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:1240-5.
155. Croall ID, Aziz I, Trott N, et al. Gluten does not induce gastrointestinal symptoms in healthy volunteers: a double-blind randomized placebo trial. *Gastroenterology* 2019;157:881-883.
156. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, et al. 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.
157. Halmos EP, Gibson PR. Will Science Sway Beliefs About Gluten? *Gastroenterology* 2019;157:607-609.

Udredning ved mistanke om cøliaki



*Ved kun let forhøjet antistof og diskrete histologiske forandringer (Marsh 1-2) må diagnosen genovervejes

Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
www.dsgh.dk, januar 2025

Opfølgning ved nykonstateret cøliaki

