

SGF Nationella Riktlinjer

2013

På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse

Nationella riktlinjer för handläggning av celiaki hos vuxna

-

bakgrundsdokument

2013-03-25

Arbetsgruppens sammansättning:

Lars Agréus (samhällsmedicin, KI/Stockholm); lars.agreus@ki.se

Claes Hallert (medicin, Norrköping); Claes.Hallert@lio.se

Anders Kilander (medicin, Sahlgrenska/Göteborg); anders@kilander.nu

Mikael Lördal (medicin, Huddinge/Stockholm); mikael.lordal@karolinska.se

Klas Sjöberg (gastro, SUS/Malmö; kontaktperson); klas.sjoberg@med.lu.se

Magnus Ström (MT-kliniken, Linköping; sammankallande); Magnus.Strom@lio.se

Ole Suhr (medicin, Umeå); ole.suhr@medicin.umu.se

Innehållsförteckning

Innehållsförteckning	2
Introduktion/bakgrund	4
Introduktion	4
Prevalens	4
HLA	4
Etiologi/patofysiologi	4
Antikroppar	4
Diagnostik och utredning	5
Diagnostik idag	5
Associerade sjukdomar	7
Diabetes	7
Thyroideasjukdom	7
Leversjukdom	8
Bindvävssjukdomar	8
Associerade gastrointestinala tillstånd	8
Kromosomavvikelse – Down och Turner	8
Dermatitis Herpetiformis	8
IgA brist	8
Komplikationer	8
Refraktär Celiaki	8
Infertilitet, graviditets och fosterproblematik	9
Den manliga fruktsamheten	9
Graviditetsutfall	9
Osteoporos	10
Riskfaktorer	10
Frakturrisik	10
Depression	10
Depression vid celiaki hos vuxna	10
Screening för celiaki	11
Varför screening?	11
Vilket test skall användas?	11
Behandlingen av celiaki hos vuxna	11
Den glutenfria kosten 2012	11
Den glutenfria kostens begränsningar	12
Effekten vid långtidsbehandling av celiaki i Sverige	12
Uppföljningen av vuxna med celiaki diagnostiserade i vuxen ålder i Sverige idag	12
Kontrollbiopsi behövs för att bedöma om en slemhinna är i remission	12
Vad skall man fundera över om patienten inte svarar på glutenfri kost?	13
Förslag uppföljningsallgoritm	13
Efter tre månader:	13
Efter ett år:	13
Kontroll efter uppnådd vuxen ålder av patienter med diagnos fastställd som barn	14
Celiakiskola	15
Primärvårdens roll vid celiaki hos vuxna	15
Referenser	16

Introduktion/bakgrund

Introduktion

Celiaki innebär att tarmluddet i tunntarmsslemhinnan skadas vid kontakt med gluten, ett bindeämne i mjöl från vete, råg eller korn. Trots att gluten behövs för insjuknande bedömer man att sjukdomen är autoimmun; immunreaktionen är Th1-driven, HLA-association föreligger och autoantikroppar är påvisade mot vävnadstransglutaminas, som i dag betraktas som antigenet vid celiaki. Sjukdomen ger många olika symtom av växlande svårighetsgrad.

Prevalens

Celiaki är relativt allmänt förekommande i den friska befolkningen uppskattningsvis c:a 2% [1-3]. Trots detta är sjukdomen odiagnostiserad hos majoriteten av dem som har celiaki, [4]. Om man enbart inkluderar dem med säkerställd villusatrofi innebär detta att 30 000 av 9 miljoner har en påvisad celiaki, dvs. 0,33 %.

- Celiaki förekommer sannolikt hos c:a 2% av befolkningen. 1A
- Majoriteten (5/6) av dem med celiaki har få eller atypiska symtom och är inte diagnostiserade. 1A

HLA

HLA-typ har klart samband med CD. Cirka 40% av nyfödda har HLA-DQ2 och/eller HLA-DQ8 [5]. HLA DQ2 finns hos ca 90% av celiakipatienterna och hos de resterande 10 % uttrycks HLA DQ8 [6] [7]. Avsaknad av HLA- DQ2 och DQ8 kan användas för att med stor sannolikhet utesluta CD. Celiakipatienter som är homozygota för HLA-DQB1*0201 allelen har rapporterats ha en svårare form av celiaki, med mer uttalad villusatrofi [8] [9].

- Majoriteten av dem som får celiaki har HLA-typen DQ2 (c:a 90%) eller DQ8 (c:a 10%) och avsaknad av dessa markörer är ett säkert test att avfärda misstanke om celiaki. 1A

Etiologi/patofysiologi

Fram tills för ett drygt decennium sedan användes gliadin- respektive endomysie-antikroppar vid diagnostiken av celiaki. 1997 avslöjades att transglutaminas var autoantigenet vid celiaki [10]. Transglutaminas modifierar gliadin så det passar bättre in i HLA-receptorn och ökar affiniteten. Affiniteten är högst mellan modifierat gliadin och HLA-receptorerna DQ2 eller DQ8. Övriga faktorer som diskuteras är olika immungener, mängden gluten, samtida infektioner liksom avslutad amning hos barn [11].

- Vävnadstransglutaminas är autoantigenet vid utveckling av celiaki. 1A

Antikroppar

Antikroppar, såväl mot gliadin (AGA) som endomysie- och transglutaminas-antikroppar (EMA/TG), används för diagnostik vid misstänkt celiaki.

IgA AGA (analyseras med ELISA) har en sensitivitet och specificitet på cirka 80%. IgG-AGA har sämre sensitivitet och specificitet men kan övervägas vid IgA-brist [12]. Nyttan av

AGA är dock begränsad. Vid ett flertal sjukdomstillstånd förekommer AGA (både IgA och IgG) hos en femtedel av de vuxna patienterna utan att celiaki föreligger.

EMA (bestäms med immunofluorescens med vävnad från ap-matstrupe) har en sensitivitet på 85-100% och en specificitet på 99-100% [12]. Hos barn under två års ålder har EMA betydligt sämre sensitivitet (68-88%). IgA AGA har i denna population en högre sensitivitet, uppåt 100%, [13-15].

Det finns en stark korrelation mellan EMA- och TG-titrar och man bedömer att EMA motsvarar TG [16]. Human-TG har en sensitivitet på 91-100% och en specificitet på 94-100% [13, 17-19].

Användning av EMA eller hellre TG är att föredra för diagnostik framför AGA av IgA-typ, med undantag av barn under två års ålder. Speciellt den numera huvudsakligen använda rekombinanta tekniken för TG är väl jämförbar med EMA.

Gliadinpeptider som deamiderats av transglutaminas anses mer immunogena. och ELISA-metoder för att upptäcka antikroppar mot deamiderad gliadinpeptid har tagits fram [12]. Dessa antikroppar synes lika sensitiva och specifika som antikroppar mot TG och betydligt säkrare än antikroppar mot gliadin [20, 21]. Speciellt om man mäter såväl antikroppar av IgA som IgG i samma test [22] tycks 50% av tTG-negativa patienter kunna identifieras. Dessa antikroppar tycks även vara säkrare hos äldre [22] som ofta är neg avseende såväl TG [23] som EMA [12].

- IgA-transglutaminas-antikroppar har hög specificitet och sensitivitet för celiaki. 1A
- IgA-gliadinantikroppar är ofta falskt positiva hos vuxna, men kan vara den bästa markören hos barn under två års ålder. 1A
- Äldre (>70 år) med celiaki saknar ofta positiva antikroppar. 2a

Diagnostik och utredning

Diagnostik idag

Tunntarmsbiopsi har sedan 60-talet var standard för diagnostik av celiaki hos barn och vuxna. Det har diskuterats diagnos utan biopsi om hög koncentration (10 ggr cut off) av transglutaminasantikroppar föreligger [12].

Histopatologiska kriterier

Det finns ett spektrum av histologiska förändringar i tunntarmen från diskreta fynd som ökning av intraepiteliala lymfocyter (IEL), Marsh 1, till helt slät slemhinna utan villi med inflammation i mucosan och fördjupade kryptor Marsh 3c [24]. Om slemhinnan uppvisar partiell, Marsh 3a, eller sk subtotal villusatrofi, Marsh 3b eller total, Marsh 3c, anses diagnosen celiaki säkerställd. De mindre påtagliga förändringarna som ökat antal IEL, Marsh 1 eller ökat antal IEL och förlängda kryptor, Marsh 2 har inte alls samma diagnostiska säkerhet [12].

Var bör man biopsiera?

Biopsier tas enklast från distala duodenum i samband med gastroskopi [25]. Pga risken för fläckig utbredning av villusatrofin bör minst 3-4 biopsier tas enligt rekommendationer från

ESPGHAN [26]. Bulben bör också biopsieras då det i en studie av 126 nydiagnostiserade vuxna pat med celiaki visade sig att det i upp till 9% endast förelåg entydiga förändringar i bulben [27]. Överdiagnostik kan förekomma. I enstaka fall har rapporterats att histologiska förändringar enbart förelegat distalt om duodenum. Biopsierna kan vara små, söndertrasade eller snedsnittade så att man får intryck av villusatrofi [28].

Kan det räcka med positiva antikroppar?

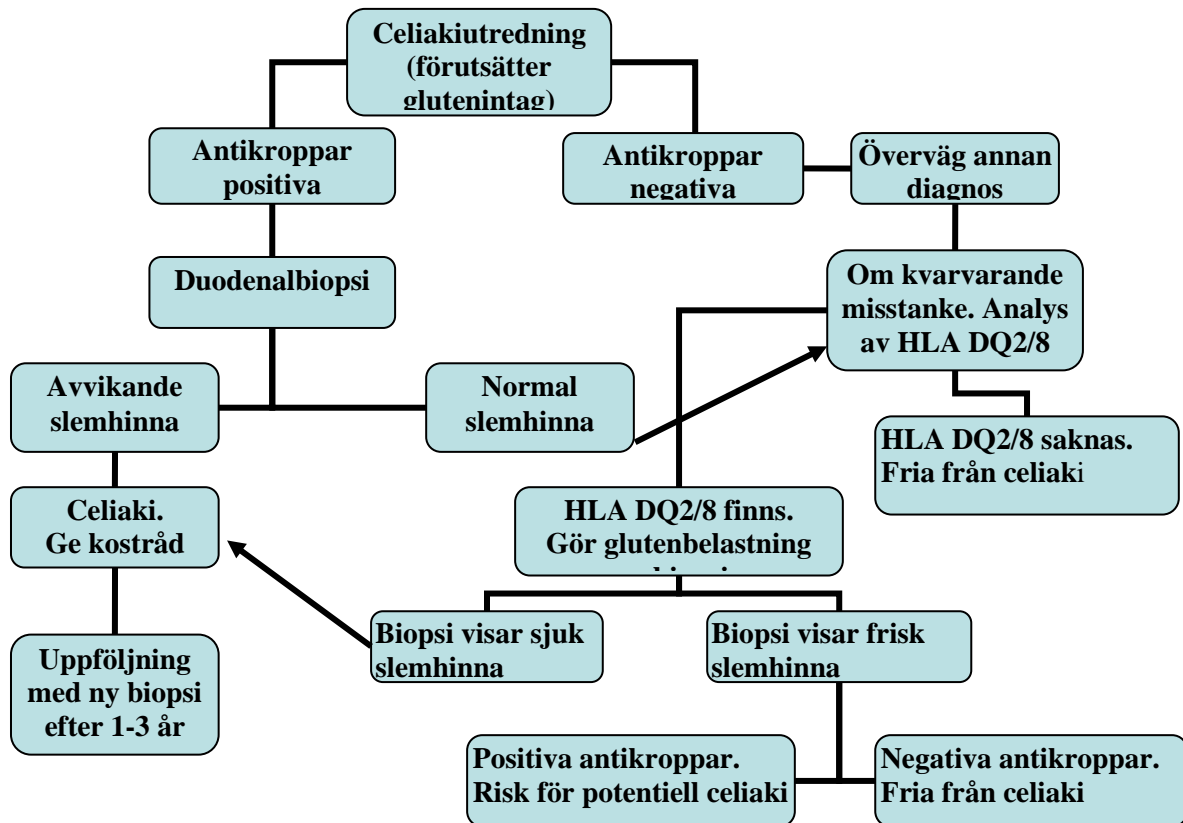
Höga titrar av transglutaminasantikroppar, dvs > 10 ggr cut off, är både hos barn och vuxna starkt korrelerade till typisk histologisk celiakibild hos patienter med klassiska symtom. Således synes det inte längre nödvändigt att biopsiera alla patienter. Nackdelen är då att man inte säkert känner till hur uttalad villusatrofin kan vara. Detta kan medföra problem vid uppföljningen.

Vilken nytta kan vi ha av vävnadstypning?

Det väl känt att så gott som samtliga celiakipatienter har vävnadstypen HLA DQ 2 eller DQ8. Kliniskt kan detta utnyttjas för patienter som redan står på GFK där man ifrågasätter diagnosen och vill undvika glutenprovokation med efterföljande biopsier [29]. I andra fall med misstanke om celiaki kan fördjupad diagnostik undvikas om patienten saknar den för celiaki typiska vävnadsprofilen [29].

- Biopsi är fortfarande ”golden standard” för att bekräfta diagnosen. 1A
- Biopsi vid diagnos är av värde för den fortsatta uppföljningen av vuxna. 1A
- Biopsier skall tas från såväl bulben som duodenum descendens. 1A
- Patienter med HLA-DQ2 eller DQ8 tillsammans med höga (10ggr cut off) antikroppstitrar mot transglutaminas har med mycket stor sannolikhet celiaki. 2a

Utredningsalgoritm



Associerade sjukdomar

Det finns ett klart samband mellan flera autoimmuna sjukdomar och celiaki. Flera autoimmuna sjukdomar har också hög frekvens av samma HLA-typer som celiaki.

Diabetes

Hos vuxna IDDM-patienter har 2-5 % celiaki [30-34]. Lång duration av IDDM medför dessutom både ökad risk för utveckling av celiaki [34] och gastrointestinal autonom neuropati.

Thyroideasjukdom

Thyroideasjukdomar är överrepresenterade hos patienter med celiaki, 2-14 % [12]. I undersökningar av populationer med Grave, Hashimoto och/eller thyroidit har celiaki identifierats hos 3-7 % [12].

Leversjukdom

Celiaki förekommer ofta (upp till 4%) hos patienter med olika typer av autoimmun leversjukdom. Samband har påvisats vid cholestatiska tillstånd, såsom primär skleroserande cholangit, autoimmun cholangit men främst primär biliär cirros (PBC) [12].

Bindvävssjukdomar

Det kan föreligga association med bindvävssjukdomar som Sjögrens syndrom, reumatoid artrit, vaskulit med flera [35-37]. Även patienter med psoriasisartrit verkar ha en ökad förekomst av celiaki; 4 % [38].

Associerade gastrointestinala tillstånd

Det har visat sig att celiaki är överrepresenterad vid lymfocytär kolit (15%) [39] och kollagen kolit [40]. Eftersom även sekundär laktosintolerans och fettmalabsorption kan förekomma vid nydiagnostiserad celiaki bör man följaktligen överväga annat komplicerande gastrointestinalt sjukdomstillstånd vid otillräcklig förbättring efter behandling mot grundsjukdomen [39].

Kromosomavvikelser – Down och Turner

Barn med Downs syndrom (trisomi 21) har en ökad risk att insjukna i autoimmuna sjukdomar, framför allt thyrodit. Celiaki förekommer hos 4-17% av dessa barn [41]. Kvinnor med Turners syndrom (X0) har en ökad risk att insjukna i autoimmuna sjukdomar. Ungefär 5 % utvecklar celiaki [42].

Dermatitis Herpetiformis

DH får betraktas som en hudmanifestation av celiaki. Autoantigenet är inte transglutaminas typ 2 utan typ 3. Glutenfri kost ger god effekt på sjukdomsmanifestationerna, utslag och klåda och minskar risken för lymfom [43-45].

IgA brist

Det finns en klar association mellan IgA brist och risken för CD [46]..

- Nära släktingar till personer med celiaki bör antikroppstestas. 1A
- Personer med annan autoimmun sjukdom (främst thyroideasjukdom, typ 1 diabetes och immunologiska leversjukdomar) bör erbjudas antikroppstestning. 1A
- Celiaki är mångdubbelt vanligare vid IgA-brist, 1A
- Personer med mikroskopisk kolit har hög förekomst av celiaki och bör antikroppstestas. 2b
- Personer med Down eller Turner har hög förekomst av celiaki och bör antikroppstestas. Grad 2b
- DH får betraktas som en hudmanifestation av celiaki och bör rekommenderas tarmbiopsi. 1A

Komplikationer

Refraktär Celiaki

Refraktär celiaki (RCD) används som diagnos för patienter med persisterande villusatrofi, med eller utan symptom, trots strikt glutenfri kost.

Prevalensen av RCD varierar i litteraturen, men i en väl definierad finsk population, där alla

hade svarat med symptomfrihet på glutenfri kost, hade 1,9 % persisterande villusatrofi trots strikt glutenfri diet, vilket är lägre än andra rapporter, [47]. Sannolikt är förekomsten av RCD låg hos asymptomatiska patienter.

Diagnos

För diagnos krävs persisterande villusatrofi hos en patient som håller strikt glutenfri kost (GFK). Hur lång tid som krävs för normalisering av tarmslemhinnan är inte säkerställt, men åtminstone 2 år, har föreslagits [46]. Hos patienter som inte svarar på GFK, eller försämras trots GFK, och där andra orsaker till villusatrofi har uteslutits kan diagnosen ställas tidigare [49].

RCD finns i 2 former, där man vid typ 1 inte hittar lymfocytär monoklonalitet och ett normalt uttryck av CD3 och CD8 hos intraepitheliala lymfocyter. Vid RCD typ 2 ses lymfocytär monoklonalitet och avvikande CD3 och CD8 uttryck.. För att skilja mellan dessa 2 former krävs rikligt med biopsier för undersökning med immunhistokemi samt flödescytometri för karakterisering lymfocytpopulationerna i biopsimaterialet.

Behandling

Prognos och behandling skilljar sig väsentligt mellan RCD typ 1 och 2, med hög risk för utveckling T-cellslymfom vid RCD typ 2

- Förekomst av RCD är sannolikt låg dvs < 5%. 1b
- Typning av RCD är viktigt för att bestämma prognos och ev. behandling. 1A
- Det finns en klar association mellan CD och lymfoproliferativa sjukdomar - non Hodgkins lymfom 1A
- RCD typ 2 har hög risk för utveckling av T-cellslymfom 1A

Infertilitet, graviditets och fosterproblematik

Obehandlad celiaki har negativa effekter på kvinnans fertilitet, fostertillväxt och graviditetsutfall. Introduktion av GFK i regel har gynnsam effekt på dessa parametrar [50-51]. En svensk studie har visat sänkt fertilitet före diagnos men normal fertilitet 2 år efter diagnos [52].

Den manliga fruktsamheten

Gonadysfunktion är resultatet av en minskad omvandling av testosteron till dihydrotestosteron p g a låga nivåer av 5 alfa-reductase. Hyperprolactinemi förekommer hos 25% av patienterna med celiaki och kan leda till minskad libido och impotens [53].

Graviditetsutfall

I en metaanalys omfattande artiklar under åren 1966 och 2000 konstateras att kvinnor med *obehandlad* celiaki löper ökad risk för spontanabort och att föda barn som är ”small for age” [54]. I en studie från Nottingham studerades flera aspekter på graviditetsutfall, såsom preeklampsi, utomkvädeshavandeskap, dödfödsel och missfall, Endast missfall var något vanligare hos kvinnorna med celiaki [55]. Värt att notera var att den absoluta majoriteten av kvinnorna i celiakigruppen höll GFK.

- Kvinnor med celiaki har sänkt fertilitet före dietstart. 1A
- Kvinnor med känd celiaki och därmed sannolikt glutenfri kost har normal fertilitet. 1A

Osteoporos

Risken för osteoporos är ökad åtminstone hos dem med magtarmsymtom. Nästan varannan patient som ej håller GFK är drabbad [56]. Efter start av GFK sker en klar stegring av bentätheten i fr a rygg och höft men även arm hos kvinnor [57].

Riskfaktorer

Patienter som trots långvarig GFK inte normaliserar sin tarmslemhinna har låg bentäthet till skillnad från dem som efter 3 års diet blivit normala i slemhinnan [58]. Det finns en undergrupp av patienter som har svårt att uppnå normal bentäthet trots tre års diet och normal slemhinna och det är dem med högt PTH vid diagnosen som uttryck för en sekundär hyperparathyroidism och sannolikt längre stående bristtillstånd [59]. Rimligen behöver BMD mätas vid diagnosen bara hos dem med högt PTH, ett prov som bör ingå vid primärutredningen.

Frakturrisk

Frakturer och skelettdeformiteter som tidigare varit en fruktad komplikation är idag ovanligt att se [60] såvida inte diagnosen försummas. Patienter med osteoporos kan screenas för celiaki då förekomsten av celiaki är ökad [61-62].

- BMD är vid diagnosen sänkt hos hälften av dem med celiaki. 1A
- BMD normaliseras i allmänhet efter diet om slemhinnan normaliseras. 1A
- Högt PTH vid diagnos är förbundet med oförmåga att normalisera BMD efter diet. 3a

Depression

Depression är ett vanligt ett vanligt tillstånd i befolkningen. Det anses att depression beror på störningar i de signalsubstanser i hjärnan som styr humörfunktionerna. Signalsubstanserna bildas i hjärnan från normalt förekommande aminosyror i kosten under medverkan olika B-vitaminer, vilket har särskild betydelse vid intestinal malabsorption och nutritionella bristtillstånd [63].

Depression vid celiaki hos vuxna

Vuxna med obehandlad celiaki

Vuxna med odiagnostiserad celiaki har en ökad sjuklighet i tillstånd med depression och ångest som kan kopplas till låg omsättning av olika signalsubstanser i hjärnan tex serotonin [64].

Vuxna med celiaki som lever glutenfritt

Vuxna med celiaki som startar behandlingen med GFK återfår vanligen snabbt hälsan och välbefinnandet [65] även om tillskott av vitamin B-6 har egenskapen att minska tecken på

depression [66]. En psykiatrisk studie av vuxna [67] med tunntarmsaffektioner visade att behandlad celiaki var förknippat med en tendens till depressivitet. Det skulle kunna sammanhånga med genetiska faktorer med tanke på ökad förekomst av psykisk sjukdom i släkten.

Frekvensen av depression är ökad hos personer med säkerställd celiaki i Sverige [12] trots en omvittnat hög följsamhet till GFK. Det finns belägg att tillskott av B-vitamin i form av en balanserad kombination av folsyra, vitamin B-6 och vitamin B-12 under 6 månader förmår minska tecknen på depression [68].

- Vuxna med celiaki bör tillfrågas om tecken på depression. 2c
- Vuxna med celiaki och tecken på depression bör pröva regelbundet tillskott av en balanserad kombination av folsyra, vitamin B-6 och vitamin B-12. 1b

Screening för celiaki

Varför screening?

Därför att tidig diagnos kan antas minska komplikationerna av obehandlad celiaki. Den enda komplikation som är så allvarlig att screening skulle kunna motiveras torde vara Non-Hodgkin lymfom men den låga prevalensen talar emot screening.

Vilket test skall användas?

Rimligen transglutaminasantikroppar av IgA typ, vilket innebär att man samtidigt måste analysera IgG vilket fördyrar analysen. Viktigt att det valda testet har både hög specificitet och sensitivitet. De som lämnar ett positivt prov måste utredas vidare, vilket innebär att ett stort antal måste gå igenom tunntarmsbiopsi. Det finns ingen kunskap idag huruvida behandling med glutenfri kost till asymtomatiska fall skulle förebygga maligna komplikationer senare i livet. I en finsk studie var författarnas slutsats att risken för malignitet är så låg att screening för celiaki inte är motiverad [69].

- Screening för celiaki i befolkningen är inte motiverad. 2b

Behandlingen av celiaki hos vuxna.

Behandlingen av vuxna med celiaki består traditionellt av en GFK som ska pågå livet ut. Behandlingen har två övergripande mål varav det främsta är att uppnå symtomfrihet. Det andra målet är att normalisera vad som är glutenorsakat och som kan äventyra hälsan på sikt [70].

Den glutenfria kosten 2012

En glutenfri kost får innehålla max 200 ppm gluten (havre och vetestärkelse får ingå och får märkas med den glutenfria symbolen [71].

Den glutenfria kostens begränsningar

En studie i Sverige av matvanor och livsmedelsval visade att vuxna med celiaki som levt glutenfritt i 10 år har ett lägre dagligt intag av kostfibrer, niacinekvivalenter, folsyra, vitamin B12, kalcium, fosfat samt zink jämfört med kontroller med samma energiintag [72]. Hälften av svenskar som lever glutenfritt visar tecken på B-vitaminbrist [73]. Studier visar också att kosthandlingen är förknippad med sociala begränsningar och andra dilemman [74]. Havre tillför kosten fibrer och järn [75] men kan också ge upphov till gasbesvär och såväl diarré som förstoppning [76].

Effekten vid långtidsbehandling av celiaki i Sverige

Den initiala förbättringen av tarmbesvären och hälsan antas allmänt fortskrida i takt med läkningen av tunntarmsslemhinnan. Studier visar emellertid att särskilt kvinnor i Sverige som lever glutenfritt har lägre livskvalitet och en högre frekvens av olika tarmbesvär jämfört med jämnåriga kvinnor i befolkningen och detta kan inte förklaras med t.ex kvarvarande inflammation i mucosan. Män som levt glutenfritt i flera år mår däremot bättre än jämnåriga män i befolkningen [77-78].

Uppföljningen av vuxna med celiaki diagnostiserade i vuxen ålder i Sverige idag

Det saknas internationell konsensus hur vuxna med celiaki ska följas under kostbehandlingen inklusive provtagningar [79]. Vuxna i Sverige med celiaki som behandlas med GFK följs upp enligt lokala rutiner som växlar mellan och inom landstingen. Den tidiga uppföljningen sker vanligen dels av en dietist som följer upp den kostinformation som gavs när diagnosen ställdes, dels av en läkare som bekräftar diagnosen med ny provtagning inom 12 månader. Patienter som då bedöms vara i remission rekommenderas fortsätta med kosten på egen hand livet ut med kontroll inom primärvården. En utvärdering av denna praxis visar att kvinnor som behandlats med en glutenfri kost i flera år och uppnått tecken på remission fortsätter att söka vård i en omfattning som är dubbelt så stor som bland svenska kvinnor i allmänhet [80].

- Den glutenfria kosten behöver kompletteras med ett dagligt tillskott av kostfiber samt B-vitaminer 1b
- Vuxna med kostbehandlad celiaki med kvarstående tarmbesvär behöver bedömas av gastroenterolog 1c

Kontrollbiopsi behövs för att bedöma om en slemhinna är i remission

Det finns ingen definition på vad som menas med en slemhinna i remission. Även om slemhinnan normaliseras finns en övervikt av γ/δ -lymfocyter kvar hos flertalet [81]. För att ha uppnått ”remission” har t.ex föreslagits att högst grad II enl Marsh får föreligga [82]. Efter strikt GFK i 2 år uppnåddes Marsh grad 0 i 74% om diagnosen ställdes som barn men endast i 18% om diagnosen ställdes i vuxen ålder [12]. I en finsk studie befanns 1,9% (11/591) ha histologisk refraktär celiaki trots god klinisk förbättring på strikt GFK under två år [47].

På gruppnivå är överensstämmelsen mellan minskning av antikropps nivåer och histologisk förbättring god men inte på individnivå. Såväl normaliserade antikroppar mot endomysium [83] som transglutaminas [84] har visat sig dåligt prediktera läkt slemhinna. Bara biopsi kan påvisa en normaliserad slemhinna varför det är rimligt att genomföra en kontrollbiopsi för att bedöma läkning samt utesluta refraktär celiaki. För unga samt om patienten har god följsamhet till GFK kan undersökning ske efter ett års diet och senast efter tre års diet. Inför kontrollbiopsi bör antikropps nivåer helst vara normala som indirekt bevis på god diethållning [85].

Vi har idag ej säker kunskap om sambandet mellan histologisk remission och risk för komplikationer förutom att s.k refraktär celiaki är kopplat till hög risk för lymfom och att en icke restituerad slemhinna (Marsh 3) är kopplat till hög risk för osteoporos [47, 58] och vitaminbrist [73] samt malignitet också vid god klinisk förbättring på GFK [47].

- Kontrollbiopsi ett till tre år efter start av glutenfri kost bör erbjudas alla patienter. 2a
- Negativa antikroppstitrar efter diet korrelerar dåligt till histologisk förbättring. 1A
- Patienter med diagnos ställd efter uppnådd 50 års ålder bör rekommenderas kontrollbiopsi för att utesluta RCD. 2a

Vad skall man fundera över om patienten inte svarar på glutenfri kost?

Dietfel?

De flesta patienter kan sköta dieten. Särskilda problem kan uppstå hos ungdomar som kan ifrågasätta kostregimen och prova på glutenhaltiga produkter utan att känna någon subjektiv försämring [86-87].

Fel diagnos?

Det finns tillstånd med snarlik histologi. Giardiasis, tropisk sprue och Whipples sjukdom kan övervägas [88]. Omgranskning av tidigare biopsi kan i enstaka fall leda till ifrågasättande av den preliminära diagnosen [12].

Ytterligare komplicerande sjukdom?

Det finns rapporterat fall av celiaki som först gått i remission efter det att annan sjukdom åtgärdats som t ex bakteriell överväxt [89-91] och pankreasinsufficiens [92-93].

Samtidig annan sjukdom som mikroskopisk kolit kan föreligga [39, 94-95].

Refraktär celiaki

Skall uteslutas.

- Hos patienter som inte svarar på glutenfri kost skall RCD uteslutas. 1A
- Vid utebliven förbättring på GFK skall diagnosen omvärderas och annan sjukdom uteslutas. 1A

Förslag uppföljningsallgoritm

Efter tre månader:

Besök hos dietist

Efter ett år:

- A) **Patienten mår väl.** Kontroll hos läkare med vikt, laborativ kontroll av tidigare avvikande prov (inkl, Hb, järn, järnmättnad, B12-folat, PTH), antikroppar samt ny biopsi. Dietistbedömning.
- a. Ingen laborativ avvikelse och rimlig histologisk förbättring: fortsatt uppföljning hos allmänläkare
 - b. Ingen laborativ avvikelse men utan klar histologisk förbättring: eftergranska biopsi avseende refraktär celiaki, ny biopsi efter totalt tre års GFK för att utesluta refraktär celiaki

- c. Kvarvarande laborativ avvikelse med höga antikroppar men klar histologisk förbättring: ny dietistkontakt efter ytterligare ett år med ny antikroppskontroll och ev annan laborativ kontroll
 - d. Kvarvarande laborativ avvikelse med höga antikroppar och utan klar histologisk förbättring: ny dietistkontakt efter ytterligare ett år med ny antikroppskontroll och ev annan laborativ kontroll samt ny biopsi efter totalt tre års diet för att utesluta refraktär celiaki
- B) Patienten har inte blivit symptomfri.** Kontroll hos läkare med vikt, laborativ kontroll av tidigare avvikande prov (inkl Hb, järn, järnmättnad, B12-folat, PTH), antikroppar samt ny biopsi. Dietistbedömning. Om patienten håller GFK misstänk samtidig annan sjukdom (främst IBS, laktosintolerans, mikroskopisk kolit, gallsaltmalabsorption, bakteriell överväxt, pankreasinsufficiens) eller komplikation.
- a. Pos antikroppar och utan klar histologisk förbättring: patienten håller troligen ej GFK. Intensifiera dietistuppföljning samt ny biopsi efter ett år
 - b. Pos antikroppar men med klar histologisk förbättring: överväg samtidig annan sjukdom
 - c. Neg antikroppar utan klar histologisk förbättring: överväg annan sjukdom som lymfom, bakteriell överväxt, parasiter, mikroskopisk kolit och uteslut refraktär celiaki, ny biopsi efter ytterligare 2 år
 - d. Neg antikroppar med klar histologisk förbättring: troligen samtidig annan sjukdom (främst IBS, laktosintolerans, mikroskopisk kolit, gallsaltmalabsorption, bakteriell överväxt, pankreasinsufficiens)

Kontroll efter uppnådd vuxen ålder av patienter med diagnos fastställd som barn

I tonåren ifrågasätts ofta behovet av fortsatt GFK. Symtomen vid glutenintag tycks avta i tonåren [97] och många med GI sedan barndomen prövar gluten utan att få påtagliga symtom [98-99].

Den viktigaste frågan är om patienten håller en för den enskilde adekvat GFK eller ej. I Sverige har vi liten publicerad kunskap men kan lita oss mot en studie på 29 barn med celiaki som följts upp efter uppnådd myndighetsålder. 59% följde ett helt glutefritt kosthåll, men bland dem med diagnos efter 4 års ålder gjorde endast 36% det [98]. Sambandet mellan antikropps nivå och diethållning är inte god [101]. Det synes dock rimligt att när patienten överförs till vuxenvården en analys av antikroppar görs för att grovt värdera diethållningen. Eftersom det kan vara svårt att inta rekommenderade mängder av järn, vitaminer [73] med den glutenfria kosten är det även rimligt att analysera Hb, järn, folat, B-12. För att utesluta sekundär hyperparathyroidism kan PTH bestämmas då det inte är helt ovanligt att BMD är lågt speciellt om GFK inte är 100% [102].

Vid höga antikroppar, tecken på brister i tagna prover eller om glutenintag förekommer bör patienten noggrant informeras av dietist. För dem som aldrig uppvisat läkt slemhinna som barn, enligt de nya riktlinjerna vid omhändertagande av barn med celiaki [103], kan, vid tveksamhet om slemhinnan är läkt eller ej, det tyckas rimligt att kontrollera med en ny biopsi. Information om ärftlighet, associerade sjukdomar samt risken för komplikationer bör ges. Sannolikt är det också av värde att påpeka risken för lägre fruktsamhet hos kvinnor vid obehandlad celiaki något som inte ses efter start av GFK [52].

- Vid uppnådd vuxen ålder bör celiakipatient som diagnosticerats som barn få träffa gastroenterolog eller specialintresserad allmänläkare. 5
- Sannolikt är följsamheten till GFK låg hos dem som blir myndiga, 1A

- Provtagning med antikroppar samt blodstatus, järnstatus och eventuellt p-glucos, p-PTH, p-TSH kan övervägas. 5

Celiakiskola

Resultaten av en randomiserad kontrollerad studie av 100 kvinnor som levt glutenfritt i minst 5 år visar att en strukturerad patientutbildning i form av en Celiakiskola™ förmår öka välbefinnandet och minska upplevda tarmbesvär upptill 6 månader efter studiens slut, vilket inte sågs i gruppen som gavs gängse omhändertagande [104].

- Vuxna med länge kostbehandlad celiaki har nytta av att delta i Celiakiskola™ 1b

Primärvårdens roll vid celiaki hos vuxna

Prevalensen av sjukdomen är så hög att primärvården måste förväntas ta hand om vuxna patienter med en okomplicerad celiaki, samt ständigt ha celiaki aktuell som differentialdiagnostik vid såväl "typiska" som "atypiska" symtom hos patienter i alla åldrar [105]. Vi vet att "doctors delay" kan vara mångårig [105-106] och att det dessförinnan ofta finns ett "patients delay" [107].

.Lokala förutsättningar i form av vårdprogram inklusive, tillgång på kompetent personal och geografiska skillnader spelar roll. Det finns således olika scenarios. Ett är att alla patienter med misstänkt celiaki på serologi remitteras till gastroenterolog, ett annat är att patienten remitteras dit efter bekräftad diagnos via gastroskopi med biopsier, och en tredje möjlighet är att den vuxne patienten aldrig remitteras till gastroenterolog, förutsatt att dietist med kompetens finns och att man når patientcompliance och normaliserade laboratoriedata [108]. Viktigt är dock att detta ansvar aktivt tas inom primärvården.

Uppföljningen av patienterna i primärvården ska fokusera på eventuella följder av själva sjukdomen som tex ökad risk för viss co-morbiditet fr a annan autoimmun sjukdom enligt ovan.

Eftersom utvecklingen går så pass snabbt framåt bör patienter med celiaki erbjudas besök hos sin allmänläkare regelbundet helst i samråd med dietist. Lämpligt intervall kan vara vart tredje år såvida inte annan sjukdom motiverar mer frekventa besök.

Provtagning skall avslöja ev brister och tecken på inkomplett diet varför celiakispecifika antikroppar (tTG), Hb, järnstatus, vitaminer (folat ev B12) samt thyroideaprov, fasteglukos, leverprov m.fl efter klinisk motivation kan bli aktuellt. Ev. bentäthetsutredning vid diagnosen kan behöva upprepas.

- Allmänläkarutredning och uppföljning av patienter med celiaki bör kunna ske om specialintresse/kunskap samt tillgång till dietist finns. 2c
- Tillgång till gastroskopienhet (egen eller via remittering) krävs. 1A

Referenser

1. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, Ilonen J, Laurila K, Dahlbom I, Hansson T et al: Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003, 348(25):2517-2524.
2. West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, Reader R, Holmes GK, Khaw KT: Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 2003, 52(7):960-965.
3. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, Lohi O, Bravi E, Gasparin M, Reunanen A et al: Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 26(9):1217-1225.
4. Ludvigsson JF, Brandt L, Montgomery SM, Granath F, Ekblom A: Validation study of villous atrophy and small intestinal inflammation in Swedish biopsy registers. *BMC Gastroenterol* 2009, 9:19.
5. Gupta M, Ludvigsson J, Sanjeevi CB: Frequency of MICA in all babies in southeast Sweden (ABIS) positive for high-risk HLA-DQ associated with type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2004, 1037:138-144.
6. 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(3):221-234.
7. Polvi A, Arranz E, Fernandez-Arquero M, Collin P, Maki M, Sanz A, Calvo C, Maluenda C, Westman P, de la Concha EG et al: HLA-DQ2-negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunol* 1998, 59(3):169-175.
8. Karinen H, Karkkainen P, Pihlajamaki J, Janatuinen E, Heikkinen M, Julkunen R, Kosma VM, Naukkarinen A, Laakso M: Gene dose effect of the DQB1*0201 allele contributes to severity of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2006, 41(2):191-199.
9. Jores RD, Frau F, Cucca F, Grazia Clemente M, Orru S, Rais M, De Virgiliis S, Congia M: HLA-DQB1*0201 homozygosity predisposes to severe intestinal damage in celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2007, 42(1):48-53.
10. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D: Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997, 3(7):797-801.
11. Ivarsson A: The Swedish epidemic of coeliac disease explored using an epidemiological approach--some lessons to be learnt. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005, 19(3):425-440.
12. !!! INVALID CITATION !!!
13. Burgin-Wolff A, Dahlbom I, Hadziselimovic F, Petersson CJ: Antibodies against human tissue transglutaminase and endomysium in diagnosing and monitoring coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2002, 37(6):685-691.
14. Burgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nussle D, Reymond-Berthet C: Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991, 66(8):941-947.
15. Grodzinsky E, Jansson G, Skogh T, Stenhammar L, Falth-Magnusson K: Anti-endomysium and anti-gliadin antibodies as serological markers for coeliac disease in childhood: a clinical study to develop a practical routine. *Acta Paediatr* 1995, 84(3):294-298.
16. Dieterich W, Laag E, Schopper H, Volta U, Ferguson A, Gillett H, Riecken EO, Schuppan D: Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998, 115(6):1317-1321.

17. Hansson T, Dahlbom I, Hall J, Holtz A, Elfman L, Dannaeus A, Klareskog L: Antibody reactivity against human and guinea pig tissue transglutaminase in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000, 30(4):379-384.
18. Wolters V, Vooijs-Moulaert AF, Burger H, Brooimans R, De Schryver J, Rijkers G, Houwen R: Human tissue transglutaminase enzyme linked immunosorbent assay outperforms both the guinea pig based tissue transglutaminase assay and anti-endomysium antibodies when screening for coeliac disease. *Eur J Pediatr* 2002, 161(5):284-287.
19. Wong RC, Wilson RJ, Steele RH, Radford-Smith G, Adelstein S: A comparison of 13 guinea pig and human anti-tissue transglutaminase antibody ELISA kits. *J Clin Pathol* 2002, 55(7):488-494.
20. Tonutti E, Visentini D, Picierno A, Bizzaro N, Villalta D, Tozzoli R, Kodermaz G, Carroccio A, Iacono G, Teresi S et al: Diagnostic efficacy of the ELISA test for the detection of deamidated anti-gliadin peptide antibodies in the diagnosis and monitoring of celiac disease. *J Clin Lab Anal* 2009, 23(3):165-171.
21. Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, Murray JA: Comparative usefulness of deamidated gliadin antibodies in the diagnosis of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008, 6(4):426-432; quiz 370.
22. Dahle C, Hagman A, Ignatova S, Strom M: Antibodies against deamidated gliadin peptides identify adult coeliac disease patients negative for antibodies against endomysium and tissue transglutaminase. *Aliment Pharmacol Ther*, 32(2):254-260.
23. Fabiani E, Catassi C: The serum IgA class anti-tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis and follow up of coeliac disease. Results of an international multi-centre study. International Working Group on Eu-tTG. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2001, 13(6):659-665.
24. Marsh MN: Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992, 102(1):330-354.
25. Gillberg R, Ahren C: Coeliac disease diagnosed by means of duodenoscopy and endoscopic duodenal biopsy. *Scand J Gastroenterol* 1977, 12(8):911-916.
26. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo ML et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN* 2012, 54:136-160.
27. 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(10):1837-42.
28. Shidrawi RG, Przemioslo R, Davies DR, Tighe MR, Ciclitira PJ: Pitfalls in diagnosing coeliac disease. *J Clin Pathol* 1994, 47(8):693-694.
29. Sollid LM, Lie BA: Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005, 3(9):843-851.
30. Collin P, Salmi J, Hallstrom O, Oksa H, Oksala H, Maki M, Reunala T: High frequency of coeliac disease in adult patients with type-I diabetes. *Scand J Gastroenterol* 1989, 24(1):81-84.
- 31.. Cronin CC, Shanahan F: Insulin-dependent diabetes mellitus and coeliac disease. *Lancet* 1997, 349(9058):1096-1097.
32. Page SR, Lloyd CA, Hill PG, Peacock I, Holmes GK: The prevalence of coeliac disease in adult diabetes mellitus. *QJM* 1994, 87(10):631-637.
33. Sategna-Guidetti C, Grosso S, Pulitano R, Benaduce E, Dani F, Carta Q: Celiac disease and insulin-dependent diabetes mellitus. Screening in an adult population. *Dig Dis Sci* 1994, 39(8):1633-1637.

34. Sjoberg K, Eriksson KF, Bredberg A, Wassmuth R, Eriksson S: Screening for coeliac disease in adult insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1998, 243(2):133-140.
35. Biemond I, Pena AS, Groenland F, Mulder CJ, Tytgat GN: Coeliac disease in The Netherlands: demographic data of a patient survey among the members of the Dutch Coeliac Society. *Neth J Med* 1987, 31(5-6):263-268.
36. Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyrilainen O, Pasternack A: Coeliac disease--associated disorders and survival. *Gut* 1994, 35(9):1215-1218.
37. Iltanen S, Collin P, Korpela M, Holm K, Partanen J, Polvi A, Maki M: Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjogren's syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999, 94(4):1042-1046.
38. Lindqvist U, Rudsander A, Bostrom A, Nilsson B, Michaelsson G: IgA antibodies to gliadin and coeliac disease in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002, 41(1):31-37.
39. Matteoni CA, Goldblum JR, Wang N, Brzezinski A, Achkar E, Soffer EE: Celiac disease is highly prevalent in lymphocytic colitis. *Journal of clinical gastroenterology* 2001, 32(3):225-227.
40. Freeman HJ: Collagenous colitis as the presenting feature of biopsy-defined celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology* 2004, 38(8):664-668.
41. Jansson U, Johansson C: Down syndrome and celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995, 21(4):443-445.
42. Ivarsson SA, Carlsson A, Bredberg A, Alm J, Aronsson S, Gustafsson J, Hagenas L, Hager A, Kristrom B, Marcus C et al: Prevalence of coeliac disease in Turner syndrome. *Acta Paediatr* 1999, 88(9):933-936.
43. Fry L: Dermatitis herpetiformis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995, 9(2):371-393.
44. Collin P, Reunala T: Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2003, 4(1):13-20.
45. Green PH, Jabri B: Coeliac disease. *Lancet* 2003, 362(9381):383-391.
46. Haimila K, Einarsdottir E, de Kauwe A, Koskinen LL, Pan-Hammarstrom Q, Kaartinen T, Kurppa K, Ziberna F, Not T, Vatta S et al: The shared CTLA4-ICOS risk locus in celiac disease, IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *Genes Immun* 2009, 10(2):151-161.
47. Kaukinen K, Peraaho M, Lindfors K, Partanen J, Woolley N, Pikkarainen P, Karvonen AL, Laasanen T, Sievanen H, Maki M et al: Persistent small bowel mucosal villous atrophy without symptoms in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 25(10):1237-1245.
48. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, Macintyre E, Cerf-Bensussan N, Brousse N: Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet* 2000, 356(9225):203-208.
49. Al-toma A, Verbeek WH, Mulder CJ: The management of complicated celiac disease. *Dig Dis* 2007, 25(3):230-236.
50. Ferguson R, Holmes GK, Cooke WT: Coeliac disease, fertility, and pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 1982, 17(1):65-68.
51. Sher KS, Mayberry JF: Female fertility, obstetric and gynaecological history in coeliac disease: a case control study. *Acta Paediatr Suppl* 1996, 412:76-77.
52. 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*, 59(11):1471-1475.

53. Sher KS, Jayanthi V, Probert CS, Stewart CR, Mayberry JF: Infertility, obstetric and gynaecological problems in coeliac sprue. *Dig Dis* 1994, 12(3):186-190.
54. Eliakim R, Sherer DM: Celiac disease: fertility and pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2001, 51(1):3-7.
55. Tata LJ, Card TR, Logan RF, Hubbard RB, Smith CJ, West J: Fertility and pregnancy-related events in women with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005, 128(4):849-855.
56. Scott EM, Gaywood I, Scott BB: Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *British Society of Gastroenterology. Gut* 2000, 46 Suppl 1:i1-8.
57. Valdimarsson T, Lofman O, Toss G, Strom M: Reversal of osteopenia with diet in adult coeliac disease. *Gut* 1996, 38(3):322-327.
58. Valdimarsson T, Toss G, Ross I, Lofman O, Strom M: Bone mineral density in coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1994, 29(5):457-461.
59. Valdimarsson T, Toss G, Lofman O, Strom M: Three years' follow-up of bone density in adult coeliac disease: significance of secondary hyperparathyroidism. *Scand J Gastroenterol* 2000, 35(3):274-280.
60. Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekblom A, Montgomery SM: Coeliac disease and the risk of fractures - a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 25(3):273-285.
61. Lindh E, Ljunghall S, Larsson K, Lavo B: Screening for antibodies against gliadin in patients with osteoporosis. *J Intern Med* 1992, 231(4):403-406.
62. Stenson WF, Newberry R, Lorenz R, Baldus C, Civitelli R: Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2005, 165(4):393-399.
63. Determinants of the availability of nutrients to the brain. In: *Nutrition and the brain. Volume 1*, edn. Edited by Wurtman RJ, Wurtman JJ. New York: Raven Press; 1977.
64. Hallert C, Astrom J, Sedvall G: Psychic disturbances in adult coeliac disease. III. Reduced central monoamine metabolism and signs of depression. *Scand J Gastroenterol* 1982, 17(1):25-28.
65. Mustalahti K, Lohiniemi S, Collin P, Vuolteenaho N, Laippala P, Maki M: Gluten-free diet and quality of life in patients with screen-detected celiac disease. *Eff Clin Pract* 2002, 5(3):105-113.
66. Hallert C, Astrom J, Walan A: Reversal of psychopathology in adult coeliac disease with the aid of pyridoxine (vitamin B6). *Scand J Gastroenterol* 1983, 18(2):299-304.
67. Goldberg D: A psychiatric study of patients with diseases of the small intestine. *Gut* 1970, 11(6):459-465.
68. 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(8):811-816.
69. Lohi S, Maki M, Montonen J, Knekt P, Pukkala E, Reunanen A, Kaukinen K: Malignancies in cases with screening-identified evidence of coeliac disease: a long-term population-based cohort study. *Gut* 2009, 58(5):643-647.
70. WGO-OMGE: Practice Guideline Celiac disease. 2007, http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/04_celiac_disease.pdf.
71. Livsmedelsverket, www.slv.se.
72. Grehn S, Fridell K, Lilliecreutz M, Hallert C: Dietary habits of Swedish adult coeliac patients treated by a gluten-free diet for 10 years. *Scandinavian Journal of Nutrition* 2001, 45:178-182.

73. Hallert C, Grant C, Grehn S, Granno C, Hulten S, Midhagen G, Strom M, Svensson H, Valdimarsson T: Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther* 2002, 16(7):1333-1339.
74. Sverker A, Hensing G, Hallert C: 'Controlled by food'- lived experiences of coeliac disease. *J Hum Nutr Diet* 2005, 18(3):171-180.
75. Störsrud 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(1):101-107.
76. Peräaho M, Kaukinen K, Mustalahti K, Vuolteenaho N, Maki M, Laippala P, Collin P: Effect of an oats-containing gluten-free diet on symptoms and quality of life in coeliac disease. A randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2004, 39(1):27-31.
77. Hallert C, Granno C, Grant C, Hulten S, Midhagen G, Strom M, Svensson H, Valdimarsson T, Wickstrom T: Quality of life of adult coeliac patients treated for 10 years. *Scand J Gastroenterol* 1998, 33(9):933-938.
78. Midhagen G, Hallert C: High rate of gastrointestinal symptoms in celiac patients living on a gluten-free diet: controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003, 98(9):2023-2026.
79. Silvester JA, Rashid M: Long-term follow-up of individuals with celiac disease: an evaluation of current practice guidelines. *Can J Gastroenterol* 2007, 21(9):557-564.
80. Roos S, Wilhelmsson S, Hallert C: Swedish women with coeliac disease in remission use more health care services than other women: a controlled study. *Scand J Gastroenterol* 2011, 46(1):13-19.
81. Iltanen S, Holm K, Ashorn M, Ruuska T, Laippala P, Maki M: Changing jejunal gamma delta T cell receptor (TCR)-bearing intraepithelial lymphocyte density in coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 1999, 117(1):51-55.
82. Collin P, Maki M, Kaukinen K: Complete small intestine mucosal recovery is obtainable in the treatment of celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2004, 59(1):158-159; author reply 159-160.
83. Dickey W, Hughes DF, McMillan SA: Disappearance of endomysial antibodies in treated celiac disease does not indicate histological recovery. *Am J Gastroenterol* 2000, 95(3):712-714.
84. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM: Lack of usefulness of anti-transglutaminase antibodies in assessing histologic recovery after gluten-free diet in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2003, 37(5):387-391.
85. Midhagen G, Aberg AK, Olcen P, Jarnerot G, Valdimarsson T, Dahlbom I, Hansson T, Strom M: Antibody levels in adult patients with coeliac disease during gluten-free diet: a rapid initial decrease of clinical importance. *J Intern Med* 2004, 256(6):519-524.
86. Hopman EG, le Cessie S, von Blomberg BM, Mearin ML: Nutritional management of the gluten-free diet in young people with celiac disease in The Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006, 43(1):102-108.
87. Mariani P, Viti MG, Montuori M, La Vecchia A, Cipolletta E, Calvani L, Bonamico M: The gluten-free diet: a nutritional risk factor for adolescents with celiac disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998, 27(5):519-523.
88. Freeman HJ: Pearls and pitfalls in the diagnosis of adult celiac disease. *Can J Gastroenterol* 2008, 22(3):273-280.
89. Rana SV, Sinha SK, Lal S, Sikander A, Singh K: Small intestinal bacterial overgrowth in North Indian patients with celiac disease. *Trop Gastroenterol* 2007, 28(4):159-161.

90. Ghoshal UC, Ghoshal U, Misra A, Choudhuri G: Partially responsive celiac disease resulting from small intestinal bacterial overgrowth and lactose intolerance. *BMC Gastroenterol* 2004, 4:10.
91. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G: High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in celiac patients with persistence of gastrointestinal symptoms after gluten withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2003, 98(4):839-843.
92. Regan PT, DiMagno EP: Exocrine pancreatic insufficiency in celiac sprue: a cause of treatment failure. *Gastroenterology* 1980, 78(3):484-487.
93. Weizman Z, Hamilton JR, Kopelman HR, Cleghorn G, Durie PR: Treatment failure in celiac disease due to coexistent exocrine pancreatic insufficiency. *Pediatrics* 1987, 80(6):924-926.
94. Kao KT, Pedraza BA, McClune AC, Rios DA, Mao YQ, Zuch RH, Kanter MH, Wirio S, Conteas CN: Microscopic colitis: a large retrospective analysis from a health maintenance organization experience. *World J Gastroenterol* 2009, 15(25):3122-3127.
95. Koskela RM, Niemela SE, Karttunen TJ, Lehtola JK: Clinical characteristics of collagenous and lymphocytic colitis. *Scand J Gastroenterol* 2004, 39(9):837-845.
96. Fine KD, Meyer RL, Lee EL: The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology* 1997, 112(6):1830-1838.
97. Montgomery AM, Goka AK, Kumar PJ, Farthing MJ, Clark ML: Low gluten diet in the treatment of adult coeliac disease: effect on jejunal morphology and serum anti-gluten antibodies. *Gut* 1988, 29(11):1564-1568.
98. McNeish AS, Harms HK, Rey J, Shmerling DH, Visakorpi JK, Walker-Smith JA: The diagnosis of coeliac disease. A commentary on the current practices of members of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN). *Arch Dis Child* 1979, 54(10):783-786.
99. Bardella MT, Molteni N, Prampolini L, Giunta AM, Baldassarri AR, Morganti D, Bianchi PA: Need for follow up in coeliac disease. *Arch Dis Child* 1994, 70(3):211-213.
100. Hogberg L, Grodzinsky E, Stenhammar L: Better dietary compliance in patients with coeliac disease diagnosed in early childhood. *Scand J Gastroenterol* 2003, 38(7):751-754.
101. Vahedi K, Mascart F, Mary JY, Laberrenne JE, Bouhnik Y, Morin MC, Ocmant A, Velly C, Colombel JF, Matuchansky C: Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003, 98(5):1079-1087.
102. Heyman R, Guggenbuhl P, Corbel A, Bridoux-Henno L, Tourtelier Y, Balencon-Morival M, de Kerdanet M, Dabadie A: Effect of a gluten-free diet on bone mineral density in children with celiac disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2009, 33(2):109-114.
103. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C et al: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012, 54(1):136-160.
104. Hallert C, Jacobsson Ring L, Friedrichsen M, Göransson A: Structured education improves gastrointestinal symptoms of women with longstanding coeliac disease. 14:th international Celiac disease meeting, Oslo 2011.
105. Rostami Nejad M, Rostami K, Pourhoseingholi MA, Nazemalhosseini Mojarad E, Habibi M, Dabiri H, Zali MR: Atypical presentation is dominant and typical for coeliac disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2009, 18(3):285-291.

106. Dickey W: Diagnosis of coeliac disease at open-access endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1998, 33(6):612-615.
107. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PH: Trends in the presentation of coeliac disease. *Am J Med* 2006, 119(4):355 e359-314.
108. Jones R, Hunt C, Stevens R, Dalrymple J, Driscoll R, Sleet S, Blanchard Smith J: Management of common gastrointestinal disorders: quality criteria based on patients' views and practice guidelines. *Br J Gen Pract* 2009, 59(563):e199-208.