



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

I hvor stor grad endret EPSGHANs nye retningslinjer fra 2012 måten cøliakidiagnosen blir stilt på ved barneavdelingen på Nordlandssykehuset HF?

Veronika Vassbotn Hansen

Hovedveileder: Martin Lundgren, overlege ved barneavdelingen ved Nordlandssykehuset

Biveileder: Ingebjørg Fagerli, avdelingsoverlege ved nyfødtintensiven ved Nordlandssykehuset

Masteroppgave i Medisin MED-3950



1 Forord

Jeg har siden barndommen hatt et ønske om å bli barnelege og hadde derfor lyst til å skrive en masteroppgave som omhandlet pediatri. Fordi jeg valgte Bodøpakken var det hensiktsmessig å finne veiledere ved Nordlandssykehuset, og var så heldig at overlege Martin Lundgren ved barneavdelingen tilbudte seg å være hovedveileder. I tillegg fikk jeg overlege Ingebjørg Fagerli ved nyfødteintensiven som biveileder, da hun er tilknyttet Universitetet i Tromsø. Fordi Lundgren jobber mye med cøliakidiagnostikk tenkte vi dette var en fin mulighet til å se på hva de nye retningslinjene fra 2012 har gjort med måten diagnosen blir stilt på og kvalitetssikre at de nye retningslinjene har blitt fulgt.

Før ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition European Society for Pediatric Gastroenterology) kom med nye retningslinjer i 2012 var positivt biopsifunn et kriterie som måtte oppfylles for å stille diagnosen cøliaki. Etter de nye retningslinjene kan man nå i tillegg stille diagnosen dersom pasienten har typiske symptomer, transglutaminase-2 (anti-TG2) > 10 x øvre normalgrense, positiv endomysiumantistoff (anti-EMA) og HLA-DQ2/HLA-DQ8.

Problemstilling og prosjektbeskrivelse er utarbeidet i samarbeid med hovedveileder, mens journalgjennomgang, datainnsamling og analyser er utført av undertegnede. Ønsker å rette en stor takk til mine veiledere Martin Lundgren og Ingebjørg Fagerli for god hjelp og oppfølging gjennom hele prosessen, og til barnelege Ketil Mevold for gode innspill og erfaringsmessige bidrag til oppgaven. Ønsker også å takke Marianne Nøstvik ved seksjon for klinisk støtte for hjelp til å selektere pasienter til studien. Det har vært en svært lærerik prosess.

Dato/sted : 31/05-21

Underskrift: *Veronika V. Hensen*

2 Innholdsfortegnelse

1	Forord	I
2	Innholdsfortegnelse	II
3	Sammendrag	IV
4	Forkortelser	V
5	Innledning:	6
5.1	<i>Formål</i>	6
5.2	<i>Bakgrunn</i>	6
5.3	<i>Epidemiologi</i>	7
5.4	<i>Patogenese</i>	8
5.5	<i>Risikofaktorer</i>	8
5.6	<i>Beskyttende faktorer</i>	9
5.7	<i>Diagnostikk</i>	10
5.8	<i>Behandling/oppfølging</i>	13
5.9	<i>Senkomplikasjoner</i>	13
6	Materiale og metode	13
6.1	<i>Arbeidsprosessen</i>	13
6.2	<i>Design</i>	14
6.3	<i>Studiepopulasjon/eksklusjonskriterier</i>	15
6.4	<i>Variabler</i>	15
6.5	<i>Statistisk metode</i>	15
6.6	<i>Etikk og personvern</i>	15
7	Resultater	15
7.1.1	Tabell 1: Demografiske forhold, beskrivelse av pasientpopulasjonen	16
7.1.2	Tabell 2: Gastroskopi med biopsitaking blant pasientene i studien	17
7.1.3	Tabell 3: Totalt antall cøliakidiagnoser fra 2012-2018	18
7.1.4	Figur 3: Fordeling av cøliakidiagnoser fra 2012-2018	18

8	Diskusjon	18
8.1	<i>Studiens styrker</i>	20
8.2	<i>Studiens svakheter</i>	20
9	Konklusjon	21
10	Litteraturliste:	22
11	Figurer/tabeller	24
11.1.1	Figur 1 (11): Mekanisme for ødeleggelse av slimhinne i tynntarm ved cøliaki	24
11.1.2	Figur 2 (3): Marsh-kriterier for vurdering av slimhineskade ved biopsi.....	25
11.1.3	Tabell 1: Demografiske forhold, beskrivelse av pasientpopulasjonen.....	26
11.1.4	Tabell 2: Gastroskopi med biopsitaking blant pasientene i studien	26
11.1.5	Tabell 3: Totalt antall cøliakidiagnoser fra 2012-2018	27
12	Vedlegg: Samling av kvalitetsvurderte artikler: GRADE	28

3 Sammendrag

Bakgrunn og formål: Før EPSGHAN kom med nye retningslinjer i 2012 var positivt biopsifunn et kriterie som måtte oppfylles for å stille diagnosen cøliaki hos barn <18 år. Etter de nye retningslinjene kan diagnosen i tillegg stilles dersom pasienten har typiske symptomer, IgA-TG2 > 10 x øvre normalgrense, positiv anti-EMA og genvarianten HLA-DQ2/HLA-DQ8 (human leukocyte antigen). Formålet med oppgaven var å se på hva de nye retningslinjene fra 2012 har gjort med diagnostikken av cøliaki, og kvalitetssikre at de nye retningslinjene har blitt fulgt.

Metode: Oppgaven er en retrospektiv kvalitetssikringsstudie hvor alle pediatriske pasienter med diagnosekode F90.0 Cøliaki ved Nordlandssykehuset i perioden 2012-2018 ble kartlagt ved journalgjennomgang. Det er gjennomført deskriptiv statistikk ved hjelp av SPSS, med summering og prosentregning som beskriver pasientmaterialet og diagnostiseringen av de ulike pasientene.

Resultat: 147 pasienter ble inkludert i analysen. Blant studiepopulasjonen oppfylte totalt 128 av pasientene (87,1%) EPSGHANs kriterier for cøliaki, ved enten å ha positiv biopsi eller IgA-TG2 > 10 x øvre referansenivå, positiv anti-EMA, typiske symptomer og positiv HLA-DQ2/8. 19 av de 147 inkluderte pasientene (12,9 %) oppfylte derimot ikke kriteriene for cøliaki i henhold til EPSGHANs retningslinjer fra 2012 og regnes som ufullstendig utredet. Blant disse manglet 16 pasienter en IgA-TG2 > 10 x øvre referansenivå, inkludert to uten HLA-typing og en uten positiv anti-EMA. To pasienter manglet kun positiv anti-EMA, mens én pasient hadde manglende symptomer.

Konklusjon: Med denne studien har vi sett at diagnostiseringen av cøliaki hos barn ved Nordlandssykehuset har endret seg i stor grad siden 2012. Før 2012 var 100% av cøliakidiagnosene biopsibaserte. I perioden 2012-2018 ble det stilt totalt 147 cøliakidiagnoser etter de nye retningslinjene, hvorav 82 biopsibaserte (55,8%) og 65 serologibaserte (44,2%). De nye retningslinjene har likevel ikke ført til en dramatisk nedgang i antall biopsier, da enkelte pasientgrupper fortsatt har behov for biopsi for å få bekreftet diagnosen. Studien viser at 128 av 147 pasienter (87,1%) oppfylte EPSGHANs kriterier for cøliaki, mens resterende 19 (12,9%) regnes som ufullstendig utredet etter EPSGHANs retningslinjer fra 2012.

4 Forkortelser

EPSGHAN - European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
European Society for Pediatric Gastroenterology

HLA - Human leukocyte antigen (reseptorprotein på celleoverflate)

IgA-TG2/anti-TG2 - IgA-antistoff mot transglutaminase-2

IgA-EMA/anti-EMA - IgA-antistoff mot endomysium

Anti-DGP - IgG-antistoff mot deaminert gliadinpeptid

OUS - Oslo Universitetssykehus

CU - Chemiluminescent units

NLSH - Nordlandssykehuset

NPR - Norsk pasientregister

REK - Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk

PVO - Pasientvernombud

SKSD - Seksjon for klinisk støtte

5 Innledning:

5.1 Formål

Formålet med denne oppgaven var å se på hva EPSGHANs nye retningslinjer fra 2012 (1) har gjort med diagnostikken av cøliaki hos barn, og kvalitetssikre at de nye retningslinjene har blitt fulgt. Før EPSGHAN kom med nye retningslinjer i 2012 var positivt biopsifunn et kriterie som måtte oppfylles for å stille diagnosen cøliaki. Etter de nye retningslinjene kan man nå i tillegg stille diagnosen dersom pasienten har typiske symptomer, IgA-TG2 > 10 x øvre normalgrense, positiv anti-EMA og genvarianten HLA-DQ2/HLA-DQ8 (1). Fordi arbeidet med masteroppgaven startet før en ny revidert utgave kom i 2020 (2), har vi i oppgaven tatt utgangspunkt i retningslinjene fra 2012.

5.2 Bakgrunn

De første beskrivelsene av cøliaki strekker seg tilbake til det første århundre etter Kristus, da den greske legen Aretus fra Kappadokia beskrev plagene i en medisinsk lærebok. Han brukte da for første gang det greske ordet «koliákos», som betyr «lider i fordøyelsen». Det var derimot den engelske barnelegen Samuel Gee som i 1887 fikk æren av å være den første til å gi en klar beskrivelse av sykdommen. Han mente cøliaki hadde debut i barneår med kronisk diaré og avmagring, og foreslo at diettbehandling kunne være til nytte. Først på 1900-tallet ble ulike dietter prøvd, med varierende effekt, da patogenesen fortsatt var ukjent. Like etter andre verdenskrig kom det behandlingsmessige gjennombruddet, da Wim Dicke skrev en doktorgradsavhandling som slo fast at å utelukke hvete, rug og havre fra dietten førte til dramatisk bedring. Glutenfri diett ble deretter foreslått som livsvarig behandling av cøliaki. Den histologiske patogenesen i tynntarmen ble først demonstrert av Paulley i 1954. To år senere oppfant Margot Shiner et biopsirør som bidro til å sette den første pålitelige diagnosen i 1956 (3, 4).

I dag fører cøliaki i mindre grad til avmagring, da diagnosen som oftest blir oppdaget tidligere. Det kliniske bilde av cøliaki har endret seg mye de siste to tiårene med et mer komplekst sykdomsbilde (5). Vi ser nå at sykdommen kan manifestere seg på svært ulike måter, fra alvorlig malabsorpsjon til minimale eller ingen gastrointestinale plager (6). De gastrointestinale symptomene går hovedsakelig ut på magesmerter, diaré, malabsorpsjon (jernmangel), obstipasjon, vekttap og oppblåsthet (7). Enkelte pasienter har derimot ikke-gastrointestinale funn, som feks. cøliaki med hudmanifestasjon (dermatitis herpetiformis),

kronisk fatigue, leddsmerter, osteoporose, forsinket pubertet, infertilitet og autoimmune sykdommer (3, 8, 9).

5.3 Epidemiologi

På verdensbasis ser man en økende prevalens av cøliaki, og i de fleste populasjoner oppstår sykdommen hos ca. 1% av befolkningen (6). Det anslås at 1-2% av den kaukasoide befolkningen i alle land er affisert av cøliaki, inkludert det indisk-pakistanske området. Sykdommen er mer sjelden i flere land i Østen, men virker å være mer vanlig i Kina (7). Økningen i prevalens skyldes sannsynligvis både økt insidens, forbedret diagnostiske verktøy og mer kunnskap om sykdommen blant leger og den øvrige befolkningen (6, 10). Prevalensen i ulike deler av verden påvirkes også i stor grad av HLA-variasjon i befolkningen og inntaket av glutenholdig mat. Populasjoner med høy forekomst av diabetes og autoimmune sykdommer, har også en større risiko for å utvikle cøliaki. Danmark og Estonia har et lavt inntak av hvete og har også en lav insidens-rate av cøliaki. (11). I 1987 ble gjennomført en studie som sammenlignet inntaket av gluten hos spedbarn fra 8-12 mnd i Danmark og Sverige. Resultatet viste at ved 8 måneders alder inntok spedbarn i Sverige 40 ganger mer gluten enn i Danmark. Ved 12 måneders alder var inntaket 4 ganger høyere (12).

I 2018 utførte Prashant Singh med medarbeidere en meta-analyse hvor de undersøkte prevalensen av cøliaki på verdensbasis. Blant 275 818 personer som ble testet for IgA-TG2 og anti-EMA, ble det konkludert med en global prevalens på 1,4% (95% CI, 1,1%-1,7%). Blant 138 792 personer som tok biopsi ble den global prevalensen 0,7% (95%, CI, 0,5%-0,9%). Blant de 57 inkluderte studiene, rapporterte 43 av disse en ulik prevalens hos barn og voksne. Av 40 000 screenede voksne var prevalensen 0,5% (95% CI, 0,3-0,8), mens det blant 65 957 screenede barn, framkom en prevalens på 0,9% (95% CI, 0,6-1,3) (13).

Det finnes få studier fra Norge som presenterer epidemiologiske data om cøliaki, men en mindre studie fra 2000 estimerte en insidens rate fra 1993-1998 på 16/100 000 pr år (14). I en nyere svensk studie fra 2012 ble det oppgitt en prevalens ved 12-årsalder i Norge på 5,0/1000. I dag diagnostiseres 45/100 000 barn pr år med cøliaki i Norge, noe som gir en prevalens på ca. 1% ved 16 års alder (15).

5.4 Patogenese

Gluten er et lagringsprotein i hvete og kan deles inn i to hovedgrupper; gliadiner og gluteniner. Begge disse inneholder aminosyrene glutamin og prolin. Pasienter med cøliaki har en intoleranse for gliadiner og enkelte gluteninproteiner. Fordi bygg og rug også inneholder lagringsproteiner som ligner på gluten, vil også en del cøliakere ha intoleranse for disse. Havre derimot, har andre typer lagringsproteiner og de fleste med cøliaki vil derfor ikke reagere på ren havre (3, 16).

Glutenintoleranse er en autoimmun sykdom som i første hånd rammer tynntarmen, hovedsakelig tarmslimhinnen i duodenum og i den proksimale del av jejunum (16). Glutenproteiner fra hvete, rug og bygg i kosten aktiverer CD4+ T-celler via MCH klasse II - reseptorene hos genetisk predisponerte individer (HLA-DQ2 eller HLA-DQ8 positive). Aktiveringen medfører i sin tur B-cellerespons med produksjon av autoantistoffer mot transglutaminase-2 (TG2). Dette resulterer til slutt i vevsskade på tynntarmens slimhinne (Figur 1) (1, 11). Man finner stort sett IgA-antistoffer mot endomysium (IgA-EMA) hos cøliakere, som er en bindevevsbestanddel i glatt muskulatur. Disse antistoffene gjenkjenner også enzymet TG2 som finnes på flere av kroppens organer. Antistoffene mot TG2 kan påvises ved hjelp av ulike serologiske tester, blant annet ved å teste for anti-TG2 og antistoff mot endomysium (IgA-EMA). Det dannes også IgG-antistoff mot deaminert gliadinpeptid (anti-DGP) i gluten og dette testes for sammen med anti-TG2 (8, 17).

Cøliaki er karakterisert histologisk ved slimhinneskade i tynntarmen, tarmtottatrofi, forstørrende hyperplastiske krypter, økt antall intraepiteliale lymfocytter og betydelig antall plasmaceller, makrofager og T-celler i lamina propria (3, 16). Tilstedeværelse av to spesifikke MHC – klasse II reseptorer (HLA-DQ2 og DQ8) er essensielle i patogenesen til cøliaki. Rundt 40% av befolkningen har en eller begge av disse, og HLA-DQ2 er tilstede i opp til 95% av cøliaki-tilfellene (7). T-lymfocytter gjenkjenner gliadin peptider som er presentert på antigen presenterende celler som uttrykker spesifikt DQ2 og DQ8. Teoretisk sett er det derfor avgjørende at en av disse blir uttrykt for at pasienten får cøliaki (18).

5.5 Risikofaktorer

Både menn og kvinner, i alle aldre og raser kan utvikle cøliaki. Imidlertid er det enkelte faktorer som kan øke risikoen for dette. Cøliaki er en arvelig sykdom og man ser ofte en opphopning av sykdommen i familier. Har man en førstegradsslekning (foreldre, søsken, barn) med cøliaki har man en risiko på ca. 4,8% for å utvikle sykdommen (19).

Personer som er positive for genvarianten HLA-DQ2 eller HLA-DQ8 er også genetisk disponert for å utvikle cøliaki. Blant cøliakere er ca. 95% positive for HLA-DQ2 (18).

Andre autoimmune sykdommer vil også øke risikoen, blant annet ser man en korrelasjon mellom type 1 diabetes, leddgikt, tyreoidesykdom og Addison. Blant personer med Down syndrom og Turner's syndrom er det også en høyere forekomst av cøliaki (3, 9, 20).

En svensk studie fra 2012 undersøkte sammenhengen mellom infeksjoner tidlig i livet og utvikling av cøliaki. Resultatet viste at barn som hadde tre eller flere foreldre-rapporterte infeksjoner før 6 måneders alder, hadde en signifikant økt risiko for å utvikle cøliaki (OR 1.5; 95% CI, 1.1-2.0; P=0.009). Dette også når resultatet ble justert for sosioøkonomisk status og barnas inntak av gluten. Den høyeste risikoen for cøliaki var hos barn som hadde gjennomgått tre eller flere infeksjoner < 6 mnd, og i tillegg fikk store mengder gluten de første to ukene etter introduksjon (OR 5,6; 95% CI,3.1-10; O<0.001) (21).

Fra 1985 til 1995 var en kraftig økning av insidens-raten av cøliaki hos barn < 2 år i Sverige. En svensk studie publisert i 2000 (22) etablerte et prospektivt insidens-register fra 1991, i tillegg til å innhente retrospektive data fra 1973. Resultatene av denne studien viste at insidens-raten fra 1973 til 1984 var relativt stabil med en gjennomsnittlig insidens på 65/100 000 pr år (95% CI, 57-74). Deretter økte insidensen dramatisk fra 1985 til 1994 med en gjennomsnittlig insidens på 198/100 000 pr år (95% CI, 186-210) Deretter sank insidens-raten raskt fra 1995 til 1997 til 51/100 000 (95% CI, 36-70) (22). Det har i ettertid vist seg at en endring i kostråd til spedbarn var en sannsynlig forklaring på denne epidemien. Kostrådsendringen innebar at introduksjonen av gluten hos spedbarn ble endret fra 4 til 6 måneders alder. Man kan nå se en nær likhet med toppen av den svenske epidemien blant norske barn født i 2003/2004 med en prevalens på 5,7-5,9/1000 (15).

5.6 Beskyttende faktorer

I følge en svensk case-kontroll studie fra 2002 har barn < 2 år en redusert risikoen for cøliaki om de får morsmelk samtidig som gluten blir introdusert (OR: 0.59, 95% CI: 0,42,0,83).

Effekten var enda større hos barn som fortsatte med morsmelk etter at gluten ble introdusert (OR:0,36; 95% CI 0,26,0,51) (23).Risikoen for å utvikle cøliaki økte betraktelig hos barn som ble introdusert med store mengder gluten, sammenlignet med barn som fikk små eller middels store porsjoner (OR: 1,5; 95% CI: 1,1, 2,1) (23). En nyere svensk studie fra 2012 bekrefter disse resultatene (21).

5.7 Diagnostikk

De som hovedsakelig utredes for cøliaki i pediatrien er barn og ungdom med typiske gastrointestinale eller ikke-gastrointestinale symptomer, i tillegg til barn og ungdom med økt risiko, slik som førstegradsslektning med cøliaki, William syndrom, selektiv IgA-mangel, Down syndrom, diabetes type 1, turner syndrom eller autoimmun lever- eller thyreoideasykdom. En norsk studie fra 2013 undersøkte 3006 barn mellom 0-12 år med cøliaki med tanke på komorbiditet. Studien konkluderte med at 7,1% av barna hadde en komorbiditet i form av; type 1 diabetes 4,7%, Down syndrom 1,6% og tyreoidea sykdom 1,4% (1, 24).

De aller første diagnostiske kriteriene for cøliaki ble publisert av barnelegeorganisasjonen ESPGHAN på «The Interlaken meeting» i 1969. Kriteriene fikk dermed navnet «the Interlaken criteria». Denne diagnostikken baserte seg på tre ulike biopsier:

Diagnostiske kriterier (ESPGHAN 1969)

- Første biopsi tas mens pasienten fortsatt har et glutenholdig kosthold: funn av histologiske lesjoner i jejunum gir grunnlag for å sette en innledende diagnose.
- Biopsi etter en glutenfri diett: klar forbedring av villøse strukturer fører til en tredje biopsi.
- Biopsi tas etter «gluten-challenge» (reaksjonering med gluten): funn av nye lesjoner bekrefter diagnosen (5, 25).

«Interlaken-kriteriene» ble i 1978 re-evaluert med et spørreskjema blant 53 medlemmer av ESPGHAN. Spørsmålene gikk ut på hvor ofte og i hvilken grad kriteriene fra 1969 ble brukt. Svarene på undersøkelsen indikerte at selvom slimhinnen oftest var flat ved diagnosetidspunktet, kunne noen få spedbarn ha slimhinnelesjoner som var mindre uttalte. Dette kom trolig av at graden av histologiske forandringer varierte mye etter hvordan slimhinnens tilstand var før provokasjonstesten med gluten. Det var derfor hensiktsmessig med en normal slimhinne før reeksponering. På dette tidspunktet manglet det en standardisert måte å beskrive slimhinnelesjonene på, noe som gjorde vurderingen utfordrende (25). En standardisert klassifikasjon av slimhinnelesjoner (Marsh-kriterier) ble først utviklet av Oberhuber med medarbeidere i 1999 (26). I undersøkelsen kom det også fram at de fleste barna med cøliaki fikk tilbakefall av slimhinnelesjoner innen to år etter reeksponering av gluten. Så mange som 619 av 652 pasienter (95%) kunne fått diagnosen allerede etter første

biopsi. På bakgrunn av dette ble det foreslått at provokasjonstest ikke alltid var nødvendig for å sette en endelig diagnose. Til tross for dette ble det ikke gjort noen endringer av diagnostikken, og nye kriterier kom først etter ytterligere 12 år (25, 27).

I 1990 ble kriteriene på nytt evaluert og samme år kom EPSGHAN med en revidert utgave hvor kun barn som fikk tatt første biopsi før 2års alder måtte bli reeksponert for gluten, dette for å utelukke andre årsaker til enteropati i tarmmucosa. Ved usikker diagnose ble også provokasjonstest praktisert. Øvrige barn kunne dermed bli diagnostisert med kun to biopsier, én før og én etter glutenfri diett (25). Da Marsh-klassifiseringen kom i 1999 ble diagnosen stilt ved en histologisk forandring tilsvarende Marsh grad 2 eller høyere. En patologisk rapport måtte inneholde en beskrivelse av orienteringen, tilstedeværelsen eller ikke av normal villi eller grad av atrofi. Den burde også inneholde informasjon om kryptforlengelse, villuskryptens grad, antall intraepitelial lymfocytter (IELs), og gradering i henhold til Marsh-Oberhuber klassifisering (1, 3).

Marsh-Oberhuber klassifisering graderer histologifunnene i 4 stadier:

1. Infiltrasjoner av type 1: normal mucosa med økt antall intraepiteliale lymfocytter
2. Hyperplastiske lesjoner type 2: økning av krytdybden uten villøs flatering
3. Destruktiv lesjon av type 3: villøs atrofi og krypthypertrofi
3a: mild villøs flatering, 3b: merket villøs flatering, 3c: flat slimhinne
4. Hypoplastisk lesjon av type 4: villøs atrofi med normal krypthøyde og antall IEL
(Figur 2) (1, 3, 28).

Allerede på slutten av 1980-tallet ble de serologiske testene IgA-EMA og anti-TG2 oppdaget. Disse hadde høy spesifisitet og sensitivitet for glutenintoleranse, og førte etterhvert til en dramatisk utvikling i epidemiologien og diagnostikken av cøliaki(5). På grunnlag av dette kom en forhåpning om å kunne stille diagnosen hos barn uten å utføre gastroskopi med biopsitaking. Med årene har serologiske tester blitt mer og mer essensielt i diagnostikken og analysene har vært sentrert mot antistoffer mot hele gluten eller subkomponenten gliadin (anti-DGP), og antistoff mot EMA og TG2. Det er mest aktuelle å analysere på er tarmens eget immunoglobulin, IgA-antistoff. IgA-anti TG2 og IgG anti-DGP utføres alltid sammen, men IgG anti-DGP er lite egnet til å stille diagnosen alene, da verdiene hos cøliakere både kan være forhøyet eller rundt normalgrensen (17, 29, 30). Enkelte personer har forhøyede

antistoffer mot EMA eller TG2, men har likevel normale slimhinner i tynntarmen. Disse pasientene er trolig i tidlig fase i utviklingen av cøliaki, også kalt «latent cøliaki» (3, 30). I 2011 startet ESPGHAN en arbeidsgruppe for å mulig revidere guidelines for utredning av cøliaki hos barn under 18 år. Reviderte guidelines kom deretter i 2012 (1).

Diagnostiske kriterier (revidert EPSGHAN 2012):

1. Dersom typiske symptomer på cøliaki, anti-tTG > 10 x øvre normalgrense, konfirmerende test med positiv anti-EMA og HLA-typing forenelig med cøliaki, kan tynntarmsbiopsi utelates.
2. Tynntarmsbiopsi (helst fire biopsier fra duodenum distalt for papillen og en fra bulbus): Gjøres ved serologiske funn mellom normalgrense og 10 x øvre grense. Også nødvendig hos asymptomatiske tilfeller oppdaget ved screening. Påvisning av totteatrofi og lymfocytinfiltrasjon i lamina propria og epitel i tynntarmslimhinne. Kan være aktuelt også ved sterk klinisk mistanke og normale serologiske tester, spesielt hos små barn (1).

I 2020 ble de diagnostiske kriteriene på nytt re-evaluert og en nye evidensbaserte retningslinjer ble presentert samme året. I rapporten fra EPSGHAN fremkommer det at pasienter med cøliaki har et svært variert symptombylde og spesifikke symptomer bør derfor ikke være avgjørende for diagnosen. Ved mistanke om cøliaki er måling av totalt serum IgA og IgA-antistoffer mot transglutaminase 2 (IgA-TG2) bedre enn andre kombinasjoner. Måling av deaminert gliadin (IgG/IgA-DGP) anbefales kun ved IgA-mangel (2).

Diagnostiske kriterier (revidert EPSGHAN 2020):

- For innledende testing er måling av totalt serum IgA og IgA-antistoffer mot transglutaminase 2 (IgA-TG2) bedre enn andre kombinasjoner.
- Hos barn med høy serum IgA-TG2 (>10 x referansenivå) og positiv anti-EMA kan biopsi utelukkes.
- Hos barn med forhøyede verdier av IgA-TG2, men lavere enn > 10 x referansenivå, bør biopsi gjennomføres for å unngå falsk positiv diagnose.
- HLA-testing og symptomer er ikke lengre obligatorisk for en serologibasert diagnose uten biopsi (2).

5.8 Behandling/oppfølging

Den livslange behandlingen av cøliaki består i all hovedsak et strengt glutenfritt kosthold, totalt avhold fra rug, hvete og bygg. For enkelte vil også behandlingen innebære tilskudd av eventuell mangel på jern, sink, kalsium, folat eller fettløselige vitaminer (8). Når pasienter holder seg til en streng glutenfri diett, vil antistoffene mot endomysium og transglutaminase raskt forsvinne. Tony Hansson og medarbeidere publiserte en artikkel om bruk av anti-TG2 i diagnostisering og oppfølging av cøliaki i 2001. Studien viste en median verdi av anti-TG2 på 958,4 (7.5-5480,6) AU/mL hos ubehandlede barn med cøliaki. De friske barna i kontrollgruppen hadde en median verdi på 1,3 (0,3-3.9) AU/mL. IgA-TG2 brukes derfor i oppfølgingen av cøliakere, både for å sikre seg at pasienten har fått riktig diagnose og for å overvåke at de følger dietten (31).

5.9 Senkomplikasjoner

For personer med cøliaki er det svært viktig å overholde en streng glutenfri diett for å unngå senkomplikasjoner knyttet til en ubehandlet cøliaki. Diettsvikt har vist seg å kunne føre til osteoporose, mangelsykdommer og øke faren for å utvikle autoimmune sykdommer (20). Udiagnostiserte personer med cøliaki har også vist seg å ha lavere fertilitet og hyppigere spontanaborter. I enkelte tilfeller har det forekommet polyneuropati, leddplager og ataksi hos disse pasientene (3). En sjelden tilstand som er assosiert med cøliaki er den maligne sykdommen: non-Hodgkins lymfom. En godt behandlet cøliaki er derimot en godartet sykdom uten signifikant forhøyet dødelighet (20).

6 Materiale og metode

6.1 Arbeidsprosessen

Arbeidet med masteroppgaven startet på 4.studieår da jeg sendte forespørsel til overlege Martin Lundgren ved barneavdelingen på NLSH om å være masterveileder. Fordi det var et krav at veileder måtte være tilknyttet Universitetet i Tromsø ble også overlege Ingebjørg Fagerli ved nyfødttintensiven spurt om å være biveileder. Sammen med veilederne utarbeidet vi en prosjektbeskrivelse innenfor pediatri. Fordi Lundgren i stor grad jobber med barn med cøliaki ble det naturlig å velge en problemstilling innenfor dette feltet. Etter å ha fått godkjenning fra PVO (Pasientvernombud) og REK (Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk), fikk vi hjelp av enhetsleder Marianne Nøstvik ved SKSD (avd. for klinisk støtte) til å hente ut alle pasienter med diagnosekode K90.0 Cøliaki ved Nordlandssykehuset i tidsrommet 2012-2018. Disse filene ble så sendt til meg og Lundgren i

en kryptert excel-fil. Fordi jeg hadde svangerskapspermisjon etter femteårspraksis, fikk vi utvidet tilgang til pasientjournaler til og med juni 2021. Jeg gjennomgikk så journalene fra januar 2020 til april 2021 for å finne nøyaktig diagnosetidspunkt og registrere den diagnostiske prosessen. Pasienter som var registrert grunnet kontroll og oppfølging, eller som fikk diagnosen før 2012 ble ekskludert fra studiet. Også pasienter med IgA-mangel eller manglende journal ble ekskludert. Deretter ble de aktuelle pasientene registrert med hovedfokus på: kjønn, alder, diagnosetidspunkt, symptomer, serologiske tester (IgA-TG2 og anti-EMA), HLA-typing (HLA-DQ2/8) og biopsifunn.

Etter ESPGHANs retningslinjer fra 2012 kunne barn med typiske symptomer på cøliaki, positiv anti-TG2 > 10 x øvre referansenivå, i tillegg til positiv anti-EMA og HLA-DQ2/8 få cøliakidiagnosen uten biopsitaking. Likevel kom det tidlig data som viste at 10 x øvre referansenivå ikke var tilstrekkelig for å sette diagnosen cøliaki ved enkelte sykehus. Ved Nordlandssykehuset ble det i perioden 2012-2018 brukt to ulike metoder for å måle IgA-TG2. Fram til 2014 var Inova-metoden validert for å stille cøliakidiagnosen med en IgA-TG2 > 10 x øvre referansenivå. Etter 2014 brukte Nordlandssykehuset en metode kalt QUANTA Flash anti-tTG immunoglobulin A. Denne metoden hadde en ikke-validert «cut-off» på 200 CU (10x øvre referansenivå), men i praksis ble en «cut-off» på 560 CU anvendt. I 2018 publiserte Giulia Previtali med medarbeidere en studie som bekreftet 560 CU som «cut-off» for cøliaki (32).

På bakgrunn av dette har vi i vår studie registrert positiv IgA-TG2 med «cut-off» på 560 CU hos pasientene etter 2014 hvor den siste blodprøvene er analysert ved Nordlandssykehuset. I følge retningslinjene kreves det to separate blodprøver testet for IgA-TG2, hvor siste prøve må være > 10 x referansenivå. Hos enkelte pasienter er den siste prøven sendt for analysering ved Oslo Universitetssykehus (OUS), hvor IgA-TG2 er positiv > 4 U/ml, derav en «cut-off» på 40 U/ml. Dette referanseområdet har endret seg gjentatte ganger de siste årene, med et referansenivå < 3 U/ml før 19.06.17 og < 5 U/ml før 23.2.15. Anti-EMA analyseres kun ved Oslo universitetssykehus og Haukeland, og er positiv > 10 på begge sykehusene.

6.2 Design

Studien er en retrospektiv kvalitetssikringsstudie som ser på hvordan barn < 18 år med cøliaki fikk påvist diagnosen ved Nordlandssykehuset i tidsrommet 01.01.12 – 31.12.18.

6.3 Studiepopulasjon/eksklusjonskriterier

Datamaterialet baseres utelukkende på journalgjennomgang. Den opprinnelige studiepopulasjonen bestod av 835 pasienter (n=835) med diagnosekode F90.0 cøliaki i tidsperioden 2012-2018. Journalene til disse pasientene ble gjennomgått ved hjelp av NPR-nummer i DIPS journalsystem. Pasienter som var registrert grunnet kontroll og oppfølging, eller som fikk diagnosen før 2012 ble ekskludert. Også seks pasienter med manglende journal og to pasienter med IgA-mangel ble ekskludert fra studien. I tillegg var det en del dobbelføring av pasienter i listen, slik at den endelige studiepopulasjonen bestod av 147 pasienter med bekreftet cøliakidiagnose (n= 147).

6.4 Variabler

NPR-nummer og diagnosekode ble utlevert i en kryptert excel-fil fra SKSD ved Nordlandssykehuset. Videre gjorde undertegnede en manuell registrering fra pasientjournalene av kjønn, alder, diagnosetidspunkt, symptomer, serologiske tester (IgA-TG2 og anti-EMA), HLA-typing og biopsifunn. Personopplysninger ble fjernet etter fullført innsamling og pasientID ble erstattet av anonymiserte nummer.

6.5 Statistisk metode

IBM SPSS versjon 27 ble benyttet for deskriptiv data. Det er gjennomført deskriptiv statistikk med summering og prosentregning som beskriver pasientmaterialet og diagnostiseringen av de ulike pasientene.

6.6 Etikk og personvern

Hovedveileder tok seg av søknader til REK og PVO, og fikk godkjent studien som: kvalitetsprosjekt nr 23-19 cøliakidiagnostikk. Fordi undertegnede hadde svangerskapspermisjon fra april 2020- april 2021 ble det søkt om og vedtatt utvidet tilgang til pasientjournaler til og med juni 2021. Utover at journalene som gjennomgås inneholder sensitive opplysninger, kan vi ikke se noen etiske utfordringer knyttet til dette prosjektet. Journalene er hovedsakelig gjennomgått av undertegnede, og kun et fåtall er sett på av hovedveileder. Alle involverte i prosjektet er underlagt taushetsplikt og det fremkommer ingen personopplysninger i oppgaven.

7 Resultater

Av 825 pediatriske pasienter med diagnosekode F.90.0 Cøliaki i tidsperioden 2012-2018 ved Nordlandssykehuset, oppfylte 147 av disse inklusjonskriteriene for denne oppgaven og ble

inkludert i videre analyse. Blant disse pasientene var det 85 jenter (57,8%) og 62 gutter (42,2%), med en gjennomsnittsalder på 8,63 år. Aldersspredningen var fra 1-16 år. Hver pasient ble registrert med fokus på kjønn, alder, symptomer, IgA-TG2, anti-EMA, HLA-typing og biopsi (Tabell 1). Av de journalførte symptomene på cøliaki var de vanligste; magesmerter (63,9%), jernmangel (39,5%), diaré/løs avføring (34,0%), forstoppelse/hard avføring (22,4%), D-vitamin mangel (19,7%), oppblåsthet (13,6%), oppkast/brekning (12,9%), folat-mangel (9,5%) og jernmangelanemi (2%).

7.1.1 Tabell 1: Demografiske forhold, beskrivelse av pasientpopulasjonen

Tabell 3: Demografiske forhold, beskrivelse av pasientpopulasjonen		
Variabler	Totalt antall (n)	Prosent (%)
Alder		
	Gjennomsnitt	8,63 år
Kjønn		
Gutt	62	42,2
Jente	85	57,8
Symptomer:		
Magesmerter	94	63,9
Diaré/løs avføring	50	34,0
Forstoppelse/hard avføring	33	22,4
Oppblåsthet	20	13,6
Oppkast/brekning	19	12,9
Jernmangel	58	39,5
Jernmangelanemi	3	2
Folatmangel	14	9,5
D-vitaminmangel	29	19,7
IgA-TG2 > 10 x øvre referansenivå		
Ja	77	52,4
Nei	70	47,6
Positiv Anti-EMA		
Ja	107	72,8
Nei	40	27,2
HLA-typing		
Ikke tatt/negativ	20	13,6
HLA-DQ2	107	72,8
HLA-DQ8	20	13,6
Biopsi		
Ikke tatt/negativ	65	44,2
Marsh 1	1	0,7
Marsh 2	11	7,5
Marsh 3	70	47,6

86,4 % av pasientene viste seg å være genetisk predisponert for cøliaki med genotypen HLA-DQ2/HLA-DQ8. 107 av 147 pasienter (72,8 %) testet positivt for genvarianten HLA-DQ2, 20 (13,6 %) var positiv for HLA-DQ8, mens 20 av pasientene (13,6%) ikke var testet eller testet negativt for de aktuelle HLA-variantene. Blant disse gjennomgikk 18 pasienter gastroskopi med biopsi, og hadde dermed ikke behov for HLA-typing for å bekrefte diagnosen.

77 av pasientene (52,4%) hadde en IgA-TG2 > 10 x øvre referansenivå, hvorav 70 av disse samtidig hadde en positiv anti-EMA. 82 av pasientene i studien (55,8 %) gjennomgikk gastroskopi med tynntarmbiopsi, hvor 70 av biopsiene ble klassifisert som Marsh 3 (47,3%), 11 som Marsh 2 (7,4%) og 1 som Marsh 1 (0,7%) (Tabell 2).

7.1.2 Tabell 2: Gastroskopi med biopsitaking blant pasientene i studien

		Biopsi			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ikke tatt/normal	65	44.2	44.2	44.2
	Marsh 1	1	.7	.7	44.9
	Marsh 2	11	7.5	7.5	52.4
	Marsh 3	70	47.6	47.6	100.0
	Total	147	100.0	100.0	

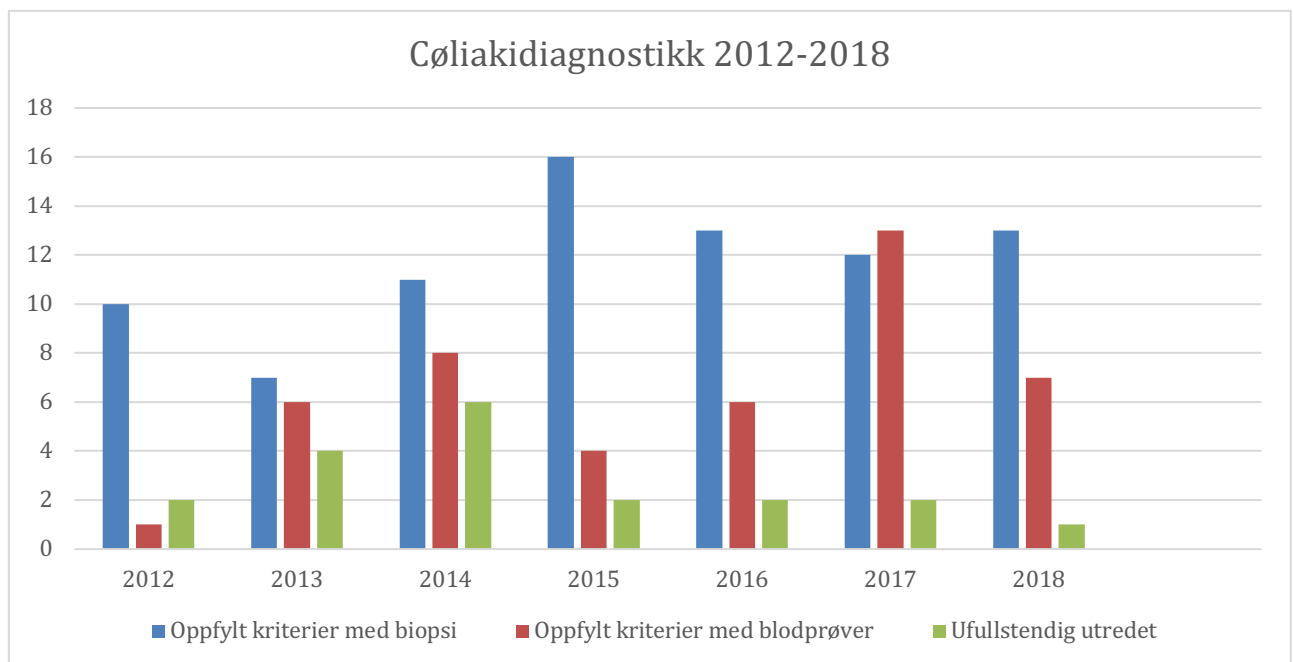
Blant studiepopulasjonen fikk totalt 82 pasienter (55,8%) en biopsibasert cøliakidiagnose, mens 65 pasienter (44,2%) fikk en serologibasert diagnose i tidsperioden 2012-2018. Totalt oppfylte 128 av pasientene (87,1%) EPSGHANs kriterier for cøliaki, ved enten å ha positiv biopsi eller IgA-TG2 > 10 x øvre referansenivå, positiv anti-EMA, typiske symptomer og positiv HLA-DQ2/8. 19 av 65 pasienter med serologibasert cøliakidiagnose oppfylte ikke kriteriene i henhold til EPSGHANs retningslinjer og regnes som ufullstendig utredet (Tabell 3). Blant disse manglet 16 pasienter en IgA-TG2 > 10 x øvre referansenivå, inkludert to uten HLA-typing og én uten positiv anti-EMA. To pasienter manglet positiv anti-EMA, mens én pasient hadde manglende symptomer. Fordelingen av cøliakidiagnoser fra 2012-2018 er illustrert i Figur 3.

7.1.3 Tabell 3: Totalt antall cøliakidiagnoser fra 2012-2018

Oppfylt EPSGHANs kriterier

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ufullstendig utredet	19	12.9	12.9	12.9
	Oppfylt med biopsi	82	55.8	55.8	68.7
	Oppfylt med blodprøver	46	31.3	31.3	100.0
	Total	147	100.0	100.0	

7.1.4 Figur 3: Fordeling av cøliakidiagnoser fra 2012-2018



8 Diskusjon

Da EPSGHAN kom med nye retningslinjer i 2012 som tilsa at barn kunne få cøliakidiagnosen uten biopsi, var det nærliggende å tro at antall biopsier ville minske. Resultatene fra denne studien viser at retningslinjene ikke umiddelbart ble implementert i 2012. Dette året fikk 10 pasienter en biopsibasert diagnose, mens kun én pasient ble diagnostisert ved serologi. I de påfølgende årene var det mellom 7 og 16 biopsibaserte cøliakidiagnoser og mellom 4 og 13 serologibaserte. En av årsakene til det fortsatt utføres biopsier er at 25% av barn med cøliaki får diagnosen ved screening av høyrisikogrupper og er som oftest asymptomatiske (33). Disse pasientene har behov for positiv biopsi for å bekrefte diagnosen, uavhengig av blodprøvesvar.

Mer kunnskap om sykdommen blant leger og den øvrige befolkningen kan også være en medvirkende årsak til at flere blir fanget opp via screening sammenlignet med tidligere. Cøliaki har med årene vist seg å manifestere seg svært ulikt hos pasientene, noe som kan

medføre at enkelte pasienter faller utenfor det klassiske symptombilde, og dermed må gjennomgå biopsi for å bekrefte diagnosen i henhold til EPSGHANs kriterier fra 2012. Fra journalgjennomgang fremkommer det at manglende kliniske symptomer (som ved screening) eller lett forhøyede prøver av IgA-TG2 som oftest er årsak til biopsitaking.

Blant 147 inkluderte pasienter fikk 19 pasienter (12,9%) en serologibasert diagnose uten å oppfylle EPSGHANs kriterier for cøliaki. 16 av disse viste seg i ettertid å ha fått diagnosen etter den ikke-validerte metoden QUANTA Flash anti-tTG immunoglobulin A, med en IgA-TG2 > 200 CU. En av årsakene til dette kan være enkelte leger ikke var klar over riktig tolkningen av resultatene. Av de resterende pasientene som var ufullstendig utredet, hadde to pasienter manglende anti-EMA og én var asymptomatisk. Fra pasientjournalene fremkommer det at to av disse pasientene fikk diagnosen grunnet klinisk bedring med glutenfri diett, til tross for manglende kriterier.

I studien vår testet 127 (86,4%) av 147 pasienter positivt for HLA-DQ2/8. Av totalt 20 pasienter som ikke ble testet, gjennomgikk 18 av disse gastroskopi og kunne dermed få diagnosen uten HLA-typing. Dette betyr at andelen med positiv HLA-DQ2/8 sannsynligvis kunne vært enda større hvis alle pasienter hadde utført HLA-typing uavhengig av biopsi. Nye reviderte guidelines fra EPSGHANs fra 2020 tilsier at pediatriske pasienter nå kan få diagnosen cøliaki kun ved å ha IgA-TG2 > 10 x øvre referansenivå og positiv anti-EMA, uten at HLA-typing er gjennomført og typiske symptomer er tilsted (2). Dette på bakgrunn av en rekke studier som viser at HLA-DQ2/8 er tilstede hos så mange som 99% av de med IgA-TG2 > 10 x referansenivå (34).

En prospektiv studie av Werkstetter med medarbeidere analyserte 645 pasienter med biopsibasert diagnose, hvor 399 av disse hadde IgA-TG2 > 10 x øvre normalområde, positiv anti-EMA og Marsh 2 eller 3. Av disse testet alle positivt for HLA-DQ2/8 og HLA-typing bidro dermed ikke med noe ytterligere sikkerhet rundt diagnosen (2). En Finsk studie som inkluderte pasienter med cøliaki i nære relasjoner, rapporterte at av 114 pasienter med biopsibasert cøliaki, samt IgA-TG2 > 10 x øvre normalområde og anti-EMA, var alle positive for HLA-DQ2/8 (35). I tillegg viste en screeningstudie av svenske 12-åringer at alle 153 pasienter med cøliakidiagnose basert på biopsi, også var positive for HLA-DQ2/8 (36).

Som de nye reviderte retningslinjene indikerer, er det et bredt spekter av symptomer og funn hos cøliakere, og det er derfor ikke hensiktsmessig å inkludere symptomer som et diagnostisk

kriterie (2). Typiske gastrointestinale plager er sjelden det presenterende symptomet, og fokus på dette vil kunne føre til en underdiagnostisering av cøliaki (33). Til tross for at symptomer ikke er et kriterie for å sette cøliakidiagnosen, er det fortsatt anbefalt å utrede barn med blant annet typiske gastrointestinale plager, jernmangelanemi, vekttap, forsinket pubertet og barn i høyrisikogrupper (2).

Før 2012 måtte alle pediatriske pasienter gjennomgå gastroskopi i narkose med biopsitaking for å få diagnosen cøliaki. Vår studie viser at mellom 2012 og 2018 fikk 65 av pasientene (44,2%) en serologibasert diagnose ved Nordlandssykehuset. Dette antallet vil trolig stige i årene som kommer, da EPSGHANs retningslinjer fra 2020 nå gjør det enda enklere å sette diagnosen uten biopsi (2). Selvom utviklingen går i retning av færre biopsier og flere blodprøvebaserte diagnoser, er det viktig å ta med i betraktningen at serologibasert cøliakidiagnostikk kan gi underestimert antall syke. Enkelte pasienter har vist seg å ha cøliaki, selvom anti-EMA og IgA-TG2 har vært innenfor normalområdet. Dette indikerer at cøliakidiagnostikk ikke utelukkende bør baseres på serologi, men at gastroskopi med biopsi bør utføres ved sterk mistanke tross negative blodprøver (3, 37).

8.1 Studiens styrker

En styrke med studiet er at flertallet av pasientene er diagnostisert av tre faste barneleger med spesiell kompetanse innen gastromedisin ved barneavdelingen på Nordlandssykehuset. Dette gir kontinuitet i diagnostiseringen og gir færre individuelle forskjeller. En annen styrke er at pasientmaterialet inkluderer alle barn < 18 år som fikk diagnosen cøliaki ved Nordlandssykehuset over en relativt lang periode fra 2012-2018. Alle pasientjournaler er også gjennomgått av samme person, noe som reduserer risikoen for informasjonsbias.

8.2 Studiens svakheter

En av svakhetene med denne studien er at studiepopulasjonen er relativt liten, da studien kun omhandler en selektert gruppe fra Nordlandssykehuset. Pasientutvalget med diagnosekode F90.0 Cøliaki bestod av 835 pasienter, men kun 147 av disse hadde fått bekreftet cøliakidiagnose i den gitte perioden og ble inkludert i studien. Dette medfører at resultatene av studien ikke kan generaliseres og brukes utenfor Nordlandssykehuset. Utvalget baseres også på at pasientene er registrert med riktig diagnosekode, og det kan derfor ikke utelukkes at visse pasienter ikke har blitt inkludert grunnet feil kode.

Studien er retrospektiv, noe som preges av studiedesignets begrensinger, for eksempel manglende journalførte symptomer. Selvom pasienter og deres pårørende er informert om at et glutenholdig kosthold må opprettholdes til serologiske tester og eventuell biopsi er utført, kan enkelte pasienter likevel ha redusert eller kuttet gluten fra kostholdet i forkant av diagnostiseringen. Fordi IgA-TG2 forsvinner over tid med glutenfritt kosthold og tarmtottene normaliseres, vil et glutenfritt kosthold i forkant av undersøkelsene kunne gi feilaktige resultater i studien. Det er også store individuelle forskjeller når det gjelder klassifisering av biopsier, da skjæresnitt og spesialistens egen tolkning vil påvirke resultatet. Dette vil i enkelte tilfeller kunne føre til feilvurdering og feilaktig avkreftelse eller bekreftelse av diagnose.

9 Konklusjon

Med denne studien har vi sett at diagnostiseringen av cøliaki hos barn ved Nordlandssykehuset har endret seg i stor grad siden 2012. Før 2012 var 100% av cøliakidiagnosene biopsibaserte. I perioden 2012-2018 ble det stilt totalt 147 cøliakidiagnoser etter de nye retningslinjene, hvorav 82 biopsibaserte (55,8%) og 65 serologibaserte (44,2%). De nye retningslinjene har likevel ikke ført til en dramatisk nedgang i antall biopsier, da enkelte pasientgrupper fortsatt har behov for biopsi for å få bekreftet diagnosen. Studien viser at 128 av 147 pasienter (87,1%) oppfylte EPSGHANs kriterier for cøliaki, mens resterende 19 (12,9%) regnes som ufullstendig utredet etter EPSGHANs retningslinjer fra 2012.

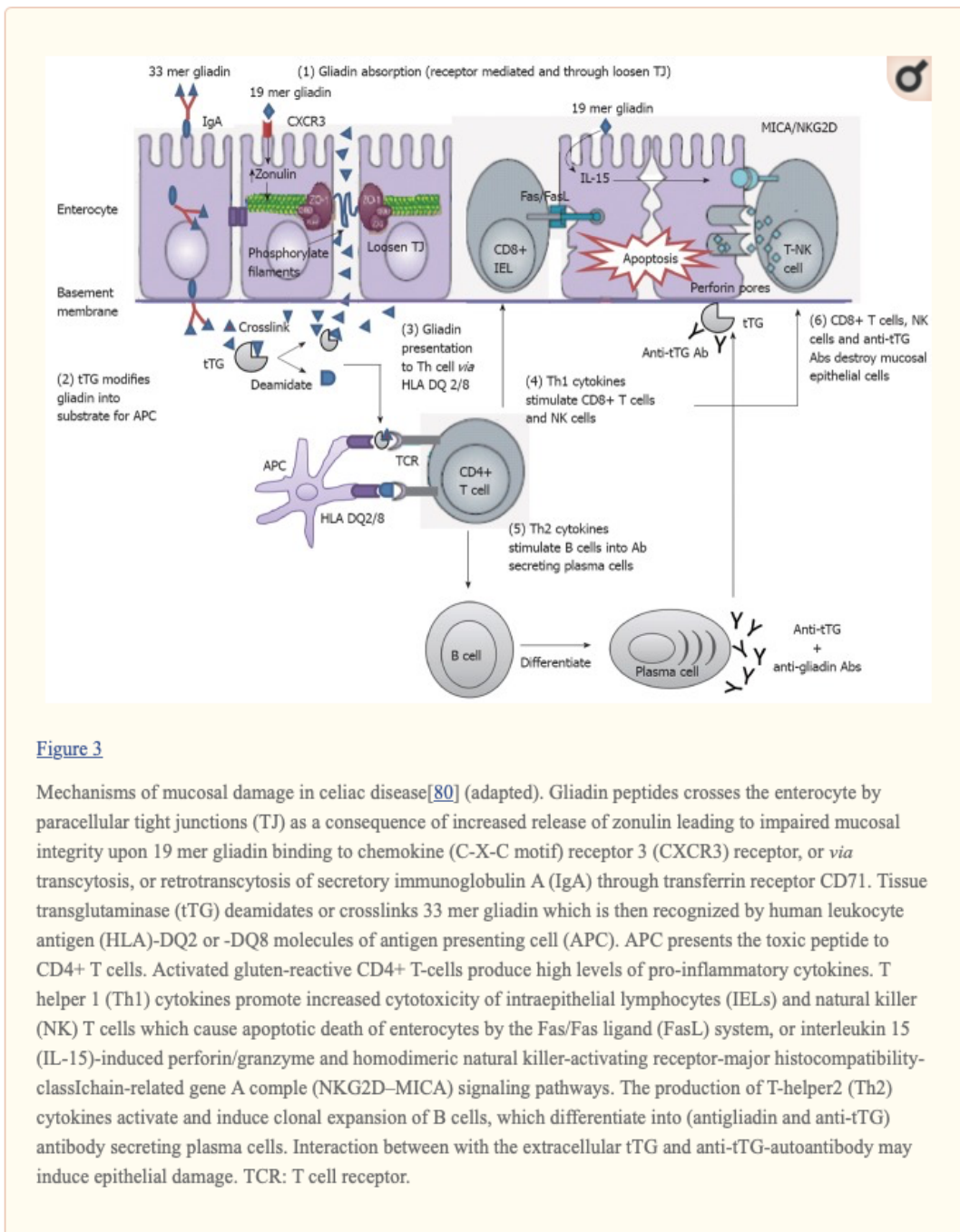
10 Litteraturliste:

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136-60.
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141-56.
3. Lundin KE, Farstad IN, Sollid LM. [Coeliac disease--new clinical findings and diagnostic tools]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2003;123(22):3226-9.
4. Losowsky MS. A history of coeliac disease. *Dig Dis.* 2008;26(2):112-20.
5. Nevorol J. Celiac Disease in Children: What Has Changed? *International Journal of Celiac Disease.* 2014;2(1):18-23.
6. Lebowl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet.* 2018;391(10115):70-81.
7. Birkeland KI, Gullestad L, Aabakken L, Toverud KC. *Indremedisin : 1.* Drammen: Vett & Viten; 2017.
8. Taylor AK, Lebowl B, Snyder CL, Green PHR. Celiac Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2021, University of Washington, Seattle. *GeneReviews* is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
9. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013;62(1):43-52.
10. Roma E, Panayiotou J, Karantana H, Constantinidou C, Siakavellas SI, Krini M, et al. Changing Pattern in the Clinical Presentation of Pediatric Celiac Disease: A 30-Year Study. *Digestion.* 2009;80(3):185-91.
11. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2012;18(42):6036-59.
12. Popp A, Mäki M. Changing Pattern of Childhood Celiac Disease Epidemiology: Contributing Factors. *Front Pediatr.* 2019;7:357-.
13. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2018;16(6):823-36.e2.
14. Perminov G, Rydning A, Jacobsen CD, Frigessi A. [Gastrointestinal endoscopy in children]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2000;120(29):3503-6.
15. Olsson C, Hernell O, Hörnell A, Lönnberg G, Ivarsson A. Difference in celiac disease risk between Swedish birth cohorts suggests an opportunity for primary prevention. *Pediatrics.* 2008;122(3):528-34.
16. Sollid LM, Lundin KE. [Disease mechanisms in coeliac disease]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2003;123(22):3230-3.
17. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology.* 2001;120(3):636-51.
18. Bajor J, Szakács Z, Farkas N, Hegyi P, Illés A, Solymár M, et al. Classical celiac disease is more frequent with a double dose of HLA-DQB1*02: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(2):e0212329.
19. Dogan Y, Yildrmaz S, Özeran IH. Prevalence of Celiac Disease Among First-degree Relatives of Patients With Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2012;55(2).

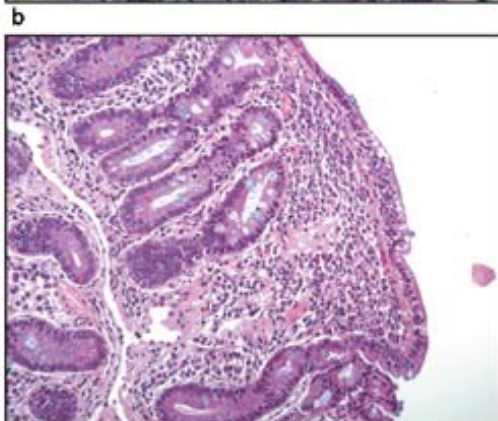
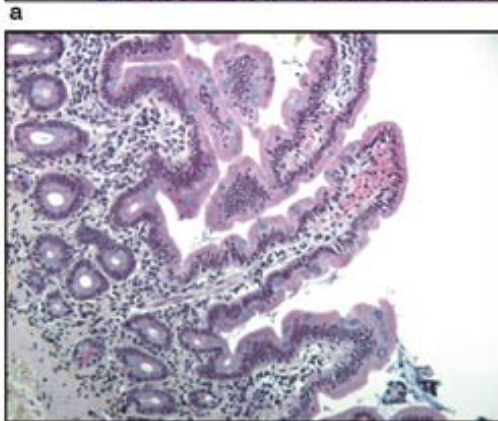
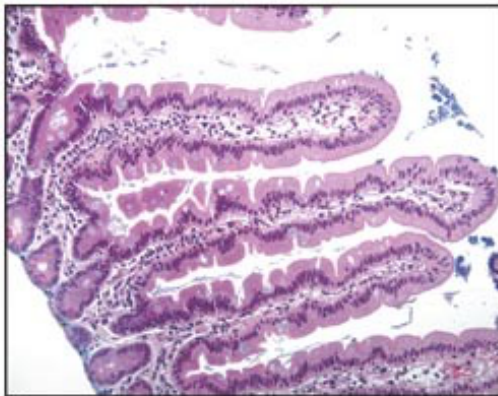
20. Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology*. 1999;117(2):297-303.
21. Myléus A, Hernell O, Gothefors L, Hammarström M-L, Persson L-Å, Stenlund H, et al. Early infections are associated with increased risk for celiac disease: an incident case-referent study. *BMC Pediatrics*. 2012;12(1):194.
22. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr*. 2000;89(2):165-71.
23. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(5):914-21.
24. Størdal K, Bakken IJ, Surén P, Stene LC. Epidemiology of coeliac disease and comorbidity in Norwegian children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(4):467-71.
25. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child*. 1990;65(8):909-11.
26. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(10):1185-94.
27. 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):783-6.
28. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. *J Clin Pathol*. 2005;58(6):573-4.
29. Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(3):354-65.
30. Collin P. New diagnostic findings in coeliac disease. *Ann Med*. 1999;31(6):399-405.
31. Hansson T, Dahlbom I, Rogberg S, Danaeus A, Hopfl P, Gut H, et al. Recombinant human tissue transglutaminase for diagnosis and follow-up of childhood coeliac disease. *Pediatr Res*. 2002;51(6):700-5.
32. Previtali G, Licini L, D'Antiga L, Marseglia A, Ravasio R, Nembrini F, et al. Celiac Disease Diagnosis Without Biopsy: Is a 10× ULN Antitransglutaminase Result Suitable for a Chemiluminescence Method? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(4):645-50.
33. Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. The changing clinical presentation of coeliac disease. *Arch Dis Child*. 2006;91(12):969-71.
34. Klapp G, Masip E, Bolonio M, Donat E, Polo B, Ramos D, et al. Celiac disease: the new proposed ESPGHAN diagnostic criteria do work well in a selected population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(3):251-6.
35. Kurppa K, Salminen J, Ukkola A, Saavalainen P, Löytynoja K, Laurila K, et al. Utility of the New ESPGHAN Criteria for the Diagnosis of Celiac Disease in At-risk Groups. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012;54(3).
36. Sandström O, Rosén A, Lagerqvist C, Carlsson A, Hernell O, Högberg L, et al. Transglutaminase IgA Antibodies in a Celiac Disease Mass Screening and the Role of HLA-DQ Genotyping and Endomysial Antibodies in Sequential Testing. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013;57(4).
37. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabó IR, Laurila K, Partanen J, Huhtala H, et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut*. 2006;55(12):1746-53.

11 Figurer/tabeller

11.1.1 Figur 1 (11): Mekanisme for ødeleggelse av slimhinne i tynntarm ved cøliaki



11.1.2 Figur 2 (3): Marsh-kriterier for vurdering av slimhinneskade ved biopsi



a) Velorientert tarmslimhinne med normale totter (Marsh 0). b) Relativt velorientert slimhinne med tydelig økt antall intraepitelliale lymfocytter (Marsh 1). Pasienten hadde klinisk og serologisk cøliaki og ble satt på glutenfri diett, med god effekt. c) Slimhinne med avflatet totterrelieff, økt antall intraepitelliale lymfocytter og betydelig økt antall plasmaceller i lamina propria (Marsh 3c)

11.1.3 Tabell 1: Demografiske forhold, beskrivelse av pasientpopulasjonen

Tabell 3: Demografiske forhold, beskrivelse av pasientpopulasjonen		
Variabler	Totalt antall (n)	Prosent (%)
Alder		
	Gjennomsnitt 8,63 år	
Kjønn		
Gutt	62	42,2
Jente	85	57,8
Symptomer:		
Magesmerter	94	63,9
Diaré/løs avføring	50	34,0
Forstoppelse/hard avføring	33	22,4
Oppblåsthet	20	13,6
Oppkast/brekning	19	12,9
Jernmangel	58	39,5
Jernmangelanemi	3	2
Folatmangel	14	9,5
D-vitaminmangel	29	19,7
IgA-TG2 > 10 x øvre referansenivå		
Ja	77	52,4
Nei	70	47,6
Positiv Anti-EMA		
Ja	107	72,8
Nei	40	27,2
HLA-typing		
Ikke tatt/negativ	20	13,6
HLA-DQ2	107	72,8
HLA-DQ8	20	13,6
Biopsi		
Ikke tatt/negativ	65	44,2
Marsh 1	1	0,7
Marsh 2	11	7,5
Marsh 3	70	47,6

11.1.4 Tabell 2: Gastroskopi med biopsitaking blant pasientene i studien

Biopsi					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ikke tatt/normal	65	44.2	44.2	44.2
	Marsh 1	1	.7	.7	44.9
	Marsh 2	11	7.5	7.5	52.4
	Marsh 3	70	47.6	47.6	100.0
	Total	147	100.0	100.0	

11.1.5 Tabell 3: Totalt antall cøliakidiagnoser fra 2012-2018

Oppfylt EPSGHANs kriterier

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ufullstendig utredet	19	12.9	12.9	12.9
	Oppfylt med biopsi	82	55.8	55.8	68.7
	Oppfylt med blodprøver	46	31.3	31.3	100.0
	Total	147	100.0	100.0	

12 Vedlegg: Samling av kvalitetsvurderte artikler: GRADE

Referanse: Hansson T, Dahlbom I, Rogberg S, Dannaeus A, Hopfl P, Gut H, et al. Recombinant human tissue transglutaminase for diagnosis and follow-up of childhood coeliac disease. <i>Pediatr Res.</i> 2002;51(6):700-5.			Studiedesign: Kase-kontroll
Formål		Materiale og metode	Resultater
<p>Målet med denne studien var å evaluere potensialet i rekombinant humant vevstransglutaminase (tTG) i diagnostisering og oppfølgingen av cøliaki hos barn.</p> <p>Konklusjon</p> <p>Selv om den kriteriebaserte diagnosen cøliaki hos barn fremdeles avhenger av histologisk evaluering av tarmbiopsier, gir påvisning av anti-tTG-antistoffer nyttig utfyllende diagnostisk informasjon. Den humane rekombinante tTG-baserte ELISA-metoden kan brukes som en sensitiv og spesifikk test for å støtte diagnosen, og kan også brukes i oppfølgingen av behandling ved cøliaki hos barn.</p> <p>Land</p> <p>Sverige</p> <p>Ar data innsamling</p> <p>2001</p>			<p>Grade - kvalitet</p> <p>Lav</p> <p>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</p> <p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja • Er kase-kontroll design egnet for formålet? Ja • Er kase rekruttert på en «god» måte? (Alle i en tidsperiode/grader av syk.) (seleksjonsbias)* Ja • Diangosen validert? (Classific. bias) (prev/insi kase?) • Er kontrollene rekrutterte på en «god» måte? Ja • Kan det utelukkes at kontrollgr. fri for aktuelle sykdom? (classific. Bias) Nei, men svært lite sannsynlig at de har aktuell sykdom. • Var kase-kontrollgruppene hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper?* Ja • Non-responders/nekter å delta – frafalls analyser? 86 barn med gastrointestinale symptomer og mistenkt malabsorpsjon ble inkludert, deretter ble 29 av disse ekskludert grunnet påvist annen sykdom. Høy frafallsprosent. • Forskjeller kase/kontroll-gruppe?* Ingen oppgitte • Er gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?* • Er main exposure validert? (Classific. Bias?) Ja • Er gruppene «behandlet» likt – kan påvirke «exposure»? (deteksjonsbias?) Ja • Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? Ja • Er eksponering for fare, skade, tiltak målt og gradert likt i begge gruppene? (Classific bias) Ja • Var den som målte eksponering/samlet inn data blind mht hvem som var kase/kontroll? (Classific bias) Det framkommer ikke i studien • Tror du på resultatene? Delvis, noe skeptisk grunnet liten populasjon. • Kan resultatene overføres til praksis? Studien viser at mål av anti-tTG gir nyttig utfyllende diagnostisk informasjon, men endrer ikke diagnostikken i praksis. • Støtter litteraturen resultatene? Ja, flere små og store studier viser lignende resultat og nyere studier som støtter resultatet har ført til revidert utgave av EPSGHANs kriterer. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Styrke • Annen litteratur støtter resultatene • Svakhet • Liten studiepopulasjon, kan gi lav presisjon og statistisk styrke. • Høy frafallsprosent, 29 av de 86 inkluderte barna fikk påvist annen sykdom enn cøliaki. • Nøyaktig tidspunkt for innhenting av data er ikke oppgitt i studien <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja</p>
<p>Kase-kontroll-studie. Inklusjonskriterier: Inkludert i denne studien var 86 barn med gastrointestinale symptomer og mistenkt malabsorpsjon. Sykdom ble diagnostisert ved Institutt for pediatri, Uppsala universitetssykehus, og under undersøkelsen var cøliaki tydelig hos 57 barn (31 jenter, 26 gutter; medianalder, 4 år; rekkevidde, 1–16 år). Diagnosen ble bekreftet i henhold til de opprinnelige ESPGHAN-kriterier eller i henhold til de reviderte kriteriene for diagnose av cøliaki hos barn.</p> <p>Tynntarmsbiopsier ble utført hos alle barna, og inkludert i denne studien var 25 biopsier fra ubehandlede pasienter, 21 biopsier etter 1-3 år på en glutenfritt diett og 38 biopsier etter 12 uker «gluten-challenge» (reaksponeering for gluten). Alle sykdomskontrollpersonene gjennomgikk en tynntarmsbiopsi, og 24 biopsier ble inkludert i studien.</p> <p>Tjuefire barn (11 jenter, 13 gutter; medianalder, 5 år; område, 1–16 år) uten gastrointestinale symptomer og uten slektninger med cøliaki fungerte som sunne kontrollpersoner.</p> <p>Kasuser: 57 barn med ubehandlet cøliaki Syke kontroller: 29 barn med behandlet cøliaki Friske kontroller: 24 friske barn</p> <p>226 serum-prøver fra de involverte ble undersøkt for IgA og IgG antistoffer mot tTG og anti-endomysium antistoff.</p> <p>Eksklusjonskriterier: Etter omfattende diagnostisk undersøkelse, ble det vist at 29 av 86 barn (16 jenter, 13 gutter; medianalder, 5 år; rekkevidde, 1–18 år) hadde andre lidelser enn cøliaki. I denne sykdomskontrollgruppen hadde to inflammatorisk tarmsykdom, ni hadde kumelkintoleranse, tre hadde andre matintoleranser og 15 hadde forbigående gastrointestinale lidelser.</p> <p>Viktige konfunderende faktorer Alder, kjønn, heriditet for cøliaki</p> <p>Statistiske metoder Antall AU per milliliter er rapportert som median (med 10. og 90. sentil, i parentes). Kruskal-Wallis-testen og Mann-Whitney U-testen (to-halet) ble brukt til beregning av forskjeller i AU mellom forskjellige pasientgrupper, og Wilcoxon signert-rang test ble brukt til å sammenligne verdiene før og etter reeksponering for gluten.</p>			<p>Barn yngre enn 5 år hadde gjennomgående noe høyere serumnivåer av både IgA og IgG anti-tTG antistoffer enn eldre barn. De ubehandlede cøliaki-barna hadde de høyeste nivåene av IgA anti-tTG [median, 958,4 (7,5-5480,6) AU / ml] og IgG anti-tTG [median, 44,8 (1,3-156,0) AU / ml]. Ingen av de 24 friske kontrollene hadde mer enn 5,1 IgA anti-tTG AU / ml [median, 1,3 (0,3-3,9) AU / ml] eller mer enn 1,6 IgG anti-tTG AU / ml [median, 0,5 (0,09-1,2) AU / ml]. Av de 46 serumprøvene som ble tatt fra de 29 sykdomskontrollpersonene, hadde ett barn økt serumnivå av IgA anti-tTG (17,9 AU / ml). Hun ble diagnostisert med å ha kumelkintoleranse.</p> <p>Inkludert i denne studien var 108 vurderbare tynntarmsbiopsier. 84 biopsier ble tatt fra barn diagnostisert med cøliaki og 24 fra sykdomskontrollgruppen. Alle barna med ubehandlet cøliaki hadde en total, delvis eller subtotal villøs atrofi. Ingen av sykdomskontrollene hadde villøs atrofi, men ett barn hadde diaré og økte nivåer av intraepiteliale lymfocytter (IEL) uten noen kliniske symptomer på cøliaki.</p> <p>Serumnivåene av IgA anti-tTG var økt ($p < 0,0001$) for antistoffer [median, 1,9 (0,9–22,3) AU / ml] og 4 av 18 hadde IgA EMA. Serumnivåene av IgA anti-tTG-antistoffer økte ($p < 0,01$) 2 uker etter reeksponering for gluten [median, 2,9 (0,8-200,7) AU / ml] sammenlignet med serumnivåene før glutenutfordringen og fortsatte å øke ($p < 0,0001$) 12 uker etter reeksponering [median, 575,5 (2,5-1487,9) AU / ml].</p>

Referanse: Previtali G, Licini L, D'Antiga L, Marseglia A, Ravasio R, Nembrini F, et al. Celiac Disease Diagnosis Without Biopsy: Is a 10x ULN Antitransglutaminase Result Suitable for a Chemiluminescence Method? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66(4):645-50.		Studiedesign: Pasientserie	
		Grade - kvalitet	Ila Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines fra 2012 gjorde det mulig å etablere en cøliaki-diagnose uten duodenal biopsi hos symptomatiske pediatriske pasienter med antitissue transglutaminase (anti-tTG) > 10 x øvre referansenivå. Formålet med studien var å finne en «cut-off» for anti-tTG som egner seg best til å forutsi Marsh ≥ 2 for å unngå gastroskopi med biopsi, ikke bare hos barn, men også i den voksne befolkningen.</p>	<p>Retrospektiv pasientserie. Inklusjonskriterier: Av 2565 pasienter der duodenalbiopsi ble utført på Papa Giovanni XXIII Hospital fra juli 2012 til september 2016, inkluderte vi alle pasientene som hadde gjennomgått serologisk testing for cøliaki av CIA, innen 3 måneder +/- etter duodenalbiopsi og før oppstart på glutenfri diett. Den retrospektive filgjennomgangen identifiserte 857 pasienter (33,4% av totalen) som oppfylte kriteriene for utvelgelse.</p> <p>Eksklusjonskriterier: Tretti pasienter ble ekskludert: for 6 pasienter var det umulig å få klinisk informasjon og / eller slutt diagnose; 10 pasienter hadde IgA-mangel (IgA <10 mg / ml); 3 hadde dermatitt herpetiformis; og 11 pasienter var på glutenfritt kosthold på vurderingstidspunktet. Av de resterende 827 pasientene var 577 voksne, 205 menn og 368 kvinner, aldersgruppen 18 til 84 år (gjennomsnitt 43,1 år, median 43 år); 250 var barn (<18 år), 106 menn og 144 kvinner, aldersgruppe 7 måneder til 17 år, (gjennomsnitt 8,6 år, median 9 år).</p> <p>Statistiske metoder SS, SP, positive og negative prediktive verdier (PPV, NPV) ble beregnet for anti-tTG ved bruk av QUANTA Flash h-tTG IgA CIA. Anslått forekomst av CD i vår region er 1%. Mottakerens operative karakteristikk (ROC) - kurve ble brukt til å finne den beste avskjæringen for diskriminering mellom friske personer og pasienter med CD. Student t-testen ble brukt til å sammenligne anti-tTG-gjennomsnittsverdien mellom barn og voksne, med en P-verdi som betraktet som signifikant ved <0,05. Statistisk analyse ble utført ved bruk av Analyse-it-programvare, versjon 3.90.5 (Analyse-it Software Ltd, Leeds, Storbritannia).</p>	<p>Totalt 827 personer, 577 voksne og 250 barn oppfylte utvalgskriteriene og ble registrert. Alle hadde normale nivåer av total IgA og ble testet for anti-tTG IgA; blant de 8 barna yngre enn 2 år med negativ anti-tTG som også ble testet for anti-DGP IgG og IgA, var bare 2 pasienter positive for anti-DGP IgG. Duodenal biopsi var negativ og cøliaki ble ekskludert. Hos 406 av 827 pasienter (49,1%) ble cøliaki ekskludert fordi både anti-tTG-serologi og duodenal biopsi (Marsh 0/1) var negative. Av de 827 pasientene var 337 (40,7%) både anti-tTG IgA og duodenal biopsi positiv; deres anti-tTG IgA-verdi varierte fra 25,8 til 4965,5 CU. Alle unntatt 13 pasienter var også EMA-positive. Alle pasienter fikk en endelig diagnose med cøliaki, i henhold til ESPSGHAN-kriteriene; av disse hadde 287 atrofiske lesjoner (Marsh 3 a, b, c), og 50 hadde Marsh 2 lesjoner. Disse 337 pasientene ble klassifisert som sanne positive for QUANTA Flash h-tTG IgA CIA. Av de 827 pasientene hadde 84 (10,1%) uoverensstemmende resultater mellom serologi og histologi. Av de 84 pasientene hadde 21 (19 voksne og 2 barn) negativ anti-tTG IgA med positiv histologi. Av de 21 pasientene fikk 6 (4 med Marsh 3a, 1 med Marsh 3b og 1 med Marsh 2) en endelig diagnose med cøliaki; de var alle voksne HLA-positive, hadde malabsorpsjon, og andre årsaker til duodenal atrofi ble ekskludert; 1 pasient var positiv for begge DGP IgA og IgG. De viste alle en klinisk respons på det glutenfrie diett, og de ble klassifisert som falske negativer i QUANTA Flash h-tTG IgA-testen.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Ja • Var inklusjonskriteriene klart definert? Ja • Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen? Ja • Var responderaten høy nok? Ja <p>• Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? Ja</p> <p>• Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet? Det er ingen kontrollgruppe i denne studien, derfor ingen sammenligning.</p> <p>• Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet/tatt hensyn til i design/anal? Ja</p> <p>• Var registreringen prospektiv? Nei, retrospektiv.</p> <p>• Var oppfølgingen lang nok? Ja</p> <p>• Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? Ja</p> <p>• Stoler du på resultatene? Ja</p> <p>• Kan resultatene overføres til praksis? Ja, men med forbehold om ulike analytiske metoder på ulike sykehus.</p> <p>• Annen litteratur som støtter resultatene? Det vises til en studie fra 2016 med lignende resultat i diskusjonsdelen.</p> <p>• Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Styrke • Klart avgrenset problemstilling • Stor studiepopulasjon • Klare inklusjons-/eksklusjonskriterier • Lavt frafall: av 857 pasienter ble kun 30 pasienter ekskludert fra studien • Svakhet • Data innhentet fra kun ett sykehus i Italia, usikker hvorvidt dette er representativt for den øvrige befolkningen. • Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja
Konklusjon			
<p>Ved bruk av 10 x ULN cut-off (200 CU) i den pediatriske populasjonen, fant vi en ikke-optimal PPV for Marsh ≥ 2-korrelasjon (92,1%). PPV for korrelasjonen med Marsh increased 2 økte til en verdi på 99,0% ved 560 CU (28) (83/84 barn), mens en 100% PPV nås ved ca. 1000 CU. På samme måte var resultatene for den voksne populasjonen ved bruk av 10 x ULN cut-off ikke optimale for korrelasjonen med Marsh ≥ 2 (PPV: 94,2%). Den beste grenseverdien for å forutsi Marsh ≥ 2 med en PPV > 98% var 350 CU (17,5 ULN); et cut off på 400 CU (20) hadde en PPV på 100% for korrelasjonen med Marsh ≥ 2.</p>			
Land			
Italia			
Ar data innsamling			
<p>Juli 2012- September 2016</p>			

Referanse: Størdal K, Bakken IJ, Surén P, Stene LC. Epidemiology of coeliac disease and comorbidity in Norwegian children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;57(4):467-71.			Studiedesign: Kohortestudie
			Grade - kvalitet IIa Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Formålet med denne studien var å beskrive forekomsten av klinisk diagnostisert cøliaki hos barn i alderen 0 til 12 år i Norge, inkludert regional variasjon og sameksisterende type 1 diabetes mellitus, skjoldbrusk sykdom og Downs syndrom.</p>	<p>Denne kohortstudien inkluderte alle barn i alderen 0 til 12 år født i perioden 1999 til 2011. Studien ble gjennomført i perioden 2008-2011, og tok utgangspunkt i de diagnostiske kriteriene fra EPSGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) publisert i 1990, hvor tarmbiopsi måtte gjennomføres for å sette diagnosen cøliaki.</p> <p>Diagnosene som er registrert er basert på International Classification of Diseases-10 (ICD-10) med hoveddiagnose K90.0 cøliaki. Sekundære diagnoser var E10-14 (diabetes mellitus), E00-07 (skjoldbruskjertelsykdom) og Q90 (Downs syndrom). Dataene presenteres som proporsjoner: antall barn (tilfeller per 1000) med en diagnose registrert i den totale kohorten. Tiltaket ligner kumulativ forekomst, bortsett fra at den nøyaktige tidspunktet for diagnosen ikke er kjent.</p>	<p>Totalt 3006 barn med cøliaki ble registrert (58,2% jenter) i en befolkning på 797 360 barn i alderen 0 til 12 år på slutten av observasjonsperioden, tilsvarende en andel på 3,8 / 1000 (95% KI 3,7-3,9 / 1000). Andelen registrert med cøliaki var signifikant høyere blant jenter (4,5 / 1000, 95% KI 4,3-4,7) sammenlignet med gutter (3,1 / 1000, 95% CI 2,9-3,3, P <0.001) med et forhold på 1,4: 1. Andelen økte hvert år i opptil 6 år og holdt seg på omtrent 5/1000 opp til 12 år.</p> <p>Det var også en regional variasjon i cøliaki, med noe høyere forekomst i sør / vest-regionen (3,9 / 1000, 3,7-4,1) sammenlignet med midt / nord (3,5 / 1000, 3,2-3,7) regionen i Norge (P = 0,013). Den høyeste andelen ble funnet i sørligste Vest-Agder (5,2 / 1000, 4,5-6.1) og den laveste i nordligste Finnmark (2,4 / 1000, 1,7-3.5). Av barn registrert med cøliaki i 2008 og 2009 ble henholdsvis 82% og 83% fanget opp med samme diagnose i løpet av hele perioden (2008-2011).</p> <p>Komorbiditet: Totalt 214 av 3006 (7,1%) pasienter ble registrert med sameksisterende kroniske tilstander kjent for å være assosiert med cøliaki: type 1 diabetes mellitus (n = 142, 4,7%), Downs syndrom (n = 47, 1,6%), eller skjoldbrusk sykdom (n = 41, 1,4%). I pasientregisteret ble det registrert totalt 1393 barn med diabetes mellitus; de 142 barna med cøliaki utgjorde 10,2% av det totale antallet barn med diabetes mellitus. Basert på tall fra det medisinske fødselsregisteret med ca 975 levendefødte med Downs syndrom fra 1999 til 2011 (16), har 4,8% av disse hittil blitt diagnostisert med cøliaki.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formålet klart formulert? Ja • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias) Ingen kontrollgruppe • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? (seleksjons bias)* Ingen kontrollgruppe • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?* Ja • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? (Classification bias) ** Kun én kohort som ble fulgt, ingen gruppe å sammenligne med. • Er den som vurderte resultatene (endepunkt-ene) blindet for gruppetilhørighet?* Kun én gruppe, ingen behov for blinding. • Var studien prospektiv? Ja • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (Attrition bias/follow-up-bias) Ja • Er det utført frafallsanalyser? (Eval. attrition bias) Ja • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? ja • Tror du på resultatene? Ja • -Bradford Hills criteria (time sequence, dose-response gradient, biological plausibility, consistency....) • Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Ja • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? • Flerc andre studier bekrefter resultatene angående komorbiditet. Dette er den første landsdekkende studien om klinisk diagnostisert cøliaki hos norske barn, og det finnes forelig ingen andre artikler med samme problemstilling. • Hva betyr resultatene for endring av praksis? • Resultatene fører ikke til noen endringer av praksis. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Styrke • Stor studiepopulasjon • Styrken i studien er tilgangen til landsdekkende data for diagnoser (NPR). Kombineren av diagnoser for å vurdere komorbiditet er godt tilrettelagt med denne metoden, og risikoen for å velge mer kompliserte tilfeller og ikke-representative sentre reduseres av dette datainnsamlingsystemet. • Svakhet • Hovedsvakheten i studien er det faktum at cøliaki-diagnosene ikke er validert. En gjenfangst på 82% til 83% av de registrerte sakene, selv om det er på kort tid, må derimot tas i betraktning.
<p>Konklusjon</p> <p>I denne første landsdekkende studien av klinisk diagnostisert cøliaki hos norske barn, fant vi en høy forekomst, sammenlignbar med den i Sverige. Komorbiditet var vanlig, men rutinemessig screening av høyrisikogrupper bidro til et begrenset antall tilfeller.</p>	<p>Land</p> <p>Norge</p>		
<p>År data innsamling</p> <p>2008-2011</p>	<p>Norsk pasientregister (NPR) inneholder sykehusdata på individnivå fra og med 2008. Tarmbiopsier for å etablere cøliaki-diagnosen utføres bare på offentlige sykehus som rapporterer til NPR. Alle pasienter mellom 0 og 12 år som fikk diagnosen cøliaki i perioden 2008-2011 ble inkludert i studien. Andelen ble estimert ut fra antagelsen om at de med en diagnose før 2008 ble registrert i fangstperioden 2008-2011.</p> <p>Viktige konfunderende faktorer</p> <p>Alder, kjønn, bosted</p> <p>Statistiske metoder</p> <p>Totalt antall innbyggere innen hvert fødselsår for hele landet, etter land / region og kjønn, ble gitt av Statistisk sentralbyrå. Data ble analysert ved hjelp av SPSS 19.0 statistisk programvarepakke (SPSS Inc, Chicago, IL), og konfidensintervaller (CIs) for de estimerte proporsjoner ble beregnet basert på binomialfordeling ved bruk av OpenEpi (http://www.openepi.com). χ^2 tester ble brukt for å teste for kjønn og regionale forskjeller.</p>		

Referanse: 1. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson L.A. Breast-feeding protects against celiac disease. Am J Clin Nutr. 2002;75(5):914-21.			Studiedesign: Kase-kontroll	
			Grade - kvalitet	Iia Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
Målet med denne studien var å undersøke om amming og innføring av gluten i kosten påvirker risikoen for cøliaki i barndommen.	Populasjon En populasjonsbasert case-kontrollstudie av svenske barn, 627 tilfeller med cøliaki (oppfyller EPSGHANS kriterier fra 1990). Et spørreskjema ble i tillegg brukt til å vurdere mønstre for matintroduksjon til spedbarn.	Risikoen for cøliaki ble redusert hos barn i alderen <2 år hvis de fortsatt ble ammet da gluten ble innført [justert oddsforhold (OR): 0,59; 95% KI: 0,42, 0,83]. Denne effekten var enda mer uttalt hos spedbarn som fortsatte å bli ammet etter at gluten var innført (OR: 0,36; 95% KI: 0,26, 0,51). Risikoen var større når gluten ble introdusert i dietten i store mengder (OR: 1,5; 95% KI: 1,1, 2,1) enn når det ble introdusert i små eller mellomstore mengder. Hos eldre barn hadde disse risikofaktorene ingen eller bare mindre betydning.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja • Er kase-kontroll design egnet for formålet? Ja • Er kase rekruttert på en «god» måte? (Alle i en tidsperiode/grader av sykd.) (seleksjonsbias)* Ja • Diangosen validert? (Classific. bias) (prev/insi kase?) • Er kontrollene rekrutterte på en «god» måte? Ja • Kan det utelukkes at kontrollgr. fri for aktuelle sykdom? (classific. Bias) Ja • Var kase-kontrollgruppene hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper?* Ja • Non-responders/nekter å delta – frafalls analyser? Nei, spørreskjema ble besvart av 601 caser (96%) og 1124 kontroller (90%). • Forskjeller kase/kontroll-gruppe? Nei • Er gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?* Ja <ul style="list-style-type: none"> • Er main exposure validert? (Classific. Bias?) Ja • Er gruppene «behandlet» likt – kan påvirke «exposures»? (deteksjonsbias?) Ja • Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? Ja • Er eksponering for fare, skade, tiltak målt og gradert likt i begge gruppene? (Classific bias) Ja • Var den som målte eksponering/samlet inn data blinda mht hvem som var kase/kontroll? (Classific bias) Usikkert, da dette ikke er oppgitt i studien • Tror du på resultatene? Ja • Kan resultatene overføres til praksis? Ja • Støtter litteratruen resultatene? Ja, en lignende studie fra 2012 bekrefter resultatene. Hva diskuterer forfatterne som: <ul style="list-style-type: none"> • Styrke. • Tatt hensyn til manglende data ved å gjøre multiple imputasjoner. • Fordi studien var populasjonsbasert og hadde høy deltakelsesrate, er forskerne sikre på at resultatene er representativt for landet. Selv om bruken av glutenholdig oppfølgingsformel er typisk i Sverige, bør funnene være relevante for ethvert land fordi typen mat som brukes kan utelukkes som en uavhengig risikofaktor. • For å redusere feilklassifisering av eksponering for gluten, ble studieprotokollen introdusert for deltakerne uten eksplisitt å nevne fokuset på cøliaki. • Kontroller ble valgt fra den samme befolkningen som casene, og ble sammensatt med fokus på fødselsdato og kjønn for å redusere konfunderende faktorer. • Svakhet • Til tross for cøliakidiagnosen ble bekreftet av veletablerte kriterier, kan et lite antall tilfeller fremdeles ha blitt feilklassifisert, noe som resulterte i en marginal undervurdering av risikoen. • Fare for recall-bias ved bruk av et retrospektivt spørreskjema. Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja	
Konklusjon	To aldersgrupper: 0-1,9 år Case 475 Kontroll 950			
Den gradvise innføringen av glutenholdige matvarer i kostholdet til spedbarn mens de fremdeles ammes, reduserer risikoen for cøliaki i tidlig barndom og sannsynligvis også i den påfølgende barndoms-perioden.	2-14,9 år Case 152 Kontroll 304			
Land	Inklusjons-/eksklusjonskriterie: Alle de opprinnelig inviterte barna (n = 665) oppfylte de etablerte diagnosekriteriene for cøliaki, imidlertid ble diagnosen ytterligere fastslått ved å skaffe et biopsiprøve fra 524 av barna etter at de hadde stått på en glutenfritt diett; 509 av barna viste en forbedring i tynntarmslimhinnen. Deretter ble 391 barn utfordret med gluten, og en tredje biopsiprøve ble tatt; 368 av barna viste en forverring av slimhinnen. Dermed ble totalt 38 barn ekskludert fra studien på grunnlag av disse ytterligere diagnostiske tiltakene fordi en lengre oppfølging ville vært nødvendig for å bekrefte en diagnose av cøliaki.			
Sverige	To kontroller ble satt sammen med hvert tilfelle av cøliaki med fødselsdato, kjønn og bosted (n = 1254) og ble valgt gjennom det nasjonale befolkningsregisteret. Et spørreskjema ble besvart av 601 caser (96%) og 1124 kontroller (90%). Komplette informasjon om mating av spedbarn var tilgjengelig for 524 caser (84%) og 919 kontroller (73%).			
Ar data innsamling	Konfunderende faktorer: Alder, kjønn og bosted			
1.nov 1991-30.april 1995	Statistiske metoder Logistisk regresjon			

Referanse: Myléus A, Hernell O, Gothefors L, Hammarström M-L, Persson L-Å, Stenlund H, et al. Early infections are associated with increased risk for celiac disease: an incident case-referent study. BMC Pediatrics. 2012;12(1):194.			Studiedesign: Kasus-kontroll
			Grade - kvalitet
			Ia Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Formålet med studien er å se på sammenhengen mellom infeksjoner tidlig i livet og cøliaki, inkludert deres mulige bidrag til den svenske cøliakiepidemien.</p>	<p>Populasjon: En populasjonsbasert kasus-kontroll-studie basert på et prospektivt forekomstregister; Swedish National Childhood Celiac Disease Register. Mellom 1992 og 1995 omfattet registeret 40% av den svenske barnepopulasjonen, og alle nye rapporterte tilfeller ble invitert. Samtidig ble to kontroller valgt tilfeldig fra det nasjonale befolkningsregisteret etter å ha oppfylt samsvarskriteriene (fødselsdato, kjønn og familiens boligområde). Hos 475 spedbarn (barn under to år) ble diagnosen cøliaki konstatert av tre påfølgende tynntarmsbiopsier, mens de var på et normalt kosthold, henholdsvis et glutenfritt kosthold og etter glutenutfordring, i henhold til diagnostiske kriterier for European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.</p> <p>Alle familier fikk et spørreskjema med tittelen "Barnehelse på 1990-tallet" der foreldre ble spurt om en rekke hendelser og eksponeringer i løpet av de første årene av barnets liv, inkludert familiens egenskaper, barnets matvaner og barnets generelle helse, uten - å avdekke en spesiell interesse for cøliaki. Spørreskjemaet ble besvart av 455 (96%) av kasusene og 856 (90%) av kontrollene.</p>	<p>Barn som har hatt tre eller flere foreldre rapporterte infeksjoner, uavhengig av type infeksjon, i løpet av de første seks månedene av livet har en signifikant økt risiko for senere cøliaki, og dette forble etter justering for spedbarnsmating og sosioøkonomisk status (OR:1,5; 95% CI, 1,1-2,0; P = 0,014). Cøliaki-risikoen økte synergistisk hvis spedbarn i tillegg til å ha flere infeksjoner ble introdusert for gluten i store mengder, sammenlignet med små eller mellomstore mengder, etter at amming ble avsluttet (OR: 5,6; 95% CI, 3,1-10; P <0,001).</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja • Er kasus-kontroll design egnet for formålet? Ja • Er kasus rekruttert på en «god» måte? (Alle i en tidsperiode/grader av sykd.) (seleksjonsbias)* Ja • Diangosen validert? (Classific. bias) (prev/insi kasus?) Ja • Er kontrollene rekrutterte på en «god» måte? Ja • Kan det utelukkes at kontrollgr. fri for aktuelle sykdom? (classific. Bias) Nei, men det er svært lite sannsynlig. • Var kasus-kontrollgruppene hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper?* Ja • Non-responders/nekter å delta – frafalls analyser? Spørreskjemaet ble besvart av 455 (96%) av kasusene og 856 (90%) av kontrollene. • Forskjeller kasus/kontroll-gruppe?* Minimale • Er gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?* Ja <p>• Er main exposure validert? (Classific. Bias?) Ja</p> <p>• Er gruppene «behandlet» likt – kan påvirke «exposure»? (deteksjonsbias?) Ja</p> <p>• Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? Ja</p> <p>• Er eksponering for fare, skade, tiltak målt og gradert likt i begge gruppene? (Classific bias) Ja</p> <p>• Var den som målte eksponering/samlet inn data blinda mht hvem som var kasus/kontroll? (Classific bias) Usikkert, ikke oppgitt i studiet.</p> <p>• Tror du på resultatene? Ja</p> <p>• Kan resultatene overføres til praksis? Ja</p> <p>• Støtter litteratruen resultatene? En liknende studie fra 2002 støtter disse resultatene, det samme gjelder en studie fra Storbritannia. En russisk studie derimot hadde enkelte motstridene resultater.</p> <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Styrke • Høy svarprosent (spørreskjemaet ble besvart av 455 (96%) av kasusene og 856 (90%) av kontrollene). • Spørreskjema avdekket ingen spesiell interesse for cøliaki. • Svakhet • Retrospektiv studie basert på foreldre rapportering gir en økt risiko for recall-bias. • Studien var begrenset til symptomgivende infeksjon hos spedbarn. Vanskeligheter ved korrekt identifisering av infeksjoner var de samme for foreldre i både kasus- og kontroll-gruppen, men mangelen på data om spesifikk patogen og alvorlighetsgraden av infeksjonen er en begrensning. • Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja
<p>Konklusjon</p> <p>Denne studien antyder at å ha gjentatte infeksjoner tidlig i livet øker risikoen for senere cøliaki. I tillegg fant forskerne en synergistisk effekt mellom tidlige infeksjoner og daglig mengde gluteninntak, mer uttalt blant spedbarn hvor amming hadde blitt avbrutt før glutenintroduksjon. Når det gjelder bidrag til den svenske cøliakiepidemien, ga tidlige infeksjoner sannsynligvis et mindre bidrag via den synergistiske effekten med glutenmengde.</p>	<p>Viktige konfunderende faktorer Kjønn, alder, bosted, barnehage.</p> <p>Statistiske metoder Betinget logistisk regresjon Statistisk signifikans ble definert som et oddsforhold (OR) med 95% konfidensintervall (KI) som ikke inkluderer 1,0, eller en P-verdi <0,05.</p>		
<p>Land</p> <p>Sverige</p>			
<p>År data innsamling</p> <p>1992-1995</p>	<p>De endelige analysene inkluderte 954 barn, 373 (79%) kasus og 581 (61%) kontroller. Inklusjonskriteriene ble definert som et matchende sett med én kasus og en eller to kontroller med fullstendig informasjon om hovedvariablene.</p>		

