

Postgraduaat Onderwijs in de Interne Geneeskunde K.U.Leuven¹

COELIAKIE (BIJ DE VOLWASSENE): NIEUWE INZICHTEN IN DIAGNOSTIEK, SCREENING EN VOEDING

M. HIELE^{2, 3}

Geschiedenis

De ziekte die we nu kennen als coeliakie, werd reeds beschreven in het begin van onze tijdrekening. Het duurde echter tot het einde van de negentiende eeuw vooraleer Gee een vrij nauwkeurige beschrijving gaf van de klinische presentatie van de ziekte bij kinderen, en in 1932 werd door Thaysen de verschijningsvorm beschreven bij volwassenen.

Reeds van in het begin van de twintigste eeuw leefde het idee dat de ziekte door een dieet moest behandeld worden. Allerlei diëten werden gepropageerd, zoals een koolhydratendieet, een fruitdieet, een biefstukdieet, ...

Tijdens en na de Tweede Wereldoorlog was de Nederlandse pediater Dicke uiterst verdienstelijk in het verwerven van belangrijke kennis over de etiologie en behandeling van coeliakie. Door nauwkeurige observatie van patiënten en door het experimenteren met diëten ontdekte en documenteerde hij de rol van bepaalde graansoorten, vooral tarwe. Samen met andere onderzoekers ontdekte hij ook dat gluten de voornaamste oorzakelijke factor was.

Samenvatting

Vaak wordt coeliakie beschouwd als een zeldzame ziekte, maar op basis van serologische onderzoeken schat men dat ongeveer 1 op 300 Europeanen eraan lijdt. De klinische diagnose wordt echter ongeveer 10 maal minder vaak gesteld. In het verleden werd coeliakie vaak beschouwd als een pediatrische aandoening. Nochtans wordt de diagnose meer en meer op volwassen leeftijd gesteld, vaak naar aanleiding van atypische symptomen zoals anemie en atypische abdominale ongemakken.

Naast het vaststellen van afwijkingen op duodenale bipten, steunt de diagnostiek in belangrijke mate op serologische tests.

Coeliakie kan leiden tot verwickelingen zoals osteoporose en het optreden van een verhoogd risico van bepaalde tumoren zoals het T-cel-non-Hodgkin-lymfoom. Dit risico van verwikkeling is voor sommigen een argument om screeningsonderzoeken voor coeliakie te overwegen.

Enmaal de diagnose van coeliakie met zekerheid gesteld is, zal de ziekte levenslang aanwezig blijven, en is het noodzakelijk een glutenvrij dieet te blijven volgen. De meeste patiënten herstellen met het klassieke (Europese) glutenvrij dieet volgens de „International Glutenfree Standard”.

¹ Centrum voor Postgraduaat Onderwijs in de Interne Geneeskunde, K.U.Leuven.

² Dienst Maag- en Darmziekten, Universitaire Ziekenhuizen Leuven.

³ Correspondentieadres: prof. dr. M. Hiele, Dienst Maag- en Darmziekten, Universitaire Ziekenhuizen, Herestraat 49, 3000 Leuven.

Prevalentie van coeliakie

De prevalentie van de ziekte hangt mede af van de manier waarop men ze opspoorst.

In verschillende landen gebeurden screeningsonderzoeken door het opsporen van antistoffen in het bloed. Op basis hiervan schat men dat ongeveer 1 op 300 Europeanen en Noord-Amerikanen lijdt aan coeliakie. Recente cijfers schatten de prevalentie zelfs op 1/100 tot 1/200 (1). Dit is uiteraard een zeer hoog cijfer, en voor België zou dit betekenen dat er meer dan 50.000 mensen zijn met coeliakie, wat veel meer is dan er in realiteit gekend zijn.

In Nederland bedraagt de prevalentie van gekende coeliakie ongeveer 1 op 5.000, wat (meer dan) 10 maal minder is dan wat men zou verwachten op basis van serologisch onderzoek, want ook in Nederland is de geschatte prevalentie op basis van serologisch onderzoek ongeveer 1 op 200 (studie bij kinderen tussen 2 en 4 jaar) (1-3). Coeliakie wordt daarom vaak voorgesteld als een ijsberg, waarvan alleen de kleine top te zien is en waarvan het grootste deel zich onder water bevindt. Er is met andere woorden een grote groep patiënten met milde symptomen of zelfs zonder symptomen, waarbij de diagnose niet gesteld wordt.

Naarmate men meer bedacht is op de ziekte en er meer actief gaat naar zoeken bij patiënten met milde symptomen, wordt de diagnose vaker gesteld. Dit kan zelfs in een korte tijdspanne gebeuren, zoals geïllustreerd door een Italiaanse studie, waar op 4 jaar tijd het percentage patiënten met milde symptomen met bijna de helft toenam (4).

Coeliakie werd in het verleden vaak beschouwd als een pediatrische aandoening, en sommige artsen denken dit nog steeds. Nochtans wordt de diagnose meer en meer gesteld op volwassen leeftijd. Een aantal volwassenen met een nieuwe diagnose van coeliakie verklaren bij nauwkeurig navragen dat ze reeds symptomen hadden op jonge leeftijd. Het is echter duidelijk dat de ziekte ook echt kan ontstaan op volwassen of zelfs op oudere leeftijd.

De ratio tussen kinderen en volwassenen met coeliakie verschilt van studie tot studie, en van land tot land. In Nieuw-Zeeland bijvoorbeeld vond men 89% volwassenen en 11% kinderen, in Zweden bedroeg de verhouding 50/50, in Schotland waren er 75% volwassenen en 25%

kinderen, en in Italië 40% volwassenen en 60% kinderen.

Symptomen bij volwassenen

Meer nog dan bij kinderen, zijn de symptomen bij volwassenen vaak atypisch. Diarree en panmalabsorptie kunnen voorkomen, maar er zijn ook patiënten met coeliakie die last hebben van constipatie.

Een veelvoorkomend symptoom is anemie: vaak ijzerebrekanemie, soms foliumzuurbrek, of een combinatie van beide. Het uitsluiten van coeliakie hoort bij de standaardonderzoeken die worden aanbevolen bij patiënten met ijzerebrekanemie (5).

Vaak zijn er eerder vage abdominale klachten: zware maag, buikpijn, opgeblazen gevoel, winderigheid. Ook vermoeidheid is een frequente klacht.

Soms zal de zieke zich uiten door verminderde fertiliteit of zelfs door psychiatrische stoornissen zoals angst en depressie.

Botpijn ten gevolge van osteoporose is een andere mogelijke presentatievorm. Door spier- of zenuwaantasting kan zwakte aanwezig zijn.

Sommige patiënten met coeliakie zijn zelfs asymptomatisch. In een recente Britse studie werd door middel van serologische tests coeliakie gevonden bij 87 van de 7.550 deelnemers (prevalentie van ongeveer 1%). De nieuwontdekte personen met coeliakie (op basis van aanwezigheid van endomysiumantistoffen) meldden gemiddeld een iets betere gezondheidstoestand (niet significant) dan de deelnemers bij wie geen endomysiumantistoffen werden gevonden. Ze liepen weliswaar een hoger risico van milde anemie en osteoporose, maar ze hadden een significant lager serumcholesterol en ze rookten minder met hierdoor een gunstiger cardiovasculair risicoprofiel (6).

Coeliakie en prikkelbaredarmsyndroom

Atypische abdominale ongemakken passend bij het „prikkelbaredarmsyndroom” („irritable bowel syndrome”, of IBS) worden vaker aangetroffen bij patiënten met coeliakie dan bij een controlegroep (20% versus 5%), zelfs indien de patiënten een glutenvrij dieet volgen. Wellicht zijn deze klachten deels te wijten aan bewuste of onbewuste dieetfouten (7).

Het risico bestaat echter dat de diagnose van IBS verkeerdelijk gesteld wordt bij patiënten die in feite coeliakie hebben. Over het voorkomen van coeliakie bij patiënten met een klinische diagnose van IBS ontbreekt eensgezindheid. Een Britse studie stelde de diagnose van coeliakie bij 14 van de 300 patiënten met IBS (ongeveer 5%) die zich aanboden in een universitair centrum (8). Dezelfde auteurs vonden dat, in een huisarts-situatie, coeliakie kon gediagnosticeerd worden bij ongeveer 3% van patiënten met IBS (4 van de 123) (9). Tevens werd coeliakie gediagnosticeerd bij 5% van de patiënten met ijzergebrekanemie en 3% van de patiënten met vermoeidheidsklachten. In tegenstelling hiermee kon een andere studie onder 132 patiënten met IBS in huisartspraktijken geen nieuwe diagnoses van coeliakie stellen, maar wel bij 12% van de patiënten met anemie, en bij 2% van de patiënten met aanslepende vermoeidheidsklachten (10).

Evoluties in de diagnostiek

Biopsieën in het duodenum blijven de hoeksteen van de diagnose. Totale villusatrofie werd vroeger noodzakelijk geacht om de diagnose van coeliakie te mogen stellen, maar nu wordt dit gezien als een extreme presentatie van een continu spectrum van darmwandbeschadiging (11). Vaak zijn de histopathologische afwijkingen meer discreet (wat plomper villi, wat lymfoplasmocytair ontstekingsinfiltraat en wat toename van de intra-epitheliale lymfocyten), en het is voor de patholoog-anatoom soms niet mogelijk om met zekerheid te besluiten tot de diagnose van coeliakie. Daarom is het in veel gevallen interessant om aanvullende diagnostische onderzoeken ter beschikking te hebben (zoals de serologische tests).

IgA-anti-endomysiumantistoffen zijn lange tijd beschouwd geweest als de meest gevoelige en specifieke test. De specificiteit zou 98-99% bedragen, en ook de sensitiviteit wordt vaak zeer hoog ingeschat (meer dan 95%) (12), maar anderen zijn toch iets meer genuanceerd in verband met de sensitiviteit en rapporteren waarden tussen 75 en 98% (11).

Het autoantigen dat herkend wordt door de anti-endomysiumantistoffen blijkt overeen te komen met het weefseltransglutaminase („tissue transglutaminase”, tTG). De laatste jaren

werden verschillende commerciële kits ontwikkeld voor het opsporen van antistoffen gericht tegen het tTG. De betere van deze kits blijken zeer gevoelig te zijn (meer dan 90%), en volgens sommigen zijn ze zelfs gevoeliger dan het opsporen van anti-endomysiumantistoffen (13), maar wel iets minder specifiek (91-94%) (14). Een voordeel van deze kits is dat ze technisch eenvoudiger zijn (ELISA-techniek) dan de bepaling van anti-endomysiumantistoffen (immunofluorescentie). De iets lagere specificiteit heeft niet zo veel belang indien patiënten met suggestieve symptomen worden getest, maar leidt toch tot een substantieel aantal fout-positieve resultaten in geval van gebruik als screening (15).

De aanwezigheid van IgG-antigliadineantistoffen zijn minder gevoelig, maar vooral veel minder specifiek (73-90%), wat zeker voor screeningsdoeleinden een grote handicap is. De test is vooral nuttig bij patiënten met IgA-deficiëntie (2-10% van de patiënten met coeliakie) (16). Het opsporen van IgA-antigliadine is nuttig bij kinderen onder de 2 jaar, en voor het opvolgen van het effect van een glutenvrij dieet. Het is geen goede screeningstest bij volwassenen (16).

Er is een zeer sterke associatie van coeliakie met bepaalde HLA-genen. Bijna alle patiënten met coeliakie (95-100%) hebben ofwel het HLA-DQ2-haplotype (overgrote meerderheid), ofwel het HLA-DQ8-haplotype (17). In een aantal situaties kan het opsporen van dit haplotype behulpzaam zijn bij de diagnostiek. Dit is het geval bij twijfelachtige bevindingen op dunnedarmbiopsien waar serologische tests onvoldoende uitsluitel bieden, evenals bij patiënten die reeds zekere tijd een glutenvrij dieet volgden zonder dat een duidelijke diagnose werd gesteld. Afwezigheid van HLA-DQ2 en HLA-DQ8 sluit coeliakie in deze omstandigheden met grote waarschijnlijkheid uit (hoge negatief-predictieve waarde) (17). Anderzijds heeft het vinden van HLA-DQ2- of HLA-DQ8-positiviteit weinig of geen voorspellende waarde (lage specificiteit) omdat een groot deel van de controlebevolking (meer dan een derde) over één van deze haplotypen beschikt (in België 35% HLA-DQ2) (18). Rekening houdend met de hoge kostprijs (meer dan 100 euro en volledig ten laste van de patiënt) moet dit onderzoek niet te lichtvaardig worden aangevraagd.

Gevolgen en verwickelingen van coeliakie

Naast de symptomen die rechtstreeks aan coeliakie en de ermee gepaard gaande malabsorptie kunnen toegeschreven worden, zijn er een aantal potentiële risico's bij lang bestaan van de ziekte, die vaak worden aangehaald als argument om altijd een strikt dieet aan te bevelen (ook bij patiënten met weinig of geen symptomen), en zelfs om screeningsprogramma's op te zetten.

Maligne tumoren, en non-Hodgkin-lymfoom

Het meest gevreesde risico is het ontwikkelen van maligne tumoren, zoals het adenocarcinoom van de dunne darm en vooral het T-cel-non-Hodgkin-lymfoom, en de hiermee gepaard gaande verhoogde mortaliteit.

Het intestinaal lymfoom is een vrij zeldzame maar erg kwaadaardige ziekte die volgens oudere studies 30 tot 70 maal meer zou voorkomen bij patiënten met coeliakie (19, 20). Een recente zeer grote studie bij 11.000 Zweedse patiënten met coeliakie, schat het relatief risico lager in, maar toch nog 6 maal groter dan in een controlegroep (21).

Ook andere kwaadaardige aandoeningen komen vaker voor bij patiënten met coeliakie, vooral kanker van de slokdarm en de keel (21).

Voorals gevolg van het toegenomen kankerrisico is ook de mortaliteit verhoogd, en het risico van overlijden bij coeliakie is ongeveer 2 maal hoger dan in de controlevolking (19, 20, 22). De betekenis van een risico van overlijden dat 2 maal groter is dan in de controlevolking kan begrepen worden door te vergelijken met het risico van roken dat ongeveer in dezelfde orde van grootte ligt (23).

Verskillende studies tonen aan dat het risico van overlijden het hoogst is de eerste jaren na de diagnose, en dat het volgen van een glutenvrij dieet blijkt te beschermen tegen lymfoom en mortaliteit. Dit is voor veel auteurs een belangrijk argument om ook patiënten met relatief weinig last van coeliakie toch een glutenvrij dieet op te leggen.

De reeds aangehaalde Italiaanse studie bij 1.072 patiënten met coeliakie bevestigt de verhoogde kans van overlijden tijdens de eerste paar jaar na de diagnose. Nadien is het risico echter niet meer noemenswaardig gestegen. Deze studie suggereert bovendien dat het risico vooral

toegenomen is bij patiënten met ernstige symptomen, en nauwelijks bij patiënten met minimale symptomen (20).

Osteoporose

Osteoporose en in mindere mate osteomalacie zijn gekende verwickelingen van coeliakie. Ongeveer 28% van de nieuwgediagnosticeerde patiënten met coeliakie vertoont osteoporose van de wervelzuil (T-score < 2,5) (24). Na het starten van een glutenvrij dieet treedt vooral gedurende het eerste jaar een verbetering op van de botdensiteit, maar normale waarden worden vaak niet bereikt. Het risico van fractures was gedurende lange tijd niet goed gekend, maar het werd op basis van enkele kleinere studies geschat op een cumulatief risico van ongeveer 40% op de leeftijd van 70 jaar, wat meer dan het dubbele is van dat bij de controlevolking (24). Op basis van dergelijke cijfers werd vaak voorgesteld om coeliakiepatiënten te screenen door middel van botdensiteitsmetingen en ze zo nodig te behandelen (25). Twee recente studies konden echter geen verhoogd risico van fractures aantonen: een Deense studie bij 1.021 patiënten met coeliakie, en een Britse bij 244 patiënten (26, 27).

Auto-immuunaandoeningen

Een groot aantal auto-immuunziekten komen vaker voor bij coeliakie. De voornaamste hiervan zijn diabetes mellitus type 1 (DM type 1), bepaalde huidaandoeningen zoals dermatitis herpetiformis, schildklieraandoeningen, en bepaalde reumatische aandoeningen. Daarnaast zijn er echter nog tientallen ziekten die, zelden, met coeliakie geassocieerd zijn.

Een grote Italiaanse studie suggereert dat de kans op het ontwikkelen van auto-immuunziekten groter is naarmate de diagnose van coeliakie later wordt gesteld (langere blootstelling aan gluten) (28). Met andere woorden: het ontstaan van auto-immuunaandoeningen lijkt glutengerelateerd te zijn. In de aangehaalde studie werd geen verdere toename vastgesteld van het risico van het ontwikkelen van andere auto-immuunaandoeningen na meer dan 20 jaar glutensexpositie. Deze en andere auteurs speculeren dat de vroegtijdige opsporing van coeliakie (bij de bevolking of in risicogroepen) zou kunnen

leiden tot een verminderde incidentie van diabetes mellitus type 1 of schildklierlijden (29).

Zowel bij kinderen als bij volwassenen lijkt de kans om coeliakie te vinden bij patiënten met DM type 1 ongeveer 2 tot 6% te bedragen (30). Enkele oudere studies meldden dat het instellen van een glutenvrij dieet de glykemiecontrole kon verbeteren bij patiënten met moeilijk behandelbare DM type 1 ten gevolge van malabsorptie door coeliakie. De resultaten van een glutenvrij dieet bij patiënten bij wie de coeliakie wordt ontdekt door screening, zijn echter meer omstreven. Sommige melden een gunstig effect, andere geen effect (30).

Screening voor coeliakie?

Verschillende auteurs pleiten voor het screenen van risicogroepen op coeliakie. De meest genoemde risicogroepen zijn eerste-graadsverwanten van patiënten met coeliakie die een risico hebben van ongeveer 8% (31), en patiënten met DM type 1 (32).

Sommigen gaan nog een stap verder en halen argumenten aan voor het screenen van de volledige bevolking. Een recent editoriaal in het *New England Journal of Medicine* baseert zich hiervoor op de richtlijnen voor screening van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO): 1) vroegtijdige opsporing is moeilijk op basis van de kliniek, 2) de aandoening komt vaak voor en veroorzaakt significante morbiditeit, 3) er bestaat een gevoelige en specifieke screeningstest, 4) er is een efficiënte behandeling beschikbaar, en 5) indien niet herkend, kan de ziekte aanleiding geven tot ernstige complicaties (33).

De evidentie over complicaties bij coeliakie is echter afkomstig van patiënten bij wie de diagnose op basis van klinische symptomen werd gesteld, en gegevens ontbreken over de prognose van asymptomatische coeliakiepatiënten die door middel van screeningsonderzoeken worden opgespoord.

Bovendien stelt zich bij massascreening het ethisch en psychologisch probleem dat iemand die zich gezond voelt, naar aanleiding van een screeningsonderzoek als ziek wordt bestempeld (34). Zeker zolang er geen harde argumenten zijn voor een gunstig effect van het opleggen van een dieet aan deze „patiënten”, dient hiermee omzichtig te worden omgesprongen.

Om deze reden wordt door verschillende auteurs eerder een politiek van „case finding”

voorgesteld. Bij een patiënt die komt raadplegen met vage klachten (gastro-intestinale ongemakken, vermoeidheid, ...) of atypische afwijkingen (anemie, ijzergebrek, foliumzuurtekort, gestoorde levertests, ...) moet er een lage drempel zijn om aan coeliakie te denken (33, 35).

Het glutenvrij dieet

De bedoelingen van het glutenvrij dieet zijn het verbeteren van de symptomen te wijten aan de ziekte en het verminderen van het risico van het ontwikkelen van maligne en metabole complicaties.

De meeste Europese landen aanvaarden de „International Glutenfree Standard” van de Codex Alimentarius (FAO) om een product glutenvrij te noemen. Dit betekende oorspronkelijk dat een product minder dan 50 mg stikstof mocht bevatten per 100 gram droge stof, wat ongeveer overeenkomt met 500 ppm gluten (50 mg gluten per 100 gram voedingsmiddel). Sinds enkele jaren is deze standaard officieus verlaagd naar 200 ppm gluten (20 mg gluten per 100 g voedingsmiddel), wat in feite neerkomt op „low gluten”.

Nochtans stellen sommige landen de norm strenger en definiëren glutenvrij als „no detectable gluten”, wat inhoudt dat zetmeel afkomstig van tarwe volledig wordt verboden. Dit is zo voor de Canadese, Australische en sinds kort ook de Amerikaanse autoriteiten (11). Deze discussie heeft te maken met een niet opgeloste twijfel over het bestaan van een drempelwaarde onder welke kleine dosissen gluten al dan niet veilig zouden zijn (36).

De meeste patiënten beantwoorden echter aan een Europees „low gluten”-dieet, zowel qua klachten, als op biopsieën. Dit werd o.m. aangetoond in een Finse studie, waarin de gemiddelde dagelijkse inname van gluten bij patiënten op een low-glutendieet 34 mg bedroeg (range 5-150 mg) (37).

Een recente studie van dezelfde groep randomiseerde 57 nieuwe patiënten met coeliakie tot hetzij een no-gluten- hetzij een low-glutendieet (38). Er was geen verschil in uitkomst tussen de beide groepen (noch klinisch, noch bij controlebiopsie).

Nochtans is het niet uitgesloten dat er zeer gevoelige patiënten zijn, voor wie kleine sporen van gluten toxisch kunnen zijn. Anderzijds zijn er weinig objectieve gegevens dat deze minieme sporen inderdaad schadelijk zouden zijn. Soms

wordt verwezen naar een Canadese studie, waarin patiënten opnieuw meer symptomen zouden krijgen na de introductie van sporen van gluten onder de vorm van gezuiverd tarwezetmeel (39). Maar dit was een niet goed gecontroleerde studie waarin alleen de klachten bleken toe te nemen, zonder beroep te doen op controlebiopsieën.

Een groter probleem is wellicht de therapietrouw van patiënten. Volgens schattingen zou slechts 70% van alle coeliakiepatiënten zich vrij strikt houden aan een glutenvrij dieet. Sommige studies suggereren trouwens dat een aantal patiënten hoeveelheden gluten tussen 1 en 5 gram zouden verdragen (normale voeding bevat ongeveer 20 gram gluten per dag). Deze studies worden echter sterk bekritiseerd. Meestal gaat het om kleine studies bij geselecteerde (jonge) patiënten. Bovendien wordt vaak alleen gekeken naar het optreden van klachten, en wordt geen rekening gehouden met de afwijkingen in de biopten van de dunne darm, die wel degelijk optreden. Nochtans zijn er zeker verschillen tussen patiënten voor wat betreft de gevoeligheid voor gluten, en wellicht zijn er zelfs verschillen tijdens de levensloop. Zo zijn adolescenten minder gevoelig dan kinderen en dan oudere volwassenen. Alleszins ontbreken rechtstreekse gegevens over de gevolgen op langere termijn van het maken van dieetfouten, en eenmaal de diagnose van coeliakie vaststaat, moet een glutenvrij dieet worden aanbevolen gedurende het hele verdere leven.

Bij patiënten die niet beter worden met een klassiek glutenvrij dieet, dient in de eerste plaats nagekeken te worden of er fouten worden gemaakt tegen dit dieet. Ook dient nagegaan te worden of de diagnose juist was, en of er eventueel andere gastro-intestinale aandoeningen aanwezig zijn. Indien dit uitgesloten is, kan eventueel een strikter no-detectable-glutendieet overwogen worden.

De rol van haver bij coeliakie is altijd enigszins omstreden geweest. Vanaf 1995 verschenen enkele studies die suggereren dat haver waarschijnlijk veilig is, minstens voor patiënten die reeds in remissie zijn (40). Toch blijven er een paar onduidelijkheden en tegenstrijdigheden. Deze hebben mogelijk te maken met de lage

hoeveelheid proteïne in haver (waardoor toxiciteit mogelijk bij grote hoeveelheden kan optreden), en met verschillen in gevoeligheid. Ook dient vermeld dat commercieel verkrijgbare haverproducten tijdens het malen of de bewerking kunnen gecontamineerd worden met tarwe (of andere „toxische” graansoorten).

Abstract

Coeliac disease in adults: new insights into diagnosis, screening and diet

Coeliac disease is often considered as a rare disorder, but based on serological investigations it can be estimated that 1 out of 300 Europeans suffers from it. Still, the clinical diagnosis is made some 10 times less frequently. In the past, celiac disease has often been thought of as a pediatric disease, but the diagnosis is made increasingly more frequent in adults. The symptoms in adults are often atypical, such as anemia or atypical abdominal complaints that can easily be confused with irritable bowel syndrome.

Besides the abnormalities on duodenal biopsies, serological tests are very helpful for the diagnosis. The known association between celiac disease and certain HLA-genes can be employed for diagnostic purposes in rare cases.

Coeliac disease can lead to complications such as osteoporosis and an increased risk to develop certain tumors, e.g. T-cell non Hodgkin lymphoma. This risk for complications is applied by some as an argument to propose a screening program for coeliac disease in certain risk groups or even the whole population.

Once the diagnosis of coeliac disease is made, it remains for life, and the patient should adhere lifelong to a gluten-free diet. Most European countries accept the „International Gluten-free Standard” of the Codex Alimentarius to consider nutrients as gluten-free. Yet some other countries are more strict and define glutenfree as „no detectable gluten”, which means that starch derived from wheat is forbidden. Most patients, however, respond to the classical (European) gluten-free diet.

LITERATUUR

1. FASANO A, BERTI I, GERARDUZZI T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the

United States: a large multicenter study. Arch Intern Med 2003; 163: 286-292.

2. CSIZMADIA CG, MEARIN ML, VON BLOMBERG BM, BRAND R, VERLOOVE-VANHORICK SP. An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. *Lancet* 1999; 353: 813-814.
3. GEORGE EK, JANSEN TL, MEARIN ML, MULDER CJ. Epidemiology of celiac disease in The Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: S7-S9.
4. BOTTARO G, CATALDO F, ROTOLO N, SPINA M, CORAZZA GR. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 691-6.
5. GODDARD AF, MCINTYRE AS, SCOTT BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *British Society of Gastroenterology. Gut* 2000; 46 Suppl 3-4: IV1-IV5.
6. WEST J, LOGAN RF, HILL PG, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 2003; 52: 960-965.
7. O'LEARY C, WIENEKE P, BUCKLEY S, et al. Celiac disease and irritable bowel-type symptoms. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1463-1467.
8. SANDERS DS, CARTER MJ, HURLSTONE DP, et al. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet* 2001; 358: 1504-1508.
9. SANDERS DS, PATEL D, STEPHENSON TJ, et al. A primary care cross-sectional study of undiagnosed adult coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 407-413.
10. HIN H, BIRD G, FISHER P, MAHY N, JEWELL D. Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ* 1999; 318: 164-167.
11. FASANO A, CATASSI C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-651.
12. CICLITIRA PJ, KING AL, FRASER JS. AGA technical review on Celiac Sprue. *American Gastroenterological Association. Gastroenterology* 2001; 120: 1526-1540.
13. TESEI N, SUGAI E, VAZQUEZ H, et al. Antibodies to human recombinant tissue transglutaminase may detect celiac disease patients undiagnosed by endomysial antibodies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1415-1423.
14. MARTINI S, MENGOTTI G, AIMO G, GIORDA L, PAGNI R, SATEGNA GUIDETTI C. Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease diagnosis and follow-up. *Clin Chem* 2002; 48: 960-963.
15. BIAGI F, PEZZIMENTI D, CAMPANELLA J, VADACCA GB, CORAZZA GR. Endomysial and tissue transglutaminase antibodies in coeliac sera: a comparison not influenced by previous serological testing. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 955-958.
16. FARRELL RJ, KELLY CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002; 346: 180-188.
17. KAUKINEN K, PARTANEN J, MAKI M, COLLIN P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 695-699.
18. DESOMBERE I, VAN DER WIELEN M, VAN DAMME P, et al. Immune response of HLA DQ2 positive subjects, vaccinated with HBsAg/AS04, a hepatitis B vaccine with a novel adjuvant. *Vaccine* 2002; 20: 597-602.
19. LOGAN RF, RIFKIND EA, TURNER ID, FERGUSON A. Mortality in celiac disease. *Gastroenterology* 1989; 97: 265-271.
20. CORRAO G, CORAZZA GR, BAGNARDI V, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 356-361.
21. ASKLING J, LINET M, GRIDLEY G, HALSTENSEN TS, EKSTROM K, EKBOM A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1428-1435.
22. PETERS U, ASKLING J, GRIDLEY G, EKBOM A, LINET M. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1566-1572.
23. PRESCOTT E, OSLER M, ANDERSEN PK, et al. Mortality in women and men in relation to smoking. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 27-32.
24. BERNSTEIN CN, LESLIE WD, LEBOFF MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003; 124: 795-841.
25. 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.
26. VESTERGAARD P, MOSEKILDE L. Fracture risk in patients with celiac disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis: a nationwide follow-up study of 16,416 patients in Denmark. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 1-10.
27. THOMASON K, WEST J, LOGAN RF, COUPLAND C, HOLMES GK. Fracture experience of patients with coeliac disease: a population based survey. *Gut* 2003; 52: 518-522.
28. VENTURA A, MAGAZZU 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: 297-303.
29. NOT T, TOMMASINI A, TONINI G, et al. Undiagnosed coeliac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with Type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44: 151-155.
30. HOLMES GK. Coeliac disease and Type 1 diabetes mellitus – the case for screening. *Diabet Med* 2001; 18: 169-177.
31. HOGBERG L, FALTH-MAGNUSSON K, GRODZINSKY E, STENHAMMAR L. Familial prevalence of coeliac disease: a twenty-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 61-65.
32. HOLMES GK. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child* 2002; 87: 495-498.
33. FASANO A. Celiac disease – how to handle a clinical chameleon. *N Engl J Med* 2003; 348: 2568-2570.
34. SANDERS DS. Coeliac disease: is case finding the correct ethical and logistical approach? *Gut* 2003; 52: 1070-1071.
35. KUMAR PJ. European and North American populations should be screened for coeliac disease. *Gut* 2003; 52: 170-171.
36. STERN M, CICLITIRA PJ, VAN ECKERT R, et al. Analysis and clinical effects of gluten in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 741-747.
37. KAUKINEN K, COLLIN P, HOLM K, et al. Wheat starch-containing gluten-free flour products in the treatment of celiac disease and dermatitis herpetiformis. A long-term follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 163-169.
38. PERAAHO M, KAUKINEN K, PAASIKIVI K, et al. Wheat-starch-based gluten-free products in the treatment of newly detected coeliac disease: prospective and randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 587-594.
39. CHARTRAND LJ, RUSSO PA, DUHAIME AG, SEIDMAN EG. Wheat starch intolerance in patients with celiac disease. *J Am Diet Assoc* 1997; 97: 612-618.
40. JANATUINEN EK, KEMPAINEN TA, JULKUNEN RJ, et al. No harm from five year ingestion of oats in coeliac disease. *Gut* 2002; 50: 332-335.