

Vorgehen ohne Biopsie – Paradigmenwechsel bei der Zöliakie-Diagnostik

Erkennen der Zöliakie bei Kindern und Jugendlichen – ein Update

In den letzten 30 Jahren haben sich die klinische Präsentation und die Diagnostik der Zöliakie insbesondere bei Kindern und Jugendlichen stark gewandelt. Die Empfehlungen zur Diagnosestellung wurden seit 1990 zunächst 2012 und zuletzt 2020 durch die European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) an die wissenschaftliche Evidenz angepasst [1, 2].

Marc Sidler^a, Carsten Posovszky^b

^a Pädiatrische Gastroenterologie, Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB); ^b Gastroenterologie und Ernährung, Universitäts-Kinderspital Zürich

Die Zöliakie ist eine lebensbegleitende immunvermittelte Enteropathie, die bei Personen mit einer genetischen Prädisposition durch die Einnahme von Gluten sowie andere Faktoren ausgelöst wird. Gluten oder «Klebereiweiss» ist ein Stoffgemisch aus Proteinen, das in vielen Getreidearten vorkommt (beispielsweise in Weizen, Roggen, Dinkel und Gerste).

Dieser Übersichtsartikel fasst die aktuellen Leitlinienempfehlungen der ESPGHAN von 2020 [2] und der 2022 aktualisierten S2k-Leitlinie Zöliakie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [3] für die Diagnostik der Zöliakie bei Kindern und Jugendlichen zusammen. Ein ausführlicher Überblick zur Zöliakie und weiteren Glutenerkrankungen bei Erwachsenen findet sich in dem Artikel von Greuter et al. aus dem Jahr 2020 [4].

Die Zöliakie wird oft als «das Chamäleon der Medizin» bezeichnet.

Neben der klassischen Präsentation der Zöliakie mit intestinalen Symptomen der Malabsorption und Gedeihstörung werden zunehmend monosymptomatische und atypische Manifestationen diagnostiziert. Die Zöliakie wird deshalb oft auch als «das Chamäleon der Medizin» bezeichnet – sie kann sich neben gastrointestinalen Beschwerden durch eine Vielzahl von extraintestinalen Symptomen oder klinisch asymptomatisch präsentieren (Tab. 1) [2, 5]. Hinzu kommen verschiedene

Konstellationen (Verwandte 1. Grades, Autoimmunerkrankungen und genetische Syndrome), die mit einem erhöhten Risiko für eine Zöliakie einhergehen (Tab. 1). Aufgrund dieser vielseitigen Manifestationen ist die Zöliakie nach wie vor unterdiagnostiziert. Die Schwelle

zur Einleitung einer Diagnostik soll deshalb niedrig sein [3].

Voraussetzung für die Zuverlässigkeit der Zöliakie-Diagnostik ist eine regelmässige und ausreichende Zufuhr von Gluten. Wurde eine glutenfreie oder glutenarme Ernährung vor

Tabelle 1: Zöliakie-Diagnostik: Symptome und Konstellationen/Risikofaktoren (nach ESPGHAN-Guidelines [2] und Aktualisierter S2k-Leitlinie der DGVS [3]).

Gastrointestinale Symptome	<ul style="list-style-type: none"> – Chronischer oder intermittierender Durchfall – Fettstühle – Bauchschmerzen – Obstipation – Geblähtes, ausladendes Abdomen – Wiederkehrende Übelkeit und/oder Erbrechen
Extraintestinale Symptome	<ul style="list-style-type: none"> – Gewichtsverlust/Gedeihstörung/Kleinwuchs – Verzögerte Pubertät / Amenorrhoe – Reizbarkeit / chronische Müdigkeit – Epilepsie, Depression, Migräne, ADHS – Arthritis/Arthralgien – Chronische(r) Eisenmangel(anämie) – Verminderte Knochendichte (Osteopenie/Osteoporose), Frakturhäufung – Wiederkehrende Stomatitis aphthosa – Dermatitis herpetiformis Duhring – Zahnschmelzdefekte – Unklare Transaminasenerhöhungen – Hauterkrankungen (Psoriasis, Alopecia areata, Vitiligo, chronische papulopustulöse Hautveränderungen)
Konstellationen/Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> – Verwandte 1. Grades, ggf. auch Verwandte 2. Grades mit bestätigter Zöliakie – Autoimmunerkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> – Diabetes mellitus Typ 1, – Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow) – Lebererkrankungen (Autoimmunhepatitis, PSC, PBC) – Kollagenosen (Sjörgen-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes) – Rheumatoide Arthritis – Genetische Syndrome: <ul style="list-style-type: none"> – Trisomie 21 – Turner-Syndrom – Williams-Beuren-Syndrom – selektiver IgA-Mangel

ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung; PSC = primär sklerosierende Cholangitis; PBC = Primär biliäre Cholangitis

der Bestimmung der zöliakiespezifischen Antikörper begonnen, muss vor einer Abklärung eine Glutenbelastung («gluten challenge») erfolgen, damit die Diagnose gesichert oder ausgeschlossen werden kann [3].

Die Dauer und Menge einer Glutenbelastung ist durch wissenschaftliche Studien noch nicht geklärt. Die aktuelle Leitlinie der DGVS empfiehlt vor der Zöliakie-Diagnostik eine normale Kost mit täglichem Verzehr von ca. 10 g Gluten (100 g ungekochte Nudeln, Weissbrot oder helle Brötchen enthalten je ca. 9 g), idealerweise für 3 Monate [3].

Sollte eine gluten- oder weizenfreie Ernährung aus anderen Gründen (z.B. Verdacht auf eine Weizen- oder Gluten-assoziierte Erkrankung) begonnen werden, muss insbesondere bei denjenigen mit Beschwerden eine Zöliakie vorab serologisch abgeklärt werden [3].

Voraussetzung für die Zöliakie-Diagnostik ist die Zufuhr von Gluten.

In erster Linie erfolgt eine serologische Diagnostik durch Messung der Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase der Klasse IgA (tTG-IgA) mit einem für Kinder validierten Test und einer Kalibrierungskurve im relevanten Messbereich [2, 3]. Sie zeichnen sich durch eine sehr hohe Spezifität und Sensitivität aus. Gleichzeitig soll das Gesamt-IgA im Serum zum Ausschluss eines selektiven IgA-Mangels bestimmt werden. Der selektive IgA-Mangel ist das häufigste Immundefektsyndrom (ca. 1:500 in der Gesamtbevölkerung). Bei Zöliakie-Betroffenen tritt der selektive IgA-Mangel zudem deutlich häufiger auf (2–3%). Im Falle eines selektiven IgA-Mangels sind nicht erhöhte tTG-IgA diagnostisch nicht verwertbar (Abb. 1) [2, 3].

Für die initiale Diagnostik hat die Bestimmung von Antikörpern gegen deamidierte Gliadin-Peptide (dGP-IgA und dGP-IgG), gegen Endomysium (EMA-IgA und EMA-IgG) sowie gegen Gewebstransglutaminase der Klasse IgG keinen diagnostischen Mehrwert und soll in der initialen Diagnostik nicht eingesetzt werden [3].

Bei Kindern und Jugendlichen mit negativen tTG-IgA und normalem Gesamt-IgA soll deshalb auf die Bestimmung von weiteren Autoantikörpern verzichtet werden [2].

Bei erniedrigtem Gesamt-IgA (unterhalb des Normwertes für das Alter oder $<0,2$ g/L ab dem 3. Lebensjahr) und negativen tTG-IgA soll ein IgG-basierter Test (dGP-IgG, EMA-IgG, tTG-IgG) durchgeführt werden. In der Regel reicht ein IgG-basierter Antikörpertest

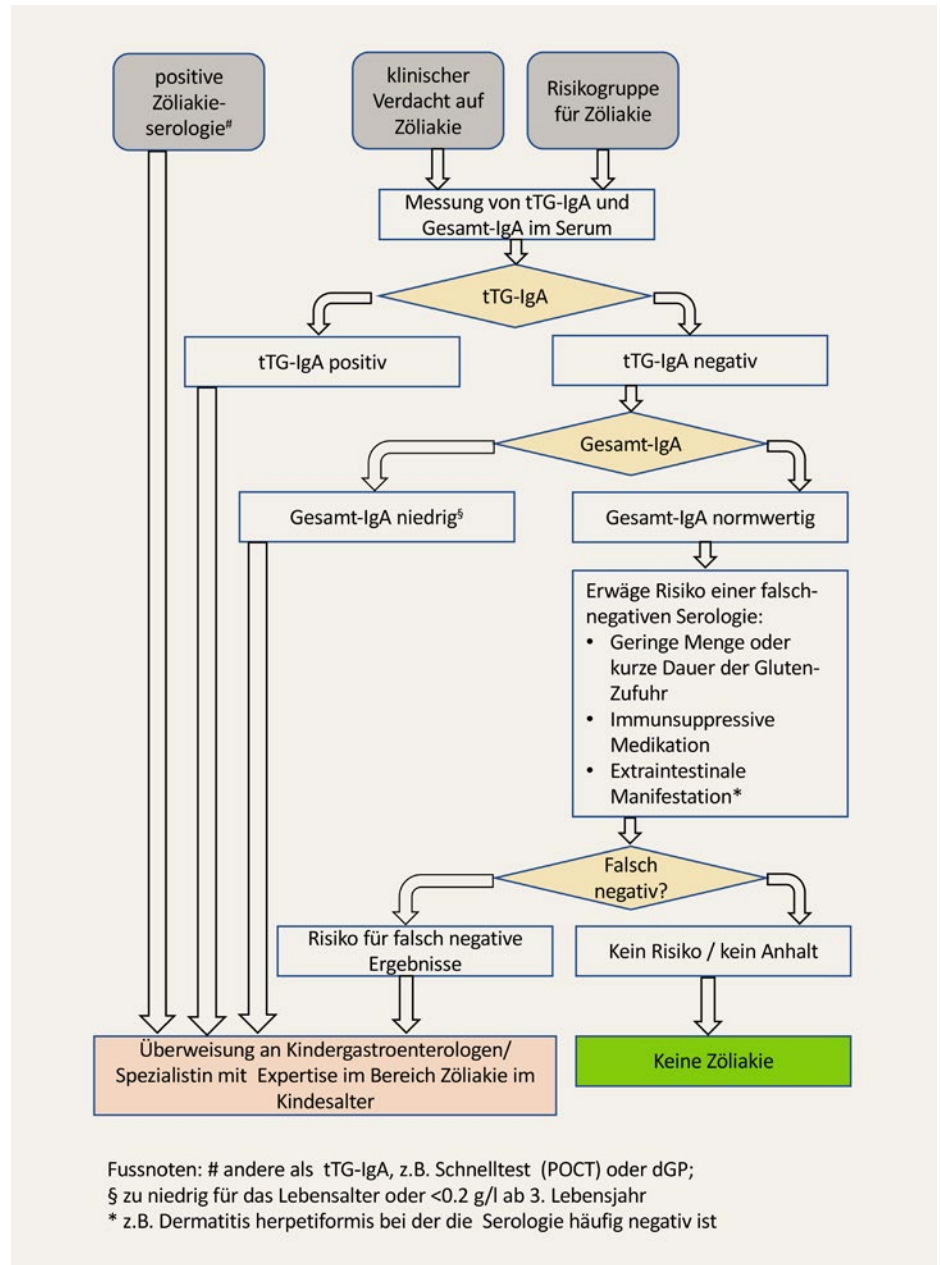


Abbildung 1: Initiale Diagnostik der Zöliakie (eigene Darstellung in Anlehnung an die ESPGHAN Empfehlungen [2]).

zur Diagnostik bei IgA-Mangel aus [1, 5].

Wegen unzureichender Sensitivität und Spezifität sind folgende Tests nicht geeignet und sollen nicht mehr verwendet werden: Antikörper gegen natives Gliadin (AGA) oder Weizenkeim-Agglutinin (WGA), die Bestimmung von Zonulin im Serum oder Stuhl und zöliakiespezifische Antikörper im Speichel und Stuhl [3]. Blut-Schnelltests (Point-of-Care-Tests, POCT) zum Nachweis von tTG-IgA sind nicht quantitativ und werden für die Diagnostik nicht empfohlen [3]. Sie haben eine geringere Sensitivität und Spezifität als die ELISAs und sind kein Ersatz für die quantitativen laborbasierten serologischen Tests [6].

Beim serologischen Zöliakie-Screening ist die Möglichkeit falsch negativer Testergebnisse

zu beachten. Falsch negative Resultate kommen insbesondere bei folgenden Konstellationen vor [3]:

- Angeborene (selektiver IgA-Mangel, common variable immunodeficiency (CVID), M. Bruton) oder erworbene Immundefekte (Immunsuppressive Medikamente, AIDS);
- Eiweissverlust über Darm, Niere oder Haut mit Hypoproteinämie;
- Glutenreduzierte oder glutenfreie Ernährung (siehe oben).

Weitere Fehlerquellen können Verwechslungen von Proben oder technische Fehler im Labor sein. In der ProCeDE-Studie wurden Seren von 707 Kindern und Jugendlichen mit hochgradigem Verdacht auf Zöliakie «head-to-head» mit acht tTG-IgA Tests verschiede-

ner Hersteller untersucht. Bei 82% der Seren stimmten die Resultate aller acht Tests überein. Bei den übrigen 18% gab es unterschiedliche Ergebnisse, meist nur eines Tests im Vergleich zu den anderen [5].

Die numerischen Werte von verschiedenen serologischen Antikörpertests können nicht direkt miteinander verglichen werden, da sich die Tests in ihren Messmethoden, ihrer Kalibrierung und Berechnung der Ergebnisse unterscheiden [3].

Bei Verdacht auf eine Zöliakie bei Kindern oder Jugendlichen soll nach der initialen Diagnostik (positive tTG-IgA oder positiver IgG-basierter Test bei IgA-Mangel) **eine Ärztin oder ein Arzt mit Spezialisierung für Kindergastroenterologie** in die Diagnosestellung und Betreuung eingebunden werden (Abb. 1) [3].

In der pädiatrisch-gastroenterologischen Sprechstunde wird basierend auf der Anamnese, der Klinik und den zöliakiespezifischen Antikörpern gemeinsam mit den Kindern oder Jugendlichen und ihren Eltern bzw. Sorgeberechtigten die Notwendigkeit weiterer Abklärungen, im Speziellen die Indikation für die Entnahme von Duodenalbiopsien, besprochen [2].

Serologische Ergebnisse unterschiedlicher Tests können nicht miteinander verglichen werden.

Bis vor 10 Jahren war die Durchführung von Biopsien aus dem Duodenum auch bei Kindern und Jugendlichen der Goldstandard in der Diagnostik der Zöliakie. Seit 2012 besteht laut Leitlinie der ESPGHAN erstmals die Möglichkeit einer Zöliakie-Diagnose ohne Biopsie («no-biopsy approach») basierend auf bestimmten Kriterien, wobei hierfür die Höhe der tTG-IgA-Konzentration (≥ 10 -Fache des Normwertes) entscheidend war [1]. In einer prospektiven internationalen, multizentrischen Studie (ProCeDe-Studie) wurden die Kriterien als sicher für die Vorhersage einer Zottenatrophie bestätigt [5]. Die Ergebnisse der ProCeDe-Studie und weitere Arbeiten bestätigten in der Folge, dass die Diagnose der Zöliakie bei Kindern und Jugendlichen ohne Biopsie unter der Berücksichtigung bestimmter Kriterien sicher ist und bei über 50% der betroffenen Kinder und Jugendlichen mit Verdacht auf Zöliakie zur Anwendung kommen kann [7–9]. Gemäss der folgenden Kriterien der ESPGHAN-Leitlinie aus dem Jahr 2020 kann auf eine Biopsie verzichtet werden [2]:

1. **Die Konzentration des Serumspiegels von Gewebstransglutaminase IgA soll zwingend über dem 10-Fachen des oberen Normwertes liegen.**

2. **Zur Diagnosesicherung soll in einer zweiten Blutprobe Endomysium IgA bestimmt werden und ein positiver Titer vorliegen.**

3. **Die Aufklärung der Eltern und Patienten über das Für und Wider einer Diagnose ohne Biopsie soll durch eine pädiatrische Gastroenterologin oder einen pädiatrischen Gastroenterologen erfolgen.**

Im Gegensatz zu den ESPGHAN-Empfehlungen von 2012 sind in der neuen Leitlinie von 2020 die HLA-Typisierung (Nachweis von HLA-DQ2 und/oder -DQ8) sowie das Vorhandensein von Symptomen keine Voraussetzung mehr für eine Diagnosestellung ohne Biopsie [1, 2].

Bei Kindern und Jugendlichen mit erhöhten, aber unterhalb des 10-Fachen des oberen Normwertes liegenden tTG-IgA-Spiegeln soll die Diagnosestellung nur mit Biopsien aus dem Duodenum (≥ 4 Biopsien aus dem distalen Duodenum und ≥ 1 Biopsie aus dem Bulbus duodeni) erfolgen [2]. Anhand der typischen histologischen Veränderungen mit Zottenatrophie, Kryptenhyperplasie und Zunahme der intraepithelialen Lymphozyten wird die Diagnose gemäss der modifizierten Marsh-Oberhuber-Klassifikation gestellt. Fehlen diese typischen Veränderungen bei nachweisbar erhöhten zöliakiespezifischen Antikörpern spricht man von einer potenziellen Zöliakie [1, 3]. Diese Patientinnen und Patienten können symptomatisch sein und im Verlauf eine Zöliakie mit typischem histologischem Bild entwickeln. Sie benötigen serologische und gegebenenfalls histologische Verlaufskontrollen [3].

Im Falle von positiven IgG-basierten Tests bei selektivem IgA-Mangel wird grundsätzlich eine Biopsie zur Sicherung der Diagnose empfohlen [2].

Ist die Diagnose der Zöliakie serologisch oder histologisch gesichert, ist eine strikte, lebensbegleitende glutenfreie Diät (GFD) sowohl bei symptomatischen als auch bei asymptomatischen Betroffenen erforderlich, da selbst

Selbst kleine Mengen an Gluten lösen eine Reaktion aus.

kleine Mengen an Gluten bei den Betroffenen eine immunologische Reaktion mit entzündlicher Destruktion des Darmes und weiteren Folgeerkrankungen auslösen [3]. Ziel ist eine Glutenmenge, die unter 10 mg pro Tag liegt,

was circa 10 Brotkrümeln entspricht. Als glutenfrei gilt ein Lebensmittel mit maximal 20 mg/kg Gluten (20 ppm). Das europaweite Glutenfrei-Symbol (durchgestrichene Ähre) mit Länderkennung, Hersteller- und Produktnummer wird für verarbeitete und verpackte Lebensmittel vergeben, die aus einer oder mehreren Zutaten hergestellt werden und den Glutengehalt von 20 mg/kg pro verkaufsfertigem Produkt nicht überschreiten. Die Schulung und Umstellung auf die glutenfreie Diät

Derzeit gibt es keine medikamentöse Therapie der Zöliakie.

soll durch eine hierfür spezialisierte Ernährungsberatung individuell erfolgen und begleitet werden, um eine möglichst fehlerfreie Durchführung zu gewährleisten und Diätfehlern vorzubeugen [3]. Dies ist auch im Hinblick auf den präventiven Effekt einer strikten Diät auf die Entstehung von Folgeerkrankungen wichtig. Die Ernährungstherapie soll zudem auf mögliche Risiken einer GFD insbesondere in Bezug auf Nährstoffverteilung und schädliche Inhaltsstoffe hinweisen [3]. Die Zottenatrophie führt auch zu einem Disaccharidasemangel und kann eine symptomatische sekundäre Lactoseintoleranz hervorrufen, sodass in diesem Fall vorübergehend eine begleitende lactosefreie Ernährung empfohlen wird [3]. Im Verlauf vertragen nach Regeneration der Dünndarmschleimhaut unter der GFD die meisten Zöliakie-Betroffenen wieder lactosehaltige Produkte. Derzeit gibt es keine medikamentöse Therapie der Zöliakie. Alternative Therapien sollen nicht anstatt oder zusätzlich zur GFD zur Behandlung der Zöliakie durchgeführt werden, sie werden derzeit im Rahmen von Studien bei Erwachsenen untersucht [3].

Glutenfrei gekennzeichnete Hafer bzw. Haferprodukte können im Rahmen einer GFD konsumiert werden, wenn darunter keine Symptome auftreten. Die Einführung von kontaminationsfreiem Hafer kann im Kindesalter bei Symptombfreiheit frühestens 6 Monate nach Diagnosestellung erfolgen, bzw. wenn sich die zöliakiespezifischen Antikörper im Normbereich befinden [3].

Bei einer potenziellen Zöliakie ist in der Regel keine GFD notwendig. Eine solche sollte jedoch laut Leitlinie bei Vorliegen von Beschwerden oder refraktärem Mikro- oder Makronährstoffmangel nach Ausschluss anderer Ursachen empfohlen werden [3].

Bei Diagnosestellung einer Zöliakie sollte den Betroffenen der Kontakt zu einer Selbst-

hilfegruppe bzw. Patientenvereinigung vermittelt werden – für die Schweiz IG Zöliakie (www.zoeliakie.ch) – da der Erfahrungsaustausch auch die Lebensqualität und Compliance verbessert [3].

Nach der Diagnose einer Zöliakie und Beginn der glutenfreien Ernährung sollen regelmässige ärztliche Kontrolluntersuchungen erfolgen [3]. Neben der Anamnese (u.a. Adhärenz zur GFD, mögliche extraintestinale Symptomatik) und klinischen Untersuchung (u.a. Gewicht, Länge) wird ein serologisches Monitoring – erstmals 3 bis 6 Monate nach Diagnosestellung bzw. Beginn der glutenfreien Diät – empfohlen [3]. Bei Zöliakie-Betroffenen ohne IgA-Mangel reicht die Bestimmung der tTG-IgA zur Verlaufskontrolle. Für Betroffene mit IgA-Mangel soll ein IgG-basierter Test (EMA, tTG-IgG, dGP) verwendet werden. Wegen der fehlenden Standardisierung der tTG-IgA-Tests verschiedener Hersteller sollte zur Verlaufskontrolle des Titers immer derselbe Test verwendet werden.

Bei stabilem Verlauf sind in der Folge jährliche und später zweijährliche Kontrollen ausreichend. Regelmässige Verlaufskontrollen führen zu einer Verbesserung der Adhärenz zur GFD und der Lebensqualität. Die ersten

Familienangehörige von Betroffenen sollten untersucht werden.

Kontrollen – sicher bis zur Normalisierung der zöliakiespezifischen Antikörper – sollen bei einer Ärztin oder einem Arzt für Kindergastroenterologie erfolgen. Im weiteren Verlauf kann das Follow-up auch bei den Grundversorgern mit entsprechender Kenntnis suffizient durchgeführt werden [3].

Neben dem serologischen Monitoring kann die Kontrolle von weiteren Laborparametern sinnvoll sein, insbesondere bei initial nachgewiesenem Mangel. Hierbei sind folgende Parameter zu berücksichtigen: Blutbild, Ferritin, 25-OH-Vitamin D, Folsäure, Vitamin B₁₂, TSH und Transaminasen bei initial erhöhten Leberwerten [3]. Bei Mangel an Vitaminen oder Spurenelementen (v.a. Eisen) ist im Verlauf eine Substitution erforderlich, um längerfristige Mangelsituationen zu vermeiden [3].

Das Screening in Bezug auf eine assoziierte autoimmune Schilddrüsenerkrankung soll wegen der erhöhten Inzidenz bei Zöliakie-Betroffenen erfolgen [10]. Unklar ist jedoch der Abstand, in dem das Screening wiederholt werden soll, und inwiefern dies für die pädiatrische Population gilt.

Familienangehörige von Betroffenen sollten auf das Vorliegen einer Zöliakie serologisch untersucht werden, bei Kindern- und Jugendlichen im Wachstum sollte dies bis zum 7. Lebensjahr jährlich und dann alle 2–3 Jahre wiederholt werden [3]. Eine glutenfreie Ernährung von Kleinkindern mit familiärem Risiko verhindert nicht das Entstehen einer Zöliakie bei späterer Exposition gegenüber Gluten [3]. Das bedeutet, glutenhaltige Beikost kann entsprechend den Empfehlungen der Ernährungskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie (SGP, pädiatrie schweiz) ab dem 5. Lebensmonat eingeführt werden. Derzeit gibt es keine wirksame Präventionsmassnahme zur Verhinderung einer Zöliakie bei genetischer Prädisposition.

Bis Ende 2021 wurden die medizinischen Leistungen im Zusammenhang mit der Zöliakie bei Kindern und Jugendlichen von der Invalidenversicherung (IV) übernommen. Per 1.1.2022 wurde die Ziffer 279 («Coeliakie infolge kongenitaler Gliadinintoleranz») aus der Geburtsgebrechen-Liste gestrichen, sodass seither die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) leistungspflichtig ist. Während die IV einen Teil der Mehrkosten für die glutenfreie Ernährung vergütete, werden sie von der OKP nicht mehr übernommen.

Korrespondenz

Dr. med. Marc Sidler
Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung
Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB)
Spitalstrasse 33
CH-4056 Basel
[marc.sidler\[at\]hin.ch](mailto:marc.sidler[at]hin.ch)

Zusammenfassung

- Die Zöliakie ist ein Chamäleon mit vielen Gesichtern – es gibt kein klinisches Bild, das eine Zöliakie ausschliesst.
- Für das Screening sollen die Gewebstransglutaminase-IgA-Antikörper und Gesamt-IgA (Ausschluss IgA-Mangel) bestimmt werden.
- Die Diagnose bei Kindern und Jugendlichen wird serologisch und ggf. histologisch durch eine Kindergastroenterologin oder einen Kindergastroenterologen bzw. eine Gastroenterologin oder einen Gastroenterologen gestellt.
- Erkrankte müssen eine lebenslange strikte glutenfreie Diät einhalten, um dadurch auch Folgeerkrankungen zu verhindern.
- Derzeit existiert weder eine wirksame Prävention noch eine effektive medikamentöse Therapie der Zöliakie.

Literatur

- 1 Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al.; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Jan;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 Jan;70(1):141–56.
- 3 Felber J, Bläker H, Fischbach W, Koletzko S, Laass M, Lachmann N, et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie Zöliakie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol.* 2022 May;60(5):790–856.
- 4 Greuter T, Wilhelmi M, Studerus W, Harr T, Vavricka S. Glutenkrankheiten. *Swiss Med Forum.* 2020;20(112):184–190.
- 5 Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanacci V, Salem M, Heilig G, et al.; ProCeDE study group. Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. *Gastroenterology.* 2017 Oct;153(4):924–35.
- 6 Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, et al.; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Feb;54(2):229–41.
- 7 Wolf J, Petroff D, Richter T, Auth MK, Uhlig HH, Laass MW, et al. Validation of Antibody-Based Strategies for Diagnosis of Pediatric Celiac Disease Without Biopsy. *Gastroenterology.* 2017 Aug;153(2):410–419.e17.
- 8 Gidrewicz D, Potter K, Trevenen CL, Lyon M, Butzner JD. Evaluation of the ESPGHAN Celiac Guidelines in a North American Pediatric Population. *Am J Gastroenterol.* 2015 May;110(5):760–7.
- 9 Popp A, Arvola T, Taavela J, Kivelä L, Ene A, Laurila K, et al. Nonbiopsy Approach for Celiac Disease Is Accurate When Using Exact Duodenal Histomorphometry: Prospective Study in 2 Countries. *J Clin Gastroenterol.* 2021 Mar;55(3):227–32.
- 10 Sun X, Lu L, Yang R, Li Y, Shan L, Wang Y. Increased Incidence of Thyroid Disease in Patients with Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Dec;11(12):e0168708.