

- Lester D. Was gas detoxification or establishment of suicide prevention centers responsible for the decline in the British suicide rate? *Psychol Rep* 1990;66:286.
- Lester D. The effects of detoxification of domestic gas on suicide in the United States. *Am J Public Health* 1990;80:80-1.
- Lester D. The effect of the detoxification of domestic gas in Switzerland on the suicide rate. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82:383-4.
- Lester D. Effects of detoxification of domestic gas on suicide in The Netherlands. *Psychol Rep* 1991;68:202.
- Bowen DA, Duffy P, Callear A et al. Carbon monoxide poisoning. *Forensic Sci Int* 1989;41:163-8.
- Kreitman N, Platt S. Suicide, unemployment, and domestic gas detoxification in Britain. *J Epidemiol Community Health* 1984;38:1-6.
- Burvill PW. The changing pattern of suicide by gassing in Australia, 1910-1987: the role of natural gas and motor vehicles. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81:178-84.
- Kreitman N. The coal gas story. United Kingdom suicide rates, 1960-71. *Br J Prev Soc Med* 1976;30:86-93.
- Marzuk PM, Leon AC, Tardiff K et al. The effect of access to lethal methods of injury on suicide rates. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:451-8.
- Lester D, Abe K. The effects of the switch from coal gas to natural gas on the accidental death rate: a study of the U.S.A. and Japan. *Accid Anal Prev* 1992;24:157-60.
- DiMaio VJ, DiMaio D. Carbon monoxide poisoning. *Forensic Pathology*. Boca Raton: CRC Press, 2002:389-98.
- Thomsen AH, Gregersen M. Suicide by carbon monoxide from car exhaust-gas in Denmark 1995-1999. *Forensic Sci Int* 2006;161:41-6.
- Sundhedsstyrelsen. Dødsårsagerne i Danmark 1969-1993. København: Sundhedsstyrelsen, 1993.
- Knight B. Carbon Monoxide Poisoning. *Forensic Pathology*. London: Hodder Arnold, 1996:551-6.
- Hart Hansen JP. Drab i Danmark 1946-70. København: Munksgaard, 1977.

Forskelle på ordinationsmønstret af analgetika ved behandling af cancersmerter på seks danske smertebehandlingsenheder

Farmaceut Anne Estrup Olesen, farmaceut Line Jarvig, overlæge Ole Bo Hansen, overlæge Jette Højsted, overlæge Niels-Henrik Jensen, overlæge Torsten Jonsson, overlæge Per Sjøgren, overlæge Nan Margrethe Sonne, overlæge Jacob Thorsted Sørensen & farmaceut Lona L. Christrup

Københavns Universitet, Det Farmaceutiske Fakultet

Resume

Introduktion: Cancersmerter forekommer ved diagnosetidspunktet hos 30-40% af patienterne og i fremskredne stadier af sygdommene hos 70-80% af patienterne. Baggrundssmerter behandles med langtidsvirkende opioider. Gennembrudssmerter kan behandles med korttidsvirkende nonopioid analgetika eller opioider. Formålet med dette studie var at beskrive den medikamentelle behandling af smerter hos cancerpatienter tilknyttet seks danske hospitalsenheder, hvor man har særlig ekspertise i smertebehandling. Forskelle på ordinationsmønstret af analgetika blev undersøgt.

Metoder og materialer: Der blev foretaget en tværsnitsundersøgelse af ordinerede analgetika. Dataindsamlingen blev foretaget ved journalgennemgang. Der indgik 347 patienter i opgørelsen.

Resultater: I alt var 278 patienter ud af 347 i behandling med opioider mod baggrundssmerter. Der var signifikant forskel i ordinationsfrekvensen af både morphin, oxycodon, fentanyl og methadon ($p < 0,001$). Til behandling af baggrundssmerter blev sekundære analgetika ordineret til 40% af patienterne, mens 50% af patienterne var i behandling med paracetamol og/eller nonsteroid antiinflammatoriske lægemiddelstoffer (NSAID). Ifølge journalerne fik 79% af patienterne ordineret analgetika efter behov. Af

alle 347 patienter fik 73% ordineret stærkt opioid efter behov. Størstedelen af cancerpatienterne fik ordineret opioider til behandling af baggrundssmerter. De hyppigst ordinerede opioider var morphin og oxycodon. Til behandling af baggrundssmerter blev der også ordineret sekundære analgetika samt paracetamol og/eller NSAID. Der blev ordineret stærke opioider til behandling af gennembrudssmerter.

Konklusion: Der var forskelle i ordinationsmønstrene for analgetika på de seks hospitalsenheder.

Smerter er et hyppigt symptom ved fremskreden og terminal malign sygdom med en prævalens, som stiger i takt med sygdommens udvikling. Cancersmerter forekommer allerede ved diagnosetidspunktet hos 30-40%, under den antineoplastiske behandling hos 50-70% og i fremskredne stadier af sygdommene hos 70-80% [1].

I større undersøgelser af patienter med fremskreden cancer sygdom er somatiske nociceptive smerter hyppigst forekommende (70-80%), herefter følger neuropatiske smerter (30-40%) og endelig viscerale smerter (30-35%). Da den mekanismebaserede diagnostik er bestemmende for behandlingsstrategi, er det vigtigt at gøre sig klart, at cancerpatienter ofte har flere konkurrerende smertemekanismer og dermed forskellige smertetyper. Cancerpatienter kan således opleve både nociceptive og neurogene baggrunds- og gennembrudssmerter [1, 2].

Nonopioid analgetika som paracetamol og nonsteroid antiinflammatoriske lægemiddelstoffer (NSAID) anvendes til nociceptive smerter med lav intensitet [3]. Denne behandling

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

kan fortsættes som supplement til opioidbehandlingen, når den anses for at have effekt på intensiteten af nociceptive smerter. NSAID anvendes, når der er mistanke om ledsagende inflammatoriske processer. Der er evidens for, at cancerpatienter i opioidbehandling opnår øget smertelindring ved at supplere paracetamol med NSAID [4, 5]. Ved øget smerteintensitet er næste trin ifølge WHO's anbefalinger de svage opioider (f.eks. codein eller tramadol), men i mange vestlige lande foretrækkes en lille dosis af de stærke opioider i stedet for de såkaldte svage opioider for at undgå unødige præparatskift. Baggrundssmerter behandles med langtidsvirkende opioider i fast døgndækkende dosering. På alle behandlingstrin kan der ved behandling af baggrundssmerter suppleres med sekundære analgetika, såfremt smerterne har en neurogen komponent. Gennembrudssmerter er de smerter, patienterne oplever på trods af den faste dosering af opioid. Gennembrudssmerter har vist sig at være fremtrædende og forekommer afhængigt af definition, population og måleinstrument med en varierende prævalens på 24-95% [6]. Gennembrudssmerter kan bl.a. behandles med korttidsvirkende nonopioid analgetika eller opioider [7, 8].

Formålet med dette studie var at beskrive den medikamentelle behandling af smerter hos cancerpatienter tilknyttet seks specialiserede danske enheder med særlig ekspertise i smertebehandling. Det blev undersøgt, om der var forskelle på ordinationsmønstret af analgetika på de seks afdelinger. Eventuelle forskelle i ordinationsmønstre blev efterfølgende diskuteret med læger fra de enkelte afdelinger.

Materiale og metoder

Undersøgelsen blev foretaget som en tværsnitsundersøgelse af ordinerede analgetika til cancerpatienter. Dataindsamlingen blev foretaget ved journalgennemgang på følgende seks specialiserede hospitalsenheder: Tværfagligt Smertecenter, Rigshospitalet (RH), Tværfagligt Smertecenter, Herlev Hospital (KAS Herlev), Smerteklinikken, Holbæk Sygehus (HCS), Smerteklinikken/Palliativ Afdeling, Køge Sygehus (RASK), Palliativ Medicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital (BBH) og Palliativ Team Fyn, Odense Universitetshospital (OUH). Ordinationerne af opioider, nonopioid analgetika og sekundære analgetika blev enten noteret ud fra journalnotater eller fra medicinkort. Datamaterialet blev indsamlet i perioden oktober-december 2004. Ordinationer af analgetika blev registreret ud fra journalnotater eller medicinkort. For opioiderne blev dosis omregnet til ækvivalente doser af peroral morfin i mg [9-11]. Alle data blev indskrevet i en database i Acces, og indtastningen blev dobbeltkontrolleret, før resultaterne blev opgjort.

Statistik

En χ^2 -test med fem frihedsgrader blev udført for at teste, om der var signifikant forskel på ordinationerne mellem de seks hospitalsenheder.

Table 1. Fordelingen af patienter på de enkelte afdelinger.

	Totalt antal patienter	Antal cancerpatienter	Antal cancerpatienter i undersøgelsen ^a	Fordelingen af 347 cancerpatienter, %
Rigshospitalet	408	77	72	21
Herlev Hospital	260	92	79	23
Holbæk Sygehus	90	77	72	21
Køge Sygehus	326	49	32	9
Bispebjerg Hospital	43	43	39	11
Odense Universitetshospital	55	55	53	15

a) Årsagen til, at ikke alle cancerpatienter indgår i undersøgelsen, er enten manglende oplysninger i journalen eller utilgængelig journal på indsamlingstidspunktet.

Resultater

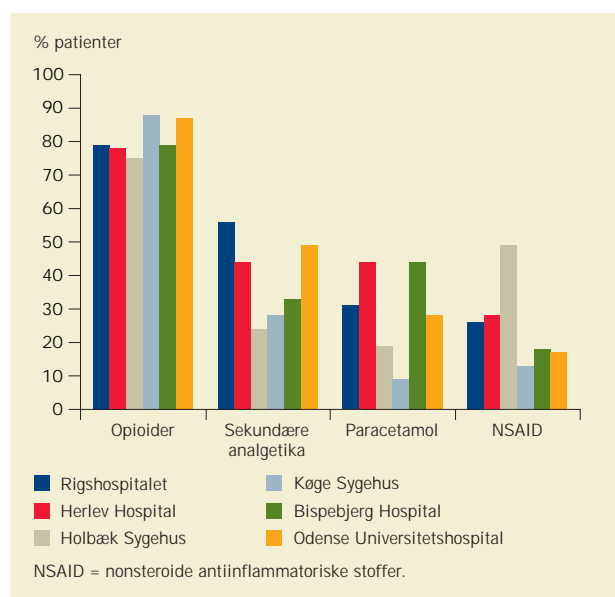
Der blev gennemgået journaler for 1.182 patienter, hvoraf 393 var cancerpatienter. Af de 393 var der 347 patienter, der kunne indgå i opgørelsen (88%). Seksogfyre patienter udgik på grund af utilgængelig journal eller utilstrækkelige journaloplysninger, det var derfor ikke muligt at udføre bortfaldsanalyse. Kønsfordelingen for de 347 patienter var 58% kvinder og 42% mænd. Patienternes alder var 18-94 år med en median på 63 år og 50% inden for 57-72 år. Fordelingen af patienter på de enkelte afdelinger fremgår af **Table 1**.

Behandling af baggrundssmerter

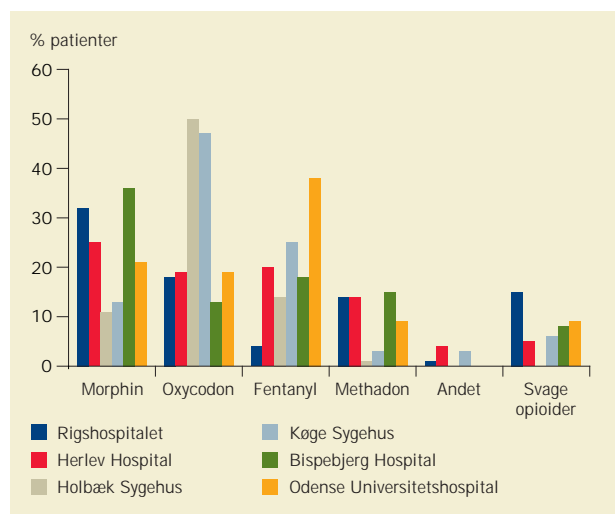
I det følgende angiver tallene i parentes det antal patienter, der var i behandling med det pågældende analgetikum på det tidspunkt, hvor journalerne blev gennemgået. I alt var 278 ud af 347 patienter i behandling med opioider mod baggrundssmerter. De 278 patienter fik i alt ordineret 302 opioider til behandling af baggrundssmerter, idet nogle patienter fik ordineret mere end et opioid. Sekundære analgetika blev ordineret til 140 patienter (40%) i form af antikonvulsiva eller antidepressiva. Af de 140 patienter fik 30 ikke ordineret opioid mod baggrundssmerter. Der var 99 patienter, der fik ordineret antikonvulsiva, og 68 patienter fik ordineret antidepressiva. Det hyppigst ordinerede antikonvulsiva var gabapentin (88). Af antidepressiva blev der ordineret tricykliske antidepressiva (TCA) (65) og serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI) (5). I alt 173 patienter (50%) var i behandling med paracetamol og/eller NSAID i fast dosering. Heraf fik 29 patienter ordineret både paracetamol og NSAID. Paracetamol blev ordineret til 106 patienter (31%) og NSAID til 96 patienter (28%). Ifølge journalerne fik 21 ud af de 347 patienter (6%) ikke fik ordineret analgetika i fast dosering.

Figure 1 viser ordinationsfrekvensen angivet som procentdelen af patienter på de enkelte afdelinger, der fik ordineret henholdsvis opioider, sekundære analgetika og nonopioider

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE



Figur 1. Analgetika ordineret til behandling af baggrundssmerter.



Figur 2. Opioider ordineret til behandling af baggrundssmerter.

(paracetamol og NSAID) til behandling af baggrundssmerter. I ordinationsfrekvensen af opioider var der ingen forskel mellem de seks hospitalsenheder ($p = 0,11$). Både i ordinationsfrekvensen af sekundære analgetika, paracetamol og NSAID var der signifikant forskel mellem de seks enheder ($p < 0,001$). På HCS, RASK og BBH ordinerede man sekundære analgetika i mindre omfang end på de andre enheder. På HCS og RASK ordinerede man også paracetamol i mindre grad end på de andre enheder. På HCS havde man en større ordinationsgrad af NSAID til behandling af baggrundssmerter end på de andre enheder. **Figur 2** viser ordinationsfrekvensen af opioider til behandling af baggrundssmerter. Der var signifikant forskel i ordinationsfrekvensen af både morphin, oxycodon, fentanyl og methadon ($p < 0,001$). På HCS og RASK ordinerede man

morphin i mindre omfang og oxycodon i større omfang end på de andre enheder. Begge steder ordinerede man methadon i meget lav grad til behandling af baggrundssmerter. På RH havde man i modsætning til på de andre enheder en meget lav ordinationsfrekvens af fentanyl. På OUH fik næsten 40% af patienterne ordineret fentanyl.

Tabel 2 viser de seks smertebehandlingsenheders argumenter for valg af opioider til behandling af baggrundssmerter hos cancerpatienter.

Behandling af gennembrudssmerter

Ifølge journalerne fik 274 ud af de 347 patienter (79%) analgetika ved behov. Af alle 347 patienter fik 252 (73%) et stærkt opioid ved behov, 14 patienter fik svagt opioid ved behov og 45 enten NSAID (5) eller paracetamol (43). Der blev oftest ordineret samme opioid til behandling af gennembrudssmerter som baggrundssmerter.

Diskussion

Behandling af baggrundssmerter

De tre opioider morphin, oxycodon og fentanyl var de primært ordinerede lægemidler til behandlingen af baggrundssmerter, hvilket også beskrives i andre studier [12, 13]. Den lave ordinationsfrekvens af de svage opioider stemmer overens med, at der er evidens for, at cancerpatienter, der starter på de stærke opioider frem for på de svage, har signifikant bedre smertelindring end de patienter, der behandles ifølge WHO-retningslinjerne [14]. Sekundære analgetika som antidepressiva og antikonvulsiva blev ordineret til 40% af patienterne. Dette stemmer overens med, at ca. 40% af alle cancerpatienter får neurogene smerter [1]. Der er i flere studier påvist dokumenteret effekt af antidepressiva og antikonvulsiva på neurogene smerter [15, 16]. Det kan dog ikke udelukkes, at nogle patienter blev behandlet med antidepressiva eller antikonvulsiva på præparaternes primære indikationer.

Behandling af gennembrudssmerter

Ca. 75% af patienterne fik et stærkt opioid til smertebehandling ved behov. Prævalensen af gennembrudssmerter varierede fra 24% til 95%, afhængigt af definition, målemetoder m.m. [6]. Derfor var det ikke muligt direkte at sammenligne med andre undersøgelser. Der blev dog fortrinsvis ordineret stærke opioider til behandling af gennembrudssmerter på de undersøgte danske smertebehandlingsenheder. Paracetamol og NSAID blev kun ordineret til en beskedent del af patientpopulationen (13%). Den lave ordinationsfrekvens af paracetamol og NSAID stemmer overens med, at cancerpatienters gennembrudssmerter anbefales behandlet med opioider [17].

Forskelle i ordineret analgetika mellem de seks specialiserede hospitalsenheder

Af Figur 1 ses, at ordinationsgraden af opioider var ens mellem de seks hospitalsenheder ($p = 0,11$). Både i ordinationsfre-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

kvensen af sekundære analgetika, paracetamol og NSAID var der signifikant forskel mellem de seks enheder ($p < 0,001$). Figur 2 viser, at der var signifikant forskel i ordinationsfrekvensen af både morphin, oxycodon, fentanyl og methadon ($p < 0,001$).

På både RH og HCS gav man udtryk for, at man ordinerede oxycodon frem for morphin til patienter med nedsat nyrefunktion. Da ca. halvdelen af alle patienter på HCS skønnes at være patienter med nedsat nyrefunktion, findes en del af forklaringen på den større ordinationsfrekvens her. I en oversigtsartikel fra 2004 gennemgås, hvilke opioider der er sikre at anvende til patienter med nedsat nyrefunktion. Morphin frarådes, mens oxycodon kan anvendes, dog med forsigtighed [18]. Både på HCS og på RASK ordinerede man oxycodon frem for andre opioider, når der var en neuropatisk smerte-

komponent til stede. Der er dog ingen evidens for, at oxycodon bør anvendes frem for andre opioider til behandling af denne type smerter [16]. På HCS havde man erfaring med, at dosering to gange dagligt gik bedre med oxycodon end med morphin, hvor det ofte var nødvendigt med dosering tre gange dagligt. En forklaring herpå kan måske findes i lægemiddelstoffernes halveringstid, som er en del længere for oxycodon (4-6,5 timer) end for morphin (2-3 timer) [11].

På tre af de seks hospitalsenheder var morphin førstevalg pga. prisen. Morfin er markant billigere end oxycodon, også når der omregnes til ækvivalente doser. Påstanden fra HCS om, at prisforskellen mellem oxycodon og morphin udlignes, når der ordineres højere doser, er svær at bekræfte ud fra de nugældende priser [11]. Fentanyl var ikke førstevalg på nogen af de seks enheder. Der var forskellige indikationer for anven-

Tabel 2. Lægernes argumenter for anvendelse af de forskellige opioider.

	Lægemiddel			
	oxycodon	morphin	fentanyl	methadon
Rigshospitalet	Oxycodon er andetvalg til nyrepatienter frem for morphin, da stoffet ikke har nogle aktive metabolitter	Morphin er førstevalg pga. prisen	Fentanyl-plasteret er svært at dosisjustere	1) Methadon er mere effektiv til behandlingen af neurogene smertekomponenter. 2) Det er nemt at finjustere dosis med methadon. 3) Methadon er førstevalg til nyrepatienter. 4) Anvendelse af methadon kræver rutine og erfaring
Herlev Hospital	–	Morphin er førstevalg pga. prisen	Anvendes især til dårlige patienter	Methadon er sværere at styre end morphin og oxycodon
Holbæk Sygehus	1) Aggressiv markedsføring kan have indflydelse på valget af opioid. 2) Oxycodon er mere effektiv til behandlingen af neuropatiske smertekomponenter. 3) Oxycodon er bedre at anvende til nyrepatienter, da stoffet ikke har nogle aktive metabolitter. 4) Andengangs dosering går bedre med oxycodon end med morphin, hvor en tredjengangs dosering ofte er nødvendig	Prisforskellen mellem oxycodon og morphin udlignes, når der ordineres højere doser	Fentanylplasteret indgår ikke i standardsortiment	–
Køge Sygehus	1) Oxycodon er førstevalg på sygehuset, fordi det i sin tid var det eneste opioid, hvor der var evidens for effekten på neuropatiske smerter. 2) Man skyder bredere ved at behandle med oxycodon	–	Hovedindikationen for fentanylplaster er synkebesvær	1) Methadon er meget svært at arbejde med, specielt kompliceret ved rotation. 2) De steder, hvor det anvendes, er det ene og alene et spørgsmål om stram prispolitik
Bispebjerg Hospital	–	Morphin er førstevalg	Fentanylplaster ordineres ved malign tarmobstruktion	1) Methadon er mere effektiv til behandlingen af neurogene smertekomponenter. 2) Methadon anvendes ofte ved opioidskift
Odense Universitetshospital	Oxycodon skønnes at have bedre effekt end morphin ved knoglesmerter	Ved rene nociceptive smerter anvendes morphin, hvis det tåles	Fentanyl er aldrig førstevalg. Ofte kommer patienten med det	Methadon er godt som supplement ved knoglesmerter. Nogle patienter fortsætter på deres fentanyl, og methadon tillægges, der kan så finjusteres med methadon

delsen af fentanylplaster svarende til forskellighederne i patientgrundlaget på de enkelte enheder. Der var på alle seks enheder en opfattelse af et stort ønske fra hjemmesygeplejersker om anvendelse af fentanylplaster, som man på de enkelte enheder dog ikke efterlever, medmindre der er en egentlig indikation for det. OUH's forholdsvis høje ordinationsgrad af fentanyl blev begrundet med, at patienterne allerede anvendte plastret, når de kom til OUH. En årsag til at flere anvendte fentanyl, før de kom til smertebehandlingsenheden, kan være, at fentanylplastret havde vundet større indpas på det fynske marked, evt. grundet massiv og effektiv markedsføring.

På RH og BBH ordinerede man methadon mod neurogene smerter. På OUH ordinerede man methadon mod knoglesmerter. Der er evidens for, at methadon har analgetisk effekt ved neurogene smerter [19]. Der foreligger dog ingen evidens for, at methadon er bedre end de andre opioider eller de sekundære analgetika til hverken neurogene smerter eller knoglesmerter [20]. På RH blev methadon ordineret som førstevalg til patienter med nedsat nyrefunktion. Det er påvist, at methadon er sikker at anvende til disse patienter i modsætning til morphin, der skal undgås, og oxycodon, der skal anvendes med forsigtighed [16, 18]. På tre af de seks hospitalsenheder var der den holdning, at methadon er et kompliceret lægemiddelstof at arbejde med. Det kræver rutine og erfaring at indtrentre patienterne på en behandling, der giver balance mellem analgetisk effekt og bivirkninger. Dette hænger sammen med stoffets lange og uforudsigelige halveringstid og komplekse farmakokinetik [16].

Der var små forskelle i ordinationerne på de seks enheder. I diskussionen af forskellene er det dog vigtigt at pointere, at der også var forskelle i patientgrundlaget på de seks enheder. For eksempel vil flere patienter med nedsat nyrefunktion på en enhed præge ordinationsmønstret ved færre ordinationer af morphin. På de palliative afdelinger på BBH og OUH havde man flere meget dårlige patienter, hvilket også præger ordinationsmønstret, eksempelvis ved flere ordinationer af alternativer til peroral dosering. Forskellene kan altså ikke alene tilskrives lægernes holdninger og erfaringer, men også patientgrundlaget.

Som det fremgår af ovenstående og af Tabel 2, var der især forskel mellem ordinationsmønstret af oxycodon og morphin. På to enheder ordinerede man mere oxycodon end morphin. Endvidere viste det sig, at lægemiddelkomiteen på et sygehus havde gjort valget for enheden i sine rekommandationer for valg af opioid. En læge ville ikke frakende sig påvirkning af lægemiddelindustriens markedsføring, men dette forhold blev på ingen måde systematisk undersøgt i nærværende studie. Som det bl.a. fremgår af annoncer i Ugeskrift for Læger har der i de senere år været en væsentlig mere markant markedsføring af depotoxycodon (OxyContin) end af depotmorphin (Contalgin og Doltard). Denne markedsføring har lanceret mere eller mindre direkte argumenter for, at oxycod-

on bør være førstevalg blandt opioiderne. At depotoxycodon skulle være depotmorphin overlegen til behandling af kroniske smerter er imidlertid ikke videnskabeligt dokumenteret i kontrollerede kliniske undersøgelser.

Konklusion

Formålet med undersøgelsen var at kortlægge og beskrive ordinationsmønstret af den medikamentelle behandling af smerter hos cancerpatienter på seks specialiserede smertebehandlingsenheder i Danmark. Størstedelen af cancerpatienterne fik ordineret opioider til behandling af baggrundsmerter. De hyppigst ordinerede opioider var morphin og oxycodon. Ud over opioider blev der til behandling af baggrundssmerter ordineret sekundære analgetika. Der blev ordineret stærke opioider til behandling af gennembrudssmerter. Der var forskelle i ordinationsmønstrene af analgetika på de seks enheder. Disse forskelle kunne tilskrives eksperternes forskellige holdninger og erfaringer samt forskelle i patientgrundlaget og en vis påvirkning fra lægemiddelindustrien.

Korrespondance: Lona L. Christrup, Det Farmaceutiske Fakultet, Københavns Universitet, Universitetsparken 2, DK-2100 København Ø. E-mail: llc@dfuni.dk

Antaget: 27. oktober 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Caraceni A, Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. *Pain* 1999;82:263-74.
2. Strömgren AS, Groenvold M, Petersen MA et al. Pain characteristics and treatment outcome for advanced cancer patients during the first week of specialized palliative care. *J Pain Symptom Manage*. 2004;27:104-13.
3. WHO. Cancer pain relief with a guide to opioid availability. Geneva: World Health Organisation 1996.
4. Stockler M, Vardy J, Pillai A et al. Acetaminophen (Paracetamol) Improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *J Clin Oncol* 2004;22:3389-4.
5. McNicol E, Strassels SA, Goudas L et al. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. The Cochrane collaboration. *The Cochrane Library* 2005;4.
6. Svendsen KB, Andersen S, Arnason S. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. *Eur J Pain* 2005;9:195-206.
7. Ferrell BR, Juarez G, Borneman T. Use of routine and breakthrough analgesia in home care. *Oncology nurse forum* 1999;26:1655-61.
8. Clarke A, Fallon M, D'Olimpio et al. A new strategy in the management of breakthrough cancer pain. United Kingdom. Mediate Health Consulting Ltd 2001.
9. Eriksen J, Sjøgren P, Jensen NH. Praktisk Klinisk Smerte Behandling. 4 udgave. København: Munksgaard, 2000.
10. Arendt-Nielsen L, Dahl JB, Jensen TS. Smerter – en lærebog, 1. edition. København: FADLs forlag, 2003.
11. Lægemiddelkataloget. www.lmk.dk. 15. febr 2006.
12. Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1996;335:1124-32.
13. Hanks GW, Conno F, Cherny N et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: The EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84:587-93.
14. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardi M et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:409-16.
15. Institut For Rationel Farmakoterapi. Farmakoterapi ved neuropatiske smerter. København: Institut For Rationel Farmakoterapi, 2005.
16. Davis M, Walsh D, Lagman R et al. Controversies in pharmacotherapy of pain management. *Lancet Oncol* 2005;6:696-704.
17. Christie JM, Simmonds M, Patt R et al. Dose-titration, multicenter study of

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. *J Clin Oncol* 1998;16:3238-45.

18. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:497-504.

19. Morley JS, Bridson J, Nash TP et al. Low-dose methadone has an analgesic effect in neuropathic pain: a double-blind randomized controlled crossover trial. *J Palliat Med* 2003;17:576-87.

20. Nicholason AB. Methadone for cancer pain. The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library 2006;1.

Høj prævalens i Region Syd af cøliaki blandt børn med type 1-diabetes

Sygdomsopsporing samt opfølgning på glutenfri diæt – sekundærpublikation

1. reservelæge Dorte Hansen, overlæge Bendt Brock-Jacobsen, overlæge Elisabeth Lund, afdelingslæge Christina Bjørn, overlæge Lars Peter Hansen, cand.scient. Christian Nielsen, professor Claus Fenger, overlæge Søren Thue Lillevang & professor Steffen Husby

Odense Universitetshospital, Pædiatrisk Afdeling, Klinisk Immunologisk Afdeling og Afdeling for Klinisk Patologi, Kolding Sygehus, Pædiatrisk Afdeling, Esbjerg Sygehus, Pædiatrisk Afdeling, Sønderborg Sygehus, Pædiatrisk Afdeling

Resume

Formålet med denne undersøgelse var gennem sygdomsopsporing at bestemme prævalensen af cøliaki hos børn med type 1-diabetes (T1D) og at vurdere den kliniske effekt af en glutenfri diæt. I Region Syd blev alle T1D-patienter under 16 år identificeret, og 269 (89%) blev inkluderet. Cøliaki blev diagnosticeret hos 33 (12,3%). Patienter med cøliaki havde en lavere højde-*standard deviation score* (SDS) og vægt-SDS og var yngre ved diabetesdebut end patienter uden cøliaki. Efter to års glutenfri diæt var der signifikante forbedringer i diverse kliniske og biokemiske parametre. Vi anbefaler sygdomsopsporing for cøliaki hos alle børn med T1D.

Det er velkendt, at cøliaki findes med en overhyppighed ved forskellige autoimmune sygdomme, specielt type 1-diabetes (T1D). I en række studier fra europæiske lande har man påvist en prævalens af cøliaki hos børn og unge med T1D på 2-8% [1]. I Danmark er prævalensen af diagnosticerede tilfælde af cøliaki i den almene befolkning lav sammenlignet med prævalensen i vore nabolande [2].

Trods den høje prævalens af cøliaki ved T1D i barnealderen bliver spørgsmålet om rutinemæssig screening af disse patienter fortsat diskuteret. Mange diabetikere, der er diagno-

sticerede med cøliaki gennem screening, er asymptomatiske eller har uspecifikke symptomer på sygdommen. Fordelene ved en glutenfri diæt (GFD) for disse patienter er ikke afklarede, hverken på kort eller på lang sigt.

Med denne undersøgelse ønskede vi at bestemme prævalensen af cøliaki blandt danske børn og unge med T1D i et populationsbaseret studie i Region Syd. Den kliniske effekt af GFD hos T1D-patienter med cøliaki blev evalueret gennem en toårig opfølgning.

Patienter og metode

Studiet blev gennemført i Region Syd, hvor alle børn, der har T1D og er under 16 år, følges på de pædiatriske afdelinger i henholdsvis Odense, Kolding, Sønderborg og Esbjerg. På Pædiatrisk Afdeling på Odense Universitetshospital blev undersøgelsen foretaget i 1997. I 2002-2003 blev undersøgelsen udvidet til også at omfatte de øvrige børneafdelinger i regionen.

Ved inklusion i studiet blev alle patienter udspurgt vha. et struktureret spørgeskema og undersøgt for symptomer og fund, der er forenelige med cøliaki. Der blev taget blodprøver til bestemmelse af cøliakirelaterede antistoffer i serum; immunglobulin A (IgA)-endomysium- (EMA) og IgA-vævs-transglutaminase (tTGA)-antistoffer. Patienter med positive cøliakiantistoffer blev derefter undersøgt med endoskopisk tyndtarmsbiopsi. Ved histologisk påvisning af partiel eller total villusatrofi i tarmen blev GFD påbegyndt efter grundig instruktion ved en diætist. Efterfølgende blev patienterne tilset ambulant af en læge hver tredje måned, hvor der ud over en klinisk kontrol blev taget blodprøver til bestemmelse af cøliakiantistoffer og diverse biokemiske markører (hæmoglobin, middelcellevolumen (MCV), ferritin, folat, cobalamin, glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}), D-vitamin, calcium og alaninaminotransferase (ALAT)). Efter to års opfølgning på GFD blev patienterne tilbudt en fornyet tyndtarmsbiopsi. Ved bestem-