

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-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 1. Kliniske karakteristika for patienter med type 1-diabetes med eller uden cøliaki. Reprinted with permission from *The American Diabetes Association*. Sammenligninger mellem grupperne blev udført ved hjælp af Mann-Whitney rank-sum test og Fishers eksakte test.

| Kliniske karakteristika | Type 1-diabetikere | | p-værdi |
|--|--------------------|------------------|---------|
| | med cøliaki | uden cøliaki | |
| n | 33 | 236 | |
| Køn, n, k/m | 17/16 | 110/126 | 0,710 |
| Alder, år, median (spændvidde) | 9,4 (2,0; 16,0) | 11,1 (1,5; 15,9) | 0,096 |
| Alder ved diabetesdebut, år, median (spændvidde) | 5,8 (0,7; 12,7) | 6,6 (0,6; 14,9) | 0,042 |
| Højde, <i>standard deviation score</i> , median (spændvidde) | -0,65 (-3,5; 2,1) | 0,4 (-3,2; 2,8) | <0,001 |
| Vægt, <i>standard deviation score</i> , median (spændvidde) | 0,1 (-1,4; 1,4) | 0,5 (-1,9; 5,0) | 0,002 |
| Prævalens af symptomer, % | 84,8 | 25,4 | <0,001 |

Tabel 2. Prævalensen af cøliakirelaterede symptomer og fund forud for screening for cøliaki og symptomer hos patienter med cøliaki to år efter påbegyndelse af glutenfri diæt (GFD). Reprinted with permission from *The American Diabetes Association*. Sammenligninger mellem grupperne blev udført ved hjælp af Fishers eksakte test.

| Symptomer ^a | Patienter uden cøliaki n (%) | Patienter med cøliaki n (%) | p-værdi | Patienter på GFD n (%) |
|----------------------------------|------------------------------|-----------------------------|---------|------------------------|
| I alt | 236 | 33 | | 31 |
| Mavesmerter | 23 (9,7) | 16 (48,5) | < 0,001 | 0 ^b |
| Løse/hyppige afføringer | 15 (6,4) | 7 (21,2) | 0,010 | 2 (6,5) |
| Meteorisme | 24 (10,2) | 9 (27,2) | 0,021 | 3 (9,7) |
| Obstipation | 2 (0,8) | 3 (9,0) | 0,014 | 0 |
| Ledsmerter | 10 (4,2) | 7 (21,2) | 0,002 | 1 (3,2) |
| Træthed | 6 (2,5) | 8 (24,2) | < 0,001 | 0 |
| Hyppig hypoglykæmi | 1 (0,4) | 2 (6,0) | 0,040 | 0 |
| Aftøs stomatitis | 1 (0,4) | 1 (3,0) | 0,230 | 0 |
| Tandemaljedefekter | 8 (3,4) | 3 (9,0) | 0,139 | - |
| Hæmoglobin < 6,5 mmol/l | - | 4 (12,1) | - | 0 |
| Ferritin < 15 µg/l | - | 9 (27,2) | - | 1 (3,2) |
| Thyroidea-peroxidase-antistoffer | 13 (5,5) | 3 (9,0) | 0,425 | - |
| Dermatitis herpetiformis | 0 | 1 (3,0) | 0,122 | - |
| Autoimmun hypothyrose | 0 | 4 (12,1) | < 0,001 | - |

a) Enkelte patienter med cøliaki rapporterede først symptomer retrospektivt efter opstart af GFD.
b) Nogle patienter rapporterede om symptomer ved diætblud.

melse af vævstyperne humant leukocyt-antigen (HLA)-DQB1* og HLA-DQA1* blev det endvidere undersøgt, om patienter med cøliaki udtrykte HLA-DQ2- og/eller DQ8-haplotypen.

Resultater

I alt blev der fundet 303 patienter med T1D i regionen, og 269 (89%) accepterede at indgå i studiet. Patienterne havde en medianalder på 10,9 år (spændvidde: 1,5-16,0 år) og en median diabetesvarighed på 3,1 år (spændvidde: 0,1-14,5 år). Fem af dem var tidligere diagnosticerede med cøliaki og var på GFD.

EMA og rTGA blev fundet hos 33 af 269 patienter. Alle på nær en patient fik foretaget tyndtarmsbiopsi. Hos 28 af 32 patienter viste biopsien krypthyperplastisk villusatrofi. Inkluderes de fem tidligere diagnosticerede patienter havde i alt 33 af 269 patienter (17 kvinder og 16 mænd) cøliaki, hvilket giver en prævalens på 12,3% (95% konfidensinterval: 8,6-16,9).

I **Tabel 1** ses kliniske karakteristika hos diabetikere med cøliaki sammenlignet med diabetikere uden cøliaki. Patienter med cøliaki havde en signifikant lavere alder ved diabetesdebut ($p = 0,042$), mens der ikke var nogen forskel ved sammenligning af alder og køn i de to grupper. Patienter med cøliaki havde desuden en signifikant lavere højde-*standard*

deviation score (SDS) ($p < 0,001$) og vægt-SDS ($p = 0,002$). Ved inklusion i undersøgelsen rapporterede patienter med cøliaki om symptomer signifikant oftere ($p < 0,001$) end patienter uden cøliaki. I **Tabel 2** ses prævalensen af cøliakirelaterede symptomer i de to grupper. Hos fire patienter med cøliaki blev symptomerne først erkendt retrospektivt, efter GFD var startet op. Kun fem af 33 (15%) patienter med cøliaki havde ingen symptomer på sygdommen.

HLA-genotypning kun udført hos patienter med cøliaki viste, at 28 (85%) patienter udtrykte HLA-DQ2-haplotypen, 12 (36%) HLA-DQ8- og otte (24%) både HLA-DQ2- og DQ8-haplotypen. En enkelt patient udtrykte hverken HLA-DQ2- eller DQ8-haplotypen.

GFD blev påbegyndt hos 31 af 33 patienter med cøliaki, mens to asymptotiske patienter ikke ønskede at opstarte diæt. Hos 24 af 31 patienter forsvandt cøliakiantistofferne herefter, hvorved diagnosen cøliaki er bekræftet i henhold til de reviderede European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)-kriterier. Hos syv patienter med varierende kompliance faldt cøliakiantistofferne i løbet af opfølgingsperioden, men blev aldrig negative. Næsten alle de symptomatiske patienter oplevede en bedring i symptomerne på diæten (**Tabel 2**), mens tre asymptotiske patienter ikke oplevede nogen ændringer.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Efter to års opfølgning blev der fundet en signifikant stigning i vægt-SDS ($p = 0,002$), mens stigningen i højde-SDS ($p = 0,073$) ikke var signifikant. Hvis de patienter, der var over 14 år ved studiestart, blev ekskluderet, var der imidlertid også en signifikant stigning i højde-SDS ($p = 0,036$). Der var en signifikant stigning i hæmoglobin ($p = 0,001$), MCV ($p = 0,020$), ferritin ($p = 0,012$) og ioniseret calcium ($p = 0,044$), men ingen signifikant ændring i HbA_{1c} ($p = 0,300$). Hos 18 ud af 33 patienter blev der foretaget en ny tyndtarmsbiopsi efter to års GFD. Hos 14 patienter var tyndtarmslimhinden normaliseret, mens den kun var delvist normaliseret hos fire patienter med vekslende kompliance til diæten.

Diskussion

I en velafgrænset population af børn og unge med T1D fandt vi en høj prævalens af cøliaki på 12,3%. Dette er sandsynligvis et underestimat. En enkelt patient, som ikke blev biopeteret, havde fortsat høje cøliakiantistoffer. Hos fire patienter med cøliakiantistoffer, alle HLA-DQ2- og/eller DQ8-positive, var der normale biopsifund, men de kan have latent cøliaki. En enkelt patient, som var antistofnegativ ved den første screening, fik senere symptomer på cøliaki og fik diagnosen bekræftet ved fund af cøliakiantistoffer og efterfølgende tyndtarmsbiopsi. Den høje prævalens af cøliaki blandt danske diabetespatienter er overraskende set i lyset af den lave prævalens af erkendt cøliaki i den almene befolkning i Danmark [2]. Et screeningstudie her ville måske afsløre en høj prævalens af cøliaki ligesom i andre europæiske lande, hvor prævalensen af cøliaki i almenbefolkningen er påvist at være omkring 1% [3].

De fleste patienter, der har fået diagnosticeret cøliaki gennem sygdomsopsporing, har subklinisk cøliaki. I dette studie var kun fem (15%) diabetikere med cøliaki diagnosticeret forud for vores undersøgelse, selv om de fleste af patienterne ved inklusion i undersøgelsen rapporterede om symptomer på cøliaki. Kun fem patienter med cøliaki havde slet ingen symptomer eller biokemiske tegn på sygdommen. Dette resultat understøtter rekommandationer om screening for cøliaki af alle børn og unge med T1D, idet der ellers vil være en betydelig risiko for underdiagnosticering.

Vi fandt, at patienter med cøliaki havde signifikant tidligere diabetesdebut end diabetikere uden cøliaki. Denne iagttagelse er i overensstemmelse med resultaterne i nogle, men ikke alle tidligere studier. I en nyere italiensk multicenterundersøgelse med 4.322 unge patienter med T1D fandtes en tredobling af risikoen for cøliaki hos børn, der var yngre end fire år ved diabetesdebut, sammenlignet med børn, der var ældre end ni år ved diabetesdebut [4]. I Danmark ses i øjeblikket en stigende incidens af T1D i barnealderen, også blandt de yngste børn [5]. Hvis associationen mellem ung alder ved diabetesdebut og udvikling af cøliaki er generelt til stede, kan vi forvente et øget antal af patienter med begge sygdomme i de kommende år.

Selv om der har været udført en lang række sygdomsopspøringsstudier, findes der kun få longitudinelle undersøgelser, hvori man beskriver effekten af GFD hos patienter med T1D og cøliaki. I vores studie kunne vi påvise en klinisk og/eller biokemisk effekt af GFD hos næsten alle patienterne. Klinisk svandt symptomerne under diæten, patienterne havde en signifikant stigning i vægt-SDS, og patienter, der var under 14 år ved studiets start, havde en signifikant stigning i højde-SDS som udtryk for et bevaret vækstpotentiale hos disse yngre patienter. I enkelte tidligere longitudinelle studier har man påvist samme tendens [6-8], mens man i andre ikke kunne påvise nogen forbedring i vækstparametrene under en GFD [9, 10]. De fleste studier har imidlertid været små, og fortolkningen af resultaterne har været vanskelig på grund af varierende diætcompliance hos de undersøgte patienter. Biokemisk kunne vi påvise en signifikant stigning i hæmoglobin, MCV og ferritin efter to års GFD, hvilket ikke er fundet tidligere. Endelig fandt vi, at HbA_{1c} var næsten uforandret hos diabetikere på GFD. I enkelte tidligere studier har man kunnet påvise et fald i HbA_{1c} [6, 8], mens man i andre ikke kunne påvise nogen ændringer [7, 9].

Konklusion

I en populationsbaseret undersøgelse af danske børn med T1D fandt vi en høj prævalens af cøliaki. Forekomsten af cøliaki var associeret med ung alder ved diabetesdebut. Mange patienter med cøliaki havde ikkeerkendte symptomer på cøliaki og var påvirkede i deres vækst. Opfølgning efter opstart af GFD viste en bedring i symptomer og vækstparametre, men ingen signifikante ændringer i den metaboliske kontrol. Vore resultater understøtter rekommandation om regelmæssig screening for cøliaki blandt børn og unge med T1D.

Korrespondance: Dorte Hansen, Bangs Alle 8, DK-5250 Odense SV.
E-mail: dorte.hansen@dadlnet.dk

Antaget: 19. februar 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteraturliste: En fuldstændig litteraturliste findes i originalartiklen
This article is based on a study first reported in the *Diabetes Care* 2006;29:2452-6.

Litteratur

- Collin P, Kaukinen K, Valimaki M et al. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev* 2002;23:464-83.
- Bode S, Gudmand-Hoyer E. Incidence and prevalence of adult coeliac disease within a defined geographic area in Denmark. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:694-9.
- Dube C, Rostom A, Sy R et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology* 2005;128:S57-S67.
- Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F et al. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study. *Diabetes Care* 2004;27:1294-8.
- Svensson J, Carstensen B, Mølbaek A et al. Increased risk of childhood type 1 diabetes in children born after 1985. *Diabetes Care* 2002;25:2197-201.
- Amin R, Murphy N, Edge J et al. A longitudinal study of the effects of a gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care* 2002;25:1117-22.
- Saadah OI, Zacharin M, O'Callaghan A et al. Effect of gluten-free diet and adherence on growth and diabetic control in diabetics with coeliac disease. *Arch Dis Child* 2004;89:871-6.

8. Sanchez-Albisua I, Wolf J, Neu A et al. Coeliac disease in children with Type 1 diabetes mellitus: the effect of the gluten-free diet. *Diabet Med* 2005;22:1079-82.
9. Rami B, Sumnik Z, Schober E et al. Screening detected celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus: effect on the clinical course (a case control study). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:317-21.
10. Westman E, Ambler GR, Royle M et al. Children with coeliac disease and insulin dependent diabetes mellitus-growth, diabetes control and dietary intake. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12:433-442.

Nyopstået dyspnø med fatal udgang hos en ung, rask kvinde

Professor Øjvind Lidegaard & læge Nikolaj Friis Hansen

Rigshospital, Gynækologisk Klinik, og Københavns Universitet, Retsmedicinsk Institut

Ved få sjældne sygdomme, som kan ramme yngre kvinder, er rettidig diagnostik og behandling afgørende for udfaldet mellem de to ekstremer: helbredelse med få eller ingen men, versus svære komplikationer og ultimativt død. Det gælder ikke blot for infektionssygdomme som f.eks. meningokokmeningitis, men også for sygdomme i det venøse system.

Sygehistorie

En 18-årig, tidligere kredsløbsrask kvinde henvendte sig til egen læge med ønske om at få p-piller. Kvinden var sports-trænnet og i god almentilstand. Der var ingen familiær disposition for venøs trombose. Hun fik ordineret fjerdegenerationskombinations-p-piller med 30 µg ethinylestradiol og 3 mg drospirenon. Ved kontrol to måneder senere var hun velbefindende. Seks måneder senere skiftedes til tredjegerations-p-piller med 30 µg ethinylestradiol og 75 mg gestoden.

Halvandet år senere fik kvinden migræneanfald, som hun søgte hjælp for hos egen læge, der gav hende analgetika. To måneder senere henvendte hun sig igen til egen læge pga.

smarter i lænden og hofterne, og hun blev henvist til en fysioterapeut. Hun henvendte sig igen to måneder senere pga. vedvarende smerter i lænd, mest udtalt i hvile, hyppige anfald af migræne og funktionsdyspnø gennem et par uger. Hun blev anbefalet fortsat behandling hos fysioterapeuten.

En uge senere måtte hun gå hjem fra arbejde pga. almen utilpashed og smerter i lænden. Dagen efter henvendte hun sig atter til egen læge pga. åndenød og almen utilpashed. Hun oplyste, at hun havde haft intermitterende, men nu tiltagende uproduktiv hoste gennem tre uger. En lungestetoskopi viste normale forhold. Hendes *peakflow* var nedsat. Egen læge mente, at patienten led af nyopstået astma og ordinerede astmamedicin.

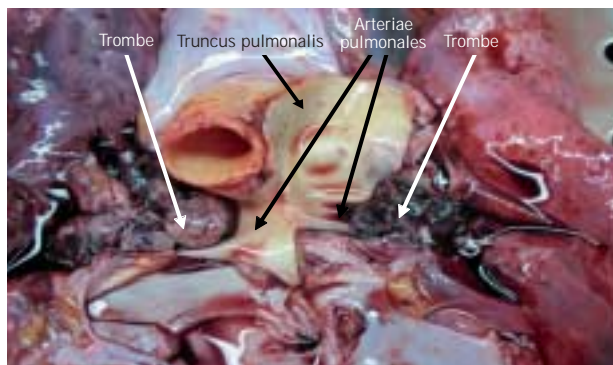
Der var de følgende to dage fortsat betydelig funktionsdyspnø, og den ordinerede astmamedicin havde ingen effekt. Hun søgte derfor igen egen læge, som fandt kompromitteret vejtrækning, læbecyanose og fortsat uproduktiv hoste. Patientten var afebril. Egen læge ordinerede en røntgenundersøgelse af thorax på mistanke om pneumoni. Denne mistanke kunne dog afkræftes. Patientten blev sat i penicillinbehandling pga. stigning i C-reaktivt protein.

Om aftenen var hun hjemme alment dårlig med cyanotiske negle og læber, og hendes puls var 120. Ved konsultationen næste dag hos egen læge var hun meget afkræftet. Hun kunne kun med besvær bevæge sig de 50 m fra bilen til konsultationen. Egen læge indlagde hende nu på det lokale sygehus. Ved ankomsten havde hun ikke noget måleligt blodtryk og var betydelig alment påvirket. Hun blev kørt direkte til magnetisk resonans-skanning, men fik hjertestop på lejet. Herefter fulgte tyve minutters forgæves forsøg på genoplivning.

En medikolegal obduktion viste saddelemboli i arteriae pulmonales. Emboliens udgangspunkt kunne ikke identificeres (**Figur 1**).

Diskussion

Hvis en ung rask kvinde får dyspnø og almen utilpashed, evt. med uproduktiv hoste, bør muligheden for lungeemboli have in mente, fordi rettidig intervention har afgørende betydning for prognosen. Tager kvinden p-piller, skal disse



Figur 1. Obduktionsfund med opklippede arteriae pulmonales, som begge rummer trombemasser.