

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

9. Nakatani N, Uozumi N, Kume K et al. Role of cytosolic phospholipase A₂ in the production of lipid mediators and histamine release in mouse bone marrow-derived mast cells. *Biochem J* 2000;352:311-7.
10. Myou S, Sano H, Fujimura M et al. Blockade of eosinophil migration and airway hyperresponsiveness by cPLA₂-inhibition. *Nat Immunol* 2001;2:145-9.
11. Tay HK, Melendez AJ. FcγRI-triggered generation of arachidonic acid and eicosanoids requires iPLA₂ but not cPLA₂ in human monocytic cells. *J Biol Chem* 2004;279:22505-13.
12. Carnevale KA, Cathcart MK. Calcium-independent phospholipase A₂ is required for human monocyte chemotaxis to monocyte chemoattractant protein 1. *J Immunol* 2001;167:3414-21.
13. Wright GW, Ooi CE, Weiss J et al. Purification of a cellular (granulocyte) and an extracellular (serum) phospholipase A₂ that participate in the destruction of *Escherichia coli* in a rabbit inflammatory exudate. *J Biol Chem* 1990;265:6675-81.
14. Reid RC. Inhibitors of secretory phospholipase A₂ group IIA. *Curr Med Chem* 2005;12:3011-26.
15. Lazarewicz JW, Salinska E, Wroblewski JT. NMDA receptor-mediated arachidonic acid release in neurons: role in signal transduction and pathological aspects. *Adv Exp Med Biol* 1992;318:73-89.
16. Kolkó M, DeCoster MA, de Turco EB et al. Synergy by secretory phospholipase A₂ and glutamate on inducing cell death and sustained arachidonic acid metabolic changes in primary cortical neuronal cultures. *J Biol Chem* 1996;271:32722-8.
17. Yagami T, Ueda K, Asakura K et al. Human group IIA secretory phospholipase A₂ induces neuronal cell death via apoptosis. *Mol Pharmacol* 2002;61:114-26.
18. Bonventre JV, Huang Z, Taheri MR et al. Reduced fertility and postischemic brain injury in mice deficient in cytosolic phospholipase A₂. *Nature* 1997;390:622-5.
19. Kriem B, Sponne I, Fife A et al. Cytosolic phospholipase A₂ mediates neuronal apoptosis induced by soluble oligomers of the amyloid-β peptide. *FASEB J* 2005;19:85-7.
20. Klivenyi P, Beal MF, Ferrante RJ et al. Mice deficient in group IV cytosolic phospholipase A₂ are resistant to MPTP neurotoxicity. *J Neurochem* 1998;71:2634-7.
21. McHowat J, Swift LM, Crown KN et al. Changes in phospholipid content and myocardial calcium-independent phospholipase A₂ activity during chronic anthracycline administration. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;311:736-41.
22. Williams SD, Gottlieb RA. Inhibition of mitochondrial calcium-independent phospholipase A₂ (iPLA₂) attenuates mitochondrial phospholipid loss and is cardioprotective. *Biochem J* 2002;362:23-32.
23. Mancuso DJ, Abendschein DR, Jenkins CM et al. Cardiac ischemia activates calcium-independent phospholipase A_{2b}, precipitating ventricular tachyarrhythmias in transgenic mice: rescue of the lethal electrophysiologic phenotype by mechanism-based inhibition. *J Biol Chem* 2003;278:22231-6.
24. Schiering A, Menschikowski M, Mueller E et al. Analysis of secretory group II phospholipase A₂ expression in human aortic tissue in dependence on the degree of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999;144:73-8.
25. Flood C, Gustafsson M, Pitas RE et al. Molecular mechanism for changes in proteoglycan binding on compositional changes of the core and the surface of low-density lipoprotein-containing human apolipoprotein B100. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:564-70.
26. Ivandic B, Castellani LW, Wang XP et al. Role of group II secretory phospholipase A₂ in atherosclerosis: 1. Increased atherogenesis and altered lipoproteins in transgenic mice expressing group IIA phospholipase A₂. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1284-90.
27. Wootton-Kee CR, Boyanovsky BB, Nasser MS et al. Group V sPLA₂ hydrolysis of low-density lipoprotein results in spontaneous particle aggregation and promotes macrophage foam cell formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:762-7.
28. Hanasaki K, Yamada K, Yamamoto S et al. Potent modification of low density lipoprotein by group X secretory phospholipase A₂ is linked to macrophage foam cell formation. *J Biol Chem* 2000;277:29116-24.
29. Pai R, Soreghan B, Szabo IL et al. Prostaglandin E₂ transactivates EGF receptor: a novel mechanism for promoting colon cancer growth and gastrointestinal hypertrophy. *Nat Med* 2002;8:289-93.
30. Wendum G, Svrcek M, Rigau V et al. COX-2, inflammatory secreted PLA₂, and cytoplasmic PLA₂ protein expression in small bowel adenocarcinomas compared with colorectal adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2003;16:130-6.
31. Hong KH, Bonventre JC, O'Leary E et al. Deletion of cytosolic phospholipase A₂ suppresses Apc^{Min}-induced tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:3935-9.
32. Meyer AM, Dwyer-Nield LD, Hurteau GJ et al. Decreased lung tumorigenesis in mice genetically deficient in cytosolic phospholipase A₂. *Carcinogenesis* 2004;25:1517-24.
33. Ilsley JN, Nakanishi M, Flynn C et al. Cytoplasmic phospholipase A₂ deletion enhances colon tumorigenesis. *Cancer Res* 2005;65:2636-43.
34. Roshak AK, Capper EA, Stevenson C et al. Human calcium-independent phospholipase A₂ mediates lymphocyte proliferation. *J Biol Chem* 2000;275:35692-8.
35. Atsumi G, Murakami M, Kojima K et al. Distinct roles of two intracellular phospholipase A_{2s} in fatty acid release in the cell death pathway: proteolytic fragment of type IVA cytosolic phospholipase A_{2a} inhibits stimulus-induced arachidonate release, whereas that of group VI Ca²⁺-independent phospholipase A₂ augments spontaneous fatty acid release. *J Biol Chem* 2000;275:18248-58.
36. Cormier RT, Hong KH, Halberg RB et al. Secretory phospholipase Pla2g2a confers resistance to intestinal tumorigenesis. *Nat Genet* 1997;17:88-91.
37. Kashiwagi M, Friess H, Uhl W et al. Groups II and IV phospholipase A₂ are produced in human pancreatic cancer cells and influence prognosis. *Gut* 1999;45:605-12.
38. Leung SY, Chen X, Chu KM et al. Phospholipase A₂ group IIA expression in gastric adenocarcinoma is associated with prolonged survival and less frequent metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:16203-8.
39. Sved P, Scott KF, McLeod D et al. Oncogenic action of secreted phospholipase A₂ in prostate cancer. *Cancer Res* 2004;64:6934-40.
40. Jensen SS, Andresen TL, Davidsen J et al. Secretory phospholipase A₂ as a tumor-specific trigger for targeted delivery of a novel class of liposomal prodrug anticancer etherlipids. *Mol Cancer Ther* 2004;3:1451-8.

Terapi med stamceller til akut iskæmisk hjertesygdom: myokardial regeneration?

Klinisk assistent Rasmus Sejersten Ripa,
klinisk assistent Yongzhong Wang, overlæge Erik Jørgensen &
overlæge Jens Kastrup

Rigshospitalet, Hjertecentret, Hjertemedicinsk Klinik B

Stamcelleterapi til iskæmisk hjertesygdom er en potentiel behandlingsform, som for tiden er inde i en rivende udvikling. Muligheden for at kunne mindske post infarkt-hjerteinsuffi-

ciens og kronisk iskæmi har hurtigt ledt til kliniske studier med mennesker. Det er en igangværende diskussion om, hvorvidt udviklingen fra *bench to bedside* har været for hurtig inden for dette felt. Modstanderne mod den hurtige progression til kliniske studier anfører, at studierne kunne designes mere effektivt og sikkert, hvis den »traditionelle« vej gennem yderligere basale undersøgelser og dyremodeller blev fulgt, mens fortalere mener, at udviklingen bliver accelereret med tidlige kliniske forsøg. Der er dog bred enighed om, at de tid-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

lige kliniske studier har rejst en række fundamentale spørgsmål, som nu søges løst i basale modeller.

Kliniske studier med knoglemarvsderiverede stamceller

Injektion af stamcelleopløsninger fra knoglemarven er i adskillige kliniske studier benyttet til patienter med iskæmisk hjertesygdom, siden *Orlic et al* [1] i et banebrydende arbejde med mus viste, at intramyokardial injektion af en velkarakteriseret celletype fra knoglemarven resulterede i nydannelse af kardiomyocytter og endoteliale celler, hvilket resulterede i en forbedret pumpefunktion.

I hovedparten af de kliniske studier med injektion af stamcelleopløsninger fra knoglemarven har man inkluderet patienter med akut myokardieinfarkt behandlet med primær ballonbehandling (PCI) af den lukkede kranspulsåre, hvorimod man kun i få studier har inkluderet patienter med kronisk iskæmisk hjertesygdom. For nylig er der offentliggjort tre større studier, hvori man undersøgte patienter med akut myokardieinfarkt (**Tabel 1**), men med divergerende resultater. Det norske ASTAMI-studie (upubliceret) var randomiseret, men uden placebobehandling til kontrolgruppen, hvorimod både et belgisk studie [2] og det tyske REPAIR-AMI (upubliceret) var randomiseret, dobbeltblindt og placebokontrolleret. Af de tre studier viste kun REPAIR-AMI en signifikant forbedret ejektionsfraktion (fra 0,48 til 0,54) i den aktive gruppe i forhold til kontrolgruppen (fra 0,47 til 0,50) målt med ventrikulografi.

En alternativ metode til at øge tilbuddet af stamceller til iskæmisk myokardievæv er behandling med granulocytkolonistimulerende faktor (G-CSF). G-CSF gives en gang dagligt som en subkutan injektion og mobiliserer stamceller fra knoglemarven til det perifere blod. Fordelen ved metoden er derfor, at patienten undgår gentagne hjertekateriseringer, og at der ikke ex vivo skal foretages oprensning/dyrkning af stamcellerne. Det tyske FIRSLINE-AMI-studie [3] var et randomiseret, ikkeblindet studie med 50 akut myokardieinfarkt (AMI)-patienter uden placebobehandling i kontrolgruppen.

Resultaterne tydede på en forbedret ejektionsfraktion og øget systolisk vægfortykkelse. Vi har publiceret resultatet fra det randomiserede, dobbeltblindede og placebokontrollerede STEMMI-studie [4], og resultatet fra det tilsvarende tyske REVIVAL-2-studie er ligeledes blevet publiceret [5]. Begge studier viser, at behandling med G-CSF tidligt efter et AMI ikke påvirker den systoliske funktion eller infarktstørrelsen.

Ingen af studierne med injektion af stamcelleopløsninger eller G-CSF har vist en komplikationsrate, som var højere end forventet efter et akut myokardieinfarkt, specielt er der ikke observeret stigning i arytmier, hvilket er en kendt komplikation ved terapi med injektion af skeletmuskelceller (myoblast) i myokardiet ved hjertesigt.

De mange små kliniske studier med knoglemarvsderiverede stamceller til behandling af iskæmisk hjertesygdom har besvaret nogle spørgsmål, men også rejst mange.

Langtidssikkerhed

Der er fortsat under 500 patienter, som er blevet behandlet med stamcelleinjektionsterapi ved akut iskæmisk hjertesygdom, og hovedparten er blevet fulgt i under et år. Det er derfor ikke afgjort, om injektionsterapi med stamceller ved iskæmisk hjertesygdom har en positiv sikkerhedsprofil på lang sigt. Imidlertid har behandlingen vist sig at være sikker på kort sigt, men det er af største vigtighed, at der udføres store randomiserede studier med langtidsofølgning, før vi anerkender sikkerheden i behandlingen. Et enkelt lille studie med et tvivlsomt design viste en voldsom øget forekomst af *in stent*-restenose ved behandling med G-CSF før stentbehandling – alle andre studier med G-CSF-behandling ved AMI har vist en uændret forekomst af *in stent*-restenose [3-6].

Hvor ender cellerne?

Når knoglemarvsceller leveres intrakoronart, vil kun en meget lille fraktion af cellerne blive optaget i hjertevævet (1-3%) [7], og hovedparten af cellerne vil fortsætte til den systemiske cirkulation og blive opfanget i lunger og milt. Af de celler, som

Tabel 1. Oversigt over de vigtigste kliniske studier med intrakoronar injektion af knoglemarvsstamcelleopløsninger efter akut myokardieinfarkt.

Studie	n (aktiv/placebo)	Administration	Celleantal ($\times 10^6$)	Sikkerhed	Myokardiefunktion
<i>Janssens et al</i> , 2006 [2]	33/34	Intrakoronart	304	+	Ejektionsfraktion \rightarrow (MR) Regional kontraktilitet \uparrow (MR) Infarktstørrelse \downarrow (MR)
REPAIR AMI ^a	101/101	Intrakoronart	236	+	Ejektionsfraktion \uparrow (V) Slutsystolisk volumen \downarrow (V)
ASTAMI ^a	50/50	Intrakoronart	?	+	Ejektionsfraktion \rightarrow (MR, SPECT, ekkokardiografi) Slutdiastolisk volumen \rightarrow (MR, SPECT, ekkokardiografi) Infarktstørrelse \rightarrow (MR, SPECT)

\uparrow = øget; \rightarrow = uændret; \downarrow = nedsat; + = ingen øget forekomst af bivirkninger; MR = magnetisk resonans; SPECT = *single photon emission computed tomography*; V = ventrikulografi.

a) Ikke publiceret, præsenteret ved American Heart Association Scientific Sessions, november 2005.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

bliver i hjertet, vil en del dø, formentlig på grund af fjendtlig miljø i vævet (hypoksi, manglende vækstfaktorer, utilstrækkelig ekstracellulær matrix etc.) og mekanisk stress fra injektionsudstyret. Imidlertid er metoderne til monitorering af cellerne in vivo langt fra optimale, og kendskabet til cellernes skæbne efter indsprøjtning i mennesker er sparsomt. Transplantationsraten forsøges i øjeblikket øget ved at indsprøjte cellerne i iskæmisk frem for i nekrotisk væv (f.eks. i randzonen af infarkt), og ved selektiv infusion af specielle cellefraktioner fra knoglemarven [7]. Derudover spekuleres der i at optimere miljøet i vævet f.eks. ved kostimulation med vækstfaktorer samt modificering af cellerne f.eks. med antiapoptotiske gener.

Hvad er den optimale celletype og det optimale antal?

Knoglemarven indeholder forskellige stamceller, som kan karakteriseres ved deres overflademærker. De forskellige stamcellers kapacitet til kardial regenerering er meget dårligt undersøgt, ligeledes er det kun overfladisk undersøgt, om cellerne bliver påvirket af en eventuel ex vivo- dyrkning og -ekspansion før transplanteringen. Af denne grund har man i de fleste studier benyttet en pragmatisk tilgang og indsprøjet en heterogen gruppe af celler fra knoglemarven indeholdende hovedsagelig neutrofile granulocytter, og 2-3% hæmotopoietiske stamceller, endoteliale progenitorceller og mesenkymale stamceller. Ligeledes har antallet af indsprøjtede celler ikke været valgt på baggrund af doseringsstudier, men har været udtryk for, hvad der var praktisk muligt at udtage fra knoglemarven. *Hofmann et al* [7] har påvist, at en speciel type knoglemarvceller (positive for CD34-overflademærket) har langt større potentiale til at optages i iskæmisk myokardium efter indsprøjtning i en kranspulsåre sammenlignet med den uselekerede cellepopulation fra knoglemarven, der typisk er benyttet i publicerede studier. I øjeblikket er der derudover stor fokus på selektiv behandling med mesenkymale stamceller, da foreløbige studier tyder på, at de har potentiale for vaskulogenese og myogenese, samt muligvis kan benyttes allogent.

Hvornår bør terapien gennemføres?

I studierne af akut myokardieinfarkt har man behandlet patienterne inden for en uge efter infarkt, hvilket er det hurtigst praktisk mulige, når der er tale om autotransplantation. Rationalet har været en tro på, at jo tidligere behandlingen blev indsat, jo flere celler ville der blive optaget i det infarce-rede myokardium pga. tilstedeværelsen af faktorer i vævet, der tiltrak cellerne (*homing*-faktorer), således at mere iskæmisk myokardium ville blive reddet. Imidlertid er det vist, at *homing*-faktorer og vaskulære vækstfaktorer har højest koncentration ca. tre uger efter infarkt [8], hvilket taler for, at effekten af en senere behandling bør undersøges.

Hvad er virkningsmekanismen?

Det er fortsat et åbent spørgsmål, om cellerne hovedsageligt påvirker hjertets funktion via en øget vævsperfusion (neova-

skularisering) eller via regenerering af hjertets myocytter. Et studie af *Orlic et al* [1] fra 2001 tydede på, at stamceller fra knoglemarven udviklede sig til funktionelle myocytter. Der er imidlertid til dato ingen sikre kliniske beviser på kardiomyogenese efter celletransplantation i mennesker, og *Orlic et al's* resultater er siden blevet anfægtet af adskillige grupper [9]. Det er derfor fortsat meget omdiskuteret, om transdifferenteringen fra hæmatopoetiske stamceller til myocytter kan bidrage funktionelt til hjertets funktion. En mindre kontroversiel mekanisme er neovaskularisering af det iskæmiske område. Denne forbedrede perfusion vil øge blodforsyningen til myokardium i dvale (hibernation) og reducere den pågående apoptose i infarkttrandområderne og derved muliggøre forbedret funktion.

Derudover er det et åbent spørgsmål, om cellerne øger neovaskulariseringen ved inkorporering i de nye kapillærer eller via en indirekte (parakrin?) påvirkning af vævet ved produktion af vaskulære vækstfaktorer. Den manglende sammenhæng mellem antallet af indsprøjtede celler og effekten observeret i de kliniske studier samt det faktum, at man i studier med infusion af forskellige cellefraktioner opnår sammenlignelige resultater, taler for en overvejende indirekte påvirkning.

Fremtiden: kombinationsterapi?

I denne statusartikel har vi fokuseret på terapi med stamceller fra knoglemarven, men der findes andre lovende behandlingsprincipper.

I flere studier har man fokuseret på øgning af vaskulære vækstfaktorer såsom *fibroblast growth factor* (FGF-2) og *vascular epithelial growth factor* (VEGF) [10] i myokardiet med henblik på neovaskularisering. Stamcellers *homing* til iskæmisk væv menes at være kraftigt påvirket af *stromal derived factor-1* (SDF-1), og i studier har man påvist, at koncentrationen af SDF-1 bliver påvirket af iskæmi [8]. Helt nye studier tyder desuden på, at IL-8 spiller en væsentlig rolle i myokardial *homing* af stamceller fra knoglemarven. Det er derfor nærliggende at spekulere i, om man kunne opnå en synergistisk effekt ved kombination af flere af de nævnte behandlingsmodaliteter; f.eks. infusion af en specifik stamcellefraktion kombineret med en opregulering af en eller flere *homing* eller vaskulære faktorer.

Stamcelleterapi er fortsat i den eksplorative fase, men på baggrund af det store arbejde, der i øjeblikket bliver lagt inden for dette felt, er det forventeligt, at vi inden for en overskuelig fremtid kan vurdere terapiens kliniske relevans. I sidste ende vil dette kræve gennemførelse af store randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier med »hårde« kliniske endepunkter som mortalitet og morbiditet.

Korrespondance: *Jens Kastrup*, Hjertemedicinsk Klinik B, Afsnit 2014, Hjertecentret, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: jkastrup@rh.hosp.dk

Antaget: 24. april 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Litteratur

1. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001;410:701-5.
2. Janssens S, Dubois C, Bogaert J et al. Autologous bone marrow-derived stem cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:113-21.
3. Ince H, Petzsch M, Kleine HD et al. Preservation from left ventricular remodeling by front-integrated revascularization and stem cell liberation in evolving acute myocardial infarction by use of granulocyte-colony-stimulating factor (FIRSTLINE-AMI). *Circulation* 2005;112:3097-106
4. Ripa RS, Jørgensen E, Wang Y et al. Stem cell mobilization induced by subcutaneous granulocyte-colony stimulating factor to improve cardiac regeneration after acute ST-elevation myocardial infarction. Result of the Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Stem Cells in Myocardial Infarction (STEMMI) Trial. *Circulation* 2006;113:1983-92
5. Zohlnhöfer D, Ott I, Mehilli J et al. Stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor in patients with acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:1003-10.
6. Jørgensen E, Ripa RS, Helqvist S et al. In-stent neo-intimal hyperplasia after stem cell mobilization by granulocyte-colony stimulating factor Preliminary intracoronary ultrasound results from a double-blind randomized placebo-controlled study of patients treated with percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (STEMMI Trial). *Int J Cardiol* 2006; 111:174-7.
7. Hofmann M, Wollert KC, Meyer GP et al. Monitoring of Bone Marrow Cell Homing Into the Infarcted Human Myocardium. *Circulation* 2005;111: 2198-202.
8. Wang Y, Johnsen HE, Mortensen S et al. Changes in circulating mesenchymal stem cells, stem cell homing factor, and vascular growth factors in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart* 2006;92:768-74.
9. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 2004; 428:664-8.
10. Kastrup J, Jørgensen E, Ruck A et al. Direct intramyocardial plasmid vascular endothelial growth factor-A165 gene therapy in patients with stable severe angina pectoris A randomized double-blind placebo-controlled study: the Euroinject One trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:982-8.

Landspatientregisteret over for et specialespecifikt register for diabetes i barnealderen?

Læge Jannet Svensson, bioanalytiker Karin Marinelli & læge Stefanie Eising på vegne af Den danske studiegruppe for diabetes i barnealderen (DSBD)

Glostrup Hospital, Børnediabetes Registeret, og Steno Diabetes Center, Gentofte

Antallet af børnediabetestilfælde har været stigende i Danmark [1] som i resten af verden. Årsagen til stigningen er endnu ukendt, der er to fremherskende teorier acceleratorhypotesen [2] og hygiejnehypotesen [3], som er ved at blive belyst på danske materialer. Den slags studier kræver valide registre med høj sensitivitet, korrekt klassifikation og korrekte oplysninger om debutdato.

Det Danske Børne- og Unge Diabetesregister (DIA-REG B&U) blev startet i 1996 netop med henblik på at følge forekomsten af insulinkrævende diabetes (IDDM) også kaldet type 1-diabetes (T1DM). Registeret inkluderer alle individer i aldersgruppen 0-15 år, som diagnosticeres med T1DM. De enkelte børneafdelinger indberetter alle nydiagnosticerede børn og unge med diabetes til et centralt register, og engang årligt sammenlignes disse med cases indberettet til Landspatientregisteret (LPR). Dækningsgraden er på over 99% i DIA-REG B&U [4]

LPR har siden den 1. januar 1977 registreret patienter, der er udskrevet fra en somatisk hospitalsafdeling ved et dansk sygehus. Registreringen er baseret på den diagnosekode som tildeles af den udskrivende læge. Der har siden 1980 været et

skift i diagnosekoderne fra The International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Deaths (ICD) 8-koder til The International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) 10-koder. Med ICD 10 blev der indført specifikke diagnosekoder for T1DM (DE10) og type 2-diabetes (T2DM) (DE11). I ICD 8 var der også specifikke koder for T1DM og T2DM (249 og 250), men de er ikke blevet brugt entydigt. Der har ikke været specifikke diagnosekoder til klassificeringen af andre typer diabetes (herunder *maturity onset diabetes of the young* (MODY) og lign.).

I et tidligere studie undersøgte man validiteten af receptregisteret over for [5]. I det studie var cases fundet enten via receptregisteret eller med diabeteskode i LPR. Undersøgelsen dækkede alle aldersklasser med debut fra 1987 til 1993. Patienterne blev klassificeret baseret på oplysninger i sygehusets eller de praktiserende lægers patientjournaler. Man fandt en positiv prædiktiv værdi på 96% og en dækningsgrad på 91% i LPR, mens receptregisteret havde en dækningsgrad på 96%.

I forbindelse med et projekt, hvor man ønskede at finde alle diabetikere født efter 1981, fandt vi stor forskel på LPR-udtrækkene, skønt der var bedt om præcis de samme diagnosekoder.

Formål

Formålet med dette studie var derfor at sammenligne cases fundet i forskellige LPR-udtræk med et specifikt børnediabetesregister både mht. korrekt diagnose, debuttidspunkt og klassifikation.