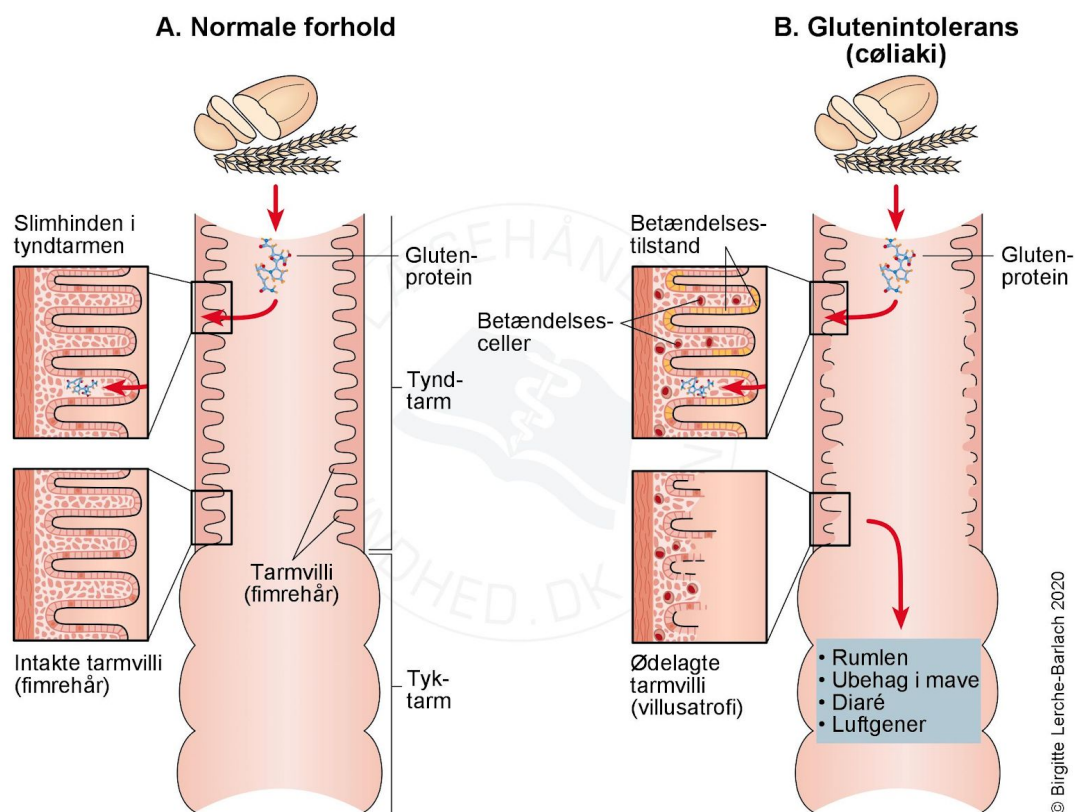


Hvordan kan opsporing af cøliaki optimeres i almen praksis med udgangspunkt i danske og europæiske guidelines?



Forskningstræningsopgave
Louise Thorsø Skjerning og Signe Wiggers
Hold nr. 46
Vejleder: Annemette Bondo Lind

Introduktion	3
Baggrund	3
Prævalens	3
Cøliaki	4
Diagnostik	5
Behandling	5
Formål	6
Metode	6
Resultater	8
Symptomer på cøliaki	8
Diagnostik	9
Blodprøvepakker	10
FAQ'taark	11
Diskussion	12
Diskussion af udgifter og gevinster ved øget brug af blodprøve	13
Styrker og svagheder	15
Konklusion	16
Referencer	17
Bilag 1. FAQ'taark. Cøliaki - symptomer og udredning i almen praksis	19

Introduktion

Cøliaki er en sygdom, der kan udløses hos personer, der ikke kan tåle gluten. Gluten er en proteinbestanddel i hvede, rug og byg. Stort set alle danskere spiser disse produkter, som del af hverdagskosten.

Hvis en person, der ikke kan tåle gluten, indtager gluten, vil kroppen reagere med mange forskelligartede symptomer. Det kan gøre det svært at mistænke en intolerance overfor gluten som årsag til symptomerne. Ofte kan patienterne derfor gå til lægen mange gange med, hvad der fremstår som diffuse symptomer, før diagnosen cøliaki overvejes og stilles.

Det er imidlertid vigtigt for patientens sundhed og livskvalitet, at diagnosen stilles så tidligt som muligt.

Almen praksis er oftest det første sted, personen går hen med sine symptomer. Derfor vil man i almen praksis møde patienter med udiagnosticeret cøliaki. For at kunne stille diagnosen er det vigtigt, at almen praksis er bekendt med de mange forskellige symptomer, som cøliaki kan præsentere sig med.

Baggrund

Prævalens

I 2016 var der i Danmark 10.285 patienter med diagnosen DK900, cøliaki, svarende til en prævalens på 180/100.000. Over en periode på 30 år, fra 1986 til 2016, steg prævalensen fra 14/100.000 til 180/100.000 (Tabel 1¹).

På trods af den stigende prævalens er der, blandt de førende forskere inden for cøliaki, enighed om, at der er et stort mørketal af udiagnosticerede patienter. I en dansk kohorteundersøgelse fra København, Health2006 cohort, screenede man i 2011/12 i alt 2.297 personer for cøliaki. Der blev i kohorten fundet 11 personer med cøliaki svarende til en prævalens på ca. 500/100.000. Heraf var kun 1 person, svarende til 10% af personer med cøliaki i kohorten, diagnosticeret på forhånd².

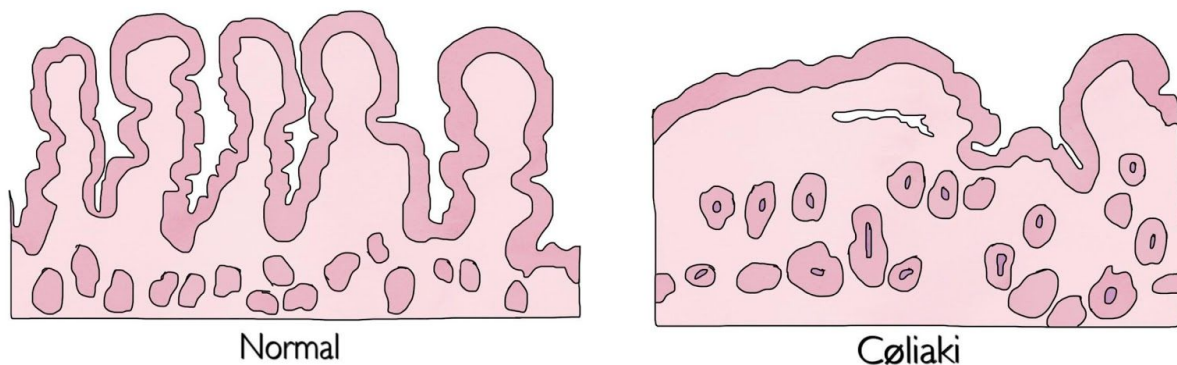
Udvikling i prævalens af cøliaki pr 100.000 fra 1986 til 2016 ¹			
Årstal	Patienter med cøliaki	Indbyggere i Danmark	Prævalens
1986	721	5.116.273	14
1996	1.837	5.251.027	35
2006	4.171	5.427.459	77
2016	10.285	5.707.251	180

Tabel 1. Prævalensen af cøliaki i Danmark i 1986, 1996, 2006 og 2016.

Cøliaki

Cøliaki er en kronisk, T-cellemediert, inflammatorisk tyndtarmssygdom. Sygdommen opstår hos genetisk disponerede individer under eksponering af glutenholdig kost.

Gluten er en samlebetegnelse for et protein, der findes i hvede, rug og byg. Gluten indeholder peptidsekvenser, som er sygdomsfremkaldende hos cøliakipatienter. Dette medfører aktivering af immunsystemet og fremkalder et inflammatorisk respons, som gives villusatrofi og krypthyperplasi i tyndtarmen, hvilket medfører nedsat absorption samt øget tarmpermeabilitet³⁻⁷.



Figur 1. Tværsnit af tyndtarmsvæggen hos en rask person og hos en patient med cøliaki.

Cøliaki er en sygdom med et broget symptombillede, hvor kun 25% af patienterne har klassiske gastrointestinale klager⁴.

Patienter med klassisk cøliaki præsenterer sig med diarre, mavesmerter, træthed, malabsorption, herunder jernmangelanæmi og vægttab samt hos børn manglende trivsel.

Ydermere kan ses obstipation, oppustethed, kvalme og opkastninger, dyspepsi, glositis, aftøs stomatit, tand- og emaljedefekter, nedsat muskelkraft, muskel-, knogle- og ledsmerter og polyneuropati af ukendt årsag. Cøliaki kan desuden forårsage infertilitet, osteopeni, forsinket pubertet og amenorré samt uforklaret forhøjet levertransaminaser³⁻⁷.

Dermatitis herpetiformis er en kutan udgave af cøliaki^{3,4,7}.

Cøliaki er associeret med en række sygdomme herunder type 1 diabetes, autoimmun thyroiditis, autoimmune leversygdomme, selektiv IgA-mangel, Turners Syndrom samt Downs Syndrom³⁻⁷.

Cøliaki er associeret med vævstypen HLA-DQ2/8. Over 90% af cøliakipatienterne har en af disse vævstyper, der ses hos ca. 40% af baggrundsbefolkningen. Fravær af disse vævstyper har en høj negativ prædiktiv værdi, og kan derfor for praktiske formål bruges til at udelukke cøliaki⁴.

Ud over de direkte sundhedsmæssige konsekvenser giver cøliaki, grundet de mange, og ofte diffuse, almene symptomer, også påvirkning af livskvaliteten hos de udiagnosticerede patienter⁸.

Diagnostik

Diagnosen stilles ved en kombination af blodprøver i form af transglutaminaseantistof, IgA (TGA-Ab) og total IgA, kliniske symptomer samt biopsi fra duodenum³⁻⁷

Transglutaminase er et enzym, der findes i mange organer blandt andet i tyndtarmens lamina propria.

Analysen har en høj sensitivitet (>90%) og høj specificitet for cøliaki (nær 100%), såfremt IgA er normal^{9,10}. Ved IgA-mangel kan der forekomme falsk negativ TGA-Ab, og man vil her måle deamineret gliadin IgG-antistof, som dog har en lavere sensitivitet.

En forudsætning for korrekt måling af TGA-Ab er, at patienten spiser gluten. Guidelines angiver, at der skal indtages minimum 10g gluten/dag i 6-8 uger⁴. Dette svarer til f.eks. tre skiver hvidt brød, men kan også være i form pasta, rugbrød eller andre glutenholdige fødevarer. Det er derfor vigtigt, at patienterne informeres om, at de skal spise gluten under udredning for cøliaki.

Transglutaminaseantistof tolkes på følgende måde^{9,10}:

TGA-Ab < 7 x 10³ arb. enh/L = negativ

TGA-Ab 7-10 x 10³ arb. enh/L = positiv, dog antistof ikke sikkert påvist

TGA-Ab > 10 x 10³ arb. enh/L = positiv

Ved positiv TGA-Ab eller såfremt patienten har klassiske symptomer, men negativ TGA-Ab skal patienten henvises til videre udredning på sygehuset. Her stilles diagnosen ud fra blodprøver, biopsier og kliniske symptomer^{3-5,7}. Hos børn kan diagnosen i nogle tilfælde dog stilles uden biopsier^{5,6}.

Behandling

Behandlingen af cøliaki er livslang glutenfri kost. Patienterne tilbydes vejledning ved diætist og skal følges med blodprøver for malabsorption samt TGA-Ab^{4,6,7}.

At leve glutenfrit er ikke helt ukompliceret, da gluten findes i mange fødevarer, nogle tydeligt, andre mere skjult. Patienterne skal lære at navigere i varedeklARATIONER samt eventuelt medbringe egen mad til sociale arrangementer mm. Det vil for mange påvirke deres livskvalitet, i hvert fald indtil de opnår kompetencer til at vurdere, hvad de må spise og ikke, og de vænner sig til den nye tilværelse⁸.

Langt de fleste patienter responderer positivt på behandlingen, og har normaliseret deres antistoffer i løbet af 12 måneder, mens de histologiske forandringer er længere tid om at hele op. Årsagen til stigende TGA-Ab er oftest manglende compliance.

Det er vigtigt, at patienter med cøliaki lever glutenfrit, da ubehandlede patienter har en øget risiko på 2-6 gange for at få enteropatisk associeret T-celle lymfom, som dog udgør under 1% af alle Non-Hodgkins lymfomer. Cøliaki er muligt associeret til andre cancerformer, med det er endnu ikke tilstrækkeligt dokumenteret⁷.

Formål

Formålet med forskningstræningsopgaven er at optimere opsporingen af cøliaki i almen praksis ved at lave et FAQ'taark til praktiserende læger om symptomer på cøliaki (se bilag).

Vi har taget udgangspunkt i ialt fire guidelines fra European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition (ESPGHAN)⁵, European Society for the study of Celiac Disease (ESsCD)³, Dansk Pædiatrisk Selskab (DPS)⁶ og Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi (DSHG)⁷.

Vi ønsker at øge bevidstheden om de mangeartede symptomer på cøliaki og håber derved, at kunne fremme både sundheden og livskvaliteten hos denne gruppe patienter.

Forkortelser
TGA-Ab: transglutaminase antistof (IgA)
ESsCD: European Society for the study of Coeliac Disease
ESPHGAN: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
DSGH: Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
DPS: Dansk Pædiatrisk Selskab

Tabel 2. Forkortelser.

Metode

Vi har indhentet informationer og data fra mange forskellige kilder. Vi har valgt at tage udgangspunkt i de guidelines for cøliaki, der foreligger i Danmark og Europa for børn og voksne. Vi har fundet guidelines på de respektive selskabers hjemmesider, dog for European Society for the study of Celiac Disease gælder det, at denne er fundet ved at søge "european guideline celiac disease" på PubMed. Ydermere har vi slået op i "Lægehåndbogen", som er et opslagsværk ofte benyttet af praktiserende læger, og søgt på "cøliaki" og "transglutaminase".

Vi har gennemlæst guidelines med fokus på symptomer og anbefalinger omkring, hvem der skal testes for cøliaki.

Efter gennemlæsning af Lægehåndbogens materiale fandt vi en artikel med henvisning til prævalens i Danmark²

Vi har taget kontakt via mail til forskerservice under Sundhedsdatastyrelsen, for at komme den aktuelle prævalens nærmere ved at finde antallet af diagnosticerede med diagnosen “DK900, cøliaki”, i Danmark. De kunne desværre ikke være behjælpelige med dette. Vi har set på Cøliakiforeningens hjemmeside¹¹, og fundet et estimat over diagnosticerede med cøliaki i Danmark. Gennem Cøliakiforeningen fik vi en artikel om prævalensen for cøliaki i Danmark gennem de sidste 30 år¹.

Vi har kigget i “Analysefortegnelsen”⁹, der er Region Midtjyllands opslagsværk for blodprøver og slået op på transglutaminase - Ab (IgA) med henblik på tolkning af blodprøven.

Vi har slået op i “Webreq”, der er prøverekvireringssystemet i almen praksis, og set på samtlige blodprøvepakker fra Region Midtjylland. Vi har undersøgt, hvilke blodprøvepakker der indeholder transglutaminaseantistof.

Vi har taget kontakt til klinisk biokemisk afdeling, Regionshospitalet Horsens samt Aarhus Universitetshospital, med henblik på at få konfirmeret, hvilke pakker transglutaminase indgår i, prisen for denne og total IgA samt hvordan pakkerne fastlægges.

Resultater

Symptomer på cøliaki

Symptomerne er som beskrevet i afsnittet; Baggrund, mangeartede.

Vi har sammenholdt de fire guidelines og sammenlignet, hvilke symptomer de angiver som tegn på cøliaki. I tabel 3 er symptomerne oplistet efter antal guidelines, hvori de er nævnt. Efter symptomerne er angivet, hvilke guidelines de optræder i.

Symptomer på cøliaki fordelt på guidelines			
4 guidelines			
<ul style="list-style-type: none"> · Kronisk diarre · Symptomer på colon irritable (mavesmerter, obstipation, oppustethed) · Vægttab / manglende trivsel · Jernmangelanæmi af ukendt årsag · Kronisk træthed · Nedsat knogletæthed (mineralisering) · Osteoporose / osteopeni / rachitis(børn) · Uforklaret forhøjede leverenzzymer 	3 guidelines		
	<ul style="list-style-type: none"> · Dermatitis herpetiformis_(ABC) · Hormonelle gynækologiske forandringer · forsinket pubertet / amenorre / Infertilitet / tidlig menopause _(ABC) · Tandemaljedefekter_(ABC) · Recidiverende aftøs stomatit_(ABC) · neuropati_(ABC) 	2 guidelines	
		<ul style="list-style-type: none"> · Mikroskopisk colit_(AC) · Muskel- / knogle- / ledsmerter_(BC) · Epilepsi_(AB) · Irritabilitet_(BD) 	1 guideline
			<ul style="list-style-type: none"> · Kvalme / opkastning_(B) · Glossitis_(C) · hovedpine, migræne, "mood disorder"_(A) · Akut/kronisk pancreatit af ukendt årsag_(A) · Hyposplenisme/funktionel aspleni_(A) · IgA-nefropati_(A) · Psoriasis og andre hudsygdomme_(A) · Pulmonal hæmosiderose_(A)

A: ESSCD B:ESPGHAN C: DSGH D:DPS

Tabel 3. Symptomer på cøliaki fordelt på de fire guidelines.

Samtlige guidelines er enige om, at man bør være særlig opmærksom på cøliaki hos bestemte patientgrupper, hvor der er øget forekomst af cøliaki.

Disse grupper er oplistet i Tabel 4. I tabellen er noteret, i hvilke guidelines de nævnes.

Patientgrupper med øget forekomst af cøliaki
<ul style="list-style-type: none">· 1.-gradsslægtning med cøliaki_(ABCD)· Autoimmune sygdomme (Diabetes mellitus type 1, autoimmun thyreoidit, autoimmun hepatitis mm)_(ABCD)· Downs syndrom_(ABCD)· Turners syndrom_(ABCD)· 2.-gradsslægtning med cøliaki_(A)
A: ESSCD B: ESPGHAN C: DSGH D: DPS

Tabel 4. Patientgrupper med øget forekomst af cøliaki.

Diagnostik

Alle fire guidelines anbefaler, at man starter med at måle TGA-Ab og total IgA som første led i undersøgelsen for cøliaki.

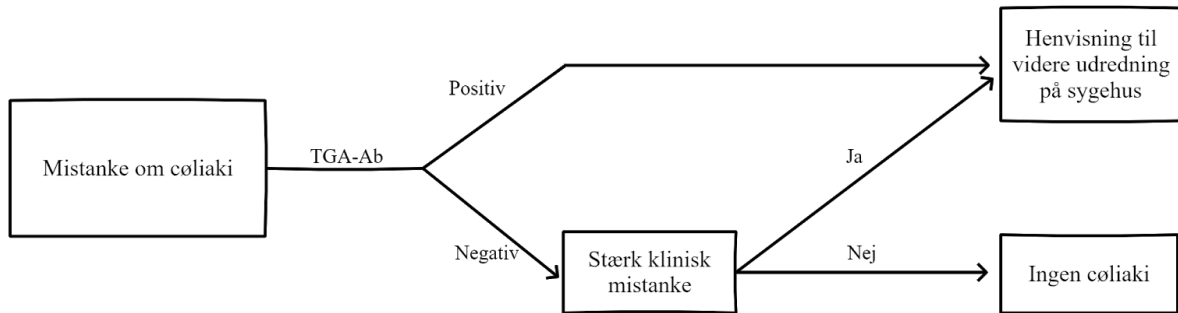
Herefter deles patienterne op efter, hvor stor risikoen er for at have cøliaki.

De patienter, som har høj risiko for at have cøliaki, skal henvises til videre udredning på sygehus uanset, hvad niveauet af TGA-Ab er.

Guidelines er enige om, at det drejer sig om patienter med klassiske symptomer på cøliaki som kronisk diarré, diarré med tegn på malabsorption, vægttab, dårlig trivsel hos børn, jernmangelanæmi uden kendt årsag og patienter med biopsiverificerede dermatitis herpetiformis.

Guidelinen fra ESSCD anbefaler ydermere, at 1.-gradsslægtninge til patienter med cøliaki, samt patienter med autoimmun sygdom, der udviser symptomer fra mavetarmkanalen ligeledes bør gastroskoperes med henblik på biopsitagning.

Hos de øvrige patienter med symptomer, der kan være tegn på cøliaki, kan man med normal TGA-Ab og total IgA udelukke cøliaki.



Figur 2. Flowchart over udredning af cøliaki

Guidelines angiver ikke, hvornår og hvor ofte patientgrupperne i tabel 4 bør testes.

I mailkorrespondance med kontaktperson fra DSGH's guideline for cøliaki, overlæge Signe Wildt, svarer hun, at i forhold til 1. gradsslægtninge, ville hun teste dem på diagnosetidspunktet for deres familiemedlem, og ved negativ blodprøve evt. tage en vævstype. Ved negativ prøve for HLA-DQ2/8 kan man praktisk talt udelukke cøliaki, og disse personer skal ikke testes igen. De vævstypepositive personer anbefaler hun at teste igen, såfremt de udvikler symptomer.

Dette gælder formentlig de øvrige patientgrupper i Tabel 4.

Blodprøvepakker

Ved gennemgang af Region Midtjyllands blodprøvepakker fandtes der TGA-Ab i 2 ud af de 23 blodprøvepakker. I Tabel 5 ses oversigt over navnene på blodprøvepakkerne samt i hvilke 2, der indeholder TGA-Ab.

Prisen for TGA-Ab 133,19 kr og for IgA 10,40 kr.

Blodprøvepakkerne sammensættes af Praksisudvalget, som er nedsat under Specialerådet for klinisk biokemi. Udvalget består af speciallæger i klinisk biokemi fra alle sygehuse i Region Midtjylland samt to udvalgte praktiserende læger.

Navn på blodprøvepakke	Indeholder TGA-Ab
RM - Anæmiudredning	
RM - Androgenstatus	
RM - Fertilitetshenvisning, M	
RM - Demensudredning	
RM - Diabetes 3 mdr	
RM - Diabetes årskontrol	
RM - Diarré > 2 uger	x

RM - Fertilitetshenvisning, K	
RM - Gravid RhD neg uge 25	
RM - Hypertension årskontrol	
RM - Lipiddiagnostik, fastende	
RM - Lipidkontrol, ikke fastende	
RM - Lithiumkontrol	
RM - Osteoporose (bekræftet ved DEXA skanning), K	
RM - Osteoporose udredning ved spontan fraktur, M	
RM - Osteoporose (bekræftet ved DEXA skanning), M	
RM - Osteoporose udredning ved spontan fraktur, K	
RM - Rheuma specifik mistanke om RA	
RM - Træthed	
RM - Udvidede leverundersøgelser	
RM - Vægttab, uforklaret	x
RM - Væsketal	
RM - 1. graviditetetsundersøgelse inkl. type	

Tabel 5. Oversigt over blodprøvepakker samt hvilke der indeholder TGA-Ab.

FAQ'taark

For at simplificere guidelines til en klinisk setting i almen praksis, hvor fokus ligger et andet sted end på sygehuset, har vi lavet et FAQ'taark. (bilag 1)

De fire guidelines nævner, som det ses i Tabel 3, diverse symptomer, som kan være tegn på cøliaki i varierende grad. Nogle symptomer er aldersrelaterede, hvorfor de kun findes i relevante guidelines.

I ESSCDs guideline er der nævnt mange symptomer, der kan være tegn på cøliaki. Flere af symptomerne er omfattende f.eks. "psoriasis og andre hudsygdomme". Det vil hurtigt blive omfattende at teste alle, der ses med hudproblemer i almen praksis, for cøliaki. Andre symptomer er meget specifikke som f.eks. "IgA nefropati" og "pulmonal hæmosiderose". Vi har undladt ovenstående fra symptomlisten på vores FAQ'taark, da førstnævnte er meget diffust og sidstnævnte forventes taget hånd om på de respektive specialafdelinger.

I forbindelse med korrespondance med Cøliakiforeningen, som er meget interesseret i dette ark, er arket sendt til deres sundhedsfaglige eksperter, professor Steffen Husby, OUH og overlæge og forskningschef, Juri Johannes Rumessen, Herlev og Gentofte sygehus.

Vi er aktuelt under korrespondance angående rettelser, og FAQ'tarket er ikke fuldt godkendt endnu af de medicinske eksperter.

Diskussion

I Danmark bor der godt 5,8 millioner mennesker. Ved en prævalens på 500/100.000, burde der være godt 29.000 personer med cøliaki i Danmark. Det vil svare til 8 patienter i en praksis med 1600 patienter, hvilket betyder, at cøliaki vil ses relativt sjældent.

I 2016 var der i Danmark 10.285 diagnosticerede patienter med cøliaki. Ud fra befolkningstallet på daværende tidspunkt, og den estimerede prævalens, var kun 36 % diagnosticerede.

En årsag til det lave antal diagnosticerede kan være, at vi sjældnere får diagnosticeret cøliakipatienterne med de diffuse symptomer uden klassiske gastrointestinale klager.

Der er sket en udvikling på cøliakiområdet, hvor viden om symptomerne har ændret sig fra dengang, de fleste praktiserende læger gik på universitetet. Vi blev selv undervist i, at den klassiske cøliakipatient var "et barn i dårlig trivsel med afladede baller og opdrevet abdomen". Denne beskrivelse passer dog med nutidens viden kun på en mindre gruppe af patienterne.

Vi skal som praktiserende læger hele tiden holde os opdateret på mange faglige områder. I en travl hverdag er det måske de hyppigere og mere alvorlige sygdomme, vi prioriterer at opdatere os på. Dermed er det måske ikke alle praktiserende læger, der har kendskab til de mere diffuse symptomer, som cøliaki også kan præsentere sig med.

Vi antager, at vi får diagnosticeret hovedparten af patienterne med de klassiske symptomer, da det er det billede, de fleste af os forbinder med cøliaki.

En anden årsag til underdiagnosticering kan være, at patienterne har så diffuse symptomer, at de ikke selv føler et specifikt behov for at kontakte lægen. Patienterne føler sig måske ikke syge eller har vænnet sig til generne⁸. Nogle patienter har måske haft klassiske og/eller diffuse symptomer så længe, de kan huske, at de anser dem som normale, og derfor ikke tænker på at nævne dem for lægen.

En anden mulig forklaring på det lave antal diagnosticerede patienter kan være, at prævalensen er estimeret for højt. Prævalensstudiet² har 2.297 deltagere, hvilket er en lille stikprøve i forhold til en befolkning på 5,8 millioner.

Imidlertid er prævalensen i alle fire guidelines på mellem 0,5% og 1% ud fra diverse studier. Således er prævalensen på 0,5%, måske endda lavt sat og antallet af patienter med cøliaki kan være endnu højere.

Umiddelbart virker en prævalens på 0,5-1% ikke høj. Den er dog på højde med reumatoid artrit¹², som er en sygdom, som de fleste praktiserende læger er meget opmærksomme på. Reumatoid artrit er en synlig tilstand med hævede led, leddestruktion og krogede fingre til følge. Derimod er cøliaki en mere skjult sygdom, men ikke mindre væsentlig, da udiagnosticeret cøliaki kan

resultere i alvorlige følgevirkninger med stor betydning for, og mulig forringelse af, patienternes sundhed og livskvalitet, som nævnt ovenfor.

Vi forestiller os, at symptomerne og den påvirkede livskvalitet hos udiagnosticerede patienter kan føre til mange sygedage, og at nogle patienter ydermere må trække sig fra sociale sammenkomster samt oplever nedsat overskud i hverdagen.

Aktuelt anbefales det ikke at screene hele befolkningen for cøliaki, da prævalensen er lav, og cøliaki kan debutere på et hvilket som helst tidspunkt i livet. En tidligere negativ TGA-Ab kan således ikke bruges til at udelukke cøliaki for resten af livet.

Screening vil være for omkostningsfuldt og omfattende, til at sundhedsgevinsten står mål med både indsats og omkostninger.

I forhold til testning af risikogrupperne, Tabel 4, tager guidelines, som tidligere nævnt, ikke stilling til hyppighed og tidspunkt. Derfor kan der være forskellige holdninger til udredning fra region til region, og måske også fra sygehus til sygehus.

Vi forventer dog, at de respektive specialafdelinger på sygehuset vil måle TGA-Ab i forbindelse med, at de diagnosticerer autoimmune sygdomme, Turners eller Downs Syndrom. Ligeledes forventer vi, at speciallægerne i forbindelse med diagnosticering af cøliaki gør opmærksom på, at førstegradsslægtninge er i øget risiko for cøliaki og anbefales at kontakte egen læge mhp måling af TGA-Ab uanset symptomer eller fravær af disse. Dermed skal vi i praksis blot være ekstra opmærksomme på disse grupper, såfremt de frembyder symptomer, der kan være forenelige med cøliaki.

Diskussion af udgifter og gevinster ved øget brug af blodprøve

En konsultation i almen praksis honoreres med 145,46 kr¹³, mens prisen på TGA-Ab og IgA er 143,59 kr.

På trods af en lavere prævalens for cøliaki og diffuse, men dog hyppige symptomer i almen praksis, skal der ikke mange ekstra konsultationer hos lægen til, for at det samfundsøkonomisk kan svare sig at udrede patienterne for cøliaki.

Patienthistorierne vidner om, at mange af patienterne har været gentagne gange ved lægen inden mistanken til cøliaki opstår, og flere har endda selv måttet insistere på at blive undersøgt for dette.⁸

Mange patienter efterspørger ligeledes en afklaring på deres symptomer, og i hvert fald udelukkelse af årsager til dem. De har behov for, at vi tager dem alvorligt og afkræfter, at de fejler noget alvorligt.

Ligeledes er både gluten og laktose meget "oppe i tiden", og nogle patienter vil være fokuserede på, om de tåler disse. Dette kan igen medføre gentagne konsultationer.

Det er vigtigt at få afklaret en eventuel cøliakidiagnose inden patienterne selv begynder at leve glutenfrit. Således kan vi holde øje med dem, der er reelt syge i hht. guidelines, og vejlede dem i at leve glutenfrit. Derimod kan vi, ved en afkræftet diagnose, informere patienterne om, at Sundhedsstyrelsen ikke anbefaler at leve glutenfrit, men hvis patienterne ønsker det, må de selv afveje fordele og ulemper.

Som nævnt tidligere kan cøliaki give alvorlige symptomer samt påvirke livskvaliteten, eventuelt med mange sygedage til følge. Dette kan, trods den lille patientgruppe, være dyrt for samfundet. Infertilitet kan, som nævnt tidligere, være et symptom på cøliaki. Samfundsøkonomisk ligger der en stor udgift til fertilitetsbehandling.

Et studie fra Danmark¹⁴ viste, at der ikke var en øget forekomst af cøliaki hos patienter henvist til fertilitetsbehandling. Dog henviser guidelines til andre studier, hvor øget forekomst af cøliaki er påvist¹⁵.

Ud fra ovenstående kan man derfor diskutere, om hvorvidt vi bør teste alle fertilitetspatienter for cøliaki. Ved en cost benefit analyse, vil det sandsynligvis ikke kunne svare sig, ud fra de danske tal, hvis man kun ser på prisen for selve fertilitetsbehandlingen og prisen for blodprøven. Der er dog andre, mere skjulte udgifter og omkostninger ved infertilitet man bør tage med i beregningen. Livskvaliteten kan være forringet. De fleste mennesker har et ønske om at reproducere sig, og evnen til det tages ofte for givet. Det kan derfor være en stor psykisk belastning, når man rammes af infertilitet, med påvirkning af selvopfattelse, parforhold og livskvalitet, hvilket er svært at gøre op i kroner og øre.

Det kan tale for at TGA-Ab skal være med i udredningen for infertilitet.

Træthed i sig selv vil ved første øjekast ligeledes ikke fremstå som en stor samfundsøkonomisk udgift. Imidlertid kommer patienterne som nævnt tidligere i opgaven, til lægen gentagne gange med dette og deres livskvalitet er ofte forringet. Disse personer opfylder muligvis ikke deres fulde potentiale arbejdsmæssigt eller i deres privatliv, på grund af det manglende overskud på baggrund af trætheden. Det betyder, at samfundet potentielt set kan gå glip af disse personers kompetencer.

Derfor kunne det også tale for, at TGA-Ab skal være med i udredningen for træthed.

Vi forestiller os, at det er dyrt for samfundet, når en patient får en fraktur pga. osteoporose. Indlæggelse, eventuel operation, genoptræning, ekstra hjemmehjælp, eventuel smertestillende måske endda besøg på smerteklinikker koster mange penge for samfundet og påvirker selvfølgelig den enkeltes livskvalitet. Heldigvis er det kun en mindre del af osteoporosepatienterne, der får frakturer, og størstedelen af osteoporosepatienterne vil ikke have cøliaki. Men den lille del, der har, vil på glutenfri kost have stigende knoglemasse og dermed nedsætte risikoen for nye frakturer⁷.

Man kan overveje om TGA-Ab skal være en del af udredningen ved patienter med osteopeni og osteoporose ved første konstatering.

Anæmi ses ofte i almen praksis. Anæmi på baggrund af cøliaki vil være jernmangelanæmi og den vil være behandlingsrefraktær eller i det mindste recidiverende. Dette vil give gentagne kontroller og konsultationer. Anæmipatienterne vil ofte have symptomer på anæmien med nedsat livskvalitet til følge. Det vil ikke skulle mange ekstra blodprøvekontroller til for at det vil kunne svare sig at undersøge TGA-Ab.

I en travl hverdag kan det være svært at huske alle blodprøver til alle diagnoser. Det kan derfor være en stor hjælp at bestille blodprøver via blodprøvepakker. Herved får man bestilt en masse undersøgelser, ved et enkelt klik.

Der er i Region Midtjylland sammensat blodprøvepakker, som nævnt tidligere. Man kan diskutere om TGA-Ab skal være en del af flere af disse pakker.

Ifølge alle de 4 guidelines er symptomer som træthed, jernmangelanæmi af ukendt årsag, osteoporose og vedvarende uforklarede forhøjede levertal nævnt som symptomer, som kan være forenelige med cøliaki. Desuden er begge guidelines for voksne enige om, at infertilitet også kan ses ved cøliaki.

Det kunne tale for, at TGA-Ab skulle tilføjes til disse pakker.

For at minimere udgiften til blodprøver vil det være optimalt, at der ved bestilling af TGA-Ab spørges ind til, om hvorvidt patienten har spist gluten op til blodprøven, om blodprøven bliver taget som kontrol af en kendt cøliaki, og om der er tilkommet fornyet mistanke om cøliaki siden sidste blodprøve. Ved bestilling i webreq af mange undersøgelser popper der et skema op, som skal udfyldes, inden bestilling kan effektueres. Dette vil medføre, at vi er sikre på, at blodprøven tages under de rigtige omstændigheder, og at den er relevant.

Blodprøver kan let fravælges i en pakke, hvis lægen ikke vurderer, de er relevante, mens det er mere besværligt at tilføje ekstra blodprøver til en pakke.

I blodprøvepakken anæmiudredning tages blodprøve til alle analyserne på en gang, men analyserne foregår efter et skema, hvor niveauet af de første blodprøver udløser eventuelle yderligere relevante blodprøver.

Man kunne således forestille sig, at TGA-Ab kun blev udløst såfremt der var tale om jernmangelanæmi.

Styrker og svagheder

De fire benyttede guidelines er alle udarbejdet af eksperter inden for cøliaki i henholdsvis Danmark og Europa. Alle fire guidelines har været til høring inden de blev publiceret. De er udarbejdet på baggrund af talrige referencer, mellem 94 og 335, der alle er vurderet i forhold til

evidens via “GRADE” graduering. I DSGH guideline er der ydermere tydeliggjort evidensgrad og rekommandationsgrad ud for hver undersøgelsesindikation, som alle er 1A eller 1B.

Vi mener således, at vores opgave bygger på solidt gennemarbejdet materiale.

Alle fire guidelines er enige om hvilke symptomer, der bør lede til udredning. Dog er der uenighed om, hvem der skal have taget blodprøver, og hvem der skal undersøges yderligere med biopsier.

Der er syv symptomer der beskrives i alle fire guidelines, mens seks symptomer findes i tre guidelines. For alle symptomer, der findes i gruppen med tre guidelines gælder det, at de ikke er nævnt i guideline fra DPS. Guidelinen fra DPS er den korteste og symptomlisten er ligeledes den korteste. DPS guideline skrevet af det danske medlem af ESPGHAN, Steffen Husby, som ligeledes er førsteforfatter på ESPGHAN guideline. Vi formoder derfor, at de danske pædiatere kan stå indenfor ESPGHANs anbefalinger.

Konklusion

Formålet med forskningstræningsopgaven var at optimere opsporingen af cøliaki i almen praksis ved at lave et FAQ’taark til praktiserende læger om symptomer på cøliaki.

Vi har i vores opgave gennemgået fire guidelines inden for cøliaki fra hhv. de danske og europæiske selskaber for børn og voksne. Vi har fokuseret på symptomerne på cøliaki, og sammenholdt de forskellige guidelines. Vi har inddelt symptomerne efter, antallet af guidelines de nævnes i, samt i stærk eller svag klinisk mistanke til cøliaki.

Vores FAQ’taark indeholder en kort beskrivelse af sygdommen og symptomer, der kan være forenelige med cøliaki, samt hvorledes udredning i almen praksis skal foregå.

Ønsket er at få udbredt FAQ’taarket til almen praksis i Danmark mhp. at øge opmærksomheden på cøliaki, og dermed forhåbentligt øge andelen af diagnosticerede samt derigennem fremme sundheden og livskvaliteten for denne gruppe patienter.

En yderligere metode til at øge diagnosticeringen i almen praksis, kunne være at tilføje TGA-Ab til endnu flere blodprøvepakker. De praktiserende læger får hermed automatisk bestilt prøven i relevante situationer. Der er dog imidlertid mange hensyn, der skal tages, før en blodprøve kan tilføjes til en blodprøvepakke, og dette vurderes løbende af specialerådet.

Referencer

1. Grode, L. *et al.* Prevalence, incidence, and autoimmune comorbidities of celiac disease: a nation-wide, population-based study in Denmark from 1977 to 2016. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **30**, 83–91 (2018).
2. Horwitz, A. *et al.* Screening for celiac disease in Danish adults. *Scand. J. Gastroenterol.* **50**, 824–831 (2015).
3. Al-Toma, A. *et al.* European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur. Gastroenterol. J.* **7**, 583–613 (2019).
4. Cøliaki - Lægehåndbogen på sundhed.dk.
<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mave-tarm/tilstande-og-sygdomme/tyndtarm/coeliaki/>.
5. Husby, S. *et al.* European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **70**, 141–156 (2020).
6. Husby, S. & Nielsen, R. G. Cøliaki forløbsbeskrivelse.
http://www.paediatrici.dk/images/dokumenter/Retningslinjer_2019/Gastro_Coeliaki.pdf (2019).
7. Hvas, C. L. *et al.* Cøliaki: diagnostik, behandling og kontrol. *DSGH - Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi*
<https://www.dsggh.dk/index.php/ovre-gi/coliaki-diagnostik-behandling-og-kontrol> (2018).
8. Skjerning, H. T. *Jeg har cøliaki - 12 personlige fortællinger om at leve med cøliaki.* (Dansk cøliaki forening, 2019).
9. Analysefortegnelsen.dk. <https://www.analysefortegnelsen.dk/komponentliste.asp?Lok=HEH>.
10. Transglutaminase-antistof (IgA, IgG) (TGA) - Lægehåndbogen på sundhed.dk.

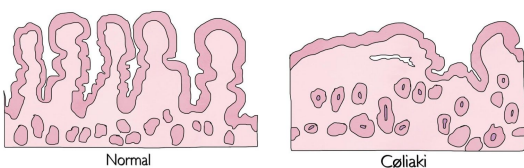
<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/undersoegelser-og-proever/klinik-biokemi/blodproever/transglutaminase-antistof-iga-igg-tga/>.

11. Dansk Cøliaki Forening. *Dansk Cøliaki Forening* <https://coeliaki.dk/>.
12. Reumatoid arthritis - Lægehåndbogen på sundhed.dk.
<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/reumatologi/tilstande-og-sygdomme/artritter/reumatoid-arthritis/>.
13. Honorartabel almen praksis pr 01.04.20.
https://www.laeger.dk/sites/default/files/honorartabel_pr_01.04.2020.pdf.
14. Grode, L. B. *et al.* Unrecognised coeliac disease among men and women undergoing fertility treatment: A screening study. *United Eur. Gastroenterol. J.* **6**, 1477–1484 (2018).
15. Castaño, M., Gómez-Gordo, R., Cuevas, D. & Núñez, C. Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence of Coeliac Disease in Women with Infertility. *Nutrients* **11**, (2019).

Cøliaki

-symptomer og udredning i almen praksis

Cøliaki er en kronisk, T-cellemediert, inflammatorisk tyndtarmssygdom. Sygdommen opstår hos genetisk disponerede individer, under eksponering af glutenholdig kost. Gluten forårsager et inflammatorisk respons der giver villusatrofi og krypthyperplasi i tyndtarmen.



Figur 1 Tværsnit af tyndtarmsvæggen hos rask person og hos patient med cøliaki.

Gluten er et protein i hvede, rug og byg, og er en del af hverdagskosten hos langt de fleste danskere.

Prævalensen i Danmark skønnes til at være 0,5-1%. Dog var der i 2016 kun 10.285 diagnosticeret svarende til en prævalens på 0,18%. Således forventes det, at der er et stort mørketal.

Cøliaki kan debutere i hvilken som helst alder, symptomerne er mangeartede og patienterne er påvirket i varierende grad.

Mange cøliakipatienter har talrige henvendelser ved praktiserende læge inden diagnosen stilles. Det er vigtigt for patientens sundhed og livskvalitet, at diagnosen stilles så tidligt som mulig.

Symptomerne, der kan være tegn på cøliaki, er listet op på bagsiden af arket sammen med et flowdiagram til udredning af cøliaki i almen praksis.

Ved henvisning til sygehus vil der hos voksne oftest foretages gastroskopi med biopsier og yderligere blodprøver, mens diagnosen hos børn i nogle tilfælde kan stilles ved klinik og blodprøver.

Hos nogle patientgrupper forekommer cøliaki hyppigere end hos baggrundsbefolkningen. Dem skal vi være særligt opmærksomme på. Det drejer sig om 1.-gradsslægtninge, og i mindre grad 2.-gradsslægtninge, til patienter med cøliaki, patienter med autoimmune sygdomme som f.eks. diabetes mellitus type 1, autoimmun thyreoidit, autoimmun hepatitis og patienter med Downs Syndrom og Turners Syndrom.

Behandlingen af cøliaki er livslang glutenfri kost.

Symptomer der kan være tegn på cøliaki

Stærk klinisk mistanke	Svag klinisk mistanke
<ul style="list-style-type: none"> · Malabsorptionssyndrom med diarre, vægttab og træthed · Dårlig trivsel hos børn · Jernmangelanæmi uden kendt årsag · Dermatitis herpetiformis · Kronisk diarre · 1.-gradsslægtninge med symptomer fra mavetarmkanalen 	<ul style="list-style-type: none"> · Colon irritabile (mavesmerter, obstipation, oppustethed) · Kronisk træthed · Nedsat knogletæthed (osteoporose, osteopeni, rachitis) · Uforklaret forhøjede leverenzymmer · Hormonelle gynækologiske forandringer (forsinket pubertet, amenore, infertilitet, tidlig menopause) · Tandemaljedefekter · Recidiverende aftøs stomatit · Neuropati af ukendt årsag · Mikroskopisk colit · Muskel-, led- og knoglesmerter · Epilepsi · Hovedpine · Kvalme/opkastninger

Patienterne med mistanke om cøliaki udredes i almen praksis med blodprøver i form af transglutaminaseantistof (TGA-Ab) og total IgA.

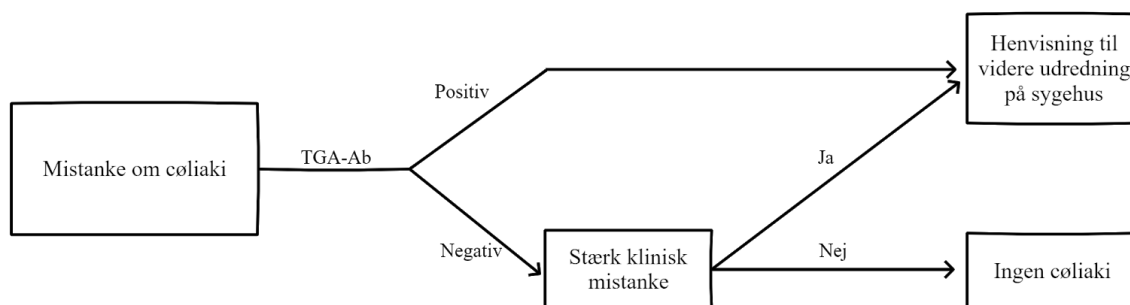
Det er vigtigt, at patienten indtager gluten forud for blodprøverne. Patienterne skal spise 10g gluten/dag i 6-8 uger. Dette svarer til 3 skiver hvidt brød dagligt.

Transglutaminaseantistof tolkes på følgende måde:

TGA-Ab $< 7 \times 10^3$ arb. enh/L = negativ

TGA-Ab $7-10 \times 10^3$ arb. enh/L = positiv, dog antistof ikke sikkert påvist

TGA-Ab $> 10 \times 10^3$ arb. enh/L = positiv



Figur 2. Flowchart over udredning af cøliaki i almen praksis