

Bristfällig diagnos gav onödig livsmedelsanvisning

ENDAST HÄLFTEN HADE INTOLERANS MOT GLUTEN

Vid granskning av journalhandlingar över 76 personer som erhållit livsmedelsanvisning för glutenfria produkter, visade det sig att endast 56 procent med sannolikhet hade celiaki. En överslagsberäkning gav vid handen att det årligen vid Nyköpings lasarett utbetalats omkring 200 000 kr till individer som i medicinsk mening inte hade celiaki.

Vi föreslår att man vid misstanke om glutenintolerans gör en betydligt stringentare diagnostik – dels från ekonomisk synpunkt, dels för att det är viktigt att upptäcka även latenta former av celiaki.

Celiaki (glutenintolerans) är fortfarande en gåtfull sjukdom som karakteriseras av komplicerad immunaktivering om gliadin når den sjukes tunntarm, vilket resulterar i en funktionsstörning hos enterocyterna med malabsorption som följd.

Gliadin är en del av gluten och förekommer hos sädeslagen vete, korn, råg och delvis i havre. Huvudbehandlingen vid celiaki är att äta glutenfri mat. Prevalensen av sjukdomen hos symtomatiska individer har angivits till 1/950 i Sverige [1] och 1/700 i Skottland [2]. Den sanna prevalensen är mycket större, 1/300 [4-6].

I en svensk studie screenades 1 866 blodgivare på antigliadin-antikroppar av IgA-klass, varvid man diagnostiserade sju helt asymtomatiska individer, vilket motsvarar en prevalens av 1/270 [7]. En italiensk studie av förstegradssläktingar till individer med celiaki visade

på en prevalens av 1/30 [8]. Hos vuxna drabbas kvinnor dubbelt så ofta som män [9]. Incidensen har ökat under senare år och markant efter 1980 [8].

Mycket tyder på att celiaki är en autoimmun sjukdom och förekommer överrepresenterat hos patienter med andra autoimmuniteter såsom diabetes mellitus, Hashimotos tyreoidit, autoimmuna hepatiter, Mb Addison, reumatoid artrit, SLE, idiopatisk trombocytopen purpura (ITP) och ideopatisk trombocytopen purpura (ITT) [10-15].

Hudsjukdomen dermatitis herpetiformis anses idag vara en variant av celiaki och skall behandlas med glutenfri diet [16-18].

Sannolikt är det så i Italien, Norge och Sverige att en tredjedel av celiakifallen är kända medan resten går odiaagnostiserade [5, 19-24].

Mår allmänt bättre

Det är väl känt av gastroenterologer att en stor andel av patienter med diagnosen celiaki inte uppfyller alla diagnoskriterier [6, 11, 20, 21, 25]. Det finns dock många individer som mår »allmänt bättre» av att leva glutenfritt, och dessa torde ha en diagnos av typen »non-coeliac disease». Måhända skall vi inte heller glömma bort placeboeffekten av en insatt behandling [20, 26].

Vi har under de senaste åren observerat att det inom vårt upptagningsområde, södra delen av Södermanlands läns landsting (80 000 invånare), funnits för få fall av celiaki registrerade i vårt data-diagnosregister PAS, vilket även konfirmerats efter såväl muntlig som skriftlig förfrågan till de sex vårdcentralerna i södra Södermanland.

Diagnoskriterier

Det är brukligt att man hos en individ som har blodbrist av järnbriststyp tänker på möjligheten till diagnosen celiaki [27]. Vidare har föreslagits oligoartrit som huvudsymtom till bakomliggande celiaki [28, 29]. För komplett diagnostik kan med fördel kriterier enligt Espgan [19] användas, vilket inkluderar tunntarmsbiopsi via endoskopisk teknik eller medelst kapselteknik (Crosby, Watson eller Rubin). Vidare ingår påvi-

sade av eventuella multipla brister (järn, folsyra, zink och kobolamin B₁₂).

Facit på diagnosen anses vara verifierad klinisk förbättring på glutenfritt leverne, inkluderande normaliserad tunntarm och minskning eller normalisering av antigliadin-antikroppstitern av IgA-klass. I faktarutan presenteras tillstånd där celiaki skall misstänkas.

Nyligen har man påvisat en IgA-antikropp, kallad endomysie-antikropp [30-34], hos patienter med celiaki. Till sammans med den äldre antigliadin-antikroppen, av såväl IgA- som IgG-klass, kan man sannolikt fånga in nästan hundra procent (sensitivitet) och friskförklara hundra procent (specificitet) av patienter med misstänkt celiaki [35].

Målsättning

Målsättningen är att inventera förekomsten av celiaki inom södra distriktet av Sörmlands läns landsting (Trosa-Gnesta-Nyköping-Oxelösund-Kolmården), som består av 80 000 invånare. Initialt hade vi tänkt oss genomgång av ett datoriserat patientadministrativt system som användes av såväl primärvård som slutenvård under flera år. Det systemet visade sig dock bristfälligt vid beräkning av diagnosstatistik (internationella sjukdomsklassifikationen ICD-9 nummer 579A eller 579*).

Metod

Samtliga journalhandlingar för individer som var 17 år och äldre och som erhållit livsmedelsanvisning av dietist

FAKTARUTA

Celiaki bör misstänkas vid:

- järnbristanemi med negativitet för F-Hb vid minst sex tillfällen eller när annan rimlig förklaring kan uteslutas
- återkommande depressioner
- osteoporos
- »malabsorptionsymtom» (viktnedgång, diarré, multipla brister)
- oligoartriter
- aftösa sår i munnen
- kronisk trötthet
- muskelsvaghet

Författare

PONTUS GÖTELL
överläkare

KERSTIN LUNDELL
dietist; båda medicinkliniken, Lasarettet, Nyköping.

ANNONS

ANNONS

granskades. Journalerna primärgranskades av dietist (KL) enligt ett förutbestämt protokoll, och med föreliggande data uppdelades materialet (PG) i tre grupper: sannolik celiaki, tveksam celiaki samt icke celiaki. Journalerna över dem med primärt tveksam celiaki granskades ytterligare, och hela materialet uppdelades slutligen i två kategorier, sannolik celiaki respektive icke celiaki.

Förekommande analysresultat av malabsorptionsmarkörerna antigliadinantikropp IgA, S-Fe, S-Zn, S-folat och S-B12 vid diagnostillfället noterades. Likaså eftergranskades PAD av eventuella tunntarmsbiopsier.

Inom vårt upptagningsområde levererades produkterna av apoteken (sju stycken) medan lasarettet debiterades kostnaden. Det visade sig vara svårt att få fram exakt kostnad per år, men sannolikt är den ca 500 000 kr.

Statistiska beräkningar har utförts med statistikprogrammet STATISTICA för Macintosh, version 4.0. Data anges som medelvärde \pm SD. Vid sned fördelning anges medianvärdet och 25–75 percentilerna. Signifikansberäkning utfördes mellan de två kategorierna med Mann-Whitneys U, icke-parametriska test eller Fishers exakta test, varvid ett P-värde mindre än 0,05 ansågs signifikant.

Resultat

Totalt hade dietisten under åren skrivit ut livsmedelsanvisningar till 76 vuxna. Materialet bestod av 52 kvinnor och 24 män med en medelålder av 50 ± 18 (variationsbredd 17–87) år. När materialet uppdelades i två kategorier (sannolik celiaki och icke celiaki) erhöles resultat som presenteras i Tabell I.

Således fann vi att personer som hade sannolik celiaki var äldre än individer med icke celiaki. Vidare var könskvoten kvinnor/män 1,9 respektive 2,7, dvs gruppen icke celiaki dominerades av kvinnor i än högre grad. Även malabsorptionsmarkörerna antigliadinantikroppar, folsyra, zink, järn samt vitamin B₁₂ uppvisade signifikanta skillnader mellan grupperna.

I gruppen icke celiaki var 95-percentilen för antigliadin-antikroppstern vid diagnostillfället 25 arbiträra enheter (Cut-off). Kroppsmasseindex (BMI) uppvisade emellertid ingen signifikant skillnad mellan kategorierna, men notabelt är att BMI-värdet var lägre i bägge kategorierna än i en normalpopulation.

Bland associerade sjukdomar hos de 43 individerna med sannolik celiaki fann vi fyra med dermatitis herpetiformis, tre med pernicios anemi, en med Hashimotos tyreodit, en med diabetes mellitus, en med Sjögrens syndrom

Tabell I. Basal- och laboratoriedata hos individer med »sannolik celiaki» respektive »icke celiaki».

Variabel	Sannolik celiaki	Icke celiaki	P-värde
Antal	43	33	
Kroppsmasseindex \pm standardavvikelse, SD	22 \pm 5	23 \pm 5	NS
Ålder, år \pm SD	54 (\pm 18)	44 (\pm 16)	<0,02
Duration, år (variationsbredd)	6 ¹ (2–11)	3 (2–6)	<0,02
Kön, kvinna/man	28/15	24/9	<0,02
Psykiska symtom	8	4	NS ²
Antigliadin-antikropp av IgA-klass (arb enh), variationsbredd	76 ¹ , 55–101	10 ¹ , 8–20	<0,001
S-folat, nmol/l \pm SD	5,6 \pm 2,4	12,1 \pm 5,8	<0,001
S-järn, μ mol/l \pm SD	8,1 \pm 4,1	14,1 \pm 5,1	<0,001
S-zink, μ mol/l \pm SD	9,0 \pm 1,4	14,2 \pm 2,2	<0,001
S-B ₁₂ , pmol/l \pm SD	147 \pm 47	231 \pm 91	<0,001

¹ Median (interkvartilvärde 25–75 percentiler) på grund av sned fördelning.

² Fishers exakta test.

samt ett fall med sarkoidos. I gruppen icke celiaki fann vi fyra fall av inflammatorisk tarmsjukdom (tre ulcerös kolit, ett Mb Crohn), två fall med primär biliär cirros, ett med Hashimotos tyreodit samt ett med fibromylagi. Ingen statistisk skillnad kunde påvisas mellan de båda grupperna.

Beträffande symtomen när diagnosen ställdes dominerade »lös i magen», viktnedgång och järnbristanemi.

Den för celiakidiagnosen så viktiga tunntarmsbiopsin hade endast tagits i 50 fall (67 procent). Fördelningen av patologiskt och normalt PAD hos de båda kategorierna presenteras i Tabell II.

Då celiaki karakteriseras av malabsorption, t ex av aminosyran tryptofan, finns belägg för att patienter med celiaki har en överrepresentation av depressiv störning [25, 36, 37]. I vår lilla studie kunde vi dock ej statistiskt säkerställa detta utifrån tillgängliga journaluppgifter (se Tabell II).

Diskussion

I vårt material kunde vi efter granskning av journaldata från 76 vuxna personer som erhållit livsmedelsanvisning för glutenfria produkter fastställa att endast 43 (56 procent) uppfyllde kriterier för sannolik celiaki, medan nästan lika många 33 (44 procent) inte uppfyllde diagnoskriterier för sjukdomen. Vad kan detta bero på?

Många patienter hade dittills remit-

terats till vår dietist från primärvården efter otillräcklig utredning. Att ha dyspepsi och en nära anhörig med celiaki har tyvärr ibland varit tillräcklig indikation för att komma direkt till dietist, utan föregående noggrann diagnostisering.

Det har varit en brist på stringent diagnostik inom vårt upptagningsområde, vilket föreliggande studie pekar på. Endast 67 procent av patienterna hade genomgått tunntarmsbiopsi. Enligt vår kliniska erfarenhet torde det finnas ett stort antal människor som inte uppfyller diagnoskriterier på celiaki men som ändå mår bättre av att leva glutenfritt, »non-celiaki responder». Hos dessa patienter, med frånvaro eller lindrig form av enteropati, och med normala malabsorptionsmarkörer och som svarar symptomatiskt på glutenfri kost och som återfår sina symtom vid provokation, är vår aktuella uppfattning att vi tillstyrker glutenfritt leverne, och att de bör erhålla livsmedelsanvisning av dietist med ekonomisk sanktionering från landstinget.

Numera har vi som krav att samtliga patienter, där misstanke om celiaki föreligger, remitteras till oss för utredning. Dietisten kontaktar gastroenterolog när hon anser att remissen inte innehåller uppgifter som med säkerhet verifierar celiakidiagnosen.

När det gäller prevalensen av celiaki fann vi således 43 vuxna patienter. Ytterligare tio patienter kunde finnas eftersom dietisten hade skrivit ut livsme-

Tabell II. Patologisk anatomisk diagnos av tunntarmsslemhinna hos de 76 personer som erhållit livsmedelsanvisning för glutenfria produkter på grund av förmodad celiaki. P<0,001 enligt Fishers exakta test.

Ny diagnos	Fynd		Prov ej utfört	Totalt
	Patologiskt	Normalt		
Sannolik celiaki	32	0	11	43
Icke celiaki	0	18	15	33

Alltför ofta ställs diagnosen glutenintolerans, med påföljande fördyringar av kosten, utan att noggrann utredning har gjorts.

delsanvisning för glutenfria produkter till 20 patienter, vars journalhandlingar vi inte kunnat finna. Barn- och ungdomsmedicinska kliniken i Nyköping hade totalt 84 barn med celiaki [Grafström L, Grafström J, pers medd, 1995].

Inom barnläkarkåren hade man högre krav på diagnostiken av celiaki; vi antog att 80 procent hade en sannolik celiaki. Detta motsvarades av 67 barn med celiaki.

Totalt har vi således (43+10+67) 120 fall på 80 000 invånare, vilket motsvarar en prevalens av 1,5 promille, eller 1/670, inom vårt upptagningsområde.

Det anses idag angeläget att spåra upp individer med celiaki, då de uppvisar en översjuklighet i framför allt gastrointestinala maligniteter, bl a esofagscancer och lymfom [10, 11, 38-44].

Nyligen publicerades intressanta rön om att patienter med celiaki sannolikt kan äta havreprodukter utan påverkan på immunförsvaret, enterocyterna eller individens välbefinnande [45].

Ur ekonomisk synvinkel kan man ifrågasätta om landstinget/sjukhusen skall stå för kostnader för speciell diet som ordinerats på tvivelaktiga medicinska grunder. I vårt fall gav en överslagsberäkning att 44 procent av de vuxna och 20 procent av barnen erhöll dessa produkter via apoteken, varvid de vuxna betalade 120 kr/mån (1 440 kr/år), medan barnen betalade 120 kr för tre månader (880 kr/år). Överskjutande kostnader täcktes genom statligt bidrag när det gäller barn, medan sjukhuset stod för huvuddelen av kostnaden för de vuxna.

Det innebär att Nyköpings lasarett årligen till 180 individer (96+84) utbetalat ekonomiska medel för glutenfria produkter till ett uppskattat minimivärde av 500 000 kronor. Emellertid pekar föreliggande studie på att 60 individer (43+17) inte har celiaki i medicinsk mening, varför man utbetalat ca 167 000

kronor årligen till individer som sannolikt inte har någon medicinsk nytta av glutenfritt leverne.

Sammanfattning

Föreliggande studie av 76 vuxna personer som erhållit livsmedelsanvisning för glutenfria produkter pekar på att endast 56 procent med stor sannolikhet uppfyllde diagnoskriterier för celiaki. Således uppfyllde andra hälften inte det, och med den ersättning som landstinget stod för innebär det att man årligen utbetalat nära 200 000 kr för glutenfria livsmedel till individer som i medicinsk mening inte behöver äta glutenfri diet.

Diagnostiken bör skärpas, och numera har vi som krav att alla som remitteras till dietist för att informeras om konsten att leva glutenfritt och för att erhålla livsmedelsanvisning skall utredas enligt ovan. Prevalensen av celiaki inom vårt upptagningsområde beräknades till 1/670, vilket motsvarade vad vi kunde förvänta oss. Dock finns säkerligen ett stort antal patienter som har en latent form av celiaki och som skulle kunna må bättre av att få genomgå diagnosprövning och möjlighet till glutenfritt leverne.

Referenser

1. Saunderlin G. Celiac disease: a review. *Gastroenterology Nursing* 1994; 17: 100-5.
2. Hallert C, Gotthard R, Jansson G. Similar prevalence of coeliac disease in children and middle-age adults in a district of Sweden. *Gut* 1983; 24: 389-91.
3. Logan RFA, Rifkind EA, Bussutil A. Prevalence and incidence of celiac disease in Edinburgh and the Lothian region of Scotland. *Gastroenterology* 1986; 90: 334-42.
4. Auricchio S, Greco L, Troncone R. What's the true prevalence of coeliac disease? *Gastroenterology International* 1990; 3: 140-2.
8. Corazza GR, Frisoni M, Treggiari EA. Subclinical celiac sprue: increasing occurrence and clues to its diagnosis. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 16-21.
12. Altmann DM, Sansom D, Marsh SG. What is the basis for HLA-DQ associations with autoimmune disease? *Immunol Today* 1991; 12: 267-70.

16. Hoffmann U, Munch R. New methods for assessing gastrointestinal blood flow. *Gastroenterol* 1991; 29: 36-40.
18. Reunala T, Nuutinen T. Control of dermatitis herpetiformis with totally gluten-free dietary products. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 75.
19. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of working group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-11.
22. Gonczi J, Skerriitt JH, Mitchell JD. Differentiation of coeliac disease and other malabsorption diseases using specific serum antigliadin IgG subclass profiles and IgA1 levels. *Int Arch Immunol* 1992; 98: 377-85.
24. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, Lambertini A, Tassinari CA, Ventura A et al. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Coeliac Disease and Epilepsy. *Lancet* 1992; 340: 439-43.
25. Della MM, Sala MR, Morelli P, Meschi V, Silva A, Valli F. Celiac disease and its diagnostic evolution. Comparisons and experiences in a hospital pediatric department (1975-1992). *Pediatr Med Chir* 1992; 14: 251-71.
26. Booth IW. The nutritional consequences of gastrointestinal disease in adolescence. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1991; 373: 91-102.
33. Ferreira M, Davies SL, Butler M, Scott D, Clark M, Kumar P. Endomysial antibody: is it the best screening test for coeliac disease? *Gut* 1992; 33: 1633-7.
35. Carroccio A, Iacono G, Montalto G, Cavataio F, Soresi M, Kazmierska I et al. Immunologic and absorptive tests in coeliac disease: Can they replace intestinal biopsies? *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 673-6.
36. Hallert C, Derefelt T. Psychic disturbances in adult coeliac disease. Clinical observations. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 17-9.
40. Wordsworth P. PCR-SSO typing in HLA-disease association studies. *Eur J Immunogen* 1991; 18: 139-46.
41. VanCutsem E, Vantrappen G. Epidemiology and clinical aspects of esophageal cancer. *J Belge Radiol* 1991; 74: 365-8.
43. Holmes GKT. Advances in coeliaci. Associated malignant diseases. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 12.
45. Janatuinen EK, Pikkarainen PH, Kemppainen TA, Kosma VM, Järvinen RMK, Uusitupa M et al. A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 1033-7.

En fullständig referensförteckning kan erhållas av Pontus Götell, Medicinska kliniken, Lasarettet, 611 85 Nyköping.