

# NYT LÆGEMIDDEL TIL METASTASERENDE KASTRATIONS- RESISTENT PROSTATACANCER EFTER DOCETAXELBEHANDLING



## HELP CONTAIN THE DANGER IN mCRPC

Virkningsmekanismen ved Xtandi® (enzalutamid) hæmmer på en ny måde processen, som leder til sygdomsprogression ved metastaserende kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC). Ved direkte virkning på androgenreceptorernes signalering på tre niveauer i tumorcellen øger Xtandi (enzalutamid) overlevelsen samt forbedrer livskvaliteten signifikant i sammenligning med placebo. Xtandi (enzalutamid) er en vel-tolereret behandling og let at anvende. Xtandi (enzalutamid) er indiceret for patienter med mCRPC, som er progredieret under eller efter behandling med docetaxel.<sup>1-2</sup>

 **Xtandi**<sup>®</sup>  
enzalutamid



## Behandling af cancer prostatae efter kurativt intenderet ekstern strålebehandling

Prostatacancer er (fraset hudcancer) den hyppigste kræftform hos mænd med ca. 4.200 nye tilfælde om året, hvoraf ca. 1.100 får kurativt intenderet behandling enten i form af ekstern strålebehandling eller operation [1, 2]. Vi ved, at der finder en overbehandling sted, idet ca. 50 mænd gennemgår en kurativt intenderet behandling for at redde et menneskeliv.

Ca. en tredjedel af de mænd, som gennemgår kurativt intenderet behandling, får tilbudt strålebehandling, hvoraf en del forud gennemgår en kirurgisk stadioperation, hvor man udtager lymfeknuder mhp. at vurdere eventuel forekomst af metastaser. Herefter møder mændene dagligt i knap otte uger til behandling, som hos en ret stor del medfører komplikationer i form af problemer med vandladningen og/eller afføringen (10-15%) samt erektil dysfunktion (50-80%).

I dette nummer af Ugeskrift for Læger beskriver Elkjær et al. deres resultater efter *salvage*-kryoablation hos mænd med recidiv af kræft i blærehalskirtlen efter ekstern strålebehandling [3]. Behandlinger og komplikationer i en syvårig periode gennemgås. De konkluderer, at behandlingen kan medføre en høj risiko for morbiditet, men at kryobehandling kan være til gavn, specielt for patienter i mellemrisikogruppen.

I Danmark begyndte man med at give kryobehandling for lokaliseret prostatacancer på Odense Universitetshospital i 2003. Det er vigtigt, når sådanne nye behandlinger tages i brug, at det sker i protokolleret form evt. i samarbejde med øvrige centre nationalt eller internationalt. Desuden skal patienterne orienteres om behandlingens effektivitet, komplikationer og evidensgrad. De vigtigste prognostiske faktorer mht. udfald efter *salvage*-ablation er klinisk stadie, Gleason-score og prostataspecifikt antigen (PSA) (total og tiden hvormed PSA fordobles) [4].

I et Cochranereview om kryobehandling som primær behandling for lokaliseret prostatacancer konkluderes det, at det kan være en potentiel alternativ metode til standardbehandlingerne, men studiekvaliteten af disse behandlinger er dårlig, hvilket kan gøre det vanskeligt at synliggøre fordelene [5]. Randomiserede undersøgelser er nødvendige for at belyse dette spørgsmål mhp. at få klarhed over det fulde potentiale af kryobehandling til mænd med lokaliseret prostatakræft.

Som det fremgår af *Elkjær et al's* artikel, ser man, hvor vigtigt det er, at der foretages en nøje selektion af patienter, inden de tilbydes *salvage*-kryobehandling. I [3] mangler man f.eks. oplysninger om, hvor lang tid de strålebehandlede patienter både før og efterfølgende fik hormonbehandling, hvad var deres PSA inden de fik strålebehandling og medførte kryobehandlingen at PSA blev lavest mulig?

Patienterne skal have gennemgået udredning og være fundet metastasefri. Som det bliver påpeget i artiklen, har man i et nyligt studie vist, at præ-*salvage*-PSA er en stærk prediktor for recidiv, samt at patienterne skal behandles, inden PSA er over 5 ng/ml.

Vi er dog ikke enige i forfatternes konklusion, at behandlingen ikke længere er en mulighed i Danmark. Behandlingen tilbydes stadig i protokolleret regi på Odense Universitetshospital til selekterede patienter, som har fået påvist recidiv, ikke har metastaser og har et PSA-niveau på under 5 ng/l.

Det er vigtigt at kunne tilbyde relevant supplerende behandling til de mænd, som har gennemgået kurativt intenderet behandling, og hvoraf 10-50% får biokemisk recidiv. En del af disse kan potentielt tilbydes *salvage*-kryobehandling og evt. blive kureret for recidivet. Det kan medføre nedsættelse af morbiditet, og begge tiltag vil være en samfundsøkonomisk fordel ved patienter, som tidligere har gennemgået en dyr behandling. Vi vil opfordre til, at disse patienter følges nøje på specialafdelingerne. Man kan tilbyde at foretage en biopsi hos de patienter, hvor man har mistanke om biokemisk recidiv eller ser en fordobling af PSA mellem kontrollerne. Vi finder det vigtigt, at man fortsat har denne behandlings-mulighed i Danmark til en lille gruppe selekterede patienter, og at den udføres protokolleret på en højtspecialiseret enhed.

### LITTERATUR

1. Det Danske Dødsårsagsregister 2009. [www.sst.dk/publ/Publ2010/DOKU/Registre/Doedsarsagsregisteret2009.pdf](http://www.sst.dk/publ/Publ2010/DOKU/Registre/Doedsarsagsregisteret2009.pdf).
2. Cancerregisteret 2009. [www.sst.dk/publ/Publ2010/DOKU/Registre/Cancerregisteret2009.pdf](http://www.sst.dk/publ/Publ2010/DOKU/Registre/Cancerregisteret2009.pdf).
3. Elkjær MC, Borre M. Only carefully selected patients may have a beneficial effect of salvage cryoablation in recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Dan Med J* 2013;60(12):A4756.
4. Spiess PE, Levy DA, Pisters LL et al. Outcomes of salvage prostate cryotherapy stratified by pre-treatment PSA: update from the COLD registry. *World J Urol* 2013;31:1321-5.
5. Shelley M, Wilt TJ, Coles B, Mason MD. Cryotherapy for localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:CD005010.

### LEDER

Lars Lund &  
Niels Svolgaard

Ugeskr Læger  
2014;176:V65731

### KORRESPONDANCE:

Lars Lund,  
Urinvejskirurgisk Afdeling I,  
Odense Universitetshospital,  
Sdr. Boulevard 29,  
5000 Odense C.  
E-mail: lars.lund@rsyd.dk

**INTERESSEKONFLIKTER:**  
ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med lederen på Ugeskriftet.dk

# Hepatitis B og C – har vi glemt børnene?

## LEDER

Alex Lund Laursen

Ugeskr Læger

2014;176:V65555

Hepatitis B-virus (HBV) og hepatitis C-virus (HCV) er på verdensplan udbredte sygdomme, og begge virus er hyppige årsager til cirrose og hepatocellulært karcinom. I Danmark er forekomsten af begge infektioner lav med et skønnet antal HCV-smittede på 15.000 og et lignende antal HBV-smittede.

Udbredelsen af HCV, naturhistorien og ikke mindst behandlingen af infektionen hos børn er relativt sparsomt belyst. Prævalensen af HCV hos børn i den vestlige verden er lav og angives at være på 0,1-0,4%, men der foreligger kun få og ældre oplysninger om denne aldersgruppe. I to statusartikler af *Christensen et al* publiceret i dette nummer af Ugeskrift for Læger er naturhistorien og behandlingen af HCV hos børn beskrevet i generelle vendinger. Ud fra det skønnede antal (40-60 børn) er problemets omfang muligvis beskedent i Danmark, men man savner grundlaget for dette skøn og en mere præcis kortlægning med registrering af antal smittede børn, betydningen af sygdommen, herunder fibrorestadium, og status for behandling.

Udviklingen af fibrose sker generelt langsomt, og graden af inflammation er ringe hos børn med HCV [1], og de er derfor sjældent behandlingskrævende. I de få tilfælde, hvor behandling er indiceret, er mulighederne indtil videre begrænset til pegyleret interferon og ribavirin – en behandling, der er under afvikling hos voksne med udviklingen af direkte virkende antivirale midler (DAD), som er mere effektive og behæftet med færre bivirkninger. Der pågår afprøvning af førstegenerationsproteasehæmmere hos børn, men introduktionen af DAD vil være forsinket hos denne patientgruppe; man er således henvist til standardbehandlingen i endnu nogle år. Denne behandling er behæftet med en række bivirkninger, og selvom det ofte anføres, at børn har færre bivirkninger end voksne, er der dog forskellige holdninger til dette. Således findes *quality of life* at være påvirket i varierende grad i forskellige arbejder [2, 3]. Væksthæmning er et særligt problem hos børn, således fandt man i f.eks. The pediatric study of hepatitis C [4] væksthæmning under behandling og manglende indhentning hos nogle børn efter to år. I en dansk sammenhæng, hvor antallet af børn med hepatitis C er beskedent, er det således vigtigt, at patientgruppen bliver undersøgt af læger med erfaring i infektionen, og at man ved vurdering af behandlingsindikation er velorienteret om de fremtidige muligheder med DAD. Behandlingen og stillingtagen til denne bør derfor foregå på få centre, hvor man ser et rimeligt antal børn med infektionen.

Antallet af børn med kronisk hepatitis B er større end antallet af børn med kronisk hepatitis C. I dette nummer af Ugeskrift for Læger har de samme forfattere skrevet en statusartikel om hepatitis B hos børn. I Danmark savner vi også på dette område data om patientantal, betydning af infektionen og antal børn i behandling. De fleste patienter vil formentlig være i den immuntolerante fase og ikke kræve behandling. I lighed med i behandlingen af voksne med HBV er en vurdering af fibrorestatus vigtig og et udgangspunkt for stillingtagen til behandling [5].

Behandlingen er problematisk, fordi brug af interferon kun vil være en mulighed hos et fåtal af patienterne og har potentielle bivirkninger, der er derudover begrænset erfaring med de bedste nukleosidanaloger tenofovir og entecavir hos børn med kronisk HBV. Tenofovir er kun registreret til børn over 12 år, men anvendes dog til behandling af hiv hos mindre børn.

Langtidsbivirkningerne på f.eks. knogler er dog ikke kendte. Lamivudin og adefovirdipivoxil er mindre potente og ledsaget af betydelig risiko for resistensudvikling. Det er således vigtigt, at vurdering af behandlingsbehovet og selve behandlingen forestås af erfarne læger, og da antallet af patienter, der har brug for behandling, formentlig er beskedent, bør behandlingen også her være centraliseret.

## LITTERATUR

1. Goodman ZD, Makhlof HR, Liu L et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C trial. *Hepatology* 2008;47:836-43.
2. Iorio R, Pensati P, Botta S et al. Side effects of alpha-interferon therapy and impact on health-related quality of life in children with chronic viral hepatitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:984-90.
3. Rodrigue JR, Balistreri W, Haber B et al. Peginterferon with or without ribavirin has minimal effect on quality of life, behavioral/emotional, and cognitive outcomes in children. *Hepatology* 2011;53:1468-75.
4. Jonas MM, Balistreri W, Gonzalez-Peralta R et al. Pegylated interferon for chronic hepatitis C in children affects growth and body composition: results from the pediatric study of hepatitis C (Peds-C) trial. *Hepatology* 2012;56:523-31.
5. Sokal EM, Pagonelli M, Wirth S et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines. Consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol* 2013;59:814-29.

## KORRESPONDANCE:

Alex Lund Laursen,  
 Infektionsmedicinsk  
 Afdeling Q, Aarhus  
 Universitetshospital, Skejby,  
 Brendstrupgårdsvej 100,  
 8200 Aarhus N.  
 E-mail:  
 d201790@dadnet.dk

## INTERESSEKONFLIKTER:

ingen. Forfatterens  
 ICMJE-formular er tilgængelig  
 sammen med lederen på  
 Ugeskriftet.dk

# Kun særligt udvalgte patienter har måske gavn af kryoablation ved recidiv efter kurativt intenderet strålebehandling af prostatacancer

Maria C. Elkjær & Michael Borre

## INTRODUKTION

I Danmark har kryobehandling af lokalrecidiverende prostatacancer (PC) efter kurativt intenderet strålebehandling været det eneste kurative behandlingstilbud. Behandlingen udføres ved at fryse det syge prostatavæv med nåle gennem perineum. Indgrebet har dog kun været tilbudt eksperimentelt og har kun været varetaget på et enkelt dansk center. Dette er erfaringerne med behandlingen på Aarhus Universitetshospital (AUH).

## MATERIALE OG METODER

Kryobehandling af biopsiverificeret PC-recidiv efter strålebehandling (*salvage*-kryobehandling) var et tilbud på Urologisk Kirurgisk Afdeling, AUH, i en seksårig periode fra 2006 til 2012. Metastasering blev præoperativt udelukket billeddiagnostisk. Behandlingerne blev prospektivt registreret i Aarhus Prostatacancerdatabase. Postoperativt blev recidiv defineret ved Phoenix-kriteriet (prostataspecifikt antigen (PSA)-niveau > PSA-nadir + 2 ng/ml).

## RESULTATER

Der blev i perioden i alt udført 39 behandlinger på 37 tidligere strålebehandlede patienter. Fire patienter havde tidligere fået brakyterapi, 33 eksternt strålebehandling. To af disse kryobehandlinger var udført halvsidigt (hemiablationer) i et forsøg på at reducere bivirkningerne. De resterende behandlinger var to-

tale ablationer. Medianopfølgingsperioden udgjorde 42 (0-69) måneder, og medianalderen på behandlingstidspunktet var 66 (53-78) år. Patienter blev retrospektivt stratificeret i risikogrupper (D'Amico et al 2003-risikodefinition for PC) forud for den fejllende strålebehandling. Man fandt, at fem patienter oprindeligt havde intermediærrisikosygdom, mens flertallet (29 patienter) som udgangspunkt havde haft højrisikosygdom. Alle fire tidligere brakybehandlede var i intermediærrisikogruppen. I tre tilfælde kunne patienten ikke klassificeres. I alt var der 27 tilfælde af nyt biokemisk recidiv, og biokemisk recidivfri etårs-overlevelse var på blot 18,2% i gruppen som helhed. Ingen patienter i intermediærrisikogruppen udviklede recidiv. I højrisikogruppen var der 25 tilfælde af nyt biokemisk recidiv, og biokemisk recidivfri etårs-overlevelse var i denne gruppe 10,7%.

Der var fem (13%) tilfælde af fisteldannelse, og syv (19%) patienter udviklede svær postoperativ inkontinens, alle i højrisikogruppen. Potensinformation var mangelfuld.

## KONKLUSION

I dette begrænsede materiale helbredte *salvage*-kryobehandling af PC kun sjældent højrisikopatienten, som tidligere havde modtaget eksternt strålebehandling, men medførte til gengæld en betydelig risiko for alvorlige bivirkninger. Ingen af de fem patienter, som oprindeligt var intermediærrisikopatienter og egnede til brakyterapi, fik recidiv, og det er muligt, at denne type patienter kunne have gavn af behandlingen.

**KORRESPONDANCE:** Maria C. Elkjær, Urologisk Kirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Brendstrupgårdsvej 100, 8200 Aarhus N. E-mail: dr.elkjaer@gmail.com.

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på danmedj.dk.

**DANISH MEDICAL JOURNAL:** Dette er et resume af en originalartikel publiceret på danmedj.dk som Dan Med J 2013;60(12):A4756.



## ORIGINALARTIKEL

Urologisk Afdeling,  
Aarhus Universitetshospital



TABEL 3

Incidence of side-effects and complications, n (%).

Procedure-related deaths	1 (3)
Fistula formation	5 (13)
Incontinence	7 (18)
Scott prosthesis	4 (10)
Urge without incontinence	2 (5)
Urinary retention	7 (18)
TUR-P	4 (10)
Chronic perineal pain	1 (3)

TUR-P = transurethral resection of the prostate.

# Hepatitis C hos børn

Vibeke Brix Christensen<sup>1</sup>, Sannie Nordly<sup>2</sup>, Bjørn Fischler<sup>3</sup>, Mette Skalshøj Kjær<sup>4</sup> & Marianne Hørby Jørgensen<sup>1</sup>



KLINISK  
PRAKSIS

## STATUSARTIKEL

- 1) BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet
- 2) Børneafdelingen, Hvidovre Hospital
- 3) Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset
- 4) Hepatologisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2014;176:V02130136

Hepatitis C (HCV) er et verdensomspændende sundhedsproblem forårsaget af en flavivirus, der kan give leversygdom, herunder akut og kronisk hepatitis, levercirrose og hepatocellulært karcinom (HCC). HCV har en global prævalens på 2-3%, hvilket svarer til ca. 180 mio. inficerede ifølge World Health Organisation (WHO) [1]. I Danmark anslås det, at ca. 16.000 personer har kronisk HCV, og skønsmæssigt er 30-60 under 18 år [2]. Kronisk HCV har været anmeldelsespligtig i Danmark siden 2000. Mennesket er eneste kilde til HCV-infektion, der overføres fra mor til barn (vertikalt) eller parenteralt igennem kontaminerede nåle og blodprodukter. Screening for HCV i blodprodukter blev indført i begyndelsen af 1990 i Europa og i Danmark fra 1991, hvilket har medført reduktion i smitte ved transfusion. WHO estimerer dog, at op til 43% af donorblod i udviklingslandene ikke screenes adækvat for HCV [1]. I lande med effektiv screening af donorblod er vertikal transmission således blevet den hyppigste transmissionsmåde af HCV til børn. Risikoen for vertikal transmission er 2-5%, og den er afhængig af mængden af virus (*viral load*) hos moderen [3]. Risikoen er højere, op til 15%, hvis mødrene også er hiv-positive og ikke er velbehandlede med fuldt suppresseret hiv-virus – formentlig pga. høj *viral load* og kompromitteret immunrespons [4]. Det er ikke kendt, hvornår mor til barn-HCV-transmission finder sted. Elektivt kejsersnit nedsætter ikke risikoen for vertikal transmission. Endvidere øger amning ikke smitterisikoen trods påvisning af HCV-RNA i kolostrum [5]. HCV-antistoffer transmitteres passivt, så

børn, der er født af HCV-positive mødre, kan være positive op til 15-månedersalderen pga. materielle antistoffer. Hos nyfødte, der kan være smittet med HCV, stilles diagnosen ved påvisning af HCV-RNA tidligt i forløbet eller anti-HCV og HCV-RNA fra 18-månedersalderen [6]. Sundhedsstyrelsen anbefaler at screene internationalt adopterede børn og børn af HCV-positive mødre. Interfamiliær smitte estimeres til at være meget lille (< 2%). Der findes ingen vaccine mod HVC-infektion.

Generelt bekræftes HCV-infektion ved serologiske og molekylærbioologiske teknikker (*enzyme-linked immunosorbent assay, re-combinant immunoblot assay* og polymerasekædereaktion), hvormed man kan identificere cirkulerende antistoffer, *viral load* samt genotypebestemmelse. Der findes også en hurtig test, hvormed man kan måle tilstedeværelse af HCV-antistof og få svar inden for 40 minutter [7]. Der findes seks genotyper med forskellige subtyper og forskellige geografiske fordelinger. Genotypen har betydning for prognosen for spontan *clearance* og et eventuel behandlingsrepons [8]. Subtyperne 1a og 3a er de hyppigste i Danmark.

## KLINIK

Inkubationstiden er 1-6 måneder, men akut HCV-infektion er sjælden hos børn. Ved akut infektion er de fleste symptomfrie, mens ca 10% har uspecifikke symptomer som træthed, nedsat appetit, kvalme, muskel- og ledsmerter samt let feber. Senere kan patienten få ikterus, kitfarvet afføring og porterfarvet urin. Sygdommen remitterer oftest efter 2-8 uger. Ca. 10% af de vertikalt smittede børn får hepatomegali. Modsat voksne får børn sjældent ekstrahepatitiske sygdomme ved HCV-infektion [9].

Af vertikalt smittede børn får 55-85% en kronisk bærertilstand, men spontan *clearance* forekommer oftest inden femårsalderen [10]. Sker smitten af barnet senere i livet, er spontan *clearance* mindre hyppig. Serologisk forløb ses i **Figur 1**. Vertikalt smittede har typisk forhøjede alaninaminotransferase (ALAT)-koncentrationer i de første leveår med senere normalisering/fluktuerende niveauer [11].

## FORLØB

Det er en generel opfattelse, at børn med kronisk HCV har et fredeligt sygdomsforløb igennem barn-

## VIDEO

Klik på eller scan koden for at se videoklip.



dommen, idet de fleste er asymptomatiske og har minimal progression af leversygdom indtil voksenalderen [12]. I et italiensk studie fra 2008 fulgte man 359 HCV-positive børn, som ikke have fået behandling igennem ti år. Hos 8% af børnene var viræmien spontant forsvundet, og en større del af disse børn havde genotype 3. Størstedelen (92%) havde persisterende virusreplikation, men blot en tredjedel havde forhøjede transaminasekoncentrationer [11]. Der kan ses stigning af transaminasekoncentration i forbindelse med serokonvertering.

Trods den langsomme progression ses der udvikling af cirrose hos 2-6% af børnene med kronisk HCV-infektion. Risikoen for cirrose øges med alderen og varigheden af sygdommen og ses derfor oftest først i voksenalderen. Risikoen for HCC er meget lille for patienter, der har HCV uden cirrose [13]. Dog er koinfektion med hepatitis B associeret med risiko for HCC trods fravær af cirrose. Risikoen for udvikling af HCC hos voksne er over en femårsperiode ca. 7%, mens risikoen for dekompenisering (udvikling af ascites, portal hypertension, øsofagusvaricer og hepatisk encefalopati) over en tilsvarende periode er ca. 18%. Femårsoverlevelsen er ca. 50% hos patienter med dekompeniseret cirrose. Børn med kronisk HCV har sjældent behov for levertransplantation, i modsætning til voksne med kronisk HCV. Der er en 26 gange forøget risiko for leverrelateret død associeret med kronisk HCV, der er erhvervet i barndommen [14].

Virus har en høj mutationsrate, og en høj heterogen population af virale genomer (quasispecier) kan ses hos det enkelte barn. Dette har betydning for de forskellige kliniske forløb og evt. mangel på behandlingsrespons [15].

## BEHANDLINGSSTRATEGI

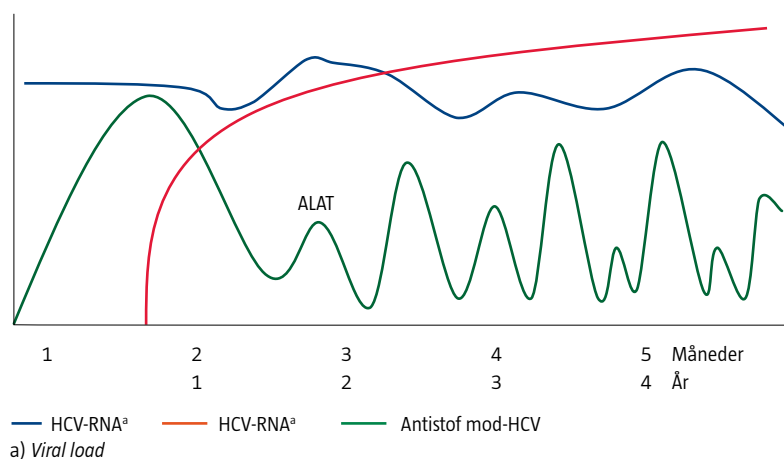
Formålet med behandlingen af kronisk HCV er at forhindre udviklingen af levercirrose og HCC ved at fjerne den tilgrundliggende virale årsag. I princippet er alle patienter med kronisk HCV-infektion kandidater til antiviral behandling. Risiko og fordele ved behandlingen skal vurderes individuelt. Det bør bemærkes, at ALAT-værdier fluktuerer ved HCV-infektion, og en normalværdi udelukker hverken aktiv infektion, progredierende leversygdom eller cirrose.

Standardmedicinsk behandling af kronisk HCV-inficerede børn består af ugentlige injektioner af pegyleret interferon (PEG-INF alfa 2b eller PEG-INF alfa 2a) i kombination med daglig oral ribavirin (RBV). Afhængig af genotypen er behandlingsvarigheden henholdsvis 24 uger (genotype 2 og 3) og 48 uger (genotype 1 og 4) [9]. Hos voksne med HCV-genotype 1 suppleres behandlingen med et tredje læ-

FIGUR 1

Serologisk forløb og udvikling af alaninaminotransferase (ALAT)-koncentration ved hepatitis C-virus (HCV)-infektion.

Koncentration, relativ skala



gemiddel *direct acting antivirals* (DDA) såsom boceprevir eller telaprevir [16]. Disse stoffer er endnu ikke godkendt til behandling af HCV-inficerede børn, men er under klinisk afprøvning. Ydermere vil HCV-inficerede voksne formentligt kunne tilbydes interferonfrie behandlingsregimer inden for en kort årrække. Disse midler er dog endnu ikke undersøgt hos HCV-inficerede børn og unge mennesker, og således er de interferonfrie midlers bivirkningsprofil ukendt for denne aldersgruppe.

Interferon-alfa er et cytokin med funktion på det medfødte antivirale immunrespons. Ved den pegylerede form af interferon opnås der længere halveringstid i serum, hvorfor stoffet blot skal injiceres subkutan en gang ugentligt. Bivirkninger af interferonbehandling er hyppige og omfatter blandt andet influenzalignende symptomer med feber, kvalme, træthed, tør hud og hårtab. Leukocytald og vækstpåvirkning ses hos 50-70% med *catch up* efter afslutning af behandlingen hos størstedelen [17, 18]. Behandlingen gives ikke før treårsalderen eller under vækstsprunten i puberteten. RBV er en nukleosid analog med bred aktivitet mod virale patogener og med immunmodulerende effekt. Bivirkninger af RBV er hæmolytisk anæmi og teratogenicitet [19]. Op til 10% af patienter får bivirkninger i form af skæve thyroideahormonniveauer eller andre tegn på thyroideadysfunktion, der kræver medicinsk behandling. Generelt er der få psykiske bivirkninger af den medicinske behandling hos børn [20]. En succesfuld behandling de-

FIGUR 2

**A.** Fibroskanning af et barn med kronisk hepatitis C ved hjælp af en børneprobe. **B.** Testresultat af fibroskanning med normal værdi (< 7 kPa).



fineres ved et vedvarende fravær af HCV-RNA i blod (*sustained virologic response* (SVR)).

Standardmedicinsk behandling blev anvendt i fem store prospektive studier [21-25] hos i alt 318 børn og unge, der var i alderen 3-17 år og havde kronisk HCV. I gennemsnit blev SVR opnået hos 60,7%. Stratificeret på genotype var SVR 51% for genotype 1, 93% for genotype 2 og 3 og 55% for genotype 4. Recidivfrekvensen var 7,7-17%. Ca. 20% fik bivirkninger, men generelt var behandlingen veltålt [8]. *Viral load* har indflydelse på SVR. I et studie gav høj *viral load* (> 600.000 IE/ml) og genotype 1 en SVR på 32%, mens patienter med genotype 1 og lav *viral load* (600.000 IE/ml) opnåede SVR i 73% af tilfældene [25]. I et andet studie var skæringsværdierne på 500.000 hhv. 45% (høje værdier) og 62% (lave værdier) [23].

Patienter, der fortsat har umåelig virus i plasma seks måneder efter endt behandling, betragtes således som helbredt for HCV. I et femårsopfølgingsstu-

die med børn, der havde SVR og blev behandlet med interferon-alfa og RBV, fandt man permanent viralelimination i 98% af tilfældene [17]. Kontraindikationer for medicinsk behandling er svær, ukontrolleret psykisk lidelse, dekomenseret cirrose, fremskreden kardial eller pulmonal lidelse, autoimmun leverlidelse, insufficient behandlet epilepsi og dysreguleret diabetes.

Under medicinsk behandling kontrolleres hæmatologi, levertal og nyrefunktion efter en, to og fire ugers behandlingstid. Herefter hver fjerde uge til behandlingsophør sammen med måling af koncentrationen af thyroideastimulerende hormon, autoantistoffer samt højde og vægt. HCV-RNA-niveau kontrolleres efter 4, 8, 12, 16, 24 og evt. 48 uger (genotype 1 og 4). Såfremt HCV-RNA ikke er faldet to log efter tre måneders behandling og/eller er umåelig (< 50 IE/ml) efter seks måneder, afbrydes behandlingen, idet behandlingsrespons hos disse patienter er < 2%.

En vigtig opdagelse vedrørende HCV-infektion er *interleukin28B*-genet (*IL28B*)'s rolle. Dette gen koder for interferon lambda, der er et cytokin med antiviral aktivitet. Hos voksne er dette gen associeret til større rate af spontan *clearance* samt højere SVR ved PEG-IFN- og RBV-behandling [26]. Data for børn er mere usikre.

#### Undersøgelser, der skal foreligge inden behandlingsstart

Der tages blodprøver til bestemmelse af HCV-genotype, kvantificering af HCV-RNA, HBV og hiv-test, lever- og koagulationsfunktion, D-vitaminsniveau samt stofskifte. Vaccination for hepatitis A og B gennemføres for at undgå alvorlig sygdom ved koinfektion. Ved påvist levercirrose screenes barnet for øsofagusvaricer ved gastroskopi. Der tages evt. leverbiopsi. Dette



#### FAKTABOKS

Hepatitis C (HCV) giver infektion i leveren pga. immunologisk respons.

HVC-infektion kan medføre kronisk infektion, levercirrose og hepatocellulært karcinom.

HCV er anmeldelsespligtigt.

Der findes ingen vaccine mod HCV-infektion.

Mor til barn-smitte er den hyppigste smitemåde i industrialiserede lande, transmissionsraten er ca. 5%.

Der er ingen evidens for at fraråde vaginal fødsel eller amning.

Diagnosen stilles ved påvisning af HCV-RNA eller anti-HCV efter 18-månedersalderen.

Medicinsk behandling med pegyleret interferon og ribavirin.

Respons på medicinsk behandling er afhængig af genotype.

kan udelades ved behandling af HCV-inficerede børn med genotype 2 eller 3 på grund af godt respons på medicinsk behandling og den kortere behandlingstid. Der foretages en fibroskanning af leveren, dvs. en ultralydundersøgelse, hvor leverens stivhed måles med ultralydbølge, hvilket anvendes som mål for leverfibrose [27]. Hos voksne med kronisk HCV er der fin overensstemmelse imellem fibroskanning og fibroseindhold i leveren. Metoden er under udvikling til anvendelse hos børn. Kun på få centre har man børneprober til fibroskanningsudstyret (Figur 2).

Faktorer, der er af betydning for vellykket medikamentel behandling af kronisk HCV, er kort sygdomsvarighed, ung alder, milde histologiske forandringer, fravær af steatose, lavt HCV-RNA-niveau (under 2 mio. kopier/ml) og genotyperne 2 og 3 [22]. Rebehandling af børn med kronisk HCV-infektion er vanskelig og anbefales ikke, førend nye kombinationsbehandlingsmuligheder, der inkluderer DAA, er tilgængelige for børn. Medicinsk behandling af børn med kronisk HCV-infektion bør forestås på en højt specialiseret pædiatrisk afdeling.

#### OPFØLGNING HOS BØRN, DER IKKE TILBYDES MEDICINSK BEHANDLING

Børn, der ikke tilbydes antiviral behandling, følges hver 6.-12. måned med hæmatologi, levertal, koagulationstal, viral load og evt. alfa-føto-protein ved cirrose eller koinfektion. Ultralydskanning af abdomen og evt. fibroskanning skal udføres årligt.

#### KONKLUSION

Forløbet af HCV-infektion er meget anderledes hos børn end hos voksne, herunder transmissionsmåde, spontan clearance, progression af fibrose og varigheden af infektion, hvis den er pådraget fra fødslen. Børn har færre konkurrerende sygdomme og oftest en mere enkel levestil uden f.eks. alkoholindtag. Herudover tåler HCV-inficerede børn generelt den antivirale behandling bedre, end voksne patienter med HCV gør [28]. Succesraten for antiviral behandling af kronisk HCV hos børn afhænger af genotype. Børn med HCV-genotype 2 og 3 har højeste succesrate med over 90% chance for viral elimination på 24 ugers behandling med PEG-IFN og RBV, og børn med HCV og genotype 1 har over 50% succesrate for viral elimination efter 48 ugers behandling.

**KORRESPONDANCE:** Vibeke Brix Christensen, Gl. Strandvej 97, 3050 Humlebæk. E-mail: brixchr@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 29. august 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 4. november 2013

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**TAKSIGELSE:** Tak til Susan Cowan, Statens Serum Institut, for data om børn med hepatitis C i Danmark.

#### LITTERATUR

1. www.who.int. (5. jul 2013).
2. Christensen PB, Hay G, Jepsen P et al. Hepatitis C prevalence in Denmark – an estimate based on multiple national registers. *BMC Infect Dis* 2012;12:178-86.
3. European Pediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005;41:45-51.
4. Thomas SL, Newell ML, Peckham CS et al. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viremia or human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol* 1998;27:108-17.
5. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:371-7.
6. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Excluding Hepatitis C virus (HCV) infection by serology in young infants of HCV infected mothers. *Acta Paediatr* 2005;94:444-50.
7. Lee SR, Yearmood GD, Guillon CH et al. Evaluation of a rapid, point-of-care test devise for the diagnosis of hepatitis C infection. *J Clin Virol* 2010;48:15-7.
8. Wirth S. Current treatment options and response rates in children with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2012;18:99-104.
9. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N et al. NASPGHAN Practice Guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:838-55.
10. Abdel-Hady M, Bruun SK, Sira J et al. Chronic hepatitis C in children – review of natural history at a national centre. *J Viral Hepatitis* 2011;18:535-40.
11. Bortolotti F, Verucchi G, Camma C et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology* 2008;134:1900-7.
12. Guido M, Rugge M, Jara P et al. Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum. *Gastroenterology* 1998;115:1525-9.
13. Gonzalez-Peralta RP, Langham MR, Andres JM et al. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:630-5.
14. Omland LH, Krarup H, Hepsen P et al. DANVIR Cohort Study – mortality in patients with chronic and cleared hepatitis C viral infection: a national cohort study. *J Hepatol* 2010;53:36-42.
15. Sullivan DG, Bruden D, Deubner H et al. Hepatitis C virus dynamics during natural infection are associated with long-term histological outcome of chronic hepatitis C disease. *J Infect Dis* 2007;196:239-48.
16. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med* 2012;366:216-24.
17. Kelly DA, Haber B, González-Peralta et al. Durability of sustained response shown in paediatric patients with chronic hepatitis C who were treated with interferon alfa-2b plus ribavirin. *J Viral Hepatitis* 2012;19:263-70.
18. Jonas MM, Balistreri W, Gonzalez-Peralta RP et al. Pegylated interferon for chronic hepatitis C in children affects growth and body composition: results from the pediatric study of hepatitis C (PDS-C) trial. *Hepatology* 2012;56:523-31.
19. Sung H, Chang M, Saab S. Management of hepatitis C antiviral therapy adverse effects. *Curr Hepat Rep* 2011;10:33-40.
20. Rodrigue JR, Balistreri W, Haber B et al. Peginterferon with or without ribavirin has minimal effect on quality of life, behavioral/emotional, and cognitive outcomes in children. *Hepatology* 2011;53:1468-75.
21. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:1013-8.
22. Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF et al. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:450-8.
23. Sokal EM, Bourgeois A, Stéphanie X et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol* 2010;52:827-31.
24. Jara P, Hierro L, de la Vega A et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:142-8.
25. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2010;52:501-7.
26. Ge D, Fellay J, Thompson AJ et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
27. Castéra L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol* 2009;50:59-68.
28. Druyts E, Thorlund K, Wu P et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;56:961-7.



# Hepatitis B hos børn

Vibeke Brix Christensen<sup>1</sup>, Sannie Nordly<sup>2</sup>, Mette Kjær<sup>3</sup> & Marianne Hørby Jørgensen<sup>1</sup>



## STATUSARTIKEL

- 1) BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet  
2) Børneafdelingen, Hvidovre Hospital  
3) Hepatologisk Afdeling, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2014;176:V02130135

Formålet med denne artikel er at beskrive hepatitis B-infektion hos børn og unge samt informere om forbedret diagnostik og behandlingstilbud til denne gruppe patienter. Hepatitis B skyldes infektion med hepatitis B-virus (HBV). Pga. immunmedierede mekanismer kan HBV forårsage akut leversvigt, akut hepatitis, kronisk hepatitis, levercirrose og hepatocellulært karcinom (HCC) hos såvel børn som voksne [1]. Trods eksistensen af en effektiv vaccine og screening af donorblod er HBV-infektion et stort globalt problem. Omkring en tredjedel af jordens befolkning har været eller er inficerede, og ca. 400 millioner er kroniske bærere af hepatitis B [2]. Kronisk hepatitis B blev anmeldelsespligtig i Danmark i 2001. Det eksakte antal kronisk HBV-inficerede personer i Danmark er ukendt, men det skønnes at være omkring 15.000, hvoraf omkring 5% er under 19 år [3]. HBV er et lille dobbeltstrengt DNA-virus af *Hepadna-*

familien med otte genotyper baseret på nukleotidsekvenshomologi. Genotypen har betydning for spontanforløbet af HBV-infektion og responsen på behandling [4]. Virusset består af en kappe og en kerne. Viruskernen, *hepatitis B core antigen* (HbcAg), indeholder genomet og DNA-polymerase. Viruskappen består af overfladeantigen, *hepatitis B virus surface antigen* (HBsAg), som kan måles i perifert blod. Endvidere måles e-antigen, *hepatitis B e antigen* (HBeAg), der findes i viruskernen som udtryk for virusreplikationsaktivitet og dermed smitsomhed. Såfremt en person er smittet med en HBV-mutant, produceres HBeAg muligvis ikke. Personer, der er positive for HBsAg i mere end seks måneder har kronisk HBV-infektion (**Tabel 1**). Hvis antistof mod kerneantigenet (anti-HBc) er til stede, betyder det en immunaktivering i levercellerne. Det dannes efter alle infektioner, men ikke efter vaccination. Efter gennemgået HBV-infektion og efter vaccination er anti-HBs-test positiv. Moderne molekylærbiologiske teknikker anvendes til påvisning af antigen/antistoffer, *viral load* (HBV-DNA) og genotypning.

TABEL 1

Diagnostik af hepatitis B-virus (HBV)-infektion.

Diagnose	Blodprøve	Blodprøvesvar	Kommentar
Akut HBV	HBsAg og/eller anti-HBc-IgM	Pos. HBsAg og/eller pos. anti-HBc-IgM	Akut HBV
	Total anti-HBc	Pos. anti-HBc	
Kronisk HBV	HBsAg	Pos. HBsAg > 6 mdr.	Kronisk HBV
	Anti-HBc-IgM	Neg. anti-HBc-IgM	
	Total anti-HBc	Pos. anti-HBc	
	HBeAg	Pos. HBeAg	Ikke serokonverteret
	Anti-HBe	Neg. HBe	
	Total anti-HBc	Pos. anti-HBc	
	HBeAg	Neg. HBeAg	Serokonverteret
Afklaring af HBV-immunitet	HBsAg	Pos. HBsAg	Hepatitis B-infektion
	Anti-HBs	Neg. anti-HBs	Ikke indikation for immunisering
	HBsAg	Neg. HBsAg	Tidligere hepatitis B eller vaccination
	Anti-HBs	Pos. anti-HBs	Ikke indikation for immunisering, dog kan booster overvejes ved antistofniveau < 10 IU/ml
	HBsAg	Neg. HBsAg	Hepatitis B-modtagelig
	Anti-HBs	Neg. anti-HBs	Indikation for immunisering

Ag = antigen; Hbc = *hepatitis B core*; HBe = *hepatitis B e (nvelope)*; HBs = *hepatitis B virus surface*; Ig = immunglobulin.

## HEPATITIS B-TRANSMISSION

HBV transmitteres primært via blod, men kan smitte via andre kropsvæsker såsom spyt, sæd og vaginalsekret [5, 6], og mennesket er den eneste smitekilde. HBV kan overleve i mere end syv dage på tørre overflader, hvilket forklarer risikoen for intrafamilier transmission. Hyppigheden af transmission af HBV-infektion imellem børn afhænger af population og verdensdel. I områder med høj forekomst som Asien, Afrika, Sydeuropa og Latinamerika, hvor mere end 8% af befolkningen er kroniske bærere, forekommer HBV-infektion hovedsageligt i den tidlige barndom. Siden 2005 er alle gravide i Danmark blevet screenet for HBV-infektion, således at behandling med henblik på reduktion i *viral load* kan initieres og mor til barntransmission (vertikal transmission) reduceres [7]. Man fraråder ikke HBV-positive mødre at amme [8]. Vaccination mod HBV er på nuværende tidspunkt desværre ikke en del af det danske børnevaccinationsprogram, dog tilbydes der gratis vaccination af børn med HBV-positive mødre og børn i institutioner med HBV-inficerede personer. Desuden tilbydes der gratis vaccination til pårørende i en husstand med en kronisk HBV-inficeret person og til eventuelle sexpartnere [9].

## FAKTABOKS

### Hepatitis B-virus-infektion hos børn

Leverbetændelse forårsaget af hepatitis B-virus (HBV).

Effektiv vaccine, dog ikke i børnevaccinationsprogrammet i Danmark.

Anmeldelsespligtigt.

Nyfødte og børn er i høj risiko for at få kronisk HBV-tilstand.

Der er ca. 15.000 HBV-positive i Danmark, heraf er ca. 5% under 18 år.

HBV inddeles i fire stadier afhængig af immunologisk respons og biokemi.

Et mindretal får kronisk HBV med forhøjede alaninaminotransferase-koncentrationer. Ved aktiv HBV igennem 5-20 år er incidensen af levercirrose på 2-3% pr. år, og der er en livstidsrisiko for at få hepatocellulært karcinom på 25%.

Der er medicinsk behandlingsmulighed for børn med interferon eller nukleosidanalog.

Risikoen for at blive kronisk bærer er afhængig af persons alder på smittetidspunktet: Jo yngre personen er, jo højere er risikoen for at blive kronisk bærer. Dette skyldes et umodent immunsystem ved fødslen og de første leveår. Risikoen for at blive kronisk hepatitis B-bærer er ca. 90% ved smitte fra fødsel og er relateret til moderens virologiske status og genotype [10]. Sker smitten i løbet af de fem første leveår, vil 20-30% blive kroniske bærere, mod 5% hos ældre børn og voksne [11]. I Danmark ses HBV-tilfælde oftest hos børn, der er adopteret fra endemiske områder, og børn af inficerede mødre, hvor de nyfødte ikke fik relevant profylaktisk behandling. Disse grupper af børn bør screenes for HBV, ligeledes bør børn, der skal påbegynde behandling med immunmodulerende stoffer, screenes. WHO anbefaler vaccination med såvel HBV-vaccine som hepatitis B-immunglobulin inden for 12 timer med margin op til 24 timer postnalt til nyfødte af HBsAg-positive mødre. Revaccination gives efter 1, 2 og 12 måneder, hvilket giver 90-98% beskyttelse [9, 12, 13].

### KLINIK

Inkubationstiden er 40-160 dage, men størstedelen af de HBV-inficerede børn er asymptomatiske eller har blot let forhøjede leverenzymmer. Symptomerne kan være kvalme, opkastning, nedsat appetit og subfebrilia i prodromalstadiet, hvorefter ikterus og transaminasesstigning kan ses. Nogle får ledsmerter og hududslæt. Fulminant hepatitis er sjældent. Akut HBV-infektion diagnosticeres ved at kombinere sygehistorie, kliniske og biokemiske fund med påvisning af HBsAg og/eller anti-HBc-immunglobulin M, der normalt kun ses ved akut hepatitis B-infektion eller ved *flare-*

*ups* i kronisk hepatitis, imens HBsAg er positiv ved såvel akut som kronisk HBV-infektion (Tabel 1).

HBV-infektionens forløb inddeles traditionelt i fire faser, hvor serologi og biokemi spiller en afgørende rolle, da symptomerne på HBV-infektion hos børn ofte er vage. De fire faser er: immuntolerantfasen, immunaktiveringsfasen, inaktiv infektionsfasen og reaktiveringsfasen (**Figur 1**).

#### Immuntolerantfasen

Patienter i immuntolerantfasen er HBeAg-positive med højt *viral load*, men uden biokemisk og histologisk sygdomsaktivitet. De fleste børn, som er smittet ved fødslen, befinder sig i denne fase, som kan vare 10-30 år. Børn i denne fase anbefales kontrolleret med 6-12 måneders intervaller for at holde øje med overgangen til immunaktiveringsfase.

#### Immunaktiveringsfasen

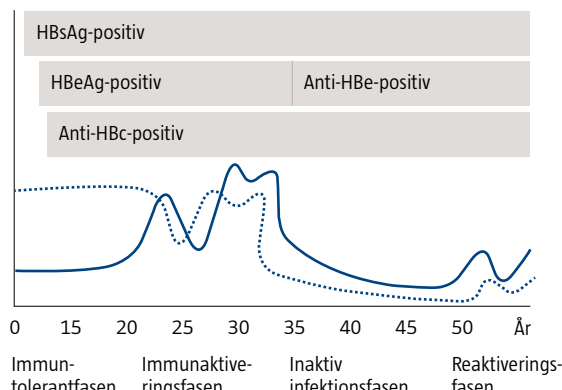
Patienter i immunaktiveringsfasen er HBeAg-positive med moderat højt *viral load* og med biokemisk og histologisk sygdomsaktivitet, der over tid kan udvikle sig til fibrose og HCC [14]. Denne fase ses hos børn med et utilstrækkeligt immunologisk respons på deres HBV-infektion. En stigning i alaninaminotransferase (ALAT)-værdien hos HBV-inficerede børn kan være associeret med spontan serokonvertering. Børn i denne fase anbefales kontrolleret med 3-6 måneders intervaller for at afdække behandlingsbehov eller spontan overgang til immunovervågningsfasen.

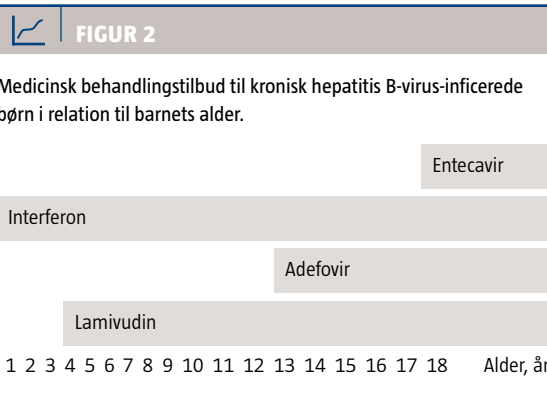
#### Inaktiv infektionsfasen

Patienter i inaktiv infektionsfasen er HBeAg-negative og anti-HBe-positive med lav *viral load* og uden bio-

FIGUR 1

Forløb af hepatitis B-virus (HBV)-infektion på tidsakse. Serologiske faser samt *viral load* (HBV-DNA) og alaninaminotransferasesvingninger (ALAT) er angivet.





kemisk og histologisk sygdomsaktivitet. Denne fase ses hos børn, der i immunaktiveringsfasen har haft tilstrækkelig immunologisk respons på deres HBV-infektion og er serokonverteret fra HBeAg til anti-HBe. Børn i denne fase anbefales kontrolleret med 6-12 måneders intervaller for at afdække eventuel reaktivering.

#### Reaktiveringsfasen

Patienter i reaktiveringsfasen er typisk HBeAg-negative med positiv *viral load*. ALAT er normal eller let forhøjet. Årlige kontroller anbefales.

#### FORLØB

HBeAg-serokonvertering afhænger af barnets alder og maters HbsAg-status [15]. Faktorer, der er af betydning for *clearing* af HbeAg, blev undersøgt hos 169 raske børn, der var HbeAg- og HbsAgpositive. I dette studie konverterede blot 9,7% inden treårsalderen [16]. Der er fundet højere HbeAg-serokonverteringsrate hos horisontalt inficerede børn end hos vertikalt inficerede [17].

Levercirrose forekommer med en incidens på 2-3% pr. år efter 5-20 år med kronisk aktiv hepatitis [18]. Kroniske HBV-bærere har en livstidsrisiko på op til 25% for at få HCC, der oftest ses efter 30-40 år med kronisk aktiv hepatitis [19].

Modsat kronisk hepatitis C ses HCC også uden forudgående cirrose hos patienter med kronisk HBV-infektion. Det skønnes, at 30% af de patienter, der er smittet perinatalt i de HBV-endemiske områder, vil dø af deres leverlidelse på grund af cirrose eller HCC.

#### OPFØLGNING AF

##### KRONISK HEPATITIS B-VIRUS-INFICEREDE BØRN

Børn med kronisk HBV-infektion bør undersøges årligt af en børnelæge i henhold til specialeplanen. Klarlægning af smitteforhold og tidspunkt, komorbi-

ditet og sociale forhold er vigtige parametre. Der skal screenes for hepatitis C og D, hiv-infektion samt autoimmun og metabolisk leversygdom. Endvidere skal niveauerne af immunglobuliner, ferritin og autoantistoffer (antinukleære antistoffer, glatmuskelantistof og antimitokondrieantistof) måles for at udelukke anden leversygdom.

Opfølgende kontrol af kronisk HBV-inficerede børn bør indeholde klinisk undersøgelse, serologiundersøgelse (måling af niveauerne af HBsAg, HBeAg, anti-Hbe og *viral load*) samt klinisk kemiundersøgelse (måling af niveauerne af ALAT, aspartataminotransferase, gammaglutamyltransferase, bilirubin, international normaliseringsratio, albumin, hæmoglobin og trombocytter). Endvidere kan alfafetoprotein måles hvert andet år fra småbørnsalderen. Abdominal UL-skanning af abdomen, leverbiopsi og evt. fibroskanning er indiceret, inden der gives behandlingstilbud.

Forløbet af HBV-infektion hos børn er variabelt og relateret til alder på infektionstidspunktet, etnicitet, og hvorvidt infektionen er erhvervet vertikalt eller horisontalt. Serokonvertering fra HBeAg-positiv til HBeAg-negativ status sker spontant hos 2-5% hvert år, dog med højere hyppighed under puberteten [16], og er hos drenge relateret til testosteronniveau og tidlig debut af puberteten [19]. I et longitudinelt studie fra Italien har man fulgt kronisk HBV-inficerede børn, der HBeAg-serokonverterede, og man fandt, at 95% af børn uden cirrose havde inaktiv HBV-infektion, og hos 15% var HBsAg clear [18]. Anti-HBs-serokonvertering sker spontant hos 0,5-2% hvert år [20], og disse betragtes som raske.

#### BEHANDLINGSSTRATEGI

Om kronisk HBV-infektion skal behandles medicinsk, afhænger af, hvilken fase sygdommen befinder sig i, og om der er leverfibrose. Risikofaktorer, der er forbundet med progressiv hepatisk inflammation og komplikationer, er bl.a. HBV-genotype, vedvarende viræmi og specifikke mutationer i HBV-genomet. Børn, der er over to år og har vedvarende forhøjelse af ALAT  $> 2-3 \times$  øvre referenceniveau og tegn på aktiv viral replikation (positiv HBeAg, HBV-DNA-niveauer  $> 10^5$  kopier/ml eller 20.000 IE/ml i serum) i over tre måneder (immunaktiveringsfasen), kan tilbydes medicinsk behandling. Det er vigtigt at foretage leverbiopsi for at bedømme graden af leverskade.

Indikatorer for mulighed for god effekt af behandlingen er høje ALAT-værdier, lavt *viral load* og aktiv inflammation påvist i leverbiopsi. De børn, som skal tilbydes medicinsk behandling for deres kroniske HBV-infektion, bør følges af en infektionspædiater eller pædiatrisk hepatolog.

## MEDIKAMENTELLE BEHANDLINGSMULIGHEDER

Kronisk HBV-infektion behandles med ligeværdige præparater, der suppresserer virusreplikation og er immunmodulerende [21]. Behandlingen kan være tidsbegrænset (interferon) eller vedvarende, og der er behandlingsrespons hos 30-40% af de behandlede børn [20].

Interferon-alfa gives subkutant tre gange ugentligt. Feber og influenzalignende symptomer er hyppige ved behandlingsopstart. Knoglemarvsdepression ses hos 20-40% [22], og autoimmun thyroideasygdom ses hos ca. 15%. Alopeci og mental påvirkning er sjældne bivirkninger hos børn. De fleste børn gennemfører behandlingsperioden på 48 uger og følges tæt med hæmatologi, bestemmelse af nyretal, transaminaser og koagulationstal ved påbegyndelsen, herefter bestemmes månedlige værdier. Thyroideatal og *viral load* måles hver tredje måned. Behandlingen anvendes ikke ved dekomenseret leversygdom, cytopeni, alvorlig nyre- eller hjertesygdom og autoimmune sygdomme. Den største effekt af interferon-alfa-behandling ses hos de patienter, der har den største sandsynlighed for spontan serokonvertering og hos patienter med genotype A [23].

Lamivudin er en nukleosidanalogue, der undertrykker virusreplikation. Effekten er dosisafhængig. Lamivudinbehandling giver få bivirkninger, og stoffet gives peroralt. Det kan bruges ved dekomenseret cirrose. Resistensudvikling er stigende med behandlingsvarighed og er således på ca. 60% ved fem års behandling [24].

Adefovir er en nukleosidanalogue, der giver mindre resistensudvikling end lamivudin. Adefovir er dog ikke så effektiv som tenofovir.

Tenofovir er en nukleosidanalogue, der oprindeligt blev godkendt til behandling af hiv. Resistensudvikling synes ikke at være et problem. Undersøgelser hos børn er planlagt.

Entecavir er en nukleosidanalogue, der inhiberer HBV-replikation. Viral resistance is rare. Viral resistens er sjælden. Den er godkendt af FDA til børn over 16 år (Figur 2).

Børn, der er i behandling med nukleosidaloger kontrolleres med hæmatologi, måling af nyrefunktion, levertal og koagulationstal efter en måneds behandling herefter hver tredje måned, hvor også *viral load* kontrolleres. Behandling kan evt. ophøre 6-12 måneder efter HBeAg-serokonvertering. Efter behandlingsophør kontrolleres børnene efter to, fire og seks uger med henblik på *flare-up*.

Børn med samtidig kronisk hepatitis V, HDV, hiv-infektion eller med resistent HBV-infektion udgør en særlig gruppe, og behandlingsstrategier for denne gruppe beskrives ikke i denne artikel.

## KONKLUSION

HBV-infektion hos børn er et stort problem på verdensplan. Børn, der er inficeret perinatalt og ikke har haft serokonvertering, er prædisponerede til udvikling af levercirrose og HCC. De nuværende antivirale behandlingsmuligheder kan ikke fjerne HBV-infektionen. Antiviral terapi er indiceret hos børn og unge med kronisk infektion og påvirkning af levervæv, men brugen af godkendt medicin til HBV-inficerede børn og unge begrænses af midlernes bivirkningsprofil og risikoen for udvikling af resistens. Antiviral HBV-behandling tåles generelt bedre af børn og unge end af voksne.

**KORRESPONDANCE:** Vibeke Brix Christensen, Gl. Strandvej 164, 3050 Humlebæk. E-mail: brixchr@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 30. maj 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 5. august 2013

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Dandri M, Locarnini S. New insight in the pathobiology of hepatitis B virus infection. *Gut* 2012;61:6-17.
2. www.who.int (14. jan 2013).
3. www.ssi.dk (14. jan 2013).
4. Boxall E, Sira J, Kaskar S et al. Does genotype predict response to treatment in children infected with hepatitis B perinatally? *J Med Virol* 2012;84:1535-40.
5. Kidd-Ljunggren K, Holmberg A, Bläckberg J et al. High levels of hepatitis B virus DNA in body fluids from chronic carriers. *J Hosp Infect* 2006;64:352-7.
6. Heiberg IL, Hoegh M, Ladelund S et al. Hepatitis B virus DNA in saliva from children with chronic hepatitis B infection: implications for saliva as a potential mode of horizontal transmission. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:465-7.
7. Giles ML, Visvanathan K, Lewin SR et al. Chronic hepatitis B infection and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2012;6:37-44.
8. Chen X, Chen J, Wen J et al. Breastfeeding is not a risk factor for mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *PLoS One* 2013;8:e55303.
9. www.sst.dk (14. jan 2013).
10. Della Corte D, Comparcola D, Nobili V. Hepatitis B virus infection in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:291-3.
11. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985;151:599-603.
12. Lee C, Gong Y, Brok J et al. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:CD004790.
13. Haber BA, Block JM, Jonas MM et al. Recommendations for screening, monitoring, and referral of pediatric chronic hepatitis B. *Pediatrics* 2009;124:1007-13.
14. Shah U, Kelly D, Chang MH et al. Management of chronic hepatitis B in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:399-404.
15. Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatology* 2006;43:556-62.
16. Chang MH, Sung JL, Lee CY et al. Factors affecting clearance of hepatitis B e antigen in hepatitis B surface antigen carrier children. *J Pediatr* 1989;115:385-90.
17. Marx G, Martin SR, Chicoine JF et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis B virus infection in children of different ethnic origins. *J Infect Dis* 2002;186:295-301.
18. Bortolotti F, Cadrobbi P, Crivellaro C et al. Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood. *Gastroenterology* 1990;99:805-10.
19. Wu JF, Tsai WY, Hsu HY et al. Effect of puberty onset on spontaneous hepatitis B virus e antigen seroconversion in men. *Gastroenterology* 2010;138:942-8.
20. Giacchino R, Cappelli B. Treatment of viral hepatitis B in children. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:889-903.
21. Jonas MM, Block JM, Haber BA et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology* 2010;52:2192-205.
22. Iorio R, Pensati P, Botta S et al. Side effects of alpha-interferon therapy and impact on health-related quality of life in children with chronic viral hepatitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:984-90.
23. Bortolotti F, Jara P, Barbera C et al. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *Gut* 2000;46:715-8.
24. Sokal E, Roberts EA, Mieli-Vergani G et al. Dose-finding and safety of lamivudine (LAM) in children and adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1998;28:489-93.

# God effekt af mindfulness ved symptomer på stress, angst og depression

Lone Overby Fjorback<sup>1</sup>, Benita Holt Rasmussen<sup>2</sup> & Tua Preuss<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Forskningsenhed for funktionelle lidelser, Hoved-Neuro-Centret, Aarhus Universitets-hospital  
2) Det danske Institut for Stress

Ugeskr Læger  
2015;176:V09120543

Den videnskabelige litteratur om mindfulness er nærmest eksponentielt stigende. *Mindfulness*-baserede interventioner er blevet populære som supplerende intervention ift. forskellige somatiske og psykiatriske lidelser [1, 2]. Denne statusartikel omhandler kun *Mindfulness*-baseret stressreduktion (MBSR), som er et kursus til håndtering af stress, smerte og kroniske sygdomme. Med udgangspunkt i MBSR har man udviklet programmet *Mindfulness*-Based Cognitive Therapy (MBCT), som inkorporerer elementer fra kognitiv terapi og er designet til undgåelse af tilbagefald (og ikke til behandling) af depression.

*Mindfulness* kan beskrives som mentaltræning, der styrker evnen til at være nærværende og accepterende over for både en selv og andre. *Mindfulness* betyder oprindeligt at være til stede i nuet og acceptere nuet, som det er, hvilket er en færdighed, som kan læres gennem træning. I *mindfulness* anskues et mentalt sundt helbred bredere end fraværet af patologi og som noget, der fortsat kan styrkes via træning af opmærksomheden.

Begrebet *mindfulness* dækker således både over en bestemt færdighed og den træning, som anvendes til at opnå denne. Denne flertydighed af begrebet afspejles i en foreslået tokomponent-*mindfulness*-definition. Den første er en selvregulering af opmærksomheden, så den holdes til nuet. Den anden komponent involverer en bestemt holdning til oplevelsen af nuet – en holdning, der er karakteriseret af åbenhed, accept og nysgerrighed. Accept betyder at registrere og anerkende det, der alligevel er. Accept anses mod-

sat resignation for at være en forudsætning for ændring [3].

*Mindfulness* er en del af den buddhistiske lære [4]. Her skelnes der mellem smerte og lidelse. Ifølge buddhismen er både smerte og lidelse grundvilkår for alle mennesker, men hvor smerte ofte er uundgåelig, skyldes lidelsen derimod vore egne fejlslutninger, især grådighed og andre destruktive emotioner. Lidelsen kan imidlertid overvindes, og vejen til den frihed kaldes den ottelede vej [4]. Vejen kan opdeles i tre domæner: 1) etisk opførsel (rigtig tale, rigtig adfærd, rigtigt levebrød), 2) kultivering af sindet (rigtig intention, rigtig koncentration, rigtig *mindfulness*) og 3) herigennem opstår visdom og indsigt (*vipassana*).

I 1979 underviste *Jon Kabat-Zinn* i anatomi på Massachusetts Medical School. Han var en ivrig yoga- og meditationsudøver og fik den idé, at det, han lærte gennem yoga og meditation, også kunne være virksomt for patienter. Han udviklede MBSR og grundlagde Center for Mindfulness, der er en stressklinik på universitetshospitalet UMASS i Massachusetts, USA [3]. Alle patienter med kontakt til UMASS får i indkaldelsesbrevet information om MBSR. I 1998 havde 240 hospitaler i USA MBSR-klinikker. MBSR er et manualiseret gruppebehandlingsprogram med undervisning i *mindfulness*, meditation og yoga samt kommunikation og stresshåndtering. Undervisningen foregår i grupper en gang ugentligt i to en halv time i otte uger plus en hel dags undervisning mellem uge seks og uge syv. Kursisterne får en cd med hjem og opfordres til at træne 45 minutter dagligt. Undervisningen foregår i en sekulær kontekst.

Meditation betyder at koncentrere sig. Når man mediterer, arbejder man med sin opmærksomhed. Man koncentrerer sig om et bestemt fokus. Når opmærksomheden går et andet sted hen, flytter man den tilbage til sit fokus. I *mindfulness*-meditationen er alle tanker, følelser og kropslige fornemmelser tilladt; man mærker det, som er med en venlig indstilling. Er hovedet fyldt med fordømmende tanker, eller er kroppen fyldt med smerte eller rastløshed, så er det det, man registrerer. Man er sammen med sig selv igennem rastløshed, kedsomhed, angst, smerte, sorg,



Der praktiseres siddende meditation, som er en af de øvelser, der indgår i programmet *mindfulness*-based stressreduktion.

glæde, intens lykke, irritation, vrede eller dødsighed [5].

*Body scan* er et eksempel på en meditation. Her mærker man kroppen del for del. Man prøver ikke at ændre noget, men mærker det, der er. Instruksen er ikke, at man skal slappe af, men blot at mærke kroppen, som den er lige nu. Nogle gange giver det ro, andre gange ikke.

*Mindfulness*-yoga er øvelser, hvor man ved hjælp af åndedrættet og opmærksomheden koncentrerer mærker sin krop. Man lærer at respektere kroppens grænser og løsne muskelspændinger. Det er smidighed, balance og styrketræning på én gang. Man prøver også at undersøge og acceptere tanker og følelser, f.eks. frustrationer over, hvad kroppen ikke kan, eller ens tendens til at presse kroppen for meget [5].

I en siddende meditation kan fokus rettes på forskellige objekter, f.eks. åndedrættet, lyde, tanker, kroppen, følelser og smerte. Her opdager man ofte, hvad sindet er fyldt af, hvem man er vred på, eller hvad ens frustrationer er. Man lærer noget om egne tanker og handlemønstre og ser tendensen til at dømmes alt og alle (inkl. sig selv). Man lærer at se det, der er i sindet, som objekter, der kommer og går, og ikke som sandheder [5].

MBSR adskiller sig fra almindelig yoga og meditation ved, at man efter meditationerne taler om sine oplevelser under dem. *Body scan*, yoga og siddende meditationer er eksempler på formel *mindfulness*-praksis. Meningen er, at man bruger den samme teknik resten af døgnet, dvs. at man igen og igen vender opmærksomheden tilbage til nuet med en venlig accepterende holdning, det kaldes uformel praksis [5].

## RESULTATER

Vi har inkluderet 31 studier.

**Tabel 1** (som kan ses på Ugeskriftet.dk i tilknytning til artiklen) viser resultaterne for seks studier med ikkekliniske populationer. Alle studier viser forbedring på en eller flere af følgende faktorer, der er relateret til mentalt helbred: angst, livskvalitet, depression og stress. Fysiske symptomer er målt i to studier, hvor man i begge målte en reduktion svarende til en forbedring af det fysiske helbred. I et enkelt studie målte man immunrespons og fandt en øget immunrespons efter interventionen. Kun i ét studie anvendtes en aktiv kontrolgruppe, og i dette studie reducerede begge interventioner psykisk ubehag, angst samt antal fysiske symptomer.

**Tabel 2** (som kan ses på Ugeskriftet.dk i tilknytning til artiklen) viser resultaterne for 25 studier med kliniske populationer, hvoraf seks er med patienter med kræft, tre er med patienter med hiv, fire er med patienter med fibromyalgi, tre er med patienter med



## FAKTABOKS

*Mindfulness*-baseret stressreduktion (MBSR) forløbet over otte uger kan kun anbefales til personer, der har interesse og evne til at deltage, samt er motiveret til at træne *mindfulness* dagligt.

En oversigt over effektstudier af MBSR viser, at programmet er en brugbar og effektiv metode til at mindske symptomer på stress, angst og depression.

MBSR anbefales inden for medicinsk behandling til at forbedre helbredsrelateret livskvalitet.

MBSR-læreren personlige kendskab til metoden er afgørende.

smarter, og to er med patienter med angstlidelser. De resterende syv er med blandede populationer, overvejende medicinske patienter. I 24 studier anvendte man mål på faktorer, som er relateret til mentalt helbred, såsom angst, depression, livskvalitet, stress og positiv affekt.

I 15 af de 24 studier blev mentalt helbred forbedret i forhold til kontrolgrupperne, idet resultaterne viste en øgning i livskvalitet i syv studier, øget positiv affekt i et studie, forbedret *coping* i et studie samt reduktion i angst, depression og stress i henholdsvis seks, ni og syv studier. I otte studier blev der påvist forbedret mentalt helbred på niveau med kontrolgrupperne (syv heraf er aktive), idet resultaterne viste øget livskvalitet i fem studier samt reduktion i angst og depression i henholdsvis tre og to studier. I et studie fandt man ingen effekt i hverken MBSR-gruppen eller kontrolgruppen. I et enkelt studie med patienter med hiv målte man kun sygdomsaktivitet (fald i *cluster of differentiation* (CD)4+ -T-lymfocyt-niveau), som var signifikant lavere i MBSR-gruppen end i kontrolgruppen. Mangel på en aktiv kontrolgruppe og lang followupperiode er en svaghed for en del af studierne.

For mere detaljeret gennemgang af resultaterne i de enkelte artikler henvises der til [1, 2].

## DISKUSSION

Evidensen for MBSR er stigende, og resultaterne fra litteraturgennemgangen understøtter, at MBSR kan mindske symptomer på stress, angst og depression, forbedre helbredsrelateret livskvalitet og mindske psykologisk betinget stress i forbindelse med sygdom.

Som det fremgår af de varierende populationer i studierne, kan MBSR ses som en transdiagnostisk intervention, idet der ikke fokuseres direkte på symptomerne, men i stedet på patientens forhold til dem. Forskningen viser, at MBSR-programmet er effektivt over for mange lidelser, og der er desuden fundet ændringer i hjernen associeret med deltagelse i MBSR-kurser [6, 7]. Disse fund tyder på, at mentalt helbred kan trænes og forbedres i lighed med fysisk helbred.

Langt de fleste studier har udelukkende inkluderet selvhenviste patienter, så fundene kan generaliseres til disse. Idet behandlingen kræver aktiv deltagelse, er det formentlig ønskværdigt, at patienterne selv vælger den. Ved henvisning til en *mindfulness*-intervention er det derfor vigtigt at undersøge, om patienten er indstillet på at deltage og yde en indsats i form af daglig træning. MBSR er et krævende forløb og anbefales ikke til patienter med svær depression, psykose eller aktivt misbrug.

Der er flere ligheder end forskelle mellem MBSR- og MBCT-programmerne, og instruktørens uddannelse og erfaring kan være en vigtigere faktor end selve programmet. Instruktørens erfaring og uddannelse kan afspejles i behandlingseffekten, fordi det helt specielle ved MBSR er, at *mindfulness* skal være integreret i underviseren [4]. *Mindfulness* er ikke et koncept, man kan tænke sig til, eller bare en god idé, man kan tage til sig. *Mindfulness* er en tilstand, der kan opstå af sig selv gennem en træning, der hovedsageligt består af ikke at gøre noget. Den træning er utrolig svær, fordi det for mange er en hel ny form for læring [4, 5].

En stor del af forskningen er udgået fra UMASS eller fra *mindfulness*-instruktører, der er uddannet derfra. Derfor kan resultaterne formentlig kun generaliseres til MBSR-programmer, hvor instruktøren har tilstrækkelig uddannelse og erfaring i metoden. Center for Mindfulness ved Massachusetts University udbyder en certificeret MBSR-læreruddannelse og specificerer følgende underviserkvalifikationer: vidergående uddannelse (kandidat- eller bachelorgrad) typisk inden for psykologi eller sundhedsområdet, egen deltagelse i MBSR-programmet og grundig personlig erfaring med de anvendte *mindfulness*-praktikker, en fortløbende daglig *mindfulness*-meditationspraksis, regelmæssig deltagelse i 5-10 dages *mindfulness*-meditations-retreats varetaget af kompetente undervisere, personlig erfaring med yoga eller tilsvarende kropsorienterede discipliner, professionel træning i anvendelse af MBSR-programmet samt regelmæssig supervision på egne undervisningsforløb med feedback på egen undervisningsstil. Yderligere information om MBSR-uddannelsen kan findes på [8]. Trods den stigende dokumentation for MBSR er der rapporteret om problemer i implementeringen i sundhedsvæsenet i mange lande, fordi der er meget få veluddannede MBSR-lærere [2, 4, 9]. I modsætning til i USA og England og på trods af betydningsfulde forskningsresultater på metaanalyseniveau er der på danske universiteter på nuværende tidspunkt endnu ikke etableret en formel uddannelse i MBSR/MBCT.

I takt med den stigende evidens for MBSR/MBCT er der i Danmark opstået flere uautoriserede uddan-

nelsestilbud og således alvorlig risiko for, at metoden udvandes i de sammenhænge, hvor personer, der varetager behandling baseret på *mindfulness*, ikke er uddannet i henhold til etablerede internationale standarder for MBSR/MBCT.

Der anbefales forsigtighed og tålmodighed med indføring af MBSR i det danske sundhedsvæsen, da tid til sufficient uddannelse af instruktører bør prioriteres.

**KORRESPONDANCE:** Lone Fjorback, Forskningsenhed for funktionelle lidelser, Hoved-Neuro-Centret, Aarhus Universitetshospital, Barthsgade 5, 8200 Aarhus N. E-mail: lonefjor@rm.dk

**ANTAGET:** 13. februar 2013

**PUBLICERET PÅ UGEKSRIFTEK.DK:** 1. juli 2013

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

1. Fjorback LO, Arendt M, Ornbol E et al. Mindfulness-based stress reduction and mindfulness-based cognitive therapy – a systematic review of randomized controlled trials. *Acta Psychiatr Scand* 2011;124:102-19.
2. Fjorback LO, Walach H. meditation based therapies – a systematic review and some critical observations. *Religions* 2012;3:1-18.
3. Kabat-Zinn J. Full catastrophe living: using the wisdom of your body and mind to face stress, pain, and illness. New York: Delacourte, 1990.
4. McCown D, Reibel D, Micozzi MS. Teaching mindfulness. New York: Springer Science, 2010.
5. Fjorback LO. Mindfulness. København: Psykiatrifondens Forlag, 2011.
6. Hofmann SG, Sawyer A, Witt AA et al. The effect of mindfulness-based therapy on anxiety and depression: a meta-analytic review. *J Consul Clin Psychol* 2010;78:169-83.
7. Holzel BK, Carmody J, Vangel M et al. Mindfulness practice leads to increases in regional brain gray matter density. *Psychiatry Res* 2011;191:36-43.
8. www.umassmed.edu/cfm
9. Crane C, Kuyken K, Hastings RP et al. Training teachers to deliver mindfulness-based interventions: learning from the UK experience. *Mindfulness* 2010;1:74-86.

#### Sundhedsstyrelsen

#### TILSKUD TIL LÆGEMIDLER

Sundhedsstyrelsen meddeler, at der fra 14. april 2014 ydes generelt uklausuleret tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

N03AG01	Orfiril Long depotkapsler*, 2care4 ApS
N04BA02	Sinemet Plus tabletter*, 2care4 ApS
J02AC01	Fluconazol »Accord« kapsler*, Accord Healthcare AB
G04BD08	Vesicare tabletter*, COPHARMA ApS
D07AD01	Dermovate creme/salve*, EuroPharma.DK ApS
S01CA01	Tobradex øjendråber*, EuroPharma.DK ApS
B01AE07	Pradaxa kapsler*, Paranova Danmark A/S

\*) Omfattet af tilskudsprissystemet.

# Radikal konusbehandling af cervikal intraepitelial neoplasi

Susani Rothmann, Mette Mikkelsen & Pinar Bor

I de seneste årtier er der tilkommet megen udvikling og viden om ætiologi og behandling af cervikale intraepiteliale neoplasier (CIN). Humant papillomvirus (HPV)-infektion, især type 16 og 18, er associeret med udvikling af CIN [1]. HPV-infektionen er hyppig og helbredes i langt de fleste tilfælde spontant. Ved persisterende infektion kan CIN udvikle sig til cervix-cancer [1]. Korrekt og tidlig behandling af forstadierne er essentiel, da udviklingen hos mange patienter derved kan undgås. Celleforandringer, der er fundet ved screening, udredes med kolposkopi, portioibiopsi og cyto-brush fra cervikalkanalen. Histologisk klassificerer man ifølge WHO fundene i normale celler, atypi, let dysplasi (CIN1), moderat dysplasi (CIN2), svær dysplasi, carcinoma in situ (CIS) (CIN3) og invasivt karcinom [2]. Til den cytologiske klassifikation har man anvendt Bethesda-nomenklaturen i Danmark i de seneste år [3]. Let dysplasi anses for at være et udtryk for akut manifestation af en forbigående HPV-infektion og er derfor ikke en behandlingsindikation. Moderat dysplasi, svær dysplasi, CIS og adenocarcinoma in situ er behandlingsindikationer [4]. Næsten 15.000 danske kvinder får hvert år konstateret CIN [5]. Der udføres årligt ca. 5.000 konisationer i Danmark [6]. Der ses manglende frie resektionsrande og restdysplasi ved ca. 10% af konisationerne [7].

Formålet med denne artikel er at undersøge, om valget af konisationsmetode er afgørende for succesfuld behandling af CIN defineret som radikal konus med frie resektionsrande. Desuden undersøges det, om radikalitetsfrekvensen er afhængig af operatørfaring, peroperativ kolposkopi eller anvendt anæstesiologisk metode (lokalbedøvelse versus generel bedøvelse).

## METODE

Der er søgt efter relevante artikler i PubMed ud fra følgende søgeord: *cervical dysplasia*, CIN, *conisation*, *LEEP*, *procedure*, *residual disease*, *lesion margin*, *anesthetic* og *pathologist*. Søgeordene er anvendt som enkelte søgeord, i kombinationer og som MeSH-termer, bortset fra *anesthetic*, *pathologist* og *procedure*, der kun blev anvendt i kombination med de øvrige søgeord. Desuden er der udvalgt artikler via referencelister i fundne artikler. Artiklerne skulle være på engelsk, dansk, svensk eller norsk. Denne artikel er baseret på

22 udvalgte artikler, hvoraf et er et review, og 21 er originalartikler, der omhandler emnet. Af de udvalgte artikler er 11 retrospektive studier af konisationsmetode [8-18], syv er prospektive [19-24], og fem er randomiserede [19-22, 25]. De relevante artikler er skematisk opstillet i **Tabel 1**. I 16 af de udvalgte artikler [8, 10-21, 23, 25, 26] oplyses der en konkret radikalitet i form af frie resektionsrande ved konisation.

## KONUSRADIKALITET

Radikalitetsprocenten ved konisation var 58-95 i de forskellige artikler [8, 10-21, 23, 26]. *Giachelone et al* [25] fandt en radikalitet på 100%, men dette studie var dog kun baseret på 66 patienter. Et enkelt studie skiller sig ud med en radikalitet på den endocervikale margin helt ned til 47% [21]. Risikoen for dysplasi-recidiv stiger med op til 40% efter ikke-radikal konisation [27]. Patienter med ikke-radikal konisation skal derfor kontrolleres hyppigere med cervikal-smear, HPV-test og eventuelt kolposkopi 3, 6, 12 og 24 måneder efter konisationen [4]. Afhængig af dysplasiens udbredelse og længden af cervix er det i de fleste tilfælde muligt at foretage rekonisation ved recidiv.

## TEKNIKKER OG RADIKALITET

Der skelnes mellem to metoder til behandling af cervikale celleforandringer i transformationszonen: lokale destruktive metoder og excisionsmetoder (konisation). Lokale destruktive metoder består af frysebehandling, laserevaporation og diaterminering [26]. Disse anbefales ikke, idet det ikke er muligt at fratage histologisk materiale til behandlingsvurdering, hvorfor særlig tæt kontrol efter behandlingen er nødvendig [28]. Konisationsmetoder er bl.a. knivkonisation (CKC), laserkonisation, *loop electrosurgical excision procedure* (LEEP) og *needle excision of the transformation zone* (NETZ).



Konus.

## STATUSARTIKEL

Gynækologisk/  
obstetrisk Afdeling,  
Regionshospitalet  
Randers

Ugeskr Læger  
2014;176:V10120605



TABEL 1

## Artikelloversigt.

Reference	Metode	Konus-metode	Antal patienter	Followup	Anæstesi, %	Kolposkopi	Resultat (konusradikalitet, %)	Kommentar
<i>Miroshnichenko et al, 2009</i> [11]	Retrospektiv	CKC, LEEP	157 CKC: 61 LEEP: 96	Ingen	?	?	CKC (84) LEEP (62) CKC signifikant ↑ radikalitet	Anbefaler CKC ved diagnostisk konisation
<i>Nordland et al, 2005</i> [12]	Retrospektiv	CKC, laser	651 CKC: 212 Laser: 439	6 mdr.	Generel (CKC: 88) Lokal (CKC: 12, laser)	Per-OP (laser)	CKC (65) Laser (69) Ingen signifikant forskel	Laser ↓ fri øvre kant vs. CKC (10% vs. 20%) Laser ↓ komplikationer (blødning, infektion, cervikal stenose)
<i>Shin et al, 2009</i> [14]	Retrospektiv	CKC, LEEP	118 CKC: 39 LEEP: 79	Ingen	Generel	Præ-OP	LEEP (73) CKC (82) Ingen signifikant forskel	Kvinder > 45 år signifikant ↑ radikalitet ved CKC
<i>Sun et al, 2009</i> [15]	Retrospektiv	CKC, NETZ	207 CKC: 65 NETZ: 142	3 år	?	Præ- + Post-OP	Samlet (73) CKC (80) NETZ (70) Ingen signifikant forskel	Betydende faktorer for positiv konusmargin: paritet, cytologisk grad, konusdybde og multi-kvadrant CIN3 ved biopsi
<i>Woo et al, 2011</i> [16]	Retrospektiv, followup	LLETZ	967	5 år	Lokal	Post-OP	LLETZ (58)	Radikal konus ↓ recidivrisiko CIN3 ↑ recidiv risiko vs. CIN2
<i>Chen et al, 2009</i> [17]	Retrospektiv	CKC, LEEP	1.113 LEEP: 453 CKC: 660	2 år	?	?	CKC (95) LEEP (76) CKC signifikant ↑ radikalitet	Positiv margin (RR: 7,3) ved LEEP vs. CKC CKC signifikant ↑ radikalitet større læsioner → ↑ risiko positiv konusmargin
<i>Duesing et al, 2012</i> [18]	Retrospektiv	LEEP	266	6 mdr.	?	Præ- + per- + post-OP	LEEP (84)	Komplikationer (blødning, smerte: 5%)
<i>Duggan et al, 1999</i> [19]	Prospektiv, randomiseret	CKC, LEEP	180 CKC: 89 LEEP: 91	12 mdr.	Generel (CKC) Lokal (LEEP)	Præ- + per- + post-OP	CKC (71) LEEP (80) Ingen signifikant forskel	Ingen forskel Residualsygdom, recidiv, konusmargin til histologi
<i>Mathevet et al, 1994</i> [21]	Prospektiv, randomiseret	CKC, LEEP, laser	110 CKC: 37 LEEP: 37 Laser: 36	6 mdr.	Lokal	Præ- +, per- + post-OP	Eksocervikal margin: CKC (73) Laser (62) LEEP (50) Endocervikal margin: CKC (86) Laser (49) LEEP (47) CKC signifikant ↑ radikalitet	LEEP og Laser → termisk skade LEEP ↓ OP-tid Anbefaler LEEP, dog CKC ved mikroinvasion
<i>Mints et al, 2006</i> [27]	Prospektiv	C-LETZ	174	6 mdr.	Lokal	Præ- + post-OP	C-LETZ (86)	Få komplikationer Tryk, præcis og effektiv behandling af CIN

? = ukendt; ↑ = øget; ↓ = nedsat; → = uændret

CIN = cervikal intraepitelial neoplas; CKC = knivkonisation; C-LETZ = *contour-loop excision of the transformation zone*; LEEP = *loop electrosurgical excision procedure*; LLETZ = *large loop excision of the transformation zone*; NETZ = *needle excision of the transformation zone*; OP = operativt; RR = relativ risiko

### Knivkonisation versus laser

I fem studier har man sammenlignet CKC med laserkonisation [10, 12, 20-22]. I to studier [12, 20] har man fundet samme radikalitet ved laserkonisation og CKC. Studiet af *Nordland et al* [12] fra 2005 er baseret på 651 patienter. Kun *Larsson et al* [10] fandt bedre radikalitet (91% vs. 81%) og færre komplikationer (5% vs. 24%) ved laserkonisation end ved CKC. Studiet er af ældre dato, men udmærker sig ved

at have 884 patienter inkluderet. Det oplyses dog ikke, om operatørførelse havde indflydelse på den højere radikalitetsfrekvens ved laserbehandling end ved CKC. I tre studier [10, 12, 22] fandt man færre komplikationer i form af blødning, infektion og stenose ved laserkonisation end ved CKC, mens man i et randomiseret studie [20] med 183 patienter ikke fandt nogen forskel på komplikationer ved de to metoder. Laserkonisation medfører større grad af ter-

misk skade, hvorved histologisk evaluering af konus besværliggøres [20, 21].

#### **Knivkonisation versus loop electrosurgical excision procedure/needle excision of the transformation zone**

I elleve studier [8, 9, 11, 13, 14, 17, 19, 21, 23, 25, 29] har man sammenlignet CKC med LEEP, og et studie har man sammenlignet CKC med NETZ [15]. Radikaliteten ved konisation på 63-88% er ens i fire studier, hvor man sammenligner CKC med LEEP [8, 14, 23] eller CKC med NETZ [15]. I andre studier [11, 12, 17, 25] har man derimod fundet, at CKC havde en bedre radikalitet end LEEP, og anbefalede CKC frem for LEEP i situationer, hvor konisation udføres diagnostisk. I de tidlige stadier af cervixcancer anvendes konuspræparatet diagnostisk med henblik på at afgøre, om der skal udføres radikal hysterektomi, simpel hysterektomi eller blot konisation. Generelt anbefales LEEP frem for CKC, da CKC er forbundet med flere komplikationer i form af blødning, infektion og stenose end LEEP [13, 22, 23]. Derudover er operationstiden kortere ved LEEP end ved CKC [8, 9, 21, 23]. LEEP er også en teknisk lettere metode at lære og kan udføres i lokalanæstesi [21], hvorimod CKC oftest udføres i generel anæstesi [8, 9, 12, 14, 19, 20, 23]. Ulempen ved LEEP-metoden er, at der er beskrevet termiske koagulationsskader på konusvævet, hvorved klarheden ved den histologiske evaluering forringes [21]. Termiske skader kan afhænge af kirurgens erfaring [21]. Nedsat strømstyrke via indstilling af apparatur og korrekt blanding mellem at skære og bruge koagulationsstrøm medfører mindre termisk skade. *Mathevet et al* [21] beskrev otte gynækologer med varierende erfaring med CKC, laserkonisation og LEEP og fandt, at de havde en højere frekvens af termiske skader end beskrevet i den øvrige litteratur. I litteraturen er der også beskrevet hyppigere fragmentering af konus ved LEEP end ved CKC, hvilket medfører problemer med histologisk evaluering og orientering i præparaterne [11].

#### **Laserkonisation versus loop electrosurgical excision procedure**

I to artikler inddrog man både LEEP og laserkonisation i sammenligningen [21, 22]. De er dog baseret på samme studiepopulation. I det første studie [21] inddrog man 110 patienter, der var randomiseret til CKC, laserkonisation og LEEP, mens man i det andet studie [22] inddrog 86 af disse patienter som langtidsfollowup. *Mathevet et al* [21] beskrev ingen statistisk forskel i radikalitet ved laserkonisation (62% og 47%) og LEEP (50% og 47%) i hhv. den eksocervikale og den endocervikale margin. Begge metoder medførte termiske skader på konusmarginen hos

mere end 30% af patienterne. I studiet indgik også CKC, som samlet havde den bedste radikalitet på 73% i den eksocervikale margin og 86% i den endocervikale margin. Alligevel anbefalede *Mathevet et al* [21] LEEP frem for både laserkonisation og CKC. Dette blev begrundet med, at laserkonisation er kostbar, tidskrævende og ændrer vævet signifikant.

#### **OPERATØRENS ERFARING**

Oplysninger om operatørens erfaring og antal gynækologer, der udfører konisationer, savnes i de fleste artikler. Kun i fire studier [8, 18, 21, 25] er der givet oplysninger om operatørerne og deres færdigheder. I to studier [8, 25] oplystes det, at der havde deltaget flere gynækologer som operatører med samme tekniske færdigheder. *Mathevet et al* [21] oplyste om varierende færdigheder hos otte gynækologer. I et enkelt studie [18] udførtes alle konisationer af en onkogynekolog. Fragmentering og termiske skader kan være et spørgsmål om læringskurve og erfaring, hvilket kan have medført bias i studierne. Ingen af studierne indeholder nogen konklusion om sammenhængen mellem radikalitet ved konisation og operatørens erfaring.

#### **ANÆSTESIFORM**

I syv studier [8-10, 12, 14, 19, 23] har man anvendt generel anæstesi, og i 11 studier [9, 12, 15, 16, 19, 21-23, 25, 26] har man anvendt lokalanæstesi ved konisation. I fire af disse studier [9, 12, 19, 23] har man anvendt både generel anæstesi og lokalanæstesi til CKC, LEEP og laserkonisation. I to studier [12, 19] fandt man ingen forskel i radikalitet, og i to studier [9, 23] påviste man ingen forskel i frekvensen af residualsygdom og recidiv efter konisation. Ved sammenligning af radikalitet i studier med henholdsvis generel anæstesi [8-10, 12, 14, 19, 23] og lokalanæstesi [9, 12, 15, 16, 19, 21-23, 25, 26] sås varians i radikaliteten på 58-95%, hvorfor anæstesimetode ikke ser ud til at have betydning for radikalitet ved konisation.

#### **PEROPERATIV KOLPOSKOPI**

I otte studier [10, 12, 18-22, 24] har man udført peroperativ kolposkopi. I disse studier ses fortsat samme varians på radikalitet fra knap 60% til 95%, som er fundet i studier, hvor peroperativ kolposkopi ikke er udført. Der er kun fundet begrænset litteratur, hvor man vurderer effekten af peroperativ kolposkopi i forhold til radikalitet, residualdysplasi eller recidiverende dysplasi. *Grisot et al* [30] fandt i et retrospektivt studium ingen forskel i konusradikalitet hos patienter, der fik foretaget peroperativ kolposkopi, og patienter, der ikke blev kolposkoperet. Derimod var konushøjden signifikant mindre i den kolposkoperede gruppe.



## FAKTABOKS

Hvert år får ca. 15.000 danske kvinder konstateret cervical dysplasi.

Der udføres årligt ca. 5.000 konisationer i Danmark.

Radikalitetsprocenten for konisation er på 58-95 i litteraturen.

Knivkonisation tenderer til lidt højere radikalitet, især i situationer med invasiv cancer, til gengæld er den præget af flere komplikationer i form af blødning, infektion og cervical stenose.

*Loop electrosurgical excision procedure/needle excision of the transformation zone* er de mest anvendte og anbefalede konisationsmetoder, idet de begge har høj radikalitet, er tidsbesparende i operationstid og kan udføres i lokalanæstesi.

Hverken anæstesimethode eller peroperativ kolposkopi synes at have indflydelse på radikaliteten ved konisationsbehandling for cervical intraepitelial neoplasia.

### HUMANT PAPILLOMVIRUS-VACCINATION

I Danmark anbefaler man ofte samtidig HPV-vaccination ved konisation. Der mangler konkrete studier, hvor sammenhængen mellem HPV-vaccination og radikaliteten ved konisation undersøges. HPV-vaccinationen er siden den 1. januar 2009 givet til piger i 12-årsalderen som en del af det danske børnevaccinationsprogram. Det bliver interessant at undersøge, om betydningen af radikalitet ved konisation bliver mindre afgørende, hvis der samtidig HPV-vaccineres.

### KONKLUSION

Radikalitetsprocenten ved behandling af CIN ligger for både CKC, LEEP/NETZ og laserkonisation på 58-95. CKC tenderer til lidt højere radikalitet, men er til gengæld præget af flere komplikationer i form af blødning, infektion og cervical stenose. Laserkonisation anbefales ikke, da den er teknisk svær, kostbar og har højere forekomst af termiske skader på konuspræparatet. Globalt er LEEP den mest anvendte og anbefalede konisationsmetode. LEEP har høj radikalitet, er tidsbesparende i operationstid og kan udføres i lokalanæstesi, hvilket gør metoden økonomisk, da operationen kan udføres i dagkirurgisk regi. LEEP er dog kompliceret af højere frekvens af termiske koagulationsskader. I situationer med invasiv cancer, hvor frie resektionsrande og histologisk fortolkning af konus er diagnostisk for sekundær operationsmetode, anbefales CKC. Anæstesimethode synes ikke at have indflydelse på radikaliteten ved konisationsbehandling for CIN. Randomiserede studier, hvor man har undersøgt værdien af peroperativ kolposkopi og sammenhængen mellem operatørens erfaring og radikaliteten af konisationen, er nødvendige, for at man kan drage en konklusion.

**KORRESPONDANCE:** Susani Rothmann, Regenburgsvej 7, 1. t.h., 8000 Aarhus C. E-mail: susanirothmann@stofanet.dk

**ANTAGET:** 13. februar 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 24. juni 2013

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

- Jastreboff AM, Cymet T. Role of the human papilloma virus in the development of cervical intraepithelial neoplasia and malignancy. *Postgrad Med J* 2002;78:225-8.
- Riotton GCW. *Cytology of the female genital tract*. Mochigan: World Health Organization, 1973.
- Nayar R, Solomon D. Second edition of "The Bethesda System for reporting cervical cytology" – atlas, website, and Bethesda interobserver reproducibility project. *Cytojournal* 2004;1:4.
- Søgaard E, Nielsen K, Pedersen S et al. Kliniske guidelines – gynækologi. Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik. [www.dsog.dk/hindsgavl/dysplasi%20endelig](http://www.dsog.dk/hindsgavl/dysplasi%20endelig) (20. okt 2012).
- Medicinsk teknologisk vurdering. 2005. [www.sundhed.dk](http://www.sundhed.dk). (20. okt 2012).
- Anbefalinger for screening for livmoderhalskræft. København: Sundhedsstyrelsen, 2007.
- Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2006;118:2048-55.
- Huang LW, Hwang JL. A comparison between loop electrosurgical excision procedure and cold knife conization for treatment of cervical dysplasia: residual disease in a subsequent hysterectomy specimen. *Gynecol Oncol* 1999;73:12-5.
- Kim YT, Kim JW, Kim DK et al. Loop diathermy and cold-knife conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia: a comparative study. *J Korean Med Sci* 1995;10:281-6.
- Larsson G, Gullberg B, Grundsell H. A comparison of complications of laser and cold knife conization. *Obstet Gynecol* 1983;62:213-7.
- Miroshnichenko GG, Parva M, Holtz DO et al. Interpretability of excisional biopsies of the cervix: cone biopsy and loop excision. *J Low Genit Tract Dis* 2009;13:10-2.
- Nordland K, Skjeldestad FE, Hagen B. Behandling av cervical intraepitelial neoplasii før og etter innføring av laserkonisering. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005;125:167-9.
- Panna S, Luanratanakorn S. Positive margin prevalence and risk factors with cervical specimens obtained from loop electrosurgical excision procedures and cold knife conization. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009;10:637-40.
- Shin JW, Rho HS, Park CY. Factors influencing the choice between cold knife conization and loop electrosurgical excisional procedure for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35:126-30.
- Sun XG, Ma SQ, Zhang JX et al. Predictors and clinical significance of the positive cone margin in cervical intraepithelial neoplasia III patients. *Chin Med J (Engl)* 2009;122:367-72.
- Woo YL, Badley C, Jackson E et al. Long-term cytological and histological outcomes in women managed with loop excision treatment under local anaesthesia for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cytopathology* 2011;22:334-9.
- Chen Y, Lu H, Wan X et al. Factors associated with positive margins in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and postconization management. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;107:107-10.
- Duesing N, Schwarz J, Choschick M et al. Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:1549-54.
- Duggan BD, Felix JC, Munderspach U et al. Cold-knife conization versus conization by the loop electrosurgical excision procedure: a randomized, prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:276-82.
- Kristensen GB, Jensen LK, Holund B. A randomized trial comparing two methods of cold knife conization with laser conization. *Obstet Gynecol* 1990;76:1009-13.
- Mathevet P, Dargent D, Roy M et al. A randomized prospective study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Gynecol Oncol* 1994;54:175-9.
- Mathevet P, Chemali E, Roy M et al. Long-term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;106:214-8.
- Oyesanya OA, Amerasinghe C, Manning EA. A comparison between loop diathermy conization and cold-knife conization for management of cervical dysplasia associated with unsatisfactory colposcopy. *Gynecol Oncol* 1993;50:84-8.
- Suwananuruk K, Bhamarapravati S, Thaweekul Y et al. The accuracy of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia diagnosis with loop electrosurgical excisional procedure under colposcopic vision. *J Gynecol Oncol* 2009;20:35-8.
- Giacalone PL, Laffargue F, Aligier N et al. Randomized study comparing two techniques of conization: cold knife versus loop excision. *Gynecol Oncol* 1999;75:356-60.
- Mints M, Gaberi V, Andersson S. Miniconization procedure with C-LETZ conization electrode for treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a Swedish study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:218-23.
- Costa S, Negri G, Sideri M et al. Human papillomavirus (HPV) test and PAP smear as predictors of outcome in conservatively treated adenocarcinoma in situ (AIS) of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2007;106:170-6.
- Martin-Hirsch P, Paraskevaidis E, Bryant A et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;6:CD001318.
- Malapati R, Chaparala S, Cejtin HE. Factors influencing persistence or recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure. *J Low Genit Tract Dis* 2011;15:177-9.
- Grisot C, Mancini J, Giusiano S et al. How to optimize excisional procedures for the treatment of CIN? The role of colposcopy. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:1383-90.

# Pulsoximetri

Poul Henning Madsen<sup>1</sup> & Christian B. Laursen<sup>2</sup>

Vurdering af blod- og vævsoxygenation er essentiel hos kritisk syge patienter, udvalgte kronisk syge patienter og til monitorering f.eks. i forbindelse med operative indgreb. Nedsat oxygenation af blodet (hypoksæmi) kan påvises med både arteriel blodgasanalyse og pulsoximeter. Ved arteriel blodgasanalyse bestemmes både partialtryk af ilt i blodet (PaO<sub>2</sub>) og præcis fraktion af oxyhæmoglobin (SaO<sub>2</sub>). Med pulsoximeter fås et noninvasivt estimat (SpO<sub>2</sub>) af SaO<sub>2</sub>; en metode, der har været anvendt rutinemæssigt siden 1970'erne [1]. Denne kliniske procedureartikel omhandler vurdering af hypoksæmi ved hjælp af SpO<sub>2</sub>, men det må erindres, at hypoksi kan være til stede trods normal SpO<sub>2</sub>, eksempelvis ved svær anæmi eller shock.

SpO<sub>2</sub> giver kun informationer om type 1 (hypoksæmisk) respirationssvigt og ikke om type 2 (ventilatorisk) respirationssvigt med respiratorisk acidose. Denne information opnås kun sikkert ved hjælp af arteriel blodgasanalyse med måling af PaCO<sub>2</sub> og pH.

**FIGUR 1**

Forskellige typer pulsoximetre. **A.** Typisk model, der kan medbringes hvor som helst, f.eks. i en lægetaske. **B og C.** Typiske modeller, der anvendes på ambulatorier og stationære afsnit. **D.** Typisk model, der anvendes til kontinuerlig registrering af noninvasivt estimat af partialtryk af ilt i blodet (SpO<sub>2</sub>), eksempelvis på et observationsafsnit eller et intensiv terapi-afsnit.



Anvendelse af pulsoximetri kræver kendskab til væsentlige tolkningsmæssige aspekter og begrænsninger, og trods metodens umiddelbare simpelhed er det ikke alle læger og sygeplejersker, der har tilstrækkeligt kendskab til teknikkens fordele og begrænsninger [2]. Behandling af hypoksæmi omtales ikke; læseren henvises til øvrig litteratur om emnet, eksempelvis retningslinjer fra British Thoracic Society [3].

## APPARATUR OG TEKNISK BAGGRUND

Pulsoximetre findes i mange fabrikater til priser fra få hundrede kroner til flere hundredtusinder kroner som indbygget i overvågnings- og genoplivningsudstyr (**Figur 1**).

Alle modeller er dog baseret på samme princip, hvor det ene ben af en klemme sender lys gennem væv med blodgennemstrømning (**Figur 2**) og opfanges af en detektor i det andet ben af klemmen.

Afhængigt af den kliniske situation og det anvendte apparatur, placeres klemmen typisk på fingre, tæer eller øreflip (**Figur 3**).

Oxyhæmoglobin og deoxyhæmoglobin reflekterer det udsendte lys på 660 nm (rød) og 940 nm (infrarød) forskelligt, hvorved pulsoximeteret kan beregne den relative mængde af oxyhæmoglobin udtrykt ved:

$$\text{SpO}_2 = \frac{\text{oxyhæmoglobin}}{\text{oxyhæmoglobin} + \text{deoxyhæmoglobin}} \times 100$$

Pulsoximeteret registrerer pulsatil blodgennemstrømning, hvorved den arterielle SpO<sub>2</sub> kan adskilles

**FIGUR 2**

Fingerklemme til pulsoximeter. Det ene ben udsender lys, som registreres af en detektor i det andet ben, hvorved den relative mængde oxyhæmoglobin kan bestemmes.



## KLINISK PROCEDURE

- 1) Medicinsk Afdeling, Lungemedicin, Sygehus Lillebælt, Fredericia og Vejle Sygehuse
- 2) Forskningsenheden ved Lungemedicinsk Afdeling J, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V07130429

fra den venøse  $SpO_2$ . Som anført er der tale om en relativ værdi, hvorfor det absolutte hæmoglobinniveau (dvs. eventuel anæmi) i teorien ikke påvirker  $SpO_2$  [1, 4].

Normalværdien for  $SpO_2$  er  $> 94\%$ , men svinger med alder, antal meter over havniveau og patientens stilling (oprejt eller liggende) [3].

Måling af  $SpO_2$  afspejler den sande  $SaO_2$ -værdi rimeligt med en fejlmargen på få procent. Ved svær

hypoksæmi ( $SaO_2 < 70-80\%$ ) er der påvist større forskel på  $SpO_2$  og  $SaO_2$  [1, 5, 6].

Ud over oxy- og deoxyhæmoglobin kan visse nyere pulsoxymetre registrere tilstedeværelse af carboxy- og methæmoglobin, og nogle fabrikater giver bedre mulighed for korrektion af bevægeartefakter end andre. Inden anvendelse er det påkrævet, at man kender specifikationerne for det pågældende apparatur for at undgå fejltolkning af resultatet.

### INDIKATIONER OG KONTRAINDIKATIONER

$SpO_2$ -måling er generelt indiceret, når man ønsker en hurtig, noninvasiv vurdering af eventuel hypoksæmi, og kan praktisk opdeles i situationer, hvor man foretager spotmåling af  $SpO_2$ , og i situationer hvor man ønsker kontinuerlig monitorering af værdien. Der foreligger ingen absolutte kontraindikationer, men forsigtighed med registrering anbefales i situationer, hvor resultatet kan være misvisende og dermed forbundet med irrationelle terapeutiske beslutninger (se nedenfor).

Spotmåling af  $SpO_2$  er blandt andet indiceret i følgende kliniske situationer: ved akut indlæggelse i forbindelse med triagering, som led i daglig måling af vitale parametre hos indlagte patienter, ved vurdering af enhver klinisk akut medtaget patient og ved ambulant vurdering af patienter med risiko for kronisk respirationssvigt.

Kontinuerlig måling af  $SpO_2$  er blandt andet indiceret i følgende kliniske situationer: monitorering under anæstesi, monitorering af patienter indlagt på et intensivt eller semiintensivt terapiafsnit transport (præ-, inter- og intrahospitalt) af kritisk syge patienter, monitorering hvor der anvendes intravenøs sedation (eksempelvis bronkoskopi), titrering af iltbehandling ogudredning af søvnapnø og andre søvnrelaterede sygdomme.

### PROCEDURE

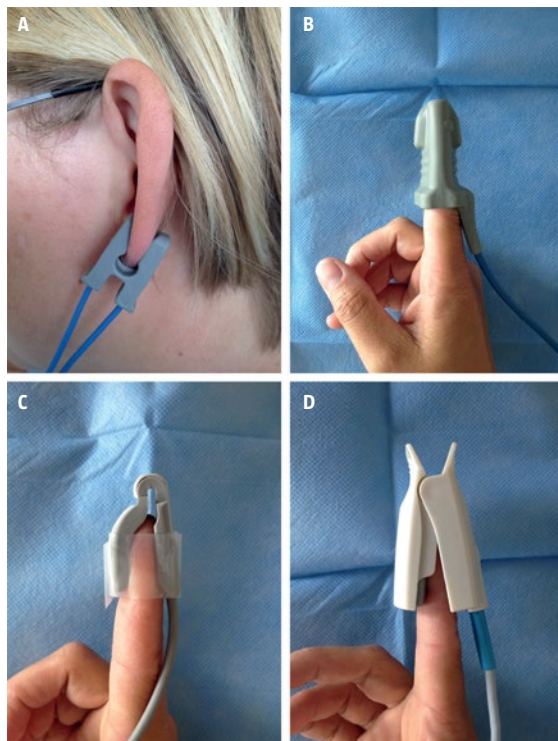
1) Stil indikation for pulsoximetri, 2) tænd pulsoximeteret, og kontroller, at der er lys i dioden, 3) placer egnet probe i rigtig størrelse på velperfunderet målested (typisk finger), 4) vurder kurveform (hvis apparaturet er udstyret dermed), 5) aflæs  $SpO_2$ , 6) tolk  $SpO_2$  i den kliniske kontekst, og giv relevant kausal behandling og ilttilskud, 7) ved lav  $SpO_2$ , uventet  $SpO_2$ , mistanke om hypoksi uden hypoksæmi eller ved alveolær hypoventilation, foretag da supplerende arteriel blodgasanalyse.

### DÅRLIG REGISTRERING AF PULSOXIMETERSIGNAL

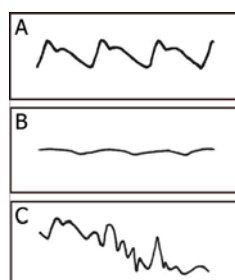
De fleste pulsoxymetre har et display til vurdering af det registrerede pulsatile blodflow. I **Figur 4** er vist et normalt og kvalitetsmæssigt godt signal, og desuden

**FIGUR 3**

Forskellige modeller af prober til detektion af signal. **A.** Øreklemme, der kan anvendes ved f.eks. kolde, dårligt perfunderede fingre. **B.** Gummiprobe. **C.** Fingerklemme med indbygget tape til fastklæbning på finger, reducerer i nogle tilfælde bevægeartefakter. **D.** Fingerklemme.



**FIGUR 4**



Eksempler på pulsoximetersignaler. **A.** Normalt, godt signal. **B.** Svagt signal, typisk ved dårlig perfusion. **C.** Signal præget af bevægeartefakter. Inspireret af [5].

eksempler på dårlige signaler. Hvis der ikke registreres et godt signal, vil pulsoximeteret ofte give fejlmelding eller i nogle tilfælde registrere falsk lav  $SpO_2$ . Man bør derfor altid inden vurdering af  $SpO_2$  sikre sig acceptabel kurveform, og det samme må påses ved mistanke om ukorrekt  $SpO_2$ -registrering.

Vasokonstriktion medfører nedsat pulsatilførsel og dermed dårligt signal og ses eksempelvis ved shocktilstande, hypotermi, Raynauds fænomen eller blot vinterkolde fingre.

Bevægartefakter (f.eks. hos en urolig patient eller under transport) kan umuliggøre korrekt registrering af  $SpO_2$ . Man vil typisk kunne identificere dette problem fra kurveformen (Figur 4). Problemet kan mindskes ved hjælp af selvklæbende prober (Figur 3C).

#### BEGRÆNSNINGER OG FEJLKILDER VED BRUG AF PULSOXIMETER

Trods god registrering af pulsoximetersignal vil resultatet i visse situationer være misvisende, og ukritisk anvendelse af  $SpO_2$ -måling kan derfor være årsag til forkerte terapeutiske beslutninger. I nedenstående situationer kan  $SpO_2$ -måling derfor med fordel suppleres med vurdering af værdierne af  $SO_2$ ,  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$  og pH via arteriel blodgasanalyse.

##### Uerkendt hypoksæmi

I situationer, hvor  $PaO_2$  er bragt til supranormalt niveau (f.eks. ved iltbehandling af patienter uden hypoksæmi), vil faldende oxygenisering først registreres sent pga. oxyhæmoglobins S-formede natur. Resultatet er, at  $SpO_2$  kun falder ganske langsomt trods betydeligt  $PaO_2$ -fald, så længe  $PaO_2$  er i den høje del af normalområdet [7]. Idet der forløber en vis periode (op til 30 sekunder) fra ændring i patientens  $SpO_2$ , til dette registreres af pulsoximeteret, er der risiko for uerkendt hypoksæmi i en kortere periode, og det modsatte gør sig ligeledes gældende ved korrektion af lav  $SpO_2$ , hvor man kortvarigt må væbne sig med tålmodighed, inden  $SpO_2$  stiger [8].

##### Uerkendt hyperoksæmi

Med et pulsoximeter kan hyperoksæmi ikke erkendes, idet  $SpO_2$  vil forblive i normalområdet trods svært forhøjet  $PaO_2$ . Om end denne situation ikke er livstruende i samme grad som svær hypoksæmi, har hyperoksæmi uønskede effekter som f.eks. risiko for respirationsdepression hos kronisk lungesygge.

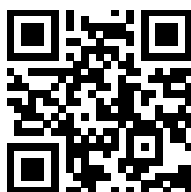
##### Uerkendt hypoventilation

Med pulsoximetri kan man ikke bedømme graden af alveolær ventilation. Som anført kan brugen af ilttilskud forebygge hypoksæmi trods svær alveolær hypo-

#### VIDEO

Video om pulsoximetri, hvor væsentlige tekniske aspekter, indikationer, begrænsninger og fejlkilder gennemgås.

Klik på eller scan koden for at se videoklip.



ventilation, hvorved akut type 2-respirationssvigt kan forblive uerkendt. Hyppige eksempler på dette er eksacerbation i kronisk obstruktiv lungesygdom og overdosering med morfika eller sedativa.

##### Andre begrænsninger og fejlkilder

Følgende er andre eksempler på kliniske situationer med risiko for fejlagtig  $SpO_2$ -måling. Anvendelse i disse situationer skal derfor ske med forsigtighed, undgås eller først gennemføres efter korrektion [3-6, 7].

Kulilteforgiftning ( $SpO_2$  kan være normal ved svær kulilteforgiftning), methæmoglobinæmi (pga. interferens med oxyhæmoglobins absorptionsspektrum), arteriovenøs fistel hos dialysepatienter (kan medføre venøs pulsation), svær trikuspidalinsufficiens (kan medføre venøs pulsation), bilirubinæmi (pga. interferens med deoxyhæmoglobins absorptionsspektrum), indgift af metylenblåt, brug af neglelak og interferens fra andre lyskilder (f.eks. kraftigt sollys, infrarødt lys).

##### KOMPLIKATIONER

Pulsoximetri giver meget sjældent komplikationer. Der er dog kasuistiske meddelelser om tryknekrose ved selv kortere monitorering og forbrænding forårsaget af varme prober [9, 10].

**KORRESPONDANCE:** Poul Henning Madsen, Medicinsk Afdeling, Lungemedicin, Sygehus Lillebælt, Fredericia og Vejle Sygehuse, Dronningensgade 97, 7000 Fredericia. E-mail: phmadsen@dadlnet.dk  
Retningslinjerne er godkendt af Dansk Lungemedicinsk Selskab.

**ANTAGET:** 9. oktober 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 3. februar 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Marino PL. Oximetry and capnography. I: Marino PL, red. The ICU book. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1988:355-70.
2. Howell M. Pulse oximetry: an audit of nursing and medical staff understanding. Br J Nurs 2002;11:91-7.
3. O'Driscoll R, Howard LS, Davison AG. Guideline for emergency oxygen use in adult patients. Thorax 2008;63(suppl VI):vi1-vi69.
4. Wukitch MW, Peterson MT, Tobler DR et al. Pulse oximetry: analysis of theory, technology, and practice. J Clin Monit 1988;4:290-301.
5. Jubran A. Pulse oximetry. Intensive Care Med 2004;30:2017-20.
6. Ortega R, Hansen CJ, Elterman K et al. Pulse oximetry. N Engl J Med 2011;364:e33.
7. Pulse oximetry. I: Walsmann C, Soni N, Rhodes A, red. Oxford desk reference – critical care. Oxford: Oxford University Press, 2008:94-5.
8. Stenqvist O. Monitorering af respirationen. I: Larsson A, Rubertsson S, red. Intensiv medicin. København: FADL's Forlag, 2008:191-4.
9. Punj J, Jaryal A, Mahalingam S et al. Toe gangrene in an infant subsequent to application of adult-type pulse oximeter probe for 10 min. J Anesth 2010;24:630-2.
10. Jung SN, Hwang DY, Kim J et al. Pulse oximeter probe-induced electrical burn. Burns 2009;35:751-3.

# Død under indlæggelse på kirurgisk afdeling

Morten Bay-Nielsen & Svend Schulze

## UDVIKLINGS-ARTIKEL

Gastroenheden,  
Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V03130182

I 2010 var der 54.000 dødsfald i Danmark, hvoraf ca. 30.000 fandt sted under indlæggelse eller inden for 30 dage efter udskrivelse fra et sygehus. Dødsfald under indlæggelse kan indikere behandlingssvigt, og opgørelser af mortalitet anvendes nationalt som et mål ved vurdering af den samlede kvalitet af behandlingen på landets sygehuse [1]. De fleste opgørelser af mortalitet under indlæggelse er diagnose- eller procedurespecifikke, og der findes kun enkelte opgørelser baseret på danske materialer over, i hvilket omfang dødsfald under indlæggelse kan undgås [2, 3]. Arbejdet med at reducere antallet af dødsfald under indlæggelse bør selvfølgelig fokuseres på de patientforløb, som det er muligt og ønskeligt at ændre. I den kontekst har vi fundet det relevant at beskrive, hvilke patienter der dør under indlæggelse i kirurgisk regi, med henblik på at vurdere hvor stor en andel af dødsfaldene i kirurgisk regi der reelt kan undgås.

## MATERIALE OG METODER

Der er foretaget journalgennemgang for alle patienter, der døde under indlæggelse på eller efter overflytning fra en kirurgisk universitetsafdeling i perioden fra den 1. juli 2010 til den 31. juni 2011. Afdelingen, som undersøgelsen er lavet på, har hovedfunktion samt diverse regionsfunktioner og højt-specialiserede funktioner og dækker den akutte kirurgiske funktion for et optageområde på ca. 500.000 indbyggere. På afdelingen var der 11.092 indlæggelser i opgørelsesperioden, og af dem var 8.524 akutte.

Alle dødsfald under indlæggelse i perioden blev identificeret ved udtræk i det patientadministrative system (PAS), mens det elektronisk registrerede journalmateriale for alle patienter blev gennemgået af forfatterne uafhængigt af hinanden, og dødsfaldene

blev klassificeret efter en på forhånd fastlagt algoritme (Figur 1). Initialt blev gruppen af patienter, der blev indlagt akut og med betydende komorbiditet (American Society of Anesthesiologists (ASA)-score  $\geq 3$ ), specifikt vurderet af begge forfattere med henblik på at undersøge undgåeligheden af det enkelte dødsfald – imidlertid var det ikke muligt at opstille specifikke kriterier, som gjorde operationalisering af vurderingen mulig, hvorfor dette måtte opgives. Pludselig død blev defineret som dødsfald, hvor det ikke umiddelbart af journalen fremgik, at patienten var døende. ASA-score [4] blev vurderet på baggrund af komorbiditet, som beskrevet ved indlæggelsen. Hvis det ikke var muligt på baggrund af journalmaterialet at vurdere ASA-score, blev den arbitrært sat til 1 ( $< 5$  patienter i det samlede materiale) for at undgå overestimering af komorbiditeten. Ophold på intensivafdeling (ITA) blev defineret som indlæggelse på ITA registreret i PAS. Ved primær uoverensstemmelse i gruppering af det enkelte dødsfald, blev forløbet revideret af forfatterne med henblik på at opnå konsensus.

## RESULTATER

I alt 322 patienter døde under indlæggelse på den kirurgiske afdeling i etårsperioden fra den 1. juli 2010 til den 30. juni 2011, det giver en samlet mortalitet under indlæggelse på 2,9% (0,7% for elektive patienter og 3,6% for akutte patienter).

Der var 17 dødsfald efter elektiv indlæggelse, af dem skete 13 efter en planlagt invasiv procedure: 12 patienter døde som følge af komplikationer i forbindelse med elektiv tarmresektion, heraf otte med verificeret anastomoselækage, og en patient døde efter perforation ved en koloskopi.

I alt 21 patienter døde pludseligt, og denne gruppe havde høj alder (median 84 år), og en høj andel (62%) af dem var i ASA-gruppe 3-4.

I alt 74 patienter døde i det terminale forløb af en dissemineret malign sygdom, og 33 patienter blev ved den primære vurdering eller ved primæroperation fundet intraktabelt døende (inoperabelt rumperet aortaaneurisme, udbredt intraktabel tarmiskæmi etc.), mens enkelte patienter initialt i forløbet fravalgte yderligere udredning og behandling (n = 8). De øvrige patienter (n = 169), der døde i forbindelse med indlæggelse i kirurgisk regi, var akut indlagte patienter, hvoraf knap halvdelen (47 %) blev opereret, og 25% blev observeret og behandlet i ITA-regi i forbindelse med den pågældende indlæggelse (Tabel 1).

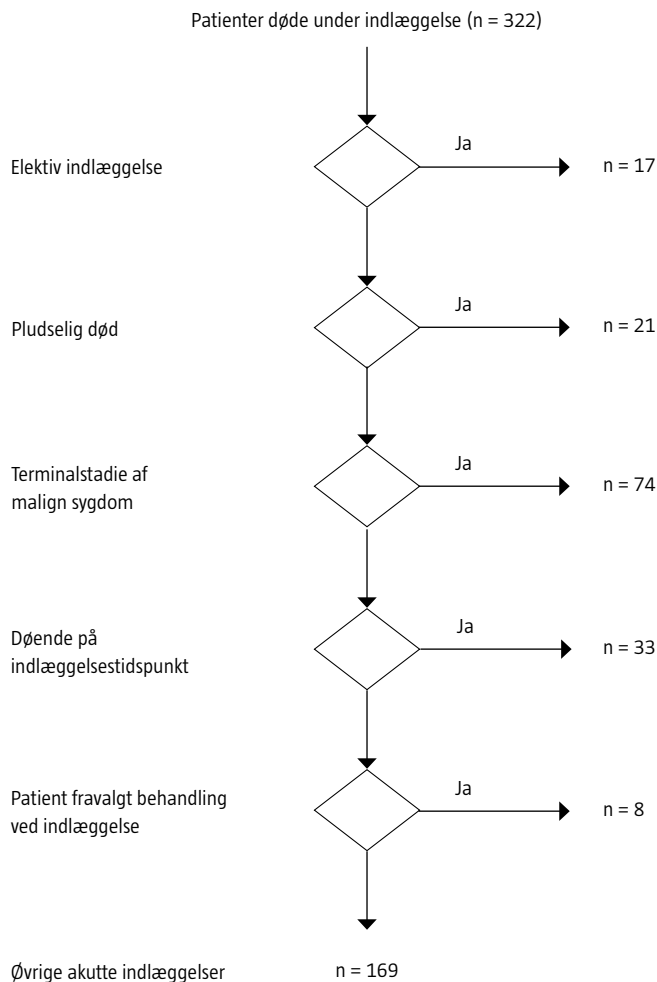
## DISKUSSION

En overordnet beskrivelse af dødsfald under indlæggelse giver mulighed for at vurdere, i hvor stor en andel af dødsfald under indlæggelse, man realistisk kunne gøre en forebyggende indsats. Mortaliteten i materialet synes at være lav, både for de elektive og de akutte patienter, men den skal ses i forhold til dels en stor elektiv operativ aktivitet på benign indikation, og dels et stort antal af akutte indlæggelser for mindre alvorlige tilstande, inklusive uspecifikke mavesmerter, abscesser etc. Denne undersøgelse viser, at 5% af dødsfaldene på en kirurgisk afdeling sker hos patienter med elektive forløb, hvor den altoverskyende del af mortaliteten er en følge af veldefinerede postoperative komplikationer. I hvilket omfang det er muligt specifikt at reducere forekomsten af anastomoselækage efter elektiv kolorektal resektion og/eller minimerer konsekvensen af en opstået lækage kan ikke beskrives på baggrund af de foreliggende data, men antallet af dødsfald efter elektiv kolorektal resektion i dette materiale adskiller sig ikke væsentligt fra antallet i landsdækkende opgørelser foretaget i regi af Danish Colorectal Cancer Group [5]. Potentialet for en betydende reduktion af antallet af dødsfald efter kolorektal resektion er derfor sandsynligvis begrænset.

En del af dødsfaldene sker som pludselig død, der ikke ud fra journalmaterialet kan ses at have været forventet. Denne gruppe patienter har en høj alder, og en stor andel af dem har høj komorbiditet. Gruppen er dårligt afgrænset – og da årsagerne til død i gruppen formentlig er multiple, er det ikke oplagt at pege på, hvordan en konkret reduktion af antallet af dødsfald i denne gruppe skal kunne opnås. Muligvis vil indførelsen af systematisk registrering af fysiologiske parametre og handlingsalgoritmer ved påviste forandringer medvirke til identifikation og relevant behandling af patienter, der har risiko for pludselig død [6].

FIGUR 1

Algoritme til gruppering af patienter, der døde under indlæggelse, dødsfald efter indlæggelse på en kirurgisk afdeling, 1. juli 2010–30. juni 2011.



Omvendt forekommer 38% af dødsfaldene hos patienter, der er indlagt i terminalfasen af en malign lidelse eller initialt er vurderet som værende uden for terapeutisk rækkevidde, eller hos patienter, der initialt har fravalgt behandling, og hvor dødsfaldet ikke er tilgængeligt for prævention/intervention.

Som det må forventes, sker en væsentlig del af dødsfaldene hos de patienter, som indlægges akut og på indlæggelsestidspunktet har ret svær komorbiditet (70% ASA-score  $\geq 3$ ) og en høj medianalder. I et andet dansk arbejde blev der taget udgangspunkt i journalaudit for 48 konsekutive dødsfald [3]; ti dødsfald blev fundet potentielt forebyggelige, og to skønnedes at have betydeligt potentiale i forhold til forebyggelse, begge skete hos patienter med høj alder og alvorlig kronisk sygdom. I en analyse af danske hofte-





TABEL 1

Dødsfald efter indlæggelse på en kirurgisk afdeling i tidsrummet 1. juli 2010–30. juni 2011 (n = 322). Dødsfald grupperet efter algoritme som i Figur 1.

	Akutte forløb					
	elektivt forløb	pludselig død	terminal patient m. kendt dissemineret malign tilstand	vurderet med kirurgisk intrakabel lidelse	fravalgt behandling	øvrige akutte indlæggelser
Patienter, n (% af total)	17 (5,3)	21 (6,5)	74 (23,0)	33 (10,2)	8 (2,5)	169 (52,5)
Alder, år, median (1.-3. kvartil)	76 (70-81)	80 (67-85)	70 (64-79)	80 (73-86)	91 (72-96)	80 (72-87)
Kognitivt deficit/demens beskrevet ved indlæggelse, n (%)	0 (0)	2 (10)	4 (5)	8 (24)	1 (13)	39 (23)
Indlagt fra plejehjem, n (%)	0 (0)	2 (10)	4 (5)	1 (3)	5 (63)	28 (17)
ASA-score 3-4, n (%)	7 (41)	13 (62)	30 (41)	24 (73)	3 (38)	119 (70)
Kendt malign lidelse uanset spredningsgrad, n (%)	14 (82)	6 (29)	74 (100)	8 (24)	1 (13)	38 (22)
Operativt indgreb, n (%)	13 (76)	8 (38)	10 (14)	8 (24)	1 (13)	79 (48)
Ophold på ITA, n (%)	6 (35)	1 (5)	2 (3)	1 (3)	0 (0)	42 (25)

ASA = American Society of Anesthesiologists; ITA = intensivafdeling.

frakturpatienter blev 43% af dødsfaldene vurderet som værende sandsynligt eller definitivt uundgåelige, mens 57%, der blev defineret som en restgruppe, blev skønnet at være potentielt undgåelige [2]. Vi har i dette materiale som anført fundet metodemæssige problemer i forhold til en præcis identifikation og gruppering af de potentielt forebyggelige dødsfald i gruppen af gamle, akut indlagte patienter, hvilket er i overensstemmelse med metodestudier af denne problematik [7].

Det udelukker ikke, at der er et potentiale for forbedring af den kirurgiske behandling af de svært syge, gamle patienter. Der er således tidligere påvist en reduceret mortalitet for patienter med perforeret ulcus efter indførelse af en struktureret og multidisciplinær tilgang til modtagelse, udredning og behandling af disse patienter [8], og der er initieret evaluering af rutinemæssig postoperativ observation i semiintensivt regi for akutte kirurgiske patienter [9]. I hvilket omfang, dette kan reducere mortaliteten for

den samlede gruppe af akutte kirurgiske patienter, er ukendt [9]. Samtidig rejser der sig en række både etiske og resurse-mæssige overvejelser i forhold til f.eks. brug af intensiv terapi til de akut indlagte gamle patienter med svær komorbiditet, hvoraf 25% i nærværende arbejde var > 87 år, en stor andel har kognitive deficit, og en væsentlig del har en høj grad af plejemæssig afhængighed. Særligt for denne gruppe synes der at mangle robuste værktøjer og metoder til at beskrive, i hvilket omfang det enkelte dødsfald reelt er undgåeligt.

## KONKLUSION

Ved journalgennemgang er det muligt meningsfuldt at stratificere patienter, der døde under indlæggelse, med henblik på at beskrive og identificere patientforløb, hvor der næppe er et reelt potentiale til reduktion af mortaliteten, men samtidig findes det vanskeligt at identificere de forløb, hvor dødsfaldet kunne være undgået. Sammenlignet med opgørelser af f.eks. hospitalstandardiseret mortalitetsratio giver opgørelser som den foreliggende et bedre grundlag for en kvalificeret diskussion af dødsfald under indlæggelse og dermed bedre mulighed for at fokusere den forebyggende indsats. Målelig reduktion af antallet af dødsfald i forbindelse med indlæggelse i kirurgisk regi kan formentlig kun foregå hos gruppen af akut indlagte patienter, hvor anvendelse af en multimodal og multidisciplinær og mere intensiv tilgang til behandlingen bør evalueres.

**KORRESPONDANCE:** Morten Bay-Nielsen, Gastroenheden, Hvidovre Hospital, Kettegaard Alle 30, 2650 Hvidovre. E-mail: morten.bay-nielsen@regionh.dk

**ANTAGET:** 8. maj 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 29. juli 2013

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk



## LITTERATUR

1. Danske Regioner. [www.sundhed.dk/borger/valg-af-laege-og-sygehus/kvalitet-i-behandlingen/hsmr/2011](http://www.sundhed.dk/borger/valg-af-laege-og-sygehus/kvalitet-i-behandlingen/hsmr/2011) (1. mar 2013).
2. Foss NB, Kehlet H. Mortality analysis in hip fracture patients: implications for design of future outcome trials. *Br J Anaesth* 2005;94:24-9.
3. Engel C, Rasmussen LL, Nielsen JB et al. Potentielt forebyggelige dødsfald på et mellemstort centralsygehus. *Ugeskr Læger* 2007;169:2630-3.
4. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL jr. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology* 1978;49:239-43.
5. Årsrapport DCCG. [www.dccg.dk/](http://www.dccg.dk/). 2011. (1. mar 2013).
6. Smith GB, Prytherch DR, Meredith P et al. The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated intensive care unit admission, and death. *Resuscitation* 2013;84:465-70.
7. Hayward RA, Hofer TP. Estimating hospital deaths due to medical errors: preventability is in the eye of the reviewer. *JAMA* 2001;286:415-20.
8. Moller MH, Adamsen S, Thomsen RW et al. Multicentre trial of a perioperative protocol to reduce mortality in patients with peptic ulcer perforation. *Br J Surg* 2011;98:802-10.
9. Vester-Andersen M, Waldau T, Wetterslev J et al. Effect of intermediate care on mortality following emergency abdominal surgery. *Trials* 2013;14:37.

# Der er forskel på patienters og personales oplevelse af fejl under indlæggelse

Louise Vang Christensen<sup>1</sup>, Claire Holm<sup>2</sup> & Allan Enevoldsen<sup>3</sup>

I den Landsdækkende Undersøgelse af Patientoplevelser (LUP) 2011 svarede 13% af de indlagte patienter på landsplan, at de havde oplevet fejl under indlæggelsen [1]. Heraf vurderede 39%, at personalet var dårlige eller virkelig dårlige til at håndtere fejl [1]. På Medicinsk Afdeling, Frederiksberg Hospital, var resultaterne henholdsvis 12% og 50% [1].

I en amerikansk undersøgelse fra 2007 med telefoninterview med 1.656 patienter oplevede 39% fejl [2]. Center for Kvalitet har i en afhandling fra januar 2012 haft fokus på forbedringsinitiativer på baggrund af LUP 2009 [3].

I Region Midtjylland er der også fokus på patientoplevelde fejl. Ved telefoninterview af 135 indlagte patienter angav 36%, at de havde oplevet fejl. 25% af patienterne vurderede, at personalet var dårligt eller virkelig dårligt til at håndtere fejl, og 86% mente, at fejlene kunne være undgået [4].

En forudsætning for god håndtering af patientoplevelde fejl er bl.a., at personalet er sig bevidst, at patienten har oplevet en fejl. Vi ønskede derfor at undersøge, hvilke typer fejl patienterne oplevede under deres indlæggelse, med henblik på kvalitetssikring og forbedring af patientoplevelsen og med det formål at styrke personalets opmærksomhed og fremtidige handlemulighed.

## METODE

Undersøgelsen blev gennemført i foråret 2012 på Medicinsk Afdeling, Frederiksberg Hospital. Vi inkluderede konsekutivt 580 patienter, der var indlagt i over et døgn i perioden februar-marts 2012. Ved flere ind-

læggelser inden for perioden blev udelukkende den seneste indlæggelse medtaget i undersøgelsen. Patienter med adressebeskyttelse blev ekskluderet.

Hver patient fik i april 2012 tilsendt et informationsbrev og et struktureret spørgeskema med spørgsmål om, hvorvidt de havde oplevet fejl under deres indlæggelse. Kun patienter, der havde oplevet fejl, skulle udfylde og returnere spørgeskemaet. I maj-juni 2012 blev de patienter, som havde svaret bekræftende på spørgsmålet om, hvorvidt de havde oplevet fejl, kontaktet med henblik på et semistruktureret telefoninterview ud fra et spørgeskema. Målet var at få svar fra mindst 30 patienter, der havde oplevet fejl (baseret på erfaringer fra LUP, hvor ca. 10% oplevede fejl, og ca. 50% besvarede et spørgeskema [1]).

Baggrundsplysningerne var køn, alder, og hvilket afsnit patienten var indlagt på. Svarene fra telefoninterviewene blev optalt og inddelt i syv kategorier (Tabel 1). Et patientsvar kunne indgå i flere kategorier, da nogle patienter havde oplevet flere fejl under samme indlæggelse. Kategorierne blev fundet ud fra opgørelse af alle interview med inspiration fra kategorierne i LUP. Der blev ikke anvendt statistiske modeller, men blot udregnet antal fejl i procent.

Patienterne blev desuden bedt om at svare på, hvad, hovedårsagen til fejlen var efter deres opfattelse, og hvad personalet kunne have gjort anderledes i håndteringen af fejlen.

## RESULTATER

Ud af 580 patienter udgik 24 pga. død. Af de tilbageblevne 556 patienter udgik yderligere seks af andre

## UDVIKLINGS-ARTIKEL

1) Lægehuset i Borup  
2) Medicinsk Afdeling, Holbæk Sygehus

Ugeskr Læger  
2014;176:V02130149

TABEL 1

Typer af fejl.	Fejltype	n/N (%)
	Kommunikation	17/34 (50)
	Medicineringsfejl	12/34 (35)
	Behandling, pleje	7/34 (21)
	Infektion, skade, komplikation	6/34 (18)
	Administration	4/34 (12)
	Ventetid	3/34 (9)
	Andet (dårlig rengøring, dement patient)	3/34 (9)

TABEL 2

Personalets håndtering af fejl. De angivne værdier er n (%).

Fejltype	Håndtering						i alt
	virkelig god	god	nogen-lunde dårlig	virkelig dårlig	personale kendte ikke til fejlen		
Kommunikation	2	4	2	6	1		
Medicineringsfejl	2	1	1		4		
Behandling, pleje <sup>a</sup>		2	1				
Infektion, skade, komplikation			1	1	1		
Administration	1						
Ventetid	1						
Andet <sup>a</sup>							
I alt	6 (18)	7 (21)	1 (3)%	5 (15)	7 (21)	6 (18)%	32

a) Svarede ikke (2 patienter i alt).

årsager. Vi modtog besvarelse fra i alt 86 patienter, hvoraf 45 ingen fejl havde oplevet. Der var således 41 patienter, som havde oplevet fejl. Der blev gennemført i alt 34 telefoninterview, idet syv af de 41, som have oplevet fejl, ikke ønskede telefonisk kontakt.

Hyppigheden af fejl blev opgjort i forhold til antallet af patienter i undersøgelsen. Et patientsvar kunne indgå i flere kategorier, hvorved summen af fejl i Tabel 1 blev 52. Hvis patienten havde oplevet flere fejl, var det personalets håndtering af den alvorligste fejl, de skulle kategorisere i spørgeskemaet.

Kommunikationsfejl var langt den hyppigste fejl og udgjorde 50%. Kategorien kommunikation/information dækker over manglende information om plan/behandling/undersøgelser og manglende information om medicin og bivirkninger. Hovedparten af de oplevede fejl (otte af 17) i kommunikationskategorien var relateret til dårlig tiltaleform, herunder ligegyldighed og manglende omsorg fra personalets side. Fem patienter manglede information om sygdomsforløb/behandling, og fire manglede information om deres medicinering og gennemgang af medicinen ved udskrivelser.

Patientoplevede medicineringsfejl udgjorde 35%. Primært drejede det sig om udlevering af forkert medicin, ombytning med medpatients medicin eller forkert doseringsæske/medicinliste medgivet ved udskrivelse.

Enkelte patienter påpegede, at de først fik udleveret al deres rigtige medicin flere dage efter indlæggelsen. En patient måtte vente mange timer på sovemedicin. En patient havde, pga. uklarhed på medicinlisten, taget firedobbelt digoxindosis efter udskrivelsen. Af Tabel 2 ses, at det hyppigst var i denne kategori, at personalet ikke kendte til fejlen.

Fejl i behandling/pleje udgjorde 21%. To patienter blev udskrevet med fortsatte rygsmerter og var utilfredse med, at smerterne ikke blev behandlet. Andre klager var manglende omsorg, at liggesår ikke blev opdaget (kun af pårørende), at intravenøs væske blev givet uden behov for dette (som rutine), at et venflon lå over tre dage, og i et tilfælde, at der blev givet for mange udrensninger med laksantia.

I kategorien skade/infektion/komplikation var der 18% fejl. Her omhandlede fejl smerter ved og efter venflonanlæggelse, nosokomial infektion med *Clostridium difficile*, pneumoni, efterfølgende infektion i en fod, fordi alle suturer ikke var fjernet, og flebitis efter venflon.

Administrationsfejl udgjorde 12% af fejlene. Herunder var manglende blodprøvesvar, der førte til, at DC-kardioverterterkonvertering måtte aflyses, bortkommet knoglemarvsprøve, ombytning af patienters identitet og deraf forkert information til pårørende om overflytning samt booking af ekkokardiografiundersøgelse på en dag, hvor lægerne havde fri.

Ventetid udgjorde 9% af fejlene. Det drejede sig om ventetid på sygeplejerske og på optagelse af journal og forsinkelse (ti timer) på påbegyndelse af glukoseinsulindrop, som var formålet med indlæggelsen.

Flere patienter nævnte også som en biting, at rengøringsstandard var for dårlig. I alt påpegede otte ud af 41 patienter, at rengøringen var for dårlig.

#### Personalets håndtering af fejl

Ud fra de 34 spørgeskemaer svarede 18%, at personalet håndterede fejl virkelig godt. 36% mente, at personalet håndterede fejl dårligt eller virkelig dårligt. Flest tilkendegivelser af dårlig/virkelig dårlig fejlhåndtering var i kommunikationskategorien.

Patienternes forslag til bedre håndtering af fejl var primært, at personalet skulle have anerkendt, at der var sket fejl, skulle have lyttet mere til patienten og informeret bedre om behandlingen. Andre forslag var bedre omgangstone, bedre kontrol af medicin og cpr-nummer, brug af mere tid ved udskrivelser og generelt bedre koordinering blandt personalet.



## DISKUSSION

Hyppigheden af oplevede fejl i denne undersøgelse og oplevelsen af utilfredsstillende håndtering stemmer overens med landsdækkende tal fra LUP [1].

En meget væsentlig del af de oplevede fejl (primært i kategorierne kommunikation/information, behandling/pleje og ventetid) synes at ligge uden for rammerne for, hvad der i det daglige kliniske arbejde traditionelt opfattes som fejl, herunder hændelser til indberetning som utilsigtet hændelse. Dette gjorde sig også gældende i både en amerikansk og en britisk undersøgelse [2, 5]. Det har desværre ikke været muligt i denne undersøgelse at se, om personalet har oplevet de konkrete sager som fejl.

En styrke ved vores undersøgelse var, at vi interviewede patienterne telefonisk og ikke kun fik besvarede spørgeskemaer tilsendt, idet telefoninterview giver mulighed for mere uddybende svar, og at vi derfor opnåede et mere nuanceret billede af de fejl, patienterne oplevede.

Undersøgelsens resultat kan anvendes til kvalitetsforbedring i form af såvel forebyggelse som håndtering af indtrufne patientoplevede fejl. At patienternes fejloplevelse i høj grad knytter sig til kategorier, der måske ikke svarer til personalets, er i den sammenhæng en væsentlig information.

Vi bør således i fremtiden forbedre håndteringen af fejl vedrørende kommunikation og information og bl.a. fokusere på omgangstone. Der er foreslået patientcentrerede sikkerhedsprogrammer for at undgå fejl [2]. Patienternes behov for, at personalet anerkender oplevelsen af fejl, fremhæves ofte [1] og bekræftes i vores undersøgelse. Som det ses af tidligere nævnte nationale og internationale artikler, er fejl et universelt problem, som vi bør have særligt fokus på.

Med denne undersøgelse har vi fået bevidsthed om, hvad patienterne oplever som fejl. Ved at bruge denne viden kan vi i fremtiden forhåbentlig forebygge og forbedre håndteringen af fejl samt forbedre patientoplevelsen generelt. Vi håber, at dette både vil

gøre sig gældende lokalt på Frederiksberg Hospital, og at andre hospitaler kan lære noget af vores undersøgelse.

**KORRESPONDANCE:** Louise Vang Christensen, Lægehuset i Borup, Hovedgaden 16, 4140 Borup. E-mail: louisevangdk@yahoo.dk

**ANTAGET:** 24. april 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 22. juli 2013

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [www.ugeskriftet.dk](http://www.ugeskriftet.dk)

## LITTERATUR

1. Enheden for Brugerundersøgelser. Den Landsdækkende Undersøgelse af Patientoplevelser (LUP). København, 2011.
2. Burroughs TE, Waterman A, Gallagher TH et al. Patients' concerns about medical errors during hospitalization. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2007;33:5-14.
3. Center for Kvalitet. Bedre patientoplevelser – hvordan? Effekten af forbedringsinitiativer på baggrund af LUP 2009. [www.centerforkvalitet.dk/wm380477](http://www.centerforkvalitet.dk/wm380477) (5. jun 2013).
4. Region Midt, Kvalitet og Udvikling – Hospitalsenheden Vest. Patientoplevede fejl. Oplæg til funktionsledermøde den 3. november 2011. [www.vest.rm.dk/om+hospitalet/hospitalsledelsen/ledelsesstruktur/funktionsledelserne/funktionslederm%C3%B8der/visdagsorden?file=03-11-2011/Aaben\\_dagsorden/Bilag/Punkt\\_3\\_Bilag\\_1\\_.pdf](http://www.vest.rm.dk/om+hospitalet/hospitalsledelsen/ledelsesstruktur/funktionsledelserne/funktionslederm%C3%B8der/visdagsorden?file=03-11-2011/Aaben_dagsorden/Bilag/Punkt_3_Bilag_1_.pdf) (5. jun 2013).
5. Britten N. Medication errors: the role of the patient. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:646-50.



PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK  
7. APRIL 2014

### Leverfibrose kan vurderes ved ikkeinvasiv ultralydelastografi

Peter Thielsen, Rune Wilkens, Søren Rafael Rafaelsen et al

### Methotrexat kan anvendes som steroidbesparende behandling af svær astma

Malene Knarborg, Ole Hilberg & Ronald Dahl

### Identifikation af et mesenterielt traktionssyndrom med laserkontrastundersøgelse

Morten Zaar, Niels H. Secher, Carsten Tollund et al

### Nekrotisk ventrikel fire år efter fundoplikation ledte til fosterdød

Ebbe Thinggaard, Anders Peter Skovsen, Jeppe Kildsig et al

### Måltrettet behandling af kronisk lymfatisk leukæmi

Carsten Utoft Niemann

### Skrotal Pagets sygdom

Jacob Juel, Rasmus RVITge, Astrid Petersen et al

### Potts puffy tumor er en sjælden komplikation i forbindelse med sinuitis

Henrik Bredahl Sørensen & Anna Gry Bille

# Erfaringer med mobilt sundhedstilbud til udenlandske prostituerede

Jette Velsø Mæng<sup>1,2</sup>, Anette Skjoldborg<sup>1</sup>, Susanne Hammelboe<sup>1</sup> & Charlotte Møller<sup>2</sup>

## UDVIKLINGS-ARTIKEL

1) Center Mod Menneskehandel, Socialstyrelsen  
2) Gynækologisk Afdeling, Aarh us Universitetshospital, Skejby

Ugeskr Læger  
2014;176:V12120708

Ofre for menneskehandel opholder sig ofte i Danmark på turistvisum eller illegalt. De er derfor uden fast tilknytning til det danske samfund og kan kun opnå hjælp fra det danske sundhedsvæsen ved akut opstået sygdom. Nogle udenlandske prostituerede er ofre for menneskehandel, de taler ikke dansk og kender intet til tilbuddene i offentligt regi – og de er derfor afhængige af hjælp fra bagmænd ved sygdom eller uønsket graviditet.

I København kan udenlandske kvinder i prostitution henvende sig på Mødestedet, i Region Syd hos Pro Vest i Fredericia og siden maj 2010 har Center Mod Menneskehandel (CMM) samarbejdet med Aarhus Universitetshospital om »Projekt mobilt sundhedstilbud i Midt- og Nordjylland« (det mobile sundhedstilbud).

CMM blev etableret i 2007, hører under Socialstyrelsen og refererer til Ligestillingsministeriet. Folketinget har til bekæmpelse af handel med mennesker vedtaget en handlingsplan, som indeholder både forebyggende, støttende og efterforskningsmæssige aktiviteter [1]. I praksis betyder det, at socialfaglige medarbejdere fra CMM laver opsøgende arbejde på massageklinikker, og det mobile sundhedstilbud er en del af indsatsen for at nå ud til sårbare og udsatte udenlandske prostituerede.

Intentionen med denne artikel er at beskrive dette arbejde og dets resultater, og ikke mindst at gøre opmærksom på en udsat gruppe mennesker og synliggøre mulighederne for at hjælpe dem.

## METODER

En jordemoder med sygeplejerskebaggrund blev ansat til at forstå det mobile sundhedstilbud til de udenlandske prostituerede i Region Midtjylland og Region Nordjylland. Intentionen med indsatsen var at skabe kontakt til de prostituerede, at udbrede kendskabet til sikker sex, at muliggøre undersøgelse og behandling ved sygdom, at formidle mulighed for sociale hjælpeforanstaltninger og, hvis kvinden ville medvirke, at vurdere, om hun havde været udsat for menneskehandel.

Som faglige sparringspartnere blev der etableret kontakt til en gruppe læger inden for relevante specialer på Aarhus Universitetshospital, dvs. en gyn-

ækolog, en infektionsmediciner og en venerolog. Jordemoderen fik undervisning i håndtering af blodprøver samt i at foretage gynækologisk undersøgelse inkl. cervixcytologisk prøvetagning, podning og behandling af kønssygdomme. Samtidig blev jordemoderen introduceret til det opsøgende arbejde, der af socialrådgivere ansat i CMM var målrettet udenlandske prostituerede.

Klinikkerne blev hovedsageligt opsporet via sexannoncerne i Ekstra Bladet, relevante hjemmesider samt ved sammenligning med lister af klinikker fra tidligere besøg [2].

Klinikkerne blev systematisk opsøgt ved uanmeldte besøg. Efter etablering af kontakt fik de prostituerede tilbudt gratis kondomer, vejledning i sikker sex, information om de hyppigst forekommende kønssygdomme og smitteveje. De blev også informeret om muligheden for gratis undersøgelse og behandling for kønssygdomme. Det konkrete tilbud var testning for hiv, hepatitis B, syfilis og en gynækologisk undersøgelse med cervixcytologi og podning for *Chlamydia* og gonorré. Selve undersøgelsen foregik på en seng i de prostitueredes klinik. Svar blev givet inden for en uge og så vidt muligt altid direkte til de

TABEL 1

Præsenterede problemer. De anførte værdier er n.

Nyopdaget graviditet	14 (8 uønskede)
Underlivsgener	33
Sikker sex/smitteveje	65
Prævention	59
<b>Smerter</b>	
mavesmerter	34
hovedpine	36
rygsmerter	8
øvrige smerter	2
Angst/psykiske problemer	23
Søvnløshed	21
Svimmelhed	6
Almen sygdomsfølelse	6
Vold	7
Andet	6

prostituere på klinikkerne. Formålet med dette var at skabe tillid og god kontakt til de prostituerede. Indimellem var kvinderne rejst videre til andre mas-sageklinikker eller tilbage til hjemlandet. I disse til-fælde blev svarene givet via sms eller pr. telefon.

Hvis der var helbredsmæssige problemer uden for jordemoderens kompetenceområde blev den in-volverede gynækolog kontaktet, og vedkommende tog så stilling til eventuel behandling og til, om det var nødvendigt med yderligere prøver, eller om det var relevant at tilse kvinden på sygehuset. Ved under-søgelser på sygehuset blev de prostituerede ledsaget af jordemoderen, der fungerede som kontaktperson. Ved problemstillinger uden for det gynækologiske speciale konfereredes der med en speciallæge i infek-tionsmedicin eller venerologi.

For hver enkelt kontakt, hvor jordemoderen blev inviteret indenfor med mulighed for at tilbyde vejled-ning eller undersøgelse, eller hvor den initiale kon-takt medførte supplerende kontakter/undersøgelser, blev der udfyldt et registreringsskema. Skemaet blev udviklet undervejs, og derfor blev ikke alle kontakter registreret med generel anamnese og sygehistorie. Kun data, som blev indsamlet over hele perioden, er medtaget i denne artikel.

## RESULTATER

I Region Midtjylland og Region Nordjylland er der minimum 220 klinikker med udenlandske prostituere, hvor der sælges seksuelle ydelser. I perioden fra den 1. juni 2010 til den 1. maj 2012 har projektmed-arbejderen været i personlig kontakt med 400-500 prostituerede og gennemført 188 konsultationer (med 186 kvindelige, en mandlig og en transseksuel prostitueret). Der var 1-4 kvinder på hver klinik fra følgende oprindelsessteder: Asien (primært Thai-land) 41%, Afrika (primært Nigeria) 22%, Østeuropa (primært Letland) 22%, Sydeuropa 8% og Sydame-rika 7%. Da de prostituerede oftest ikke har cpr-numre, ofte angiver fiktive navne og skifter opholds-sted med jævne mellemrum, kan dobbeltregistrering ikke udelukkes. Alderen varierede fra 19 år til 59 år (n = 160) med flest i aldersgruppen 30-40 år. Op-holdsgrundlaget blev opgivet af 152 prostituerede: il-legalt 56%, opholdstilladelse 22%, turistvisum 10%, EU-borger 9% samt fem personer, som siden blev vur-deret til at være ofre for menneskehandel (3%). Kon-taktårsagen til de prostituerede er beskrevet i **Tabel 1**. Det fremgår, at hovedparten af de behandlede pro-blemstillinger var underlivsrelaterede, men de prosti-tuerede havde også en række generelle helbredsge-ner. Alle prostituerede fik tilbudt undersøgelse for seksuelt overførte sygdomme: I alt 118 tog mod til-buddet om blodprøvetestning og 109 om podning/



TABEL 2

Resultater af tilbudte undersøgelser. De anførte værdier er n.

Syfilis	3 (1 behandlet i Danmark, 2 behandlet i hjemlandet)
Gonoré	1 (behandlet i Danmark)
Hiv	1 (returneret til hjemlandet)
Kronisk hepatitis	4
<i>Chlamydia</i> -infektion	6 (behandlet i Danmark)
Vaginitis	60 (behandlet med enten fluconazol eller metronidazol) (symptomgivende, med eller uden dyrkningsvar)
Cervixdysplasi	1 moderat dysplasi (udeblevet fra opfølgning) 1 svær dysplasi (koniseret)
Provokeret abort før 12. uge	7 kirurgiske aborter
Provokeret abort (efter samråd)	1 (uge 18)
Graviditeter	4 gravide er returneret til hjemlandet 1 gravid har født i Danmark 1 har planlagt fødsel i Danmark
Malignt lymfom	1 (returneret til behandling i hjemlandet)
Pilonidalcyste	1 (behandlet i Danmark)

cervixcytologi (dvs. gynækologisk undersøgelse).

Graviditetstest (n = 28) blev kun foretaget på indika-tion. Resultatet af undersøgelserne er beskrevet i **Ta-bel 2**. Der blev fundet 14 graviditeter, tre syfilisinfek-tioner, seks chlamydiainfektioner og en hiv-infektion. Behandlingen fremgår af Tabel 2.

Alle prostituerede, som blev undersøgt på et sy-gehus, blev samtidig tilbudt hepatitisvaccination, og ti kvinder accepterede dette.

## DISKUSSION

Sundhedstilbuddet henvender sig principielt til kvin-der og mænd, der er potentielle ofre for menneske-handel. Det er særdeles vanskeligt at skelne mellem handlede og ikkehandlede, derfor gælder tilbuddet i praksis alle udenlandske prostituerede. Når den pro-stituere har opnået den fornødne tillid til den opsø-gende jordemoder via sundhedstilbuddet, kan der skabes kontakt til socialrådgivere i CMM, som hjæl-per og støtter – og på baggrund af den prostitueredes historie sikrer en vurdering af, om kvinden er offer for menneskehandel eller ej. Angst for repressalier fra bagmænd, dårligere vilkår i hjemlandet, voodoo ritualer og religiøse forbandelser kan medføre, at kvinden ikke fortæller sin historie – og dermed ikke kan vur-deres. På verdensplan skønnes ca. 4.500.000 menne-sker at være tvangsarbejdere i sexindustrien, heraf opholder 74% sig uden for deres oprindelsesland [3]. I 2011 blev 56 prostituerede vurderet som værende ofre for menneskehandel i Danmark, heraf 54 kvin-der og to transkønnede [4].

De udenlandske prostituerede var alle fra fattige kår, men var kommet til Danmark på forskellig vis.

Nogle havde gældsat sig i hjemlandet og arbejdede under trusler mod deres familie eller dem selv. Andre kom hertil velvidende om prostitutionen, men udnyttedes groft ved underbetaling, anbringelse i faldefærdige huse eller kælderrum og uden mulighed for at skabe kontakt til det omgivende samfund. Fælles for alle var, at de levede under kummerlige vilkår med afbrudt søvn (døgnaabne klinikker) og risiko for overgreb (ofte anbragt alene i landområder). Endvidere blev de hyppigt flyttet fra klinik til klinik af bagmænd – dels for at belaste dem følelsesmæssigt og forhindre dem i at opnå personlige relationer, dels for at øge bagmændenes indtjeningsmuligheder. Denne levevis forklarer mange af de gener, som kvinderne beskrev i form af angst, uspecifikke smerter og søvnløshed.

Kvindernes viden om smitteveje og sygdom er meget forskellig og ofte afhængig af herkomstland, uddannelse og opholdsvarighed i Europa. I forbindelse med det mobile sundhedstilbud er der udviklet seks gode råd om sikker sex ved prostitution. Rådene udleveres sammen med kondomer ved besøg på klinikkerne. Kvinderne tilbydes af og til andre supplerende præventionsformer (p-piller/spiral), men få ønsker dette.

De fleste prostituerede tager imod tilbuddet om screening for seksuelt overførte sygdomme, og svaret afventes med betydelig bekymring. De udenlandske prostituerede, som har behov for yderligere undersøgelser eller behandling, har det svært, idet de intet kender til det danske sundhedsvæsen. De har oftest ingen transportmuligheder, intet sygesikringskort, taler ikke dansk og føler sig, selv hvis de ledsages af en kontaktperson fra det mobile sundhedstilbud, utilpas i venteværelser og konsultationer. Utilpasheden kan skyldes utryghed, men den manglende indtjeningsmulighed, i det tidsrum de tilbringer væk fra massageklinikken, påvirker dem også.

I Region Midtjylland og Region Nordjylland er der nu etableret et velfungerende tilbud til en gruppe udsatte kvinder, som det tidligere har været vanskeligt at få kontakt til. Kvinderne har vist interesse for at blive undersøgt, og det er evident, at der er et reelt behov for sundhedsfaglig hjælp. Håbet med denne artikel er at skabe øget opmærksomhed blandt sundhedspersonale om, at udenlandske prostituerede kan være ofre for menneskehandel. Hvis man får mistanke om, at der er tale om menneskehandel, kan Center Mod Menneskehandels hotline kontaktes.

**KORRESPONDANCE:** Charlotte Møller, Gynækologisk Obstetriske Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Skejby, Brendstrupgårdsvej 100, 8200 Aarhus N.  
E-mail: c.moeller@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 21. marts 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 22. juli 2013

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

1. Handlingsplanen til bekæmpelse af menneskehandel 2011-2014. [www.centermodmenneskehandel.dk/Menneskehandelhandlingsplan\\_20112014.pdf](http://www.centermodmenneskehandel.dk/Menneskehandelhandlingsplan_20112014.pdf) (6. maj 2013).
2. [www.inno-serv.eu/content/mobile-health-services-hard-reach-people-center-against-human-trafficking](http://www.inno-serv.eu/content/mobile-health-services-hard-reach-people-center-against-human-trafficking) (22. maj 2013)
3. ILO global estimate of forced labour: results and methodology / International Labour Office, Special Action Programme to Combat Forced Labour (SAP-FL). Geneva: ILO, 2012 1 v. [www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/@ed\\_norm/@declaration/documents/publication/wcms\\_182004.pdf](http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/@ed_norm/@declaration/documents/publication/wcms_182004.pdf) (6. maj 2013).
4. [www.centermodmenneskehandel.dk/menneskehandel/tal-og-statistik/download-statistik](http://www.centermodmenneskehandel.dk/menneskehandel/tal-og-statistik/download-statistik) (6. maj 2013).

## Julenummer 2014

Ugeskrift for Læger vil gerne i julenummeret publicere artikler, som er sjove og lettere at fordøje, end almindelige videnskabelige artikler er. Sigtet med artiklerne til julenumrene er, at de gerne skal få læseren til først at trække på smilebåndet og derefter give stof til eftertanke. Dvs. der skal være en relevant vinkel for lægerne.

Vi efterspørger derfor artikler, som behandler »skæve« videnskabelige emner, men stadig er opbygget som regelrette artikler, og data må ikke være opdigtede. Det kan være originalartikler, kasuistikker, litteraturgennemgang mv. Der er fuldstændigt frit emnevalg, så det er bare at gå i gang.

Undtagelsesvist skal disse artikler ikke uploades i det elektroniske manuskriptsystem, men sendes direkte på e-mail til [hc@dadl.dk](mailto:hc@dadl.dk).

Redaktionen

 ORIGINAL ARTICLE

## Prognosis and risk factors for intrauterine growth retardation

Line Thousig Sehested<sup>1</sup> & Pernille Pedersen<sup>2</sup>

### INTRODUCTION

Intrauterine growth retardation (IUGR) is the term describing a foetus that has not reached its genetic growth potential. There is no international consensus on the definition of IUGR. The aim of this study was to describe a cohort of weight-restricted neonates and their mothers focusing on risk factors, catch up and neonatal outcome.

### MATERIAL AND METHODS

This was a retrospective descriptive study of IUGR neonates with a birth weight below 70% of the expected whose mothers were admitted to the Neonatal Ward at Hvidovre Hospital during 2007-2009. Obstetrical and maternal risk factors and neonatal growth and outcome at six weeks, five months and 12 months of age were collected.

### RESULTS

A total of 73 neonates and their mothers were included. Caesarean delivery was given in 78% of the cases. Maternal risk factors included gestational hypertension (33%), smoking (24%) and placental infarction (17%). Hypoglycaemic episodes developed in 31% of the neonates. At 12 months, 90% had caught up growth and 7% had a neurologically poor outcome. No infants died.

### CONCLUSION

Maternal smoking and gestational hypertension are important risk factors for the development of IUGR. Special attention must be given to reducing the risk of hypoglycaemia. More studies are needed. Our purpose was to underline the need for a consensus on the definition of IUGR, catch-up and follow-up programmes in order to compare results in the future.

### FUNDING

Not relevant.

### TRIAL REGISTRATION

Not relevant.

**CORRESPONDENCE:** Line Thousig Sehested. E-mail: lineth@dadlnet.dk.

**CONFLICTS OF INTEREST:** Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at [www.danmedj.dk](http://www.danmedj.dk).

**REFERENCE:** Dan Med J 2014;61(4):A4826

**FROM:** 1) Department of Paediatrics, Holbæk Hospital, 2) Department of Paediatrics, Hvidovre Hospital

 ORIGINAL ARTICLE

## Low incidence of children with acute epiglottitis after introduction of vaccination

Mette Nagstrup Hermansen<sup>1</sup>, Jesper Hvass Schmidt<sup>2,4</sup>, Andrea H. Krug<sup>3</sup>, Knud Larsen<sup>4</sup> & Søren Kristensen<sup>4</sup>

### INTRODUCTION

The aim of this retrospective case series is to describe the epidemiology, symptoms and findings of acute epiglottitis in hospitalized patients after the introduction of the *Haemophilus influenzae* type B (HIB) vaccine and to identify any symptoms or findings predictive of a prolonged hospital stay.

### MATERIAL AND METHODS

Medical records on all patients discharged with the International Classification of Diseases 10 diagnostic code DJ051, acute epiglottitis, from January 1997 to December 2012 were reviewed. A total of 41 patients were identified.

### RESULTS

In all, 37 patients were included, only one of whom was a child. The dominating symptom was a sore throat (97.2%). A hoarse voice was found in 20 patients (58.8%), and 14 patients (40.0%) were drooling. Thirteen patients (36.1%) had trouble breathing. Nine patients (24.3%) were diagnosed with abscess. Two adults tested positive for HIB. The average length of hospitalization was 6.1 days. The average stay in the intensive care unit was 1.2 days for patients who were not intubated and 4.0 days for patients who were intubated or tracheotomised. Six patients (16.2%) were intubated. One patient (2.7%) was directly tracheotomised.

### CONCLUSIONS

Our study shows that the incidence of adult acute epiglottitis seems to remain unchanged compared with a previous investigation from the same geographical region. The disease is potentially life-threatening, and intubation or tracheostomy was required in 18.9% patients in this study. Respiratory distress had the largest impact on the length of hospitalization.

**FUNDING:** not relevant.

**TRIAL REGISTRATION:** not relevant.

**CORRESPONDENCE:** Mette Nagstrup Hermansen. E-mail: nagstrup@dadlnet.dk

**CONFLICTS OF INTEREST:** Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at [www.danmedj.dk](http://www.danmedj.dk).

**REFERENCE:** Dan Med J 2014;61(4):A4788

**FROM:** 1) Department of Anaesthesiology, Hospital of South-West Jutland, Esbjerg, 2) Department of Oto-rhino-laryngology, Odense University Hospital, Odense, 3) Department of Medicine, Hospital of South-West Jutland, Esbjerg, 4) Department of Oto-rhino-laryngology, Hospital of South-West Jutland, Esbjerg



 ORIGINAL ARTICLE

## Onset symptoms in paediatric multiple sclerosis

Magnus Spangsberg Boesen, Finn Sellebjerg & Morten Blinkenberg

### INTRODUCTION

Paediatric multiple sclerosis (MS) carries a relatively higher mortality and morbidity than adult MS. Paediatric MS symptoms and paraclinical findings at the first demyelinating event have never before been characterised in a Danish setting. The aim of this study was to compare symptoms and paraclinical findings at the first demyelinating event in paediatric MS with those of an adult MS population.

### MATERIAL AND METHODS

A total of 18 subjects with onset of MS relapse before 16 years of age were retrospectively included in the study. Case records were reviewed for symptoms at disease onset, cerebrospinal fluid findings, magnetic resonance imaging (MRI) and evoked potentials at the first demyelinating event. These data were compared with similar nationwide data from adults in Denmark.

### RESULTS

The median age was 14 (range 10 to 15) years at the first demyelinating event and the mean time to MS diagnosis was 1.7 years. The majority of children had sensory symptoms (47%; 95% confidence interval (CI): 23-72%) or optic neuritis (35%; CI: 14-62%) as their presenting symptoms. These results did not differ from the findings in adult MS subjects. Pleocytosis was present in 93% (CI: 66-100%) of paediatric MS subjects, 77% (CI: 46-95%) had an elevated IgG index and 85% (CI: 55-98%) had oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid. MRI showed characteristic white matter lesions in all children (CI: 80-100%).

### CONCLUSION

MS symptoms at the first demyelinating event and diagnostic delay in paediatric MS subjects do not differ significantly from those seen in an adult MS population.

**FUNDING:** not relevant.

**TRIAL REGISTRATION:** not relevant.

**CORRESPONDENCE:** Magnus Spangsberg Boesen. E-mail: magnus\_boesen@hotmail.com

**CONFLICTS OF INTEREST:** Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at [www.danmedj.dk](http://www.danmedj.dk)

**REFERENCE:** Dan Med J 2014;61(4):A4800

**FROM:** Danish Multiple Sclerosis Center, Department of Neurology, Rigshospitalet

 ORIGINAL ARTICLE

## Implementing video cases in clinical paediatric teaching increases medical students' self-assessed confidence

Michelle Malon<sup>1</sup>, Dina Cortes<sup>2,8</sup>, Jesper Andersen<sup>3,8</sup>, Maria Anna Bruunsgaard Jensen<sup>4</sup>, Henrik Bindsøll Mortensen<sup>5,8</sup>, Ulrikka Nygaard<sup>6</sup>, Anja Poulsen<sup>6</sup>, Jette Led Sørensen<sup>7,8</sup> & Gorm Greisen<sup>1,8</sup>

**INTRODUCTION:** Use of video cases in clinical education is rarely used systematically.

**MATERIAL AND METHODS:** Medical students (n = 127) reported by questionnaire whether they had or had not seen a bedside case of each of 22 specific clinical conditions during their five-week clinical course in paediatrics in seven centres. A video case library showing children with common clinical conditions was established, and a short video was added to the oral examination. We evaluated students' and internal and external examiners' perceptions by questionnaires.

**RESULTS:** A total of 81% of the students reported having seen a child with asthma in the daily clinic. In contrast, respiratory syncytial virus (RS-virus) infection was only seen by 20%. Students' self-reported confidence in the assessment of paediatric patients increased after the video case library was made available: Before the intervention, 41% (57/138) of the students reported confidence at a score of 5-7 on a seven-point Likert scale. This increased to 64% (186/289) after (p < 0.0001) the introduction of the video case library. Before, 84% (116/138) of the students judged the impact of video cases to be high (score 5-7 on a seven-point Likert scale) and after the intervention, this percentage was 75% (218/289) (p = 0.06). Furthermore, internal as well as external examiners found video cases valuable, but the use of videos did not change the average examination grade.

**CONCLUSION:** A video case supplement to teaching in clinical paediatrics was considered to be of value for teaching. We were successful in establishing an educational resource that students considered useful. Internal and external examiners found that a short video case was a valuable supplementary tool during the oral examination.

**FUNDING:** The University of Copenhagen funded the study.

**TRIAL REGISTRATION:** not relevant.

**CORRESPONDENCE:** Michelle Malon. E-mail: michelle.malon@dadlnet.dk

**CONFLICTS OF INTEREST:** See [www.danmedj.dk](http://www.danmedj.dk).

**REFERENCE:** Dan Med J 2014;61(4):A4805

**FROM:** See [www.danmedj.dk](http://www.danmedj.dk)



## Assessment of palliative need in patients with chronic kidney disease by the new Three Levels of Need Questionnaire (3LNQ) is not exhaustive

Line Blindbæk<sup>1</sup>, Birthe Thørring<sup>2</sup> & Lars Ehlers<sup>1</sup>

### INTRODUCTION

The purpose of the study was to test and evaluate the Three Levels of Needs Questionnaire (3LNQ) as a method to clarify if help is needed and provided for 12 palliative problems in patients with chronic kidney disease stage 4 (CKD4).

### MATERIAL AND METHODS

A total of 33 patients from a consecutive sample of patients with CKD4 were given two questionnaires. The 3LNQ measures problem intensity and unmet needs for 12 palliative problems. An open question was added allowing the patients to describe additional symptoms not included in the 3LNQ. The EuroQol 5-Dimensional 3-Level Questionnaire was distributed in order to determine the patients' health-related quality of life.

### RESULTS

A total of 27 patients returned the two questionnaires (81.8%). Their average age was 69.3 years (range: 49-82 years). The prevalence of the 12 palliative problems ranged from 19-89%, whereas the prevalence of unmet needs ranged from 11% to 44%. The patients reported a median of seven problems and two unmet needs. Besides the 12 problems addressed by the 3LNQ, the following problems were mentioned by the patients: arthritis in the feet, morning cough, muscle cramps/pain, and nightly urination. The patients' mean health-related quality of life score was estimated to 0.791 (interval: 0.564-1).

### CONCLUSION

The 3LNQ is usable to indicate problem intensity and unmet needs in patients with chronic kidney disease stage 4. However, the questionnaire does not cover all the problems from which patients with chronic kidney disease suffer. Further research into the complexity of need of specialised palliative care (SPC) for these patients is needed in order to help them optimally.

**FUNDING:** not relevant.

**TRIAL REGISTRATION:** not relevant.

**CORRESPONDENCE:** Line Blindbæk. E-mail: lineblindbaek@gmail.com

**CONFLICTS OF INTEREST:** Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at [www.danmedj.dk](http://www.danmedj.dk).

**REFERENCE:** Dan Med J 2014;61(4):A4806

**FROM:** 1) Danish Center for Health Care Improvements, Faculties of Health Science and Social Sciences, Aalborg University, 2) Nephrological Outpatient Clinic, Aalborg University Hospital



## General practitioners do not systematically adhere to regional recommendations on treatment of uncomplicated urinary tract infections

Thea Christoffersen, Lars Bjerrum & Anni Brit Sternhagen Nielsen

### INTRODUCTION

Uncomplicated urinary tract infection (uUTI) is a common reason for seeing a GP. In Denmark, it is debated if sulfamethizole or pivmecillinam should be recommended for empirical treatment of uUTIs. We evaluated sulfamethizole and pivmecillinam use in the five Danish regions from 2007 to 2011 and explored if the choice of antibiotic in primary care was in accordance with the regional recommendations for uUTI.

### MATERIAL AND METHODS

Regional drug use data on pivmecillinam and sulfamethizole from 2007 to 2011 were retrieved from the Registry of Medicinal Product Statistics. Regional recommendations from the same period were identified. We calculated differences in consumption based on defined daily doses per 1,000 inhabitants per day (DID) of pivmecillinam and sulfamethizole between the five regions, and intraregional developments.

### RESULTS

Four regions had recommendations on uUTI in 2011. From 2007 to 2009, sulfamethizole was the only antibiotic recommended. Pivmecillinam was recommended along with sulfamethizole in one of four regions from 2010, which increased to two regions in 2011. During the five-year period, sulfamethizole consumption decreased in all regions. The absolute decrease ranged from 0.4 to 0.6 DID. Pivmecillinam consumption increased steadily; the absolute increase ranged from 1.5 to 2.5 DID. During the whole period, the total pivmecillinam consumption was higher than the total sulfamethizole consumption.

### CONCLUSION

Pivmecillinam dominated the treatment of uUTIs, whereas sulfamethizole prevailed in the regional recommendations, which suggests a lack of adherence to regional recommendations.

**FUNDING:** not relevant.

**TRIAL REGISTRATION:** not relevant.

**CORRESPONDENCE:** Thea Christoffersen. E-mail: theachristoffersen@gmail.com

**CONFLICTS OF INTEREST:** none. Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at [www.danmedj.dk](http://www.danmedj.dk).

**REFERENCE:** Dan Med J 2014;61(4):A4814

**FROM:** Section and Research Unit of General Practice, Department of Public Health, University of Copenhagen



# Patient education after stoma creation may reduce health-care costs

Anne Kjærgaard Danielsen & Jacob Rosenberg

## INTRODUCTION

Researchers are urged to include health-economic assessments when exploring the benefits and drawbacks of a new treatment. The aim of the study was to assess the costs associated with the establishment of a new patient education programme for patients with a stoma.

## MATERIAL AND METHODS

Following a previous case-control study that explored the effect of patient education for stoma patients, we set out to examine the costs related to such a patient education programme. The primary outcome was disease-specific health-related quality of life measured with the Ostomy Adjustment Scale six months after surgery. The secondary outcome was generic health-related quality of life measured with Short Form (SF)-36. In this secondary analysis, we calculated direct health-care costs for the first six months post-operatively from the perspective of the health-care system, including costs related to the hospital as well as primary health care.

## RESULTS

The overall cost related to establishing a patient education programme showed no significant increase in the overall average costs. However, we found a significant reduction in costs related to unplanned readmissions ( $p = 0.01$ ) as well as a reduction in visits to the general practitioner ( $p = 0.05$ ).

## CONCLUSION

Establishing a patient education programme – which increased quality of life – will probably not increase the overall costs associated with the patient course.

## FUNDING

The study received financial support from Søster Inge Marie Dahlgaards Fond, Diakonissestiftelsen, Denmark, and from Aase and Ejnar Danielsens Foundation, Denmark.

## TRIAL REGISTRATION

NCT01154725.

**CORRESPONDENCE:** Anne Kjærgaard Danielsen. E-mail: anne.k.danielsen@gmail.com

**CONFLICTS OF INTEREST:** Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at [www.danmedj.dk](http://www.danmedj.dk)

**REFERENCE:** Dan Med J 2014;61(4):A4659

**FROM:** Centre for Perioperative Optimization, Department of Surgery, Herlev Hospital

## Samtalen med patienten

### Kommunikation og forståelse



Alle læger kan kommunikere med deres patienter – og alle kan blive bedre! Bedre kommunikation betyder større patienttilfredshed og bedre behandlingsresultater.

Bogen er en indførelse i kommunikationens grundbegreber og kommunikationsteknik. Grundlaget er den enkle »Three Function Model«:

1. Lægen skal skabe et godt forhold ved at møde patienten med en ubetinget positiv indstilling, med indføling og med respekt. Et godt forhold er forudsætningen for patientens fortrolighed og tidlid.
2. Lægen skal indsamle de oplysninger, der er nødvendige for at forstå patienten og for at stille en diagnose.
3. Lægen skal forklare problemet og sammen med patienten finde en løsning. Kommunikation er redskabet.

Carl Erik Mabeck

216 sider – Pris: 275 kr. inkl. moms

Køb bogen hos boghandleren

# Forhøjet alaninaminotransferase hos en fireårig pige som tidligt tegn på autoimmun hepatitis

Marianne Hørby Jørgensen<sup>1</sup>, Vibeke Brix Christensen<sup>1</sup> & Otto Clemmesen<sup>2</sup>

Hos børn findes der ofte forekomst af forhøjet alaninaminotransferase (ALAT)-niveau uden tilgrundsiggende leversygdom. Kronisk leversygdom hos børn er sjælden, og udredningen kan være omfattende. En trinvis tilgang til udredningen er rationel, således at børn, der har stigning i ALAT-niveauet under banale infektioner, ikke overbehandles, men at man samtidig identificerer de enkelte børn, der har kronisk leversygdom, hvilket illustreres ved nedenstående sygehistorie.

## SYGEHISTORIE

En fire år gammel pige blev henvist til en børneafdeling på grund af en uge varende øm 2 × 2 cm stor knude i nakkeregionen. Man fandt forstørrede lymfeknuder submandibulært og langs m. sternocleidomastoideus. Paraklinisk fandt man forhøjet ALAT-niveau på 216 E/l (referenceinterval: 10-45 E/l), normal hæmatologi, normalt C-reaktivt protein-niveau, normalt immunglobulin (Ig) G-niveau og ingen tegn på viral hepatitis. Glatmuskelantistofniveauet var svagt positivt. Røntgen af thorax og ultralydskanning af abdomen viste normale forhold. De forstørrede lymfeknuder fortog sig, og det blev konkluderet, at pigen formentlig havde haft en virusinfektion som årsag til kirtelhævelsen på halsen og leverpåvirkningen. To måneder senere blev hun genindlagt pga. intermitterende opkastninger og fortsat forhøjet ALAT-niveau, træthed og abdominalsmerter. Leverbiopsi blev overvejet, men undladt. En måned senere var pigen i velbefindende, og behandlingen blev afsluttet på trods af et ALAT-niveau på 371 E/l. Forældrene blev opfordret til kontrol af pigen hos egen læge, men der blev aldrig taget kontrolblodprøver.

Elleve år senere sås pigen af en hudlæge efter henvisning til laserbehandling af *spider-naevi*. ALAT-niveauet var da på 1.200 E/l, og hun blev henvist til en børneafdeling, hvor man planlagde kontrolblodprøver og ultralydskanning af abdomen en måned senere. Pigen blev herefter henvist til Hepatologisk Afdeling på Rigshospitalet, hvor hun blev indlagt. ALAT-niveauet blev målt til 1.100 E/l, IgG-niveauet til 28 g/l (referenceværdi: 7,4-15,6 g/l) og koagulationsfaktor II-VII-X 0,41 (> 0,60 arbitrære enheder/l). Pigen havde cirrose stigmata med ultralydverificeret ekkotæt lever, splenomegali og retvendt flow

i vena portae med lav flowhastighed (15 cm/s). En planlagt leverbiopsi næste dag måtte aflyses pga. fallende koagulationsfaktor. På mistanke om autoimmun hepatitis (forhøjet IgG-niveau og tidligere svagt positiv glatmuskelcelleantistofniveau) påbegyndte man behandling med prednisolon 40 mg dagligt. Tolv dage senere var ALAT-niveauet på 229 E/l, og hun blev udskrevet. En leverbiopsi taget tre måneder senere viste cirrose og kronisk aktiv hepatitis (**Figur 1**). Efter 11 måneders behandling havde hun normal koagulationsfaktor II-VII-X 0,61, ALAT-niveau på 58 E/l og IgG-niveau på 9,1 g/l. Hun blev derefter behandlet med 10 mg prednisolon og 125 mg azathioprin dagligt.

## DISKUSSION

Sygehistorien illustrerer, hvor betydningsfuld en tilbundsgående undersøgelse af børn med stigning i ALAT-niveauet er, således at risikoen for cirroseudvikling og evt. levertransplantation begrænses mest

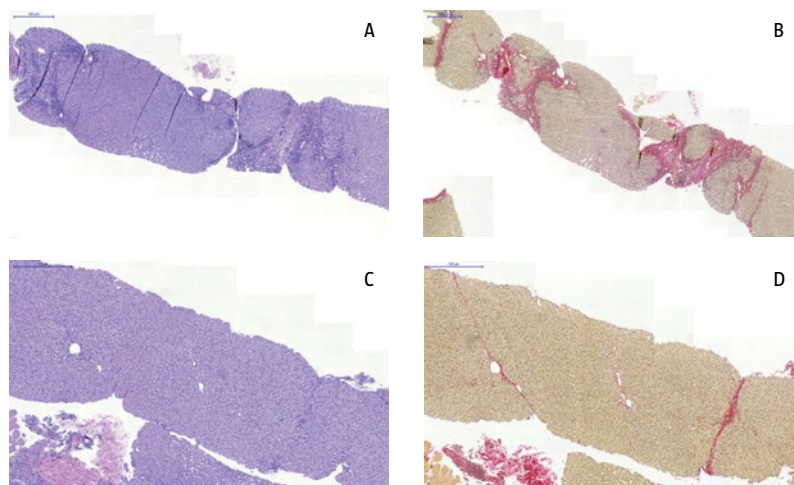
## KASUISTIK

1) BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet  
2) Hepatologisk klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2014;176:V04130265

FIGUR 1

Leverbiopsier taget i 2012 (A + B) og 2013 (C + D). Formalinfikseret og indstøbt i paraffin, skåret i tre mikrometer tykke snit og farvet med hhv. hæmatoxylineosin (A + C) og siriusrød (B + D). Siriusrød farver kollagen rødt og viser i biopsien fra 2012 (B) betydelig fibrose, vurderet som cirrose. I biopsien fra 2013 er de fibrøse septa aftaget betydeligt i tykkelse, og der resterer kun gracile bindevævssepta. Histopatologisk kaldes denne tilstand for inkomplet, septal cirrose og kan opstå, når den skadelige stimulus fjernes fuldstændigt fra leveren. Scale bar angiver 500 mikrometer. (Fotos venligst udlånt af Ben Vainer, Patologjafdelingen, Rigshospitalet).





TABEL 1

Vejledende algoritme til udredning af børn med forhøjet alaninaminotransferaseniveau.

Trin 1	Barnet skal have taget fuld leverbiokemi: ALAT, basisk fosfatase, gammaglutamyltransferase, INR, albumin, bilirubin (fraktioneret specielt på neonatale børn) Grundig anamnese med vægt på: medicin, arvelige sygdomme i familien, beslægtede forældre, blødningsepisoder, symptomer fra andre organsystemer, udvikling Klinisk vurdering: neurologi, vækst, stetoskopi, palpation af abdomen, hudforandringer, vurdering af gynækomasti hos drenge
Trin 2	IgG, IgA og IgM, LDH, urat, TSH, frit T3 og T4, hæmatologi, CRP, glukose, laktat, ammonium, kreatinkinase, alfa-føtoprotein, alfa-1-antitrypsin, screening for EBV, CMV og hepatitis A, B og C. Ved forhøjet konjugeret bilirubinniveau hos neonatale: HIDA-skanning med henblik på at udrede galdevejsatresi
Trin 3	Screening for cøliaki (transglutaminantistof) og inflammatorisk tarmsygdom (fækal calprotektin). Ultralydskanning af abdomen. Ved febrilia eller specifikke symptomer: blodtryk samt screening for Adenovirus og Parvo-B19
Såfremt stigningen i ALAT-niveau persisterer, og der ikke er fremkommet en diagnose ved ovenstående udredning, bør en specialafdeling i pædiatrisk hepatologi kontaktes	
Trin 4	ANA-, LKM- og GLM-antistoffer Øjenlægeundersøgelse mhp. aflejringer Neonatale: toksoplasmose, rubellae, herpes simplex, varicella. Neonatal hæmakromatose (ferritin og jern), Alagilles syndrom (røntgenundersøgelse af columna og vurdering af ansigtsmorfologi) Børn < 1 år: metabolisk screening (urin og P-aminosyrer) Børn > 3 år: Wilsons sygdom (S-ceruloplasmin) Teenagere: overvej misbrug (urin til toksikologer)
Trin 5	Screening for cystisk fibrose, hiv og evt. tuberkulose  Screening for mitokondriesygdom: karnitin og acetylkarnitin Totalkolesterol, LDL, HDL og triglycerid Hvis ikke tidligere: urin til metabolisk screening samt P-aminosyrer
Trin 6	Leverbiopsi, evt. materiale til kobberbestemmelse og bestemmelse af respirationskædeenzymmer samt fedtoxidationsdefekter
Trin 7	Evt. anden billediagnostik: MR-angio og MRCP, CT og ERCP, ANCA og IgG-subklasser
Trin 8	Specialopgave med bl.a. gendiagnostik, knoglemarvsundersøgelse, hudbiopsi, fraktionering af fedtsyrer og galdesalte samt lysosomale enzymer

ALAT = alaninaminotransferase; ANA = antinukleære antistoffer; ANCA = antineutrofile cytoplasmatiske antistoffer; CMV = *Cytomegalovirus*; CRP = C-reaktivt protein; EBV = Epstein-Barr-virus; ERCP = endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi; GLM = glatmuskelcelleantistoffer; HDL = højdensitetslipoprotein; HIDA-skanning = en type technetiumscintigrafi; Ig = immunoglobulin; INR = *international normalized ratio*; LDH = laktatdehydrogenase; LDL = lavdensitetslipoprotein; LKM = lever-nyre-mikrosomantistoffer; MRCP = MR-kolangiopankreatografi; TSH = thyroideastimulerende hormon.

muligt. Det er usikkert, hvor mange raske børn der har intermitterende forhøjelse af ALAT-niveauet uden klinisk betydning. I en nyligt publiceret dansk undersøgelse af børn og unge med autoimmun hepatitis havde 75% cirrose på debuttidspunktet [1], hvilket tyder på længere tids sygdom. Hos voksne er det påvist, at korrekt behandling af autoimmun sygdom kan nedsætte graden af fibrose fundet ved leverbiopsi [2]. Stigning i ALAT-niveauet i barnealderen kan derfor have stor betydning og bør udredes hos alle børn og unge. Der er ikke evidensbaserede undersøgelser, hvor man har fulgt børn med påvist stigning i ALAT-niveauet. Vores anbefaling bygger på en algoritme, som vi har fundet klinisk brugbar (Tabel 1). Vi anbefaler, at børn og unge med ALAT-niveau på 45-100 E/l observeres og udredes, hvis stigningen i ALAT-niveauet har varet over 1-2 måneder. Børn med ALAT-niveau over 100 E/l bør udredes, hvis gentagne målinger viser forhøjelse af ALAT-niveauet. En trinvis udredning af børn med forhøjelse af ALAT-niveau bør tage udgangspunkt i barnets alder og kliniske symptomer. Vores anbefaling gælder også overvægtige børn og unge med stigning i ALAT-niveauet og *non-alcoholic fatty liver disease*, hvilket stemmer overens

med de nyeste anbefalinger fra European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition [3]. Årsager til stigning i ALAT-niveauet hos børn og unge kan inddeles i følgende hovedkategorier: infektiøse årsager, autoimmune sygdomme, anatomiske anomalier, onkologiske diagnoser, endokrinologiske sygdomme, overvægt, toksisitet samt arvelige og metaboliske sygdomme. Behandling af hovedparten af leversygdommene hos børn og unge er en højtspecialiseret funktion, hvorfor man ved behov for udredning længere end trin 3 skal kontakte en pædiatrisk afdeling med højtspecialiseret funktion i leversygdomme.

**KORRESPONDANCE:** Marianne Hørby Jørgensen, BørneUngeKlinikken 4072, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: mari@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 10. juli 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 9. september 2013

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

- Vitfell-Pedersen J, Jørgensen MH, Müller K et al. Autoimmune hepatitis in children: a population based study from East Denmark. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:376-9.
- Larsen FS, Vainer B, Eefsen M et al. Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:3232-6.
- Vajro P, Lenta S, Socha P et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:700-13.

# Længerevarende opioidbehandling kan påvirke den endokrine funktion

Jörgen Lindholm<sup>1</sup> & Per Sjøgren<sup>2</sup>

Der findes ingen kontrollerede studier til vurdering af langtidseffekt og konsekvenser af opioidbehandling. Opioider har indbyggede ikke bare korttids-, men i høj grad også langtidsrisici, der senere kan medføre alvorlige behandlingsproblemer og komplikationer. De væsentlige i denne henseende er relateret til fysisk og psykisk afhængighed, toleransudvikling, opioid-induceret hyperalgesi og kognitive forstyrrelser, som i et langtidsperspektiv kan være helt eller delvist årsag til vedligeholdelse og måske endda forværring af smertetilstanden [1].

Opioider synes endvidere at kunne have negativ indflydelse på immunsystemet [2]. I de senere år er det blevet klarlagt, at opioider har en betydelig indflydelse på den endokrine funktion – bedst belyst er påvirkningen af gonadefunktionen.

4-5% af den danske befolkning bruger opioider regelmæssigt og i længere tid [3]. Derfor er det væsentligt at kende de langtidseffekter, som beskrives i nyere forskning. Formålet med denne statusartikel er kort at gennemgå litteraturen om opioiders indflydelse på den endokrine funktion.

## OPIOIDERS EFFEKT PÅ GONADERNE

Det er en gammel, klinisk erfaring, at opioider påvirker gonadefunktionen hos både mænd og kvinder. Allerede i 1839 bemærkede man i et skrift om Indien, at »[opium] has kept, and does now keep down the population: the women have fewer children than those of other countries, the feeble opium-smokers of Assam are more effeminate than women« [4].

De første systematiske undersøgelser blev publiceret efter 1970. De to første gav diametralt modsatte resultater. I den ene konkluderede man, at P-testosteronkoncentrationen hos heroinmisbrugere, metadon-behandlede og abstinente mænd var normal [5]. I den anden fandt man nedsat P-testosteronkoncentration hos både heroinmisbrugere og mænd, der var på afvænningsmedikation med metadon [6]. Senere undersøgelser bekræftede, at opioid (mis)brugere har signifikant lavere mængde cirkulerende testosteron end andre [7-11]. Det er også konklusionen i den største og mest omfattende undersøgelse, der er blevet publiceret om opioiders indvirkning på den endokrine homøostase [12]. Flere af undersøgelserne har vist en sammen-

hæng mellem dosis og testosteronniveauet i plasma. Effekten af opioider på gonadefunktionen synes at indtræde i løbet af dage eller uger.

*Cicero et al* beskrev ud over subnormal P-testosteronkoncentration, at de sekundære kønsorganers funktion var kendeligt nedsat hos mænd på metadon. Sekretionen fra vesiculæ seminales og prostata var nedsat, og sæd kvaliteten var reduceret [13].

Tilsvarende er også ovariefunktionen kompromitteret hos kvindelige patienter, der er i behandling med opioider, og der er fundet lave P-værdier for østradiol hos præmenopausale kvinder [12, 14, 15].

Der er blevet publiceret en række oversigtsartikler i de seneste år [16-20]. En betydelig del af de undersøgelser, der indgår i oversigtsartiklerne, er foretaget med smertepatienter, der var i intratekal behandling med opioider. I de fleste undersøgelser beskrives samstemmende, at såvel langtidsintratekal som peroral opioidbehandling medfører hypogonadisme [10]. I nogle studier har man vurderet, med hvilken hyppigheden gonadeinsufficiens udvikles. Der er enighed om, at det sker hos hovedparten (ca. to tredjedele) af de behandlede.

Den endokrine funktion, der forekommer at være af størst praktisk betydning, er den hypotalamisk-pituitære-adrenokortikale funktion – bl.a. fordi den er af central betydning for overlevelse. Normalt indtræder der en kraftig stigning i P-niveauet af kortisol i tilslutning til f.eks. kirurgiske indgreb. Men allerede i 1973 blev det påvist, at morfin indgivet intravenøst

## STATUSARTIKEL

1) Endokrinologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital  
2) Onkologisk Klinik, Palliativt Afsnit, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2014;176:V02130134



Opiumvalmue.



#### FAKTABOKS

Gonadeinsufficiens udvikles ikke sjældent hos patienter, der er i længere tids smertebehandling med opioider (og hos misbrugere af opioider).

Binyrebarkinsufficiens forekommer, om end tilsyneladende noget mindre hyppigt, men kan til gengæld være livstruende og akut behandlingskrævende.

Man bør være opmærksom på relevante kliniske symptomer hos personer, der indtager opioider i længere tid, og i påkommende tilfælde udføre relevant testning og evt. substitution.

som led i generel anæstesi medførte, at denne stigning af P-kortisolkoncentrationen udeblev eller var nedsat hos opioidbrugere [21]. Kun i få arbejder har man siden undersøgt relationen mellem binyrebarkfunktion og opioidbehandling [22-26]. Der kan gøres indvending mod nogle af de anvendte metoder.

Imidlertid har den mest udførlige undersøgelse bekræftet, at nedsat binyrebarkfunktion ikke er sjælden i tilslutning til behandling med opioider [12]. Der blev fundet et tydeligt nedsat respons på insulininduceret hypoglykæmi af både adrenokortikotrop hormon og kortisol-P-koncentrationen. 15% af de undersøgte havde efter konventionel (men næppe korrekt) vurdering binyreinsufficiens. Der er publiceret flere artikler om tilfælde af akut, livstruende binyresvigt (Addisonkrise) hos patienter, der var i morfinbehandling [12, 22, 23, 27]. Hypofyse-binyrebark-insufficiensen er reversibel, men i den akutte fase er prompte tilførsel af hydrokortison nødvendig og kan være livreddende.

Thyroideafunktionen synes ikke at være påvirket af opioider [12].

Mere usikkert er forholdene vedrørende væksthormonsekretionen, men dette problem er af mindre klinisk relevans, hvis man ser bort fra pædiatriske patienter.

#### MEKANISMER

Mekanismen for den nedsatte gonadefunktion er ikke endeligt klarlagt. Der er enighed om, at gonadeinsufficiensen repræsenterer hypogonadotrop hypogonadisme, dvs. at den er betinget af nedsat hypotalamisk-pituitær stimulation af testis respektive ovarium.

Der er også holdepunkter for den teori, at opioider indvirker direkte på gonaden, i hvert fald på testis [28]. Endelig er spørgsmålet ikke endeligt afklaret om, hvorvidt hyperprolaktinæmi, som med sikkerhed vides at medføre nedsat gonadefunktion, kan spille en rolle. Morfin stimulerer prolaktinkoncentrationen i plasma [19], men kronisk tilførsel af opioider medfører, at denne stimulering ophører; hos patienter,

der var i længere tids behandling med opioider, har man fundet normal P-prolaktinkoncentration [8].

Tilsvarende gælder, at en nedsat binyrebarkfunktion også er en følge af nedsat hypotalamisk-pituitær stimulation.

#### POTENTIELLE EFFEKTER AF LANGTIDSBEHANDLING MED OPIOIDER

Hypogonadisme medfører hos mænd nedsat libido og erektil dysfunktion og hos kvinder oligomenoré eller amenoré og på længere sigt infertilitet hos begge køn [20]. Hypogonadisme er forbundet med øget træthedsfølelse, nedsat muskelkraft, osteopeni med øget frakturrisiko og tendens til sænket stemningsleje faldende til depression. I en grundig undersøgelse fra Danmark fandt man, at der blandt personer, som var i behandling med opioider, forekom frakturer med en signifikant højere incidens end hos baggrundsbefolkningen [29]. Forfatterne mente, at dette kunne reflektere en øget faldtendens på grund af medicinpåvirkning og overvejede ikke, om morfinbehandling kunne være af kausal betydning via hypogonadisme. Det forekommer at være en nærliggende mulighed. Følgerne af binyresvigt er velkendte og undertiden alvorlige. Opioider kan endvidere påvirke fødeindtag og kan afhængigt af opioidtype, behandlingsvarighed og individ medføre såvel adipositas som afmagring [20]. Endelig kan opioider via påvirkning af det sympatiske nervesystem udløse nedsat insulinsekretion og hyperglykæmi [20].

#### KONKLUSION

I adskillige arbejder tilrådes det, at gonadefunktionen monitoreres under behandlingen med opioider, hvilket i dag næppe er rutine de fleste steder. Det anbefales også, såfremt hypogonadisme påvises, at behandling med testosteron (mænd) eller østrogen-gestagen (præmenopausale kvinder) indledes, da længere tids hypogonadisme regelmæssigt følges af nedsat livskvalitet og metaboliske forstyrrelser. Til substitutionsbehandling ved hypogonadisme knytter sig en række problemer, som man må have in mente. Et væsentligt punkt er selvsagt at sikre, at der ikke foreligger en hormonsensitiv neoplasme (f.eks. cancer prostatae). Binyreinsufficiens er måske mindre hyppigt forekommende, men er i klinisk praksis af umiddelbar væsentlig betydning, idet den kan præcipitere akutte og livstruende symptomer. Det er i denne forbindelse af essentiel betydning at være opmærksom på, at det inden for de seneste år er det blevet klarlagt, at den nødvendige hydrokortisonbehandling er tydeligt mindre, end hvad man tidligere antog, og at den er lavere hos kvinder end hos mænd.

**KORRESPONDANCE:** Per Sjøgren, Palliativt Afsnit, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: rh12244@rh.regionh.dk

**ANTAGET:** 10. april 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 22. juli 2013

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

- Højsted J, Sjøgren P. An update on the role of opioids in the management of chronic pain of nonmalignant origin. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:451-5.
- Lennon FE, Moss J, Singleton PA. The  $\alpha$ -opioid receptor in cancer progression: is there a direct effect? *Anesthesiology* 2012;116:940-5.
- Kurita GP, Sjøgren P, Juel K et al. The burden of chronic pain: a cross-sectional survey focusing on diseases, immigration, and opioid use. *Pain* 2012;153:2332-8.
- Bruce CA. Report on the manufacture of tea and on the extent and produce of the tea plantations in Assam. Calcutta, 1839. Cit. af Donohue K, Ahmed I, Miller J et al. Expert opinion: male opioid-induced hypogonadism in the management of chronic pain patients on long-term opioid therapy should be actively monitored for signs and symptoms consistent with hypogonadism. *Pract Neurol* 2012;12:24-6.
- Cushman P. Plasma testosterone in narcotic addiction. *Am J Med* 1973;55:452-8.
- Azizi F, Vagenakis AG, Longcope C et al. Decreased serum testosterone concentration in male heroin and methadone addicts. *Steroids* 1973;22:467-72.
- Mendelson JH, Mendelson JE, Patch VD. Plasma testosterone levels in heroin addiction and during methadone maintenance. *J Pharmacol Exp Ther* 1975;192:211-7.
- Wang C, Chan V, Yeung RTT. The effect of heroin addiction on pituitary-testicular function. *Clin Endocrinol* 1978;9:455-61.
- Roberts LJ, Finch PM, Pullan PT et al. Sex hormone suppression by intrathecal opioids: a prospective study. *Clin J Pain* 2002;18:144-8.
- Daniell HW. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. *J Pain* 2002;3:377-84.
- Rajagopal A, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL et al. Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids. *Cancer* 2004;100:851-8.
- Abs R, Verhelst J, Maeyaert J et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2215-22.
- Cicero TJ, Bell RD, Wiest WG et al. Function of the male sex organs in heroin and methadone users. *N Engl J Med* 1975;292:882-7.
- Finch PM, Roberts LJ, Price L et al. Hypogonadism in patients treated with intrathecal morphine. *Clin J Pain* 2000;16:251-4.
- Daniell HW. Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain. *J Pain* 2008;9:28-36.
- Morley JE. The endocrinology of the opiates and opioid peptides. *Metabolism* 1981;30:195-209.
- Reddy RG, Aung T, Karavitaki N et al. Opioid induced hypogonadism. *BMJ* 2010;341:c4462.
- Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain* 2009;25:170-5.
- Elliott JA, Horton E, Fibuch EE. The endocrine effects of long-term oral opioid therapy: a case report and review of the literature. *J Opioid Manag* 2011;7:145-54.
- Vuong C, van Uum SH, O'Dell LE et al. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr Rev* 2010;31:98-132.
- Reier CE, George JM, Kliman JW. Cortisol and growth hormone response to surgical stress during morphine anesthesia. *Anesth Analg* 1973;52:1003-10.
- Dackis CA, Gurpegui M, Pottash ALC et al. Methadone induced hypoadrenalism. *Lancet* 1982;320:1167.
- Pullan PT, Watson FE, Seow SS et al. Methadone-induced hypoadrenalism. *Lancet* 1983;321:714.
- Facchinetti F, Volpe A, Farci G et al. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis of heroin addicts. *Drug Alcohol Depend* 1985;15:361-6.
- Rittmaster RS, Cutler Jr GB, Sobel DO et al. Morphine inhibits the pituitary-adrenal response to ovine corticotropin-releasing hormone in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:891-5.
- Palm S, Moenig H, Maier C. Effects of oral treatment with sustained release morphine tablets on hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1997;19:269-73.
- Oltmanns KM, Fehm HL, Peters A. Chronic fentanyl application induces adrenocortical insufficiency. *J Intern Med* 2005;257:478-80.
- Adams ML, Sewing B, Forman JB et al. Opioid-induced suppression of rat testicular function. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;266:323-8.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with the use of morphine and opiates. *J Intern Med* 2006;260:76-87.

## Betydelige regionale forskelle i visitation og initial håndtering af akutte kardiologiske patienter

Gro Egholm Chisholm<sup>1</sup> & Julie Mackenhauer<sup>2</sup>

Akutområdet er i rivende udvikling med behandlingen af akutte patienter som fokus for en større organisatorisk ændring i Danmark. I denne brydningstid kan der være behov for at stoppe op og vurdere: Er akutområdet på vej i den rigtige retning, og harmonerer ændringerne med udviklingen inden for den akutte kardiologi?

Sundhedsstyrelsens (SST) rapport »Styrket akutberedskab« fra 2007 [1] anbefalede en samling af hospitalernes akutfunktion til en større fælles akutafdeling samt et øget fokus på præhospital visitation. Som opfølgning på denne rapport blev der i samarbejde mellem Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) og Dansk

Selskab for Akutmedicin i 2011 udarbejdet et holdningspapir med titlen »Modtagelse og indlæggelse af akutte patienter med mistænkt hjertesygdom i fælles akut modtagelse (FAM) og på hjerteafdeling« [2].

DCS har i maj 2012 nedsat en arbejdsgruppe med ansvarsområdet akut kardiologi. Det overordnede formål er at sikre udbredelse af viden om alle aspekter af akut kardiologi.

Formålet med nærværende undersøgelse er at beskrive de aktuelle forhold vedrørende akutte kardiologiske patienters vej ind i det danske hospitalsvæsen, og den kan betragtes som en opfølgning på, om anbefalingerne i holdningspapiret [2] efterkommes.

#### UDVIKLINGS-ARTIKEL

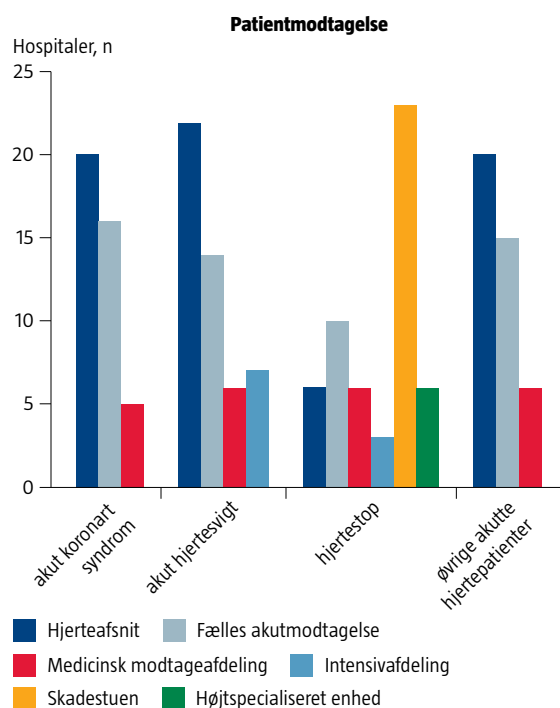
- Hjertemedicinsk Afdeling B, Aarhus Universitetshospital, Skejby
- Center for Akutforskning, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V02130110



FIGUR 1

Kardiologiske ledende overlægers eller specialeansvarliges angivelse af, hvor i huset akutte kardiologiske patienter indlægges fordelt på aktionsdiagnoser. I spørgeskemaet var der mulighed for flere svar, som et udtryk for at nogle type patienter både kan modtages på kardiologisk afdeling og i Akutafdelingen/fælles akutmodtageafdelinger eksempelvis. I øjeblikket modtages akutte kardiologiske patienter i Danmark på 21 fælles akutafdelinger/fælles akutmodtagelser, 23 specialiserede kardiologiske afdelinger og 14 internmedicinske afdelinger.



## MATERIALE OG METODER

Denne artikel bygger på to datakilder. Den primære kilde er en spørgeskemaundersøgelse (enqueten 2012) udarbejdet af DCS' arbejdsgruppe for akut kardiologi i september 2012. Skemaet blev sendt til de ledende eller specialeansvarlige overlæger på afdelinger, hvor man modtog akutte hjertepatienter. Ved manglende svar blev der fulgt op med personlig kontakt pr. telefon eller e-mail. DCS' spørgeskema fokuserede på tre temaer: præhospital telemedicinsk visitation, modtagelse af patienten og modtagende læges kompetencer og tilgængelighed af ekkokardiografi.

Den anden kilde består af hidtil upublicerede data, som blev indsamlet i forbindelse med en spørgeskemaundersøgelse, der udgik fra Center for Akutforskning, Aarhus Universitetshospital »Akutafdelingen – organisering, rekruttering og samarbejde« (spørgeskemaerne kan rekvireres ved henvendelse til den korrespondanceansvarlige forfatter). Der henvises til artiklen af *Mackenhauer et al* for beskrivelse af materiale og metoder [3].

## RESULTATER

Antallet af afdelinger, der modtager akutte kardiologiske patienter i Danmark, er i øjeblikket 37. I DCS' enquete 2012 opnåede man en svarprocent på 95 (n = 35). Der modtages hjertepatienter på 23 specialiserede kardiologiske afdelinger og 14 internmedicinske

afdelinger. Derudover modtages der kardiologiske patienter på 21 fællesakutmodtagelser, som er defineret af SST [1, 4], samt en række medicinske modtageafsnit og skadestuer.

### Præhospital, telemedicinsk visitation

Den præhospital, telemedicinsk visitation foretages på 18 af de 35 afdelinger, heraf er 11 kardiologiske, og syv er internmedicinske afdelinger. På de resterende 17 afdelinger foretages visitationen således af en anden afdeling i regionen.

Den televisiterende funktion er bundet op på et enkelt vagtlag. Funktionen kan dog tilhøre vagtlag, hvor kompetenceniveauet varierer, og den kan således varetages af forvagter, bagvagter eller speciallæger. I alt har det visiterende vagtlag på tre afdelinger (17%) minimumskompetence svarende til hoveduddannelse i intern medicin: kardiologi. De tre afdelinger dækker over en betydelig population og belyser, hvilke store regionale forskelle der findes. Alle øvrige televisiterende vagtlag har minimumskompetencer på lavere niveau.

På 49% (n = 17) af afdelingerne deltager kardiologiske speciallæger i den telemedicinske beslutningsproces.

### Modtagelse af kardiologiske patienter

Af *Mackenhauer et al's* spørgeskemaundersøgelse fremgår det, at organisationen af modtagelsen af akutte hjertepatienter på akutafdelingerne varierer betydeligt. Således fandt man, at man på tre (14%) af de i øjeblikket 21 planlagte fællesakutafdelinger modtog alle typer akutte patienter, mens man på de resterende 18 (86%) modtog selekterede patienter. Det er bl.a. de kardiologiske patienter, som skiller sig ud og er underlagt særlig visitation uden om akutafdelingen. På fire (19%) hospitaler med fælles akutafdelinger modtages alle kardiologiske patienter direkte på et specialiseret kardiologisk afsnit. På ti (48%) af de fælles akutafdelinger modtog man udvalgte kardiologiske patienter, mens de resterende syv (33%) akutafdelinger modtog alle kardiologiske patienter på akutafdelingen.

Ifølge DCS' enquete 2012 er det næsten ligeligt fordelt, hvorvidt patienter, som formodes at kunne have akut koronart syndrom, modtages i akutafdelingen/mindre akutmodtagelse eller direkte på en hjerтеаfdeling (Figur 1). En stor andel af hjertesvigtspatienter indlægges ligeledes direkte på akutafdelingen.

### Kompetencer hos modtagende læger

Kompetencerne hos de modtagende læger afhænger af, om patienten modtages på akutafdelingen eller på et kardiologisk afsnit. På akutafdelingen bliver pa-

tienten oftest modtaget af en læge i klinisk basisuddannelse eller introduktionsstilling. Hvis patienten derimod visiteres direkte til et kardiologisk afsnit, vil vedkommende oftest blive modtaget af en læge i introduktions- eller hoveduddannelsesstilling i kardiologi (Figur 2). Af DCS' enquete 2012 fremgår det, at en kardiologisk speciallæge deltager i indlæggelserne på 25 af de 35 (71%) adspurgte kardiologiske afdelinger, hvorimod en speciallæge i et andet grenspeciale deltager ved indlæggelsen på 13 af de 21 (59%) fælles akutafdelinger (Figur 2).

I Mackenhauer et al's undersøgelse beskrev de 21 ledere på de fælles akutafdelinger, at otte (38%) af afdelingerne havde en kardiologisk speciallæge med tilstedeværelsesvagt fra matriklen eller tilkald hele døgnet, hele året. De resterende 13 (62%) angav en døgnvariation, hvor man på seks (29%) af afdelinger angav at have kardiologisk speciallægedækning af dagvagten, mens den øvrige tid ikke var dækket med hverken tilstedeværelse eller tilkald.

#### Ekkokardiografisk tilgængelighed

DCS' enquete viser, at der på 15 af de 21 akutafdelinger (64%) er mulighed for at få foretaget ekkokardiografi døgnet rundt iht. DCS' retningslinjer (med de diagnostiske muligheder denne giver frem for *focus assessed transthoracic echocardiography*). Det var muligt at få foretaget ekkokardiografi i udvalgte tidsrum på seks (27%) af afdelingerne, mens man på to afdelinger angav, at det ikke var muligt overhovedet at få foretaget ekkokardiografi.

#### DISKUSSION

På trods af etablering af fælles akutafdelinger og udfærdigelse af holdningspapir for behandling af akutte kardiologiske patienter findes der regionale forskelle i visitation og initial håndtering af akutte kardiologiske patienter. I denne artikel illustreres det, at man flere steder har valgt at organisere sig helt bogstaveligt med én indgang, og ikke som holdningspapiret anbefaler »med en fælles indgang – dog undtaget patientforløb, der ikke gavnes af dette princip« [2]. Her menes i realiteten især de kardiologiske patienter, hvor den tidsmæssige faktor er afgørende.

Modtagende læge er fortsat oftest yngste læge, særligt på akutafdelingen, og adgangen til kardiologisk ekspertise varierer betydeligt over døgnet. DCS har i forbindelse med planlægningen af den nye sygehusstruktur anbefalet, at der etableres tilstedeværelsesvagt af kardiologiske speciallæger på alle akutsygehuse, en anbefaling, som ikke umiddelbart er tiltrådt af SST, men som enkelte regioner har taget til sig. Dette kan hænge sammen med antallet af speciallæger i kardiologi, som skal varetage specialefunctio-

nen, og ligeledes den modstand, der kan være mod at blive delt mellem sit eget speciale og de fælles akutmodtagelser, som beskrevet i tidligere undersøgelser af speciallægedækning på akutafdelingerne [5].

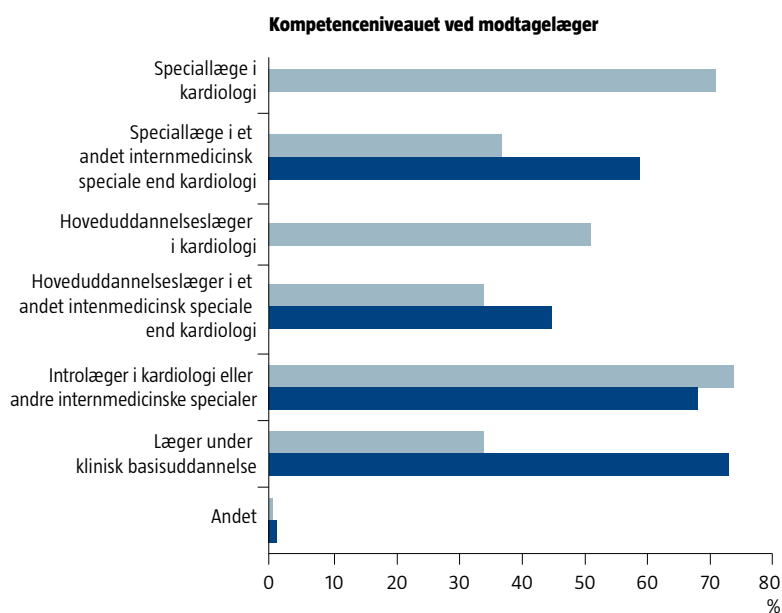
Enqueten fra DCS viser, at den telemedicinske visitation varetages af læger med meget vekslende kompetencer. Den præhospitale, telemedicinske funktion bruges ikke kun til vurdering af tilstedeværelsen af ST-elevationsmyokardieinfarkt, men også til vurdering af andre aktionsdiagnoser inklusive arytmier eller overledningsforstyrrelser. Derfor vil både klinisk erfaring, indgående kendskab til elektrokardiografi og kendskab til lokalforholdene på de forskellige modtageenheder være vigtig for at sikre det bedste forløb for patienterne.

Tilgængeligheden af kardiologisk ekkokardiografi er begrænset. Den diagnostiske proces for en række tidsafhængige sygdomme som f.eks. akut hjerterstopt, hvor man behøver ekkokardiografi for at kunne stille diagnosen, fremskyndes ved tilgængeligheden af akut ekkokardiografi.

Dette kan sikres ved en tilstedeværelsesvagt af kardiologiske speciallæger. I flere europæiske lande har man valgt, at ekkokardiografien skal indgå i den initiale diagnostik af de akutte kardiologiske patienter [6] for netop at kvalificere den tidlige diagnostik. Regionerne i Danmark kunne med fordel rette op-

FIGUR 2

Kardiologiske ledende overlæge eller specialeansvarliges angivelse af kompetenceniveauet hos modtagende læge på hhv. kardiologisk afdeling (lys blå) og akutafdelingen (mørk blå). Der var i spørgeskemaet flere svarmuligheder som et udtryk for blandede vagtlag og teammodtagelse.





mærksomheden på at styrke diagnostikken af de tidsafhængige akutte kardiologiske tilstande (f.eks. lungeemboli og aortadissektion).

Disse spørgeskemaundersøgelser er tværsnitsundersøgelser med svar fra akutafdelinger, kardiologiske og intern medicinske afdelinger. Undersøgelserne tillader ikke nogen nærmere beskrivelse af visitationsalgoritmer og prioriteringen, men giver dog indtryk af, at de algoritmer, som er beskrevet i holdningspapiret fra 2011, ikke anvendes optimalt. DCS' arbejdsgruppe for akut kardiologi vil arbejde på at ensarte visitationen og modtagelsen af de akutte kardiologiske patienter, således at regionale og lokale forskelle minimeres.

### KONKLUSION

I denne opgørelse over de kardiologiske patienters vej ind i de danske sygehuse, tilgængeligheden af ekkokardiografi i modtagelsen og kompetencerne hos de modtagende læger findes der fortsat en forskellig-

artet organisering lokalt og regionalt. Man bør i fremtiden sikre, at præhospitale kliniske fund i videst muligt omfang anvendes til korrekt visitation og akut behandling.

Betjeningen af akutte patienter bør i højere grad baseres på nationale retningslinjer og holdningspapirer fra de lægevidenskabelige selskaber. Kun ved at inddrage specialerne sikres en høj faglig kvalitet og klinisk relevans i retningslinjerne for den akutte behandling.

**KORRESPONDANCE:** Gro Egholm Chisholm, Hjertemedicinsk Afdeling B, Aarhus Universitetshospital, Skejby, Brendstrupgaardsvej 100, 8200 Aarhus N. E-mail: grochi@rm.dk

**ANTAGET:** 25. april 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET:** 22. juli 2013

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**TAKSIGELSE:** Overlæge Jens Flensted Lassen takkes for fagligt og politisk indput. Desuden for opbakning vedr. artiklen.

### LITTERATUR

1. Styrket akut beredskab. København: Sundhedsstyrelsen, 2007.
2. Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk Selskab for Akutmedicin. Modtagelse og indlæggelse af akutte patienter med mistænkt hjertesygdom i fælles Akut Modtagelse (FAM) og på hjerterafsnit. [www.cardio.dk/component/docman/doc\\_download/201-modtagelse-og-indlaeggelse-af-akutte-patienter-med-mistaentk-hjertesygdom-i-fam-og-pa-hjerterafdeling?Itemid=118](http://www.cardio.dk/component/docman/doc_download/201-modtagelse-og-indlaeggelse-af-akutte-patienter-med-mistaentk-hjertesygdom-i-fam-og-pa-hjerterafdeling?Itemid=118) (19 mar 2013).
3. Mackenhauer J, Møller C, Fjældsted A et al. Speciallægen er ikke i front på de danske akutafdelinger. Ugeskr Læger 2013;175:491-4.
4. Regionernes investerings- og sygehusplaner – screening og vurdering. København: Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, 2008.
5. Fælles akut modtagelser og speciallægestedeværelse. [www.regioner.dk/Publikationer/Arbejdsgiver/~media/Publikationer/Regionerne%20som%20arbejdsgivere/Rapport%20om%20Fremtidens%20arbejdstilrettel%C3%A6ggelse%20for%20speciall%C3%A6ger%20op%C3%A5%20F%C3%A6lles%20Akut%20Modtagelse.ashx](http://www.regioner.dk/Publikationer/Arbejdsgiver/~media/Publikationer/Regionerne%20som%20arbejdsgivere/Rapport%20om%20Fremtidens%20arbejdstilrettel%C3%A6ggelse%20for%20speciall%C3%A6ger%20op%C3%A5%20F%C3%A6lles%20Akut%20Modtagelse.ashx) (19. mar 2013).
6. Fox K. A position statement: echocardiography in the critically ill. Acute Med 2008;7:95-6.

## AKADEMISKE AFHANDLINGER



Christoffer Ostri:

### Intraocular surgery in a large diabetes population: risk factors and surgical results

Ph.d.-afhandling

**E-MAIL:** c@ostri.dk

**UDGÅR FRA:** Region Hovedstadens Øjenafdeling og Steno Diabetes Center.

**FORSVARET FINDER STED:** den 30. april 2014, kl. 14.00, Auditorium C, Glostrup Hospital, Nordre Ringvej 57, Glostrup.

**BEDØMMERE:** Jørgen Villumsen, Sven Craaford og Jakob Grauslund.

**VEJLEDERE:** Henrik Lund-Andersen og Morten Dornonville de la Cour.



Amardeep Singh:

### Systemic changes in neovascular age-related macular degeneration

Ph.d.-afhandling

**E-MAIL:** asingh@dadlnet.dk

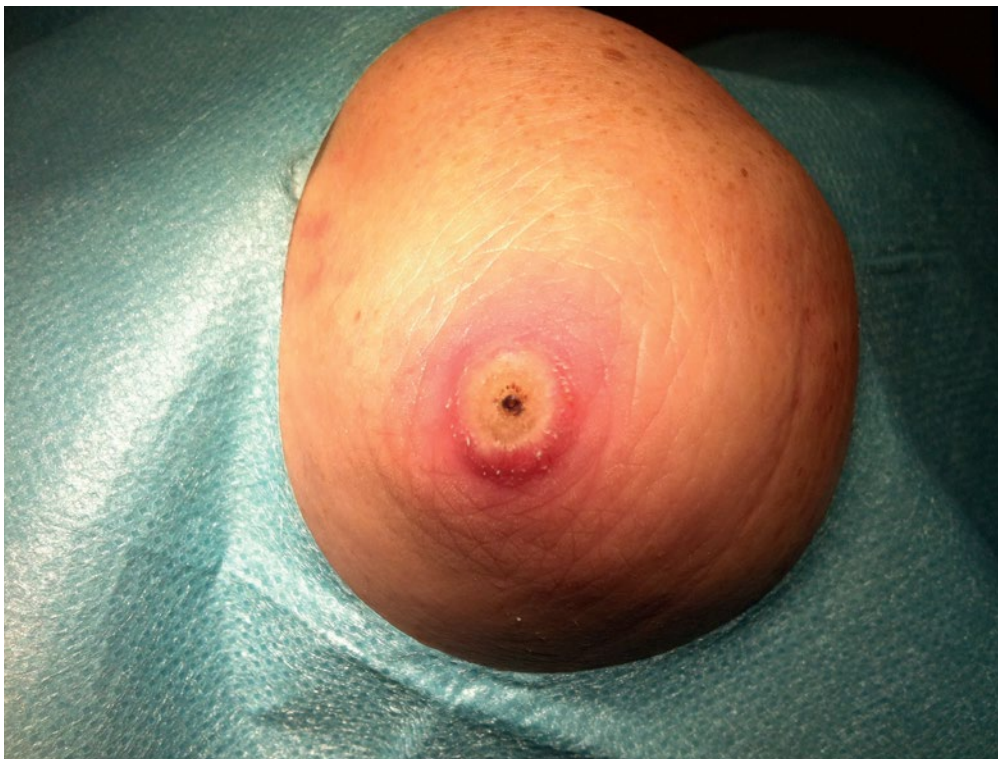
**UDGÅR FRA:** Øjenafdelingen, Roskilde Sygehus

**FORSVARET FINDER STED:** den 25. april 2014, kl. 15.00, Store auditorium, Roskilde Sygehus.

**BEDØMMERE:** Steffen Heegard, Henrik Vorum og Heping Xu, Nordirland.

**VEJLEDERE:** Torben Lykke Sørensen og Thomas V.F. Hviid.

## Månedens billede



En 70-årig kvinde fik på en turistrejse i Brasilien et kløende element på venstre albue. Patienten havde ikke bemærket noget insektstik og var i øvrigt i velbefindende. Ved objektiv undersøgelse fandtes på huden over olecranon et ca. 2 cm i diameter stort, infiltreret, erytematøst hudelement med central huddefekt på 3-4 mm, hvorigennem man anede et bevægeligt fremmedlegeme. Elementet blev excideret og sendt til patologisk undersøgelse. Ved mikroskopi fandtes i epidermis en kavitet med dele af en artropod i form af rester af eksoskelet samt ansamlinger af æg beliggende i ovarier. På det foreliggende konkluderede man, at de påviste artropodrester stammede fra en sandloppe (*Tunga penetrans*).

*T. penetrans* forekommer hyppigt i Central- og Sydamerika, Afrika og Indien, hvor den udgør et betydeligt helbredsproblem. Loppens livscyklus strækker sig over fem uger. Den 1 mm store hunloppe penetrerer epidermis, således at den posteriore del, abdomen, genitalia externa og anus, er eksponeret.

Herefter undergår parasitten en modning, hvorunder den opnår en diameter på ca. 1 cm. Når hunloppen er modnet, producerer og udstøder den æg for til sidst at gå til grunde efterladende et ar. Infestationen kan kompliceres med en lokal bakteriel infektion og i svære tilfælde bakteræmi, tetanus eller gangræn. Behandlingen er kirurgisk. Patienten skal derudover have tetanusprofylakse.

*Thomas Løkkegaard*

Almen praksis, Lyngby

*Ulla Hansen*

Patologisk Afdeling, Hvidovre Hospital

E-mail: thl@dadlnet.dk

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### SUPPLERENDE LITTERATUR

Nagy N, Abari E, d'Haese J et al. Investigations on the life cycle and morphology of *Tunga penetrans* in Brazil. *Parasitology Res* 2007;101(suppl 2):233-42.

### MÅNEDENS BILLEDE

redigeres af:

*Tove Agner,*

*Margrethe Herning,*

*Jens Otto Lund,*

*Peter Skinhøj og*

*Karen Lisbeth Bay Dirksen*

Ugeskr Læger

2014;176:V63918