

- herence. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD000011. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub2.
- Royal Pharmaceutical Society: Merck, Sharp and Dohme. From compliance to concordance: achieving shared goals in medicine taking. London, Merck, Sharp and Dohme, 1997.
 - Barber N. Should we consider non-compliance a medical error? *Qual Saf Health Care* 2002;11:81-4.
 - Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL et al. Can simple clinical measurements detect patient noncompliance? *Hypertension* 1980;2:757-64.
 - Liu H, Golin CE, Miller LG et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med* 2001;134:968-77.
 - Nichol MB, Venturini F, Sung JC. A critical evaluation of the methodology of the literature on medication compliance. *Ann Pharmacother* 1999;33:531-40.
 - Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P et al. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther* 2001;26:331-42.
 - Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.
 - Sabate E, ed. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Genève: World Health Organization, 2003.
 - Murri R, Ammassari A, Trotta MP et al. Patient-reported and physician-estimated adherence to HAART: social and clinic center-related factors are associated with discordance. *J Gen Intern Med* 2004;19:1104-10.
 - Benner JS, Glynn RJ, Mogun H et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002;288:455-61.
 - Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005;165:1147-52.
 - Balkrishnan R. Predictors of medication adherence in the elderly. *Clin Ther* 1998;20:764-71.
 - Barat I, Andreasen F, Damsgaard EM. Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:615-22.
 - DiMatteo MR. Social support and patient adherence to medical treatment: a meta-analysis. *Health Psychol* 2004;23:207-18.
 - Griffith S. A review of the factors associated with patient compliance and the taking of prescribed medicines. *Br J Gen Pract* 1990;40:114-6.
 - Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *Ann Pharmacother* 2004;38:303-12.
 - Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-310.
 - Ellis JJ, Erickson SR, Stevenson JG et al. Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations. *J Gen Intern Med* 2004;19:638-45.
 - Shrank WH, Hoang T, Ettner SL et al. The implications of choice: prescribing generic or preferred pharmaceuticals improves medication adherence for chronic conditions. *Arch Intern Med* 2006;166:332-7.
 - Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER. Generic substitution of antihypertensive drugs: does it affect adherence? *Ann Pharmacother* 2006;40:15-20.
 - Sanson-Fisher RW, Campbell EM, Redman S et al. Patient-provider interactions and patient outcomes. *Diabetes Educ* 1989;15:134-8.
 - Lassen LC. Compliance i almen praksis. København: Københavns Universitet, Institut for Almen Medicin, 1989.
 - Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2006;63:136-47.
 - Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006;333:15.
 - Granger BB, Swedberg K, Ekman I et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 2005;366:2005-11.
 - Surtees P, Wainwright N, Luben R et al. Sense of coherence and mortality in men and women in the EPIC-Norfolk United Kingdom prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2003;158:1202-9.
 - Cohen M, Kanter Y. Relation between sense of coherence and glycemic control in type 1 and type 2 diabetes. *Behav Med* 2004;29:175-83.
 - Cederfjall C, Langius-Eklöf A, Lidman K et al. Self-reported adherence to antiretroviral treatment and degree of sense of coherence in a group of HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS* 2002;16:609-16.
 - Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007;297:177-86.
 - Girvin BG, Johnston GD. Comparison of the effects of a 7-day period of non-compliance on blood pressure control using three different antihypertensive agents. *J Hypertens* 2004;22:1409-14.
 - Hill J, Bird H, Johnson S. Effect of patient education on adherence to drug treatment for rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2001;60:869-75.
 - Brook OH, van Hout H, Stalman W et al. A pharmacy-based coaching program to improve adherence to antidepressant treatment among primary care patients. *Psychiatr Serv* 2005;56:487-9.
 - Heneghan CJ, Glasziou P, Perera R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD005025. DOI: 10.1002/14651858.CD005025.pub2
 - Wu JY, Leung WY, Chang S et al. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333:522.

Ændringer i blodprofiler under Tour de France 2007

Cand.scient. Jakob Mørkeberg, overlæge Bo Belhage & læge Rasmus Damsgaard

Bispebjerg Hospital, Anæstesiologisk Afdeling Z

Resume

Introduktion: Markante ændringer i forskellige blodparametre heriblandt hæmoglobinkoncentration ([Hb]) og hæmatokritværdi (Hct) er indikation for blodmanipulation. Blodprøvetagning og oprettelse af individuelle, longitudinale blodprofiler er derfor blevet en implementeret del af dopingkontrollen i forskellige internationale idrætsforbund.

Materiale og metoder: Under Tour de France 2007 blev syv ryttere testet uanmeldt på tre forskellige tidspunkter: dagen før prologen

samt 12 og 19 dage efter prologen. Blod blev opsamlet i tre-millilitersglas indeholdende ethylendiamintetraacetat og opbevaret ved 4°C. Prøverne blev analyseret inden for 24 timer på en Sysmex R-500.

Resultater: [Hb] og Hct var signifikant lavere på dag 12 ($p=0,005$) og dag 19 ($p<0,001$) end ved udgangspunktet. Individuelt set havde samtlige syv ryttere lavere [Hb] og Hct på dag 19 end ved udgangspunktet, mens dette var tilfældet hos seks ud af syv ryttere allerede på dag 12. Gennemsnitligt var [Hb] og Hct faldet med henholdsvis 11,5% og 12,1% fra udgangspunktet til dag 19.

Konklusion: Vi observerede markante fald i [Hb] og Hct hos syv cykelryttere under Tour de France 2007. Hvad enten det skyldes en reduktion i den totale mængde hæmoglobin, en arbejdsindu-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

ceret hæmodilatation eller en kombination af disse, vil forøgelse under længerevarende etapeløb være ufyσιologiske og bør føre til nærmere undersøgelser af den implicerede rytter.

Hæmoglobin er kroppens iltbærende molekyle og findes i de røde blodceller. Inden for udholdenhedsidrætsgrene, hvor en vedvarende levering af ilt til de arbejdende muskler er af afgørende betydning for præstationen, vil forøgelse i den samlede mængde hæmoglobin kunne forbedre præstationen markant [1]. Signifikante ændringer i hæmoglobinkoncentrationen ([Hb]) eller hæmatokritværdien (Hct) forekommer sjældent naturligt, men kan på ulovlig vis opnås ved brug af blod doping [2]. Derfor er flere idrætsforbund på det seneste begyndt på longitudinal monitorering af en række blodvariable heriblandt [Hb] og Hct hos den enkelte atlet. Markante udsving i [Hb] og Hct bruges derfor som indikation for blodmanipulation.

Disse blodvariable er imidlertid afhængige af plasmavolumenets størrelse og udgør således ikke den totale hæmoglobinnmasse. Akut, hårdt fysisk arbejde medfører en reduktion af plasmavolumenet grundet svedtab og interstitielt volumenshift, hvilket resulterer i en forbigående hæmokoncentration [3]. Omvendt fører længerevarende, hårdt fysisk arbejde til en overkompensation af plasmavolumenet og dermed en hæmodilatation [4]. Fald i [Hb] og Hct antages derfor at forekomme hos idrætsudøvere, der deltager i længerevarende konkurrencer med høj intensitet, og som ikke benytter sig af nogen former for blodmanipulation. I hvor høj grad disse intravaskulære volumenshift påvirker de typisk målte blodvariable i en antidopingkontekst vides ikke.

Materiale og metoder

Ni ryttere blev inkluderet i studiet. De havde alle gennem deres kontrakter indvilget i et omfattende blodtestningsprogram. Disse ni ryttere stillede op til start i Tour de France (TdF) 2007, men kun syv gennemførte. På disse syv ryttere blev der i løbet af en periode på 20 dage taget tre uanmeldte blodprøver. Prøverne blev taget dagen før prologen (udgangspunkt) samt henholdsvis 12 dage (dag 12) og 19 dage (dag 19) inde i løbet. De to første prøvetagninger (ved udgangspunktet og dag 12) blev udført om morgenen, mens den sidste (dag 19) blev taget om eftermiddagen på en indlagt hviledag.

Før selve blodprøvetagningen hvilede rytteren siddende i ti minutter for at stabilisere blodvolumenet før venepunktur. Herefter blev der på rytterens overarm lagt en kortvarig stase (<10 sekunder), som blev fjernet lige efter punktur af en antekubital vene. Blodet blev opsamlet i standard tremilliliters ethylendiamintetraaceta-blodprøveglasser, som umiddelbart efter blev lagt på køl og analyseret for [Hb] og Hct inden for 24 timer på det samme hæmatologiske analyseapparat (Sysmex R-500, Sysmex, Japan). Apparatet blev kvalitetskontrol-

leret med tre forskellige standarder fra leverandøren, umiddelbart før og efter prøverne blev analyseret. Rytterne havde fri adgang til væske per os og fik ikke tilført væske intravenøst.

Desuden blev der i en syvmåneders periode før starten af TdF taget i gennemsnit ni blodprøver fra hver af de syv ryttere efter ovennævnte procedure. Den gennemsnitlige [Hb] af disse målinger fra hver rytter er angivet i **Figur 1**.

Statistik

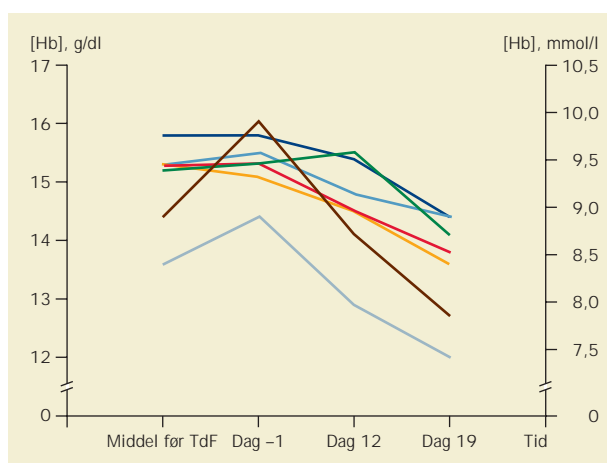
Statistiske forskelle blev fundet ved hjælp af en *one way*-ANOVA for gentagne målinger. I tilfælde af en signifikant F-test blev parvise forskelle bestemt ved brug af Tukeys HSD-post hoc-analyse. Signifikansniveauet blev sat til $p < 0,05$.

Resultater

[Hb] og Hct var signifikant lavere på dag 12 ($p = 0,005$) og dag 19 ($p < 0,001$) end ved udgangspunktet (Figur 1). Individuelt set havde samtlige syv ryttere lavere [Hb] og Hct på dag 19 end ved udgangspunktet, mens dette var tilfældet hos seks ud af syv ryttere allerede på dag 12. Gennemsnitligt var [Hb] og Hct faldet med henholdsvis 11,5% og 12,1% fra udgangspunktet til dag 19. Alle værdier lå på alle tidspunkter under den øvre grænseværdi på 17,0 g/dl i [Hb] og 50% i Hct fastsat af Den Internationale Cykelunion (UCI). Der var desuden ingen forskel på den gennemsnitlige [Hb] fra prøver taget i den forudgående syvmånedersperiode og [Hb] lige før starten af TdF hos fem af rytterne, mens to ryttere tilsyneladende havde højere [Hb] kort før starten af TdF (D - 1) end deres gennemsnitlige [Hb] i løbet af den forudgående syvmånedersperiode.

Diskussion

Disse data er de første offentligt tilgængelige longitudinale blodprøvedata fra verdens hårdeste cykelløb - Tour de



Figur 1. Individuel udvikling i hæmoglobinkoncentrationen ([Hb]) hos syv cykelryttere under Tour de France (TdF). Hver linje svarer til en rytter og hvert punkt til en måling. Middel før TdF: gennemsnittet af [Hb] af alle forudgående prøver i perioden fra den 12. december 2006 til den 4. juli 2007 hos den enkelte rytter; Dag -1: tidspunktet den dag før starten af TdF; Dag 12: tidspunktet 12 dage efter starten af TdF; Dag 19: tidspunktet 19 dage efter starten af TdF.

France. Resultaterne viser markante fald i [Hb] og Hct hos samtlige syv ryttere i løbet af prøvetagningsperioden. Disse reduktioner i [Hb] og Hct kan være forårsaget af en reduktion i den totale mængde hæmoglobin, en forøgelse af plasmavolumenet eller en kombination af disse.

Fysiologisk set synes en reduktion i den totale mængde hæmoglobin ikke at forekomme over kortvarige perioder inden for cykling [5], da rytteren ikke udsættes for de mekaniske påvirkninger, som hos langdistanceløbere har vist sig at kunne føre til hæmolyse. Desuden vil udtagning af blod og deraf fald i Hct og [Hb] under etapeløb være usandsynligt, da det i givet fald vil reducere præstationen betragteligt [6]. Generelt kan det dog ikke udelukkes, at blod doping forud for et længerevarende etapeløb kan være medvirkende til faldende blodværdier. Man har i nogle studier påvist, at forøgelsen i [Hb] opnået ved autologe blodtransfusioner eller erythropoietin (EPO)-injektioner er forholdsvis kortvarig (dage til uger), og derfor kan blodmanipulationer foretaget før en konkurrence resultere i faldende værdier under en længerevarende konkurrence [2, 7]. For at belyse dette fænomen inkluderede vi prøveresultater fra det forudgående halve år, hvor rytternes blodværdier regelmæssigt blev monitoreret. Der blev i gennemsnit taget $9,1 \pm 1,5$ blodprøver på de pågældende syv ryttere i perioden fra den 12. december 2006 indtil starten af TdF.

Langt størstedelen (87%) af disse prøver blev taget uden for konkurrence og suppleret med urinprøver for anabole steroider, sløringstoffer og EPO såvel uden for konkurrence som under TdF 2007. Alle disse prøver var negative. Af Figur 1 ses det, at to ryttere havde højere [Hb] ved starten end deres gennemsnitlige [Hb] i løbet af de forudgående syv måneder. Forøgelsen i [Hb] kan tilskrives *tapering* (træningsnedtrapping) med deraf følgende hæmokoncentration og i mindre grad højdetræning. Den intraindividuelle variationskoefficient [Hb] var i denne forudgående periode (den første TdF-prøve inklusive) 5,4% og 6,3% hos de respektive ryttere. Variationer på over 10% blev i 2003 af *Malcovati et al* foreslået at være indikationer for doping [8]. Desuden er den maksimale OFF z-score i samme periode henholdsvis 1,76 og 2,27 hos de to ryttere. I OFF z-scoren kombineres alle tidligere blodprøveresultater af [Hb] og procentdelen af retikulocytter til en score. Scoren bruges som indikation for blod doping på baggrund af svingninger i disse blodparametre [9]. En værdi på over 3,09 hos mænd indikerer blodmanipulation med en risiko for en falsk positiv i et ud af 1.000 tilfælde. Vores antagelse om, at faldet i blodværdier skyldtes et øget plasmavolumen underbygges af et lignende studie foretaget på cykelryttere under et femdages etapeløb, hvor udviklingen i koncentrationsafledte parametre som [Hb] og Hct blev sammenholdt med den totale mængde hæmoglobin i kroppen [5]. Resultaterne viste, at de to førstnævnte faldt markant, mens sidstnævnte var uændret. Fald i plasmavolumenet kan skyldes væsketab i form af sved og volumenskift til interstitiet,

sidstnævnte forårsaget af øget blodtryk og ophobning af arbejdsrelaterede metabolitter, eksempelvis laktat. En tilstand, der også kaldes »sportspseudoanæmi« [10]. Efter arbejde trækkes der væske tilbage til blodbanen, hvilket ikke alene udligner, men fører til en markant overkompensation for de akutte væsketab, der er forbundet med længerevarende arbejde. Dette reducerer de koncentrationsafledte blodvariable som [Hb] og Hct. Graden af denne reduktion er vigtig i en antidopingkontekst af to årsager: For det første er den observerede reduktion så markant, at stigninger i disse parametre undervejs i længerevarende hårde etapeløb vil kunne anses for at være ufysiologiske og stærke indikatorer for blodmanipulation. Vi foreslår, at de koncentrationsafledte værdier evt. suppleres med målinger af den totale mængde cirkulerende hæmoglobin [11], da sådanne målinger vil kunne bruges som et stærkt redskab til at be- eller afkræfte, om de observerede ændringer er forårsaget af ændringer i plasmavolumenet alene. For det andet er graden af hæmodilatation vigtig ved fastsættelse af individuelt baserede grænseværdier, specielt i forbindelse med introduktionen af et såkaldt individuelt »biologisk pas«. Det biologiske pas er blevet indført i cykelsporten ved indgangen til nærværende sæson og består af en række forskellige koncentrationsafledte blodvariable. I dette pas vil man tillade variationer inden for, hvad der betragtes som fysiologisk forsvarligt. Det er derfor nødvendigt at tage disse arbejdsinducerede fald i blodparametrene med i overvejelserne og relatere prøveresultaterne til en eventuel fysisk udfoldelse i den forudgående periode for at opnå et komplet billede af den målte værdi.

Konklusion

Vores data viser markante fald i [Hb] og Hct hos syv cykelryttere under Tour de France 2007. Hvad enten det er et resultat af en reduktion i den totale mængde hæmoglobin, en arbejdsinduceret hæmodilatation eller en kombination af disse, vil forøgelser under længerevarende etapeløb være ufysiologiske og bør føre til nærmere undersøgelse af den implicerede rytter.

Korrespondance: *Rasmus Damsgaard*, Anæstesiologisk Afdeling Z, Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: rdamsgaard@hotmail.com

Antaget: 13. februar 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Brugniaux JV, Schmitt L, Robach P et al. Eighteen days of "living high, training low" stimulate erythropoiesis and enhance aerobic performance in elite middle-distance runners. *J Appl Physiol* 2006;100:203-11.
2. Audran M, Graeau R, Matecki S et al. Effects of erythropoietin administration in training athletes and possible indirect detection in doping control. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:639-45.
3. Whiting PH, Maughan RJ, Miller JD. Dehydration and serum biochemical changes in marathon runners. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1984;52:183-7.
4. Sawka MN, Convertino VA, Eichner ER et al. Blood volume: importance and adaptations to exercise training, environmental stresses, and trauma/sickness. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:332-48.
5. Schumacher YO, Pottgiesser T, Ahlgrim C et al. Haemoglobin mass in cyclists during stage racing. *Int J Sports Med* 2007;Jul 5.[Epub ahead of print].
6. Celsing F, Svendenhag J, Pihlstedt P et al. Effects of anemia and stepwise-in-

- duced polycythemia on maximal aerobic power in individuals with high and low haemoglobin concentration. *Acta Physiol Scand* 1987;129:47-54.
7. Damsgaard R, Munch T, Morkeberg J et al. Effects of blood withdrawal and reinfusion on biomarkers of erythropoiesis in humans: implications for antidoping strategies. *Haematol Hematol J* 2006;91:1006-8.
 8. Malcovati L, Pascutto C, Cazzola M. Hematologic passport for athletes competing in endurance sports: a feasibility study. *Haematol* 2003;88:570-81.
 9. Sharpe K, Ashenden MJ, Schumacher YO. A third generation approach to detect erythropoietin abuse in athletes. *Haematol* 2006;91:356-63.
 10. Weight LM, Darge BL, Jacobs P. Athletes' pseudoanemia. *Eur J Appl Physiol* 1991;62:358-62.
 11. Schmidt W, Prommer N. The optimized CO-rebreathing method: a new tool to determine total haemoglobin mass routinely. *Eur J Appl Physiol* 2005;95:486-95.

Tidlig eller sen afnavling af det mature, det præmature og det meget præmature barn

Overlæge Nini Katja Møller & overlæge Tom Weber

Nordsjællands Hospital i Hillerød, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, og
Hvidovre Hospital, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling

Efter fødslen afbrydes forbindelsen mellem barnet og moderkagen ved afnavlingen, som sker ved afklemning af navlesnoren med klemmer eller péaner før overklipping (**Figur 1**). Vi har fundet det vigtigt at gøre opmærksom på en række nyere randomiserede studier og metaanalyser, hvori man belyser fordelene for barnet ved sen afnavling.

Der har hersket uvished om, hvad der var den mest hensigtsmæssige metode til afnavling, og hvor hurtigt afnavling skulle ske for at få det bedste udkomme for mor og barn. I ældre fysiologiske studier har man påvist, at sen afnavling medførte øgning af blodvolumen hos den nyfødte med ca. 30 ml pr. kilo fødselsvægt. Med denne autotransfusion kunne man forvente, at barnet opnåede bedre iltning og større jerndepoter. Men efter at sen afnavling havde været rutine i en periode, blev proceduren forladt, da der fremkom studier, hvis resultater pegede på mulige bivirkninger i form af polycytæmi og hyperbilirubinæmi. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi har som kvalitetssikring af fødslerne i Danmark siden 2006 anbefalet at måle syre-base-status ved navlearterie-pH på alle børn, og denne procedure kan også have medvirket til, at afnavling foretages umiddelbart. Endelig har det i senere tid været brugt at afnavle hurtigt som led i *active management of third stage*, som tidligere bestod af de tre komponenter: indgift af profylaktisk oxytocin inden for to minutter efter barnets fødsel, afnavling umiddelbart efter fødslen og herefter *cord traction* (let træk i navlestrengen). Denne procedure er ved randomiserede undersøgelser [1] fundet at medføre en signifikant mindre maternel blødning, men de enkelte elementer af proceduren er kun sporadisk undersøgt hver for

sig. På baggrund af nyere studier anbefaler International Confederation of Midwives (ICM) og International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) en ny definition af *active management of third stage*, som ikke længere indeholder tidlig afnavling, men nu består af de tre komponenter:

- Administration af uterotonikum (oxytocin er *the drug of choice*).
- Kontrolleret let træk i navlesnoren
- Kugling af uterus efter placentas fødsel

For de præmature børn kunne fordelene ved sen afnavling være et mindre behov for volumen, herunder blodtransfusion, som ikke er ualmindelig hos denne gruppe, mens ulemperne kunne være langsommere adgang til genoplivningsudstyr, ligesom effekten af det øgede volumen og deraf øgede blodtryk har været uvis. Særlige forhold kunne gælde for det meget præmature barn, som kunne være mere vulnerabelt for pludselig større volumentilførsel, hvilket teoretisk kunne udgøre en risiko for intraventrikulær blødning.



Figur 1. Afnavling af et barn, der er født vaginalt. Blodtilførslen afbrydes først med péaner, hvorefter navlesnoren overklippes.