

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

ligger. I henhold til afdelingens instruks består den antibiotiske behandling af intravenøs ampicillin og gentamycin de første 3-5 døgn med eventuelt skift af antibiotika afhængigt af resistenssvar og overgang til peroral behandling ved bedring i almentilstanden. Den samlede behandlingstid er ti dage.

I det tidligere studium af *Cortes et al* [1] fandtes et generelt problem med falsk positive diagnoser, idet kun 37% af et samlet materiale på 60 børn under to år i den treårige periode fra 1994 til og med 1996 havde en valid UVI-diagnose. Der var i materialet tendens til, at den diagnostiske validitet gennem perioden øgedes, således fra 21% i 1994 til 35% i 1995 og 60% i 1996 [1].

I vores toårige periode har vi fundet en diagnostisk validitet på 80%. Forskellen på resultaterne i de to materialer må delvis ses i lyset af forskellige inklusionskriterier, som kan påvirke den diagnostiske validitet. Således har *Cortes et al* [1] ikke vores inklusionskriterium: midtstråleurin med renkultur i ≥ 10.000 cfu/ml samt klinisk tilstand, der er forenelig med UVI og forhøjede infektionsparametre.

På baggrund af vores materiale kan det konkluderes, at diagnosticering af UVI hos børn under to år i henhold til Dansk Pædiatrisk Selskabs referenceprogram fra 1999 [2] sikrer en høj diagnostisk validitet. Imidlertid er vores mål at øge procentdelen af korrekte diagnoser til 90, hvilket skønnes at

være realistisk, idet øget opmærksomhed på den diagnostiske problemstilling øger validiteten [1].

Korrespondance: Casper Roed, Børneafdelingen, Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: casperroed@hotmail.com

Antaget: 22. november 2007

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Cortes D, Birkild G, Rasmussen L et al. Validitet af diagnosen urinvejsinfektion hos børn under 2 år. Kvalitetssikringsartikel. Ugeskr Læger 1999;161:161-5.
2. Hansen A, Andersen KV, Cortes D et al. Referenceprogram for børn med urinvejsinfektion. Ugeskr Læger 1999;161:5775-7.
3. Arbejdsgruppe under Sundhedsstyrelsens udvalg for referenceprogrammer. Model for referenceprogram. Urinvejsinfektioner hos børn. København: Sundhedsstyrelsen, 1992.
4. Voort J, Edwards A, Roberts R et al. The struggle to diagnose UTI in children under two in primary care. Family Practice 1997;14:44-8.
5. Jantunen ME, Saxen H, Lukinmaa S et al. Genomic identity of pyelonephritic *Escherichia coli* isolated from blood, urine and faeces of children with urosepsis. J Med Microbiol 2001; 50:650-2.
6. Schlager TA. Urinary tract infections in children younger than 5 years of age: epidemiology, diagnosis, treatment, outcomes and prevention. Paediatr Drugs 2001;3:219-27.
7. Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG et al. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. Br Med Jour 1989;299:703-6.
8. Miller T, Phillips S. Pyelonephritis: the relationship between infection, renal scarring and antimicrobial therapy. Kidney Int 1981;19:654-62.

Body mass index i barndommen og risikoen for koronar hjertesygdom i voksenlivet – sekundærpublikation

Post doc. Jennifer L. Baker, statistiker Lina W. Olsen & professor Thorkild I.A. Sørensen

Institut for Sygdomsforebyggelse, Center for Sundhed og Samfund, Bispebjerg Hospital, Region Hovedstaden

Resume

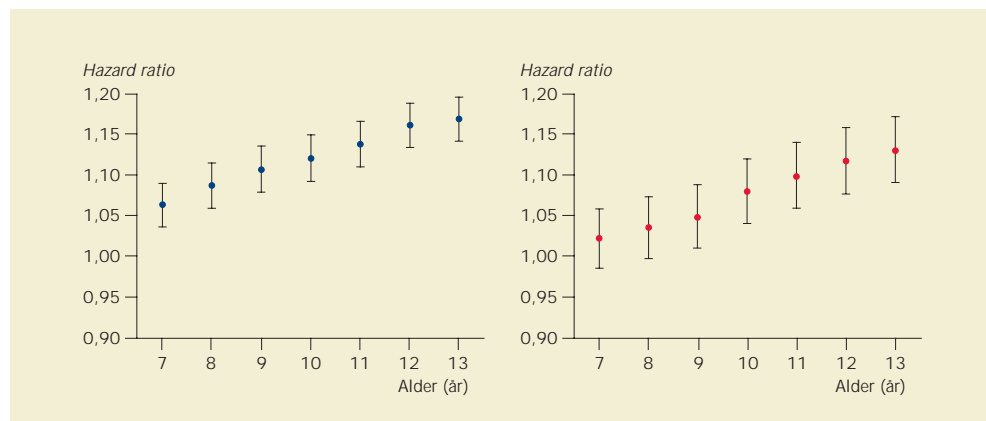
Det er endnu ukendt, hvor alvorlige konsekvenserne af den igangværende fedmeepidemi blandt børn er for koronar hjertesygdom. Vi undersøgte derfor sammenhængen mellem *body mass index* (BMI) ved alder 7-13 år og hjertesygdom i voksenlivet hos 276.835 danskere født fra 1930 og fremefter. Vi fandt, at forhøjet BMI i denne periode af barndommen medfører en øget risiko for hjertesygdom (uspecificeret, ikkefatal og fatal) i voksenlivet. Vores resultater indikerer, at flere børn på verdensplan, i takt med at de bliver tungere, er i risiko for at få koronar hjertesygdom som voksne.

I Danmark som i det meste af verden bliver børn overvægtige i tiltagende yngre alder. Blandt københavnske skolebørn i aldersgruppen 6-8 år er 21% af pigerne og 15% af drengene klassificeret som overvægtige [1]. Mange børn er således i risiko for at få vægtrelaterede ortopædiske problemer, social stigmatisering og endokrine anormaliteter. Fedmeepidemien blandt børn vækker især bekymring, fordi det er sandsynligt, at der ud over konsekvenserne i barndommen vil være skadelige følgevirkninger for helbredet i voksenlivet.

Risikofaktorer for koronar hjertesygdom (KHS), såsom forhøjet blodtryk, dyslipidæmi og svækket glukosetolerans findes allerede hos overvægtige børn, hvilket kan lede til KHS i fremtiden [2]. I lyset af det stadigt stigende antal overvægtige børn er det essentielt at vide, hvor alvorlige konsekvenserne af børnefedme er for risikoen for KHS i voksenlivet. Vi undersøgte derfor, om *body mass index* (BMI) i barndommen har betydning for KHS i voksenlivet for en meget

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Figur 1. Body mass index (BMI) i barndommen i relation til risikoen for at få koronar hjertesygdom (fatal og ikke-fatal) i voksenalderen. Figuren angiver ændringen i risikoen (hazard ratio med 95% konfidensintervaller) ved en forskel i BMI på 1 standarddeviations-score (z-score) højere i alderen 7-13 år. I venstre panel vises resultaterne for drenge (n = 139.857) og i højre panel resultaterne for piger (n = 136.978), der er blevet undersøgt i de københavnske skoler. I hver aldersgruppe steg risikoen lineært med stigende BMI.



stor kohorte af personer i Danmark, der er født fra 1930 og fremefter.

Materiale og metoder

Vi undersøgte en kohorte af børn, der var født fra 1930 til 1976 og havde gennemgået årlige skolehelbredsundersøgelser i de københavnske skoler. Ved helbredsundersøgelserne målte og vejede skolelæger eller skolesundhedsplejersker børnene, og informationerne er indtastet i Det Københavnske Skolelægejournalregister.

Hvert barns BMI blev bestemt og omregnet til en z-score (BMI minus gennemsnitlig BMI divideret med standardafvigelsen for den interne reference baseret på skolelægeundersøgelser udført i perioden 1955-1960). Positive z-scoringer indikerer et BMI over gennemsnittet, mens negative z-scoringer indikerer et BMI under gennemsnittet. Z-scoringerne blev dannet, fordi BMI ændrer sig med alder og køn, hvilket hindrer sammenligninger. Z-scoringer er derimod sammenlignelige for alle aldre og begge køn. Børnene blev inddelt i fem grupper efter deres fødselsår for at tage en eventuel fødselskohorteeffekt i betragtning.

Informationer om KHS-status blev fundet ved at samkøre barnets cpr-nummer med Dødsårsagsregistret og Landspatientregistret. KHS blev defineret som International Classification of Diseases (ICD)-8 koderne 410.0-414.9 og ICD-10 koderne I20.0-I25.9. KHS-tilfælde blev klassificeret som uspecifik, ikkefatal eller fatal. Opfølgningen af personerne begyndte ved alder 25 år eller 1977, hvad der indtraf senest. Opfølgningen sluttede den dag, et KHS-tilfælde indtraf, ved død, emigration eller den 31. december 2001. Der var 280.678 personer til rådighed for analysen.

Statistik

Sammenhængen mellem BMI-z-score ved alder 7-13 år og risiko for KHS blev analyseret ved brug af Cox-regression. Analyserne, der blev foretaget separat for hvert køn og stratificeret efter fødselskohorte, blev udført med og uden justering for fødselsvægt. Eventuelle interaktioner og lineariteten

af associationen blev testet. Sandsynligheden for, at et barn får et KHS-tilfælde, når det når alderen 25-60 år, blev udregnet for et barn af gennemsnitstørrelse med en BMI-z-score på 0 og for et overvægtigt barn med en BMI-z-score på 2.

Resultater

Blandt de 276.835 personer, der var højde- og vægtmålinger for (98,6%), var der 5.063.622 personår med opfølgning. I løbet af studiets 46-årige opfølgingsperiode blev der registreret 10.235 KHS-tilfælde blandt mænd og 4.318 blandt kvinder.

Vi undersøgte effekten af BMI i barndommen for risikoen for KHS senere. Blandt drenge var der ingen interaktion mellem BMI og fødselskohorte. Risikoen for et KHS-tilfælde i voksenalivet steg signifikant når BMI-z-scoren steg med en enhed, og associationen var lineær. Dette gjaldt for alle aldersgrupper i intervallet 7-13 år (Figur 1A). Risikoen for KHS i voksenalivet var således højest for drenge med høje BMI-værdier og lavest for drenge med lave BMI-værdier. Endvidere gjaldt det, at sammenhængen mellem BMI i barndommen og KHS i voksenalivet blev stærkere med barnets alder; for en 13-årig dreng var risikoen forbundet med hver enheds stigning i BMI-z-score næsten dobbelt så stor som for en 7-årig dreng. Lignende resultater blev fundet for piger (Figur 1B).

Hverken for drenge eller piger blev der fundet interaktioner mellem fødselsvægt og BMI, og justering for fødselsvægt gjorde kun sammenhængen mellem BMI og KHS stærkere (resultater ej vist). Det overordnede mønster for ikkefatal og fatal KHS var lig resultaterne for uspecifik KHS (resultater ej vist).

Sandsynligheden for at få et KHS-tilfælde i alderen 25-60 år blev udregnet. Sammenlignet med en dreng med gennemsnitsvægt havde en 13-årig dreng, der vejede 11,2 kg mere, men havde samme højde, 33% større risiko for at få et KHS-tilfælde, når han kom i alderen 25-60 år (Tabel 1). Lignende resultater blev fundet for piger.

Diskussion

I dette store, populationsbaserede kohortestudie med 276.835 børn fandt vi, at forhøjet BMI i barndommen forhøjede risi-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 1. Forudsagt risiko for at få et tilfælde af KHS for børn med gennemsnitlig og højere end gennemsnitlig BMI^a, når de når alderen 25-60 år.

	Højde ^b , cm	Vægt, kg, svarende til BMI-z-score ^a		RR for et KHS-tilfælde ved en enheds stigning i BMI-z-score ^a (95% KI)	Estimeret %, der vil få et KHS-tilfælde inden 60-års-alderen ved BMI-z-score ^a	
		0	2		0	2
<i>Dreng</i>						
7 år	123,8	23,7	27,6	1,06 (1,04-1,08)	11,7	12,9
13 år	156,2	43,8	55,0	1,17 (1,15-1,20)	11,7	15,5
<i>Piger</i>						
7 år	123,1	23,3	27,7	1,02 (0,99-1,06)	4,6	4,8
13 år	157,5	45,7	58,3	1,12 (0,09-1,16)	4,6	5,7

KHS = koronar hjertesygdom; BMI = *body mass index*; RR = relativ risiko; KI = konfidensinterval.

a) z-score = BMI minus gennemsnitlig BMI divideret med standardafvigelsen for den interne reference: skolelægeundersøgelser udført i 1955-1960. z-score = 0: gennemsnitlig BMI, z-score = 2: eksempel på et barn med højere end gennemsnitlig BMI. Estimererne for prædikeret risiko tager ikke *competing risks* i betragtning pga. en antaget minimal betydning for dødsfald i alderen 25-60 år.

b) Gennemsnitshøjderne for børn født i 1965-1969, som er de sidste fødselsår med antropometriske målinger for børn op til alderen 13 år.

koen for at få et KHS-tilfælde i voksenlivet. For hver enheds stigning i BMI-z-score og for alle aldre i intervallet 7-13 år for drenge og 10-13 år for piger var der en signifikant øget risiko for at få et KHS-tilfælde. Sammenhængen mellem BMI i barndommen og risiko for KHS i voksenlivet blev stærkere med højere alder. Vores resultater indikerer, at flere børn, i takt med at de bliver tungere verden over, vil være i risiko for at få et KHS-tilfælde som voksne.

Risikoen for KHS pr. hver enheds stigning i BMI-z-score steg med barnets alder. For 7-årige var risikoen lille, men frem til alderen 13 år steg risikoen betydeligt. Justering for fødselsvægt ændrede ikke resultaterne. Ud over at kropstørrelsen sent i barndommen bedre afspejler voksenstørrelsen, er en sandsynlig forklaring, at høj BMI sent i barndommen afspejler en større kumulation af fedt, specielt intraabdominalt fedt, som øger risikoen for KHS.

I tidligere studier i USA [3] og Sverige [4] fandt man indikationer på, at tunge børn har en øget risiko for kardiovaskulær sygdom. I et engelsk studie fandt man en association mellem BMI i barndommen og fatal iskæmisk hjertesygdom [5]. I et finsk studie var BMI i barndommen hverken signifikant associeret med KHS i voksenlivet for mænd [6] eller for kvinder [7]. Selv om man ikke i alle studier har fundet en signifikant effekt, indikerer resultaterne af de fleste, at et højt BMI i barndommen er associeret med en højere risiko for nogle aspekter af kardiovaskulær sygdom i voksenlivet.

I Danmark bliver børn typisk først klassificerede som værende i risiko, hvis deres BMI er over en bestemt grænse, som f.eks. 95- eller 97-percentilen for deres vækstkurve. Vores resultater sætter spørgsmålstegn ved en sådan praksis. Lineariteten af sammenhængen mellem BMI-z-score i barndommen og KHS i voksenlivet betyder, at selv en overraskende lille vægtøgning (Tabel 1) vil øge risikoen for KHS.

Vores studie er baseret på en unik og meget stor populationsbaseret kohorte. I modsætning til andre studier inden

for dette område var det muligt at følge alle personer op via Det Centrale Personregister. Vi havde ikke informationer om etnicitet, men da analysen dækker fødselskohorterne 1930-1976, kan det antages, at næsten alle personer var etniske danskere. Vores resultater kan formentligt generaliseres til andre lignende populationer.

Højere kropsvægt i barndommen er associeret med tilstedeværelsen af risikofaktorer for KHS hos børn [2], hvilket indikerer en sandsynlig mekanisme, der linker højere BMI i barndommen med øget risiko for KHS i voksenlivet. Det er også muligt, at BMI i barndommen er associeret med KHS som et resultat af sammenhængen med BMI i voksenlivet [8]. Vi har ikke information om BMI i voksenlivet. Uanset hvilken mekanisme, der fører til KHS i voksenlivet, er det essentielt at identificere disse børn, der er i risiko på grund af deres BMI i barndommen, med henblik på om muligt at forebygge fremtidige KHS-tilfælde.

Personerne i dette studie var født fra 1930 og fremefter, og studiet inkluderer derfor børn, der er født før og under fedmeepidemien [9]. Vi fandt, at sammenhængen mellem BMI i barndommen og KHS i voksenlivet var den samme, uanset hvilken fødselskohorte børnene kom fra. Dette resultat sandsynliggør, at mekanismen bag associationen er biologisk.

Nutidige danske børn er tungere end børnene i dette studie, da >15% af de københavnske skolebørn er overvægtige [1]. Eksemplet i vores studie viste, at en 13-årig dreng, der vejer 11,2 kg mere end gennemsnittet, har en 33% højere risiko end gennemsnittet for at få et KHS-tilfælde, før han fylder 60 år. Dette eksempel illustrerer den bekymrende effekt af børnefedme for den fremtidige sundhedstilstand. Eksemplets tunge dreng er overvægtig [10], hvilket betyder, at et barn, der er klassificeret som fed, har en markant øget risiko for KHS. Lignende resultater blev fundet for piger. Set fra den positive side kan det bemærkes, at risikoen associeret med BMI i barndommen var begrænset for 7-årige. Herefter steg risikoen me-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

get med alderen frem til 13 år. Dette indikerer, at der er mulighed for intervention i denne periode af barndommen, således at antallet af fremtidige KHS-tilfælde vil kunne reduceres.

Konklusion

Resultaterne af dette studie viste, at forhøjet BMI i barndommen er associeret med forhøjet risiko for KHS i voksenlivet. Det blev også påvist, at risikoen steg med barnets alder. Vi fandt ingen tærskler, over hvilke risikoen steg ekstra meget; i stedet steg risikoen lineært med BMI-z-score. Da flere børn er tungere i stadig yngre alder, indikerer vores resultater, at en øget indsats er nødvendig for at hjælpe børn til at opnå og opretholde en passende vægt med henblik på at forebygge fremtidige negative konsekvenser for helbredet.

Korrespondance: Jennifer L. Baker, Institut for Sygdomsforebyggelse, Center for Sundhed og Samfund, DK-1357 København K. E-mail: jba@ipm.region.dk

Antaget: 9. maj 2008
Interessekonflikter: Ingen

Taksigelser: Dette arbejde er støttet af NIH (F32DK070491) til Jennifer L. Baker og Hjerteforeningen 04-10-B191-A285-2201 til Lina W. Olsen. Vi takker Den Kommunale Sundhedstjeneste, København for deres fortsatte arbejde med skolelægeundersøgelserne.

This article is based on a study first reported in The New England Journal of Medicine 2007;357:2329-37.

Litteratur

1. Pearson S, Olsen LW, Hansen B et al. Stigning i overvægt og fedme blandt københavnske skolebørn i perioden 1947-2003. Ugeskr Læger 2005;167: 158-62.
2. Weiss R, Dziura J, Burgert TS et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med 2004;350:2362-74.
3. Abraham S, Collins G, Nordsieck M. Relationship of childhood weight status to morbidity in adults. HSMHA Health Rep 1971;86:273-84.
4. Mossberg HO. 40-year follow-up of overweight children. Lancet 1989;2: 491-3.
5. Gunnell DJ, Frankel SJ, Nanchahal K et al. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up study based on the Boyd Orr cohort. Am J Clin Nutr 1998;67:1111-8.
6. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J et al. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. BMJ 2001;322:949-53.
7. Forsen T, Eriksson JG, Tuomilehto J et al. Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: longitudinal study. BMJ 1999;319:1403-7.
8. Sørensen TIA, Sonne-Holm S. Risk in childhood of development of severe adult obesity: retrospective, population-based case-cohort study. Am J Epidemiol 1988;127:104-13.
9. Bua J, Olsen LW, Sørensen TIA. Secular trends in childhood obesity in Denmark during 50 years in relation to economic growth. Obesity 2007;15: 977-85.
10. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ 2000; 320:1240-3.

Effekten af GCP-direktivet på forskerinitierede kliniske lægemiddelforsøg – sekundærpublikation

Cand.pharm. Louise Berendt, cand.pharm. Cecilia Håkansson, cand.pharm. Karin Friis Bach, overlæge Kim Dalhoff, overlæge Per Buch Andreasen, cand.pharm. Lene Grejs Petersen, kontorchef Elin Andersen & professor Henrik Enghusen Poulsen

Lægemiddelstyrelsen,
Rigshospitalet, Klinisk Farmakologisk Afdeling Q7642,
Københavns Universitetshospitals GCP-enhed og
Københavns Universitet, Sundhedsvidenskabeligt Fakultet

Resume

Fra 2004 skal alle kliniske lægemiddelforsøg efterleve *good clinical practice* (GCP), hvilket er nyt for de forskerinitierede forsøg. Vores undersøgelse viser, at direktivet ikke har påvirket antallet af forskerinitierede forsøg. Derimod ses der et jævnt fald fra 1993 til 2006. At der ikke ses en nedgang i forbindelse med indførelsen af GCP, kan skyldes, at der på forhånd var etableret GCP-enheder ved universitetshospitalerne. Offentligt ansatte forskere kan således udføre klinisk forskning under samme betingelser, som klinisk forskning udføres i lægemiddelindustrien.

EU-direktiv 2001/20/EF om kliniske forsøg [1] trådte i kraft den 1. maj 2004. Direktivet påbød efterlevelse af *good clinical practice* (GCP) for alle kliniske lægemiddelforsøg inklusive forskerinitierede forsøg og ikke kun for firmainitierede forsøg som hidtil. GCP medfører et omfattende papirarbejde i form af dokumentation, monitorering og audit og øger dermed resurseforbruget. Dette forhold rejste en debat, hvor man forudså nedgang og endog ophør af offentlig klinisk forskning [2-4]. Utilfredsheden blandt offentligt ansatte forskere bundede i en generel opfattelse af, at GCP er bureaukratisk og tidskrævende uden at sikre højere kvalitet.

Vi gennemgik derfor ansøgninger om kliniske forsøg indsendt til Lægemiddelstyrelsen for at undersøge en hypotese om, at direktivet om kliniske forsøg medførte en øjeblikkelig og påfaldende reduktion i antallet af forskerinitierede kliniske forsøg.

Metode

Vi gennemgik dokumenter og elektroniske filer i Lægemiddelstyrelsen for ulige år i perioden 1993-2005. Data for 2005 fra den fælles europæiske database over kliniske forsøg,