

ter behøver behandling i et år for at en patient bliver »rask«.

### DISKUSSION

Resultaterne af denne kvantitative oversigt understøtter i lighed med andre indirekte sammenligninger, at der lader til at være en meget ensartet klinisk effekt af de tre eksisterende TNF- $\alpha$ -hæmmende behandlinger [10] – hvis doseringen er ekvipotent. Vore resultater understreger nødvendigheden af at reumatologer, der initierer behandling med en af disse TNF- $\alpha$ -hæmmende behandlinger, bør være klar over, at standarddoseringen af infliximab (3 mg/kg hver ottende uge) efter et års behandling kun vil være halvt så effektiv som standarddosering af adalimumab (40 mg hver anden uge) og etanercept (2  $\times$  25 mg pr. uge). Nuancer i dosering bør tages i betragtning ved fremtidige sundhedsøkonomiske overvejelser (jf. Figur 1).

**KORRESPONDANCE:** Henning Bliddal, Parker Institut, Frederiksberg Hospital, DK-2000 Frederiksberg. E-mail: parker@frh.regionh.dk

**ANTAGET:** 30. marts 2009

**INTERESSEKONFLIKTER:** Robin Christensen er statistisk redaktør i *Cochrane Musculoskeletal Group* (CMSG) – denne kvantitative sammenligning er ikke baseret på en Cochranerapport. Samtlige forfattere har deltaget i møder og/eller rejseaktiviteter, der var sponsoreret af de tre producenter af stofferne, men ingen har været ansat i disse firmaer.

**TAKSIGELSER:** Denne undersøgelse var finansieret via midler fra *Oak foundation, Osterlund & Kock Foundations, Reumatikerforbundet og King Gustav V 80-year fund.*

This article is based on a study first reported in *Scan J Rheuma*, 2007;36:411-7.

### LITTERATUR

1. Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B et al. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD005113.
2. Blumenauer B, Judd M, Cranney A et al. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD004525.
3. Blumenauer B, Judd M, Wells G et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003785.
4. Osiri M, Suarez-Almazor ME, Wells GA et al. Number needed to treat (NNT): implication in rheumatology clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2003;62:316-21.
5. Chung CP, Thompson JL, Koch GG et al. Are American college of rheumatology 50% response criteria (ACR 50) superior to 20% criteria (ACR20) to distinguish active aggressive treatment in rheumatoid arthritis clinical trials reported since 1997? A metaanalysis of discriminant capacities. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1602-7.
6. Kristensen LE, Saxne T, Geborek P. The LUNDEX, a new index of drug efficacy in clinical practice: results of a five-year observational study of treatment with infliximab and etanercept among rheumatoid arthritis patients in southern Sweden. *Arthritis Rheum* 2006;54:600-6.
7. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400-11.
8. Klareskog L, van der HD, de Jager JP et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81.
9. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1594-602.
10. Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M et al. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62 Suppl 2:i113-i116.

## Incidens af herpes zoster hos personer over 50 år

Læge Keld Østergaard, læge Morten Damgaard, læge Thomas Birk Kristiansen & læge Klaus Gregaard Madsen

### ORIGINALARTIKEL

Danske Lægers  
Forsknings Center A/S og  
Sanofi Pasteur MSD ApS

### RESUME

**INTRODUKTION:** Med udviklingen af vaccinationsmuligheder mod herpes zoster og mulige samfundsøkonomiske gevinster heraf er det relevant med en dansk undersøgelse vedrørende sygdommens epidemiologiske aspekter.

**MATERIALE OG METODER:** Strukturerede telefoninterview med 1.207 personer – alle over 50 år – er gennemført for at kunne bestemme den kumulerede incidensproportion af herpes zoster i aldersintervallerne 50-65 år, 66-70 år og 71+.

**RESULTATER:** Den kumulerede incidensproportion af herpes zoster i aldersintervallerne 50-65 år, 66-70 år og 71+ blev bestemt til henholdsvis 8,9%, 12,5% og 16,0%. Herpes zoster var positivt associeret med kvindeligt køn, hypertension, hyperkolesterolemie og brug af receptpligtig medicin. Efter analyse i en multipel logistisk regressionsmodel var det kun effekten af køn, der forblev signifikant.

**KONKLUSION:** Herpes zoster er udbredt blandt personer over 50 år og mest hyppigt blandt kvinder.

Varicella-zoster-virus er ved primær infektion årsag til skoldkopper, der helt overvejende ses hos børn og unge. Ved reaktivering af den latente infektion i de dorsale sensoriske nerverganglier udvikles helvedesild, herpes zoster (HZ). HZ rammer oftest ældre aldersgrupper. I flere vestlige lande er den rapporterede incidens ca. 1,5-4 tilfælde pr. 1.000 personer med hyppigst forekomst blandt kvinder [1], ældre [2, 3] samt personer med sygdom eller medicinindtagelse, der kompromitterer den cellulære immunitet [4]. Komplikationer i form af postherpetisk neuralgi er beskrevet i op til 10-20% af sygdomstilfældene

[5, 6], mens 10-25% med helvedesild vil rammes af zoster opthalmicus [7, 8]. Alvorligere følgetilstande så som Ramsey-Hunts syndrom og encephalitis er forholdsvis sjældne [9].

Der er findes kun få epidemiologiske opgørelser fra Danmark vedrørende primær varicellainfektion [10], mens vi ikke har kendskab til danske opgørelser vedrørende den reaktiverede sygdom (HZ). Med udviklingen af potentielle vaccinationsmuligheder mod sygdommen [11] og mulige samfundsøkonomiske gevinster heraf [12] er det relevant at bestemme epidemiologiske mål så som incidens, sværhedsgrad, varighed og komplikationshyppighed af HZ [10].

Denne undersøgelse belyser på basis af 1.207 telefoninterview med individer i aldersgruppen over 50 år en række epidemiologiske aspekter vedrørende HZ.

## MATERIALE OG METODER

### Protokol

Ud fra en central database i Danske Lægers Vaccinations Service A/S (DLVS A/S), der indeholder personoplysninger for ca. 200.000 individer, som gennem de seneste ti år er frivilligt registreret gennem kommercielle influenzavaccinationsarrangementer, blev der tilfældigt udtrukket 1.207 personer > 50 år. Deltagerne var stratificeret i forhold til alder således, at der i hver af aldersgrupperne 50-65 år, 66-70 år og > 71 år blev udtrukket henholdsvis 250, 250 og 700 personer. Grundet simultan brug af flere interviewere blev der overrekrutteret i alt ni personer i aldersgruppen 50-65 år, mens der blev rekrutteret to for lidt i aldersgruppen 66-70 år. I alt blev 1.242 personer telefonisk forespurgt om deltagelse i undersøgelsen, hvoraf 1.207 (97,2%) indvilgede i et telefoninterview.

Telefoninterviewet var baseret på et standardiseret spørgeskema og blev udført af trænet personale med sygeplejemæssig baggrund. Personer, der havde haft HZ, blev bedt om at vurdere sværhedsgraden ud fra en til formålet konstrueret skala: »Hvor slemt var det at have helvedesild på en skala fra 0 til 100, hvor 0 er ingen symptomer og 100 er værst tænkeligt?«. Skalaen er ikke valideret, og angivelsen af 100 som »værst tænkeligt« er arbitrær. Data blev under telefoninterviewet indtastet direkte i en elektronisk database, der sikrede, at interviewet ikke kunne afsluttes uden komplettering. Der er givet tilladelse fra Data-tilsynet (j.nr. 2008-41-2419) til denne database.

### Statistik

Fordelingen mellem mænd og kvinder i den samlede population blev testet ved en binomialtest. Forskelle mellem de to grupper (HZ vs. non-HZ) blev for kategoriale data testet ved en  $\chi^2$ -test. Kontinuerte og nor-



TABEL 1

Køn og aldersfordeling i de tre aldersgrupper.

Alder, år	Kvinder, n (%) (n = 633)	Mænd, n (%) (n = 574)	p-værdi <sup>a</sup>
50-65 (n = 259)	153 (59,1)	106 (40,9)	
66-70 (n = 248)	89 (35,9)	159 (64,1)	< 0,001
71+ (n = 700)	391 (55,9)	309 (44,1)	

a) Beregnet ved  $\chi^2$ -test.

malfordelte data blev sammenlignet ved en uparret t-test. Alle betydende faktorer ( $p < 0,05$ ) fra de univariate analyser blev herefter brugt i en multipel logistisk regressionsanalyse. De statistiske test blev udført ved brug af SPSS, version 16.0 for Windows.

## RESULTATER

Der blev udført 1.207 telefoninterviews, hvoraf alle blev komplet besvaret. Fordelingen af kvinder og mænd var signifikant forskellig i undersøgelsen ( $p < 0,001$ ), således deltog 574 (47,6%) mænd og 633 (52,4%) kvinder. Ligeledes var kønsfordelingen i de enkelte aldersgrupper ikke ens, idet kvinder var overrepræsenteret i den yngste og ældste aldersgruppe, men underrepræsenteret i den midterste (Tabel 1;  $p < 0,001$ ).

Personkarakteristika for de to grupper (HZ og non-HZ) ses i Tabel 2. Af 1.207 personer angav 166 (13,8%) at have haft HZ, hvoraf 20 (12,0%) havde oplevet recidiverende tilfælde af sygdommen (Figur 1). Sygdomsvarigheden blev hyppigst angivet til 8-14 dage, mens den gennemsnitlige sværhedsgrad på en skala fra 0-100 (0: ingen symptomer; 100: værst tænkelige) blev vurderet til  $53 \pm 27$  (gennemsnit  $\pm$  standardafvigelse). I alt 30 ud af 166 (18,1%) besvarede sværhedsgraden til at være den værst tænkelige, nemlig 90-100. Sygdomsforløbet medførte lægekontakt i 150 tilfælde (90,4%) herunder til speciallæge i almen medicin ( $n = 141$ ), anden speciallæge ( $n = 13$ ) eller skadestue ( $n = 3$ ). I alt modtog 127 personer (76,5%) receptpligtig medicin under sygdomsforløbet, mens kun fire personer (2,4%) var hospitaliseret. I alt 25 personer (15,1%) angav følger/gener til sygdommen, hyppigst ( $n = 14$ ) i form af postherpetisk neuralgi (smerter, brænden, lokalt ubehag som svie eller kløen), sjældnere i form af ar ( $n = 5$ ), hovedpine ( $n = 4$ ), lammelser ( $n = 2$ ), nedsat syn ( $n = 1$ ) eller andet ( $n = 6$ ).

Den kumulerede incidensproportion af HZ stiger med alderen (Tabel 1,  $p = 0,003$ ). I de undersøgte aldersintervaller (50-65 år, 66-70 år og 71+) var den kumulerede incidensproportion henholdsvis

TABEL 2

Populationskarakteristika: gennemsnitsalder  $\pm$  standardafvigelse og antal personer (%) i grupperne med og uden tidligere herpes zoster.

	Tidligere helvedesild (n = 166)	Aldrig helvedesild (n = 1.041)	Oddsratio (95%-konfidensintervaller)	
			ujusteret	justeret
Alder	73,8 $\pm$ 8,8	71,3 $\pm$ 10,3	1,03 (1,01-1,04)	1,02 (1,00-1,04)
Kvinder	104	529	1,62 (1,16-2,27)	1,63 (1,16-2,30)
Hypertension	71 (43,7)	336 (32,3)	1,57 (1,12-2,19)	1,26 (0,86-1,83)
Hyperkolesterolæmi	37 (22,3)	156 (15,0)	1,63 (1,09-2,44)	1,41 (0,92-2,16)
Sukkersyge	7 (4,2)	82 (7,9)	0,51 (0,23-1,13)	-
Lungesygdom	13 (7,8)	90 (8,6)	0,90 (0,49-1,65)	-
Hjertesygdom	44 (26,5)	228 (21,9)	1,29 (0,88-1,88)	-
Kræft	7 (4,2)	30 (2,9)	1,49 (0,64-3,44)	-
Aktuel ryger	30 (18,1)	212 (20,3)	0,86 (0,57-1,32)	-
Tidligere eller aktuel ryger	121 (72,8)	714 (68,4)	1,23 (0,85-1,78)	-
Receptpligtig medicin	137 (82,5)	758 (72,8)	1,76 (1,16-2,69)	1,34 (0,83-2,16)

23/259 (8,9%), 31/248 (12,5%) og 112/700 (16,0%). HZ var hyppigere blandt kvinder end blandt mænd (oddsratio (OR) (95% konfidensinterval (KI)) = 1,62 (1,16-2,27)). Herudover var sygdommen overrepræsenteret blandt personer med hypertension (OR (95% KI) = 1,57 (1,12-2,19)), hyperkolesterolæmi (OR (95% KI) = 1,63 (1,09-2,44)) samt hos personer, der fik receptpligtig medicin (OR (95% KI) = 1,76 (1,16-2,69)). Efter analyse i en multipel logistisk regressionsmodel forblev effekten af alder

(OR (95% KI) = 1,02 (1,00-1,04)) og køn (OR (95% KI) = 1,63 (1,16-2,30)) signifikant, mens effekten af hypertension, hyperkolesterolæmi og receptpligtig medicin var nonsignifikant. Det bemærkes, at der ikke kunne findes en effekt af hverken aktuel eller tidligere rygning.

#### DISKUSSION

Dette er efter vores kendskab den første undersøgelse i nyere tid, der afdækker epidemiologiske aspekter af HZ i Danmark (PubMed-søgning dækker perioden 1950-2008). Ved 1.207 strukturerede telefoninterview blev den kumulerede incidensproportion af HZ i aldersintervaller (50-65 år, 66-70 år og 71+) estimeret til 8,9%, 12,5%, 16,0% med en overhyppighed blandt kvinder.

Forekomsten af HZ rapporteres med store variationer fra 10% til 30% af befolkningen igennem et livsforløb [2, 13] med en årlig rapporteret incidens mellem 1,5 og 4,0 tilfælde pr. 1.000 personer [2, 3]. Incidensen er stigende blandt ældre [2, 3], blandt immunoinkompetente personer [12] samt hos kvinder [1]. Den forholdsvis beskedne kumulerede incidensproportion i nærværende undersøgelse kan primært forklares ud fra populations- og alderssammensætning. Således fandtes i aldersgruppen > 71 år en kumuleret incidensproportion, der næsten var dobbelt så høj som i aldersgruppen 50-65 år (8,9% vs. 16,0%).

Det kan argumenteres, at den undersøgte population har færre kroniske sygdomme og dermed antagelig bedre cellulær immunitet end den gennemsnitlige aldersmatchede befolkning, idet rekruttering er foretaget fra en population af personer, der selv har henvendt sig i forbindelse med vaccinationsarrangementer. Modsat kan det også argumenteres, at eftersom den undersøgte population netop er

FIGUR 1

Herpes zoster med typisk grupperet vesikopapuløst udslæt, der følger en halvsidig (her højre side) dermatomal distribution (her lumbalt).



rekrutteret blandt personer, der lader sig influenza-vaccinere, og influenzavaccination anbefales til ikke alene alle over 65 år, men også alle med kroniske sygdomme, kan kroniske syge være overrepræsenterede i den undersøgte population. Sammenlignes med befolkningsdata fra Østerbroundersøgelsen bemærkes, at prævalensen af hypertension, hyperkolesterolemie og rygning er lavere i nærværende undersøgelse, mens prævalensen af diabetes er sammenlignelig [14]. Der kan dog være tidsmæssige og/eller demografiske forskelle mellem de undersøgte grupper, der kan forklare den observerede forskel. Det er blandt andet vist, at andelen af rygere er faldet betydeligt de seneste år (Rygevaneundersøgelsen 2007, Sundhedsstyrelsen, Dansk Lungeforening, Hjertereforeningen og Kræftens Bekæmpelse). Slutteligt kan *recall bias* påvirke den rapporterede forekomst, idet specielt alvorlige tilstande underrapporteres [15]. Vi har ikke i nærværende undersøgelse forsøgt at validere HZ-diagnoserne, men alene accepteret de selvrapporterede data.

I lighed med nylig epidemiologisk undersøgelse [1] fandt vi, at HZ er overrepræsenteret blandt kvinder (65%). Denne effekt er i en multipel logistisk regressionsanalyse uafhængig af alder, hvilket er foreneligt med tidligere resultater af *Opstelten et al* [1], men i modsætning til *Lin et al* [9]. Det er velkendt, at HZ optræder hyppigere hos immunoinkompetente end hos raske individer. I nærværende undersøgelse er HZ ikke rapporteret hyppigere hos personer med kræft, hvilket dog formodentlig skyldes den lave forekomst af sidstnævnte sygdom. Derimod var forekomsten af HZ højere hos patienter med hypertension og hyperkolesterolemie samt hos patienter, der tager receptpligtig medicin, om end effekten svandt efter justering for køn og alder.

I undersøgelsen fandtes en beskedent, men signifikant overrepræsentation af kvinder, som øgede den samlede incidens i forhold til et repræsentativt udsnit af befolkningen med ligelig kønsfordeling. Effekten er dog beskedent og påvirker ikke de øvrige konklusioner, idet kvinderne antageligt er tilfældigt fordelt i de to grupper.

## KONKLUSION

Gennem 1.207 strukturerede telefoninterview blev den kumulerede incidensproportion af herpes zoster i aldersintervallerne 50-65 år, 66-70 år og 71+ bestemt til 8,9%, 12,5%, 16,0%. Herpes zoster var positivt associeret med kvindeligt køn, hypertension, hyperkolesterolemie og brug af receptpligtig medicin. Efter analyse i en multipel logistisk regressionsmodel var det kun effekten af køn, der forblev signifikant.

**KORRESPONDANCE:** *Keld Østergaard*, Danske Lægers Forsknings Center A/S, DK-2860 Søborg. E-mail: KO@dlfc.dk

**ANTAGET:** 16. februar 2009

**INTERESSEKONFLIKTER:** Undersøgelsen er finansieret af Sanofi Pasteur MSD.

## LITTERATUR

1. Opstelten W, van Essen GA, Schellevis F et al. Gender as an independent risk factor for herpes zoster: a population-based prospective study. *Ann Epidemiol* 2006;16:692-5.
2. Brisson M, Edmunds WJ, Law B et al. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2001;127:305-14.
3. Donahue JG, Choo PW, Manson JE et al. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1995;155:1605-9.
4. Schmader KE, Dworkin RH. Natural history and treatment of herpes zoster. *J Pain* 2008;9:53-59.
5. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC et al. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1341-9.
6. Edmunds WJ, Brisson M, Rose JD. The epidemiology of herpes zoster and potential cost-effectiveness of vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2001;19:3076-90.
7. Scott F, Leedham-Green M, Barret-Muir W et al. A study of zoster and the development of postherpetic neuralgia in East London. *J Med Virol* 2003;70:S24-S30.
8. Rogazzino M, Melton LJ, Kurland L et al. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine* 1982;61:310-6.
9. Lin F, Hadler JL. Epidemiology of primary varicella and herpes zoster hospitalizations: the pre-varicella vaccine era. *J Infect Dis* 2000;181:1897-905.
10. Frederiksen MS, Plesner AM, Stellfeld M. Skoldkoppesygd og -vaccine. *Ugeskr Læger* 2003;165:2387-91.
11. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.
12. Pellissier JM, Brisson M, Levin MJ. Evaluation of the cost-effectiveness in the United States of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Vaccine* 2007;25:8326-37.
13. Ragozzino MW, Melton LJ, Kurland LT et al. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:310-6.
14. Schnohr P, Jensen JS, Scharling H et al. Coronary heart disease risk factors ranked by importance for the individual and community. A 21 year follow-up of 12 000 men and women from The Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J* 2002;23:620-6.
15. Croyle RT, Loftus EF, Barger SD et al. How well do people recall risk factor test results? Accuracy and bias among cholesterol screening participants. *Health Psychol* 2006;25:425-32.



## LÆGEMIDDELSTYRELSEN

### TILSKUD TIL LÆGEMIDLER

Lægemiddelstyrelsen meddeler, at der pr. 15. juni 2009 ydes generelt tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

(D-07-AC-01) Diproderm creme\*, Pharmason ApS

gruppe uden klausulering over for bestemte sygdomme.

Denne bestemmelse trådte i kraft den 15. juni 2009.

\*) Omfattet af tilskudsprissystemet.