

Sentinel overvågning af risiko for alvorlige reaktioner ved specifik immunterapi

En metode til kvalitetssikring af procedurer med sjældne, men alvorlige bivirkninger

Overlæge Flemming F. Madsen, speciallæge Lars Frølund, speciallæge Mogens Christensen, speciallæge Andreas Frost & overlæge Ulrik Søes Petersen

Allergi- og Lungeklinik, Helsingør,
Allergi- og Lungeklinik, Hellerup,
Lunge- og Allergiklinik, Aabenraa,
Speciallægeklinik, Hellerup, og
Roskilde Amts Sygehus Roskilde, Medicinsk Afdeling

Resume

Introduktion: »I kontrol« og »ude af kontrol« er centrale begreber inden for kvalitetssikring af sundhedsfaglige ydelser. Når en læge efter samråd med patienten har iværksat en behandling, som indebærer en risiko for alvorlige bivirkninger, er det vigtigt, at denne risiko kendes af patienten og er formidlet til patienten. Når der under en langvarig og veletableret behandling opstår usikkerhed om behandlingens sikkerhed, opstår der en »ude af kontrol-situation«, hvilket skete for specifik allergivaccination (SAV) i Danmark i 2003. Et stort antal alvorlige reaktioner efter SAV med græsekstrakt ALK 225 blev indberettet. De regulerende tiltag fra myndigheder og lægemiddelproducent kunne ikke fjerne usikkerheden, og indberetningerne fortsatte.

Materiale og metoder: Vi iværksatte en sentinel overvågning af alvorlige reaktioner i fem allergiklinikker.

Resultater: Der blev ikke registreret nogen alvorlige reaktioner. På basis af 7.538 injektioner i alt, heraf 44% med græs, var den maksimale risiko for alvorlige reaktioner $\leq 0,05\%$ for alle injektioner og $< 0,1\%$ for græs (97,5% konfidensinterval).

Konklusion: Med sentinel overvågning kunne man belyse risikoen ved SAV og bringe behandlingen under kontrol. Indberetning af alvorlige bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen og producenten viste sig at være mindre hensigtsmæssig, dels på grund af latenstiden indtil korrigerende handlinger blev iværksat, og dels fordi handlingerne hvilede på et utilstrækkeligt grundlag. Vi mener derfor, at alle sundhedsfaglige ydelser, som enten indebærer høj risiko eller indebærer lav risiko, men omfatter mange patienter, bør overvåges, og en sentinel overvågning udført af fagfolk er velegnet.

Før læger iværksætter behandlinger, foretages der ordentligvis en afvejning af fordele og ulemper gennem en direkte dialog mellem læge og patient. Lægen bør derfor kende de specifikke risici ved behandlingen for at kunne oplyse om dem og derefter opnå patientens accept eller afvisning af behandlin-

gen [1]. Opgaven er oftest problemfri og kan håndteres på baggrund af lægefaglig teoretisk viden og praktisk uddannelse. Problemerne bliver mere komplekse, når der under en langvarig behandling, som f.eks. specifik allergivaccination (SAV), præsenteres nye data, der sår tvivl om det oprindelige beslutningsgrundlag. Når tvivl om sikkerheden og/eller effekten af en velrenommeret og evidensbaseret behandling opstår, må årsagen identificeres og eventuelle korrigerende handlinger iværksættes uden unødigt tøven.

SAV er en velrenommeret og evidensbaseret behandlingsmetode til at øge toleransen over for et specifikt allergen. Fordele og risici er kendte, når der benyttes en opdoseringsfase på ca. 15 uger og en vedligeholdelsesdosis af allergenet på 50.000-100.000 SQ, hver 6.-8. uge i en periode på 3-5 år [2, 3].

I foråret 2003 modtog Lægemiddelstyrelsen et stigende antal indberetninger af anafylaktoide straksreaktioner (grad 3- og grad 4-reaktioner [4]) efter SAV. De var alle relateret til anvendelsen af græsekstrakt (ALK 225) i doser fra 10.000 SQ til 100.000 SQ. Stigningen i indberetningerne var et isoleret dansk fænomen og optrådte såvel hos patienter i opdoseringsfase som hos patienter i vedligeholdelsesbehandling. Sikkerheden ved SAV var draget i tvivl. I maj 2003 indskærpede Dansk Selskab for Allergologi (DSA), at det samlede sæt af standardprocedurer ved allergivaccination skulle overholdes [5]. Lægemiddelstyrelsen fokuserede på den enkelte læges ansvar ved stillingtagen til behandling inkl. dosering, og lægemiddelproducenten ALK-Abelló tilrådede en reduktion i dosering af græsekstrakt til maksimalt 10.000 SQ. Græsekstraktets specifikationer blev efterfølgende testet og fundet at være af samme kvalitet som tidligere. Opdosering til standarddosis på 100.000 SQ blev atter anbefalet af ALK-Abelló i efteråret 2003; Lægemiddelstyrelsen tilsluttede sig og orienterede Sundhedsstyrelsen om den aktuelle sag [6]. Der var således ikke identificeret en entydig forklaring på den øgede komplikationsfrekvens i Danmark, og situationen var derfor fortsat ude af kontrol. DSA nedsatte som det faglige forum for allergi en såkaldt *task force*, der konkluderede, at selve vaccinationsproceduren var den mest sandsynlige årsag til de rapporterede bivirkninger [7]. Indberetningen af et øget antal alvorligere bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen fortsatte primo 2004; ALK-Abelló meddelte ved et dialogmøde i marts 2004, at der havde været et øget salg af allergivaccine i Danmark fra 2002. Det blev også meddelt, at det i in vitro-histaminrelease-eksperimenter med blodprøver

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

fra tilfældigt udvalgte patienter, der var blevet dobbeltsensibiliserede over for græs- og birkepollen, var blevet påvist, at Alutard SQ-græs (engrottehale)-vaccinen kunne stimulere histaminfrigørelse ved koncentrationer, der var væsentligt lavere end Alutard SQ-birkvaccinen.

Lægemiddelstyrelsen og ALK-Abelló tilrådede den 24. marts 2004 alle læger at foretage en dosisreduktion til en maksimal dosis på 10.000 SQ. Denne dosis må fagligt vurderes som værende uden tilstrækkelig terapeutisk gevinst [8], og efter et af DSA initieret åbent møde mellem DSA, Lægemiddelstyrelsen og ALK-Abelló den 9. juni 2004 kunne Lægemiddelstyrelsen igen tillade en opdosering til 100.000 SQ efter individuel bedømmelse.

På initiativ af DSA blev der i 2000 nedsat en arbejdsgruppe af Sundhedsstyrelsen til at vurdere »akutberedskabet ved procedurer med øget risiko for anafylaksi« – specielt med henblik på allergivaccination. Foruden DSA bestod gruppen af læger fra Dansk selskab for almen medicin og Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin. I rapporten indskærpedes sikkerhedsrutinerne ved allergivaccination, og det resulterede i en vejledning om akutberedskab ved allergenspecifik immunterapi fra Sundhedsstyrelsen i juni 2004 indeholdende retningslinjer for SAV i primærsektoren [9]. Først i februar 2005 ændrede ALK-Abelló sin doseringsvejledning svarende til DSA's anbefaling fra 2003.

Som resultat af en spontan e-mail-diskussion i efteråret 2003/foråret 2004 mellem flere af DSA's medlemmer, som var bekymrede over den uafklarede situation, blev en sentinel overvågning iværksat som en metode til at genvinde kontrol [10, 11].

Materialer og metoder

Fem allergiklinikker med et stort vaccinationsvolumen og en lav komplikationsfrekvens deltog i overvågningen. Klinikkerne var karakteriseret ved mangeårig rutine i SAV, anvendelse af få allergener pr. patient og brug af det konventionelle [3] 15-ugers-opdoseringsskema. Ved SAV med flere ekstrakter ved samme konsultation blev allergenerne indgivet umiddelbart efter hinanden, hvilket giver en tidsforskydning på ca. fem minutter mellem injektionerne. Det blev tilstræbt, at den maksimale dosis lå på 50.000-100.000 SQ.

Hver måned blev antallet af injektioner, allergentypen, eventuel kombination med andre ekstrakter og doseringen af allergen i tre klasser (<10.000 SQ, ≥10.000 – <100.000 SQ og 100.000 SQ) indberettet til en database, og resultaterne blev formidlet til deltagerne hver måned. Vi designede overvågningen med henblik på hurtigt at kunne estimere den maksimale risiko for alvorlige reaktioner (grad 3 eller grad 4 [4]) ved SAV. En risiko >0,1% for alvorlige reaktioner vurderede vi som uacceptabel.

Statistik

Vi planlagde proceskontrol med *cumulative risk-adjusted mortality*-kort [10], men da der ikke indtraf grad 3- eller grad 4-reaktioner, blev metoden ændret, så man i stedet beregnede den maksimale risiko for en hændelse, der endnu ikke var indtruffet [12, 13]. Vi planlagde at gennemføre kerneårsagsanalyser umiddelbart efter alle alvorlige reaktioner [14].

Resultater

Der forekom ingen alvorlige reaktioner i observationsperioden fra maj 2004 til maj 2005 inkl. (Tabel 1). Efter 7.538 injektioner heraf 44% med græsekstrakt ALK 225 var den maksimale risiko for alvorlige reaktioner som følge af SAV udført efter en standardprotokol med individuel dosering, som det har været praksis de seneste 20 år, i vort regi <0,05% (97,5% konfidensinterval (KI) for alle ekstrakter og 0,10% (97,5% KI) for græs alene eller i kombination med andre ekstrakter. For græs-doser >10.000 SQ (2.820 injektioner) var den maksimale risiko 0,13% (97,5% KI).

Diskussion

Ved hjælp af sentinel overvågning blev det dokumenteret, at konventionel SAV ikke var ude af kontrol. Via sentinel overvågning kunne man også sandsynliggøre, at problemerne med græsvaccinen, som var et rent dansk fænomen, skyldtes afvigelse fra standardprocedurerne i kombination med, at græsekstraktet var langt det hyppigst anvendte og det mest potente allergen til at frigive histamin ved accidentiel intravaskulær injektion.

Frekvensen af bivirkninger var således ikke hyppigere end tidligere i vore klinikker og lavere, end vi måtte forvente ud fra litteraturen [15, 16]. Vi kan derfor med 97,5% sikkerhed konkludere, at en standardopdosering og vedligeholdelsesbehandling med individuel dosering af et eller flere allergener er en sikker behandling, og at den maksimale risiko for alvorlige reaktioner er <0,05%.

Kontinuerlig proceskontrol, herunder kontinuerlige stikprøveplaner som f.eks. vor sentinelovervågning, er måske i kombination med kerneårsagsanalyse den eneste måde, hvorpå vi kan sikre, at vore sundhedsfaglige ydelser er og forbliver under kontrol. Metoden har længe været anvendt under andre navne og med brug af andre statistiske metoder som f.eks. i tværsnitundersøgelsen i Den gode Medicinske

Tabel 1. Alvorlige reaktioner i løbet af 13 måneders specifik allergivaccination opgjort for græs som hyppigste allergen og øvrige allergener samlet.

Allergen	Antal injektioner og dosis SQ-enheder			Sum alle doser	Antal reaktioner ≥ grad 3
	<10.000	≥10.000- <100.000	100.000		
Græs	510	1.480	1.340	3.330	0
Andre allergener .	646	1.417	2.145	4.208	0
Sum	1.156	2.897	3.485	7.538	0

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Afdeling og i en række kliniske databaser. Ved brug af metoden er det implicit nødvendigt, at der kan ske en hurtig tilbagemelding af afvigelser for at de nødvendige korrigerende handlinger kan foretages uden tøven. Dette er specielt vigtigt, når det gælder ydelser med lav risiko, men alvorlige konsekvenser som her eller ydelser med et stort volumen, fordi afvigelser kan få tilsvarende store konsekvenser.

Vore resultater dokumenterer indirekte, at de indberetninger af lægemiddelbivirkninger, der blev foretaget til Lægemiddelstyrelsen og ALK-Abelló, i det konkrete tilfælde var mindre egnede til belysning af relevante årsagssammenhænge, og brugbare resultater fremkom for sent. De korrigerende handlinger var ukoordinerede og måtte revideres for mange gange, fordi evidensgrundlaget var utilstrækkeligt. Vi vil anbefale, at behandlinger, som kan medføre alvorlige reaktioner, sikres med en kontinuerlig proceskontrol, der administreres af de fagfolk, der udfører behandlingerne – og uden unødige administrative barrierer. Vi fortsætter derfor en sentinelovervågning som led i ydelsen af SAV, fordi metoden er velegnet, når man skal sikre kontrol og dermed fastholde sikkerheden ved SAV.

Korrespondance: *Flemming F. Madsen*, Sct. Olaigade 39, 1., DK-3000 Helsingør. E-mail: fm@allergia.dk

Antaget: 4. juli 2005

Interessekonflikter: Alle forfattere har modtaget tilskud til en kongresrejse fra ALK-Abelló. *Flemming F. Madsen* og *Lars Frølund* gennemfører en undersøgelse af sublingual vaccination med græstabletter som sponsoreres af ALK-Abelló. Arbejdet er gennemført med støtte fra Fonden til faglig udvikling af speciallægepraksis.

Taksigelse. Fonden for Faglig Udvikling af Speciallægepraksis takkes for økonomisk støtte til statistisk bistand.

Litteratur

1. Godolphin W. The role of risk communication in shared decision making. *BMJ* 2003;327:692-3.
2. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:969-74.
3. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81:401-5.
4. Malling, HJ, Weeke B. Immunotherapy. *Allergy* 1993;48 (suppl14):9-35.
5. Malling, HJ. Nyheder. København. Dansk Selskab for allergologi. 2003
6. www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikel.asp?artikelID=1779/ juni 2005
7. Malling, HJ. Bivirkninger Alutard SQ 225 Phleum pratense. København: Dansk Selskab for Allergologi. 2004.
8. Frew, A. J. The UK Immunotherapy Study (UKIS) – an essential study of subcutaneous allergy vaccination. The 5th Symposium on specific allergy. London: Alk-Abelló, 2004: 33
9. www.sst.dk/publ/Publ2004/Vejledning_akutberedskab.pdf/ juni 2005
10. Sismanidis C, Bland M, Poloniecki J. Properties of the cumulative risk-adjusted mortality (CRAM) chart, including the number of deaths before a doubling of the death rate is detected. *Med Decis Making* 2003;23:242-51.
11. Poloniecki J, Sismanidis C, Bland M et al. Retrospective cohort study of false alarm rates associated with a series of heart operations: the case for hospital mortality monitoring groups. *BMJ* 2004;328:375-80.
12. Eypasch E, Lefering R, Kum CK et al. Probability of adverse events that have not yet occurred: a statistical reminder. *BMJ* 1995;311:619-20.
13. Greisen G, Betelsen A. Risikoen kan være større, end man skulle tro. *Ugeskr Læger* 1999;161:6067.
14. Vincent C, Taylor-Adams S, Chapman EJ et al. How to investigate and analyse clinical incidents: Clinical Risk Unit and Association of Litigation and Risk Management protocol. *BMJ* 2000;320:777.
15. Malling HJ. Clinical safety and efficacy of subcutaneous allergen specific immunotherapy. The 5th Symposium on specific allergy. London: Alk-Abelló, 2004:31
16. Malling HJ. Minimising the risks of allergen-specific injection immunotherapy. *Drug Saf* 2000;23:323-32.

Betydning af kataraktoperation for ældre menneskers balancefunktion

Reservelæge Junia Cardoso Costa, fysioterapeut Bjørn Hesselbo, sygeplejerske Ingrid Poulsen, overlæge Jens Christian Nørregaard, professor Marianne Schroll & overlæge Marianne Kirchhoff

H:S Bispebjerg Hospital, Geriatrisk Klinik, Medicinsk Center, og H:S Frederiksberg Hospital, Øjenklinikken

Resume

Introduktion: Følgerne af fald kan være alvorlige for den enkelte person og er dyre for sundhedsvæsenet. Både fald og nedsat syn er hyppigt forekommende blandt ældre mennesker. Der er fundet sammenhæng mellem nedsat balance og fald og mellem nedsat syn og fald; men det er ikke tidligere undersøgt, om kataraktoperation kan bedre balancen hos ældre mennesker og dermed formodentlig medvirke til at forebygge fald.

Materiale og metoder: Treogtyve personer (gennemsnitsalder 81 år) blev undersøgt for synsstyrke, med Bergs Balance Skala, svajtest og reaktionstidsmåling umiddelbart før en grå stær-operation og to måneder efter. En gruppe af ældre personer (n = 21) blev rekrutteret fra dagcentre som kontrolgruppe for indlæringseffekten af testene.

Resultater: Hos de yngste i gruppen med dårligst balance kunne der dokumenteres en bedring af balancen efter kataraktoperationen. Blandt dem, der var mest afhængige af synet i deres balancekontrol, sås også en bedring. Der var ingen indlæringseffekt af de valgte test.

Konklusion: Resultaterne tyder på, at balancen bedres, når synet bedres. Man bør overveje, om ældre mennesker rutinemæssigt skal tilbydes synstest f.eks. i forbindelse med de forebyggende hjemmebesøg. Test af synet bør også indgå i undersøgelsespro-