

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

bejder er det vist, at antallet af patienter, der henvises til KAG, stiger relativt med antallet og størrelsen/typen af MPI-påviste perfusionsdefekter [15-18].

Korrespondance: *Susanne Haase Vind*, Klørvængen 24A, lejl. 31, DK-5000 Odense C. E-mail: shaase@dadnet.dk

Antaget: 10. september 2003
Interessekonflikt: Ingen angivet

Litteratur

1. Petersen CL, Jensen LT, Hesse B et al. Myokardiescintigrafi. Ugeskr Læger 1998;160(suppl 3).
2. Saunamaki K, Egstrup K, Mickley H et al. Vejledende retningslinier for ar-bejdstest i relation til iskæmisk hjertesygdom. Dansk Cardiologisk Selskab, 1995.
3. Germano G, Kavanagh PB, Waechter P et al. A new algorithm for the quan-titation of myocardial perfusion SPECT. I: technical principles and repro-ducibility. J Nucl Med 2000;41:712-9.
4. Germano G, Kavanagh PB, Berman DS. An automatic approach to the analy-sis, quantitation and review of perfusion and function from myocardial per-fusion SPECT images. Int J Card Imaging 1997;13:337-46.
5. Petersen CL, Kjær A. Myocardial perfusion imaging in Denmark: activity from 1997 to 2001 and current practice. Eur J Nucl Med 2003;30:137-40.
6. Iskandrian AS, Giubbini R. Comparison of nuclear cardiology in the United States and Europe. Q J Nucl Med 1996;40:27-34.
7. Abdel FA, Kamal AM, Pancholy S et al. Prognostic implications of normal exercise tomographic thallium images in patients with angiographic evidence of significant coronary artery disease. Am J Cardiol 1994;74:769-71.
8. Sand NP, Rehling M, Bagger JP et al. Functional significance of recruitable collaterals during temporary coronary occlusion evaluated by 99mTc-sesta-mibi single-photon emission computerized tomography. J Am Coll Cardiol 2000;35:624-32.
9. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. J Am Coll Cardiol 1998;32:57-62.
10. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. Circulation 1998;97:535-43.
11. Raiker K, Sinusas AJ, Wackers FJ et al. One-year prognosis of patients with normal planar or single-photon emission computed tomographic technetium 99m-labeled sestamibi exercise imaging. J Nucl Cardiol 1994;1:449-56.
12. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H et al. Value of stress myocardial per-fusion single photon emission computed tomography in patients with normal resting electrocardiograms: an evaluation of incremental prognostic value and cost-effectiveness. Circulation 2002;105:823-9.
13. Brown KA. Prognostic value of myocardial perfusion imaging: state of the art and new developments. J Nucl Cardiol 1996;3:516-37.
14. Bateman TM, O'Keefe JH Jr., Williams ME. Incremental value of myocardial perfusion scintigraphy in prognosis and outcomes of patients with coronary artery disease. Curr Opin Cardiol 1996;11:613-20.
15. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prog-nostic value and use in risk stratification. Circulation 1996;93:905-14.
16. Roeters van Lennep JE, Borm JJ, Zwinderman AH et al. No gender bias in re-ferral for coronary angiography after myocardial perfusion scintigraphy with technetium-99m tetrofosmin. J Nucl Cardiol 1999; 6:596-604.
17. Bateman TM, O'Keefe JH Jr., Dong VM et al. Coronary angiographic rates after stress single-photon emission computed tomographic scintigraphy. J Nucl Cardiol 1995;2:217-23.
18. Nallamothu N, Pancholy SB, Lee KR et al. Impact on exercise single-photon emission computed tomographic thallium imaging on patient management and outcome. J Nucl Cardiol 1995; 2:334-8.

Komplians ved behandling af osteoporose med bisfosfonat

En spørgeskemaundersøgelse blandt postmenopausale kvinder

Stud.med. Rasmus Wulff, 1. reservelæge Bo Abrahamsen, læge Charlotte Albjerg Ejersted, læge Palle Mark Christensen & overlæge Kim T. Brixen

Odense Universitetshospital, Endokrinologisk Afdeling M, Sektion for Klinisk Farmakologi

Resumé

Introduktion: I randomiserede, kontrollerede undersøgelser redu-cerer farmakologisk behandling af postmenopausal osteoporose frakturrisikoen med 35-65%. I disse studier har compliansen været 50-89%. Deltagere i randomiserede studier er imidlertid selekterede, særligt motiverede for behandling og tilbydes ofte et højere serviceniveau og hyppigere kontrolbesøg end patienter, som behandles i klinisk sammenhæng. Vi har hos en konsekutiv gruppe postmenopausale kvinder med osteoporose henvist fra

almen praksis undersøgt compliansen ved behandling med bisfos-fonat.

Materiale og metoder: I en toårig periode fik 177 postmenopau-sale kvinder diagnosticeret osteoporose og påbegyndte behandling med bisfosfonat. Disse fik tilsendt et informationsbrev, en franke-ret svarkuvert og et spørgeskema bestående af 28 spørgsmål om hvordan, hvornår og hvor ofte patienten tog sin medicin samt en række baggrundsvariable. I alt 110 patienter i behandling med bisfosfonat ønskede at medvirke i undersøgelsen.

Resultater: Efter et, to og tre års behandling var compliansen hen-holdsvis 96%, 62% og 42%. 76% af patienterne oplyste, at de havde modtaget tilfredsstillende information vedrørende den far-makologiske behandling af lægen ved behandlingsstart. Disse pa-tienter havde en signifikant højere complians end patienter, som følte sig dårligt informeret ($p < 0,001$). Desuden var patientens uddannelsesniveau positivt relateret til complians ($p < 0,05$). Kom-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

pliansen tenderede ($p=0,09$) til at være højere blandt patienter med (76%) osteoporotiske frakturer end blandt patienter uden (61%), mens forekomsten af bivirkninger, behandlingspris, alder og symptomer på osteoporose ikke havde betydning.

Diskussion: Vores studie bekræfter, at kompliance ved bisfosfonatbehandlingen er betydelig lavere i klinisk praksis end i randomiserede studier. Patienternes uddannelsesniveau har signifikant betydning, men grundig information af patienten ved behandlingsstart er den vigtigste prædiktør for compliance over for farmakologisk behandling.

I flere randomiserede, kontrollerede studier har man påvist, at *hormon replacement therapy* (HRT) [1-3], raloxifen [4], bisfosfonater [5-9], biosyntetisk parathyroideahormon (PTH 1-34) [10] og calcium og D-vitamin [11, 12] reducerer incidensen af frakturer med 35-65% hos postmenopausale kvinder med osteoporose. I disse studier har behandlingsperioden været 2-4 år, og compliance ved behandlingerne har varieret fra 50% til 89%. Deltagerne i sådanne studier er imidlertid selekterede, højt motiverede, følges med tætte kontroller og tilbydes ofte et højere serviceniveau end patienter, som behandles i klinisk praksis, der er uselekterede og kan være mindre motiverede. Herudover er behandlingen forbundet med økonomiske omkostninger, kan have bivirkninger, kan indebære besværlige administrationsformer og har ingen umiddelbar symptomlindrende effekt. Flere studier af patienter med kroniske sygdomme har vist, at kun ca. 50% af patienterne følger lægens anbefalinger uafhængig af sygdom, behandling eller alder. Det er blevet foreslået, at denne lave compliance skyldes besværlige administrationsformer [13], uventede bivirkninger, patientens tvivl om behandlingens effekt og konkurrerende sygdomme [14, 15]. Der er imidlertid kun få data vedrørende compliance ved bisfosfonatbehandling af osteoporose i klinisk sammenhæng. Præliminære data fra Odense Pharmacoeconomic Database (OPED) har vist, at kun ca. 40% af patienterne fortsat indløser recept på bisfosfonat to år efter behandlingsstart.

I dette studie har vi undersøgt compliance ved bisfosfonatbehandling hos postmenopausale kvinder med osteoporose henvist fra almen praksis.

Patienter og metoder

Undersøgelsen omfattede en konsekutiv serie postmenopausale kvinder henvist fra almen praksis. Kvinderne fik diagnosticeret osteoporose og påbegyndte farmakologisk behandling på Endokrinologisk Afdeling M, Odense Universitetshospital, i perioden fra januar 1999 til januar 2000. Diagnosen var baseret på enten reduceret knoglemineraltæthed (BMD) (T-score $<-2,5$) i columna lumbalis eller collum femoris målt ved *dual energy X-ray absorptiometry* (DXA), eller mindst en kompressionsfraktur i columna efter intet eller et lavenergitraume. Patienterne blev tilrådet at konsultere egen læge ca.

3 mdr. efter behandlingsstart mhp. opfølgende vejledning og receptfornyelse. Kun patienter, som fulgte samtlige instruktioner vedrørende den medikamentelle behandling, er i denne undersøgelse blevet betragtet som compliant.

Design

Patienterne fik tilsendt et informationsbrev, en frankeret svarkuvert og et spørgeskema (kan rekvireres ved henvendelse til forfatteren). Spørgeskemaet bestod af 28 spørgsmål om, hvordan, hvornår og hvor ofte patienten indtog det aktuelle medikament mod osteoporose samt en række spørgsmål vedrørende bl.a. tidligere frakturer, konkurrerende sygdomme, tidligere behandling af osteoporose, glukokortikoidbehandling, afstand til apoteket og personlig indkomst. Patienter, som ikke svarede inden for to måneder, blev mindet om undersøgelsen ved fornyet fremsendelse af spørgeskemaet. Alle patienter havde fået foretaget DXA (Hologic-4500 densitometer) på henvisningstidspunktet, og disse data indgik i undersøgelsen. Yderligere blev data vedrørende alder, køn og behandlingsregimen registreret. Alle procedurer og protokoller var i overensstemmelse med Helsinki-deklarationen.

Statistik

Compliance blev analyseret med Kaplan-Meiers statistik. Dikotome parametre med mulig indflydelse på compliance var analyseret ved hjælp af χ^2 -test. Betydningen af alder, BMD og nettoindkomst for compliance blev testet med uparret t-test. Endelig blev compliance i den aktuelle patientserie sammenlignet med andre publicerede studier med t-test. p-værdier under 0,05 blev anset for signifikante. Alle beregninger blev udført ved brug af SPSS version 10.0 for Windows, og data er vist som middelværdi $\pm$ SD eller median (range). Øvrige angivelser er i procent.

Resultater

I undersøgelsesperioden fik 353 patienter konstateret osteoporose på baggrund af de anførte kriterier. Fem patienter døde inden spørgeskemaundersøgelsen, mens ingen patienter emigrerede (**Figur 1**). Der var 147 patienter, som blev behandlet med raloxifen, HRT, calcium og D-vitamin eller intravenøs pamidronat og blev derfor ekskluderet. Af praktiske grunde var opfølgning umulig hos 24 patienter. Således bestod populationen af 177 konsekutive patienter. Af disse var 110 i behandling med peroralt administreret bisfosfonat og ønskede at deltage i studiet.

Der fandtes ikke signifikant forskel i alder, BMD, behandlingstype eller i antallet af patienter i steroidbehandling mellem respondenter og ikkerespondenter (**Tabel 1**). Compliance ved behandling med bisfosfonat i followupperioden er vist i **Figur 2**. Efter et, to og tre års behandling med bisfosfonat var compliance henholdsvis 96%, 62% og 42%. Den stærkeste prædiktør for compliance var omfanget af den information, patienten havde modtaget ($p<0,001$) (**Tabel 2**). 76% af patient-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

terne angav, at de havde modtaget information om, hvordan og hvorledes det pågældende præparat skulle indtages fra den receptudskrivende læge. 93% af patienterne, som følte sig tilstrækkeligt informeret i forbindelse med behandlingsstart var kompliant, mens kun 6% af patienterne, som følte sig dårligt informeret var kompliant. Kompliansen tenderede til at være højere blandt patienter med tidligere osteoporotiske lavenergifrakturer end blandt patienter uden, men forskellen var ikke signifikant ($p=0,09$). 47% af patienterne havde folkeskolen som eneste uddannelse, mens 53% havde yderligere uddannelse. Uddannelsesniveauet var signifikant relateret til complians ($p<0,05$). 35% af patienterne oplevede bivirkninger, f.eks. øvre gastrointestinale symptomer, knoglesmerter eller diaré, men forekomsten blandt kompliant patienter var uden statistisk

signifikans ($p=0,66$). Endelig var hverken præparatets pris, patientens gener på grund af osteoporose, BMD eller alder signifikant forskellige blandt kompliant og ikkekompliant patienter (Tabel 2).

Diskussion

Vores undersøgelse viser, at complians ved bisfosfonatbehandling hos postmenopausale kvinder med osteoporose er betydeligt lavere i klinisk praksis (42% efter tre år) end i kontrollerede kliniske undersøgelser (50-89% efter 2-4 år for HRT-behandling, ingen resultater i litteraturen for bisfosfonater) [5-8, 15, 16]. Compliansen i vores undersøgelse er imidlertid højere end de rapporterede 15% efter tre år fra OPED. Denne database indeholder information om alle recepter udstedt i Fyns Amt (471.000 indbyggere) og diskrepansen mellem populationsbaserede (OPED) og vore data antyder, at complians kan være forskellig for patienter behandlet i den primære og for patienter behandlet i den sekundære sundhedssektor. Dette kan imidlertid ikke belyses nærmere på baggrund af de foreliggende data.

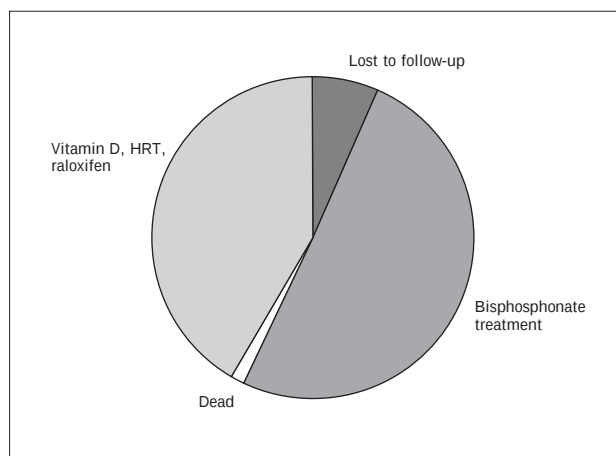
Vi fandt, at patienternes uddannelsesniveau var klart relateret til complians. Undersøgelsen adresserede ikke patienternes specifikke viden om osteoporose, men det er nærliggende at foreslå, at f.eks. patientundervisning kan være et redskab til at øge patienternes viden og dermed complians. Dette støttes af, at complians var tydeligt relateret til informationen af patienten ved behandlingsstart. 76% af patienterne følte sig velinformerede mens 24% af patienterne ikke følte sig grundigt informeret. Det skal dog understreges, at vi ikke kan skelne mellem, hvorvidt informationen ikke blev givet af lægen eller ikke blev opfattet eller forstået af patienten.

Komplians over for HRT i videnskabelige undersøgelser har været 45-70% [17-20], og manglende complians ved HRT er ofte relateret til bivirkninger [21]. I vores undersøgelse havde forekomsten af bivirkninger ikke signifikant indflydelse på compliansen. Ej heller alder, tidligere osteoporotiske frakturer, steroidbehandling, BMD eller indkomst havde signifikant betydning.

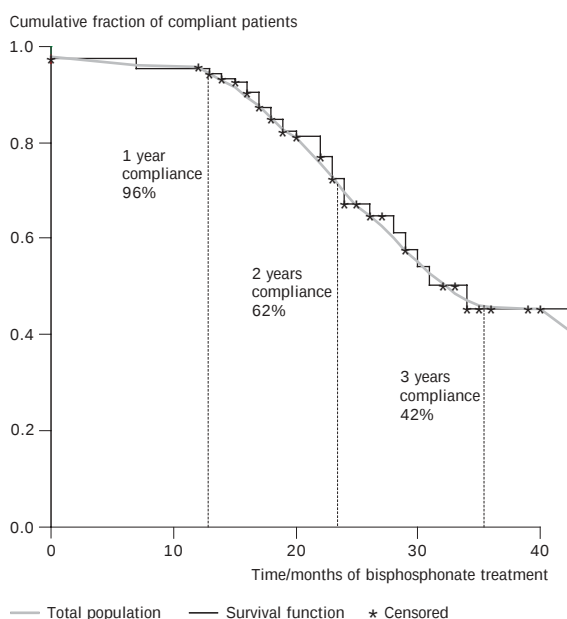
I undersøgelseperioden blev kun få patienter tilbudt opfølgende kontrol på hospitalet og fornyet DXA. Gentagne besøg hos lægen og behandlingskontrol med DXA kan forbedre compliansen [22], men fornyet DXA er sjældent indiceret før to års behandling, og på dette tidspunkt var compliansen kun 62% i vores serie. Selv om bedre tilbud om opfølgende kontrol og rutinemæssig DXA efter to års behandling formentlig kan øge compliansen, er andre initiativer derfor påkrævede.

Alendronat og etidronat adskiller sig med hensyn til doseisregimem, pris og bivirkningsfrekvens, men antallet af deltagere i vores undersøgelse tillader ikke sammenligninger af disse behandlinger mht. complians.

Vores undersøgelse har en række begrænsninger. Undersøgelsen inkluderede kun få patienter fra en enkelt afdeling, og responsraten var relativ lav (62%). Dette kan medføre over-



Figur 1. Prescribed treatment regimes among 353 consecutive patients with osteoporosis.



Figur 2. Kaplan-Meier plot of the fraction of compliant bisphosphonate users ($n=110$).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Table 1. Comparison of patients with postmenopausal osteoporosis who responded and did not respond to the questionnaire regarding compliance with bisphosphonate treatment.

Age (mean $\pm$ SD)	Responders 64.4 ($\pm$ 9.6)	Non-responders 65.3 ($\pm$ 9.4)	p
n (women)	110	67	0.51
Treatment regime:			0.36
etidronate	70	38	
alendronate	40	29	
Treatment with corticosteroids >6 months:			0.43
yes	16	7	
no	94	60	
BMD (mean $\pm$ SD)	0.66 ($\pm$ 0.12)	0.64 ($\pm$ 0.11)	0.13
BMD: Bone mineral content.			

Table 2. Comparison of postmenopausal patients with osteoporosis who were compliant and non-compliant with bisphosphonate treatment.

	Compliant (n = 75)	Non-compliant (n = 35)	p
Age (mean $\pm$ SD)	63.9 ($\pm$ 9.7)	63.5 ($\pm$ 7.5)	0.08
Previous low-energy fracture			0.09
yes	41	13	
no	34	22	
Adverse effects			0.66
yes	29	12	
no	46	23	
Treatment with corticosteroids >6 months			0.07
yes	14	2	
no	61	33	
Level of education >9th grade			0.04
yes	44	13	
no	31	22	
Net income (monthly in thousands DKK)			0.50
<3	5	5	
3-5	20	9	
5-10	39	19	
>10	11	2	
Information given			<0.001
yes	70	19	
no	5	16	
BMD (mean $\pm$ SD)	0.65 ($\pm$ 0.11)	0.68 ($\pm$ 0.12)	0.15
BMD: Bone mineral content.			

estimering af kompliance. Hvis alle ikke-responderer også var ikke-kompliante, ville kompliance kun have været 26% efter tre års behandling. Det skal imidlertid understreges, at kun patienter, som fulgte samtlige instruktioner vedrørende den medikamentelle behandling, blev betragtet som kompliance. Også patienter, som ikke minutøst følger alle behandlingsinstruktionerne, vil have en – om end reduceret – gevinst af den medicinske behandling. Endelig omfatter vores undersøgelse ikke betydningen af den lave kompliance på behandlingens *cost-effectiveness*.

Vi konkluderer, at compliance ved bisfosfonatbehandling hos postmenopausale kvinder med osteoporose i klinisk praksis er betydeligt lavere end i randomiserede undersøgelser, og at

omhyggelig information ved behandlingsstart er den vigtigste prædiktør for compliance. Præparattype, doseregimen, forkomsten af bivirkninger og patienternes økonomiske forudsætninger havde derimod ingen betydning for compliance. Vore data udelukker ikke, at mere lempelige behandlingsregimer, som f.eks. alendronat en gang om ugen [23] eller intravenøst zolendronat, som administreres en gang om året [24], kan øge compliance.

Korrespondance: Rasmus Wulff, Klørvænget 6, 3., DK-5000 Odense C.
E-mail: rw@oncable.dk

Antaget: 13. august 2003

Interessekonflikt: Ingen angivet

Undersøgelsen blev støttet økonomisk af af Eli Lilly A/S, Merck, Sharpe & Dohme og Roche-Danmark. Endvidere takkes Birgithe Jensen for uundværlig sekretærassistance.

Litteratur

1. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sørensen OH et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women – results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas* 2000;36: 181-93.
2. Komulainen MH, Kroger H, Tupparainen MT et al. HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal woman; a 5 year randomized trial. *Maturitas* 1998;31:45-54.
3. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Annals Intern Med* 1992;117:1-9.
4. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene – results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45.
5. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet* 1996;348:1535-41.
6. Lieberman UA, Weiss SR, Bröll J et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
7. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322:1265-71.
8. Watts NB, Harris ST, Gennant HK et al. III Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;323:73-9.
9. Reginster J, Minne HW, Sørensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Vertebral efficacy with Risedronate therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
10. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344:1434-41.
11. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD et al. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly woman. *BMJ* 1994;308: 1081-2.
12. Dawson-Hughes B, Harris SS et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670-6.
13. Bloom BS. Daily regimen and compliance with treatment. *BMJ* 2001;323: 647.
14. Salamone LM, Pressman AR, Seeley DG et al. Estrogen replacement therapy – a survey of older women's attitudes. *Arch Intern Med* 1996;156:1293-7.
15. Mersfelder T, Armitstead JA, Ivey MF et al. A medication use evaluation of alendronate: compliance with administration guidelines. *Pharm Pract Manage Q* 1999;18:50-8.
16. McClung MR, Geusens P, Miller P et al. Effects of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
17. Faulkner DL, Young C, Hutchins D et al. Patient noncompliance with hormone replacement therapy: a nationwide estimate using a large prescription claims database. *Menopause* 1998;5:226-9.
18. Ryan PJ, Harrison R, Blake GM et al. Compliance with hormone replacement therapy (HRT) after screening for postmenopausal osteoporosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:325-8.
19. Vestergaard P, Hermann AP, Gram J et al. Improving compliance with hormo-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | PARALLELPUBLIKATION

- nal replacement therapy in primary osteoporosis prevention. *Maturitas* 1997; 28:137-45.
20. Eiken P, Kolthoff N, Nielsen SP. Effect of 10 years' hormone replacement therapy on bone mineral content in postmenopausal women. *Bone* 1996;19: 191-3.
21. Odds BJ. Determinants of long-term hormone replacement therapy and reasons for early discontinuation. *Obstet Gynecol* 2000;95:507-12.
22. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 338:736-46.
23. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Alendronate Once-Weekly Study Group. Aging (Milano)* 2000; 12:1-12.
24. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346:653-61.

Febersygdom i graviditeten og risiko for fosterdød

Resultater fra Bedre sundhed for mor og barn-projektet

Forskningsstipendiat Anne-Marie Nybo Andersen, cand.scient. Pernille Vastrup, cand.scient. Jan Wohlfahrt, cand.scient. Per Kragh Andersen, professor Jørn Olsen & professor Mads Melbye

Statens Serum Institut, Center for Epidemiologisk Grundforskning, Afdeling for Epidemiologisk Forskning, Aarhus Universitet, Center for Epidemiologisk Grundforskning, Institut for Epidemiologi og Social Medicin, og Københavns Universitet, Biostatistisk Afdeling og Afdeling for Social Medicin

Resumé

Introduktion: Forøget kropstemperatur kan medføre fosterdød hos en lang række dyrearter, især i den første del af graviditeten. En lignende mekanisme kan tænkes at gælde for mennesker, således at febersygdom under graviditeten uanset årsag formodes at kunne medføre spontan abort og dødfødsel.

Materiale og metoder: I forbindelse med projektet »Bedre sundhed for mor og barn« blev 24.040 kvinder, der var tilmeldt projektet i første halvdel af graviditeten, interviewet om feberepisoder i de første 16 uger af graviditeten. For hver feberepisode blev feberens maksimale højde, episodens varighed og gestationsalder registreret. Ved registerkoblinger med Det Centrale Person-register og Landspatientregisteret blev graviditetsresultatet identificeret. Vi anvendte Cox-regressionsmodeller med tidsafhængige variable for at estimere den relative risiko for fosterdød i forhold til oplysninger om feber i graviditeten.

Resultater: I alt 1.145 graviditeter endte med spontan abort eller dødfødsel. Vi fandt ingen sammenhæng mellem feber i denne periode og fosterdød, ej heller efter justering for andre risikofaktorer for fosterdød (relativ risiko 0,95; 95% konfidensinterval 0,80-1,13). Hverken den målte maksimumtemperatur, feberepisodens varighed, antallet af feberepisoder eller gestationsalder ved feber-episoden var korreleret med risikoen for fosterdød, ej heller særskilt for første- eller andettrimester spontan abort eller for dødfødsel.

Diskussion: På baggrund af dette store prospektive studie konkluderer vi, at feber i de første 16 uger af graviditeten næppe øger risikoen for spontan abort eller dødfødsel.

derer vi, at feber i de første 16 uger af graviditeten næppe øger risikoen for spontan abort eller dødfødsel.

I en lang række dyreeksperimentelle studier har man vist, at hypertermi kan medføre fosterdød og misdannelser [1-4]. Mekanismerne bag dette er foreslået at være påvirkning af proteinsyntesen via *heat-shock*-proteiner, celledød på grund af apoptose og hæmning af mitoseaktiviteten i M-fasen af cellecyklus. Også en forøget kontraktilitet af uterus' muskulatur kan føre til udstødelse af fosteret [5].

Resultaterne af de dyreeksperimentelle studier har rejst mistanke om en tilsvarende effekt hos mennesker af feber i graviditeten [5, 6]. I enkelte epidemiologiske undersøgelser har man vist sammenfald mellem hypertermi og medfødte misdannelser [7-9], men andre har ikke kunnet vise denne sammenhæng [10, 11].

Kun få har undersøgt om feber medfører fosterdød: I en klassisk casekontrolundersøgelse rapporterede man, at feber var stærkt sammenfaldende med kromosomalt normale spontane aborter (odds-ratio (OR) 2,96, 95% konfidensinterval (CI) 1,99-4,41), men ikke med kromosomalt defekte aborter, og dette blev fortolket som et tegn på, at feber var en risikofaktor for spontan abort, snarere end et resultat af spontan abort [12]. I et nyere studie har man ikke fundet noget sammenfald mellem feber og spontan abort, men en signifikant øget risiko for dødfødsel [13].

Formålet med dette studie var at undersøge sammenhængen mellem feber og fosterdød i et stort, prospektive data-materiale. Hypoteserne var, at feber, specielt høj feber, feber tidligt i graviditeten og lange feberepisoder øgede risikoen for fosterdød. Da en eventuel fosterskadelig effekt af feber er mest sandsynlig tidligt i graviditeten, undersøgte vi effekten af feber i de første 16 uger af graviditeten.