

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

den nærmere baggrund for, at specielt førstegangsfødende vælger MRS. Der er behov for ny viden og dermed forskning inden for dette område. Vi må imidlertid imødesee, at der også de kommende år vil være en stigende andel af gravide, som vil ønske MRS, og at sådanne ønsker som udgangspunkt bør respekteres og ikke stigmatiseres.

Korrespondance: *Malene Merete Førstholm*, Københavns Universitet, Det Sundhedsfaglige Fakultet, DK-1810 Frederiksberg C.  
E-mail: maleneforstholm@yahoo.dk

Antaget: 11. december 2007  
Interessekonflikter: Ingen

## Litteratur

1. [http://www.sst.dk/Informatik og sundhedsdata/Download sundhedsstatistik/Foedsler fertilitetsbehandling og abort/foedsler1.aspx?lang=da/](http://www.sst.dk/Informatik%20og%20sundhedsdata/Download%20sundhedsstatistik/Foedsler%20fertilitetsbehandling%20og%20abort/foedsler1.aspx?lang=da/) (sep 2007).
2. <http://www.dsog.dk/sandbjerg/Maternal%20Request.pdf/> (jan 2007).
3. Habiba M, Kaminski M, Da Fré M et al. Caesarean section on request: a comparison of obstetricians' attitudes in eight European countries. *BJOG* 2006;113:647-56.
4. Wiklund I. Caesarian section on maternal request [ph.d.-afhandl]. Stockholm: Karolinska Institutet, 2007.
5. Nerum H, Halvorson L, Sørlie T et al. Maternal request for cesarean section due to fear of birth: can it be changed through crisis-oriented counseling? *Birth* 2006;33:221-8.
6. Waldenström U, Hildingsson I, Ryding EL. Antenatal fear of childbirth and its association with subsequent caesarean section and experience of childbirth. *BJOG* 2006;113:638-46.
7. NIH State-of-the-science conference statement on caesarean delivery on maternal request. *NIH Consens Sci Statements* 2006;23:1-29.

## Observation af kritisk syge patienter

Læge Lone Fuhrmann, læge Rasmus Hesselheldt, overlæge Anne Lippert, overlæge Anders Perner & overlæge Doris Østergaard

Herlev Hospital, Dansk Institut for Medicinsk Simulation, og Rigshospitalet, Abdominalcentret, Intensiv Terapiklinik

### Resume

**Introduktion:** Formålet med arbejdet var at belyse måling og dokumentation af vitale parametre hos patienter med abnorme værdier, samt at undersøge om personalets bekymring for patienter havde betydning for dokumentationsgraden og var prædiktiv for øget mortalitet.

**Materiale og metoder:** Prospektivt observationsstudie på fem sengeafsnit i 2006 på Herlev Hospital. I aftenvagten fik patienter målt vitale parametre, personalet besvarede spørgsmål om patienter med abnorme værdier, og journalerne for disse patienter blev gennemgået.

**Resultater:** Ud af 139 patienter med abnorme vitale parametre havde 61 fået målt vitale parametre i aftenvagten, men ingen havde fået målt respirationsfrekvens. Hos 86 patienter ville personalet intervenere på baggrund af en abnorm værdi, der var målt af projektpersonalet. Dokumentationsgraden af vitale parametre var signifikant højere, når der var udtrykt bekymring for patienten i journalen (95% vs. 65%,  $\chi^2$ :  $p < 0,001$ ), men 30-dages mortaliteten var ikke signifikant forskellig (15% vs. 10%,  $\chi^2$ :  $p = 0,40$ ).

**Konklusion:** Mere end halvdelen af patienterne med abnorme vitale parametre var ikke erkendt af personalet, fordi parametrene ikke var blevet målt. Personalet ønskede at intervenere hos to ud af tre patienter med abnorme vitale værdier, hvilket indikerer, at monitoreringsrutinerne på sengeafdelinger må revurderes.

Alvorlige hændelser som hjertestop, uventede dødsfald og indlæggelse på intensiv afdeling forudgås ofte af en periode

med tiltagende påvirket fysiologi hos patienten [1-7]. Ofte erkendes disse fysiologiske ændringer ikke rettidigt af personalet, men alvorlige hændelser kan potentielt forebygges ved rettidig og relevant observation og intervention [6-10]. Flere lande har derfor initieret organisatoriske tiltag, hvor eksperthold (f.eks. *medical emergency teams* (MET)) hjælper personalet med behandling af patienter i risiko for alvorlige hændelser [11]. I Danmark blev eksperthold (mobilt akut team (MAT)) introduceret i 2007 som led i *Operation Life* [12, 13]. Effekten af eksperthold på patientudkommet er fortsat uafklaret, og flere forfattere pointerer, at uddannelse af personale og retningslinjer for observation og behandling bør revurderes som led i dette organisatoriske tiltag [3, 6, 7, 9, 14].

Klinisk forværring hos patienter erkendes ved måling af vitale parametre som blodtryk, puls, iltmætning og respirationsfrekvens, men også en bredere klinisk vurdering, der giver anledning til bekymring for patientens tilstand, kan være prædiktiv for alvorlige hændelser [1-7].

Formålet med denne undersøgelse var at belyse omfanget af personalets måling og dokumentation af vitale parametre på patienter, der er i risiko for alvorlige hændelser og at undersøge, om personalets bekymring for patienten havde betydning for dokumentationsgraden af vitale parametre og var prædiktiv for mortalitet.

### Materiale og metoder

Nærværende studie inkluderede patienter, der var i risiko for alvorlig hændelser identificeret i en kohorte på 877 patienter, der var indlagt på fem afdelinger på Herlev Hospital i perioden juni-juli 2006. Risikopatienterne identificeredes prospektivt i kohorten ved at alle patienter på to tilfældige afdelinger ud af de fem daglig fik målt vitale parametre, (iltmætning (SAT), respirationsfrekvens (RF), blodtryk (BT), puls) i tids-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

rummet mellem kl.16.00 og 21.30. Patienter, der ikke var til stede på afdelingen i dette tidsrum og patienter med terminal sygdom, blev ekskluderet. Målinger af vitale parametre blev foretaget af projektpersonale, der ved ankomst til afdelingen først orienterede ansvarshavende sygeplejerske om tilstedeværelsen, hvorefter målingerne på afdelingens patienter påbegyndtes. Målte abnorme værdier hos en patient, blev plejepersonalet med ansvar for patienten omgående kontaktet og stillet fastlagte spørgsmål for at belyse, om plejepersonalet var opmærksom på patientens abnorme værdier. Plejepersonalet blev altid samtidig informeret om fundet og spurgt, om det abnorme fund ville udløse en handling (f.eks. kontrollere den abnorme værdi, tilkalde hjælp eller iværksætte en behandling). Ønskede personalet ikke at handle på en oplyst abnorm værdi, blev der spurgt til årsagen hertil (**Tabel 1**). Ingen andre tiltag blev iværksat fra projektpersonalets side. Alle svar blev kategoriseret efter en meningskondenserende analyse. Resultaterne fra hele kohorten er tidligere publiceret [15].

I nærværende undersøgelse har vi fra oven for beskrevet kohorte af 877 patienter inkluderet de 155 patienter, der havde mindst en abnorm vital parameter (for en definition se **Tabel 2**), da disse patienter havde en øget risiko for en alvorlig hændelse sammenlignet med de patienter, der fik målt normale vitale parametre (30-dags mortalitet 13% vs. 5%,  $p < 0,0001$ ) [15]. Der indgår kun observationer fra det første døgn (observationsdøgnet), hvor patienten blev identificeret med abnorm værdi. Efter studieperioden blev journalerne (kontinuationer, kardeks og observationsark) fra de 155 patienter med abnorme vitale parametre gennemgået af en af forfatterne. Dokumentationsgraden af vitale parametre i observationsdøgnet og i døgnet før og efter samt tilkendegivelser af bekymring for patientens tilstand i observationsdøgnet blev noteret. Hvilke formuleringer, der skulle tolkes som bekymring, var fastlagt på forhånd (f.eks. »patienten forværres«). I alle tvivlstilfælde blev afgørelsen truffet ved konsensus blandt minimum tre medlemmer af forfattergruppen. Mortalitätsdata blev trukket fra hospitalsdatabasen (Grønt System). Alle inkluderede patienter gav informeret samtykke, og undersøgelsen blev godkendt af Datatilsynet og Sundhedsstyrelsen. Projektet var ikke omfattet af Lov om et videnskabetisk komitéssystem og behandling af biomedicinske forskningsprojekter.

Data blev indtastet direkte i en database (Access 2002, Microsoft). Kategoriske variable blev sammenlignet med Pearsons  $\chi^2$ -test, og en p-værdi  $< 0,05$  blev anset for at være statistisk signifikant. Interindividuel variation blev vurderet ud fra kappa, hvor kappa  $< 0,5$  blev vurderet som stor interindividuel variation. SPSS (version 15.0) blev anvendt til analyserne.

## Resultater

Demografiske data og mortalitet for de 155 inkluderede patienter fremgår af **Tabel 3**.

## Måling af vitale parametre i aftenvagten mellem kl. 16.00 og kl. 21.30

Hos 139 af de 155 patienter med abnorme værdier medvirkede personalet til besvarelse af spørgsmål. I ni tilfælde ønskede personalet ikke at svare pga. travlhed og i syv tilfælde blev protokollen brudt.

Hos 61 af de 139 patienter havde personalet målt en eller flere vitale parametre i aftenvagten. De hyppigst målte vitale parametre var puls og BT målt hos 47, henholdsvis 44 ud af 61 patienter, efterfulgt af SAT målt hos 35 ud af 61 patienter. Ingen patienter havde fået målt RF. Hos 86 af de 139 patienter ønskede personalet at iværksætte en handling på baggrund af projektmedarbejderens oplysning om abnorme værdier. Personalets hyppigste begrundelser for ikke at handle på en abnorm værdi fremgår af **Tabel 4**.

## Dokumentation i journalen

I alt 145 journaler ud af 155 blev gennemgået. Tre journaler var ikke tilgængelige, to manglede relevante ark, og fem blev sorteret fra pga. brud på protokollen. Dokumentationen omhandler hele det første døgn hvor en patient blev identificeret

**Tabel 1.** Spørgsmål stillet til plejepersonalet for patienterne med abnorme værdier målt af projektpersonalet.

Spørgsmål	Svar-kategori
1: »Er der målt værdier i vagten?«	Ja/nej
<i>Hvis »Ja« til spørgsmål 1:</i>	
2: »Hvad tid har du (afdelingens personale) målt værdier?«	Tidspunkt
3: »Hvilke værdier har du (afdelingens personale) målt?«	Værdier
4: »Er de værdier, jeg (projektpersonale) har målt og oplyst dig om, noget du vil handle på?«	Ja/nej
<i>Hvis »nej« til spørgsmål 4:</i>	
5: »Vil du begrunde, hvorfor du ikke vil handle?«	Tekst

**Tabel 2.** Modificerede *medical emergency team*-kriterier.<sup>a</sup>

Respirationsfrekvens	< 6/min eller > 30/min
Iltmætning	< 90% med eller uden ilttilskud
Puls	< 50/min eller > 130/min
Systolisk blodtryk	< 90 mmHg eller > 200 mmHg

a) Kriterier der blev anvendt til at identificere patienter med afvigende vitale parametre. Baseret på kaldekriterier for *medical emergency teams* publiceret af Buist et al [4].

**Tabel 3.** Demografiske data og mortalitet for patienter med abnorme vitale parametre.

Totale antal patienter	155
Mænd	63
Kvinder	92
Alder, år <sup>a</sup>	75 (17-96)
Død under indlæggelse <sup>b</sup>	17 (11)
30-dages mortalitet <sup>b</sup>	20 (13)

a) Median (spændvidde)

b) Antal patienter (%)

**Tabel 4.** Personalets begrundelser for ikke at handle på abnorme vitale parametre.

»Værdien er o.k. for patienten«	2
»Den påvirkede værdi er habituel for patienten«	11
»Patienten er kendt med en påvirket værdi«	10
»Patienten har det i øvrigt godt«	2
»Værdien plejer at være o.k.«	3
»Patienten vil ikke samarbejde om behandling«	3
»Patienten er sat i behandling, jeg ser det an«	5
»Jeg ser patienten/værdien an«	5
»Den måling (respirationsfrekvens) anvendes ikke på afdelingen«	4
»Patienten er færdigbehandlet«	2
»Måler senere«	4
»Ingen begrundelse«	2

med abnorme værdier. Det var ikke muligt at afgøre, om dokumentationen blev foretaget før eller efter at personalet var blevet informeret om abnorme værdier hos patienten.

I observationsdøgnet var en eller flere vitale parametre dokumenteret i journalen hos 111 patienter ud af 145 (77%). Døgnet forinden var vitale parametre dokumenteret hos 101 patienter (70%) og døgnet efter hos 96 patienter (66%) ( $p = 0,23$  henholdsvis  $p = 0,07$  i forhold til observationsdøgnet).

Læger og sygeplejersker udtrykte bekymring i journalerne for i alt 59 patienter (henholdsvis 40 og 55 patienter) ud af 145 patienter. I 83% af journalerne var der overensstemmelse mellem lægens og sygeplejerskens vurdering ( $\kappa = 0,64$ ). Hos de patienter, hvor der var udtrykt skriftlig bekymring i journalen, sås en signifikant højere grad af dokumentation af vitale parametre (95% vs. 64%,  $p < 0,001$ ), men der var ikke signifikant forskel i 30-dages mortaliteten afhængig af, om der var udtrykt bekymring i journalen eller ej (15% vs. 10%,  $p = 0,40$ ).

## Diskussion

De vigtigste observationer i dette studie er, at over halvdelen af patienterne med abnorme værdier ikke havde fået målt vitale parametre af personalet i aftenvagten, og at ingen havde fået målt RF. I observationsdøgnet var vitale parametre dokumenteret i journalen hos to ud af tre patienter med abnorme værdier. Dokumentation af vitale parametre var signifikant højere for patienter, hvor personalet havde udtrykt bekymring, men personalets dokumenterede bekymring afspejlede sig ikke i 30-dages mortaliteten.

Vi har tidligere vist, at mortaliteten hos de 155 patienter med abnorme værdier var tre gange højere end hos patienter med normale værdier [15]. De 155 patienter må derfor betragtes som risikopatienter med deraf følgende behov for observation. Overraskende fandt vi en generelt lav frekvens af måling af vitale parametre hos disse patienter. Engel *et al* viste i 2007, at utilstrækkelig observation og behandling var årsag til potentielt forebyggelige dødsfald på et dansk hospital [10]. Disse fund understøttes af nærværende arbejde og er med til at understrege nødvendigheden af en bred indsats for tidlig opsporing og behandling af potentielt kritisk syge patienter.

I tidlig opsporing bør fokus rettes mod observationsrutiner, da abnorme vitale parametre herunder har vist sig som gode prædiktorer for alvorlige hændelser [1, 2, 12, 16]. En lav målefrekvens af vitale parametre kan reducere den potentielt gavnlige virkning af MAT, da tilkaldet vil blive forsinket eller i værste fald ikke blive foretaget.

Den generelt lave målefrekvens af vitale parametre kan skyldes en udvikling, hvor rutiner for observation af patienter og måling af vitale parametre langsomt er ændret. Hvor patientobservation og måling af vitale parametre tidligere var karakteriseret af rutineprægede rigide procedurer, er det nu i højere grad op til den enkelte medarbejders kliniske skøn, med mindre patienten følger et protokolleret forløb. Udviklingen åbner mulighed for mere individualiseret og behovsbestemt observation, hvilket fordrer dygtighed og klinisk erfaring hos personalet. Ud fra et sikkerhedsperspektiv kan udviklingen beskrives som *drift into failure*, dvs. tiltagende ubalance mellem sikkerhed og effektivitet over tid [17]. Effektivitet kan umiddelbart ses, måles og påskønnes, mens de sikkerhedsmæssige konsekvenser er vanskeligere at kvantificere. Mindre justeringer af oprindelige rutiner og retningslinjer kan derfor opleves som succesfulde og samtidig uden betydning for sikkerheden. Alvorlige hændelser kan ses som resultatet af en langsom ændring fra gældende regler og rutiner for observation, hvor hvert lille skridt i retning af mindre måling og dokumentation af vitale parametre umiddelbart giver bonus i form af mere tid til andre opgaver og samtidig ikke giver mistanke om sikkerhedsproblemer. Det kan diskuteres, om der i fremtiden bør anvendes mere systematiske metoder i observation af patienter, hvilket anbefales af flere forfattere i de internationale rekommandationer for sepsisbehandling og i den danske kvalitetsmodel [6, 14, 16, 18].



Blodtryksmåling på patient.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Direkte forespurgt ønskede personalet at intervenere hos hovedparten af patienterne med påvirket puls, BT eller SAT, men hos under halvdelen af patienter med påvirket RF. Som begrundelse for ikke at intervenere angav personalet i ca. halvdelen af tilfældene, at afvigelsen var forventelig og acceptabel, mens personalet hos en fjerdedel ville se udviklingen an eller måle senere. Dette kan betyde forsinkelser i diagnostik og behandling. Hos den sidste fjerdedel af patienterne varierede begrundelserne. Det er her tankevækkende, at der ikke reageres, fordi en patient er færdigbehandlet, og at RF afvises som anvendelig måleparameter. Sidstnævnte kan tolkes som begrænset forståelse for betydningen af RF, hvilket er i overensstemmelse med internationale undersøgelser [6, 8].

Dokumentationsgraden af vitale parametre i observationsdøgnet var ikke forskellig fra døgnet før, og kun en tendens i retning af lavere dokumentation sås døgnet efter, hvilket indikerer, at projektpersonalets tilstedeværelse på afdelingen ikke havde en afgørende effekt på personalets dokumentation af de vitale parametre. Den generelt lave grad af dokumentation af vitale parametre er i overensstemmelse med flere danske og udenlandske undersøgelser, dog fandt vi, at graden af dokumentation var signifikant højere for de patienter, hvor der samtidig var udtrykt bekymring i journalen [10, 19, 20]. Ud fra dette studie kan det dog ikke vurderes, om det var bekymring, der udløste måling af vitale parametre eller omvendt. Personalets dokumenterede bekymring afspejlede sig ikke i 30-dages mortaliteten, hvilket er i modsætning til andre undersøgelser [1, 2]. Forklaringen kan være, at de formuleringer i journalerne, der blev tolket som bekymring for patienterne, var bredt definerede og dermed kunne dække over mange forskellige forhold, samt at manglende dokumenteret bekymring ikke nødvendigvis var udtryk for, at bekymring for patientens tilstand ikke var til stede. En svaghed ved studiet er i den forbindelse det relativt beskedne antal patienter med abnorme værdier, der indgår, men for at kunne påvise en statistisk signifikant forskel i mortaliteten afhængigt af personales bekymring vil det – med de beregnede mortalitetsrater – kræve ca. 1.100 patienter ved et signifikansniveau på 5% og en styrke på 80%, hvilket ligger uden for rammerne for dette studie.

En anden svaghed ved studiet er den effekt, som projektpersonalet kan have haft på personalet ved at befinde sig på afdelingen om aftenen og oplyse personalet om patienter med abnorme vitale parametre. Hvis denne potentielle bias har haft betydning, er det sandsynligt, at den har øget antallet af patienter, der har fået målt og dokumenteret vitale parametre af personalet. Styrken ved studiet er omvendt, at det medtager alle patienter med abnorme værdier på afdelingerne og ikke blot de, der findes tilfældigt af personalet.

Projektpersonalet stillede på forhånd fastlagte spørgsmål til personalet. For at få et dybere indblik i personalets ræsonnement og beslutningsprocesser kunne et regelret interview have været afholdt, men inden for de givne økonomiske og

tidsmæssige rammer for såvel projektpersonalet som personalet på afdelingerne, var spørgsmålsmetoden den realistisk gennemførlige.

I fremtiden bør fokus rettes mod studier, der kan bidrage til kortlægning af årsagerne til den lave monitorerings- og dokumentationsgrad samt udvikling af uddannelsesforløb og monitoreringsregimener for relevante patientkategorier med det formål at kunne intervenere tidligere over for patienter, der er i risiko for alvorlige hændelser.

Det konkluderes, at hos over halvdelen af patienterne med abnorme vitale parametre havde personalet ikke erkendt den påvirkede værdi, fordi de vitale parametre ikke var blevet målt. Specielt manglende måling af RF. Personalet ønskede at intervenere hos to ud af tre patienter med abnorme værdier, hvilket indikerer, at monitoreringsrutinerne på sengeafdelinger må revurderes. Dokumentationsgraden af de vitale parametre var signifikant højere hos patienter, hvor personalet samtidig udtrykte bekymring.

Korrespondance: Lone Fuhrmann, Dansk Institut for Medicinsk Simulation, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev.  
E-mail: lonfuh05@heh.regionh.dk, fuhrmann@dadlnet.dk

Antaget: 28. juli 2008  
Interessekonflikter: Ingen

## Litteratur

- Hillman KM, Bristow PJ, Chey T et al. Antecedents to hospital deaths. *Intern Med J* 2001;31:343-8.
- Hillman KM, Bristow PJ, Chey T et al. Duration of life-threatening antecedents prior to intensive care admission. *Intensive Care Med* 2002;28:1629-34.
- Kause J, Smith G, Prytherch D et al. A comparison of antecedents to cardiac arrests, deaths and emergency intensive care admissions in Australia and New Zealand, and the United Kingdom – the ACADEMIA study. *Resuscitation* 2004;62:275-82.
- Buist M, Bernard S, Nguyen TV et al. Association between clinically abnormal observations and subsequent in-hospital mortality: a prospective study. *Resuscitation* 2004;62:137-41.
- Franklin C, Mathew J. Developing strategies to prevent in-hospital cardiac arrest: analyzing responses of physicians and nurses in the hours before the event. *Crit Care Med* 1994;22:244-7.
- Nurmi J, Harjola VP, Nolan J et al. Observations and warning signs prior to cardiac arrest. Should a medical emergency team intervene earlier? *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:702-6.
- Smith AF, Wood J. Can some in-hospital cardio-respiratory arrests be prevented? A prospective survey. *Resuscitation* 1998;37:133-7.
- Hodgetts TJ, Kenward G, Vlackonikolis I et al. Incidence, location and reasons for avoidable in-hospital cardiac arrest in a district general hospital. *Resuscitation* 2002;54:115-23.
- McQuillan P, Pilkington S, Allan A et al. Confidential inquiry into quality of care before admission to intensive care. *BMJ* 1998;316:1853-8.
- Engel C, Rasmussen LL, Nielsen JB et al. Potentielt forebyggelige dødsfald på et mellemstort centralsygehus. *Ugeskr Læger* 2007;169:2630-3.
- DeVita MA, Bellomo R, Hillman K et al. Findings of the first consensus conference on medical emergency teams. *Crit Care Med* 2006;34:2463-78.
- www.operationlife.dk/Kampagnemateriale/Mobilt\_akut\_team.aspx (Juni 2008).
- www.akut-team.dk (juni 2008).
- Hillman K, Chen J, Cretikos M et al. Introduction of the medical emergency team (MET) system: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2091-7.
- Fuhrmann L, Lippert A, Perner A et al. Incidence, staff awareness and mortality of patients at risk on general wards. *Resuscitation* 2008;77:325-30.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30:536-55.

17. Dekker S. Why we need new accident models. Tech Report 2005-02, Lund University: Lund University School of Aviation, 2005:1-14.
18. Den Danske Kvalitetsmodel for sygehuse-1. version juni 2008, Observation standard 2.10.1, Institut for Kvalitet og Akkreditering i Sundhedsvæsenet, 2008:151-2.
19. Fuhrmann L, Lippert A. Kvalitet og dokumentation på et universitetshospital i Danmark. Scand J Trauma Emerg Med 2003;11:219-22.
20. Stagelund S Lippert F. Dokumentation af hjertestop på hospital. Ugeskr Læger 2008;5:348-51.

## Cancer blandt gigtpatienter behandlet med tumornekrosefaktor-alfa-hæmmere

Afdelingslæge Lene Dreyer, seniorforsker Lene Mellempkjær & overlæge Merete Lund Hetland

Rigshospitalet, Reumatologisk Klinik TA, Hvidovre Hospital, DANBIO – Dansk Reumatologisk Database, og Kræftens Bekæmpelse, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning

### Resume

**Introduktion:** Tumornekrosefaktor-alfa (TNF-alfa)-hæmmere anvendes i stigende omfang til behandling af blandt andet reumatoid arthritis, spondylartropatier, psoriasis og inflammatoriske tarmsygdomme. Det er omdiskuteret, om behandlingen er associeret med øget cancerforekomst.

**Materiale og metoder:** Et deskriptivt studie af indrapporterede cancertilfælde blandt 3.688 gigtpatienter, der var registreret i den landsdækkende reumatologiske database DANBIO med en kumuleret behandlingsvarighed med TNF-alfa-hæmmere på 6.092 år. Samtlige cancertilfælde blev identificeret og verificeret.

**Resultater:** Der var 30 rapporterede cancertilfælde efter start på TNF-alfa-hæmmende behandling hos 28 ud af de 3.688 gigtpatienter, der var registreret i DANBIO fra oktober 2000 til juni 2007. Følgende cancertyper var rapporteret: malignt lymfom  $n = 2$  (7%), lunge  $n = 4$  (13%), plicae vocalis  $n = 2$  (7%), mamma  $n = 4$  (13%), pancreas  $n = 3$  (10%), kolorektal  $n = 2$  (7%), prostata  $n = 1$  (3%), malignt melanom  $n = 3$  (10%) og non-melanom hudcancer  $n = 9$  (30%).

**Konklusion:** I dette deskriptive studie, der er baseret på den landsdækkende reumatologiske database DANBIO, fandt vi i alt 30 cancertilfælde hos 3.688 gigtpatienter, der var behandlet med TNF-alfa-hæmmere. Patienterne bør fortsat følges tæt for behandlingseffekt og bivirkninger i DANBIO. Det er fortsat uafklaret, om TNF-alfa-hæmmende behandling er associeret med en øget cancerisiko, og der er behov for yderligere studier.

Tumornekrosefaktor-alfa (TNF-alfa)-hæmmere (adalimumab, etanercept, infliximab) anvendes i stigende omfang til behandling af blandt andet reumatoid arthritis (RA), spondylartropatier, psoriasis og inflammatoriske tarmsygdomme. Signifikante antireumatiske effekter er påvist i placebokon-

trollerede kliniske forsøg af TNF-alfa-hæmmere [1], men TNF-alfa-hæmmernes bivirkningsprofil har givet anledning til bekymring, idet der er rapporteret tilfælde af aktivering af latent tuberkulose og alvorlige infektioner hos patienter, der er i behandling [2]. TNF-alfa-hæmmers eventuelle rolle i karcinogenesen er uafklaret. TNF-alfa er cytotoksisk over for visse tumorcellelinjer, men agerer som tumorpromotor under visse omstændigheder [3]. En metaanalyse af udvalgte randomiserede studier af RA-patienter, der var i TNF-alfa-hæmmende behandling med infliximab eller adalimumab, viste en tre gange øget risiko for cancer generelt i den behandlede gruppe sammenlignet med placebo ved op til et års opfølgningstid [4]. Risikoen var hovedsagligt begrænset til højdosisbehandling, og de fleste cancertilfælde opstod inden for det første halve år efter behandlingsstart, hvilket kan tyde på en cancerpromoverende effekt [4]. Studiet har dog været kritiseret for mangelfuld opfølgning for cancer i placebogrupperne og for dets korte opfølgningstid [5]. I et randomiseret studie af patienter med Wegeners granulomatose, der var i behandling med etanercept, fandtes seks tilfælde af solide tumorer i den behandlede gruppe mod ingen tilfælde i placebogruppen, men den øgede risiko skyldes muligvis kombinationsbehandling med cyklofosamid hos de patienter, som udviklede cancer [6].

Generelt har patienter med RA en øget risiko for visse cancerformer, primært malignt lymfom men også lungecancer og nonmelanom hudcancer [7]. Derfor er valg af sammenligningsgruppe af væsentlig betydning for resultaterne i observationelle studier. Resultaterne af sådanne studier har mest tydet på, at TNF-alfa-hæmmende behandling ikke er associeret med en generelt øget cancerisiko hos patienter med RA [8-11]. De observationelle studier kan dog kritiseres for, at de behandlede patienter er selekterede i retning af at have høj gigttaktivitet, men i øvrigt være raske med lav risiko for cancer, for at kontrolgrupperne ikke er fuldt sammenlignelige med de behandlede grupper og for ufuldstændig kontrol for potentielle konfoundere af betydning for cancerrisikoen. Selvom metaanalysen [4] og de observationelle studier [8-11] ikke vi-