

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-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

ser et entydigt resultat med hensyn til den overordnede cancerisiko efter behandling med TNF-alfa-hæmmere, så har både metaanalysen og nogle af de observationelle studier tydet på, at der muligvis kan være en øget forekomst af maligne lymfomer [8, 12] og/eller nonmelanom hudcancer [9, 11, 14] forbundet med behandlingen. Det er således fortsat uafklaret om behandling af gigtpatienter med TNF-alfa-hæmmende midler er associeret med en øget cancerforekomst.

Siden efteråret 2000 har danske reumatologer overvåget gigtpatienter i TNF-alfa-hæmmende behandling i den nationale reumatologiske database DANBIO, herunder anmeldt bivirkninger, der er opstået under behandlingen. Formålet med denne artikel er på baggrund af DANBIO-data at undersøge cancermønstret hos danske gigtpatienter, der har været i behandling med TNF-alfa-hæmmere.

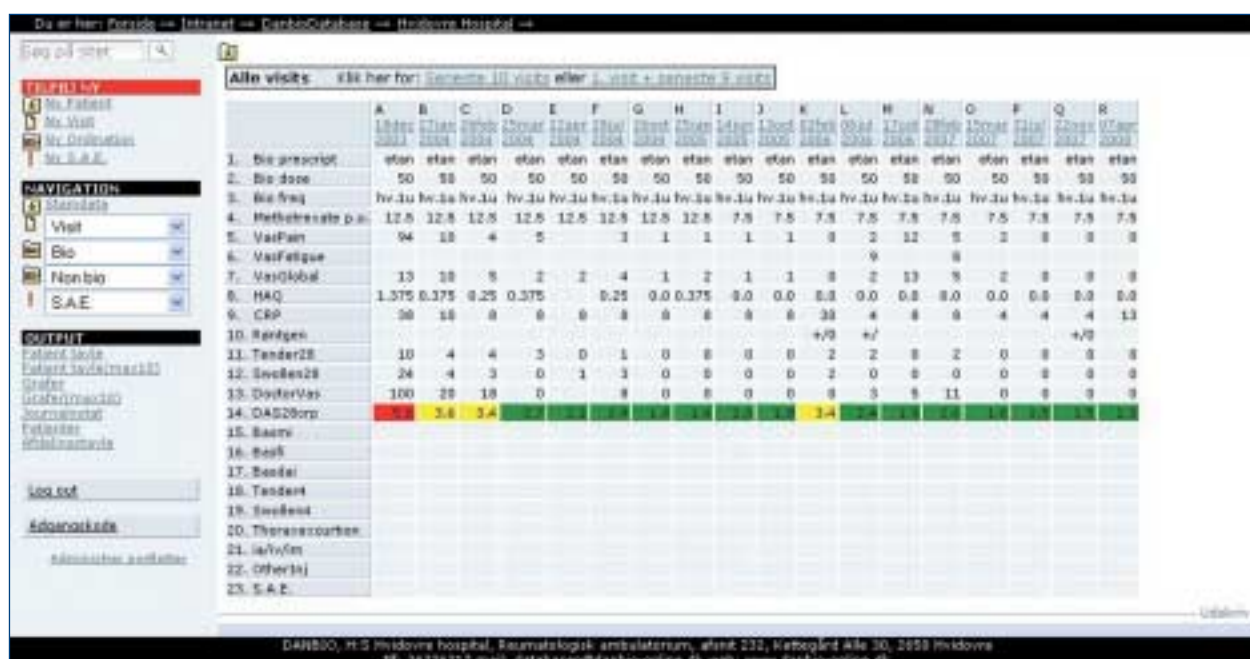
Materiale og metoder
DANBIO

I forlængelse af anbefalingerne i en medicinsk teknologivurdering om diagnostik og behandling af RA har danske reumatologer siden oktober 2000 frivilligt registreret reumatologiske patienter i TNF-alfa-hæmmende behandling i databasen DANBIO. Der indrapporteres fra alle landets reumatologiske afdelinger, og patienterne følges principielt i databasen livslangt. Hospitalsafdelingerne har siden januar 2006 kunnet indrapportere online [15]. Databasen er opgjort til at have en dækningsgrad på 92% i 2007 [16]. I DANBIO registreres følgende stamdata: CPR-nummer, højde, vægt, diagnose, dato for diagnose, dato for start på symptomer og tidligere be-

handling med *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARDs). Ved start på TNF-alfa-hæmmende behandling og ved kontrolbesøg registreres longitudinelt: TNF-alfa-hæmmer, dosis, evt. behandling med DMARDs, binyrebarkhormon og smertestillende præparater, biomarkører, funktionsevne i hverdagen ved *health assessment questionnaire* (HAQ) og sygdomsaktivitet, røntgenstatus mm. Sygdomsaktivitet vurderes og beregnes som *disease activity score* (DAS28) = $0,56 \times \sqrt{\text{antal ømme led ud af 28}} + 0,28 \times \sqrt{\text{kvadratrod (antal hævede led ud af 28)}} + 0,36 \times \ln(\text{C-reaktivt protein} + 1) + 0,014 \times \text{visuel analog skala (VAS) global} + 0,96$. **Figur 1** viser et skærmbillede med en patienttavle fra DANBIO-online, som giver oversigt over patientforløbet. Endvidere registreres prospektivt alvorlige og ikkealvorlige bivirkninger, herunder cancer tilfælde som opstår under behandlingen (**Figur 2**).

Oplysninger om cancer tilfælde

Der var den 1. juni 2007 i alt registeret 3.688 patienter i databasen, som tilsammen har gennemgået 5.076 behandlingsforløb med TNF-alfa-hæmmere (infliximab, etanercept og/eller adalimumab). På baggrund af et udtræk af samtlige indrapporterede alvorlige bivirkninger blev maligne cancer tilfælde inklusive tilfælde af nonmelanom hudcancer identificeret til nærmere analyse. Patientjournalerne blev gennemgået med henblik på validering af cancerdiagnosen. I opgørelsen blev et tilfælde af myelodysplastisk syndrom, som er en præmalign tilstand, og et tilfælde af brystcancer, som var diagnosticeret for den TNF-alfa-hæmmende behandling blev iværksat, ikke medtaget.



Figur 1. Skærmbillede fra DANBIO-online. Eksempel med patienttavle, som giver oversigt over behandlingsforløbet. Ny patient, besøg, ordination og severe adverse events (SAE), herunder kræfttilfælde, kan tilføjes.



Figur 2. Skærmbillede fra DANBIO-online. Eksempel på registrering af et cancertilfælde, der er opstået under behandling med en tumornekrosefaktor-alfa-hæmmer

Resultater

Den kumulerede behandlingsvarighed med biologiske lægemidler hos de 3.688 gigtpatienter var 6.092 år (infiximab 2.733 år, etanercept 1.774 år, adalimumab 1.585 år). Der var registreret 30 cancertilfælde hos 28 patienter i DANBIO efter behandlingsstart. Alle 30 indrapporterede cancerdiagnoser blev bekræftet ved journalgennemgang. Demografiske og sygdomsrelaterede oplysninger om de 28 patienter ved behandlingsstart kan ses i **Tabel 1**. Seks mænd og 20 kvinder havde RA og to mænd havde Morbus Bechterew. Flest patienter havde været i behandling med infliximab, som blev markedsført først. Blandt de 27 patienter med komplette behandlingsoplysninger havde 19 været i behandling med én TNF-alfa-hæmmer, syv havde været i behandling med to, og en patient havde prøvet alle tre præparater. De behandlende læger scorede patienternes globale sygdomsaktivitet til 50 mm i gennemsnit på en visuel analog skala (VAS) på 100 mm. Det gennemsnitlige antal hævede og ømme led var ti og otte (ved en 28-leds score) ved behandlingsstart, hvilket reflekteres i en høj gennemsnitlig sygdomsaktivitetsscore (DAS28) på 5,2 (min.: 2,6 maks. 7,4. DAS28 = 5,2 afspejler høj sygdomsaktivitet og DAS28 <3,2 lav aktivitet).

Tabel 2 giver en oversigt over de 30 cancertilfældene blandt 28 patienter. Følgende cancertyper blev observeret: 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 nonmelanom hudcancer n = 9 (30%). To patienter udviklede to forskellige cancere under behandlingen (cancer i plicae vocalis efterfulgt af pancreascancer; malignt melanom efterfulgt af mammacancer). To cancertilfælde (nonmelanom hudcancer) opstod inden for de første tre måneder af behandlingen. Der var ingen tilfælde af lymfecancer eller solide tumorer in-

den for tre måneder. De to tilfælde af lymfecancer opstod i løbet af tredje og fjerde behandlingsår.

Diskussion

I denne artikel opgøres for første gang forekomsten af cancer hos næsten 4.000 danske gigtpatienter, der var behandlet med TNF-alfa-hæmmere. Der indgik i alt 30 cancertilfælde hos 28 patienter i perioden oktober 2000 til juni 2007. Blandt cancertilfældene var der to maligne lymfomer (7%) og ni tilfælde af nonmelanom hudcancer (30%).

Det er tidligere vist, at der anmeldes ca. dobbelt så mange alvorlige bivirkninger til DANBIO som til Lægemiddelstyrelsen [17]. Siden 2007 sendes en kopi af alvorlige bivirkninger fra DANBIO til Lægemiddelstyrelsen. Danske reumatologer registrerer således flittigt de bivirkninger, der er opstået under behandlingen med TNF-alfa-hæmmere til DANBIO, men underreportering af alvorlige bivirkninger, herunder cancertilfælde, kan ikke dog ikke udelukkes. Cancerregisteret er ikke blevet ajourført siden 2003 og har derfor ikke kunnet benyttes i den aktuelle opgørelse.

De enkelte foreliggende placebokontrollerede randomiserede studier har ikke haft tilstrækkelig statistisk styrke til at kunne anvendes til vurdering af risikoen for sjældne alvorlige bivirkninger, herunder cancer hos RA-patienter i behandling med TNF-alfa-hæmmere. Som tidlige nævnt har man i en metaanalyse af udvalgte randomiserede studier af RA-patienter i TNF-alfa-hæmmende behandling med infliximab eller adalimumab fundet en øget risiko for cancer allerede inden for et år efter behandlingsstart [4]. Resultatet er baseret på 29 cancertilfælde blandt 3.493 behandlede patienter og tre tilfælde blandt 1.512 patienter i placebogruppen. Der blev ikke angivet risikoestimer for undertyper af cancer, men ud af de 29 tilfælde i den behandlede gruppe, som indgik i risikoanaly-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

sen, var der fire tilfælde af malignt lymfom. Derudover var der seks yderligere tilfælde af malignt lymfom i den behandlede gruppe, som ikke blev medtaget i analysen, da de blev opdaget efter afslutningen af forsøgsperioden [4]. Der var ikke nogen forskel på sygdomsvarighed og sygdomsaktivitet i den behandlede gruppe sammenlignet med placebogruppen, men risikoen var højst for de patienter, som modtog højdosisbehandling. I vores deskriptive studie var der rapporteret to tilfælde af lymfomer blandt 3.688 patienter, der var behandlet efter klinisk praksis, hvor højdosisbehandling sjældent gives. Adskillige studier udført inden introduktionen af TNF-alfa-hæmmerbehandling har vist, at patienter med RA har en øget risiko for at udvikle maligne lymfomer, og at risikoestimer typisk ligger i størrelsesordenen 2-4 [13, 18, 19]. Årsagen er ukendt, men høj sygdomsaktivitet kan være blandt de mulige forklaringer [19]. Fem observationelle kohortestudier har undersøgt risikoen for lymfomer hos RA-patienter i TNF-alfa-hæmmerbehandling, men resultaterne er ikke konsistente. Et studie fra USA har rapporteret en 2,9 gange øget risiko for lymfomer hos RA-patienter i TNF-alfa-hæmmerbehandling, 1,7 for RA-patienter i methotrexatbehandling og 1,0 uden behandling sammenlignet med generelbefolkningen [12]. Et nyere og delvist overlappende studie fra USA har ikke fundet en øget lymfomrisiko ved brug af TNF-alfa-hæmmere efter justering for sygdomsaktivitet ved *baseline* [11]. Et sydsvensk studie har fundet en fem gange øget (men ikke statistisk signifikant) *hazard rate* for lymfomer hos RA-patienter i TNF-alfa-hæmmerbehandling sammenlignet med RA-patienter i konventionel behandling efter justering for funktionsevne, HAQ [8]. Et andet svensk studie har ikke fundet højere risiko for lymfomer hos RA-patienter i TNF-alfa-hæmmerbehandling sammenlignet med to andre RA-kohorter, der var justeret for køn, alder og sygdomsvarighed [13]. Et studie fra USA og Canada fandt en fordoblet risiko for lymfomer for RA-patienter, men en ikkesignifikant 37% øget risiko, når de patienter, der var i TNF-alfa-hæmmerbehandling, blev sammenlignet med patienter i methotrexatbehandling [10]. Ingen af studierne har inddraget kumuleret aktivitet i gigtsygdommen eller behandlingsrespons i analyserne. En anden begrænsende faktor er den korte opfølgningstid i alle de tidligere studier, som varierede fra en gennemsnitlig opfølgningstid på seks måneder i metaanalysen af udvalgte randomiserede studier [4] til højst fire år [11].

I den omtalte metaanalyse fandtes to tilfælde af basocellulært karcinom, et pladecelleepitelkarcinom og et malignt melanom, mens to ud af 1.512 patienter i placebogruppen udviklede basocellulært karcinom i opfølgningstiden [4]. Blandt de indrapporterede cancertilfælde i DANBIO-kohorten var der 12 (40%) hudcancertilfælde, heraf tre (10%) tilfælde af malignt melanom og ni (30%) af nonmelanom hudcancer. I det nyeste observationelle studie fra USA fandt man, at TNF-alfa-hæmmerbehandling blandt patienter med RA var associeret med en 1,5 gange øget forekomst af nonmelanom hudcancer

og en *borderline*-signifikant 2,3 gange øget forekomst af malignt melanom sammenlignet med andre RA-patienter [11]. Et delvist overlappende studie fra USA har vist, at selvrapporteret nonmelanom-hudcancer var associeret med en kombination af TNF-alfa-hæmmerbehandling og methotrexatbehandling, men ikke for TNF-alfa-hæmmerbehandling alene, hos RA-patienter justeret for alder, køn, rygning, civilstand, HAQ, uddannelse og sygdomsvarighed [14]. Et svensk studie har fundet en 3,6 gange øget risiko for nonmelanomhudcancer sammenlignet med baggrundsbeholdningen hos patienter i en TNF-alfa-hæmmerkohorte, og hos andre svenske RA-patienter, der var identificeret i Landspatientregistret, var der en 1,7 gange øget risiko [9]. Det blev konkluderet, at den øgede risiko kan være en bivirkning til immunosuppressiv behandling, idet en øget forekomst af nonmelanomhudcancer er velbeskrevet hos immunosupprimerede patienter. Det er også muligt, at den observerede association mellem TNF-alfa-hæmmerbehandling og nonmelanomhudcancer helt eller delvist kan tilskrives surveillance bias, idet patienterne følges tæt i hospitalsregi.

Konklusion

Vi konkluderer, at det fortsat er uafklaret, om TNF-alfa-

Tabel 1. *Baseline*-variabler for 28 gigtpatienter, som udvikler cancersygdom under behandling med tumornekrosefaktor (TNF)-alfa-hæmmere ifølge DANBIO – Dansk Reumatologisk Database.

Variabel	n (%)	Gennemsnit (min.-maks.)
<i>Køn</i>		
Mænd	8 (29)	–
Kvinder	20 (71)	–
<i>Gigt diagnose</i>		
Reumatoid arthritis	26 (93)	–
Morbus Bechterew	2 (7)	–
<i>Antal behandlingsserier^a</i>	1,3 (1-3)	
<i>TNF-alfa-hæmmere^a</i>		
Infliximab	17 (61)	–
Etanercept	9 (32)	–
Adalimumab	10 (36)	–
<i>Alder ved start på første TNF-alfa-hæmmer, år</i>		
	–	59,6 (35-76)
<i>Sygdomsvarighed ved start på første TNF-alfa-hæmmer, år</i>		
	–	13,3 (2-33)
<i>Sygdomsaktivitet</i>		
Læge, visuel analog skala, mm ^b		50,0 (5-92)
Antal ømme led ud af 28 ^b		10,0 (2-28)
Antal hævede led ud af 28 ^b		8,1 (1-26)
DAS-28, C-reaktivt protein-baseret ^{b, c}	–	5,2 (2,6-7,4)
<i>Tid fra start på første TNF-alfa-hæmmer til første cancerdiagnose</i>		
< 1 år	6 (21)	–
1-2 år	12 (43)	–
≥ 3 år	10 (36)	–

DAS-28 = *disease activity score*.

- Manglende oplysninger for en patient. Nogle patienter har været i behandling med flere præparater.
- Kun patienter med reumatoid arthritis.
- Manglende oplysninger for 2 patienter.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Tabel 2. Oversigt over cancertilfælde indrapporteret til DANBIO – Dansk Reumatologisk Database hos 28 gigtpatienter i behandling med tumornekrosefaktor-alfa-hæmmere.

Patient nummer	Cancerform	Diagnose	Sygdomsvarighed (år)	Tumornekrosefaktor-alfa-hæmmende behandling	Tid fra behandlingsstart til første cancerdiagnose (uger)	Alder ved behandlingsstart (år)	DAS28 ved behandlingsstart
<i>Lymfatisk væv</i>							
1	Hodgkins lymfom	RA	2	Infliximab	123	59	5,0
2	Malignt lymfom	RA	17	Infliximab, adalimumab	206	47	3,9
<i>Solide tumorer</i>							
3	Lunge	RA	15	Infliximab, adalimumab	138	63	4,9
4	Lunge	RA	6	Etanercept	54	57	6,2
5	Lunge	MB	23	Infliximab	26	60	–
6	Lunge	RA	5	Infliximab, adalimumab	287	38	5,2
7	Plicae vocalis	RA	22	Infliximab	13	67	5,8
8	Plicae vocalis + pancreas ^a	RA	2	Etanercept	91	63	6,0
9	Mamma	RA	24	Infliximab	23	70	5,6
10	Mamma ^b	RA	22	Infliximab	153	64	5,0
11	Mamma	RA	3	Infliximab, etanercept	82	53	6,1
12	Pancreas	RA	11	Adalimumab	96	60	5,3
13	Pancreas	RA	4	Infliximab, adalimumab	86	58	6,2
14	Sigmoidei	RA	25	Infliximab	55	59	7,4
15	Rectum	RA	14	Infliximab, adalimumab	120	55	6,7
16	Prostata	MB	33	Etanercept	77	58	–
<i>Hud</i>							
17	Malignt melanom	RA	18	Adalimumab	65	55	–
18	Malignt melanom	RA	2	Infliximab	23	71	6,2
19	Malignt melanom + mamma ^c	RA	–	Etanercept	59	76	2,8
20	Basocellulært karcinom	RA	11	Adalimumab, infliximab, etanercept	177	35	2,6
21	Basocellulært karcinom	RA	3	Infliximab	2	69	2,8
22	Basocellulært karcinom	RA	18	Etanercept	131	71	6,2
23	Basocellulært karcinom	RA	24	Adalimumab	4	58	6,4
24	Basocellulært karcinom	RA	6	Infliximab, adalimumab	200	70	6,0
25	Basocellulært karcinom	RA	13	Etanercept	73	42	3,9
26	Basocellulært karcinom	RA	11	–	55	68	5,7
27	Planocellulært karcinom	RA	12	Etanercept	61	61	3,4
28	Pladeepitelkarcinom	RA	12	Infliximab	116	61	4,4

DAS28 = *disease activity score*; RA = reumatoid arthritis, MB = morbus Bekhterev.

a) Udvikler pancreascancer 64 uger efter første cancer.

b) Intraduktalt carcinoma in situ er medtaget, idet det indgår i tabeller for brystcancer fra Cancerregisteret.

c) Udvikler brystcancer en måned efter første cancer.

hæmmende behandling er associeret med en øget cancer-risiko. Der er derfor fortsat behov for national registrering af gigtpatienter i TNF-alfa-hæmmende behandling og indrapportering af bivirkninger til DANBIO og Lægemedelstyrelsen.

Patienter, der er i behandling, bør følges tæt og udredes ved symptomer på cancer. Der er planlagt yderligere studier, hvor DANBIO-oplysninger om cancertilfælde suppleres med oplysninger fra Det Danske Cancerregister, og cancerinciden- sen hos gigtpatienter i TNF-alfa-hæmmende behandling sammenlignes med generelbefolkningen og andre RA-patienter, som ikke er i denne behandling. Data fra DANBIO giver mulighed for konfounderkontrol, herunder tidsafhængig justering for sygdomsaktivitet, som ikke er gennemført i de foreliggende studier.

Antaget: 11. august 2008

Interessekonflikter: DANBIO-databasen har modtaget bidrag fra Danske Regioner til driften og fra Abbott, Bristol-Myers Squibb, Schering-Plough, UCB Nordic, Wyeth og Roche til uafhængige videnskabelige aktiviteter.

Taksigelser: De reumatologiske afdelinger takkes varmt for registrering og hurtigt respons på journalforespørgsler.

Litteratur

1. Kievit W, Franssen J, Oerlemans AJM et al. The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1473-8.
2. Patkar NM, Teng GG, Curtis JR et al. Association of infections and tuberculosis with antitumor necrosis factor alpha therapy. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:320-6.
3. Balkwill F. Tumor necrosis factor or tumor promoting factor?. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002;13:135-41.
4. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al. Anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.
5. Dixon W, Silman A. Is there an association between anti-TNF monoclonal antibody therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignancy and serious infection? Commentary on the meta-analysis by Bongartz et al. *Arthritis Research & Therapy* 2006; 8:111.
6. Stone JH, Holbrook JT, Marriott MA et al. Solid malignancies among patients

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

- in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1608-18.
7. Askling J, Bongartz T. Malignancy and biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:334-9.
 8. Geborek P, Bladström A, Turesson C et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005;64:699-703.
 9. Askling J, Forel CM, Brandt L et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1421-1426.
 10. Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME et al. Tumor necrosis factor α antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2757-64.
 11. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007;56:2886-95.
 12. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004;50:1740-51.
 13. Askling J, Forel CM, Bäcklund E et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1414-20.
 14. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol*. 2005;32:2130-5.
 15. DANBIO. www.danbio-online.dk
 16. Hetland ML, Lindegaard HM, Hansen A et al. Do changes in prescription practice in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents affect treatment response and adherence to therapy? Results from the nationwide Danish DANBIO Registry. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1023-6.
 17. Hetland ML, Unkerskov J, Ravn T et al. Routine database registration of biological therapy increases the reporting of adverse events twenty-fold in clinical practice. First results from the Danish Database (DANBIO). *Scand J Rheumatol* 2005;34:40-4.
 18. Mellemkjær L, Linet MS, Gridley G et al. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *EUR J Cancer* 1996;32A:1753-7.
 19. Bäcklund E, Iliadou A, Askling J et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:692-701.

Resultater efter primær stapedotomi ved otosklerose

Læge Jens Højberg Wanscher, overlæge Aksel M. Grøntved & overlæge Christian E. Faber

Odense Universitetshospital, Øre-næse-halskirurgisk Afdeling F

Resume

Introduktion: Formålet med undersøgelsen var at opgøre resultaterne efter primær operation for otosklerose.

Materiale og metoder: I opgørelsen blev anvendt database- og journalmateriale. I perioden 1996-2005 blev 154 ører (138 patienter) primært opereret for otosklerose på Odense Universitetshospital. Operationsmetoden fulgte velkendte principper (*small-fenster-stapedotomi*). Fem erfarne ørekirurger udførte operationerne. Med hensyn til otosklerosekirurgi var alle ørekirurgerne dog under oplæring i perioden.

Resultater: Ved postoperativ audiometri blev der fundet signifikant forbedring af hørelsen ved såvel luftledning (*pure tone average* (PTA)) fra 52,8 dB til 31,4 dB, benledning (PTA) fra 25,2 dB til 23,1 dB, air-bone gap fra 27,6 dB til 8,3 dB og *speech reception threshold* fra 44,8 dB til 22,5 dB. En patient fik svært sensorineuralt høretab (0,6%), mens andre komplikationer forekom hos 7,2% af patienterne. Efter 13 operationer (8,4%) opstod der behov for reoperation.

Konklusion: Patienterne, som blev primært opereret for otosklerose med stapedotomi, fik signifikant forbedring af hørelsen. Resultaterne stemmer godt overens med såvel større udenlandske undersøgelser som med tidligere danske opgørelser. Erfarne ørekirurger kan udføre stapedotomi med godt resultat, selv om de i udgangspunktet har manglende rutine med indgrebet.

Otosklerose er en langsomt progredierende degenerativ spongøs knoglesygdom, som rammer temporalbenet og især den benede labyrinth og dermed cochlea [1]. Den har prædilektionssted i det ovale vindues niche, hvor de degenerative knogleforandringer kan komme frem til overfladen og vise sig som nydannet knogle. Dette kan forårsage nedsat bevægelighed af stapes og dermed nedsat konduktiv hørelse (luftledning). Efterhånden som sygdommen progredierer, ses i en del tilfælde påvirkning af det indre øre i større eller mindre grad med tab af sensorineural hørelse til følge. Ud over nedsat hørelse kan der ses vekslende grader af tinnitus og svimmelhed. Den typiske debutalder er 15-30 år, men der går ofte 10-15 år, før patienten føler behov for behandling af hørenedsættelsen [2]. Sygdommen ses hyppigst hos kvinder (1:1,4) [2] med tendens til forværring under graviditet. Incidensen af otosklerose med klinisk manifestation er omkring 0,5%. Histologisk otosklerose forekommer (klinisk eller subklinisk) hos 2,5% [3] af etniske kaukasider. Såvel arvelige som miljømæssige faktorer regnes for at spille en rolle for sygdommens udbrud. Der er indtil nu påvist syv loci på det humane genom, der menes at have betydning for udviklingen af sygdommen. Det angives, at op mod 50% af patienterne har en familær disposition. Arvegangen er formentligt autosomal dominant med vekslende penetrans [4]. Mange kofaktorer har været foreslået, såsom ændret østrogenfølsomhed [5], autoimmun sygdom [6], kronisk mæslingevirusinfektion lokalt i øret [7] og manglende kontrol af knogleomsætningen i det indre øre [8]. Baggrunden for sygdommens opståen synes således at være multifaktoriel;