

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

6. Muschik M, Ludwig R, Halbhüner S et al. Beta-tricalcium phosphate as a bone substitute for dorsal spinal fusion in adolescent idiopathic scoliosis: preliminary results of a prospective clinical study. *Eur Spine J* 2001;10 (suppl 2):S178-84.
7. Lind M. Growth factors: possible new clinical tools. *Acta Orthop Scand* 1996;67:407-17.
8. Valentin-Opran A, Wozney J, Csimma C et al. Clinical evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Clin Orthop* 2002; 395:110-20.
9. Burkus JK, Transfeldt EE, Kitchel SH et al. Clinical and radiographic outcomes of anterior lumbar interbody fusion using recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Spine* 2002;27:2396-408.
10. Franceschi RT, Wang D, Krebsbach PH et al. Gene therapy for bone formation: in vitro and in vivo osteogenic activity of an adenovirus expressing BMP7. *J Cell Biochem* 2000;78:476-86.
11. Laursen M, Hoy K, Hansen ES et al. Recombinant bone morphogenetic protein-7 as an intracorporeal bone growth stimulator in unstable thoracolumbar burst fractures in humans: preliminary results. *Eur Spine J* 1999;8:485-90.
12. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM et al. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:638-46.
13. Tay BK, Patel VV, Bradford DS. Calcium sulfate- and calcium phosphate-based bone substitutes. *Orthop Clin North Am* 1999;30:615-23.
14. Mirzayan R, Panossian V, Avedian R et al. The use of calcium sulfate in the treatment of benign bone lesions. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A:355-8.
15. Petruskevicius J, Nielsen S, Kaalund S et al. No effect of osteoset bone graft substitute on bone healing in humans – a prospective randomized double blinded study. *Acta Orthop Scand* 2002;73:575-8.
16. Asano S, Kaneda K, Satoh S et al. Reconstruction of an iliac crest defect with a bioactive ceramic prosthesis. *Eur Spine J* 1994;3:39-44.
17. Chapman MW, Bucholz R, Cornell C. Treatment of acute fractures with a collagen-calcium phosphate graft material. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79:495-502.
18. Sanchez-Sotelo J, Munuera L, Madero R. Treatment of fractures of the distal radius with a remodelable bone cement: a prospective, randomised study using Norian SRS. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82:856-63.
19. Kopylov P, Runnqvist K, Jonsson K et al. Norian SRS versus external fixation in redisplaced distal radial fractures. *Acta Orthop Scand* 1999;70:1-5.
20. Goodman SB, Bauer TW, Carter D et al. Norian SRS cement augmentation in hip fracture treatment. *Clin Orthop* 1998;348:42-50.
21. Maddox E, Zhan M, Mundy GR et al. Optimizing human demineralized bone matrix for clinical application. *Tissue Eng* 2000;6:441-8.
22. An HS, Simpson JM, Glover JM et al. Comparison between allograft plus demineralized bone matrix versus autograft in anterior cervical fusion. *Spine* 1995;20:2211-6.
23. Bertagnoli R. Osteoinductive bone regeneration protein Colloss in spinal fusion. *Eur Spine J* 2002;11:i189.
24. Bianco P, Riminucci M, Gronthos S et al. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications. *Stem Cells* 2001;19:180-92.
25. Lieberman JR, Ghivizzani SC, Evans CH. Gene transfer approaches to the healing of bone and cartilage. *Mol Ther* 2002;6:141-7.

## Graviditet og hjertesygdom

Lars Søndergaard, Morten Hedegaard, Niels G. Vejstrup & Peter Bo Hansen

Det skønnes, at 0,8% af alle nyfødte har en medfødt hjertesygdom. Det svarer til, at der i Danmark årligt fødes omkring 500 børn med hjertefejl. De sidste årtiers fremskridt inden for diagnostik og behandling har medført en dramatisk forbedring i overlevelsen blandt denne patientgruppe. Således overlever i dag mere end 80% af patienterne til voksenalderen. Det følger naturligt heraf, at der er et stigende antal unge kvinder, der – trods en medfødt hjertesygdom – når voksenalderen og dermed ofte har et ønske om at stifte familie.

Patienter med kongenit hjertesygdom repræsenterer den største gruppe af gravide med hjertesygdom, og der er tale om en lang række forskellige sygdomme. Hver enkelt af de mange diagnoser har sine specielle problemer i relation til de fysiologiske ændringer, der sker under graviditet. Under det kongenitte speciale ses også visse systemsygdomme som Marfan's syndrom og Ehlers-Danlos' syndrom, som ligeledes har en høj risiko for kardiovaskulære komplikationer i forbindelse med graviditet og fødsel. Yderligere er der kvinder med erhvervede hjertesygdomme som for eksempel kardiomyopati og arytmier.

At blive gravid og gennemføre en graviditet kan være en belastning for mange kvinder, og for kvinder med hjertesygdom kan det være forbundet med risiko for både kvinden og barnet. Langt de fleste kvinder med hjertefejl har normal eller

kun lidt øget risiko forbundet med antikonception, graviditet og fødsel. Imidlertid har en mindre gruppe en øget risiko, hvilket kræver omfattende rådgivning og opfølgning på specialafdeling [1].

### Antikonception

Når kvinder med hjertesygdom når den kønsmodne alder, er det vigtigt at gennemgå deres hjertesygdom, eventuelle tidligere interventioner og det fremtidige perspektiv – herunder prognose og eventuelt behov for yderligere interventioner – med dem. Valget af antikonception bestemmes af hjertesygdommens karakter og naturhistorie, anden medicinering, ekstrakardiale sygdomme, trombosetendens og patientens ønske. Ofte har patienter med høj risiko ved graviditet også den højeste risiko forbundet med antikonception.

Hormonale kontræceptiva er effektive og uden risiko for de fleste. Der kan anvendes mini-piller, som kun indeholder gestagen eller kombinationsbehandling (p-piller) med gestagen/østrogen (højt eller lavt østrogenindhold). Blandt flere potentielle bivirkninger ved østrogenbehandling kan risikoen for tromboemboliske tilfælde udgøre en kontraindikation ved cyanotisk hjertesygdom, pulmonal hypertension, pulmonale arteriovenøse malformationer, nedsat ventrikelfunktion, dilaterede hjertekamre, atrielle arytmier, arteriel hypertension,

Fontans kredsløb, iskæmisk hjertesygdom, tidligere tromboemboliske episoder samt til kvinder i warfarinbehandling. Endvidere bør p-piller på grund af risikoen for paradoks emboli ikke anvendes ved atriaseptumdefekt. Gestagen som moterapi øger ikke risikoen for trombose, men kan medføre væskeretention og dermed udgøre et problem ved ventrikulær dysfunktion.

Intrauterine kontraceptiva er forbundet med en formentlig lille risiko for endocarditis særlig ved opsætning hos patienter med strukturel hjertesygdom eller cyanose. Endocarditisprofylakse kan derfor være relevant i forbindelse med opsætningen. Yderligere er der blødningsrisiko ved antikoagulation samt et øget risiko for infertilitet på baggrund af underlivsinfektion. Blandt intrauterine kontraceptiva yder gestagenspiralen særlig god beskyttelse mod graviditet.

Sterilisering er den mest effektive prævention, men den er også næsten irreversibel og derfor forbeholdt få patienter. Laparoskopisk sterilisering er forbundet med anæstesi og CO<sub>2</sub>-insufflation i abdomen, hvilket kan være højrisikabelt ved svær cyanose, arytmier og Eisenmengers syndrom. På trods af dette bør sterilisering overvejes, når eventuel graviditet er livstruende, f.eks. ved pulmonal hypertension, Eisenmengers syndrom og svær hjerteinsufficiens (NYHA-klasse IV). Sterilisering af den mandlige partner til patienten med svær hjertesygdom eller pulmonal hypertension bør normalt ikke foretages. Han vil oftest leve længere end kvinden og derefter eventuelt ønske at stifte familie med en ny partner.

Barrieremetoder (pessar, kondom) er forbundet med få bivirkninger, men væsentlig højere risiko for graviditet. Hos mange patienter med kongenit hjertefejl er graviditet forbundet med langt flere komplikationer end antikonceptionen, og anden form for prævention bør derfor tilrådes.

### Hæmodynamiske ændringer

Under graviditeten øges kvindens blodvolumen, ventriklernes slutdiastoliske volumen og hjertefrekvensen, mens den systemiske vaskulære modstand falder. Dette medfører en 30-50% øgning af hjertets minutvolumen og dermed en øget kardial belastning. Ligeledes øges risikoen for tromboemboliske episoder under graviditet og i ugerne efter fødslen.

Under fødslen er der store svingninger i hjertets *preload*. Således vil uterus' kompression af vena cava inferior nedsætte *preload*, mens uterus' kontraktioner vil medføre øget *preload*. Disse ændringer er kritiske ved specielt pulmonal hypertension.

### Planlægning af og kontrol under graviditet

Hovedparten af kvinder med hjertesygdom kan gennemføre graviditet og fødsel uden forhøjet risiko. I den modsatte ende af spektret findes en lille gruppe patienter, for hvem graviditet må frarådes. Det gælder f.eks. patienter med svær pulmonal hypertension, Marfans eller Ehlers-Danlos' syndrom med dilateret aortarod, svær aortastenose og betydelig nedsat ventri-

kelfunktion. Endelig er der en gruppe kvinder med forhøjet risiko, som med nøje planlægning og tæt kontrol kan gennemføre en relativ sikker graviditet og fødsel.

Under ideelle forhold ses kvinden med hjertesygdom til prægravid vurdering af risikoen for hæmodynamiske komplikationer i forbindelse med graviditet og fødsel. Det kliniske undersøgelsesprogram kan ofte suppleres med ekkokardiografi, arbejdstest, elektrokardiogrammonitorering, MR-skanning eller hjertekateterisation. Dette tillader samtidig identificering af de kvinder, som ikke bør blive gravide på grund af hjertesygdommen, eller som har behov for hæmodynamisk intervention før en graviditet. I nogle tilfælde vil det være nødvendigt at foretage operative eller kateterbaseret interventionelle indgreb med henblik på at optimere den kardiale tilstand forud for en planlagt graviditet.

Ved graviditet er risikoen for at barnet fødes med hjertefejl er ca. 6%, hvis moderen har kongenit hjertesygdom [2]. Fosterekkokardiografi bør derfor udføres omkring uge 20.

De særlige problemer, der gælder for gravide kvinder med betydende hjertesygdom, kræver et tæt samarbejde mellem specialuddannede kardiologer, obstetrikere og anæstesiologer. Disse gravide bør derfor kontrolleres og føde på afdelinger, hvor man gennem denne integration udnytter den samlede viden fra de forskellige specialer til at vejlede kvinden, fra før graviditeten er opnået, til efter at fødslen er overstået. Ideelt foretager disse læger i fællesskab en vurdering af kvindens hjertesygdom og dennes betydning for behandlingsplanen, herunder hvilken monitorering, der skal foretages under graviditet, fødsel og barsel, samt hvilken slags anæstesi og fødsel kvinden bør have. I forbindelse med den ambulante kontrol under graviditeten er det vigtigt at udføre fostertilvækstskanning, idet moderens hjertesygdom kan medføre intrauterin vækstretrødering. I givet fald skal det hurtigt afgøres, om barnets tilstand kan bedres ved behandling af moderen, eller om induktion af tidlig fødsel/kejsersnit er nødvendig.

De kvinder med hjertesygdom, for hvem graviditet er kontraindiceret, skal vejledes om sikker antikonception, for eksempel sterilisation eller parenteral progestogen depotbehandling. Nogle kvinder vil trods givet råd vælge at blive gravide og repræsenterer en stor udfordring for de kardiologer, obstetrikere og anæstesilæger, som behandler patienten. Yderligere skal fødselen og den postnatale periode foregå under intensiv hæmodynamisk monitorering.

### Risikovurdering

Generelt kan de specifikke medfødte hjertesygdomme inddeles i tre grupper: simple defekter med normal eller kun lidt øget risiko, defekter som kontraindicerer graviditet og de resterende.

*Simple hjertedefekter.* Atriaseptumdefekt, ventrikelseptumdefekt og persisterende ductus arteriosus opereret tidligt kræver ingen speciel behandling. Asymptomatiske venstre til højre-shunts og moderat pulmonal stenose tolereres sædvan-

ligvis godt under graviditet. Atrioseptumdefekt uden pulmonal hypertension medfører kun lidt øget risiko, men indebærer risiko for paradoks embolus under Vasalvalignende manøvre [3]. Disse patienter kan føde på ikkespecialiserede afdelinger, eventuelt efter vurdering af specialister inden for området. Endokarditprofylakse bør gives ved residual ventrikelseptumdefekt.

*Kontraindikation mod graviditet.* Ved en række hjertesygdomme er kvindens og fosterets morbiditets- og mortalitetsrisiko så høj, at graviditet bør undgås. Det gælder Eisenmengers syndrom (maternel mortalitetsrisiko på op til 50%) [4, 5], pulmonal hypertension efter tidligere venstre til højre-shunt [6], primær pulmonal hypertension, svær aortastenose, Marfans syndrom med dilateret aortarod [7] og svær ventrikel dysfunction i NYHA-klasse III-IV (maternel mortalitetsrisiko på op til 50%).

*De resterende læsioner* kan underinddeles i fem grupper:

- Systemisk højre ventrikel, det vil sige i de tilfælde, hvor den anatomiske højre ventrikel fungerer som systemventrikel. Eksempler er atriel *switch*-opererede (Mustards og Senning's procedurer) for transposition af de store kar, samt kongenit korrigeret transposition af de store kar. Disse kvinder har risiko for supraventrikulære arytmier og hjertersvigt i forbindelse med graviditet. Selektede patienter tolererer graviditet godt [8, 9].
- Volumen- eller trykbelastet højre ventrikel på grund af pulmonalinsufficiens eller -stenose efter operation for Fallots tetralogi, indsættelse af rørprotese mellem højre ventrikel og truncus pulmonalis på grund af for eksempel pulmonal atresi eller truncus arteriosus. Disse kvinder klarer oftest graviditet og fødsel uden væsentlige problemer [10]. Dette gælder også ved svær pulmonalklapinsufficiens, men frygt for arytmier og højresidig hjertersvigt kan indicere indsættelse af pulmonal homograft før graviditeten.
- Cyanotiske patienter, herunder Ebsteins anomali, palliativt behandlet pulmonal atresi med ventrikelseptumdefekt og univentrikulært hjerte uden pulmonal hypertension. For disse kvinder gælder det, at muligheden for graviditet falder i takt med graden af cyanose. På grund af systemiske vasodilatation under graviditeten falder saturationen yderligere, hvilket oftest øger moderens symptomer. Samtidig medfører hypoksien intrauterin væksthæmning og øget abortrisiko, særligt når saturationen er <85%. Endelig er der øget incidens af for tidlig fødsel, lav fødselsvægt, tromboemboliske episoder [4] og supraventrikulære arytmier.
- Moderat ventrikeldysfunktion kræver tæt monitorering under graviditet pga. risiko for forværret ventrikelfunktion. Endvidere har disse kvinder øget risiko for tromboemboliske komplikationer.
- Coarctatio aortae og moderat aortastenose. Selv velbehandlet coarctatio kan medføre graviditetsinduceret arteriel hypertension på grund af abnorm arteriel kompliance.

Arteriel hypertension i overkroppen forårsaget af coarctatio eller re-coarctatio bør behandles varsomt på grund af risikoen for nedsat blodtilførsel til placenta. Ved aortastenose fordobles trykgradienten under graviditet på grund af det øget minutvolumen.

Yderligere eksisterer der algoritmer til vurdering den materielle risiko for kardiiovaskulære komplikationer i forbindelse med graviditet og fødsel, baseret på fem uafhængige prædiktorer; dårlig maternel funktionsklasse eller cyanose, arytmier, aortastenose eller coarctation, myokardiedysfunktion, og hjertersvigt [11].

### Medicin under graviditet

Kvindens medicin vil ofte skulle ændres af hensyn til fosteret, og for nogle kvinder vil det være nødvendigt at arrangere af-  
lastning, iltbehandling i hjemmet osv.

Warfarin medfører, ud over blødningsrisiko, i første trimester en teratogen effekt, som formentlig er dosisafhængig [12]. Mens warfarinbehandling oftest fortsættes gennem graviditeten hos kvinder med høj tromboserisiko, anbefaler nogle centre på baggrund af den teratogene effekt, at den antikoagulerende behandling erstattes med heparin i først trimester hos kvinder med lav tromboserisiko. I alle tilfælde skiftes til lavmolekylær heparin i de sidste uger af graviditeten.

ACE-hæmmere øger risikoen for oligohydramnios, samt føtal og neonatal nyresvigt. Denne stofgruppe er derfor kontraindiceret under graviditet. Under amning bør vælges præparater med lav fedtopløselighed, for eksempel captopril.

Amiodaron kan medfører føtal hypothyroidisme, som oftest er reversibel. Derimod er der beskrevet mental retardation hos barnet sekundært til hypothyroidisme.

Betablokkere kan bevirke intrauterin væksthæmning, men tolereres oftest. Største erfaring haves med propranolol og labetalol.

Multivitaminbehandling fra tre måneder før graviditetens indtræden til afslutningen af første trimester synes at reducere frekvensen af hjertefejl i befolkningen som helhed [13].

### Fødsel

Tidspunktet for fødslen bestemmes af flere faktorer. Ved betydende intrauterin vækstretardering eller forværring af kvindens tilstand kan tidlig forløsning være den bedste mulighed. Omvendt vil man i tilfælde, hvor den materielle risiko ved fødslen vurderes høj, oftest vælges at sætte fødslen i gang omkring uge 36. Dette giver mulighed for planlægning mellem de involverede specialer. Kardiolog, obstetriker og anæstesi-læge vurderer sammen hvilken fødselsmåde, der skal stiles mod.

Vaginal fødsel uden obstetrisk intervention er mulig for de fleste kvinder. Fødslen kan sættes i gang med oxytocin og prostaglandin, men disse stoffer øger risikoen for bradykardi, arteriel hypertension, myokardial iskæmi og vasokontraktion. En tredje mulighed kan være induktion med ballondilatation

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

af cervix uteri. Endocarditisprofylakse bør gives ved vandafgang. Fødsel i sideleje eller siddende dæmper de hæmodynamiske udsving under veer. Vakuumeekstraktor eller forceps kan reducere fødselens varighed og dermed risikoen for skader. Intravaskulære volumensvingninger bør løbende korrigeres. I forbindelse med fødslen kan der være behov for særlig ekspertise og overvågning, hvilket planlægges under det ambulante forløb.

Kejsersnit bør foretages på bred obstetrisk indikation for at undgå langvarige fødsler. De kardiale indikationer omfatter pulmonal hypertension, betydende aortastenose, svær hjertesvigt, Marfans syndrom med risiko for dissektion/ruptur af aorta, tiltagende cyanose, samt coarctatio med hypertension. Disse indgreb bliver planlagt således, at den nødvendige overvågning er etableret og den faglige ekspertise er til stede.

I forbindelse med fødsler vil der i nogen tilfælde være brug for intensiv hæmodynamisk monitorering med intraarteriel trykmåling, Swan-Ganz' kateter, måling af arteriegasser og telemetri. Denne monitorering skal i nogle tilfælde, for eksempel ved pulmonal hypertension, fortsætte i flere dage efter fødslen, idet der i denne periode ses pludselig død.

Korrespondance: Lars Søndergaard, Kardiologisk Klinik B 2013, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: lars.sondergaard@rh.dk

Antaget den 28. juli 2003.

H:S Rigshospitalet, Center for Gravide med Hjertesygdom.

## Litteratur

1. Leonard H, O'Sullivan JJ, Hunter S. Family planning requirements in adult congenital heart disease clinic. *Heart* 1996;76:60-2.
2. Burn J, Brennan P, Little J et al. Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study. *Lancet* 1998;351:311-6.
3. Zuber M, Gautschi N, Oechslin E et al. Outcome of pregnancy in women with congenital shunt lesions. *Heart* 1999;81:271-5.
4. Presbitero P, Somerville J, Stone S et al. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 1994;89:2673-6.
5. Oakley CM. Pregnancy and congenital heart disease. *Heart* 1997;78:12-4.
6. De Swiet M. Maternal mortality: confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:760-6.
7. Rossiter JP, Repke JT, Morales AJ et al. A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1599-606.
8. Genoni M, Jenni R, Hoerstrup SP et al. Pregnancy after atrial repair for transposition of the great arteries. *Heart* 1999;81:276-7.
9. Connolly HM, Grogan M, Warnes CA. Pregnancy among women with congenitally corrected transposition of great arteries. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1692-5.
10. Neumayer U, Somerville J. Outcome of pregnancies in patients with complex pulmonary atresia. *Heart* 1997;78:6-21.
11. Siu SC, Sermer M, Colman JM et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcome in women with heart disease. *Circulation* 2001;104:515-21.
12. Vitale N, De Feo M, De Santo LS et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1637-41.
13. Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use. *Am J Epidemiol* 2000;151:878-84.

## Anakinra til behandling af reumatoid artrit

Anne Gitte Rasmussen Loft, Ulrik Tarp & Bjarne Svalgaard Thomsen

## Resumé

Anakinra (Kineret) er en rekombinant human interleukin-1-receptorantagonist. Anakinra i kombination med methotrexat er registreret til behandling af aktiv reumatoid artrit, som ikke responderer tilstrækkeligt på behandling med methotrexat alene. Herudover er placeringen i det reumatologiske armamentarium ikke fastlagt. De foreliggende kliniske studier tyder på en moderat effekt på kliniske parametre hos ca. halvdelen af patienterne. De foreløbige radiologiske data viser en reduktion i progression i strukturel skade, især mht. ledspalteafsmalning. Behandlingen er generelt veltolereret, men medfører en øget risiko for alvorlige infektioner og reaktion på injektionsstedet. På grund af mangel på erfaringer med langtidsvirkninger og bivirkninger anbefales indrapportering af effekt og bivirkninger til den danske database for biologiske behandlinger ved reumatiske sygdomme.

Reumatoid artrit (RA) er en kronisk inflammatorisk sygdom af ukendt ætiologi karakteriseret ved synovial inflammation

og leddestruktion. Leddestruktionen er delvist et resultat af degradering af ekstracellulære matrixkomponenter betinget af proteolytiske enzymer, herunder matrixmetalloproteinaser (MMP) og prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Produktion af MMP og PGE<sub>2</sub> induceres af de proinflammatoriske cytokiner, hvor interleukin-1 (IL-1) og *tumour necrosis factor-α* (TNF-α) menes at spille en central rolle [1].

IL-1 er et meget potent cytokin, der er aktivt i små koncentrationer (picogram/ml), og kun få cellulære receptorer skal besættes for udløsning af et respons [1]. IL-1 består af de to proinflammatoriske molekyler IL-1α og IL-1β. Specifik regulering af IL-1 involverer naturlige mekanismer, der inkluderer opløselige IL-1-receptorer, anti-IL-1-antistoffer og IL-1-receptorantagonist (IL-1ra) [2]. IL-1ra produceres i inflammationsaktive celler, herunder af makrofager i pannusvævet ved RA [3]. Der er imidlertid en utilstrækkelig produktion af IL-1ra til at modsvare den øgede IL-1-produktion, hvorved der opstår ubalance mellem IL-1- og IL-1ra-niveauet, og den proinflam-