

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-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

matoriske effekt af IL-1 bliver dominerende. IL-1 bidrager til inflammation, knogleresorption og bruskestruktion, mens indgift af IL-1ra i dyreeksperimentelle studier især reducerer bruskestruktion og knogleresorption, dvs. de erosive og destruktive processer ved RA [1, 4]. Den biologiske relevans af in vivo-hæmning af IL-1 understøttes af, at IL-1ra-behandling af patienter med RA medfører en reduktion i antallet af mononukleære celler i synovialmembranen [5].

Anakinra er en human rekombinant IL-1ra, der blokerer de biologiske virkninger af IL-1 $\alpha$  og IL-1 $\beta$  gennem kompetitiv hæmning af receptorbindingen af IL-1 $\alpha$  og IL-1 $\beta$ .

Anakinra repræsenterer et nyt biologisk antireumatikum og slutter sig dermed til de allerede introducerede TNF- $\alpha$ -hæmmere.

### Kemi

Anakinra er human IL-1ra fremstillet ved rekombinant DNA-teknik i *Escherichia coli* (*E. coli*). Naturligt forekommende IL-1ra er et 22 kDa-glykosyleret protein, mens rekombinant IL-1ra er et 17 kDa, ikkeglykosyleret protein, som adskiller sig fra nativ IL-1ra ved tilføjelsen af N-terminal methionin.

### Farmakodynamik

Anakinra neutraliserer den biologiske aktivitet af IL-1 $\alpha$  og IL-1 $\beta$  ved en selektiv, kompetitiv hæmning af bindingen til IL-1 type 1-receptoren. Herved hæmmes de reaktioner, som fremkaldes af IL-1, herunder opregulering af en række proinflammatoriske mekanismer og molekyler.

### Farmakokinetik

Biotilgængeligheden ved subkutan injektion er ca. 95%. Absorptionsprocessen er hastighedsbestemmende for eliminatio- nen fra plasma. Maksimal plasmakoncentration opnås 3-9 timer efter subkutan injektion af doser på 1-2 mg/kg, og halveringstiden varierer fra 3 timer til 9,5 timer. Eliminationshastigheden fra plasma stiger med stigende kreatinin-clearance og kropsvægt [6].

### Indikationer

I Europa er vurderingen fra EMEA [6], at anakinra i kombination med methotrexat er indiceret ved aktiv RA, som ikke responderer tilstrækkeligt på behandling med methotrexat alene [7] Ib (Fig. 1). I USA kan anakinra anvendes såvel alene som i kombination med methotrexat [7, 9] Ib.

Effekt og sikkerhed ved kombination af anakinra og andre antireumatika end methotrexat er utilstrækkeligt undersøgt [10] IV.

Anakinra bør ikke gives sammen med etanercept pga. risikoen for alvorlige infektioner [11, 12] IV.

Anakinras placering i den remissionsinducerende behandling af RA er ikke afklaret ud fra den foreliggende evidens. Det foreslås derfor, at der indtil yderligere undersøgelser foreligger, tages udgangspunkt i mindstekravene i de vejledende

retningslinjer for anvendelsen af TNF- $\alpha$ -hæmmende behandling [13].

### Kliniske studier

#### Anakinra i monoterapi

Effekten af anakinra ved behandling af svær, aktiv RA er undersøgt i et 24 ugers europæisk multicenterstudie [9]. I alt 472 patienter blev efter randomisering behandlet i en af fire grupper: 30 mg IL-1ra/dag (n=119), 75 mg IL-1ra/dag (n=116), 150 mg IL-1ra/dag (n=116) eller placebo (n=121) administreret subkutan en gang daglig.

Undersøgelsens primære effektmål var andelen af patienter, som opfyldte det sammensatte American College of Rheumatology (ACR)-respons (mindst 20% forbedring i antallet af både hævede og ømme led, samt mindst 20% forbedring af tre af følgende: patientens smertevurdering, patientens vurdering af sygdomsaktivitet, lægens vurdering af sygdomsaktivitet, patientens funktionsniveau og C-reaktivt protein [CRP]) efter 24 ugers behandling. Herudover blev ni sekundære kliniske effektmål vurderet, og der blev foretaget røntgenundersøgelse af hænder og fødder ved start og afslutning af undersøgelsen.

Efter 24 ugers behandling viste de tre behandlingsgrupper samlet set et sammensat ACR-respons, der var signifikant forskelligt fra placeboresponset (p=0,020), mens det kun var gruppen, der var blevet behandlet med 150 mg IL-1ra/dag (43%, p=0,014), der betragtet alene opnåede et sammensat ACR-respons, der var signifikant forskelligt fra placeboresponset (27%) [9] Ib. For de sekundære kliniske effektmål blev der ikke fundet signifikante forskelle på behandlingsgruppen og placebogruppen for følgende: varighed af morgenstivhed (150 mg og 30 mg IL-1ra/dag), antal ømme/hævede led samt patientens vurdering af sygdomsaktivitet (75 mg og 30 mg IL-1ra/dag) og patientens vurdering af smerte (75 mg IL-1ra/dag) [9] Ib.

#### Evidenskategori

- Ia: Evidens fra metaanalyser af randomiserede kontrollerede undersøgelser
- Ib: Evidens fra mindst en randomiseret kontrolleret undersøgelse
- IIa: Evidens fra mindst en kontrolleret, ikke-randomiseret undersøgelse
- IIb: Evidens fra mindst en anden type semiekperimentelt undersøgelse
- III: Evidens fra ikkeeksperimentelle deskriptive undersøgelser, som sammenlignende undersøgelser, korrelationsundersøgelser og case-kontrolundersøgelser
- IV: Evidens fra ekspertkomiterapporter eller opinioner eller klinisk erfaring fra anerkendte autoriteter eller begge dele

#### Rekommandationernes styrke

- A: Direkte baseret på kategori I-evidens
- B: Direkte baseret på kategori II-evidens eller ekstrapolerede rekommandationer fra kategori I-evidens
- C: Direkte baseret på kategori III-evidens eller ekstrapolerede rekommandationer fra kategori I- eller II-evidens
- D: Direkte baseret på kategori IV-evidens eller ekstrapolerede rekommandationer fra kategori I-, II- eller III-evidens

Fig. 1. Klassifikation af evidenskategori og styrke af rekommandation [8].

Den kliniske effekt af IL-1ra bedømt ved antal ømme/hævede led, patientens smertevurdering samt vurdering af sygdomsaktivitet var dosisafhængig og viste den største ændring under de første seks ugers behandling og det maksimale behandlingsrespons efter 12-16 ugers behandling [9] Ib. For CRP var det maksimale fald i den første uge. Den kliniske effekt af behandlingen blev fastholdt efter yderligere 24 ugers behandling [14] Ib.

For de tre behandlingsgrupper betragtet samlet medførte anakinrabehandling en signifikant nedsættelse af den radiologiske progression [9, 15] Ib. Især blev der fundet en reduktion i progressionen af ledspalteafsmalning [15] Ib, hvilket kunne antyde, at anakinra især virker beskyttende over for tab af bruskoverflade [15].

### Anakinra i kombinationsbehandling med methotrexat

Methotrexat er det mest anvendte konventionelle *disease modifying anti-rheumatic drug* (DMARD) til behandling af RA. Methotrexat anvendes i kombinationsbehandling med TNF- $\alpha$ -hæmmerne etanercept og infliximab [16]. Kombinationsbehandling med methotrexat og IL-1ra er undersøgt i et 24-ugers multicenterstudie med 419 patienter med moderat til svær aktiv RA trods behandling med methotrexat 15-25 mg/uge gennem mindst seks måneder [7]. Patienterne blev rekrutteret fra 36 centre i USA, Canada og Australien. Methotrexatbehandlingen blev suppleret med daglig subkutan injektion af anakinra (0,04 mg/kg (n=63); 0,1 mg/kg (n=74); 0,4 mg/kg (n=77); 1,0 mg/kg (n=59); 2,0 mg/kg (n=72)) eller placebo (n=74).

Undersøgelsens primære effektmål var andelen af patienter, som opnåede et ACR 20-respons efter 12 ugers behandling. Sekundære effektmål omfattede ACR 20-respons efter 24 ugers behandling samt ACR 50- og ACR 70-respons samt ændringer i individuelle ACR-komponenter, efter 12 ugers og 24 ugers behandling. Definitionen af ACR-respons i dette svarer ikke til definitionen i monoterapistudiet [9], hvorfor en umiddelbar sammenligning af de to studier ikke er mulig.

I undersøgelsen blev der efter 12 ugers behandling vist et statistisk signifikant ACR 20-dosis-respons for de fem anakinradoser ( $p=0,001$ ) sammenlignet med placebo. ACR 20-responsraten ved 1,0 mg IL-1ra/kg (46%,  $p=0,001$ ) og ved 2,0 mg IL-1ra/kg (38%,  $p=0,007$ ), var begge signifikant større end placeboresponset (19%) [7] Ib. Der blev efter 12 ugers behandling ikke opnået statistisk signifikans med hensyn til de sekundære effektmål: lægens vurdering, patientens smertevurdering (1,0 mg IL-1ra/kg), antallet af ømme led (1,0 mg og 2,0 mg IL-1ra/kg) eller varigheden af morgenstivhed (2,0 mg IL-1ra/kg) Ib. De patienter, som blev behandlet med IL-1ra i doser på 1,0 mg og 2,0 mg/kg, havde begyndende respons efter 2-4 ugers behandling, og den største andel af patienterne viste et ACR 20-respons efter 12 ugers behandling. ACR 20-responset for IL-1ra-doser på 1,0 mg og 2,0 mg/kg blev fundet stabilt over en 24-ugers-behandlingsperiode. ACR 50 og ACR 70

blev opnået hos 19% (24%) henholdsvis 5% (10%) af patienterne behandlet med 1,0 mg IL-1ra/kg i 12 uger (24 uger); 4% (0%) af patienterne behandlet med placebo. De radiologiske data fra undersøgelsen er hidtil ikke publiceret.

### Kontraindikationer og forsigtighedsregler

Overfølsomhed over for anakinra, et eller flere af hjælpestofferne eller proteiner fra *E. coli* kontraindicerer brug af anakinra.

De foreliggende undersøgelser indikerer, at der er en øget risiko for infektioner, herunder alvorlige infektioner, ved behandling med anakinra. Behandling med anakinra skal derfor ikke indledes og igangsat behandling skal pauseres i tilfælde af alvorlig infektion [7, 9] A. Genoptagelse af anakinrabehandling skal først ske når infektionen er færdigbehandlet (D).

Anakinra er ligeledes kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance <30 ml/min) (D).

### Forsigtighedsregler

Sikkerheden ved anvendelse af anakinra ved behandling af RA er ukendt eller utilstrækkeligt undersøgt blandt andet på følgende områder:

- lymfomer, lymfoproliferative og maligne sygdomme
- infektioner, herunder specielt tb og svampeinfektioner
- graviditet og/eller amning
- kombinationsbehandling med biologiske stoffer, herunder TNF- $\alpha$ -hæmmere (kombinationsbehandling med anakinra og etanercept har givet anledning til øget forekomst af alvorlige infektioner [11] IV)
- vaccination med levende, svækket vaccine
- behandling af børn og unge under 18 år
- behandling af patienter, som har tb i anamnesen eller latent tb, hvor behandling mod tb ikke kan gennemføres.

### Interaktioner

I de foreliggende kliniske undersøgelser er der ikke registreret interaktioner mellem anakinra og non-steroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID), glukokortikoider eller methotrexat. Foreløbige resultater vedrørende kombinationsbehandling med anakinra og etanercept tyder på en øget incidens af alvorlige infektioner [11, 12] IV.

### Bivirkninger

De foreliggende kliniske undersøgelser viser, at IL-1ra-behandling tolereres godt hos patienter med RA [7, 9, 14] Ib.

Mere end 4.500 personer, heraf mere end 2.000 patienter med RA, har været i behandling med IL-1ra, nogle i op til fem år [17].

Den almindeligste bivirkning er reaktion på injektionsstedet, som især rapporteres at debutere i løbet af de første 30 behandlingsdage [14] Ib, og som for anakinradoser på 1-2

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

mg/kg er fundet hos 63-64% (placebo 28%) [7] Ib. Injektionsreaktioner præsenterer sig sædvanligvis som et lokaliseret kløende erytem, der i almindelighed er mildt og forbigående. Injektionsreaktionerne er i reglen ikke behandlingskrævende og svinder hos de fleste patienter under fortsat behandling [7, 9] Ib; [18] A. Symptomatisk behandling kan være indiceret.

Almindelige bivirkninger er endvidere hovedpine (anakinra 14-34%, placebo 15%) og abdominalsmerter (anakinra 6%, placebo 1%) [7] Ib.

Udvikling af leukopeni (leukocytal  $\leq 3,0 \times 10^9/l$ ) ses hos ca. 1% af de behandlede. Leukopenien har ikke haft sammenhæng med feber, infektion eller dosis [7] Ib og er fundet at remittere spontant efter seponering. Neutropeni (neutrofilal  $< 1,5 \times 10^9/l$ ) ses hos 2,4% af patienterne (placebo 0,4%) D.

Hyppigheden og sværhedsgraden af bivirkninger ved kombinationsbehandling med methotrexat har ikke været forskellig fra fundene i undersøgelser af anakinra givet som monoterapi.

Anakinra medfører en øget forekomst af alvorlige infektioner [9] Ib. Hyppigheden af alvorlige infektioner, herunder cellulitis, pneumoni samt infektioner i knogler og led er angivet til 1,8% mod 0,7% hos placebobehandlede [6] IV. Risikoen for alvorlig infektion er højere hos patienter i behandling med kortikosteroider eller med tidligere tilfælde af astma eller pneumoni [19] IV.

Der er ikke rapporteret om malign sygdom eller dødsfald med sikker relation til anakinrabehandling ved RA [7, 9, 14] Ib.

Hos enkelte patienter udvikles der antistoffer mod anakinra. Forekomsten er muligvis associeret med reaktioner på injektionsstedet, men uden observeret sammenhæng med andre bivirkninger eller effekt [7, 12] Ib.

### Dosis og pris

Anakinra indgives ved én daglig subkutan injektion, helst på samme tidspunkt af dagen og med skiftende injektionssteder. Daglig dosis er 100 mg, som distribueres i fyldte injektionssprøjter klar til brug.

Anakinra leveres i pakninger med syv sprøjter a 100 mg (pris pr. pakke: 2.467 kr.).

### Monitorering

Langtidseffekten samt langtidsbivirkningerne ved anakinrabehandling kendes ikke. Dette gør, at der må udvises forsigtighed ved behandlingsstart, kontrol samt stillingtagen til fortsat behandling. For at sikre hurtig og effektiv opsamling af viden bør data vedrørende effekt og bivirkninger indrapporteres til den danske database for biologiske behandlinger [13]. Monitoreringen af patienterne bør inkludere: de individuelle ACR-komponenter samt især anamnese, klinisk og biokemisk undersøgelse med henblik på at opspore og udelukke infektion, malign sygdom, nyreinsufficiens og graviditet. Såfremt der efter 8-16 ugers behandling er tegn på effekt bedømt på disse

parametre, kan behandlingen fortsættes (D), i modsat fald seponeres den.

Behandlingen bør iværksættes og kontrolleres af en speciallæge med særligt kendskab til diagnostik og behandling af RA.

### Konklusion

Den humane IL-1ra anakinra viser en moderat klinisk effekt hos ca. halvdelen af patienterne med aktiv RA, der tidligere har haft utilstrækkelig effekt af methotrexat alene. De foreløbige radiologiske data viser en reduktion i progressionen af strukturelle skader, især med hensyn til ledspalteafsmalning. Supplerende data herom for de udførte undersøgelser afventes.

Anakinras placering i det reumatologiske armamentarium er ikke afklaret. Der er behov for yderligere kendskab til effekt og sikkerhed. For at sikre en optimal anvendelse af anakinra ved behandling af patienter med RA anbefales indrapportering af data vedrørende anakinrabehandling til den danske database for biologiske behandlinger.

Korrespondance: Anne Gitte Rasmussen Loft, Medicinsk Afdeling, Vejle Sygehus, DK-7100 Vejle. E-mail: agloft2000@yahoo.dk

Antaget den 27. juni 2003.

Århus Universitetshospital, Århus Kommunehospital, Reumatologisk Afdeling U.

### Litteratur

1. Dayer JM, Feige U, Edwards CK et al. Anti-interleukin-1 therapy in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:170-6.
2. Graudal NA, Svenson M, Tarp U et al. Autoantibodies against interleukin 1a in rheumatoid arthritis: association with long term radiographic outcome. *Ann Rheum Dis* 2002;61:598-602.
3. Deleuran BW, Chu CO, Field M et al. Localization of interleukin-1 alpha, type 1 interleukin-1 receptor and interleukin-1 receptor antagonist in the synovial membrane and cartilage/pannus junction in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992;31:801-9.
4. Bresnihan B. The prospect of treating rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Bio Drugs* 2001;15:87-97.
5. Cunnane G, Madigan A, Murphy E et al. The effects of treatment with interleukin-1 receptor antagonist on the inflamed synovial membrane in rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2001;40:62-9.
6. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. <http://www.eudra.org/humandocs/Humans/EPAR/kineret/kineret.htm> marts, 2003.
7. Cohen S, Hurd E, Cush J et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2002;46:614-24.
8. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M et al. Clinical guidelines. Developing guidelines. *BMJ* 1999;318:593-6.
9. Bresnihan B, Alvaro-Garcia JM, Cobby M et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41:2196-204.
10. Fleischman R, Tesser J, Schechtman J et al. A safety trial of anakinra: recombinant interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), in a large placebo controlled heterogeneous population of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(suppl 9):S84.
11. Schiff MH, Bulpitt K, Weaver AA et al. Safety of combination therapy with anakinra and etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(suppl 9):S79.
12. Calabrese LH. Anakinra treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 2002;36:1204-9.
13. Institut for Rationel Farmakoterapi. TNF- $\alpha$  hæmmende behandling. [http://www.irf.dk/dk/publikationer/tnf-alfa\\_haemmende\\_behandling\\_02.htm](http://www.irf.dk/dk/publikationer/tnf-alfa_haemmende_behandling_02.htm) marts 2003.
14. Nuki G, Bresnihan B, Bear MB et al. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human

- interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2838-46.
15. Jiang Y, Genant HK, Watt I et al. A multicenter double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1001-9.
  16. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Consensus statement. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases (May 2002). *Ann Rheum Dis* 2002;61 (suppl II):ii2-ii7.
  17. Schiff MH. Role of interleukin 1 and interleukin 1 receptor antagonist in the medication of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59(suppl 1): 1103-8.
  18. Dayer JM, Bresnihan B. Targeting interleukin-1 in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:574-8.
  19. Hallegua DS, Weisman MH. Potential therapeutic uses of interleukin 1 receptor antagonists in human diseases. *Ann Rheum Dis* 2002;61:960-7.

## Effekten af gentagne målinger af generelle kvalitetsindikatorer

Sygeplejerske Lisbeth Rasmussen,  
cand.scient.san. Birgitte Bonnevie & Peter Qvist

### Resumé

**Introduktion:** I projektet Den Gode Medicinske Afdeling (DGMA) har man siden 2000 arbejdet med udvikling af generelle sundhedsfaglige standarder og tilhørende indikatorer. Sidstnævnte har dannet baggrund for to landsdækkende tværsnitsundersøgelser gennemført ved årsskiftet 2000/2001 og ved årsskiftet 2001/2002. Undersøgelsernes formål har været at belyse og følge kvaliteten på landets medicinske afdelinger i forhold til DGMA's standarder.

**Materiale og metoder:** For hvert sengeafsnit registreredes journalførte data fra 50 konsekutivt valgte akutte medicinske indlæggelser fra oktober 2000 og oktober 2001. Dataindsamlingen blev gennemført af erfarent personale efter grundig vejledning. Der blev anvendt pilotafprøvede validerede registreringsskemaer til elektronisk indtastning. Afsnitsvise resultater blev fremvist i anonymiseret form via internettet. Efter de to undersøgelser blev der gennemført interview med afdelingsledelser, med henblik på beskrivelse af *best practice* og efterfølgende udsendelse af ide-katalog.

**Resultater:** I de to undersøgelser deltog 79 henholdsvis 82 sengeafsnit. Ved en sammenligning af resultater fra de 70 afsnit, der deltog i begge undersøgelser sås signifikante forbedringer for næsten alle målte variable. Et signifikant fald sås kun for dokumenteret skøn over indlæggelsesvarighed. Fyrrer afsnit havde en signifikant forbedring på mindst en indikator fra første til anden undersøgelse. Ved opfølgende interview klarlagde man, at 89% af disse afsnit havde gennemført målrettede kvalitetsforbedrende tiltag på baggrund af resultaterne.

**Diskussion:** Vurderet ud fra de målte indikatorer er der sket et kvalitetsløft inden for hovedparten af de belyste temaer. Gentagne målinger af generelle kvalitetsindikatorer med synliggørelse af resultater og mulighed for benchmarking ser ud til at være et brugbart middel til kvalitetsudvikling.

Registrering af indikatorer til belysning af organisatorisk og faglig kvalitet har gennem de seneste år vundet stor udbredelse internationalt [1]. Udvikling af indikatorer er oftest sket på foranledning af akkrediteringsselskaber, og indikatormåling anvendes som mere eller mindre obligatorisk supplement til den evaluering, der foregår i forbindelse med akkreditering af sygehuse [2, 3].

I Danmark har udvikling af indikatorer især fundet sted i de to landsdækkende kvalitetsprojekter Den Gode Medicinske Afdeling (DGMA) og Det Nationale Indikatorprojekt (NIP). Mens man i sidstnævnte arbejder med sygdomsspecifikke indikatorer, er der i DGMA udviklet indikatorer for generel organisatorisk og faglig kvalitet med fokus på tværsektorielle patientforløb. Disse såkaldte generiske indikatorer har til formål at belyse kvaliteten i forhold til de generelle kvalitetsmål, der er specificerede i DGMA's standarder [4].

Ved årsskiftet 2000/2001 gennemførtes den første registrering af udvalgte indikatorer på en stor del af landets medicinske afdelinger. Undersøgelsen blev gennemført som en tværsnitsundersøgelse (TVU I) og er tidligere beskrevet i Ugeskrift for Læger [5]. Tværsnitsundersøgelsen blev ved årsskiftet 2001/2002 gentaget (TVU II) med deltagelse af størstedelen af de afdelinger, der medvirkede ved den første måling.

Formålet med denne artikel er at sammenholde resultaterne af de to tværsnitsundersøgelser og diskutere anvendeligheden af gentagne generiske indikatormålinger til evaluering og forbedring af organisatorisk og faglig kvalitet.

### Materiale og metoder

#### Tværsnitsundersøgelser

For en detaljeret beskrivelse af design, validering af metode, praktisk gennemførelse og statistisk bearbejdelse af data fra