

- exposures of children with congenital heart disease. *Am J Epidemiol* 1979; 109:433-9.
20. Bracken MB, Holford TR, White C et al. Role of oral contraception in congenital malformations of offspring. *Int J Epidemiol* 1978;7:309-17.
  21. Greenberg G, Inman WH, Weatherall JA et al. Maternal drug histories and congenital abnormalities. *BMJ* 1977;2:853-6.
  22. Janerich DT, Dugan JM, Standfast SJ et al. Congenital heart disease and prenatal exposure to exogenous sex hormones. *BMJ* 1977;1:1058-60.
  23. Janerich DT, Flink EM, Keogh MD. Down's syndrome and oral contraceptive usage. *Br J Obstet Gynaecol* 1976;83:617-20.
  24. Yasuda M, Miller JR. Prenatal exposure to oral contraceptives and transposition of the great vessels in man. *Teratology* 1975;12:239-43.
  25. Janerich DT, Piper JM, Glebatis DM. Oral contraceptives and congenital limb-reduction defects. *N Engl J Med* 1974;291:697-700.
  26. Källén B. Maternal use of oral contraceptives and Down syndrome. *Contraception* 1989;39:503-6.
  27. Källén B. A prospective study of some aetiological factors in limb reduction defects in Sweden. *J Epidemiol* 1989;43:86-91.
  28. Harlap S, Shiono PH, Ramcharan S et al. Chromosomal abnormalities in the Kaiser-Permanente Birth Defects Study, with special reference to contraceptive use around the time of conception. *Teratology* 1985;31:381-7.
  29. Harlap S, Shiono PH, Ramcharan S. Congenital abnormalities in the offspring of women who used oral and other contraceptives around the time of conception. *Int J Fertil* 1985;30:39-47.
  30. Linn S, Steven C, Schoenbaum SC et al. Lack of association between contraceptive usage and congenital malformations in offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:923-8.
  31. Harlap S, Eldor J. Births following oral contraceptive failures. *Obstet Gynecol* 1980;55:447-52.
  32. Vessey M, Meisler L, Flavel R et al. Outcome of pregnancy in women using different methods of contraception. *Br J Obstet Gynaecol* 1979;86:548-56.
  33. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, Mass.: Publishing Sciences Group, 1977.
  34. Royal College of General Practitioners. The outcome of pregnancy in former oral contraceptive users. *Br J Obstet Gynaecol* 1976;83:698-716.
  35. Peterson WF. Pregnancy following oral contraceptive therapy. *Obstet Gynecol* 1969;34:363-7.
  36. Gray RH, Pardthaisong T. In utero exposure to steroid contraceptives and survival during infancy. *Am J Epidemiol* 1991;134:804-11.
  37. Harlap S, Shiono PH, Ramcharan S. Spontaneous foetal losses in woman using different contraceptives around the time of conception. *Int J Epidemiol* 1980;9:49-56.
  38. Polednak AP. Exogenous female sex hormones and birth defects. *Public Health Rev* 1985;13:89-114.
  39. Maden M. Vitamin A and the developing embryo. *Postgrad Med J* 2001;77:489-91.
  40. Lewis DP, Van Dyke DC, Stumbo PJ et al. Drug and environmental factors associated with adverse pregnancy outcomes. Part I: Antiepileptic drugs, contraceptives, smoking and folate. *Ann Pharmacother* 1998;32:802-17.

## Højdosis A-vitamin-tilskud sænker børnedødelighed i lavindkomstlande – kan det blive bedre?

Afdelingslæge Christine Stabell Benn, læge Birgitte Rode Diness, stud.med. Ane Bærent Fisker, stud.med Dorthe Christoffersen & lektor Henrik Friis

Guinea-Bissau/Statens Serum Institut, Bandim Health Project, og Københavns Universitet, Sundhedsvidenskabeligt Institut, Afdeling for Epidemiologi

A-vitamin er et fedtopløseligt vitamin, som findes i animalske fødevarer såsom lever, æg, fisk og mejeriprodukter og som forstadier i grønne bladgrøntsager og gul-orange frugter. Det anbefalede indtag hos raske, mindre børn er 4-500 µg dagligt. A-vitamin-mangel i form af øjensygdommen xerofthalmi sås i højindkomstlande indtil 1920'erne. Den danske pædiater *C. E. Bloch* opdagede under første verdenskrig, at børnehjemsbørn, der ikke fik sødmælk, oftere fik xerofthalmi, voksede dårligere og havde mange infektioner. Han begyndte at give børnene torskelevertran, og øjensymptomerne forsvandt, børnene voksede bedre og fik færre infektioner [1]. Han og andre begyndte at betragte A-vitamin som »antiinfektionsvitaminet«. Hypotesen vandt støtte i mange efterfølgende studier, men med fremkomsten af antibiotika blev den glemt, og 20 års be-

gejstret fokus på A-vitamins antiinfektive egenskaber blev afløst af mere end 40 år, hvor man nærmest udelukkende fokuserede på xerofthalmi [2].

Imidlertid blev den amerikanske øjenlæge *Alfred Sommer* i 1980'erne ved et tilfælde opmærksom på, at indonesiske børn med selv mild xerofthalmi havde en høj forekomst af diare og luftvejsinfektioner og en meget høj dødelighed. A-vitamin-status syntes at være endnu vigtigere for dødelighed end underernæring, faktisk havde underernærede børn uden xerofthalmi mindre risiko for at dø end velnærede børn med mild xerofthalmi [3]. Opdagelsen ledte til fornyet interesse for A-vitamins virkning på immunforsvaret og førte til mange spændende fund. I denne artikel opsummeres, hvad vi ved, og hvad vi endnu ikke forstår om A-vitamins virkning på børnedødelighed i lavindkomstlande.

### A-vitamin-mangel

A-vitamin-mangel er udbredt i lavindkomstlande, hvor få har råd til A-vitamin-rige animalske fødevarer, og de fleste derfor næsten udelukkende får A-vitamin gennem forstadier i grøntsager og frugter. Indtaget herfra er imidlertid ofte utilstrækkeligt på grund af ringe konversion af forstadier til vitamin A, og fordi barnealderens hyppige infektioner kan medføre nedsat

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

indtag og absorption og øget omsætning og udskillelse af A-vitamin [4]. Selv om modermælk er en god kilde til A-vitamin, er A-vitamin-mangel mest udbredt blandt børn, fordi de vokser og har mange infektioner. Det anslås, at 100-250 mio. børn lider af A-vitamin-mangel, og at A-vitamin-mangel forårsager 1-3 mio. dødsfald årligt [5-7].

### Effekter af højdosis A-vitamin-tilskud på børnedødelighed

Efter opdagelsen af, at selv mild A-vitamin-mangel var associeret med øget dødelighed, gennemførte Sommer og hans gruppe et interventionstudie. De udnyttede, at A-vitamin lagres i leveren, og randomiserede flere end 25.000 børn fordelt på 450 landsbyer til højdosis A-vitamin-tilskud på 30.000 µg med seks månedersintervaller. De fandt, at A-vitamin reducerede den generelle dødelighed med 34% i løbet af et år. Sommers studie blev efterfulgt af flere andre studier i 1980'erne og begyndelsen af 1990'erne, og i næsten alle blev der påvist stærke beskyttende effekter af A-vitamin-tilskud på dødeligheden blandt børn mellem seks måneder og fem år (Figur 1). I metaanalyser skønnes A-vitamin-tilskud at reducere dødeligheden med mindst 23% [8].

### Hvad er forklaringen på den gavnlige effekt på dødelighed?

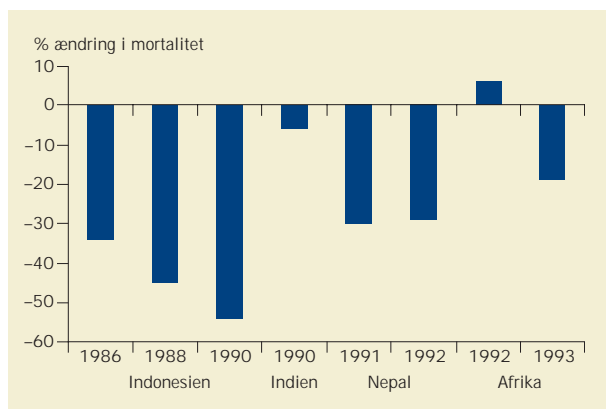
Effekten af A-vitamin ses i områder, hvor dødeligheden fortrinsvis skyldes infektioner. Det er derfor nærliggende at antage, at A-vitamin-tilskud påvirker forekomsten eller sværhedsgraden af infektioner. Hidtil har man forsøgt at forklare denne effekt ad to veje, dels gennem immunologiske studier af effekten af A-vitamin på immunforsvaret, og dels gennem epidemiologiske studier af effekten af A-vitamin på infektioner.

### Immunologiske virkningsmekanismer

A-vitamin-mangel påvirker en lang række af immunforsvarets funktioner blandt andet ved at hæmme normal regeneration af epitel og dermed den første vigtige barriere mod patogener og ved at hæmme så forskellige celler som neutrofile granulocytter, makrofager, *natural killer cells* og B- og T-lymfocytter. Det er fundet, at A-vitamin-tilskud påvirker det innate immunrespons ved at øge intestinal integritet blandt børn med infektioner og fejlernærede børn. I in vitro-studier har der været peget på, at A-vitamin muligvis nedregulerer makrofager og monocytters sekretion af visse proinflammatoriske cytokiner. A-vitamin synes endvidere at påvirke det adaptive immunrespons ved at øge antallet af T-celler, mens det endnu ikke vides, hvordan A-vitamin påvirker B-celler og cytokineproduktionen. Samlet er A-vitamin vist at styrke såvel det humorale som det cellulære immunrespons og har adjuverende effekter på vacciner [9].

### A-vitamin-tilskud og morbiditet

I talrige studier har man belyst effekten af A-vitamin på sygdomskategorier såsom diare og luftvejsinfektioner og i nogle



Figur 1. Effekt af A-vitamin-tilskud på børnedødeligheden.

tilfælde på patogenspecifikke sygdomme. A-vitamin-tilskud givet som behandling til børn med mæslinger mindsker alvorligheden af mæslinger og mere end halverer dødeligheden [10]. Resultaterne med hensyn til malaria, tuberkulose og hiv er ikke entydige. For diare og luftvejsinfektioner har resultaterne også være modstridende. I flere studier, hvor man har kunnet påvise en beskyttende virkning af A-vitamin på den generelle dødelighed, har man samtidig overraskende ikke fundet beskyttende virkning af A-vitamin på morbiditet. Flere metaanalyser er gennemført, og resultaterne peger på, at A-vitamin-tilskud muligvis forebygger diare og er gavnligt i behandling af diare. Der er derimod ikke noget, der tyder på, at A-vitamin-tilskud forebygger pneumoni, og det har ingen eller måske negativ effekt i behandling af pneumoni [11].

### Hvad vi endnu ikke forstår

A-vitamin-mangel er associeret med øget risiko for infektioner og død, og højdosis A-vitamin-tilskud reducerer børnedødeligheden. Vi har imidlertid ikke nogen forklaring på, hvordan A-vitamin reducerer børnedødeligheden. Virkningen på forebyggelse og behandling af infektioner synes at være afhængig af typen af infektion og er mindre end forventet i betragtning af, at A-vitamin-mangel er associeret med øget risiko for infektioner. En del af forklaringen er muligvis, at manglen på mikronæringsstoffer såsom A-vitamin, zink og jern, er korreleret med, og at et rent A-vitamin-tilskud ikke ophæver en bredere mangeltilstands negative helbredsmæssige konsekvenser.

Ydermere er der en lang række epidemiologiske observationer, som bidrager til at øge forvirringen. For det første er der økologisk set ingen sammenhæng mellem graden af A-vitamin-mangel og effekten af A-vitamin-tilskud i forskellige populationer [8]. For det andet er der et uforklarligt aldersmønster. Der er en velkendt gavnlige effekt af A-vitamin-tilskud til børn, der er ældre end seks måneder. Der synes også at være en gavnlige effekt af A-vitamin-tilskud til nyfødte. Imidlertid synes der ikke at være en gavnlige effekt af A-vitamin-tilskud til børn på 1-5 måneder, der har tværtimod været

A-vitamin-mangel er associeret med flere infektioner og øget dødelighed.

A-vitamin-tilskud til børn, der er 6-60 måneder gamle, reducerer dødelighed med 23%.

A-vitamin-tilskud har forskellig virkning på forskellige infektioner.

De immunologiske mekanismer bag A-vitamin-tilskuds virkning på dødelighed er ukendte.

Vi kan formentlig optimere virkningen af A-vitamin-tilskud gennem yderligere forskning.

en tendens til, at A-vitamin-tilskud var associeret med øget dødelighed, på trods af at flere af studiepopulationerne led af A-vitamin-mangel [10]. For det tredje synes mindre doser af A-vitamin A at være mere gavnlige end højere doser af A-vitamin [12].

### Hypotese

Vi har fremsat den hypotese, at A-vitamin-tilskud ud over at beskytte mod A-vitamin-mangel også forstærker de påvirkninger, som immunforsvaret er udsat for på tidspunktet for A-vitamin-tilskuddet [12]. Vi har fremført argumenter for, at effekten af A-vitamin afhænger af, hvilken vaccine det gives med, således at A-vitamin er gavnlige, når det gives i samme periode som levende vacciner såsom BCG (Calmette-Guérins bakterie)-vaccine ved fødslen og mæslingevaccine efter seks måneder, men ikke når det gives med den dræbte difteri-tetanus-pertussis (DTP)-vaccine til børn på 1-5 måneder [12]. Immunforsvarets respons på infektioner bør ideelt være stærkt nok til at bekæmpe infektionen, men ikke så voldsomt, at der udløses immunopatologi. Det er biologisk plausibelt, at effekten af A-vitamin på infektioner vil afhænge af, hvilket patogen der er involveret, hvilket respons det fremkalder, og måske endog af på hvilket stadium af en infektion, man bliver behandlet. Hypotesen om, at A-vitamin-tilskud interagerer med de påvirkninger, immunforsvaret er udsat for på tidspunktet for tilskuddet, kan forklare mange af de ellers uforklarlige epidemiologiske observationer [12].

### Igangværende forskning

Med henblik på at belyse ovenstående hypotese gennemfører vores gruppe et studie i Guinea-Bissau af betydningen af forskellige doser af A-vitamin-tilskud givet sammen med BCG-vaccine ved fødslen. Betydningen af dosis undersøges også hos børn over seks måneder. Endvidere forsker vi i betydningen af A-vitamin på patogenspecifikke sygdomme som rotavirusinfektioner og malaria. Dertil kommer immunologiske laboratoriestudier af effekten på immunforsvaret af A-vitamin-tilskud og af kombinationer af A-vitamin-tilskud og

vacciner. Andre grupper er engageret i at studere effekten af A-vitamin-tilskud givet til børn på 1-5 måneder. Et andet stort fokusområde er interaktionen mellem A-vitamin og andre mikronæringsstoffer. A-vitamin er blandt andet vist at interagere med zink og jern.

### Praktiske perspektiver

Den globale A-vitamin-mangel bør bekæmpes ved at sikre alle en kost med et tilstrækkeligt indhold af A-vitamin. Desuden vil forebyggelse og behandling af infektioner indirekte øge A-vitamin-status.

På kortere sigt kan A-vitamin-indtaget i befolkninger øges f.eks. ved berigelse af fødevarer med A-vitamin, ved at forædle eller genetisk modificere afgrøder så de får et større indhold af A-vitamin-forstadier, eller ved at give højdosis A-vitamin-tilskud som beskrevet.

I mellemtiden har vi i højdosis A-vitamin-tilskud en intervention mod generel børnedødelighed med stor effekt. Man har estimeret, at det koster ca. 1 dollar årligt pr. barn at distribuere højdosis A-vitamin-tilskud, hvilket gør A-vitamin-tilskud til en af de mest omkostningseffektive interventioner. WHO anbefaler p.t., at der i lavindkomstlande i forbindelse med rutinevaccinationer og ellers ca. hver 4.-6. måned gives 30.000 µg til børn, der er 6-11 måneder gamle, og 60.000 µg til børn, der er 1-5 år gamle [5-7]. Imidlertid er A-vitamin-mangel udbredt allerede inden seks månedersalderen, og det diskuteres, hvordan man kan mindske risikoen for tidlig A-vitamin-mangel i lavindkomstlande. Det har i WHO-anbefalingerne været foreslået at inkludere 15.000 µg ved hver af de tre DTP-vacciner til børn på 1-5 måneder. På baggrund af de eksisterende data synes dette imidlertid ikke at være en god ide, da alt tyder på, at dette ikke har nogen effekt eller måske ligefrem har en negativ effekt på overlevelse. Tilskud ved fødslen sammen med BCG-vaccine synes at være mere effektivt.

Som beskrevet er højdosis A-vitamin-tilskud et middel til bekæmpelse A-vitamin-mangel, men man må også overveje, om tilskuddet i sig selv er gavnlige i visse situationer, og om man derfor skal fortsætte med at give A-vitamin-tilskud, selv når A-vitamin-mangel ikke længere er et udbredt problem, eller om man endda skal udbrede A-vitamin-tilskuddet til lande uden A-vitamin-mangel. Det synes at være plausibelt, at vi med større forståelse for interaktionen mellem immunforsvaret, andre mikronæringsstoffer, det lokale mikrobiologiske miljø og A-vitamin vil kunne udnytte de gavnlige effekter endnu bedre i fremtiden.

### Konklusion

A-vitamins betydning for overlevelse i lavindkomstlande er ubestridelig. Samtidig er der mange forhold omkring mekanismerne, som vi endnu ikke forstår. Pionererne på A-vitamin-området, *Bloch* og *Sommer*, gjorde vigtige opdagelser, fordi de forfulgte de uventede observationer. Ved fortsat at forfølge de inkonsistente observationer synes det sandsynligt,

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | UDDANNELSESARTIKEL

at mere vigtig viden om A-vitamin vil blive genereret. Selv om A-vitamin-tilskud allerede har gode effekter på børnedødeligheden, kan det formentlig blive endnu bedre.

Korrespondance: *Christine Stabell Benn*, Afdelingen for Epidemiologisk Forskning, Statens Serum Institut, DK-2300 København S. E-mail: cb@ssi.dk

Antaget: 15. november 2005  
Interessekonflikter: Ingen angivet

Manuskriptet bygger på en større litteraturgennemgang. En fuld litteraturliste kan rekvireres hos forfatterne.

## Litteratur

- Bloch CE. Clinical investigation of xerophthalmia and dystrophy in infants and young children. *J Hygiene* 1921;19:283-304.
- Semba RD. Vitamin A as "anti-infective" therapy, 1920-1940. *J Nutr* 1999;129:783-91.
- Sommer A. Vitamin A, infectious diseases and childhood mortality. *J Infect Dis* 1993;167:1003-7.
- Mitra AK, Wahed MA, Chowdhury AK et al. Urinary retinol excretion in children with acute watery diarrhoea. *J Health Popul Nutr* 2002;20:12-7.
- www.who.int/vaccines/en/vitamina.shtml /november 2005.
- www.who.int/nut/vad.htm /november 2005.
- www.who.int/vaccines-diseases/en/vitamina/science/sci02.shtml /november 2005.
- Beaton GH, Martorell R, L'abbé KA et al. Effectiveness of vitamin A supplementation in the control of young child morbidity and mortality in developing countries. *Micronutrient Initiative*. University of Toronto, 1993.
- Stephensen CB. Vitamin A, infection, and immune function. *Annu Rev Nutr* 2001;21:167-92.
- D'Souza RM, D'Souza R. Vitamin A for the treatment of children with measles – a systematic review. *J Trop Pediatr* 2002;48:323-7.
- Villamor E, Fawzi WW. Vitamin A supplementation: implications for morbidity and mortality in children. *J Infect Dis* 2000;182(suppl 1):S122-33.
- Benn CS, Bale C, Sommerfelt H, Friis H, Aaby P. Hypothesis: Vitamin A supplementation and childhood mortality: amplification of the non-specific effects of vaccines? *Int J Epidemiol* 2003;32:822-8.

## Effekt af 13 timer lang træning af det medicinske interview i den prægraduate lægeuddannelse

Professor Knut Aspegren &  
Klinisk psykolog Peter Lønberg Madsen

Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, og  
H:S Rigshospitalet, afsnit 5404, Laboratorium for Kliniske Færdigheder

»To what extent are medical interviewing skills teachable?« spurgte *Kraan et al* [1], da de redegjorte for de første erfaringer med træning af lægelig kommunikation ved lægeskolen i Maastricht. Konklusionen var, at *history taking, presenting solutions* og *structuring the interview*, men ikke *basic interview-*

*ing skills* effektivt kunne læres ved undervisning og træning. I 2004 blev der fra Holland publiceret et studie af effekt af træning af yngre læger i samtalemethode [2]. Til trods for tre års træning i kliniske sammenhænge kunne der ingen effekt påvises af denne. Således foreligger der ud fra en medicinsk-pædagogisk synsvinkel et behov for nærmere at analysere læringsprocessen i træning af lægelig samtalemethode.

Lægelig patientsamtale er forskellig afhængigt af opgaven og kan beskrives i en hierarkisk følge. Basalt er det at kunne interviewe og informere patienter på en effektiv måde (trin 1 og trin 2 i **Tabel 1**).

Opgave 3 i **Tabel 1** og højere indeholder alle et element af at få information fra eller give information til patienten eller begge dele. Således er det nødvendigt, at lægen behersker de

**Tabel 1.** Samtalen mellem læge og patient er af forskellig slags og i en hierarkisk orden. Færdigheder i at interviewe og give information – i bunden af trappen – er en del af alle andre typer af samtaler og en forudsætning for at beherske disse på et professionelt niveau.

7. Gennemføre den eksistentielle samtale, f.eks. med døende patienter
6. Håndtere svære situationer, f.eks. en aggressiv patient eller pårørende
5. Overlevere en truende besked, f.eks. information om kræftsygdom, hiv-infektion o.l.
4. Udføre primær konsultation
3. Rådgive f.eks. om vægttab, ryggestop o.l.
2. Gennemføre informationsamtalen om f.eks. prøvesvar, forandring af medicinering o.l.
1. Gennemføre det medicinske interview, »optagelse af anamnese«