

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

- recovery of complete A-V nodal dysfunction in a patient with cardiac sarcoidosis. *Circulation* 2002;105:1144-5.
36. Milman N, Sørensen TB. Behandling af svær sarkoidose med tumornekrosefaktor alpha-hæmmer (infliximab). *Ugeskr Læger* 2006;115:484-5.
37. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest* 2005;127:1064-71.
38. Oni AA, Hershberger RE, Norman DJ et al. Recurrence of sarcoidosis in a cardiac allograft: control with augmented corticosteroids. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:367-9.
39. Takada K, Ina Y, Yamamoto M et al. Prognosis after pacemaker implantation in cardiac sarcoidosis in Japan. *Sarcoidosis* 1994;11:113-7.
40. Fleming HA. Death from sarcoid heart disease. United Kingdom series 1971-1986. 300 cases with 138 deaths. I: Grassi C, red. *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. Amsterdam: Elsevier, 1988:19-33.

## Gynækologisk epidemiologi

Professor Øjvind Lidegaard

H:S Rigshospitalet, Gynækologisk Klinik

Deskriptiv epidemiologi beskriver sygdommes forekomst i tid og sted, mens analytisk epidemiologi har til formål at afdekke og kvantificere årsager til sygdom (**Figur 1**).

Inden for det gynækologiske område har jeg valgt at fokusere på tre områder, hvor der igennem de seneste årtier er leveret videnskabelige danske bidrag: reproduktion, gynækologisk farmakoepidemiologi og kvalitetsudvikling.

### Reproduktionsepidemiologi

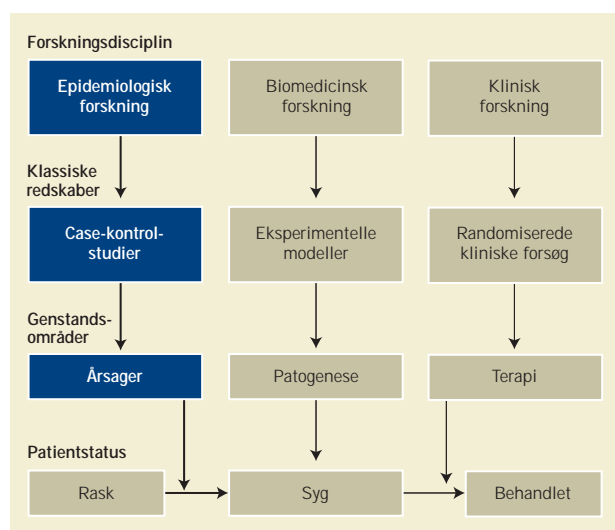
Den deskriptive epidemiologi har kunnet dokumentere en fekunditetsrate (det at blive gravid og efterfølgende at føde et barn) som gennem den første tredjedel af forrige århundrede faldt fra godt fire børn til to børn pr. kvinde, en beskedent stigning gennem den næste tredjedel blev fulgt af et brat fald fra

2,6 børn i midten af 1960'erne til 1,4 barn starten af 1980'erne, herefter er der sket en jævn stigning til et nogenlunde stabilt niveau på omkring 1,8 børn pr. kvinde i dag.

Endvidere er menarchen over en 100-årig periode faldet fra 15,5 år til 12,5 år i dag, fulgt parallelt af et fald i den koitale debutalder fra 22 år til 15 år. Samtidig med at alderen for første barns fødsel er steget fra 23 år i 1970 til 29 år i dag, er det dokumenteret, at kvinders naturlige fekunditet falder nogenlunde lineært fra 20-års-alderen, hvor den er 34% pr. cyklus ned til 0,5% pr. cyklus i 45-års-alderen. Kombinationen af den stigende fødselsalder og den med alderen ubønhørlige biologiske nedtælling er hoved-, men ikke eneårsagen til den stigende forekomst af kvindelig infertilitet.

Hvad der begyndte med en påvisning af carcinoma in situ forandringer i den kontralaterale testis hos mænd med testiscancer, er siden blevet ledsaget af solid videnskabelig dokumentation for, at mænd, som får testiscancer som voksne, er født med forstadierne til sygdommen, at tilstanden er associeret til nedsat sædkvalitet, urogenitale misdannelser og retentio testis, kulminerende med *Skakkebæks* paradigmesættende samlende hypotese om det testikulære dysgenesisyndrom (TDS), som ikke bare slår fast, at disse fire udtryk for kompromitteret mandlig reproduktion skal ses som forskellige manifestationer af den samme påvirkning, men også at denne påvirkning synes at finde sted under den mandlige gonadedannelse i første trimester af fosterudviklingen og med stor sandsynlighed skyldes eksogent påførte hormonforstyrrende stoffer, hvoraf phthalater er en af de vigtige [1, 2].

Samtidig med at vi dermed nærmer os en nøgle til forståelsen af baggrunden for, at omkring 40% af de yngre voksne danske mænd i dag har kompromitteret sædproduktion, rejser disse epokegørende fund det påtrængende spørgsmål, hvad der sker med kvindelige fostre, som eksponeres for de samme faktorer, som hos drengefostre afstedkommer TDS. Her samler interessen sig om polycystisk ovariesyndrom (PCOS), som rammer 5-10% af alle kvinder, og hvis forekomst har været markant stigende gennem de senere årtier, utvivlsomt delvis som følge af bedre diagnostiske redskaber (ultralyd), men måske også fordi forekomsten af tilstanden reelt er øget.



**Figur 1.** I epidemiologisk forskning (blå felter) fokuserer man på at afdekke og kvantificere årsager til sygdom og anvender typisk case-kontrol-studier som forskningsredskab. Øvrige forskningsdiscipliner er angivet til sammenligning.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Med afsæt i det danske tvillingeregister er vi nu i gang med at undersøge, i hvilken udstrækning PCOS er arvelig (den hidtidige forståelse) respektivt er betinget af eksogene faktorer, og om disse mulige eksogene faktorer er de samme som eller andre end dem, som forårsager TDS hos mænd.

Det kombinerede kvindelige og mandlige bidrag til infertilitet har medført, at 6% af alle børn, der bliver født i Danmark i dag, er konciperet under anvendelse af artificielle reproduktionsteknikker, for to tredjedele vedkommende in vitro-ferertilisering (IVF).

To videnskabelige spørgsmål har stået centralt ved vurderingen af disse teknikker: Indebærer behandlingen en risiko for moderen, og er børn, der er blevet til på denne vis, lige så sunde som normalt konciperede børn?

Hvad angår det første spørgsmål, har den største bekymring været, om den ovarielle hyperstimulation kunne øge risikoen for senere at få cancer ovarii. Dette er overbevisende blevet afvist i et dansk case-kontrol-studie, hvor man kunne dokumentere, at infertilitet og nulliparitet (med eller uden behandling) øger risikoen for cancer ovarii med en faktor 2, mens selve behandlingen ikke indebærer nogen øget risiko, men tværtimod nedsætter risikoen, hvis behandlingen resulterer i graviditet og fødsel, hvilket den gør hos omkring to tredjedele af de par, som søger behandling [3].

Hvad angår børnenes sundhed har man i en række også danske studier dokumenteret, at den øgede morbiditet blandt IVF-børn overvejende kan tilskrives den høje rate af gemelli-graviditeter med den deraf følgende øgede risiko for præmaturo fødsel. Tages der højde for dette forhold, er morbiditeten i det væsentlige ens blandt IVF-børn og kontrolbørn. Dog synes cerebral parese at forekomme hyppigere blandt IVF-*singletons* end blandt *singleton*-kontrolbørn [4]. En del af forklaringen er fænomenet *vanishing twins*, idet omkring 10% af IVF-*singletons* starter deres føtale liv med at have en tvilling, som i løbet af graviditeten går til grunde [5]. Overlevende tvillinger til en in utero død tvilling har en øget risiko for at få cerebral parese (med eller uden forudgående IVF). Løsningen er kun at transferere et æg (*elective single embryo transfer* eller eSET), hvorved vi både forebygger de præmature gemelli-fødsler og *vanishing twins*.

Kombinationen af et IVF-register og et landspatientregister (LPR) indebærer, at vi også i de kommende år kan forvente væsentlige videnskabelige danske bidrag til en afklaring og nuancering af spørgsmålet om morbiditet blandt IVF-børn.

### Farmakoepidemiologi

Farmakoepidemiologi er internationalt etableret som en selvstændig forskningsdisciplin. Formålet er at kortlægge kort- og langtidsvirkninger til forskel for de umiddelbare kliniske virkninger af lægemiddelbrug. Med det enorme antal nye lægemidler, som løbende udvikles, ligger der en kolossal udfordring for farmakoepidemiologien i retning af så tidligt som

praktisk muligt at få kortlagt langsigtede gevinster og risici ved brugen.

I en gynækologisk sammenhæng har fokus været rettet imod p-piller og hormonterapi (HT). I første omgang indebar LPR mulighed for nationale case-kontrol-studier af risikoen for tromboembolisk sygdom. Det blev dokumenteret, at risikoen for arteriel trombose er blevet reduceret i takt med reduktionen i p-pillernes hormonindhold, men at der stadig persisterer en trefold øget risiko for venøs tromboemboli [6, 7].

Mens kvindelige kønshormoner efter al foreliggende evidens synes at indebære en substantiel beskyttelse imod arteriel trombose hos kvinder i fertil alder, hvor f.eks. incidensraten af akut myokardieinfarkt er halvt så stor som hos mænd, synes HT i det første tiår efter menopausen at indebære en neutral effekt på risikoen for arteriel trombose [8]. Østrogener synes at have en gunstig effekt på karvæggen, hvilket betinger en forsinket arteriosklerose, men samtidig, specielt i kombination med gestagener, en ugunstig effekt på koagulationssystemet, hvorved nettoeffekten af HT i de første ti år efter menopausen altså er neutral. Herefter ser koagulationseffekten ud til at dominere over den gunstige karvæggeffekt.

Der foreligger solid evidens for, at risikoen for udvikling af brystkræft er øget i forbindelse med HT, specielt efter mange års behandling. Risikoen for dødelig brystkræft synes imidlertid at være langt mindre eller slet ikke øget. Forståelsen af hormoners indflydelse på risikoen for brystkræft vil i de kommende år være fokuseret på de tumortyper, som opstår efter HT, på hvorfor incidens og dødelighed ikke følges ad, på betydningen af forskellige administrationsveje, af en reduceret dosis og på, om forskellige gestagentyper indebærer en differentieret risiko.

Den samtidige eksistens af et LPR (cancerregister) og et lægemiddelstatisikregister (fra 1994) indebærer – efter at der politisk er åbnet mulighed for at anvende data i sidstnævnte også til videnskabelige formål – et i international målestok enestående redskab til at gennemføre farmakoepidemiologiske studier i stor skala inden for kort tid og med relativt beskedne budgetter. Det er svært at finde gode argumenter imod, at Danmark de kommende år vil kunne indtage en videnskabelig international førerstilling inden for dette forskningsområde – vores redskaber er simpelthen de bedste, der rådes over globalt. Hvis vi udviser lidt talent for at udnytte disse muligheder, kan vi håbe på at få kanaliseret nogle af de betydelige økonomiske resurser, som årligt allokeres til international forskning inden for området, til dansk farmakoepidemiologisk forskning.

### Klinisk kvalitet

Vi udfolder store anstrengelser for at måle og dokumentere kvaliteten i vores kliniske arbejde. Fokus har for en stor del været på struktur og især på de processer, som finder sted i sektoren, senest ved en række akkrediteringsinitiativer. Fra et

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

klinisk videnskabeligt synspunkt er det imidlertid nok så interessant at sikre en god resultat kvalitet. En række landsdækkende kliniske kvalitetsdatabaser er etableret med netop det sigte at måle og dokumentere sidstnævnte.

Et centralt spørgsmål er, hvordan vi genererer data til analyse af resultat kvaliteten. Vi har i gynækologien søgt at argumentere for, at man på en række områder med fordel kan anvende de data, som i forvejen registreres i LPR, idet dette rummer en række nøgleindikatorer til måling af klinisk kvalitet [9]. Vi har (som det første speciale) nu to landsdækkende kliniske kvalitetsdatabaser kørende, hvori der genereres kvalitetsdata for henholdsvis hysterektomi og abort ud fra data i LPR. For at kunne risikojustere de enkelte afdelingers produktion har man suppleret den rutinemæssige registrering i LPR med oplysninger om f.eks. rygning, vægt og alkoholforbrug. Fordelene ved at anvende denne datakilde er, at registreringen principielt er landsdækkende fra dag et, at vi undgår dobbeltregistrering, og at vi kan anvende en gang indtastede data i flere sammenhænge, f.eks. kan forskningsprojekter koble kvalitetsregistreringen i LPR med den righoldige mængde af øvrige data, som findes i registeret.

Inden for gynækologisk cancer og fertilitetsbehandling har vi omvendt måttet erkende, at omfanget af supplerende registrering, hvis den skulle baseres på LPR, er så omfattende, at man med fordel kan etablere separat onlineindberetning på disse to områder, som det nu sker i den Danske Gynækologiske Cancerdatabase (DGC) og ved den nationale IVF-registrering. Så der er ikke tale om et enten-eller, men om at vælge den mest hensigtsmæssige kilde til kvalitetsdata inden for en given aktivitet. Ved i videst mulig udstrækning at vælge

LPR som datakilde undgås dobbeltregistrering, hvorved de kliniske enheder spares for et betydeligt registreringsarbejde.

I LPR vil man derved på en og samme tid kunne generere data til økonomisk DRG-afregning samt til en rutinemæssig kvalitetsmonitorering inden for en række områder, og samtidig vil de kunne indgå i datagrundlaget for epidemiologiske forskningsprojekter. En smidiggørelse af mulighederne for at effektivere udtræk fra denne multidisciplinære nationale database bør prioriteres højt.

Korrespondance: *Øjvind Lidegaard*, Gynækologisk Klinik, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: oejvind.lidegaard@rh.hosp.dk

Antaget: 21. marts 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen er skrevet på basis af forfatterens professortilrædelsesforelæsning for at belyse aktive frontlinjeforskningsområder i Danmark.

#### Litteratur

1. Skakkebæk NE, Rajper-De Meuts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: An increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16:972-8.
2. Swan SH, Main KM, Liu F et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspec* 2005;113:1056-61.
3. Mosgaard BJ, Lidegaard Ø, Kjær SK et al. Infertility, fertility drugs and invasive ovarian cancer: a case-control study. *Fertil Steril* 1997;67:1005-12.
4. Lidegaard Ø, Pinborg A, Andersen AN. Imprinting diseases and in vitro fertilisation. Danish National IVF cohort study. *Human Reprod* 2005;20:950-4.
5. Pinborg A, Lidegaard Ø, Freiesleben NLC et al. Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies. *Hum Reprod* 2005;20:2821-9.
6. Lidegaard Ø. Oral contraception and risk of cerebral thromboembolic attacks: results of a case-control study. *BMJ* 1993;306:956-63.
7. Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism. *Contraception* 1998;57:291-301.
8. Pedersen AT, Lidegaard Ø, Kreiner S et al. Hormone replacement therapy and risk of non-fatal stroke. *Lancet* 1997;350:1277-83.
9. Lidegaard Ø, Hammerum MS. Landspatientregisteret som redskab i løbende produktions- og kvalitetskontrol. *Ugeskr Læger* 2002;164:4420-3.

## Kvalitetssikring af antibiotikabehandling

### Nytter det – og hvad har størst effekt?

Professor Hans Jørn J. Kolmos

Odense Universitetshospital, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling

Antibiotika indtager en særstilling blandt moderne lægemidler: De er rettet imod bakterier, og patienterne har kun gavn af behandling i den udstrækning, bakterierne er årsag til infektion og kan elimineres med antibiotika. Til gengæld er der tale om en kurativ behandling, og heri adskiller antibiotika sig fra stort set alle andre lægemidler, som enten virker symptomatisk eller substituerende. Men effekten på bakterier inde-

bærer, at antibiotika også kan have alvorlige økologiske bivirkninger: De kan disponere til hospitalsinfektioner ved omstempning af patienternes normalflora, og bakterierne kan udvikle antibiotikaresistens. Det sidste har i særlig grad givet anledning til bekymring gennem de senere år [1, 2]. Resistensudviklingen kan imødegås på to måder: Man kan udvikle nye antibiotika til erstatning for dem, der tabes, eller man kan forsinke resistensudviklingen ved målrettet anvendelse af de antibiotika, som allerede er til rådighed. Udviklingen af nye antibiotika er en langsom og kostbar proces, som i det lange løb har svært ved at holde trit med resistensudviklingen [2]. Det understreger betydningen af den anden strategi: at mål-