

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

diet hverken er randomiseret eller blindet. Et randomiseret studie ville naturligvis give mere sammenlignelige grupper, men kan ikke aktuelt gennemføres som følge af kravet om informeret samtykke i gældende lovgivning. Et stort observationelt studie, hvor alle behandlede indgår, kan desuden i høj grad afspejle, hvordan en intervention kan påvirke den daglige praksis.

Det er ikke overraskende, at retningslinjer kan forbedre en behandling i og med, at de er baseret på videnskabelige undersøgelser, men det er slående, at 30-dages overlevelsen kan forbedres så markant. Ikke desto mindre er det i overensstemmelse med andre studier [7, 8].

Det kunne være interessant at se, om prognosen efter hjer-testop på hospital også er forbedret.

Vi er ikke i stand til at vurdere, hvorvidt brugen af det mekaniske brystkompressionsapparat var medvirkende til den øgede overlevelse, da apparatet var associeret med en øget forekomst af ROSC, men også med en forringet 30-dages overlevelse. Den forringede overlevelse kan muligvis skyldes selektionsbias. Apparatet blev kun anvendt ved 77/419 = 18% af episoderne med hjer-testop, hvor man forsøgte genoplivning, og set i det lys kan man næppe konkludere, at apparatet var blevet fuldt implementeret i vores enhed. Til trods for at apparater til mekanisk brystkompression har vundet en vis udbredelse, er det videnskabelige belæg for brugen fortsat forholdsvis uafklaret [4, 5].

Vi konkluderer, at implementeringen af de nye ERC 2005-retningslinjer var forbundet med en øget overlevelse efter hjer-testop uden for hospital i København.

Korrespondance: *Jacob Steinmetz*, Anæstesi- og Operationsklinikken, HovedOrtoCentret 4231, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: jacobsteinmetz@dadlnet.dk

Antaget: 25. august 2008

Interessekonflikter: *Søren Loumann Nielsen* og *Steen Barnung* har modtaget økonomisk støtte fra Zoll/Medidane.

Taksigelse: En stor tak til sekretærerne *Gitte Brofeldt*, *Marianne Damgaard* og *Lena Andersen* på Akutlægebilen for hjælp til opgørelse af follow-updata samt til *Tina Calundann* for assistance ved manuskriptudarbejdelse.

This article is based on a study first reported in *Acta Anaesthesiol Scandinavica* 2008;52:908-13.

Litteratur

1. European Resuscitation Council for resuscitation 2005. Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators. *Resuscitation* 2005;67:S7-23.
2. Steinmetz J, Rasmussen LS, Nielsen SL. Long-term prognosis for patients with COPD treated in the prehospital setting – is it influenced by hospital admission? *Chest* 2006;130:676-80.
3. Horsted TI, Wanschler MC, Rasmussen LS et al. Hypotermibehandling efter hjer-testop – en status. *Ugeskr Læger* 2006;168:458-61.
4. Ong ME, Ornato JP, Edwards DP et al. Use of an automated, load-distributing band chest compression device for out-of-hospital cardiac arrest resuscitation. *JAMA* 2006;295:2629-37.
5. Hallstrom A, Rea TD, Sayre MR et al. Manual chest compression vs use of an automated chest compression device during resuscitation following out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2006;295:2620-8.
6. Lucas FL, DeLorenzo MA, Siewers AE et al. Temporal trends in the utilization of diagnostic testing and treatments for cardiovascular disease in the United States, 1993-2001. *Circulation* 2006;113:374-9.
7. Rea TD, Helbock M, Perry S et al. Increasing use of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital ventricular fibrillation arrest: survival implications of guideline changes. *Circulation* 2006;114:2760-5.
8. Olasveengen TM, Wik L, Kramer-Johansen J et al. Is CPR quality improving? A retrospective study of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;75:260-6.

Abatacept til behandling af reumatoid arthritis

Overlæge Henrik Nielsen & overlæge Annette Hansen

Herlev Hospital, Medicinsk Afdeling Q

Resume

Abatacept er et opløseligt fusionsprotein bestående af humant cytotoxisk lymfocyt-associeret antigen 4 (CTLA4), der er bundet til den modificerede (*fixed combination*) (Fc)-del af immunoglobulin (IgG)1. Abatacept virker som selektiv kostimulationsmodulator ved at binde sig til CD80/CD86 på den antigenpræsenterende celle. Derved blokeres T-cellens interaktion med CD28, og aktivering af T-cellen hæmmes. Resultatet er en hæmning af dannelsen af proinflammatoriske cytokiner samt en osteoklast-hæmmende effekt. Behandling med abatacept har i kliniske studier vist sig at kunne reducere sygdomsaktiviteten og radiologisk progression hos patienter med reumatoid arthritis (RA).

I den vestlige verden rammes 0,5-1% af befolkningen af reumatoid arthritis (RA). Årsagen til sygdommen er ukendt, men der er en øget forståelse af de patogene mekanismer. De antigener (ukendte), som er associerede til sygdommen, bliver formentligt præsenteret for T-celler via professionelle antigenpræsenterende celler (APC) eksempelvis dendritceller, makrofager og aktiverede B-lymfocytter. Kroppens regulering af T-celler (via HLA-DR-antigen og CD28) er en central adgang for betændelse ved RA og bliver derfor et naturligt mål for et terapeutisk tiltag. APC-stimulerede T-lymfocytter afstedkommer aktivering af makrofager og B-lymfocytter.

Kemi

Abatacept er et opløseligt fusionsprotein, der består af humant cytotoxisk lymfocyt-associeret antigen 4 (CTLA4), der er bundet til den modificerede *fixed combination* (Fc)-del

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

af IgG1. Abatacept virker som selektiv kostimulationsmodulator ved at binde sig til CD80/CD86 på den antigenpræsenterende celle. Derved blokeres T-cellens interaktion med CD28, og aktivering af T-cellen hæmmes (**Figur 1**).

Virkningsmekanisme

Abatacepts immunsuppressive effekt blev afprøvet i den klassiske kollageninducerede rottearthritis (CIA)-undersøgelse, hvor såvel histologiske som kliniske fund blev vurderet [1]. Man fandt hos de rotter, der blev forbehandlet med abatacept (1mg/kg), en 90% blokering af kollagenspecifikke antistoffer og et signifikant fald i pro-inflammatoriske cytokiner. Histopatologiske fund fra ankelledene viste en reduktion af IL-6 og osteoklaster, som udtryk for en markant gunstig effekt på led og knogler sammenholdt med kontrolgruppen. Undersøgelser af synovialisvæv fra patienter med RA (n = 12), der blev behandlet med abatacept (10 mg/kg) på grund af vedvarende sygdomsaktivitet over tre måneder trods anti-tumornekrosefaktor (TNF)-terapi, viste et fald i et multiplum af inflammationsaktive celler i vævet samt en reduktion mRNA-ekspression af pro-inflammatoriske gener [2]. Blokering af T-celleaktivering med abatacept synes således at kunne kræfte at flere *pathways* blokeres i betændelsen. Denne effekt synes at komme i stand blot ved en fjernelse af det kostimulatoriske signal til T-cellen (CD 28) [3]. Abatacept griber dog overraskende nok ikke ind i forsvaret mod kronisk *Mycobacterium tuberculosis* i dyremodeller [4].

Farmakokinetik

Ved gentagne intravenøse infusioner hos RA-patienter har de farmakokinetiske resultater for abatacept vist dosisproportionelle stigninger i den maksimale koncentration (C_{max}) og af arealet under kurven (AUC) i dosisområdet 2-10 mg/kg. Ved 10 mg/kg er den gennemsnitlige halveringstid 13,1 dag og den systemiske *clearance* ca. 0,22 ml/time/kg.

Kliniske studier

Abatacept er undersøgt på voksne patienter med aktiv RA i flere prospektive, randomiserede, dobbeltblindede og placebo-kontrollerede studier. De væsentlige kliniske studier, der ligger til grund for præparatets godkendelse, vil kort blive gennemgået.

I studierne blev patienterne randomiseret til en fast dosis abatacept, der blev bestemt ud fra patienternes vægt (< 60 kg; 500 mg, 60-100 kg; 750 mg, >100 kg; 1.000 mg) eller til placebo. Infusionerne blev givet intravenøst ved studiets indledning, uge 2, uge 4 og herefter hver fjerde uge.

I *Abatacept in inadequate responders to methotrexate* (AIM) [5] blev abatacepts sikkerhed og effekt sammenlignet med placebo hos patienter med utilstrækkeligt respons på methotrexat (MTX). Efter seks måneder kunne dosis af MTX og prednisolon justeres, og endnu et *disease modifying antirheumatic drug* (DMARD) kunne gives. Der indgik 652 patienter,

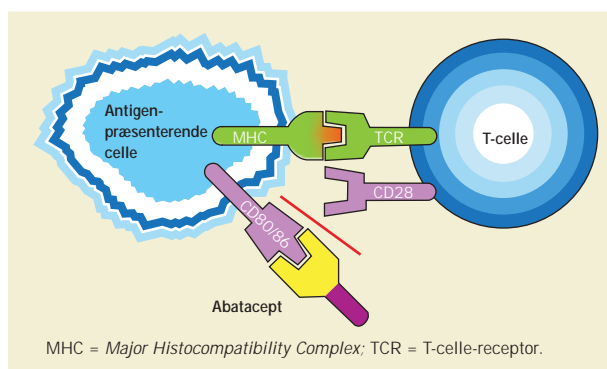
og slutpunktet efter seks måneder var ACRs responskriterier, hvor ACR 20, ACR 50 og ACR 70 betyder en forbedring på 20%, 50% og 70% i forhold til udgangspunktet. Efter seks måneders behandling sås en statistisk signifikant forbedring i ACR-respons i abatacept-gruppen versus placebo (ACR 20; 67,9% versus 39,7%, ACR 50; 39,9% versus 16,8% og ACR 70 19,8% versus 6,5%). Sygdomsaktiviteten blev også vurderet ved hjælp af *Disease Activity Score 28* (DAS 28). Her sås også en signifikant forskel mellem grupperne, idet 14,8% af de patienter, der blev behandlet med abatacept, var i remission (DAS 28 $\leq 2,6$) efter ½ år i modsætning til 2,8% i placebogruppen. Efter 12 måneder var tallene henholdsvis 23,8% og 1,9%.

Progressionshastigheden af radiologisk ledskaede blev vurderet ved hjælp af den Genant-modificerede *Total Scape Score*. Progressionshastigheden var signifikant nedsat i abatacept-gruppen sammenlignet med placebogruppen.

I studiet *Abatacept trial in treatment of anti-TNF alfa inadequate responders* (ATTAIN) (n = 389) [6] blev abatacepts virkning vurderet hos patienter med utilstrækkeligt respons på et TNF-alfa-hæmmende middel. TNF-hæmmeren blev seponeret inden randomiseringen. Patienterne vedblev med at blive behandlet med mindst et DMARD. Slutpunktet efter seks måneder var igen ACR-respons, og her sås igen en signifikant forbedring i abatacept-gruppen i forhold til placebo gruppen (ACR 20; 50,4% versus 19,5%, ACR 50; 20,3% versus 3,8%, ACR 70; 10,2% versus 1,5%).

I begge studier sås en signifikant forbedring i ACR 20-respons versus placebo efter administration af den første dosis (dag 15), og den forblev signifikant igennem hele studiet. I åbne forlængelser af studierne sås varige og blivende ACR 20, 50 og 70 gennem henholdsvis 24 og 18 måneder ved abataceptbehandling.

Patienternes fysiske formåen blev i begge studier vurderet ved hjælp af *Disease Assessment Questionnaire Disability Indeks* (HAQ). I begge studier opnåede gruppen, der blev behandlet med abatacept, en signifikant forbedring i fysisk formåen sammenlignet med placebogruppen, og denne forbedring blev bibeholdt såvel under studiet som i den åbne opfølgning.



Figur 1. Abatacept. Selektiv modulator af T-lymfocyt-kostimulation.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Spørgeskemaundersøgelsen *Health-Related Quality of life* (SF36) blev udført i ATTAIN-studiet, og her sås for alle parametre en signifikant forbedring i abataceptgruppen.

Med henblik på at undersøge sikkerheden af behandling med abatacept i den kliniske hverdag blev studiet *Abatacept study of safety in use with other RA therapies* (ASSURE) (n = 1.456) udført [7]. I studiet blev aktive RA-patienter, der var i behandling med ≥ 1 ikkebiologisk og/eller biologisk DMARD-randomiseret til at få abatacept eller placebo i kombination med den DMARD behandling, de allerede fik. Behandlingen med abatacept resulterede igen i bedring, hvad angik fysisk formåen og sygdomsaktivitet.

Effekten af abatacept og det TNF-alfa-hæmmende middel infliximab (3 mg/kg hver ottende uge) over for placebo (n = 431) blev undersøgt på RA-patienter med utilstrækkelig MTX-respons i ATTEST-studiet [8]. Der sås en signifikant forbedring i DAS28 ($p < 0,001$) med abatacept og infliximab sammenlignet med placebo efter seks måneder. Resultaterne for abatacept og infliximab var sammenlignelige.

Indikationer og kontraindikationer

Abatacept er godkendt til behandling af moderat til svær aktiv RA i kombination med MTX, hvor anden behandling, herunder mindst en TNF-alfa-hæmmer, har haft utilstrækkelig effekt eller har medført uacceptable bivirkninger.

Kontraindikation er kendt allergi, overfølsomhed over for det aktive stof eller et af hjælpestofferne, akut infektion, graviditet, amning, levende vaccine og malignitet.

Forsigtighedsregler

Abatacept har ikke været undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Behandlingsdosis kan derfor ikke angives. Der bør udvises øget forsigtighed hos ældre patienter og patienter med kronisk obstruktiv lungelidelse på grund af øget infektionsrisiko.

Reaktivering af kronisk hepatitis er set, hvorfor screening for hepatitis B og C bør udføres før behandling med abatacept og til trods for, at der ikke er set øget forekomst af TB, bør der screenes for latent TB.

Interaktioner

Kombination med TNF-hæmmende midler øger infektionsrisikoen trods manglende påvirkning af abatacepts *clearance*. Derfor er kombinationsbehandling med andre biologiske lægemidler og abatacept kontraindiceret.

Der er ikke identificeret nogen øget risiko i for bivirkninger i forbindelse med brug af abatacept i kombination med sygdomsmodificerende stoffer (DMARD).

Bivirkninger

I studierne AIM, ATTAIN og ASSURE, der omhandlede 1.650 patienter, blev der observeret mindre end 1% overfølsomhedsreaktioner. I tre tilfælde var der tale om straksreaktioner,

anafylaktiske (2) og anafylaktoide (1) tilfælde. Ved milde reaktioner kan infusionen ofte genoptages med nedsat infusionshastighed. Der er ikke observeret fatale reaktioner.

Alvorlige infektioner fandtes hos 1,8% af de abatacept-behandlede versus 1% af de placebo-behandlede. Omfanget af infektioner, der måske kunne henregnes til behandlingen var 23,2% i abataceptgruppen mod 19,5% i kontrolgruppen. Efter endt infusion og i dagene efter ses hovedpine (hyppigste bivirkning), hoste, svimmelhed, diarre, abdominalsmerter, kvalme, leverpåvirkning med alaninaminotransferase (ALAT)-, aspartataminotransferase (ASAT)-stigning, hypertension og træthed.

De foreløbige fund ved RA tyder på, at incidensen af anti-abatacept-antistoffer er 2,8% (62/2237) hos patienter, der er behandlet i op til tre år. Betydningen af dette kendes ikke.

Dosis

Abatacept administreres som intravenøs infusion over 30 minutter og dosis justeres efter vægt svarende til ca. 10 mg/kg. Præmedicinering er ikke nødvendig. Efter den initiale indgift gives stoffet ved uge 2 og 4 og derpå hver fjerde uge. Et hætteglas indeholder 250 mg abatacept (i pulverform). Anden dosering mængde/interval kan ikke anbefales. Dosisreduktion hos ældre er ikke nødvendigt.

Den gennemsnitlige medicinpris for et års behandling er 107.000 kr. for en patient på 70 kg.

Monitorering

Behandlingen er en specialistopgave, og den vil kun blive administreret på sygehuse i Danmark. Monitorering omfatter patientanamnese, tidligere RA-behandling, biokemiske, bakteriologiske og serologiske undersøgelser for aktiv og latent infektion (tuberkulose og kronisk hepatitis), malign sygdom, nyresygdom og graviditet. Ved mistanke om aktiv eller latent tuberkulose behandles i henhold til afdelingens strategi, før behandling med abatacept opstartes. Patienternes data registreres i den nationale kvalitetsdatabase DANBIO.

I forbindelse med infusionen monitoreres blodtryk, puls og temperatur løbende. Der skal være mulighed for at behandle anafylaktiske, kardiovaskulære og pulmonale komplikationer. Såfremt patienten tidligere har modtaget behandling med TNF-hæmmer, skal patienten monitoreres tæt med henblik på infektion.

Monitorering af perifere celletal med for eksempel flowcytometri og T-celle-*subsets* både før og efter opstart er uafklarede, men kan muligvis give vigtige informationer om patienter i risikogrupper, som det er tilfældet med andre centralt cellebremsende biologiske lægemidler [9].

Fremtidige udfordringer i forbindelse med anvendelse af biologiske lægemidler

Med introduktionen af en lang række nye biologiske lægemidler, eksempelvis abatacept, melder der sig - ud over sæd-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

vanlig monitorering af bivirkninger og effekt – også andre spørgsmål. Hvorledes kan vi forudsige, om disse stoffer (biologiske medicamina) kan give en effekt – helst remission – på den aktive betændelsestilstand ved gigten? For TNF-hæmmers vedkommende har designet af monitorering for biotilgængelighed [10], dvs. skabelsen af mulighed for individuel optimeret dosering, været i fokus. Præliminære data viser stor spredning i biotilgængeligheden over tid. Disse er forhold, der skal følges op på for abatacept. En anden mulighed er at undersøge det enkelte individs genomfølsomhed for lægemidlet.

Korrespondance: *Henrik Nielsen*, Medicinsk Afdeling O, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: hennie04@heh.regionh.dk

Antaget: 4. juli 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Kliwinski C, Kukral D, Postelnek J et al. Prophylactic administration of abatacept prevents disease and bone destruction in a rat model of collagen-induced arthritis. *J Autoimmun* 2005;165-71.
2. Buch M, Boyle D, Saleem B et al. The selective co-stimulation modulator Abatacept decreases synovial inflammation and expression of pro-inflammatory cytokines in patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum (suppl)* 2005;1164.
3. Linsley PS, Brady W, Urnes M et al. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. *J Exp Med* 1991;174:561-9.
4. Bigbee CL, Gonchoroff DG, Vratsanos G et al. Abatacept treatment does not Exacerbate chronic Mycobacterium tuberculosis infection in mice. *Arthritis Rheum* 2007;2557-65.
5. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW et al. Effect of Abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. *An Intern Med* 2006;144:865-76.
6. Luggen M, Sherrer Y, Kremer J et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114-23.
7. Weinblatt M, Combe B, Covucci A et al. Safety of the selective co-stimulation modulator Abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drug. *Arthritis Rheum* 2006;54:2807-16.
8. Schiff M, Keiserman M, Coddling C et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab versus placebo in ATTEST: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to Methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096-1103.
9. Roll P, Kneitz C, Dorner C et al. B-cell subsets as predictors of response in patient with RA treated with Rituximab. *Arthritis Rheum* 2007;1431
10. Bendtzen K, Geboreck P, Svenson M et al. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum* 2006;54:3782-89.

Operation for ovariecancer i Danmark 2004-2007

Professor Bent Ottesen,
cand.scient.san.publ Maria Gerding Iversen &
professor Henrik Kehlet

Rigshospitalet, Juliane Marie Centeret,
Gynækologisk Klinik og Enhed for Kirurgisk Patofysiologi, og
Sundhedsstyrelsen, Enhed for Monitorering og
Medicinsk Teknologivurdering

Resume

Introduktion: Tidligere nationale opgørelser har vist, at organisationen af den kirurgiske behandling for cancer ovarii i Danmark ikke er optimal, idet behandling sker på for mange afdelinger.

Materiale og metoder: Udtræk fra Landspatientregisteret i perioden 1. januar 2004 til 31. december 2007. Analysen omfatter alle primære operationer i perioden, hvor antal operationer pr. afdeling, gennemsnitlig postoperativ liggetid samt mortalitet er kortlagt.

Resultater: I alt 1.909 kvinder blev opereret for cancer ovarii, med uændret antal pr. år over de fire år, perioden dækker. Operationerne foregik på 47 afdelinger fordelt på 29 hospitaler, mens stadium III-IV-kræfttilfældene blev opereret på 31 afdelinger. Sidstnævnte operationer var faldende i perioden til otte afdelinger i 2007 og yderligere reduktion til seks afdelinger er planlagt i 2008. Tredivedages mortaliteten var 3,9% og lå stabilt i perioden.

Diskussion: Operation for kræft i æggestokkene foregår fortsat på flere afdelinger end de fem, der blev anbefalet af Sundhedsstyrel-

sen i Specialevejledningen i 2001, men dog på færre afdelinger end opgjort i perioden 2002-2003.

Forekomsten og mortaliteten efter cancer ovarii er høj i Danmark [1, 2]. Den primære behandling er operation – også ved de senere stadier, hvor sufficient nedsættelse af tumorbyrden er vist at bedre overlevelsen ved kombination med relevant kemoterapi [3, 4]. Sundhedsstyrelsen anbefalede i 2001, at behandlingen skulle foregå på de fem gynækologisk/onkologiske centre [5]. Denne anbefaling har fundet støtte hos Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) og Dansk Gynækologisk Cancer (DGC). Alligevel viste en landsdækkende opgørelse, der blev gennemført fra 1. juli 2002 til 31. december 2003, en u hensigtsmæssig organisation af kirurgien for kræft i æggestokkene, idet denne blev udført på ca. 50 afdelinger, ligesom operationsmortaliteten var 4,2% [6]. En efterfølgende undersøgelse af selve den kirurgiske procedure har endvidere antydnet, at denne ikke er optimal set ud fra et radikalt tumoronkologisk synspunkt [7].

Formålet med denne undersøgelse har derfor været at belyse udviklingen i organisationen af den kirurgiske behandlingsindsats for cancer ovarii i Danmark i perioden 1. januar 2004 til 31. december 2007.