



TABEL 1

Prævalens af sequelae og brug af medicin, procentandele.

Sequelae	
Kronisk smerte ^a	29
Paræstesier ^a	47
Hævelse af arm/skulder ^a	25
Fantomfølelser ^a	19
Allodyni ^a	15
Daglig aktivitet begrænset pga. sequelae ^a	20
Holdt op med at arbejde/skiftet job ^a	11
Brug af medicin	
I løbet af de sidste 2 uger	74 (1 slags medicin) 51 (mindst 2 slags medicin)
Brug af opioidanalgetika (ingen kroniske smerter vs. kroniske smerter) ^a	5 vs. 12
Brug af nonopioidanalgetika (ingen kroniske smerter vs. kroniske smerter) ^a	50 vs. 73

a) Patienterne blev bedt om at rapportere de gener og det analgetikaforbrug, der var relateret til tidligere brystkræft eller behandling af denne.

senfølger. Dette gælder også vejledning og udredning til afklaring af, om smerter og andre gener kan skyldes recidiv. Specielle kliniske retningslinjer for monitoring af senfølger bør udvikles, og forebyggelse af senfølger bør have høj forskningsmæssig prioritet. *The Institute of Medicine Committee* i USA har foreslået at oprette *cancer survivorship care plans* [10]. Disse planer indeholder information om tidligere behandling, lægekontakter, risikoprofil vedrørende senfølger og anbefalinger vedrørende screening, således at både speciallæger og egen læge kan optimere diagnostik og

behandling for kræftoverlevende. Artiklernes fund kan forhåbentlig medvirke til at øge opmærksomheden på senfølger og andre problemer efter brystkræftbehandling. Sammenfattende kan sequelae efter brystkræft være reelle problemer, der kan påvirke det daglige liv. Det anbefales systematisk at udspørge patienter om, hvorvidt de oplever de nævnte problemer.

KORRESPONDANCE: Vera Peuckmann, Department of Anaesthesiology, RWTH Aachen University Hospital, DE-52074 Aachen. E-mail: vpeuckmann@ukaachen.de

ANTAGET: 3. september 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

TAKSIGELSE: Undersøgelsen blev støttet af Kræftens Bekæmpelse, Handelsgartner Ove William Buhl Olesen og ægtefælle fru Edith Buhl Olesens Mindelegat, Krista og Viggo Petersens Fond, Beckett-Fonden, Gangstedfonden samt Willy og Ingeborg Reinhardts Fond.

This article is based on a study first reported in *European Journal of Pain* 2009;13:478-85, *Breast Cancer Research and Treatment* 2007;104:39-46 & *European Journal of Cancer* 2009;45:625-33.

LITTERATUR

- Veronesi, U., et al., Breast cancer. *Lancet*, 2005. 365(9472): p. 1727-41.
- Mouridsen, H.T., et al., Improvement of prognosis in breast cancer in Denmark 1977-2006, based on the nationwide reporting to the DBCG Registry. *Acta Oncol*, 2008. 47(4): p. 525-36.
- Peuckmann, V., et al., Chronic pain and other sequelae in long-term breast cancer survivors: Nationwide survey in Denmark. *European Journal of Pain* (in press), 2008.
- Peuckmann, V., et al., Health-related quality of life in long-term breast cancer survivors: nationwide survey in Denmark. *Breast Cancer Res Treat*, 2007. 104(1): p. 39-46.
- Peuckmann, V., et al., Health care utilisation and characteristics of long-term breast cancer survivors: nationwide survey in Denmark. *Eur J Cancer*, 2009. 45(4): p. 625-33.
- Eriksen, J., et al., Epidemiology of chronic non-malignant pain in Denmark. *Pain*, 2003. 106(3): p. 221-8.
- Eriksen, J., et al., Health care utilisation among individuals reporting long-term pain: an epidemiological study based on Danish National Health Surveys. *Eur J Pain*, 2004. 8(6): p. 517-23.
- Rostgaard, K., et al., Do clinical databases render population-based cancer registers obsolete? The example of breast cancer in Denmark. *Cancer Causes Control*, 2000. 11(7): p. 669-74.
- Falborg, H., Brug for meget mere viden om senfølger. Kræftens Bekæmpelse; nyheder og presse; URL: <http://www.cancer.dk/Cancer/Nyheder/2009kv1/brugforvidenomsenfoelger.htm?category=6>. (20. januar 2010)
- Hewitt M, From a cancer patient to cancer survivor: Lost in transition. 2005.

Rekombinant humant deoxyribonuklease til andet end cystisk fibrose

Læge Kim Kristensen

OVERSIGTSARTIKEL

Rigshospitalet,
Pædiatrisk Klinik 2

RESUME

Rekombinant humant deoxyribonuklease (rhDNase) reducerer viskositeten af sputum. Effekt er dokumenteret ved cystisk fibrose og postoperativt hos børn med hjertelidelse. Hos børn med astma har en engangsdosis af rhDNase ikke effekt. Ved respiratorisk syncytialvirusinfektion er behandling med rhDNase måske associeret med et øget behov for iltbehandling. Hos voksne med idiopatiske bronkiektasier medfører rhDNase flere pulmonale eksacerbationer og øget fald i lungefunktionen. Der

foreligger ikke kontrollerede studier vedrørende behandling med rhDNase hos patienter med atelektase eller primær ciliedyskinesi.

Den mukociliære *clearance* er en vigtig del af infektionsforsvaret i lungerne, og denne afhænger ud over ciliefunktionen, som ofte er nedsat under infektion, af viskositeten af mucus. Viskositeten er afhængig af blandt andet indholdet af dna [1]. Purulent sekret

indeholder store mængder dna på grund af indhold af mange neutrofile granulocytter [2, 3]. Dette er et velkendt problem hos patienter med forskellige lungesygdomme heriblandt cystisk fibrose. Deoxyribonuklease (DNase) er et naturligt forekommende enzym, som spalter dna og derfor mindsker viskositeten af purulent luftvejssekret. I 1950'erne forsøgte behandling med inhalation af DNase af bovin oprindelse til patienter med purulent luftvejssekret [4-6], men behandlingen blev opgivet efter et tilfælde af svær bronkospasme [7].

I begyndelsen af 1990'erne lykkedes det at fremstille humant rekombinant DNase (rhDNase), og in vitro-forsøg viste, at dette reducerede viskositeten af luftvejssekret fra patienter med cystisk fibrose [8]. Ved et efterfølgende klinisk forsøg kunne det vises, at inhalation af rhDNase i en dosis på 2,5 mg en eller to gange dagligt hos patienter med cystisk fibrose reducerede hyppigheden af antibiotikakrævende eksacerbationer, ligesom lungefunktionen bedredes. Bivirkningerne var milde og bestod i hæshed, pharyngitis, laryngitis, udslæt, brystsmertter og konjunktivitis [9]. Alvorlige bivirkninger er hos patienter med cystisk fibrose forfatteren bekendt ikke rapporteret. Aktuelt er rhDNase således indregistreret til behandling af patienter med cystisk fibrose. Stoffet har imidlertid i en årrække fundet anvendelse hos andre patientgrupper, og formålet med denne artikel er at gennemgå den litteraturmæssige baggrund herfor.

Der blev søgt på pubmed idet søgeordet *dnase* blev kombineret med *bronchiectasis*, *atelectasis*, *pneumonia*, *respiratory syncytial virus*, *primary ciliary dyskinesia*, *Kartagener's syndrome* og *asthma*. Relevante artikler samt relevante referencer i disse blev gennemgået.

BØRN OPERERET FOR KONGENIT HJERTELIDELSE

I alt 88 børn indgik i et studie, hvor man undersøgte effekten af rhDNase på det postoperative forløb efter hjerteoperation. Alle børnene var intuberede, og behandlingen blev givet som instillation i trakealtuben i en dosis på 0,2 mg pr. kg til børn < 5 kg og 0,1 mg pr. kg til børn > 5 kg. Behandlingen blev givet to gange daglig indtil ekstubation. I alt 45 børn med en medianalder på 3,6 måneder blev randomiseret til behandling med rhDNase, og 43 børn med en medianalder på 3,3 måneder blev randomiseret til behandling med placebo i form af isotonisk saltvand. Der fandtes ingen forskel grupperne imellem, hvad angik studiets primære effektmål nemlig hyppigheden af reintubation, men de børn, der var blevet behandlet med rhDNase, havde kortere varighed af såvel respiratorbehandling som ophold på intensivt afsnit. Desuden blev forekomsten af atelektaser reduceret [10].

Patient inhalerer rekombinant humant deoxyribonuklease.



ASTMA

Effekten af rhDNase blev undersøgt i et randomiseret, kontrolleret studie, der omfattede i alt 120 børn i alderen 2-15,4 år med moderat til svær astma vurderet ved en astmascore, der var baseret på respirationsfrekvens, oxygensaturation i atmosfærisk luft, stetoskopi, indtrækninger og grad af dyspnø. Inklusionskriterierne var herudover behov for minimum to inhalationer med beta-2-agonist i modtagelsen. Umiddelbart efter anden inhalation behandlede børnene en gang med inhalation af enten 5 mg rhDNase eller med isotonisk saltvand i tilsvarende volumen. En dosis på 5 mg rhDNase blev valgt ud fra en formodning om mulig suboptimal lungedeponering hos patienter med astma. Det primære effektmål var astmascore en time efter behandlingen, og studiet viste ingen forskel i denne imellem grupperne. Der fandtes heller ikke forskel, hvad angik varighed af iltbehandling eller indlæggelse [11].

INFEKTION MED RESPIRATORISK SYNCYTIALVIRUS

Behandling med rhDNase til børn, der er inficeret med respiratorisk syncytialvirus (RSV) er blevet evalueret i to randomiserede, kontrollerede studier. I det første randomiseredes 40 børn med en middelalder på 5,43 måneder til behandling med rhDNase 2,5 mg en gang daglig som inhalation.

Femogtredive børn med en middelalder på 4,53



FAKTABOKS

Rekombinant humant deoxyribonuklease

Reducerer behov for antibiotika og bedrer lungefunktionen hos patienter med cystisk fibrose.

Reducerer varighed af respiratorbehandling og ophold på intensivt afsnit samt forekomst af atelektaser postoperativt hos børn, der er opereret for hjertelidelse.

Har ingen effekt hos børn med akut astma.

Har ingen eller måske skadelig effekt hos børn med respiratorisk syncytialvirusinfektion.

Er kontraindiceret hos voksne med idiopatiske bronkiektasier.

Effekt er ikke dokumenteret hos patienter med atelektase eller primær cili dyskinesi.

TABEL 1

Behandling af atelektase med rekombinant humant deoxyribonuklease: serier.	Patienter	n	Alder	Administrationsvej	Dosis	Effekt	Ref.
	Ekstremt præmature	3	2-23 dage	Inhalation (n = 2)/ Endotrakealt (n = 1)	1,25 mg/1 mg/m ² engangsdosis	+	[16]
	Spædbørn ^a (præmature)	12 (10)	4-28 dage	Inhalation	1,25 mg × 2	+	[17]
	Diverse ^b	7	7 mdr.-12 år	Endotrakealt	4 mg/m ² × 2	-	[19]
	Diverse ^c	30	1 md.-11 år	Inhalation (n = 18)/ Endotrakealt (n = 12)	2,5 mg × 2/0,25 mg × 2	+/-	[20]
	Medullær skade	2	56-58 år	Inhalation	2,5 mg × 2	+	[18]

a) *Respiratory distress syndrome* (n = 9 (heraf fire med pneumoni)), hypoksisk iskæmisk encefalopati (n = 1), kongenit hjertesygdom (n = 1), krikofaryngeal akalasi (n = 1).

b) Hjerteoperation (n = 3), hovedtraume (n = 2), *adult respiratory distress syndrome* (n = 1), status epilepticus (n = 1).

c) Trakeomalaci (n = 7), retardatio psykomotorica (n = 5), kongenit hjertelidelse (n = 5), trakeostomi (n = 4), bronkopulmonal dysplasi (n = 3), epilepsi (n = 3), neuromuskulær sygdom (n = 2), bronkiektasier (n = 1).

måneder udgjorde kontrolgruppen, og de blev behandlet med solvens, som ligeledes blev givet som inhalation en gang daglig. Behandlingen blev givet i op til fem dage. Der var ingen effekt på respirationsfrekvens, hvæsen, indtrækninger og varighed af indlæggelse, men behandling med rhDNase var associeret med bedring i radiologisk score sammenlignet med kontrolgruppen [12]. Det andet studie omfattede 222 børn, som alle var iltkrævende. I alt 111 børn med en medianalder på 2,1 måned blev behandlet med rhDNase 2,5 mg to gange daglig givet som inhalation, og 111 børn med en medianalder på 2,3 måneder blev behandlet med inhalation af isotonisk saltvand ligeledes to gange daglig. Der var ingen forskel mellem grupperne, hvad angik symptomscore, men der var tendens til, at de patienter, der var blevet behandlet med rhDNase, havde behov for længerevarende iltbehandling ($p = 0,07$) [13].

IDIOPATISKE BRONKIEKTASIER

Effekten af rhDNase hos patienter med bronkiektasier er undersøgt i to randomiserede, kontrollerede studier. I det første randomiseredes i alt 61 patienter i alderen 33-72 år til inhalationsbehandling med enten rhDNase 2,5 mg to gange daglig, rhDNase 2,5 mg en gang daglig eller solvens to gange daglig. Behandlingen blev givet i 14 dage. Af de indgående patienter havde de fleste idiopatiske eller postinfektive bronkiektasier, men fire havde primær ciliædyskinesi, fem havde Youngs syndrom, tre havde allergisk bronkopulmonal aspergilose, og en havde substitutionsbehandling hypogammaglobulinæmi. Studiet viste ingen ændring i lungefunktionsparametre i behandlingsgrupperne, men der var en lille, men signifikant stigning i forceret vitalkapacitet i placebogruppen [14].

I det andet studie randomiseredes ialt 349 patienter med en medianalder på 60 år med idiopatiske bronkiektasier til behandling med enten rhDNase

eller placebo i form af solvens. Behandlingen blev givet som inhalation, og dosis af rhDNase var 2,5 mg to gange daglig. Studiet strakte sig over 24 uger og viste, at de patienter, der var blevet behandlet med rhDNase sammenlignet med de, der havde fået placebo, havde flere pulmonale eksacerbationer, ligesom de ved afslutningen af studiet havde et større fald i lungefunktionen [15].

I det første studie undersøgte endvidere transporten af mucus fra indgående patienter i en bovin tracheamodel. Der fandtes ikke forskel i transport-hastigheden af mucus fra patienter behandlet med rhDNase og mucus fra patienter behandlet med placebo, men tilsætning af rhDNase til mucusprøver, der var taget uden for studieperioden, nedsatte transport-hastigheden [14].

ATELEKTASE

Der er ikke udført kontrollerede studier, hvor man har undersøgt effekten af rhDNase på atelektaser, men der er publiceret fem serier, som omfatter i alt 54 patienter, vedrørende dette (Tabel 1). I tre af disse serier rapporteredes om bedring i forbindelse med behandlingen hos alle patienter [16-18], mens man i en serie ikke fandt effekt [19]. I den største serie, som omfattede 30 patienter, rapporteredes blandt de 25 om bedring hos 17, mens der ikke var effekt hos fem. Blandt tre patienter, hos hvem behandlingen blev givet intratrakealt, sås forbigående forværring i tilstanden i forbindelse med behandlingen, hvilket forfatterne tolkede som værende forårsaget af pludselig mobilisering af store mængder sekret [20]. I to serier forelå parrede data fra henholdsvis før og efter behandling med rhDNase. I begge serier fandtes en bedring i såvel de kliniske parametre som respirationsfrekvens, iltkrav og partialtrykket af kuldioxid som i radiologisk score [17, 20].

PRIMÆR CILIEDYSKINESI

Der er beskrevet ialt fire patienter med primær ciliedyskinesi, som er blevet behandlet med rhDNase. Behandlingen blev hos alle givet som inhalation i en dosis på 2,5 mg en gang daglig, og alle havde tilsyneladende god effekt af behandlingen, idet de udviste færre symptomer og havde bedring i lungefunktionen [21-23].

KOMMENTAR

Det er ikke klart, hvorfor rhDNase virker hos patienter med cystisk fibrose, men ikke blandt de fleste andre patientkategorier. Da rhDNase imidlertid udøver sin effekt ved at spalte DNA, kunne en forklaring være, at luftvejssekret fra patienter med cystisk fibrose indeholder langt større mængder dna end sekret fra andre patienter [2, 14, 24]. Den tilsyneladende skadelige effekt hos voksne med idiopatiske bronkiektasier kunne måske tilskrives, at bronkiektasier hos disse patienter enten er generaliserede eller sidder i underlapperne, hvorimod de hos patienter med cystisk fibrose overvejende sidder i overlapperne. Man kan således forestille sig, at en høj grad af likvidisering af mucus hos patienter med idiopatiske bronkiektasier kunne føre til øget sekretstagnation. En forklaring på den manglende effekt hos børn med RSV-infektion kunne være suboptimal deponering, idet mucuspropper ved RSV-infektion oftest sidder i de perifere luftveje [25]. Suboptimal deponering kunne også være forklaringen på den manglende effekt hos patienter med astma, omend man i det pågældende studie forsøgte at tage højde for dette ved at anvende dobbelt dosis af rhDNase. Endelig skal det anføres, at de citerede studier ikke udelukker effekt af rhDNase hos enkelte patienter med meget svær sygdom og udbredte atelektaser.

KONKLUSION

Resultater vedrørende behandling af patienter med cystisk fibrose med rhDNase kan ikke overføres til andre patientpopulationer. Behandlingen må anses for at være kontraindiceret hos patienter med idiopatiske bronkiektasier, og et af to randomiserede, kontrollerede studier, der blev udført på børn med RSV-infektion, har ligeledes givet mistanke om skadelig effekt. Hos børn med akut astma er der ingen effekt af engangsdosering af rhDNase. Hos børn, der er opereret for hjertelidelse, synes rhDNase givet intratrakealt at have gavnlige effekter i det postoperative forløb, men fundet er vanskeligt at forklare, da disse børn var hjertesygge og ikke lungesyge og næppe havde en luftvejsinfektion på tidspunktet for elektiv hjertekirurgi. Behandling med rhDNase kan overvejes hos patienter med atelektase, der er resistente for anden behand-

ling, idet parrede data fra serier af patienter med atelektase tyder på effekt. Dog er det betænkeligt at basere terapi på serier, da sådanne kan være behæftet med betydelige publikationsbias, idet serier med negative behandlingsresultater kun sjældent vil blive publiceret. Yderligere randomiserede kontrollerede studier er ønskelige.

KORRESPONDANCE: Kim Kristensen, Pædiatrisk Klinik 2, 4072, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: kimk@dadlnet.dk

ANTAGET: 8. juli 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatteren har modtaget økonomisk støtte til kongresdeltagelse fra Roche a/s

LITTERATUR

1. Voynow JA, Rubin BK. Mucins, mucus, and sputum. *Chest* 2009;135:505-12.
2. Matthews LW, Spector S, Lemm J et al. Studies on pulmonary secretions. I. The over-all chemical composition of pulmonary secretions from patients with cystic fibrosis, bronchiectasis, and laryngectomy. *Am Rev Respir Dis* 1963;88:199-204.
3. Picot R, Das I, Reid L. Pus, deoxyribonucleic acid, and sputum viscosity. *Thorax* 1978;33:235-42.
4. Elmes PC, White JC. Deoxyribonuclease in the treatment of purulent bronchitis. *Thorax* 1953;8:295-300.
5. Salomon A, Herchfus JA, Segal MS. Aerosols of pancreatic dornase in bronchopulmonary disease. *Ann Allergy* 1954;12:71-7.
6. Spier R, Witebsky E, Paine JR. Aerosolized pancreatic dornase and antibiotics in pulmonary infections: use in patients with postoperative and nonoperative infections. *JAMA* 1961;178:878-86.
7. Raskin P. Bronchospasm after inhalation of pancreatic dornase. *Am Rev Respir Dis* 1968;98:697-8.
8. Shak S, Capon DJ, Hellmiss R et al. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:9188-92.
9. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:637-42.
10. Riethmueller J, Borth-Bruhns T, Kumpf M et al. Recombinant human deoxyribonuclease shortens ventilation time in young, mechanically ventilated children. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:61-6.
11. Boogaard R, Smit F, Schornagel R et al. Recombinant human deoxyribonuclease for the treatment of acute asthma in children. *Thorax* 2008;63:141-6.
12. Nasr SZ, Strouse PJ, Soskolne E et al. Efficacy of recombinant human deoxyribonuclease I in the hospital management of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Chest* 2001;120:203-8.
13. Boogaard R, Hulsmann AR, van Veen L et al. Recombinant human deoxyribonuclease in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Chest* 2007;131:788-95.
14. Wills PJ, Wodehouse T, Corkery K et al. Short-term recombinant human DNase in bronchiectasis. Effect on clinical state and in vitro sputum transportability. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(2 Pt 1):413-7.
15. O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS et al. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest* 1998;113:1329-34.
16. El Hassan NO, Chess PR, Huysman MW et al. Rescue use of DNase in critical lung atelectasis and mucus retention in premature neonates. *Pediatrics* 2001;108:468-70.
17. Erdeve O, Uras N, Atasay B et al. Efficacy and safety of nebulized recombinant human DNase as rescue treatment for persistent atelectasis in newborns: case-series. *Croat Med J* 2007;48:234-9.
18. Voelker KG, Chetty KG, Mahutte CK. Resolution of recurrent atelectasis in spinal cord injury patients with administration of recombinant human DNase. *Intensive Care Med* 1996;22:582-4.
19. Boeuf B, Prouix F, Morneau S et al. Safety of endotracheal rh DNase (Pulmozyme) for treatment of pulmonary atelectasis in mechanically ventilated children. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:147.
20. Hendriks T, de HM, Lequin MH et al. DNase and atelectasis in non-cystic fibrosis pediatric patients. *Crit Care* 2005;9:R351-R356.
21. Desai M, Weller PH, Spencer DA. Clinical benefit from nebulized human recombinant DNase in Kartagener's syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1995;20:307-8.
22. El-Abiad NM, Clifton S, Nasr SZ. Long-term use of nebulized human recombinant DNase1 in two siblings with primary ciliary dyskinesia. *Respir Med* 2007;101:2224-6.
23. Ten Berge M, Brinkhorst G, Kroon AA et al. DNase treatment in primary ciliary dyskinesia - assessment by nocturnal pulse oximetry. *Pediatr Pulmonol* 1999;27:59-61.
24. Fahy JV, Kim KW, Liu J et al. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:843-52.
25. Wohl ME. Bronchiolitis. I: Chernick V, Boat T, Kendig E, eds. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998;473-85.