

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

der, der accidentielt seponeres efter indgreb med anastomose i spiserøret, ikke genanlægges.

Ved traumer på ansigtsskelet og kranium må man ikke anlægge en nasogastrisk sonde, da der herved er en risiko for, at den ender intrakranielt [1].

Sinuitis er beskrevet som følge til langvarig anlæggelse [3].

Konklusion

Anlæggelse af nasogastrisk sonde skal betragtes som en invasiv procedure, som kun bør udføres, når indikationen er klar [3]. Kontrol af den udførte procedure er vigtig, da konsekvenserne af fejlplacering kan være fatale. Der skal tages aktiv stilling til seponering, så snart sonden har tjent sit formål.

Korrespondance: Jens G. Hillingsø, Kirurgisk Afdeling C, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: jenshillingsoe@dadlnet.dk

Antaget: 3. juli 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Retningslinjerne er godkendt af Dansk Kirurgisk Selskab

Litteratur

1. Advanced Trauma Life Support for Doctors, 7 ed. Chicago: American College of Surgeons, 2004.
2. Elett M. What is known about methods of correctly placing gastric tubes in adults and children. *Gastroenterol Nurs* 2004;27:253-9.
3. Boyes RJ, Kruse JA. Nasogastric and nasoenteric intubation. *Crit Care Clin* 1992;8:865-78.

Natalizumab (Tysabri)

Overlæge Mads Ravnborg

Rigshospitalet, Neurocentret, Dansk Multipel Sklerose Center

Resume

Natalizumab er et humaniseret rekombinant monoklonalt antistof mod α_4 -integrin. I en stor fase III-undersøgelse på attackvis multipel sklerose har natalizumab vist sig at reducere attackhyppigheden med 68% og udviklingen af permanente neurologiske deficit med 42%. Natalizumab er således den hidtil mest effektive sygdomsmodificerende behandling af attackvis multipel sklerose. Anvendelsen vil indtil videre være begrænset af usikkerhed om risikoen for udvikling af opportunistiske infektioner ved behandling i mere end to år.

Natalizumab (Nzb) er et rekombinant monoklonalt antistof mod α_4 -integrin. De hypervariable regioner af immunoglobulin G (IgG)-molekylet stammer fra mus, mens resten er humant. α_4 -integrin er en del af det adhæsionsmolekyle, som præsenteres på overfladen af aktiverede lymfocytter. Interaktion med dets ligand, VCAM-1, som findes på endotelet, er et af de tidlige trin i lymfocytens diapedese til det omgivende væv. Nzb blokerer interaktionen mellem α_4 -integrin og VCAM-1 og dermed udvikling af den perivaskulære inflammatoriske proces, som er karakteristisk for multipel sklerose (MS).

Farmakokinetik

Efter indgift af Nzb 3 mg pr. kg givet intravenøst (i.v.) opnås i plasma C_{max} på 53 $\mu\text{g/ml}$ med $t_{1/2}$ på 108 timer [1]. Efter en

enkelt infusion af 300 mg Nzb opnår 90% af patienterne > 80% receptorsaturation, som varer i 4-6 uger.

Kliniske forsøg

To store fase 3-undersøgelser af Nzb's effekt på MS blev afsluttet i efteråret 2004. Det ene studie [2] omfattede 942 patienter, der havde attackvis MS og blev randomiseret 2:1 til Nzb 300 mg eller placebo i.v. en gang månedligt. Studievarigheden var to år, og det primære mål var delt, således at en signifikant effekt på attackhyppigheden skulle være opnået efter et år for at studiet ville blive fortsat til to år, hvor det primære mål var forværring af permanente neurologiske deficit.

Nzb reducerede attackhyppigheden med 68% i forhold til placebo, og denne relative forskel bestod efter to år. Andelen af patienter, hvis permanente neurologiske deficit forværredes i løbet af hele studieperioden, var reduceret med 42% i Nzb-gruppen i forhold til i placebogruppen. Ved stratificering efter sygdomsaktivitet ved forsøgsstart var der i patientgruppen med høj sygdomsaktivitet endnu større gevinst (**Figur 1**). Denne overbevisende kliniske effekt blev understøttet af data fra magnetisk resonans (MR)-skanning, som bl.a. viste en reduktion på 83% i tilkomst af nye eller forstørrede læsioner.

I det andet studie [3] inkluderedes 1.171 patienter, der havde attackvis MS og allerede havde været i behandling med interferon- β -1a (Avonex) i mindst et år. Disse blev randomiseret 1:1 til *add-on* med Nzb 300 mg eller placebo i.v. månedligt. I øvrigt var effektmålene de samme som i studiet ovenfor. Kombinationsbehandlingen resulterede i en risikoreduktion på 24% for forværring af permanente neurologiske deficit og 50% for udvikling af attack i forhold til placebo. Med det givne

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

design gav dette studie således ikke svar på, om Nzb + interferon- β -1a er mere effektivt end Nzb alene.

Efter de to års projektdeltagelse kunne de patienter, som havde fuldført den dobbeltblinde fase, fortsætte med åben behandling i et ekstensionsstudie, som var planlagt til at vare et år. Sideløbende hermed blev Nzb registreret til behandling af attackvis MS i USA i november 2004, og i løbet af de følgende måneder blev flere tusinde MS-patienter sat i behandling.

Bivirkninger

Nzb-behandling var i begge studier veltålt. Type 1-allergiske reaktioner var statistisk signifikant hyppigere forekommende i de Nzb-behandlede grupper end hos andre og forekom hos 4% af patienterne i monoterapi. Disse reaktioner omfattede urticaria og besværet vejrtrækning, men ingen blev cirkulatorisk påvirkede. Kun en patient blev behandlet med adrenalin. De allergiske reaktioner forekom typisk ved anden eller tredje infusion og medførte seponering af Nzb. Vedvarende forekomst af anti-Nzb-antistof kunne påvises hos 6% af de eksponerede patienter. Størstedelen af disse blev antistofpositive inden for de første tre måneders behandling. Fremkomsten af antistoffer var tæt korreleret til allergiske infusionsreaktioner. Vedvarende forekomst af anti-Nzb-antistoffer ophæver behandlingseffekten.

I kombinationsstudiet forekom der banale øvre luftvejsinfektioner lidt hyppigere hos patienter, der var i kombinationsbehandling, end hos patienter, der ikke var i kombinationsbehandling [3]. Alle andre infektioner forekom i de sammenlignede grupper uden signifikant forskel i hyppigheden. I monoterapiet blev der fundet seks tilfælde af cancer, fem i Nzb-gruppen og et i placebogruppen [2]. Af de fem tilfælde i Nzb-gruppen var tre mammacancer, et cervixcancer stadie 0 og et melanom, som imidlertid var til stede ved behandlingens start.

I slutningen af februar 2005 trak producenten, Biogen-Idex, præparatet tilbage fra markedet, og ekstensionsstudiet blev stoppet, efter at der hos to sklerosepatienter, som oprindeligt havde deltaget i kombinationsstudiet, var udviklet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) efter henholdsvis 28 og 37 måneders Nzb-behandling [3]. Ved gennemgang af alle indberettede dødsfald i de gennemførte studier blev der fundet en patient, som havde modtaget otte Nzb-infusioner som led i undersøgelser af effekten ved Crohns sygdom. Dødsårsagen havde primært været opfattet som astrocytom, men blev efter polymerasekædereaktion (PCR)-analyse for JC-virus revideret til PML. Denne patient havde været immunosupprimeret før og efter forsøgsdeltagelsen.

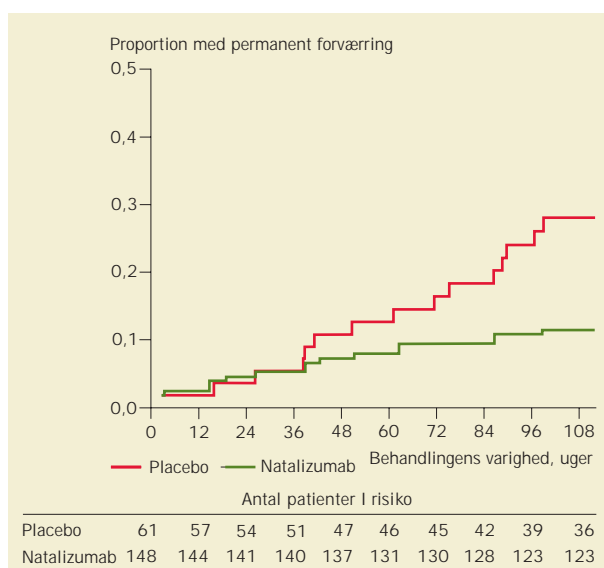
Alle patienter, der i forbindelse med de kliniske studier havde modtaget Nzb, blev indkaldt til MR-skanning og om muligt lumbalpunktur til PCR for JC-virus. Ud af i alt 3.417 eksponerede personer lykkedes det at foretage klinisk undersøgelse og MR-skanning på 3.116, som alle var uden tegn på

PML. På denne baggrund blev ansøgningen om registrering genoptaget, og Food and Drug Administration (FDA) godkendte genindførelsen af behandlingen i starten af juni 2006, mens den blev godkendt i European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) senere samme måned.

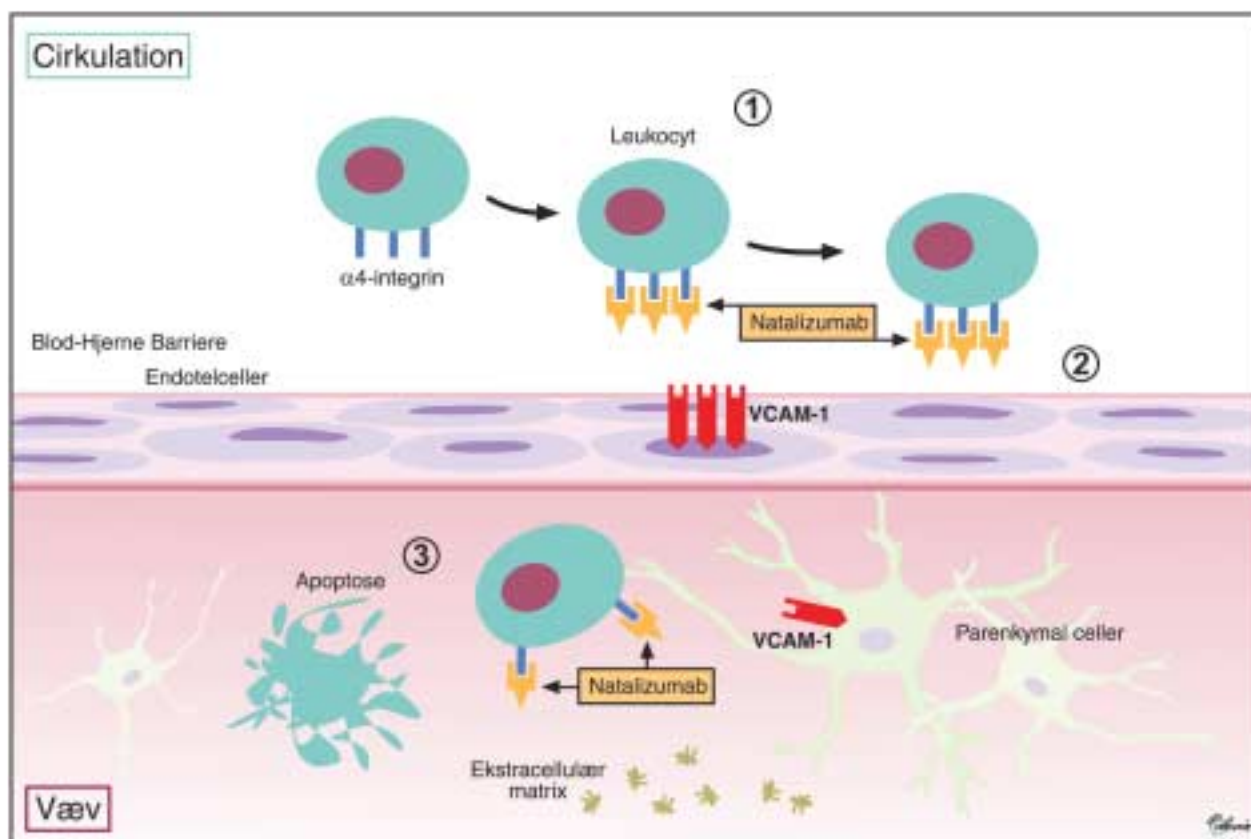
Indikationer, kontraindikationer og forsigtighedsregler

Registreringen omfatter følgende indikationer: behandling af attackvis MS som monoterapi til: 1) patienter med høj sygdomsaktivitet på trods af anden godkendt immunmodulation og 2) hidtil ubehandlede patienter med hurtigt udviklende svær attackvis MS.

I Dansk Multipel Sklerose Gruppe, en national sammenlutning af MS-neurologer, er den officielle indikation blevet operationaliseret, således at Nzb-behandling vil kunne komme på tale såfremt: 1) en allerede interferon (INF)- β - eller glatirameracetatbehandlet patient med attackvis MS under den pågældende behandling har haft mindst to alvorlige angreb over det seneste år eller tre angreb over de seneste tre år, eller 2) en hidtil ubehandlet MS-patient har et ekstraordinært hurtigt udviklende attackvist forløb. Den population af MS-patienter, som herved sættes i Nzb-behandling, vil således ligge tæt op ad subpopulationen i **Figur 2**, og gevinsten ved behandlingen kan derfor forventes at være højere end i det samlede fase III-studie. Der er tale om en restriktiv ordinationspolitik, som afspejler usikkerhed om risikoen for PML eller andre potentielle, alvorlige bivirkninger, hvis forekomst ved behandling af mere end to års varighed er ukendt.



Figur 1. Kaplan-Meier-graf med angivelse af fraktionen af forsøgsdeltagerne, som får permanent forværring af neurologiske deficit. Grafen viser en subpopulation, som havde høj sygdomsaktivitet ved forsøgets start, defineret ved ≥ 2 alvorlige angreb i løbet af det seneste år samt aktivitet på MR-skanninger (post hoc-analyse). Natalizumab reducerer risikoen for permanent forværring med 64% i forhold til placebo. Hazard ratio = 0,36; p = 0,004.



Figur 2. Natalizumab inhiberer kontakten imellem VLA4 på overfladen af de aktiverede lymfocytter og adhænsionsmolekylerne på overfladen af endotelet (VCAM-1) og forhindrer herved lymfocytternes diapedese til nervevævet. VLA4 præsenteres også på overfladen af aktiveret mikroglia i hjerneparenkymet, men det er uvist, om natalizumab trænger ud af blodbanen i tilstrækkelig grad til, at mikrogliafunktionen kan påvirkes.

Nzb er kontraindiceret hos patienter, som man kan have mistanke om er immuninkompetente, og Nzb må kun gives som immunologisk monoterapi. Behandlingen er endvidere kontraindiceret ved aktiv cancersygdom fraset basalcellecarcinom. Endelig kan Nzb kun anvendes hos patienter, der er over 18 år. Det indgår i registreringen af præparatet, at alle læger, som kan udskrive Nzb skal forsynes med produktresumé, lægemiddelinformation og patientinformationskort. Behandlingen kan kun dispenseres af speciallæger med erfaring inden for diagnosticering og behandling af neurologiske sygdomme, og der skal foreligge en MR-skanning af hjernen højst tre måneder før behandlingsstart. Behandlingsstedet skal råde over akut/subakut adgang til MR-skanning, der kan benyttes ved mistanke om ikke-MS-betinget dysfunktion i centralnervesystemet, og alle patienter skal forsynes med et informationskort. Endelig skal man på behandlingsstedet kunne foretage akut behandling af anafylaktiske reaktioner.

Sundhedsstyrelsen har besluttet, at behandling med Nzb i starten skal begrænses til Rigshospitalet og Århus Sygehus.

For at sikre identifikation og registrering af bivirkninger har producenten organiseret et internationalt registreringsstudie, som alle behandlende læger tilbydes at deltage i. Studiet vil omfatte 5.000 patienter, som vil blive fulgt i fem år.

Nzb leveres som pulver, som opløses i sterilt vand umiddelbart før infusionen, som gives over en time. Patienten skal observeres i klinikken en time efter infusionens ophør. Anti-Nzb-antistoffer vil blive målt efter tre, seks, og ni måneders behandling, eller såfremt patienten har allergiske infusionsreaktioner. Hvis en patient er anti-Nzb-antistof-positiv gentages testen efter 2-3 måneder. Analysen foretages på Dansk Multipel Sclerose Center, Neuroimmunologisk Laboratorium, Afsnit 6311, Rigshospitalet. Er også denne test positiv, seponeeres behandlingen.

Pris

Listepriisen for Nzb til et års forbrug er ca. 149.900 kr. pr. patient (ekskl. moms). Dertil kommer forøgede omkostninger, som er forbundet med den praktiske indretning og bemanding af behandlingsstederne.

Konklusion

Nzb er markant mere effektivt end de hidtil tilgængelige standardbehandlinger af atakvis MS, INF- β og glatiramer. Effekten ligger på niveau med effekten af mitoxantron, der er et kraftigt virkende immunsuppressivum, hvis anvendelse begrænses af en problematisk bivirkningsprofil.

Med registreringen af Nzb er MS-behandlingen blevet tilføjet et vigtigt redskab, hvis anvendelse i starten vil være begrænset til patienter med meget aktiv sygdom. Såfremt stoffet viser sig at være sikkert ved længere tids behandling, må det forventes, at indikationen udvides til patienter med mindre voldsomme sygdomsforløb.

Korrespondance: *Mads Ravnborg*, Neurocentret, Klinik for Neurofysiologi NF, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: mads.ravnborg@rh.hosp.dk

Antaget: 29. november 2006

Interessekonflikter: *Mads Ravnborg* har modtaget rejseponsorater og konsulent-honorarer fra Biogen Idec, Coloplast, Schering og Sanofi Aventis.

Litteratur

1. Sheremata WA, Vollmer TL, Stone LA et al. A safety and pharmacokinetic study of intravenous natalizumab in patients with MS. *Neurology* 1999;52: 1072-4.
2. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354: 899-910.
3. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911-23.

Restless legs syndrome

Definition, årsager og behandling

Overlæge Poul Jørgen Jennum

Glostrup Hospital, Klinisk-neurofysiologisk Afdeling,
Dansk Center for Søvnmedicin

Resume

Restless legs syndrome (RLS) opleves af mere end 2% af voksne. RLS karakteriseres af sensorimotoriske symptomer i benene eventuelt medinddragende andre legemsdele. Tilstanden er værst i hvile og har døgnvariation med symptommaksimum i aften og nattetimer. RLS er ofte associeret med periodiske ekstremitetsbevægelser. RLS findes i primær, idiopatisk, ofte arvelig form og sekundært til en række medicinske og neurologiske lidelser. Jern og dopaminstofskiftet er involveret i patogenesen. Partielle dopaminagonister og gabapentin har den bedst dokumenterede effekt på RLS.

Sygdommen *restless legs syndrome* (RLS), på dansk rastløse eller urolige ben blev beskrevet af den svenske *Ekbom* i 1946 (heraf navnet: Ekboms syndrom). Dokumentationen for behandlingen har i adskillige år været af ringe evidens, men der foreligger nu flere kontrollerede undersøgelser, hvori man har vurderet den medicinske behandling af RLS. Baggrunden for denne artikel er at gennemgå sygdommen og de diagnostiske, differentialdiagnostiske og behandlingsmæssige muligheder med udgangspunkt i internationale anbefalinger.

Klinik og definition

RLS diagnosticeres på baggrund af symptomer. Der er forelået følgende diagnostiske kriterier [1]:

A. Essentielle diagnostiske kriterier for RLS

1. Patienten oplever et påtrængende behov for at bevæge benene sædvanligvis ledsaget af ubehagelige følelser i benene; undertiden kan arme eller andre legemsdele være involveret
2. Symptomerne begynder eller forværres ved inaktivitet i liggende eller siddende position
3. Symptomerne reduceres eller ophører ved bevægelse såsom gang eller stræk, i det mindste når aktiviteten er til stede
4. Symptomerne er værre om aftenen eller om natten end om dagen. I nogle tilfælde kan symptomerne have været overset.

B. Kliniske træk, der støtter diagnosen

1. Tilstanden kan forekomme familiært
2. Der er effekt ved behandling med dopaminerge præparater.
3. Der forekommer *periodic legs movement* (PLM) under søvn eller i hvile (vågen tilstand)
4. Tilstanden har et kronisk forløb
5. Der optræder søvnproblemer: gennemsovningsproblemer og dagtræthed
6. Der kan foretages almindelig klinisk og neurologisk undersøgelse for at udelukke de mest almindelige sekundære årsager til RLS.

Det kliniske spektrum er bredt, hos nogle patienter dominerer RLS-symptomerne, mens søvnforstyrrelserne dominerer hos andre.