

- ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
6. Silva M, Poo J, Wagner F et al. A randomised trial to compare the pharmacokinetic, pharmacodynamic, and antiviral effects of peginterferon alfa-2b and peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C (COMPARE). *J Hepatol* 2006;45:204-13.
7. Sen GC. Viruses and interferons. *Annu Rev Microbiol* 2001;55:255-81.
8. Liaw YF, Tai DI, Chu CM et al. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 1988;8:493-6.
9. Yang HI, Lu SN, Liaw YF et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168-74.
10. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.

Biologisk behandling af spondylitis ankylopoietica

Pensioneret overlæge Søren Freiesleben & ledende overlæge Marianne Schou

Bispebjerg Hospital, Reumatologisk Klinik H, og Herlev Hospital, Medicinsk Afdeling Q

Resume

De tre alment kendte tumornekrosefaktor (TNF)- α -hæmmere (infliximab, adalimumab og etanercept) har alle en hurtigt indsættende og vedvarende effekt ved spondylitis ankylopoietica. Interleukin-1-antagonisten anakinra er undersøgt i to ukontrollerede studier med delvist modstridende resultater. Ud over infusionsreaktioner og lokalreaktioner, som sjældent er alvorlige, forekommer der hyppigere infektioner hos de anti-TNF- α -behandlede grupper end hos de placebobehandlede grupper. Infektionerne er dog oftest lettere, men svære infektioner inklusive tuberkulose er beskrevet.

Spondylitis ankylopoietica (AS) er en inflammatorisk reumatisk sygdom, som overvejende afficerer det aksiale skelet og giver anledning til en karakteristisk inflammatorisk rygsmerte [1] og stivhed i columna (**Tabel 1**).

Sygdommen er et væsentligt element i en gruppe beslægtede sygdomme, der kaldes spondylartropatiene og ud over AS omfatter arthrit psoriatica, enteropatisk arthrit (arthrit associeret med mb. Crohn og colitis ulcerosa), reaktiv arthrit og udifferentieret spondylartropati. Sygdommene er karakteriseret ved inflammation i sacroiliacaleddene og i columna, udvikling af spinal ankylose, entesopati (dvs. inflammation i senetilhæftninger) perifert og aksialt, asymmetrisk involvering af underkstremiteternes led, forekomst af uveitis og tæt as-

sociation til vævstypen HLA-B27. I det følgende vil alene behandlingen af AS og udifferentieret spondylartropati blive omtalt.

Den medikamentelle behandling af AS har tidligere været domineret af nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAIDs), som er effektive mod de spinale smerter, men ofte giver komplikationer med gastrointestinale bivirkninger og på længere sigt kun har tilfredsstillende effekt hos en mindre del af patienterne. Konventionelle *disease modifying anti rheumatic drugs* (DMARDs) som sulfasalazin, methotrexat og leflunomid er påvist at have en beskedent effekt på den perifere arthrit, men ingen effekt på den aksiale arthrit, hvorfor disse stoffer kun har haft en mindre fremtrædende plads i behandlingen [2]. Derimod har TNF- α -hæmmerne revolutioneret behandlingsmulighederne.

Rationalet for anvendelsen af TNF- α -hæmmere ved AS er studier af vævsbiopsier fra de inflammærede sacroiliacaled, hvori man har fundet øgede mængder af TNF- α i vævet [3].

Værdien af IL-1-blokade med anakinra er vurderet i to ikkekontrollerede undersøgelser med delvist modstridende og ikke overbevisende resultater [4, 5]. Andre biologiske lægemidler er indtil videre ikke afprøvet ved AS.

Metode

Der er foretaget søgning i Cochrane-databasen med kodeordet *ankylosing spondylitis* og i MEDLINE-databasen med søgeordet *ankylosing spondylitis* kombineret med *antibodies, monoclonal/therapeutic use* eller *receptors tumor necrosis factor/therapeutic use* eller *tumor necrosis factor alfa/antagonists and inhibitors*. Der er endvidere søgt i MEDLINE-databasen med søgeordet *ankylosing spondylitis* kombineret med anakinra.

Evaluering af sygdomsaktivitet og funktionstab

Sygdomsaktivitet og funktionstab ved AS er traditionelt vurderet ved en række indices oprindeligt udarbejdet i Bath (**Tabel 2**). Sygdomsaktiviteten vurderes ved *bath ankylosing spondylitis disease activity index* (BASDAI), som er patientens selvrapporterede træthed, smerter og morgenstivhed målt på visuel analog skalaer (VAS) [6]. Funktionstab vurderes ved *bath ankylosing spondylitis functional index* (BASFI) [7] og bevæ-

Tabel 1. Kriterier for inflammatorisk rygsmerte hos personer, der er under 50 år og har kroniske rygsmerte. Kriterierne er opfyldt hvis to af de fire symptomer er til stede. Efter [1].

1. Morgenstivhed > 30 minutter
2. Bedring ved motion, men ikke ved hvile
3. Opvågning på grund af rygsmerte i løbet af den sidste halvdel af natten
4. Alternerende gluteale smerter.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 2. Bath-indices.

BASDAI (patientens selvrapporterede symptomer på 100 mm VAS):

1. træthed
2. spondylitis ankylopoietica-smerter i nakke, ryg, lænd eller hofter
3. smerter i andre led end nakke, ryg, lænd eller hofter
4. graden af ubehag i områder, der er ømme ved tryk eller berøring
5. sværhedsgraden af morgenstivhed
6. varigheden af morgenstivhed

Gennemsnittet af punkt 5 og 6 udregnes og adderes til punkt 1-4. Summen divideres med 5. Hermed fremkommer BASDAI-score (spændvidde: 0-100)

BASFI (patientens selvrapporterede funktioner på 100 mm VAS):

1. tage stømper på uden hjælp eller brug af hjælpemidler
2. samle en kuglepen op fra gulvet
3. række op på en hylde over hovedhøjde uden hjælpemidler
4. rejse sig fra en spisestuestol uden armlæn
5. komme op fra rygliggende stilling på gulvet uden hjælp
6. stå uden støtte i ti minutter uden ubehag
7. gå 12-15 trin på en trappe uden støtte
8. se over skulderen uden at dreje kroppen
9. udføre krævede fysiske opgaver (havearbejde eller sport)
10. gennemføre en 7,5-times arbejdsdag

De ti skalaer aflæses. Summen divideret med ti er BASFI-score (spændvidde: 0-100)

BASMI (bevægeligheden i columna og hoftelæd):

1. øregang til væg
2. lumbal fleksion
3. cervikal rotation
4. lumbal sidefleksion
5. intermalleolær afstand

Hver måling rubriceres som 0 = normal, 1 = let unormal og 2 = svært unormal. Summen ganget med ti er BASMI-score (spændvidde: 0-100)

VAS: visuel analog skala

BASDAI: *bath ankylosing spondylitis disease activity index*

BASFI: *bath ankylosing spondylitis functional index*

BASMI: *bath ankylosing spondylitis metrology index*

geligheden i columna og hoftelæd ved *bath ankylosing spondylitis metrology index* (BASMI) [8].

En international forskergruppe har foreslået metoder til måling af terapeutiske responsrater kaldet *assessment in ankylosing spondylitis* (ASAS)-kriterier med henblik på at opnå den bedst mulige skelnen mellem NSAID og placebo i klinisk kontrollerede undersøgelser [9]. ASAS-kriterierne indeholder følgende domæner: patientens selvrapporterede rygsmerte, patientens globale vurdering, BASFI og graden af morgenstivhed ved hjælp af 100 mm VAS. En klinisk signifikant bedring, hvormed man bedst skelner NSAID fra placebo, defineres som mindst 20% bedring i tre af de fire domæner samt fravær af 20% forværring i det resterende domæne (ASAS 20). Tilsvarende kan man arbejde med ASAS 40 og ASAS 70, som defineres ligesom ASAS 20 blot med krav om henholdsvis 40% og 70% bedring i tre af de fire domæner.

Partiel remission defineres som en værdi på mindre end 20 (på en skala fra 0 til 100) i alle fire domæner (Tabel 3).

Efter at det stod klart, at bevægeligheden i columna og fasereaktanterne var påvirkelige ved behandling med TNF- α -hæmmere, i modsætning til ved behandling med NSAID, er der tilføjet yderligere to domæner: BASMI og fasereaktanten C-reaktivt protein (CRP). Mindst 20% bedring af fem af de

Tabel 3. Assessment in ankylosing spondylitis (ASAS)-kriterier.

ASAS 20 (patientens selvrapporterede symptomer på 100 mm VAS):

1. rygsmerte
2. patientens globale vurdering
3. funktionsstatus vurderet ved BASFI
4. inflammation vurderet ved gennemsnittet af punkt 5 og 6 i BASDAI

ASAS 20 opfyldt ved mindst 20% bedring (og absolut bedring på ≥ 10 enheder) på VAS i tre af de fire domæner og fravær af 20% forværring (og absolut forværring på ≥ 10 enheder) i det resterende domæne

ASAS 40 og ASAS 70 er opfyldt ved hhv. mindst 40% og 70% bedring i mindst tre af de fire domæner og fravær af tilsvarende forværring i det resterende domæne

ASAS 5/6

Ud over ASAS 20-domænerne adderes to domæner:

1. BASMI
2. CRP

ASAS 5/6-respons er opfyldt ved mindst 20% bedring i fem af de seks domæner og fravær af 20% forværring i det resterende domæne

Partiel remission

Defineres som en værdi på < 20 enheder i en 100 mm VAS i alle de fire ASAS 20-domæner

VAS: visuel analog skala

BASDAI: *bath ankylosing spondylitis disease activity index*

BASFI: *bath ankylosing spondylitis functional index*

BASMI: *bath ankylosing spondylitis metrology index*

CRP: C-reaktivt protein

seks domæner og fravær af 20% forværring i det resterende domæne kaldes et ASAS fem af seks-respons (ASAS 5/6) og anses i øjeblikket sammen med ASAS 40 for at være det bedste responskriterium for korttidsbedring efter anti-TNF- α -behandling [10].

ASAS-kriterierne er udarbejdet i de senere år og har ikke konsekvent været anvendt i de klinisk kontrollerede undersøgelser, som i mange tilfælde blev planlagt, før ASAS-kriterierne var publiceret. Ved flere af de tidlige undersøgelser har man i stedet anvendt en 50% bedring i BASDAI som responskriterium, og ASAS 20 er hyppigt anvendt, selv om dette kriterium som anført primært blev udarbejdet med henblik på at adskille virkningen af NSAID fra placebo.

Kliniske studier af spondylitis ankylopoietica

Der er publiceret syv klinisk kontrollerede korttidsstudier af TNF- α -hæmmere ved AS (Tabel 4). Infliximab blev vurderet i to studier [11, 12], etanercept i fire studier [13-16] og adalimumab i et studie [17]. Stofferne er oftest anvendt som monoterapi, men patienterne har sædvanligvis fortsat allerede institueret behandling med NSAID og/eller glukokortikoider i uændret dosis dog med mulighed for reduktion ved klinisk bedring.

Indgangskriterierne har i alle undersøgelserne været opfyldelse af de modificerede diagnostiske New York-kriterier for AS [18] (Tabel 5) og aktiv sygdom oftest defineret som et BASDAI-indeks på ≥ 40 og spinal smerte på ≥ 40 på 100 mm VAS-skalaer.

Dosis af infliximab har i alle studierne været 5 mg/kg givet i uge 0, 2 og 6 og derefter hver sjette uge. Etanercept er doseret

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 4. Studier af antitumornekrosefaktor (TNF)- α -behandling ved spondylitis ankylopoietica.

Studie	Patienter (n)		BASDAI 50 (%) ^a	ASAS 20 (%) ^a	Remission (%) ^a TNF/placebo
	TNF/placebo	Varighed (uger)			
Infliximab					
<i>Braun et al</i> [11]	34/35	12	53/9	73/27	20/1
<i>Van der Heijde et al</i> [12]	201/78	24	51/11	61/19	22/1
Etanercept					
<i>Gorman et al</i> [13]	20/20	16	–	80/30 ^b	–
<i>Brandt et al</i> [14]	14/16	6	57/6	79/25	0/0
<i>Davies et al</i> [15]	138/139	24	–	57/22	17/4
<i>Callin et al</i> [16]	45/39	12	–	60/23	–
Adalimumab					
<i>Van der Heijde et al</i> [17]	208/107	12	45/16	58/21	21/4

BASDAI: *bath ankylosing spondylitis disease activity index*

ASAS: *assessment in ankylosing spondylitis*

a) Angiver den procentuelle andel af patienter i den anti-TNF- α -behandlede gruppe og i den placebo-behandlede gruppe som opnåede et BASDAI 50-respons, et ASAS 20-respons eller partiel remission

b) ASAS 20 let modificeret i forhold til arbejdsgruppens definition

med 25 mg to gange ugentligt og adalimumab med 40 mg hver anden uge.

Generelt opnår to tredjedele af patienterne et ASAS 20-respons, og en femtedel opnår partiel remission. Virkningen indtræder få uger efter behandlingens start. Ekstraspinal led-symptomer, entesopatismerter og fasereaktanter bedres klart af behandlingen. Livskvalitet som selv vurderet helbred (SF36) påvirkes ligeledes positivt af behandlingen [19]. Opfølgning af patienterne efter den blinde fase i undersøgelserne viser, at behandlingen er effektiv i op til fem år [20, 21]. Der synes ikke at være forskelle mellem de forskellige TNF- α -hæmmere med hensyn til bevægeapparatsymptomerne. Ung alder, kort varighed af sygdommen, god funktion (lav BASFI), forhøjede fasereaktanter og inflammatoriske aktivitet (høj BASDAI) er gode prædiktorer for et godt behandlingsrespons [22, 23]. Det er dog ikke muligt at inducere medicinfri remission, og seponering af TNF- α -hæmmeren medfører praktisk taget altid recidiv af symptomerne. Efter genoptagelse af anti-TNF- α -behandlingen i sådanne situationer genvindes der sædvanligvis et tilfredsstillende behandlingsrespons [24, 25].

Det kan umiddelbart forekomme skuffende, at en tredjedel af patienterne ikke opnår et ASAS 20-respons. Det må anta-

ges, at en del af de patienter, som i øvrigt opfylder kriterierne for at indgå i studierne, måske ikke længere har aktiv inflammation, men snarere degenerative forandringer som årsag til symptomerne. Dette kunne forklare en manglende effekt af den antiinflammatoriske anti-TNF- α -behandling.

Behandlingen medfører som nævnt øget bevægelighed i columna hos nogle af patienterne. Det er indtil videre uvist, om TNF- α -hæmmere standser eller forsinker irreversible forandringer i columna. Spørgsmålet vil i første omgang være vanskeligt at besvare, idet den langsomme udvikling af irreversible forandringer ville forudsætte placebokontrollerede forsøg over flere år, hvilket i dag må anses for at være uetisk i betragtning af stoffernes klare effekt. Der er udført undersøgelser med magnetisk resonans (MR)-skanning, som viser, at den spinale inflammation klart hæmmes af TNF- α -hæmmere [26-29], hvilket tyder på, at behandlingen faktisk hæmmer udviklingen af irreversible forandringer. Den MR-påviste hæmning af inflammationen opretholdes i to år under fortsat behandling, men inflammationen elimineres ikke helt hos et flertal af patienterne. Dette fund indikerer, at der i fremtiden vil være mulighed for at optimere behandlingen yderligere.

En systematisk oversigt har vist, at patienter, der er behandlet med TNF- α -hæmmere, har færre perioder med anterior uveitis end patienter, der er i placebobehandling [30]. I et lignende arbejde bekræftes dette fund, men kun ved behandling med antistofferne infliximab og adalimumab, mens receptorkonstruktionen etanercept ikke syntes at have denne effekt [31]. Det er velkendt, at etanercept i modsætning til infliximab ikke har effekt på tarmsymptomerne ved kronisk inflammatorisk tarmsygdom. Selv om direkte sammenlignende undersøgelser ikke er udført, tyder de kliniske undersøgelser på, at infliximab er mere effektivt end etanercept ved behandling af hudsymptomerne ved psoriasis. Alt i alt tyder disse resultater på, at også ekstraartikulære manifestationer påvirkes af behandlingen, i alt fald med anti-TNF-antistofferne.

Tabel 5. Modificerede New York-kriterier 1984 for spondylitis ankylopoietica [18].

Kliniske kriterier

1. Lændesmerter og stivhed, der har varet i mere end tre måneder og bedres ved motion, men ikke lindres ved hvile
2. Nedsat bevægelighed i lumbal columna både i sagittal- og frontalplanet
3. Nedsat respirationsekskursion i forhold til normalværdier korrigeret for alder og køn

Radiologisk kriterium

Sacroiliitis grad 2-4 bilateralt eller grad 3-4 unilateralt
Sikker spondylitis ankylopoietica er til stede, hvis det radiologiske kriterium forekommer sammen med mindst et af de kliniske kriterier

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Ved arthritis rheumatoides (RA) anvendes TNF- α -blokade om muligt altid i kombination med methotexat (MTX) på grund af kombinationens overlegenhed med hensyn til hæmning af strukturel skade i forhold til ved enkeltstofbehandling [32, 33]. MTX har som nævnt ikke i sig selv effekt ved AS, og der har derfor ikke været tradition for at anvende MTX ved denne sygdom. I de ovennævnte studier er TNF- α -hæmmere anvendt som enkeltstofterapi, og det er uvist, om kombinationsbehandling er gunstig ved AS ligesom ved RA.

Kliniske studier af udifferentieret spondylartropati

I henhold til de tidligere omtalte diagnostiske New York-kriterier forudsætter diagnosen AS påviselige røntgenforandringer i sacroiliacaleddene. Sådanne forandringer vil hyppigt være til stede tidligt i sygdomsforløbet, men kan hos nogle patienter være forsinkede i årevis efter symptomdebuten. Dette medfører, at nogle patienter tidligt i sygdommen har klassiske symptomer og kliniske fund, der er i overensstemmelse med diagnosen spondylartropati, men hvor en diagnose ikke kan stilles med anvendelse af de nuværende diagnostiske kriterier. Sådanne patienter rubriceres som lidende af udifferentieret spondylartropati [34], og det er påvist, at et stort antal af disse patienter efter kortere eller længere tid får sacroiliacaledsforandringer, der kan påvises med røntgen og dermed kan diagnosticeres som AS [35]. Med MR-skanning kan man forudsige røntgenpåviselige forandringer, flere år før de opstår [36], og det forekommer sandsynligt, at MR-fund i fremtiden vil kunne indgå i nye diagnostiske kriterier.

Der foreligger to ukontrollerede studier af TNF- α -hæmmere ved udifferentieret spondylartropati i svære og aktive stadier.

I et arbejde [37] blev seks patienter behandlet med infusioner af infliximab i en dosis på 3 mg/kg (n = 3) eller 5 mg/kg (n = 3) uge 0, 2 og 6. 50% eller større bedring i sygdomsaktivitet, funktion, smerter og antal hævede led sås hos alle patienter, som fik 5 mg/kg, mens patienterne, som fik 3 mg/kg, kun opnåede 15% eller større bedring i de nævnte variable.

I et andet arbejde [38] blev ti patienter med udifferentieret spondylartropati behandlet med etanercept 25 mg to gange ugentligt i 12 uger. En bedring i BASDAI på $\geq 50\%$ sås hos 60% af patienterne og lignende bedring sås i BASFI, rygsmarter, perifer arthritis, entesitis, fasereaktanter og livskvalitet.

Utilsigtede hændelser (bivirkninger)

Generelt tåles behandlingen godt. I de syv arbejder, der er vist i Tabel 4, er i alt 660 patienter blevet behandlet med TNF- α -hæmmere og 434 med placebo. Alvorlige utilsigtede hændelser forekom hos i alt 26 af de anti-TNF- α -behandlede patienter og hos ti patienter i placebogrupperne. Seksten anti-TNF- α -behandlede patienter udgik af studierne på grund af utilsigtede hændelser, mens dette kun forekom hos fire i placebogrupperne. Der var i flere af studierne en signifikant øget forekomst af infektioner i de anti-TNF- α -behandlede grupper, og

totalt var der 208 patienter i anti-TNF- α -grupperne med infektion mod kun 102 patienter i placebogrupperne. I de fleste tilfælde drejede det sig om lettere infektioner i de øvre luftveje. Der er dog rapporteret om to tilfælde af alvorlige infektioner og et tilfælde af tuberkulose hos patienter, som blev behandlet med infliximab. Der er beskrevet infusionsreaktioner i forbindelse med infliximab og lokalreaktioner i forbindelse med etanercept og adalimumab, hvilket i et tilfælde førte til seponering af behandlingen (hos en patient, der blev behandlet med etanercept). Der er beskrevet et tilfælde af forbigående leukopeni hos en infliximabbehandlet patient, og der er i flere studier beskrevet let leverpåvirkning, som dog ikke har medført seponering af behandlingen. I nogle studier er der registreret opståen af antinukleære antistoffer og antistoffer mod dobbeltstrengt DNA i lave titre, men der er ikke beskrevet udvikling af kliniske symptomer på bindevævssygdom.

Kliniske retningslinjer

Der er publiceret opdaterede internationale kliniske retningslinjer for anvendelsen af TNF- α -hæmmere ved AS i den daglige klinik [39]. Det anbefales, at behandlingen gives til patienter

Faktaboks

Medikamentel behandling af spondylitis ankylopoietica hvilede tidligere på nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID), som kun havde tilfredsstillende effekt hos en mindre del af patienterne og ofte var forbundne med gastrointestinale bivirkninger

Alle de tre kendte tumornekrosefaktor (TNF)- α -hæmmere har hurtigt indsættende effekt på sygdommen med klinisk bedring hos to tredjedele af patienterne og partiel remission hos en femtedel

Virkningen er indtil videre dokumenteret at holde i op til fem år

Bortset fra en let øget tendens til infektioner og hos nogle få patienter lokal- eller infusionsreaktioner er der ikke dokumenteret bivirkninger

Det vides ikke, om behandlingen forebygger ankylose i columna, men hæmning af de inflammatoriske forandringer, som det ses ved magnetisk resonans-undersøgelser, tyder herpå

Anti-TNF- α -behandling anbefales ved spondylitis ankylopoietica, hvis diagnosen er sikker, sygdommen er aktiv, og man ikke med konventionel behandling med blandt andet NSAID kan kontrollere sygdommen. Før behandling må sædvanlige forsigtighedsregler og kontraindikationer ved biologisk behandling overvejes. Behandlingen må seponeres, hvis patienten er nonresponder, eller der forekommer uacceptable bivirkninger

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

ter, som opfylder følgende kriterier: en sikker diagnose (normalt baseret på de reviderede New York-kriterier), aktiv sygdom i mindst fire uger defineret ved en BASDAI ≥ 40 (på en 100 mm-skala) støttet af en ekspertvurdering af de kliniske fund, refraktær sygdom defineret som svigt af mindst to NSAID-præparater i løbet af en tremånedersperiode, manglende effekt af intraartikulære steroider (hvis indiceret) og manglende effekt af sulfasalazin hos patienter med overvejende perifer arthritis. Før behandling institueres må vanlige forsigtighedsregler og kontraindikationer for anti-TNF- α -behandling iagttages. Behandlingseffekten bør følges både med ASAS-domænerne og BASDAI. Respons defineres som en bedring af BASDAI på mindst 50% eller 20 enheder (på en 1-100-skala). Seponering af behandlingen bør overvejes efter 6-12 uger hos patienter, der ikke opfylder ovenstående responskriterium, eller som får uacceptable bivirkninger.

Konklusion

Introduktionen af TNF- α -hæmmere har medført et gennembrud i den medicinske behandling af AS. Hvor behandlingen tidligere hvilede på NSAID, som kun var tilfredsstillende hos et mindre antal af patienterne, er der nu mulighed for at opnå partiel remission eller klar bedring hos et flertal af patienterne. TNF- α -hæmmerens gunstige effekt på symptomer og livskvalitet er veletableret ved RA, og der foreligger holdpunkter for, at behandlingen er mindst lige så effektiv ved AS [40].

Korrespondance: *Marianne Schou*, Medicinsk Afdeling Q, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: marsch04@heh.regionh.dk

Antaget: 13. marts 2008
Interessekonflikter: Ingen

Taksigelse: *Donald Jerne*, Københavns Universitetsbibliotek Nord, takkes for hjælp til litteratursøgningen.

Litteratur

- Rudwaleit M, Metter A, Listing J et al. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54:569-78.
- Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-52.
- Braun J, Xiang J, Brandt J et al. Treatment of spondyloarthropathies with antibodies against tumour necrosis factor alpha: first clinical and laboratory experiences. *Ann Rheum Dis* 2000;59:i85-i89.
- Haibel H, Rudwaleit M, Listing J et al. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005;64:296-8.
- Tan AL, Marzo-Ortega H, O'Connor P et al. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1041-5.
- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
- Calin A, Garrett S, Whitelock H et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21:2281-5.
- Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). *J Rheumatol* 1994; 21:1694-8.
- Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1876-86.
- Brandt J, Listing J, Sieper J et al. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF-alpha treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1438-44.
- Braun J, Brandt J, Listing J et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187-93.
- Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-91.
- Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002;346:1349-56.
- Brandt J, Khariouzov A, Listing J et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1667-75.
- Davis JC Jr., van der Heijde D, Braun J et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:3230-6.
- Calin A, Dijkmans BAC, Emery P et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1594-600.
- Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136-46.
- Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
- Davis JC, van der Heijde D, Dougados M et al. Reductions in health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy. *Arthritis Rheum* 2005;53:494-501.
- Davis JC Jr., van der Heijde DM, Braun J et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:346-52.
- Braun J, Baraliakos X, Listing J et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis* 2008;67:340-5.
- Rudwaleit M, Listing J, Brandt J et al. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:665-70.
- Davis JC Jr., van der Heijde DM, Dougados M et al. Baseline factors that influence ASAS 20 response in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept. *J Rheumatol* 2005;32:1751-4.
- Brandt J, Listing J, Haibel H et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:342-8.
- Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M et al. Safety and efficacy of readministration of infliximab after longterm continuous therapy and withdrawal in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2007;34:510-5.
- Baraliakos X, Brandt J, Listing J et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum* 2005;53:856-63.
- Baraliakos X, Davis J, Tsuji W et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52:1216-23.
- Sieper J, Baraliakos X, Listing J et al. Persistent reduction of spinal inflammation as assessed by magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis after 2 yrs of treatment with the anti-tumour necrosis factor agent infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1525-30.
- Braun J, Landewe R, Hermann KG et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1646-52.
- Braun J, Baraliakos X, Listing J et al. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52:2447-51.
- Guignard S, Gossec L, Salliot C et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1631-4.
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.
- Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81.

34. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.
35. Mau W, Zeidler H, Mau R et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1988;15:1109-14.
36. Oostveen J, Prevo R, den Boer J et al. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. *J Rheumatol* 1999;26:1953-8.
37. Brandt J, Haibel H, Reddig J et al. Successful short term treatment of severe undifferentiated spondyloarthropathy with the anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody infliximab. *J Rheumatol* 2002;29:118-22.
38. Brandt J, Khariouzov A, Listing J et al. Successful short term treatment of patients with severe undifferentiated spondyloarthritis with the anti-tumor necrosis factor-alpha fusion receptor protein etanercept. *J Rheumatol* 2004;31:531-8.
39. Braun J, Davis J, Dougados M et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:316-20.
40. Heiberg MS, Nordvag BY, Mikkelsen K et al. The comparative effectiveness of tumor necrosis factor-blocking agents in patients with rheumatoid arthritis and patients with ankylosing spondylitis: a six-month, longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:2506-12.

Biologisk behandling af neuroendokrine tumorer i mave-tarm-kanalen

Overlæge Carsten Palnæs Hansen & overlæge Ulrich Knigge

Rigshospitalet, Kirurgisk Afdeling C

Neuroendokrine gastroenteropankreatiske (GEP) tumorer udgår fra neuroendokrine celler, der findes spredt i gastrointestinkanalen og i pancreas. Neuroendokrine GEP-tumorer er sjældne og har en incidens på 1-4 pr. 100.000 pr. år. De fleste tumorer omfatter karcinoider i ileum og appendix samt neuroendokrine tumorer i pancreas [1]. I Danmark er der 150-200 nye tilfælde årligt.

Behandling

Behandlingen er primært kirurgisk, mens palliativ behandling omfatter kemoterapi, bioterapi, radionuklider samt radiofrekvensablation og arteriel embolisering af ikkeoperable levermetastaser.

Bioterapi omfatter behandling med stoffer, der forekommer naturligt i den menneskelige organisme eller med farmakologisk udviklede derivater heraf. I behandlingen anvendes der p.t. somatostatinanaloger og α -interferon (INF).

Bioterapi har en markant virkning på endokrine symptomer og har også en vis effekt på tumorbækst. Pga. tumorenes sjældenhed foreligger der kun få kontrollerede og prospektive undersøgelser med et homogent patientmateriale.

Somatostatinanaloger

Somatostatinanaloger anvendes i den symptomatiske behandling af neuroendokrine tumorer. Desuden finder de anvendelse i den nuklearmedicinske diagnostik og behandling gennem kobling til radioaktive isotoper [2].

Endogent somatostatin processeres primært i hypofysen og i de endokrine D-celler i gastrointestinkanalen og pancreas. Efter sekretion bindes somatostatin til fem forskellige membranreceptorer (sst₁-sst₅) på neuroendokrine celler,

hvorved cellens syntese og sekretion af hormoner, neuromediatorer, enzymer mv. hæmmes.

Over 80% af de neuroendokrine tumorene udtrykker stor tæthed af sst-receptorer, hyppigst sst₂. Somatostatin har ingen praktisk klinisk anvendelighed, da T_{1/2} er under tre minutter og desuden udløser *rebound*-fænomen med hypersekretion af hormoner ved ophør med intervenøs infusion. Der er i stedet udviklet en række somatostatinanaloger, der har længere virkningsvarighed og ingen *rebound*-effekt ved behandlingsophør.

Somatostatinanalogerne omfatter de modificerede octapeptider octreotid og lanreotid. Octreotid findes både som et hurtigtvirkende præparat og som et depotpræparat med protraheret virkning. Lanreotid findes kun som depotpræparat. Fælles for analogerne er deres høje affinitet for sst₂- og i mindre grad for sst₅- og sst₃-receptoren. Senest er der tilkommet endnu en somatostatinanalog, pasireotid, der er et cykloheksapeptid med høj affinitet for alle receptorer undtagen sst₄-receptoren.

Indikation

Somatostatinanaloger anvendes primært for at mindske hormonrelaterede hypersekretionssymptomer udløst af frisatte aminer og peptider fra tumorer og metastaser [3].

Resultater

Somatostatinanaloger er den mest effektive behandling af karcinoidrelaterede symptomer, såsom *flushing* og diare [4, 5]. Responsraten for octreotid og lanreotid er den samme og ligger på 65-100% (Figur 1A). Endvidere har octreotid momentan virkning ved karcinoidkrise.

Blandt de fungerende neuroendokrine pancreastumorer er somatostatinanaloger effektive over for endokrinopati udløst af glukagonomer (hyperglykæmi og migratorisk nekrolytisk erytem) og vipomer (livstruende diareer, hypokaliæmi og aklorhydri). Desuden kan analogerne nedsætte gastrin-