

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 spondylarthropathy 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 spondylarthropathy 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 tumorerne 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.

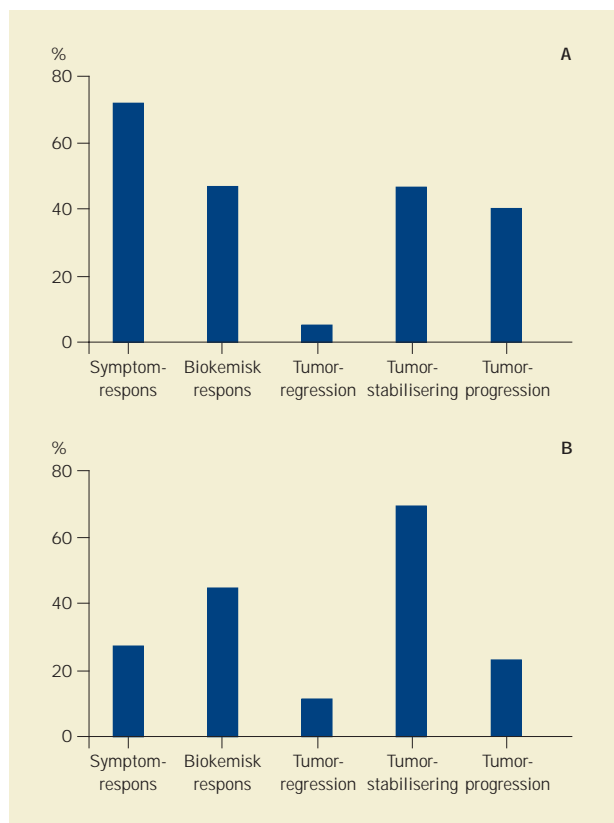
Indikation

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-



Figur 1. Effekt af somatostatinanaloger (A) og interferon- α (B) på endokrine symptomer, biokemiske markører (chromogranin A og tumorspecifikke hormoner) og på radiologisk tumorrespons hos patienter med carcinoïdtumorer og neuroendokrine pankreatiske tumorer.

frigørelsen og dermed syresekretionen hos patienter med gastrinomer. Her vil den symptomatiske effekt af protonpump hæmmere imidlertid oftest være tilstrækkelig.

Ved insulinomer kan somatostatinanaloger i de fleste tilfælde modvirke hypoglykæmi og ofte normalisere blod-sukkeret. Da analogerne imidlertid samtidig hæmmer sekretionen af glukagon og væksthormon, er der hos nogle patienter en risiko for accentuering af hypoglykæmi.

Den biokemiske effekt er primært resultatet af den anti-sekretoriske virkning af analogerne. Et fald eller stabilisering af tumormarkøren chromogranin A i plasma ses initialt hos ca. 75% af patienterne, og hos patienter med carcinoïde tumorer ses der desuden et fald i døgnurinudskillelsen af 5-hydroxyindol-acetat. Tilsvarende ses der et fald i plasmahormonerne ved en række fungerende pancreastumorer (Figur 1A).

Somatostatinanaloger medfører tumorregression hos mindre end 10% af patienterne. En tumorstabiliserende virkning ses hos op mod 50% af patienterne med en median varighed på 18-27 måneder (Figur 1A).

Ved nonfungerende pancreastumorer synes sandostatinanaloger at føre til stabilisering af tumorvækst hos 25-50% af patienterne med en median varighed på 5-18 måneder. Effekten er dog ringere end ved carcinoïde tumorer (28% vs. 82%) [6].

Virkningen af somatostatinanaloger kan aftage som følge af takyfyllaksi efter 8-12 måneders behandling, hvorfor dosis ofte må øges over tid.

Bivirkninger

Behandling med somatostatinanaloger har få bivirkninger. Hyppigst ses abdominalkolikker, kvalme, malabsorption og steatoré. Malabsorption og steatoré skyldes en hæmning af kolecystokinin- og sekretinsekretionen, hvorved sekretionen af pancreasenzym og galdesalte nedsættes. Samtidig er der nedsat tømning af galdeblæren med øget risiko for dannelse af galdesten, som dog sjældent er symptomgivende. Hos enkelte patienter er der nedsat glukosetolerans.

Alfa-interferon

INF omfatter en række glykoproteiner med antiviral og anti-neoplastisk virkning. Stofferne dannes af adskillige celler herunder leucocyter og fibroblaster som led i det immunologiske respons. I behandlingen af neuroendokrine tumorer anvendes α -INF, der i sin genuine form består af 15 under typer.

Den antineoplastiske effekt af α -INF relateres til flere mekanismer, herunder induktion af tumorsuppressorgener, apoptose og dannelse af klasse I-antigener på tumorcellernes membran, hvilket medfører et cytotoxisk T-celle-respons.

I behandlingen af neuroendokrine tumorer anvendes der rekombinantformer, der kun består af en undertype. De omfatter fortrinsvis INF- α -2b, pegyleret INF- α -2b og α -2a. De sidste to præparater har protraherende virkning gennem kobling til polyethylenglykol.

Indikation

Behandling med α -INF benyttes primært til metastaserende carcinoïder med lavt mitoseindeks.

Resultater

α -INF mindsker de kliniske symptomer hos 30-70% af patienterne med carcinoïdsyndrom (Figur 1B). Effekten er mindre og senere indsættende end ved behandling med somatostatinanaloger. Erfaring med en symptomatisk effekt på neuroendokrine pancreastumorer savnes.

Et fald eller en stabilisering af chromograninA i plasma ses hos ca. 40% af patienterne, tumorreduktion ses hos 10-15%, og tumorstabilisering ses hos ca. 50% (Figur 1B). Behandlings-effekten har bedst kunnet dokumenteres ved højt differentierede carcinoïder med lavt proliferationsindeks ($Ki-67 < 5\%$). Den mediane responstid har i visse undersøgelser været 34 måneder, og i selekterede materialer har den mediane overlevelse for visse patienter med metastaserende tyndtarms-carcinoïder været mere end 80 måneder [6].

Resultaterne fra behandling af neuroendokrine pancreastumorer har været noget dårligere, men grundlaget for vurderingen er usikker, da antallet af studier er få. De bedste resultater har vist tumorregression hos 12%, stabilisering hos 25% og et

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

mediant behandlingsrespons på 20 måneder [7]. Behandling af pancreastumorer med INF er kun egnet til tumorer med lavt proliferationsindeks [8] og er sekundær til kemoterapi.

Bivirkninger

Bivirkninger af behandling med α -INF er hyppige og dosisrelaterede og generelt uafhængige af, om man anvender den korttidsvirkende eller den pegylerede form.

De hyppigste bivirkninger er influenzalignende symptomer med træthed, muskelsmerter og anoreksi. Hudmanifestationer i form af eksem og hårtab ses i varierende grad. Autoimmune lidelser herunder tyroiditis, hypothyreose, systemisk lupus erythematosus og idiopatisk trombocytopenisk purpura forekommer i sjældne tilfælde.

Knoglemarvstoksicitet opstår hos omkring 30%. Den er almindeligvis moderat og giver sjældent anledning til ophør med behandlingen.

Det er usikkert, om α -INF kan lede til nyreskader, men behandlingen bør ikke anvendes hos patienter med moderat til svært nedsat nyre- eller leverfunktion ligesom svær hjerteinsufficiens ligeledes er en kontraindikation.

Neurologiske og psykiatriske bivirkninger, især depression, er sjældne og er en absolut kontraindikation for behandlingen. Remission er almindelig ved tidlig seponering.

Dannelse af neutraliserende antistoffer ses hos op mod 30% af patienterne og resulterer i nedsat eller ophævet behandlingsrespons. INF-antistoffer kan måles i plasma og i påkommende tilfælde kan man skifte til et andet α -INF eller humant leukocyt-INF.

Kombinationsbehandling

Kombination af α -INF og somatostatinanaloger er almindelig hos patienter med karcinoidtumorer, idet man tilstræber at opnå en symptomatisk og tumorreducerende effekt. Hvorvidt kombinationsbehandlingen medfører en additiv effekt med et bedre antitumoralt respons er indtil videre usikkert.

Kombinationsbehandling er undersøgt i to nyere multicenterstudier [9, 10]. I det ene var der ingen signifikant forskel på overlevelsen, men patienter, der blev behandlet med både INF og somatostatin, havde nedsat progressionsrate sammenholdt med patienter, der kun fik somatostatin.

I det andet studie blev patienterne opdelt i tre behandlingsarme: somatostatinanalog, INF og begge. I alle tre grupper skete der delvis tumorregression hos 4-7%, stabilisering hos 18-28% og manglende respons hos 50-56%. Derimod var der et signifikant større fald i de tumorrelaterede symptomer *flushing* og diare hos patienter, der havde karcinoider og fik kombinationsbehandling.

Konklusion

Behandlingen af neuroendokrine tumorer står p.t. i et vade- og sted pga. nye muligheder inden for radionuklidterapi og kemoterapi. Bioterapien har dog fortsat sin væsentlige plads

Faktaboks

Neuroendokrine gastropankreatiske tumorer

Incidens på 1-4 pr. 100.000 pr. år, hvoraf ca. 25% af tumorerne giver hormonrelaterede symptomer

Bioterapi omfatter somatostatinanaloger og interferon- α og anvendes, hvor der forekommer hormonrelaterede symptomer, og ved lavt prolifererende tumorer, primært karcinoidtumorer

Somatostatinanaloger

- reducerer eller ophæver endokrine symptomer hos ca. 75% af patienterne med karcinoidsyndrom
- fremkalder tumorregression hos under 10% med lavt prolifererende tyndtarmskarcinoider
- fremkalder tumorstabilisering hos 50% med lavt prolifererende tyndtarmskarcinoider
- har symptomatisk effekt ved hormonproducerende neuroendokrine pancreastumorer
- har minimal effekt på vækst af neuroendokrine pancreastumorer

Interferon- α

- reducerer endokrine symptomer hos ca. 30% med lavt prolifererende tyndtarmskarcinoider
- fremkalder tumorregression hos ca. 10% med lavt prolifererende tyndtarmskarcinoider
- fremkalder tumorstabilisering hos ca. 70% med lavt prolifererende tyndtarmskarcinoider
- har mere uafklaret effekt på symptomer og tumorvækst ved neuroendokrine pancreastumorer

Som følge af tumorenes sjældenhed bør behandling og kontrol kun foregå på 1-2 centre i Danmark

i behandlingen, og specielt hvad angår hypersekretionssymptomer, er somatostatinanaloger uundværlige. INF har stadig værdi ved behandlingen af karcinoider og andre neuroendokrine tumorer med lavt proliferationsindeks.

Korrespondance: Carsten Palmæs Hansen, Kirurgisk Afdeling C, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: cph@rh.dk

Antaget: 19. marts 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuroendocrinology* 2004;80:394-424.
2. Öberg K. Future aspects of somatostatin-receptor-mediated therapy. *Neuroendocrinology* 2004;80(suppl 1):57-61.
3. Öberg K, Kvols L, Caplin M et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004;15:966-73.
4. Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W et al. Somatostatin analogue octeotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Gut* 1996;38:430-8.
5. Ruzsniwski P, Ish-Shalom S, Wymenga M et al. Rapid and sustained relief

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

- from the symptoms of carcinoid syndrome: results from an open 6-month study of the 28-day prolonged-release formulation of lanreotide. *Neuroendocrinology* 2004;80:244-51.
6. Öberg K, Eriksson B. The role of interferons in the management of carcinoid tumors. *Acta Oncol* 1991;30:519-22.
 7. Eriksson B, Öberg K. An update of the medical treatment of malignant endocrine pancreatic tumors. *Acta Oncol* 1993;32:203-8.
 8. Öberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:753-81.
 9. Faiss S, Pape U-F, Böhmig M et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors – The international lanreotide and interferon alfa study group. *J Clin Oncol* 2003;21:2689-96.
 10. Kólby L, Persson G, Franzén S et al. Randomized clinical trial of the effect of interferon α on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg* 2003;90:687-93.

Biologisk behandling af psoriasis og psoriasisarthritis

Professor Knud Kragballe & overlæge Bent Deleuran

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Dermatologisk Afdeling S og Reumatologisk Afdeling U

Næsten 3% af den danske befolkning lider af psoriasis. Sygdommen opstår ofte hos yngre voksne og har typisk et livslangt, kronisk recidiverende forløb [1, 2]. Den almindelige form af sygdommen, psoriasis vulgaris, er karakteriseret af velafgrænset erytematøse plaque med flerlaget skældannelse. Psoriasis er arveligt betinget, men arvegangen er kompleks. Desuden kan eksogene faktorer som infektion med β -hæmolytiske streptokokker, psykisk stress, adipositas og alkohol udløse eller forværre sygdommen. Det kliniske sygdomsspektrum omfatter også pustuløs psoriasis og psoriasisarthritis. Genetiske studier tyder på, at den aseptiske pustulose og artropatien er selvstændige sygdomsenheder, som forekommer med en øget hyppighed hos psoriasispatienter. I ældre undersøgelser rapporteres der om arthritis hos 5% af patienterne, men i

nyere undersøgelser er der rapporteret om arthritis hos op til 30%. Ledsygdommen rammer især underekstremiteternes led, men også fingrenes yderled, columna og sacroiliacaled kan rammes. De røntgenologiske ledforandringer er til stede lige så tidligt som ved reumatoid arthritis, men progressionen er ofte langsommere.

Psoriasis kan være en stor byrde for patienterne og samfundet. Livskvaliteten såvel psykisk som fysisk er påvirket i samme grad som ved hjerteinsufficiens, obstruktiv lungesygdom og diabetes mellitus. Endvidere er det vigtigt at vide, at der hos psoriasispatienter er en øget forekomst af adipositas, type 2-diabetes mellitus, hyperkolesterolemie, hypertension, iskæmisk hjertesygdom, depression og alkoholmisbrug. Psoriasis er ligeledes en selvstændig risikofaktor for akut myokardieinfarkt.

Biologiske lægemidler

Ny viden om sygdomsmekanismer har muliggjort en rationel udvikling af specifikt virkende biologiske lægemidler. Den samtidige erkendelse af sygdommens sværhedsgrad, herunder forekomst af komorbiditeter, har øget interessen for at anvende effektive behandlingsmidler. Som det fremgår af **Tabel 1**, er der et delvist sammenfald mellem psoriasis og psoriasisarthritis mht. de anvendte biologiske lægemidler. Tumornekrosefaktor (TNF)- α -antagonisterne adalimumab, etanercept og infliximab er virksomme ved såvel hud- som ledforandringer, mens efalizumab, som er et antistof over for CD11a på T-lymfocytter, kun virker på hudsygdommen.

Dansk Dermatologisk Selskab har udarbejdet retningslinjer for biologisk behandling af psoriasis. Behandlingen er indiceret hos voksne, der har moderat til svær kronisk psoriasis og ikke responderer på, har kontraindikationer over for eller er intolerante over for methotrexat og ultraviolet (UV) lysbehandling (smalspektret UVB eller psoralen-UVA). Hvis der er kontraindikationer for methotrexat, bør patienten ligeledes have manglende respons på, kontraindikation over for eller være intolerant over for cyclosporin eller acitretin. Der er ikke udarbejdet danske retningslinjer for behandling af psoriasisar-

Faktaboks

Biologisk terapi anvendes til behandling af moderat til svær psoriasis og/eller psoriasisarthritis, hvor der ikke er tilstrækkelig effekt af eller er intolerabilitet over for traditionel systemisk terapi

Tumornekrosefaktorantagonisterne adalimumab, etanercept og infliximab er registreret til behandling af både psoriasis og psoriasisarthritis

Efalizumab, som er et antistof over for CD11a på T-lymfocytter, anvendes alene til psoriasis

Der er ikke gennemført sammenlignende undersøgelser mellem de biologiske lægemidler. Derfor kan der ikke gives noget førstevalgspæparat