

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

to eller flere af ovenstående karakteristika bør patienterne behandles med standardbehandling for testiscancer. Omkring 50% opnår komplet respons, og ca. 15-25% bliver langtids-overlevende [2, 10].

*Patienter kun med inguinale lymfeknudemetastaser med planocellulært karcinom/udifferentieret karcinom*

Behandlingen er kirurgi med eller uden radioterapi. Der foreligger enkelte opgørelser med langtids-overlevende i denne patientgruppe [1].

*Neuroendokrine tumorer*

Denne patientgruppe er følsom overfor kombinationskemoterapi med responsrater på 50-70%. Kun få procent bliver dog langtids-overlevende [2, 10].

### Ikkefavorable undergrupper

For størstedelen (85%) af patienterne med UPT gælder, at man ikke kan komme med et muligt diagnoseforslag og derfor ikke har en specifik behandling at tilbyde. Patienterne har ofte adenokarcinom og multiple metastaser, og de har som udgangspunkt en dårligere prognose end patienterne i de favorable undergrupper.

Det er ikke muligt at opstille forslag til standardbehandlinger, og behandlingen bør derfor foregå som led i et klinisk forsøg. Data tyder på, at regimerne bør indeholde platin og taxan [2]. Patienter, der bliver behandlet med kemoterapi, har en median overlevelse på 6-12 måneder. Et- og toårsoverlevelsen er i gennemsnit henholdsvis 34% og 14%.

Mange nye målrettede biologiske stoffer, der er rettet mod receptorer, bliver i øjeblikket undersøgt og anvendt til patienter med forskellige solide tumorer. Overekspression af nogle af receptorerne ses også ved UPT, og kemoterapi kombineret med målrettede stoffer er derfor under afprøvning også ved UPT.

### Konklusion

Identifikationen af de favorable undergrupper blandt patienter med UPT er afgørende for at kunne yde specifik behandling med bedre prognose til følge. Vedvarende forbedring af de diagnostiske værktøjer er essentiel for at stille mere præcise diagnoser og forkorte udredningstiden. Der er behov for at afprøve nye behandlinger, og patientgruppen bør henvises til deltagelse i kliniske forsøg.

Såfremt patienterne ikke findes egnede til at indgå i protokollet behandling, tilbydes *best supportive care*.

Korrespondance: Anne Kirstine Hundahl Møller, Onkologisk Klinik, Finsencentret 5073, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.  
E-mail: anne.kirstine.moeller@rh.regionh.dk

Antaget: 19. juni 2008

Interessekonflikter: Ingen

### Litteratur

- Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J et al. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003;39:1990-2005.
- Daugaard G, Petersen L. Tumours of unknown origin. I: Cavalli F, Hansen H, Kaye S, red. *Textbook of Medical Oncology*. 3 ed. 2004:341-51.
- Briasoulis E, Pavlidis N. Cancers of unknown primary site: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2007;18 (Suppl 2):ii81-ii82.
- Dennis JL, Hvidsten TR, Wit EC et al. Markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin: development of a diagnostic algorithm. *Clin Cancer Res* 2005;11:3766-72.
- Park SY, Kim BH, Kim JH et al. Panels of immunohistochemical markers help determine primary sites of metastatic adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1561-7.
- Pentheroudakis G, Goulinopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. *Eur J Cancer* 2007;43:2026-36.
- Seve P, Billotey C, Broussolle C et al. The role of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. *Cancer* 2007;109:292-9.
- Culine S, Kramar A, Saghachian M et al. Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. *J Clin Oncol* 2002;20:4679-83.
- Seve P, Ray-Coquard I, Trillet-Lenoir V et al. Low serum albumin levels and liver metastasis are powerful prognostic markers for survival in patients with carcinomas of unknown primary site. *Cancer* 2006;107:2698-705.
- Fizazi K. Treatment of patients with specific subsets of carcinoma of an unknown primary site. *Ann Oncol* 2006;17(Suppl 10):x177-x180.

## Ebola – hæmorrhagisk feber

Reservelæge Christian Fabiansen, overlæge Gitte Kronborg, overlæge Søren Thybo & professor Jens Ole Nielsen

Rigshospitalet, Pædiatrisk Klinik og Epidemiklinikken, og Hvidovre Hospital, Infektionsmedicinsk Afdeling

Ebola er en viral hæmorrhagisk febersygdom (VHF) med en dødelighed på op til 90% og dermed en af de højeste *case-fatality rates* blandt infektionssygdomme [1]. I 2007 var der

udbrud først i den Demokratiske Republik Congo (DR Congo) og siden i Uganda med en hidtil ukendt subtype. Uden vaccine eller specifik antiviral behandling er den primære strategi opsporing og isolering af patienter under udbrud. Ebola blev først identificeret i 1976 netop ved Ebolafloeden i Zaire. Siden har en række afrikanske lande inden for et bælte af ti breddegrader fra ækvator oplevet epidemier med stigende frekvens.

Ebola- og marburgvirus danner familien Filoviridea. *Filum* (latin = tråd) grundet virus' karakteristiske struktur i et elek-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

tronmikroskop. Af de fem kendte undertyper er *Zaire* og *Sudan* højpatogene [2]. Den i 2007 nyidentificerede undertype har tilsyneladende en lavere *case-fatality rate* [3]. *Côte d'Ivoire* (Elfenbenskysten) har ikke medført human mortalitet, og *Reston* er aldrig fundet humanpatogen. En oversigt over udbrud er gengivet i **Tabel 1** [3, 4].

### Reservoir

Som for de øvrige VHF er hypotesen, at ebola er en zoonotisk infektionssygdom, hvis tilstedeværelse i epidemiske områder opretholdes gennem et reservoir, hvor virus i ingen eller kun i mindre grad medfører sygdom. Adskillige felt- og laboratoriestudier har forsøgt at fastlægge reservoir og mekanisme for human transmission [5, 6]. Kombinationen af uforudsigelige udbrudsmønstre, enorm biodiversitet i de tropiske regnskove og rudimentære sundhedssystemer bevirker, at denne forskning har vanskelige vilkår. Parallelt med humane udbrud er der observeret udbrud blandt aber [7]. En høj mortalitet for såvel mennesker som aber diskvalificerer disse arter som reservoir.

I epidemiologiske undersøgelser har man forsøgt at isolere risikofaktorer hos indekspersoner, der ofte har vist sig at være jægere med kontakt til døde dyr. Ofte har indekspersonen endvidere færdes i regnskov, huler eller miner i områder med kendt tilstedeværelse af flagermus [4, 8]. Flere arter er blevet inokuleret med ebola-virus for at evaluere deres potentiale som reservoir. I modsætning til andre VHF, hvor myg indtager en central rolle i transmission, er der for ebola ikke holdepunkt for involvering af arthropoder [6]. Andre arter bl.a. fugle, reptiler og selv planter er blevet eksperimentelt inokuleret, men kun hos frugtflagermus er der efterfølgende konstateret høj viræmi i øvrigt uden kliniske symptomer [6].

Fra ekspeditioner er der indsamlet omkring 7.000 hvirvel- dyr og 30.000 hvirvelløse dyr, der efterfølgende er testet for virus [5]. I perioden 2001-2003 blev der i Gabon og DR Congo for første gang påvist såvel RNA-virus som immunglobulin G (IgG) for ebolavirus hos indsamlede frugtflagermus [7]. Opfølgende nylige indsamlingsstudier viste en IgG-prævalens på 5% hos frugtflagermus i såvel epidemiske som nonepidemiske områder under pågående udbrud. Efter udbrud faldt prævalensen til 1%, hvilket yderligere antyder en association mellem flagermus og transmission til andre arter [5].

### Klinisk præsentation og smitte

*Case:* En 25-årig mandlig congolesisk sygeplejerske behandlede og plejede ebolapatienter på det lille Kampungu sundhedscenter før diagnosen var kendt og uden de fornødne sikkerhedsforanstaltninger. Således massivt eksponeret blev han indlagt med feber og injicerede sclerae på sin egen arbejdsplads, der nu fungerede som isolationsenhed. Han tabte hurtigt i vægt, var generet af abdominalkramper og blev tiltagende urolig og agiteret. Døden indtraf efter en uges indlæggelse uden tegn på hæmoragier (fra udbruddet i Kampungu DR Congo, 2007).

Hvor det første udbrud i Zaire i væsentligt omfang var forårsaget af genbrug af utilstrækkeligt steriliserede nåle, er den væsentligste risikofaktor for ebolatransmission direkte kontakt mellem inficerede kropsvæsker og beskadiget hud eller mukosa. Som illustreret i casen er sundhedspersonale i en særlig risikogruppe ligesom familiemedlemmer, der plejer de syge og begraver de døde. Hos patienter i den akutte fase er virus blevet isoleret fra en række kropsvæsker herunder fra blod, spyt, fæces, sæd, brystmælk og tårer, hvorimod virus

Tabel 1. Ebolaudbrud associeret med human sygdom [3, 4].

Virus/år	Land	Primær smittekilde	Antal	CFR, %
<i>Zaire ebola</i>				
1976	DRC	Ukendt	318	88
1977	DRC	Ukendt	1	100
1994	Gabon	Ukendt	49	59
1995	DRC	Ukendt	315	81
1996	Gabon	Indtag af død chimpanse	31	68
1996	Gabon	Ukendt	60	75
1996	Sydafrika	Import fra Gabon af smittet læge	2	50
2001	Gabon/RC	Jagt/indtag af aber	124	78
2002	RC	Jagt/indtag af aber	143	89
2003	RC	Jagt/indtag af aber	35	83
2007	DRC	Ukendt	264	71
<i>Sudan ebola</i>				
1976	Sudan	Ukendt	284	53
1979	Sudan	Ukendt	34	65
2000	Uganda	Ukendt	425	53
2004	Sudan	Ukendt	17	41
<i>Ivory Coast ebola</i>				
1994	Elfenbenskysten	Obduktion af chimpanse	1	0
<i>Ebolavirus, ny<sup>a</sup></i>				
2007	Uganda	Ukendt	149 <sup>b</sup>	25 <sup>b</sup>

CFR = *case-fatality rate*; DRC = Den Demokratiske Republik Congo; RC = Republikken Congo

a) Endnu ikke navngivet type. b) Kun delvist opgjort.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

## Faktaboks

I 2007 var der udbrud af ebola i såvel DR Congo som Uganda. Forekomsten af ebola er stigende i frekvens. Ebola har en *case-fatality rate* på op til 90%. Den nyeste forskning peger på centralafrikanske frugt-flagermus som muligt reservoir.

ikke er påvist i urin. Hos mandlige rekonvalescenter er virus isoleret i sæd op til 90 dage efter symptomdebut. Virus smitter formentlig også fra genstande, der har været i forbindelse med inficeret materiale. Et enkelt studie har undersøgt objekter i en isolationsenhed og fandt ikke holdepunkt for kontamination af miljøet i de områder, hvor procedurerne for desinficering havde været opretholdt.

Inkubationstiden for ebola er mellem to og 21 dage, og symptomfrembrud forekommer hyppigst omkring dag otte efter eksposition. I fatale tilfælde indtræffer døden 7-10 dage efter symptomdebut. Diagnose alene på baggrund af kliniske fund er vanskelig, da symptomerne især ved debut ofte er nonspecifikke og genfindes ved andre infektionssygdomme som influenza eller malaria. Ved ebolapatienters første kontakt til sundhedsvæsnet er injicerede sclerae og hæmoragier angivet hos halvdelen af patienterne. Ebola debuterer typisk med pludseligt indsættende høj feber, generel sygdomsfølelse, anoreksi, hovedpine, halssmerter og muskel- og ledsmerter. Gastrointestinale symptomer udvikler sig i løbet af de første dage med kvalme, opkast og mavesmerter. Vaskulær påvirkning udvikler sig i alvorlige tilfælde i løbet af 4-5 dage og kan manifestere sig som blødning, ødem, hypotension og chok. Hæmoragier ses oftest fra gastrointestinalkanalen, men kan også optræde i form af vaginal blødning, næseblødning, blødning fra gummer og hudblødninger. I slutstadiet inddrages centralnervesystemet med symptomer i form af ændret adfærd, desorientering, hikke og kramper [3].

### Patogenicitet

Ved ebola ses patologiske forandringer i form af koagulationsanomalier, vaskulær permabilitet, blødning, organnekrose og multiorgansvigt, og ofte indtræffer døden under sepsislignende billede. Ukontrolleret viral replikation medfører dels direkte celleskade på værtsceller og organer og dels såvel dysregulering som suppression af immunsystemet [9].

I dyrestudier har man påvist, at tidlig viral replikation finder sted netop i immunologiske celler som dendritceller, monocytter og makrofager. De inficerede celler frigiver en række skadelige proinflammatoriske cytokiner i en såkaldt »cytokinstorm«, der ultimativt kan inducere multiorgansvigt. Immunsystemets antistofproduktion supprimeres, idet infice-

rede dendritcellers funktion som antigenproducerende celler ligeledes er kompromitteret. I de fleste fatale ebolatilfælde observeres persisterende høj viræmi uden antistofrespons. Yderligere har to virusproteiner vist sig specifikt at undertrykke værtsens interferonproduktion. Lymfocytter inficeres ikke, men undergår i højt tal apoptose [3, 9].

### Ebola i afrikansk kontekst

Ebolaudbrud finder sted i fjerne og resursefattige områder af Afrika, der ofte er præget af politisk ustabilitet og rudimentære sundhedssystemer. Før en epidemi erkendes, vil en del af det lokale sundhedspersonale ofte være døde grundet smitte, og andet personale vil være flygtet fra det epidemiske område [3]. Først efter en betydelig overdødelighed sendes prøver til undersøgelse i specialiserede udenlandske laboratorier, og måneder kan passere fra smitte af indekspersonen til ankomst af et *outbreak control team*, der består af internationale organisationer og lokale repræsentanter. *Centre for Disease Control* (CDC) er eksperter i opstilling og drift af feltlaboratorier, mens organisationer som Læger uden Grænser (MSF) har specialiseret sig i opbygning af isolationsenheder og opsporing af smittede. Der findes en *World Health Organisation* (WHO)/CDC-manual i håndtering af udbrud, og MSF har udviklet egne manualer baseret på felterfaringer.

Før et feltlaboratorie er etableret, inkluderes patienter til isolation ved brug af en såkaldt *case definition*, der er baseret på en kombination af symptomer og kontakthistorie. Patienter, der indlægges i isolation, tilbydes hydrering, behandling for konkurrerende lidelser især i form af malaria og bakteriel infektion og symptomlindrende behandling. Al patientkontakt i isolation foregår ved *barrier nursing* (Figur 1).

*Outbreak control teams* med det karakteristiske astronautlignende beskyttelsesudstyr og kontakt til et stort antal døde er af og til blevet mødt med mistro og vold fra lokalbefolk-



Figur 1. Ebolaisolationsenhed i den Demokratiske Republik Congo i 2007. Patienten på fotoet overlevede sin episode med laboratoriebekræftet ebola. Al patientkontakt og alle invasive procedurer i isolation foregår ved såkaldt *barrier nursing* med brug af engangskittel, plastikforklæde, dobbeltlag af handske, maske og øjenbeskyttelse. Efter kontakt med potentielt inficeret materiale desinficeres med kloropløsning. Foto: Læger uden Grænser/Christian Fabiansen.



ningen. Dette forsøges imødekommet med åbenhed, ansættelse af lokalansatte, informationskampagner samt involvering af faggrupper som antropologer i udbrudsstyrken [10].

#### Ebola i dansk kontekst

Ebolas lange inkubationstid giver teoretisk mulighed for import af smitte. Trods relativ stor rejseaktivitet af både danskere og herboende afrikanere i potentielt epidemiske områder (navnlig Uganda) er ebolatilfælde hidtil ikke importeret til Danmark.

Hos patienter med relevant rejseanamnese skal pludseligt indsættende feber, uforklaret blødning fra indstiksteder, blødning fra mund, næse, mave-tarm-kanal og påfaldende konjunktivit skærpe mistanke om mulig hæmoragisk feber. Andre importerede febersygdomme især malaria og dengue og i mindre grad tyfoide feber, bakteriel dysenteri eller sepsis vil være mere sandsynlige årsager til importeret feber.

Ved mistanke om ebola skal patienten umiddelbart indlægges på infektionsmedicinsk afdeling med mulighed for kontrolleret sluseisolation og *barrier nursing*. Diagnosen bekræftes ved polymerasekædereaktions-undersøgelse på fuld-blod efter nærmere aftale med relevant laboratorium.

Embedslægen skal umiddelbart underrettes og i samarbejde med de centrale sundhedsmyndigheder tage stilling til isolation af mulige kontakter. Ebola er omfattet af epidemiloven som liste A-sygdom, hvilket indebærer, at karantæneforanstaltninger over for raske ebolæksponerede individer om nødvendigt kan gennemføres under tvang.

#### Behandling og vaccine under udvikling

Såkalde *small interfering* RNA (SiRNA)-molekyler er udviklet til direkte blokade af viral transkription, mens anden eksperimentel behandling retter sig mod regulering af værtsrespons. Hidtil har ingen behandling dog været i stand til at beskytte nonhumane primater mod sygdom efter tidlig inkubation. Forskellige vacciner er under udvikling og en DNA/adenovirus vaccine er ved at gennemgå human fase I-testning [2, 3].

#### Konklusion

Akkumulerende evidens tyder på, at frugtflagermus kan være et muligt reservoir for ebola. Laboratorieforskning i patogenicitet og udvikling af vacciner og behandling foregår fjernt fra de stigende antal udbrud. Man er under udbrud i Afrika fortsat overladt til klassisk isolering og opsporing af patienter under hensyntagen til lokalforhold. Grundet rejseaktivitet til epidemiske områder er der teoretisk mulighed for introduktion til Danmark.

Korrespondance: *Christian Fabiansen*, Pædiatrisk Klinik, Juliane Marie Centeret, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: fabiansen@dadlnet.dk

Antaget: 25. juni 2008  
Interessekonflikter: Ingen

#### Litteratur

1. Bausch DG, Feldmann H, Geisbert TW et al. Outbreaks of filovirus hemorrhagic fever: time to refocus on the patient. *J Infect Dis* 2007;196:S136-41.
2. Bray M and Murphy FA. Filovirus research: knowledge expands to meet a growing threat. *J Infect Dis* 2007;196:S438-43.
3. Bausch DG, Sprecher AG, Jeffs B et al. Treatment of Marburg and Ebola hemorrhagic fevers: A strategy for testing new drugs and vaccines under outbreak conditions. *Antiviral Res* 2008;78:150-61.
4. Groseth A, Feldmann H, Strong JE. The ecology of Ebola virus. *Trends Microbiol* 2007;15:408-16.
5. Pourrut X, Delicat A, Rollin PE et al. Spatial and temporal patterns of Zaire ebolavirus antibody prevalence in the possible reservoir bat species. *J Infect Dis* 2007;196:S176-83.
6. Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ et al. Experimental inoculation of plants and animals with Ebola virus. *Emerg Infect Dis* 1996;2:321-5.
7. Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X et al. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature* 2005;438:575-6.
8. Leroy EM, Rouquet P, Formenty P et al. Multiple Ebola virus transmission events and rapid decline of central African wildlife. *Science* 2004;303:387-90.
9. Zampieri CA, Sullivan NJ, and Nabel GJ. Immunopathology of highly virulent pathogens: insights from Ebola virus. *Nat Immunol* 2007;8:1159-64.
10. Roddy P, Weatherill D, Jeffs B et al. The Medecins Sans Frontieres intervention in the Marburg hemorrhagic fever epidemic, Uige, Angola, 2005. II. lessons learned in the community. *J Infect Dis* 2007;196:S162-7.