

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

styrken og reduktion af det foveale ødem, som er uafhængigt af intervallet fra operation til injektion. Effekten synes dog ikke at være permanent, selv ikke efter gentagen injektion [9], om end modstridende konklusioner er fremkommet [10].

Konklusion

Intravitreal depotsteroidinjektion er på kort tid blevet en hyppigt anvendt behandlingsform ved inflammatorisk og i mindre omfang ved neovaskulær øjenssygdom. Det skyldes overbevisende umiddelbare behandlingseffekter. Der er imidlertid behov for at få kortlagt de mulige behandlingseffekter samt indikationer og kontraindikationer. Særlig interesse knytter der sig til genbehandlingsintervaller, indikation for genbehandling og håndtering af trykstigning. Det må foreløbig konkluderes, at intravitreal triamcinoloninjektion synes at være en attraktiv behandlingsmetode ved svær synstruende og behandlingsrefraktær uveitis og visse former for eksudativt makulaødem, som man indtil videre bør anvende under iagttagelse af manglen på langtidsopfølgning.

Korrespondance: *Torben Lykke S. Kliitgaard*, Øjenafdelingen, Amtssygehuset i Herlev, DK-2730 Herlev. E-mail: torbenls@dadlnet.dk

Antaget: 25. februar 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110:681-6.
2. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2003;136:791-6.
3. Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR et al. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2001;108:765-72.
4. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-7.
5. Jonas JB, Kreissig I, Sofker A et al. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003;121:57-61.
6. Gillies MC, Simpson JM, Luo W et al. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol* 2003;121:667-73.
7. Degenring RF, Kampeter B, Kreissig I et al. Morphological and functional changes after intravitreal triamcinolone acetonide for retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:399-401.
8. Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S et al. Intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2003;136:419-25.
9. Benhamou N, Massin P, Haouchine B et al. Intravitreal triamcinolone for refractory pseudophakic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2003;135:246-9.
10. Conway MD, Canakis C, Livir-Rallatos C et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *J Cat Ref Surg* 2003;29:27-33.

Fulvestrant

Overlæge Michael Andersson

H:S Rigshospitalet, Finsencentret, Onkologisk Klinik

Resumé

Aromatasehæmmere og antiøstroget tamoxifen er integrerede dele af behandlingen af hormonelt påvirkelig brystkræft. Fulvestrant er et »rent« antiøstroget, der i modsætning til tamoxifen nedregulerer østrogenreceptoren uden at have nogen agonistisk effekt. I to store randomiserede undersøgelser er den antineoplastiske effekt og bivirkningsprofilen af fulvestrant (250 mg givet intramuskulært (i.m.) hver 28. dag) blevet sammenlignet dels med aromatasehæmmere anastrozol som andenlinjeendokrinbehandling af metastaserende brystkræft (n = 851) og dels med tamoxifen som førstelinjebehandling af metastaserende sygdom (n = 587). I ingen af studierne fandt man forskelle på stofferne, hverken hvad angår antineoplastisk aktivitet eller toksicitet. Fulvestrant er en ny behandlingsmulighed hos patienter med metastaserende hormonelt påvirkelig brystkræft. Fulvestrant er for nylig blevet registreret i EU på denne indikation.

Brystkræft adskiller sig fra de fleste andre kræftsygdomme ved ofte at være hormonelt påvirkelig. Dette forhold hænger sammen med forekomsten af intracellulære østrogenreceptorer i tumorcellerne i ca. 70% af tilfældene. Binding af østroget til østrogenreceptorer i brystkræftceller medfører DNA-transkription og cellevækst. Østrogenreceptorpositivitet defineres til klinisk brug oftest empirisk som forekomst af en receptor i mere end 10% af tumorcellerne [1].

Endokrinbehandling af brystkræft blev introduceret allerede i 1896 [1], og nu anvendes der sædvanligvis det nonsteroide antiøstroget tamoxifen som adjuverende behandling efter operation for brystkræft og som andenlinjebehandling af metastaserende brystkræft samt aromataseinhibitorer (letrozol eller anastrozol) som førstevalg ved denne indikation. Andre endokrine behandlingsmetoder er ovariel suppression hos præmenopausale patienter, gestagen (f.eks. megestrolacetat) og aromataseinaktiverer (f.eks. exemestan).

Tamoxifen bindes til østrogenreceptoren kompetitivt med østroget. Bindingen udløser dels antiøstrogene (antagonistiske) dels østrogene (agonistiske) effekter. Uønskede østrogen-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

lignende effekter af tamoxifen inkluderer en øget risiko for uterincancer (relativ risiko 2,4) og venøs trombose (relativ risiko 1,9) [2].

Fulvestrant

Fulvestrant er en stereoidal 7 α -alkylsulfinyl- α -estradiolanalogue, som fungerer som et »rent« antiøstrogen, der ved binding til østrogenreceptoren ikke udløser nogen agonistiske effekter, men derimod nedregulerer østrogenreceptoren [3]. Fulvestrant er et hvidt pulver med meget ringe vandig opløselighed. Det er ikke lykkedes at fremstille en peroral administrationsform, og stoffet vil blive markedsført i en langtidsvirkende form til i.m. injektion hver 28. dag [4]. Ved denne administrationsmåde ses en vis akkumulation af stoffet, idet plasmakoncentrationen er fundet at være 3,1 μ g pr. l umiddelbart før anden injektion og 5,6 μ g pr. l før sjette injektion [5]. Fulvestrant metaboliseres overvejende hepatisk lige som endogent østradiol. Der findes ingen kendte lægemiddelinteraktioner [4]. Fulvestrant er overvejende atoksisk. I kliniske undersøgelser er det fundet, at (fortrinsvis) milde hedeture forekommer hos mere end 10% af patienterne, mens (sædvanligvis let) kvalme, opkastning, diaré, anoreksi, udslæt og urinvejsinfektion ses hos 1-10% [4].

Kliniske forsøg

Den antineoplastiske aktivitet er foruden i et antal mindre fase II-studier undersøgt i to større randomiserede studier. Trials 0020 og 0021 var to randomiserede studier udført fortrinsvis i Europa (0020, n = 451) og i USA (0021, n = 400), i alt indgik der 851 patienter [6]. Studierne var planlagt til at kunne analyseres samlet. Patienterne havde alle udbredt (lokalt fremskreden eller metastaserende) brystkræft, og alle var progredieret under eller efter tidligere endokrin behandling, sædvanligvis med tamoxifen. Patienter blev randomiseret til behandling med enten fulvestrant 250 mg i.m. hver 28. dag eller aromatasehæmmeren anastrozol 1 mg peroralt (p.o.) daglig. Den amerikanske del af undersøgelsen blev foretaget dobbeltblindt, dvs. at alle patienter fik i.m. injektioner, enten fulvestrant eller placebo, og p.o. behandling, enten anastrozole eller placebo. Den overvejende europæiske del af undersøgelsen var ikke blindet. Det primære endepunkt var tid til progression (TTP), og det sekundære endepunkter var bl.a. responsrate, varighed af respons, overlevelsestid og tolerabilitet. I den samlede analyse fandtes efter median opfølgning i 15,1 måneder ingen statistisk signifikant forskel mellem de to regimer med hensyn til median TTP (5,5 måneder for fulvestrant og 4,1 måneder for anastrozol, p = 0,48) og responsrate (19,2% vs. 16,5%, p = 0,31). Den mediane overlevelsestid var endnu ikke nået på opgørelsestidspunktet. Derimod fandt man hos responderende patienter at den mediane varighed af respons var signifikant længere med fulvestrantbehandling end med anastrozolbehandling (16,7 måneder vs. 13,7 måneder, p<0,01). Der fandtes ingen forskel i forekomsten af bivirk-

ninger bortset fra, at ledsmerter optrådte hyppigere med anastrozolbehandling end med fulvestrantbehandling. Kun 2,8% og 1,9% af patienterne ophørte med behandlingen pga. bivirkninger [6]. Alvorlige bivirkninger forekom meget sjældent (<3%) i begge behandlingsarme og var ikke relateret til specifikke organsystemer [4].

I et andet randomiseret studie [7] fik patienter, som ikke tidligere havde modtaget endokrin behandling for metastaserende brystkræft, enten tamoxifen 20 mg p.o. dagligt (n = 274) eller fulvestrant 250 mg i.m. hver 28. dag (n = 313). Undersøgelsen udførtes dobbeltblindt. Det primære endepunkt var median TTP, og det sekundære endepunkt var bl.a. responsrate, median varighed af respons, klinisk nyttevirksomhed (fraktion af patienter med enten respons eller med stabil sygdom i ≥ 24 uger). Efter en median opfølgningstid på 14,5 måneder fandt man ingen statistisk signifikant forskel mellem de to behandlinger mht. TTP (fulvestrant 6,8 måneder, tamoxifen 8,3 måneder, p = 0,088), responsrate (31,6 vs. 33,9%, p = 0,451). Derimod fandtes den kliniske nytteværdi at være højere med tamoxifenbehandling (62,0%) end med fulvestrantbehandling (54,3%) p = 0,026. Bivirkningsprofilen fandtes at være identisk, bortset fra at hedeture forekom lidt sjældnere med fulvestrantbehandling end med tamoxifenbehandling [7]. Hyppigheden af tromboemboliske komplikationer var lav med tre tilfælde blandt de fulvestrantbehandlede og et tilfælde blandt de tamoxifenbehandlede.

Diskussion

Metastaserende brystkræft anses i almindelighed for at være uhelbredelig. Endokrin og cytostatisk behandling kan inducere tumorskrumpning eller opbremsning af sygdomsudviklingen og muligvis levetidsforlængelse hos mange. Aromataseinhibitorer er vist at være mere effektive end tamoxifen ved behandling af patienter, som ikke har modtaget endokrinbehandling for udbredt brystkræft. Som forebyggende adjuverende behandling efter operation for brystkræft er tamoxifen vist at kunne reducere risikoen for recidiv og dermed dødeligheden. Resultaterne af studier med relativ kort opfølgningstid tyder på, at aromataseinhibitorer også i denne situation formentlig er mere effektive end tamoxifen [8-10]. Fulvestrant er et »rent« antiøstrogen uden nogen agonistisk effekt. Det binder sig med højere affinitet til østrogenreceptoren end tamoxifen gør [3] og nedregulerer østrogenreceptoren i modsætning til tamoxifen [3]. Det var derfor ud fra teoretiske overvejelser forventet, at fulvestrant ville være anden endokrinbehandling overlegen. Resultaterne af de kliniske studier, som er foretaget, har desværre ikke kunnet bekræfte denne formodning. Fulvestrant er ved behandling af udbredt brystkræft vist at være ligeværdigt med tamoxifen og aromatasehæmmere. Der er observationer, som tyder på, at der ikke er krydsresistens mellem fulvestrant og andre endokrine behandlingsformer. Fulvestrant kan derfor repræsentere en ny yderligere behandlingsmulighed til patienter med udbredt østrogenrecep-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

torpositiv brystkræft. Der pågår studier, som skal afklare, hvad der er den mest optimale sekvens af endokrine behandlingsmetoder. Ligeledes undersøges effekten af fulvestrant ved behandling af præmenopausale kvinder samt som neoadjuverende behandling før operation for brystkræft.

Fulvestrant er i USA registreret til behandling af udbredt brystkræft, der er resistent for tamoxifen, og det er for nylig også blevet registreret på denne indikation i EU. Prisen vil blive ca. 3.200 kr. for 28 dages behandling.

Korrespondance: *Michael Andersson*, Onkologisk Klinik 5073, Finsencentret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.
E-mail: michael.andersson@dadlnet.dk

Antaget: 23. maj 2004

Interessekonflikter: *Michael Andersson* har modtaget honorar som konsulent og for undervisning af AstraZeneca.

Litteratur

1. Harris JR, Lippman ME, Morrow M et al, eds. Diseases of the breast. 2. udg. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
2. Cuzick J, Powles T, Veronesi U et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003;361:296-300.
3. Wakeling AE. Similarities and distinctions in the mode of action of different classes of antioestrogens. *Endocrin Relat Cancer* 2000;7:17-28.
4. Faslodex Investigators Brochure. 9. udg., 2004. AstraZeneca.
5. Curran M, Wiseman L. Fulvestrant. *Drugs* 2001;61:807-13.
6. Robertson JFR, Osborne CK, Howell A et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women. *Cancer* 2003;98:229-38.
7. Howell A, Robertson JFR, Abram P et al. Comparison of fulvestrant versus Tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: A multinational, double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1605-13.
8. The ATAC (Arimidex, tamoxifen alone or in combination) trialist's group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer. *Cancer* 2003;98:1802-10.
9. Goss P, Ingle JN, Martino S et al. A randomised trial of letrozole in postmenopausal women after 5 years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-802.
10. Coombes RC, Hall A, Gibson L et al. A randomized trial of exemestane after two or three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-92.

Kvaliteten af kolonoskopi i Danmark

Resultater fra et europæisk kvalitetsstudie

Overlæge Palle Nordblad Schmidt, overlæge Jane Møller Hansen, overlæge Peter Bytzer, overlæge Hans Jørgen Gyrtup & overlæge Peter Matzen

H:S Hvidovre Hospital, Gastroenheden, og Amtssygehuset i Glostrup, Medicinsk Afdeling M, Gastroenterologisk Sektion og Kirurgisk Afdeling D

Resumé

Introduktion: Der har i de seneste år været en stigende interesse for kvaliteten af kolonoskopiske procedurer. To danske centre indgik i et europæisk multicenterstudie, hvori man beskriver indikationer, teknisk gennemførelse samt fund og procedurer ved kolonoskopi. I denne artikel beskrives kvaliteten af kolonoskopier udført på de danske centre sammenlignet med kolonoskopier udført på de øvrige centre i Europa.

Materiale og metoder: På 22 centre registrerede man hver 300 kolonoskopier. I forbindelse med kolonoskopien registreredes data vedrørende patienten, indikation for undersøgelsen, udrensning, succesrate (gennemført til caecum), tidsforbrug og endoskopiske procedurer i et struktureret skema.

Resultater: Der blev registreret 597 kolonoskopier i Danmark og 5.407 kolonoskopier på de øvrige centre. Patientkarakteristika og indikationer for undersøgelse på de danske centre var sammenlignelige med patientkarakteristika og indikationer for undersøgelse på de øvrige centre. Udrensningen på de danske centre var til-

fredsstillende i 64% af tilfældene mod 76% på de øvrige centre. De danske læger havde en lavere succesrate (79% vs. 89%) og var længere tid om at nå til caecum (17 min vs. 10 min), end man var på de øvrige centre. Røntgengennemlysning anvendtes ved 50% af kolonoskopierne på de danske centre og ved kun 3,4% på de øvrige centre.

Diskussion: Der er behov for en bedre og mere formaliseret uddannelse i kolonoskopi i Danmark.

Behovet for kolonoskopier i Danmark vokser (som i andre lande) hastigt, bl.a. som følge af de anbefalinger, der blev resultatet af en medicinsk teknologivurdering om diagnostik og screening for kolorektal cancer [1].

Der har igennem de seneste år, specielt i udlandet, været en stigende interesse for kvaliteten af de gennemførte kolonoskopier, både de tilgrundliggende indikationer, endoskopiens tekniske gennemførelse og endoskopikerens kompetence. I 2001 indgik to danske hospitaler i en europæisk multicenterundersøgelse af indikationer, teknisk gennemførelse samt fund og procedurer ved kolonoskopi. Således deltog Gastroenheden, H:S Hvidovre Hospital, og Endoskopianheden, Amtssygehuset i Glostrup, sammen med 20 andre centre fra Europa og Canada (i alt 11 lande) i undersøgelsen. Denne arti-