

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

undersøgelser med standardiserede målemetoder. Skal vi imødekomme dette, må vi dels centralisere alkoholabstinensbehandlingen på sygehuse, dels arbejde for et tæt forskningssamarbejde mellem de somatiske og de psykiatriske afdelinger og mellem de enkelte sygehuse. Da alkoholabstinenssymptomer ofte er første anledning til, at alkoholikeren søger hjælp hos professionelle, bør vi ligeledes tilstræbe en væsentlig bedre integrering mellem behandling af alkoholabstinenssyndromet og den egentlige alkoholistbehandling, hvor målet i tilfældet af alkoholabstinenssymptomer altid må være total og livslang afholdenhed.

Korrespondance: Jakob Ulrichsen, Psykiatrisk Center Gentofte, DK-2900 Hellerup. E-mail: jakob.ulrichsen@mail.dk eller jaul@gentoftehosp.kbhamt.dk

Antaget: 16. marts 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Victor M, Adams RD. The effect of alcohol on the nervous system. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1953;32:526-73.
2. Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. *JAMA* 1997;278:144-51.
3. Møller F. Veronalbehandling af Delirium tremens. *Ugeskr Læger* 1909;71:1253-9.
4. Hasselbalch E, Timm S, Nordentoft M et al. Delirium tremens and physical alcohol withdrawal: a double-blind comparison of phenobarbital and barbituric treatment. *Nord J Psychiatry* 1994;48:121-30.
5. Kramp P, Rafaelsen OJ. Delirium tremens: a double-blind comparison of diazepam and barbituric treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1978;58:174-90.
6. Ballenger JC, Post RM. Kindling as a model for alcohol withdrawal syndromes. *Br J Psychiatry* 1978;133:1-14.
7. Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol* 1969;25:295-330.
8. Ulrichsen J. Alkoholabstinens og kindling [disp]. København: Københavns Universitet, 2000.
9. Ulrichsen J, Bech B, Allerup P et al. Diazepam prevents progression of kindled alcohol withdrawal behaviour. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;121:451-60.
10. Sundhedsstyrelsen. De samfundsmæssige konsekvenser af alkoholforbrug. København: Sundhedsstyrelsen, 1999.

Behandling af reumatoid arthritis med adalimumab

Resultater fra et Cochrane-review

Læge Susanne Juhl Pedersen, overlæge Merete Lund Hetland & professor Mikkel Østergaard

Amtssygehuset i Herlev,
Medicinsk Reumatologisk Geriatrisk Afdeling, og
H:S Hvidovre Hospital, Reumatologisk Afdeling

Reumatoid arthritis (RA) er en kronisk inflammatorisk ledsygdom af ukendt ætiologi. Sygdommen er karakteriseret ved symmetrisk affektion af de perifere led og involverer oftest hændernes og føddernes små led. De fleste patienter har et kronisk fluktuerende forløb, der trods behandling ofte kompliceres af brusk- og knogledstruktion med irreversible sekundære deformiteter og nedsat funktionsniveau til følge.

Formålet med behandlingen af RA er at kontrollere inflammationen og minimere ledstruktionen. Grundstenen i behandlingen er de langsomtvirkende antireumatiske stoffer (*disease modifying antirheumatic drugs* (DMARD)) herunder f.eks. methotrexat i mono- eller kombinationsterapi, der hos flertallet af patienterne reducerer eller hindrer såvel klinisk som radiologisk progression af sygdommen. Behandlingen kan evt. suppleres med svagere virkende analgetika, nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID) og/eller glukokortikoid. Ved utilstrækkelig effekt eller uacceptable bivirkninger

ved DMARD-terapi iværksættes der ofte biologisk behandling [1]. De biologiske præparater omfatter i dag tre inhibitorer (infiximab, etanercept og adalimumab) af tumornekrosefaktor alfa (TNF- α) samt en interleukin-1-receptorantagonist (anakinra).

Adalimumab er et rekombinant, monoklonalt humant, immunglobulin G (IgG) antistof, der specifikt er rettet imod det humane cytokin TNF- α . Antistoffet har høj affinitet over for såvel det frie som det membranbundne TNF- α , der bl.a. spiller en central rolle i det inflammatoriske respons. Adalimumab markedsføres til subkutan injektion i doseringer 40 mg hver anden uge.

Cochrane-analysen

Formålet med Cochrane-analysen var at undersøge effekten ved behandling med adalimumab i kombination med methotrexat (eller andre DMARD) sammenlignet med methotrexat (eller andre DMARD) som monoterapi og effekten ved behandling med adalimumab i monoterapi sammenlignet med placebo ved RA. Desuden skulle sikkerheden ved brug af adalimumab med og uden samtidig DMARD vurderes. Analysen omfattede randomiserede, kontrollerede, kliniske undersøgelser og kontrollerede, kliniske undersøgelser.

Ved litteratursøgningen blev der fundet 16 potentielle referencer. Heraf blev de ti ekskluderet pga. manglende

Forkortelser

ACR = American College of Rheumatology
ANA = antinukleære antistoffer
CRP = C-reaktivt protein
DMARD = <i>disease modifying antirheumatic drugs</i>
HAQ = Health assessment questionnaire
NNH = <i>number needed to harm</i>
NNT = <i>number needed to treat</i>
NSAID = nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer
RA = reumatoid arthritis
TNF = tumornekrosefaktor

publicering af data, åbent studiedesign, indgift af adalimumab intravenøst, manglende dosisangivelse og publicering af en undergruppe af data, der indgik i et af de inkluderede studier. Cochrane-analysen omfattede således seks multicenterundersøgelser med i alt 2.381 patienter [2-7].

Et fælles inklusionskriterium for studierne var, at patienterne skulle opfylde klassifikationskriterierne for RA (American College of Rheumatology 1987-kriterier) og var ældre end 18 år. Patienterne skulle have aktiv RA udtrykt ved ømhed og hævelse af hhv. mindst ni og seks led i tre studier [2, 3, 7] og af hhv. mindst 12 og ti led samt forhøjet erythrocytsedimentationsrate og C-reaktivt protein (CRP) i to studier [5, 6]. I en undersøgelse stillede man tillige krav om forhøjet CRP, positiv IgM-reumafaktor og mindst en knogleerosion vurderet ud fra konventionel røntgenoptagelse [3]. I et studie anvendte man *Disease Activity Score* over 3,2 som adgangskriterium [4]. Behandlingsvigt af mindst et DMARD indgik blandt inklusionskriterierne i tre af undersøgelseerne [5-7]. Behandling med methotrexat var obligat i tre af undersøgelseerne [3, 4, 7], mens samtidig behandling med DMARD ikke var tilladt i to andre [5, 6]. I et studie var behandling med DMARD ikke et krav [2]. I ingen af studierne var det tilladt at ændre på doseringen af DMARD i de sidste fire uger før behandlingsstart.

Klinisk behandlingsrespons blev i alle seks undersøgelser vurderet ud fra kriterier opstillet af American College of Rheumatology (ACR 20/50/70). Et ACR20/50/70-respons angiver, hvor stor en andel af patienterne, der opnår en reduktion på hhv. 20, 50 eller 70% i antallet af ømme og hævede led og en forbedring på det tilsvarende niveau i tre af følgende fem parametre: overordnet helbreds-vurdering foretaget af patient og læge, patientens smertevurdering, score i helbreds-spørgeskemaet Health Assessment Questionnaire (HAQ) og akutte fasereaktanter. I tre studier anvendte man tillige to andre sammensatte indekser til vurdering af behandlingsrespons [4-6].

Radiologisk sygdomsprogression efter 52 ugers behandling indgik som resultatmål i en undersøgelse [3]. Sikkerheden

ved brug af adalimumab blev opgjort i den samlede forekomst af bivirkninger, alvorlige bivirkninger, der krævede hospitalsindlæggelse eller medførte senfølger [2-6], alvorlige infektioner [2-6], behandlingsophør pga. bivirkninger [2-4, 7] samt udvikling af antinukleære antistoffer (ANA) og anti-DNA-antistof [2-7].

Studiernes metodologiske kvalitet blev vurderet i henhold til anbefalinger fra Cochrane Musculoskeletal Injuries Group i A til C, der angiver risikoen for bias. På basis af Jadads skala blev de tildelt en score fra 0 til 5, hvor score 3 og derover angiver en god metodologisk kvalitet. Risikoen for bias var lav i to studier (A, Jadad-score 4 og 5) [6, 7], og moderat i de øvrige fire studier (B, Jadad-score 3) [2-5]. Evidensen for Cochrane-analysens delkonklusioner blev rangstillet efter en firetrins-skala omfattende platin (bedst), guld, sølv og bronze afhængigt af antallet af studier og udvalgte metodologiske kriterier [8].

Cochrane-analysens resultater

De inkluderede patienter havde gennemsnitligt haft RA fra 9,3 år til 13,1 år. Ved behandlingsstart havde de gennemsnitligt fra 16,9 til 21,3 hævede led og fra 27,3 til 35,5 ømme led [2-7], på nær i et enkelt studie, hvor de havde fra 15,5 til 17,6 ømme led [4]. Patienterne var i gennemsnit blevet behandlet med fra 2,4 til 3,8 DMARD [3-7], undtagen i et studie, hvor op til 8,2% af patienterne ikke tidligere havde fået DMARD [2]. På HAQ scorede de gennemsnitligt fra 1,33 til 1,88 point, hvilket svarer til en middelsvår funktionsnedsættelse [2-7].

Adalimumab og methotrexat (eller andre DMARD) i kombinationsterapi

Analysen af effekten af adalimumab 40 mg hver anden uge og methotrexat (eller andre DMARD) i kombinationsterapi inkluderede tre studier, og den viste, at fra 3,0 til 7,0 patienter skulle behandles, for at en patient kunne opnå et ACR50/70-respons (*number needed to treat* (NNT)) efter fra 24 til 26 ugers behandling (evidens guld). Data for ACR20 kunne ikke pooleres grundet resultaternes uensartethed. Beregnet ud fra hvert af de tre studier skulle fra 1,9 til 5,4 patienter behandles for at man kunne opnå et ACR20-respons. Behandlingseffekten ved indgift af hhv. 20 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge svarede til effekten ved indgift af 40 mg hver anden uge (hhv. evidens sølv og guld). Mindre virkningsfuld syntes 20 mg hver anden uge at være (NNT 3,0 til 18,8) (evidens guld).

I en undersøgelse gennemførtes 52 ugers terapi med adalimumab 20 mg hver uge eller 40 mg hver anden uge, og der observeredes et identisk ACR20/50/70-respons for de to grupper (NNT fra 2,9 til 6,1). Reduktionen i den radiologiske progression var mest udtalt ved behandling med 40 mg hver anden uge (evidens sølv).

Adalimumab i monoterapi

Efter 12 ugers administration af adalimumab hhv. 20 mg, 40 mg eller 80 mg hver uge fandtes der en næsten identisk effekt

Abstract

Adalimumab for treating rheumatoid arthritis

Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I

This review should be cited as: Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I.

Adalimumab for treating rheumatoid arthritis.

The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD005113.

DOI: 10.1002/14651858.CD005113.pub2.

A substantive amendment to this systematic review was last made on 20 May 2005. Cochrane reviews are regularly checked and updated if necessary.

Background

Adalimumab is a fully human anti-TN-Falpa monoclonal antibody. Published studies indicate that its use in patients with rheumatoid arthritis (RA) can be effective and safe.

Objectives

The aim of this review was to assess the efficacy and safety of adalimumab in the treatment of RA.

Search strategy

Electronic databases were searched up to August, 2004: MEDLINE, CINAHL, EBM Reviews (CDSR, ACP Journal Club, DARE and CENTRAL) and Health STAR. Conference proceedings were hand-searched and pharmaceutical companies were contacted to obtain additional unpublished data from published trials. Adalimumab was searched as a text word as it is not currently indexed. The search was not limited by language, year of publication nor type of publication.

Selection criteria

All randomised controlled trials (RCTs) or controlled clinical trials (CCTs) comparing adalimumab alone or in combination with DMARDs to placebo or other DMARDs.

Data collection and analysis

Two reviewers independently collected the data in a standardized form and assessed the methodological quality of the trial using validated criteria. Outcome measures included ACR and EULAR responses, DAS 28 and components of ACR response and radiographic data. Safety data were also included. Continuous data were reported as weighted mean difference (WMD) with 95% confidence interval (95%CI), absolute benefit (AB) and relative difference (RD). Dichotomous outcomes were reported as relative risk (RR) with 95% CI, absolute risk difference (ARD) or risk difference (RDiff) with 95% CI and number needed to treat (NNT) or to harm (NNH). When significant heterogeneity was not found, data were pooled.

Main results

Six studies with 2381 patients were included in this review. Two comparisons were done: A. adalimumab subcutaneously (sc) + methotrexate (or DMARDs) versus placebo sc + methotrexate (or DMARDs). B. adalimumab sc in monotherapy versus placebo sc. In the comparison A, with adalimumab 40 mg every other week (e.o.w.), the RR to achieve an ACR 20 response at 24 weeks ranged in the included studies from 1.52 to 4.63, and the NNT ranged from 1.9 to 5.4. The RR (95% CI) to achieve an ACR 50 response was 4.63 (3.04-7.05), and the NNT was 3.0 (95% CI 2.0-6.0). The RR (95% CI) to achieve an ACR 70 response was 5.14 (3.14-8.41) and the number needed to treat was 7.0 (95% CI 5.0-13.0). At 52 weeks, the RRs (95% CI) to achieve an ACR 20, 50, and 70 response were 2.46 (1.87-3.22), 4.37 (2.77-6.91), and 5.15 (2.60-10.22), with NNTs of 2.9, 3.1, and 5.3, respectively. At 52 weeks, adalimumab 40 mg e.o.w. and 20 mg every week (e.w.) significantly slowed the radiological progression including Sharp modified index, erosion score, and joint space score (only with 40 mg e.o.w.). In the comparison B, with adalimumab 40 mg e.o.w., the RRs to achieve an ACR 20, 50, and 70 response at 24/26 weeks were 1.91 (1.17-3.10), 2.84 (1.58-5.12), and 7.33 (2.25-33.90) with NNTs of 5.0 (95% CI 3.0-9.0), 7.0 (4.0-20.0), and 9.0 (3.0-38.0), respectively. In most of the analysed studies and comparisons, there were not significant differences in safety outcomes between adalimumab and control groups. The development of positive antinuclear antibodies was significantly more frequent in adalimumab patients than in placebo patients. Serious infections were significantly more frequent in adalimumab patients in only one study (Keystone 2004) with a RR (95%CI) of 7.64(1.02-57.18) and a NNH of 30.2.

Authors' conclusions

On the basis of the studies reviewed here, adalimumab in combination with methotrexate is efficacious and safe in the treatment of the rheumatoid arthritis. Adalimumab 40 mg sc e.o.w. and 20 mg e.w. slows the radiographic progression at 52 weeks. Adalimumab in combination with DMARDs other than methotrexate is also efficacious and safe, even though data from one only study are available and the number of patients in each group is low. Adalimumab in monotherapy is efficacious and safe in the treatment of the rheumatoid arthritis but the effect size is lower than with combined therapy.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

mellem de forskellige doseringer vurderet ved ACR20/50/70 (NNT fra 2,1 til 12,0) (evidens sølv). Analyse af data fra to studier viste, at efter 24 til 26 ugers monoterapi med adalimumab 40 mg hver anden uge skulle fra 5,0 til 9,0 patienter behandles, for at man kunne opnå et ACR20/50/70-respons (evidens guld). Et tilsvarende resultat fremkom ved behandling med 40 mg hver uge (NNT fra 2,9 til 6,0). Mindre effektivt syntes 20 mg hver eller hver anden uge at være (NNT fra 4,9 til 15,0) (evidens guld).

Sikkerhed ved behandling med adalimumab

Ved behandling med adalimumab og methotrexat (eller andre DMARD) i forhold til monoterapi med methotrexat (eller andre DMARD) var data vedrørende alvorlige infektioner for uensartede til at kunne pooles. I en undersøgelse fandtes en øget risiko for alvorlige infektioner efter 52 ugers behandling (3,8% vs. 0,5%, *number needed to harm* (NNH) 30,2), mens man i to korterevarende studier ikke kunne påvise en forskel. Der var ingen forskel i den samlede forekomst af bivirkninger, alvorlige bivirkninger eller behandlingsophør. Ved analyse på de poolede data kunne en øget forekomst af ANA og anti-DNA-antistof iagttages (NNH hhv. 15,0 og 14,0). Ved monoterapi med adalimumab sammenholdt med placebo kunne der ikke påvises en statistisk signifikant forskel i hyppigheden af alvorlige infektioner (1,98% vs. 0%), men en øget forekomst af ANA blev beskrevet (NNH 11,0). Data vedr. den samlede forekomst af bivirkninger var for uensartede, til at man kunne foretage pooling. For alvorlige bivirkninger fandtes ingen forskel mellem behandlingsgrupperne. Færre patienter ophørte med behandlingen i placebogruppen.

Diskussion

Cochrane-oversigten viser, at der hos RA-patienter med svigt af DMARD opnås en bedre behandlingseffekt ved at kombinere methotrexat og adalimumab end ved monoterapi med methotrexat. Monoterapi med adalimumab er sikkert og har effekt, men behandlingseffekten synes dog ved indirekte sammenligning at være mindre end ved kombination med methotrexat.

Patienterne var karakteriseret ved et årelangt sygdomsforløb, sygdomsaktivitet i mange led og behandlingsresistens på trods af DMARD i mono- eller kombinationsterapi, og oversigtens resultater skønnes at kunne overføres til flertallet af de RA-patienter, der modtager biologisk behandling i Danmark [9]. Analysens konklusioner omfatter ikke patienter, der er nydiagnosticerede, har få års sygdomsaktivitet, få afficerede led, eller som endnu ikke har været i behandling med DMARD. Svagheden ved analysen er, at den alene inkluderer seks undersøgelser, som hver især vurderer flere forskellige behandlingsregimener. Det betyder, at der for alle undersøgte doser kun foreligger 1 til 3 forskellige datasæt, og at pooling af data kun er mulig for enkelte behandlingsregimener, hvilket afspejles i evidensen for de enkelte delkonklusioner. Desuden

kan de metodologiske kriterier for at opnå evidens platin og guld ikke opfyldes for alle behandlingsregimener.

Der foreligger p.t. ingen studier, hvor effekten af adalimumab sammenholdes med de to andre TNF- α -inhibitorer, men ved indirekte sammenligning af behandlingseffekt synes denne at være af samme størrelsesorden [10].

Konklusion

Cochrane-analysen viser, at behandling af RA med adalimumab i kombination med methotrexat (eller andre DMARD) er effektivt og sikkert, dog er der rapporteret om en øget forekomst af alvorlige infektioner. Langtidsbehandling med methotrexat og adalimumab 20 mg hver uge eller 40 mg hver anden uge nedsætter den radiologiske sygdomsprogression. Adalimumab i monoterapi er sikkert at anvende, men synes ved indirekte sammenligning at være mindre effektivt end kombinationsbehandling.

Korrespondance: *Susanne Juhl Pedersen*, J.E. Ohlsensgade 11, st.tv., DK-2100 København Ø.

Antaget: 1. februar 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.
2. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003;30:2563-71.
3. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400-11.
4. Rau R, Simianer S, van Riel PL et al. Rapid alleviation of signs and symptoms of rheumatoid arthritis with intravenous or subcutaneous administration of adalimumab in combination with methotrexate. *Scand J Rheumatol* 2004;33:145-53.
5. Van de Putte LB, Rau R, Breedveld FC et al. Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1168-77.
6. Van de Putte LB, Atkins C, Malaise M et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004;63:508-16.
7. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
8. Tugwell P, Shea B, Boers M et al. Evidence-based rheumatology. London: BMJ Books, 2004.
9. Hjarlem E, Hetland ML, Østergaard M et al. Prescription practice of biological drugs in rheumatoid arthritis during the first 3 years of post-marketing use in Denmark and Norway: criteria are becoming less stringent. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1220-3.
10. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor α (TNF- α) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. *Ann Rheum Dis* 2005;(suppl 4):2-14.