

12. Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. *Allergy* 2005;60:841-57.
13. Sade K, Mysels A, Levo Y et al. Eosinophilia: A study of 100 hospitalized patients. *Eur J Intern Med* 2007;18:196-201.
14. Cross NC, Reiter A. Fibroblast growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor abnormalities in eosinophilic myeloproliferative disorders. *Acta Haematol* 2008;119:199-206.
15. Cillonì D, Messa F, Martinelli G et al. WT1 transcript amount discriminates secondary or reactive eosinophilia from idiopathic hypereosinophilic syndrome or chronic eosinophilic leukemia. *Leukemia* 2007;21:1442-50.
16. Larsen TS, Pallisgaard N, Christensen JH et al. Nye molekylære markører ved de kroniske myeloproliferative sygdomme. *Ugeskr Læger* 2006;168:3295-9.
17. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008;22:14-22.
18. Fletcher S, Bain B. Diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndromes. *Curr Opin Hematol* 2007;14:37-42.
19. Gotlib J, Cross NC, Gilliland DG. Eosinophilic disorders: molecular pathogenesis, new classification, and modern therapy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19:535-69.
20. Reiter A, Grimwade D, Cross NC. Diagnostic and therapeutic management of eosinophilia-associated chronic myeloproliferative disorders. *Haematologica* 2007;92:1153-8.
21. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes. *Allergy* 2004;59:673-89.
22. Wilkins HJ, Crane MM, Copeland K et al. Hypereosinophilic syndrome: an update. *Am J Hematol* 2005;80:148-57.
23. Brito-Babapulle F. Clonal eosinophilic disorders and the hypereosinophilic syndrome. *Blood Rev* 1997;11:129-45.
24. Bain BJ, Pierre B, Imbert M et al. Chronic eosinophilic leukemia and the hypereosinophilic syndrome. I: Jaffe ES, Harris NL, Stein Her al. eds. World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues Lyon: IARC Press, 2001:29-31.
25. Brunning RD, Matutes E, Flandrin G et al. Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities. I: Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al. eds. World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001:81-7.
26. Flaum MA, Schooley RT, Fauci AS et al. A clinicopathologic correlation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. I. Hematologic manifestations. *Blood* 1981;58:1012-20.
27. Gotlib J, Cools J, Malone JM, 3rd et al. The FIP1L1-PDGFRalpha fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. *Blood* 2004;103:2879-91.
28. Pedersen C, Bjerrum L, Dalhoff K et al. *medicin.dk*. Informatum, 2008 [www.medicin.dk](http://www.medicin.dk) (19. februar 2009).
29. Zabel P, Schlaak M. Cyclosporin for hypereosinophilic syndrome. *Ann Hematol* 1991;62:230-1.
30. Yoon TY, Ahn GB, Chang SH. Complete remission of hypereosinophilic syndrome after interferon-alpha therapy: report of a case and literature review. *J Dermatol* 2000;27:110-5.
31. Baratta L, Afeltra A, Delfino M et al. Favorable response to high-dose interferon-alpha in idiopathic hypereosinophilic syndrome with restrictive cardiomyopathy – case report and literature review. *Angiology* 2002;53:465-70.
32. Schandene L, Roufosse F, de Lavareille A et al. Interferon alpha prevents spontaneous apoptosis of clonal Th2 cells associated with chronic hypereosinophilia. *Blood*. 2000;96:4285-92.
33. Bain BJ. Relationship between idiopathic hypereosinophilic syndrome, eosinophilic leukemia, and systemic mastocytosis. *Am J Hematol* 2004;77:82-5.
34. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1201-14.
35. Gleich GJ, Lefferman KM, Pardanani A et al. Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesilate. *Lancet* 2002;9317:1577-8.
36. Schaller JL, Burkland GA. Case report: rapid and complete control of idiopathic hypereosinophilia with imatinib mesylate. *Med Gen Med* 2001;3:9.
37. Pardanani A, Tefferi A. Imatinib therapy for hypereosinophilic syndrome and eosinophilia-associated myeloproliferative disorders. *Leuk Res* 2004;28:S47-52.
38. Bjerrum OW, Dufva IH, Stentoft J et al. Dasatinib. *Ugeskr Læger* 2008;170:331-3.
39. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med* 2008;358:1215-28.
40. Wechsler ME. Combating the eosinophil with anti-interleukin-5 therapy. *N Engl J Med* 2008;358:1293-4.

## Glykeret hæmoglobin kan i fremtiden rapporteres som estimeret middelblodglukosekoncentration – sekundærpublikation

Læge Rikke Borg, professor Jørn Nerup, professor David M. Nathan, læge Judith Kuenen, statistiker Hui Zheng, statistiker David Schoenfeld & professor Robert J. Heine på vegne af ADAG-studiegruppen

### SEKUNDÆR-PUBLIKATION

Steno Diabetes Center, Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School, Boston, USA, og VU University Medical Center, Amsterdam, Holland

### RESUME

Glykeret hæmoglobin (HbA<sub>1c</sub>) måles hos personer med diabetes til vurdering af det retrospektive blodglukosekoncentrationsniveau og evt. behov for behandlingsændringer. HbA<sub>1c</sub>-resultater opgives som den procentdel af hæmoglobin A (HbA), der er glykeret. Den daglige behandling baseres på selvmålte (fingerprik) kapillærglukosekoncentrationer i mmol/l. I A<sub>1c</sub> *Derived Average Glucose* (ADAG)-studiet fastlagde man forholdet mellem HbA<sub>1c</sub> og det gennemsnitlige glukoseniveau og konkluderede, at HbA<sub>1c</sub> med rimelig præcision kan rapporteres som en estimeret middelblodglukosekoncentration i mmol/l for patienter med diabetes.

Måling af glykeret hæmoglobin (HbA<sub>1c</sub>) er anerkendt som den mest pålidelige test til vurdering af retrospektiv glykæmi over uger til måneder [1-4]. I epidemiologiske studier samt kliniske undersøgelser, som *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [5], og *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) [6] har man påvist en tæt sammenhæng mellem HbA<sub>1c</sub>-niveau og risiko for sendiabetiske komplikationer. Over hele verden indgår HbA<sub>1c</sub> i retningslinjer som mål for optimal kontrol og behandling af diabetes.

Langt størstedelen af alle HbA<sub>1c</sub>-assays er blevet internationalt standardiserede til målinger fra DCCT-studiet gennem *The National Glycohemoglobin*

*Standardization Program* (NGSP) [7]. *The International Federation of Clinical Chemists* (IFCC) har udviklet et stabilt, specifikt assay som referencemetode for den igangværende globale standardisering af HbA<sub>1c</sub>-assays. Metoden skal ikke bruges i klinisk rutine. IFCC-referencemetoden måler specifikt glukose, der er bundet til den N-terminale valin på hæmoglobins betakæde (HbA<sub>1c</sub>) og udelader andre glykerede proteiner [8]. På grund af den øgede specificitet giver IFCC-referencemetoden resultater, som ligger 1,5-2 procentpoint lavere end nuværende NGSP-værdier. Ydermere rapporteres IFCC HbA<sub>1c</sub> i klinisk kemisk terminologi som mmol HbA<sub>1c</sub>/mol HbA, som er ukendt for patienter og behandlere.

HbA<sub>1c</sub> opgives i dag som den procentdel af hæmoglobin A, der er glykeret, mens patienternes daglige monitorering og medicinering bestemmes ud fra selv-målte (fingerprik) kapillærglukosekoncentrationer i mmol/l. Forskellen i enheder er ofte problematisk. Hvis man rapporterede HbA<sub>1c</sub>, og derved metabolisk kontrol og behandlingsmål som en estimeret middelblodglukosekoncentration (eMBG) i mmol/l, ville HbA<sub>1c</sub>-målinger blive mere forståelige for patienterne og mere anvendelige for behandlerne. Dette er grunden til, at den europæiske diabetesorganisation, EASD, i 2005 med professor Jørn Nerup som præsident og initiativtager planlagde ADAG-studiet i samarbejde med den amerikanske og den internationale diabetesorganisation (*American Diabetes Association* (ADA) og *International Diabetes Federation* (IDF)).

Forholdet mellem HbA<sub>1c</sub> og middelblodglukosekoncentration i de forudgående fem til tolv uger er tidligere undersøgt [1-4]. Disse tidligere studiers begrænsninger har dog været, at de undersøgte relativt små og homogene grupper af patienter, oftest af kaukasisk oprindelse med type 1-diabetes mellitus (T1DM). Endvidere er de fleste tidligere studier baseret på mindre hyppige glukosekoncentrationsmålinger og har derved lavere præcision i vurderingen af det forudgående glukoseniveau.

ADAG-studiet var et multicenterstudie med det formål at fastslå forholdet mellem middelblodglukosekoncentration bedømt ved en kombination af kontinuerlig glukosemonitorering (CGM) og hyppige kapillærglukosekoncentrationsmålinger, og HbA<sub>1c</sub> målt efter den tre måneder lange måleperiode [9].

## MATERIALE OG METODER

Forsøgspersoner med forskellige grader af glykæmisk kontrol og forskellig etnisk oprindelse blev udvalgt fra de 11 deltagende centre i USA, Europa og Afrika og Asien. I alt indgik 507 personer, 268 med T1DM, 159 med T2DM og 80 ikkediabetiske kontrolpersoner i analyserne. Alle inkluderede patienter havde stabil

glykæmisk kontrol bedømt ved to HbA<sub>1c</sub>-målinger inden for et procentpoint i seks måneder umiddelbart før måleperioden. Personer med tilstande, som kunne medføre store glukosekoncentrationsudsving (f.eks. infektioner, graviditet, steroidbehandling), blev ekskluderet. Tilstande eller behandling, som påvirker målingen af HbA<sub>1c</sub> eller selve forholdet mellem HbA<sub>1c</sub> og middelblodglukosekoncentration (hæmoglobinopater, anæmi, øget erythrocytomsætning, blodtab og/eller transfusioner, svær nyre- eller leversygdom, højdosisvitamin C eller erythropoietinbehandling), medførte ligeledes eksklusion.

HbA<sub>1c</sub> blev målt efter den tre måneder lange måleperiode og analyseret på et centralt laboratorium i Zwolle i Holland med fire forskellige *IFCC-aligned assays* (*high-performance liquid chromatography*, *immuno-* og *affinity-assays*). Prøver med tegn på *aging peaks* blev ekskluderet. Desværre udgik centret i Asien pga. tekniske vanskeligheder.

Fra hver enkelt deltager blev der i gennemsnit indsamlet ca. 2.700 glukosekoncentrationsmålinger i løbet af måleperioden. Målingerne udgjordes af mindst to døgn med kontinuerlig monitorering med sensor i det abdominale subkutis (*Continuous Glucose Monitor* (CGM); *Medtronic Minimed*, Northridge, Californien) udført fire gange med fire ugers mellemrum, samt fra selv-målte syvpunktsprofiler af kapillærbloodglukosekoncentration (*OneTouch Ultra*, *Lifescan*, Inc. Milipitas, Californien) der blev udført på mindst tre dage i de uger, hvor deltageren ikke bar CGM. CGM måler interstitiel glukosekoncentration hvert femte minut og korrigeres med en faktor 1,05 for at modsvare målingerne af kapillærbloodglukosekoncentration, således at alle blodglukoseværdier opgives som plasmaækvivalente værdier. En middelblodglukosekoncentration blev udregnet for hver deltager som gennemsnittet af middel-CGM og middelkapillærkoncentrationsmålinger for hver dag.

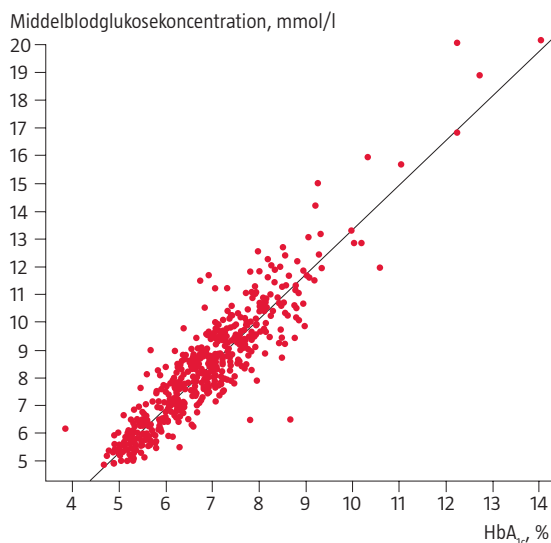
Under studiet var patienternes diabeteskontrol overladt til deltageren selv og dennes sædvanlige behandler. CGM-resultaterne var ikke tilgængelige under monitoreringen. Alle data blev gennemgået med deltageren ved studiets afslutning. HbA<sub>1c</sub>-niveauerne forblev generelt stabile igennem måleperioden; 96% af deltagerne opretholdt et HbA<sub>1c</sub>-niveau inden for ± et procentpoint af deres baseline-niveau.

## RESULTATER

Forholdet mellem HbA<sub>1c</sub> (efter tre måneders monitoreringsperiode) og den udregnede middelblodglukosekoncentration (MBG) i den forudgående tremåneders periode kan udtrykkes ved den simple lineære regression;  $MBG = HbA_{1c} \times 1,59 \text{ mmol/l/\%} - 2,59 \text{ mmol/l}$  med en standardafvigelse på 0,87 mmol/l.

FIGUR 1

Lineær regression af glykeret hæmoglobin (HbA<sub>1c</sub>) efter tre måneder og middelblodglukosekoncentrationen fra de tre forudgående måneder. Regressionsligningen er: middelblodglukosekoncentration = HbA<sub>1c</sub> × 1,59 mmol/l/% – 2,59 mmol/l. Standardafvigelse = 0,87 mmol/l.



Det er således med rimelig klinisk præcision muligt at estimere MBG for en given HbA<sub>1c</sub>-værdi (Figur 1). De indsamlede data opfyldte det a priori fastlagte kvalitetskriterium, at  $\geq 90\%$  af glukosemålingerne skulle falde inden for  $\pm 15\%$  af regressionslinjen. Kriteriet på  $\pm 15\%$  blev valgt på baggrund af præcisionsusikkerheder ved bestemmelse af HbA<sub>1c</sub>, CGM og kapillærmålinger.

Estimeret MBG fra HbA<sub>1c</sub>, baseret på den lineære regression, er vist i Tabel 1.

Studiepopulationens størrelse gjorde det muligt at vise, at sammenhængen mellem HbA<sub>1c</sub> og MBG er konsistent for både T1DM og T2DM, samt uafhængig af alder, køn, etnisk baggrund og rygestatus. Den tætte lineære sammenhæng viser, at der for størstedelen af diabetespatienter ikke er andre vigtige faktorer, som påvirker forholdet mellem gennemsnitsblodsukker og HbA<sub>1c</sub>. Dog vil de kendte kliniske tilstande som anæmi, ændret erythrocytomsætning og hæmoglobinopati naturligvis stadig kunne give falske HbA<sub>1c</sub>-værdier. Omregningen til MBG er derfor ikke valid i disse situationer. Børn, gravide kvinder og patienter med svært nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt i ADAG-studiet.

## DISKUSSION

Resultaterne af ADAG-studiet støtter antagelsen om, at HbA<sub>1c</sub> kan udtrykkes som et estimeret MBG i

TABEL 1

Middelblodglukosekoncentration estimeret fra glykeret hæmoglobin (HbA<sub>1c</sub>) (med 95% konfidens-interval).

HbA <sub>1c</sub> , %	Estimeret middelblodglukose, mmol/l	95%-konfidens-interval, mmol/l
5	5,4	4,2-6,7
6	7,0	5,5-8,5
7	8,6	6,8-10,3
8	10,2	8,1-12,1
9	11,8	9,4-13,9
10	13,4	10,7-15,7
11	14,9	12,0-17,5
12	16,5	13,3-19,3

mmol/l for langt de fleste diabetespatienter. Tolkning af HbA<sub>1c</sub>-resultater kan, på samme måde som serumkreatinin bruges til at estimere glomerulær filtrationsrate, give behandlere en mere anvendelig glykæmisk indikator i kendte enheder fra patientens hverdag.

I 2007 publicerede den europæiske, den amerikanske og den internationale diabetesorganisation en konsensus erklæring, hvori de anbefaler, at eMBG rapporteres som en del af HbA<sub>1c</sub>-laboratoriesvar, ud over de kendte DCCT-procentværdier og de nye IFCC-specifikke værdier i mmol/mol [10].

Det forventes, at de tre diabetesorganisationer i efteråret 2009 udsender en fælles erklæring vedrørende implementeringen af de nye rapporteringsmåder. Herefter forventes det, at tidsskrifterne, der er tilknyttet de internationale foreninger, hurtigt vil implementere de nye enheder i deres publicerede artikler. På baggrund af den igangværende standardisering er en fælles ekspertkomite i juni 2009 kommet med et forslag om brug af HbA<sub>1c</sub> som diagnostisk kriterium for diabetes [11]. I Danmark anbefaler Diabetesforeningen, Dansk Endokrinologisk Selskab og Dansk Selskab for Klinisk Biokemi, at man følger anbefalingerne i konsensus erklæringen [10] og afventer internationale retningslinjer inden implementering i den kliniske hverdag.

Forfatterne af denne artikel anbefaler, at man allerede nu meddeler sine patienter deres estimerede middelblodglukosekoncentration, når man rapporterer HbA<sub>1c</sub>.

På ADA's hjemmeside kan man finde en HbA<sub>1c</sub>-eMBG omregner (*glucose calculator*) samt diverse informationsmateriale.

**KORRESPONDANCE:** Rikke Borg, Steno Diabetes Center, DK-2820 Gentofte. E-mail: rbrg@steno.dk

**ANTAGET:** 28. juni 2009

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

This article is based on a study first reported in Diabetes Care 2008;31:1473-8.

**TAKSIGELSER:** ADAG-studiet er gennemført med forskningsbevillinger fra *the American Diabetes Association* og *European Association for the Study of Diabetes*. Yderligere økonomisk støtte er givet af *Abbott Diabetes Care*, *Bayer Healthcare*, *GlaxoSmithKline*, *Sanofi-Aventis Netherlands*, *Merck & Company*, *Lifescan, Inc.* og *Medtronic Minimed*. Ligeledes er der modtaget materialer og måleudstyr fra *Medtronic Minimed*, *Lifescan, Inc.* og *Hemocue*.

#### LITTERATUR

- Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL et al. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1976;295:417-20.
- Svendsen PA, Lauritzen T, Søgaard U et al. Glycosylated haemoglobin and steady-state mean blood glucose concentration in Type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1982;23:403-5.
- Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes care* 2002;25:275-8.
- Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *JAMA* 2006;295:1688-97.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM et al. The national glycohemoglobin standardization program: a five-year progress report. *Clin Chem* 2001;47:1985-92.
- Jeppsson JO, Kobold U, Barr J et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:78-89.
- Nathan DM, Kuenen J, Borg R et al. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes care* 2008;31:1473-8.
- Kahn R, Hicks J, Muller M et al. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: The American diabetes association, European association for the study of diabetes, international federation of clinical chemistry and laboratory medicine, and the international diabetes federation. *Diabetes care* 2007;30:2399-400.
- International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes care* 2009;32:1327-34.

## Interval mellem operation for ovariecancer og kemoterapi – sekundærpublikation

Stud.med. Erling Peter Larsen & overlæge Jan Blaakær

#### RESUME

Der anvendes mange resurser på behandlingen af kvinder med epitelial ovariecancer (EOC) såvel operativt som medicinsk. Der findes ingen evidens i litteraturen for det optimale tidsinterval (TI) mellem kirurgi og påbegyndelse af kemoterapi, men i eksperimentelle studier synes intervallet at være af stor betydning. I kræftpakkerne rekommanderes et TI på to uger, men det vides ikke, om dette er et optimalt tidspunkt i relation til prognosen.

Epitelial ovariecancer (EOC) er den mest letale gynækologiske cancer med en dårlig prognose og en femårs overlevelse på omkring 50% for alle stadier (Figur 1). Der investeres mange resurser på behandlingen af disse patienter, der nu er skemalagt i pakkeforløb. Der er i Danmark sket en centralisering af behandlingen på de fem gynækologisk-onkologiske centre, og de kirurgiske procedurer er under stadig udvikling i retning af mere avanceret og ekstensiv kirurgi. Patienterne tilbydes kemoterapi, og ved recidiv behandles på ny.

Kan den lave overlevelse skyldes, at vi rent faktisk ikke ved, hvor langt tidsintervallet (TI) bør være fra operation til påbegyndt medicinsk behandling?

#### METODE OG RESULTATER

En litteratursøgning for perioden 1990-2009 blev udført i internetdatabasen PubMed med *medical subject headings*-termerne: *ovarian cancer*, *chemotherapy*, *surgery*, *prognosis* and *survival*. Ved hjælp af denne

søgning fandtes kun syv publikationer om den prognostiske betydning af TI. De syv publikationer er sammenfattet i Tabel 1.

Et followupstudie af Sorbe [1] inkluderede 1.200 patienter, som befandt sig i *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO)-stadie I til IV. Behandlingen med kemoterapi bestod af enten carboplatin eller cisplatin som kombinationsterapi med doxorubicin eller cyklofosfamid. Information om patienterne blev hentet fra en database med patienter, der var behandlet for ovariecancer i perioden 1975-1993. Der blev påvist en bedre overlevelse for de patienter, som fik kemoterapi 26-75 dage efter operation i forhold til de patienter, som modtog kemoterapi 0-25 dage efter operation. TI havde ingen signifikant betydning for ovariecancer i et tidligt stadie, men de statistiske analyser omfattede alene tumorstadie, histologi, tumorgradering og mængden af residualt tumorvæv.

Flynn et al [2] inkluderede 472 patienter, som

#### SEKUNDÆR-PUBLIKATION

Århus Universitets-hospital, Gynækologisk Obstetriske Afdeling

FIGUR 1

Femårsoverlevelse for patienter med epitelial ovariecancer i henhold til <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i> -stadium	Stadie	Procent
	I	ca. 85
	II	ca. 65
	III	ca. 40
	IV	ca. 20