

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

- eric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
6. Stack WA, Mann SD, Roy AJ et al. Randomised controlled trial of CDP571 antibody to tumour necrosis factor-alpha in Crohn's disease. *Lancet* 1997; 349:521-4.
 7. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB et al. An engineered human antibody to TNF (CDP571) for active Crohn's disease: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;120:1330-8.
 8. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S et al. Eterncept for active Crohn's disease: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;121:1088-94.
 9. D'Haens G, van Deventer S, van Hogezaand R et al. Endoscopic and histologic healing trial. *Gastroenterology* 1999;116:1029-34.
 10. Rizzello F, Gionchetti P, Venturi A et al. Review article: the management of refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(suppl 4): 40-7.

Dukoral

Peroral vaccine mod kolera

Overlæge Michael Stellfeld

Statens Serum Institut, København

Parenterale koleravacciner baseret på inaktiverede *Vibrio cholerae*-bakterier har været tilgængelige siden begyndelsen af 1900-tallet. Sådanne vacciner har beskeden og kortvarig beskyttelseeffekt og anbefales ikke længere af WHO.

Inden for de senere år har interessen samlet sig om at udvikle orale koleravacciner for bedre at stimulere den intestinale immunitet. To orale koleravacciner: 1) en levende vaccine baseret på den rekombinant attenuerede CVD 103-HgR-stamme og 2) en inaktiveret vaccine baseret på dræbte bakterier kombineret med rekombinant fremstillet B-subunit koleratoksin er udviklet inden for de senere år og har begge vist klinisk effekt mod kolera.

Sidstnævnte vaccine, Dukoral, opnåede i begyndelsen af 1990'erne markedsføringstilladelse i Sverige, Norge og en række lande uden for Europa. I oktober 2003 blev Dukoral godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA).

Virkningsmekanisme

V. cholerae er en ikkeinvasiv organisme, der ved kolonisering af intestinale epitelceller og efterfølgende frigivelse af koleratoksin (CT) kan forårsage massive tilfælde af diaré. Tidligere antog man, at kun toksindannende stammer af *V. cholerae* serogruppe O1 kunne forårsage epidemiske udbrud. Siden 1992 har *V. cholerae* serogruppe O139 imidlertid spredt sig fra Bangladesh/Indien til en række lande i det sydøstlige Asien. Serogruppe O1 inddeles i to serotyper: Ogawa og Inaba samt to biotyper: Classic og El Tor. CT består af en central, enzymatisk aktiv A-subunit omgivet af fem receptorbindende B-subunits. For at kunne udøve sin toksiske virkning må CT via B-subunit-strukturen bindes til særlige monosialosyl-ganglioside GM₁-receptorer på de intestinale epitelceller.

Beskyttelse mod kolera medieres overvejende ved lokale intestinale IgA-antistoffer. Således har intestinale IgA-anti-

stoffer, specifikke for B-subunit-strukturen, vist sig at hæmme kliniske manifestationer ved at blokere bindingen af CT til epiteliale GM₁-gangliosid-receptorer. Endelig kan antibakterielle antistoffer rettet mod *V. cholerae* interferere med kolonisering af epitelcellerne.

Dukoral indeholder varme- og formaldehydinaktiverede *V. cholerae* serogruppe O1-bakterier af serotype Ogawa og Inaba og biotype Classic og El Tor samt rekombinant fremstillet B-subunit CT. Efter oral vaccination induceres et lokalt intestinalt antistofrespons, idet der dannes såvel antitoksin som antibakterielle antistoffer af IgA-typen. De antibakterielle antistoffer er specifikke for *V. cholerae* serogruppe O1. Derimod vil antitoksinantistoffer, ud over beskyttelse mod sygdom forårsaget af *V. cholerae*, også give anledning til kortvarig krydsbeskyttelse mod diaré forårsaget af enterotoksin-dannende *Escherichia coli* (ETEC). Dette skyldes en betydelig overensstemmelse, hvad angår aminosyresammensætning og tredimensional struktur, og hvad angår immunologisk krydsreaktivitet mellem varmelabil enterotoksin (LT) og CT.

Kliniske studier

Den kliniske effekt mod kolera er undersøgt i tre randomiserede og placebokontrollerede kliniske undersøgelser gennemført i Bangladesh [1-5] (endemisk område) og Peru [6, 7] (ikkeendemisk område) (Tabel 1). I Bangladeshstudiet blev der fundet en samlet beskyttelseeffekt efter tre vaccinedoser på 85% efter seks måneder og på 50% efter tre år. Beskyttelsen var relateret til alder; således aftog beskyttelsen hos børn mellem 2 år og 6 år hurtigt efter de første seks måneders followup (Tabel 2).

I det andet studie, gennemført blandt militærrekrutter i Peru, fandt man en klinisk beskyttelseeffekt på 85% efter to vaccinedoser [6]. Endelig kunne der i det tredje studie, tillige gennemført i Peru, ikke påvises nogen beskyttelseeffekt efter to vaccinedoser; men en booster-dosis givet 10-12 mdr. efter primær immunisering medførte en beskyttelseeffekt på 61% i studiets andet år [7, 8]. I efterfølgende studier har man vist, at immunresponset efter to vaccinedoser er sammenligneligt med immunresponset efter tre doser.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

Tabel 1. Kliniske studier af den beskyttende effekt mod kolera.

Land	År	Dosis	Antal (aldersgruppe)	Followup
Bangladesh [1, 2, 4]	1985-1988	3 doser med 6 ugers interval	89.152 (2-65 år)	6 mdr.-5 år
Peru, militær [6]	1994	2 doser med 7-11 dages interval	1.563 (18-65 år)	5 mdr.
Peru [7]	1993-1995	2 doser med 2 ugers interval plus 1 booster-dosis 1 år senere	21.924 (2-65 år)	2 år

Tabel 2. Den beskyttende effekt mod kolera i Bangladeshstudiet (gengivet fra produktresuméet).

	Beskyttelseseffekt i % (95% konfidensinterval)	
	voksne og børn > 6 år	børn 2-6 år
6 mdr.	76 (30-92)	100
1 år	76 (60-85)	44 (10-65)
2 år	60 (36-76)	33 (-23-64)

Krydsbeskyttelse mod diaré forårsaget af ETEC er undersøgt i to randomiserede, placebokontrollerede undersøgelser af rejsende til Marokko og Mexico [9, 10]. I begge studier blev der fundet en kortvarig (3 mdr.) klinisk beskyttelse mod ETEC af størrelsesordenen 50-60%. Dette stemmer også med data fra Bangladesh (endemisk population), hvor beskyttelsen mod LT-ETEC blev estimeret til at være 67% [3]. Da ETEC imidlertid kun forårsager 22-42% af samtlige tilfælde af diaré hos rejsende, er den samlede beskyttelse mod turistdiaré som sådan imidlertid kun på omkring 25%. Det skal bemærkes, at EMEA ikke har godkendt Dukoral til forebyggelse af almindelig turistdiaré.

Bivirkninger

Dukoral er en veltolereret vaccine. I de kliniske undersøgelser var de hyppigst anmeldte bivirkninger diaré, mavesmerter, kvalme og opkastninger. Disse bivirkninger blev fundet med samme hyppighed i vaccine- og placebogrupperne og skyldes formentlig den bikarbonatbuffer, der indtages sammen med vaccinen.

Interaktioner

Vaccinen er syrelabil, og indtagelse af mad og drikke bør undlades en time før og efter vaccination. Ligeledes bør oral indtagelse af andre lægemidler undgås en time før og efter indtagelse af Dukoral.

Der foreligger kun sparsomme data for samtidig immunisering med andre vacciner. Ud fra teoretiske overvejelser er der ingen grund til at forvente klinisk betydningsfulde interaktioner. Dukoral kan således gives samtidig med alle andre vacciner.

Kontraindikationer

Ud over allergi over for vaccinen eller dens indholdsstoffer er der ingen absolutte kontraindikationer mod immunisering

med Dukoral. Vaccination bør dog udskydes i forbindelse med akut gastrointestinal eller febril sygdom. Der foreligger kun sparsomme data for anvendelse af Dukoral hos gravide, men risikoen må antages at være minimal. Da risikoen for kolera blandt almindelige rejsende imidlertid er meget lille, bør Dukoral indtil videre ikke gives til gravide.

Dukoral er veltolereret af hiv-positive patienter, men immunresponset kan være reduceret.

Dosering

Dukoral leveres i hætteglas med påfyldt vaccinevolumen på 3 ml. En vaccinedosis indeholder 1×10^{11} bakterier af *V. cholerae* serogruppe O1 fordelt på fire bioserotyper, således at såvel serotyperne Ogawa og Inaba som biotyperne Classic og El Tor er repræsenteret. Da vaccinen er syrelabil, skal den opløses i 150 ml (voksne og børn over seks år) eller 75 ml (børn på 2-6 år) bikarbonatopløsning. Bikarbonat leveres som brusegranulat, der opløses i vand inden anvendelse.

Primær vaccination omfatter to vaccinedoser for voksne og børn over seks år og tre vaccinedoser for børn på 2-6 år. Vaccinedoserne bør administreres med mindst en uges interval. Den sidste dosis bør indtages mindst en uge før mulig eksponering for *V. cholerae* O1. Såfremt vedvarende beskyttelse er påkrævet, bør der til voksne og børn over seks år gives en enkelt booster-dosis efter to år, til børn mellem 2 år og 6 år dog allerede efter seks måneder.

Pris

Indtil foråret 2004 kan produktet alene købes fra Statens Serum Institut (SSI) i pakninger a 2 × 1 doser. Fra foråret vil produktet kunne købes både fra SSI og fra apotekerne i følgende pakninger:

1 dosis, salgspris inkl. moms fra SSI: kr. 184,50
 2 × 1 dosis, salgspris inkl. moms fra SSI: kr. 322,65
 20 × 1 dosis, salgspris inkl. moms fra SSI: kr. 3.002,10

Resumé og konklusioner

Dukoral er en peroral vaccine mod kolera. Vaccinen indeholder inaktiverede *V. cholerae* serogruppe O1-bakterier og rekombinant fremstillet B-subunit CT. Vaccinen inducerer lokale intestinale IgA-antistoffer, dels antibakterielle antistoffer, der interferer med kolonisering i intestinale epitelceller, dels antitoksinantistoffer, der blokerer binding af CT til epiteliale gangliosidreceptorer.

Vaccinen er veltolereret. De hyppigst anmeldte bivirkninger fra kliniske undersøgelser, diaré, mavesmerter, kvalme og opkastninger, blev alle fundet med samme hyppighed i vaccine- og placebogruppen. Disse bivirkninger skyldes formentlig den bikarbonatbuffer, der indtages sammen med vaccinen.

Den kliniske beskyttelseeffekt mod sygdom forårsaget af *V. cholerae* serogruppe O1 er bestemt til at være omkring 85%. Vaccinen indeholder ikke serogruppe O139-bakterier, og be-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

skyttelseeffekten mod sygdom forårsaget af *V. cholerae* serogruppe O139 er ikke bestemt i kliniske undersøgelser. En vis, mindre beskyttelseeffekt kan dog forventes også mod sygdom forårsaget af serogruppe O139, da vaccinen indeholder B-subunit CT.

Risikoen for almindelige rejsende for at få kolera er meget lille, højst 1 pr. 500.000. Beskyttelse mod kolera ved immunisering med Dukoral vil derfor kun være indiceret i ganske få tilfælde.

En kortvarig (tre måneder) krydsbeskyttelse mod diaré forårsaget af ETEC af størrelsesordenen 50-60% er vist i kliniske undersøgelser. Dukoral kan derfor også anvendes til immunisering af rejsende, som ønsker at opnå en kortvarig beskyttelse mod turistdiaré forårsaget af ETEC.

Korrespondance: *Michael Stellfeld*, Medicinsk Afdeling, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, DK-2300 København S. E-mail: msf@ssi.dk

Antaget: 1. april 2004

Interessekonflikter: Forfatteren er ansat som overlæge/afdelingschef på Statens Serum Institut, der sælger Dukoral i Danmark.

Ovenstående artikel hviler på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens ti numre. Oplysninger om denne baggrundslitteratur kan fås fra forfatteren.

Litteratur

1. Clemens JD, Harris JR, Sack DA et al. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results of one year of follow-up. *J Infect Dis* 1988;158:60-9.
2. Clemens JD, Sack DA, Harris JR et al. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh. *Lancet* 1986;2:124-7.
3. Clemens JD, Sack DA, Harris JR et al. Cross-protection by B subunit-whole cell cholera vaccine against diarrhea associated with heat-labile toxin-producing enterotoxigenic *Escherichia coli*: results of a large-scale field trial. *J Infect Dis* 1988;158:372-7.
4. Clemens JD, Sack DA, Harris JR et al. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results from three-year follow-up. *Lancet* 1990;335:270-3.
5. Clemens JD, Stanton BF, Chakraborty J et al. B subunit-whole cell and whole cell-only oral vaccines against cholera: studies on reactogenicity and immunogenicity. *J Infect Dis* 1987;155:79-85.
6. Peltola H, Siitonen A, Kyronseppä H et al. Prevention of travellers' diarrhoea by oral B-subunit/whole-cell cholera vaccine. *Lancet* 1991;338:1285-9.
7. Sanchez J L, Vasquez B, Begue RE et al. Protective efficacy of oral whole-cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits. *Lancet* 1994;344:1273-6.
8. Scerpella EG, Sanchez JL, Mathewson JJ et al. Safety, Immunogenicity, and protective efficacy of the whole-cell/recombinant B subunit (WC/rBS) oral cholera vaccine against travelers' diarrhea. *J Travel Med* 1995;2:22-7.
9. Taylor DN, Cardenas V, Sanchez JL et al. Two-year study of the protective efficacy of the oral whole cell plus recombinant B subunit cholera vaccine in Peru. *J Infect Dis* 2000;181:1667-73.
10. Van Loon FP, Clemens JD, Chakraborty J et al. Field trial of inactivated oral cholera vaccines in Bangladesh: results from 5 years of follow-up. *Vaccine* 1996;14:162-6.

Hvorfor ligger patienter på opvågningsafsnittet efter elektiv colonkirurgi?

Overlæge Claus M. Lund, overlæge Frank Samsøe Jensen & professor Henrik Kehlet

H:S Hvidovre Hospital, Anæstesiologisk Afdeling og Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling, og Amtssygehuset i Gentofte, Anæstesiologisk Afdeling

Resumé

Introduktion: Udvikling af skånsomme kirurgimetoder, hurtigt eliminerbare anæstesimidler, postoperativ smertebehandling og tværfaglig målrettet indsats for hurtigere mobilisering og hjemsendelse har medført reduktion i morbiditet og indlæggelsestid. Tiden forbrugt på opvågningsafsnittet har imidlertid ikke i samme grad været analyseret. Formålet med studiet er at beskrive varighed og handlinger ved ophold på opvågningsafsnit efter colonkirurgi på to universitetshospitaler.

Materiale og metoder: I en retrospektiv opgørelse blev 130 konsekutivt udvalgte patienter fra hver afdeling registreret mht. alder, operationstype og -tid, intraoperativ væskemængde, handlinger (supplerende smertebehandling samt antiemetisk og diuretisk behandling) samt tidsforbrug på opvågningsafsnittet.

Resultater: De demografiske data og operationstiden var ens. Gruppe 1 (almindeligt) fik mere væske indgivet intravenøst (i.v.)

end gruppe 2 (accelereret). Supplerende smertebehandling, såvel i.v. som epiduralt, blev givet til hhv. 64% og 51% i gruppe 1 og 19% og 28% i gruppe 2. Antiemetisk behandling blev givet til 39% af patienterne i gruppe 1 og 26% i gruppe 2. Diuretisk behandling blev givet til hhv. 34% og 4% i gruppe 1 og gruppe 2. **Diskussion:** Årsagerne til, at en stor del af patienterne forbliver på opvågningsafsnittet, kan være traditioner, manglende fokus på op-timerede patientforløb, smertebehandling og uddannelse samt ikkeopdaterede scoringssystemer og standarder. Anvendelsen af hurtigt eliminerbare anæstesimidler og en »aggressiv« stratificeret postoperativ smertebehandling antyder, at man kunne forkorte opvågningsopholdet med ca. 30%.

Opvågningsafsnittet anvendes som et sted, hvor patienterne efter endt anæstesi kan monitoreres for sedation, respiration, hæmodynamik, smerte, kvalme m.m., indtil kriterierne for udskrivning er opnået. Opholdet på opvågningsafsnittet er traditionsskabt tilbage fra den tid, hvor anæstesimetoderne medførte, at patienterne efter endt kirurgi lå tungt sederede, muligvis respiratorisk og cirkulatorisk instabile, og derfor krævede øget observation.