

Statusartikel

Biologiske og målrettede syntetiske lægemidler til colitis ulcerosa og Crohns sygdom

Anna Lyngsø Bliampti¹, Jakob Benedict Seidelin² & Johan Burisch^{3, 4}

1) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, 2) Klinik for Mave-, Tarm- og Leversygdomme, Københavns Universitetshospital – Herlev Hospital, 3) Gastroenheden, Medicinsk Sektion, Københavns Universitetshospital – Hvidovre Hospital, 4) Copenhagen Center for Inflammatory Bowel Disease in Children, Adolescents and Adults, Københavns Universitetshospital – Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger 2024;186:V11230688. doi: 10.61409/V11230688

HOVEDBUDSKABER

- Antallet af behandlingsmuligheder til patienter med colitis ulcerosa og Crohns sygdom stiger.
- Nye behandlingsmuligheder har nye virkningsmekanismer og derved nye bivirkningsprofiler.
- Der bør være større fokus fra læger uden om specialet på potentielt alvorlige bivirkninger, som nye/fremtidige behandlinger medfører.

Colitis ulcerosa (UC) og Crohns sygdom (CD) er kroniske inflammatoriske tarmsygdomme (inflammatory bowel disease (IBD)), der typisk viser sig med mavesmerter og diarré. For UC vil inflammationen i tarmslimhinden oftest involvere rectum, men kan også involvere enten den distale eller hele colons slimhinde i forskellige sværhedsgrader og viser sig oftest med blodig diarré. For CD vil inflammationen typisk findes ileocaekalt, herunder i terminale ileum, og kan involvere hele mave-tarm-kanalen. Sygdomsforløbene har skiftende perioder med sygdomsaktivitet og perioder med ro i sygdommen. UC og CD er uhelbredelige og kræver som regel livslang medicinsk behandling.

Incidensen af IBD er stigende globalt, og Danmark har en af verdens højeste incidenser [1]. Svært syge patienter og patienter, der er intolerante over for eller ikke responderer på konventionel behandling (mesalazin, binyrebarkhormon, azathioprin), som er hyppigt brugt i Danmark, behandles med biologiske eller målrettede syntetiske lægemidler.

Behandlingen indebærer som regel først induktionsbehandling og dernæst vedligeholdelsesbehandling, hvor behandlingseffekten, og hvorvidt behandlingen bør fortsætte, bedømmes efter induktionsfasen. Her anvendes i udstrakt grad surrogatparametre, herunder måling af calprotectinniveauer i afføringen, som derved giver bedre langvarig sygdomskontrol end blot at sigte mod bedring af symptomer [2]. Surrogatparametrene indebærer individuel dosioptimering og/eller skift inden for eller uden for medicinklassen i et forsøg på at opnå ophelelse og ultimativt at reducere risikoen for irreversibel vævsskade [3].

Anti-TNF-hæmmere som infliximab, adalimumab og golimumab har været tilgængelige til behandling af IBD i over 25 år [4], hvor andre lægemidler som integrin- og interleukin (IL)-12/23-hæmmere, vedolizumab og

ustekinumab er blevet anvendt i få år. Disse biologiske lægemidler har bivirkninger, mest i form af øget risiko for opportunistiske infektioner. I de seneste år er der tilkommet nye lægemidler, og flere er på vej. Erfaringen med nyere lægemidler er endnu beskednen, og derfor kan bivirkningerne samt indplaceringen af lægemidlerne stadig ændre sig. Baseret på registreringsstudier vil disse lægemidler i det følgende blive gennemgået med fokus på de hyppigste mulige bivirkninger, som man kan møde i det daglige virke som læge uden for specialafdelinger.

Effektmål for lægemidlerne i induktions- og vedligeholdelsesstudier er opsummeret i **Tabel 1**. Det er vigtigt at understrege, at resultaterne for de enkelte lægemidler ikke kan sammenlignes direkte, idet de anvendte inklusionskriterier, herunder definitionen af effektparametrene, varierer.

TABEL 1 Effekt ved induktions- og vedligeholdelsesbehandling af nye biologiske og målrettede syntetiske lægemidler for colitis ulcerosa og Crohns sygdom.

Lægemiddelgruppe	Lægemiddel	Indikation	Effekt, %					
			induktionsbehandling			vedligeholdelsesbehandling		
			remission (styrke, mg)	placebo	Δ	remission (styrke, mg)	placebo	Δ
IL-23-inhibitor	Mirikizumab	Colitis ulcerosa [5]	24,2 (300)	13,3	10,9	49,9 (200)	25,1	24,8
	Risankizumab	Crohns sygdom [6]	45 (600) 42 (100)	25	20 17	-	-	-
JAK-inhibitor	Tofacitinib	Colitis ulcerosa [7]	18,5 (10)	8,2	10,3	34,3 (5)	11,1	23,2
			16,6 (10)		8,4	40,6 (10)		29,5
	Filgotinib	Colitis ulcerosa [9]	26,1 (100/200)	15,3	10,8	37,2 (100/200)	11,2	26
			11,5 (100/200)	4,2	7,3			
Upadacitinib	Colitis ulcerosa [8]	26 (45)	5	21	43 (15)	12	31	
		34 (45)	4	30	52 (30)		40	
		Crohns sygdom [11]	49,5 (45) 38,9 (45)	29,1 21,1	20,4 17,8	37,3 (15) 47,6 (30)	15,1	22,2 32,5
Sphingosin-1-phosphat-receptor-modulator	Ozanimod	Colitis ulcerosa [10]	18,4 (0,92)	6	12,4	37 (30)	18,5	18,5

IL = interleukin; JAK = januskinase.

INTERLEUKIN-23-HÆMMERE

IL-23 er et cytokin bestående af to subunits: p19 og p40, og det spiller en vigtig rolle ved inflammation og autoimmune sygdomme som UC og CD. IL-23 er vigtig for vedligeholdelsen og differentieringen af visse immunceller, især Th17-celler. Mirikizumab er et humaniseret monoklonalt immunglobulin G-antistof, der selektivt binder til p19-delen af IL-23. Bindingen fører til hæmning af IL-23 og reduceret inflammation i vævet [5]. Således er virkningsmekanismen forskellig fra ustekinumab, der binder nonselektivt til p40-delen, som findes i IL-23 og IL-12 [12]. Dette kan have en væsentlig betydning for både effekt og bivirkningsprofil. Et lægemiddel med tilsvarende virkningsmekanisme er risankizumab [6].

IL-23-hæmmere er generelt sikre (**Tabel 2**). Ud af de 1.217 personer, der deltog i et fase 3-studie, var der ingen risiko for svære infektioner [4]. En mindre andel af mirikizumab-gruppen fik dog opportunistiske infektioner (n = 15), herunder herpes zoster-infektion (n = 6). Til sammenligning fik en person herpes zoster i placebo-gruppen.

TABEL 2 Hyppigste bivirkninger ved behandling.

	Tofacitinib [6, 9]	Upadacitinib [7, 9, 14, 15]	Filgotinib [8, 9]	Ozanimod [13]	Mirikizumab [4]	Risankizumab [12]	Ustekinumab [5]
Opportunistiske infektioner	++	+++	+++	+++	++	+++	+++
Lymfopeni	++	++	++	+++	-	-	-
Herpes zoster	++	++	+	++	+	+	+
Dyb venetrombose	+	+	+	-	-	-	-
Alvorlige hjerte-kar-hændelser	+	+	+	-	-	-	-
Cancer	+	+	+	-	+	+	+
Hyperkolesterolæmi	++	++	+	-	-	-	-
Forhøjet niveau af alaninaminotransferase	+	++	-	+	+	-	-
Hypertension	++	-	-	+++	-	-	-
Bradykardi	+	-	-	++	-	-	-

-: ingen/uafklaret.

+: 0,1-1%.

++: 1-10%.

+++ : > 10%.

JANUSKINASEHÆMMERE

Januskinase (JAK)-hæmmere (JAKi) inhiberer JAK-STAT (signal transducer and activator of transcription)-signaleringsvejen. Normalt vil et cytokin ved at binde sig til sin receptor aktivere JAK og fosforylere STAT, som regulerer proteinekspressionen og derved inflammationen [7]. JAK-STAT er koblet til mange cytokinreceptorer, men ikke alle. TNF-receptorer er eksempelvis en vigtig undtagelse. JAK-STAT-signaleringsvejen er desuden vigtig for celledeling i hæmatopoiesen og andre inflammatoriske pathways, hvilket forklarer nogle af bivirkningerne ved behandling med JAKi. JAK-familien består af fire intracellulære tyrosinkinaser: JAK1, JAK2, JAK3 og ikkereceptor-tyrosinkinase 2 (TYK2). Upadacitinib hæmmer fortrinsvis JAK1, og filgotinib hæmmer fortrinsvis JAK1 og JAK2. Tofacitinib hæmmer fortrinsvis JAK1 og JAK3 [7-9]. Alle tre JAKi gives som tabletter. Upadacitinib har som den eneste JAKi indikation ved både CD og UC, mens de to andre JAKi kun bruges ved UC.

En af de hyppigste bivirkninger for JAKi er forhøjede kolesteroltal, som derfor måles inden opstart og løbende under behandling. I studier forekom opportunistiske infektioner hyppigere ved behandling med JAKi. Således fandt man ved både filgotinib og tofacitinib en højere forekomst af herpes zoster (Tabel 2) [7, 9]. Forekomsten var desuden større for tofacitinib ved behandling med 10 mg sammenlignet med 5 mg og placebo [7]. Patienterne anbefales derfor at lade sig vaccinere med rekombinant adjuveret vaccine mod herpes zoster inden opstart.

I 2022 udkom post-marketing-studiet Oral Surveillance Study, som U.S. Food and Drug Administration havde pålagt producenten af tofacitinib at udføre, da man havde mistanke om alvorlige kardiovaskulære bivirkninger baseret på fund fra tilladelsesstudierne og case reports. Det var et stort studie, hvor 4.362 patienter over 50 år med reumatoid arthritis (RA) og mindst én kardiovaskulær risikofaktor deltog. Af dem blev 1.500 patienter fulgt i tre år, hvor man fandt en øget risiko for alvorlige hjerte-kar-hændelser (major adverse cardiovascular events (MACE): n = 103) og hud-, lunge- og lymfecancer (n = 138). Man fandt desuden øget risiko for opportunistiske infektioner inklusive herpes zoster og venøs tromboemboli sammenlignet med behandling med anti-TNF-behandling [13].

Lægemiddelmyndighederne i Europa og USA har på baggrund af den samlede evidens opfattet de kardiovaskulære og onkologiske risici som klasseeffekt. Der skal derfor være øget klinisk opmærksomhed på MACE og cancersygdomme hos patienter i JAKi-behandling, ligesom behandlingen bør undgås hos patienter, som er i øget risiko for disse komplikationer. Hvorvidt selektive JAKi kan have færre bivirkninger end de nonselektive er indtil videre uafklaret [9], da der er tale om et fase 4-studie uden en placebogruppe, og det er

vigtigt at holde sig for øje, at patienter med RA har en øget risiko for hjerte-kar-sygdomme og cancer.

Forskelle i behandlingseffekt og potentielle forskelle i bivirkningsprofil inden for JAKi-gruppen skyldes formentlig forskelle i selektivitet og hæmmende effekt af individuelle JAK og TYK.

SPHINGOSIN-1-PHOSPHAT-RECEPTOR-MODULATORER

Sphingosin-1-phosphat (S1P)-receptor-modulatorer hæmmer S1P-receptorer. I S1P-familien findes der fem undertyper af receptorer: S1P1-5. Ozanimod er en selektiv S1P-receptor-modulator, der med høj affinitet binder til receptorsubtyperne S1P1 og S1P5 på blandt andet B-lymfocytter og T-lymfocytter. Ozanimod binder til S1P-receptoren og hæmmer derved S1P-binding, som under normale omstændigheder vil stimulere til rekruttering af lymfocytter fra lymfeknuder og ud i vævet. Ozanimod reducerer på denne måde antallet af rekrutterede lymfocytter i vævet og derved inflammationen.

Den samlede forekomst af bivirkninger var ens i ozanimod- og placebogruppen under induktionsperioden, men højere for ozanimod-gruppen i vedligeholdelsesperioden (Tabel 2) [2]. Behandling med ozanimod kan medføre forhøjet koncentration af alaninaminotransferase, som i nogle tilfælde fører til behandlingspause eller -ophør. Endvidere vil mange patienter opleve faldende lymfocytantal som følge af virkningsmekanismen. Ozanimod kan påvirke hjerteroverledningen, da S1P-receptoren også findes i hjertet, hvor den påvirker kaliumtransporten hen over cellemembranerne. Ozanimod kan derved medføre bradykardi, dog kun ved første behandling, og er kontraindiceret hos patienter med hjertesvigt eller kendte overledningsforstyrrelser. Færre end 2% fik alvorlige infektioner i vedligeholdelsesperioden, og tre patienter fik maculaødem. Opportunistiske infektioner forekom hyppigere i ozanimod-gruppen. Risikoen for langsigtede bivirkninger ved behandling med ozanimod er endnu ikke belyst i tilstrækkelig grad, herunder langtidsrisiko for cancer [10]. Flere S1P-modulatorer er desuden på vej.

For alle ovennævnte lægemidler gælder – ligesom for de nuværende kendte biologiske lægemidler – at man ikke må give levende, svækkede vacciner under behandlingen, grundet risiko for alvorlig infektion udløst af vaccinen.

KOMBINATIONSBEHANDLING

Der er stigende forskningsmæssig interesse i forsøg med kombinationer af forskellige former for biologisk behandling og biologisk behandling i kombination med nye målrettede syntetiske lægemidler som f.eks. JAKi. Evidensen er dog på nuværende tidspunkt begrænset. VEGA er et nyligt publiceret fase 2-studie, som undersøgte den selektive IL-23-hæmmer guselkumab i kombination med anti-TNF-hæmmeren golimumab, og som kunne vise en øget andel af patienter med remission i UC efter 12 uger i kombinationsbehandlingen vs. enkeltstofferne alene, mens der ikke var signifikante fund i forhold til bivirkninger [10]. Imidlertid var der kun 71 patienter i kombinationsarmen, og resultaterne skal fortolkes meget forsigtigt, skønt de bekræftes i større studier, som allerede pågår.

KONKLUSION

Behandlingsmulighederne for patienter med IBD vokser i antal i og med, at flere nye virkningsmekanismer kan udnyttes. Dette er positivt, da flere behandlingsmåder gør det muligt for flere patienter med IBD at opnå og fastholde remission. Som det fremgår af Tabel 1, er de nye lægemidler dog overvejende sammenlignelige med hinanden i deres effekt over for placebo. Effekten af dem adskiller sig heller ikke væsentligt fra de ældre behandlingsmuligheder (herunder f.eks. anti-TNF-alfa-hæmmere) [16]. Derudover har mange af de nye lægemidler fortsat dårligere effekt hos patienter, der tidligere er blevet behandlet med biologiske lægemidler,

sammenlignet med patienter, der er naive over for biologisk behandling.

Selvom der ikke er direkte sammenlignende studier af de nye behandlinger over for de eksisterende, vil den primære fordel ved flere behandlingsmuligheder indtil videre være, at der er mulighed for en ny behandling, hvis andre behandlinger svigter. Der er derfor et fortsat behov for udvikling af mere effektive behandlinger til IBD. Med nye behandlingsmuligheder følger dog også nye bivirkninger, som sundhedspersonalet skal være opmærksomt på. Indberetninger af mulige bivirkninger på mindste mistanke er afgørende vigtigt.

Dertil kommer, at det endnu er uvist, hvor i behandlingsrækkefølgen lægemidlerne skal indplaceres. På grund af manglen på direkte sammenlignende studier (head-to-head-studier) i Danmark bestemmer Medicinrådet overvejende behandlingsrækkefølgen af ud fra effekt og bivirkninger og sammenligner med netværksmetaanalyser. Dette fører til en behandlingsvejledning, som grupperer lægemidlerne, efter hvilke der er ligestillet til den enkelte indikation. Medicinrådets endelige lægemiddelrekommandation baserer sig på denne gruppering og de samlede omkostninger for det enkelte lægemiddel.

Derudover er det også uvist, hvordan nyere lægemidler påvirker graviditet og amning. JAKi og S1P-receptor-modulatorer er derfor aktuelt betragtet som kontraindicerede, grundet manglende data [14].

Korrespondance *Johan Burisch*. E-mail: johan.burisch@regionh.dk

Antaget 1. marts 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 29. april 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Taksigelser *Elias Lyngsø Bliampti* for inspiration og motivation

Artikelreference *Ugeskr Læger* 2024;186:V11230688.

doi [10.61409/V11230688](https://doi.org/10.61409/V11230688)

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Biologics and targeted synthetic medicines for ulcerative colitis and Crohn's disease

Ulcerative colitis and Crohn's disease are chronic inflammatory bowel diseases. Recent pivotal phase 3 trials involving treatments like interleukin-23-, sphingosin-1-phosphate- and Janus kinase inhibitors have demonstrated notable effectiveness. However, they have also unveiled significant side effects such as herpes zoster, lymphopenia and bradycardia. The introduction of novel treatments raises valid concerns necessitating increased collaboration with diverse medical specialities to address potentially severe side effects, and this is vital for enhancing the future care of individuals with inflammatory bowel diseases, as argued in this review.

REFERENCER

1. Dorn-Rasmussen M, Lo B, Zhao M et al. The incidence and prevalence of paediatric-and adult-onset inflammatory bowel disease in Denmark during a 37-year period: a nationwide cohort study (1980-2017). *J Crohns Colitis*. 2023;17:259-268. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijac138>
2. Magro F, Afonso J, Lopes S et al. Calprotectin and the magnitude of antibodies to infliximab in clinically-stable ulcerative colitis patients are more relevant than infliximab through levels and pharmacokinetics for therapeutic escalation. *EBioMedicine*. 2017;21:123-130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.06.004>

3. D'Haens GR, Van Deventer S. 25 years of anti-TNF treatment for inflammatory bowel disease: lessons from the past and a look to the future. *Gut*. 2021;70(7):1396-1405. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320022>
4. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T et al. Mirikizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New Engl J Med*. 2023;388(26):2444-2455. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2207940>
5. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New Engl J Med*. 2019;381(13):1201-1214. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900750>
6. Sandborn WJ, Su C, Sands BE et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New Engl J Med*. 2017;376(18):1723-1736. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606910>
7. Danese S, Vermeire S, Zhou W et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022;399(10341):2113-2128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00581-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00581-5)
8. Feagan BG, Danese S, Loftus EV et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10292):2372-2384. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00666-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00666-8)
9. Winthrop KL, Cohen SB. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: the theory of relativity. <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00767-7>
10. Feagan BG, Sands BE, Sandborn WJ et al. Guselkumab plus golimumab combination therapy versus guselkumab or golimumab monotherapy in patients with ulcerative colitis (VEGA): a randomised, double-blind, controlled, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(4):307-320. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00427-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00427-7)
11. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *New Engl J Med*. 2016;375(20):1946-1960. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602773>
12. D'Haens G, Panaccione R, Baert F et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet*. 2022;399(10340):2015-2030. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00467-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00467-6)
13. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G et al. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New Engl J Med*. 2021;385(14):1280-1291. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033617>
14. Vermeire S, Danese S, Zhou W et al. Efficacy and safety of upadacitinib maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis in patients responding to 8 week induction therapy (U-ACHIEVE Maintenance): overall results from the randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 maintenance study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(11):976-989. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00208-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00208-X)
15. Loftus EV Jr, Panés J, Lacerda AP et al. Upadacitinib induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *New Engl J Med*. 2023;388(21):1966-1980. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212728>
16. Torres J, Chaparro M, Julsgaard M et al. European Crohn's and colitis guidelines on sexuality, fertility, pregnancy, and lactation. *J Crohns Colitis*. 2023;17(1):1-27. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac115>