

Statusartikel

Forståelsesmodel for de targeterede sygdomsmodificerende antiinflammatoriske lægemidler

Tue Wenzel Kragstrup^{1, 2, 3*}, Kristine Jagd Ottosen^{1*}, Line Uhrenholt^{2, 4} & Emil Barner Dalgaard³

1) Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet, 2) Led- og Bindevævssygdomme, Aarhus Universitetshospital, 3) Klinik for Gigt- og Bindevævssygdomme, Regionshospitalet Silkeborg, 4) Reumatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger 2024;186:V12230795. doi: 10.61409/V12230795

HOVEDBUDSKABER

- Immunmedierede inflammatoriske sygdomme behandles med en stor gruppe relativt nye lægemidler.
- Vi kan ud fra lægemiddelfarmakodynamik og godkendte indikationer opstille en simplificeret forståelsesmodel.
- Bedre forståelse af lægemidlerne kan føre til bedre og individualiseret behandling.

Immunmedierede inflammatoriske sygdomme behandles med en stor gruppe relativt nye lægemidler. Disse lægemidler virker ved at hæmme proinflammatoriske signaler som cytokiner, overfladereceptorer eller intracellulære signaleringsveje. Immunforsvaret og de immunmedierede inflammatoriske sygdomme er komplekse, og derfor bliver det stadig sværere at forstå disse lægemidler. I denne artikel vil vi bygge en simpel forståelsesmodel for de antiinflammatoriske lægemidler. Vi vil med denne model beskrive sammenhængen mellem hyppige immunmedierede inflammatoriske sygdomme, lægemiddelindikationer og de bagvedliggende immunologiske mekanismer. Formålet er at give et forståelsesmæssigt overblik over lægemiddelgruppen. Vi fokuserer således på hyppigt anvendte lægemidler inden for reumatologien, dermatologien og gastroenterologien.

Definitioner og nomenklatur

Immunmedieret inflammatorisk sygdom

Immunmedierede inflammatoriske sygdomme er karakteriseret ved en overreaktion i immunsystemet efter f.eks. infektioner. Dette skaber en betændelsestilstand, hvor kroppens immunforsvar bekæmper visse af kroppens bestanddele. Disse sygdomme har forskellige manifestationer, afhængigt af hvor inflammationen opstår. F.eks. er reumatoid arthritis kendetegnet ved inflammation i leddene, psoriasis kendetegnet ved inflammation i huden og colitis ulcerosa kendetegnet ved inflammation i tarmen [1, 2].

Sygdomsmodificerende antiinflammatoriske lægemidler

Inden for reumatologien kaldes de antiinflammatoriske lægemidler for antireumatika eller sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs). Denne gruppe inddeles yderligere i konventionelle syntetiske DMARDs, biologiske DMARDs og targeterede syntetiske DMARDs. Lægemidlerne har

andre betegnelser inden for dermatologi, gastroenterologi og andre specialer. Altså, er der ingen konsensus om nomenklaturen. Betegnelsen antiinflammatoriske lægemidler forbindes ofte med binyrebarkhormon og nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler. I denne artikel foreslås derfor betegnelsen sygdomsmodificerende antiinflammatoriske lægemidler (DMAIDs). I **Tabel 1** er listet hyppigt anvendte biologiske og targeterede DMAIDs inden for reumatologien, dermatologien og gastroenterologien med deres lægemiddeltarget. Lægemiddelklassernes kliniske indikationer er listet i **Figur 1**. Det er vigtigt at vide, at konventionelle syntetiske lægemidler er førstevalgsbehandling til de fleste immunmedierede inflammatoriske sygdomme. Disse lægemidler er ikke inkluderet i denne statusartikel, fordi virkningsmekanismen for disse lægemidler er delvist ukendt, og fordi de ofte rammer et bredt spektrum af signalveje, syntesefunktioner mv.

TABEL 1 Oversigt over hyppigt anvendte biologiske og targeterede sygdomsmodificerende antiinflammatoriske lægemidler inden for reumatologien, dermatologien og gastroenterologien med angivelse af indholdsstof og virkningsmekanisme. Vi har igennem hele artiklen fokus på reumatologi, dermatologi og gastroenterologi; dette fokus har formet vores valg af lægemidler og indikationer.

Virkningsmekanisme	Indholdsstof
<i>Biologiske lægemidler</i>	
TNF- α	Adalimumab
	Infliximab
	Certolizumab pegol
	Golimumab
	Etanercept
IL-1- β	Anakinra
	Canakinumab
IL-6-receptor	Tocilizumab
	Sarilumab
IL-12/23	Ustekinumab
IL-23	Guselkumab
	Risankizumab
IL-17A	Secukinumab
	Ixekizumab
IL-17A/F	Bimekizumab
CD80/86	Abatacept
CD20	Rituximab
BAFF/BlySS	Belimumab
<i>Targeterede syntetiske lægemidler</i>	
JAK1/2	Tofacitinib
JAK1/3	Baricitinib
JAK1	Upadacitinib
	Filgotinib
TYK2	Deucravacitinib
PDE4	Apremilast

BAFF/BlySS = B-celleaktiverende faktor/B-lymfocytstimulator;
 JAK = januskinase; PDE = fosfodiesterase; TYK = tyrosinkinase.

FIGUR 1 Oversigt over sygdomsindikationer for udvalgte biologiske og targeterede sygdomsmodificerende antiinflammatoriske lægemiddelgrupper med forskellige lægemiddeltargets.

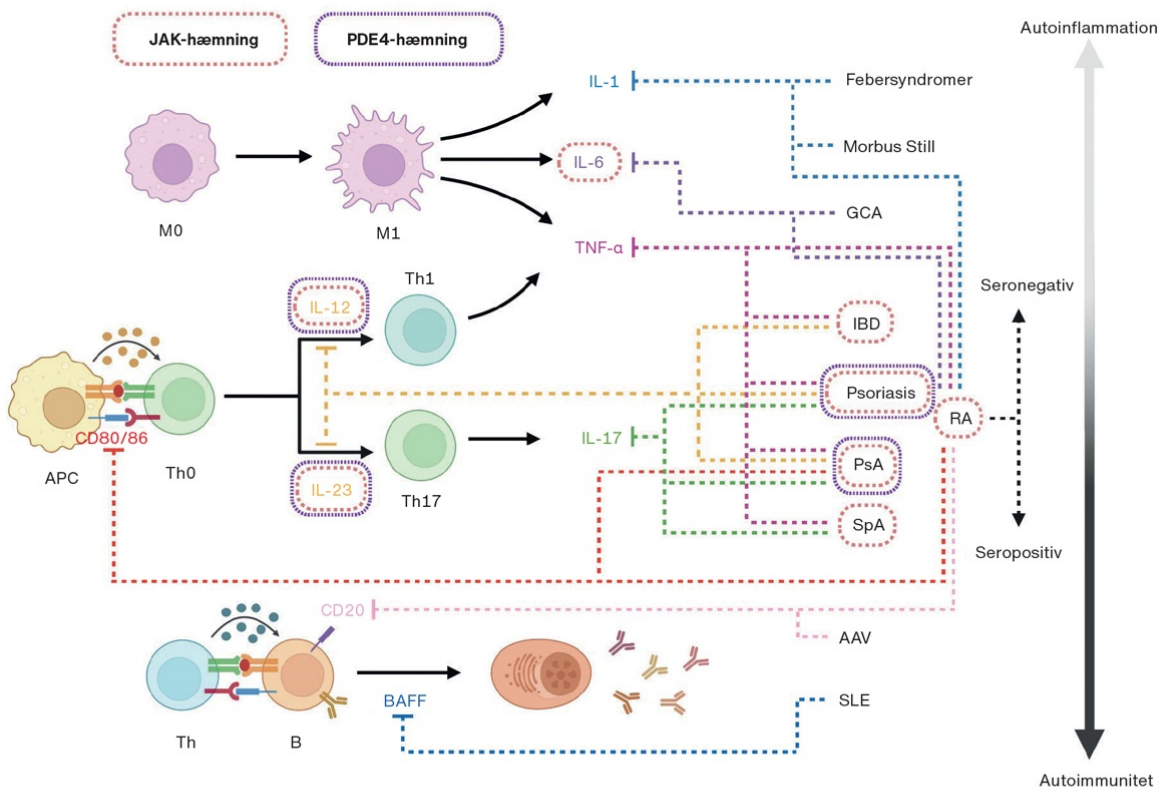
Sygdom/target	IL-1	IL-6R	TNF	IL-23	IL-17	CD80/86	CD20	BAFF	JAK
Morbus Still	■								
Storkarsvaskulitis		■							
Inflammatorisk tarmsygdom			■	■	■				■
Psoriasis			■	■	■				■
Psoriasisarthritis			■	■	■	■			
Aksial spondylarthritis			■		■				■
Reumatoid arthritis	■	■	■			■	■		■
ANCA-associeret vaskulitis								■	
Systemisk lupus erythematosus								■	■

■ ≥ 1 lægemiddel med dette target med godkendt indikation til behandling af den pågældende immunmedierede inflammatoriske sygdom.
ANCA = antineutrofile cytoplasmatiske antistoffer; BAFF = B-celleaktiverende faktor; JAK = januskinase.

Forståelsesmodel

For at forstå de forskellige DMAIDs' virkningsmekanismer og sammenhænge til sygdomme har vi opstillet en forsimplet forståelsesmodel. For at holde overblik fokuserer vi på hyppigt anvendte lægemidler inden for reumatologien, dermatologien og gastroenterologien. Forståelsesmodellen er illustreret i **Figur 2**. Vi starter med at placere de inkluderede immunmedierede inflammatoriske sygdomme på et spektrum fra de mest autoinflammatoriske sygdomme til de mest autoimmune sygdomme. Med det mener vi, at nogle sygdomme domineres af komponenter fra det medfødte immunsystem, dvs. de autoinflammatoriske sygdomme, og nogle sygdomme domineres af komponenter fra det erhvervede immunsystem, dvs. de autoimmune sygdomme [2]. For overblikkets skyld inkluderer vi kun de tre celletyper makrofager, T-hjælperceller og B-celler og de hyppigste immunmedierede inflammatoriske sygdomme inden for reumatologien, dermatologien og gastroenterologien. I den autoimmune del af spektret placerer vi sygdomme karakteriseret ved autoantistoffer. Disse omfatter systemisk lupus erythematosus (SLE) og antineutrofile cytoplasmatiske antistoffer (ANCA)-associeret vaskulitis (AAV). I den autoinflammatoriske ende af spektret har vi febersyndromer, morbus Still og kæmpecellearthritis (GCA), herunder arthritis temporalis [2, 3]. I midten har vi en række sygdomme, der også kan overlape hos den enkelte patient. Disse omfatter inflammatorisk tarmsygdom, psoriasis, psoriasisarthritis og aksial spondylarthritis, herunder ankyloserende spondylitis [4, 5]. Reumatoid arthritis inddeler vi i sygdom med målbare autoantistoffer, kaldet seropositiv reumatoid arthritis, og i sygdom uden målbare autoantistoffer, kaldet seronegativ reumatoid arthritis [2]. Dette er vores forståelsesmodel. Der er selvfølgelig eksempler, der ikke passer til denne skematiske version af biologiens diversitet. Men det er en skematisk måde at forsøge at forstå patogenesis af de immunmedierede sygdomme, og hvordan vores DMAIDs virker.

FIGUR 2 Forståelsesmodel for sammenhæng mellem immunsystem, lægemiddeltargets og sygdomsindikationer. Nogle sygdomme er drevet mere af komponenter fra det medfødte immunforsvar, som f.eks. makrofager, og andre sygdomme er drevet mere af komponenter fra det erhvervede immunforsvar, som f.eks. B-celler og autoantistoffer. De enkelte lægemiddelklasser har forskellige indikationer hen over det immunologiske spektrum af sygdomme. Det er klart, at denne model oversimplificerer diversiteten i immunforsvaret og heterogeniteten inden for sygdommene. F.eks. produceres mange cytokiner af mange forskellige celler, og det enkelte cytokin har mangeartede funktioner ud over det, der fremhæves i denne model. Figuren er lavet med BioRender.



AAV = ANCA-associeret vaskulitis; ANCA = antineutrofile cytoplasmatiske antistoffer; APC = antigenpræsenterende celle; B = B-celle; BAFF = B-celleaktiverende faktor; GCA = kæmpecellearthritis; IBD = inflammatorisk tarmsygdom; JAK = januskinase; M = makrofag; PDE = fosfodiesterase; PsA = psoriasisarthritis; RA = reumatoid arthritis; SpA = spondylarthritis; SLE = systemisk lupus erythematosus; Th = T-hjælpercelle.

Sammenhæng mellem sygdomsmodificerende antiinflammatoriske lægemidlers indikationer og immunforsvarets komponenter

Sygdomsmodificerende antiinflammatoriske lægemidlers indikationer

Det europæiske lægemiddelagentur, EMA, er ansvarligt for godkendelse og overvågning af lægemidler for at sikre kvaliteten af medicinsk behandling i Europa. For hvert godkendt lægemiddel er der et resumé af produktbeskrivelsen (SmPC) med de til enhver tid godkendte indikationer [6]. Alle godkendte indikationer nævnt i denne oversigtsartikel er taget fra lægemidlernes SmPC'er med sidste dato den 29. november 2023.

Immunforsvarets komponenter

Vi ønsker nu at placere alle vores DMAIDs i forståelsesmodellen. Det gør vi ved at se på aktiveringen af T-hjælpercellen, B-cellen og makrofagen. Hvad kræves der, for at disse celler bliver aktiveret, og hvilke cytokiner produceres af de pågældende celler?

T-hjælperceller

Aktivering af en T-celle er en meget reguleret proces og kræver tre trin. Trin ét er antigenkendelse. For en T-hjælpercelle kræver det, at cellen møder en antigenpræsenterende celle, der præsenterer et antigen på et MHC-II-molekyle. Trin to er kostimulation. På den antigenpræsenterende celle er det klassiske eksempel på et kostimulatorisk molekyle CD80/86 [7].

På dette trin har vi en mekanisme for et af vores DMAIDs, der binder og blokerer CD80/86. Dette lægemiddel er abatacept (abatacept er en cytotoxisk T-celleassocieret antigen 4-analog). Når abatacept binder til CD80/86, kan T-hjælpercellen ikke modtage kostimulatorisk aktivering. Abatacept er godkendt til behandling af reumatoid arthritis og psoriasisarthritis [6, 8].

Trin tre i aktiveringen af T-hjælpercellen er cytokiner. Cytokiner er det, der giver immunsystemet de mange variationer. En T-hjælpercelle kan således differentiere til forskellige undergrupper afhængigt af cytokinmiljøet. I relation til immunmedierede inflammatoriske sygdomme er de to vigtigste T-hjælperceller (Th) 1 og Th17. Så hvad kræves der, for at en naiv T-hjælpercelle skal blive til en Th1-celle? Her er et af de vigtigste cytokiner IL-12. Th1-cellens primære effektorcytokiner er interferon (INF)- γ og i mindre grad TNF- α . Hvis en T-hjælpercelle derimod skal blive til en Th17-celle, er IL-23 vigtig, og det primære effektorcytokin fra Th17-cellen er IL-17 [9, 10].

Ud fra kendskab til T-hjælpercellens aktivering og effektorcytokiner kan vi nu tilføje tre forskellige klasser af DMAIDs. Vi kan begynde med TNF- α -hæmmerne. Der er fem forskellige TNF- α -hæmmere: etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab og certolizumab pegol. TNF- α -hæmning har bl.a. indikationerne reumatoid arthritis, inflammatorisk tarmsygdom, psoriasis, psoriasisarthritis og aksial spondylarthritis [6, 8].

Derefter er der hæmmere af IL-12/23 og specifikke hæmmere af IL-23. Hæmmere af IL-12/23 er i øjeblikket kun ustekinumab. Hæmning af IL-12/IL-23 er indiceret ved inflammatorisk tarmsygdom, psoriasis og psoriasisarthritis. IL-23-specifikke hæmmere er guselkumab, risankizumab og tildrakizumab. De har også indikationerne inflammatorisk tarmsygdom, psoriasis og psoriasisarthritis [6, 8].

Den næste klasse af DMAIDs er hæmmere af IL-17. Vi kan opdele denne kategori i hæmmere af IL-17A, hæmmere af IL-17A/F og hæmmere af IL-17-receptoren. IL-17A-hæmmere er secukinumab og ixekizumab. Den eneste IL-17A/F-hæmmer er bimekizumab, og den eneste IL-17R-hæmmer er brodalumab. IL-17-hæmmerne har indikationerne aksial spondylarthritis, psoriasis og psoriasisarthritis [6, 8].

B-celler

Så går vi til B-cellen. En B-celle er også en lymfocyt og skal aktiveres lidt på samme måde som en T-celle, nemlig ved tre trin. Trin ét er antigenkendelse. Trin to er kostimulation, hvor den møder en T-hjælpercelle. Trin tre er cytokiner. Især aktiveres B-cellen af et cytokin kaldet BAFF og kan til sidst differentiere til en plasmacelle. Plasmacellen producerer autoantistoffer, der kan måles i blodet, f.eks. dobbeltstrenget DNA ved SLE, ANCA ved AAV og antistoffer mod cykliske citrullinerede peptider ved reumatoid arthritis [1-3].

Der er to klasser af DMAIDs med B-cellerrelaterede targets. Først har B-cellen et specielt overflademolekyle kaldet CD20. Lægemidler, der binder til CD20, resulterer i B-celledepletering. Inden for behandling af immunmedierede inflammatoriske sygdomme er det eneste B-celledepleterende lægemiddel rituximab. Rituximab har indikation ved AAV og reumatoid arthritis i vores forståelsesmodel (rituximab har også indikationer ved sygdomme, som ikke er inkluderet i vores oversigt). Det sidste lægemiddel, der kan nævnes med hensyn til aktivering af B-celler, er hæmmer af BAFF. Dette er lægemidlet belimumab, som er godkendt til behandling af SLE [3, 6].

Makrofager

Makrofager aktiveres anderledes end lymfocytter. De har multiple forskellige overfladereceptorer. Efter aktivering kan makrofagen blive til en M1-makrofag. De primære effektorcytokiner fra M1-makrofagen er TNF- α , IL-1 og IL-6 [11]. Alle disse cytokiner er targets for DMAIDs. Vi har allerede omtalt TNF- α -hæmmerne. Det er dog bemærkelsesværdigt, at TNF-hæmmere ikke har vist effekt ved febersyndromer og GCA, selvom TNF- α hovedsageligt produceres af makrofager. Der er to IL-1-hæmmere, nemlig anakinra og canakinumab (anakinra er en IL-1-receptorantagonist). IL-1-hæmning er indiceret ved febersyndromer og morbus Stills (anakinra er også godkendt til reumatoid arthritis, men bruges sjældent til denne indikation, da det er mindre effektivt end de øvrige godkendte DMAIDs). Lægemidler, der hæmmer IL-6-receptoren, er tocilizumab og sarilumab. IL-6-receptorhæmning har indikationerne GCA og reumatoid arthritis [3, 6, 9].

Multiple targets

Endelig skal nævnes de nyere nonbiologiske DMAIDs. Disse lægemidler kaldes inden for reumatologien targeterede syntetiske DMARDs, fordi de i modsætning til de biologiske lægemidler er kemiske formuleringer med mulighed for peroral administration (syntetiske) og i modsætning til de konventionelle DMARDs, som f.eks. methotrexat, er udviklet ud fra et velkendt og prædefineret farmakologisk target, det vil sige, at de er targeterede. JAK-hæmmerne er den største klasse. I øjeblikket er der fire godkendte JAK-hæmmere, nemlig tofacitinib, baricitinib, upadacitinib og filgotinib. JAK-hæmmere blokerer signaleringen fra cytokinreceptoren til cellekernen. Forskellige cytokiner bruger forskellige intracellulære signaleringsveje. Ud af ca. 250 forskellige cytokiner bruger ca. 50 JAK-signaler. I vores forståelsesmodel er de cytokiner, der bruger JAK-signaler, IL-6, IL-12 og IL-23. JAK-hæmning har indikationerne reumatoid arthritis, inflammatorisk tarmsygdom, psoriasis, psoriasisarthritis og aksial spondylarthritis [6, 12].

Den sidste lægemiddelklasse er fosfodiesterase 4 (PDE4)-hæmning. Den eneste godkendte PDE4-hæmmer er apremilast. PDE4-hæmning fører til øget intracellulær koncentration af cyklisk adenosinmonofosfat (AMP). Effekten af øget cyklisk AMP er ikke fuldt afklaret, men i laboratiemodeller med celler fra det betændte led førte PDE4-hæmning til meget specifik nedregulering af p40-subunit, som indgår i både IL-12 og IL-23. Denne effekt passer med, at PDE4-hæmning er indiceret ved psoriasis og psoriasisarthritis [6, 13].

Konklusion

Vi har hermed præsenteret en forståelsesmodel, hvor udvalgte hyppige immunmedierede inflammatoriske sygdomme inden for reumatologien, dermatologien og gastroenterologien placeres på et spektrum fra de mest autoinflammatoriske sygdomme til de mest autoimmune sygdomme. Derefter skitserede vi aktivering og funktion af tre vigtige celler (T-celler, B-celler og makrofager) involveret i de inflammatoriske mekanismer med fokus på targets for DMAIDs anvendt i klinikken. Til sidst kobled vi immunologiske targets med lægemidlernes indikationer. Det er klart, at ikke alt kan forklares med denne forsimplede model, men forhåbentlig kan modellen medvirke til bedre forståelse af patogenese og behandlingsmulighederne af immunmedierede inflammatoriske sygdomme.

Korrespondance Tue Wenzel Kragstrup. E-mail: kragstrup@biomed.au.dk

* Delt førsteforfatterskab

Antaget xxxx

Publiceret på ugeskriftet.dk 12. august 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

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186: V12230795

doi 10.61409/V12230795

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](#)

SUMMARY

A simplified model to understand the targeted disease-modifying anti-inflammatory drugs

This review presents a simplified model to understand better how disease-modifying anti-inflammatory drugs (DMAIDs) work in immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) with a focus on rheumatology, dermatology, and gastroenterology. In this model, IMIDs are listed on a spectrum from autoinflammatory to autoimmune characterised by the involvement of either mostly the innate or the adaptive immune system. DMAIDs specifically target these immune components and have shown efficacy in distinct IMIDs. DMAID classes include TNF blockers, IL-1 blockers, IL-6 receptor blockers, IL-17 blockers, IL-23 blockers, and janus kinase inhibitors.

REFERENCER

1. Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(Suppl 2):49. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>
2. Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G et al. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(10):585-595. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00652-9>
3. Torp CK, Brüner M, Keller KK et al. Vasculitis therapy refines vasculitis mechanistic classification. *Autoimmun Rev.* 2021;20(6):102829. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102829>
4. Geremia A, Biancheri P, Allan P et al. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13(1):3-10. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.06.004>
5. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet.* 2021;397(10281):1301-1315. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32549-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32549-6)
6. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics, 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> (29. nov. 2023).
7. Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(4):227-42. <https://doi.org/10.1038/nri3405>
8. Brüner M, Dige A, Loft AG et al. Spondylitis-psoriasis-enthesitis-enterocolitis-dactylitis-uveitis-peripheral synovitis (SPEED-UP) treatment. *Autoimmun Rev.* 2021;20(2):102731. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102731>
9. Schett G, Elewaut D, McInnes IB et al. How cytokine networks fuel inflammation: toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med.* 2013;19(7):822-4. <https://doi.org/10.1038/nm.3260>
10. Dong C. Cytokine regulation and function in T cells. *Annu Rev Immunol.* 2021;39:51-76. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-061020-053702>
11. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest.* 2012;122(3):787-95. <https://doi.org/10.1146/10.1172/JCI59643>
12. Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayama S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(3):133-145. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00726-8>
13. Kragstrup TW, Adams M, Lomholt S et al. IL-12/IL-23p40 identified as a downstream target of apremilast in ex vivo models of arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019;11:1759720x19828669. <https://doi.org/10.1177/1759720x19828669>