

# TNF- $\alpha$ -antistofbehandling og remissionsinduktion ved colitis ulcerosa: gennemgang af et Cochrane-review

Reservelæge Jacob Tveiten Bjerrum,  
overlæge Lars Kristian Munck, farmaceut Mikkel Krogh-Madsen &  
overlæge Ole Haagen Nielsen

Herlev Hospital, Medicinsk-gastroenterologisk Afdeling C,  
Region Hovedstadens Sygehus Apotek og  
Køge Sygehus, Region Sjælland, Medicinsk Afdeling

Colitis ulcerosa (UC) er en kronisk inflammatorisk tarmsygdom (IBD) lokaliseret til colon. Der findes ca. 8.000 danske patienter med UC. Årsagen til sygdommen er ukendt.

Selv om kortikosteroider er effektive ved UC, vil ca. 10% af patienterne, som responderer på behandlingen, få recidiv under udtrapning eller hurtigt efter ophør og dermed være »steroiddependente«. Dertil kommer, at kortikosteroider medfører mange bivirkninger. Tumornekrosefaktor-alfa (TNF- $\alpha$ )-blokerende stoffer kan muligvis være et alternativ til sådanne patienter og til patienter, som ikke responderer på kortikosteroidbehandling og/eller immunsuppressiv behandling [1].

TNF- $\alpha$ , et proinflammatorisk cytokin, er kendt for at spille en vigtig rolle i patogenesen ved Crohns sygdom (CD). Dets betydning ved IBD er blevet fastslået i flere kliniske studier, og det har vist sig, at hæmning af TNF- $\alpha$  reducerer de kliniske symptomer ved behandlingsrefraktær CD [1]. Effektiviteten af det kimære monoklonale anti-TNF immunoglobulin G (IgG)1 antistof (infliximab) og humane monoklonale antistoffer til TNF- $\alpha$  er blevet påvist ved moderat og svær aktiv CD [1].

## Cochrane-analyse-resultater

Hos patienter med moderat til svær colitis ulcerosa, der er refraktær over for konventionel behandling med kortikosteroid og/eller immunsuppressive stoffer, er infliximab mere effektiv end placebo ved induktion af klinisk respons samt ved klinisk og endoskopisk remission

En enkelt infusion af infliximab er ligeledes mere effektiv end placebo med hensyn til nedsættelse af kolektomiraten på kort sigt (inden for 90 dage efter infusionen)

Alvorlige bivirkninger til infliximab er sjældne, men man bør være opmærksom på at håndtere potentielt farlige bivirkninger som anafylaksi, svære infektioner og malignitet

TNF- $\alpha$ -blokerende stoffers rolle i forbindelse med behandling af UC er derimod mindre entydig.

Med dette som udgangspunkt bliver der i denne artikel gennemgået et nyligt publiceret Cochrane-review [2], hvori der er foretaget en systematisk gennemgang af den foreliggende litteratur med henblik på at opsummere den gængse evidens for brugen af TNF- $\alpha$ -blokerende stoffer til remissionsinduktion ved UC.

## Cochrane-review

Publicerede artikler blev fundet ved søgning i MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials og the IBD/FBD Review Group Specialized Trials Register. Referencer i alle fundne studier blev gennemgået, og kendte forfattere inden for området blev kontaktet for opsporing af yderligere studier. Kun randomiserede, kontrollerede forsøg, hvor patienter med aktiv UC (defineret ved en kombination af kliniske, radiografiske, endoskopiske og histologiske kriterier) fik enten infliximab versus placebo eller kortikosteroidbehandling, inkluderedes. Den metodologiske kvalitet blev bestemt i overensstemmelse med kriterierne beskrevet i the Cochrane Handbook [3] og the Jadad scale [4]. Studierne inkluderedes, såfremt de opfyldte inklusionskriterierne og opfyldte the Cochrane Reviewers Handbook-kriterier A og B [3] samt scorede mindst to point på Jadad-skalaen [4].

Det primære effektmål i Cochrane-analysen var antallet af patienter, der opnåede klinisk remission (udtrykt som *number needed to treat* (NNT)) som defineret i de inkluderede studier. Sekundære effektmål inkluderede klinisk, histologisk og endoskopisk respons som defineret i de inkluderede studier samt forbedringer i livskvalitet og optræden af uventede hændelser som infusionsreaktioner og sekundære infektioner m.m.

Ved hjælp af søgekriterierne blev der fundet 24 publikationer: 13 var kasuistikker, to inkluderede både UC- og CD-patienter, og to var oversigtsartikler. Cochrane-analysen blev derfor baseret på syv forsøg [2]. I fem publikationer sammenlignede man infliximab med placebo, mens man i to sammenlignede infliximab med kortikosteroid indgivet oralt henholdsvis intravenøst. Det totale antal UC-patienter, der var inkluderet, var 860.

To af de syv inkluderede studier adskilte sig fra de øvrige, idet man i begge (hhv. ACT1 og ACT2) [5] inkluderede et anseeligt antal patienter (364 patienter i hvert studie) og havde identisk design, fraset at opfølgingsperioden var hhv. 54 uger

## Abstract

**Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis***Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK**Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 4**Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration.**Published by John Wiley & Sons, Ltd.**DOI: 10.1002/14651858.CD005112.pub2**This version first published online: 19 July 2006 in Issue 3, 2006**Date of Most Recent Substantive Amendment: 5 May 2006**This record should be cited as: Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD005112. DOI: 10.1002/14651858.CD005112.pub2.***Background**

Anti-TNF- $\alpha$  agents have been shown to be effective for the induction of remission in Crohn's disease. The role of TNF- $\alpha$  blocking agents in ulcerative colitis is, however, unclear and recent studies have yielded conflicting results.

**Objectives**

To evaluate the efficacy of TNF- $\alpha$  antibody for induction of remission in ulcerative colitis, and to determine adverse events associated with TNF- $\alpha$  antibody treatment.

**Search strategy**

We searched MEDLINE (1966 to 2005), EMBASE (1984 to 2005), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (Issue 3, 2004) and the IBD/FBD Review Group Specialized Trials Register. We hand-searched the articles cited in each publication.

**Selection criteria**

Only randomised controlled trials in which patients with active ulcerative colitis (defined by a combination of clinical, radiographic, endoscopic and histologic criteria) were ran-

domly allocated to receive a TNF- $\alpha$  blocking agent in the treatment arm, and to receive placebo or another treatment in the comparison arm were included.

**Data collection and analysis**

Data extraction and assessment of methodological quality of each study were independently performed by two reviewers. Any disagreement among reviewers was resolved by consensus. The main outcome measure was the occurrence of remission as defined by the primary studies. Other endpoints were clinical, histological or endoscopic improvement as defined by the primary studies; improvement in quality of life as measured by a validated quality of life tool and the occurrence of adverse events.

**Main results**

Seven randomised controlled trials were identified that satisfied the inclusion criteria. In patients with moderate to severe ulcerative colitis whose disease was refractory to conventional treatment using corticosteroids and/or immunosuppressive agents, infliximab (three intravenous infusions at 0, 2, and 6 weeks) was more effective than placebo in inducing clinical remission (Relative Risk (RR) 3.22, 95% CI 2.18 to 4.76); inducing endoscopic remission (RR 1.88, 95% CI 1.54 to 2.28); and in inducing clinical response (RR 1.99, 95% CI 1.65 to 2.41) at 8 weeks. A single infusion of infliximab was also more effective than placebo in reducing the need for colectomy within 90 days after infusion (RR 0.44, 95% CI 0.22 to 0.87).

**Authors' conclusions**

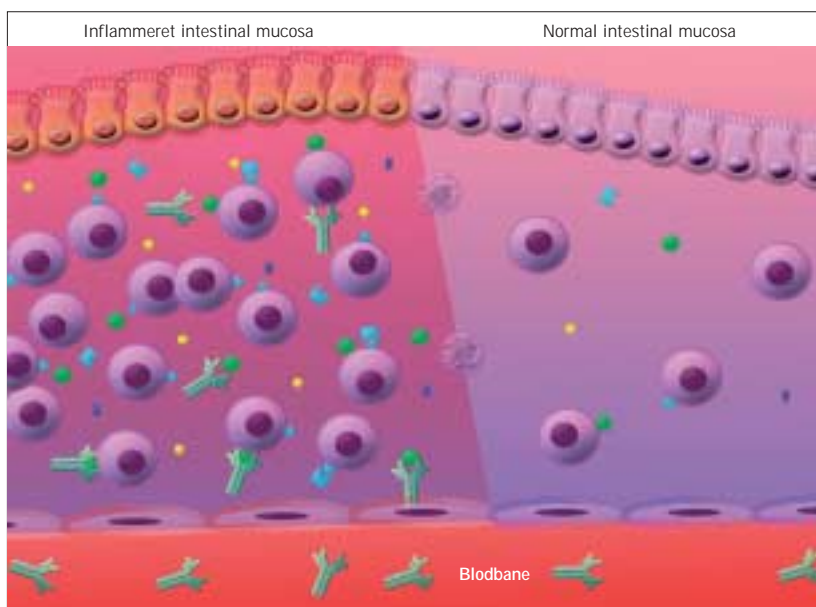
In patients with moderate to severe ulcerative colitis whose disease is refractory to conventional treatment using corticosteroids and/or immunosuppressive agents, infliximab is effective in inducing clinical remission, inducing clinical response, promoting mucosal healing, and reducing the need for colectomy at least in the short term. Serious adverse events attributable to infliximab were not common in the included studies but physicians should be aware of and be prepared to deal with potential adverse events such as anaphylactic reactions and infections.

og 30 uger, ligesom 5-aminosalicylater kun var tilladt i ACT2-studiet. I Cochrane-review'et [2] er der derfor samtidig foretaget en metaanalyse udelukkende af disse to studier med en patientgruppe på 728 (484 behandlet med infliximab og 244 med placebo). Hos patienter med moderat til svær UC, hvis sygdom var refraktær over for konventionel behandling med kortikosteroid og/eller immunsuppressive stoffer, var infliximab signifikant mere effektiv end placebo ved induktion af klinisk remission (relativ risiko (RR) = 3,22; 95% sikkerheds-

interval (SI): 2,18-4,76; NNT = 5), dog med efterfølgende fund af heterogenitet ( $I^2 = 71,6\%$ ). Lignende resultat blev opnået ved sensitivitätsanalyse (RR = 3,4; 95% SI: 1,51-7,67; NNT = 5). Den primære effektparameter, klinisk respons i uge 8, blev opnået hos 69% med infliximab i begge studier mod hos hhv. 37% og 29% i placebogrupeperne. Lignende forskelle sås i uge 30 og uge 54. En analyse på en undergruppe af patienterne, som fik 5 mg infliximab pr. kg legemsvægt versus 10 mg pr. kg legemsvægt, gav ikke anledning til signifikante forskelle (RR = 3,54; 95% SI:

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

**Figur 1.** Infliximabs virkningsmekanisme: Ved colitis ulcerosa frigives en række cytokiner fra inflammatoriske celler: interferon (IFN)- $\gamma$  (blå), interleukin-1 $\beta$  (gul) og tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$  (grøn). Infliximab (grønt antistof) binder såvel frit som membranbunden TNF- $\alpha$ , hvorved der sker en hæmning af den inflammatoriske kaskade initieret af cytokinerne samt en hæmning af CD40/CD40L-systemet (turkis).



2,36-5,31; NNT = 4). Infliximab var signifikant bedre end placebo til induktion af endoskopisk remission efter otte ugers behandling (RR = 1,88; 95% SI: 1,54-2,28; NNT = 4). Der var ingen heterogenitet ( $I^2 = 0\%$ ). De øvrige tre studier, hvori man sammenlignede infliximab med placebo, var små (hhv.  $n = 45$ , 43 og 11) og uden signifikante forskelle mellem effekten af infliximab og placebo mht. induktion af klinisk remission og endoskopisk remission. Det skal anføres, at i et af de små studier ( $n = 45$ ; 24 behandlet med infliximab og 21 med placebo) påviste man en signifikant reduktion i kolektomiraten ved moderat svær sygdom efter indgift af infliximab (RR = 0,44; 95% SI: 0,22-0,87) [6].

Kun i et studie (seks behandlet med infliximab og syv med prednisolon) sammenlignede man infliximab og prednisolon uden fund af statistisk signifikant forskel mht. klinisk og endoskopisk remission samt behandlingsrespons, mens alle patienter i et andet studie, hvori man sammenlignede infliximab ( $n = 10$ ) og methylprednisolon ( $n = 10$ ), opnåede klinisk remission [2].

I fire af de inkluderede studier (opfølgingsperiode 8-13 uger) rapporterede man ikke om alvorlige bivirkninger eller infusionsreaktioner ved infliximab, om end få patienter, som fik infliximab, fik hudkløe, hovedpine, øvre respiratoriske infektioner og blærebetændelse. Der var et enkelt tilfælde af nyresten, erysipelas, septikæmi i centralt venekateter og pneumothorax efter lungedrånsanlæggelse. En patient, der var blevet behandlet med placebo, fik sepsis. Fem af syv patienter, som fik prednisolon, fik Cushings syndrom-lignende symptomer, to fik akne, og en fik dysfori. I et af de inkluderede studier blev bivirkninger ikke angivet.

I de to store ACT-studier var andelen af patienter, som fik bivirkninger, generelt den samme i placebogruppen og i de to

infliximabgrupper. En patient, der var blevet behandlet med infliximab, fik tuberkulose, og en fik histoplasmose og døde af akut respiratorisk *distress* syndrom. Incidensen af infusionsreaktioner i de to studier var 8-12% og var den samme i placebo- og infliximabgrupperne. I begge studier opstod der hyppigere antinukleære antistoffer og anti-DNA-antistoffer i infliximabgruppen end i placebogruppen [5]. Endelig blev der i infliximabgruppen registreret to patienter, som fik forsinket hypersensitivtetsreaktion, versus en i placebogruppen.

### Diskussion

I modsætning til CD, hvor det er veldokumenteret, at TNF- $\alpha$ -blokerende stoffer er effektive mht. remissionsinduktion [7], menes UC at være domineret af et mukosalt Th2-immunrespons, hvorfor TNF- $\alpha$  ikke tidligere har været tiltænkt en rolle i patogenesen ved UC. Det er foreslået, at virkningsmekanismen af infliximab ved UC kan være en initiering af apoptose af inflammatoriske celler, som udtrykker membranbunden TNF- $\alpha$  ligesom ved CD (Figur 1). En anden mekanisme ved både CD og UC er, at der ved begge sygdomme er blevet påvist en overekspression af CD40 og den tilhørende CD40-ligand (CD40L). Stimulation af endotelceller, der bærer CD40, resulterer i multiple inflammatoriske signaler, heriblandt produktion af TNF- $\alpha$ . En øget produktion af TNF- $\alpha$  bevirker via en form for positiv feedback-mekanisme en yderligere opregulering af CD40-ekspression. Det er for nylig påvist, at infliximab ved sin effekt på TNF- $\alpha$  også hæmmer CD40/CD40L-systemet i inflammeret intestinal mucosa fra patienter med CD til et niveau som det, der ses i normal mucosa [8]. Ydermere nedsættes mængden af solubel CD40L (sCD40L) hos patienter med CD efter behandling med infliximab. Endeligt er det påvist, at infliximab signifikant hæmmer

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

ekspressionen af vaskular celleadhæsionsmolekyle-1 (VCAM-1). VCAM-1 findes ikke i det normale tarmsystem, men er derimod til stede i betydelige mængder ved IBD.

I ACT-studierne påviste man, at der ikke var klinisk signifikant forskel mellem infliximab på henholdsvis 5 mg pr. kg og 10 mg pr. kg legemsvægt. Imidlertid var ikke alle patienter forsøgt behandlet med steroid i det pågældende sygdomsforløb, og ikke alle var forsøgt behandlet med azathioprin eller 6-mercaptopurin. Yderligere var definitionen af remission et Mayo-score [9]  $\leq 2$  point og alle subscore  $\leq 1$  point. Patienter, der opnåede remission, kunne således fortsat have enten blod i op til halvdelen af afføringen, et væsentligt øget antal afføringer sammenlignet med deres normaltilstand og/eller endoskopiske forandringer. Artiklen angiver ikke fordelingen på de enkelte subscore. ACT-studierne bør således kritiseres for såvel design som manglende data, da alternativet til infliximab i klinikken ikke er placebo, men derimod overvejelser om kolektomi eller eventuelt intravenøst givet ciclosporin.

I de øvrige tre studier kunne man ikke påvise nogen signifikant forskel mellem infliximab og placebo. I Cochrane-analysen understreges det, at disse tre studier har haft for små forsøgsgrupper, hvorfor den statistiske styrke er tilsvarende svag. I et enkelt af studierne påviste man en signifikant reduktion i kolektomiraten efter 13 uger ved infliximabbehandling [6], og trods yderligere kolektomier i begge grupper blev det af forfattergruppen på United European Gastroenterology Week (UEGW) i Berlin 2006 præsenteret, at kolektomiraten forblev signifikant mindre i infliximabgruppen efter to et halvt års opfølgning. Det forbliver dog uafklaret, om kolektomiraten forbliver lav på længere sigt. I de to sidste studier sammenlignede man infliximab og kortikosteroid, og heller ikke her blev der fundet en signifikant forskel mellem de to behandlinger, hvilket kunne være betinget af en svag statistisk styrke som følge af små forsøgsgrupper.

Bivirkningerne i forbindelse med infliximabbehandling var på kort sigt mindre alvorlige. De patienter, som fik infliximab, havde større sandsynlighed for, at der udvikledes antinukleære antistoffer eller anti-DNA-antistoffer, og de patienter, der fik antistoffer mod infliximab, havde større sandsynlighed for infusionsreaktioner. Alvorlige bivirkninger var sjældne, men det skal relateres til studierne korte opfølgningsperioder. I en nylig publiceret metaanalyse af infliximabbehandlede patienter med reumatoid arthritis blev det konkluderet, at behandling med TNF- $\alpha$ -blokerende stoffer medfører en væsentlig øget risiko for såvel malign sygdom som alvorlige infektioner [10]. Risikoen for malignitet var desuden signifikant større ved en højere dosering af TNF- $\alpha$ -blokerende stoffer end 5 mg infliximab pr. kg legemsvægt [10].

### Konklusion

Hos patienter med moderat til svær UC, der er refraktær over for konventionel behandling med kortikosteroider og/eller immunsuppressive stoffer, vil infliximab kunne inducere et

klinisk respons, klinisk og endoskopisk remission defineret ved Mayo-score og reducere kolektomiraten på kort sigt. Dosis af infliximab til UC bør holdes på 5 mg/kg, eftersom der ikke kan påvises gunstigere effekt af større doser, og incidensen af alvorlige komplikationer korrelerer med dosis. Det skal kraftigt understreges, at Cochrane-*review*'ets effektmål var induktion og ikke vedligeholdelse af remission, ligesom Cochrane-*review*'et er totalt domineret af ACT-studierne. Anbefalinger vedrørende hvornår, hvor længe og med hvilke intervaller infliximab bør administreres til UC-patienter kan på nuværende tidspunkt ikke angives, eftersom behandlingsregimenerne i studierne var inkonsistente. Det er også uvist, hvilken remissionsbevarende behandling patienterne skal tilbydes, hvis de opnår remission efter infliximabbehandling.

Udfordringen i fremtidige kliniske, randomiserede undersøgelser bliver mere entydigt at definere, hvilke patienter der kunne være kandidater til infliximabbehandling, for at bringe aktiv sygdom i remission og i det hele taget at få undersøgt, hvilken behandling der er den optimale til bevarelse af remission efter svær eksacerbation. Opfølgningsperioderne skal i sådanne undersøgelser være tilstrækkelig lange til at muliggøre en vurdering af såvel langtidsvirkninger, herunder kolektomirater, som bivirkninger.

Korrespondance: *Jacob Tveiten Bjerrum*, Medicinsk-gastroenterologisk Afdeling C, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: jacobbjerrum@tiscali.dk

Antaget: 8. december 2006

Interessekonflikter: *Ole Haagen Nielsen*: principal investigator for Biogen Idec Inc., Chemocentryx Inc, Elan Pharmaceuticals, Schering-Plough og Serono. *Lars Kristian Munck*: medicinsk sekretær i Lægemiddelstyrelsen.

Taksigelser: Humanbiolog *Laura Ferrero-Milliani* takkes for hjælp ved udarbejdelse af figuren.

### Litteratur

1. Kamm MA. Biological drugs in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(suppl 3):80-9.
2. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2006, Issue 3: Art No CD005112. DOI: 10.1002/14651858.CD005112.pub2.
3. Alderson P, Green S, Higgins JPT et al. Assessment of study quality. *Cochrane Reviewers' Handbook* 4.2.2. (updated December 2003); Section 6. I: The Cochrane Library, Issue 1, 2004, Chichester UK: John Wiley & Sons, Ltd.
4. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
5. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
6. Järnerot G, Hertvig E, Friis-Liby I et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.
7. Akobeng AK, Zochs M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD003574. DOI: 10.1002/14651858.CD003574.pub2.
8. Danese S, Sans M, Scaldaferrri F et al. TNF- $\alpha$  blockade down-regulates the CD40/CD40L pathway in the mucosal microcirculation: a novel anti-inflammatory mechanism of Infliximab in Crohn's disease. *J Immunol* 2006;176: 2617-24.
9. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1987; 317:1625-9.
10. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.