

- ment of psoriasis: a focus on efalizumab. *Expert Opin Biol Ther* 2003;3:361-70.
25. Genovese MC, Cohen S, Moreland L et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1412-9.
  26. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med* 2006;355:1018-28.
  27. Stebbings R, Findlay L, Edwards C et al. "Cytokine storm" in the phase I trial of monoclonal antibody TGN1412: better understanding the causes to improve preclinical testing of immunotherapeutics. *J Immunol* 2007;179:3325-31.
  28. Bendtzen K. Problemer med klinisk brug af rekombinante proteiner. *Ugeskr Læger* 2003;165:4625.
  29. Ainsworth MA, Bendtzen K, Brynskov J. Tumor necrosis factor-alpha binding capacity and anti-Infliximab antibodies measured by fluid-phase radioimmunoassays as predictors of clinical efficacy of Infliximab in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007 (Epub ahead of print).
  30. Svenson M, Geborek P, Saxne T et al. Monitoring patients treated with anti-TNF-alpha biopharmaceuticals: assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1828-34.
  31. EMEA (European Medicines Agency). Concept paper on guideline in immunogenicity assessment of therapeutic protein. London, 2006:1-3. [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu) (april 2008).

## Biologiske behandlinger af andre dermatologiske sygdomme end psoriasis

Overlæge Robert Gniadecki & overlæge Lone Skov

Bispebjerg Hospital, Dermatologisk Afdeling og Gentofte Hospital, Dermatologisk Afdeling

Psoriasis og psoriasisgigt er de eneste sygdomme inden for dermatologien, hvor effekten af biologisk medicin er blevet systematisk undersøgt i store prospektive, randomiserede og placebokontrollerede forsøg. Biologisk behandling er domineret af de tre godkendte tumornekrosefaktor  $\alpha$ -blokkere (infliximab, etanercept og adalimumab) og efalizumab (et antistof mod lymfocytadhænsionsmolekyle CD11a, som hæmmer cellemigration og aktivering). Imidlertid har biologisk behandling også fundet en plads i terapien af andre inflammatoriske hudsygdomme, og formålet med denne oversigt er kort at resumere den nuværende status inden for dette felt.

### Tumornekrosefaktor $\alpha$ -blokkere: adalimumab, infliximab og etanercept

Tumornekrosefaktor (TNF) $\alpha$ -blokkade er en effektiv strategi mod autoimmune sygdomme, som er medierede via Th1- og Th17-lymfocytter. Som eksempler (se **Figur 1**) kan nævnes pyoderma gangrænosum, en kronisk, behandlingsresistent, ulcererende hudsygdom med en immunpatogenese, som ligner Crohns sygdom. Før indførelsen af de biologiske behandlinger var behandlingen af pyoderma gangrænosum svær og krævede langvarig brug af systemisk glukokortikoid i kombination med immunosuppressiva som ciclosporin. Pyoderma gangrænosum responderer prompte på TNF $\alpha$ -antistoffer, hvilket er bekræftet i talrige kasuistikker [1]. Acne conglobata og hidradenitis suppurativa, som er patogenetisk relaterede

til pyoderma gangrænosum responderer også på anti-TNF $\alpha$ -behandling.

Behçets sygdom er sjælden i Danmark, men i Mellemøsten er den en af de hyppigste årsager til blindhed. Åbne studier med infliximab dokumenterer terapeutisk respons hos 50-80% af Behçet-patienterne, såvel på hud- som øjenlæsioner [2]. Kutan sarkoidose syntes også at respondere effektivt på anti-TNF $\alpha$ -behandling.

Erfaringer med behandling af psoriasis viser, at der er forskelle i effektiviteten mellem de forskellige anti-TNF $\alpha$ -midler. Samme fænomen forventes også ved de ovennævnte indikationer, og kun kliniske forsøg kan afsløre, hvilket præparat der har den mest fordelagtige *risk-benefit-ratio* for de enkelte indikationer. På nuværende tidspunkt bliver TNF $\alpha$ -antagonister kun anvendt til patienter, som ikke responderer på eller har kontraindikationer mod de gængse behandlinger.

### Efalizumab

I et lille åbent studie og i flere kasuistikker rapporterede man

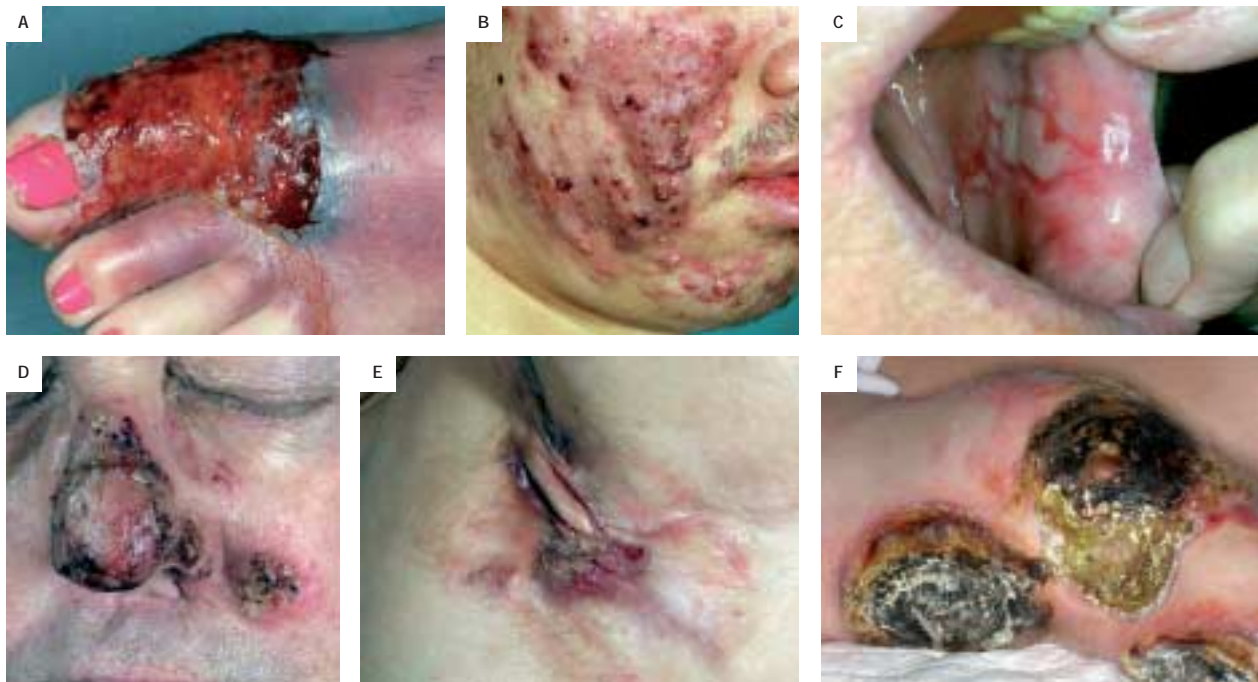
#### Biologiske lægemidler mod hudsygdomme

Virkning af biologiske lægemidler er bedst dokumenteret mod psoriasis

Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -hæmmere anvendes endvidere mod andre alvorlige og sjældne hudsygdomme f.eks pyoderma gangrænosum

Anti-CD20 er lovende ved alvorlige autoimmune bulløse lidelser

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL



Figur 1. Eksempler på dermatologiske sygdomme hvor biologiske behandlinger har været anvendt. A. Pyoderma gangrenosum. B. Acne. C. Behçets sygdom. D. Pemphigus vulgaris. E. Hidrosadenitis. F. Kutant T-celle-lymfom (tumorstadie). Foto: Nis Kentorp, Bispebjerg Hospital.

om en lovende virkning af efalizumab på atopisk dermatitis. Den påståede effektivitet nærmede sig 80% hos voksne med atopisk eksem [3]. Imidlertid har man endnu ikke initieret prospektive undersøgelser for denne indikation.

Der er desuden kasuistiske meddelelser om effekt ved alopecia areata og diskoid lupus erythematosus.

### Rituximab

Rituximab er et kimær, cytotoxisk antistof imod B-celle-overfladeprotein CD20. Stoffet er primært anvendt i hæmatologi mod B-celle-leukæmier og -lymfomer, men har også vist sig at være effektiv i behandlingen af antistofmedierede autoimmune sygdomme som f.eks. reumatoid arthritis. I dermatologien bruges rituximab som tredjvalgspræparat til alvorlige bulløse sygdomme såsom pemphigus, bulløs pemphigoid og epidermolysis bullosa acquisita. De seneste prospektive studier med pemphigus dokumenterede stor effektivitet af stoffet, hvor en cyklus af rituximab medførte klinisk remission hos over 80% af patienterne [4]. Dette er et stort gennembrud i behandlingen af pemphigus, idet sygdommen er behandlingsrefraktær og forbundet med mortalitet på ca. 10%.

Ydermere er rituximab brugt i behandlingen af kutant B-celle-lymfom enten systemisk eller administreret intra-læsionelt som injektion.

### Interferon

Interferon har en lang tradition i dermatologisk behandling og bruges blandt andet til terapiresistente kondylomer og

vorter. Ved kutant T-celle-lymfom har man i prospektive kliniske undersøgelser påvist, at rekombinant alfa-interferon signifikant forbedrer graden af remission hos patienter, der bliver behandlet med psoralen-UVA-fototerapi [5]. Atopisk dermatitis opfattes specielt i de tidlige stadier som en sygdom domineret af Th2-cytokiner (interleukin (IL)-4 og IL-5), og man har derfor forsøgt behandling med Th1-cytokinet interferon-gamma, dog uden den store succes.

### Nye biologiske lægemidler

Den bioteknologiske revolution er lige begyndt, og allerede i dag findes der flere lovende biologiske midler under udvikling til dermatologiske sygdomme. Antistoffer mod p40-kæde af interleukin 12/23 (CNTO-1275 og ABT-874) er effektive til psoriasis og psoriasisarthritis ved at blokere Th17-celler. Brugen af disse midler vil sandsynligvis som for TNF-antagonisterne udvides til andre autoimmune sygdomme. Et lignende spektrum af applikationer kan forudsiges for tocilizumab, et anti-IL6-antistof, som hæmmer udvikling af patogene Th17-celler og stadig er i fase II-udvikling. Anti-CD4-antistof (zanolimub) er et depleterende antistof, som har vist sig at være effektiv til behandling af kutant T-celle-lymfom [6]. Daclizumab (anti-CD25-antistof) er effektiv mod kutan *graft versus host*-sygdom.

Korrespondance: Lone Skov, Dermatologisk Afdeling, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup. E-mail: lskov@dadlnet.dk

Antaget: 25. januar 2008

Interessekonflikter: Robert Gniadecki har modtaget honorarer fra Abbott, Serono, Wyeth og Schering-Plough. Lone Skov har modtaget honorarer fra Serono og Abbott.

## Litteratur

1. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006;55:505-9.
2. Niccoli L, Nannini C, Benucci M et al. Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behcet's disease: a 24-month follow-up study. *Rheumatology* 2007;46:1161-4.
3. Takiguchi R, Tofte S, Simpson B et al. Efalizumab for severe atopic dermatitis: a pilot study in adults. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:222-7.
4. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007;357:545-52.
5. Rupoli S, Goteri G, Pulini S et al, and Marche Regional Multicentric Study Group of Cutaneous Lymphomas. Long-term experience with low-dose interferon-alpha and PUVA in the management of early mycosis fungoides. *Eur J Haematol* 2005;75:136-45.
6. Kim YH, Duvic M, Obitz E et al. Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2007;109:4655-62.

## Biologiske behandlingsmuligheder ved Graves' oftalmopati

Reservelæge Daniel El Fassi,  
afdelingslæge Claus Henrik Nielsen & professor Laszlo Hegedüs

Odense Universitetshospital, Endokrinologisk Afdeling M, og  
Rigshospitalet, Vægstyrelaboratoriet

Graves' oftalmopati (GO, thyroideaassocieret oftalmopati) er en hyppig komplikation i forbindelse med Graves' sygdom (GS, Basedows sygdom, diffus toksisk struma), idet op mod halvdelen af alle patienter med GS har nogen grad af klinisk erkendelig GO. Svær GO ses dog kun hos ca. 5% af patienterne [1]. En del af patienterne med GO har tillige hudforandringer i form af prætibialt myksødem som tegn på, at sygdommen i nogen grad er systemisk. Patogenesen bag GO er kompleks. Et centralt element er den aberrante produktion af glykosaminoglykanet hyaluron fra GO-patienters orbitale fibroblaster [1]. Hyaluron svulmer op til 10.000 gange normal størrelse, når det absorberer vand og er derfor medvirkende til den propulsion af øjenæblet, som kan observeres klinisk. Ud over hyaluronproduktion er der også øget kollagenproduktion, fedtakkumulering i den orbitale muskulatur og ultimativt retroorbital fibrose.

Fibroblaster aktiveres bl.a. af leukoregulin, som produceres af aktiverede T-lymfocytter og af interleukin (IL)-1, som produceres af bl.a. makrofager og – særligt hos rygere – fibroblasterne selv [1]. B-lymfocytter og plasmaceller spiller sandsynligvis også en væsentlig rolle. Således kan antistoffer imod thyroideastimulerende hormonreceptoren (TSH-R), som er patognomoniske for GS, være af betydning, idet receptoren udtrykkes ektopisk på orbitale væv hos GO-patienter. Derved kan antistoffer imod TSH-R medføre fibroblastaktivering. Antistoffer mod øjenmuskul- og kollagenkomponenter er også påvist ved GO, men deres rolle er ikke endeligt afklaret. Endelig har relativt nyidentificerede antistoffer, som virker gennem *insulin-like growth factor* (IGF)-1-receptoren, vist sig

at kunne inducere fibroblaster til produktion af hyaluron og kemoattraktanter for T-lymfocytter [2, 3]. Der synes altså at være et samspil mellem B- og T-lymfocytter, og dette samspil accentueres yderligere af B-lymfocytters evne til effektivt at præsentere antigener for T-hjælper-lymfocytter [4]. Som ved en række andre autoimmune tilstande spiller produktionen af proinflammatoriske cytokiner som bl.a. tumornekrotiserende faktor (TNF)- $\alpha$ , IL-6 og IL-1 $\alpha$  antagelig en vigtig patogenetisk rolle [1].

Aktiviteten i GO udviser store spontane variationer. Typisk vil der være en initial fase med kraftig inflammation, hvorefter den inflammatoriske aktivitet falder. Sværhedsgraden aftager efter den inflammatoriske fase langsomt, idet normalsituationen dog ikke genopnås [5]. GO kan graderes *bedside* af den erfarne undersøger. Sværhedsgraden vurderes ud fra de såkaldte NOSPECS-kriterier hvorudfra forandringer i øjenomgivelserne, proptosegrad, øjenmuskulernes bevægelighed og synsstyrken kvantificeres [5]. Aktiviteten vurderes ud fra *clinical activity score* (CAS) [5]. CAS baseres på syv kriterier: spontan retrobulbær smerte, smerte ved øjenbevægelse, rødme af øjenlåg, rødme af konjunktiva, hævelse af øjenlåg, hævelse eller inflammation af karunklen samt ødem af konjunktiva. Tilstedeværelsen af hvert enkelt kriterium giver et point. Aktiv GO karakteriseres ved en CAS over tre.

Patienterne har ud over symptomer på deres grundlæggende stofskiftesygdom og deres øjensygdom ofte udtalte kosmetiske gener og generelt nedsat livskvalitet [5].

### Aktuel behandling af Graves' oftalmopati

Forebyggelse og behandling af GO er baseret på tre principper: 1) ophør med tobaksrygning, 2) behandling af hypertyreosen og 3) tidlig og målrettet øjenspecifik behandling [5]. Ad 1) Rygning har vist sig at være kraftigt associeret med udvikling af GO, og rygeophør er derfor et væsentligt element i forebyggelse og behandling. Ad 2) Opretholdelse af eutyroidisme mindsker risikoen for GO. De antityroide medikamen-