

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

17. Ferlec DC. Total elbow arthroplasty for treatment of elbow arthritis. *J Shoulder Elbow Surg* 1999;8:367-78.
18. Kozak TK, Adams RA, Morrey BF. Total elbow arthroplasty in primary osteoarthritis of the elbow. *J Arthroplasty* 1998;13:837-42.
19. Gill DRJ, Morrey BF. The Coonrad-Morrey total elbow arthroplasty in patients who have rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg* 1998;80-A:1327-35.
20. Ikävälko M, Belt EA, Kautiainen H et al. Revision for aseptic loosening in Souter-Strathclyde elbow arthroplasty. *Acta Orthop Scand* 2002;73:257-63.
21. Tanaka N, Kudo H, Iwano K et al. Kudo total elbow arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg* 2001;83-A:1506-13.
22. Ewald FC, Simmons ED, Sullivan JA et al. Capitellocondylar total elbow replacement in rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg* 1993;75-A:498-507.
23. Trail IA, Nuttall D, Stanley JK. Survivorship and radiological analysis of the standard Souter-Strathclyde total elbow arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1999;81-B:80-4.
24. Wright TW, Wong AM, Jaffe R. Functional outcome comparison of semiconstrained and unconstrained total elbow arthroplasties. *J Shoulder Elbow Surg* 2000;9:524-31.
25. Angst F, John M, Pap G et al. Comprehensive assessment of clinical outcome and quality of life after total elbow arthroplasty. *Arthritis Rheumat* 2005;53:73-82.
26. Van der Lugt JCT, Rozing PM. Systematic review of primary total elbow prostheses used for the rheumatoid elbow. *Clin Rheumatol* 2004;23:291-8.
27. Rozing P. Souter-Strathclyde total elbow arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 2000;82-B:1129-34.
28. Hildebrand KA, Patterson SD, Regan WD et al. Functional outcome of semi-constrained total elbow arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 2000;82-A:1379-86.
29. Ikävälko M, Lehto MUK, Repo A et al. The Souter-Strathclyde elbow arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 2002;84-B:77-82.
30. Gschwend N, Simmen BR, Matejovsky Z. Late complications in elbow arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg* 1996;5:86-96.
31. Ljung P, Ahlmann S, Knutson K et al. Intraoperative monitoring of ulnar nerve function during replacement of the rheumatoid elbow via lateral approach. *Acta Orthop Scand* 1995;66:132-6.
32. Shah BM, Trail IA, Nuttall D et al. The effect of epidemiologic and intraoperative factors on survival of the Souter-Strathclyde total elbow arthroplasty. *J Arthroplasty* 2000;15:994-8.
33. Rydholm U. Arthroplasty of the elbow. *Acta Orthop Scand* 2002;73:247-50.

## Regulering af cytokindannelse ved inflammatoriske tarmsygdomme

Stud.hum.biol. Laura Ferrero-Miliani,

1. reservelæge Jakob Benedict Seidelin & overlæge Ole Haaagen Nielsen

Amtssygehuset i Herlev, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling C

Det inflammatoriske respons ved forskellige immun sygdomme er et komplekst sammenspil mellem celler, mediatorer (inkl. cytokiner) og effektormolekyler. Belysning af de trin, der har overordnet betydning for dannelse og sekretion af inflammatoriske cytokiner, og som spiller en central rolle i forløbet af det immunologiske respons, muliggør identificering af nye angrebepunkter i den fremtidige behandling af forskellige kronisk inflammatoriske tilstande og autoimmune sygdomme. I denne oversigt beskrives, hvordan cytokinproduktionen reguleres generelt, med specielt fokus på en kronisk inflammatorisk tarmsygdom: colitis ulcerosa (UC).

### Colitis ulcerosa

UC tilhører sammen med Crohns sygdom (CD) sygdomsformen kronisk inflammatorisk tarmsygdom (IBD). De to sygdomme har en ukendt ætologi, men der er enighed om, at det patologiske inflammatoriske respons initieres af tarmens luminal indhold hos genetisk disponerede personer. UC involverer colon, og inflammationen omfatter mucosa og i mindre grad submucosa. I svære tilfælde kan det dybere muskellag i colonvæggen imidlertid også blive medinddraget [1].

UC er karakteriseret ved komplekse immunologiske reaktioner (arthritis, episcleritis, nodøs erytem/gangrænøs pyoderma og primær skleroserende kolangitis), hvis årsager endnu er uafklarede. Det endelige immunrespons er et sammenspil imellem alle nævnte faktorer og dirigeres i UC via specifikke cytokiner i en Th2-cytokin-profil [2]. En række cytokiner har vist sig at spille en central rolle i initieringen og vedligeholdelsen af den kroniske inflammatoriske tilstand ved UC, herunder interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), der produceres af bl.a. makrofager og colonepitelceller. Frigørelsen af dette cytokin danner endvidere model for, hvordan cytokinproduktion foregår på et molekylært niveau, således som det er beskrevet i det efterfølgende.

UC er karakteriseret ved komplekse immunologiske reaktioner (arthritis, episcleritis, nodøs erytem/gangrænøs pyoderma og primær skleroserende kolangitis), hvis årsager endnu er uafklarede. Det endelige immunrespons er et sammenspil imellem alle nævnte faktorer og dirigeres i UC via specifikke cytokiner i en Th2-cytokin-profil [2]. En række cytokiner har vist sig at spille en central rolle i initieringen og vedligeholdelsen af den kroniske inflammatoriske tilstand ved UC, herunder interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), der produceres af bl.a. makrofager og colonepitelceller. Frigørelsen af dette cytokin danner endvidere model for, hvordan cytokinproduktion foregår på et molekylært niveau, således som det er beskrevet i det efterfølgende.

### Caspaseaktivering af interleukin-1 $\beta$

IL-1 $\beta$  produceres primært af aktiverede makrofager og monocytter, men også af endotel- og epitelceller efter stimulering af mikrobielle antigener og forskellige inflammatoriske cytokiner, herunder interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) og tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). IL-1 $\beta$  indgår i såvel det systemiske som det lokale respons på immunologiske stimuli og er en væsentlig faktor ved udviklingen af akut og kronisk inflammation [3]. Cytokinet bliver primært syntetiseret som et 33 kDa inaktivt forstadium (*precursor*), der ved hjælp af IL-1 $\beta$  konverterende enzym (ICE, også kendt som caspase-1) omdannes til en 17 kDa aktiv form. Denne proces er nødvendig for IL-1 $\beta$ -transporten over cellemembranen og dermed for secerneringen af IL-1 $\beta$ .

Det har vist sig, at pro-IL-1 $\beta$ -omdannelsen er optimal, når caspase-1 og et andet af de inflammatoriske caspaser, caspase-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

5, aktiveres samtidigt. Nyere forskning har givet indsigt i, hvordan aktivering af caspase-1 og -5 foregår, nemlig via det centrale molekyle: inflammasomet [3].

### Inflammasomet

Dette nyligt beskrevne molekulære multiproteinkompleks består af caspase-1, caspase-5 og to elementer i nukleotidbindingsfamilien: NALP1 (*NACHT, LRR and pyrin domain containing protein 1*) og ASC (også kendt som PYCARD, PYD og terminalt CARD-domæne) (Figur 1). Andre medlemmer af NALP-familien kan også binde til ASC og aktivere caspase-1, specielt NALP-3, som kun er opreguleret i inflammatoriske celler [4].

Casparerne udgør en familie af cystein-aspartidyl-specifikke proteaser, der i de senere år primært er blevet undersøgt for deres fremtrædende rolle i cellernes apoptosesignalveje. Imidlertid indgår nogle caspaser, de såkaldte inflammatoriske caspaser, tilsyneladende kun i cytokinaktivering. Caspaserne skal kløves af en protease for at blive aktiveret. De er specielle derved, at de kan auto- og krydsaktivere med sig selv og hinanden, idet den kløvning, som skal til for at caspasen er aktiv, netop svarer til caspasernes enzymatiske specificitet [3, 4].

Caspaser består af tre distinkte regioner: et N-terminalt proformdomæne (som ikke er en del af det aktive enzym) samt en stor og en lille underenhed. *Linker*-regioner kæder disse regioner sammen. Den store og lille underenhed udgør tilsammen den aktive form af proteaserne.

Caspase-1 er prototypen på familien af inflammatoriske caspaser og er et 45 kDa-protein (p45). Efter den første omdannelse af caspase-1 i aktiveringsprocessen, som indbefatter kløvning af Asp-297-Ser-298 (mellem den store og lille underenhed), vil autoproteolyse ske i en serie af trin ved kløvningsstederne Asp-103, Asp-119 og Asp-316, og den aktive form vil sluttelig blive dannet. De fremkomne proteinfragmenter er et N-terminalt proform-domæne af 11,5 kDa

(N-ter), en stor underenhed af 20 kDa (p20), en lille underenhed af 10 kDa (p10) og to mindre *linker*-fragmenter. Den aktive form af caspase-1 bliver dannet af to p20- og to p10-enheder. Caspase-1 har et N-terminalt CARD, som bevirker, at molekylet kan binde sig til andre molekyler med den samme region, og som derfor er af stor betydning for aktivering af caspasen.

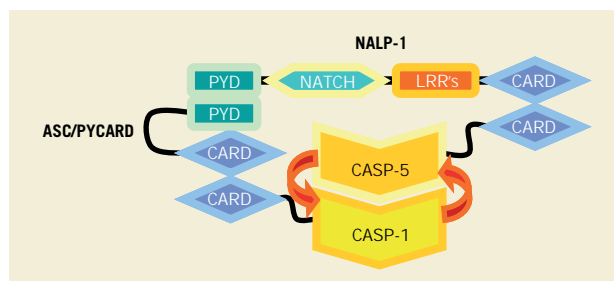
Caspase-5 er et 47 kDa-protein og har en tilsvarende aktiveringsmekanisme som caspase-1. Den aktive form af caspase-5 er ligeledes en tetramer bestående af to 20 kDa-underenheder og to 10 kDa-underenheder; og på samme måde har det et N-terminalt CARD-domæne [5].

NALP-1 er et medlem af den såkaldte CATERPILLER (CARD, *transcription enhancer, R(purine)-binding, pyrin, lots of leucine rich repeats* (LRRs))-proteinfamilie, som er vidt udbredt navnlig i lymfoidt væv, hvilket indikerer en immunologisk betydning af molekylet. Den N-terminale del er et CARD-lignende pyrimdomæne (PYD), og den C-terminale del er et klassisk CARD-domæne [3]. En vigtig karakteristisk af dette protein er LRRs, hvilket forventes at virke som en cytoplasmatisk version af LRRs i *toll-like receptors* (TLRs), hvor de fungerer som ligandsensitive domæner, der kan detektere patogen afledte substanser, f.eks. bakterielt DNA eller bakterielle cellevægskomponenter, og dermed får betydning for det innate immunsystem. Imidlertid er specifikke ligander til NALP1 endnu ikke blevet fundet [4].

Der findes flere forskellige *splice*-varianter af NALP3, og de deler grundstrukturen for NALPs, men alle mangler det klassiske C-terminale CARD-domæne. Disse varianter reagerer med cardinal, et protein, som ligner den manglende C-terminale del og ASC, og som kan danne en alternativ variant af inflammasomet. NALP3-inflammasomet kan binde to caspase-1 i stedet for caspase-1 og caspase-5. Mutationer i NALP3 er associeret med flere autoinflammatoriske sygdomme [6].

ASC (PYCARD) er et adaptorprotein bestående af to dele, dels et N-terminalt PYD-domæne og dels et C-terminalt CARD-domæne. ASC spiller en kritisk rolle i inflammasomet. Uden ASC finder caspase-1- og caspase-5-aktivering ikke sted. Det er i denne forbindelse interessant, at en version af ASC, som ikke har CARD-domæne, forhindrer modning af monocytter, som udsættes for bakterielle lipopolysakarider [7].

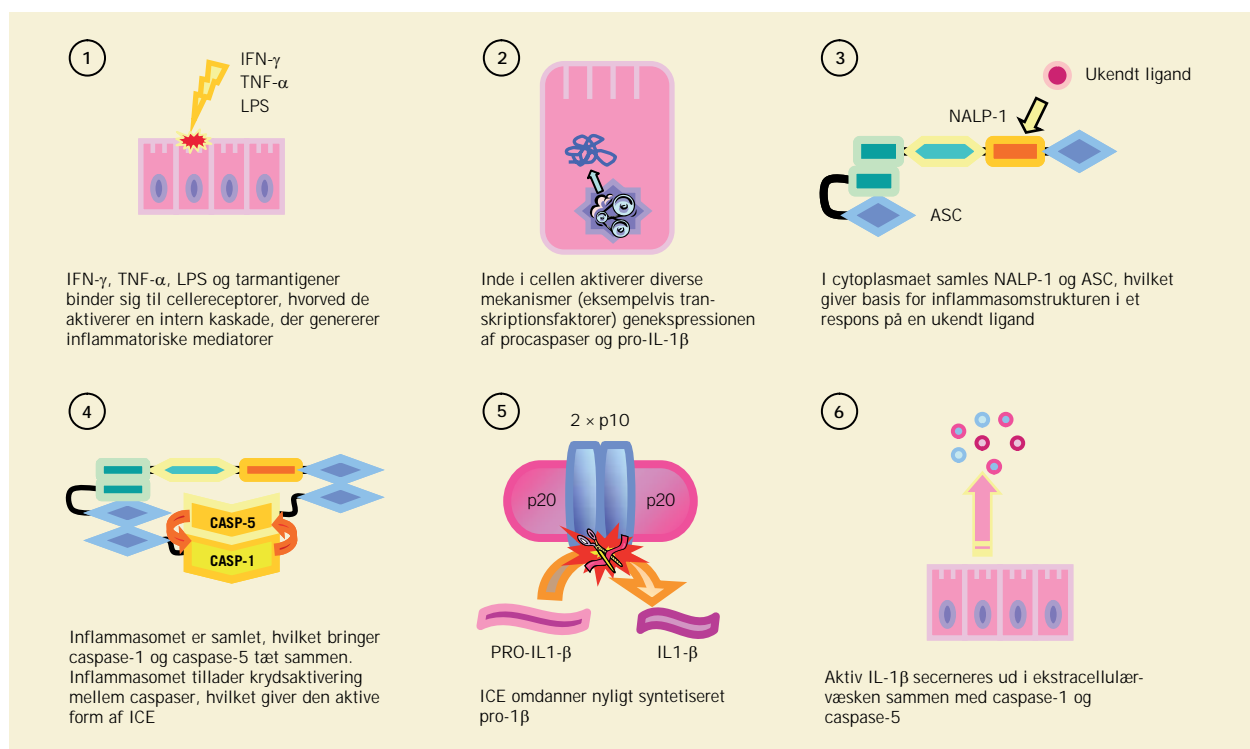
Det N-terminale PYD-domæne i NALP-1 reagerer med det N-terminale PYD-domæne i ASC og danner et protein-kompleks med to distinkte CARD-domæner, der kan reagere med CARD-domæner i caspase-1 (ASC) og caspase-5 (NALP-1) (Figur 2). Inflammasomet kommer dermed til at fungere som en slags enzymfabrik, som effektivt aktiverer inflammatoriske caspaser og dermed cytokiner. Hvor caspaserne er de aktive dele af enzymfabrikken og fører til cytokinaktivering, er ASC og NALP-1 de dele af fabrikken, som holder sammen på det hele og medvirker til reguleringen af aktiviteten.



PYD = pyrimdomæne; NALP1 = *NACHT, lots of leucine rich repeats and pyrin domain* (*NACHT = domain present in neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP), CIITA, HET-E and TP1*); LRR's = *leucine rich repeats*; CARD = *caspase recruitment domain*; ASC = *apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD*; PYCARD = *PYD and CARD containing protein*; CASP-1 = caspase-1; CASP-5 = caspase-5.

**Figur 1.** Inflammasomets struktur. PYD-domæner i NALP-1 og ASC påvirker hinanden, mens CARD-domænerne hver binder caspase-1 og caspase-5. Dette medfører, at caspase-1 og caspase-5 bringes »i nærheden« af hinanden og derved kan krydsaktivere hinanden.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL



LPS = lipopolysakkarid; IFN = interferon; TNF = tumornekrosefaktor; IL = interleukin; ASC = *apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD*; ICE = IL-1 $\beta$  konverterende enzym; NALP1 = *NACHT, lots of leucine rich repeats and pyrin domain containing protein 1*.

Figur 2. Inflammasomets virkningsmekanisme ved colitis ulcerosa.

Medlemmer af inflammasomet er opreguleret og aktiveret ved aktiv UC i colonepitelceller og immunkompetente celler i lamina propria og må formodes at spille en væsentlig rolle for produktion af IL-1 $\beta$  ved denne sygdom [8].

### Fremtidige perspektiver

Efter at TNF- $\alpha$ -antistoffer har vist deres store behandlingsmæssige betydning ved aktiv IBD og reumatoid artrit, har det stået klart, at en specifik modulering af immunreaktionen ved forskellige inflammatoriske sygdomme kan have klinisk behandlingseffekt. Ved UC er caspase-1 og -5 opregulerede og aktiverede i colonocytter og i immunkompetente celler i tarmvæggens lamina propria - i kontrast til, hvad der ses hos raske individer. IL-1 $\beta$  spiller en central rolle i cytokinaktivering: Det stimulerer makrofagproduktionen af IL-6, TNF- $\alpha$  og IL-8, hvilket forstærker en ond cirkel af IL-1 $\beta$ -produktion, og ydermere inducerer det proliferation og uddifferentiering af antigenspecifikke T- og B-celler. Regulering af IL-1 $\beta$ -produktionen kan også være en fremtidig måde at kontrollere inflammation ved UC på, blandt andet ved tilførsel af IL-1-receptorantagonist (ra), der har vist sig at være effektivt ved behandling af eksperimentel kolitis, og for tiden finder der kliniske fase-II/III afprøvninger med anankira (en IL-1ra) til behandling af IBD sted (Amgen, Thousand Oaks, CA, USA).

Inspiration til udvikling af nye modeller, der regulerer

caspase-1-aktivering, kan hentes fra fysiologiske molekyler med påvirkning af denne proces. Der findes forskellige negative feedback loop (f.eks. caspase-1- og caspase-5-secerering), og flere proteiner kan påvirke aktiviteten. Fælles for disse er, at de på den ene eller anden måde hæmmer dannelsen af inflammasomet ved at have bindingsregioner, som er lig dem, der findes på »samlermolekylerne« ASC og NALP-1. COP (pseudo-ICE) og ICEBERG (caspase-1-hæmmer) har CARD-domæner, som ligner dem, caspaser har. Dette domæne kan reagere med inflammasomet og blokkere caspase-1- og caspase-5-bindingssteder i dette molekyle. DASC (POP1, *processing of precursor RNAs*) har et PYD-domæne, der ligner ASC's og kan binde NALP1 og forhindre caspase-1-rekruttering. Andre negative regulatorer virker ved at binde sig til det aktive site i caspaserne; denne mekanisme benytter proteinasehæmmer-9 (PI-9) sig eksempelvis af [4]. Der er for nylig identificeret en endogen hæmmer af de inflammatoriske caspaser: inhibitory CARD (INCA), som formentlig via binding til CARD-domænerne i caspaserne hæmmer deres samling i inflammasomet. INCA hæmmer IL-1 $\beta$ -sekretion fra aktiverede makrofager [9].

Med den nye detaljerede viden om, hvordan IL-1 $\beta$  aktiveres, åbnes der muligheder for farmakologisk at hæmme cytokindannelsen. Farmakologiske hæmmere af caspaseaktivering har i visse systemer vist sig at hæmme IL-1 $\beta$ -sekretion [10].

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

Fælles for disse hæmmere er, at der er tale om små molekyler, som hæmmer caspaser selektivt ved at binde sig til deres proteolytiske domæner. Molekylerne passerer let cellemembraner og kan således danne baggrund for nye selektive antiinflammatoriske stoffer. Dette åbner mulighed for, at cytokindannelsen kan blive hæmmet af specifikke farmaka. Kan inflammasomet hæmmes, kan det formentlig hæmme cytokinfrigørelse og derved med stor præcision manipulere det inflammatoriske respons hos patienter med inflammatoriske sygdomme.

Korrespondance: *Laura Ferrero-Miliani*, Medicinsk Gastroenterologisk Laboratorium 54 03, Amtssygehuset i Herlev, DK-2730 Herlev.  
E-mail: laufer01@herlevhosp.kbhamt.dk

Antaget: 15. september 2005  
Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

1. Viscido A, Aratari A, Maccioni F et al. Inflammatory bowel diseases: clinical update of practical guidelines. *Nucl Med Commun* 2005;26:649-55.

2. Fuss IJ, Heller F, Boirivant M et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2004;113:1490-7.
3. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 2002;10:417-26.
4. Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases. *Cell* 2004;117:561-74.
5. Fuentes-Prior P, Salvesen GS. The protein structures that shape caspase activity, specificity, activation and inhibition. *Biochem J* 2004;384:201-32.
6. Agostini L, Martinon F, Burns K et al. NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity* 2004;20:319-25.
7. Dowds TA, Masumoto J, Zhu L et al. Cryopyrin-induced interleukin 1beta secretion in monocytic cells: enhanced activity of disease-associated mutants and requirement for ASC. *J Biol Chem* 2004;279:21924-8.
8. Seidelin J. Apoptosis regulation in ulcerative colitis [ph.d.-afh.]. Københavns Universitet, 2003.
9. Lamkanfi M, Denecker G, Kalai M et al. INCA, a novel human caspase recruitment domain protein that inhibits interleukin-1beta generation. *J Biol Chem* 2004;279:51729-38.
10. Pelegrin P, Chaves-Pozo E, Mulero V et al. Production and mechanism of secretion of interleukin-1beta from the marine fish gilthead seabream. *Dev Comp Immunol* 2004;28:229-37.

# Triptaner i migrænebehandlingen

## En oversigt baseret på tre Cochrane-reviews

Overlæge Peer Tfelt-Hansen & overlæge Helle K. Iversen

Amtssygehuset i Glostrup, Dansk Hovedpinecenter,  
Neurologisk Afdeling

Livtidsprævalensen for migræne er 25% for kvinder og 8% for mænd; heraf har 16% haft et migræneanfald inden for det seneste år. 5,3% af danske migrænepatienter med aura og 8,6% af danske migrænepatienter uden aura havde migræne i mere end en dag pr. måned [1]. Migræne er i Danmark årsag til et tab af ca. 729.000 arbejdsdage pr. år [2].

Triptanerne, serotonin 5HT<sub>1B/1D</sub>-agonister, har revolutioneret migrænebehandlingen. Sumatriptan, den første triptan, blev introduceret i 1991. Siden er fem andre triptaner, zolmitriptan, naratriptan, rizatriptan, almotriptan og eletriptan blevet udviklet og markedsført. Der foreligger nu tre Cochrane-reviews af hhv. rizatriptan [3], eletriptan [4] og sumatriptan [5], og disse tre reviews danner baggrunden for denne statusartikel.

I *review'ene* blev der inkluderet randomiserede, dobbeltblindede undersøgelser; i de fleste tilfælde var de placebokontrollerede. Kvaliteten af undersøgelserne blev scoret på en kvalitetsskala. I to reviews [3, 4] blev hovedpinerespons

(et fald i hovedpineintensiteten fra moderat eller svær til mild eller ingen hovedpine inden for to timer) vurderet, mens man i det tredje review [5] primært vurderede total hovedpinefrihed inden for to timer. For disse parametre blev *number needed to treat* (NNT), med 95% konfidensintervaller (KI) beregnet. NNT er det antal patienter, der skal behandles for at få en effekt bedre end placebo. I migrænebehandling vil et NNT på ca. tre eller derunder blive vurderet som en effektiv behandling. Sekundært behandlingssvigt (det forhold at medicinen primært virker, men migrænen kommer tilbage inden for 24 timer) og bivirkningshyppighed blev også vurderet. For bivirkninger blev *number needed to harm* (NNH, dvs. det antal patienter, der skal behandles, før der er flere bivirkninger end efter placebo), beregnet.

Der blev inkluderet syv undersøgelser (n=2.626) med rizatriptan (5 mg og 10 mg), seks undersøgelser (n=2.003) med eletriptan (20 mg, 40 mg og 80 mg) og 25 undersøgelser (n=16.200) med sumatriptan (25 mg, 50 mg og 100 mg) i de tre reviews. Undersøgelsesernes kvalitet blev generelt bedømt som høj. Således blev seks undersøgelser med sumatriptan scoret til 6 (maksimum), 11 til 5 og otte til 3 på en kvalitetsskala fra 0 til 6 [5].

De tre reviews må bedømmes som værende af høj kvalitet. Der er dog problemer med bedømmelse af bivirkninger, og i