

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

6. Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:212-7.
7. Ofei F, Hurel S, Newkirk J et al. Effects of an engineered human anti-TNF- α antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes* 1996;45:881-5.
8. Bernstein LE, Berry J, Kim S et al. Effects of Etanercept in patients with the metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2006;166:902-8.
9. Dominguez H, Storgaard H, Rask-Madsen C et al. Metabolic and vascular effects of tumor necrosis factor- blockade with Etanercept in obese patients with type 2 diabetes. *J Vasc Res* 2005;42:517-25.
10. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007;356:1517-26.

Biologisk behandling af virus-hepatitis

Professor Court Pedersen &
afdelingslæge Christian Ross Pedersen

Odense Universitetshospital, Infektionsmedicinsk Afdeling Q, og Røgshospitalet, Afdeling for Kirurgisk Gastroenterologi og Transplantation C

Hepatitis C-virus (HCV) er en hyppig årsag til leversygdom i såvel den vestlige verden som i mange udviklingslande. I Danmark regner man med, at der lever mindst 15.000 personer med kronisk HCV-infektion. Hos størstedelen af de smittede har infektionen et mildt forløb, men efter 20-30 år vil omkring 25% have fået cirrose (**Figur 1**), og af disse vil 1-4% pr. år få hepatocellulært karcinom. Hepatitis B er med ca. 400 mio. smittede den mest udbredte form for leverbetændelse i verden. Hepatitis B forekommer betydeligt hyppigere i udviklingslande end i den vestlige verden. Man skønner, at ca. 10.000 personer i Danmark har kronisk hepatitis B. Den kroniske infektion (hepatitis B-virus-overfladeantigen-positiv i mere end seks måneder) har forskellige faser, som har betydning for valg af behandling [1]. I Danmark er hepatitis C en hyppigere årsag til levercirrose end hepatitis B.

Biologics

Biologics defineres af Food and Drug Administration (FDA) som ethvert terapeutisk serum, toksin, antitoxin, vaccine, virus, blod, blodkomponent, blodderivat, allergent produkt, analogt produkt eller derivat til anvendelse ved forebyggelse eller behandling af sygdom hos mennesker.

I dag er de største grupper af *biologics* monoklonale antistoffer, blodkomponenter, vacciner og cytokiner. I denne artikel lægges hovedvægten på interferon (IFN), som har en central placering i behandlingen af virushepatitis, men også nyere *biologics* under udvikling vil blive berørt. Vacciner vil ikke blive omtalt.

Interferon generelt

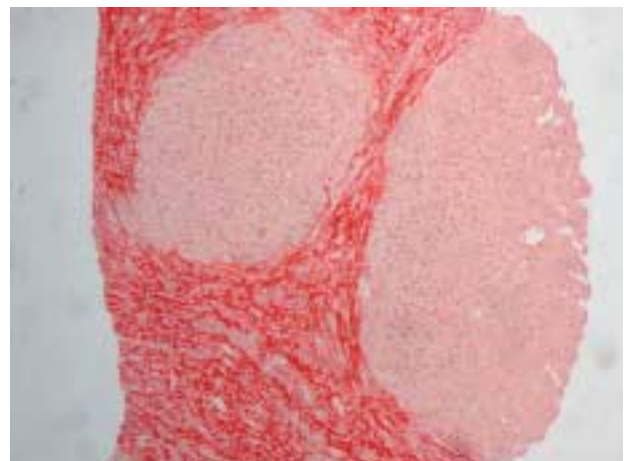
Interferoner er en familie af cytokiner, som har antiviral aktivitet og antitumorale og immunregulatoriske funktioner.

IFN er essentiel i første linje af det innate immunsystem mod virale infektioner, og allerede timer efter f.eks. en influenzainfektion produceres der IFN. Dette inducerer et antiviralt intracellulært respons efter binding til IFN-receptorer med efterfølgende aktivering af en række transduktionskaskader og produktion af yderligere IFN, som kan aktivere/beskytte nærliggende celler mod viral infektion. Desværre er der hos en lang række virus udviklet mekanismer til at undgå effekten af IFN-systemet, hvorfor den kliniske anvendelse af IFN til behandling af virussygdomme har været præget af meget varierende resultater.

Traditionelt inddeler man IFN i type I (IFN- α og IFN- β), type II (IFN- γ) og type III (IFN- λ /IL-28/29).

IFN- α -familien består af mindst 13 proteiner kaldet IFN- α -subtyper. Af disse er IFN- $\alpha 2$ den bedst kendte, idet flere rekombinante IFN- α -produkter er godkendt til klinisk anvendelse. FDA har også godkendt IFN-alfacon-1, som er et hybrid af de forskellige IFN- α -subtyper, til behandling af virushepatitis.

IFN- β består kun af et enkelt protein, og er mest anvendt i behandlingen af multipel sklerose.



Figur 1. Bindevævsfärvning af en leverbiopsi. Der ses fremskreden sygdom med cirrose (udbredt fibrosedannelse). Bindevævet er farvet rødt. (Billedet er venligst stillet til rådighed af Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Standardbehandling og forventet varig responsrate ved kronisk hepatitis C.

	Behandlingsregimen	Forventet varig responsrate, % ^a
Hepatitis C-virus-genotype 2 og 3	Pegylet interferon og ribavirin i 24 uger	80-85
Hepatitis C-virus-genotype 1 og 4	Pegylet interferon og ribavirin i 48 uger	40-50

a) Hepatitis C-virus-ribonukleinsyre-negativ seks måneder efter ophør med behandling.

IFN- λ /IL-28/29 er i tidlig klinisk udvikling til behandling af virushepatitis.

Behandling

Hepatitis C-virus

IFN- α har været anvendt til behandling af nonA/nonB-hepatitis og senere til hepatitis C siden 1980'erne, men behandlingsresultaterne var dårlige, idet kun 10-20% af patienterne blev helbredt [2]. Resultaterne blev betydeligt bedre, da man kombinerede IFN- α med det antivirale lægemiddel ribavirin og derved kunne opnå helbredelse hos 40-45% af patienterne [2]. Introduktionen af langtidsvirkende (pegylet) IFN- α har yderligere bedret behandlingsresultaterne en smule, og kombinationen af peg-IFN- α og ribavirin i 6-12 måneder er i dag standardbehandlingen ved kronisk hepatitis C [3]. I flere store, randomiserede studier [4, 5] har man påvist, at behandlingsregimen, behandlingsvarighed og responsrate afhænger af HCV-genotype (Tabel 1), og at patienter med genotype 2 eller genotype 3 kan behandles i kortere tid (seks måneder) end patienter med genotype 1 eller genotype 4 (12 måneder). De få patienter med genotype 1, der har lavt HCV-ribonukleinsyre (RNA) i blodet før behandlingsstart, og som clearer HCV-RNA inden for fire uger, kan behandles i kortere tid, nemlig seks måneder.

Ved pegylering af IFN forsinkes absorptionen efter subkutanindgift, og den renale og cellulære *clearance* nedsættes. Derved forlænges halveringstiden, og peg-IFN- α doseres subkutan en gang ugentligt i modsætning til konventionelt IFN- α , der doseres tre gange ugentligt. Pegylering kan reducere den specifikke biologiske aktivitet af IFN, men resultatet af disse modsatrettede faktorer er formentlig en øget terapeutisk gevinst. Der findes to markedsførte peg-IFN, peg-IFN- α 2a og peg-IFN- α 2b. Disse IFN-præparater har forskellig farmakokinetik [6], men ingen klare forskelle i effekt eller bivirkningsprofil. Et igangværende sammenlignende studie af de to IFN vil afklare, om der er klinisk betydende forskelle.

Det er ikke med sikkerhed fastslået, hvordan IFN virker ved hepatitis, men det antages, at IFN inducerer dannelsen af ribonukleaser, proteiner der hæmmer virusreplikation, og proteiner der destabiliserer viralt mRNA [7]. Derudover indgår IFN's generelle immunstimulerende effekt formentlig i elimination af HCV-inficerede hepatocytter.

Hepatitis B-virus

Rekombinant IFN- α har været godkendt til behandling af

HBV siden 1992, men resultaterne har været svingende. Formålet med behandlingen er at forhindre udvikling af cirrose og hepatocellulært karcinom [8, 9]. Positiv effekt af behandlingen med tab af hepatitis B e-antigen (HBeAg), serokonvertering til anti-HBe+, reduceret viræmi og forbedring af leverfunktionen kan opnås hos omkring en fjerdedel af de patienter, som er HBeAg-positive og tåler behandlingen. IFN synes at virke bedst hos patienter med inflammatorisk aktivitet (høj alanin-aminotransferase (ALAT)). Siden 2004 har peg-IFN- α været anvendt, og effekten af behandlingen er øget sammenlignet med effekten af traditionel IFN- α 2 [10]. Det er endnu ikke afklaret, hvornår IFN skal foretrækkes frem for nye potente nukleosidanaloger som entecavir og tenofovir.

Der foreligger en række kliniske retningslinjer vedrørende behandling af HBV-infektion herunder UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2006), American Association for the Study of liver diseases (2007) og flere andre [1].

Andre biologics til behandling af hepatitis

Ved søgning på Clinicaltrials.gov blev der fundet 297 studier ved anvendelse af søgeordene *hepatitis* og *biologics*. Mange af disse studier er vaccinstudier, men der er også studier med terapeutiske antistoffer og andre cytokiner end IFN- α .

Polyklonale immunglobulin G-præparater har alene eller i kombination med antivirale midler gennem mange år været anvendt som profylakse mod neonatal infektion og mod reinfektion efter levertransplantation. I april 2007 godkendte FDA det første biologiske humane hepatitis-B immunglobulinprodukt til intravenøs profylaktisk behandling mod reinfektion med HBV efter levertransplantation. Dette var baseret på data, som viste en reduktion i HBV-*recidiv* fra 86% til 13%.

Flere monoklonale antistoffer er under klinisk udvikling, herunder XTL-6865 til behandling af kronisk hepatitis C og til forebyggelse af reinfektion efter levertransplantation. XTL-6865 (tidligere HepeX-C) er en kombination af to fuldt humane monoklonale antistoffer (Ab68 og Ab65) mod HCV E2-*envelope*-proteinet.

Andre initiativer kommer fra The Cleveland Clinic (NCT00512278), hvor man adderer anti-TNF-antistoffet infliximab med IFN- α + ribavirin ved behandling af HCV-genotype I, og fra Weill Medical College ved Cornell University, hvor man undersøger kombination af IFN- α + ribavirin med IL-2 (NCT00277758). I en række studier undersøger man virkningen af nye HCV-proteasehæmmere i kombination med interferon.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Bivirkninger

Næsten alle patienter oplever bivirkninger under behandling med IFN. Der anvendes oftest kombinationsbehandling med peg-IFN- α og ribavirin. Ribavirin synes at udløse dosisafhængig hæmolytisk anæmi, mens IFN er hovedårsag til de fleste af de øvrige bivirkninger, som er træthed, nedsat appetit, lymfopeni, feber, væggtab, humørsvingninger samt muskel- og ledsmerter. Disse bivirkninger betegnes ofte som ikkealvorlige, men de medfører nedsat livskvalitet og erhvervsevne i behandlingsperioden. Alvorligere bivirkninger er neuropsykologiske bivirkninger som depression, angst, søvnforstyrrelser og irritabilitet samt knoglemarvspåvirkning og autoimmune sygdomme. Sjældent ses bl.a. akutte psykoser, suicidal adfærd, retinale blødninger eller nyre-, hjerte- og lungesvigt. Behandlingen kan endvidere udløse leversvigt hos patienter med eksisterende cirrose. Disse bivirkninger medfører, at der er en lang række absolutte og relative kontraindikationer for IFN-behandling, at behandlingen kun skal iværksættes hos patienter, der kan overholde ambulante kontroller, at dosis ofte må justeres, og at det kan være nødvendigt at supplere behandlingen med psykologsamtaler, antidepressiva og knoglemarvsstimulerende midler.

Hvem skal behandles?

Når der skal tages stilling til behandling, må man hos den enkelte patient overveje fordele og ulemper. Vigtige faktorer er patientens prognose, sandsynligheden for helbredelse, bivirkninger, tilstedeværelsen af relative kontraindikationer, sygdomsfase og patientens motivation for behandling.

Forholdene er bedst afklaret for hepatitis C. Vedrørende prognosen er risikoen for sygdomsprogression forøget hos ældre (> 40 år) og hos patienter med vedvarende ALAT-forhøjelse, men den vigtigste faktor er portal fibrose med septadannelse eller mere udtalte forandringer. Det er værd at bemærke, at der kan være betydelige fibrose trods vedvarende normale ALAT-værdier.

Hos patienter med HCV-genotype 2 og 3 er der generelt høj responsrate, og behandlingstiden er relativ kort. Det har derfor været diskuteret, om man burde tilbyde alle patienter behandling uden forudgående leverbiopsi. Der er ikke nogen generel konsensus, men en praktisk tilgang kunne være at tilbyde behandling uden biopsi til højrisikopatienter (uden relative kontraindikationer), dvs. patienter > 40 år og patienter med vedvarende ALAT-forhøjelse, mens der hos alle andre patienter tages stilling til behandling ud fra de histologiske forandringer i levervævet.

Hos patienter med HCV-genotype 1 og 4 er der generelt lavere responsrate, og behandlingstiden er lang med deraf følgende større risiko for bivirkninger. Behandlingsindikationen bør derfor som hovedregel baseres på fund ved leverbiopsi. Patienter med kliniske tegn på cirrose og patienter med fremskreden fibrose vurderet ud fra fibroskanning og relative eller

Faktaboks

Kronisk virushepatitis kan behandles, hvorfor det er vigtigt at opspore patienterne

Standardregimen ved hepatitis C-virus (HCV)-infektion er pegyleret interferon og ribavirin i 24-48 uger

Bedst behandlingsrespons ses ved HCV-genotype 2 og 3

Stillingtagen til behandling individualiseres

absolutte kontraindikationer mod leverbiopsi kan dog behandles uden forudgående biopsi.

Ved HBV er behandling indiceret hos patienter med udtalt, langvarig inflammation, fremskreden fibrose og inflammation samt hos alle patienter med cirrose (uanset graden af inflammation). Pegyleret interferon i 48 uger kan vælges som primærbehandling i de to første grupper, mens langvarig behandling med nukleosidanaloger bør foretrækkes som primærbehandling hos patienter med cirrose.

Konklusion

Kronisk virushepatitis er et verdensomspændende problem, og mange biologiske behandlingsformer er under udvikling. Hos patienter med hepatitis C vil kombinationsterapi med Peg-IFN- α og ribavirin reducere leverskaden hos dem med vedvarende respons og reducerer risikoen for leverrelateret død hos dem med cirrose. Behandlingen har mange bivirkninger, og stillingtagen til behandling bør individualiseres. Hos patienter med HBV opnås der med interferonbehandling kun fuldstændig helbredelse af få procent, men positiv effekt på flere parametre som HBeAg, HBV-DNA og leverhistologi kan induceres hos 20-30%. Nye biologics er på vej. Dette vil forhåbentlig betyde, at flere patienter kan helbredes. Derimod er der intet, der umiddelbart tyder på, at de nye behandlinger vil have færre bivirkninger.

Korrespondance: Court Pedersen, Infektionsmedicinsk Afdeling Q, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C.
E-mail: court.pedersen@ouh.regionsyddanmark.dk

Antaget: 5. marts 2008

Interessekonflikter: Court Pedersen har modtaget honorar for foredrag fra Roche A/S og har modtaget forskningsstøtte fra Roche A/S og Schering-Plough A/S.

Litteratur

1. Thomas HC. Best practice in the treatment of chronic hepatitis B: a summary of the European Viral Hepatitis Educational Initiative (EVHEI). *J Hepatol* 2007;47:588-97.
2. Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2006;355:2444-51.
3. Strader DB, Wright T, Thomas DL et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-71.
4. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
5. Hadziyannis SJ, Sette H Jr., Morgan TR et al. Peginterferon-alpha2a and

- ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
6. Silva M, Poo J, Wagner F et al. A randomised trial to compare the pharmacokinetic, pharmacodynamic, and antiviral effects of peginterferon alfa-2b and peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C (COMPARE). *J Hepatol* 2006;45:204-13.
7. Sen GC. Viruses and interferons. *Annu Rev Microbiol* 2001;55:255-81.
8. Liaw YF, Tai DI, Chu CM et al. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 1988;8:493-6.
9. Yang HI, Lu SN, Liaw YF et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168-74.
10. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.

Biologisk behandling af spondylitis ankylopoietica

Pensioneret overlæge Søren Freiesleben & ledende overlæge Marianne Schou

Bispebjerg Hospital, Reumatologisk Klinik H, og Herlev Hospital, Medicinsk Afdeling Q

Resume

De tre alment kendte tumornekrosefaktor (TNF)- α -hæmmere (infliximab, adalimumab og etanercept) har alle en hurtigt indsættende og vedvarende effekt ved spondylitis ankylopoietica. Interleukin-1-antagonisten anakinra er undersøgt i to ukontrollerede studier med delvist modstridende resultater. Ud over infusionsreaktioner og lokalreaktioner, som sjældent er alvorlige, forekommer der hyppigere infektioner hos de anti-TNF- α -behandlede grupper end hos de placebobehandlede grupper. Infektionerne er dog oftest lettere, men svære infektioner inklusive tuberkulose er beskrevet.

Spondylitis ankylopoietica (AS) er en inflammatorisk reumatisk sygdom, som overvejende afficerer det aksiale skelet og giver anledning til en karakteristisk inflammatorisk rygsmerte [1] og stivhed i columna (**Tabel 1**).

Sygdommen er et væsentligt element i en gruppe beslægtede sygdomme, der kaldes spondylartropatiene og ud over AS omfatter arthrit psoriatica, enteropatisk arthrit (arthrit associeret med mb. Crohn og colitis ulcerosa), reaktiv arthrit og udifferentieret spondylartropati. Sygdommene er karakteriseret ved inflammation i sacroiliacaleddene og i columna, udvikling af spinal ankylose, entesopati (dvs. inflammation i senetilhæftninger) perifert og aksialt, asymmetrisk involvering af underkstremiteternes led, forekomst af uveitis og tæt as-

sociation til vævstypen HLA-B27. I det følgende vil alene behandlingen af AS og udifferentieret spondylartropati blive omtalt.

Den medikamentelle behandling af AS har tidligere været domineret af nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAIDs), som er effektive mod de spinale smerter, men ofte giver komplikationer med gastrointestinale bivirkninger og på længere sigt kun har tilfredsstillende effekt hos en mindre del af patienterne. Konventionelle *disease modifying anti rheumatic drugs* (DMARDs) som sulfasalazin, methotrexat og leflunomid er påvist at have en beskedent effekt på den perifere arthrit, men ingen effekt på den aksiale arthrit, hvorfor disse stoffer kun har haft en mindre fremtrædende plads i behandlingen [2]. Derimod har TNF- α -hæmmerne revolutioneret behandlingsmulighederne.

Rationalet for anvendelsen af TNF- α -hæmmere ved AS er studier af vævsbiopsier fra de inflammærede sacroiliacaled, hvori man har fundet øgede mængder af TNF- α i vævet [3].

Værdien af IL-1-blokade med anakinra er vurderet i to ikkekontrollerede undersøgelser med delvist modstridende og ikke overbevisende resultater [4, 5]. Andre biologiske lægemidler er indtil videre ikke afprøvet ved AS.

Metode

Der er foretaget søgning i Cochrane-databasen med kodeordet *ankylosing spondylitis* og i MEDLINE-databasen med søgeordet *ankylosing spondylitis* kombineret med *antibodies, monoclonal/therapeutic use* eller *receptors tumor necrosis factor/therapeutic use* eller *tumor necrosis factor alfa/antagonists and inhibitors*. Der er endvidere søgt i MEDLINE-databasen med søgeordet *ankylosing spondylitis* kombineret med anakinra.

Evaluering af sygdomsaktivitet og funktionstab

Sygdomsaktivitet og funktionstab ved AS er traditionelt vurderet ved en række indices oprindeligt udarbejdet i Bath (**Tabel 2**). Sygdomsaktiviteten vurderes ved *bath ankylosing spondylitis disease activity index* (BASDAI), som er patientens selvrapporterede træthed, smerter og morgenstivhed målt på visuel analog skalaer (VAS) [6]. Funktionstab vurderes ved *bath ankylosing spondylitis functional index* (BASFI) [7] og bevæ-

Tabel 1. Kriterier for inflammatorisk rygsmerte hos personer, der er under 50 år og har kroniske rygsmerte. Kriterierne er opfyldt hvis to af de fire symptomer er til stede. Efter [1].

1. Morgenstivhed > 30 minutter
2. Bedring ved motion, men ikke ved hvile
3. Opvågningen på grund af rygsmerte i løbet af den sidste halvdel af natten
4. Alternerende gluteale smerter.