

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

på lang sigt. Disse ukendte faktorer og præparaternes høje pris gør det vigtigt at sikre en nøje udvælgelse af de patienter, der skal tilbydes denne terapi.

Korrespondance: *Troels Herlin*, Børneafdelingen, Århus Universitetshospital, Skejby, DK-8200 Århus N. E-mail: t.herlin@dadlnet.dk; trh@sks.aaa.dk

Antaget: 28. marts 2008  
Interessekonflikter: Ingen

## Litteratur

1. Woo P. Cytokines and juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:452-7.
2. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;342:763-9.
3. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1987-94.
4. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3096-106.
5. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S et al. Adalimumab is safe and effective during long-term treatment of patients with juvenile rheumatoid arthritis: results from a 2-year study. *Arthritis Rheum* 2007;56(suppl):681.
6. Giannini EH, Ruperto N, Prieur AM et al. Efficacy of abatacept in different sub-populations of juvenile idiopathic arthritis (JIA): results of a randomized withdrawal study. *Arthritis Rheum* 2007;56(suppl):679.
7. Yokota S, Imagawa T, Mori M et al. Efficacy and safety of tocilizumab in 48-week treatment in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(suppl II):110.
8. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1202-9.
9. Pascual V, Allantaz F, Arce E et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005;201:1479-86.
10. Kuek A, Hazleman BL, Gaston JH et al. Successful treatment of refractory polyarticular juvenile arthritis with rituximab. *Rheumatology* 2006;45:1448-9.

## Biofarmaka til behandling af reumatoid arthritis

Overlæge Bo Baslund & professor Klaus Bendtzen

Rigshospitalet, Reumatologisk klinik TA og Institut for Inflammationsforskning (IIR 7521), og BioMonitor A/S, Symbion Forskerpark, København

Reumatoid arthritis (RA) er en kronisk inflammatorisk og systemisk sygdom, som kan medføre destruktion og fejlstillinger af leddene. Den inflammatoriske aktivitet øger også risikoen for kardiovaskulær sygdom og mortalitet. Der er således god grund til at være aggressiv i forsøget på at kontrollere inflammationen. Methotrexat (MTX) er ganske effektivt i den forbindelse, men det virker ikke på alle, og en del må opgive behandlingen pga. bivirkninger eller udvikling af resistens over for medikamentet. Der er brug for anden behandling, og her kommer de såkaldte biologiske lægemidler ind.

Området i leddene, hvor destruktionen sker (pannus), er domineret af T- og B-lymfocytter samt andre kronisk inflammatoriske celler. Lymfocytterne og de cytokiner, som dannes i forbindelse med de aktiverede celler, har været genstand for ihærdig forskning og udvikling af antistoffer til brug i klinikken.

### T-lymfocytter ved reumatoid arthritis

T-celler menes i væsentlig grad at indgå i patogenesen ved RA, og megen RA-forskning drejer sig derfor om disse celler. For eksempel spiller CD4<sup>+</sup> T-celler en central rolle i immunforsvaret og formentlig også for udviklingen af visse autoimmunsygdomme. Der er derfor udført en del forsøg med forskellige monoklonale antistoffer (mAb) rettet mod T-celler,

især CD4<sup>+</sup> T-celler [1]. Baggrunden herfor var tidlige og ganske veldokumenterede in vitro-studier og dyreeksperimentelle studier. Hvis mus f.eks. behandles med anti-CD4 mAb kan de gøres tolerante over for visse proteiner, og i arthritis-modeller kan ledbetændelsen forhindres, hvis der gives anti-CD4 mAb samtidig med det arthritisinducerende stof. Da mAb til brug hos mennesker blev tilgængelige, forsøgte RA-patienter derfor behandlet med anti-CD4 mAb. Meget viden om udvikling og anvendelse af terapeutiske mAb hidrører faktisk fra disse indledende undersøgelser.

Desværre har optimismen efter de første åbne studier ikke kunnet bibeholdes, idet man i efterfølgende store, kontrollerede studier ikke har påvist effekt af dette behandlingsprincip. Det samme gælder andre mAb rettet mod T-celler f.eks. alemtuzumab, som er rettet mod CD52. Der kan være mange årsager til den manglende effekt. Måske har behandlingen været for bred, således at regulatoriske T-celler er blevet depleteret til ugunst for behandlingsresultatet [2].

Allerede fra begyndelsen af behandlingen med biologiske lægemidler har det været svært at forudse den kliniske effekt på trods af præcise prækliniske data. Ydermere har det vist sig, at mAb rettet mod det samme molekyle kan give forskellige effekter og bivirkninger. Det viste sig også, at der ikke nødvendigvis er sammenhæng mellem sygdomsaktivitet og anti-CD4 mAb-induceret mangel på CD4<sup>+</sup> T-celler i cirkulationen, muligvis fordi de patologiske processer foregår i vævene, uden at det afspejler sig i det perifere blod.

Helt opgivet at påvirke den dominerende mængde af T-celler i synovialis ved RA har man ikke. I 2006 indførtes abatacept på markedet i Danmark til behandling af RA-patienter, hos hvem anti-tumornekrosefaktor (TNF)-behand-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

ling har svigtet [3]. Abatacept er en cytotoxisk T-lymfocyt-antigen 4 (CTLA4)-mAb-konstruktion, som under antigenpræsentation hæmmer kostimulering af CD28+ T-celler. Det gives intravenøst hver fjerde uge og har vist sig at være effektiv ved RA [4].

**B-lymfocytter ved reumatoid arthritis**

Med det store fokus på T-celler ved RA har B-lymfocytternes patogenetiske betydning stået i skyggen, indtil det i 2001 viste sig, at RA-patienter med non-Hodgkins lymfom efter behandling med anti-CD20-mAb havde betydeligt færre RA-relaterede symptomer [5, 6]. Disse gunstige resultater er siden konfirmeret i store kontrollerede studier. Behandlingen med anti-CD20-mAb depleterer CD20+ B-cellerne fra blodet. Cellerne reetableres dog om end på meget forskellige tidspunkter hos de enkelte patienter (6-12 måneder, enkelte meget senere bl.a. afhængig af anden immunsupprimerende behandling).

B-celler er både antigenpræsenterende og secernerer cytokiner, og det er formentlig hæmning af begge disse funktioner, som er af klinisk betydning ved RA. Det er for eksempel næppe på antistofniveau, at effekten skal søges, idet dette er påfaldende upåvirket hos de fleste patienter.

Anti-CD20-mAb, rituximab, gives til patienter med aktiv RA, hos hvem anti-TNF-behandling har svigtet eller måtte opgives pga. bivirkninger. Det gives intravenøst to gange med 14 dages mellemrum. Patienter med fornyet sygdomsaktivitet kan have gavn af ny rituximabbehandling trods manglende CD20+ B-celler i cirkulationen, hvilket synes at understrege betydningen af B-cellerne lokalt i de arthritisafficerede væv.

**Cytokiner ved reumatoid arthritis**

Inhibition af TNF- $\alpha$  er et eksempel på sammenhæng mellem klinisk effekt og eksperimenter in vitro og i dyremodeller [7]. Men brugen af TNF-inhibitorer understreger også kompleksiteten af RA. Hos nogle patienter kan sygdommen bringes i ro med anti-TNF-biofarmaka, hos andre kan det ikke lade sig gøre, og dette til trods for at TNF- $\alpha$  er påvist i synovialis hos begge grupper. Virkningsmekanismen, i det omfang den er kendt, omtales nærmere i [8], hvor de tre aktuelt registrerede anti-TNF-antistofkonstruktioner beskrives.

Der er ingen dokumentation for at begynde med det ene præparat frem for det andet. Hvor infliximab anvendes hos patienter i samtidig MTX-behandling, kan både etanercept og adalimumab anvendes uden MTX; der er dog bedre effekt af alle tre lægemidler, hvis der samtidig behandles med MTX. Infliximab gives intravenøst med gentagelse af infusionen to uger og seks uger efter og derpå hver ottende uge, etanercept gives subkutant 1-2 gange ugentligt, og adalimumab gives en gang hver anden uge.

Trods den effektive behandling virker de tre anti-TNF-biofarmaka som anført ikke på alle, og i nogle tilfælde må behandlingen ophøre på grund af svigtende effekt eller bivirkninger. Før markedsføringen af de to ovenfor omtalte nye

**Faktaboks**

Biofarmaka udviklet til målrettet at hæmme virkningen af tumornekrosefaktor- $\alpha$  eller CD28-medieret kostimulation af T-celler hæmmer inflammation og knogleerosion ved reumatoid arthritis

Biofarmaka, som fjerner CD20+ B-celler, hæmmer også inflammation og leddestruktion

Ikke alle patienter responderer på disse biofarmaka, og hos mange ophører virkningen efter initial effekt

Der er et stort behov for udvikling af metoder til at forudsige, hvilken behandling der vil virke hos den enkelte patient

præparater (rituximab og abatacept) skiftede man ofte til en anden anti-TNF-hæmmer, hvis skiftet var betinget af bivirkninger [9]. Men skift mellem de enkelte anti-TNF-præparater er generelt utilstrækkeligt belyst; især mangler der kontrollerede, randomiserede undersøgelser [10].

I begyndelsen af 2009 forventes et anti-interleukin (IL)-6-receptor-mAb markedsført, tocilizumab. Et anti-IL-15-præparat er ligeledes på vej, og flere med angrebepunkt i andre patogenetisk betydningsfulde cytokiner følger. En allerede markedsført IL-1-receptorantagonist, anakinra har desværre vist sig ikke at være særlig effektivt ved RA.

**Bivirkninger ved brugen af biofarmaka ved reumatoid arthritis****Infektioner**

Der er iagttaget øget forekomst af alvorlige infektioner hos patienter, der er behandlet med anti-TNF-mAb [11]. Anti-TNF-behandling kan således reaktivere tuberkulose, det er derfor nødvendigt at screene patienterne for tuberkelbaciller inden behandlingen. Disse præparater bør heller ikke anvendes hos patienter med aktiv hepatitis B-infektion, som kan forværres under behandling. Langtidsvirkninger af anti-TNF-behandling hos patienter med kronisk hepatitis B og C kendes heller ikke. Rituximab har hidtil ikke ført til alvorlige infektioner hos RA-patienter.

Reaktivering af JC-virus med udvikling af progressiv multifokal leukoencefalopati er beskrevet hos to rituximab-behandlede patienter med systemisk lupus erythematosus, men endnu ikke hos nogen med RA.

**Malignitet**

RA-patienter har øget risiko for at få malignt lymfom. Det gælder især hos dem, hvor det er sværest at få kontrol over inflammationen, dvs. den gruppe man vil være mest tilbøjelig til at behandle med anti-TNF-biofarmaka. Det er således svært at afgøre, om udvikling af malignt lymfom er forårsaget

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

af grundsygdommen eller af behandlingen. Indtil videre synes der ikke at være tegn på øget risiko for cancer ved behandling med anti-TNF-biofarmaka [11].

**Kardiovaskulær sygdom**

Høj dosis af infliximab har øget mortaliteten hos RA-patienter med inkompenaseret hjertesygdom (New York Heart Association-klasse III-IV). Området er dårligt belyst, da hjertesyg patienter ekskluderes fra anti-TNF-mAb-studier, og da inflammation i sig selv øger risikoen for kardiovaskulær mortalitet.

**Immunogenicitet**

Da biologiske lægemidler er proteiner, og da de som vacciner gives gentagne gange over længere tid til RA-patienter, er immunogenicitet med produktion af neutraliserende antistoffer et potentielt problem [12]. Der er således påvist antistofproduktion hos patienter, der er blevet behandlet med samtlige anti-TNF-lægemidler, og selv rituximab, som depleterer de cirkulatoriske B-celler, kan give antistofdannelse. Problemets omfang er ukendt, da der ikke rutinemæssigt monitoreres for antistofudvikling.

**Perspektiver**

Behandling af RA-patienter med biologiske lægemidler har ikke kun ændret forløbet hos mange patienter, det har også kastet lys over patogenesen og vist RA-sygdommens heterogenicitet. Der er fortsat mange uafklarede spørgsmål, f.eks. hvem skal have hvilken behandling og i hvor lang tid?

Antallet af biofarmaka til behandling af RA stiger i hastig

takt, hvilket vores viden om brugen af disse kostbare lægemidler desværre ikke gør. Der er derfor brug for biomarkører, med hvilke man kan udsige, hvem der vil have gavn af de enkelte midler. Der er også brug for sammenligning mellem de enkelte præparater, hvilket hidtil kun er sket i yderst begrænset omfang [13].

Korrespondance: *Bo Baslund*, Reumatologisk Klinik TA 4242, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: [bbaslund@gmail.com](mailto:bbaslund@gmail.com)

Antaget: 28. marts 2008

Interessekonflikter: Ingen

Artiklen bygger på et større antal referencer. En fuldstændig litteraturliste kan findes sammen med artiklen på [www.ugeskriftet.dk](http://www.ugeskriftet.dk)

**Litteratur**

- Schulze-Koops H, Lipsky PE. Anti-CD4 monoclonal antibody therapy in human autoimmune diseases. *Curr Dir Autoimmun* 2000;2:24-49.
- Genovese MC, Becker JC, Schiff M et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114-23.
- El Fassi D, Nielsen CH, Bendtzen K. Rituximab (MabThera) til behandling af aktiv reumatoid arthritis. *Ugeskr Læger* 2006;168:4079-81.
- Edwards JC, Cambridge G. B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2006;6:394-403.
- Strand V, Kimberly R, Isaacs JD. Biologic therapies in rheumatology: lessons learned, future directions. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6:75-92.
- Hjardem E, Ostergaard M, Podenphant J et al. Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching from infliximab to a second tumor necrosis factor alpha inhibitor? *Ann Rheum Dis* 2007;66:1184-9.
- Mader R, Keystone E. Optimizing treatment with biologics. *J Rheumatol* 2007;80(suppl):16-24.
- Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007;66(suppl 3):iii2-22.
- Bendtzen K. Problemer ved klinisk brug af rekombinante proteiner. *Ugeskr Læger* 2003;48:4625.
- O'Dell JR. It is the best of times; it is the worst of times: is there a way forward? A plethora of treatment options for rheumatoid arthritis, but critical trial design issues. *Arthritis Rheum* 2007;56:3884-6.

# Immunsystemet ved kronisk inflammation

Professor Klaus Bendtzen

Rigshospitalet, Institut for Inflammationsforskning, og BioMonitor A/S, Symbion, København

**Resume**

Medfødt og erhvervet immunitet er udviklet som forsvar mod infektioner og som bidrag til healing efter traumer. Kan fjernelse af mikrober og opheling ikke opnås, eller er immunsystemet dysreguleret, indtræder kronisk inflammation. Immunceller reagerer da gennem længere tid med andre celletyper i kar og organer. Ofte medvirker autoreaktive T-celler og autoantistofproducerende B-celler/plasmaceller. Processerne opdeles på baggrund af kliniske

manifestationer i organspecifikke og systemiske betændelsessygdomme. Årsagerne til disse sygdomme er generelt ukendte.

Akut inflammation er organismens omgående svar på mikrobiel invasion og vævsbeskadigelse. I processen indgår blodets koagulation samt rekruttering og aktivering af betændelsesceller fra blodbanen, især granulocytter. Formålet er at eliminere mikrober, fjerne cellulært debris og påbegynde helingsprocesser, således at den normale vævsarkitektur reetableres evt. med ardannelse. I de få tilfælde, hvor dette ikke opnås, vil