

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

nelse imod biologiske lægemidler og muligheden for at kombinere biologiske lægemidler med forskellige angrebspunkter.

Korrespondance: *Jørgen Agnholt*, Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C. E-mail: jorge@as.aaa.dk

Antaget: 24. april 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007;369:1627-40.
- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33.
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-9.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
- Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829-38.
- 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.
- Jarnerot G, Hertervig 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.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85.

Biologisk behandling af multipel sklerose

Professor Per Soelberg Sørensen & overlæge Finn Sellebjerg

Rigshospitalet, Dansk Multipel Sclerose Center,
Neurologisk Afdeling

Multipel sklerose (MS) er en inflammatorisk demyeliniserende sygdom, der er lokaliseret til den hvide substans i hjernen og rygmarven. De hyppigste symptomer er spastiske

pareser, føleforstyrrelser, synsnedtættelser, manglende kontrol af blære og tarm samt tab af intellektuelle færdigheder. Der er i Danmark p.t. ca. 7.000 patienter med MS. I 1996 blev interferon (IFN)- β -1b godkendt som det første bioteknologisk fremstillede lægemiddel til behandling af attackvis MS, og i 2006 blev antistoffet natalizumab godkendt til behandling af visse patienter med attackvis MS.

For tiden er en række andre monoklonale antistoffer under afprøvning, og flere af dem har vist meget lovende resultater i fase II-forsøg. Der er således ingen tvivl om, at vi i løbet af de næste fem år vil se en kraftig øgning i anvendelse af biologisk behandling af MS (**Tabel 1**).

Interferon- β

IFN- β , der er førstevalgsbehandling til attackvis MS, findes i to typer: IFN- β -1a, der har en aminosyrefrekvens identisk med det humane IFN- β og er glykosyleret [1, 2], og IFN- β -1b, der adskiller sig fra humant IFN- β ved at mangle aminosyren methionin i position 1, at have serin substitueret med cystein i position 17 og ikke være glykosyleret [3].

IFN- β er et cytokin med en række antiinflammatoriske effekter.

I flere randomiserede dobbeltblindede placebokontrollerede multicenterstudier har man dokumenteret effekten af IFN- β på attackvis MS i form af en reduktion af attackfrekvensen på omkring 30%, og i nogle studier har man tillige dokumenteret reduceret sværhedsgrad af attacker. En mere udtalt effekt på sygdomsaktiviteten er påvist ved magnetisk resonans (MR)-skanning, og en mindre forsinkelse af sygdomsprogressionen er målt på de anvendte *rating scales* [1-3].

Faktaboks

Biologisk behandling af multipel sklerose (MS) med uspecifik immunomodulation med interferon- β fra 1996

Ny udvikling er specifik immunomodulation med monoklonale antistoffer

Det første monoklonale antistof, der er registreret til behandling af MS, er natalizumab, der er rettet imod adhæsionsmolekylet α 4-integrin

Mere effektiv behandling med monoklonale antistoffer

Nye monoklonale antistoffer til behandling af MS er under afprøvning med meget lovende resultater

Disse omfatter alemtuzumab rettet imod CD52 på overfladen af alle lymfocytter, daclizumab rettet imod CD25, der er α -kæden i interleukin-2-receptoren, samt rituximab og ofatumumab rettet imod CD20 på B-lymfocytter

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Biologiske præparater, der er anvendt eller er under afprøvning til behandling af multipel sklerose (MS).

Indholdsstof (præparat)	Egenskaber	Væsentligste virkningsmekanisme	Registreringsstatus
IFN- β IFN- β -1a intramuskulært IFN- β -1a subkutan IFN- β -1b	Cytokin	Antiinflammatorisk med flere kendt mekanismer: nedsat ekspression af <i>major histocompatibility complex</i> -klasse 2-molekyler, reduktion af adhæsionsmolekyler på overfladen af lymfocytter, hæmning af matrixmetalloproteinase-9, modulation af cytokiner	Registreret førstevalgspræparat til attackvis MS
Intravenøs immunglobulin	Humant polyklonalt immunglobulin G	Antiinflammatorisk med en række immunmodulerende effekter	Ikke registreret til behandling af MS
Natalizumab	Humaniseret monoklonalt antistof mod α 4-integrin	Hæmmer passagen af leukocytter over blod-hjerne-barrieren ved blokering af binding til adhæsionsmolekylet <i>vascular cell adhesion molecule-1</i> på endotelcellers overflade	Registreret til behandling af attackvis MS, hvor førstevalgspræparater svigter
Alemtuzumab (Campath-1H)	Humaniseret monoklonalt antistof mod CD52	Cytotoksicitet mod alle lymfocytter og en mindre fraktion af monocytter og granulocytter	Fase III-afprøvning
Daclizumab	Humaniseret monoklonalt antistof mod CD25	Blokerer højaffinitets-IL2-receptoren, og påvirker aktiverede T-celler og NK-celler	Fase II-afprøvning
Rituximab	Kimært monoklonalt antistof mod CD20	Cytotoksicitet ved binding til CD20 på overfladen af B-lymfocytter og præ-B-lymfocytter	Fase III-afprøvning
Ofatumumab	Humaniseret monoklonalt antistof mod CD20	Cytotoksicitet ved binding til CD20 på overfladen af B-lymfocytter og præ-B-lymfocytter	Fase II-afprøvning

IFN = interferon.

Behandling med IFN- β er indiceret som førstevalgspræparat til patienter med attackvis MS og til visse patienter med første demyeliniserende episode. Desuden kan IFN- β anvendes til sekundær progressiv MS med aktiv sygdom i form af attacker eller hurtig progression, hvor behandlingen dog kun har beskedne effekt på sygdomsprogressionen.

Bivirkningerne af IFN- β er dels reaktioner på injektionsstedet, dels influenzalignende symptomer.

Hos en del patienter udvikles der neutraliserende antistoffer mod IFN- β . Disse antistoffer reducerer eller ophæver behandlingseffekten [4].

Intravenøs immunglobulin

Intravenøs immunglobulin (IVIG) har ikke konsistent vist sikker effekt ved attackvis MS, og et fase III-klinisk forsøg ved sekundær progressiv MS gav negativt resultat [5]. IVIG anvendes som andetvalgspræparat til patienter, som ikke kan tåle injektionsbehandling, og til patienter, der er gravide eller i puerperiet, hvor andre behandlinger er kontraindicerede. Det gives i reglen i en dosis på 0,2 gram pr. kilo hver fjerde uge.

Monoklonale antistoffer

Natalizumab er det eneste monoklonale antistof, der er godkendt til behandling af MS, mens alemtuzumab og rituximab afprøves i fase III-forsøg og daclizumab og ofatumumab i fase II-forsøg.

Natalizumab

Natalizumab er et humaniseret antistof rettet imod α 4-integrinkæden i adhæsionsmolekylet α 4 β 1-integrin, også betegnet *very late antigen 4*, som udtrykkes på overfladen af lymfocytter, monocytter og makrofager, men ikke på granu-

locytter. Når natalizumab bindes til α 4-integrin, hæmmes lymfocytternes adhæsion til endotelceller og dermed passagen over blod-hjerne-barrieren.

Natalizumab, der gives som månedlige infusioner, har vist en udtalt effekt på sygdomsaktiviteten ved attackvis MS. Antallet af attacker reduceredes med 68% i forhold til antallet af attacker ved placebo, og sygdomsprogressionen dæmpedes med 42%. Effekten på gadoliniumpositive læsioner set på en MR-skanning viste en 92% reduktion, og antallet af nye eller voksende T2-læsioner reduceredes med 83%. Disse resultater viser en klart større effekt af natalizumab end af IFN- β , formentlig i størrelsesordenen dobbelt så stor [6]. Natalizumab er det første præparat, hvor en klar effekt på livskvalitet kunne dokumenteres.

Bivirkningerne af natalizumab som monoterapi var beskedne i et toårigt behandlingsforsøg. Hos 6% af patienterne udvikledes der antistoffer, der ophævede behandlingseffekten [6].

Imidlertid opstod virussygdommen progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i forlængelsen af et toårigt behandlingsforsøg hos to patienter, som samtidig fik IFN- β -1a. Dette resulterede i, at præparatet blev trukket tilbage fra markedet. Natalizumab er nu godkendt af European Medicines Agency til behandling af patienter, som ikke har tilstrækkelig behandlingseffekt af IFN- β , eller patienter med meget aktiv MS. I Danmark tolkes disse regler som, at patienterne skal have haft to væsentlige attacker inden for det seneste år på behandling med IFN- β eller glatirameracetat.

Alemtuzumab (Campath-1H)

Alemtuzumab er et monoklonalt humaniseret antistof, der er rettet imod CD52 og udtrykkes på overfladen af alle lymfocytter og tillige på en mindre fraktion af monocytter og granulocytter. Det inducerer en langvarig depletering af både

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

CD4+ og CD8+ T-celler og en kortere depletering af monocytter og B-lymfocytter.

Alemtuzumab har i åbne fase II-forsøg resulteret i et fald i den årlige attackhyppighed fra 2,2 til 0,19, og antallet af gadoliniumpositive læsioner blev reduceret med mere end 90%. Hos patienter med attackvis MS bedredes eller stabiliseredes den kliniske tilstand, mens patienter med sekundær progressiv MS ofte havde klinisk progression [7].

I en netop afsluttet undersøgelse blev alemtuzumab sammenlignet med IFN- β -1a, der blev fundet en reduktion i den årlige attackrate på 75% ($p = 0,003$), og antallet af patienter, som oplevede sygdomsprogression, reduceredes med 88% ($p = 0,01$).

De alvorligste bivirkninger var paradoksalt nok udvikling af autoimmune sygdomme. Omkring 25% af patienterne fik autoimmun hypertyroidisme, og 2% fik idiopatisk trombocytopenisk purpura, der i et tilfælde medførte en fatal cerebral hæmoragi.

Alemtuzumab ser ud til at være det mest effektive præparat, der indtil dato er anvendt til behandling af attackvis MS, og det afprøves p.t. i flere fase III-forsøg ved attackvis MS.

Daclizumab

Daclizumab er et humaniseret monoklonalt antistof rettet imod CD25, der er α -kæden i interleukin (IL)-2-receptoren. Daclizumab blokerer højaffinitet-IL2-receptoren på aktiverede lymfocytter. Ved MS medfører daclizumab kun en let funktionel blokade af T-celler og virker formentlig ved at inducere en signifikant ekspansion af regulatoriske *natural killer*-celler, hvilket medfører en gradvis reduktion i antallet af cirkulerende aktiverede CD4+ og CD8+ T-celler [8].

I fase II-forsøg har daclizumab vist effekt både som monoterapi og i kombination med IFN- β hos patienter med MS ved at reducere antallet af gadoliniumpositive læsioner set på en MR-skanning. Flere fase II-forsøg er i gang og under forberedelse.

Rituximab

Rituximab er et humant-mus kimært monoklonalt antistof rettet imod CD20, der er et overfladeantigen udtrykt på præB-celler og B-celler, men ikke på stamceller eller plasma-celler. Rituximab inducerer komplementafhængig antistof-medieret og antistofafhængig cellulær cytotoxicitet, og medfører celledød ved binding til CD20. I et fase II randomiseret placebokontrolleret multicenterforsøg medførte rituximab en 91% reduktion i gadoliniumpositive læsioner ($p = 0,0001$) og reducerede andelen af patienter, der fik attacker med 58% ($p = 0,02$) [9]. Effekten af rituximab på attackvis MS synes således at være sammenlignelig med effekten ved behandling med natalizumab. Rituximab gennemprøves p.t. også til behandling af primær progressiv MS.

Ofatumumab

Ofatumumab er et humaniseret monoklonalt antistof, der

ligesom rituximab er rettet imod CD20. Da ofatumumab er humaniseret, må det forventes, at der ved behandling med det sjældnere forekommer antistoffer end ved behandling med det kimære human-mus rituximab. Ofatumumab er i fase II-gennemprøvning ved attackvis MS.

Diskussion

De aktuelle behandlingsmuligheder ved attackvis MS består af førstevalgspræparaterne IFN- β og glatirameracetat, der kun er moderat effektive og ikke kan give sygdomskontrol hos alle patienter [1-3, 10].

De monoklonale antistoffer repræsenterer nye behandlingsmetoder, hvoraf nogle, f.eks. natalizumab har en meget selektiv påvirkning af immunsystemet, mens andre såsom alemtuzumab medfører en depletering af stort set alle mononukleære hvide blodlegemer. Der er ingen tvivl om, at flere af de monoklonale antistoffer vil være en langt mere effektiv behandling af attackvis MS end de eksisterende førstevalgsbehandlinger, men flere af præparaterne har potentielt alvorlige bivirkninger. Således er den sande frekvens af PML ved anvendelse af natalizumab i monoterapi ukendt, og da forekomsten af maligne tumorer, blandt andet malignt melanom, er forekommet under anvendelse af natalizumab, om end ikke med større hyppighed end ved placebo-behandling, er øget årvågenhed påkrævet ved behandling med natalizumab. Sikkerhedsprofilen for præparater, der inducerer langvarig T- og B-celle-depletion er stort set ukendt. Der vil derfor være behov for længerevarende *post-marketing*-studier for disse behandlinger, før deres endelige plads i MS-behandlingen kan vurderes. Med det øgede antal behandlingsmuligheder vil det være en tiltagende udfordring for neurologer at finde den korrekte behandling til hver enkelt patient. Da sygdomsaktivitet på MR-skanning ses ca. ti gange bedre end ved klinisk undersøgelse, vil den optimale metode være monitorering med MR-skanning, f.eks. seks måneder efter påbegyndelse af en ny immunologisk behandling, og skift til en anden eller supplerende behandling ved betydende sygdomsaktivitet.

Der vil være behov for behandlingsforsøg til afklaring af de biologiske præparaters effekt hos patienter, der har progressiv MS og et stort udækket behandlingsbehov.

Alle biologiske præparater er kostbare og repræsenterer en potentiel øgning af behandlingsudgifterne til MS, der er en relativt almindelig neurologisk sygdom. Selv om brug af de monoklonale antistoffer generelt er kostbare behandlinger, er cost-benefit-ratioen for f.eks. natalizumab fordelagtig i forhold til de nuværende førstevalgsbehandlinger, IFN- β og glatirameracetat, hvilket er kommet til udtryk ved, at det engelske National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) har anbefalet natalizumab til behandling af attackvis MS, mens NICE ikke anbefalede IFN- β og glatirameracetat.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIKKER

Antaget: 6. maj 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39:285-94.
- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-504.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-61.
- Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM et al. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003;362:1184-91.
- Sorensen PS, Fazekas F, Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2002;9:557-63.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.
- Coles AJ, Cox A, Le PE et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *J Neurol* 2006;253:98-108.
- Bielekova B, Catalfamo M, Reichert-Scriver S et al. Regulatory CD56 (bright) natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2R-alpha-targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:5941-6.
- Hauser S, Waubant E, Arnold D et al. A phase II randomized, placebo-controlled, multicenter trial of rituximab in adults with relapsing remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2007;68(suppl 1):A99.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995;45:1268-76.

Pneumocystepneumoni ved behandling med infliximab

Læge Maria Eklund Josephson,
overlæge Lena Hagelskjær Kristensen &
overlæge Vibeke Charlotte Andersen

Regionshospitalet Viborg, Medicinsk Afdeling og
Klinisk Mikrobiologisk Afdeling

Resume

Tumornekrosefaktor- α -hæmmer er siden 2005 dokumenteret at have effekt ved behandling af colitis ulcerosa. Imidlertid øger behandlingen risikoen for opportunistiske infektioner. Vi beskriver to tilfælde af *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni hos patienter, der havde colitis ulcerosa og var i behandling med infliximab. De responderede godt på peroral sulfamethoxazol/trimethoprim og led-sagende steroid. Vi anbefaler særlig opmærksomhed på risiko for *P. jiroveci* pneumoni hos patienter, der er i behandling med infliximab og får lungesyntomer med hypoksi.

Behandling med tumornekrosefaktor (TNF)- α -hæmmer med f.eks. infliximab er veletableret ved Crohns sygdom, behandlingen medfører dog risiko for opportunistiske infektioner [1]. Siden 2005 er infliximab dokumenteret at have virkning ved behandlingen af colitis ulcerosa [2]. Vi beskriver her to tilfælde af *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni hos patienter, der havde colitis ulcerosa og var under behandling med infliximab [1].

Sygehistorier

I. En 59-årig mand, der havde haft rektosigmoiditis siden 1981, fik opblussen under vedligeholdelsesbehandling med

azathioprin og mesalazin. Behandling med højdosis steroid kompliceredes af aseptisk knoglenekrose og måtte seponeres. Patienten ønskede ikke operation, og derfor påbegyndtes behandling med infliximab med god effekt på hans tarmsymptomer. Der forelå negativ interferon- γ -test for tuberkulose (TB). Efter anden kur blev han træt og fik dyspnø, hovedpine, høj feber og forhøjet C-reaktivt protein. En røntgenundersøgelse af thorax viste et lille infiltrat. Luftvejssekret blev undersøgt for almindelige luftvejspatogener, legionella, pneumocyster samt TB og blod blev undersøgt med *Cytomegalovirus* (CMV)-polymerasekædereaktion (PCR) og *Aspergillus galactomannan*-antigentest. Patienten påbegyndte behandling med penicillin og clarithromycin uden effekt. På grund af tiltagende luftvejsymptomer og hypoksi med saturationsfald til 80% under korte gåture skiftede han til peroral sulfamethoxazol/trimethoprim og samtidig steroidkur. En computertomografi af thorax viste matglastegning (Figur 1). I trakealsekret og bronkial alveolær lavage fandt man ved PCR-undersøgelse *P. jiroveci*. Alle øvrige mikrobiologiske undersøgelser var negative. Patienten responderede godt på sulfamethoxazol/trimethoprim. Han fik dog pancytopeni i slutningen af kuren, hvorfor sulfamethoxazol/trimethoprim blev midlertidigt pauseret med god effekt. Patienten blev efterfølgende kolektomeret, og immunsuppressiv behandling kunne seponeres. Tre måneder senere afsluttedes den profylaktiske sulfamethoxazol/trimethoprimbehandling.

II. En 57-årig mand, der havde haft rektosigmoiditis siden 1971, fik opblussen under behandling med mesalazin. Steroid