

- from the symptoms of carcinoid syndrome: results from an open 6-month study of the 28-day prolonged-release formulation of lanreotide. *Neuroendocrinology* 2004;80:244-51.
6. Öberg K, Eriksson B. The role of interferons in the management of carcinoid tumors. *Acta Oncol* 1991;30:519-22.
  7. Eriksson B, Öberg K. An update of the medical treatment of malignant endocrine pancreatic tumors. *Acta Oncol* 1993;32:203-8.
  8. Öberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:753-81.
  9. Faiss S, Pape U-F, Böhmig M et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors – The international lanreotide and interferon alfa study group. *J Clin Oncol* 2003;21:2689-96.
  10. Kólby L, Persson G, Franzén S et al. Randomized clinical trial of the effect of interferon  $\alpha$  on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg* 2003;90:687-93.

## Biologisk behandling af psoriasis og psoriasisarthritis

Professor Knud Kragballe & overlæge Bent Deleuran

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,  
Dermatologisk Afdeling S og Reumatologisk Afdeling U

Næsten 3% af den danske befolkning lider af psoriasis. Sygdommen opstår ofte hos yngre voksne og har typisk et livslangt, kronisk recidiverende forløb [1, 2]. Den almindelige form af sygdommen, psoriasis vulgaris, er karakteriseret af velafgrænset erytematøse plaque med flerlaget skældannelse. Psoriasis er arveligt betinget, men arvegangen er kompleks. Desuden kan eksogene faktorer som infektion med  $\beta$ -hæmolytiske streptokokker, psykisk stress, adipositas og alkohol udløse eller forværre sygdommen. Det kliniske sygdomsspektrum omfatter også pustuløs psoriasis og psoriasisarthritis. Genetiske studier tyder på, at den aseptiske pustulose og artropatien er selvstændige sygdomsenheder, som forekommer med en øget hyppighed hos psoriasispatienter. I ældre undersøgelser rapporteres der om arthritis hos 5% af patienterne, men i

nyere undersøgelser er der rapporteret om arthritis hos op til 30%. Ledsygdommen rammer især underekstremiteternes led, men også fingrenes yderled, columna og sacroiliacaled kan rammes. De røntgenologiske ledforandringer er til stede lige så tidligt som ved reumatoid arthritis, men progressionen er ofte langsommere.

Psoriasis kan være en stor byrde for patienterne og samfundet. Livskvaliteten såvel psykisk som fysisk er påvirket i samme grad som ved hjerteinsufficiens, obstruktiv lungesygdom og diabetes mellitus. Endvidere er det vigtigt at vide, at der hos psoriasispatienter er en øget forekomst af adipositas, type 2-diabetes mellitus, hyperkolesterolemie, hypertension, iskæmisk hjertesygdom, depression og alkoholmisbrug. Psoriasis er ligeledes en selvstændig risikofaktor for akut myokardieinfarkt.

### Biologiske lægemidler

Ny viden om sygdomsmekanismer har muliggjort en rationel udvikling af specifikt virkende biologiske lægemidler. Den samtidige erkendelse af sygdommens sværhedsgrad, herunder forekomst af komorbiditeter, har øget interessen for at anvende effektive behandlingsmidler. Som det fremgår af **Tabel 1**, er der et delvist sammenfald mellem psoriasis og psoriasisarthritis mht. de anvendte biologiske lægemidler. Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ -antagonisterne adalimumab, etanercept og infliximab er virksomme ved såvel hud- som ledforandringer, mens efalizumab, som er et antistof over for CD11a på T-lymfocytter, kun virker på hudsygdommen.

Dansk Dermatologisk Selskab har udarbejdet retningslinjer for biologisk behandling af psoriasis. Behandlingen er indiceret hos voksne, der har moderat til svær kronisk psoriasis og ikke responderer på, har kontraindikationer over for eller er intolerante over for methotrexat og ultraviolet (UV) lysbehandling (smalspektret UVB eller psoralen-UVA). Hvis der er kontraindikationer for methotrexat, bør patienten ligeledes have manglende respons på, kontraindikation over for eller være intolerant over for cyclosporin eller acitretin. Der er ikke udarbejdet danske retningslinjer for behandling af psoriasisar-

### Faktaboks

Biologisk terapi anvendes til behandling af moderat til svær psoriasis og/eller psoriasisarthritis, hvor der ikke er tilstrækkelig effekt af eller er intolerabilitet over for traditionel systemisk terapi

Tumornekrosefaktorantagonisterne adalimumab, etanercept og infliximab er registreret til behandling af både psoriasis og psoriasisarthritis

Efalizumab, som er et antistof over for CD11a på T-lymfocytter, anvendes alene til psoriasis

Der er ikke gennemført sammenlignende undersøgelser mellem de biologiske lægemidler. Derfor kan der ikke gives noget førstevalgspæparat

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Biologiske lægemidler til behandling af psoriasis og psoriasisarthritis.

	Psoriasis	Psoriasisarthritis
Efalizumab . . . . .	+	
Etanercept . . . . .	+	+
Infliximab . . . . .	+	+
Adalimumab . . . . .	+	+

tritis. Det anbefales dog, at man gennemfører behandling med *disease modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD), før der påbegyndes biologisk behandling. TNF- $\alpha$ -antagonisterne er til psoriasis udviklet som monoterapi, mens der til psoriasisarthritis ofte er anvendt kombination med et DMARD, typisk methotrexat. For infliximabs vedkommende er det dog klinisk praksis også at behandle psoriasis i kombination med methotrexat for at undgå udviklingen af neutraliserende antistoffer.

### Etanercept

Etanercept er et humant rekombinant TNF-receptor p75-fusionsprotein. Etanercept er registreret til behandling af psoriasis og psoriasisarthritis hos voksne [3]. Ved psoriasis er startdosis 50 mg givet subkutant en gang ugentligt eller 50 mg givet subkutant to gange ugentligt. Da den høje dosis medfører en hurtigere indsættende og mere udtalt effekt, foretrækkes denne dosis ofte. Behandlingseffekten vurderes efter 12 uger. Målet er, at der skal indtræde en bedring på mindst 50-75% bedømt ud fra *psoriasis area and severity index* (PASI). Gennemsnitligt indtræder der en PASI-bedring på 50% og 75% hos hhv. 74% og 49% af patienterne. Hos patienter, der oplever en tilfredsstillende effekt, fortsættes der med 50 mg givet subkutant en gang ugentligt. Ifølge produktresumeeet holdes der behandlingspause efter 24 uger, hvorefter behandlingen kan genoptages, såfremt der indtræder recidiv. Imidlertid oplever de fleste, at der hurtigt kommer recidiv under behandlingspausen. Derfor foretrækkes det ofte at give etanercept som vedligeholdelsesterapi.

### Infliximab

Infliximab er et kimert, monoklonalt antistof rettet mod TNF- $\alpha$ . Infliximab er registreret til behandling af psoriasis og psoriasisarthritis hos voksne [4] og gives som intravenøs infusion i starten med få ugers interval og siden hver ottende uge. Ved psoriasis er infliximabdosis 5 mg/kg. Behandlingen resulterer i en hurtigt indsættende og meget udtalt bedring. Efter tre måneders behandling ses der således en reduktion i PASI-indeks på mindst 50% og 75% hos hhv. 91% og 80% af patienterne. Under fortsat behandling kan behandlingseffekten imidlertid aftage. Dette skyldes et fald i plasmakoncentrationen af infliximab. Dette tab i behandlingseffekt kan til dels imødegås ved at kombinere infliximab med methotrexat.

### Adalimumab

Adalimumab er et monoklonalt, humaniseret antistof over for TNF- $\alpha$ . Adalimumab er registreret til behandling af psoriasis

og psoriasisarthritis hos voksne. Adalimumab doseres subkutant: 80 mg initialt, 40 mg efter en uge og herefter 40 mg hver anden uge. Efter 12 ugers behandling ses der en reduktion i PASI på mindst 50% og 75% hos hhv. 76% og 68% af patienterne [5].

### Efalizumab

Efalizumab er et monoklonalt, humaniseret antistof rettet mod CD11a-delen af LFA1 på T-lymfocytter. Efalizumab er registreret til behandling af psoriasis hos voksne [6]. Stoffet gives subkutant en gang ugentligt i en dosis på 1 mg/kg. Efter 12 ugers behandling ses der en reduktion i PASI på mindst 50% og 75% hos hhv. 60% og 39% af patienterne. Efalizumab gives sædvanligvis som langtidsbehandling. I modsætning til TNF- $\alpha$ -antagonisterne er efalizumab ikke indiceret ved psoriasisarthritis. Tværtimod kan der hos få patienter ses udvikling af arthritis under behandlingen. Tilsyneladende er der for de biologiske lægemidler en forskel i virkningsgraden på psoriasis, men da der ikke er udført sammenlignende studier, er det usikkert, hvor stor en eventuel forskel der er.

### Behandling af psoriasis vs. psoriasisarthritis

Mht. virkning på psoriasisarthritis ser der ikke ud til at være nogen forskel mellem de tre TNF- $\alpha$ -antagonister, idet 40-50% af patienterne vil opnå mindst en 50% bedring af American College of Rheumatology-50, som omfatter en række kliniske gigtparametre [7-9]. TNF- $\alpha$ -antagonisterne er til psoriasisarthritis anvendt i samme doser som til reumatoid arthritis, dvs. for infliximab og etanercept i lavere dosis end til psoriasis. Det er uklart, hvorfor der ved psoriasis kræves en højere dosis. Behandlingen af patienter med såvel hud- som ledsygdom bør ske i samarbejde mellem en dermatolog og en reumatolog med erfaring i biologisk terapi. Afhængig af, hvilket organsystem der er mest involveret, er det dog mest praktisk, at enten dermatologen eller reumatologen er ansvarlig for behandlingen.

### Konklusion

Introduktionen af biologisk behandling af psoriasis og psoriasisarthritis har betydet en omvæltning for de sværest ramte patienter, som nu får kontrol med sygdommen, samtidig med at de kan undgå indlæggelse og stigmatiserende behandlinger. Danske patienter, der er i biologisk terapi, registreres i kvalitetsdatabaser, DermBio for psoriasis og DanBio for psoriasisarthritis. Prospektive registreringer af patienterne vil vise sig at være et vigtigt instrument i overvågningen af behandlingen, heri indgår registrering af såvel gavnlige som skadelige virkninger. I denne sammenhæng skal man være opmærksom på, at præparaternes virkningsmekanismer medfører en potentiel øget risiko for alvorlige, immunrelaterede bivirkninger, inklusive svære infektioner. For de biologiske lægemidler er de direkte medicinudgifter høje. I et britisk modelstudie er udgiftseffektiviteten ved psoriasis vurderet. Selv når der justeres for afledte gavnlige virkninger, er udgiften fortsat meget høj [10].

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Det er derfor vigtigt, at behandling med biologiske lægemidler fortrinsvis finder anvendelse ved etablerede indikationer.

Korrespondance: Knud Kragballe, Dermatologisk Afdeling S, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus. E-mail: ovl12kkr@as.aaa.dk

Antaget: 6. maj 2008

Interessekonflikter: Ingen

## Litteratur

- Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005;352:1899-912.
- Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007;445:866-73.
- Boehncke WH, Brasie RA, Barker J et al. Recommendations for the use of etanercept in psoriasis: a European dermatology expert group consensus. *J EADV* 2006;20:998.
- Reich K, Nestle FO, Papp K et al. EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis. *Lancet* 2005;366:1367-74.
- Gordon KB, Langley RG, Leonardi C et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:598-606.
- Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK et al. Efalizumab Study Group. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:3073-80.
- Mease P, Goffe B, Metz J et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385-90.
- PJ Mease, Gladman DD, Ritchlin CT et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3279-89.
- Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005;52:1227-36.
- Woolacott N, Hawkins N, Mason A et al. Efalizumab and etanercept for the treatment of psoriasis. CRD Technology Assessment Group University of York on behalf of NICE 2005:1-356.

## Biologisk behandling af sjældne inflammatoriske reumatiske sygdomme

Overlæge Bo Baslund

Rigshospitalet, Reumatologisk Klinik TA

For visse sjældne inflammatoriske sygdomme som Wegeners granulomatose (WG) og systemisk lupus erythematosus (SLE) indebærer behandlingen i mange tilfælde ud over prednisolon anvendelsen af cyclophosphamid (CYC). Selv om denne kombination har medført store forbedringer i overlevelsen, er behandlingen også forbundet med toksicitet, herunder risiko for infektioner, malignitet og gonadedysfunktion. Der er således behov for nye behandlingsprincipper. Som for mange andre inflammatoriske sygdomme såsom reumatoid arthritis (RA)

og psoriasis er behandling med monoklonale antistoffer blevet benyttet. Da der er tale om sjældne sygdomme, er det meget vanskeligere at etablere kontrollerede undersøgelser ved dem end f.eks. ved RA. Nedenfor er der valgt tre sygdomme, hvor der er foretaget flest undersøgelser, og hvor prospektive kontrollerede forsøg er i gang. En oversigt over mindre undersøgte, sjældne, reumatiske sygdomme kan ses i [1].

### Adult onset still disease

*Adult onset still disease* (AOSD) er karakteriseret ved springende høj feber, forbigående hududslæt, hævede lymfekirtler og arthritis. Sygdommen er ofte forudgået af smerter i halsen og er i øvrigt forbundet med et højt leukocytal og evt. meget forhøjet P-ferritin. Men der findes ingen diagnostisk test, der er tale om en udelukkelsesdiagnose.

Normalt er der hos AOSD-patienter et godt respons på prednisolon, som ofte gives i kombination med methotrexat (MTX). Hos de patienter, hvor denne behandling svigter, har man forsøgt med biologisk medicin. Immunologiske undersøgelser har vist, at tumornekrosefaktor (TNF), interleukin (IL)-1, IL-6 og IL-18 synes at spille en stor rolle ved denne sygdom [2]. De tre anti-TNF-medikamenter, som p.t. findes på markedet, har været forsøgt anvendt i mindre, åbne forsøg sammen med MTX og prednisolon. Succesraten i form af remission har været svingende idet 25-100% har opnået remission. Anakinra er en IL1-receptor-antagonist, som oprindeligt blev udviklet til behandling af patienter med RA, men som har vist sig ikke at virke i tilstrækkeligt omfang ved denne sygdom. I mindre studier har man påvist godt effekt hos patienter med

#### Faktaboks

Der foreligger mange mindre undersøgelser med anvendelse af biologisk medicin til behandling af sjældne, inflammatoriske sygdomme, men kontrollerede forsøg mangler – de er dog på vej

Anti-CD20 virker lovende til behandling af systemisk lupus erythematosus og Wegeners granulomatose

Interleukin1-receptor-antagonist og antitumornekrosefaktor synes at være effektivt i behandlingen af *adult morbus still*