

## 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: ovl12kk@as.aaa.dk

Antaget: 6. maj 2008

Interessekonflikter: Ingen

**Litteratur**

1. Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. N Engl J Med 2005;352:1899-912.
2. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature 2007;445:866-73.
3. Boehncke WH, Brasie RA, Barker J et al. Recommendations for the use of etanercept in psoriasis: a European dermatology expert group consensus. JEADV 2006;20:998.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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*

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

AOSD [3], også de patienter, hos hvem anti-TNF-behandlingen har svigtet. Anakinra har en meget kort halveringstid og skal derfor gives med 24 timers intervaller  $\pm$  et par timer. Der er nu i Skandinavien kontrollerede forsøg i gang med dette præparat til behandling af AOSD.

### Wegeners granulomatose

WG er en systemisk vaskulitis, som kan ramme alle organer, men som i den klassiske form primært rammer de øvre og nedre luftveje samt nyrerne. Ubehandlet er etårsoverlevelsen ekstremt lav. Behandling med CYC sammen med prednisolon ændrede i 1970'erne i høj grad prognosen for WG, og flertallet overlever i dag. Ca. halvdelen af patienterne vil opleve, at sygdommen komme igen, hos nogle op til flere gange. Da toksiciteten af CYC er tæt forbundet med mængden, der gives, og med behandlingsvarigheden, er der behov for medicin, som kan supplere eller erstatte CYC.

MTX og azathioprin kan ofte anvendes som vedligeholdende behandling, når der er induceret remission efter CYC-behandling, men nogen standardbehandling herfor eksisterer ikke.

Der foreligger en randomiseret, placebokontrolleret undersøgelse af effekten af etanercept (anti-TNF-effekt, men der er tale om et fusionsmolekyle, ikke et monoklonalt antistof) ved WG, idet patienterne blev behandlet med CYC og prednisolon først. På tidspunktet, hvor sygdommen var bragt i ro, blev alle patienter behandlet med MTX (n = 181). Den ene gruppe (n = 89) blev endvidere behandlet med etanerceptinjektioner to gange ugentligt. På opfølgningstidspunktet - 12 måneder efter randomisering - var der ingen forskel mellem de to grupper, specielt ikke hvad angik bevarelse af remission [4].

Anti-CD20-antistofbehandling af WG har været forsøgt mange steder, og anvendelsen af anti-CD20-antistoffer er beskrevet i flere mindre studier af retrospektiv og åben karakter. I alle studierne er der rapporteret om god effekt, og der er nu iværksat et internationalt prospektivt forsøg. Forhåbentlig kan dette være med til at definere, hvilke patienter med denne sygdom som responderer, idet resultater fra de mindre studier tyder på, at patienter med især retroorbitale manifestationer ikke havde behandlingsrespons med denne medicin [5, 6] (Figur 1).

### Systemisk lupus erythematosus

B-celler, autoantistoffer og immunkomplekser spiller en stor rolle i SLE-patogenesen. Et af problemerne er blandt andet hyperaktive B-celler. Det er derfor naturligt at reducere mængden af B-celler, ved at give anti-CD20. Dette har indtil videre været forsøgt i mindre studier, og man har påvist god effekt hos en del af patienterne. Hos patienter, hvor behandlingen har virket, men hvor der efterfølgende er kommet fornyet sygdomsaktivitet 12-24 måneder efter første behandling, har gentagelse af behandlingen også haft positiv effekt.

Tidligere forsøg med et antistof rettet mod CD154, som



Figur 1. Retrobulbær pseudotumor hos en patient med Wegeners granulomatose. Et frygtet og vanskeligt behandleligt symptom, som man selv med de nye biologiske behandlinger i de fleste tilfælde ikke kan fjerne. Dette illustrerer, at der fortsat er brug for forskning og udvikling af nye medikamenter.

hindrer binding til CD40, hvorved stimulationen og vækst af bl.a. B-celler hæmmes, har måttet opgives. Et forsøg viste ingen effekt, og et andet viste uacceptabelt mange bivirkninger, primært et øget antal trombotiske episoder. Det har dog ikke mindsket interessen for at dæmpe B-celle-aktiviteten uden anvendelse af det celledræbende anti-CD20. B-lymfocyt-stimulator (BLYS) er et cytokin, som frigives fra T-celler med henblik på at stimulere B-celle-udvikling og -differentiering til plasmaceller. Der er i øjeblikket flere igangværende studier med anvendelse af anti-BLYS hos SLE-patienter.

Hos nogle ganske få RA-patienter, som behandles med anti-TNF, kan der ses udvikling af en SLE-lignende tilstand, som dog forsvinder igen ved ophør med behandlingen. Det har imidlertid medført bekymring med hensyn til at benytte anti-TNF hos SLE-patienter. Det anvendes dog i dag, særlig hos patienter hvor arthritis er den dominerende kliniske tilstand. Der er dog også en undersøgelse i gang med anvendelse af anti-TNF hos patienter med svær lupus nefritis. Herudover er der også et forsøg i gang med anti-IL6, og faktisk er der p.t. så mange kliniske afprøvninger undervejs vedrørende SLE, herunder også med monoklonale antistoffer, at der er rejst bekymring om, hvorvidt der kan rekrutteres nok patienter til at nå endepunkterne i studierne [7].

### Afslutning

Ovenfor er der givet eksempler på de bedst undersøgte, sjældne sygdomme, hvad angår behandling med biologisk medicin. Som anført indledningsvis mangler der kontrollerede undersøgelser, men de er på vej. For disse sygdomme såvel som for andre, hvor biologisk medicin anvendes, er der fortsat mange ubesvarede spørgsmål, såsom hvilken risiko der er for langtidsbivirkninger, og hvilke patienter som skal have behandlingen. Det bliver nødvendigt med en bedre subgrup-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

pering af patienterne med henblik på at definere, hvilke typer af monoklonale antistoffer de enkelte patienter skal have.

Ideelt set skulle vi gerne komme dertil, at vi foretager immunmodulation frem for immunsuppression.

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

Antaget: 23. april 2008  
Interessekonflikter: Ingen

**Litteratur**

1. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. *Ann Rheum Dis* 2006;65(suppl 3):iii2-15.

2. Efthimiou P, Kontzias A, Ward CM et al. Adult-onset Still's disease: can recent advances in our understanding of its pathogenesis lead to targeted therapy? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:328-35.
3. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A et al. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:1794-803.
4. The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351-61.
5. Brihaye B, Aouba A, Pagnoux C et al. Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(suppl 44):S23-7.
6. Walsh M, Jayne D. Rituximab in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis and systemic lupus erythematosus: past, present and future. *Kidney Int* 2007;72:676-82.
7. Isenberg D, Rahman A. Systemic lupus erythematosus – 2005 annus mirabilis? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:145-52.

# Biologisk behandling af inflammatoriske tarmsygdomme

Overlæge Jørgen Agnholt

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,  
Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling

De inflammatoriske tarmsygdomme (IBD) omfatter i denne gennemgang Crohns sygdom (CD) og colitis ulcerosa (UC).

**Definition af biologisk behandling**

Biologisk terapi modulerer biologiske systemer (her immunapparatet) via biologisk respons-modifikatorer som eksempelvis celler, antistoffer og signalstoffer mhp. at dæmpe eller holde (immun-) systemet i ro.

**Biologiske præparater registreret til behandling af inflammatoriske tarmsygdomme**

Indtil 1999 var behandlingen af CD og UC baseret på 5-aminosalicylsyrepræparater kombineret med steroid som remissionsinducerende behandling og azathioprin/6-mercaptopurin som remissionsbevarende behandling. Introduktionen af biologisk behandling var et stort fremskridt, som har ændret målsætningen for behandling af inflammatorisk tarmsygdom til at omfatte slimhindeheling og mulig ændring i sygdommenes naturhistorie.

Kun antistoffer rettet mod tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$  er registreret til behandling af IBD, det kimære (25% murine) antistof infliximab til behandling af både CD og UC samt det humane antistof adalimumab til behandling af CD. Det er disse to registrerede præparater alene, som gennemgås i denne artikel.

**Baggrund**

IBD opstår primært på grund af et dysreguleret immunforsvar hos en genetisk prædisponeret person, hvor den immunologiske tolerans over for tarmfloraen brydes, således at et overreagerende immunrespons medfører inflammation [1].

Ved CD er der sygdomsbetydende mutationer i kromosom 16 hos 20-25% af patienterne. Det ændrede immunrespons over for tarmbakterier medfører øget aktivering af slimhindens T-lymfocytter og øget produktion af proinflammatoriske cytokiner som TNF- $\alpha$  og interferon (IFN)- $\gamma$  (**Figur 1**).

**Faktaboks**

Crohn Disease Activity Index (CDAI): klinisk score, som baseres på en uges rapportering af afføringshyppighed, velbefindende, mavesmerter, temperatur, ekstraintestinale symptomer såsom ledsmerter, øjensymptomer, hudmanifestationer og objektiverbare fund såsom vægt, hæmatokritværdi og abdominalpalpationsfund

CDAI-score < 150: remission

CDAI-reduktion på mere end 70 point: respons (i visse studier 100 point, men i denne artikel er anvendt 70 point ved datapræsentation)

Ved Crohns sygdom opnås der med de fleste biologiske lægemidler respons hos to tredjedele af patienterne, remission hos en tredjedel

Ved colitis ulcerosa opnås der med infliximab langtidsremission (6-9 måneder) hos ca. 50% af patienterne