

Litteratur

1. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. Gut 2006;55:505-9.
2. Niccoli L, Nannini C, Benucci M et al. Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behcet's disease: a 24-month follow-up study. Rheumatology 2007;46:1161-4.
3. Takiguchi R, Tofte S, Simpson B et al. Efalizumab for severe atopic dermatitis: a pilot study in adults. J Am Acad Dermatol 2007;56:222-7.
4. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. N Engl J Med 2007;357:545-52.
5. Rupoli S, Goteri G, Pulini S et al, and Marche Regional Multicentric Study Group of Cutaneous Lymphomas. Long-term experience with low-dose interferon-alpha and PUVA in the management of early mycosis fungoides. Eur J Haematol 2005;75:136-45.
6. Kim YH, Duvic M, Obitz E et al. Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. Blood 2007;109:4655-62.

Biologiske behandlingsmuligheder ved Graves' oftalmopati

Reservelæge Daniel El Fassi,
afdelingslæge Claus Henrik Nielsen & professor Laszlo Hegedüs

Odense Universitetshospital, Endokrinologisk Afdeling M, og
Rigshospitalet, Vægstyrelaboratoriet

Graves' oftalmopati (GO, thyroideaassocieret oftalmopati) er en hyppig komplikation i forbindelse med Graves' sygdom (GS, Basedows sygdom, diffus toksisk struma), idet op mod halvdelen af alle patienter med GS har nogen grad af klinisk erkendelig GO. Svær GO ses dog kun hos ca. 5% af patienterne [1]. En del af patienterne med GO har tillige hudforandringer i form af prætibialt myksødem som tegn på, at sygdommen i nogen grad er systemisk. Patogenesen bag GO er kompleks. Et centralt element er den aberrante produktion af glykosaminoglykanet hyaluron fra GO-patienters orbitale fibroblaster [1]. Hyaluron svulmer op til 10.000 gange normal størrelse, når det absorberer vand og er derfor medvirkende til den propulsion af øjenæblet, som kan observeres klinisk. Ud over hyaluronproduktion er der også øget kollagenproduktion, fedtakkumulering i den orbitale muskulatur og ultimativt retroorbital fibrose.

Fibroblaster aktiveres bl.a. af leukoregulin, som produceres af aktiverede T-lymfocytter og af interleukin (IL)-1, som produceres af bl.a. makrofager og – særligt hos rygere – fibroblasterne selv [1]. B-lymfocytter og plasmaceller spiller sandsynligvis også en væsentlig rolle. Således kan antistoffer imod thyroideastimulerende hormonreceptoren (TSH-R), som er patognomoniske for GS, være af betydning, idet receptoren udtrykkes ektopisk på orbitale væv hos GO-patienter. Derved kan antistoffer imod TSH-R medføre fibroblastaktivering. Antistoffer mod øjenmuskel- og kollagenkomponenter er også påvist ved GO, men deres rolle er ikke endeligt afklaret. Endelig har relativt nyidentificerede antistoffer, som virker gennem *insulin-like growth factor* (IGF)-1-receptoren, vist sig

at kunne inducere fibroblaster til produktion af hyaluron og kemoattraktanter for T-lymfocytter [2, 3]. Der synes altså at være et samspil mellem B- og T-lymfocytter, og dette samspil accentueres yderligere af B-lymfocytters evne til effektivt at præsentere antigener for T-hjælper-lymfocytter [4]. Som ved en række andre autoimmune tilstande spiller produktionen af proinflammatoriske cytokiner som bl.a. tumornekrotiserende faktor (TNF)- α , IL-6 og IL-1 α antagelig en vigtig patogenetisk rolle [1].

Aktiviteten i GO udviser store spontane variationer. Typisk vil der være en initial fase med kraftig inflammation, hvorefter den inflammatoriske aktivitet falder. Sværhedsgraden aftager efter den inflammatoriske fase langsomt, idet normalsituationen dog ikke genopnås [5]. GO kan graderes *bedside* af den erfarne undersøger. Sværhedsgraden vurderes ud fra de såkaldte NOSPECS-kriterier hvorudfra forandringer i øjenomgivelserne, proptosegrad, øjenmuskulernes bevægelighed og synsstyrken kvantificeres [5]. Aktiviteten vurderes ud fra *clinical activity score* (CAS) [5]. CAS baseres på syv kriterier: spontan retrobulbær smerte, smerte ved øjenbevægelse, rødme af øjenlåg, rødme af konjunktiva, hævelse af øjenlåg, hævelse eller inflammation af karunklen samt ødem af konjunktiva. Tilstedeværelsen af hvert enkelt kriterium giver et point. Aktiv GO karakteriseres ved en CAS over tre.

Patienterne har ud over symptomer på deres grundlæggende stofskiftesygdom og deres øjensygdom ofte udtalte kosmetiske gener og generelt nedsat livskvalitet [5].

Aktuel behandling af Graves' oftalmopati

Forebyggelse og behandling af GO er baseret på tre principper: 1) ophør med tobaksrygning, 2) behandling af hypertyrosen og 3) tidlig og målrettet øjenspecifik behandling [5]. Ad 1) Rygning har vist sig at være kraftigt associeret med udvikling af GO, og rygeophør er derfor et væsentligt element i forebyggelse og behandling. Ad 2) Opretholdelse af eutyroidisme mindsker risikoen for GO. De antityroide medikamen-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

ter, der i dag anvendes, har ingen specifik effekt på GO. Radioaktiv jodbehandling er kendt for at forværre GO, hvorimod total tyroidektomi muligvis kan bedre tilstanden. Ad 3) Behandlingsmulighederne for svær GO er i dag højdosis glukokortikoidbehandling, retrobulbær bestråling og/eller kirurgisk orbital dekompression som primær eller korrigerende behandling, efter sygdommen er inaktiveret.

B-lymfocyt-depletering med rituximab

To grupper har anvendt behandling med rituximab (RTX) ved GO [6, 7]. I vort eget studie fandt vi, at to patienter med langvarig aktiv øjensygdom trods steroidbehandling og retrobulbær bestråling fik inaktiveret deres sygdom (CAS reduceredes hhv. fra seks til to og fra fem til en) og fik reduceret sværhedsgraden heraf efter monoterapi med fire infusioner af 375 mg RTX/m² givet over fire uger [6]. Disse patienter var fortsat i remission mht. øjensygdommen to et halvt år efter behandlingen.

I et ukontrolleret studie fandt man, at syv patienter med varierende grad af aktiv GO alle havde effekt af behandling med 1.000 mg RTX-monoterapi givet to gange med to ugers interval. Tredive uger efter første behandling var CAS faldet fra $4,7 \pm 0,5$ (median *standard error of the mean*) til $1,8 \pm 0,8$ ($p < 0,0001$). Sammenholdt med en sammenlignelig kohorte af 20 konsekutive patienter, som fik 16 gange 500 mg methylprednisolon, havde RTX-behandling størst effekt, idet kun 15 af de glukokortikoidbehandlede patienter udviste bedring, CAS gik fra $4,1 \pm 0,3$ til $2,0 \pm 0,4$ efter 30 uger ($p < 0,05$ over for RTX-behandlingen). Endvidere fik to glukokortikoidbehandlede patienter relaps inden for to måneder mod ingen af de RTX-behandlede [7]. Ni måneder efter RTX-behandlingen fandtes der totalt fravær af B-lymfocytter i retroorbital fedtvæv hos en patient, som fik foretaget korrigerende orbitakirurgi [7].

Givet den beskedne effekt af RTX på niveauerne af cirkulerende thyroidea-associerede antistoffer, som observeres ved behandling af GS, er det vor holdning, at stoffets markante effekt på GO skyldes en indirekte effekt på T-lymfocytaktiviteten qua ophævelse af B-lymfocytters præsentation af autoantigen [4]. Det skal dog anføres, at der ikke foreligger nogen undersøgelser af RTX's påvirkning af niveauet af cirkulerende antistoffer imod IGF-1-receptoren. Ingen af de her beskrevne patienter havde immunologiske bivirkninger i forbindelse med behandlingen, dette er dog observeret ved behandling af isoleret GS.

Behandling med andre biofarmaka

Der foreligger to rapporter om behandling rettet mod det proinflammatoriske cytokin TNF- α ved GO. *Paridaens et al* rapporterede i et ukontrolleret studie med ti GO-patienter, at 25 mg etanercept givet subkutant to gange ugentligt i 12 uger havde moderat til god effekt på sygdomsaktiviteten hos seks af patienterne [8]. CAS blev gennemsnitligt reduceret fra 4,0 (spændvidde: 3-6) til 2,6 (spændvidde: 0-6) efter seks uger og til 1,6 (spændvidde: 0-4) efter 12 uger. Tre af patienterne fik dog fornyet forværring inden for seks uger efter behandlingsophør [8]. Der registreredes ingen bivirkninger i løbet af halvandet års opfølgning. Endvidere er det rapporteret, at en patient med synstruende akut GO havde kraftig bedring få dage efter behandling med infliximab [9].

Andre biofarmaka med mulig effekt på interaktionen mellem antigenpræsenterende celler og T-lymfocytter er antistoffer rettet imod blokade af interaktionen mellem CD40/CD154 (CD40-ligand) eller CD28/B7, der har været under afprøvning i dyremodeller af GS (Tabel 1). Der findes i øjeblikket ingen tilfredsstillende dyremodel for GO.

Tabel 1. Udvalgte biologiske lægemidler med mulig effekt ved Graves' oftalmopati.

| Virkningsmåde | Navn | Struktur | Angrebepunkt | Erfaringsgrundlag ved Graves' oftalmopati | Godkendt til ^a |
|----------------------------------|-------------|---|---------------|---|--|
| Depletering af B-lymfocytter | Rituximab | Monoklonalt antistof | CD20 | 9 patienter [6, 7] | Non-Hodgkin-B-celle-lymfomer, reumatoid arthritis |
| | Belimumab | Monoklonalt antistof | BAFF | - | ^b |
| Hæmning af T-lymfocyt-aktivering | Abatacept | CTLA-4/immunglobulininfusionsmolekyle | CD28 | - | Reumatoid arthritis |
| Hæmning af cytokiner | Etanercept | TNF-receptor/immunglobulininfusionsmolekyle | TNF- α | 10 patienter [8] | Reumatoid arthritis, psoriasis |
| | Infliximab | Monoklonalt antistof | TNF- α | 1 patient [9] | Reumatoid arthritis, psoriasis arthritis, psoriasis, Crohns sygdom, colitis ulcerosa |
| | Adalimumab | Monoklonalt antistof | TNF- α | - | Reumatoid arthritis, psoriasis-arthritis, spondylarthritis, Crohns sygdom |
| | Tocilizumab | Monoklonalt antistof | IL-6 | - | ^b |
| | Anakinra | IL-1-receptor-antagonist | IL-1 | - | Reumatoid arthritis |

a) Iht. www.medicin.dk /nov 2007.

b) Ikke markedsført i Danmark.

BAFF = B-cell activating factor; CD = cluster of differentiation; CTLA = common T-lymphocyte antigen; IL = interleukin; TNF- α = tumornekrotiserende faktor- α .

Ikkebiologiske behandlinger af Graves' oftalmopati under afprøvning hos mennesker

Kombinationsbehandling med prednisolon og methotrexat er under afprøvning, men der foreligger ikke data herfra på nuværende tidspunkt. Kolkicin, et alkaloid som in vitro medfører nedsat produktionen af proinflammatoriske cytokiner og fibroblastaktivitet, er for nyligt anvendt i et kontrolleret studie, hvor effekten syntes at være sammenlignelig med effekten af peroral prednisolonbehandling og var bedre tålt [10]. Der blev tidligere knyttet store forventninger til behandling af GO med octreotid, en somatostatinanalog, som hæmmer sekretionen af væksthormon fra hypofysen og dermed nedsætter den hepatiske produktion af IGF-1. I kontrollerede, randomiserede, dobbeltblindede forsøg har man dog ikke kunnet påvise effekt af denne behandling [5].

Konklusion

De aktuelle behandlingsmuligheder for svær GO er fortsat utilfredsstillende. Blandt de mest lovende fremtidige behandlingsmuligheder er RTX- og anti-TNF- α -behandling, om end effekten af sidstnævnte ofte er begrænset til selve behandlingsperioden. RTX-behandling synes derimod ud fra den begrænsede erfaring hermed at kunne medføre langtidsremission. Immunologiske bivirkninger kan udgøre et problem, som formentlig limiteres ved samtidig prednisolonbehandling [4].

Effekten af de nye behandlingsmuligheder bør evalueres i prospektive, randomiserede, dobbeltblindede, kontrollerede studier, ikke mindst i lyset af det variable spontanforløb af GO. For RTX's vedkommende er et sådant studie, udgående fra Mayo klinikken, netop påbegyndt. Effektmål bør ud over de beskrevne delvis subjektive evalueringskriterier omfatte objektive parametre vurderet ved for eksempel magnetisk resonans-skanning.

Patienter, som responderer insufficient på standardbe-

handlingen, vil være en relevant målgruppe for nye medikamina. Det vil tillige være rationelt at søge at dæmpe den initiale inflammatoriske fase af GO, idet det er den, som bestemmer, hvor svære residualsymptomer patienterne får, når inflammationen aftager [5]. RTX eller TNF- α -hæmmere kunne således tænkes anvendt som primær monoterapi eller tillægsterapi til de patienter, som er i størst risiko for at få svær GO. Biofarmaka kunne endvidere tænkes anvendt som primær behandling hos patienter med samtidig diabetes mellitus og GO, idet både glukokortikoidbehandling (hyperglykæmi) og retrobulbær bestråling (udvikling af retinopati) er problematisk hos disse.

I øjeblikket er rygeophør, glukokortikoid behandling og kirurgi fortsat de bedst validerede behandlingsmuligheder for GO [5].

Korrespondance: *Daniel El Fassi*, Hæmatologisk Afdeling L, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: fassi@dadlnet.dk.

Antaget: 6. februar 2008

Interessekonflikter: Forfatterne har udført et klinisk studie af rituximabs effekt på Graves' sygdom og Graves' oftalmopati. Dette studie har været støttet af Roche A/S Danmark. *Claus Henrik Nielsen* har uøvet foredragsvirksomhed for Roche A/S Danmark.

Taksigelser: Overlæge, dr. med. *Hans C. Hasselbalch* takkes for samarbejde omkring initiering og udførelse af de anførte studier. Roche A/S Danmark, Novo Nordisk Fonden og Musikforelæggerne Agnes og Knut Mørks Fond takkes for økonomisk støtte.

Litteratur

1. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev* 2003;24:802-35.
2. Smith TJ, Hoa N. Immunoglobulins from patients with Graves' disease induce hyaluronan synthesis in their orbital fibroblasts through the self-antigen, insulin-like growth factor-I receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5076-80.
3. Khoo TK, Bahn RS. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of autoantibodies. *Thyroid* 2007;17:1013-8.
4. Nielsen CH, El Fassi D, Hasselbalch HC et al. B-cell depletion with rituximab in the treatment of autoimmune diseases: Graves' ophthalmopathy the latest addition to an expanding family. *Expert Opin Biol Ther* 2007;7:1061-78.
5. Wiersinga WM. Management of Graves' ophthalmopathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:396-404.
6. El Fassi D, Nielsen CH, Hasselbalch HC et al. Treatment-resistant severe, active Graves' ophthalmopathy successfully treated with B lymphocyte depletion. *Thyroid* 2006;16:709-10.
7. Salvi M, Vannucchi G, Campi I et al. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur J Endocrinol* 2007;156:33-40.
8. Paridaens D, van den Bosch WA, van der Loos TL et al. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye* 2005;19:1286-9.
9. Durrani OM, Reuser TQ, Murray PI. Infliximab: a novel treatment for sight-threatening thyroid associated ophthalmopathy. *Orbit* 2005;24:117-9.
10. Stamato FJ, Maciel RM, Manso PG et al. Colchicine in the treatment of the inflammatory phase of Graves' ophthalmopathy: a prospective and randomized trial with prednisone. *Arq Bras Oftalmol* 2006;69:811-6.

Faktaboks

Graves' oftalmopati forekommer i behandlingskrævende grad hos 5-10% af patienterne med Graves' sygdom. Ud over øjensymptomer har patienterne ofte kosmetiske gener og nedsat livskvalitet

De nuværende øjenspecifikke behandlinger er ud over lokal behandling, højdosisglukokortikoid og retrobulbær bestråling samt akut eller korrigerende orbitakirurgi

Behandlingen skal ud over øjenspecifik behandling rettes mod rygeophør og behandling af hypertyreosen

Behandling med monoklonale antistoffer mod B-lymfocytter og tumornekrosefaktor- α har vist lovende resultater i ukontrollerede studier af beskeden størrelse