

## Temanummer om nye biologiske behandlinger

Behandling med biologiske midler er ikke noget nyt. Regner vi vaccination med, anvendte Jenner allerede i 1796 et biologisk lægemiddel, og Statens Serum Institut blev grundlagt i 1902 med henblik på fremstilling af hesteserum til behandling af difteri.

Det nye er, at både midlet og målet bliver mere og mere specifikt. Genteknologiske metoder har gjort det muligt at »dissekere« sig frem til strukturen af f.eks. anti-stoffers bindingssteder og til strukturen af den epitop, som antistoffet bindes til. Og ved hjælp af andre moderne teknologier kan der fremstilles store mængder effektive præparater af høj og ensartet kvalitet.

Dette temanummer handler om behandling med disse genteknologisk fremstillede lægemidler, der i de fleste tilfælde er specifikt rettet mod et kendt mål. En fascinerende udvikling over en ganske kort årrække, hvilket lover godt for fremtidig yderligere specifik behandling.

God læselyst!

*Redaktør Bjarne Ørskov Lindhardt*

*E-mail: bolindhardt@dadlnet.dk*

## Biologisk terapi ved juvenil idiopatisk arthritis

Professor Troels Herlin

Århus Universitetshospital, Skejby, Børneafdelingen

Juvenil idiopatisk arthritis (JIA) er den hyppigste kroniske sygdom, der i barnealderen giver anledning til erhvervet handicap. Den patofysiologiske mekanisme for ledinflammation ved JIA er kompleks og involverer både det innate og det adaptive immunrespons. En ubalance mellem proinflammatoriske (interleukin (IL)-1, IL-6, tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ ) og antiinflammatoriske (IL-4, IL-10, *transforming growth factor*-b) cytokiner har stor betydning for udviklingen af arthritis [1]. Ved den systemiske JIA ses der forhøjet koncentration af en række proinflammatoriske mediatorer i serum [1]. Serum IL-6 er også målt forhøjet hos børn med aktiv polyartikulær JIA, og IL-12 er forhøjet ved aktiv oligoartikulær JIA. Kontrol med reguleringen af proinflammatoriske cytokiner indebærer muligheden for en målrettet behandlingsindsats og dermed opnåelse af en større sygdomskontrol. Tidlig kontrol med artritissygdommen er essentiel for at forhindre funktionsnedsættelse på lang sigt. Børn, der har JIA og er resistente for standardbehandling, har nu inden for dette årti kunnet tilbydes behandling med biologisk medicin, som er rettet mod dysregulerende proinflammatoriske cytokiner (**Tablet 1**).

### Antitumornekrosefaktor- $\alpha$ -behandling

#### Etanercept

Etanercept er et solubelt TNF $\alpha$ -receptor-immunglobulin G (IgG)-fusionsprotein, som binder frit TNF $\alpha$  og dermed blokerer dets virkning. Etanercept er indtil videre den eneste TNF $\alpha$ -hæmmer, som både i Nordamerika (Food and Drug Administration) og Europa (European Medicines Agency) er godkendt til behandling af polyartikulær JIA. I et todelt studie undersøgte 69 børn, der havde svær polyartikulær JIA og var refraktære eller intolerante for methotrexat (MTX) [8]. Initialt blev alle patienter behandlet med 0,4 mg/kg etanercept givet subkutant to gange ugentligt i 90 dage. Herved opnåede 51 (74%) American College of Rheumatology (ACR) Ped30-definitionen af bedring (mindst 30% bedring i tre af seks effektparametre) [8]. I den anden del af studiet blev gruppen af respondenter randomiseret til at fortsætte enten med placebo eller uændret med etanercept i fire måneder. Blandt de patienter, der fortsatte med etanercept, havde langt færre opblussen af sygdommen end blandt dem, der fik placebo (28% versus 81%), og mediantiden til opnåelse af sygdomsopblussen var signifikant kortere for placebogruppen (28 dage vs. 116 dage (etanercept),  $p < 0,001$ ) [8]. Efterfølgende langtidsstudier af effekten og sikkerheden af etanercept over henholdsvis to år, fire år og senest otte år er beskrevet [3]). Patienterne, i alt 58 inklusive placebogruppen, blev tilbudt at fort-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Studier af biologisk terapi til børn (n &gt; 50) med juvenil idiopatisk artrittis.

Forfattere, år	Design, størrelse	Varighed, måneder	Behandling	Målemetode	Resultater
Lovell et al, 2000 [2]	Åbent, n = 69 RCT, n = 51	3	ETA: 0,4 mg/kg	ACR Ped30	74%
		4	ETA/placebo	Opblussen	28% vs. 81%
Lovell et al, 2006 [3]	Ukontrolleret	48	ETA: 0,4 mg/kg	ACR Ped30	94% opnåede bedring
Quartier et al, 2003	Åbent, n = 61	13	ETA: 0,4 mg/kg	ACR Ped30	39% opnåede bedring
Horneff et al, 2004	Ukontrolleret, n = 322	Ikke angivet	ETA	Klinisk effekt, bivirkninger	Bedring over 12 måneder
Ruperto et al, 2007 [4]	DB-RCT, n = 122	3	INF3/ placebo	ACR Ped30	64% vs. 49%
		7	INF3/INF6		73% vs. 82%
Lovell et al, 2007 [5]	Åbent, n = 171 DB-RCT, n = 133	4	ADA: 24 mg/m <sup>2</sup>	ACR Ped30	83%
		7	ADA/placebo	ACR Ped30 Opblussen	60% vs. 35%
Giannini et al, 2007 [6]	Åbent, n = 190 DB-RCT, n = 122	4	ABA: 10 mg/kg	ACR Ped30	65%
		7	ABA/placebo		Ikke afsluttet
Yokota et al, 2007 [7]	Åbent, n = 56 DB-RCT, n = 43	1,5	TOC: 8 mg/kg	ACR Ped30	91%
		3	TOC/placebo	Opblussen	20% vs. 86%

DB = dobbeltblindet; RCT = randomiseret kontrolleret forsøg; ETA = etanercept; INF3 = infliximab 3 mg/kg intravenøst; INF6 = infliximab 6 mg/kg; ADA = adalimumab; ABA = abatacept; TOC = tocilizumab; ACR Ped30 = definition af American College of Rheumatology (ACR)-kriterier for 30% bedring

sætte med etanercept alene. Supplerende behandling med MTX blev dog givet efter det første år; 34% fik kombineret MTX og etanercept efter fire år. Der foreligger komplette effektdata for 32 patienter, der havde fået behandling med etanercept i fire år eller mere. Heraf havde 94% opnået ACR Ped30-respons, og 78% havde opnået 70% bedring (ACR Ped70-respons). Ved fireårsopfølgningen kunne det registreres, at 12 af 32 (38%) ikke længere havde artrittisaktivitet i nogle af leddene, og 80% kunne ophøre med steroidbehandling eller reducere dosis til under eller lig 5 mg pr. dag [3]. Bivirkningerne har været forholdsvis begrænsede. Således sås der hyppigst lokale injektionsreaktioner, hovedpine, mindre luftvejsinfektioner og abdominalia [8]. I løbet af de registrerede 318 patientår i studiet sås der en gennemsnitlig hyppighed af alvorlige bivirkninger på 0,12 pr. patientår uden tegn på øgning af hyppigheden med tiden. Etanercept har en kort halveringstid, hvilket er en fordel ved infektioner, som børn hyppigt udsættes for. Behandlingen er nem at administrere hjemme også til mindre børn. Etanercept bør dog ikke vælges ved svær uveitis, idet effekten er ringere end for de øvrige TNF-hæmmere.

### Infliximab

Infliximab er et kimærisk monoklonalt antistof, som binder og neutraliserer solubelt og membranbundet TNF- $\alpha$ . Selv om infliximab har været anvendt ligeså længe som etanercept, er resultaterne af et randomiseret placebo-kontrolleret studie først for nyligt blevet publiceret [4]. Studiets første fase bestod af en 14-ugers-periode, hvor infliximab 3 mg/kg/dosis (INF3) plus MTX blev sammenlignet med MTX alene givet til JIA-patienter, der havde suboptimalt MTX-respons efter mindst tre måneder og aktiv artrittis i fem eller flere led. Man opnåede

30% bedring (ACR Ped30) hos 63,8% i INF3-gruppen og hos 49,5% i placebo-gruppen, forskellen var ikke signifikant ( $p = 0,12$ ). Fra uge 14 og frem til uge 52 skiftede placebo-gruppen til behandling med infliximab 6 mg/kg/dosis (INF6), og INF3-gruppen fortsatte med uændret dosis. Efter 52 uger var der ingen forskel mellem de to grupper, hvor ACR Ped50 og ACR Ped70 opnåedes med hhv. 69,6% (78 af 112) og 51,8% (58 af 112) patienter. Antistoffer mod infliximab sås hyppigere og med højere titer i INF3-gruppen (38%) end i INF6-gruppen (12%). Infusionsrelaterede reaktioner sås hos 35% i INF3-gruppen i løbet af observationsperioden på 52 uger, hos 17,5% i INF6-gruppen i løbet af 38 uger, og hos 8,3% i placebo-gruppen i løbet af 14 uger. Tre patienter i INF3-gruppen fik opportunistiske infektioner: to fik moniliasis og en fik herpes zoster. Svære infektioner sås hos i alt seks patienter i infliximab-gruppen og to i placebo-gruppen. En patient døde ti dage efter infusion med infliximab som følge af sepsis [4]. Infliximab gives som intravenøs infusion, hvilket nødvendiggør indlæggelse. Infliximab gives fortrinsvis til børn med svær uveitis, hos hvem responsraten er høj. Desuden kan infliximab vælges til de børn, der ikke har responderet på de øvrige TNF-hæmmere.

### Adalimumab

Da adalimumab, et humaniseret monoklonalt TNF- $\alpha$ -antistof, ikke kan skelnes fra humant IgG, opnås der en så lav immunogenicitet, at der i modsætning til med infliximab ikke er behov for samtidig MTX-behandling. Præliminære data fra en fase III-randomiseret placebo-kontrolleret undersøgelse af adalimumabbehandling af børn med polyartikulær JIA foreligger nu og viser et markant respons og en relativ god sikkerhed over en i alt toårs observationsperiode [5].

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Adalimumab gives til børn som subkutan injektion 24 mg/kg hver 14. dag, maks. 40 mg. Ved slutningen af den initiale 16-ugers åbne fase opnåede 83% ACR Ped30-respons, 74% ACR Ped50-respons og 52% ACR Ped70-respons. I næstfølgende dobbelt-blindede fase, som forløb over 32 uger, indgik der 133 patienter [5]. Hos de patienter, der havde fået adalimumab, forekom der opblussen af sygdommen sjældnere end hos dem, der havde fået placebo under samtidig MTX-behandling (36,8% vs. 64,9%,  $p = 0,015$ ) såvel som uden MTX-behandling (43% vs. 71,4%,  $p = 0,031$ ). ACR Ped30-, ACR Ped50- og ACR Ped70-responset ved slutningen af de 48 uger var signifikant bedre hos de patienter, der havde fået adalimumab (hhv. 60%, 59% og 56%) end hos placebogruppen (hhv. 35%, 35% og 28%). Hyppigste bivirkninger var svie, udslæt ved injektionsstedet og øvre luftvejsinfektioner, og kun få patienter havde alvorlige bivirkninger. Adalimumab kan med fordel gives til børn med svær uveitis, hvor behandling med TNF-hæmmer er påkrævet. Behandlingen er nem at administrere hjemme.

**Interleukin 1-receptor-antagonist (anakinra og rilonacept)**

Behandling med rekombinant IL-1-receptor-antagonisten anakinra hæmmer virkningen af det proinflammatoriske cytokin IL-1 $\beta$ . Anakinra har vist en moderat effekt ved reumatoid arthritis (RA), men ikke så overbevisende som TNF-hæmmere, og kontrollerede studier af anakinra til behandling af JIA foreligger ikke. Derimod synes anakinra at være en god mulighed for de patienter, der har systemisk JIA og generelt responderer dårligt på TNF $\alpha$ -hæmmere, idet syv af ni patienter (77%) med svær systemisk JIA havde klart respons med anakinra i et åbent studie [9]. Den korte halveringstid betyder daglige subkutane injektioner, som kan svie, hvilket begrænser anvendelsen hos børn med JIA. Rilonacept, IL-1Trap, er en langtidsvirkende receptorbaseret hæmmer af IL-1 og gives med en uges interval; den er under afprøvning til børn med svær JIA. De foreløbige resultater er lovende.

**Interleukin 6-receptor-antagonist (tocilizumab)**

Høje koncentrationer af IL-6 spiller en vigtig rolle for patogenesen og udviklingen af systemisk JIA [1]. Således er der en tæt relation mellem niveauet af IL-6 og feberstigning, trombocytose og ledaffektion. Rekombinant monoklonalt IL-6-receptor-antistof (tocilizumab) har vist ganske lovende effekt ved den systemiske JIA-type. I et nyligt afsluttet japansk fase III-dobbeltblind studie blev der fundet en markant bedring med tocilizumab givet som infusion 8 mg/kg hver 14. dag i seks uger [7]. Således opnåedes ACR Ped30 hos 91% og ACR Ped70 hos 67,9% allerede efter seks uger. Herefter fulgte et 12-ugers-placebokontrolleret forløb, hvor ACR Ped30 var hhv. 90% og 60,9%, og ACR Ped70 var hhv. 85% og 34,8% for tocilizumabgruppen og placebogruppen ( $p < 0,001$ ). Ved afslutningen af 48 ugers observation havde 40 børn gennemført behandlingen, hvor infektioner (øvre luftvejsinfektioner og ga-

strointestinale infektioner) forekom hos fire (10%). Et europæisk/amerikansk dobbeltblindt kontrolleret studie er under planlægning.

**Anti-CD20 (rituximab)**

Depletering af autoreaktive B-celler med rituximab, der er et kimærisk monoklonalt antistof rettet mod CD20-receptoren, har indtil videre kun været forsøgt sporadisk hos patienter, der havde svær, refraktær JIA og ikke responderede på TNF $\alpha$ -behandlingen. Behandlingen gives som ugentlige infusioner (375 mg/m<sup>2</sup>) i fire uger, og i enkelte kasuistiske rapporter har man påvist god effekt [10].

**Abatacept**

Abatacept (CTLA-4Ig) er en selektiv kostimulatormediator, som hæmmer immunresponsen ved at nedregulere eller forhindre T-celle-aktivering. I et multicenter placebokontrolleret studie med abatacept til 190 børn med JIA blev det initalt givet som 10 mg/kg dag 1 og dag 15 og herefter hver 28. dag i fire måneder [6]. Samtidig behandling med MTX blev tilladt og blev givet til i alt 140 børn (73,7%). Efter den første åbne behandlingsperiode var ACR Ped30, ACR Ped50 og ACR Ped70 hhv. 75,9%, 60,2% og 36,1%. De patienter, som opnåede mindst ACR Ped30 fortsatte enten med abatacept eller placebo. Resultatet af den anden fase af behandlingen foreligger endnu ikke. Generelt er behandlingen forholdsvis sikker og veltålt.

**Konklusion**

Trods lovende effekt af biologisk terapi mangler vi stadig megen viden om, hvilke børn der har mest gavn af den nye terapi. Patienter med systemisk JIA responderer kun i mindre grad på TNF $\alpha$ -hæmmere, hvorimod anti-IL-1- og anti-IL-6-behandling synes at være mere rationel ved denne subtype. Selv om bivirkningerne umiddelbart synes at være beskedne, har vi endnu ikke fuld klarhed over, hvilke problemer, herunder risikoen for udvikling af kræft, behandlingerne kan give

**Faktaboks**

Effekten af tumornekrosefaktor (TNF) $\alpha$ -hæmmere etanercept, adalimumab og infliximab på arthritisaktiviteten ved polyartikulært forløbende juvenil idiopatisk arthritis (JIA) er stort set sammenlignelig

Infliximab og adalimumab ser dog ud til at være mere effektive til behandling af svær uveitis ved JIA end etanercept

Børn med systemisk JIA responderer ikke så godt på TNF-hæmmere, men responderer til gengæld godt på behandling med anti-interleukin (IL)-1 (anakinra) og anti-IL-6 (tocilizumab)

## 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, forsøgtes 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-