

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

af grundsygdommen eller af behandlingen. Indtil videre synes der ikke at være tegn på øget risiko for cancer ved behandling med anti-TNF-biofarmaka [11].

Kardiovaskulær sygdom

Høj dosis af infliximab har øget mortaliteten hos RA-patienter med inkompenaseret hjertesygdom (New York Heart Association-klasse III-IV). Området er dårligt belyst, da hjertesyg patienter ekskluderes fra anti-TNF-mAb-studier, og da inflammation i sig selv øger risikoen for kardiovaskulær mortalitet.

Immunogenicitet

Da biologiske lægemidler er proteiner, og da de som vacciner gives gentagne gange over længere tid til RA-patienter, er immunogenicitet med produktion af neutraliserende antistoffer et potentielt problem [12]. Der er således påvist antistofproduktion hos patienter, der er blevet behandlet med samtlige anti-TNF-lægemidler, og selv rituximab, som depleterer de cirkulatoriske B-celler, kan give antistofdannelse. Problemets omfang er ukendt, da der ikke rutinemæssigt monitoreres for antistofudvikling.

Perspektiver

Behandling af RA-patienter med biologiske lægemidler har ikke kun ændret forløbet hos mange patienter, det har også kastet lys over patogenesen og vist RA-sygdommens heterogenicitet. Der er fortsat mange uafklarede spørgsmål, f.eks. hvem skal have hvilken behandling og i hvor lang tid?

Antallet af biofarmaka til behandling af RA stiger i hastig

takt, hvilket vores viden om brugen af disse kostbare lægemidler desværre ikke gør. Der er derfor brug for biomarkører, med hvilke man kan udsige, hvem der vil have gavn af de enkelte midler. Der er også brug for sammenligning mellem de enkelte præparater, hvilket hidtil kun er sket i yderst begrænset omfang [13].

Korrespondance: *Bo Baslund*, Reumatologisk Klinik TA 4242, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: bbaslund@gmail.com

Antaget: 28. marts 2008

Interessekonflikter: Ingen

Artiklen bygger på et større antal referencer. En fuldstændig litteraturliste kan findes sammen med artiklen på www.ugeskriftet.dk

Litteratur

- Schulze-Koops H, Lipsky PE. Anti-CD4 monoclonal antibody therapy in human autoimmune diseases. *Curr Dir Autoimmun* 2000;2:24-49.
- Genovese MC, Becker JC, Schiff M et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114-23.
- El Fassi D, Nielsen CH, Bendtzen K. Rituximab (MabThera) til behandling af aktiv reumatoid arthritis. *Ugeskr Læger* 2006;168:4079-81.
- Edwards JC, Cambridge G. B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2006;6:394-403.
- Strand V, Kimberly R, Isaacs JD. Biologic therapies in rheumatology: lessons learned, future directions. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6:75-92.
- Hjardem E, Ostergaard M, Podenphant J et al. Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching from infliximab to a second tumor necrosis factor alpha inhibitor? *Ann Rheum Dis* 2007;66:1184-9.
- Mader R, Keystone E. Optimizing treatment with biologics. *J Rheumatol* 2007;80(suppl):16-24.
- Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007;66(suppl 3):iii2-22.
- Bendtzen K. Problemer ved klinisk brug af rekombinante proteiner. *Ugeskr Læger* 2003;48:4625.
- O'Dell JR. It is the best of times; it is the worst of times: is there a way forward? A plethora of treatment options for rheumatoid arthritis, but critical trial design issues. *Arthritis Rheum* 2007;56:3884-6.

Immunsystemet ved kronisk inflammation

Professor Klaus Bendtzen

Rigshospitalet, Institut for Inflammationsforskning, og BioMonitor A/S, Symbion, København

Resume

Medfødt og erhvervet immunitet er udviklet som forsvar mod infektioner og som bidrag til healing efter traumer. Kan fjernelse af mikrober og opheling ikke opnås, eller er immunsystemet dysreguleret, indtræder kronisk inflammation. Immunceller reagerer da gennem længere tid med andre celletyper i kar og organer. Ofte medvirker autoreaktive T-celler og autoantistofproducerende B-celler/plasmaceller. Processerne opdeles på baggrund af kliniske

manifestationer i organspecifikke og systemiske betændelsessygdomme. Årsagerne til disse sygdomme er generelt ukendte.

Akut inflammation er organismens omgående svar på mikrobiel invasion og vævsbeskadigelse. I processen indgår blodets koagulation samt rekruttering og aktivering af betændelsesceller fra blodbanen, især granulocytter. Formålet er at eliminere mikrober, fjerne cellulært debris og påbegynde helingsprocesser, således at den normale vævsarkitektur reetableres evt. med ardannelse. I de få tilfælde, hvor dette ikke opnås, vil

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

inflammationen fortsætte, og sammensætningen af infiltrerende betændelsesceller vil ændre karakter. Man taler nu om kronisk inflammation, og er processen lokaliseret, domineres vævet af mononukleære celler (T- og B-lymfocytter og makrofager) [1].

Innat (medfødt) og adaptiv (erhvervet) immunitet

Det medfødte immunsystem er et afgørende tidligt bolværk mod mikroorganismer [2-5]. Systemet består af celler, granulocytter, monocytter/makrofager, dendritceller, *natural killer*-celler og opløselige elementer f.eks. cytokiner, komplementfaktorer, defensiner og andre baktericide polypeptider. *Pattern-recognition receptors* (PRR), herunder *toll-like receptors* (TLR), er vigtige styrende komponenter i dette system.

Hvor det medfødte immunsystem spiller en afgørende rolle ved akut inflammation, overtages styringen ved kronisk inflammation af erhvervede og langsommere indsættende processer [1]. Her reagerer T- og B-lymfocytter specifikt på antigener, som »præsenteres« til T-celler ved hjælp af *major histocompatibility* (MHC)-molekyler på antigenpræsenterende celler, især dendritceller, makrofager, og B-celler; hos mennesket benævnes disse HLA-molekyler. Processen kan i dette tilfælde opformere T-celler med reaktivitet mod specifikke antigener, og B-celler kan differentiere til plasmaceller, som producerer immunoglobuliner (antistoffer) rettet mod specifikke antigener. Antigenerne hidrører ofte fra (glyko)-proteiner eller genetisk materiale, som T- og B-cellerne er blevet eksponeret for under den inflammatoriske proces, det være sig antigener fra mikrober (eksoantigener) eller egne antigener (autoantigener), som frigøres under den af infektion/inflammation frembragte vævsbeskadigelse. Ved *molecular mimicry* kan T-celler og antistoffer med reaktivitet over for eksoantigen krydsreagere med autoantigener. Den kroniske reaktion fører til udvikling af *memory* T- og B-celler, som kan initiere en hurtigere reaktion ved lignende infektioner/vævsdestruktioner på senere tidspunkter. Processen fortsætter, hvis eksoantigenerne ikke elimineres, f.eks. fordi processen gentager sig ved en ny mikrobiel invasion, eller hvis autoantigener frigøres som følge af nye traumer, eller fordi *molecular mimicry* giver anledning til yderligere vævsbeskadigelse og fornyet (auto)immunisering. Aktivering af T-celler med produktion af inflammatoriske cytokiner rekrutterer og aktiverer både lymfocytter og faktorer fra komplement-, koagulations-, fibrinolyse-, kinin/kallikrein-, leukotrien- og prostaglandin-systemerne, og flere betændelsesceller hidkaldes, herunder eosinofilytter og basofilytter/mastceller. Med dette komplekse klaviatur lykkes det ofte at eliminere årsagen til inflammationen.

Kronisk inflammatorisk sygdom

Kan den tilgrundliggende årsag til inflammationen ikke elimineres, eller er styringen af den akutte inflammation uhensigtsmæssig, bliver processen kronisk, og den får i sig selv patolo-

Faktaboks

Forhold som kan kompromittere udforskningen af menneskets autoimmunsygdomme

Autoimmunsygdomme præget af kronisk inflammation kan have flere udløsende årsager selv hos samme patient, og eksogene faktorer kan være elimineret, når sygdommene diagnosticeres

Genetiske associationer kan være knyttet til immunreaktivitet over for forskellige udløsende faktorer, som ikke nødvendigvis er de samme hos forskellige personer med samme kliniske sygdomsbillede

Autoantistoffer og autoreaktive T-celler kan være markører for sygdom/vævsskade uden selvstændig patogenetisk betydning for sygdommens initiale udvikling

Det kan ikke forventes, at man kan afklare alle tilgrundliggende faktorer for autoimmunsygdomme hos mennesket ved hjælp af dyremodeller med specifikt induceret autoimmunitet

gisk betydning [1]. Dette kan have mange årsager, der er relateret til eksogene faktorer (mikrober) og/eller endogene faktorer. Sidstnævnte behøver ikke at være »immunologiske«. Mikrotraumer kan f.eks. indgå: brusk- og knoglereaktioner efter ledtraumer, turbulens gennem blodbanens bifurkaturer, forhøjet blodtryk etc. Vævsreaktioner omkring fremmedlegemer (og tænder) samt iskæmisk betingede sår og infarkter kan også give kronisk inflammation.

Til de endogene faktorer hører også den arvelige styring af immunologiske processer. Dette gælder immunsystemets PRR/TLR, MHC, T- og B-celleceptorer (antistoffer), men også regulatoriske molekyler, som styrer antigenpræsentation til T-celler, receptorer for immunoglobulinernes Fc-dele, cytokiner, vækst- og apoptoseinducerende faktorer, komplementfaktorer og mange andre [6-8].

Kronisk inflammatorisk sygdom som følge af resistente eller reinficerende mikrober ses f.eks. ved kronisk tandkødsbetændelse, hvor recidiverende bakteræmi menes at disponere for arteriosklerose [9]. Lidelserne kan også opstå pga. idelige mikrotraumer med frigivelse af autoantigener. Autoantistoffer induceret af autoantigener kan manifestere sig systemisk via immunkompleksnedslag i karbanens endotel eller organspecifikt pga. immunkompleksnedslag i synovialis, alveoler og glomeruli [8, 10, 11].

Historisk set har udforskningen af immuninflammatoriske processer især inddraget studier af det adaptive immunsystem med fokus på MHC - T- og B-celleinteraktioner og antistoffer. Selv om dette har fejret triumfer ved bekæmpelsen af flere infektionssygdomme (vaccination), har disse studier kun i begrænset omfang ledt til nye og effektive strategier for behand-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Nogle kronisk inflammatoriske sygdomme, flere med autoimmune komponenter^a.

Uden kendt årsag	
Reumatoid arthritis og juvenil idiopatisk arthritis	Type 1-diabetes (type 2-diabetes)
Ankyloserende spondylitis (Bekhterevs sygdom)	Graves' sygdom
Sjögrens syndrom	Hashimotos thyroditis
Osteoarthritis	Addisons sygdom
Systemisk lupus	Multipel sklerose
Sklerodermi	Polyneuritis/polyradiculitis
Poly- og dermatomyositis	Alzheimers sygdom
<i>Mixed connective tissue disease</i>	Kronisk glomerulonefritis
Sarkoidose	Kronisk pyelonefritis
Wegeners granulomatose	Kronisk hepatitis (hepatitis B og C)
Crohns sygdom og ulcerøs kolitis	Kronisk pankreatitis (visse former)
Psoriasis med/uden arthritis	Kardiomyopati
Pemfigus vulgaris	Arteriosklerose
Kronisk uveitis	Essentiel hypertension?
Kronisk obstruktiv lungesygdom	
Interstitielle lungesygdomme	
Interstitiel cystitis	
Kendt udløsende årsag	Eksempler
Kroniske infektionssygdomme	Tuberkulose, kronisk parodontitis etc.
Allergiske sygdomme	Astma, kontakteksem etc.
Irritative/traumatiske lidelser	Silikose, iskæmisk betingede sår/infarkter etc.
Allotransplantation	<i>Host versus graft-</i> og <i>graft versus host-</i> reaktioner

a) Bemærk at visse kroniske autoimmune sygdomme i blodbanen ikke fremgår af listen, da inflammation per definition kun findes i vævene.

ling af kroniske inflammatoriske sygdomme (Tabel 1). Der er flere årsager til dette herunder en mangelfuld interesse for udforskning af det innate immunsystems rolle ved autoimmun sygdomme. Den centrale betydning af visse cytokiner ved disse lidelser er for eksempel først blevet åbenbar i de seneste år takket være spektakulære behandlingsresultater med biologiske lægemidler, der er rettet mod visse cytokiner [12, 13]. Den patogenetiske betydning af celler, som normalt ikke regnes for betændelsesceller, har også været negligeret [14-16]. Det drejer sig f.eks. om involvering af fibroblaster, synoviocytter samt brusk- og knogleceller ved inflammatoriske led-sygdomme og endotel- og glatmuskelceller ved arteriosklerose og vaskulitissygdomme (Figur 1). Endelig har immunologien lidt under hypoteser, som er blevet omfattet med for stor autoritet gennem (for) lang tid, og omvendt hypoteser, som er blevet forkastet på utilstrækkeligt grundlag. Illustrative eksempler er den såkaldte T-hjælper (Th)1/Th2-hypotese og begrebet suppressor-T-celler.

T-hjælper1/T-hjælper2-hypotesen

Delayed-type hypersensitivitet (DTH) indgår i mange kroniske betændelsessygdomme [1]. Man har længe ment, at T-cellemedieret vævsbeskadigelse ved disse lidelser skyldes ubalance i forholdet mellem Th1-celler, som via produktion af en særlig profil af cytokiner medierer DTH, og Th2-celler, som via en anden cytokinprofil nedregulerer DTH [20]. Denne Th1/Th2-hypotese har været genstand for umådelig interesse som forklaringsmodel for inflammationssygdomme især i eksperimentelle dyremodeller. Men Th1/Th2-modellen har længe været utilstrækkelig, fordi resultaterne gennem mange år ikke har kunnet tilpasses hypotesens forudsætnin-

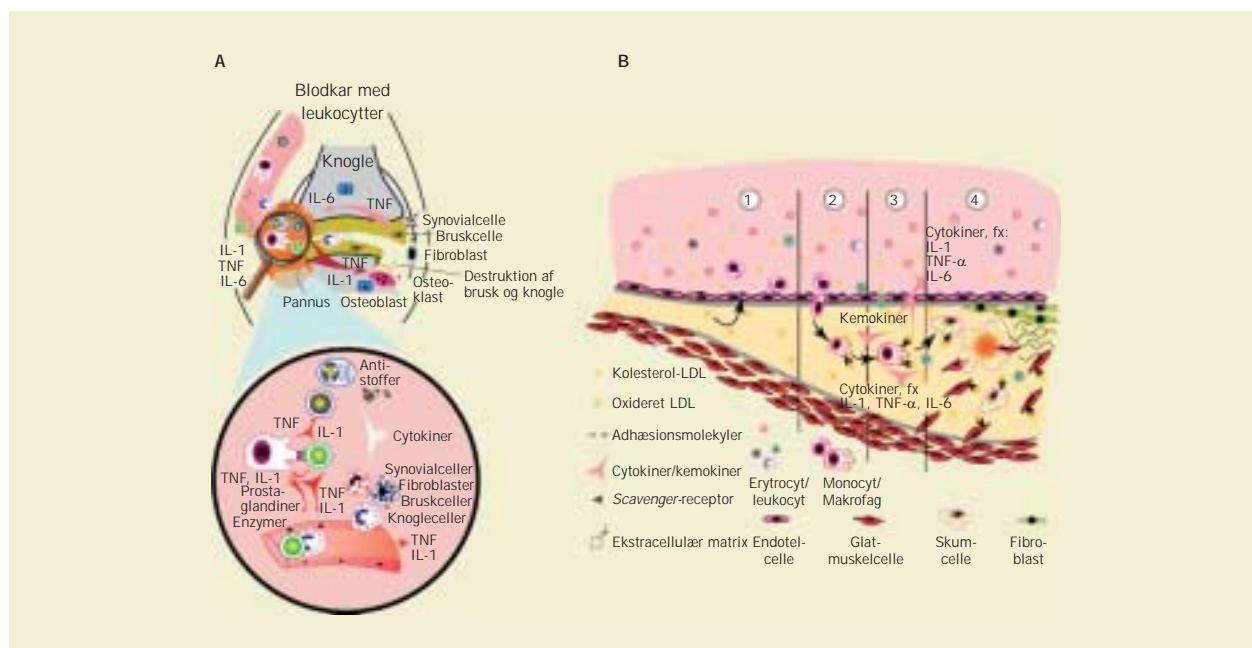
ger. Enkelte har opdateret den med en ny model, Th17-hypotesen [21]. Den tillægger cytokinet interleukin (IL)-17 en afgørende rolle for organspecifik autoimmunitet, infektioner og allergier i dyremodeller. Også IL-23 menes at være af central betydning for sygdomme, der er præget af kronisk inflammation, f.eks. Crohns sygdom, reperfusionsskæmiske tilstande og kronisk rejektion af transplantater [22, 23]. Selv om Th1/Th2-hypotesen nu er kommet til kort som essentiel model for udvikling af kroniske inflammatoriske sygdomme, har den dog bidraget til at øge forståelsen af væsentlige immunologiske fænomener. Men som andre dogmer har den også afsløret, hvorledes trænedede forskere gennem lang tid kan tilslutte sig ideer på trods af disses åbenlyse fejl og mangler [21].

Suppressor-T-celler/regulatoriske T-celler

T-celleafhængig regulering af immunreaktioner har været en central lære i immunologien siden 1960'erne, og begrebet suppressor-T-celler indførtes i 1970 og fulgtes i mange år med stor entusiasme. For stor entusiasme viste det sig, idet ideen gav anledning til farverige hypoteser og dårligt udførte forsøg, som alene tjente til »belysning« af forudfattede meninger [24]. Eksistensen af suppressor-T-celler blev efter 10-15 år forkastet af næsten alle, og studier af T-cellemedieret suppression blev lagt på is i de næste 10-15 år. Siden årtusindskiftet er ideen imidlertid revitaliseret i en grad, så mange i dag betragter suppressor-T-celler, nu kaldet regulatoriske T-celler (Treg), som en terapeutisk mulighed også ved kroniske inflammatoriske sygdomme [25, 26].

Treg findes i flere former i lymfeknuder og i cirkulationen, og de karakteriseres ved at indeholde en transkriptionsfaktor,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL



Figur 1. Immunsystemet ved lokal og systemisk kronisk inflammation eksemplificeret ved reumatoid arthritis (RA) og arteriosklerose. **A.** Det patofysiologiske billede ved RA efter diagnostidspunktet præges af symmetrisk, synovial inflammation med involvering af fra blodbanen rekrutterede og lokalt opformede immunceller i samarbejde med lokale celletyper (endotelceller, synoviocytter, fibroblaster, kondrocytter og osteoklaster/osteoblaster). Processen præges af kraftig karydannelses (angiogenese). I svære og langvarige tilfælde udvikles en pannus, som består af myriader af aktiverede mononukleære celler, evt. organiseret som lymfeknuder med T- og B-celle-områder. Ubehandlet fører processen til brusk- og knogledestruktion evt. ledsaget af ekstraartikulære manifestationer f.eks. fra kar og hjerte. RA blev især tidligere betragtet som en T-celle-medieret sygdom, men også B-celler har patogenetisk betydning. Dette fremgår af de gunstige effekter, som opnås ved specifik anti-B-celle-terapi [17, 18]. Der er påvist genetiske dispositioner ved RA, idet visse sygdomsmanifestationer er associeret med genetiske varianter af *human leukocyte antigen* (HLA)-DR1 og HLA-DR4 samt *toll-like receptors* (TLR)4 og andre TLR-strukturer [4]; to af sidstnævnte kodes i øvrigt af gener på X-kromosomet, hvilket måske bedre end køn/hormoner forklarer, at sygdommen hyppigst ses hos piger/kvinder. **B.** Skitsen viser udviklingen af arteriosklerose fra venstre mod højre. Det er i de senere år erkendt, at sygdommen beror på kronisk inflammation, en proces som forværes af de tidligere kendte risikofaktorer: eleveret kolesterolniveau i blodet især som lavdensitetslipoprotein (LDL) [10, 11, 19]. Inflammationen udspiller sig hovedsageligt i store og mellemstore arterier (1), især i områder med kraftig turbulens f.eks. omkring bifurkaturer. Kolesterol båret af LDL diffunderer meget tidligt i processen gennem endotelcellelaget til intima, og lipoproteiner retineres og undergår oxidative forandringer. Dette inducerer adhæsionsmolekyler i de overliggende endotelceller, som også producerer kemotaktiske faktorer, som i forening letter overgangen af monocytter og T-celler til den lipidholdige intima (2). Her differentierer monocytter til makrofager hjulpet af T-celle-deriverede cytokiner (3). Makrofagerne optager de oxiderede lipoproteiner og akkumulerer dem som dråber af kolesterolrestere. Herved fremkommer de for den arteriosklerotiske plaque karakteristiske skumceller (4). Også her er der påvist genetiske dispositioner, og det innate immunsystem synes også her at være af central patogenetisk betydning [5]. IL = interleukin; TNF = tumornekrosefaktor.

forkhead box protein 3, og et ret karakteristisk sæt af overflademolekyler. Treg synes via en effekt på dendritceller at kunne begrænse aktiveringen af autoreaktive T-celler, som måtte have undvejet centrale toleransinducerende processer. Her ved limiterer Treg under normale omstændigheder muligheden for, at en autoimmun proces initieres og forstærkes, dvs. Treg er et »periferet skjold« mod udvikling af autoimmunitet. Denne protektive mekanisme synes ikke at fungere optimalt hos patienter med visse autoimmunsygdomme muligvis som følge af en primær defekt i Treg eller som følge af udvikling af Treg-resistente T-celler.

Perspektiver

Mange af de i Tabel 1 anførte sygdomme er hver især næppe en, men en gruppe af systemiske sygdomme med mere eller mindre organspecifikt præg. For de fleste gælder, at sygdomsårsagen(erne) er ukendt(e). Selv om vor viden er utilstrækkelig til at danne basis for helbredende behandlingstilbud, har forskningen dog givet indsigt i patogenetiske mekanismer,

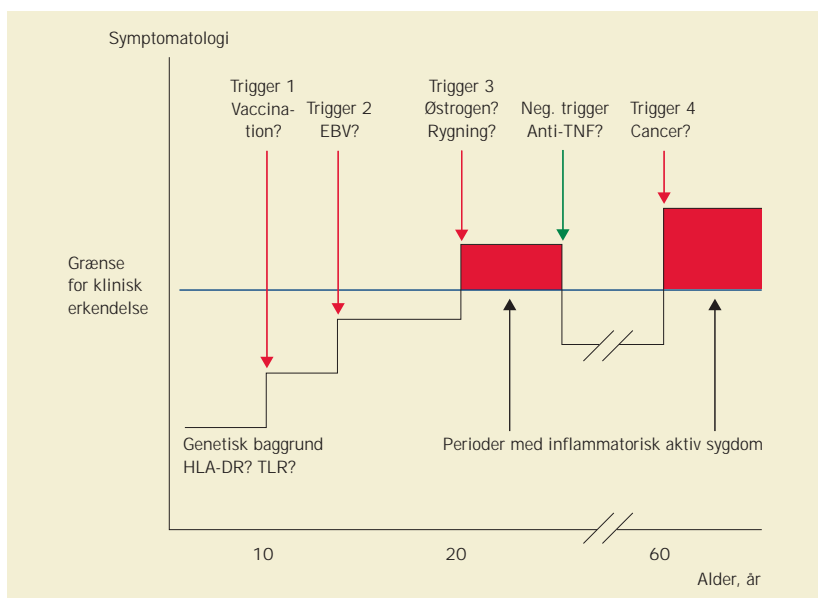
som kan bidrage til udviklingen af nye og effektive behandlinger.

Det er sandsynligt, at mange af de anførte sygdomme opstår som følge af defekter i en eller flere af ovenfor nævnte komplekse processer. Det kan være i form af uhensigtsmæssige reaktioner på infektioner og/eller andre hændelser, som kan ligge år tilbage fra de første sygdomssymptomer opstår: kønsmodning, vaccinationer, allergenpåvirkning og traumer (**Figur 2**). Sådanne sygdomme vil ofte være mere eller mindre genetisk betingede (styrer immunsystemets reaktioner og kan ligge til grund for kønsforskelle), og det er nu og da muligt at påvise sammenhænge med erhvervede faktorer, kost, rygning etc. Sygdomme, som har udviklet sig over måneder eller år, vil ofte ledsages af lokal vævsbeskadigelse pga. infektioner eller lokaliserede traumer. Dette kan med tiden føre til specifikke T- og B-cellereaktioner, og sådanne sygdomme vil da kunne rubriceres som autoimmunsygdomme.

Udforskningen af erhvervet immunitet har fejret store triumfer, om end de behandlingsmæssige fremskridt er begræn-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Figur 2. Hypotetisk udvikling af en kronisk immuninflammatorisk sygdom. Kronisk inflammation initieret af persisterende virusinfektion præges ofte af intermitterende sygdomsaktivitet med interpolerede inaktive perioder (*relapsing-remitting*). Denne manifestation kendes også fra visse autoimmunsygdomme, hvor de udløsende årsager ikke kendes, fx multipel sklerose og reumatoid arthritis [14, 27]. Skitsen viser en tænkt sygdomsudvikling hos en patient med (auto)immun arthritis. Sygdomsprocessen postuleres initieret allerede i barnealderen på grund af genetisk disposition. Kombinationen af flere aktiverende hændelser gør processen klinisk manifest i teenagealderen. Behandling med et såkaldt *disease-modifying anti-rheumatic drug*, her et anti-tumornekrosefaktor (TNF)- α -biofarmakon, inducerer remission, men sygdommen bliver atter manifest i alderdommen i forbindelse med neoplastisk sygdom. EBV = Epstein-Barr-virus; HLA = *human leukocyte antigen*; TLR = *toll-like receptors*.



sede, når det gælder kroniske inflammatoriske sygdomme med ukendt ætiologi. I den forbindelse kan det være hensigtsmæssigt at holde sig følgende for øje:

- Der kan være flere sygdomsinitierende faktorer (ætiologier) selv hos samme patient, og eksogene faktorer kan være elimineret, når sygdommene diagnosticeres. Dette vanskeliggør eller umuliggør en præcis afdækning af de udløsende årsager, og det kompromitterer værdien af populationsundersøgelser.
- Genetiske sammenhænge kan være komplekse og ikke betinget af et enkelt gen. De kan også være vanskelige at udrede, fordi genetiske associationer kan være knyttet til reaktivitet over for udløsende faktorer, som ikke nødvendigvis er de samme fra person til person, selv om de har samme symptombillede. Selv undersøgelser af enæggede tvillinger kan komme til kort i sådanne tilfælde.
- Autoimmunitet, dvs. specifik T- og B-celle-reaktivitet over for endogene faktorer, kan være opstået sent i sygdomsudviklingen. Autoimmunitet er altså ikke nødvendigvis en forudsætning for sygdommens opståen, også selv om autoimmuniteten kan forstærke allerede indledte destruktive processer og evt. være årsag til nye.
- Det kan ikke forventes, at man ud fra studier af dyremodeller med specifikt induceret autoimmunitet kan afklare alle tilgrundliggende faktorer for autoimmunsygdomme hos mennesker. Dyremodeller er relativt enkle manifestationer af menneskets komplekse sygdomsprocesser, er ofte udført på selektiv genetisk baggrund (indavlede dyr) og er i reglen tilvejebragt på basis af (formodet) viden om en el-

ler få patogenetiske mekanismer ved den sygdom, man ønsker at udforske.

Korrespondance: *Klaus Bendtzen*, Institut for Inflammationsforskning IIR7521, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: klaus.bendtzen@dbmail.dk

Antaget: 13. marts 2008

Interessekonflikter: *Klaus Bendtzen* har modtaget honorarer fra Wyeth og Schering-Plough og har aktier i BioMonitor A/S.

Taksigelse: Studiet blev støttet økonomisk af det Danske Bioteknologiske Program.

Litteratur

1. Bendtzen K. Immunfysiologi og immunpatogenese. I: Hansen NE, Haunsø S, Schaffalitzky de Muckadell OB, red. Medicinsk kompendium. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck A/S, 2004:75-101.
2. Bendtzen K, Bovin LF, Andersen V et al. Toll-lignende receptorer. Hvad bananfluer og en musestamme kan lære os om immunsystemet. *Ugeskr Læger* 2001;163:4562-5.
3. Janeway CA, Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002;20:197-216.
4. Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. *Nat Rev Immunol* 2006;6:823-35.
5. Yan ZQ, Hansson GK. Innate immunity, macrophage activation, and atherosclerosis. *Immunol Rev* 2007;219:187-203.
6. Bovin LF, Bendtzen K. Apoptose – programmeret celledød. *Ugeskr Læger* 1999;161:5778-82.
7. Nielsen CH, Marquart HV, Leslie RGQ. The role of complement in immune and autoimmune responses. *Transfus Med Hemother* 2005;32:68-82.
8. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fc-gamma receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol* 2008;8:34-47.
9. Geismar K, Stoltze K, Sigurd B et al. Periodontal disease and coronary heart disease. *J Periodontol* 2006;77:1547-54.
10. Getz GS. Thematic review series: the immune system and atherogenesis. *J Lipid Res* 2005;46:1-10.
11. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2006;83:456S-60S.
12. Bendtzen K, Nielsen H, Petersen J. Behandling af reumatoid artrit med anti-TNF α -antistof. *Ugeskr Læger* 1995;157:1689-90.
13. Strand V, Kimberly R, Isaacs JD. Biologic therapies in rheumatology: lessons learned, future directions. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6:75-92.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

14. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005;23:683-747.
15. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol* 2007;7:803-15.
16. Weyand CM. Immunopathologic aspects of rheumatoid arthritis: who is the conductor and who plays the immunologic instrument? *J Rheumatol Suppl* 2007;79:9-14.
17. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-81.
18. Browning JL. B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:564-76.
19. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
20. Von Herrath M, Sanda S, Herold K. Type 1 diabetes as a relapsing-remitting disease? *Nat Rev Immunol* 2007;7:988-94.
21. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996;17:138-46.
22. Steinman L. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med* 2007;13:139-45.
23. Neurath MF. IL-23: a master regulator in Crohn disease. *Nat Med* 2007;13:26-8.
24. Chen Y, Wood KJ. Interleukin-23 and th17 cells in transplantation immunity: does 23+17 equal rejection? *Transplantation* 2007;84:1071-4.
25. Waldmann H. Special regulatory T cell review: the suppression problem! *Immunology* 2008;123:11-2.
26. Tang Q, Bluestone JA. Regulatory T-cell physiology and application to treat autoimmunity. *Immunol Rev* 2006;212:217-37.
27. Steinman RM. Dendritic cells: versatile controllers of the immune system. *Nat Med* 2007;13:1155-9.

Nye medicinske behandlingsprincipper inden for hæmatologien

Overlæge Hans Carl Hasselbalch, overlæge Henrik Birgens, overlæge Inge Høgh Dufva, overlæge Anne-Marie Dalseg, overlæge Peter de Nully Brown, overlæge Morten Krogh Jensen & overlæge Anette Vangsted

Herlev Hospital, Hæmatologisk Afdeling L

Resume

Monoklonal antistofferterapi herunder brug af bl.a. anti-CD20-antistof (rituximab), anti-CD52-antistof (alemtuzumab) og anti-CD33-antistof (gemtuzumab og ozogamacin) er i dag integreret i behandlingen af patienter med malignt lymfom, kronisk lymfatisk leukæmi og akut myeloid leukæmi. Herudover anvendes rituximab i behandlingen af refraktær autoimmun hæmolytisk anæmi, idiosyncrasisk trombocytopenisk purpura og ved relaps af trombotisk trombocytopenisk purpura. Nye signaltransduktionshæmmere, dasatinib og nilotinib, anvendes i behandlingen af patienter, der har kronisk myeloid leukæmi og udvikler resistens over for imatinib. Thalidomid, lenalidomid og bortezomib har alle vist sig at være effektive ved myelomatose, og Janus kinase 2 (JAK2)-inhibitorer afprøves p.t. i fase II-studier med patienter med JAK2-positiv primær myelofibrose og beslægtede sygdomme.

Det hæmatologiske speciale er inden for de seneste ti år blevet beriget med betydelige terapeutiske landvindinger. Mange af disse fremskridt er baseret på introduktionen af såkaldte targeterede behandlingsprincipper, hvor behandlingen specifikt er rettet mod overfladeantigener på de celler, som er årsag til sygdommens udvikling (monoklonal antistofferterapi) eller rettet mod signaltransduktionsveje i cellen, som er unormalt aktiverede (signaltransduktionshæmmere). I det følgende be-

skrives nogle af disse vigtige nye medicinske behandlingsformer inden for de hæmatologiske sygdomme.

Hæmolytiske anæmier

Anti-D20-antistof (rituximab) ved autoimmun hæmolytisk anæmi

Rituximab (R) er et kimært humant immunglobulin G (IgG)1, κ -monoklonalt antistof, der er specifikt for CD 20-antigenet på humane B-lymfocytter. Stoffet medfører en selektiv in vivo-destruktion af B-lymfocytter og dermed en reduceret antistofsyntese. R kan være effektivt ved varmeantistofbeting af autoimmun hæmolytisk anæmi (AIHA), som er refraktær over for behandling med prednisolon, splenektomi og anden immunsuppressiv behandling [1, 2]. Patienter med kronisk kuldeantistofmedieret AIHA (kuldeagglutinationsyndrom) reagerer ikke særlig godt på glukokortikoid og cytotostatisk behandling. Effekten af splenektomi er skuffende. R synes at være et relevant førstelinjeparat med en klinisk betydende responsrate på ca. 50% [3]. Relaps ses hyppigt, men responderer ofte på fornyet behandling.

Ecilizumabbehandling af paroxysmisk nokturn hæmoglobinuri

Paroxysmisk nokturn hæmoglobinuri er en sjælden erhvervet klonal stamcellesygdom, hvor erythrocytterne mangler et vigtigt glykosylfosfatidylinositolanker for forskellige overfladeproteiner, herunder komplementinhiberende faktorer, først og fremmest CD59. Mangel på dette protein gør erythrocytterne abnormt følsomme for komplementmedieret hæmolyse. Sygdommen er karakteriseret ved kronisk intravaskulær hæmolyse og en øget trombosetendens. Ecilizumab er et hu-