

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

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 sygdommens naturhistorie.

Kun antistoffer rettet mod tumornekrosefaktor (TNF)- α 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- α og interferon (IFN)- γ (**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

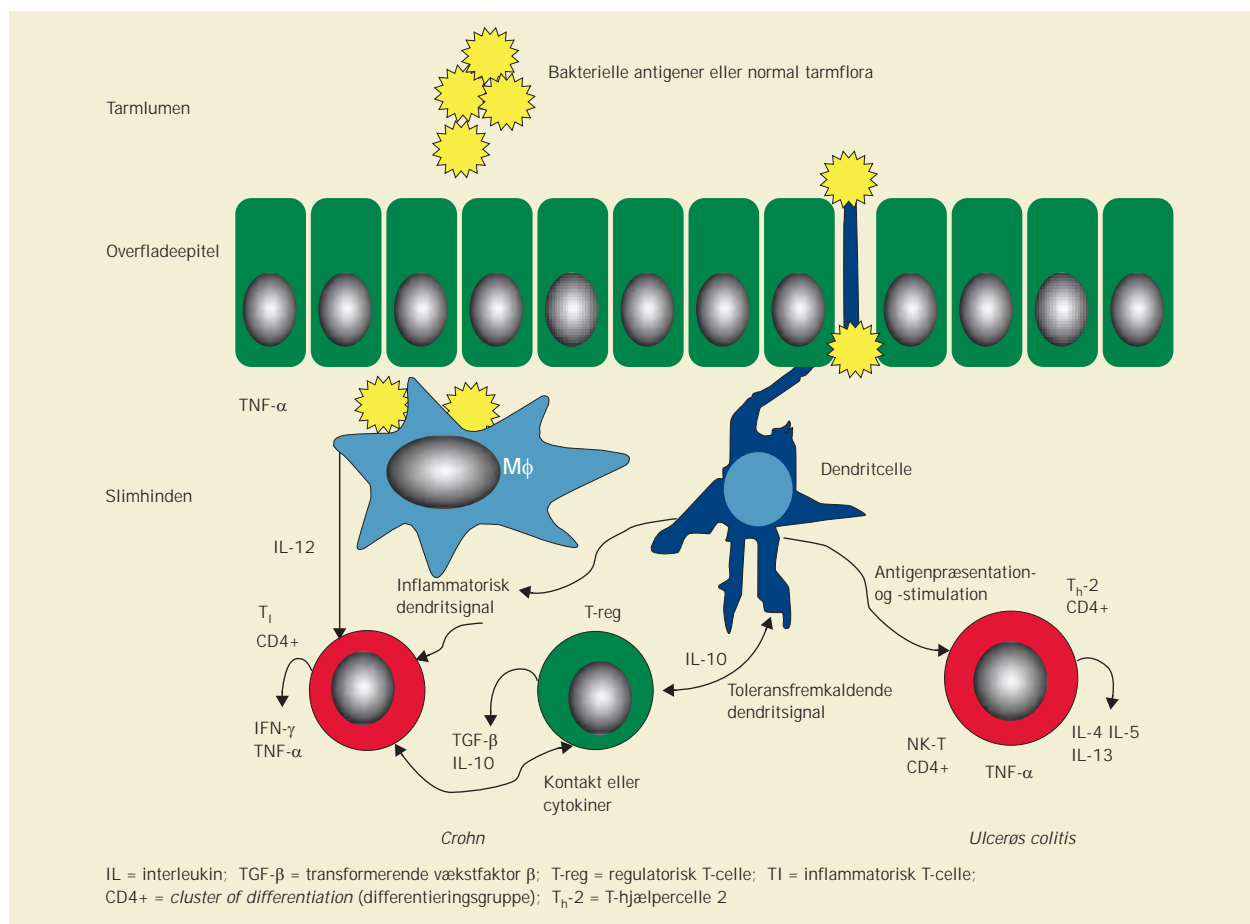
CDAI-score < 150: remission

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

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL



Figur 1. Hos en rask person er der et balanceret antigenrespons, hvor tarmbakterier via dendritiske celler stimulerer både inflammatoriske og tolerogene faktorer. Derved dirigeres immunresponsen af en balance imellem regulatoriske og inflammatoriske T-celler. Ved Crohns sygdom er balancen brudt, og slimhindemiljøet domineres af proinflammatoriske cytokiner (interferon (IFN)- γ og tumornekrosefaktor (TNF)- α), som har proteolytisk effekt på epitel og mucosa. Ved colitis ulcerosa gør de samme forhold sig gældende, men det er imidlertid omdiskuteret, hvilket cytokinmiljø som er hovedårsagen til den inflammatoriske reaktion.

Derudover findes der defekt programmeret celledød (apoptose), således at de inflammatoriske T-celler har længere levetid. TNF- α syntetiseres i en transmembran form, som kan binde TNF- α -antistoffer som infliximab og adalimumab. Det har betydning for behandlingsresponsen, idet signalering ind i T-cellen udløser celledød (apoptose).

Ved UC er den biologiske sammenhæng mindre afklaret (Figur 1). Der er beskrevet sygdomsassocierede gener, men en funktionel sammenkobling som beskrevet ved CD foreligger ikke. Et væsentligt slutprodukt i den inflammatoriske proces er imidlertid TNF- α , og infliximab er indtil nu det eneste biologiske lægemiddel, der er afprøvet og registreret til behandling af UC.

Crohns sygdom

Targan påviste i 1997 [2], at blandt patienter med moderat til svær sygdomsaktivitet, responderede 65% på infliximab, og at remission kunne opnås hos 33% (Tabel 1), hvilket var signifikant bedre end responsen på placebo.

I det store ACCENT I-studie [3] blev der givet tre doser

influximab intravenøst som induktion (5 mg/kg) uge 0, uge 2 og uge 6. Respons og remission uge 2 blev opnået hos henholdsvis 59% og 27%. Tre doser medførte en lidt højere responsrate end en enkelt dosis ($p = 0,035$), men den terapeutiske gevinst var begrænset (69% versus 59%). Der blev efterfølgende givet infliximab (5 mg/kg eller 10 mg/kg) eller placebo hver ottende uge til dem, som havde opnået respons eller remission i uge 2, og data blev gjort op efter 54 uger (Tabel 1). Der var ikke nogen terapeutisk gevinst ved den høje dosis.

En række faktorer har været undersøgt med henblik på at finde ud af, hvilke undergrupper der er velegnede til infliximabbehandling. Patienter med forhøjet C-reaktivt protein (CRP) har bedre effekt af infliximabbehandling end patienter uden CRP-forhøjelse. Samtidig behandling med immun-suppressive stoffer som azathioprin og methotrexat forbedrer ligeledes responsraten fra 39% til 74%. Det er uafklaret, om den forbedrede effekt skyldes, at der i mindre grad dannes antistoffer mod behandlingen. Det er omdiskuteret, om man skal vælge episodisk behandling med tre doser infliximab

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Væsentlige resultater fra studier med infliximab og adalimumab til behandling af Crohns sygdom. CDAI = Crohn Disease Activity Index.

Studie	Dosering	Respons med reduktion i CDAI >70, %	Remission CDAI <150, %	Bemærkninger
<i>Infliximab</i> Targan	Enkelt dosis i.v.	4 uger: 17 12 uger: 12	4 uger: 4	Infliximab som induktionsbehandling for at opnå respons eller remission
	Placebo (5/10/20 mg/kg)	4 uger: 65 12 uger: 41	4 uger: 33	
Accent I	3 doser i.v. (5 mg/kg uge 0, 2 og 6)	54 uger: 17	54 uger: 11	Patienterne blev evalueret efter første dosis uge 2
	efterfulgt af placebo	43	25	
	5 mg/kg/8. uge 10 mg/kg/8. uge	53	33	
<i>Infliximab (fistler)</i> Accent II	3 doser i.v. (5 mg/kg uge 0, 2 og 6)	Uge 14: 70	Uge 54: 19	Infliximab til patienter med fistulerende Crohn. De opgivne data er for komplet respons (ingen drænerende fistler)
	efterfulgt af placebo 5 eller 10 mg/kg/8. uge		Uge 54: 36	
<i>Adalimumab</i> Classic I	2 doser s.c. (uge 0 og 2)	4 uger: 37	4 uger: 12	Adalimumab som induktionsbehandling til at opnå respons eller remission De patienter, som opnåede remission uge 4, kunne videreføres i det remissionsbevarende studie Classic II
	Placebo	54	18	
	40 mg/20 mg	59	24	
	80 mg/40 mg 160 mg/80 mg	59	36	
Classic II	2 doser s.c. (40 mg) uge 0 og 2 derefter		56 uger: 44	(uge 0 og 2 er uge 4 og 6 efter Classic I)
	Placebo		79	
	40 mg hver 14. dag 40 mg ugentligt		83	
Charm	2 doser s.c (uge 0 og uge 2)	56 uger: 30	56 uger: 12	Ingen placeboarm før efter uge 4. Patienter med respons videreførtes
	80 mg/40 mg	74	36	
	Placebo 40 mg hver 14. dag 40 mg ugentligt	77	41	
GAIN	2 doser s.c. (uge 0 og uge 2)	4 uger: 34	4 uger: 7	Adalimumab til patienter med behandlingssvigt eller intolerans ved infliximabbehandling
	Placebo 160 mg/80 mg	52	21	

uge 0, uge 2 og uge 6 eller vedvarende behandling hver otte uger med eller uden azathioprin. ACCENT I-studiet viste ikke nogen signifikant forskel på disse strategier, men i senere studier har man påvist, at regelmæssig langtidsbehandling giver færre komplikationer som fistler og behov for operationer.

Adalimumab blev registreret til behandling af CD i 2007. I CLASSIC I-studiet er tre doseringer anvendt som remissionsinducerende behandling hos patienter med moderat til svær aktiv sygdom [4]. Optimal subkutan dosis var 160 mg dag 0 efterfulgt af 80 mg efter 14 dage (Tabel 1). Den remissionsbevarende effekt blev dokumenteret i CLASSIC II (Tabel 1) [5]. I CHARM-studiet [6], der var designet til at vurdere den remissionsbevarende effekt, fik alle patienter en induktionsbehandling med 80 mg uge 0 efterfulgt af 40 mg dag 14. Uge 4

havde 58% af patienterne responderet og blev efterfølgende randomiseret til enten placebo, 40 mg adalimumab hver anden uge eller 40 mg adalimumab ugentligt (Tabel 1). Der var ikke forskel på effekten af 40 mg hver anden uge eller ugentligt.

GAIN-studiet [7] viste, at hvis infliximabbehandling svigter på grund af tabt effekt eller overfølsomhedsreaktion/allergisk reaktion, kan disse patienter efterfølgende behandles med adalimumab. Induktionsbehandling med 160 mg og 80 mg efter 14 dage gav remission efter fire uger hos 21% mod 7% i placebogruppen og 70 CDAI-points fald hos 52% og hos 34% i placebogruppen.

Colitis ulcerosa

Infliximabbehandling af UC er tidligere systematisk gennem-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

gået i Ugeskriftet [8]. Behandlingsalgoritmerne hviler primært på de to store studier ACT-I og ACT-II [9] samt et studie af *Järnerot et al* [10]. I ACT-I studiet blev det påvist, at infliximab (5 mg/kg og 10 mg/kg) havde en remissionsinducerende effekt hos patienter med moderat til svær aktiv sygdom (69% (10 mg/kg) og 62% 5 mg/kg) og en effekt hos 37% i placebo-gruppen. Effekten blev efterfølgende vurderet efter 54 uger og var flere gange større hos de aktivt behandlede. I *Järnerot et al's* studie bedømte man infliximabs effekt på kolektomiraten. Hos patienter med et partielt, men ikke komplet respons efter 3-4 dages steroidbehandling, blev kolektomiraten nedsat til 0% hos infliximabbehandlede og 63% i placebo-gruppen, hvorimod infliximabbehandling ved et fulminant forløb uden steroidrespons ikke medførte nogen nedsættelse af kolektomiraten (47% versus 69%). Ved både fulminant colitis og moderat til svær colitis er det et væsentligt formål, at opnå et »terapeutisk vindue« til iværksættelse af recidivprofylaktisk azathioprinbehandling.

Inflammatorisk tarmsygdoms-associerede symptomer og komplikationer

Crohn fistler

Crohn fistler bedres ved infliximabbehandling [11] (Tabel 1) (ACCENT II-studiet) og adalimumabbehandling. Der opnås mindre sekretion fra fistlerne, hvilket sammen med den reducerede inflammationsgrad er en betydelig terapeutisk gevinst for patienterne. I åbne behandlingsforløb har man med magnetisk resonans-skanning dokumenteret, at biologisk terapi i op til et år formentlig kan hele fistler med fibrosering af fistelgangssystemet.

Ledsymptomer

Biologisk terapi er effektiv, både når der er tale om perifer artropati, som forløber parallelt med sygdomsaktiviteten i tarmlidelsen, og ved sacroiliitis og ankyloserende spondylitis.

Øjensymptomer

Øjensymptomer (uveitis, episkleritis og skleritis) responderer godt på biologisk behandling.

Pyoderma gangrenosum

Man har i kontrollerede studier påvist 46% respons ved infliximab og 6% respons i placebo-gruppen. Infliximab kan også anvendes ved peristomal pyoderma-sårddannelser.

Bivirkninger

Infektionskomplikationer er den væsentligste bivirkning. Det er vigtigt at sikre, at patienter, som behandles med infliximab, ikke har ubehandlet tuberkulose eller tidligere tuberkulose. Der er strategier for forundersøgelser af patienter med tuberkulintest (Mantouxreaktion) og røntgen af thorax med eller uden supplerende tuberkuloseblodprøve (QuantiFER-

RON-TB Test). Der er løbende postmarketingsregistreringsarbejde i TREAT-registret [12] og Dansk Colitis-Crohn database. Mortaliteten er den samme blandt patienter i biologisk terapi som blandt patienter i traditionel behandling. Langvarig steroidbehandling er en risikofaktor for øget mortalitet og morbiditet. Lymfom har været en bekymring siden behandlingerne blev introduceret. Der synes ikke generelt at være en øget forekomst, men der skal advares imod det højmalighe hepato-spleniske lymfom, hvoraf der hidtil er rapporteret ti tilfælde hos yngre patienter (< 30 år), som havde CD og var i behandling med både azathioprin og infliximab.

Behandlingsstrategi

(slimhindeheling, step up versus top down)

Hvor længe patienter skal have biologisk terapi, er vanskeligt at afgøre. Data har dokumenteret effekten blandt CD- og UC-patienter i op til 2-3 år. Det er væsentligt at fremsætte, hvilke behandlingsmål der stræbes efter, inden den biologiske terapi begynder. Vil man opnå »en bro« til forebyggende azathioprin, og/eller vil man opnå slimhindeheling? Vil man kombinere azathioprin med biologisk terapi eller vælge biologisk terapi alene?

De første studier, hvori behandlingsmålet har været klinisk respons eller remission, har ikke påvirket langtidsresultaterne med henblik på operationsrater og komplikationer. Derimod har man i nyere undersøgelser påvist, at hvis der opnås slimhindeheling med en tidlig indsats med biologisk behandling og immunsuppression, kan sygdommens udvikling måske ændres, således at langtidskomplikationerne reduceres.

Kommende nye biologiske behandlinger

Nye behandlinger med fokus på TNF- α har dokumenteret deres effekt, bl.a. certulizumab-pegol (pegylet TNF- α -antistof), som kan anvendes som tredje alternativ efter infliximab og adalimumab. Biologiske behandlinger mod andre dele af den inflammatoriske kaskade har også dokumenteret effekt, men er endnu ikke registreret, bl.a. natalizumab ved CD, hvor behandlingen er rettet mod T-celle-integrin $\alpha 4\beta 7$, IL12-antistoffer, antistoffer rettet imod T-celle-undertyper (CD3 og CD25) og mikrobiologiske behandlinger (probiotika og piskeorm (*trichiuris suis*-æg)).

Konklusion

Biologisk terapi til inflammatoriske tarmsygdomme er det største behandlingsfremskridt siden introduktionen af steroid i 1950'erne. Infliximab og adalimumab er velegnet til både remissionsinduktion, recidivprofylakse og behandling af Crohn fistler. Inden biologisk terapi anvendes, skal behandlingsmålet såvel som monitorering heraf defineres. Infektioner bør overvåges nøje, specielt atypiske forløb, og tuberkulose skal udelukkes inden behandlingen. Kommende studier vil afklare, om man skal vælge *step up*- eller *top down*-strategi og ligeledes kortlægge strategier ved antistofdan-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

nelse imod biologiske lægemidler og muligheden for at kombinere biologiske lægemidler med forskellige angrebspunkter.

Korrespondance: *Jørgen Agnholt*, Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C. E-mail: jorge@as.aaa.dk

Antaget: 24. april 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007;369:1627-40.
- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33.
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-9.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
- Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829-38.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
- Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85.

Biologisk behandling af multipel sklerose

Professor Per Soelberg Sørensen & overlæge Finn Sellebjerg

Rigshospitalet, Dansk Multipel Sclerose Center,
Neurologisk Afdeling

Multipel sklerose (MS) er en inflammatorisk demyeliniserende sygdom, der er lokaliseret til den hvide substans i hjernen og rygmarven. De hyppigste symptomer er spastiske

pareser, føleforstyrrelser, synsnedtættelser, manglende kontrol af blære og tarm samt tab af intellektuelle færdigheder. Der er i Danmark p.t. ca. 7.000 patienter med MS. I 1996 blev interferon (IFN)- β -1b godkendt som det første bioteknologisk fremstillede lægemiddel til behandling af attackvis MS, og i 2006 blev antistoffet natalizumab godkendt til behandling af visse patienter med attackvis MS.

For tiden er en række andre monoklonale antistoffer under afprøvning, og flere af dem har vist meget lovende resultater i fase II-forsøg. Der er således ingen tvivl om, at vi i løbet af de næste fem år vil se en kraftig øgning i anvendelse af biologisk behandling af MS (**Tabel 1**).

Interferon- β

IFN- β , der er førstevalgsbehandling til attackvis MS, findes i to typer: IFN- β -1a, der har en aminosyrefrekvens identisk med det humane IFN- β og er glykosyleret [1, 2], og IFN- β -1b, der adskiller sig fra humant IFN- β ved at mangle aminosyren methionin i position 1, at have serin substitueret med cystein i position 17 og ikke være glykosyleret [3].

IFN- β er et cytokin med en række antiinflammatoriske effekter.

I flere randomiserede dobbeltblindede placebokontrollerede multicenterstudier har man dokumenteret effekten af IFN- β på attackvis MS i form af en reduktion af attackfrekvensen på omkring 30%, og i nogle studier har man tillige dokumenteret reduceret sværhedsgrad af attacker. En mere udtalt effekt på sygdomsaktiviteten er påvist ved magnetisk resonans (MR)-skanning, og en mindre forsinkelse af sygdomsprogressionen er målt på de anvendte *rating scales* [1-3].

Faktaboks

Biologisk behandling af multipel sklerose (MS) med uspecifik immunomodulation med interferon- β fra 1996

Ny udvikling er specifik immunomodulation med monoklonale antistoffer

Det første monoklonale antistof, der er registreret til behandling af MS, er natalizumab, der er rettet imod adhæsionsmolekylet α 4-integrin

Mere effektiv behandling med monoklonale antistoffer

Nye monoklonale antistoffer til behandling af MS er under afprøvning med meget lovende resultater

Disse omfatter alemtuzumab rettet imod CD52 på overfladen af alle lymfocytter, daclizumab rettet imod CD25, der er α -kæden i interleukin-2-receptoren, samt rituximab og ofatumumab rettet imod CD20 på B-lymfocytter