

Adalimumab til behandling af aktiv reumatoid artrit

Professor Klaus Bendtzen

H:S Rigshospitalet, Finsencentret,
Institut for Inflammationsforskning

Adalimumab er et humant, monoklonalt antistof rettet mod cytokinet tumornekrotiserende faktor α (TNF- α), også kaldet TNFSF1A (Tabel 1). Adalimumab er produceret ved genteknologi og indeholder ingen artsfremmede bestanddele. Medicamentet markedsføres til behandling af voksne med inflammatorisk aktiv, kronisk leddegigt (RA), hvor tidligere behandling med *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARDs) ikke har givet tilstrækkelig effekt. Behandlingen gives oftest sammen med methotrexat (MTX). Erfaringer med relaterede anti-TNF-biofarmaka (infliximab og etanercept) la-

der formode, at stoffet kan få anvendelse ved behandling af andre kroniske betændelsessygdomme.

De foreliggende kliniske studier med behandling med adalimumab ved RA tyder på en god effekt på kliniske og radiologiske parametre hos godt halvdelen af patienterne. Behandlingen tåles godt, men der er rapporteret om reaktioner på injektionsstederne og alvorlige infektioner. Antistofudvikling og dermed risiko for behandlingssvigt og resursepild er set, på trods af medicamentets »humane« peptidsekvenser.

Tumornekrotiserende faktor ved kronisk leddegigt

RA er formentlig en gruppe af systemiske immunsygdomme med ukendt ætiologi. Det patofysiologiske billede præges af symmetrisk, kronisk, synovial inflammation med involvering af immunceller, hvilket ubehandlet ofte fører til brusk- og knogledestruktion. Nu og da ses der ekstraartikulære mani-

Tabel 1. TNF- og TNF-receptor-superfamilierne.

TNF-superfamilien		TNF-receptor-superfamilien	
systematisk navn	akronym (listen er ikke komplet)	systematisk navn	akronym (listen er ikke komplet)
TNFSF1A	TNF- α (TNFSF2)	TNFRSF1A TNFRSF1B	TNF-RI, CD120a, p60 TNF-RII, CD120b, p80
TNFSF1B	TNF- β , LT- α (TNFSF1)	TNFRSF1A TNFRSF1B	TNF-RI, CD120a, p60 TNF-RII, CD120b, p80
TNFSF3	LT- β , TNF- γ	TNFRSF3	LT- β R, CD18, TNF-RIII
TNFSF4	OX40L, CD134L	TNFRSF4	OX40
TNFSF5	CD40L, CD154, TRAP	TNFRSF5	CD40
TNFSF6	FasL, Apo1L, CD178, CD95L	TNFRSF6 TNFRSF6B	Fas, CD95, Apo 1 DcR3
TNFSF7	CD27L, CD70	TNFRSF7	CD27
TNFSF8	CD30L, CD153	TNFRSF8	CD30
TNFSF9	4-1BBL, CD137L	TNFRSF9	4-1BB, CD137
TNFSF10	TRAIL, Apo 2L	TNFRSF10A TNFRSF10B TNFRSF10C TNFRSF10D	TRAIL-R1, Apo2 TRAIL-R2 TRAIL-R3 (decoy) TRAIL-R4
TNFSF11	RANKL	TNFRSF11A TNFRSF11B	RANK OPG, OCIF, TR1
TNFSF12	TWEAK, Apo 3L	TNFRSF12	TWEAK-R
TNFSF13	APRIL		
TNFSF13B	BAFF, THANK	TNFRSF13B-C	TACI, BAFF-R
TNFSF14	LIGHT	TNFRSF14	LIGHT-R, HVEM
TNFSF15	TL1, VEGI	TNFRSF15 TNFRSF16 TNFRSF17	- NGF-R BCMA
TNFSF18	AITRL, GITRL	TNFRSF18	GITR, AITR

Målet for adalimumab er alene TNFSF1A/TNF- α (kursiveret ovenfor). TNFSF1B, -3, -4, -5, -6, -10 og -11 vides nu også af betydning ved inflammation, men det er ukendt, om målrettet neutralisation af en eller flere af de øvrige familiemedlemmer kan få terapeutisk betydning.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

festationer. Medlemmer af TNF-superfamilien af signalpeptider (Tabel 1) er af central patogenetisk betydning ved RA og en række andre immuninflammatoriske sygdomme [1]. Blandt de vigtigste er TNF- α , som signallerer via binding til to TNF-receptorer på en række celletyper, herunder leukocytter, endotelceller, bruskceller, synovialceller og knogleceller. Hos patienter med RA produceres TNF- α i øget mængde i de sygdomsramte væv. Virkningen på endotelceller og leukocytter medvirker til at rekruttere aktiverede betændelsesceller til ledene – det øger yderligere lokalproduktionen af cytokinet. Den direkte virkning af TNF- α på kondrocytter og osteoklaste fører til destruktion af leddene, og dette accentueres af cytokinets induktion af matrixmetalloproteinaser og af andre vigtige proinflammatoriske cytokiner, herunder interleukin-1 (IL-1), i de afficerede væv. Det er på den baggrund forståeligt, at langtidsbehandling med anti-TNF-biofarmaka har vist sig at være effektivt hos mange patienter med RA – også i Danmark [2-5].

Kemi

Adalimumab er et humant IgG1: κ -monoklonalt antistof, hvor man ved såkaldt *phage-display*-teknologi har udvalgt variable tung- og letkæder med reaktivitet over for humant TNF- α [6, 7]. Stoffet produceres ved rekombinant DNA-teknologi, og det udtrykkes i celler fra pattedyr. Stoffet indeholder 1.330 aminosyrer, og molekylvægten er 148 kDa.

Virkning

Adalimumab er som infliximab en specifik hæmmer af TNF- α 's binding til TNF-receptorer på en række målceller, herunder endotelceller, T-lymfocytter, neutrofilocytter, kondrocytter og osteoklaste. Stoffet hæmmer derfor en række funktioner, som opreguleres af TNF- α . Det gælder f.eks. ekspresion af adhæsionsmolekyler, produktion af matrixmetalloproteinaser og IL-1 samt brusk- og knoglecellemedieret vævsnedbrydning (se ovenfor). Bindingen til TNF- α er svagere end for infliximab, og begge medikamenter har ingen målelig binding til det nærtstående TNF- β (TNFSF1B). Som infliximab kan adalimumab i nærvær af komplement lysere celler *in vitro*, såfremt de har TNF- α udtrykt på overfladen. Betydningen af dette for den kliniske effekt er uafklaret, men den er formentlig væsentlig.

Farmakokinetik

Biotilgængeligheden ved subkutan injektion er samlet angivet til at være godt 60%, men en betydelig interindividuel variation kan tænkes, som det er observeret ved subkutan indgift af etanercept [8].

Distributionsvolumen i en rask voksen er 5-6 l, og en maksimal plasmakoncentration på ca. 5 μ g pr. ml opnås ca. fem dage efter subkutan injektion af en enkelt dosis på 40 mg. Halveringstiden varierer fra 10 dage til 20 dage. En *steady-state*-koncentration i blod på 5-9 μ g pr. ml opnås hos RA-patienter

på standarddosering. Der er observeret øget *clearance* hos patienter med anti-adalimumab-antistoffer, og der er lavere *clearance* ved stigende patientalder og ved samtidig behandling med MTX.

Kliniske studier

Der foreligger endnu ingen direkte sammenligninger mellem effekten af behandling med adalimumab og andre anti-TNF- eller anti-IL-1-biofarmaka, men den synes i en indirekte opgørelse at være på linje med effekten af infliximab- og etanerceptbehandling [9]. Effekt af adalimumab over for placebo er dokumenteret i fire randomiserede, dobbeltblindede undersøgelser af i alt 2.070 voksne RA-patienter med insufficiant respons på klassiske DMARDs [10]. Det primære effektmål var 20% forbedring bedømt ved *American College of Rheumatology* (ACR)-kriterier for respons. Sekundære effektmål omfattede bl.a. radiologisk påvist ledskeade. Hos patienter med effekt, sås der klinisk respons inden for 12 ugers behandling.

I studie I bedømte man 271 patienter, der ikke havde haft effekt af mindst en, men mindre end fem behandlinger med DMARDs, herunder patienter der havde haft utilstrækkelig effekt af MTX. Patienterne fik enten adalimumab 20 mg, 40 mg eller 80 mg eller placebo hver anden uge i 24 uger, og alle fortsatte med MTX. Efter 6 mdr. gav adalimumab 40 mg hver anden uge signifikant hyppigere ACR20-respons end placebo: 65% vs. 13%. Der var også bedre ACR50- og ACR70-respons hos de behandlede.

I studie II bedømte man 544 patienter, der ikke havde haft tilstrækkelig effekt af mindst et DMARD. De blev randomiseret til behandling med adalimumab 20 mg eller 40 mg hver eller hver anden uge eller placebo uden samtidig DMARD i 26 uger. Med adalimumab 40 mg hver anden uge opnåedes der efter 26 uger signifikant hyppigere ACR20-respons end med placebo: 46% vs. 19%.

I studie III bedømte man 619 RA-patienter, der havde inadækvat respons på MTX. Alle patienterne fortsatte behandling med MTX og randomiseredes til henholdsvis ugentlige placeboinjektioner, adalimumab 40 mg hver anden uge alternerende med placebo eller adalimumab 20 mg ugentlig i op til 52 uger. ACR20-respons var signifikant hyppigere ved behandling med adalimumab 40 mg hver anden uge efter 24 uger og 52 uger: 63% vs. 30% henholdsvis 59% vs. 24%. Ved behandling med adalimumab 20 mg og 40 mg var der en signifikant effekt på leddestruktion i forhold til ved placebo-behandling.

I ovennævnte studier, som kun strakte sig over 6-12 mdr., fandt man antistoffer mod adalimumab hos godt 5% af de behandlede (58 ud af 1.062). Hvis patienterne ikke fik MTX var incidensen 12%, mens den var 1% ved kombination med MTX. Antistofferne øgede *clearance* af adalimumab og nedsatte tilsyneladende den kliniske effekt.

I studie IV vurderede man *safety* hos 636 patienter, der havde haft utilstrækkelig effekt af standardantireumatisk be-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

handling. Patienterne blev randomiseret til behandling med adalimumab 40 mg eller placebo hver anden uge i 24 uger. Man fandt også her statistisk signifikant hyppigere ACR20-respons i adalimumabgruppen.

Indikationer og kontraindikationer

Adalimumab er indiceret ved moderat til svær aktiv RA, som ikke responderer tilstrækkeligt på behandling med andre DMARDs inkl. MTX. Adalimumab kan gives i monoterapi, men anbefales givet sammen med MTX bl.a. for at hindre antistofudvikling. Hos patienter, hvor fortsat behandling med MTX er uhensigtsmæssig, kan adalimumab gives i monoterapi. Effekt og sikkerhed af adalimumab i kombination med andre antireumatika er utilstrækkeligt undersøgt. Adalimumab bør foreløbig ikke gives sammen med andre anti-TNF- eller anti-IL-1-biofarmaka pga. risikoen for alvorlige infektioner. Medikamentet er kontraindiceret hos patienter med kendt allergi over for adalimumab og ved moderat til svær hjerteinsufficiens, og det må betragtes som kontraindiceret ved akut infektion. Behandlingen er en specialstopgave og administreres i Danmark kun via sygehuse.

Forsigtighedsregler

Sikkerheden ved anvendelse af adalimumab ved behandling af RA er utilstrækkelig undersøgt. For eksempel er det endnu ukendt, om adalimumab øger risikoen for at få lymfoproliferative sygdomme; en let øget incidens af lymfomer i forhold til hos normalbefolkningen er beskrevet, men den er næppe højere end for RA-patienter generelt. Anvendelse af adalimumab frarådes foreløbig til gravide og spædbørn, og amning bør undgås i 5 mdr. efter behandling. Alle potentielle patienter bør udredes for igangværende infektion især aktiv eller latent tuberkulose. Adalimumab bør anvendes med forsigtighed hos patienter med demyeliniserende sygdomme.

Interaktioner

I de foreliggende kliniske undersøgelser er der ikke registreret interaktioner mellem adalimumab og nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer, glukokortikoider eller MTX.

Bivirkninger

Safety-vurderingen omfatter 2.334 adalimumabbehandlede patienter i de fire randomiserede kliniske undersøgelser og ublindede followupstudier [10]. Reaktionen på indstiksstedet sås hos 20% (mod 14% i placebogruppen). Infektioner, hyppigst i øvre luftveje og urinveje, rapporteredes hos en pr. patientår mod 0,9 pr. patientår i placebogruppen. Livstruende infektioner, herunder sepsis, opportunistiske infektioner og tuberkulose, er beskrevet som ved behandling med andre anti-TNF-biofarmaka. Der er beskrevet 24 tilfælde af nonmelanomhudcancer og 30 andre cancertilfælde blandt de 2.334 behandlede, men dette svarer til baggrundsrisikoen for den pågældende population. Type 1-allergiske reaktioner er ligele-

des beskrevet. Der synes at være en øget tendens til udvikling af antinukleære autoantistoffer.

Dosis og pris

Adalimumab administreres som subkutan injektion i anbefalet dosering til voksne på 40 mg hver anden uge. Medikamentet leveres i pakninger med to sprøjter a 40 mg (pris pr. pakke: 13.415,25 kr.). Et års behandling koster således ca. 170.000 kr.

Monitorering

Langtidseffekt og -bivirkninger ved adalimumabbehandling kendes ikke. For at sikre hurtig og effektiv opsamling af viden bør data vedrørende effekt og bivirkninger rapporteres til den danske Database for Biologiske Behandlinger. Monitoreringen af patienterne bør ud over anamnese inkludere de klassiske ACR-kriterier samt kliniske, biokemiske og evt. bakteriologiske undersøgelser for at påvise/udelukke infektion, malign sygdom, nyreinsufficiens og graviditet. Monitorering af serumadalimumab kan være en hjælp til at optimere doseringen til den enkelte patient, f.eks. ved mistanke om lav biotilgængelighed eller udvikling af neutraliserende antistoffer [7]. Behandlingen bør iværksættes og kontrolleres af en speciallæge med særligt kendskab til diagnostik og behandling af RA.

Korrespondance: *Klaus Bendtzen*, Institut for Inflammationsforskning, Finsen-centret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: kben@mail.dk

Antaget: 26. maj 2004

Interessekonflikter: Forfatteren er ulønnet konsulent for Fa. Wyeth Denmark og ulønnet stifter af BioMonitor Aps, som bl.a. måler antistoffer mod adalimumab.

Litteratur

1. Bendtzen K. Makrofaghormonerne interleukin 1 (IL-1) og tumornekrotiserende faktor (TNF). *Ugeskr Læger* 1987;149:2191-6.
2. Bendtzen K, Nielsen H, Petersen J. Behandling af reumatoid artrit med anti-TNF- α -antistof. *Ugeskr Læger* 1995;157:1689-90.
3. Maini RN, Taylor PC. Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis. *Annu Rev Med* 2000;51:207-29.
4. Dahlin J, Sørensen SF. Erfaringer med infliximab til behandling af aktiv reumatoid artrit og spondylartropati. *Ugeskr Læger* 2003;165:4646-9.
5. Petri A, Dreyer L, Danneskiold-Samsøe B et al. TNF- α -blokker-behandling af artrit – fire års opfølgning. *Ugeskr Læger* 2003;165:4649-52.
6. Calabrese LH. Molecular differences in anticytokine therapies. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:241-8.
7. Bendtzen K. Immunogenicitet af biologiske lægemidler. *Ugeskr Læger* 2003;48:4629-32.
8. Gudbrandsdottir S, Larsen R, Sørensen LK et al. TNF and LT binding capacities in plasma of arthritis patients – effect of etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004(i trykken).
9. Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M et al. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(suppl 2):ii13-6.
10. Rau R. Adalimumab (a fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) in the treatment of active rheumatoid arthritis: the initial results of five trials. *Ann Rheum Dis* 2002;61(suppl 2):ii70-3.