

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

trykket, at infliximab hos en stor del af disse patienter har god effekt. Præparatets pris giver anledning til bekymring især hos patienter, som ikke kan klare sig med den normale standard-dosering, idet en fordobling eller en firedobling af standard-dosissen medfører en tilsvarende stigning af omkostningerne til behandlingen, hvilket giver anledning til overvejelser af cost-benefit hos patienter med dette forløb.

I den beskrevne periode har der i praksis ikke været alternativer til behandlingen med infliximab, men siden afslutningen af observationsperioden er der fremkommet nye bioteknologiske lægemidler, som kan forsøges i sådanne tilfælde. Hos patienter, som responderer godt på standarddosering uden behov for dosisøgning, må infliximab siges at være en tilfredsstillende behandling, også ud fra et praktisk synspunkt, idet disse patienter kun behøver at møde til en infusionsbehandling hver ottende uge.

Korrespondance: Søren Freiesleben Sørensen, Reumatologisk klinik H, H:S Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: sfs01@bbh.hosp.dk

Antaget den 30. September 2003.

H:S Bispebjerg Hospital, Intern medicinsk klinik I.

Litteratur

1. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:1105-10.
2. Lipsky PE, van der Heijde DM, St. Clair EW et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
3. Braun J, Brandt J, Listing J et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187-93.
4. Gorman JD, Sack KE and Davis SC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor α . *N Engl J Med* 2002;346:1349-56.
5. Arnett FC, Edworthy SM, Block DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
6. Calin A, Garrett S, Whitelock H et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath ankylosing spondylitis functional index. *J Rheumatol* 1994;21:2281-5.
7. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). *J Rheumatol* 1994;21:1694-8.
8. Keane J, Gerishon S, Robert P et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;15:1098-104.
9. St.Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA et al. The Relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1451-9.
10. Baert F, Noman M, Vermeire S et al. Influence of immunogenicity on the long term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:2155-6.

TNF- α -blokker-behandling af artrit – fire års opfølgning

Anne Petri, Lene Dreyer, Bente Danneskiold-Samsøe, Lene Terslev & Henning Bliddal

Resumé

Introduktion: Formålet med undersøgelsen var at registrere årsager til seponering og bivirkningsprofilen hos patienter med artrit under langtidsbehandling med tumornekrosefaktor (TNF)- α (Etanercept) samt at registrere sygdomsaktivitet ud fra anerkendte biokemiske og kliniske parametre.

Materiale og metoder: Prospektiv, ukontrolleret undersøgelse af 39 patienter med artrit, som før og efter start af Etanercept-behandlingen på Frederiksberg Hospital fik alle bivirkninger registreret. Årsagen til behandlingsophør blev vurderet, og effektparametre blev indsamlet i observationstiden op til 48 mdr.

Resultater: Seksten patienter fik seponeret behandlingen på grund af: manglende effekt (n = 6), infektion (n = 5), malign sygdom (n = 1), mistanke om allergi (n = 1), andre sygdomme (n = 2) og flytning til udlandet (n = 1). Ingen fik lupuslignende symptomer eller anticardiolipin-antistofsyndrom. Ved behandlingsstart sås midlertidige hudreaktioner hos seks patienter. Sygdomsaktiviteten bedømt ved Disease Activity Scores (DAS)28-score faldt signifikant efter en uge og holdt sig gennem observationsperioden. Tilsvarende hurtig effekt fandtes på morgenstivhed, smerter og C-reaktivt protein, mens effekten på health assessment questionnaire (HAQ)-scoren satte senere ind.

Konklusion: Etanercept blev tålt godt af størstedelen af patienterne. Seponeringsårsager var ligeligt fordelt mellem manglende effekt og bivirkninger. Om Etanercept skal seponeres eller genoptages efter en pause som følge af infektion må vurderes på baggrund af såvel effekten, patientens kompliance og infektionens sværhedsgrad.

Tumornekrosefaktor (TNF)- α er et vigtigt cytokin i udviklingen af inflammation og leddestruktion ved reumatoid artrit (RA) [1-4]. TNF- α binder sig med stor specificitet og affinitet til to receptorer, P55 og P75, den sidstnævnte med størst slut-effekt. Begge receptorer er et naturligt led i styringen af den normale inflammationsproces, findes såvel i membranbunden som ikkemembranbunden opløselig form og er påvist i både serum og synovium i høje koncentrationer hos RA-patienter [3, 5, 6]. De seneste år er nye muligheder for behandling af artrit blevet tilgængelige med TNF- α -hæmmende behandlinger. For tiden findes der tre tilgængelige stoffer: Etanercept, Infliximab og Adalimumab, hvoraf der i Danmark er længst erfaring med førstnævnte. Etanercept er et rekombinant humant TNF- α -receptor-FC-fusionsprotein, en dimer bestående af to P75-receptorer, koblet til den ikkevariable del

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Udgangsværdier for 39 patienter med artrit før Etanerceptbehandling^a.

	Udgangsværdier (spændvidde)
<i>Sygdomskarakteristika</i>	
Alder, år	56 (31-74)
Kvinder/mænd	29/10
Sygdomsvarighed, år	8,7 (2-29)
Seropositiv/seronegativ	32/7
Cardiolipinantistoffer, IgG-positiv/negativ, antal patienter	6/30
Anti DNA, positiv/negativ, antal patienter	5/31
Tidligere DMARDs, antal	3,3 (1-7)
<i>Effektparametre</i>	
DAS28-score	6,33 (2,99-8,92)
Morgenstivhed, min	137 (0-360)
Smerte VAS, mm	60,4 (16-95)
Patient global assessment, mm	67,9 (27-100)
Doctors global assessment, mm	65,4 (10-90)
HAQ-score	1,4 (0,05-2,50)
Ømme led, antal	13,2 (2-28)
Hævede led, antal	11,2 (2-28)
Sænkingsreaktion, mm pr. time	49,6 (4-120)
C-reaktivt protein, mg/l	70,5 (4-168)

a) Værdier er gennemsnit (interval), hvis ikke andet er anført.

af humant IgG, som neutraliserer effekten af TNF- α og lymfotoksin [5].

Mange i behandling med *disease modifying anti-rheumatic drugs* (DMARDs) får trods behandlingen ledersosioner og funktionstab. DMARDs er forbundet med langsomt indsatte virkning og betydelige bivirkninger [7, 8], der generelt fører til en seponering af midlerne hos et flertal af patienterne. Der mangler endnu langtidserfaring med TNF- α -hæmmende midler, men indtil nu er der set relativt få bivirkninger, som medfører seponering af behandling [9, 10].

Formålet med denne opgørelse var at undersøge forekomst af bivirkninger og årsager til seponering, herunder eventuel udvikling af cardiolipinantistof og anti-DNA under behandlingen, sammenholdt med udviklingen i effektparametre.

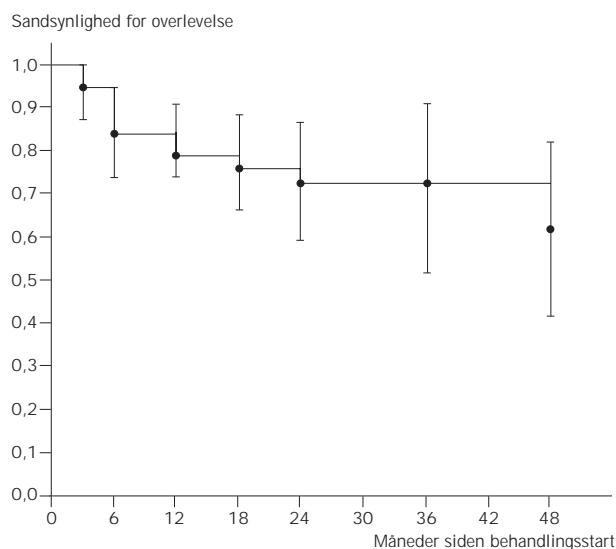


Fig. 1. Kaplan-Meier-»overlevelseskurve« for Etanerceptbehandling af 39 patienter med artrit. Der er angivet 95% konfidensintervaller.

Materiale og metoder

I perioden 1998-2002 blev 39 patienter behandlet på Reumatologisk Klinik, Frederiksberg Hospital, med Etanercept 25 mg subkutan \times 2 ugentlig. Otteogtredive patienter opfyldte American College of Rheumatology (ACR)-kriterierne for RA, og en patient havde psoriasisartrit. Ingen af patienterne havde kendt cancersygdom eller tidligere tuberkulose. Alle patienter havde haft vedvarende sygdomsaktivitet trods behandling med DMARDs.

De fleste patienter administrerede Etanercept selv, enkelte fik injektionerne i ambulatoriet.

Patienterne blev instrueret i at rapportere tegn på infektion eller andre uventede hændelser, og disse blev løbende registreret i journalen. Svære infektioner blev defineret ved nødvendigheden af intravenøs behandling med antibiotika. Ved tegn på lettere virusinfektioner blev behandlingen midlertidig pauseret og genoptaget i samme dosering.

Følgende blev registreret: varighed af morgenstivhed (MS) i minutter, smerter, patientens og lægens vurdering af sygdomsaktiviteten angivet på en visual analog skala (VAS) på 0-100 mm, funktionsniveau målt med health assessment questionnaire (HAQ)-score og antallet af hævede og ømme led (28 leds score).

Analyse

Ændringen i sygdomsaktiviteten udtrykt med DAS28-score med fire variable [11] blev beregnet for hver enkelt patient efter en uge, en, tre, seks, 12, 18, 24, 36 og op til 48 måneders behandling med Etanercept. DAS28 med fire variable beregnes som $0,56 \sqrt{(\text{antal ømme led ud af } 28)} + 0,28 \sqrt{(\text{antal hævede led ud af } 28)} + 0,70 \ln(\text{SR}) + 0,014$ (patientens sygdomsvurdering på en VAS-skala 0-100 mm). God forbedring i DAS28 defineres som $>1,2$, moderat forbedring som $>0,6$ til $\leq 1,2$ og ingen forbedring som $<0,6$. Variansanalyse blev udført for de øvrige effektparametre for tiden fra 0 måneder til 24 måneder. For hvert opfølgningstidspunkt blev der anvendt parret t-test ved sammenligning med værdier til tiden 0-. Den gennemsnitlige værdi af de absolutte værdier for MS, SR og C-reaktivt protein (CRP) blev beregnet til opfølgningstidspunkterne (inklusive slutværdien ved eventuel seponering).

Resultater

Patientdata og udgangsværdier for analyserne fremgår af Tabel 1.

Forbliven i behandling og bivirkninger

Patienterne tålte generelt Etanercept godt, og efter 24 måneder var 23 af 39 patienter stadig i behandling (Fig. 1). Den kumulative sandsynlighed for at forblive i behandling var 73 % efter 24 måneder og 62 % efter 48 måneder.

Seponering hos 16 patienter skyldtes: manglende behandlingseffekt hos tre patienter inden for fire måneder og yderligere tre pga. vigende effekt efter henholdsvis syv, 24 og 40

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

måneder, alvorlige infektioner (empyem og septisk artrit i knæalloplastik) hos to patienter, recidiverende luftvejsinfektioner hos tre patienter, malign sygdom hos en patient, øjensygdom hos en patient, hofteoperation hos en patient, allergisk reaktion (snurren på tungen og i svælget) hos en patient og flytning til udlandet hos en patient.

I alt fik 15 patienter 20 antibiotikakrævende infektioner fordelt over hele behandlingsforløbet. De fleste var ukompliserede luftvejsinfektioner, som blev peroralt behandlet. Fire patienter fik svære infektioner, som kun medførte seponering af Etanercept i et tilfælde (Tabel 2). Den ene patient fik empyem, men på grund af god effekt af Etanercept, fortsatte patienten hermed trods påbegyndt peroral behandling med antibiotika. Etanerceptbehandlingen blev først seponeret to uger senere ved planlagt kontrol. En anden patient fik peritonsillær absces, men kunne efter en pause genoptage Etanerceptbehandlingen med samme effekt som tidligere. Der fandtes ikke sammenhæng mellem udvikling af svær infektion og supplerende steroidbehandling. Hos seks patienter sås der i begyndelsen af behandlingen forbigående rødme ved indstikstederne.

Anticardiolipinantistof

Seks patienter havde inden behandlingen positiv IgG-antistof. Yderligere 12 fik positive værdier i forløbet, to patienter dog kun over en kortere periode. Ingen patienter fik symptomer på øget tromboseberedskab eller sygdomsbilleder forenelige med anticardiolipinantistofsyndrom, og positivitet var ikke relateret til sygdomsforværring eller andre seponeringsårsager.

Anti-DNA

Fem patienter havde inden behandling positiv anti-DNA (>0,09 IE/l). På opfølgningstidspunktet var fire af disse blevet negative, og andre to positive under behandlingen. Ingen af patienterne havde eller fik symptomer på lupus erythematosus.

Kliniske data

50% af patienterne havde en god forbedring (>1,2), og 32% havde moderat forbedring (>0,6 til ≤1,2) af DAS28 efter en uge. Denne forbedring holdt sig perioden igennem (Fig. 2).

Den gennemsnitlige MS faldt fra 138 min til 26 min efter seks måneder, og tilsvarende forbedringer sås for smerter og CRP. Variansanalysen for disse parametre 0-24 måneder viste alle signifikans <0,0005. Effekten bedømt ved HAQ viste sig langsommere og var generelt mindre end for de øvrige effektparametre, men for tiden 0-24 måneder var der signifikans med p-værdi <0,0005.

Supplerende medicinsk behandling

Fire patienter fortsatte igangværende methotrexatbehandling, uændret dosis, samtidig med påbegyndelse af injektion af Etanercept. Sekssogtyve patienter var ved behandlingsstart i supplerende prednisolonbehandling. Prednisolon kunne seponeres hos de 12, reduceres hos syv og forblev uændret hos syv.

Tabel 2. Antibiotikabehandlede infektioner^a hos artritpatienter i behandling med Etanercept i op til 48 måneder.

Diagnose	Peroral behandling (antal)	Intravenøs behandling (antal)	Antal patienter, som fik seponeret behandlingen
Pharyngitis	2		
Tonsillitis	4		
Peritonsillær abscess		1	
Bronchitis acuta	4		2
Exacerbation i KOL	1		1
Pneumoni	1		
Empyem		1	1
Cystitis	2		
Pyelonephritis		1	
Epididymitis	1		
Septisk artrit		1	1
I alt	16	4	5

a) Infektionerne fordeler sig på i alt 15 patienter. KOL: kronisk obstruktiv lungesygdom.

Diskussion

De seneste år er nye muligheder for behandling af RA blevet tilgængelige med TNF- α -hæmmende behandlinger, herunder Etanercept. I en nylig udkommet MTV-rapport om behandlingen af RA anbefales disse stoffer på baggrund af litteraturen til patienter med manglende effekt af mere konventionel behandling. Vore patienter havde alle prøvet DMARDs tidligere uden tilstrækkelig effekt og hørte dermed til de sværest angrebne af sygdommen. De fleste af vore patienter forblev i behandlingen efter en observationstid på gennemsnitlig to år, i modsætning til erfaringer med DMARD, hvor forbliven i behandling er rapporteret væsentlig lavere, bedst for metho-

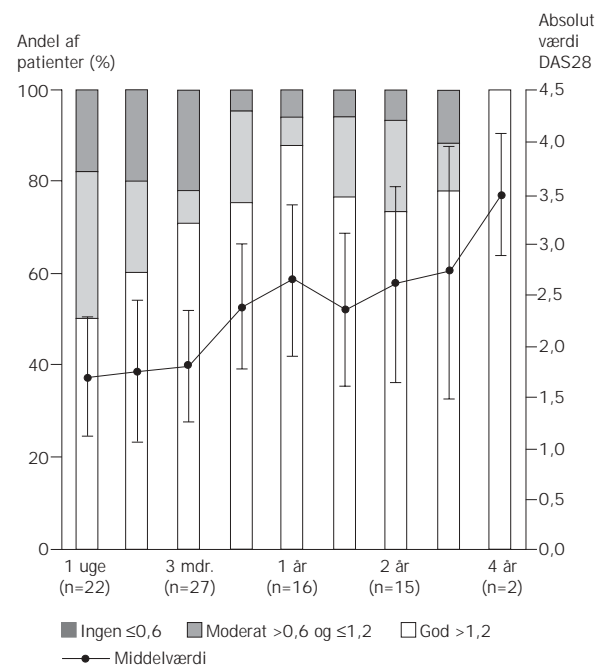


Fig. 2. Andel (%) af patienter i Etanerceptbehandling med god, moderat eller ingen forbedring af DAS28-score. Middelværdi af DAS28-score med 95% konfidensintervaller. n angiver antallet af patienter, for hvem der er komplette data til DAS 28-beregningen, og som er i behandling på det givne tidspunkt.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

trexat med en gennemsnitlig behandlingstid på fem år i større opgørelser [12].

I løbet af en observationstid på op til 48 måneder, blev der registreret fire alvorlige infektioner (10 %), hvilket er lidt højere end andre erfaringer skønnet ud fra 24 måneders observation [10]. Generelt må det anbefales at overvåge patienter i Etanerceptbehandling omhyggeligt ved tegn på infektion. De øvrige antibiotikakrævende infektioner, der medførte seponering, var eksacerbation i kronisk infektion (KOL) og gentagne luftvejsinfektioner. Mildere infektioner som øvre luftvejsinfektioner og influenza optrådte hyppigt, men medførte kun kortere pausering. En del patienter havde forbigående rødme ved indstiksstedet, som tidligere beskrevet [9, 10, 13, 14].

En patient med et mangeårigt tobaksforbrug fik cancer pulmonum. Der er ikke fundet en overrisiko hos RA-patienter i Etanerceptbehandling for at få malign sygdom med den begrænsede opfølgingsperiode, der endnu er til rådighed [10, 15].

I vort materiale fik 12 patienter anticardiolipinantistof og to anti-DNA, hvilket er beskrevet tidligere [10, 13, 16]. Ingen fik lupus erythematosus-lignende symptomer eller anticardiolipinantistofsyndrom. Patienten, der fik seponeret behandlingen på grund af mistanke om allergi, fik senere afkræftet dette.

Både DAS28-scoren og de fleste øvrige effektparametre viste god effekt allerede efter en uges behandling, hvilket holdt sig gennem hele perioden for samtlige parametre. Således faldt CRP med mere end 80 % i gennemsnit i den første uge. Etanerceptbehandlingens effekt på funktionsniveauet, bedømt ved HAQ-score, viste sig langsommere og var generelt mindre end for de øvrige effektparametre, svarende til effekten fundet i andre studier [17]. Resultater skal tages med det forbehold, at de for de sidste opfølgningstidspunkter er påvirket af, at kun patienter med effekt på dette tidspunkt er medtaget i beregningerne. Den observerede behandlingseffekt er imidlertid markant og i samme størrelsesorden som observeret i de tilgængelige randomiserede studier [9, 10]. De fleste patienter i steroidbehandling kunne seponere eller reducere denne som resultat af Etanerceptbehandling. Den hurtigt indsættende effekt allerede efter uger hos de fleste patienter [9, 10, 13, 14] står i modsætning til den langsomt indsættende effekt af andre DMARDs [7, 8]. Nogle patienter har ingen effekt af TNF- α -blokerende behandling [18, 19], og muligvis bygger artritpatogenesis hos disse patienter i højere grad på andre cytokiner [3, 6]. En sådan hypotese vil også kunne forklare sekundært behandlingssvigt gennem en ændring i cytokinernes relative betydning for inflammationen fra TNF- α til andre f.eks. IL-1 [20].

Konklusion

Opgørelsen viser, at TNF- α -hæmmende behandling med Etanercept 25 mg \times 2 subkutan ugentlig tåles godt af et flertal af patienter, men seponeres hos ca. en tredjedel af patienterne på grund af f.eks. manglende effekt eller infektion. Om Etanercept skal seponeres eller pauseres som følge af infektion,

må vurderes på baggrund af såvel effekten, patientens compliance og infektionens sværhedsgrad. Dette synes normalt at kunne afgøres inden for tre måneder.

Korrespondance: *Henning Bliddal*, Parker Institutet, Reumatologisk Klinik, Medicinsk Center, H:S Frederiksberg Hospital, DK-2000 Frederiksberg. E-mail: hb@fh.hosp.dk

Antaget den 27. oktober 2003.

H:S Frederiksberg Hospital, Medicinsk Center, Reumatologisk Klinik, Parker Institutet.

Dette arbejde blev støttet af midler fra The Oak Foundation, Helsefonden og Minister Erna Hamiltons Legat for Videnskab og Kunst. Forfatterne takker laboranterne *Inger Wätjen* og *Tove Riis Johannessen* samt sygeplejerske *Karen-Lisbeth Jensen* for uvurderlig støtte under opfølgningen af patienterne. Ingeniør *Erling Sandermann Olsen*, cand.scient. *Christian C. Holm* og stud.scient. *Robin D.K. Christensen* takkes for assistance med databehandlingen.

Litteratur

- van den Berg WB, Bresnihan B. Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis: evidence of a dominant role for interleukin-1. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 1999;13(4):577-97.
- Feldmann M, Bondeson J, Brennan FM, Foxwell BM, Maini RN. The rationale for the current boom in anti-TNF α treatment. Is there an effective means to define therapeutic targets for drugs that provide all the benefits of anti-TNF α and minimise hazards? *Ann Rheum Dis* 1999;58 (suppl 1):127-31.
- Illei GG, Lipsky PE. Novel, non-antigen-specific therapeutic approaches to autoimmune/inflammatory diseases. *Curr Opin Immunol* 2000;12(6):712-8.
- van den Berg WB. Uncoupling of Inflammatory and Destructive Mechanisms in Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30 (suppl 12):7-12.
- Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141-7.
- Mantovani A, Locati M, Vecchi A et al. Decoy receptors: a strategy to regulate inflammatory cytokines and chemokines. *Trends Immunol* 2001;22:328-36.
- Keystone EC. The role of tumor necrosis factor antagonism in clinical practice. *J Rheumatol* 1999;26(suppl 57):22-8.
- Luong BT, Chong BS, Lowder DM. Treatment options for rheumatoid arthritis: celecoxib, leflunomide, etanercept, and infliximab. *Ann Pharmacother* 2000;34:743-60.
- Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.
- Genovese MC, Bathon JM, Martin RW et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-50.
- Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
- Pincus T. The underestimated long term medical and economic consequences of rheumatoid arthritis. *Drugs* 1995;50(suppl 1):1-14.
- Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1999;130:478-86.
- Criscione LG, St Clair EW. Tumor necrosis factor- α antagonists for the treatment of rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:204-11.
- Furst DE, Keystone EC, Breedveld FC et al. Updated consensus statement on tumour necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2001;60(suppl 3):iii2-iii5.
- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.
- Mathias SD, Colwell HH, Miller DP et al. Health-related quality of life and functional status of patients with rheumatoid arthritis randomly assigned to receive etanercept or placebo. *Clin Ther* 2000;22:128-39.
- Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
- Den Broeder AA, Joosten LA, Saxne T et al. Long term anti-tumour necrosis factor alpha monotherapy in rheumatoid arthritis: effect on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation. *Ann Rheum Dis* 2002;61:311-8.
- Cohen S, Hurd E, Cush J et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:614-24.