

Per Larsson, ST-läkare, reumatologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Johan Bratt, överläkare, reumatologiska kliniken, Huddinge Universitetssjukhus

Anders Harju, överläkare

Ronald van Vollenhoven, överläkare

Lars Klareskog, professor, överläkare, alla vid reumatologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Blockad av TNF α

– ny behandlingsprincip vid svår reumatoid artrit

II Framtagandet av de nu aktuella läkemedlen riktade mot tumörnekrosfaktor alfa (TNF α) utgör de första påtagliga terapeutiska resultaten av en lång utveckling inom den grundläggande forskningen kring reumatoid artrit, där man successivt har klarlagt vilka celler och molekyler som är involverade i uppkomsten av sjukdomen [1-3]. Samtidigt skall betonas att den grundläggande orsaken till varför immunreaktioner uppkommer i leden vid reumatoid artrit (RA) ännu inte är känd. Ett viktigt resultat av den nya kunskapen kring patogenesen vid RA är att en av signalmolekylerna (cytokinerna) benämnd TNF α visat sig ha en viktig funktion i den kaskad av inflammatoriska reaktioner som slutligen leder till inflammation och leddestruktion vid RA [1]. Detta visades redan kring 1990, framför allt i arbeten från en engelsk forskningsgrupp från Kennedyinstitutet för reumatologi i London [4]. Denna grupp inledde försök att med infusion av monoklonala antikroppar riktade mot TNF α påverka utvecklingen av reumatoid artrit [5]. Resultaten var i de första försöken så lovande att stora prövningsprogram med flera olika TNF α -blockerande läkemedel inleddes i mitten av 1990-talet [6].

De två första av de TNF α -blockerande läkemedlen, infliximab och etanercept, är sedan ett halvår respektive ett och ett halvt år registrerade för användning mot reumatoid artrit i USA, och nyligen har den europeiska läkemedelsmyndigheten godkänt läkemedlen för användning vid samma indikation. Läkemedlen har förskrivits på licens i Sverige sedan början av 1999 och hittills har cirka 1 000 patienter med reumatoid artrit behandlats med denna nya behandlingsprincip. Resultaten från licensbehandlingarna är i god överensstämmelse med resultaten från de publicerade kliniska prövningarna och biverkningarna har hittills varit måttliga och väl kontrollerbara.

Det finns alltså skäl att anta att TNF α -blockad i ökande utsträckning kommer att utgöra ett viktigt behandlingsalternativ vid svår RA. Nedan beskrivs kortfattat de två aktuella TNF α -blockerande preparaten. Dessutom redogörs för vår bedömning av deras nuvarande plats i terapi mot RA.

II Monoklonal antikropp mot TNF

Infliximab är en s k chimär monoklonal antikropp. Den framställdes ursprungligen i mus (som de flesta monoklona anti-

SAMMANFATTAT

Den inflammationsframkallande signalmolekylen TNF α (tumörnekrosfaktor alfa) är en nyckelmolekyl i patogenesen vid reumatoid artrit. Två olika typer av »biologiska» läkemedel med förmåga att blockera TNF α har nyligen godkänts av den europeiska läkemedelsmyndigheten och introduceras just nu för kliniskt bruk vid behandling av svår reumatoid artrit i Sverige.

Patienter med svårbehandlad reumatoid artrit har i många fall väsentligt förbättrats efter behandling med dessa »biologiska» läkemedel.

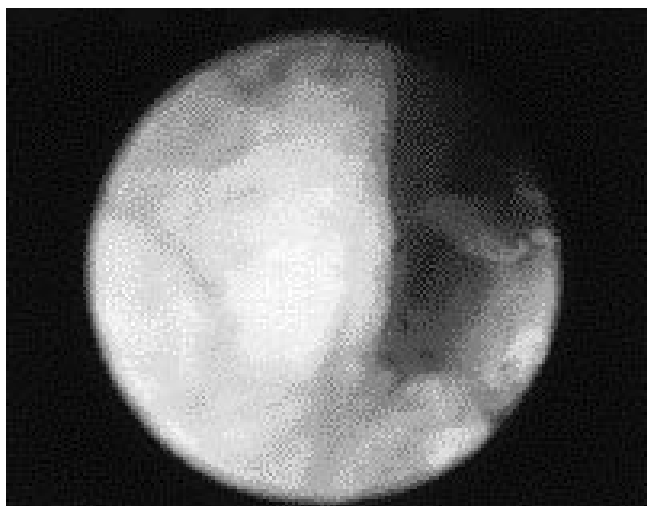
Kliniska prövningar med antikroppar mot TNF α och med löslig TNF α -receptor har visat en signifikant förbättring hos 2/3 av de behandlade patienterna. 1/3 av patienterna hade däremot en otillfredställande effekt av behandlingen.

Hittills har få allvarliga biverkningar noterats i samband med anti-TNF α -behandling men noggrann uppföljning av de patienter som påbörjar behandlingen är nödvändig.

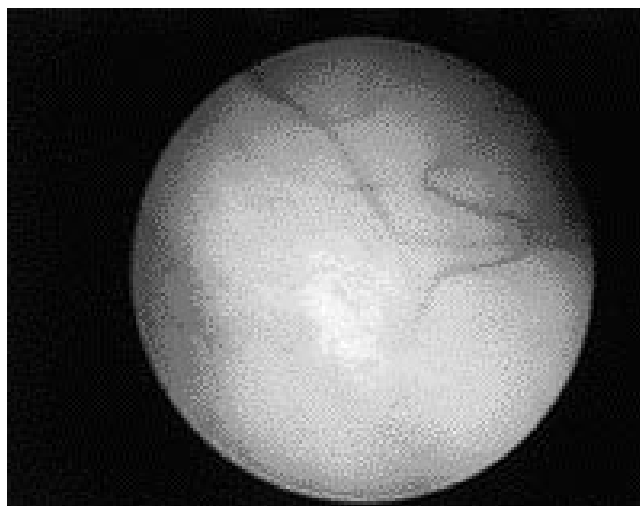
Serie: Nya läkemedel vid reumatiska sjukdomar

Serien startade i nr 48/00 med en artikel som bland annat presenterar en första version av de nya behandlingsrekommendationerna. Se även 6/01.

kroppar), och en liten kritisk del av den antigenbindande delen av antikroppen har introducerats i en human immunoglobulinmolekyl. Detta gör den »chimära» antikroppen förmögen att binda TNF α med samma förmåga som den ursprungliga musantikroppen, men medför mindre risk för immunreaktioner mot det infunderade. Trots detta finns det fortfarande en risk för immunreaktioner mot preparatet. Risken mins-



Figur 1. Den inflammerade ledkapseln från en patient med svårbehandlad och aktiv reumatoid artrit. Bilden är tagen under artroskopi av knäled innan behandling med etanercept (rekombinant TNF α -receptor) påbörjats. Fotografiet har ställts till förfogande av dr Jon Lampa.



Figur 2. Artroskopi, från samma patient och samma knäled som i Figur 1, efter påbörjad behandling med etanercept. Bilden visar en oretad och blek ledkapsel utan makroskopiska tecken till aktiv inflammation. Fotografiet har ställts till förfogande av dr Jon Lampa.

kar dock om annan immundämpande behandling ges tillsammans med infliximab (se nedan).

God effekt på tidigare behandlingsresistenta patienter

Behandlingen med infliximab ges intravenöst som infusion under ca två timmar. Halveringstiden är så lång att det är tillräckligt med behandling en gång varannan månad.

Kliniska prövningar har genomförts sedan 1993 med infliximab (Remicade) [5] och ettårsresultaten från den största och avgörande studien, betecknad Attract, har nyligen publicerats [7]. Tvåårsresultaten kommer att offentliggöras under år 2000.

I denna studie och i ett flertal andra studier har infliximab givits tillsammans med metotrexat, som är det mest frekvent använda antireumatiska preparatet idag. Syftet med kombinationsbehandlingen är dels att dämpa immunreaktioner mot antikropps-molekylen, dels att uppnå en synergieffekt mellan metotrexat och infliximab.

De patienter på vilka läkemedlet prövats har huvudsakligen varit de som haft svår reumatoid artrit och ej svarat tillfredställande på metotrexatbehandling. Här har tillägg av infliximab givit en uttalat positiv effekt hos många men ej alla av de tidigare behandlingsresistenta patienterna.

Sjukdomsaktiviteten hos dem som svarade på behandlingen minskade snabbt. Inom en till fyra veckor minskade t ex antalet svullna leder med i genomsnitt 64 procent hos de patienter som fick infliximab jämfört med 18 procent hos dem som fick placebo. Inflammationsaktiviteten mätt som nivåer av CRP eller SR minskade drastiskt [7]. Hos de flesta patienter observerades två effekter som kvalitativt var överlägsna effekterna av hittillsvarande behandling. För det första minskade den uttalade tröttheten och sjukdomskänslan, som är så typisk för RA och som utgör ett stort handikapp, ofta dramatiskt redan efter ett fåtal behandlingar. För det andra visade en nyligen presenterad, men ännu ej publicerad, studie att den röntgenologiskt påvisbara destruktionsen så gott som helt upphörde hos många av de behandlade.

Sammanfattningsvis visar Attract-studien en mycket god effekt hos många behandlingsresistenta patienter. Hos ca 1/3 av de patienter som ingått i de kontrollerade studierna sågs däremot endast marginella effekter.

Hittills har inga säkra prognostiska markörer kunnat visa vilka patienter som kommer att svara respektive inte kommer

att svara på behandling med infliximab. Preliminära data tyder på att patienternas olika sätt att reagera kan förklaras av att patienterna har olika mönster av inflammationsdrivande cytokiner [8]; mängden TNF α i lederna varierar mycket mellan individer och resultat föreligger som tyder på att det främst är patienter med små mängder TNF α och stora mängder av andra inflammationsmediatorer i leden som ej svarar på TNF α -blockad [9].

Påverkar infektionsförsvaret och kan ge infusionsreaktion

Vad gäller biverkningar och risker av den aktuella behandlingen har resultatet av Attractstudien från det första året i stort varit hoppningivande. Det största teoretiska och praktiska problemet är risken för infektioner. TNF α är en viktig molekyl i infektionsförsvaret, särskilt mot intracellulära bakterier som tuberkelbakterier, listeria m fl [3]. Hittills har någon ökad frekvens av allvarliga infektioner ej observerats i de kontrollerade studierna, men ändå rekommenderas en stor försiktighet i användningen av infliximab vid misstänkt eller pågående infektion.

En annan biverkning som nämnts ovan är risken för immunreaktioner mot de infunderade antikropparna. Dessa infusionsrelaterade biverkningar kommer oftast i samband med infusion och har hittills observerats hos ett fåtal patienter. Hittills har varningssymtom iakttagits innan allvarligare symtom uppkommit. Skäl finns således för noggrann övervakning av patienter som får infusioner med infliximab. Risken för allvarlig infusionsreaktion är relativt liten med god övervakning.

Ytterligare teoretiska biverkningsrisker, som befarats med tanke på den immunregulatoriska rollen hos TNF α , är risken för uppkomst av andra autoimmuna sjukdomar, t ex SLE, liksom risken för uppkomst av tumörer. Ännu har ingen ökad frekvens av dessa sjukdomar iakttagits hos patienter behandlade med infliximab, men grupperna som behandlas är relativt små och har endast behandlats under kort tid, varför patienter som behandlas med infliximab under de närmaste åren noggrant måste övervakas också med tanke på risken för dessa biverkningar.

Har använts sedan våren 1999

Infliximab har använts under licensförskrivning i Sverige sedan våren 1999. Sedan hösten 1999 har det varit möjligt att

förskriva på vanligt sätt, efter det att medlet registrerats vid indikationen morbus Crohn. Hittills har cirka 300 patienter behandlats med infliximab.

I praktiken ges infusioner på reumatologisk dagvårdsavdelning där en erfaren sköterska är tillgänglig under behandlingarna. Effekter och bieffekter följs kontinuerligt och rapporteras till det särskilda registret som Läkemiddelsverket upprättat för TNF α -blockad (se särskild artikel). De biverkningar som hittills noterats har varit infusionsreaktioner, infektioner och olika kardiovaskulära händelser. I regel har det varit svårt etablera ett säkert samband mellan behandling med infliximab och de observerade biverkningarna.

II Rekombinanta TNF-receptorer

Framställningen av etanercept som ett läkemedel mot reumatoid artrit bygger på upptäckter från slutet av 1980-talet. Då visades att TNF α måste binda till en av två TNF α -receptorer på målcellen för att fullgöra sin funktion i den inflammatoriska kaskaden. Dessa två receptorer har karakteriserats vad gäller aminosyre- och nukleotidsekvens vilket gjort det möjligt att producera receptorerna i transfekterade celler, dvs DNA som kodar för receptorn i fråga förs in i nya celler som producerar den lösliga receptorn i stor mängd [10]. Läkemedlet etanercept utgörs av en konstruktion där två lösliga receptorer från den större av receptorvarianterna (molekylvikt 75 kDa) sätts samman med Fc-delen av en normal human immunoglobulinmolekyl. Resultatet har blivit en molekyl som dels är helt kroppsegen, dels har en mycket god bindningsförmåga till TNF α , dels, slutligen, har en lång halveringstid [10]. Idén med att injicera detta preparat är givetvis att »ånga upp» och neutralisera TNF α innan det nått sin målcell. Därmed fungerar etanercept på ett mycket likartat sätt som den monoklonala antikroppen mot TNF α . En viktig poäng med etanercept är att den kan sägas verka som en »naturlig» antagonist; produktion av lösliga receptorer för TNF α förekommer lokalt och utgör en del av det fysiologiska regleringsystemet vid kronisk inflammation.

Etanercept har liknande effekter som infliximab

Effekt och säkerhet av etanercept (Enbrel) har testats i fem placebokontrollerade, dubbelblinda, randomiserade kliniska prövningar. En av dessa genomförs i Europa, från 1998 och framåt, med deltagande av flera svenska kliniker [6, 11, 12]. Etanercept har prövats såväl vid etablerad som vid nydebuterad reumatoid artrit och prövningarna har givit likartat resultat i båda fallen. I likhet med infliximab har detta läkemedel givit en påtagligt positiv effekt då det kombineras med metotrexat och getts till de patienter som trots pågående behandling med metotrexat uppvisat en hög sjukdomsaktivitet.

Etanercept har förbättrat tillståndet ur en rad aspekter för ett flertal patienter med reumatoid artrit. Ledsymtomen i form av svullna och ömma leder minskar efter ett fåtal veckor, oftast med mer än 50 procent. Samtidigt sker en kraftig minskning av inflammationsparametrar som CRP och SR och i många fall märker patienterna en tydlig minskning av trötthet och sjukdomskänsla.

Frågan om etanercept också kan förhindra uppkomsten av nya ledförändringar har hittills bara studerats vid nydebuterad RA. Etanercept hade då en effekt som var jämförbar med metotrexat [13]. Om etanercept i kombination med metotrexat utövar samma kraftiga hämmande effekt på leddestruktionen som infliximab i kombination med metotrexat är ännu ej utvärderat.

Rodnad runt stickstället, SLE och möjlig ökad infektionsrisk

Den vanligaste biverkningen är en övergående rodnad runt stickstället. 1/3 av patienterna drabbas en eller flera gånger av

detta. Rodnaden försvinner efter 1–3 dagar. Detta är ofarligt och medicineringsen behöver ej ändras.

Liksom vid behandling med infliximab kan man teoretiskt tänka sig biverkningsproblem inom tre områden: malignitet, utveckling av andra autoimmuna sjukdomar och infektioner. Beträffande malignitet finns inga inrapporterade fall som talar för en ökad risk att utveckla sådana sjukdomar. Det bör dock framhållas att observationstiden är alltför kort. När det gäller autoimmuna sjukdomar finns enstaka inrapporterade fall med SLE-liknande sjukdomssymtom. Dessa har inte varit förknippade med allvarligt inre organengagemang. Andra autoimmuna sjukdomar är ej inrapporterade.

Beträffande infektionsrisken skall det först och främst nämnas att man i placebokontrollerade studier inte har observerat någon ökad frekvens av allvarliga eller lindriga infektioner om man jämfört etanerceptbehandlade patienter med dem som fått placebo. Trots detta finns det rapporter om allvarliga och i en del fatala bakteriella infektioner både i läkemedelsstudier och vid receptföreskrivning i Nordamerika. Vid analys av dessa fall har det framkommit att de drabbade i de flesta fall även haft andra sjukdomar som kan ha ökat risken för allvarliga infektioner. Rekommendationen är att vara försiktig med läkemedlet till infektionskänsliga patienter och att inte inleda behandlingen under en pågående infektion. Man bör tills vidare göra uppehåll i behandlingen med etanercept vid allvarliga infektioner.

Etanercept kan också användas vid juvenil kronisk artrit

Sammanfattningsvis visar undersökningar och aktuell erfarenhet att etanercept är en effektiv behandling mot reumatoid artrit hos patienter med avancerad sjukdom som inte svarat på tidigare behandling med t ex metotrexat, sulfasalazin eller andra så kallade Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) i singel- eller kombinationsbehandling. Slutligen är det viktigt att nämna att kliniska prövningar med etanercept också har genomförts på barn med juvenil reumatoid artrit [15]. Hos dessa barn har preparatet som monoterapi varit mycket effektivt hos upp till 4/5 av patienterna. Etanercept är nu registrerat som terapi mot juvenil kronisk artrit.

Konklusion

Introduktionen av TNF α -blockerarna infliximab och etanercept utgör ett viktigt tillskott i behandlingen av reumatoid artrit och juvenil kronisk artrit. Allt tyder på att utvecklingen av dessa läkemedel, nämligen identifiering av kritiska molekyler i patogenesen av en sjukdom följt av utveckling av specifika blockerare av kritiska mål molekyler med biomedicinsk teknik, bara utgör en början av utvecklingen av nya terapier utvecklade efter samma mönster.

Nu ger tillgången till de nya läkemedlen möjligheter till nya studier av den molekylära patogenesen vid RA hos patienter med olika svar på terapi med TNF α -blockad, vilket i sin tur möjliggör utveckling av nästa generation av målriktade terapier, potentiellt också riktade mot andra proinflammatoriska molekyler än TNF α .

Referenser

1. Dayer JM, Beutler B, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts. *J Exp Med* 1985; 162: 2163-8.
2. Saxne T, Palladino M, Heinegård D, Talal N, Wollheim F. Detection of tumor necrosis factor a but not tumor necrosis factor b in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. *Arthritis Rheum* 1998; 31: 1041-5.
3. Klareskog L, McDevitt H. Rheumatoid arthritis and its animal models: the role of TNF alpha and the possible absence of specific immune reactions. *Curr Opin Immunol* 1999; 11: 657-62.

4. Brennan FM, Chantry D, Jackson A, Maini R, Feldmann M. Inhibitory effect of TNF- α antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989; 2: 244-7.
5. Elliott MJ, Maini RN, Feldman M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344: 1105-10.
6. 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. Maini RN, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Attract Study Group. Lancet* 1999; 354: 1932-9.
8. Ulfgren AK, Gröndal L, Lindblad S, Khademi M, Johnell O, Klareskog L. Interindividual and intraarticular variation of proinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: potential implications for RA therapy. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 439-47
9. Ulfgren AK, Andersson U, Engström M, Klareskog L, Maini RN, Taylor PC. Systemic anti-TNF α therapy in rheumatoid arthritis down-regulates synovial TNF α formation. *Arthritis Rheum* 1999; 9 suppl: 140.
10. Mohler KM, Torrance DS, Smith CA, Goodwin RG, Stremler KE, Fung VP et al. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. *J Immunol* 1993; 151: 1548-61.
11. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI 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.
12. Ericson MI, Wajdula J. The European etanercept investigators group. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of four different doses of etanercept in patients of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 9 suppl: 82.
13. Finck B, Martin R, Fleischmann R, Moreland LW, Schiff MH, Bathon J. A phase III trial of etanercept vs methotrexate (MTX) in early rheumatoid arthritis (Enbrel ERA trial). *Arthritis Rheum* 1999; 9 suppl: 117.
14. Furst DE, Breedveld FC, Burmester GR, Crofford L, Emery P, Feldman M et al. Access to disease modifying treatments for rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1999; 58 suppl 1: 1129-30.
15. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 342: 763-69.

SUMMARY

Blocking TNF-alpha. A new principle for therapy of aggressive rheumatoid arthritis

Per Larsson, Johan Bratt, Anders Harju, Ronald van Volenhoven, Lars Klareskog

Läkartidningen 2001; 98: 828-31

TNF-alpha is a proinflammatory cytokine. It has a key function in the inflammatory cascade both systemically and locally in the inflamed joints of patients affected by rheumatoid arthritis (RA). Treatment with two different »biological« drugs that block the proinflammatory capacity of TNF-alpha has recently been approved by the European drug authorities. This paper discusses experience gained in clinical trials and during the first year of treatment in Sweden using infliximab (anti-TNF-alpha monoclonal antibodies) and etanercept (recombinant TNF-alpha receptor fusion protein).

Correspondence: Per Larsson, Dept of Rheumatology, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm, Sweden. (plars-son@rheum.ks.se)

Särtryck

Läkartidningen

Vad är vetenskapsteori och vad kan medicinska forskare ha för nytta av sådan teori? Den biomedicinska forskningen vilar på en empirisk och positivistisk grund, men den kliniskt verksam läkaren ställs allt oftare inför alternativa teorbildningar främst inom allmänmedicin, samhällsmedicin och psykiatri. I ett försök att orientera om den vetenskapsteoretiska diskussionen publicerade Läkartidningen under 1999 och våren 2000 elva artiklar om olika vetenskapsteoretiska resonemang. Dessa har samlats i ett häfte som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är 85 kronor.



Vetenskapsteori

Varför hoppar grodan?

Beställer härmed.....ex
av "Vetenskapsteori"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker