

**Frank A Wollheim**, professor i reumatologi, reumatologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund  
([Frank.Wollheim@reum.lu.se](mailto:Frank.Wollheim@reum.lu.se))

## TNF-hämmare bromsar leddestruktion vid reumatoid artrit

### Ingen bot, men dramatisk symtomlindring

II För ett år sedan beslutade Vetenskapsakademien att dela ut Stora Crafoordpriset för år 2000 i ämnet reumatologi till Ravinder N Maini och Marc Feldmann vid Kennedy-institutet i London för deras upptäckt av effekten av tumörnekrosfaktor(TNF)-hämmning vid behandling av reumatoid artrit (RA). Även sansade bedömare är eniga om att detta utgör ett genombrott i nivå med upptäckten av kortisonets effekt vid samma sjukdom för ett halvt sekel sedan. Detta omdöme baseras på den slående och snabbt insättande symtomdämpning som ses hos ca 70 procent av patienterna i olika studier, patienter som i många fall hade varit resistenta mot gängse behandling med metotrexat m m.

Ämnet har nyligen behandlats i Läkartidningen [1]. Längre saknades dock information huruvida TNF-hämmning hade gynnsam effekt även på den destruktiva processen i lederna. Djurexperiment har övertygande visat att TNF-hämmning har slående effekt mot inflammation men ej bromsar destruktion i modeller av destruktiv artrit. I dessa försök hade hämmning av interleukin-1 (IL-1) en motsatt effekt [2]. En gentekniskt framställd naturlig hämmare av interleukin-1, kallad IL-1-receptorantagonist (IL1-Ra), anakinra, hade i en multicenterstudie visat relativt måttlig symtomdämpning men kunde signifikant bromsa leddestruktion efter endast sex månaders behandling [3]. Den första kontrollerade rapporten om TNF-effekt vid RA publicerades redan 1994 [4].

Mot denna bakgrund var det många som undrade huruvida frånvaro av data rörande destruktionshämmning vid anti-TNF-behandling betydde negativa resultat som det inte var så bråttom med att ställa samman. Skeptikernas misstankar har emellertid kommit på skam. Två studier, en med infliximab [5] och en med etanercept [6] publicerade i samma nummer av New England Journal of Medicine, talar båda ett tydligt språk och visar hur vanskligt det är att extrapolera resultat från djurexperiment till människa.

#### TNF som måltavla vid behandling av RA

Upptäckten av TNF på 1970-talet och av biologiska hämmare på 1980-talet hade sina rötter inom onkologisk och hematologisk inflammationsforskning, och grundläggande bidrag kom bl a från Lund [7]. Namnet TNF infördes för att beteck-

#### SAMMANFATTAT

Biologiskt framställda hämmare av tumörnekrosfaktor alfa (TNF $\alpha$ ) kan administreras tämligen säkert till patienter med terapiresistent reumatoid artrit (RA) och resultera i betydande, ofta dramatisk, symtomlindring.

Nu visar två studier att sådan terapi även bromsar progressionen av röntgenologiskt mätbar leddestruktion. Detta inger hopp att terapin kan påverka sjukdomens förlopp även på längre sikt.

TNF-hämmning leder dock inte till läkning av RA; effekten klingar av när medicineringen upphör.

Det höga priset, liksom osäkerhet om eventuella risker på lång sikt, gör det nödvändigt att patienter som skall behandlas med TNF-hämmare väljs ut med omsorg och därefter följs noggrant.

na en substans som bildades i blodet hos försöksdjur efter behandling med BCG (Bacillae Calmetti Guerini) och lipopolysackarid från gramnegativa bakterier, och som hade förmåga att inducera nekros av tumörer hos andra djur. Förhoppningar om TNF som en ny cancermedicin kom av sig sedan det visat sig att ämnet var utomordentligt giftigt även för normala celler. I stället utvecklade ett flertal läkemedelsföretag hämmare av TNF.

Centocor framställde cA2, en chimär mus-humanmonoklonal antikropp som räddar försöksdjur från död i septisk shock [8], ett tillstånd med kraftig överproduktion av TNF. Kliniska försök med cA2 visade emellertid snarast på en ökad mortalitet vid behandling av sepsis.

Vid denna tid, för drygt tio år sedan, hade TNF påvisats i leder och cirkulation hos patienter med RA, och man kände väl till dess centrala roll vid inflammatoriska sjukdomsprocesser. Sålunda kunde schweizaren Jean-Michel Dayer 1985

**Tabell I.** Infiximab- respektive etanerceptstudierna [4, 5].

	Infiximab	Etanercept
Inklusionskriterium	Ej svarat på metotrexat	Ej tidigare metotrexat
Sjukdomsduration	~10 år	< 3 år
Antal patienter	428 (5 armar)	632 (3 armar)
Protokoll	Metotrexat plus placebo eller en av fyra dosnivåer infiximab	Metotrexat eller en av två dosnivåer etanercept
Duration	54 veckor	12 månader
Radiologi	Modifierad Sharp-skala	Modifierad Sharp-skala
Resultat	Bromsning av både ben- och broskskador	Bromsning av bensskador men inte broskpåverkan
Resultat	Alla dosnivåer har effekt	Endast den högre dosen har effekt
Kommentar	Patienter motsvarar godkänd Indikation	Patienter uppfyller inte för närvarande godkänd indikation

visa att TNF stimulerar makrofager från hud och leder till syntes av kollagenas och prostaglandin E2 [9]. Jerry Saklatvala i Cambridge visade 1986 att såväl TNF som ett annat cytokin, interleukin-1 (IL-1), kunde angripa och bryta ner ledbrosk [10].

Maini och Feldmann förstod hur viktiga dessa iakttagelser var och startade sitt framgångsrika och prisvinnande samarbete kring TNF-hämning. De prövade cA2 först på djurmodeller [11], därefter vid RA [4, 11, 12]. Eftersom de arbetade med en mus-humanantikropp var man naturligtvis orolig för eventuella immuniseringseffekter, särskilt efter upprepad tillförelse. Dessa har inte uteblivit, men i stort sett inte hindrat terapins stora framgång. cA2 blev infiximab. Snart fick infiximab en konkurrent i etanercept, som består av två lösliga humana P75 TNF-receptorer (P75 TNFR) kopplade till en Fc-del av humant IgG. Denna produkt är mindre immunogen och kan tillföras subkutant, medan infiximab måste administreras intravenöst (Tabell I).

#### Farmakodynamiska skillnader infiximab–etanercept

Infiximab och enbrel har båda en anti-TNF-effekt, men det finns skillnader i verkningsmekanism. Medan enbrel blockerar cirkulerande TNF $\alpha$  och TNF $\beta$  eller lymfotoxin, men sannolikt inte förmår angripa cellbundet TNF, binder infiximab till enbart TNF $\alpha$  både cirkulerande och cellbundet. Infiximab har även visats nedreglera nysyntes av TNF $\alpha$  [13]. Bindningen till TNF är mycket stabilare än den för etanercept. Vikten av dessa skillnader är inte fullt kända, men det kan inte uteslutas att de har klinisk betydelse.

Ett viktigt framsteg publicerades 1999, där det visades att kombinationen av metotrexat och infiximab förlängde effekten av det senare, och att dosen 3 mg/kg var åttonde vecka var obetydligt mindre verksam än 3 mg var fjärde vecka, som inte skilde sig från 10 mg var fjärde eller åttonde vecka [14]. I praktiken visar det sig dock att åtskilliga patienter inte erhåller optimal symtomlindring med underhållsdosen 3 mg var åttonde vecka.

#### De båda studiernas uppläggning och resultat

Den senaste studien med infiximab [5] (Tabell I) visar att tillägg av infiximab hämmar försämringen av strukturförändringarna hos patienter med allvarlig etablerad sjukdom som ej svarat tillfredsställande på metotrexat enbart. Sjukdomsdurationen hos patienter i denna studie var i genomsnitt nio till tolv år, och medianvärdet av destruktionsändrades endast obetydligt i de behandlingsarmar som inkluderade infiximab (0,6 enheter i en skala på 448) mot 7,0 för de patienter som erhöll enbart metotrexat. De fem armarna i studien var balanserade med avseende på destruktionsgrad; även hos patienter som

inte svarade kliniskt tycktes destruktionsgraden progrediera något långsammare.

I den andra studien, som gällde etanercept [6] (Tabell I), inkluderades patienter i tidigt sjukdomsstadium, definierat som högst tolv månaders duration. Här jämfördes metotrexat med två doser etanercept, 10 respektive 25 mg två gånger/vecka. Det rörde sig alltså om en patientpopulation som var betydligt mindre svårt angripen av sjukdomen, och inklusionskriterierna omfattas inte av de för etanercept godkända indikationerna. I denna studie noterades att grupperna var balanserade vid studiens början, och att progressionen ej skilde sig mellan de patienter som erhöll den lägre dosen enbrel och metotrexat, medan progressionen var långsammare i den tredje armen med avseende på ben (dvs erosioner), men ej brosk (dvs ledspringornas vidd).

Medan dessa effekter på röntgenologisk progression är statistiskt signifikanta måste man komma ihåg att de numerärt sett inte är stora, och att en funktionell betydelse inte är bevisad. Detta gäller såväl etanercept- som infiximabstudien. Infiximabresultaten antyder en annan intressant sak, nämligen att destruktionsgraden kan bromsas även vid frånvaro av klinisk effekt, men dessa data måste betecknas som preliminära. Dessa förhållanden tilldrar sig emellertid särskilt intresse på grund av att det vid experiment på försöksdjur varit möjligt att skilja på effekter på inflammation respektive destruktionsgrad.

#### Konsekvenser för terapirutinerna vid kronisk artrit

En ledarkommentar i New England Journal of Medicine understryker det faktum att anti-TNF-terapi inte botar RA, »endast«  
dämpar symtomen och sjukdomsaktiviteten så länge behandlingen pågår [15]. Emellertid får tusentals patienter som har turen att bo i rika länder ett ofta dramatiskt förbättrat liv. Detta gäller även patienter med andra former av kronisk artrit, t ex psoriasisartrit och spondylartropati [16, 17]. Tre problem måste då diskuteras: säkerheten, selektionen av patienter och övervakning av behandlingen.

**Säkerheten.** Generellt gäller att TNF-hämning tolereras ovanligt väl av flertalet patienter [18]. Emellertid har ett litet antal dödsfall rapporterats, framför allt i infektioner. Ett tjugotal fall av tuberkulos, av vilka några avlidit, är kända hos Food and Drug Administration (FDA) i USA. Den befarade ökningen av maligna tumörer har emellertid hittills uteblivit. Ett stigande antal svåra allergiska reaktioner har dock inträffat, mer med infiximab än med etanercept. Dessa kan komma i direkt anslutning till injektionen/infusionen men även med upp till någon veckas fördröjning. Lokal irritation vid injektionsstället är inte ovanligt med etanercept. Minst 10 procent

av patienterna utvecklar antikroppar mot infliximab, men detta tycks inte minska den terapeutiska effekten. Ett litet antal patienter utvecklar kärnantikroppar, och några enstaka fall av reversibel systemisk lupus erythematosus(SLE)-liknande sjukdom har inträffat. Intressant nog har några patienter utvecklade demyeliniserande tillstånd som påminner om multipel skleros. En behandlingsstudie av en numera indragen TNF-hämmare, lenercept, visade också att medlet kunde framkalla exacerbation av sjukdomen [19].

**Selektion av patienter.** De snabba och slående kliniska effekterna har medfört att TNF-hämning på kort tid blivit ytterst populär. Det är viktigt att begränsa användningen till patienter där annan terapi ej varit effektiv; många gånger är konventionella sjukdomsdämpande mediciner, »Disease Modifying Antirheumatic Drugs« (DMARD), effektiva. Det diskuteras även hur mycket bättre TNF-hämning är i jämförelse med s k trippelbehandling med kombinationen hydroxyklorokin, sulfasalacin och metotrexat [20]. Kontraindikationer såsom infektionsbenägenhet och latent tuberkulos måste beaktas. Avsaknad av långtidserfarenhet bör naturligtvis även vara en återhållande faktor.

**Övervakning.** Både den höga preparatkostnaden, delvis betingad av komplicerade patentförhållanden, och säkerheten kräver inte bara tydliga indikationer för behandling utan även noggrann kontroll av patienter som startar TNF-hämmande behandling. I Storbritannien, där ekonomiska skäl är en starkt återhållande faktor, är ett patientregister under införande. I Sverige, där behandlingen är förhållandevis utbredd, har Läkemiddelsverket ambitionen att föra ett heltäckande register. En ambitiös och effektiv övervakning av regionens patienter har organiserats i Lund [21]. Ökade kostnader för de för behandlingarna ansvariga enheterna är en självklar konsekvens av den nya terapin.

### Vart pekar utvecklingen?

Flera nya TNF-hämmare, även monoklonaler, för subkutan bruk är under prövning, och det är sannolikt att preparatkostnaderna kommer att kunna bli avsevärt lägre efter hand. Parallellt pågår utvecklingsarbete med målsättningen att hämma signalerna för bildning av TNF, alternativt blockera TNF-reglerade signalvägar med hjälp av små molekyler [22]. Upp-täckten av TNF-hämning som ny terapiprincip vid RA, som med rätta belönades med det Stora Crafoord-priset år 2000, kommer under överskådlig tid att dominera utvecklingen. Nya indikationer, t ex psoriasis- och spondylartropatier, är på väg.

Låt oss emellertid inte glömma den begränsning som betingats av att terapin, trots de nya rönen om destruktionshämning, inte är kausal utan symtomatisk och inte botar RA.

### Referenser

1. Larsson P, Bratt J, Harju A, van Vollenhoven R, Klareskog L. Blockad av TNF $\alpha$  – ny behandlingsprincip vid svår reumatoid artrit. *Läkartidningen* 2000;98(8):828-31.
2. van den Berg WB. What we learn from arthritis models to benefit arthritis patients. *Baillieres Clin Rheumatol* 2000;14(4):599-616.
3. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41(12):2196-204.
4. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann 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(8930):1105-10.
5. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treat-

ment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343(22): 1594-602.

6. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343(22):1586-93.
7. Peetre C, Thysell H, Grubb A, Olsson I. A tumor necrosis factor binding protein is present in human biological fluids. *Eur J Haematol* 1988;41(5):414-9.
8. Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, Manogue KR, Lee AT, Kuo GC, et al. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature* 1987;330(6149):662-4.
9. 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(6):2163-8.
10. Saklatvala J. Tumour necrosis factor alpha stimulates resorption and inhibits synthesis of proteoglycan in cartilage. *Nature* 1986; 322(6079): 547-9.
11. Williams RO, Feldmann M, Maini RN. Anti-tumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89(20):9784-8.
12. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Katsikis P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1993;36(12):1681-90.
13. Ulfgren AK, Andersson U, Engstrom M, Klareskog L, Maini RN, Taylor PC. Systemic anti-tumor necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis down-regulates synovial tumor necrosis factor alpha synthesis. *Arthritis Rheum* 2000;43(11):2391-6.
14. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41(9):1552-63.
15. Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, Gonzalez J, Reddig J, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000;43(6):1346-52.
16. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthropathy: an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000;59(6):428-33.
17. TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1999;53(3):457-65.
18. Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. A cost-effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(10):2316-27.
19. Geborek P, Saxne T. Clinical protocol for monitoring of targeted therapies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(10):1159-61.
20. Åkerlund K, Erlandsson Harris H, Tracey KJ, Wang H, Fehniger T, et al. Anti-inflammatory effects of a new tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) inhibitor (CNI-1493) in collagen-induced arthritis (CIA) in rats. *Clin Exp Immunol* 1999;115(1):32-41.

I Läkartidningens elektroniska arkiv  
<http://lartarkiv.lakartidningen.se>  
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.