

Biologiska läkemedel vid inflammatorisk tarmsjukdom

Värdefullt tillskott – men bara när konventionell terapi är otillräcklig



PER M HELLSTRÖM, professor, överläkare, Gastrocentrum medicin, Karolinska Universitetssjukhuset Solna
 per.hellstrom@ki.se
DANIEL SCHMIDT, docent, överläkare, medicinkliniken, Capio S:t Görans sjukhus, Stockholm

PER KARLÉN, med dr, överläkare, medicinkliniken, Södersjukhuset, Stockholm; samtliga är medlemmar i Stockholms läns landstings (Läksak) expertgrupp för gastroenterologi, där Daniel Schmidt är ordförande.

Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) är ett gemensamt begrepp för de båda diagnoserna Crohns sjukdom och ulcerös kolit. Den gängse teorin är att IBD orsakas av ett avvikande immunsvaret på olika luminala faktorer hos genetiskt predisponerade individer. Behandlingen av IBD har sedan lång tid tillbaka baserats på icke-specifika antiinflammatoriska läkemedel, såsom 5-aminosalicylater (5-ASA), glukokortikosteroider och immunsuppressiva läkemedel. Vid behandling av Crohns sjukdom har dessa behandlingsformer i många fall en långsamt insättande effekt och begränsas ofta av risken för biverkningar [1]. Behandlingen av ulcerös kolit har också aktualiserats med nya behandlingsformer för patienter som inte svarar på behandling med 5-ASA och glukokortikosteroider.

Behandling med potenta »biologiska läkemedel« är en ny behandlingsprincip som selektivt påverkar valda delar i den inflammatoriska kaskaden. Denna behandling representeras främst av läkemedlet infliximab (Remicade), en hybridiserad musantikropp specifikt riktad mot tumörnekrosfaktor- α (TNF α) i den inflammatoriska vävnaden. Adalimumab (Humira) är ett annat läkemedel med helt humaniserade antikroppar med effekt mot TNF α , liksom certolizumab. Ytterligare läkemedel under utprövning mot Crohns sjukdom är natalizumab, som är en antikropp riktad mot adhesionsmolekylen α 4-integrin. Den huvudsakliga effekten är att blockera rekrytering av immunkompetenta celler till inflammerad tarm.

Denna sammanställning är resultatet av ett gemensamt tänkande inom Expertgruppen för gastroenterologiska sjukdomar, Läkemedelssakkunniga (Läksak) inom Stockholms läns landsting <<http://www.janusinfo.org/imcms/9403>>.

Infliximab och dess verkningsmekanism

Biologisk behandling har som regel kraftfulla effekter mot den inflammatoriska reaktionen men innebär samtidigt ett problem genom att läkemedlen undertrycker kroppens inflammatoriska reaktioner som helhet. Infliximab är idag det enda läkemedel som har Crohns sjukdom och ulcerös kolit som godkända indikationer. De övriga ligger i en senare utvecklingsfas och har ännu inte kommit till allmän användning. Vi har därför koncentrerat denna översikt till infliximab, som får representera en ny princip för behandling.

Verkningsmekanismen för infliximab vid IBD är ännu inte helt klarlagd. Antikroppens bindning och immunneutralisering av cirkulerande TNF α är inte tillräckliga förklaringar,

eftersom varken onercept (riktad mot p55-receptorn) eller etanercept (Enbrel) (riktad mot p75-receptorn) har effekt på sjukdomen. Effekten förklaras av en sannolikt ökad apoptos av inflammatoriska T-celler och monocyter som uttrycker TNF α på sin yta [2-5]. Trots att vi saknar fullständig förklaring till effekten av infliximab visar kontrollerade, randomiserade kliniska studier att läkemedlet är effektivt vid behandling av Crohns sjukdom vid moderat till svår [6] och fistulerande sjukdom [7], där sjukdomen är resistent mot konventionell behandling.

Ett liknande läkemedel, adalimumab, som bygger på en humaniserad antikropp mot TNF α , utövar sin effekt genom apoptos av monocyter [8]. Adalimumab har nyligen fått Crohns sjukdom som godkänd indikation. Adalimumab ges som subkutan injektion, vilket innebär smidigare behandling än med infliximab, som kräver infusion.

Behandling av Crohns sjukdom

Infliximab används för remissionsbehandling vid Crohns sjukdom. Infliximab ges som intravenöst dropp i dosen 5 mg/kg under en eller två timmar. I praktiken svarar ca 70 procent av alla patienter på den initiala behandlingen. Detta innebär att man i den kliniska vardagen som regel ger 1-dos induktionsbehandling, varefter behandlingseffekten utvärderas efter varje given dos.

I kliniska studier beskrivs ofta 3-dos induktionsbehandling vid vecka 0, 2 och 6 [9, 10]. Det beror på att man då har valt att studera endast de patienter som initialt svarat på behandlingen och därefter fortsätter under lång tid. Vid universitetskliniken i Leuven, Belgien, som sannolikt har den största erfarenheten av infliximabbehandling, utvärderar man effekten av varje given dos innan man beslutar att fortsätta med underhållsbehandling [Severine Vermeire, Leuven, Belgien, pers medd, 2007].

Bland de speciella egenskaper som gäller för infliximab är det snabba tillslaget och läkningen av tarmslemhinnan [11]. På grund av detta anses infliximab lämplig för behandling av terapiresistent Crohns sjukdom. I den grundläggande studien av Targan [6] fann man positivt behandlingssvar hos 65 procent av patienterna inom fyra veckor, mot 16 procent efter samma

SAMMANFATTAT

Biologiska läkemedel som blockerar TNF α innebär ett värdefullt tillskott för behandling av inflammatorisk tarmsjukdom.

På grund av risken för allvariga biverkningar och oklarhet i säkerhetsdata skall biologisk behandling användas endast när all konventionell behandling (5-ASA, steroider, im-

munsuppressiva preparat) prövats i optimala doser under optimala tider utan att tillräcklig behandlingseffekt uppnåtts.

Kontinuerlig behandling med anti-TNF α kräver noggrann behandlingskontroll och uppföljning av behandlingsresultat och eventuella komplikationer.

tid med placebo. En senare studie, ACCENT I, som genomfördes på patienter med terapiresistens mot aminosalicylater, steroider och immunsuppressiva visade att totalt 58 procent fick ett positivt behandlingssvar inom 14 dagar på dosering enligt planerat schema vecka 0, 2 och 6 följt av underhållsbehandling var åttonde vecka [9]. Infliximab uppvisade bättre behandlingseffekt än placebo (Figur 1).

Genom bedömning med hjälp av skattningsskalor har man funnit minskad buksmärta och kramp hos 40–70 procent, jämfört med hos 25–57 procent med placebo, och normalt förvärvsarbete hos 33 procent gentemot 25 procent med placebo. Remissionsfrekvensen utan steroider var 29 procent med infliximab jämfört med 9 procent med placebo. Fler patienter med schemalagd återkommande infliximabbehandling kunde avsluta sin behandling med steroider (44–47 procent) än av dem som fått symtomstyrd episodisk behandling (29 procent). Uppföljning har också visat minskat behov av sjukhusvård och förbättrad livskvalitet [11, 12].

Behandling av fistulerande Crohns sjukdom

I den första kontrollerade studien av fistulerande Crohns sjukdom [7] visades att en serie av tre infusioner med infliximab (5 alternativt 10 mg/kg) givet vecka 0, 2 och 6 gav ett behandlingssvar hos 68 respektive 56 procent av patienterna, och även fistelslutning sågs hos 55 respektive 38 procent vid de två doserna. Detta skall jämföras med placebo, som gav ett sämre behandlingssvar på 26 procent och fistelslutning hos 13 procent.

I ACCENT II-studien med induktionsbehandling 5 mg/kg vecka 0, 2 och 6 och därefter schemalagd underhållsbehandling var åttonde vecka fann man behandlingssvar hos 46 procent, medan 36 procent gick i remission. Motsvarande siffror för placebo var 23 och 19 procent. Denna behandling var också mindre sjukvårdskrävande och ledde mindre ofta till kirurgi [13, 14].

Terapiresistens mot infliximab

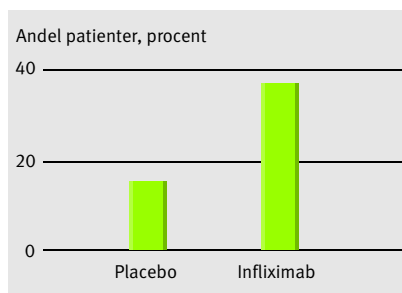
Omkring 30 procent av de patienter som initialt får behandling med infliximab uppvisar terapiresistens. Patienter med aktiv inflammation, förhöjt C-reaktivt protein (CRP), sjukdom begränsad till kolon och utan striktur, som samtidigt får immunsuppressiv behandling ökar möjligheterna till framgångsrik behandling med 3–7 gånger [15, 16]. Rökning minskar däremot avsevärt förutsättningen för att lyckas [15, 17].

Trots dessa riskberäkningar kan vi idag inte avgöra vilka patienter som kommer att få behandlingseffekt av infliximab. Vi måste därför pröva behandlingen hos dem som uppfyller behandlingsindikationerna och sedan utvärdera behandlingseffekten efter, som regel, två behandlingar med två veckors intervall. Även om infliximab etablerats som behandling vid Crohns sjukdom är kirurgi alltid ett alternativ. Behandling med infliximab med potentiella risker bör således alltid avvägas mot kirurgi.

Behandling av ulcerös kolit

Framgångarna med infliximab vid Crohns sjukdom har successivt överförts till behandling av ulcerös kolit; först som kasuistik, senare i form av dubbelblindade, kontrollerade kliniska prövningar. Resultaten av dessa studier, både öppna och blindade, har visat på en klinisk behandlingseffekt med infliximab även vid ulcerös kolit [18–20].

Evidens för en terapeutisk effekt av infliximab vid ulcerös kolit har påvisats i två placebokontrollerade studier, ACT-I och ACT-II. Studierna visar att induktionsbehandling i dosen 5 mg/kg givet vecka 0, 2 och 6 gav remission hos 69 respektive 65 procent, vilket skall jämföras med 37 respektive 26 procent



Figur 1. Klinisk remission (CDAI <150) efter 54 veckors behandling med infliximab 5 mg/kg givet var åttonde vecka (hos patienter med positivt behandlingssvar efter två veckor).

med placebo efter åtta veckor. Även efter 30 och 54 veckor gav infliximab flerfaldigt bättre behandlingsresultat än placebo, men fullständiga data är ännu inte publicerade [10]. I en helt ny Cochrane-rapport (2007) diskuterar man den positiva effekten av en 1-dosbehandling med infliximab för att undvika koliktomi vid måttlig till svår kolit, vilket talar för att flerdosbehandling inte är nödvändig [19].

Säkerhetsaspekter

Utveckling av antikroppar mot infliximab, s k ATI (antibodies to infliximab) är en vanlig orsak till biverkningar av infliximab. Antikropps bildning innebär minskad effekt och ökad risk för infusionsreaktioner och serumsjukeliknande tillstånd. Samtidig behandling med immunsuppressiva läkemedel minskar risken för utveckling av ATI [21].

Omedelbara infusionsreaktioner kan förebyggas med hydrokortison 200 mg före varje behandling [22]. Om en infusionsreaktion ändå uppträder skall infusionstakten halveras, varvid behandlingen oftast kan genomföras.

Fördröjda infusionsreaktioner behandlas med höga steroiddoser under 4–7 dagar. Erfarenheten visar att förnyad behandling med infliximab kan ges efter förbehandling med prednison 40 mg under två dagar, följt av nedtrappning under 5–7 dagar. En annan möjlighet är att skifta till adalimumab, som är en helt humaniserad antikropp.

Långtidseffekter och infektioner

Svåra infektioner kan uppträda vid behandling med infliximab. Till dessa räknas sepsis, pneumoni och abdominella infektioner. Man har däremot inte funnit ökad risk för perioperativa infektioner med infliximab [23].

Det finns alltid risk för aktivering av latent tuberkulos och opportunistiska infektioner vid behandling med infliximab. Fram till 2005 fanns drygt 700 fall av tuberkulos rapporterade, med en latenstid på 120 dagar efter första behandling. I 62 fall har tuberkulos ansetts vara den primära dödorsaken [24]. Alla patienter skall inför behandling med infliximab undersökas avseende latent tuberkulos med noggrann anamnes, lungröntgen och tuberkulintest (PPD).

Ett annat problem med infliximab är risken för hjärtsvikt under behandlingen. Denna biverkan förefaller kunna drabba även unga personer utan tidigare hjärtsjukdom. Man har också funnit neurologiska komplikationer i form av demyeliniserande tillstånd, som kan ge livslånga handikapp [25]. Nyligen har man noterat hepatosplenärt T-cellslymfom hos ungdomar med Crohns sjukdom som behandlats med infliximab. Detta har medfört att man numera påtalar särskild försiktighet och observans vid långtidsbehandling.

Biverkningsprofilen hos infliximab karakteriseras av kraftigt nedsatt immunsvär. Rapporteringen enligt TREAT-registret visar ingen ökad mortalitet med infliximab, men en fördubbling med prednison [23]. Andra studier av Andus, Stange m fl pekar på en mortalitet på 0,2 procent vid behandling med

infiximab [26]. Vid genomgång av det svenska biverkningsregistret (SWEDIS 1999–2006) för infiximab finner man två dödsfall vid behandling av ulcerös kolit: ett med *Pneumocystis carinii*, ett med fulminant sepsis. Sambandsbedömningen kompliceras dock av samtidig behandling med glukokortikosteroider. I en behandlingsstudie över de först behandlade patienterna i Stockholm fann man en överraskande hög mortalitet med sex döda av 217 behandlade [27], vilket drabbade gamla och multisjuka patienter. Vi har idag ingen fullständig överblick över situationen, främst på grund av att det saknas ett täckande register över de IBD-patienter som behandlats med infiximab.

Långtidsbehandling och när den kan avslutas

Det finns inga kontrollerade studier med infiximab under längre tid än ett år. Den kliniska erfarenheten av läkemedlet går dock åtta år tillbaka i tiden. Målet för behandlingen är att uppnå kvarstående remission och avsluta steroidbehandlingen. Om behandlingsmålet är uppnått skall ett utsättningsförsök göras, rimligen efter tolv månaders recidivfrihet. Om sjukdomsrecidiv då uppträder återupptas behandling var åttonde vecka [10].

Indikationer och terapitrappa

Remissionsbehandling. 5-ASA eller sulfasalazin är ofta förstahandsval vid behandling av Crohns sjukdom lokaliserad till terminala ileum och höger kolon. Nästa steg i behandlingen är en steroid, vanligen prednisolon. Budesonid har likvärdig effekt som prednisolon men bättre biverkningsprofil. Vid sjukdom lokaliserad till kolon är prednisolon eller budesonid i lavemangsform ytterligare ett alternativ (Figur 2).

Vid terapisivikt med rektala glukokortikoider är andrahandsvalet systemisk behandling med glukokortikoider. Vid medelsvår sjukdom väljs prednisolon 0,5 mg/kg peroralt. I medelsvåra till svåra fall används högre doser: prednisolon 1 mg/kg peroralt eller betametason 0,2 mg/kg per dygn intravenöst.

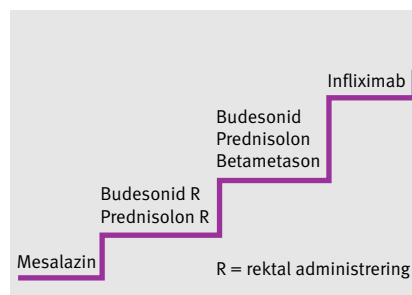
Immunsuppressiva läkemedel, såsom azatioprin, 6-merkaptopurin eller metotrexat, används inte för remissionsinduktion eftersom preparatens effekt sätter in långsamt under veckor till månader. Infiximab kan då överbygga behandlingen tills de immunsuppressiva läkemedlen får full effekt.

Infiximab måste således ses som ett tredjehandspreparat i behandlingen och skall ges med fortsatt samtidig steroidbehandling och immunsuppression. Parallellt med detta har man också diskuterat att introducera infiximab redan tidigt i behandlingen tillsammans med en immunmodulator (azatioprin). Tanken med denna strategi är att kunna minska exponeringen för höga steroiddoser. Det finns ännu ingen evidens för att denna strategi skulle förändra sjukdomsförloppet eller minska de oönskade steroideffekterna.

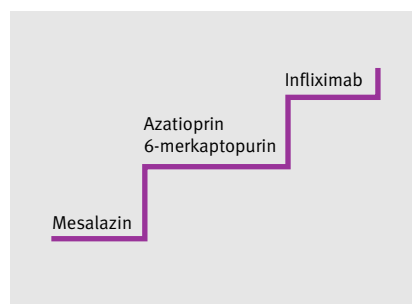
Underhållsbehandling efter farmakologiskt inducerad remission.

Sulfasalazin och 5-ASA har endast svag remissionsbevarande effekt vid Crohns sjukdom. Budesonid i låg dos kan fördröja sjukdomsrecidiv men ger ingen säker behandlingseffekt på sikt. Inte heller prednisolon har effekt som underhållsbehandling. Immunsuppressiva, särskilt azatioprin och 6-merkaptopurin, har effekt som underhållsbehandling, särskilt efter steroidinducerad remission. För metotrexat finns svagare evidens för behandlingseffekt, och biverkningsrisiken är betydande.

Infiximab har plats i behandlingen när sjukdomen är resistent eller refraktär mot optimerad konventionell behandling med steroider och immunsuppressiva (Figur 3). För ulcerös kolit finns dock dokumentation bara för behandling under 22



Figur 2. Terapitrappa för remissionsbehandling av inflammatorisk tarm-sjukdom.



Figur 3. Terapitrappa för underhållsbehandling av inflammatorisk tarm-sjukdom.

veckor med fortsatt uppföljning under ytterligare 52 veckor [20].

Underhållsbehandling efter kirurgiskt inducerad remission.

Sulfasalazin och 5-ASA är effektiva som underhållsbehandling efter kirurgi. Även azatioprin och 6-merkaptopurin har effekt som underhållsbehandling efter kirurgi även om den kliniska erfarenheten här är begränsad [28, 29]. Varken betametason eller prednisolon har effekt som underhållsbehandling. Andra läkemedel, såsom metronidazol, har effekt under en tremånadersperiod men förändrar inte recidivrisken sett över en period av ett år. Metotrexat och infiximab har inte utvärderats efter kirurgi.

Behandling av fistulerande Crohns sjukdom.

Fistelbildning vid Crohns sjukdom är en svårbehandlad komplikation. Kirurgi är inte alltid framgångsrik. Vid utbredda fistelsystem rekommenderar man till och med att avstå från kirurgi. Azatioprin och 6-merkaptopurin, antibiotika (ciprofloxacin, metronidazol) och ciklosporin har i enstaka rapporter haft effekt, men kontrollerade studier har inte genomförts. Sulfasalazin och 5-ASA har ingen effekt.

Infiximab har effekt på slutning av fistlar och som underhållsbehandling för att förhindra fistelrecidiv. Denna behandling har mycket hög grad av evidens (evidensnivå 1b) i form av en validerande kohortstudie. Samtidig immunsuppressiv behandling är dock nödvändig [7, 30].

Infiximab i praktiken

Behandling med infiximab kan ges i öppen eller sluten vård. En sjuksköterska skall ge ordinerad behandling, och läkare skall finnas tillgänglig. Särskilda infusionsset krävs för behandlingen. Inför den första behandling kontrolleras:

Anamnes på tuberkulos eller tuberkulossmitta, och lung-röntgen krävs. Vanligen kontrolleras också PPD-test, där gränsen för positivt svar är satt till >5 mm induration vid injektionsstället med 72 timmars avläsning.

Vid kraftig reaktion på PPD skall patienten behandlas profylaktiskt med isoniazid i kombination med pyridoxin under sex månader, med start 14 dagar före infiximab. Falskt negativa test kan förekomma hos immunsupprimerade patienter, vilket

kräver särskild bedömning. På särskild misstanke om bukabscess skall magnetresonansundersökning göras.

Vid infusion skall ansvarig läkare informeras, som också beslutar om profylax (tidigare infusionsreaktion, mer än tre månader efter senaste behandling) i form av: hydrokortison 100 mg, alternativt betametason 4 mg intravenöst, loratadin 10 mg peroralt, paracetamol 1 g peroralt. Under sedvanlig infusionskontroll ges infliximab i dosen 5 mg/kg med rekommenderat infusionsaggregat under 1–2 timmar. Vid eventuell infusionsreaktion skall behandling övervägas beroende på svårighetsgrad med: adrenalin 0,5–1,0 mg subkutant, betametason 8 mg intravenöst och klemastin 2 mg intramuskulärt.

REFERENSER

- Sandborn WJ, Feagan BG. Mild to moderate Crohn's disease – defining the basis for a new treatment algorithm. *Aliment Pharmacol Therap.* 2003;18:263-77.
- Lugering A, Schmidt M, Lugering N, Pauels HG, Domschke W, Kucharzik T. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology.* 2001;121:1145-57.
- Ringheanu M, Markowitz J, Chawla A, Daum F, Lin X, Silver J. Effects of infliximab on apoptosis and reverse signaling of monocytes. *Gastroenterology.* 2003;124:A101.
- ten Hove T, van Montfrans C, Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut.* 2002;50:206-11.
- Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR, Versteeg HH, Bauer CA, Hoedemaeker I, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2003;124:1774-85.
- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric 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.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan SR, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1999;340:1398-405.
- Shen C, Van Assche GV, Colpaert S, Maerten P, Geboes K, Rutgeerts P, et al. Adalimumab induces apoptosis of human monocytes: a comparative study with infliximab and etanercept. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:251-8.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LE, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet.* 2002;359:1541-9.
- Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Infliximab therapy for inflammatory bowel disease – seven years on. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23:451-63.
- Feagan BG. Maintenance therapy for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:S6-7.
- Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank MA, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2005; 128:862-9.
- Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LE, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004; 126:402-13.
- Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ, Study AI. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2:912-9.
- Arnott ID, McNeill G, Satsangi J. An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1451-7.
- Vermeire S, Louis E, Carbonez A, Van Assche G, Noman M, Belaiche J, et al. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2357-63.
- Parsi MA, Achkar JP, Richardsson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA, et al. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002; 123:707-13.
- Chey WY, Hussain A, Ryan C, Potter GD, Shah A. Infliximab for refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2373-81.
- Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Grännö C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 2005;128:1805-11.
- Rutgeerts P, Feagan BG, Olson A, Johanns J, Travers S, Present D, et al. A randomized placebo-controlled trial of infliximab therapy for active ulcerative colitis: ACT-I trial. *Gastroenterology.* 2005;128: A-35.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Det finns fler än 30 000 artiklar
i Läkartidningens artikelarkiv.

Som medlem i Sveriges läkarförbund når
du arkivet via www.lakartidningen.se

Utmanande saklig

Läkartidningen