

TNF-BLOCKAD – NY STRATEGI VID SVÅRBEHANDLAD ASTMA

TNF-blockad är en intressant idé för att hjälpa patienter med svårbehandlad astma. Men mycket forskning återstår innan detta kan bli klinisk verklighet. Särskilt måste nytta värderas mot risk – medlen kan ge svåra biverkningar.



SVEN-ERIK DAHLÉN, professor, föreståndare, Centrum för allergiforskning, Karolinska institutet, Stockholm

sven-erik.dahlen@ki.se
EVA MILLINGER, överläkare, Allergicentrum, Hälsouniversitetet, Linköping

MARIA SKEDINGER, med dr, överläkare, lung-/allergikliniken,

Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm

OLLE ZETTERSTRÖM, professor, överläkare, Allergicentrum, Hälsouniversitetet, Linköping

BARBRO DAHLÉN, docent, överläkare, ung-/allergikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm

Dagens effektiva astmaläkemedel kan hålla sjukdomen hos de flesta patienter med lindrig och medelsvår astma under full kontroll, dvs tillåta en i allt väsentligt normal livsföring och livskvalitet. Det finns dock fortfarande en grupp av astmapatienter som trots behandling med i princip alla tillgängliga läkemedel, inklusive höga doser inhalationssteroider, och ofta även med tillägg av orala steroider, har svåra besvär [1, 2]. Dessa svårbehandlade patienter har en mycket ökad risk för komplikationer inklusive dödsfall.

Förutom att vara ett svårt handikapp för individen, orsakar svårbehandlad astma stora kostnader för samhället. Det har beräknats att de 10 procent av alla astmapatienter som har den svåraste sjukdomen står för upp till 50 procent av samhällskostnaden för astma [3]. I Sverige motsvarade detta omkring 3,5 miljarder kronor år 2005 [4].

Intresset för TNF-blockad vid astma växer

Mot bakgrund av att läkemedel som blockerar verkan av TNF (tumörnekrosfaktor) ibland har mycket goda effekter vid behandling av andra svåra inflammatoriska sjukdomar, framför allt reumatoid artrit, Mb Crohn och svår psoriasis, har under senare år intresset väckts för att undersöka om TNF-blockerare har terapeutiska effekter vid svårbehandlad astma liksom kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). Här diskuteras endast astma.

Det finns experimentella data som stöder att TNF kan förvärra luftvägsinflammation och astmaliknande reaktioner i djurmodeller [5]. Man vet att TNF bildas i celler som har en central roll för att initiera och driva astmatiska reaktioner, dvs lymfocyter, makrofager och mastceller. Inhalation av TNF gav upphov till ökad bronkiell reaktivitet hos friska försökspersoner [6]. Den ökade reaktiviteten kan relatera till experimentella studier, vilka stöder att TNF via direkt verkan på luftvägsmuskulatur ger ökad känslighet för olika bronkkonstriktorer [7, 8]. Eftersom TNF också rekryterar neutrofiler till luftvä-

»Man vet att TNF bildas i celler som har en central roll för att initiera och driva astmatiska reaktioner, dvs lymfocyter, makrofager och mastceller.«

garna, kan förvärrad inflammation ge en indirekt effekt som bidrar till den ökade luftvägsreaktiviteten.

Man har också med immunhistologisk teknik identifierat ökat uttryck av TNF i luftvägarna hos patienter med svårbehandlad astma liksom högre halter av TNF i bronkialsköljvätska från dessa patienter [9].

Fast TNF-blockerare internationellt använts i snart tio års tid för behandling av reumatoid artrit och i Sverige sedan år 2000, finns det ingen säker dokumentation av huruvida patienter med reumatoid artrit och astma blir bättre också i sin astma vid behandling med dessa läkemedel.

De preparat som finns i Sverige är etanercept (Enbrel), infliximab (Remicade) och adalimumab (Humira). De är alla att klassificera som biologiska immunmodulerare, där etanercept blockerar ett lösligt TNF-receptorkomplex, medan de två andra är monoklonala antikroppar som direkt binder upp TNF.

Här diskuteras inte eventuella skillnader mellan de olika preparaten utan enbart möjligheten att denna grupp av läkemedel skulle kunna användas vid behandling av astma.

Två behandlingsstudier stöder idén

Under de senaste åren har två publicerade behandlingsstudier av astmatiker givit stöd för möjligheten att TNF-blockerare skulle kunna ha en roll vid svårbehandlad astma.

Den första studien var okontrollerad och genomfördes av Peter Howarth och medarbetare i Storbritannien på 17 patienter [9]. Man fann att 12 veckors behandling med TNF-blockeraren etanercept minskade de primära utfallsvariablerna astmasymtom och förbättrade lungfunktion något hos en grupp patienter med svår astma. Den mest påtagliga förändringen var dock att luftvägsreaktiviteten för metakolin förbättrades.

Dessa fynd kunde därefter reproduceras under placebokontroll.

SAMMANFATTAT

Svårbehandlad astma definieras i princip genom att patienterna inte förbättras tillräckligt med befintliga läkemedel, inklusive höga doser steroider. **TNF-blockerare** har god effekt på behandling av svåra inflammatoriska sjukdomar, framför allt reumatoid artrit, Mb Crohn och svår psoriasis. **Mot bakgrund** av den systemiska inflammation som ses vid svår astma pågår för närvarande klinisk utvärdering av behandling med TNF-blocke-

rare vid svårbehandlad astma.

Artikeln ger en lägesrapport som pekar på möjligheten att TNF-blockerare kan ha en anorlunda effektprofil än konventionella astmaläkemedel som steroider.

Den fortsatta kliniska utvärderingen måste speciellt värdera nytta mot risk, eftersom TNF-blockerare har många biverkningar.

»De flesta allvarliga biverkningar utgjordes som förväntat av svåra infektioner, och med ett dödsfall i sepsis.«

trollerade betingelser av Berry och medarbetare i en »cross-over«-studie av 10 patienter med svårbehandlad astma [10]. Behandlingen pågick under 10 veckor med förändringar i luftvägsreaktivitet och astmaspecifik livskvalitet som primära utfallsvariabler.

Även i denna studie var en av de mest påtagliga effekterna en förbättring av luftvägsreaktiviteten, medan konventionella inflammatoriska variabler som eosinofili inte påverkades. Det fanns dock vissa tecken på att behandlingen gav minskad mastcellsaktivitet. Dessutom förbättrades lungfunktion och livskvalitet signifikant. Man kunde också relatera behandlingssvaret till patienternas ökade uttryck av TNF på blodmonocyter i jämförelse med patienter med lindrig astma.

Dessa två små och relativt kortvariga studier väckte givetvis mycket intresse för möjligheten att anti-TNF-behandling skulle kunna vara verksamt vid svår astma. Det är också av intresse att den utfallsvariabel som påverkades mest var bronkiell hyperreaktivitet, och att denna förbättring kunde uppmätas fast patienterna redan behandlades med högsta möjliga doser av konventionella astmamediciner.

Detta fynd är dock också en invändning mot bägge studierna, eftersom patienter med riktigt svårbehandlad astma vanligen inte klarar att genomgå bronkialprovokationer, antingen därför att lungfunktionen är för låg eller därför att deras grad av luftvägshyperreaktivitet är mycket hög. Det har som kritik ifrågasatts om dessa patienter verkligen hade svårbehandlad astma enligt de kriterier som specialister kräver [1].

Svårbehandlad astma heterogen fenotyp – stora studier krävs

Det har också publicerats resultat med TNF-blockerare från två något mer omfattande placebokontrollerade behandlingsstudier av patienter med astma.

Den ena genomfördes i en grupp av 38 patienter med medelsvår astma och med morgon-PEF (peak expiratory flow) som primär utfallsvariabel. De behandlades i en parallell design under 8 veckor med infliximab [11]. Det var ingen signifikant effekt på den primära utfallsvariabeln, och studien följde inte luftvägsreaktivitet, men en viss terapeutisk effekt observerades i form av minskat antal astmaexacerbationer.

I den andra studien ingick 39 patienter med steroidresistent svårbehandlad astma [12]. De behandlades också i ett upplägg med parallella grupper, men med etanercept under 12 veckor, och med astmaspecifik livskvalitet och skillnader i astmakontroll som primära effektmått. Man fann en signifikant men ganska begränsad effekt på astmasymtom liksom systemisk inflammation, bedömd främst genom CRP-nivåer, medan livskvalitet, lungfunktion och bronkiell reaktivitet för metakolin inte förbättrades.

Författarna till den sistnämnda studien drog slutsatsen att studier av större omfattning krävs för att värdera betydelsen av TNF som terapi vid svårbehandlad astma. En grund för denna slutsats är att svårbehandlad astma inte är en homogen sjukdomsgrupp utan en mycket heterogen fenotyp. Det behövs sålunda stora studier för att kunna upptäcka huruvida vissa grupper av patienter med svårbehandlad astma har ett betydelsefullt terapivärde.

Stor multicenterstudie visar lovande undergruppsanalys

Den efterlängta stora studien genomfördes under 2004–

2006 i form av en internationell multicenterstudie, där drygt 300 patienter med svårbehandlad astma behandlades med en ny monoklonal antikropp mot TNF, golimumab [13]. Vi har samtliga medverkat i denna studie.

Patienterna behandlades i parallella grupper under 24 veckor med placebo eller tre olika doser av golimumab, allt som tillägg till behandling med höga doser av inhalationssteroider och långverkande betastimulerare. För att ingå i studien krävdes bl a att patienten haft minst en astmaexacerbation under det föregående året. De primära utfallsvariablerna var förändringar i lungfunktion och antal svåra astmaexacerbationer under behandlingsperioden.

När resultatet av multicenterstudien analyserades för alla inkluderade patienter var det ingen signifikant skillnad i de två primära utfallsvariablerna mellan någon av de aktivt behandlade grupperna och placebogruppen. För två av dosgrupperna var det dock en tendens till längre tid till första svåra exacerbationen ($P=0,08$). När studiens utfall därefter analyserades med avseende på i förväg definierade undergrupper av patienter med specifika individkaraktistika (fenotyper) framkom ett mycket positivt terapivärde i en stor undergrupp ($n=164$), dvs drygt hälften av deltagarna i studien.

Denna undergrupp av patienter fick dosberoende, mycket signifikanta förbättringar vad gäller antal svåra exacerbationer liksom tiden till första exacerbation och förändringar i livskvalitet under studien. Lungfunktion och flera andra utfallsvariabler visade också på tendenser till förbättringar.

Beräkningar av resultat i undergrupper bör alltid bemötas med skepsis, men det rörde sig om en kliniskt mycket relevant undergrupp, dvs de patienter som vid studiestart uppvisade god luftvägsreversibilitet på bronkdilaterare. Det förväntas kanske att patienter utan luftvägsreversibilitet deltog i denna astmastudie, men diagnosen astma ställdes på flera kriterier, och det är dessutom väl känt att många patienter med långvarig svårbehandlad astma inte längre uppnår de 12 procents reversibilitet som är krav för positiv reaktion vid vanliga astmastudier. Luftvägsförträngningen har blivit mer fixerad.

Studiens resultat ger stöd för hypotesen att patienter med svårbehandlad astma och god luftvägsreversibilitet kan vara en undergrupp som skulle kunna ha nytta av anti-TNF-behandling. Preliminära opublicerade resultat antyder att en sådan grupp av patienter skulle kunna vara de som har ett stort inslag av neutrofila celler i inflammationen. Ny studie krävs för att etablera om dessa resultat är reproducerbara.

Eftersom det inte finns säkra prediktorer av terapivärde med TNF-blockerare vid reumatoid artrit, vore det på sitt sätt ett genombrott om det vid astma skulle gå att identifiera individkaraktistika som förutsäger god behandlingseffekt.

Hur som helst, denna undergruppsanalys ger fortsatt stöd för uppfattningen att det finns olika fenotyper av patienter med svårbehandlad astma och att det i framtiden kan bli möjligt att individualisera behandlingen.

Allvarliga biverkningar – dödsfall har beskrivits

Vad som också observerades i denna studie, och som säkert kommer att bli avgörande vad gäller eventuellt framtida an-

»Det återstår alltså mycken klinisk forskning innan det är säkerställt att TNF-blockerare har god effekt som behandling vid svårbehandlad astma generellt, eller, vilket förefaller troligare, till någon undergrupp av patienter.«

vändande av TNF-blockerare vid svårbehandlad astma, var att alla de behandlade grupperna hade mer biverkningar än placebogrupperna. Dessutom var biverkningarna tydligt dosrelaterade. De flesta allvarliga biverkningar utgjordes som förväntat av svåra infektioner, och med ett dödsfall i sepsis.

Vad gäller kroniska biverkningar bör det i sammanhanget påminnas om de fallbeskrivningar som tidigare rapporterats i Läkartidningen [14]. Slutsatsen i den rapporten var att speciellt kvinnor över 60 år och med reumatoid artrit och latent, relativt lindrig interstitiell reumatoid artrit-relaterad lungsjukdom kunde utveckla galopperande svår lungfibros med alveolit, i fyra av de sex beskrivna fallen med dödlig utgång.

Mycket forskning återstår

Det återstår alltså mycken klinisk forskning innan det är säkerställt att TNF-blockerare har god effekt som behandling vid svårbehandlad astma generellt, eller, vilket förefaller troligare, till någon undergrupp av patienter. Hur värdefull en sådan eventuell effekt är måste sedan vägas mot biverkningsbenägenheten hos patienter med svårbehandlad astma och efter individuell risk-nyttabedömning. Det är uppenbart (från erfa-

»Det är intressant att TNF-blockerarna har en effektprofil som skiljer sig från steroiderna med en verkan speciellt på luftvägshyperreaktivitet, kanske ett förebud om att luftvägsmuskulaturen bör vara ett mål för nya astmaläkemedel.«

renheterna inom reumatologin) att denna läkemedelsgrupp också har många biverkningar.

Det är intressant att TNF-blockerarna har en effektprofil som skiljer sig från steroiderna med en verkan speciellt på luftvägshyperreaktivitet, kanske ett förebud om att luftvägsmuskulaturen bör vara ett mål för nya astmaläkemedel.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Sven-Erik Dahlén ingår i styrgruppen för multicenterstudien (Centocore) med golimumab, vilken refereras i artikeln. Eva Milliger, Maria Skedinger, Olle Zetterström och Barbro Dahlén: Prövare i multicenterstudien med golimumab, vilken refereras i artikeln.*

REFERENSER

1. Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, Anto JM, Bel EH, Boulet LP, et al. What are the important questions in severe asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1337-48.
2. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J*. 2003;22(3):470-7.
3. Serra-Batlles J, Plaza V, Morejon E, Comella A, Brugués J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J*. 1998;12:1322-6.
4. Jansson SA, Arnlinde MH, Dahlén SE, Lundbäck B. Okänt hur mycket astma och allergier kostar samhället. Kostnadsstudier kan ge bättre planering av vård och forskning. *Läkartidningen*. 2007;104:2792-6.
5. Nakae S, Ho LH, Yu M, Monteforte R, Iikura M, Suto H, et al. Mast cell-derived TNF contributes to airway hyperreactivity, inflammation, and TH2 cytokine production in an asthma model in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:48-55.
6. Thomas PS, Yates DH, Barnes PJ. Tumor necrosis factor-alpha increases airway responsiveness and sputum neutrophilia in normal human subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:76-80.
7. Amrani Y, Martinet N, Bronner C. Potentiation by tumour necrosis factor-alpha of calcium signals induced by bradykinin and carbachol in human tracheal smooth muscle cells. *Br J Pharmacol*. 1995;114:4-5.
8. Zhang Y, Adner M, Cardell LO. IL-1beta-induced transcriptional up-regulation of bradykinin B1 and B2 receptors in murine airways. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;36:697-705.
9. Howarth PH, Babu KS, Arshad HS, Lau L, Buckley M, McConnell W, et al. Tumour necrosis factor (TNF-alpha) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax*. 2005;60(12):1012-8.
10. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, Shaw DE, Green RH, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med*. 2006;354(7):697-708.
11. Erin EM, Leaker BR, Nicholson GC, Tan AJ, Green LM, Neighbour H, et al. The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor-alpha in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:753-62.
12. Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, Polosa R, Davies DE, Holgate ST. The role of a soluble TNF-A receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid-refractory asthma: a double blind, randomised placebo-controlled trial. *Thorax*. 2008 Feb 1 [Epub ahead of print].
13. Wenzel S, Barnes PJ, Bleecker E, Bousquet J, Busse W, Dahlén SE, et al. A randomized, double-blind, dose-ranging, placebo-controlled study of tumor necrosis factor- α blockade with golimumab in severe persistent asthma [abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress*; 2007 Sep 15-19; Stockholm.
14. Tengstrand B, Ernestam S, Engvall IL, Rydvald Y, Hafström I. TNF-blockad vid reumatoid artrit kan ge svår fibrotiserande alveolit. Sex fallbeskrivningar. *Läkartidningen*. 2005;102:3788-93.

Alla Läkartidningens teman finns att beställa som särtryck

Gör din beställning på lakartidningen.se

Utmanande saklig

Läkartidningen