LÆGEMIDDEL STYRELSEN

Rationel FARMAKOTERAPI 8

TNF-α hæmmende lægemidler

OKTOBER 2000

TNF-α hæmmende lægemidler 1

TNF-α hæmmende lægemidler udgør en ny terapeutisk gruppe, der er fremkommet som resultat af de seneste års forskning i inflammationsprocessen og det samspil af faktorer, der indgår heri. Forskningen har bl.a. afsløret tilstedeværelsen af en lang række cytokiner og deres egenskaber. Tumor nekrotiserende faktor alfa (TNF-α) er et sådant cytokin. Det kan produceres af en række forskellige celler herunder især makrofager. TNF-α indgår som et dirigerende signalmolekyle i et kompliceret samspil med bl.a. makrofager og T-lymfocytter. TNF-α har en regulerende funktion af T-lymfocyttens cytokinproduktion og indgår i regulationen af chemokiner med betydning for rekrutteringen af inflammatoriske celler fra karbanen til vævet. På baggrund af denne viden er der nu udviklet nye behandlingsprincipper rettet mod neutralisering af TNF-α. Der er på nuværende tidspunkt godkendt to TNF-α hæmmende lægemidler i Danmark: infliximab (Remicade) og etanercept (Enbrel). De to lægemidler bygger på hvert sit princip for neutralisering.

Infliximab

Virkningsmekanisme

Infliximab er et kimært antistof mod TNF-α bestående af både en muse- og en human del (25% mus - 75% humant). Det er kun sparsomt beskrevet, hvordan infliximab påvirker de TNF-α afhængige processer i mennesker, mens det i dyremodeller er veldokumenteret, at der sker en neutralisering af frit cirkulerende TNF-α, hvorved der formentlig indtræder en nedregulation af dele af inflammationsprocessen.

Indikationer

Infliximab er markedsført som Remicade, pulver 100 mg til infusionsvæske. Det blev i første omgang godkendt til svær, aktiv Mb. Crohn, herunder fistulerende Mb. Crohn. Senere er præparatet også blevet godkendt til behandling af aktiv reumatoid artrit (RA) i kombination med methotrexat. Udleveringen er begrænset til sygehuse.

Farmakokinetik

Infliximab administreres intravenøst og infunderes sædvanligvis over et forløb på to timer. Halveringstiden efter en enkeltdosis på 5 mg/kg er 8-10 dage. Normal dosering er 3-5 (-10) mg/kg afhængig af indikation. Behandlingen gentages efter 2 og 6 uger og herefter hver 8. uge. Der er ikke behov for dosisjustering til ældre.

Bivirkninger/interaktioner

I de kliniske undersøgelser, der er gennemført med infliximab, har der hos 777 behandlede patienter været 5%, hvor behandlingen ophørte på grund af bivirkninger. Den mest almindelige grund har været åndenød, urticaria og hovedpine.

Infusionsrelaterede reaktioner var typisk feber/kulderystelser, hudkløe/urticaria eller kardiopulmale reaktioner (hypotension, åndenød eller brystsmerter). Der kan

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
http://www.irf.dk

Redaktionsgruppe:
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)
Hanne Dalsgaard
Steffen Thirstrup
Karin Friis Bach

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

forventes en nedsat resistens over for infektion, og infliximab må ikke gives til patienter med aktive infektioner, fx kronisk hepatit. Der er ikke observeret interaktioner med de medikamenter, som er givet sammen med infliximab under behandling af hverken Mb. Crohn eller RA patienter.

Pris
Behandling med infliximab er temmelig kostbar. 100 mg koster 6.266,15 kr. (pris per 2. oktober 2000).

Etanercept
Virkningsmekanisme
Etanercept er et rent humant produkt, et TNF-α receptor fusionsprotein, hvor en dimer TNF-α receptor er koblet til Fc delen af IgG1. Princippet for behandlingen er, at receptordelen af etanercept vil bindes til TNF-α med en større affinitet og en længere halveringstid end de naturligt forekommende receptorer. TNF-α er således stadig til stede membranbundet og ekstracellulært, men er biologisk inaktivt.

Indikationer
Etanercept er godkendt i form af Enbrel, pulver 25 mg til injektionsvæske. Indikationen er aktiv reumatoid artrit hos voksne, hvor effekten af et eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (herunder methotrexat) har vist sig utilstrækkelig, samt aktiv polyartikulær juvenil kronisk artrit hos børn i alderen 4-17 år samt med utilstrækkelig antiinflammatorisk effekt af methotrexat.

Farmakokinetik
Etanercept administreres som en subkutan injektion. Normal dosering til voksne er 25 mg to gange ugentlig. Stoffets halveringstid er lang, ca. 70 timer. Der kræves hverken dosisændring til nyre- eller leversvækkede patienter eller til ældre over 65 år. Børn doseres med 0,4 mg/kg to gange ugentligt.

Bivirkninger/interaktioner
Der foreligger på nuværende tidspunkt safety-data for behandling af patienter i op til 24 måneder. De hyppigste bivirkninger er hovedpine, kvalme og snue/forkølelse. Reaktioner på injektionsstedet ses hos ca. $^{1}/_{3}$, men er generelt milde og forbigående. Milde infektioner i de øvre luftveje og bihulebetændelse er hyppigst rapporteret. I forbindelse med de kliniske afprøvninger er der ikke set en øget hyppighed af alvorlige infektioner, men sådanne bivirkninger er senere rapporteret, især hos immunsvækkede patienter. På baggrund af dette må etanercept ikke gives til patienter med aktive infektioner, herunder fx kronisk hepatit. Herudover er der rapporteret enkelte tilfælde af aplastisk anæmi efter anvendelse af etanercept. Om der er en kausal sammenhæng mellem disse tilfælde og behandlingen er dog uafklaret. Der er i de kliniske forsøg ikke observeret interaktioner med de lægemidler, som er anvendt samtidigt (inkl. methotrexat, NSAID, glukokortikoider og analgetika).

Pris
Etanercept er trods godkendelsen endnu ikke markedsført og kræver derfor speciel udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen. Prisen er derfor ikke fastsat.

Behandling af Mb. Crohn
De seneste 10 års grundforskning vedrørende Mb. Crohn har centreret sig omkring inflammationsprocessens immunologiske mekanismer og deres betydning for sygdomsudviklingen. Interferon- og TNF-α er væsentlige proinflammatoriske cytokiner ved aktiv Mb. Crohn. I samspil virker de to cytokiner slimhindeødelæggende. Behandling med infliximab benyttes ved aktiv Mb. Crohn, der er behandlingsresistent over for traditionel medikamentel behandling, eller hvor sygdommen er steroidafhængig samt ved fistulerende sygdom.

Behandlingsresistent aktiv sygdom
De fleste patienter med aktiv Crohn's sygdom responderer sædvanligvis på traditionel medikamentel behandling, som kan bringe en stor del af patienterne i remission. Der er imidlertid en restgruppe, som enten er afhængige af eller resistente over for prednisolon.

Det første arbejde med infliximab blev gennemført som en åben undersøgelse. Ti patienter med aktiv sygdom, som ikke havde responderet på 14 dages behandling med glukokortikoid, blev inkluderet. Ved behandling med infliximab kunne otte af disse bringes i remission, defineret ved fald i det kombinerede klinisk/biokemiske Crohn Disease Activity Index (CDAI) til < 150.

Der er herefter publiceret to randomiserede placebokontrollerede kliniske undersøgelser:

1. Behandling med en enkeltdosis infliximab til 108 patienter med aktiv sygdom samt
2. En opfølgende undersøgelse med fire infusionsbehandlinger givet med 8 ugers mellemrum til 73 patienter i ovennævnte undersøgelse, som havde responderet på én infusion infliximab.

Klinisk respons blev defineret som en reduktion i CDAI index på mindst 70 point, og remission var reduktion i CDAI index til et niveau mindre end 150.

I enkeltdosisstudiet blev patienter med behandlingsresistent Mb. Crohn inddelt i fire grupper, hvor der blev givet placebo eller infliximab i en af tre doser 5, 10 eller 20 mg/kg. I alle fire grupper var omkring 60% af patienterne i glukokortikoidbehandling ved inklusionen. Den øvrige behandling var enten 5-ASA (24%), eller azathioprin alternativt merkaptopurin (14%). Effekten af infliximab indtrådte efter 1-2 uger, og efter 4 uger sås signifikant højere værdier for klinisk respons og remission hos de infliximabbehandlede i forhold til placebogruppen (65% vs. 17% hhv. 33% vs. 4%). Efter 12 uger var effekten dog ikke længere signifikant. Effekten var ikke sikkert dosisrelateret.

I den opfølgende undersøgelse blev 73 patienter med vedvarende respons 8 uger efter en enkeltdosis inkluderet og behandlet med infliximab 10 mg/kg eller placebo hver 8. uge i alt fire gange. Her viste resultaterne en signifikant bedre bevarelse af remission målt 8 uger efter sidste dosis hos de patienter, der havde fået infliximab (53% vs. 20% i placebogruppen). I infliximabgruppen var der endvidere 62% af dem, der havde opnået klinisk respons, der bevarede denne i 8 uger efter sidste dosis, mens der kun var 37% i placebogruppen. Denne forskel var dog ikke signifikant.

Der foreligger desuden data, som indikerer, at varigheden af den remissionsinducerende effekt af infliximab forlænges, såfremt patienten samtidig er i behandling med azathioprin. Denne kombination anvendes derfor af mange behandlende centre, således at azathioprinbehandlingen indledes senest ved første infliximabinfusion.

Fistulerende Crohn's sygdom

Der er publiceret et prospektivt, placebokontrolleret, randomiseret arbejde, hvor der blev givet enten tre infusioner infliximab (5 eller 10 mg/kg) eller placebo i uge 0, 2 og 6. De 94 patienter havde inden inklusion haft aktiv sekretion fra fistlen igennem tre måneder. I grupperne havde 45% én fistel og 55% to eller flere fistler (90% var perianale, 10% abdominale). Femogtredive procent af patienterne var i glukokortikoidbehandling ved inklusionen. Der blev defineret to endepunkter: 50% af de secernerende fistler lukket, og alle fistler lukket. Fistlerne blev klinisk vurderet ved, at undersøgeren forsigtigt pressede på fistlen. Der blev ikke foretaget fistelsondering, MR-scanning eller ultralydsundersøgelse.

Resultaterne viser en signifikant bedre lukning af fistler hos de infliximabbehandlede patienter i forhold til placebogruppen (46% vs. 13% for lukning af alle fistler og 62% vs. 26% for lukning af halvdelen af fistlerne). Herudover blev de definerede effektmål opnået væsentligt hurtigere i de grupper, som modtog aktiv behandling (inden for 14 dage) end i placebogruppen (42 dage). Efter en observationsperiode på 22 uger var der dog ingen forskel på helingsraten hos de aktivt behandlede patienter i forhold til placebo. Abscesdannelse i observationsperioden blev set hos 11% af de infliximabbehandlede patienter i forhold til 3% af de placebobehandlede patienter.

Konklusion

Infliximab (Remicade) synes at være en effektiv behandling til patienter med Crohn's sygdom. En stor del af de patienter, som har aktiv sygdom, og som ikke har responderet på konventionel terapi, kan bringes i remission, og behandlingen kan desuden hjælpe ca. halvdelen af de Crohn patienter, som har invaliderende fistler. Behandlingen er imidlertid kostbar, og virkningsvarigheden begrænset. Der er fortsat behov for langtidsstudier, både hvad angår virkninger og bivirkninger, og der er desuden behov for sammenlignende undersøgelser med traditionelt anvendte farmaka.

Glukokortikoid er fortsat første valg som remissionsinducerende behandling af aktiv sygdom, hvor monoterapi eller kombinationsbehandling med enten azathioprin eller 5-ASA ikke har været tilstrækkelig. Anvendelse af infliximab i enkeltdoser bør begrænses til patienter, som er enten steroidafhængige eller steroidresistente, eller hvor patienten ikke tolererer glukokortikoider pga. eksempelvis livstruende depression.

Til patienter med fistelsygdom er behandlingen attraktiv, men kun når azathioprin har været afprøvet, og kirurgiske behandlingsmuligheder ikke er til stede. Patienten bør samtidigt behandles med azathioprin (alternativt merkaptopurin eller mycofenolat, hvor azathioprin ikke tåles) for at forlænge virkningsvarigheden af infliximabbehandlingen.

Behandlingseffekten hos fistelpatienter er fortsat kun vurderet på en ret enkel klinisk måde, og der er usikkerhed om, hvorvidt der opnås reel heling af fistlerne, eller om der er tale om en overfladisk epiteliali-

Postbesørget blad
57179 (8245 ARC)

Adressemærkaten er udskrevet fra Lægeforeningens edb-register. Adresseændringer m.v. bedes meddelt til DADL, Registreringsafdelingen, Esplanaden 8 C, 1263 København K.

sering af fistelgangen. I alle tilfælde bør langtidsbehandling udover 3-4 doser undgås, indtil der foreligger flere langtidsundersøgelser.

Dansk Gastroenterologisk Selskab har oprettet en database, hvor patienter, som behandles med infliximab, kan registreres. Resultaterne kan evalueres, og denne database bør benyttes af alle, som anvender infliximab.

Behandling af reumatoid artrit

Nyere forskning har vist, at TNF-α produceres i store mængder i ledmembranen hos patienter med reumatoid artrit, og at dette cytokin spiller en central rolle for sygdomsaktiviteten. Der er på nuværende tidspunkt udført flere randomiserede undersøgelser, der viser, at både infliximab og etanercept er effektivt sygdomsdæmpende enten alene eller i kombination med methotrexat, når der ikke opnås tilstrækkelig antiinflammatorisk effekt af konventionel behandling med SAARD's (Slow Acting Anti-Rheumatic Drug).

Etanercept

Behandling af reumatoid artrit med etanercept er undersøgt i flere større, kontrollerede undersøgelser, hvor der har været givet op til enten 25 mg i alt eller 16 mg/m^2 subkutant to gange ugentlig. Resultaterne viste signifikante og dosisrelaterede forbedringer i ACR-respons-kriterier (fastlagt af American College of Rheumatology), hvori blandt andet indgår antallet af hævede og ømme led samt måling af livskvalitet. Undersøgelserne viste en reduktion på mindst 20% i ACR-respons-kriterier hos 60-75 % af patienterne efter 3-6 måneders behandling med etanercept (alene eller i kombination med methotrexat) mod et respons i størrelsesordenen 10-25% i placebogruppen. Antallet af ømme og hævede led er vist at kunne reduceres med hhv. 56% og 47% hos de etanerceptbehandlede mod 6% og 7% i placebogruppen efter 6 måneders behandling. Måling af livskvalitet har endvidere vist en signifikant forbedring hos patienter, der har været behandlet med etanercept.

Infliximab

Der er indtil videre udført to større, randomiserede undersøgelser, der viser effekten af infliximab ved behandling af RA. Begge studier er udført på patienter med utilstrækkelig antiinflammatorisk effekt af behandling med methotrexat. I det ene studie blev infliximab givet i doser på 3 eller 10 mg/kg med eller uden methotrexat i 30 uger. Resultaterne viste, at 50-58% nåede effektmålet (en reduktion på 20% i ACR-respons-kriterierne) ved denne behandling i forhold til 20% i placebogruppen. I den anden undersøgelse blev patienterne behandlet med infliximab 1, 3 eller 10 mg/kg med eller uden methotrexat i 14 uger. Effekten blev løbende målt i op til 26 uger. Denne undersøgelse viste, at 60% af patienterne, der havde fået 3 eller 10 mg/kg infliximab, kunne opnå en reduktion på 20% i ACR-respons-kriterierne i gennemsnitlig 10-18 uger. Undersøgelsen viste endvidere en reduktion i antallet af hævede led på 70-90% hos de patienter, der blev behandlet med 10 mg/kg infliximab.

Endvidere viser endnu ikke offentliggjorte data fra infliximabbehandlede patienter med RA fulgt i op til 2 år, at behandlingen kan hæmme leddestruktionen bedømt ved røntgen af de afficerede led.

Registrering af behandling

Dansk Reumatologisk Selskab og Institut for Rationel Farmakoterapi har i samarbejde udarbejdet en vejledning for anvendelse af TNF-α hæmmere til reumatoid artrit. Vejledningen har til formål at sikre, at disse effektive, men dyre lægemidler bliver anvendt til den gruppe patienter, der reelt har brug for behandlingen. Det anbefales derfor, at mindst to SAARD præparater (herunder methotrexat) har været anvendt i mindst 4 måneder hver uden tilstrækkelig effekt, hvilket vil sige at der fortsat persisterer synovit i mindst 6 led. Afvigelser kan forekomme ved uacceptable SAARD-bivirkninger og hos patienter med særlig dårlig prognose. Det er aftalt, at behandlingen fremover skal følges ved registrering af al behandling med TNF-α hæmmere på særlige skemaer, der udsendes til alle reumatologiske afdelinger. Oplysningerne lægges ind i Dansk Reumatologisk Database, hvorved forbrugsmønster, opståede bivirkninger m.m. kan følges.

Jørgen Agnholt
Medicinsk afdeling V
Århus Kommunehospital

Karin Friis Bach
Institut for Rationel Farmakoterapi

Litteratur
Referenceliste fås ved henvendelse til Instituttet eller via hjemmeside www.irf.dk