

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Rationel behandling med biologiske TNF-hæmmere

Af Klaus Bendtzen*

Antistoffer produceret ved rekombinant DNA-teknologi og rettet mod cytokinet tumornekrotiserende faktor-alfa (TNF) udgør den første klasse af biologiske lægemidler, som er registreret til behandling af en række kroniske betændelsessygdomme bl.a. reumatoid arthritis, ankyloserende spondylitis, juvenil idiopatisk arthritis, psoriasis, Crohns sygdom, colitis ulcerosa og inflammatoriske øjensygdomme.

Effekten af denne gruppe biofarmaka har været så dramatisk og antallet af patienter, som bedres af behandlingen, så høj, at gruppen nu udgør den største udgiftspost i det danske medicinbudget. Klassen omfatter ultimo 2010:

- humant/murint anti-TNF-antistof Remicade (infliximab)
- humane anti-TNF-antistoffer Humira (adalimumab) og Simponi (golimumab)
- humant antistof-TNF-receptorkonstruktion Enbrel (etanercept)
- monoklonalt antistof-Fab-fragment Cimzia (certolizumab pegol)

– og nye antistoffer er på vej.

* Institut for Inflammationsforskning (IIR), Rigshospitalet.

Desværre er det langt fra alle patienter, som har glæde af disse nye lægemidler.

Det er vist, at kun 1/3 til 1/2 af alle patienter med gigt- og tarmsygdomme har vedvarende effekt af TNF-hæmmere. Ca. 1/3 har indledningsvis god effekt, men mister den siden på trods af intensivering af behandlingen, og ca. 1/3 har fra begyndelsen ingen eller ringe effekt (primære non-responders).

Der er aktuelt ikke enighed om håndtering af patienter med svigt af biologiske TNF-hæmmere. Behandlerne kan vælge at se tiden an, øge dosis, skifte til en anden TNF-hæmmer – eller skifte til et ikke-TNF-fokuseret behandlingsprincip.

Denne *trial-and-error* fremgangsmåde er ikke rationel, og der er derfor behov for at forbedre strategien for håndteringen af disse patienter samt belyse de forhold, som fører til behandlingssvigt hos den enkelte.

Problemer med biotilgængelighed, farmakokinetik og immunogenicitet

Det er ikke overraskende, at subkutan administration af relativt højmolekylære proteiner giver betydelige variationer i biotilgængelighed. Ej heller at den repetitive, ofte subkutane administration af TNF-hæmmere kan give

anledning til antistofdannelse. Dette vil, uanset om antistofferne neutraliserer medicinens biologiske effekt eller ej, mindske biotilgængeligheden på grund af udfældning af immun-komplekser på injektionsstedet. Anti-medikament antistoffer vil også mindske vævstilgængeligheden, såfremt TNF-hæmmerne udfældes som immunkomplekser i blodbane og milt. De fleste anti-medikament antistoffer vil endvidere neutralisere disse biofarmakas binding til TNF og dermed direkte blokere stoffernes biologiske effekt.

Der er i Danmark indledt et landsdækkende multicenterstudie, som skal afprøve, om behandlingen af Crohn-patienter med svigt af biologiske TNF-hæmmere kan optimeres ved brug af algoritmen vist i Boks 1.

Monitorering af TNF-hæmmers biotilgængelighed, farmakokinetik og immunogenicitet

De hyppigst anvendte metoder til kvantitering af biofarmaka er baseret på ELISA-teknik. Desværre findes både falsk positive og falsk negative resultater.

Radioimmunassays (RIA), hvor medikamenternes TNF-bindingsfunktion kan kvantiteres, ser ud til at afhjælpe en del af disse problemer. Det

Boks 1. Algoritme valideret i et klinisk randomiseret multicenterstudie af danske Morbus Crohn patienter med svigt af Remicade-behandling.

Medikament-induceret anti-TNF aktivitet i blodet		
Anti-medikament antistof i blodet	LAV	HØJ
NEJ	Biotilgængelighed? – compliance, injektionsteknik – hæmmet absorption til blod Handling: Intensiver behandlingen med aktuelle TNF-hæmmer	Farmakodynamisk problem? – TNF er ikke en patogen faktor Handling: Overvej diagnose (symptomatologi ikke betinget af inflammation) Skift til behandling med ikke-TNF-hæmmer
JA	Biotilgængelighed? – lokal immunkompleksdannelse Farmokokinetisk problem? – immunkompleksdannelse – neutraliserende anti-medikament antistof Handling: Skift til anden TNF-hæmmer	Sjældent forekommende! Ikke-neutraliserende antistof? Lavaffinitet anti-medikament antistof? Handling: Gentag test for neutraliserende anti-medikament antistof

samme kan nyere cellebaserede test-metoder, som anvender reporter-gen-teknologi. De cellebaserede metoder kan også måle de funktionelle konsekvenser af antistofudvikling, dvs. om antistof i en given patient neutraliserer den anvendte TNF-hæmmer.

Patientvariationer i biotilgængelighed og farmakokinetik

Flere undersøgelser har dokumenteret betydelige forskelle i TNF-hæmmeres biotilgængelighed/farmakokinetik hos patienter med både gigt- og tarmsygdomme.

Fig. 1 viser individvariationerne hos patienter med reumatoid arthritis behandlet med Remicade i standard-dosering. Da dette biofarmakon administreres intravenøst, er biotilgængeligheden 100 % og bidrager således ikke til de viste forskelle. Det er derfor her alene forbrug/nedbrydning af medikamentet, som varierer voldsomt fra patient til patient.

I de tilfælde, hvor en TNF-hæmmer administreres subkutant, må individvariationerne forventes at blive yderligere forøget. Da disse medikamenter ofte selvadministreres, kan manglende compliance, forskelle i opbevaring og håndtering samt i injektionsteknik bidrage yderligere, endog til intraindividuelle variationer.

Andre variable er:

- Absorption fra injektionssted til blod.
- Lokal nedbrydning.
- Immunkompleksdannelse forårsaget af antistoffer.

Nogle patienter vil have gavn af doser over det generelt anbefalede, mens andre formentlig vil kunne nøjes med mindre doser (Fig. 1). Hvilke patienter, der har behov for hvad, kan ikke afgøres alene ud fra en klinisk vurdering. Det kræver viden om koncentration af aktivt lægemiddel i blodet eventuelt suppleret med måling af

antistoffer mod lægemidlet (se Boks 1).

Et eksempel illustrerer dette: Som anført har ca. 1/3 af patienter med reumatoid arthritis eller Morbus Crohn ingen eller ringe umiddelbar effekt af anti-TNF-terapi. Dette leder ofte til forsøg med øget behandlingsintensitet. Nogle patienter reagerer positivt på dette, men mange gør ikke, og efter nogen tids intensiveret behandling må patient og læge se i øjnene, at der må skiftes til anden behandling.

Hvis blod fra disse patienter var blevet testet for medikamentniveau eller bedre for anti-TNF-aktivitet, ville en betragtelig del af patienterne udvise høj TNF-inhibitorisk aktivitet.

Det er ikke sandsynligt, at denne undergruppe har gavn af intensiveret terapi, men disse patienter vil heller ikke have gavn af skift til

et andet anti-TNF-biofarmakon, da de allerede har rigelig anti-TNF-aktivitet i blodet. De bør derfor skiftes til en anden terapiform.

Patientvariationer i immunogenicitet (induktion af anti-medikament antistof)
Biofarmakas immunogenicitet, det vil sige »evnen« til at aktivere immunsystemet, er et generelt problem ved brug af biologiske lægemidler. Det gælder også TNF-hæmmere som Remicade og Humira, som det er dokumenteret hos patienter med inflammatoriske gigt- og tarmsygdomme.

I et dansk-svensk studie, hvor gigtpatienter blev behandlet med Remicade, udviklede nogle patienter antistoffer allerede efter 2 infusioner. Med yderligere infusioner immuniseredes flere patienter, og 44 % var antistof-positive efter 6 måneder. Med fremkomsten af antistoffer forsvandt lægemidlet fra cirkulationen, og der fandtes en højsignifikant sammenhæng mellem antistof-positivitet og senere behandlingssvigt – og bivirkninger.

Boks 2. Nøglebudskaber

- Immunfarmakologisk monitorering af anti-TNF-behandling giver evidens for værdien af øget behandlingsintensitet resp. terapiskift hos patienter uden klinisk effekt.
- Immunfarmakologisk monitorering kan pege på patienter, som er i risiko for senere behandlingssvigt.
- Viden om begyndende antistofdannelse kan forhindre fortsat immunisering og deraf følgende bivirkninger. Denne viden kan også forhindre unødigt behandling af patienter i remission.
- Immunfarmakologisk evidens vil sandsynligvis bidrage til at nedsætte medicinudgifterne, og optimeret terapi vil mindske samfundsudgifter i forbindelse med arbejdsudfygtighed og invaliditet.

Terapeutiske og økonomiske perspektiver

Rationel langtidsbehandling med proteinbaserede farmaka kræver ikke blot indsigt i lægemidlernes optagelse og omsætning, men også viden om patientens immunologiske reaktion på behandlingen.

Det er vist i flere undersøgelser, at insufficiante cirkulerende niveauer af TNF-hæmmere og forekomsten af antistoffer mod TNF-hæmmere er

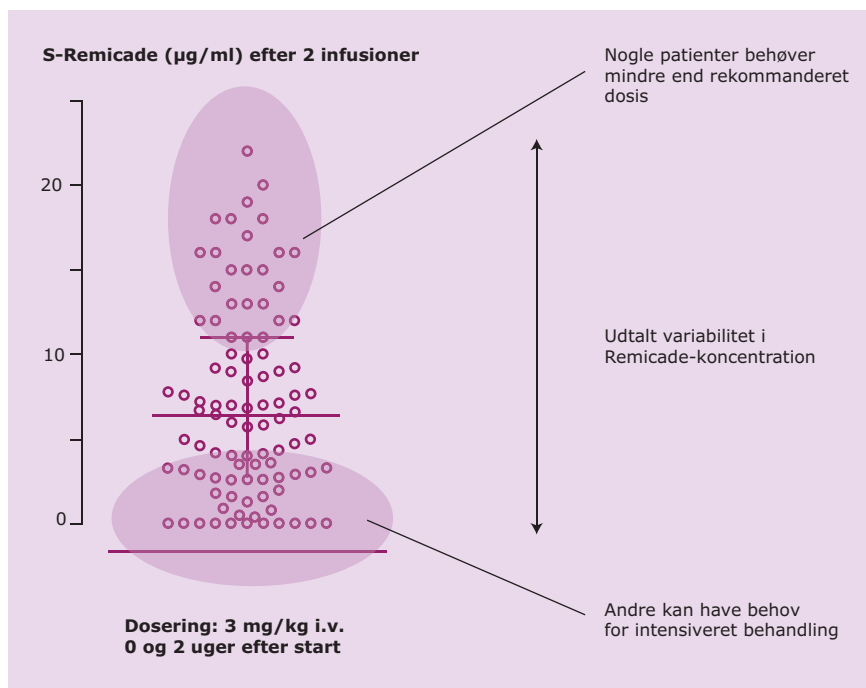
stærkt associeret til senere behandlingssvigt.

Det er også vist, at gigtpatienter med antistoffer mod TNF-hæmmer har bedre klinisk respons på skift til en anden TNF-hæmmer. Dette påpeger endnu en klinisk værdi af antistofmonitorering, og det understøtter formodningen om, at TNF ikke er et rationelt mål for behandling hos visse gigtpatienter med primær nonrespons.

Ud fra relativt få analyser af såvel stof- som antistofniveauer kan man altså på et tidligt tidspunkt få evidens for, om en ikke-responderende patient er underbehandlet, eller om TNF-hæmning overhovedet er en brugbar terapiform.

Man vil sandsynligvis også kunne udpege en del af de patienter, der senere oplever behandlingssvigt. Klinisk dokumentation herfor mangler, men foreløbige undersøgelser bekræfter muligheden. Måneders unødvendig/bekostelig terapi vil derved kunne forhindres, og risikoen for blivende organskader vil kunne limiteres. Viden om begyndende antistofdannelse kan også forhindre, at man fortsætter immuniseringen af en allerede sensibiliseret patient med deraf følgende risiko for alvorlige bivirkninger.

Der er nu fra fleresidersatfokus på disse forhold, idet der både fra en medicinsk og en økonomisk synsvinkel er et påtrængende behov for at kende til biofarmakas



Figur 1. Forskelle i farmakokinetik hos patienter behandlet med biologisk TNF-hæmmer. Remicade-betinget TNF-bindende kapacitet i blodet. Målinger er udført med RIA 6 uger efter behandlingsstart hos patienter med reumatoid arthritis.

»skæbne« i den enkelte patient. En vigtig forudsætning for dette er longitudinelle kliniske studier, herunder sammenlignende studier af forskellige testsystemers anvendelighed. Flere sådanne studier er undervejs, også i Danmark.

Referencer

Se artikler med referencer på www.irf.dk.

Kommentar til Klaus Bendtzens artikel

*Af Bo Baslund**

Individuel medicinering er et stort ønske fra patienter og læger. Det har imidlertid vist sig vanskeligt at gennemføre, og i dag er der kun få muligheder for at forudsige noget om effekten af behandling hos den enkelte. Tiltag, som kan ændre dette, er velkomne.

Med nogle få undtagelser fordeler lægemidler sig i plasma med en spredning blandt patienterne som som anført i Klaus Bendtzens figur 1. Som følge heraf vælger mange firmaer at markedsføre den dosis, som

de fleste patienter har gavn af. En dosis, som for en stor del af patienterne er det dobbelte af, hvad der er nødvendigt for klinisk effekt. Det har konsekvenser, herunder også økonomiske.

Testanalyser til bedre monitorering er ønskelige, både af kliniske og økonomiske grunde. Men fra et klinisk synspunkt ser tingene lidt anderledes ud end ovenfor beskrevet. De færreste læger vælger at se tiden an på en behandling, som ikke virker, og endnu færre patienter accepterer vedvarende sygdomsaktivitet. Dårlig patientcompliance, forkert opbevaring

etc. forekommer formentlig kun yderst sjældent med disse medikamenter, da patienterne vurderes grundigt herfor inden behandlingstart.

Monitorering af anti-TNF-behandling er vigtig, og fra klinisk side forventes resultaterne af studier, som kan afklare mange af de spørgsmål, som endnu ikke er besvaret.

* Reumatologisk klinik, Rigshospitalet