

Klinisk erfaring med TNF- α -hemmere ved revmatoid artritt

Sammendrag

Bakgrunn. Infliximab og etanercept har i randomiserte kliniske studier vist god effekt hos pasienter med revmatoid artritt.

Materiale og metode. Pasienter med aktiv revmatoid artritt ble behandlet med infliximab (n = 29) eller etanercept (n = 24) og undersøkt før og under behandling. Antall hovne og ømme ledd, VAS-skåre for smerte og global sykdomspåvirkning, DAS-28-skåre (for sykdomsaktivitet), MHAQ-skjema (Modified Health Assessment Questionnaire), blod- og urinprøver samt bivirkninger ble registrert.

Resultater. I infliximabgruppen viste alle variabler statistisk signifikant bedring etter seks uker. DAS-28-skåre viste verdier forenlig med moderat effekt ved alle registreringer. I etanerceptgruppen var det statistisk signifikant bedring av alle variabler, med unntak av SR, etter seks uker. Ved de øvrige tidspunkter var det signifikant bedring av alle variabler. 18 pasienter som fikk infliximab og ti pasienter som fikk etanercept avsluttet behandlingen innen to år pga. manglende effekt eller bivirkninger.

Fortolkning. I denne åpne studien hadde infliximab raskt innsettende effekt hos de fleste, deretter var det variabel effekt. Etanercept gav raskt innsettende og vedvarende bedring hos dem som fortsatte behandlingen. Høy seponeringsfrekvens kan skyldes begrenset erfaring og kan tyde på at behandlingen ble avsluttet tidligere enn nødvendig hos enkelte.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Marianne Wallenius
marianne.wallenius@stolav.no

Erik Rødevand
Johan Fredrik Skomsvoll

Klinikk for ortopedi og revmatologi
Revmatologisk avdeling
St. Olavs Hospital
7006 Trondheim

Revmatoid artritt er en kronisk systemisk inflammatorisk sykdom som kan gi betydelig funksjonstap og tidlig død (1). Behandlingen av aktiv leddgiktssykdom er blitt langt mer intensiv de siste ti år, og sykdomsmodifiserende behandling startes nå tidlig i forløpet (2, 3). Aktiv revmatoid artritt progredierer hurtigere i tidlig fase, og tidlig intervensjon kan trolig bidra til å redusere eller forsinke utvikling av funksjonstap og permanent strukturskade i leddene (2, 4).

Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) er et sentralt cytokin i patogenesen ved revmatoid artritt og et av de viktigste proinflammatoriske cytokinene i inflammasjonskaskaden (5). Cytokinet er påvist i høye konsentrasjoner i serum og leddvæske hos pasienter med aktiv revmatoid artritt (6). Inntil nylig har to TNF- α -hemmende medikamenter vært tilgjengelig – nemlig infliximab, et kimerisk (humant og mus) monoklonalt antistoff mot løselig og membranbundet TNF- α , og etanercept, et TNF- α type 1-reseptor-IgG-1-fusjonsprotein (7, 8), som virker på TNF- α gjennom ulike mekanismer (7–9). Randomiserte kliniske studier har vist lovende resultater ved revmatoid artritt. Det foreligger imidlertid få rapporter om erfaringer med slik behandling fra vanlig klinisk praksis i Norge. Vi presenterer her to års erfaringer med bruk av infliximab og etanercept hos pasienter med aktiv revmatoid artritt.

Materiale og metode

Alle pasienter med diagnosen revmatoid artritt i henhold til kriteriene fra American College of Rheumatology (10) som begynte med infliximab i perioden november 1999 til mai 2001 eller etanercept i perioden oktober 1999 til oktober 2000, ble fulgt i inntil to år. Alle hadde brukt metotreksat tidligere og hadde hatt manglende effekt eller bivirkninger av ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler, enten alene eller i kombinasjon. Hovedindikasjonen for oppstart av behandling var høy sykdomsaktivitet med DAS-28-skåre > 5,1, med få unntak.

Ingen hadde hatt kreftsykdom, og alle ble undersøkt med røntgen thorax for å utelukke tuberkulose.

Undersøkelser ble foretatt ved behandlingsstart, etter seks uker og etter seks, 12, 18 og 24 måneder. For infliximabpasientene er skåre beregnet rett forut for ny infusjon, det vil si når de erfaringsmessig har mest symptomer. Antall hovne og ømme ledd og VAS-skåre (0–100 mm) for smerte og pasientens globale sykdomspåvirkning ble registrert. MHAQ 1–4 (Modified Health Assessment Questionnaire), som er et forenklet generisk mål for fysisk funksjonsstatus hos pasienter (11), ble fylt ut og evaluert. Målinger av SR og C-reaktivt protein (CRP) ble registrert. DAS-28-skåre (disease activity score), en metode for å måle grad av respons under pågående behandling, ble beregnet. I denne inngår antall ømme og hovne ledd, SR og VAS global skåre (pasient). Skåre > 5,1 indikerer høy sykdomsaktivitet og \leq 3,2 lav (12).

Infliximab ble gitt intravenøst i standarddose 3 mg/kg. Infusjon nummer to ble gitt 2–4 uker etter første behandling. Senere ble midlet gitt hver 8. uke, med noe individuell variasjon. Etanercept ble gitt kontinuerlig i standarddose 25 mg subkutant to ganger i uken. Pasientene fikk opplæring i sprøyte- og injiserte teknikker, og første dose ble satt under veiledning. Alle ble informert om behandlingsopplegget og mulige bivirkninger, og samtykke ble gitt. De ble fulgt med målinger av hemoglobin, leukocytter, trombocytter, SR, CRP, leverenzymmer, serum-kreatinin og urinstiks hver 14. dag de første tre månedene, senere hver 4. uke. Ved uakseptable bivirkninger eller dersom pasienten ikke hadde opplevd klar klinisk bedring etter tre måneder ble behandlingen avsluttet.

Statistisk analyse er utført med statistikkprogrammet SPSS, versjon 12.01. Det er

Hovedbudskap

- Infliximab og etanercept har raskt innsettende effekt ved revmatoid artritt
- I vanlig klinisk bruk vil behandlingen bli seponert hos flere pasienter enn det som er vanlig i randomiserte kliniske studier
- Mulige langtidsbivirkninger av infliximab og etanercept er ikke kjent og må registreres ved nøye oppfølging av pasientene

brukt ikke-parametrisk test i form av Wilcoxon Signed Ranks Test, signifikansnivå $p < 0,05$.

Resultater

Tabell 1 viser bl.a. data for de 29 pasientene som fikk infliximab. 23 brukte metotreksat alene og tre kombinasjonen metotreksat og hydroksyklorokin. En pasient brukte myocrisin. Ved oppstart av infliximab fortsatte man med metotreksat. Figur 1a og 1b viser sykdomsaktivitetsskåre ved behandlingsstart og etter seks uker og seks, 12, 18 og 24 måneder.

Behandlingen ble seponert hos seks pasienter i løpet av de første seks månedene, hos ytterligere sju før 12 måneder var gått og hos fem til innen det var gått 24 måneder. Gjennomsnittlig behandlingstid var 36,2 uker (spredning 2–86 uker). Gjennomsnittlig antall infusjoner før seponering var 5,8 (spredning 1–12). Behandlingen ble seponert hos ni på grunn av manglende effekt. Tre av de 18 pasientene der behandlingen ble seponert, brukte ikke metotreksat eller annen sykdomsmodifiserende behandling.

For alle variabler var det statistisk signifikant bedring kun mellom målinger gjort ved behandlingsstart og etter seks uker. Ved de øvrige tidspunkter var det til dels store svingninger. Skåre for VAS global (pasient), DAS-28-skåre og antall hovne ledd viste signifikant bedre verdier både etter 12 og 24 måneders behandling sammenliknet med behandlingsstart. For SR og CRP var verdiene i forhold til behandlingsstart signifikant bedre etter to år, men ikke etter ett år.

Behandlingen ble seponert hos ni pasienter pga. bivirkninger. Fem fikk akutte infusjonsreaksjoner. Gjennomsnittlig antall kurer ved infusjonsreaksjon var 4,6 (spredning 1–9). Registrerte reaksjoner var frysninger med temperaturstigning, stigende blodtrykk, cyanose, akutt pustebesvær, takykardi, kvalme, urticaria og akutt hudkløe. Behandlingen ble seponert pga. akutte infeksjoner hos fire pasienter. En av disse fikk diagnostisert pneumoni og måtte innlegges i sykehus. De øvrige hadde gjentatte luftveisinfeksjoner og infeksjon i urinveiene.

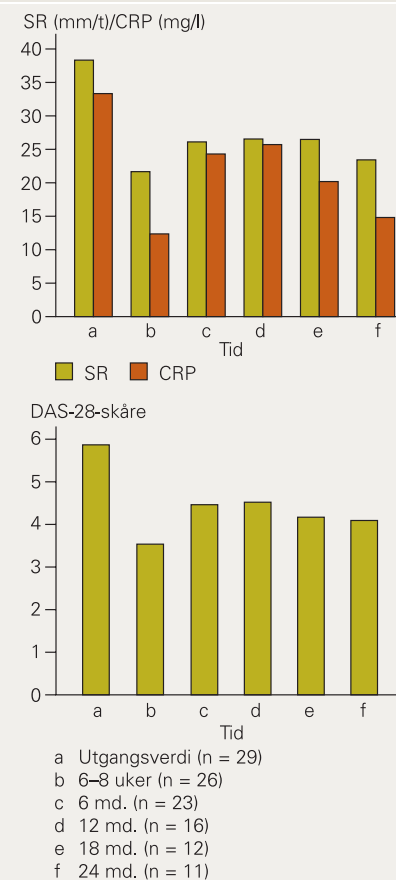
I tabell 1 vises også data for de 24 pasientene som fikk etanercept. Seks brukte kun metotreksat og 12 brukte metotreksat i kombinasjon med andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler. To pasienter brukte hydroksyklorokin, en pasient sulfasalazin og en pasient ciklosporin som monoterapi. 15 fortsatte med metotreksat, én med hydroksyklorokin og en med sulfasalazin under behandlingen med etanercept. Figur 2a og 2b viser sykdomsaktivitetsskåre ved behandlingsstart, ved seks uker og ved seks, 12, 18 og 24 måneder.

Etanercept ble seponert hos ti pasienter innen to år (ni sluttet med midlet første året), hos fem pga. manglende effekt og hos fem pga. bivirkninger. Alle variabler viste statistisk signifikant bedring mellom behandlingsstart og ved seks uker (unntatt SR) og

Tabell 1 Data for pasienter med aktiv revmatoid artritt før behandlingsstart med infliximab eller etanercept. Tallverdier er gjennomsnittsverdier med mindre annet er oppgitt. Spredning i parentes

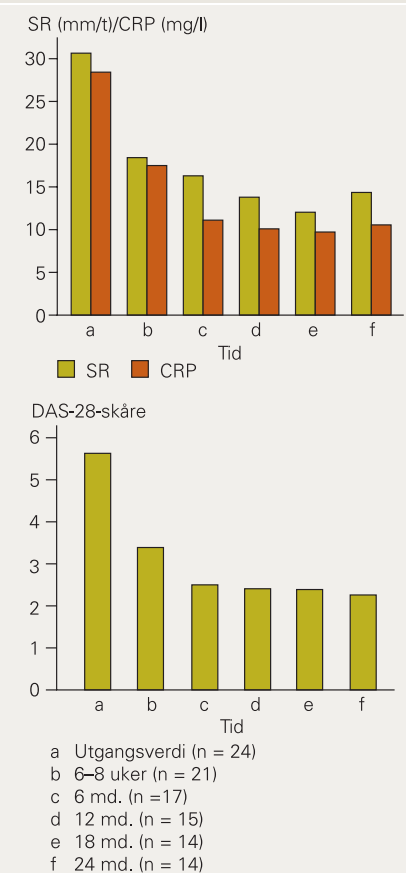
	Infliximab		Etanercept	
	(n = 29)		(n = 24)	
Alder (år)	47,9	(22–71)	48,9	(26–66)
Kjønn (antall menn/kvinner)	8/21		7/17	
Seropositiv artritt/seronegativ artritt	18/11		15/9	
Sykdomsvarighet (år)	10,1	(1–37)	9,2	(1–24)
MHAQ 1–4	2,03	(1,3–4,0)	1,9	(1,1–2,6)
Smerteintensitet (VAS-skala)	56,3	(13–85)	47,2	(8–79)
Pasientens sykdomsvurdering (VAS-skala)	70,1	(28–96)	62,1	(11–99)
Antall hovne ledd (av 28)	10,8	(0–28)	11,9	(3–28)
Antall ømme ledd (av 28)	10,6	(0–28)	12,0	(0–28)
SR	38,7	(9–99)	30,8	(5–96)
CRP	33,7	(5–114)	28,6	(5–120)
DAS-28	5,8	(3,9–7,9)	5,6	(2,5–8,6)
Metotreksat (mg/uke) (n = 27 og 18)	16,2	(10–25)	14,7	(10–20)
Prednisolon (mg/dag) (n = 15 og 14)	7,0	(2,5–10)	7,4	(5–15)
Antall brukte sykdomsmodifiserende legemidler (n = 29 og 24)	3,5	(1–6)	3,2	(1–5)

Figur 1



Effekt av infliximab hos 29 pasienter med aktiv revmatoid artritt. Tall under tidsaksen refererer til antall pasienter under behandling. a) Gjennomsnittsverdier for SR og CRP. b) Gjennomsnittsverdier for DAS-28-skåre

Figur 2



Effekt av etanercept hos 24 pasienter med aktiv revmatoid artritt. Tall under tidsaksen refererer til antall pasienter under behandling. a) Gjennomsnittsverdier for SR og CRP. b) Gjennomsnittsverdier for DAS-28-skåre

deretter signifikant bedring. Etanercept ble seponert hos fem pga. bivirkninger: residiverende luftveisinfeksjoner (n = 2), leukopeni (n = 2) og svimmelhet, kvalme og ukarakteristiske synsforstyrrelser (n = 1). Alvorlige infeksjoner ble ikke observert. Ingen av pasientene hadde lokale hudreaksjoner.

Diskusjon

Våre registreringer gjelder effekt og bivirkninger av infliximab og etanercept i klinisk praksis og er ikke en sammenlikning av de to preparatene. Røntgenbilder ble ikke evaluert i forløpet, da dette ville krevd større ressurser enn vi hadde til rådighet. Registreringene hos pasientene som fikk infliximab, ble gjort like før ny behandling ble gitt, de hadde da mest symptomer. Dette ble gjort av praktiske årsaker, da vi ikke hadde kapasitet til å kalle inn pasientene til en ekstra undersøkelse mellom infusjonene. Registreringer på andre tidspunkter kunne derfor ha gitt andre resultater.

Våre data viser at infliximab har raskt innsettende effekt innen seks uker og at effekten senere er moderat. Ved avtakende effekt anbefaler enkelte doseøkning eller reduksjon av intervallet mellom hver behandling (13). En slik strategi kunne ha ført til en større andel pasienter med bedre effekt. Sammenholdt med andre rapporter har en større andel av våre pasienter fått behandlingen seponert, spesielt i løpet av det første året (9, 14). Trolig er vår begrensede erfaring med medikamentet en viktig årsak til rask seponering.

De fleste pasientene som fikk infliximab, fikk også metotreksat, og våre data kan ikke si noe om metotreksat som tilleggsbehandling reduserer risikoen for bivirkninger. Infliximab ble seponert pga. manglende effekt eller bivirkning hos de tre pasientene som ikke brukte metotreksat. Milde øvre luftveisinfeksjoner og infusjonsreaksjoner er blant de hyppigst rapporterte bivirkninger av infliximab (15). Fem av våre pasienter fikk akutte infusjonsreaksjoner, og alle disse brukte metotreksat. Rapporter tyder på at samtidig metotreksatbehandling kan redusere antistoffdanning mot medikamentet (16).

Hos en større andel av våre pasienter enn i andre studier ble etanercept seponert (14, 17). Disse skilte seg ikke ut fra de øvrige med henblikk på alder, kjønn eller sykdomsvarighet. De som tolererte behandlingen og fortsatte med den, hadde vedvarende og god effekt. Dette er i samsvar med resultatene i andre studier (14, 17).

På grunn av liten erfaring med medikamentene var vi relativt raske til å seponere behandlingen ved mistanke om infeksjon. Alvorlige infeksjoner ble ikke observert, og de øvrige bivirkninger var milde, noe som samsvarer med andres erfaringer (18). Kliniske studier med etanercept som monoterapi i opptil 43 måneder har ikke vist økt risiko for alvorlige infeksjoner (18). I ettertid kan man drøfte om de av våre pasienter som fikk ukompliserte infeksjoner, kunne ha gjenopptatt etanerceptbruken etter avsluttet anti-

biotikabehandling. To pasienter utviklet leukopeni. Begge stod samtidig på henholdsvis metotreksat og sulfasalazin. Pancytopeni og aplastisk anemi er rapportert under pågående behandling med TNF- α -hemmer (13), men ingen av våre pasienter fikk dette. Lokale hudreaksjoner skal være vanlig (13), men ingen av våre pasienter fikk slike reaksjoner. Metotreksat som tilleggsbehandling antas å kunne redusere risikoen for kløende urtikarielt utslett (19). Det var ingen økt tendens til alvorlige infeksjoner i noen av gruppene. Det er rapportert om økt forekomst av pneumoni (20) og om alvorlige og opportunistiske infeksjoner ved TNF- α -hemmerbehandling (13, 21), noe vi ikke har observert.

I de senere år er det rapportert om mulig økt forekomst av maligne lymfomer ved bruk av TNF- α -hemmere (3, 13). Pasienter med vedvarende høy sykdomsaktivitet av revmatoid artritt har økt forekomst av lymfom (22). Det er derfor vanskelig å si om forekomsten av lymfom hos dem som behandles med TNF- α -hemmer, overstiger forekomsten hos leddgiktspasienter med tilsvarende sykdomsaktivitet og sykdomsvarighet (3, 13, 22). Videre langtidregistreringer av medikamentene er nødvendig for å overvåke potensielle bivirkninger. Etter at vår registreringsperiode var avsluttet, fikk en av pasientene diagnostisert cancer mammae etter 18 infusjoner med infliximab. Tilfellet er meldt som mulig bivirkning, men så langt foreligger det ikke data som kan tyde på økt risiko for maligne tumorer, verken ved infliximab- eller etanerceptbruk (3, 13).

TNF- α -hemmere gir mulighet for å sette nye og høyere behandlingsmål for pasienter med revmatoid artritt (1, 3), men er ikke et førstevalg ved aktiv leddgiktssykdom så langt (13). Validerte kliniske mål bør brukes i oppfølgingen av pasientene og individuell respons på disse mål dokumenteres. Ved manglende respons seponeres behandlingen. Ved dokumentert forbedring fortsetter man, og ved inkomplett respons vurderes doseøkning, reduksjon i doseintervall eller supplering med annet sykdomsmodifiserende legemiddel (3, 13). Behandlingen er kostbar, og gode kostnad-nytte-analyser er ikke foretatt. Samfunnsøkonomisk må kostnadene veies opp mot muligheten for at flere kan være yrkesaktive lenger. Den økte livskvalitet mange av disse får, er også en svært viktig faktor. For å forsvare høye kostnader vil det bli viktig å dokumentere nytten av medikamentene i vanlig klinisk praksis.

Oppgitte interessekonflikter: Marianne Walenius har deltatt på kurs og fagmøter støttet av Wyeth og Schering Plough. Erik Rødevand har mottatt støtte til kongress- og seminarreiser av alle firmaer som har registrerte TNF-hemmere i Norge. Johan Fredrik Skomsvoll har mottatt reisetilskudd for deltakelse på kongress og konferanse i revmatologi arrangert av internasjonale revmatologiske foreninger.

Litteratur

1. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328–46.
2. Lard LR, Visser H, Spreyer I et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001; 111: 446–51.
3. Olsen NJ, Stein M. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2167–79.
4. Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1771–4.
5. Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science* 2002; 296: 1634–5.
6. Culy CR, Keating GM. Etanercept: an update review of its use in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Drugs* 2002; 62: 2493–537.
7. Hamilton K, Clair EW. Tumour necrosis factor-alpha blockade: a new era for effective management of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1: 1041–52.
8. Scallon B, Cai A, Solowski N et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 418–26.
9. Lipsky PE, van der Heijde DMFM, St. Clair EW et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594–602.
10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315–24.
11. Wolfe F. Which HAQ is best? A comparison of the HAQ, MHAQ and RA-HAQ, a difficult 8 item HAQ (DHAQ), and a rescored 20 item HAQ (HAQ20): analyses in 2,491 rheumatoid arthritis patients following leflunomide initiation. *J Rheumatol* 2001; 28: 982–9.
12. van Gestel AM, Hagsma CJ, van Riel PC. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1845–50.
13. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor α (TNF α) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1 ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (suppl II): ii2–ii9.
14. Geborek P, Crnick M, Petersson IF et al. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 793–8.
15. Markham A, Lamb HM. Infliximab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2000; 59: 1341–59.
16. O'Dell JR. Anticytokine therapy: a new era in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1999; 340: 310–2.
17. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 478–86.
18. Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner SW et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1238–44.
19. Bakland G, Nordvåg BY, Nossent HC. Behandling med etanercept ved kronisk polyartritt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 2561–4.
20. Estrach C, Abernethy VE, Dawson JK. Infections and anti-TNF therapy: strategies for screening based on clinical experience. *Rheumatology* 2004; 43: 115–6.
21. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148–55.
22. Baecklund E, Ekblom A, Sørensen P et al. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *BMJ* 1998; 317: 180–1.