

ABSTRACT

Biofarmaka, der består af monoklonale antistoffer og fusionsproteiner rettet mod cytokiner eller cellemembranreceptorer, repræsenterer et gennembrud i behandlingen af mange kronisk immuninflammatoriske sygdomme. Nogle af disse biofarmaka er rettet imod human tumornekrotiserende faktor- α (TNF). De har opnået udbredt anvendelse i behandlingen af bl.a. reumatoid arthritis, psoriasisarthritis, spondylarthritis (rygsøjlegigt), juvenil idiopatisk arthritis (børnegigt) og kronisk inflammatoriske tarmsygdomme. Mange undersøgelser har påvist gode resultater og høje remissionsrater blandt patienter, der får anti-TNF-behandling. Da TNF har essentielle fysiologiske virkninger, vil der ofte i forbindelse med neutralisering af TNF optræde bivirkninger, herunder øget modtagelighed for infektioner. I klinisk praksis ser man også en del patienter, der ikke responderer som forventet på behandlingen. En mulig forklaring på sekundært behandlingssvigt (tab af effekt efter initial god effekt) kan være dannelse af antistoffer, der neutraliserer anti-TNF præparaterne og/eller fremmer eliminering af disse terapeutiske proteiner fra cirkulationen. Antifarmaka antistoffer kan også fremkalde bivirkninger via forskellige immunologiske mekanismer. Nærværende artikel giver et overblik over de anti-TNF farmaka, der i dag anvendes i behandling af patienter med kronisk immuninflammatoriske sygdomme, især reumatoid arthritis, og en kort gennemgang af de særlige forholdsregler, der bør tages i forbindelse med tand- og mundhulesygdomme.

EMNEORD chronic inflammatory diseases | biopharmaceuticals
| anti-TNF | reumatoid arthritis | immunogenicity



Henvendelse til førsteforfatter:

KLAUS BENDTZEN
klausben@me.com

Behandling af kronisk inflammatoriske sygdomme med anti-TNF biofarmaka

KLAUS BENDTZEN, professor em., dr.med., Institut for Inflammationsforskning, Rigshospitalet, København

MÔNICA SIMON PRADO, MD, MSc, Rheumatology Division, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, Brazil

LUIS EDUARDO COELHO ANDRADE, MD, PhD, Rheumatology Division, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, Brazil

► Accepteret til publikation den 16. marts 2018.

Tandlægebladet 2018;122;xxx-xxx

INDENFOR DE seneste to årtier er der sket en revolution i behandlingen af flere kronisk immuninflammatoriske sygdomme som fx reumatoid arthritis (RA), ankyloserende spondylitis (AS), psoriasisarthritis (PsA), juvenil idiopatisk arthritis (JIA) og inflammatoriske tarmsygdomme (IBD). Selv om disse sygdomme har forskellige kliniske manifestationer og adskiller sig med hensyn til patofysiologi, responderer de med få undtagelser ens på biologisk terapi. Dette gælder især ved brug af

farmaka rettet mod tumornekrotiserende faktor- α (TNF). "Biologisk behandling" omfatter farmaka, der strukturelt består af monoklonale antistoffer (mAb), Fab-delen af disse antistoffer eller fusionsproteiner med antistoffer, som er rettet mod cytokiner eller membranreceptorer (1,2).

Talrige undersøgelser har vist gode resultater og høje remissionsrater hos patienter, der er behandlet med disse typer af farmaka. Dette til trods er der et betydeligt antal patienter, der ikke responderer som forventet på biologiske behandlinger (3). Behandlingssvigt kan inddeles i to typer: primært behandlingssvigt, hvor der ikke på noget tidspunkt ses effekt af behandlingen, og sekundært behandlingssvigt, hvor der initialt ses effekt af behandlingen, men hvor der senere optræder fornyet sygdomsaktivitet (4). Sekundært svigt hænger ofte sammen med dannelse af antistoffer mod de anvendte biofarmaka, såkaldte anti-drug antibodies (ADA) (5-7). De biologiske lægemidlers komplekse proteinsammensætning medfører pr. definition et immunogent potentiale, og fore-

komst af ADA er generelt ganske udbredt trods anvendelsen af såkaldt humane aminosyresekvenser i moderne biologiske lægemidler (se nedenfor).

Bivirkninger kan som ved andre terapeutiske tiltag forekomme ved behandling med biofarmaka. En særlig og problematisk virkning ved denne type behandling er svækkelse af det normale respons på infektioner. Dette er især relevant ved anti-TNF biofarmaka, som primært undertrykker immunresponsen mod intracellulære patogener; en af de største bekymringer i forbindelse med anti-TNF behandlinger er reaktivering af en latent tuberkulose. Andre væsentlige bivirkninger er infusionsreaktioner, anafylaksi, dannelse af autoantistoffer og udvikling af kronisk inflammatoriske eller autoimmune sygdomme (8). En bivirkning, der især knytter sig til biofarmaka, er som anført dannelse af ADA (8-10).

HISTORISK OVERSIGT OVER AKTUELLE IMMUNBIOLOGISKE LÆGEMIDLER

Cytokiner som terapeutiske mål

Udveksling af informationer imellem forskellige celletyper og mellem celler og de ekstracellulære miljøer reguleres af en sværm af opløselige endogene mediatorer med forskellig kemisk sammensætning. Disse mediatorer omfatter hormoner og neurotransmittere samt opløselige (glyko)peptider, der oprindeligt blev kendt som lymfokiner, monokiner, kemokiner, interleukiner, interferoner, endogene pyrogen, vækstfaktorer, cachectin, lymfotoksiner og tumornekrotiserende faktor (= TNF) (11). Cytokiner overfører signaler til celler i nærheden (parakrin virkning), til fjerntliggende celler (endokrin virkning) eller endog til den samme celle, som oprindeligt udskilte mediatoren (autokrin virkning). De fleste cytokiner har primært parakrine og/eller autokrine virkninger, men enkelte som fx TNF kan også have endokrine virkninger. De virker ved at binde sig til receptorproteiner, som starter en kaskade af signaler, som resulterer i karakteristiske

ændringer i de receptorbærende cellers funktioner. Disse funktioner har afgørende betydning ved en række processer, herunder antimikrobielle og pro- og anti-inflammatoriske reaktioner samt processer, som bl.a. indgår i sår- og vævsheling, neovaskularisering, cellevækst og -død samt tumorovervågning. Cytokiner har således vigtige både fysiologiske og patofysiologiske funktioner – også i forbindelse med mundhulesygdomme (12-15).

BIOFARMAKA RETTET MOD CYTOKINER OG DERES RECEPTORER

Immunobiologiske lægemidler omfatter hovedsageligt laboratoriemodificerede antistoffer, som kan stamme fra mennesker eller dyr. Disse lægemidler er rettet mod specifikke molekulære mål såsom proinflammatoriske cytokiner, fx TNF, interleukin (IL)-1 og IL-6 og receptorer i cellemembranen, fx CD20 og CD4, og de har primært til formål at modulere immuninflammatoriske processer (16).

Der findes tre hovedtyper af biofarmaka: Monoklonale antistoffer (mAb), som kan være murine, murine-humane (kimæriske) og humaniserede/rent humane (Fig. 1A). For anti-TNF biofarmakas vedkommende blev de første testet som lægemidler i 1980'erne (7,17). De blev fremstillet ved hjælp af hybridomteknologi, hvor der ved fusion af myelomceller og specifikke murine anti-TNF memory B-lymfocytter blev skabt udødelige cellelinjer, som producerede store mængder murint anti-TNF mAb. Disse farmaka bandt specifikt og med høj affinitet til human TNF og neutraliserede derved TNF's mange patofysiologiske (og fysiologiske) funktioner *in vivo*. Lægemidler fremstillet med disse teknologier kom hurtigt i brug til behandling af en række sygdomme, især inden for onkologien, men den terapeutiske brug af murine antistoffer viste sig at være begrænset, da mange patienter udviklede humane anti-mus-antistoffer (HAMA), som neutraliserede den TNF-hæmmende effekt og hyppigt gav bivirkninger (10,17). ▶

FORKORTELSER

ADA:	anti-drug antibodies (antistoffer mod farmaka)	HABA:	humane anti-humane antistoffer
ADL:	adalimumab	HAMA:	humane anti-muse antistoffer
AS:	ankyloserende spondylitis	IBD:	inflammatoriske tarmsygdomme
CHO-cells:	Chinese hamster ovary cells	IFX:	infliximab
CZP:	certolizumab Pegol	IL:	interleukin
EMA:	European Medicines Agency	JIA:	juvenil idiopatisk arthritis (børnegigt)
ETA:	etanercept	mAb:	monoklonale antistoffer
Fab:	antigenbindende fragment (af antistoffer)	MTX:	methotrexat
Fc:	konstante fragment (af antistoffer)	PEG (Pegol):	polyætylenglykol
FDA:	Food and Drug Administration	PsA:	psoriasisarthritis
GOL:	golimumab	RA:	reumatoid arthritis
HACA:	humane anti-kimæriske antistoffer	TNF:	tumornekrotiserende faktor
		TNFR:	TNF receptor

Godkendte biofarmaka ved RA

Biologisk medicin	Godkendt af EMA/FDA	Klasse	Type	Rettet imod
Etanercept	1998	Humant dimerisk fusionsprotein	Fusionsprotein af TNFR2 og IgG1	TNF- α og TNF- β
Infliximab	1998	Kimærisk mAb	IgG1	TNF- α
Anakinra	2001	Human IL-1 receptor antagonist	Receptor antagonist	IL-1R1
Adalimumab	2002	Humant mAb	IgG1	TNF- α
Abatacept	2005	Humant dimerisk fusionsprotein	Fusionsprotein	CD28
Rituximab	2006	Kimærisk mAb	IgG1	CD20
Certolizumab Pegol	2008	Humaniseret mAb	IgG Fab (pegyleret)	TNF- α
Golimumab	2009	Humant mAb	IgG1	TNF- α
Tocilizumab	2009 EMA / 2010 FDA	Humaniseret mAb	IgG1	IL-6R

mAb: Monoklonalt antistof, IL-1R1: Interleukin 1 receptor 1, IL-6R: Interleukin 6 receptor, TNF- α : Tumornekrotiserende faktor α , TNFR2: TNF receptor 2, Fab: Fragment antigen-binding, CD: Cluster of differentiation, EMA: European Medicines Agency, FDA: USA Food and Drug Administration.

Tabel 1. Biofarmaka, der er godkendt til behandling af patienter med reumatoid arthritis.

Table 1. Biopharmaceuticals approved for treating patients with rheumatoid arthritis.

For at overvinde denne forhindring udvikledes genetisk modificerede kimæriske mAb (suffix *ximab*, fx *infliximab*) (18,19). Disse antistoffer var splejset sammen af Fc-fragment plus det ikke-bindende Fab-fragment fra humant IgG1 og to variable Fab fragmenter fra den TNF-bindende region af et murint anti-humant TNF immunoglobulin (Fig. 1A). De humane aminosyresekvenser svarede til $\approx 75\%$ af det totale molekyle, hvorved immunogeniciteten blev betydeligt reduceret. Der var dog stadig 25 % protein med murin aminosyresekvens, og disse antigene områder kunne udløse dannelse af såkaldte humane anti-kimæriske antistoffer (HACA) (10,17).

I 1986 fremkom "humaniserede" mAb (suffix *zumab*, fx *certolizumab*) som en forbedret udgave af kimærisk mAb med færre problemer i relation til HACA (18). Ved hjælp af genteknologi er det lykkedes at fremstille terapeutiske antistoffer med op til 95 % humane aminosyresekvenser (19). Efterfølgende er der fremkommet "rent humane" mAb (suffix *umab*, fx *adalimumab/golimumab*) med 100 % humane aminosyresekvenser (Fig. 1A). Desværre ser man trods fremkomsten af rent humane mAb stadig dannelse af ADA, såkaldte humane anti-humane antistoffer (HABA) (2,17). Den vigtigste årsag til dette immunologiske paradoks er, at rekombinante humane mAb kan indeholde strukturer, der medvirker ved bindingen af et antistofbaseret medikament (fx anti-TNF mAb) til det specifikke antigen, TNF (20). Disse strukturer, såkaldte idiotoper, findes i det mAb, som er

klonet i forbindelse med udviklingen af lægemidlet, men de findes ikke nødvendigvis hos de behandlede patienter, hvorfor immunsystemet hos disse individer kan opfatte det "humane" medikament som fremmed, med dannelse af anti-idiotype ADA til følge (Fig. 1B).

BIOFARMAKA TIL PATIENTER MED REUMATOID ARTRITIS

Indtil slutningen af 1990'erne bestod behandlingen af patienter med RA udelukkende i brug af sygdomsmodificerende anti-reumatiske lægemidler (kortikosteroider og immunsuppressiva) i kombination med nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler. Præparater som methotrexat (MTX), sulfasalazin, leflunomid, antimalaria-midler, azathioprin og senere ciclosporin var grundpillerne i behandlingen af RA (21). MTX er stadig et af de hyppigst anvendte lægemidler mod RA, men der er patienter, som ikke responderer tilfredsstillende på MTX og andre immunsuppressiva samt anti-inflammatoriske præparater og kombinationer af disse. Der er også patienter, der får så stærke bivirkninger, at disse farmaka må seponeres.

Generelt har immunobiologiske farmaka høj affinitet og specificitet for de molekyler, de er rettet imod. Det gælder for TNF-inhibitorer (anti-TNF mAb), og det gælder for andre biologiske lægemidler, som er rettet mod andre cytokiner eller mod overflademolekyler med vigtige immuninflammatoriske funktioner (Tabel 1).

Den første rapport om behandling af RA med et anti-TNF-præparat blev offentliggjort i 1993 (22). Infliximab (IFX), et kimærisk mAb, resulterede i dramatisk forbedring af symptomerne og af de kliniske og parakliniske tegn på inflammatorisk aktivitet. Etanercept (ETA), et fusionsprotein bestående af Fc-delen af IgG1 og TNF-receptor 2 (TNFR2), var imidlertid det første anti-TNF-præparat, der blev godkendt til behandling af RA; det skete i USA i 1998 (23). Pr. 2017-18 er ni forskellige immunobiologiske lægemidler blevet godkendt til behandling af RA, og flere andre befinder sig i forskellige faser af klinisk afprøvning. De biologiske behandlinger, der aktuelt er godkendt til behandling af RA, omfatter mAb, Fab-dele af mAb, fusionsproteiner og en IL-1 receptorantagonist (Tabel 1) (17).

TNF OG ANTI-TNF BIOFARMAKA

TNF er et cytokin, der hovedsagelig udskilles af aktiverede makrofager, T-lymfocytter og NK-celler (24,25). TNF har flere funktioner, fx cytotoxicitet, stimulation af inflammatoriske processer og regulering af celleadhæsion. TNF spiller en vigtig rolle i patogenesen af mange kronisk immuninflammatoriske sygdomme, der er karakteriseret ved både lokal og systemisk inflammation.

TNF fremstod i begyndelsen som et potentielt terapeutisk mål hos patienter med tilstande, der er associeret til høje blodkoncentrationer af TNF, fx septisk shock og neoplastisk kakeksi; desværre var de kliniske resultater ikke opmuntrende (26). Senere opnåede man først gunstige resultater med anti-TNF-terapi i dyremodeller for RA og IBD og derefter i kliniske forsøg med patienter med RA, AS og IBD, som ikke havde opnået bedring med konventionel terapi (27).

For tiden (2017-18) er der fem biologiske TNF-antagonister i brug i behandlingen af kronisk immuninflammatoriske sygdomme. Det drejer sig om tre mAb: IFX, adalimumab (ADL) og golimumab (GOL), et fusionsprotein: ETA og et Fab-fragment, som er konjugeret til polyætylen glykol: Certolizumab Pegol (CZP) (Fig. 1A). De fem præparater binder både til membranbundet TNF og til frit TNF i vævsvæsker.

IFX er et kimærisk anti-TNF mAb, der består af den konstante region på humant IgG1 koblet til TNF-bindende murine domæner (Fab) (Fig. 1A). IFX-molekylet har $\approx 25\%$ murine sekvenser, hvilket hos mange inducerer dannelse af HAMA, også kaldet HACA (10). Ved at blokere TNF sænker IFX produktionen af TNF-inducerede pro-inflammatoriske cytokiner (især IL-1 og IL-6) og akutfase reaktanter (14,25). IFX reducerer også aktivering af eosinofile og neutrofile granulocytter og migration af lymfocytter (17). IFX kan lysere celler, der udtrykker membran-TNF, gennem komplement- og/eller antistofafhængig cytotoxicitet (17). IFX er aktuelt godkendt til behandling af RA, AS, PsA, psoriasis og IBD.

ADL er et rent humant anti-TNF mAb (IgG1), som er fremstillet ved hjælp af fag-panel selektion (fag display) og udtrykt i ovarieceller fra kinesiske hamstere (CHO) (Fig. 1A). Trods fraværet af murine aminosyresekvenser er ADL immunogent og udløser produktion af ADA hos en betragtelig del af patienterne (28). ADL blokerer TNF's interaktion med TNFR1 og TNFR2 og modulerer derfor TNF-induceret produktion af pro-inflammatoriske cytokiner såsom IL-1, IL-6, IL-8 og granulocyt-makrofag

Klinisk relevans

- **Anti-TNF biofarmaka har revolutioneret behandlingen af kronisk immuninflammatoriske sygdomme som reumatoid arthritis, psoriasisarthritis, spondylarthritis, juvenil idiopatisk arthritis og kronisk inflammatoriske tarmsygdomme.**
- **Anti-TNF lægemidler er generelt ikke-toksiske, men der kan optræde bivirkninger fra immunsystemet med øget modtagelighed for infektioner, dannelse af autoantistoffer og udvikling af immuninflammatoriske sygdomme som systemisk lupus erythematosus, psoriasislignende lidelser, demyeliniserende sygdom og interstitiel lungesygdom.**
- **Behandlingssvigt optræder hyppigt og fordrer forøgelse af dosis og/eller skift til andre anti-inflammatoriske terapier.**
- **Alle anti-TNF biofarmaka er immunogene, og der dannes ikke sjældent antistoffer imod præparaterne. Manglende opmærksomhed på disse antistoffer udfordrer patient-sikkerheden og behandlingsøkonomien.**
- **Patienter i behandling med anti-TNF lægemidler kræver særlige forholdsregler i forbindelse med invasive indgreb i tandlægepraksis.**

kolonistimulerende faktor. I forbindelse med komplement kan ADL lysere celler, der udtrykker membran-TNF (17). ADL har god effekt i behandlingen af RA, AS og PsA såvel som i behandlingen af patienter med JIA og IBD.

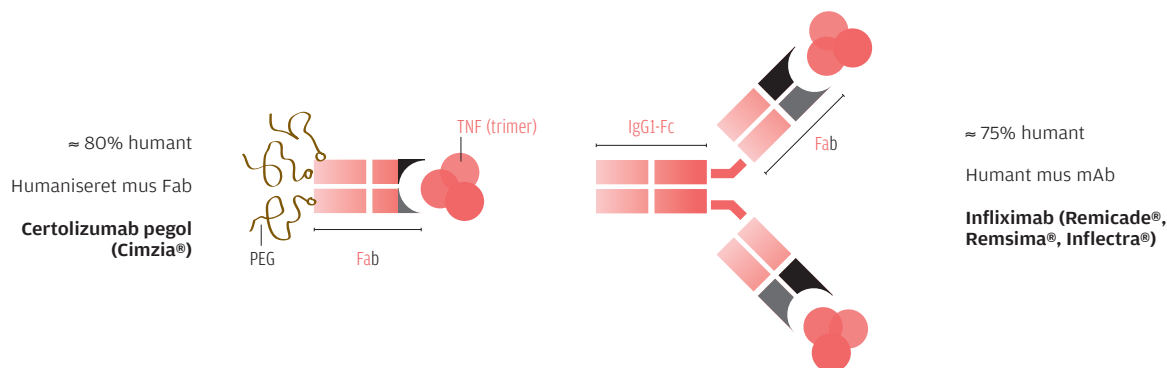
GOL anvendes i behandlingen af RA, AS og PsA. Stoffet blev udviklet ved hjælp af en genetisk modificeret mus med aktive humane- og inaktiverede murine immunoglobulin-gener. Ved immunisering med humant TNF blev der dannet og klonet et rent humant anti-TNF IgG1κ mAb (Fig. 1A). GOL binder til TNF, hvilket blokerer bindingen af TNF til TNFR. Derved neutraliseres TNF-induceret aktivering af forskellige celletyper med nedsat produktion af andre inflammatoriske cytokiner og hæmnet ekspresion af adhæsionsmolekyler til følge. GOL kan også udløse dannelse af ADA hos behandlede patienter (8,29).

ETA er dannet ved fusion af to humane TNFR2-fragmenter til Fc-fractionen af humant IgG1; stoffet består derfor kun af humane aminosyresekvenser (Fig. 1A). ETA fremstilles ved hjælp af rekombinant DNA-teknik og udtrykkes i CHO-celler. Det var det første anti-TNF biofarmakon, som blev godkendt til behandling af RA, og præparatet er nu også godkendt til behandling af AS, JIA, psoriasis og PsA (28,30). ETA er en kompetitiv hæmmer af bindingen af TNF- α og TNF- β til TNFR1 og TNFR2 på celleoverflader. ETA ser ud til at være det mindst immunogene af de anti-TNF biofarmaka, der er på markedet i dag.

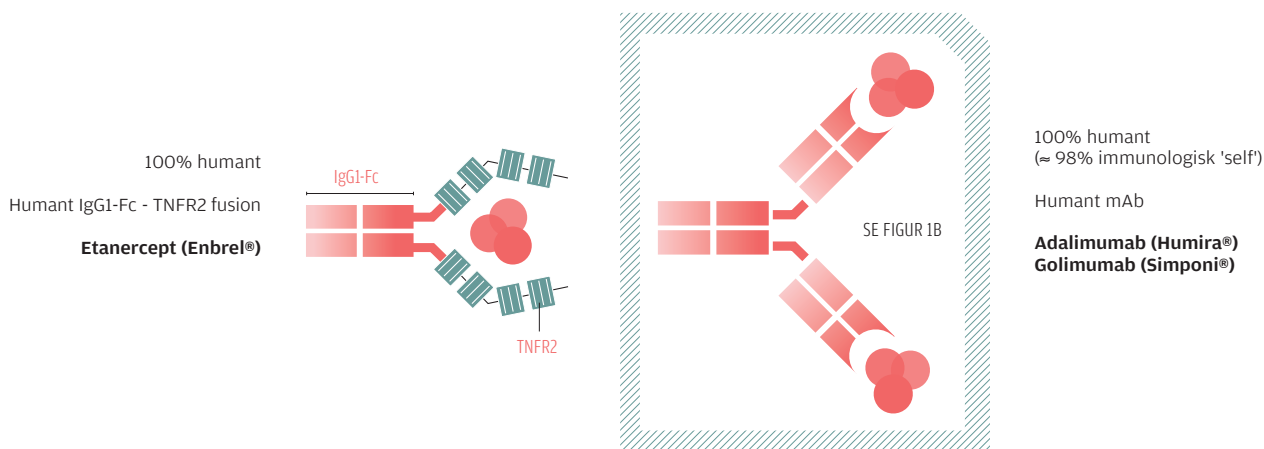
CZP er et humaniseret murint rekombinant anti-TNF Fab-fragment, som er syntetiseret i *Escherichia coli* og efterfølgende konjugeret til polyætylenglykol (Fig. 1A) (31). Konjugeringen øger stoffets halveringstid in vivo og reducerer immunogeniciteten. CZP har ingen celledræbende effekt, da det ikke indeholder antistoffers Fc-del, som er nødvendig for celledrab via ►

Opbygning af biofarmaka rettet mod TNF

Kimære anti-TNF lægemidler (humant mus)



Humane anti-TNF lægemidler



CDR: Complementarity determining regions, Fab: Fragment antigen-binding, Fc: Fragment crystallizable, IgG1-Fc: Fragment crystallizable region of immunoglobulin G1, mAb: Monoklonalt antistof, PEG: Polyætylenglykol, TNFR2: Tumor necrosis factor receptor 2, TNF: Tumornekrotiserende faktor α . De røde områder markerer humane aminosyresekvenser, og de sorte/grå farver markerer de murine aminosyresekvenser.

Fig. 1. A. Anti-TNF biofarmakas molekylære struktur.

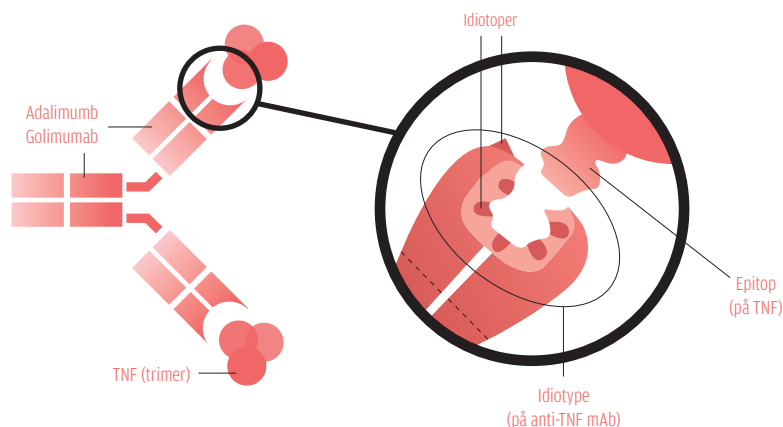
Fig. 1. A. Molecular structures of anti-TNF biopharmaceuticals.

apoptose, antistofafhængig cytotoxicitet eller komplementaktivering. CZP kan hos nogle individer føre til dannelse af ADA.

På det seneste har flere lægemiddelfabrikanter udviklet biologiske lægemidler, som er mage til de stoffer, der oprindeligt blev registreret (1). Disse produkter betegnes "biosimilars", og de har været igennem standardprotokollerne for godkendelse ved relevante myndigheder som European Medicines Agency (EMA) og Food and Drug Administration (FDA) (32). De klini-

ske erfaringer med anti-TNF biosimilars er stadig begrænsede, men stofferne ser ud til at have samme terapeutiske profil som de tilsvarende originale farmaka. Med hensyn til dannelse af ADA er der kun tilgængelige data for stoffet CT-P13 (Remsima®, Inflectra®), som er et anti-TNF-lægemiddel, der svarer til IFX. Forekomsten af ADA hos patienter i behandling med CT-P13 angives at være i størrelsesordenen 21 % til 52 %, hvilket svarer til det, man ser ved IFX behandling (7).

Forstørring af bindingssted mellem humant anti-TNF mAb og TNF



Idiotoper, som kan være beliggende både indenfor og udenfor bindingsstedet mellem antistof (her anti-TNF mAb), og antigenets specifikke epitop (her på TNF) indgår ikke i menneskets normale antistofrepertoire. Det enkelte individs immunsystem erkender derfor ikke anti-TNF idiotoper på anti-TNF mAbs som immunologisk "self", hvorfor patienter i behandling med disse lægemidler er modtagelige for immunisering med ADA-dannelse til følge. Forkortelser: Se fig. 1a.

Fig. 1. B. Idiotoper, samlet betegnet som et antistofs idiotype, deltager i bindingen til specifikt antigen, her TNF.

Fig. 1. B. Idiotopes, collectively known as an antibody idiotype, govern binding to specific antigen, in this case TNF.

BIVIRKNINGER VED ANTI-TNF BIOFARMAKA

Da cytokiner spiller en afgørende rolle i mange af immunsystemets beskyttende funktioner, er det ikke overraskende, at biofarmaka rettet mod cytokiner kan svække immunforsvaret og prædisponere til infektioner. Det er således velkendt, at anti-TNF terapi øger risikoen for alvorlige infektioner, især inden for de første seks måneder af behandlingen (33). Kliniske erfaringer har vist, at anti-TNF biofarmaka øger modtageligheden for infektion med intracellulære patogener; især er muligheden for reaktivering af tuberkulose foruroligende.

Andre bivirkninger ved anti-TNF biofarmaka er infusionsreaktioner, anafylaksi, forbigående neutropeni og forhøjelse af blodets indhold af leverenzymmer. Stofferne er også associeret til dannelse af autoantistoffer, herunder antinukleære antistoffer og antistoffer mod dobbeltstrengt DNA (34). Selv om disse autoantistoffer almindeligvis ikke er associeret til de hidtil beslægtede autoimmunsygdomme, er der dog påvist en generelt øget forekomst af en række immuninflammatoriske sygdomme såsom systemisk lupus erythematosus, psoriasislignende læsioner, demyeliniserende lidelser i centralnervesystemet og interstitiel lungesygdom (35).

BIVIRKNINGER RELATERET TIL FREMKOMST AF ADA

I slipstrømmen på den stigende anvendelse af biologiske behandlinger er der observeret en række bivirkninger, som formentlig kan relateres til TNF-antagonisternes immunogenici-

tet (8). Hypersensitivitet og immunsuppression hører fx til de mest almindelige reaktioner i forbindelse med behandling af reumatiske lidelser (25,36). Hypersensitivitetsreaktioner omfatter både akutte (anafylaksi, urticaria) og sene reaktioner (inflammation i og omkring injektionssteder, lægemiddelinduceret feber etc.) (37). Immunologisk svækkelse og ubalance fører også risikoen for infektioner og autoimmune sygdomme.

IMMUNOGENICITET OG BEHANDLINGSSVIGT

Det er endnu ikke fuldt oplyst, hvorfor nogle anti-TNF biofarmaka er mere effektive ved nogle immuninflammatoriske sygdomme end ved andre, ligesom mekanismerne bag den manglende behandlingseffekt stadig er uafklarede. Terapeutiske proteiner, som er fremstillet med bioteknologiske metoder, har heterologe aminosyresekvenser, som kan udløse et immunrespons. Dette gælder også for de rent humane anti-TNF mAb, ADL og GOL, da de som tidligere nævnt indeholder TNF-bindende idiotyper, som hos mange individer ikke er en del af det normale humane antistofrepertoire (Fig. 1A og 1B) (17,20). Selv om risikoen for dannelse af ADA hovedsagelig er afhængig af det enkelte lægemiddels molekylære struktur, kan faktorer hos den enkelte patient også påvirke immunogeniciteten.

Omkring en tredjedel af patienter med RA og CD oplever primært behandlingssvigt under anvendelse af anti-TNF farmaka. Dertil kommer, at omkring 50 % af de patienter, der initialt responderer godt på behandlingen, udvikler sekun- ▶

dært behandlingssvigt på et senere tidspunkt (36,38). Det er stadig omdiskuteret, hvordan denne type svigt opstår, og hvordan man terapeutisk skal forholde sig til den (3). Man regner dog med, at immunogenicitet er en af de vigtigste årsager til sekundært behandlingssvigt på grund af den relativt høje frekvens af ADA-dannelse hos patienter, der behandles med anti-TNF præparater og korrelationen mellem ADA-udvikling og aftagende terapeutisk effekt (3,7). Mange forskere anbefaler derfor monitorering af lægemiddel og ADA i blodet forud for stillingtagen til fremtidig terapi (2,5,39).

Behandling med MTX er blevet anbefalet som et middel til at begrænse dannelsen af ADA i forbindelse med anti-TNF terapier. Selv om flere undersøgelser har påvist begrænset eller manglende effekt af MTX på koncentrationen af cirkulerende ADA, er der mange klinikere, som anser MTX for at være et vigtigt tiltag til reduktion af biofarmakas immunogenicitet (2,5,40).

TERAPEUTISK LÆGEMIDDELMONITORERING

Løbende monitorering af koncentrationerne af biofarmaka og neutraliserende ADA i blodbanen ser ud til at være et omkostningseffektivt middel til at optimere behandlingsresultaterne og patientsikkerheden i situationer, hvor der er utilstrækkeligt respons på behandling med biologiske TNF-hæmmere (5,20,41). Dette er første gang påvist i et prospektivt, kontrolleret dansk studie af patienter med CD (42), hvor man vejledt af monitorering af lægemiddel og ADA opnåede både initiale og langvarige reduktioner i omkostningerne ($\approx 50\%$) uden forringelse af de kliniske resultater.

FORHOLDSREGLER I TANDLÆGEPRAKSIS

Der foreligger ikke egentlige undersøgelser af orale virkninger af anti-TNF terapi. Dog tyder meget på, at ikke-invasive odontologiske indgreb ikke kræver særlige forholdsregler i forbindelse med anti-TNF behandling. Derimod kan invasive indgreb give anledning til bekymring (43).

Da TNF er et nøglecytokin i immunresponsen mod intracellulære patogener, bør alle patienter screenes for tuberkulose, før anti-TNF terapi påbegyndes. Tegn på aktiv eller latent tuberkulose kræver sufficient behandling heraf inden påbegyndelse af TNF-neutraliserende behandlinger (44). Anti-TNF behandling forøger også modtageligheden for infektion med atypiske mykobakterier. Disse sygdomme er karakteriseret ved langvarige infektioner i lunger, lymfeknuder, hud og knogler. Infektioner med atypiske mykobakterier hos anti-TNF-behandlede bør således give anledning til overvejelser forud for implantatindsættelse og anden dental kirurgi (45).

British Association of Dermatologists anbefaler, at anti-TNF behandling seponeres inden betydende kirurgiske indgreb. Medicineringen bør seponeres i fire til fem gange så lang tid som det aktuelle produkts halveringstid, dvs. to uger for ETA, seks til otte uger for ADL og fire til seks uger for IFX. Efter det kirurgiske indgreb kan biologisk terapi genoptages, hvis der ikke er tegn på infektion i området (46). Der synes derimod ikke at være indikation for antibiotikaproylaksis i forbindelse med ikke-kirurgisk tandbehandling af patienter i anti-TNF-behandling, da en evt. bakteriæmi i reglen er kortvarig. Det må dog understreges, at området forskningsmæssigt er dårligt belyst. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES AND ANTI-TNF BIOPHARMACEUTICALS

Biopharmaceuticals consisting of monoclonal antibodies and fusion proteins directed against cytokines or cell membrane receptors represent a breakthrough in the treatment of many chronic immunoinflammatory diseases. Among these are drugs that target human tumor necrosis factor- α (TNF). They have achieved a broad application in treating rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, spondyloarthritis, juvenile idiopathic arthritis, chronic inflammatory bowel diseases, and others. Good results and high remission rates in patients undergoing anti-TNF treatments have been demonstrated in numerous studies. As TNF has crucial physiological effects,

TNF-neutralization is often accompanied by adverse reactions such as augmented susceptibility to infection. Clinical practice also shows a significant percentage of individuals who do not exhibit the desired response. A possible explanation for secondary failure is the formation of anti-drug antibodies that neutralize anti-TNF drugs and/or promote clearance of these therapeutic proteins from the circulation. Anti-drug antibodies may also induce adverse effects through diverse immunological mechanisms. The current article is an overview of currently used anti-TNF therapies in patients with chronic immunoinflammatory diseases, with emphasis on rheumatoid arthritis, and a brief description of considerations that are warranted in dental practice.

LITTERATUR

- Willrich MA, Murray DL, Snyder MR. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical utility in autoimmune diseases. *Transl Res* 2015;165:270-82.
- Prado MS, Bendtzen K, Andrade LEC. Biological anti-TNF drugs: Immunogenicity underlying treatment failure and adverse events. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017;13:985-95.
- Bendtzen K. Personalized medicine: theranostics (therapeutics diagnostics) essential for rational use of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Discov Med* 2013;15:201-11.
- Bendtzen K. Immunogenicity of anti-TNF- α biotherapies. I. Individualized medicine based on immunopharmacological evidence. *Front Immunol* 2015;6:152. doi: 10.3389/fimmu.2015.00152.
- Bendtzen K. Editorial (Jeg ved ikke om Editorial skal stå der?): Is there a need for immunopharmacologic guidance of anti-tumor necrosis factor therapies? *Arthritis Rheum* 2011; 63:867-70.
- Schaefferbeke T, Truchetet ME, Kostine M et al. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:210-20.
- Strand V, Balsa A, Al-Saleh J et al. Immunogenicity of biologics in chronic inflammatory diseases: A systematic review. *BioDrugs* 2017;31:299-316.
- Atzeni F, Talotta R (Kan ikke se denne forfatter på artiklen), Salaffi F et al. Immunogenicity and autoimmunity during anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev* 2013;12:703-8.
- De Groot AS, Scott DW. Immunogenicity of protein therapeutics. *Trends Immunol* 2007;28:482-90.
- Bendtzen K. Immunogenicity of anti-TNF antibodies. In: van de Weert M, Möller EH, eds. Vol. VIII. Immunogenicity of biopharmaceuticals. New York: Springer, 2008;189-203.
- Bendtzen K. Det terminologiske babelstårn inden for områderne lymfokiner og interleukiner (cytokiner). *Ugeskr Læger* 1989;151: 2953-4.
- Rees RC. Cytokines as biological response modifiers. *J Clin Pathol* 1992;45:93-8.
- Geismar K, Enevold C, Sorensen LK et al. Involvement of interleukin-1 genotypes in the association of coronary heart disease with periodontitis. *J Periodontol* 2008;79: 2322-30.
- Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol* 2009;27:519-50.
- Morand DN, Davideau JL, Claus F et al. Cytokines during periodontal wound healing: potential application for new therapeutic approach. *Oral Dis* 2017;23:300-11.
- Hirahara K, Schwartz D, Gadina M et al. Targeting cytokine signaling in autoimmunity: back to the future and beyond. *Curr Opin Immunol* 2016;43:89-97.
- Malviya G, Salemi S, Laganà B et al. Biological therapies for rheumatoid arthritis: progress to date. *BioDrugs* 2013;27:329-45.
- Gartlehner G, Hansen RA, Thieda P et al. Drug class review on targeted immune modulators. Final report 2007;1-148.
- Jones PT, Dear PH, Foote J et al. Replacing the complementarity-determining regions in a human antibody with those from a mouse. *Nature* 1986;321:522-5.
- Bendtzen K. Immunogenicity of anti-TNF- α biotherapies: II. Clinical relevance of methods used for anti-drug antibody detection. *Front Immunol* 2015; 6:109. doi: 10.3389/fimmu.2015.00109.
- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:960-77.
- Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1993;36:1681-690.
- Moreland LW. Soluble tumor necrosis factor receptor (p75) fusion protein (ENBREL) as a therapy for rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:579-91.
- Beutler B, van Huffel C. Unraveling function in the TNF ligand and receptor families. *Science* 1994;264:667-8.
- Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF α therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol* 2001;19:163-96.
- Ghezzi P, Cerami A. Tumor necrosis factor as a pharmacological target. *Mol Biotechnol* 2005;31:239-44.
- Brekke OH, Sandlie I. Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:52-62.
- van Schouwenburg PA, Rispen T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:164-72.
- Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:789-96.
- Moreland LW. Soluble tumor necrosis factor receptor (p75) fusion protein (ENBREL) as a therapy for rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:579-91.
- Choy EH, Rankin EC, Kassimos D et al. The engineered human anti-tumor necrosis factor- α antibody CDP571 inhibits inflammatory pathways but not T cell activation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:2310-7.
- Braun J, Kudrin A. Progress in biosimilar monoclonal antibody development: the infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of rheumatic diseases. *Immunotherapy* 2015;7:73-87.
- Greenberg JD, Reed G, Kremer JM et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:380-6.
- Vaz JL, Andrade CA, Pereira AC et al. Systematic review of infliximab-induced autoantibodies and systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol* 2013;53:358-64.
- Seror R, Richez C, Sordet C et al. Pattern of demyelination occurring during anti-TNF- α therapy: a French national survey. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:868-74.
- Hausmann OV, Seitz M, Villiger PM et al. The complex clinical picture of side effects to biologicals. *Med Clin North Am* 2010;94:791-804, xi.
- Steenholdt C, Svenson M, Bendtzen K et al. Severe infusion reactions to infliximab: aetiology, immunogenicity and risk factors in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:51-8.
- Peyrin-Biroulet L, Salleron J, Filipi J et al. Anti-TNF monotherapy for Crohn's disease: a 13-year multicentre experience. *J Crohns Colitis* 2016;10:516-24.
- Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH et al. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2017. doi: 10.1111/APR.14368, 1-17.
- Krieckaert CL, Bartelds GM, Lems WF et al. The effect of immunomodulators on the immunogenicity of TNF-blocking therapeutic monoclonal antibodies: a review. *Arthritis Res Ther* 2010;2; 217.
- Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J et al. Optimizing treatment with TNF inhibitors in inflammatory bowel disease by monitoring drug levels and antidrug antibodies. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22:1999-2015.
- Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OO et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut* 2014;63:919-27.
- O'Neill ID, Scully C. Biologics in oral medicine: principles of use and practical considerations. *Oral Dis* 2012;18:525-36.
- Chebli JM, Gaburri PD, Chebli LA et al. A guide to prepare patients with inflammatory bowel diseases for anti-TNF- α therapy. *Med Sci Monit* 2014;20:487-98.
- Winthrop KL, Chang E, Yamashita S et al. Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1556-61.
- Smith CH, Anstey AV, Barker JN et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009;161:987-1019.