

---

# TNF-modulatorer vid behandlingen av reumatoid artrit

YRJÖ T. KONTTINEN

---

*Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) orsakar kakexi och inflammation. En förutsättning är att det lösgörs från cellytan av ett konverterande enzym (TNF- $\alpha$  converting enzyme eller TACE) varefter det når sina receptorer som är bundna till cellmembranet. Man modulerar effekten av TNF- $\alpha$  med TACE-inhibitorer, kimeriska eller humaniserade TNF- $\alpha$ -specifika antikroppar eller lösliga TNFR-dimerer. TNF-modulatorer används för behandlingen av svår ledgångsreumatism, som inte svarar på annan behandling. De är det första biologiska läkemedlen i sitt slag och markerar tröskeln till en ny era. TNF-modulatorer kan ha ännu okända långtidsbiverkningar.*

Ledgångsreumatismen (RA) karaktäriseras av en intensiv inflammation i ledens innerhinna, en s.k. synovit [1]. Kliniskt förekommer denna inflammation i flera olika synoviala leder, dvs. det är fråga om en polysynovit. Dessutom karaktäriseras sjukdomen av en mittlinjesymmetri så att om en led är inflammerad på den högra sidan, så finner man på ett motsvarande ställe synovit även på den vänstra sidan [2]. Även leder som inte visar några som helst kliniska tecken på en synovit, t.ex. svullnad, ömhet och styvhet, kan vara involverade, vilket lätt kan konstateras, om man har tillgång till bioptiskt material som kan undersökas mikroskopiskt [3]. Synoviten och dess extension, som har vuxit fast på ledbrösket, den s.k. pannusvävnaden, anses representera en nästan elakartad transformation från normal ledhinna till en aggressiv mesenkymal vävnad, som förtär även hård vävnad, såsom ledbrösk och därunder liggande ben [4]. De s.k. erosionerna, som i praktiken ses med röntgenbilder, uppstår på detta sätt. Allt detta gör att synovitmassan hos en RA-patient kan vara stor.

Eftersom patienterna med RA har ett karakteristiskt serologiskt fynd, nämligen autoantikroppar mot eget IgG eller så kallad reu-

mafaktor, har man närmast ansett att ledgångsreumatism är en autoimmunsjukdom. I överensstämmelse med detta kan man påvisa många immunglobulinproducerande plasmaceller i synovitvävnaden. T-cellerna kan vara ordnade till sekundära lymfatiska folliklar, vilket anses vara den morfologiska lokaliseringen av immunglobulinsyntes som är T-cellsberoende och B-cellsförmedlad [1]. Därför var det en stor överraskning att man ändå hittar så få aktiverade T-lymfocyter i synovitvävnad [5], som däremot karaktäriseras av ett överflöd av olika särskilt makrofagproducerade cytokiner. En av de mest intressanta av dessa är tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

## FÖRFATTAREN

*Yrjö T. Konttinen, docent i invärtes medicin och specialläkare i reumatologi, är professor vid Helsingfors universitet, överläkare vid HNS och forskningsledare vid Biomedicinska institutionen vid HU.*

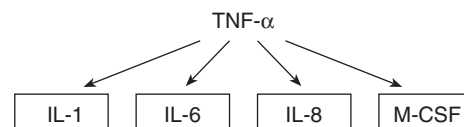
TABELL I. Effekter av TNF- $\alpha$

Dödar cancerceller <i>in vitro</i>
Stimulerar den hepatocytförmedlade syntesen av akutfasreaktanter såsom CRP och SAA
Stimulerar syntesen av andra cytokiner såsom IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF
Stimulerar endotelcellernas uttrycksnivåer av adhesionsmolekyler såsom ICAM-1, VCAM-1
Stimulerar makrofagsyntesen av fosfolipas A <sub>2</sub> , COX-2, iNOS
Aktiverar neutrofiler till att degranulera och producera superoxid (NADPH oxidas)
Stimulerar makrofager och fibroblaster till att producera flera olika matrixmetalloproteinaser såsom MMP-1, -3, -8 och -13
Bidrar till aktiveringen av T- och B-lymfocyter
Stimulerar fibroblasternas proliferation och kollagensyntes
Stimulerar utsöndringen av kortikotropin-releasing factor CRF och pro-opiomelanokortiner
Ökar resorptionen av ledbrosk och minskar proteoglykansyntesen i detsamma
Ökar benresorptionen och minskar bennybildningen
Leder till uppkomsten av infiltrat av mononukleära inflammationsceller efter intra-artikulär injektion
Transgenetiska TNF- $\alpha$ -möss utvecklar artrit

#### TUMOR NECROSIS FACTOR- $\alpha$

TNF- $\alpha$  har uppmärksammats pga. sina inflammationsfrämjande effekter (Tabell I). Det kan påpekas, att TNF- $\alpha$  också är känd som "kakektin", dvs för sina katabola effekter hos cancerpatienter. Till följd av den stora synovialmassan och den lokala produktionen av TNF- $\alpha$  når detta cytokin så höga koncentrationer att en allvarligt sjuk RA-patient faktiskt har en allmän sjukdom snarare än en som enbart drabbar lederna – trots att dessa led-symtom och fynd är avgörande när det gäller den amerikanska fackorganisationens RA-kriterier. Dessutom spelar TNF- $\alpha$  en viktig roll för akutfasresponsen, både för sin egen del och som stimulus för IL-1- och IL-6-syntes (figur 1). Detta ses i den kraftiga inflammationsreaktion som karakteriserar RA: högt CRP och hög sänkningsreaktion samt en ökad risk för amyloidos av AA-typ.

Vidare kan TNF- $\alpha$  aktivera makrofager till att producera fosfolipas A<sub>2</sub>, som spjälkar arakidonsyra från cellmembranens fosfolipider som substrat för metaboliska vägar som matar både prostanoid- och leukotriensyntesen. Likaledes stimuleras COX-2, den form av PGG<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>-syntetas som ansvarar för den "in-



FIGUR 1. TNF- $\alpha$  eller kakektin har en nyckelställning i cytokinernas nätverk. Det styr syntesen av bl.a. interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) och monocytolonistimulerande faktor (M-CSF). Moduleringen av en enskild cytokin har därför så dramatiska kliniska effekter.

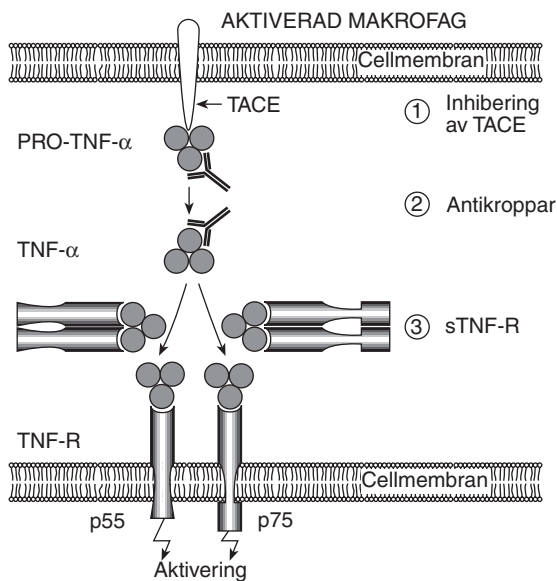
flammatoriska" produktionen av olika prostaglandiner. Ett ytterligare viktigt enzym, vars produktion ökas är iNOS, som ansvarar för den "inflammatoriska" produktionen av kväveoxid [6]. Dessutom aktiverar TNF- $\alpha$  olika matrixmetalloproteinaser, som kan degradera ledbrosk [7]). Men under andra omständigheter kan TNF- $\alpha$  inducera celledöd. Detta kan ännu i framtiden visa sig vara av vikt när det gäller de potentiella långtidsbiverkningarna av TNF-modulatorer.

Orsaken till att patologiska, sjukdomsalstrande egenskaper hos TNF- $\alpha$  tillmätts så pass stor betydelse torde till en del bero på att den biologiska forskningen och stipendieströmmarna påverkas mycket av läkarkåren, som intresserar för sjukdomar snarare än normala biologiska funktioner. Efter datarevolutionen väntar man sig för det andra en mycket lukrativ marknad när det gäller s.k. "biologicals" eller biologiska läkemedel, som redan omfattar flera intressanta produkter och som man väntar sig skall expandera mycket kraftigt under de närmaste åren. Det finns marknadskrafter som är mycket aktivt involverade i denna typ av forskning, man kan rentav med en viss rätt påstå att de till en stor del har tagit över detta område med sina ekonomiska resurser och patentskydd. Informationsströmmarna flyter inte längre så fritt som man var van vid för kanske 20 år sedan.

#### TNF- $\alpha$ -RECEPTORER

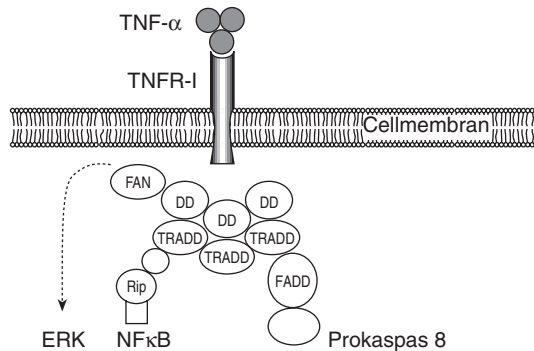
TNF- $\alpha$  påverkar cellerna via receptorer. De klassiska TNF- $\alpha$ -receptorerna är p55-TNFR-I och p75-TNFR-II (figur 2).

Om en TNF-receptor (TNFR) försätts i en lösform, kan den fortsättningsvis binda sin ligand TNF- $\alpha$ . Men en lös TNFR förmedlar inte signaler över cellmembranen, den har ingen cytoplasmatisk intracellulär del. På så sätt kan man tänka sig att TNFR neutraliserar TNF- $\alpha$ .



FIGUR 2. Effekter av TNF- $\alpha$  kan moduleras med läkemedel på tre olika nivåer. 1) TNF- $\alpha$  syntetiseras som ett protein vilket är integrerat i cellens plasmamembran. I detta läge kan det enbart fungera som en juxtakrin faktor och påverka andra TNF-receptorpositiva celler som kommer i direkt cell-cell kontakt med det. För att kunna fungera som ett autokrint, parakrint eller endokrint stimulus, måste det proteolytiskt spjälkas från cellmembranet. Det enzym som svarar för denna aktivitet kallas "TNF- $\alpha$  converting enzyme" eller TACE. TACE inhibitorer utvecklas till läkemedel. 2) TNF- $\alpha$  som gjorts lösligt av TACE kan neutraliseras av TNF- $\alpha$ -specifika kimeriska eller humaniserade antikroppar. Dessa blockerar effekten av TNF- $\alpha$  på producentcellen (autokrin verkan), andra celler i närheten (parakrin verkan) eller sådana celler, som kan nås enbart via blodet (endokrin verkan). 3) TNF- $\alpha$  kan inte penetrera cellmembranen. För att kunna påverka sina målceller måste det binda sig till deras TNF-receptorer av typ p55 eller p75. Man kan också hindra effekten av TNF- $\alpha$  genom att tillföra lösliga TNF-receptorer, som inte är kopplade till cellmembranens signaltransduktionssystem. Det bör poängteras, att TNF-receptordimerer neutraliserar också TNF- $\beta$  eller lymfotoxin. Effekten av TNF-antikroppar och TNF-receptorer skiljer sig på detta sätt. Både TNF- $\alpha$ -antikroppar och lösliga TNF-receptorer har rätt omfattande användning.

Man har med rekombinant DNA-teknik tillverkat både p75- och p55 TNFR-dimerer. Den humaniserade p75-dimeren, där två p75-receptorer har kopplats samman via Fc-delen av en immunglobulinmolekyl, används redan ganska omfattande vid behandlingen av RA. Pionjärernas ekonomiska framgångar lockar



FIGUR 3. Figuren visar hur TNF- $\alpha$  påverkar TNF-receptorn, som å sin sida är kopplad till flera olika signaltransduktionssystem. Den intracellulära cytoplasmiska delen innehåller bl.a. death domain (DD) proteiner, som kan bidra till en programmerad celledöd. Å andra sidan finns det andra vägar att stimulera målcellen t.ex. till delning eller att producera proteinaser och andra cytokiner. Balansen av olika regulatoriska faktorer torde avgöra om cellen dör eller stimuleras. Dylåka skillnader är förmodligen av avgörande betydelse, när det gäller att reglera inflammatoriska processer, men också kroppens försvar mot infektioner och autoimmuna förändringar samt cancer. Ingen känner ännu till långtidseffekterna av behandling med TNF-modulatorer.

nya aktörer till denna marknad: det är ju möjligt att använda p75 eller p55 och koppla dem till immunglobuliner, polyglykolsyra och säkert många andra olika molekyler för att på så sätt skapa en egen produkt.

Det lönar sig här att återkalla i minnet den apoptotiska signalen, som i vårt exempel förmedlas av TNFR-I (figur 3). Man kan se att den extracellulära delen av TNFR-I kan binda TNF- $\alpha$  (eller den lymfocytproducerade TNF- $\beta$  eller lymfotoxin). Den intracellulära cytoplasmiska delen innehåller DD-proteiner (DD står för death domain protein), som har bundit TRADD (TNFR-associated death domain protein). Dessa binder FADD (Fas-associated death domain protein) och prokaspas 8. Detta leder till en aktivering av en kaskad av olika intracellulära cysteinendoproteinaser i kaspasfamiljen, s.k. effektorkaspaser, som förmedlar apoptotiska signaler. TRADD kan också associera sig med cIAP (= cytoplasmic inhibitor of apoptosis protein) och RIP (= receptor interacting protein), som bildar en brygga till TRAF2 (TNFR associated factor 2), som för sin del påbörjar en kaskad, som leder till aktivering av NF $\kappa$ B. NF $\kappa$ B är i sin tur en viktig transkriptionsfaktor som kan aktivera IL-1-, IL-6-

TABELL II. *Möjligheter att ingripa med TNF- $\alpha$*

---

Transkription (NF $\kappa$ B): glukokortikoider, pentoxifyllin, klodronat
Translation (p38-MAP-kinas): cytokinsupprimerande, antiinflammatoriska läkemedel, talidomid
TNF-a-procession (TACE): BB-94
Neutralisering: TNF- $\alpha$ -antikroppar, lösliga TNF-receptorer

---

och TNF- $\alpha$ -mRNA produktionen. Osökt kan man tänka sig att också det svenska språket med namnet FAN har gjort en kontribution till denna morbida vetenskapshumor, som talar om death domains och RIP. FAN är en aktivator av neutralt sfingomyelinasenzym, som spjälkar keramider från cellmembranens sfingomyelin och aktiverar en kaskad som leder till aktivering av ERK1/2, som i sin tur utgör viktiga faktorer för reglering av gentranskriptionen. Det är alldeles uppenbart att TNF- $\alpha$  har viktiga inflammationsfrämjande effekter. Det som man frågar sig är vilka biverkningar man kommer att se på litet längre sikt eftersom man här påverkar en naturlig "dödens budbärare". Det som är säkert är att vi förr eller senare får reda på detta till följd av en snabbt ökande användning av dessa medel vid svåra fall av RA trots att man i segeryran ännu inte har hunnit skaffa sig erfarenheter av effekterna i ett litet längre tidsperspektiv. Man får hoppas att andra medlemmar i TNFR-superfamiljen, så som DR (=death receptorer) or TRANCE receptorer (TRANCE = TNFR-related, activation-induced cytokine), kan kompensera bortfallet av TNF- $\alpha$ . Medlemmarna i denna superfamilj har fått beteckningarna TNF-RSF (TNFR superfamily) och numreringen uppgår för tillfället till 14, dock så att många av dessa medlemmar har subgrupper (t.ex. TNF-RSF 10 har A-, B-, C- och D-receptorer). Samtidigt får man ju medge, att produktionen av TNF- $\alpha$  säkerligen är överflödig vid de flesta kroniska inflammatoriska sjukdomar, och det är fullt möjligt att man genom att neutralisera den patologiskt ökade delen inte orsakar någon skada. Detta hoppas man åtminstone.

#### KLINISK ANVÄNDNING AV TNF-MODULATORER

Man kan påverka TNF- $\alpha$  på flera olika nivåer (Tabell II). Här begränsar vi oss närmast till det, som redan finns tillgängligt och nytt (figur 2), dvs. humaniserade TNF- $\alpha$ -antikroppar

(cA2 eller Remicade®; Centocor Inc., i Finland Wyeth Lederle; D2E7, BASF Bioresearch Corporation) och TNF-receptordimerer (TNFR:Fc p75 eller Enbrel® ; sTNFr55-IgG eller Lenercept®). Dessutom utvecklas inhibitorer till TNF- $\alpha$ -konverterande enzymer (= TACE), dvs. enzymer som spjälkar TNF- $\alpha$  från cellmembranen där det ursprungligen bildats som cellbundet. På detta sätt kan denna juxtakrina stimulus tillföras i löslig form så att den kan påverka celler auto-, para- eller endokrint. Enligt våra egna experimentella studier förefaller det som om inhibitionen av TACE hade goda effekter i en antigeninducerad artritmodell hos kaniner.

I en studie med 101 RA-patienter behandlades patienter med Remicade® med eller utan metotrexat, 7,5 mg per vecka som engångsdos. Dosen av TNF- $\alpha$ -antikroppar var 1, 3 eller 10 mg/kg och studien var naturligtvis placebokontrollerad och randomiserad. Patienterna fick TNF- $\alpha$ -antikroppar i form av infusion vid 0, 2, 6, 10 och 14 veckor samt följdes upp i 26 veckor. Den minsta dosen var inte tillräcklig utan metotrexat, vilket tyder på en gynnsam effekt av kombinationen, något som säkert kommer att sysselsätta många reumatologer de närmaste åren. De högre doserna gav nästan likvärdig effekt så att antalet av svullna och ömma leder minskade med 70–90 procent och CRP påverkades lika gynnsamt [8].

För tillfället rekommenderar man sedan terapin inletts en intravenös infusion med 3 mg/kg var åttonde vecka. Om ingen effekt kan noteras inom de tre första månaderna, brukar man avbryta behandlingen. För det mesta märks effekten redan inom någon vecka, behandlingseffekten brukar med andra ord komma till synes rätt så snabbt.

En viktig orsak till en samtidig användning av TNF- $\alpha$ -antikroppar och metotrexat är att användningen av TNF- $\alpha$ -antikroppar även om de är humaniserade inducerar ett immunsvär. Detta leder till produktion av HACA (= human anti-chimeric antibodies), som neutraliserar den dyra medicinen. Man har också beskrivit HACA med en agonisteffekt, dvs. TNF- $\alpha$ -liknande aktivitet. Den totala humaniseringen av TNF- $\alpha$ -antikroppar producerade med fagteknik, hjälper förhoppningsvis mot detta fenomen. För tillfället väntar man att resultat av en stor ATTRACT-studie, som redan till valda delar har presenterats [9] skall visa om detta är möjligt.

I en annan studie med p75-TNFR-dimerer, Enbrel® behandlades 180 RA-patienter, som man inte på något annat sätt hade kunnat

---

hjälp, med 0,25, 2 eller 16 mg per m<sup>2</sup> kroppsyta subkutant två gånger i veckan [10]. Den bästa effekten erhöles med en dos på 16 mg, så att hela 75 procent av alla RA-patienter efter 3 månader hade nått åtminstone 20 procent förbättring i ACR-skalan medan det motsvarande procenttalet i placebogruppen var 14 procent (p < 0,001). I motsvarande grad minskade antalet av svullnade leder med 61 respektive 25 procent (p < 0,001).

#### BIVERKNINGAR AV TNF-MODULATORER

Det är i och för sig glädjande att dessa modulatorer inte ser ut att påverka blod bilden eller leverenzymerna. Värdena skall dock kontrolleras eftersom patienten samtidigt får metotrexat.

Uppkomsten av HACA kan anses var en biverkning i och med att den leder till ett ökat behov, ”beroende”, av TNF-modulatorer. Även TNFR kan leda till uppkomsten av antikroppar som riktar sig mot TNF-receptorer.

Användningen av TNF-modulatorer kan leda till uppkomsten av kärnantikroppar och även anti-dsDNA-antikroppar. Till och med fullständiga, läkemedelsinducerade SLE-fall har beskrivits. Detta kan bero på att TNF-modulatorer leder till produktion av immunoglobuliner p.g.a. att balansen mellan Th1 och Th2 T-lymfocyterna rubbas.

Dämpandet av TNF-svaret kan också bidra till en försvagad försvarsreaktion mot olika infektioner. Det kan löna sig att nämna att man har provat dessa TNF-modulatorer, både TNF- $\alpha$ -antikroppar och TNF-receptorer, vid behandlingen av svåra infektioner och septisk chock. Idén har ju varit att en hel del av de skadliga och/eller dödliga effekterna vid svåra infektioner orsakas av kroppens eget försvar snarare än av direkt patogena mikrober. Efter flera stora kliniska studier förefaller det för tillfället som om dessa läkemedel inte skulle kunna bidra till att förbättra prognosen för patienter med svåra infektioner. Trots denna historiska bakgrund har man beskrivit infektioner i samband med TNF-modulatorbehandling. Dessa har dock i allmänhet inte varit signifikant vanligare eller svårare, när man använder antibiotikabruk, hospitalisering eller död som mått, än de som har förekommit i placebogruppen [11].

Trots detta måste man medge att erfarenheterna av dessa medel baserar sig på rätt så få patienter, som dessutom har deltagit i välplanerade kliniska försök och som därför förmodligen har följts upp exceptionellt väl av erfarna

och skickliga specialister. Våren 1999 infördes det en varning i den amerikanska farmakopén om att patienter som behandlas med Enbrel® helst inte skall ha tidigare anamnes med svåra infektioner, lida av kliniskt betydelsefulla immunsuppressiva tillstånd, såsom svår diabetes, eller ha en aktuell infektion. Dessutom framhävs vikten av noggrann uppföljning av dessa patienter med tanke på den överhängande risken för svåra infektioner och sepsis. Det är för tillfället inte bekant om TNF- $\alpha$ -antikroppsbehandling utgör ett likadant riskmoment med tanke på allvarliga infektioner. Det lönar sig att komma ihåg att verkningsmekanismen hos dessa två läkemedel ju skiljer sig, t.ex. så att lösliga TNF-receptorer påverkar även TNF- $\beta$  eller lymfotoxiner.

Olika apoptosinducerande effekter har redan refererats ovan, närmast med tanke på förekomsten av cancer. Det är inte uteslutet att risken för flera olika maligniteter eller för någon speciell typ av malignitet ökar i samband med TNF-modulatorbehandling. Tumorgenesen kan vara en långsam process och kan kanske begränsa sig till några annars utsatta riskgrupper som inte kan identifieras i dagens läge. Därför kan det vara motiverat att upprätta ett nationellt register för att följa effekterna och biverkningarna av TNF-modulatorer. På uppdrag av den nationella reumatologförningen har undertecknad planerat ett register som kan föras med patienternas tillstånd och i överensstämmelse med lagarna om sekretess och enskilda register. Uppföljningsblanketten har planerats så, att registrets uppgifter kan kombineras och analyseras tillsammans med likadana register i Sverige, senare förmodligen också i Norge och Danmark.

#### FRAMTIDSPERSPEKTIV

Det gäller att skapa nationella rekommendationer om när och hur man kan behandla resistent RA-fall med de nya läkemedlen. Detta är viktigt eftersom behandlingen ofta hjälper när annan behandling inte har lett till tillräcklig förbättring. Dessvärre begränsas användningen av dessa medel av deras rätt höga pris. Det förefaller motiverat att begränsa rätten att ordinera dessa medel till specialister på området.

I litet längre tidsperspektiv kan man säga att det än så länge är oklart vilka sjukdomar och tillstånd som med framgång kan behandlas med TNF-modulatorer. Det gäller att utreda platsen för TNF-modulatorer vid olika former av kombinationsbehandling, både med tanke

på behandlingsresultatet och kostnaderna för dessa nya läkemedel. Dessutom förekommer en viss oro över, att TNF- $\alpha$  kanske inte är så effektivt för att hindra uppkomsten av erosioner; samtidigt ger nya data vid handen att TNF- $\alpha$ -modulatorer även kliniskt har en sådan effekt. I varje fall förefaller IL-1/IL-1 receptorantagonister spela en viktigare roll i detta avseende. Det kan också bli aktuellt att komplettera anti-cytokinbehandlingen med någon form av proteinshämmare som också kan produceras med liknande metoder [12].

Det är också viktigt att i fråga om dessa patienter i ett långt tidsperspektiv, t.o.m. livet ut, noggrant följa vilka långtidsbiverkningar de nya behandlingsformerna kan ha. Ett nationellt register är viktigt i detta hänseende. Dessutom får man räkna med att det inom de närmaste åren blir trängsel på marknaden när andra "biologiska läkemedel" kommer i kliniskt bruk, för att bara nämna t.ex. IL-1-modulatorerna, som är aktuella inom en snar framtid. Det gäller att finslipa strategin i dessa lägen, den har stor betydelse för patienterna, läkekonsten, hälso- och sjukvården samt inte minst statens finanser.

Det har poängterats att folkmedicinen, såsom videbark och opiumblomma, har spelat en stor roll som vägvisare inom medicinen. Med nya metoder har man identifierat ett stort antal nya regulatoriska molekyler, som i det praktiska livet kan lämpa sig för modulering av kroppens inflammatoriska och immunologiska mekanismer på ett sätt som absolut gör det berättigat att kalla dem läkemedel. De biologiska läkemedlen kommer säkert att orsaka en revolution inom medicinen, men kommer förmodligen även ännu att leda till oförutsägbara komplikationer. Lyckligtvis möjliggör dagens kommunikationssamhälle och mycket välutvecklade kontrollsystem i de rika länderna en snabb reaktion på sådana observationer.

Man kan alltså förutse en utveckling där biologiska läkemedel spelar en viktig roll vid behandlingen av olika sjukdomar. Priserna på dem kommer sannolikt så småningom att nå sådana nivåer, att det även från olika ekonomiska nyttoaspekter kommer att löna sig. Det framställs redan transgenetiska djur som producerar stora mängder av olika produkter som kan användas som biologiska läkemedel.

Gen- och cellterapi utvecklas och man kommer i framtiden förmodligen att se t.ex. subkutana kapslar som innehåller producentceller med en förmåga att utsöndra biologiska läkemedel. Fördelen med en sådan kapsel vore ju att det är mera angenämt och billi-

gare för patienten än intravenösa infusioner eller subkutana injektioner. Immunisolering, skulle i motsats till immunsuppression, kunna möjliggöra avsaknaden av avstöttningsreaktioner mot producentcellerna. Dessutom har det tagits fram cellreglerande funktioner som kan styras med hjälp av tetracykliner. I stället för att ta intravenösa infusioner skulle en sådan patient kunna aktivera producentcellerna i en subkutant implanterad kapsel till en önskad funktionsnivå med hjälp av en kortvarig tetracyclinkur t.ex. varannan månad.

PROFESSOR YRJÖ T. KONTTINEN  
KIRURGISKA SJUKHUSET  
PP 346  
00029 HUCS

#### REFERENSER

1. Konttinen YT, Reitamo S, Ranki A, Häyry P, Kankaanpää U, Wegelius O. Characterization of the immunocompetent cells of rheumatoid synovium from tissue sections and eluates. *Arthritis Rheum* 1981;24:71-79.
2. Konttinen YT, Kempainen P, Segerberg M et al. Peripheral and spinal neural mechanisms in arthritis, with particular reference to treatment of inflammation and pain. *Arthritis Rheum* 1994;37:965-82.
3. Konttinen YT, Bergroth V, Nordström D et al. Cellular immunohistopathology of acute, subacute and chronic synovitis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1985;44:549-55.
4. Konttinen YT, Ceponis A, Takagi M et al. New collagenolytic enzymes/cascade identified at the pannus-hard tissue junction in rheumatoid arthritis: destruction from above. *Matrix Biol* 1998;17:585-601.
5. Konttinen YT, Nordström D, Bergroth V, Leirisalo-Repo M, Skrifvars B. Cell-mediated immune response in the diseased joints in patients with reactive arthritis. *Scand J Immunol* 1986;23:685-91.
6. Konttinen YT, Platts LAM, Tuominen S et al. Role of nitric oxide in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1997;40:875-83.
7. Hanemaaijer R, Sorsa T, Konttinen YT et al. Matrix metalloproteinase-8 is expressed in rheumatoid synovial fibroblasts and endothelial cells. Regulation by tumor necrosis factor- $\alpha$  and doxycycline. *J Biol Chem* 1997;272:31504-9.
8. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-37.
9. Maini R, St Clair EW, Breedveld F et al. for the ATTRAC study group. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-9.
10. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141-7.
11. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478-86.
12. Koivunen E, Arap W, Valtanen H et al. Tumor targeting with a selective gelatinase inhibitor. *Nature Biotechnology* 1999;17:768-74.