

Hjärnans

och det centrala nervsystemets sjukdomar uppmärksammas under 1999 genom det s k Hjärnåret. Svenska neurologföreningen, huvudarrangör för Hjärnåret, vill genom en serie informationskampanjer sprida kunskap till politiker, patienter, anhöriga och till allmänheten. Förhoppningen är att Hjärnåret ska bidra till bättre diagnostik, behandling och omvårdnad.

Multipel skleros, MS, hör till de sjukdomar som uppmärksammas under Hjärnåret. Vid MS kan intravenös immunglobulinterapi, IVIg, bli ett behandlingsalternativ i framtiden. Flera multicenterstudier pågår nu i Europa, och resultat som har presenterats från öppna studier tyder på en terapeutisk effekt av IVIg.

Intravenös immunglobulinterapi allt vanligare

Snabb ökningstakt kan tvinga fram

Intravenös immunglobulinterapi har inneburit ett genombrott vid behandling av flera svåra autoimmuna sjukdomar. Trots att det fortfarande till stor del saknas kunskap om vilka immunologiska mekanismer som leder till de positiva effekterna ökar terapiformen stadigt, bland annat i behandlingsstudier vid multipel skleros. Men ökningen sker i en takt som snart kan leda till brist på preparat.

– Jag tror att vi är på väg dit, och ett sätt att lösa problemet är att vi förändrar våra nuvarande strikta regler rörande plasmagivare, säger professor Lennart Hammarström på Huddinge sjukhus.

Sedan den första vetenskapliga studien publicerades om terapeutiska effekter av intravenöst tillförd immunglobulin (Lancet 1981; 1: 1128–31) har metoden prövats vid en mängd sjukdomstillstånd. Då, 1981, handlade det om barn som led av idiopatisk trombocytopen purpura.

Sedan dess har studier visat att höga doser intravenöst tillförd immunglobulin av klassen IgG även har en terapeutisk effekt på sjukdomar som Kawasakis sjukdom, Guillain-Barrés syndrom, dermatomyosit etc. Under de senaste åren har metoden på försök prövats allt oftare även vid multipel skleros, MS.

Intravenös immunglobulinterapi, även kallad IVIg, används normalt som ett behandlingsalternativ till plasmaferes vid sjukdomar som orsakas av patogena antikroppar eller immunkomplex.

För flera av de sjukdomar där IVIg används fanns tidigare inga effektiva behandlingsalternativ förutom plasmaferes. När det gäller exempelvis Guillain-Barré har IVIg inneburit ett stort genombrott. Förr drabbades patienterna av stigande förlamningar, de hamnade på sjukhus och i värsta fall blev de liggande med respirator. Nu kan sjukdomsprocessen blockeras genom intravenös immunglobulinbehandling.

Det handlar om tillförsel av höga doser av immunglobulinet IgG; 2 gram per

kilo kroppsvikt är den vanligaste behandlingsdosen, och efter behandlingen tar det 20–30 dagar innan nivån av IgG åter är nere på den som gällde före behandlingen. Normalt delas dosen upp i två–tre behandlingar (infusionsdagar), i vissa fall upp till fem delbehandlingar.

En dos kräver upp till 20 000 plasmagivare

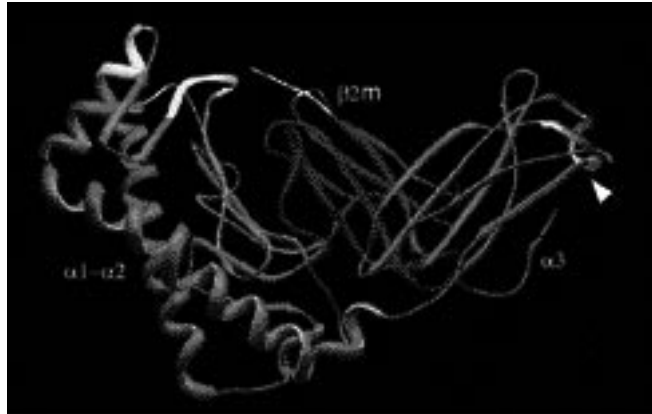
För att ta fram gammaglobulin behövs plasma från omkring 3 000 upp till 20 000 givare. Detta för att få det breda spektrum av antikroppar som krävs i preparatet. När immunglobulinet renats efter en omfattande beredningsprocess innehåller den slutliga produkten nästan enbart IgG och IgA och en liten mängd IgM. Preparaten innehåller dessutom en variation med avseende på IgG-subklasser.

Kunskapen är dock fortfarande mycket liten om vilka mekanismer som gör att IVIg fungerar som behandling, där andra terapier ger små eller inga effekter alls. En förmodad mekanism är blockering och modulering av den s k Fc-receptorn på fagocyterande celler. Den förhindrar antikroppsklädda trombocyter att bli fagocyterade.

Blockering av Fc-receptorn kan förklara varför IVIg fungerar vid bland annat idiopatisk trombocytopeni purpura, ITP. Men Fc-blockering kan inte förklara

TEXT

PETER ÖRN



FcRn-receptorn kan kanske bli en måltavla för framtida läkemedel, för de patienter som idag behandlas med intravenöst tillförd immunglobulin. Receptorn är känd som transportör av IgG, men den tros även vara viktig för IgG-katabolismen. Den del av molekylen som är gul på bilden interagerar med IgG-molekylen. Det vita avsnittet (pilen), som visar aminosyran histidin, spelar en viktig roll för att receptorn ska binda IgG.

patientprioriteringar varnar forskare

ra IVIg:s terapeutiska effekt vid exempelvis Guillain-Barré eller muskelsjukdomen myasthenia gravis.

Effekten av den fysiska blockeringen av Fc-receptorn är över efter 1–2 dagar. Men IVIg medför även en modulering av receptorn, som leder till en nedreglering av det fortsatta uttrycket av Fc-receptorer vilket ger en terapeutisk effekt som kan sträcka sig över flera veckor.

IVIg-behandling vid Kawasaki sjukdom började beskrivas redan vid mitten av 1980-talet. Den förhindrar bland annat aneurysmutveckling hos dessa patienter. Det är osäkert vilka immunologiska mekanismer som ligger bakom, men en teori som förts fram är att behandlingen leder till en minskad interleukinproduktion.

Stort intresse för transportreceptor

I mångt och mycket vet forskarna inte mycket mer idag om de grundläggande immunologiska mekanismerna vid IVIg-behandlingen, än vad man visste 1981 då artikeln i *Lancet* publicerades. Åtminstone inte med vetenskaplig säkerhet. Det handlar till stor del om empirisk kunskap; metoden testas och har visat sig fungera vid ett antal sjukdomar.

En faktor som under senare tid dock

väckt ett stort intresse bland grundforskare är FcRn-receptorn. Den är sedan länge känd som en transportreceptor för IgG-molekylen, men under de senaste två-tre åren har man förstått att FcRn-receptorn även är viktig för IgG-katabolismen.

FcRn är en skyddsreceptor som normalt förhindrar IgG-katabolism. Då halten av gammaglobulin i blodet blir onormalt hög, vid så kallad hypergammaglobulinemi, blir receptorn »mättad» och IgG kan brytas ner tills halten åter är normal. Receptorn finns förvisso i många av våra vävnader, men mängden är mycket stor i kärlets endotel vilket tyder på att receptorn spelar en viktig roll vid IgG-katabolismen.

Teoretiskt skulle en modifiering av FcRn-receptorn kunna leda till att halveringstiden av tillförda antikroppar förlängs efter IVIg-behandling, från dagens omkring tre veckor upp till kanske 8–10 veckor. Patienterna skulle då inte behöva genomgå behandlingen så ofta som idag.

Vill förstå IgG-katabolismen

En av de forskargrupper som studerar FcRn-receptorn leds av professor Lennart Hammarström, avdelningen för klinisk immunologi vid Huddinge sjukhus. Hammarströms forskargrupp

studerar bland annat patienter som drabbats av muskeldystrofi.

Vissa av dessa patienter får en hypogammaglobulinemi, andra får det inte, och orsaken till detta är okänd. Det kan eventuellt finnas någon sorts samreglering mellan den gendefekt som leder till muskeldystrofi och den som kodar för FcRn-receptorn. Båda dessa gener ligger på kromosom 19.

– Syftet med forskningen kring FcRn-receptorn är att förstå IgG-katabolismen bättre. Det finns ju två orsaker till att man får hypogammaglobulinemi: det produceras för lite gammaglobulin eller kroppen konsumerar för mycket av det, och det senare kan bero på en felaktighet i FcRn-receptorn, säger Lennart Hammarström.

Ökad kunskap om FcRn-receptorernas funktion vid IgG-katabolismen kan på sikt öppna möjligheter att farmakologiskt påverka receptorn och därigenom immunglobulinnivån i blodet, i stället för att IgG tillförs intravenöst.

– Att kunna reglera kroppens egen produktion av antikroppar vore den mest fantastiska utvecklingen på det här området. Vi vet ju att patienter med vissa sjukdomar, som variabel hypogammaglobulinemi, hade ett fullt normalt fungerande immunsystem fram tills det att något hände som fick immunsystemet att sluta producera antikroppar. ▶

ANNONS

Personligen tror jag att det handlar om en infektion som leder till detta, hos individer som är genetiskt predisponerade.

– Det innebär att alla recept för hur antikroppar ska bildas redan finns i patientens arvsmassa, och det finns in vitro-system i vilka man kan få celler från dessa patienter att åter börja producera antikroppar. Men vi har ännu inte hittat något sätt att göra detta i det levande livet.

Den mesta kunskapen rörande FcRn-receptorn emanerar från studier med djurmodeller, men för ett par år sedan identifierades även en human homolog av FcRn.

Testar andra antikroppar

Förutom forskningen kring FcRn-receptorn försöker Lennart Hammarströms grupp även hitta andra immunglobulinklasser än IgG som har en terapeutisk effekt. För det ändamålet utarbetar de en musmodell för ITP.

– Det finns egentligen inget som säger att just IgG skulle fungera bäst av de fem immunglobulinklasser som vi har. Det är möjligt att någon annan klass fungerar bättre, i alla fall för de patienter där IgG-behandling inte fungerar, säger Lennart Hammarström.

Vid ett av de försök som genomförts har man studerat effekten av att ge musmodellen IgM i stället för IgG.

– IgM-antikroppar kan fungera lika bra som IgG i vår musmodell, dvs de har en viss förmåga att modulera ITP. Men resultaten är fortfarande preliminära och kommer att kompletteras.

– Under slutet av detta år hoppas vi kunna säga något om de immunologiska mekanismerna efter IgM-behandling, säger Lennart Hammarström.

Det finns dock många frågetecken rörande forskning med musmodeller. Ett är om man verkligen kan dra några slutsatser från djurmodeller som fått humant immunglobulin. Det är också svårt att ta fram en modell som motsvarar situationen hos människa eftersom det handlar om en grupp sjukdomar där etiologin är okänd, och de patofysiologiska mekanismerna därför är oklara.

– Vi drar försiktiga slutsatser av våra studier med exempelvis humant IgM; det fungerar i vår modell men om det skulle fungera hos människa är oklart, säger Lennart Hammarström.

Lennart Hammarström tror att det under de närmaste åren kommer nya produkter för IVIg-terapi för kliniska prövningar och/eller tester på djurmodeller, produkter vars huvudsakliga innehåll är IgM- och IgA-antikroppar och som blir ett komplement till de befintliga IgG-baserade preparaten.

IVIg-terapi är en behandlingsform

på stark frammarsch. Få allvarliga biverkningar har rapporterats. Fall av meningism förekommer dock och kan eventuellt förklaras av osmotiska förändringar efter IVIg-behandling.

För närvarande prövas IVIg-terapi bland annat vid multipel skleros, MS. Det pågår flera multicenterstudier i Europa med immunglobulinbehandling vid MS. Tidigare öppna studier har visat att IVIg-terapi kan leda till att tiden mellan skoven vid MS förlängs. Men det krävs flera års uppföljning för att utvärdera om invaliditetsgraden på lång sikt därigenom blir lägre.

– Det är egentligen svårt att förstå hur intravenös immunglobulinterapi kan fungera vid MS, immunglobulinet borde inte kunna passera blod-hjärnbarriären, säger Lennart Hammarström.

– Men man har visat att förbättringen vid MS inte bara bygger på en subjektiv upplevelse, utan även kan mätas objektivt. Personligen skulle jag tro att sjukdomsprogressen kan förhindras eller åtminstone förlängs, och bara genom detta är ju mycket vunnet.

Det har även gjorts flera försök med IVIg till patienter med reumatoid artrit, RA.

– Svårigheten vid RA är förmodligen att när man väl sätter in IVIg-behandlingen så har sjukdomen redan gått för långt. Lederna är redan destruerade vid behandlingsstarten.

– Immunglobulinterapi kan nog fungera vid RA om man hittar metoder att identifiera sjukdomen på ett tidigt stadium. Det pågår också studier där man ger nyidentifierade RA-patienter immunmodulerande behandling, säger Lennart Hammarström.

Risk för brist på preparat

Lennart Hammarström menar att forskningen kring immunglobulinterapi borde bli mer inriktad mot att öka förståelsen kring de immunologiska mekanismerna än vad den hittills varit. Anledningen är inte minst den befarade bristen på preparat. Ökningstakten för användning av IVIg är 10–20 procent per år, och det kommer hela tiden nya indikationer då IVIg kan användas.

– För patienter med hypogammaglobulinemi, vilka jag själv arbetar med här på Huddinge sjukhus, finns ingen alternativ behandling. De måste ha gammaglobulin som ersättning.

– Men detta är en liten patientgrupp som inte är speciellt högljudd. Det finns välorganiserade stora patientorganisationer som – med rätta – slåss för sin rätt att få den här behandlingen. Jag ser inget slut på den uppåtgående kurvan på 10–20 procent per år, säger Lennart Hammarström.

Förutom ökningstakten av IVIg-än-

vändning vid autoimmuna sjukdomstillstånd kan eventuellt ytterligare en sjukdomsgrupp snart tillkomma som möjlig att behandla men IVIg: infektionssjukdomarna.

Det pågår studier för att se om IVIg har någon effekt vid såväl bakteriella som virusinfektioner, och det finns en del belägg för att det förutom den redan kända profylaktiska effekten kan ha en terapeutisk effekt.

Det finns dock flera sätt att lösa problemet med tillgången på immunglobulin, menar Lennart Hammarström. Ett sätt är att ändra reglerna kring plasmagivning.

– I Europa har vi striktare regler än i USA för hur ofta och hur mycket en givare får lämna plasma. Det gör att vi i viss mån blir beroende av import från USA av gammaglobulin och andra plasmaprodukter. Men anledningen till vår striktare inställning är mycket oklar och det pågår för närvarande en diskussion om att ändra reglerna i Europa, säger Lennart Hammarström.

Söker en informativ patientgrupp

Ett annat sätt att lösa problemet är att selektera de patienter som ska erbjudas IVIg, och då kommer i första hand de patienter som inte har något behandlingsalternativ ifråga.

Ett tredje sätt är att helt enkelt intensifiera forskningen för att förstå varför intravenös immunglobulinterapi egentligen fungerar, och vilka specifika klasser av antikroppar som har en terapeutisk effekt vid bestämda sjukdomar. Därigenom skulle flera separata produkter kunna tas från samma råvara och man skulle undvika att tillföra antikroppar som inte har någon effekt på sjukdomen och kanske använda dessa för andra ändamål.

– Jag tror säkert att det inom reumatologin, neurologin eller kanske hematologin finns en liten grupp patienter som skulle kunna ge information om vilka mekanismer som gör att IVIg-behandlingen fungerar. Genom att förstå mekanismerna för just den lilla gruppen skulle det kunna ge svar på hur mekanismerna förmodligen ser ut även vid andra sjukdomar. Jag tror att den gruppen med informativ sjukdom finns bland dem som redan idag får IVIg-behandling, vi har bara inte hittat den ännu.

Dröjer innan gåtan blir löst

– Men förmodligen kommer behandlingen även i fortsättningen att till största delen bygga på empiri. Gåtan rörande IVIGs terapeutiska egenskaper kommer nog inte att kunna lösas helt och hållet inom de närmaste åren, säger Lennart Hammarström. •