

Gammaglobulin – Behandling, nyheter mm

Dr. Stephen Jolles, Department of Immunology, University Hospital of Wales

Doktor Stephen Jolles, från University of Wales, gav en föreläsning om nyheter inom gammaglobulinbehandling vid SLIPs möte i Båstad den 4-6 september 2013.

I sin föreläsning diskuterade Stephen Jolles olika varianter av gammaglobulinbehandling och olika sätt att tillföra gammaglobulin och hur effektiva dessa var.

Immunglobuliner och deras funktion

Immunglobuliner (förkortas: Ig), eller antikroppar, hör till en grupp blodproteiner som kallas för gammaglobuliner och kallas därför också ibland för gammaglobuliner, även om detta egentligen är ett överordnat begrepp som också innefattar andra proteiner än immunglobuliner.

Immunglobuliner är en del av de lösliga proteiner i blodet som skyddar mot infektioner. De vita blodkroppar som producerar antikroppar kallas för B-celler eller B-lymfocyter för att de bildas och mognar i benmärgen. Det finns flera olika klasser av immunglobuliner som immunglobulin M, immunglobulin A, immunglobulin D, immunglobulin G och immunglobulin E (förkortas: IgM, IgA, IgD, IgG och IgE). De olika klasserna har olika funktioner och egenskaper och olika storlekar men alla har en funktion gemensamt, de kan binda till smittämnen. Genom att binda till smittämnen hindrar immunglobulinerna dessa från att infektera kroppens celler. En annan effekt är att immunglobulinerna fungerar som flaggor när de sitter på smittämnen och signalerar till andra delar av immunförsvaret att här finns något som måste tas bort. De gör det också det lättare för de vita blodkroppar (neutrofiler och makrofager) som slukar smittämnen att göra detta. Vid vaccinationer mot olika sjukdomar stimuleras B-celler som kan göra immunglobuliner som binder till just det smittämne som vaccinet skall skydda mot. Dessa B-celler börjar då massproducera och frigge immunglobuliner mot detta smittämne. När smittämnet sedan är bortrensat av immunförsvaret lever några av dessa B-celler vidare som minnesceller och nästa gång smittämnet kommer in i vår kropp aktiveras dessa celler och ger oss ett skydd mot infektion. Om man vaccinerar flera gånger mot samma smittämne, får man fler minnes-B-celler och håller dem vid liv längre.

Det är framförallt IgG och IgA som skyddar mot infektioner. IgA sitter som ett första skydd i alla våra slemhinnor, i exempelvis mun, mag- och tarmkanalen och luftvägarna. Alla dessa områden är ju i kontakt med omvärlden genom luften vi andas och maten vi äter och därför kan smittämnen komma in i kroppen här. När ett smittämne sätter sig på slemhinnan binder IgA direkt till smittämnet och förhindrar att de tar sig genom slemhinnan och djupare in i vävnaden och fungerar på så sätt som en barriär. Vid kontakt med ett smittämne startar IgA också en inflammation i slemhinnan, vilket får till följd att andra delar av immunförsvaret, däribland IgG, lockas till området och hjälper till med att rensa bort smittämnet. IgG kan bara passera ut till slemhinnan från cirkulationen och hjälpa till att bekämpa infektionen om det först finns en inflammation där.

Immunbrister där man har brist på immunglobuliner

Det finns flera olika immunbrister där man antingen saknar B-celler som bildar immunglobuliner och/eller antikroppar eller har låga nivåer av dessa. Ibland är dessa brister kombinerade med andra brister inom immunförsvaret. Exempel på primära immunbrister med låga nivåer av antikroppar är X-kromosombunden agammaglobulinemi (även kallad Brutons sjukdom) som bara drabbar pojkar och hyper-IgM-syndrom. Utöver dessa finns även variabel immunbrist och subklassbrister som bara innefattar någon eller några klasser av immunglobuliner. Vissa individer saknar kanske bara immunglobulin A (IgA), andra individer saknar flera olika immunglobulinklasser.

Symtom vid brist på immunglobuliner är en ökad infektionskänslighet och personer med för lite eller inget immunglobulin är särskilt mottagliga för bakterieinfektioner orsakade av Haemophilus influenzae, pneumokocker (Streptococcus pneumoniae) och stafylokocker, samt av upprepade virusinfektioner.

Vävnader och organ som drabbas av infektion är:

Magen och tarmarna

Lungor

Huden

Övre luftvägarna

Symtom hos de drabbade kan vara:

Bronkit (inflammation i luftrören)

Kronisk diarré

Konjunktivit, inflammationer i ögat

Andra luftvägsinfektioner

Lunginflammation

Bihåleinflammationer

Öroninflammationer

Hudinfektioner

Den ökade mängden infektioner, framförallt bakterieinfektioner, jämfört med friska individer, visar sig normalt redan under de första fyra levnadsåren.

För att ge individer som har antikropsbrister ett bättre skydd mot infektioner och undvika allvarliga vävnadsskador som kan orsakas av dessa kan man tillföra immunglobuliner som har renats fram från blodplasma från friska personer. Från blodplasman renas ett koncentrat av immunglobuliner fram vilket sedan analyseras för kända virus och smittämnen i blod som skulle kunna smitta mottagaren. Det gäller till exempel HIV och hepatit. Immunglobulin blandas sedan med hjälpämnen och buffertar för att få fram ett preparat med en sammansättning och stabilitet som passar för att kunna administreras till människor.

Gammaglobulin/immunglobulinpreparat

De gammaglobulinpreparat som används vid gammaglobulinbehandling innehåller främst IgG och eventuellt något lite IgA eller IgM. Bland tillverkare med preparat på den svenska marknaden finns Baxter, CSL Behring, Grifols Nordic och Octapharma. Tillverkarna försöker medvetet undvika framförallt IgA i preparaten, då många individer som har IgA-brist har antikroppar eller kan utveckla antikroppar mot IgA i blodet. Dessa personer skulle kunna drabbas av mycket allvarliga biverkningar vid tillförel av preparat med IgA. Det är viktigt att komma ihåg att IgG från dessa preparat enbart kan ta sig ut i slemhinnan och ge ett skydd mot infektioner om det redan finns en inflammation där. Det har gjort att man försöker utveckla preparat med IgA som kan tillföras lokalt i övre luftvägarna hos individer som saknar IgA. Syftet är att dels tillhandahålla ett barriärskydd mot infektion i slemhinnorna men även möjliggöra att IgG från gammaglobulinpreparaten lättare tar sig över till slemhinnorna och motverkar infektion. En lokal tillförel av IgA skulle väsentligt minska riskerna för allvarliga biverkningar orsakade av antikroppar som binder IgA. Det finns dock idag enligt vår kännedom inget IgA-preparat för lokal administration tillgängligt för behandling av immunbristpatienter.

Olika sätt att tillföra immunglobuliner och hur det tas upp i kroppen

Innan man beskriver hur man kan tillföra immunglobuliner till patienter är det viktigt att förstå vad som händer med de immunglobuliner som injiceras i en patient. Immunglobuliner är stora molekyler. De har också den längsta halveringstiden av alla plasmaproteiner, ungefär 21-28 dagar och detta beror på att de "räddas" från nedbrytning och återcirkuleras av en särskild mottagare som binder till antikroppen, den neonatala Fc-receptorn (FcRn). Detta är ett system som kan bli mättat, det vill säga alla Fc-receptorer blir upptagna om man ger mycket stora doser immunglobulin intravenöst. Fc-receptorn har då ingen möjlighet att återcirkulera allt immunglobulin och det immunglobulin som inte binds av Fc-receptorn bryts ner snabbare.

Intravenös immunglobulintillförel, IVIG, ges i en ven och i Sverige oftast på sjukhus. Man kan då ge en betydligt högre dos än vid subkutan behandling och behöver därför inte tillföra immunglobulin lika ofta. Biotillgängligheten (den andel av en läkemedelsdos som når det allmänna blodomloppet, systemcirkulationen, och därmed har möjlighet att nå fram till sitt verkningsställe i kroppen) för IVIG är 100 %. Vid infusion av intravenöst immunglobulin får man en koncentrationstopp omedelbart under infusionen. Många upplever trygghet och säkerhet på sjukhuset, då det finns sjukvårdskunnig personal tillhands. Allvarliga biverkningar kan förekomma och det kan vara svårt att hitta en lämplig ven att sticka i. Det kan också medföra långa resor till och från sjukhuset för medicineringen.

Subkutan immunglobulintillförel, SCIG, är vanligast och innebär att man infunderar immunglobuliner under huden, där man vanligen tar hjälp av en infusionspump. De flesta som behandlas med subkutan immunglobulinbehandling kan sköta denna själv i hemmet, efter att ha fått instruktioner hos sin vårdgivare. Eftersom immunglobuliner är stora molekyler, kan de inte tas upp av de små blodkärl som finns i området under huden. Detta gör att subkutant injicerat immunglobulin istället tas upp via lokala lymfkärl och först därifrån kan komma ut i blodcirkulationen. Biotillgängligheten är därmed lägre än för intravenös tillförel och anges till 67 %. Detta betyder att flödet av immunglobuliner till blodloppet sker mer gradvis och de

koncentrationstoppar som ses vid intravenös behandling inte ses vid subkutan behandling. Tekniska framsteg vid tillverkningen av immunglobulinpreparat har möjliggjort preparat för subkutan behandling med högre koncentrationer, som 16 % och 20 % att jämföra med koncentrationer om 5 och 10 % vid IVIg. Detta bidrar till att man inte behöver ta så stora volymer för att komma upp i terapeutiska nivåer av subkutan immunglobulin, trots den lägre biotillgängligheten. Vanligen ges immunglobulin med hjälp av en pump en eller två gånger per vecka. Tillförsel kan ske med andra intervall och anpassas efter mottagaren. Man behöver inte hitta en ven att sticka i och preparatet kan tas med och användas även när man är på resa. Det kan dock kännas otryggt eller krångligt att sticka och medicinera sig själv. Man vet inte heller hur långtidsinfusion av immunglobulinlösning påverkar vävnaden där den tillförs.

Faciliterad subkutan tillförsel

Stephen Jolles beskrev farmakokinetiken för gammaglobulin. Farmakokinetik handlar om hur halterna av ett läkemedel i kroppen förändras genom upptag av läkemedlet, hur detta fördelas i kroppen, hur det bryts ner och hur det sedan försvinner ur kroppen med urin eller avföring. Han beskrev särskilt hur snabbt subkutan tillförd immunglobulin tas upp från vävnaden till blodcirkulationen.

Stephen Jolles beskrev vid sin föreläsning hur man kan underlätta för de stora immunglobulinmolekylerna som injiceras att sprida sig i vävnaden under huden och nå fram till lymfkärlen där de kan tas upp.

Vid så kallad faciliterad (underlättad) subkutan administration tillsätter man ett enzym, hyaluronidas, som gör vävnaden där injektionen sker mindre tät. Detta gör att immunglobulinerna som sprutas in lättare kan spridas i vävnaden under huden till lymfkärlen, där de tas upp till blodcirkulationen.

Stephen Jolles har visat i experiment att hyaluronidas ökar spridningen av immunglobuliner som injicerats subkutan, så att man får en mindre svullnad vid injektionsstället. Den större spridningen under huden gör att det går fortare för immunglobulinet att tas upp av lymfkärlen i området. Man kan samtidigt ge mycket större mängder immunglobulin. Vanligt ScIg ges i doser om 10 – 40 ml per infusionstillfällen. Med hyaluronidas tillsatt kan mer än en halv liter ges på ett infusionsställe under huden. Enligt Stephen Jolles uppnår man här en biotillgänglighet på 92 %. Man får en mycket högre dos som når det lymfatiska kretsloppet mycket snabbare än vid subkutan tillförsel. De effekter som detta får har inte studerats helt, delvis beroende på svårigheter med provtagningar från den lymfatiska vävnaden.

Baxter Medical AB har ett kombinationspreparat som heter HyQvia och som innehåller rekombinant hyaluronidas och immunglobulinpreparatet Kiovig.

Man har kunnat visa en högre biotillgänglighet, högre absorption och högre lymfatisk koncentration vid användning av kombinationspreparatet HyQvia jämfört med att bara ge immunglobulinerna separat. Preparatet är ännu så länge bara godkänt för personer från 18 år. Patienter där detta kan vara lämpligt är personer som har behov av att ha höga aktiva koncentrationer, exempelvis vid XLA och bronkiektasier (lungsjukdomar) eller när man

behandlar autoimmuna sjukdomar då dosen kan vara fyrdubbel mot den som ges till personer med antikroppsbrist. Det kan även medföra bekvämlighet om man vill minska antalet injektionsställen eller ha kortare infusionstider.

Rapid push-tillförsel

Stephen Jolles nämnde också tillförsel via den så kallade rapid push-metoden som beskrivits av Ralph Shapiro. Vid rapid push-metoden sprutar patienten in immunglobulinpreparatet under huden med en kanyl och vanlig spruta. Ingen pump används således. Mycket snabbare infusioner har beskrivits med rapid push-metoden, där 50 % av patienterna sade att de var klara efter 9 minuter, medeltiden med infusionspump var 45 minuter. Användning av 20 % lösning ökade doseringseffektiviteten jämfört med en 16 % lösning. Detta gjorde att en mindre veckodos kunde användas och färre doseringar per vecka. Man fick färre biverkningar i barnpatientgrupper jämfört med vuxna och majoriteten av biverkningar var lokala vid injektionsstället.

Enligt Stephen Jolles fungerar rapid push-metoden bäst på barn under 2 år och hos tonåringar och vuxna. 2-10-åringar tyckte inte om rapid push metoden utan föredrog infusionspump. Administration av immunglobuliner via rapid push är ett säkert och lovande alternativ för barnpatienter under 2 år och vuxna med primär immunbrist enligt Stephen Jolles.

Vilket skydd ger gammaglobulinbehandling mot infektioner?

Ett problem vid behandling med immunglobulinpreparat är att man inte ser någon effekt på virusutlösta luftvägsinfektioner, trots pågående immunglobulinbehandling. Dessa kommer ofta tätt och blir ofta långvariga hos immunbristpatienter. Detta ger stor trötthet och bäddar för bakterieinfektioner i de irriterade luftvägarna. De preparat som tillförs intravenöst eller subkutant tycks alltså ge ett dåligt skydd mot virusorsakade luftvägsinfektioner.

Stephen Jolles nämnde att det skulle vara intressant att kombinera intravenöst eller subkutant tillfört immunglobulin med nebuliserat IgA, för administration i luftvägarna för att se om man på detta sätt kan minska antalet virusinfektioner i luftvägarna.

Text: Camilla Ottosson

Fakta granskning och korrektur: Professor Anders Fasth (Drottning Silvias barnsjukhus, Göteborg) och Anneli Larsson (PIO)