

Problemer ved klinisk brug af rekombinante proteiner

Klaus Bendtzen

Den hastige udvikling i den terapeutiske brug af rekombinante proteiner beror på anvendelsen af molekylærbiologiske metoder til afdækning af patogenetiske processer ved hidtil vanskeligt behandlelige sygdomme og brug af lignende teknikker til produktion af disse biofarmaka. Forskere har søgt klinisk anvendelse af monoklonale antistoffer (mAb) siden de først produceredes i 1975, ikke kun ved immunmedierede sygdomme, f.eks. transplantation, men også ved maligne sygdomme. Man har endog kombineret mAb med andre biologisk aktive molekyler, f.eks. isotoper, toksiner og cytokinreceptorer, hvilket har muliggjort udvikling af antistoflignende konstruktioner til terapeutisk og diagnostisk brug. Andre biologisk fremstillede lægemidler inkluderer hormoner, enzymer, receptorer og cytokiner, og et stort antal vurderes i øjeblikket for effekt ved en række sygdomme.

Et problem ved brug af biofarmaka er immunogenicitet, dvs. stoffernes evne til at inducere specifik B- og T-lymfocytreaktivitet i mennesker. Antistofudvikling har f.eks. vanskeliggjort brugen af biologiske stoffer til mulig visuel erkendelse af tumorer og til radioimmunterapi. Hos halvdelen af de patienter, der er blevet behandlet med murine OKT3 mAb, udvikles der antistoffer, som interfererer med binding af OKT3-mAb til T-celler. Og effekten ved Crohns sygdom af mus-menneske-kimærantistof mod tumornekrotiserende faktor (TNF) kan mindskes pga. antistofudvikling hos op til 61% af patienterne [1]. Antistofrespons mod rekombinante vækstfaktorer hos mennesker, kønshormoner, koagulationsfaktorer og andre enzymer er nu også erkendt, endog som årsag til livstruende komplikationer [1].

Problemet har stor sundhedsøkonomisk betydning, idet samfundet ikke kan forventes at acceptere langtidssanvendelse af kostbare biofarmaka, såfremt der i forløbet opstår tvivl om stoffernes effekt. F.eks. er der hos en betragtelig del af de ca. 1.700 interferon β -behandlede danskere med dissemineret sklerose påvist neutraliserende antistoffer [2]. Og det kan få endnu større økonomisk betydning, hvis behandling med anti-TNF-biofarmaka inducerer neutraliserende antistoffer, jf. [3]. En MTV-rapport fra 2002 anbefaler således, at 1.800-3.400 patienter med svær reumatoid artrit behandles med anti-TNF i de næste fem år, og disse tal vokser til 11.000, såfremt effekten skal udnyttes hos patienter med tidlig leddegigt – og hertil kommer anti-TNF-behandling af patienter med andre betændelsessygdomme. Udgifterne til interferon β - og anti-TNF-behandling er ca. 100.000 kr. pr. patient pr. år!

Immunogeniciteten af biofarmaka er også et problem for

industrien, som må afsætte mange resurser til udvikling af mindre immunogene proteinkonstruktioner. Der er således i forbindelse med brugen af mAb udviklet mus-menneske-kimærantistoffer og såkaldt humaniserede antistoffer, der i mindre grad end museantistoffer provokerer immunreaktioner. Med samme formål har man fremstillet antistoffragmenter, bispecifikke antistoffer, antistoffer »maskeret« med polyætylenglykol og »fuldt humane« antistoffer. Men selv ved behandling med »fuldt humane« antistoffer, vil der hos patienten kunne udvikles neutraliserende antiidiotype antistoffer eller antiallotype antistoffer, der kan blokere for effekten af behandlingen.

Et antistofrespons induceret af biofarmaka afhænger imidlertid af mange faktorer og ikke kun af proteinernes aminosyresekvens og eventuelle glykosylering. Disse faktorer inkluderer bl.a. formulering, dosering, administrationsmåde, injektionshyppighed og behandlingsvarighed [1]. Recipientens immunkompetence er naturligvis også af betydning, f.eks. om patienten lider af sygdomme, som svækker immunfunktionen, eller om han/hun behandles med immunosuppressive stoffer. Indtil videre må man nok konstatere, at selv »fuldt humane« proteinkonstruktioner kan inducere et immunrespons i mennesker, og problemet bør derfor tages i betragtning ved brug af alle biofarmaka, eksisterende og fremtidige.

Først og fremmest bør der gennemføres grundige patientundersøgelser med brug af klinisk relevante målinger af bindende og især neutraliserende antistoffer – helst af forskere, der er uafhængige af producentinteresser. Der må også gennemføres basal og klinisk forskning af faktorer, der generelt bidrager til induktion af B- og T-celle-reaktivitet (og modsat: af immunologisk tolerans) hos patienter behandlet med proteiner. Dette omfatter ikke kun antigene komponenters evne til at influere specifik immunitet, men også faktorer, der øver indflydelse på recipientens medfødte immunsystem og på immunkompetente cellers grad af (uspecifik) aktivering.

Korrespondance: Klaus Bendtzen, Institut for Inflammationsforskning, Finsen-centret, H:S Rigshospitalet, DK-2200 København N.

Litteratur

1. Bendtzen K. Immunogenicitet af biologiske lægemidler. Ugeskr Læger 2003; 165:4629-32.
2. Ross C, Clemmesen KM, Svenson M et al. Immunogenicity of interferon- β in multiple sclerosis patients: influence of preparation, dosage, dose frequency, and route of administration. Ann Neurology 2000;48:706-12.
3. Dahlin J, Sørensen SF. Erfaringer med infliximab til behandling af aktiv reumatoid artrit og spondylartropati. Ugeskr Læger 2003;165:4646-9.