

## Rett i lymfeknutene

Farmasøyt Pål Johansen forsøker å finne en enklere måte å behandle allergiske reaksjoner på. Han leder den prekliniske delen av forskningen på Hudklinikken ved Universitetssykehuset i Zurich. Sammen med sine kolleger er han nå inne i de siste utprøvingene av en ny metode for allergivaksinering, hvor man kan forkorte behandlingstiden fra 3 år til 8 uker og antall injeksjoner fra 50 til 3.

Her forteller han selv om forskningsprosjektet sitt.

■ Av Pål Johansen, assistent professor, Hudklinikken ved Universitetssykehuset i Zürich, Sveits



**Navn:** Pål Johansen

**Stilling:** Dozent & Oberassistent (assistent professor)

**Sted:** Hudklinikken ved Universitetssykehuset i Zürich, Sveits

**Prosjekter:**

- Intralymfatisk vaksinerings
- Transkutan vaksinerings
- Utvikling av immunterapier for behandling av allergisk kontakteksem
- Utvikling og testing av farmasøytiske partikler for bruk i vaksiner
- Utvikling og testing av tuberkulosevaskiner ved hjelp genetisk forandrede BCG
- Bruk av antihistaminer for behandling av kreft og autoimmune inflammatoriske sykdomer

## BAKGRUNN

### Forekomst av allergi øker

Omtrent en tredjedel av den norske befolkningen lider av IgE-medierte overømfentlige reaksjoner som gir seg utslag i symptomer som allergisk rhinitt, konjunktivitt, astma, urtikaria og verste fall anafylaksi og død. Ser man på hvordan forekomst av allergi har forandret seg i løpet av de siste 30–40 årene, er det iøynefallende hvordan prevalensen har økt dramatisk i den industrialiserte del av verden, mens utviklingsland til en stor grad har vært spart for allergiske lidelser. Dette har blitt begrunnet med støtte i den såkalte hygienehypotesen som tilsier at renslighet, vaksiner, få barn og urbanisering har endret den generelle immunologiske utfordringen og ført til at immunsystemet kvalitativt har forandret seg. Mens det tidligere var karakterisert ved T-cellemedierte anti-virale og -bakterielle egenskaper, har immunsystemet etter hvert adaptert tildels diametralt virkende humorale eller B-cellemedierte reaksjoner kjennetegnet ved IgE produksjon.

Den medisinske behandlingen av allergier har stort sett gått ut på å undertrykke de allergiske symptomene ved hjelp av for eksempel antihistaminer, kromoglykaner, adrenergika og glukokortikosteroider. Særlig antihistaminene har en utstrakt bruk fordi de er ansett som veldig sikre.

### Krevende og langvarig

Den eneste antiallergiske behandlingen som har et kurativt mål er allergenspesifikk immunoterapi (SIT) eller desensibilisering, der hovedmålet er å stimulere immunsystemet til å produsere IgG antistoffer som kan nøytralisere proteinallergen før disse bindes til mastceller og basofile celler. Det er de sistnevnte cellene som derpå degranulerer og frigir symptomforårsakende histamin og andre biokjemiske mediatorer. Det største problemet med SIT er at man benytter seg av et protein som pasienten allerede er allergisk mot. Dette medfører at man til å begynne med bare kan anvende homeopatiske doser. Etter hvert som pasienten tolere-

rer mer allergen blir dosene øket, og i en vedlikeholdsfasen som kan vare 3–5 år foretas subkutane injeksjoner med ukers mellomrom. Denne behandlingen er særlig virksom hos pasienter med insektsallergier (bi og veps) eller med pollenallergi. Som følge av en slik behandling kan man også hindre en forverring av allergien til andre stoffer, til matvarer samt progresjon til astma.

Til tross for denne tilsynelatende effektive behandlingsformen velger mindre enn fem prosent av pasientene en SIT kur. Av de som starter en SIT kur avbryter svært mange behandlingen underveis, fremfor alt på grunn den tid behandlingen tar, fordi man hver gang må oppsøke en lege. Det er også relativt hyppig med fremtredende bivirkninger etter en subkutan allergisprøyte. Det er derfor viktig å forbedre desensibiliseringsbehandlingen, både av hensyn til pasienten og til samfunnet, som må bære størstedelen av utgiftene forbundet med behandling og sykefravær.

### OM FORSKNING SARBEIDET Allergivaksinasjon på 1–2–3?

Den farmasøytiske forskningen har de siste årene vært delaktige i utviklingen innenfor desensibiliseringsterapi. Nasale, orale, bronkiale og dermale applikasjoner har forbedret sikkerheten og til dels også pasient «compliance», mens oppnådd effekt og behandlingstiden har stort sett forblitt uendret. Forskningsgruppen ved Universitetssykehuset i Zürich har derfor satt seg det mål å forbedre desensibiliseringen slik at den kan bli like effektiv som vanlig vaksiner mot barnesykdommene stivkrampe, kikhoste, difteri og polio: tre sprøyter og ferdig med det! En utopi vil mange kanskje hevde! Siden virkningsmekanismen i SIT er stimulering av immunsystemet, har vi konsentrert oss om å nå det lymfatiske system. Først prøvde vi dette ved hjelp av subkutan injeksjon av «intelligente» partikler som bar med seg proteinallergenene til nærmeste subkutane lymfeknute, men vi så at også denne metoden ikke var tilfredsstillende. En stor del av partiklene og allergenene ble liggende igjen nær injeksjonsstedet, og når aller-

genet ble frigitt her, utløste det allergiske bivirkninger grunnet de mange mastcellene i huden. Vi forsøkte derfor å sprøyte allergenet direkte inn i lymfeknutene. På denne måten kunne vi sikre at hele vaksinen kom frem til det sted den skulle virke, og på samme tid antok vi at de allergiske bivirkningene ville avta siden lymfeknutene er nærmest fri for mastceller og basofile celler. De første forsøk i mus viste at en kunne stimulere IgG immunreaksjoner med 1000–10.000 ganger mindre protein enn hva en subkutan injeksjon forlangte. Den samme metoden ble benyttet til å vaksinere med DNA, mRNA, peptider og proteiner samt partikler som liposomer og polymere nano- og mikropartikler. Dette ble også benyttet til å stimulere T-cellemediert immunitet mot virusinfeksjoner og kreftcellevekst. Konklusjonen fra denne prekliniske delen av forskningen var at jo mindre immunogen et antigen var, jo mer profiterte det fra den intralymfatiske vaksineringsmetoden. Det hele reduserte seg med andre ord til et spørsmål om størrelsen av den effektive dosen.

### Fra mus til menn

Vår forskningsenhet er tilknyttet en klinisk enhet med leger og har stor tilgang til pasienter fra klinikkens allergistasjon. Veien er således kort fra laboratoriet til sykehussengen. For å teste om den intralymfatiske vaksineringsmetoden også lot seg utføre i mennesker, ble først 12 personer med bistikkallergi behandlet med den nye metoden i en pilotstudie. I stedet for å motta 50–80 subkutane injeksjoner over 3–5 år, ble pasientene behandlet med tre intralymfatiske sprøyter gitt med 4 ukers mellomrom. For å gjøre lokaliseringen av de inguinale lymfeknutene lettere og for å bedre kunne dokumentere at lymfeknutene virkelig ble truffet, benyttet vi ultralyd. Denne studien viste for det første at slik allergen-spesifikk immunoterapi var praktisk mulig og smertefri, men også at alle pasientene tolererte et provosert bistikk signifikant bedre etter behandlingen, enn hva tilfellet var før behandlingen begynte. ►

Resultatet fra denne studien ga oss trygghet til å teste metoden i flere pasienter. Den neste studien ble utført på pasienter som var allergiske mot gress og bjørkepollen og ble utført i samarbeid med Clinical Trials Center, som er et kompetansesenter ved Universitetssykehuset i Zürich. I den nye studien hadde vi opprinnelig 150 pasienter som ble randomisert til å motta enten 3 intralymfatiske injeksjoner med pollenallergen over 8 uker eller 50 sukutane injeksjoner over 3 år. Mens det viste seg å være vanskelig å finne 99 pasienter for den konvensjonelle behandlingen, var det enkelt å rekruttere de 66 pasientene som skulle få intralymfatisk behandling – hvilket illustrerer at den nye

metoden har en positiv virkning på pasient compliance. Dette var også merkbart senere i løpet av studiet, hvor forskjellen i antall drop-outs i de to behandlingsgruppene var stor. Mens bare 8 pasienter forlot den intralymfatiske delen av studiet, valgte 45 pasienter å ikke fullføre den subkutane behandlingen. Vi så også langt færre bivirkninger i pasientgruppen som fikk intralymfatisk immunterapi. Sist men ikke minst viste forsøket at pasienter med intralymfatisk behandling nådde den samme grad av beskyttelse som de subkutan behandlete pasientene. Den eneste forskjellen var at førstnevnte nådde denne etter bare fire måneder, mens pasienter med subkutan behandling trengte 1–3 år.

## KONKLUSJON

Intralymfatisk immunterapi, eller ILIT, stimulerer immunsystemet til å produsere beskyttende immunreaksjoner fortere enn SIT. Fordi lavere enkeltdoser kan benyttes og fordi langt færre injeksjoner er nødvendig, er risikoen for bivirkningen lavere. Disse egenskapene gjør at ILIT er mer tiltalende for pasienter enn SIT, hvorpå pasient compliance også stiger. Alt dette gir seg også utslag i reduserte samfunnskostnader forbundet med allergier.

**Rettighetene til produktet er kjøpt av et firma som heter ImVisioN Immunotherapeutics, og det er planlagt igangsettelse av fase III studier i løpet av 2010.** ●

## Farmasøyt i forskning – fire spørsmål

**Vi har spurt Pål Johansen om det å bruke farmasøyter i forskning, hvilken rolle han har som farmasøyt i forskningsprosjektet han er en del av, og noen tanker om framtiden.**

### Er det viktig å bruke farmasøyter i forskning?

Selvfølger er farmasøyter uunnværlig i deler av den farmasøytiske forskningen, hvorpå man kan konkludere med å si at: Ja, farmasøyter er viktige i forskningen. I den øvrige delen av den medisinske og biologiske forskningen tror jeg ikke farmasøyten spiller en viktigere rolle enn andre yrkesgrupper. Jeg ser på farmasøyten som viktig for forskningsmiljøets helhet, men her spiller også andre faktorer en rolle, for eksempel kultur, tradisjon, og personlighet. I mange tilfeller mener jeg at min farmasøytiske bakgrunn har lært meg å belyse vitenskapelige spørsmål fra flere sider. I andre tilfeller mener jeg at den samme bakgrunnen gjør at jeg mangler perfektjon på visse områder, og at jeg er mer opplært til å unngå feil enn til å tørre å gå nye veier. Imidlertid tror jeg at viktigere enn det å katalogisere sitt yrke eller profesjon som det ene eller det andre, så er det å lære seg selv, sine styrker og sine svakheter å kjenne og deretter bruke denne innsikt til å utføre det arbeid en liker mest, passer best til, og mest sannsynlig derfor også utfører best.

### Hva er din rolle som farmasøyt i prosjektet?

Min rolle i det nevnte prosjektet er ikke den samme i dag som for noen år siden. Først var min oppgave å utvikle nye metoder for å forbedre effektiviteten av allergenspesifikk immunterapi. Jeg utførte en del farmasøytisk formuleringsarbeid og en hel masse immunologiske forsøk i mus. Etter hvert som vår gruppe vokste overtok jeg mer og mer administrative, koordinerende og veiledende oppgaver. Etter at prosjektet fortsatte med kliniske studier, er min oppgave først og fremst planlegging og analyse av disse studiene, utarbeidelse av SOP'er for deler av prekliniske og kliniske studier, tilberedning av studiemedikamenter og lignende. Den største delen av arbeidet går nå med til å utforme og utføre, samt å veilede nye forskningsprosjekter.

### Kjenner du til noen nye legemiddelformer som erstatter tradisjonell terapi?

Nye legemiddelformer er i anmars, både for behandling av allergier og for generelle behandling med legemidler og immunoterapeutika. Siden jeg er ansatt ved en hudklinikk, har jeg selv sagt en spesiell interesse for hudrelaterte legemiddelformer. Huden representerer det største organet i kroppen og er det organet som er nærmest tilgjengelig. I

så måte har vi også forskningsprosjekter som går ut på å behandle allergier ved hjelp av plaster eller små chips med mikronåler. Ideen her er å nå de antigenpresenterende Langerhaan cellene i epidermis. Det nedenforliggende hudlaget, dermis, inneholder derimot mast celler og er derfor ikke egnet som sted for allergispesifikk immunterapi på grunn av lokale allergiske bivirkninger.

### Hva tror du blir viktig for forskningen i framtiden?

Jeg tror det er viktig å skille mellom grunnforskning og anvendt forskning. De to former har et til dels diametralt forskjellig syn på hvordan forskning utvikler seg. Mens grunnforskning må få lov til å være risikofyllt, og til dels drevet av ikke-vitenskapelige krefter som for eksempel intuisjon eller estetikk, så er farmasøytisk forskning fremfor alt anvendt forskning, og her tror jeg at det er viktig å ha et pragmatisk forhold til arbeidet. Når jeg besøker store kongresser eller møter og ser hvor store ressurser som brukes på å forske på ting som aldri kan bli noe mer enn en akademisk øvelse, får jeg nærmest dårlig samvittighet på vegne av min yrkesstand. Med pragmatisk forhold mener jeg at forskere må tenke globalt, ha klare forestillinger om mulige resultater og fremfor alt hvilke implikasjoner resultatene vil kunne ha for potensielle brukere, pasienter, etc. ●