

Immunofarmakologian perusteita. Reumalääkkeet

Immunofarmakologia ja immunotoksikologia ovat biolääketieteen aloja, joissa selvitetään immunologisten reaktioiden ja lääkeaineiden tai toksisten aineiden välisiä vuorovaikutuksia. Immunologinen reaktio on yksi perusmekanismeista, joilla korkeammat organismit reagoivat ympäristöönsä. Reaktiolle on tyypillistä suuntautuminen vierasta materiaalia, antigeenia, vastaan.

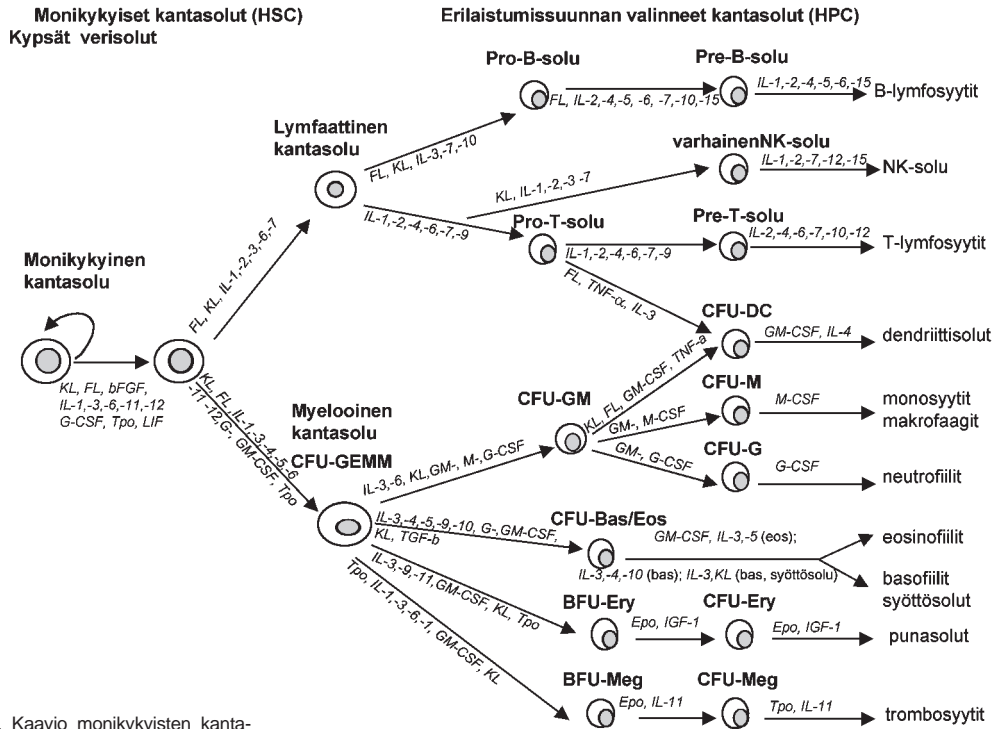
Immunologiseen järjestelmään voidaan vaikuttaa kolmessa eri vaiheessa: immuunivasteen syntyyn, vasta-aineiden ja välittäjäaineiden vapautumiseen ja synteysiin sekä välittäjäaineiden aiheuttamiin reaktioihin.

Tässä luvussa kuvataan immuunijärjestelmää, vasteen syntyä, immunologisia perusreaktioita ja immunosuppressiivisessa hoidossa käytettäviä lääkeaineita. Lisäksi käsitellään nivelreuman ja joidenkin muiden autoimmuunisairauksien hoidossa käytettyjä lääkeaineita. Oppikirjan muissa luvuissa on kuvattu immunologisissa reaktioissa vapautuviin välittäjäaineisiin liittyvät lääkeaineet, kuten antihistamiinit, prostaglandiinit ja anti-inflammatoriset lääkeaineet.

Immuunijärjestelmä

Immuunijärjestelmä perustuu veren solujen muodostamaan monimutkaiseen kokonaisuuteen. Verta muodostavissa kudoksissa syntyvät ensin monikykyiset kantasolut (HSC), jotka muuttuvat aluksi erilaistumissuunnan valinneiksi kantasoluiksi (HPC): lymfaattisiksi ja myelooisiksi kantasoluiksi (kuva 49-1). Immuunijärjestelmän kaksi päälinjaa syntyvät puolestaan lymfaattisesta kantasolusta. Lymfaattisessa linjassa vallitsee kahden toisistaan poikkeavien solujen dualismi: B-lymfosyytit valmistavat liukoisia, spesifisiä vasta-aineita, immunoglobuliineja, ja T-lymfosyytit liittyvät soluvälitteiseen immuunireaktioon ja immuunivasteen säätelyyn tuottamalla mm. lymfokiineja. Myelooisesta kantasolusta (CFU-GEMM) kehittyy puolestaan useita erilaisia solulinjoja, kuten erytroidinen linja (BFU-Ery/CFU-Ery/punasolut), megakaryosyyttilinja (BFU-Meg/

Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet



Kuva 49-1. Kaavio monikykyisten kantasolujen erilaistumisesta lymfosyyteiksi ja myelooisiksi soluiksi. Osa kasvutekijöistä vaikutuskohtineen on kuvattu. Lyhenneväet ilmenevät tekstistä.

CFU-Meg/trombosyytit) ja granulomonosyyttilinjan (CFU-GM/CFU-G/CFU-M/neutrofiilit/monosyytit, makrofagit). Monet myelooisen linjan soluista osallistuvat myös immunologisiin reaktioihin.

Luuytimessä tapahtuvaa hematopoiesiaa säätelee useita kymmeniä erilaisia hematopoieettisia kasvutekijöitä ja sytokiineja. Erilaistumiseen vaikuttavat tekijät voidaan ryhmitellä yksinkertaisimmillaan kolmeen ryhmään monikykyiseen kantasoluun ja erilaistumissuunnan valinneisiin kantasoluihin kohdistuvan vaikutuksen perusteella.

Varhaisia kasvutekijöitä ovat kantasolukasvutekijä (c-kit-ligandi, KL), FLT3-ligandi(FL), fibroblastien varhainen kasvutekijä (bFGF), interleukiini 6 (IL-6), leukemiaa estävä tekijä (LIF) ja interleukiini 11 (IL-11). Nämä vaikuttavat tyypillisesti vain hyvin varhaisiin kantasolujen kehitysvaiheisiin, paitsi IL-6, joka vaikuttaa myös kypsiin soluihin. Monikykyisiin kantasoluihin vaikuttavat kasvutekijät ovat interleukiini 3 (IL-3) ja granulositytti-makrofagikasvutekijä (GM-CSF). Molemmat stimuloivat varhaisia erilaistumissuunnan valinneita soluja (CFU-GEMM, BFU-Ery, BFU-Meg ja CFU-GM) ja myös myöhäisempiä solulinjoja kypsymiseen saakka (CFU-GM, CFU-G/CFU-M). Yhteen solulinjaan pääasiassa vaikuttavat kasvutekijöitä ovat punasolulinjan erytropoietiini (Epo), neutrofiili-

lilinjan granulosityttikasvutekijä (G-CSF), eosinofiililinin interleukiini 5 (IL-5), monosyyttilinin monosyyttikasvutekijä (M-CSF) ja megakaryosyyttilinin trombopoietiini (Tpo).

Rekombinaatiotekniikalla tuotettuja kasvutekijöitä on terapeuttisessa käytössä. Erytropoietiinia (epoetiini) käytetään eräiden anemioitten hoidossa (ks. luku 38). Granulosityttejä stimuloivaa kasvutekijää, G-CSF (r-metHuG-CSF, filgrastiimi ja rHuG-CSF, lenograstiimi) käytetään neutropenioiden hoidossa mm. sytostaattihoidon leukosyytteihin kohdistuvien haittavaikutusten vähentämiseksi. Molgramostiimi (r-GM-CSF) lisää granulosityttien, monosyyttien ja makrofagien sekä T-lymfosyyttien muodostumista ja sitä käytetään aplastisen anemian ja myelodysplastisen oireyhtymän hoidossa.

• *filgrastiimi ja lenograstiimi*

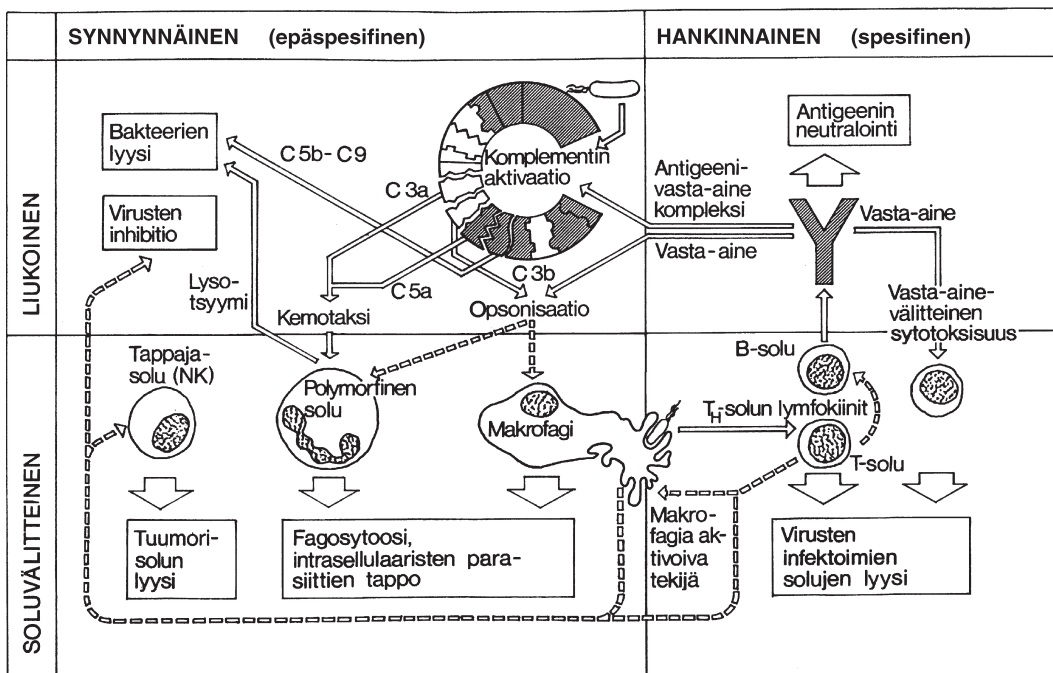
• *molgramostiimi*

Immuunivaste

Immuunivaste voidaan jakaa toiminnallisesti kahteen pääosaan: synnynnäiseen ja hankinnaiseen (kuva 49-2). Synnynnäisen immuunivasteen tehtävänä on toimia epäspesifisenä puolustusmekanismina infektioita vastaan. Mikäli tämä mekanismi pettää, tarvitaan hankinnasta immuunivastetta, spesifistä puolustusmekanismia. Elimistössä on useita liukoisia tekijöitä, jotka liittyvät epäspesifiseen puolustusketjuun. Näihin kuuluvat esimerkiksi akuutin faasin proteiinit (mm. C-reaktiivinen proteiini eli CRP) ja komplementti, jotka pyr-

• *synnynnäinen immuunivaste*

Kuva 49-2. Toiminnallinen kaavio synnynnäisen ja hankinnaisen immuunivasteen vuorovaikutuksista.



Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

kivät mikrobin tuhoamiseen erilaisilla lyysin, opsonisaation ja fagosytoosin yhdistelmillä. Epäspesifisten puolustusmekanismien laukaisemana voi syntyä edelleen tulehdusreaktio.

- *hankinnainen immuunivaste*

Hankinnainen, spesifinen immuunivaste on seuraus antigeenin ja mononukleaarisen solun välisestä vuorovaikutuksesta. Lymfaattiset solut, jotka embryologisesti ovat peräisin kateenkorvarauhasesta ja luuytimeistä, ovat tässä tapahtumassa päätekijöitä. Lymfaattisten solujen kyky reagoida antigeenin kanssa on myös geneettisesti määrätynyt siten, että eri solupopulaatiot (kloonit) ovat yksilöllisesti spesifisiä vain tiettyjä antigeenin ominaisuuksia kohtaan. Hankinnaisella immuunivasteella on myös ”muisti”, jolla se tunnistaa aiemmin havaitsemansa antigeenin.

- *B-solut*

B-lymfosyyttien pinnassa, ulkokalvossa, on antigeenireseptoreina vasta-aineita. Kun antigeeni tarttuu vasta-ainereseptoriinsa solun pinnalla, tarttuu siihen lisäksi T-lymfosyytti, joka alkaa erittää IL-2:ta stimuloidakseen spesifisen B-lymfosyytin kasvua ja jakaantumista, siis erilaistumista spesifiseksi klooniksi. Erilaistuneet B-lymfosyytit alkavat erittää suuria määriä vasta-aineita, jotka kuuluvat johonkin immunoglobuliiniluokkaan.

- *immunoglobuliinit*

Rakenteellisesti immunoglobuliinit voidaan jakaa viiteen luokkaan (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE), joissa on lisäksi alaluokkia. Pääluokkien ja niiden alaluokkien biologiset puoliintumisajat eroavat toisistaan. Jonkin vasta-ainetuotannon kerran käynnistyttyä ei T-lymfosyyttejä enää tarvita vasta-aineen erityksen käynnistämiseen. Saman antigeenin tunnistamiseksi eri B-solukloonit voivat tuottaa myös eri immunoglobuliiniluokkiin kuuluvia vasta-aineita.

- *sekundaarivaste*

Kun antigeeni joskus myöhemmin, jopa vuosien kuluttua, pääsee uudelleen elimistöön, immunologiseen muistiin jääneet solut alkavat lisääntyä nopeasti ja aloittavat aiemmin ohjelmoituneen vasta-ainetuotannon. Tätä kutsutaan sekundaarivasteeksi erotukseksi primaarivasteesta, tapahtumasta, jossa em. kloonit syntyivät. Kloonin tuottama spesifinen vasta-aine sitoutuu antigeeniin ja muodostaa immuunikompleksin. Seurauksena voi olla kompleksin inaktivoituminen, hajoaminen, fagosytoituminen ja saostuminen (vrt. immunologiset reaktiot). Synnynnäisen immuunivasteen reaktiot, kuten komplementin ja fagosyyttien aktivoituminen, auttavat tässä tapahtumassa.

- *T-solut*

T-lymfosyyttien tehtävä on huolehtia soluvälitteisestä immuuniteetistä. Tapahtumaketju on kuitenkin B-lymfosyyttien reaktiota monimutkaisempi. T-solut eivät välttämättä pysty heti suoraan tunnistamaan vapaata antigeenia, vaan tämä kiinnittyy useimmiten ensin makrofagin (fagosyytti) pintaan. Makrofagi ja auttaja-T-solut (T_H) aiheuttavat välittäjäaineiden (interleukiinit, interferonit) vapautumisen, mikä edistää T_H -solujen jakaantumista. Immunologisessa puolustuksessa T-solujen aktivaation signaalireittejä on useita. Lopullinen T-solujen puolustusmekanismi on sytotoksinen ja se tapahtuu luonnollisten tappajasolujen (NK) välityksellä.

Immunologiset reaktiot

Hankinnainen immunologinen vaste voi ilmaantua myös liiallisessa tai virheellisessä muodossa, yliherkkyyksireaktiona. Mikäli potilas joutuu uudelleen kosketuksiin tietyn antigeenin kanssa, voi lauetta yliherkkyyksireaktio, jonka seurannaisvaikutukset aiheuttavat ohimevän kudonvaurion tai pahimmillaan kroonisen sairauden. Yliherkkyyksireaktiot, kuten muutkin immunologiset reaktiot, jaetaan perinteisesti neljään päätyyppiin. Kolme ensimmäistä (I–III) ovat vasta-ainevälitteisiä (B-lymfosyytit) ja neljäs (IV) T-lymfosyyttivälitteinen. Reaktioiden perusteella voidaan luokitella mm. lääkeaineiden immunologisia haittavaikutuksia.

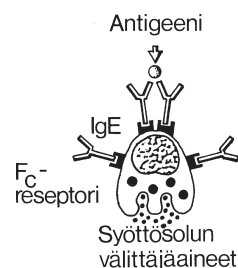
Tyyppi I – välitön yliherkkyyksireaktio

Eräissä ihmisissä antigeenikontakti (= allergeenikontakti) johtaa IgE-luokan vasta-ainetuotantoon. IgE-vasta-aineet tarttuvat etupäässä basofiilien tai syöttösolujen pintaan Fc-osallaan. Antigeenin tarttuessa solun pinnalla olevien IgE-vasta-aineiden Fab-osiin vapautuu solun sisältä ympäristöön tulehdusreaktion välittäjäaineita: histamiinia, leukotrienejä, serotoniinia ja kiniinejä (kuva 49-3). Välittäjäaineet saavat aikaan verisuonten laajenemisen, kapillaarien läpäisevyyden muutoksen ja kudosten turvotuksen. Histamiini aiheuttaa ihossa myös kutinaa. Akuutti allerginen nuha, kuten heinänuha, laukeaa antigeenin kohdatessa herkistyneet syöttösolut nenän limakalvolla. Ulkosyntyinen allerginen astma-kohtaus kehittyy antigeenin kohdatessa herkistyneet syöttösolut keuhkoputkien limakalvolla. Nokkosrokko puolestaan syntyy antigeenin kohdatessa herkistyneet syöttösolut ihossa. Anafylaktinen reaktio syntyy, kun välittäjäaineita vapautuu elimistön eri osissa runsaasti ja samanaikaisesti.

Välittömään yliherkkyyksireaktioon vaikuttavat lääkeaineet voidaan jakaa vaikutusmekanisminsa perusteella seuraavasti: immunosuppressiivisesti vaikuttavat lääkeaineet (esim. pitkäaikainen glukokortikoidihoito), basofiilien tai syöttö- ym. solujen välittäjäaineiden vapautumiseen vaikuttavat lääkeaineet (glukokortikoidit, natriumkromoglikaatti, teofylliini) ja välittäjäaineiden sileälihasvaikutuksia estävät lääkeaineet (antihistamiinit, adrenaliini).

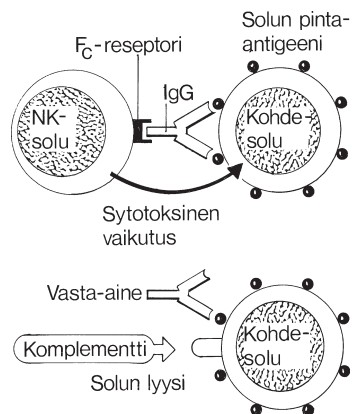
Tyyppi II – sytotoksinen yliherkkyyksireaktio

Sytotoksisessa yliherkkyyksireaktiossa solun pintarakenteita tai kudonantigeeneja vastaan syntynyt vasta-aine tarttuu niihin Fab-osallaan (kuva 49-4). Solujen pintaan tarttuneiden IgG-luokan vasta-aineiden ulospäin suuntautuneisiin Fc-osiin voivat tämän jälkeen tarttua solut, joiden pinnassa on Fc-reseptori (trombosyytit, neutrofiilit, eosinofiilit, makrofagit), tai siihen tarttuu komplementin C1q-



Kuva 49-3. Välitön yliherkkyyksireaktio (tyyppi I).

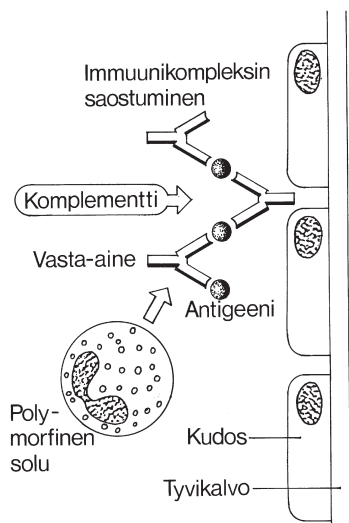
• esto



Kuva 49-4. Sytotoksinen yliherkkyyksireaktio (tyyppi II).

osa. Komplementti voi aktivoitua myös edellä mainittujen solujen avulla C3:n kautta. Sytotoksinen yliherkkyyssreaktio on normaali fysiologinen prosessi tuhottaessa patogeenisiä mikro-organismeja. Reaktioketjun seuraus on kohdesolujen hajoaminen ja tulehdusreaktio ympäröivässä kudoksessa.

- *esto* Esimerkkejä tyypin II reaktioista ovat eräät verensiirtoreaktiot ja äidin Rh-immunisaation aiheuttama hemolyysi sikiössä. Monien lääkeaineiden (penisilliinit, kinidiini, sulfonamidit) aiheuttamat hemolyytiset anemiat kuuluvat tähän reaktiotyyppiin. Tyypin II reaktioita voidaan jossain määrin estää antamalla profylaktisesti spesifisiä immunoglobuliineja (Rh-immunisaation esto Rh-negatiivisilla äideillä) tai immunosuppressiivisella glukokortikoidien käytöllä.



Kuva 49-5. Immuunikompleksin välittämä yliherkkyyssreaktio (tyyppi III).

Tyyppi III – immuunikompleksin välittämä yliherkkyyssreaktio.

Vasta-aineen kohdatessa antigeenin syntyy aina immuunikompleksi. Retikuloendoteliaalisen järjestelmän solut poistavat yleensä immuunikompleksit verenkierrosta. Toisinaan kuitenkin niiden muodostuminen johtaa yliherkkyyssreaktioon (kuva 49-5). Immuunikompleksien aiheuttamat sairaudet voidaan jakaa antigeenien alkuperän perusteella kolmeen ryhmään: mikrobiperäisten antigeenien, elimistön omien antigeenien (autoimmuunisairaudet) ja ympäristöstä peräisin olevien antigeenien aiheuttamiin. Toisin kuin tyypin I reaktioissa immuunikompleksin muodostumiseen tarvittava vasta-aine on IgG-luokkaa. Kudoksiin kerääntyneet immuunikompleksit aiheuttavat puolestaan paikallisen tulehdusreaktion: komplementin aktivoitumisen, verihitaleiden aggregoitumisen ja niiden sekä syöttösolujen välittäjäaineiden vapautumisen. Lisäksi kiniinijärjestelmä voi aktivoitua. Immuunikompleksien aiheuttamia reaktioita esiintyy nivelreumassa, punahukassa eli SLE:ssä, infektiivisessä endokardiitissa, malariassa ja ns. seerumitautireaktiona mm. penisilliinien, streptomysiinin ja sulfonamidien aiheuttamina. Tyypin III reaktioita voidaan jossain määrin estää immunosuppressiivisella glukokortikoidihoidolla, joka vähentää immunoglobuliinien tuotantoa ja lymfosyyttien toimintaa.

- *esto*

Tyyppi IV – soluvälitteinen yliherkkyyssreaktio

Yliherkkyyssreaktioiden perinteisessä luokituksessa kaikki ne reaktiot, jotka ilmaantuvat vasta 12 tunnin kuluttua, luokiteltiin ns. viivästyneeksi yliherkkyydeksi, koska niiden taustalla olevia mekanismeja ei tuolloin tunnettu. Viivästyneen yliherkkyyssreaktion aiheuttavat herkistyneet T-lymfosyytit (kuva 49-6). Antigeenit saavat aikaan T-soluissa lymfokiinien erittymisen. Lymfokiinit puolestaan aiheuttavat tyypilliset soluvälitteisen yliherkkyyssreaktion kudosis-

muutokset, kuten makrofagien kerääntymisen ja polymorfonukleaaristen leukosyyttien kemotaktisen siirtymisen reaktiopaikalle. Lymfokiinit muuntavat myös B-lymfosyyttien vasta-ainetuotantoa, vaikkakaan vasta-aineet eivät osallistu reaktion laukeamiseen.

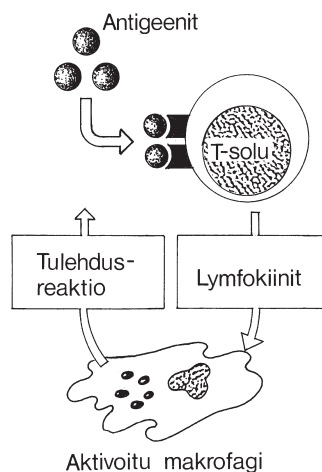
Solvälitteiset reaktiot voidaan jakaa kliinisesti neljään alatyypiin tyypillisten ihomuutosten perusteella. Solvälitteisiä yliherkkyyksireaktioita voidaan estää immunosuppressiivisilla lääkeaineilla.

1) Jones–Moten reaktio ilmenee vuorokauden kuluessa antigeeni-injektion jälkeen ihon turvotuksena. Syklofosfamidi muuttaa sen tuberkuliinityypin reaktioksi.

2) Kontaktilyherkkyys ilmaantuu kahdessa vuorokaudessa ekseemana. Se on tyypillinen nikkelin, akrylaattien ja kumin aiheuttamissa ihoallergioissa.

3) Tuberkuliinireaktio ilmaantuu kahdessa vuorokaudessa tuberkuloosibasillin lipoproteiinantigeenin injektion jälkeen aiheuttaen pistoskohtaan turvotuksen ja kovettuman sekä kuumeilua.

4) Granulomatoottiseen yliherkkyyksireaktioon kuluu aikaa 2–4 viikkoa. Sille on tyypillistä suurien jättisolujen ilmaantuminen. Sarkoidoosissa, tuberkuloosissa, leprassa ja eräissä muissa mykobakteerien ja hiivojen aiheuttamissa taudeissa ilmenee granulomatoottisia reaktioita.



Kuva 49-6. Solvälitteinen yliherkkyyksireaktio (tyyppi IV).

Immunosuppressiivinen lääkehoito

Immunosuppressiivisella lääkehoidolla tarkoitetaan lymfosyyttien välittämän spesifisen immuunivasteen estämistä. Immunosuppressiivinen lääkehoito on antigeenin suhteen epäspesifistä. Sillä pyritään lähinnä T-lymfosyyttivälitteisen immuunivasteen estämiseen. Immunosuppressiivista lääkehoitoa tarvitaan elintensiirroissa estämään siirännäisten hylkimisreaktiot tai siirännäisten sisältämien lymfosyyttien reaktiot isäntäelimistön kanssa esim. luuytimensiirroissa (GVH-reaktio). Immunosuppressiivisia lääkkeitä käytetään myös immuunitautien hoidossa (reumataudit, LED, vaskuliitit, eräät hepatiitit, colitis ulcerosa, Crohnin tauti, glomerulonefriitit). Immunosuppressiiviset lääkeaineet ryhmitellään nykyisin usein vaikutuskohteensa perusteella.

Kalsium-kalsineuriiniireittiin vaikuttavat lääkeaineet, kuten siklosporiini, sitoutuvat intrasellulaarisesti T-lymfosyyteissä kalsineuriinia sääteleviin syklofiliiniin ja immunofiliineihin. Syntynyt kompleks estää kalsineuriini-kalmoduliinifosforylaation. Tämä puolestaan johtaa monien T-solujen aktivoivien geenien estymiseen ja varsinkin spesifiseen T-solujen aktivoitumisen estoon.

Siklosporiini

Siklosporiini (syklosporiini A) on *Trichoderma polysporum* -sienestä eristetty syklinen peptidi. Se on muodostunut yhdestätoista aminohaposta ja on veteen liukenematon. Immunosuppressiivinen vaikutus näkyy mm. reaktiotyyppin IV alatyypeistä lähinnä kontakti-yliherkkyys- ja tuberkuliini-reaktioissa. Siklosporiini estää aktivoituneen kalsineuriini-kalmoduliinikompleksin toimintaa, mikä johtaa T-lymfosyyttien aktivaation ja proliferaation estoon.

- vaikutus

Siklosporiini pidentää sekä allograftisten että ksenograftisten kudossiirännäisten pysyvyyttä, ja se on tehokas myös GVH-reaktioissa koe-eläimälle. Siklosporiinia käytetään myös nivelreuman, nefroottisen oireyhtymän, vaikean psoriaasin ja atooppisen ekseeman sekä endogeenisen uveitin hoidossa.

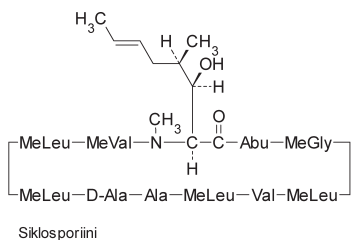
- vaiheet elimistössä

Siklosporiinia voidaan antaa ihmiselle sekä laskimoon että suun kautta, jolloin imeytymisen huippu saavutetaan noin 3–4 tunnissa. Imeytyminen maha-suolikanavasta on huonoa ja vaihtelee samallakin henkilöllä päivästä toiseen. Plasmapitoisuuksista laskettu eliminaation puoliintumisaika on 17–40 tuntia. Siklosporiinia metaboloivat CYP3A-entsyymit pääasiassa maksassa. Siklosporiinilla ja muilla lääkkeillä on tästä syystä runsaasti farmakokineettisiä interaktioita (ks. tietoruutu L65). Siklosporiinilla on useita virtsaan erittyviä metaboliitteja.

- haittavaikutukset

Siklosporiinin merkittävin sivuvaikutus on munuaistoksisuus. Se supistaa afferentteja arterioleja ja glomerulussuodatus vähenee. Useimmilla potilailla seerumin kreatiinipitoisuus suurenee lievästi. Pelätyin komplikaatio on pysyvä munuaisvaurio, joka on kuitenkin harvinaista autoimmuunisairauksia hoidettaessa, jolloin siklosporiinin annokset ovat yleensä pieniä. Siklosporiini kohottaa verenpainetta n. 10–20 %:lla potilaista. Kohonnutta verenpainetta voidaan hoitaa näillä potilailla mm. kalsiumkanavan salpaajilla tai β-salpaajilla. Siklosporiini aiheuttaa myös pahoinvointia, ripulia ja ruokahaluttomuutta sekä karvoituksen lisääntymistä ja ikenien hypertrofiaa. Se voi myös aiheuttaa hermostoperäisiä oireita, kuten vapinaa, parestesioita ja päänsärkyä. Yhdessä muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden kanssa siklosporiini huonontaa vastustuskykyä infektioita kohtaan. Siklosporiinin käyttöön saattaa liittyä lievä lymfooma- ja ihokasvainriskin suureneminen, varsinkin kun sitä käytetään yhdessä muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden kanssa.

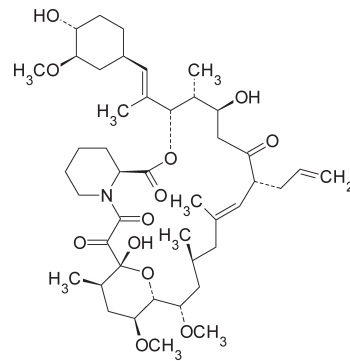
Hoidon alussa pitää tutkia huolellisesti potilaan munuaistoimintaa ja verenpaine. Munuaistoimintaa seurataan ylläpito-hoidossa 1–3 kk:n välein. Samalla tulee mitata potilaan verenpaine. Siklosporiinin pitoisuusmäärityksistä saattaa olla hyötyä hoidon seurannassa, varsinkin imeytymishäiriöiden yhteydessä ja hoidettaessa pieniä lapsia.



Takrolimuusi

Takrolimuusi (FK 506) on makrolideihin kuuluva immunosuppressiivinen antibiootti, joka on eristetty *Streptomyces tsukubaensis* -maabakteerista. Se sitoutuu immunofiiliiniin (FKBP-12) ja vaikutus on käytännössä identtinen siklosporiinin vaikutuksen kanssa; takrolimuusi estää T-lymfosyyttien aktivaatiota ja proliferaatiota.

Takrolimuusin farmakokinetiikka vaihtelee suuresti yksilöittäin. Sitä metaboloivat CYP3A-entsyymit maksassa, puoliintumisajaksi on mitattu 4–40 tuntia, ja vain 1 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Takrolimuusia käytetään immunosuppressiivisena lääkkeenä maksansiirrossa ja munuaisensiirrossa.



Takrolimuusi

Nukleotidisynteesin esto

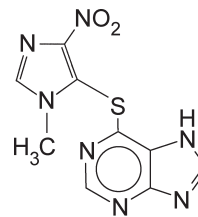
Atsatiopriini on sytotoksisista aineista tärkein kudostensiirroissa käytetty immunosuppressiivinen lääkeaine. Sitä on käytetty myös nivelreuman hoidossa. Atsatiopriini metaboloituu elimistössä 6-merkaptopuriiniksi, joka puolestaan estää DNA-synteesiä estämällä 5-fosforibosyyli-1-pyrofosfaatti(PRPP)-amidinotransferaasia (ks. myös luku 61). Tällöin inosiinimonofosfaatin (IMP) synteesi estyy ja samalla sen muuttuminen adenosiinimonofosfaatiksi (AMP) ja guanosiinimonofosfaatiksi (GMP) vähenee. Koska vaikutus kohdistuu mitoosivaiheessa oleviin soluklooneihin, se näkyy sekä B- että T-soluvälitteisessä immuunivasteessa.

Atsatiopriinin haittavaikutus on luuytimen toiminnan häiriö, mutta immunosuppressiivinen vaikutus voidaan saada aikaan myös ilman luuytimen lamaa. Muita haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu ja erilaiset ihoreaktiot. Atsatiopriini voi olla myös maksatoksinen.

Mykofenolaattimofetiili (MMF) on *Penicillium*-homeesta eristetty ja kemiallisesti muunneltu mykofenolihapon esteri. MMF metaboloituu elimistössä mykofenolihapoksi (MPA), joka puolestaan on spesifinen ei-kilpaileva, vaikutukseltaan ohimenevä IMP-dehydrogenaasin (IMPDH) estäjä. IMPDH on puriinien *de novo*-synteesin avainentsyymi ja sekä B- että T-solut ovat erityisen riippuvaisia synteesistä lähinnä guanosiin nukleosidien tuottamiseksi. MPA:lla on suurempi affiniteetti isoformi 2:een, joka on päämuoto lymfocytyissä. Neutrofiileissa päämuoto on isoformi 1, jota MPA estää vähemmän.

MMF on käytössä munuaisen- ja sydämensiirron hylkimisreaktioiden estohoidossa yhdessä siklosporiinin ja glukokortikoidien kanssa.

- *atsatiopriini*



Atsatiopriini

- *mykofenolaattimofetiili*

T-solujen pinnalla olevien reseptorien toiminnan esto

- *muronabi-CD3*
- *basiliximabi*
- *daklitsumabi*

Muronabi-CD3 (OKT3) on hiiressä tuotettu monoklonaalinen IgG2a-luokan vasta-aine, joka reagoi T-solujen solukalvolla olevan antigeenin tunnistusreseptorin, CD3:n kanssa. Tämän seurauksena CD3-positiivisten T-solujen määrä vähenee.

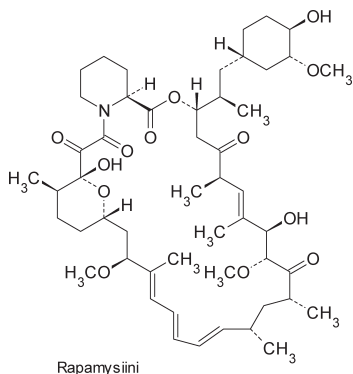
Basiliximabi on kimeerinen (hiiri/ihminen) monoklonaalinen IgG1k-luokan vasta-aine, joka sitoutuu T-solujen pinnalla olevaan IL-2 reseptorin (IL-2R) α -ketjuun (CD25). Tästä syystä antigeenistimulaation vasteena ilmestyvä IL-2R ei voi välittää IL-2:n T-soluja aktivoivaa signaalia.

Daklitsumabi on rekombinaatiotekniikalla valmistettu IgG1-luokan vasta-aine, joka sitoutuu myös IL-2-reseptoriin.

Näitä vasta-aineita käytetään hylkimisreaktioiden estoon yhdessä muiden ryhmien immunosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa.

Sytokiinireseptorista tumaan ja mitooseen johtava reitti

Rapamysiini on *Streptomyces hydropiscus* -maabakteerista eristetty syklinen makrolidi. Se sitoutuu intrasellulaarisesti T-soluissa immunofiiliiniin (FKBP-25), joka ei ole sama kuin takrolimuusin sitoutumiskohta. Syntyvällä kompleksilla ei ole vaikutusta kalsium-kalsineuriinireittiin, vaan se estää signaalireittejä myöhemmässä (GI) solusyklin vaiheessa.



Usean eri vaikutusmekanismin lääkkeet

Glukokortikoidit ovat immunosuppressiivisen lääkehoidon peruslääkkeitä. Niiden immunosuppressiivinen vaikutus perustuu makrofagien toiminnan estymiseen, monien sytokiinien (esim. IL:ien) synteesin estoon sekä gammainterferonista riippuvaisen adheesio-molekyylin ekspression estymiseen. Glukokortikoidit olivat ensimmäisiä hormoneita, joiden havaittiin vaikuttavan lymfaattisiin kudoksiin. Ne estävät makrofagien ja antigeeniä tarjoavien solujen toimintaa, HLA-antigeeniekspressiota ja interleukiinien synteesiä. Ne vaikuttavat sekä B- että T-soluvälitteisiin immuunireaktioihin. Plasma-solut eivät ole herkkiä, mutta pitkäaikaishoidossa niidenkin määrä vähenee. Toisaalta myös IgG-luokan immunoglobuliinien katabolia lisääntyy, jolloin spesifisten vasta-aineiden pitoisuus pienenee. Glukokortikoidien vaikutusmekanismeja ja käyttöä on kuvattu yksityiskohtaisemmin luvussa 42.

Nivelreuman hoidossa käytettävät lääkeaineet

Nivelreuman ja muiden niveloireita aiheuttavien autoimmuunisairauksien hoidossa käytetään lääkeaineita, joilla katsotaan olevan vaikutusta taudin kulkuun (disease modifying antirheumatoid drugs;

DMARD). Tulehduskipulääkkeet ovat käytössä analgeetteina ja anti-inflammatorisina lääkeaineina, mutta niillä ei katsota olevan merkittävää vaikutusta taudin kulkuun.

Nivelreuman taudin kulkuun vaikuttavia lääkeaineita ovat kultayhdisteet, penisillamiini, hydroksiklorokiini, sulfasalatsiini ja siklosporiini. Niiden lisäksi nivelreuman hoidossa käytetään yhä enemmän eräitä solunsalpaajia, joista erityisesti metotreksaatti on tärkeä. Uusia tulokkaita nivelreuman hoidossa ovat tuumorinekroositekijä- α :n (TNF- α) vaikutuksia estävät lääkeaineet kuten etanersepti. Kliiniseen käyttöön on hyväksytty myös leflunomidi, jonka aktiivinen metaboliitti estää dihydro-orotaattidehydrogenaasin aktiivisuutta ja siten pyrimidiinisynteesiä erityisesti aktivoituneissa lymfosyyteissä (taulukko 49-1).

Reumalääkkeet lievittävät potilaiden oireita. Niillä on myös vaikutusta reuman aktiivisuutta kuvastaviin laboratorioarvoihin. Sen sijaan niillä ei ole voitu kiistatta osoittaa olevan nivelvaurion kehittymistä estävää vaikutusta. Tyypillistä reumalääkkeiden vaikutukselle on suhteellisen hidas tehon ilmeneminen. Reuman lääkehoitoon tulee hoitosuosituksen mukaisesti liittää varhaisessa vaiheessa ns. taudin kulkuun vaikuttava lääkeaine.

Kultayhdisteet

Kultasuoloja on käytetty nivelreuman hoidossa vuosikymmeniä. Suomessa on käytössä ruiskutettavana muotona aurotiomalaatti ja suun kautta otettava, antireumaattiselta vaikutukselta heikompi, auranofiini. Muualla käytetään myös ruiskutettavaa aurotioglukoosia. Kaikissa näissä valmisteissa kulta on liittyneenä rikkiin.

Pistoksina annettava kulta on ollut keskeisessä asemassa nivelreuman hoidossa pitkään, mutta uusien tutkimuksien valossa metotreksaatti ja sulfasalatsiini ovat samantehoisia vähäisemmin haitta-vaikutuksin. Tämän vuoksi kultayhdisteiden merkitys nivelreuman hoidossa on vähentymässä.

Kultayhdisteiden vaikutusmekanismeja ei tunneta täydellisesti. Ne estävät ainakin soluviljelyolosuhteissa lysosomaalisten entsyymien toimintaa, vaikuttavat prostaglandiinien tuotantoa vähentävästi ja sitovat toksisia happiradikaaleja. Kultayhdisteet estävät myös aktivoituneiden makrofagien ja monosyyttien toimintoja ja vähentävät niissä mm. IL-1:n synteesiä.

Kliinisesti havaitaan muutamien viikkojen ja kuukausien kuluttua hoidon aloittamisesta nivelreuman oireiden lievittymistä. Nivelkipu ja turvotus vähenevät. Reuman aktiivisuutta mittaavissa laboratorioarvoissa tapahtuu myös normaalistumista.

Aurotiomalaatti absorboituu hyvin lihakseen ruiskuttamisen jälkeen. Huippupitoisuudet saavutetaan 2–6 tunnissa. Kulta kertyy erityisesti synoviakalvoihin. Sen lisäksi suuria pitoisuuksia on makro-

Taulukko 49-1. Nivelreuman hoidossa käytettäviä ns. taudin kulkuun vaikuttavia lääkeaineita.

Lääkeaine

Kultayhdisteet

Aurotiomalaatti
Aurotioglukoosi *
Auranofiini

Penisillamiini

Hydroksiklorokiini

Sulfasalatsiini

Siklosporiini

Sytostaatit

Metotreksaatti
Atsatiopriini
Klorambusiili
Syklofosfamidi

TNF- α :n estäjät

Etanersepti

Leflunomidi

Podofyllotoksiini **

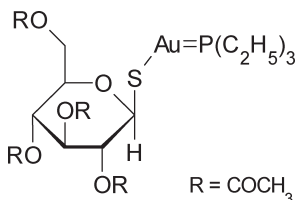
* ei rekisteröitynä Suomessa

** erityislupavalmiste

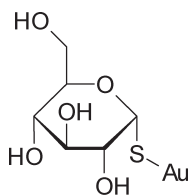
- *vaikutusmekanismi*

- *vaiheet elimistössä*

Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

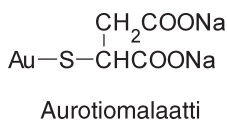


Auranofiini



Aurotioglukoosi

- *haittavaikutukset*



Aurotiomalaatti

Valmisteita

Auranofinum, auranofiini (Ridaura®)
Natrii aurothiomalas,
 natriumaurotiomalaatti (Myocrisin®)

fageissa, proksimaalisten tubulusten epiteeleissä, hepatosyyteissä ja lisämunuaisissa.

Pitkäaikaisessa hoidossa kultaa kertyy elimistöön, koska sen puoliintumisaika eri kudoksissa on pitkä, muutamasta viikosta jopa kuukausiin. Kulta erittyy lähinnä munuaisten kautta (60–90 %), mutta osa poistuu ulosteiden kautta.

Auranofiini imeytyy suun kautta paremmin kuin aurotiomalaatti ja sen hyötyosuus on 15–25 %. Kultapitoisuudet elimistössä jäävät kuitenkin selvästi pienemmiksi auranofiinihoidossa kuin parenteraalista kultaa annettaessa. Tämä selittää ainakin osittain auranofiinin jossakin määrin huonomman kliinisen tehon aurotiomalaatin tehoon verrattuna. Ilmeisesti auranofiinin kudoshakuisuus on myös vähäisempi kuin parenteraalisen kullan. Hoidon lopettamisen jälkeen auranofiinin eliminaation puoliintumisaika on n. 80 päivää. Auranofiini erittyy pääasiassa ulosteisiin.

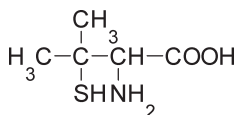
Kultapistoshoidossa annetaan aurotiomalaattia viikottain kunnes kumulatiivinen annos on 1 g. Remissiossa hoitoa jatketaan annosta pienentäen tai antoväliä pidentäen. Vaikutus nivelreuman aktiivisuuteen tulee usein vasta muutaman kuukauden hoidon kuluttua.

Tavallisimpia kultahoidon haittavaikutuksia ovat iho- ja limakalvo-oireet, joita esiintyy 20–30 %:lla. Kultahoitoa voidaan jatkaa tauon jälkeen pienemmin annoksin, jos ihottuma on paikallisesti rajoittunut. Kulta aiheuttaa myös proteinuriaa ja harvinaisena sivuvaikutuksena verenkuvan muutoksia (leukopenia, trombosytopenia, aplastinen anemia), joita esiintyy n. 1 %:lla potilaista. Tämän vuoksi kultahoidossa olevalta potilaalta tulee seurata virtsakokeiden avulla proteinurian kehittymistä; toistuva proteinuria on yleensä merkki membranooitisesta glomerulonefriitistä, ja hoito tulee näissä tapauksissa keskeyttää. Lievää ja ohimenevää proteinuriaa esiintyy jopa puolella potilaista. Verenkuvan seurannan avulla pyritään ennakoimaan kultahoidon verenmuodostukseen kohdistuvat mahdollisesti kohtalokkaat haittavaikutukset. Harvinaisena haittoina voi esiintyä polyneuropatiaa ja interstitiaalista keuhkoreaktioita. Auranofiini aiheuttaa erityisesti ripulia. Muuten sen haitat ovat samantyyppisiä kuin pistoskullan, mutta harvinaisempia.

Penisillamiini

Penisillamiini on kysteiniä muistuttava penisilliinin hydrolyysituote. Sen D-stereoisomeeri on kliinisessä käytössä, koska L-muoto ja raseeminen muoto ovat toksisempia. Penisillamiinia käytetään nivelreuman lisäksi Wilsonin taudin hoidossa ja kuparimyrkytyksissä kuparia kelatoivana aineena ja harvinaisessa kystinuriassa kystiinin erityistä lisäävänä aineena.

Penisillamiinin vaikutusmekanismi nivelreumassa on edelleen epäselvä. Kuparia ja muita metalleja kelatoivan ominaisuuden uskotaan liittyvän ainakin osittain penisillamiinin antireumaattiseen vai-



Penisillamiini

kutukseen. Penisillamiinin ja kuparin kompleksit estävät T-lymfosyyttien vasteita. Ilmeisesti penisillamiini myös inaktivoi tulehtuneissa nivelrustoissa syntyviä toksisia happiradikaaleja vähentäen näin kudostuhoa. Kliinisesti havaitaan nivelkipujen ja turvotusten vähenemisen viikkojen kuluessa hoidon aloittamisesta.

Penisillamiini imeytyy ruoansulatuskanavasta n. 50-prosenttisesti, ja erittyy enimmäkseen munuaisten kautta. Antasidit ja rautayhdisteet vaikuttavat penisillamiinin imeytymistä vähentävästi.

Penisillamiinin tavallisimpia haittoja ovat ihottumat, makuhäiriöt, suutulehdukset ja proteinuria. Harvinaisempina on kuvattu verenmuutoksia, polymyosiittia, pemfigus-tyyppisiä iho-oireita ja Goodpasturen oireyhtymää.

Hydroksiklorokiini

Klorokiini ja hydroksiklorokiini ovat malarian hoidossa ja profylaksiassa käytettäviä lääkeaineita, joilla on myös antireumaattista vaikutusta. Klorokiiniin käyttöä malarian hoidossa on kuvattu tarkemmin luvussa 58. Reuman hoidossa käytetään lähinnä hydroksiklorokiinia, joka on jossain määrin vähemmän toksinen kuin klorokiini.

Hydroksiklorokiini stabiloi lysosomien membraaneja estäen näin kudosta hajottavien entsyymien vapautumista. Se sitoo myös vapaita happiradikaaleja. Hydroksiklorokiinilla on estovaikutusta prostaglandiinin ja leukotrieenien synteesiin ja se vähentää monosyyttien ja makrofagien IL-1:n tuotantoa.

Hydroksiklorokiinilla on selvä antireumaattinen vaikutus, joka on kuitenkin heikompi kuin muilla reumalääkkeillä. Se voidaan tarvittaessa yhdistää pistoksena annettavaan kultahoitoon tai metotrekstaatilääkitykseen, jolloin saavutetaan parempi antireumaattinen tulos. Reuman lisäksi hydroksiklorokiinia käytetään LED:n ja valoherkkyyshottumien hoitoon.

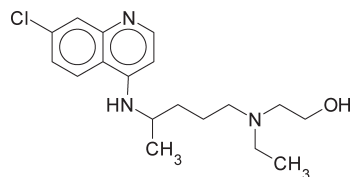
Hydroksiklorokiini imeytyy nopeasti ja melko täydellisesti. Veressä noin 70 % lääkkeestä on sitoutunut leukosyytteihin. Hydroksiklorokiinilla on affiniteettia myös melaniinipitoisiin kudoksiin, millä saattaa olla merkitystä sen haittavaikutuksien kannalta. Hydroksiklorokiini erittyy osittain muuttumattomana munuaisten kautta, mutta n. 1/3 aineesta metaboituu ensin maksassa useiksi eri metaboliiteiksi.

Yleisempiä haittoja ovat ruoansulatuskanavan oireet, kuten pahoinvointi, ripuli ja ruokahaluttomuus. Keskushermosto-oireina esiintyy huimausta, korvien soimista, päänsärkyä ja väsymystä. Myrkytystapauksissa hydroksiklorokiini on selvästi kardiotoksinen aine. Merkittävin haitta nivelreuman hoidossa ovat silmään kohdistuvat haitat. Hydroksiklorokiini kertyy sarveiskalvoon ja voi siten aiheuttaa mm. näön sumenemista. Se voi myös aiheuttaa verkkokalvon vaurioita. Tämän vuoksi säännöllinen käyttö edellyttää vuosittaista sil-

Valmisteita

Penicillaminum, penisillamiini
(Penicillamin®)

• vaikutukset



Hydroksiklorokiini

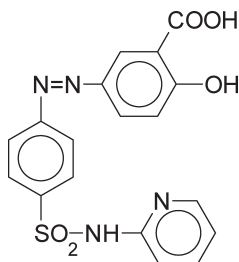
• vaiheet elimistössä

• haittavaikutukset

Valmisteita

Hydroxychloroquinum,
hydroksiklorokiini (Oxiklorin®,
Plaquenil®)

Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet



Sulfasalatsiini

- *vaikutukset*

mälääkärin tarkistusta. Kertymisen estämiseksi lääkityksessä pidetään vuosittain vähintään kahden kuukauden tauko.

Sulfasalatsiini

Sulfasalatsiini (salatsosulfapyridiini) on sulfapyridiinin ja 5-aminosalisyylihapon yhdistelmä (ks. myös luku 53). Sulfasalatsiini hajoo suolella bakteerien vaikutuksesta sulfapyridiiniksi ja 5-aminosalisyylihapoksi (5-ASA, mesalatsiini). Sulfapyridiini on antimikrobisesti aktiivinen lääkeaine, ja se imeytyy nopeasti. 5-ASA:lla on lähinnä suolen limakalvoilla paikallinen anti-inflammatorinen vaikutus.

Sulfasalatsiinin antireumaattisen vaikutuksen mekanismit tunnetaan huonosti. Sen aiheuttamalla suolistoflooran muutoksilla saattaa olla merkitystä, mutta mitään selvää tieteellistä näyttöä siitä ei ole. *In vitro* -kokeissa sulfasalatsiinilla on ollut vaikutusta lymfosyyttien proliferaatioon, syöttösolujen degranulaatioon ja leukotrieenien tuotantoon.

Sulfasalatsiinin teho nivelreuman hoidossa on kultapistoshoidon ja penisillamiinin tehon veroinen, mutta siedettävyyden osalta parempi. Nivelreuman lisäksi sulfasalatsiinia käytetään kroonisissa suolistotulehduksissa, erityisesti haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa.

- *haittavaikutukset*

Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat vatsavaivat. Sulfasalatsiini aiheuttaa myös ohimenevää oligospermiaa ja siittiöiden liikkuvuuden heikkenemistä, mikä tulee ottaa huomioon lapsettomuustutkimuksissa. Harvinaisina haittoina on ilmennyt vaikeita yliherkkyysoireita, verenkuvamuutoksia ja keuhkoinfiltraatteja. Valmisteen sisältämän sulfapyridiinin vuoksi sulfa-allergia tulee muistaa hoidon vasta-aiheena.

Metotreksaatti

- *vaikutusmekanismi*

Metotreksaatti on foolihapon analogi. Sen farmakologia ja käyttöä sytostaattina on kuvattu tarkemmin luvussa 61. Polyglutamaattina metotreksaatti estää dihydrofolaatidehydrogenaasin lisäksi tyimidylaattisyntaasia ja *de novo* -puriinisynteesin entsyymejä. Aktivoituvat ja jakautuvat T-lymfosyytit ovat riippuvaisia *de novo* -puriini- ja pyrimidiinisynteesistä. Puriinisynteesin estyminen vähentää T-solujen lisääntymistä ja tällä katsotaan olevan merkittävä osuus metotreksaatin immunosuppressiivisessä vaikutuksessa. Metotreksaatin anti-inflammatorisen vaikutuksen mekanismi ei ole tarkoin selvillä, mutta puriiniaineenvaihdunnan entsyymien esto lisää adenosiniin vapautumista, mitä pidetään keskeisenä.

- *vaikutukset*

Metotreksaatista on tullut keskeinen nivelreuman ja muidenkin autoimmuunisairauksien hoidossa käytettävä lääkeaine. Metotrek-

saatilla, hydroksiklorokiinilla ja sulfasalatsiinilla on nykykäsityksen mukaan parempi teho ja sivuvaikutusten välinen suhde kuin kultapistoshoitolla tai penisillamiinilla. Metotreksaatti voidaan myös yhdistää muuhun antireumaattiseen lääkehoitoon, esim. hydroksiklorokiiniin ja siklosporiiniin kanssa.

Metotreksaatin kliininen vaikutus on todettavissa n. 4–6 viikon kuluttua hoidon alusta. Autoimmuunitautien hoidossa käytetään selvästi pienempiä annoksia kuin syöpäsairauksien hoidossa. Sen vuoksi metotreksaatti on suhteellisen hyvin siedetty nivelreuman hoidossa.

Tavallisimmat haittavaikutukset ovat maha-suolikanavan ärsytysoireet, stomatiitti ja pahoinvointi. Lievää maksaentsyymiarvojen nousua havaitaan usein, mutta vakavat maksavauriot ovat harvinaisia. Pneumoniittia esiintyy muutamalla prosentilla potilaista. Myös sytopeniat ovat mahdollisia.

Vasta-aiheita metotreksaatin käytölle on lieväkin munuaisten vajaatoiminta, maksasairaudet, raskaus ja imetys.

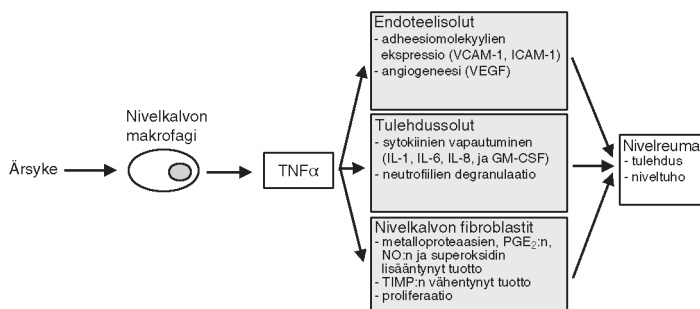
- *haittavaikutukset*

TNF- α :n estäjät

Tuumorinekroositekijä- α on pleiotrooppinen sytokiini, jonka tuotanto (makrofageissa) on lisääntynyt reumaattisessa tulehduksessa. TNF- α :lla on ilmeisen keskeinen merkitys nivelulehduksen synnyssä, sillä se käynnistää monia reaktioita, jotka johtavat tulehdussolujen aktivoitumiseen, neoangiogeneesiin ja nivelten tuhoon. Kuvassa 49-7 esitetään TNF- α :n aiheuttamia muutoksia proinflammatoristen tekijöiden aktiivisuudessa. Nämä seikat ovat tehneet TNF- α :sta tärkeän kohdeproteiinin kehitettäessä nivelreumaan uusia lääkkeitä.

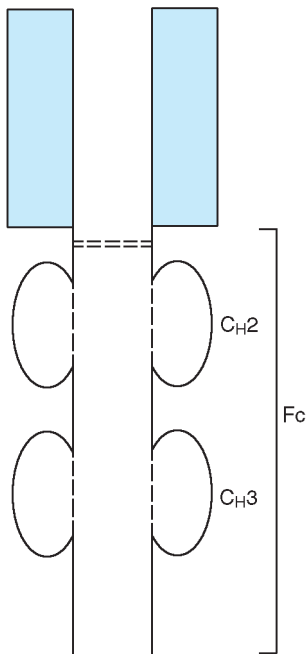
Etanersepti on uusi antireumaattinen lääkeaine, joka koostuu dimeerisestä fuusioproteiinista; se käsittää ihmisen TNF- α -reseptorin (p75) ligandia sitovan osan ja Fc-osan ihmisen IgG:stä (ks. kuva 49-8). Lääkeaine on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla CHO-soluissa. Etanerseptimolekyylit sitoo spesifisesti kaksi TNF- α -mole-

- *etanersepti*



Kuva 49-7. TNF- α :n proinflammatoriset vaikutukset nivelreumassa. Lyhenteet: GM-CSF = granulositytti-makrofagikasvutekijä; ICAM-1 = solunsisäinen adheesiomolekyylit; TIMP = kudostyyppinen metalloproteasiin estäjä; VCAM-1 = verisuonisolun adheesiomolekyylit; VEGF = verisuonikasvutekijä.

Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet



Kuva 49-8. Etanerseptin rakenne. Tummennetut palkit kuvaavat TNF- α -reseptorin ligandia sitovaa osaa, joka on liitetty etanerseptimolekyylissä ihmisen immunoglobuliinin IgG:n Fc-osaan. Etanerseptissä on 934 aminohappoa.

kyyllä ja estää näin TNF- α :n vaikutuksen reseptoreihinsa. Etanersepti sitoo TNF- α :aa suuremmalla affiniteetilla kuin liukoinen monoomeerinen TNF- α -reseptori. Sen vaikutusaika on myös selvästi pitempi. Etanersepti sitoo myös lymfotoksiinia (TNF- β).

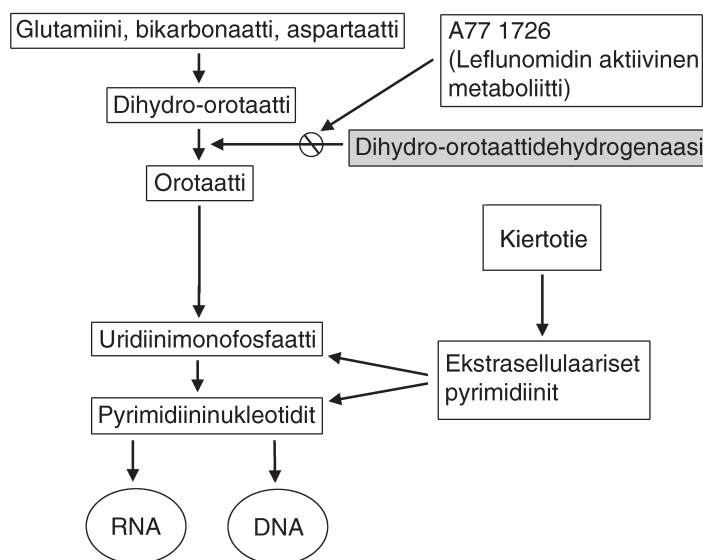
Nivelreuman oireet vähenevät kahden ensimmäisen hoitoviikon kuluessa. Kliininen teho kestää ainakin yli kuusi kuukautta. Toistaiseksi etanerseptiä suositellaan käytettäväksi lähinnä muulle antireumaattiselle hoidolle resistenttien potilaiden hoitoon. Sen käyttöä rajoittaa myös kallis hinta.

Etanersepti annetaan subkutaanisina injektioina kahdesti viikossa. Kerta-annoksen jälkeen etanerseptin eliminaation puoliintumisaika on 90–100 tuntia.

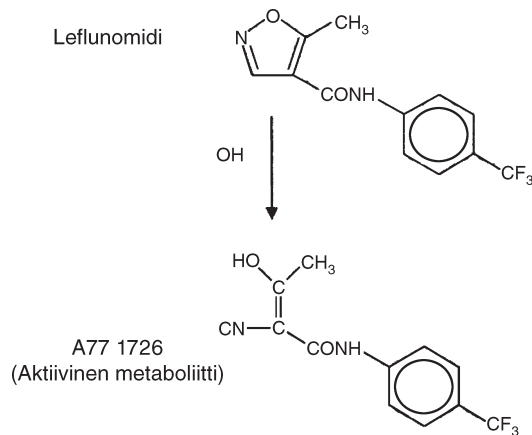
Etanersepti on ollut hyvin siedetty. Tavallisimmat haitat ovat injektiokohtien lievät reaktiot. Etanerseptihoidon aikana potilailla on esiintynyt enemmän ylähengitysteiden infektioita kuin lumehoitoa saaneilla potilailla. Etanerseptihoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on aktiivinen infektio.

Infliksimabi on kimeerinen vasta-aine, joka koostuu hiiren ja ihmisen vasta-ainemolekyyleistä. Infliksimabi sitoo, kuten etanerseptikin, TNF- α :aa ja estää sen biologisia vaikutuksia. Infliksimabia annetaan laskimoon kerran kahdessa kuukaudessa. Infliksimabin käyttöaiheita ovat toistaiseksi vain vaikean Crohnin taudin ja fistuloivan Crohnin taudin hoito.

Yleisimpiä haittoja ovat olleet ylempien hengitysteiden infektiot, päänsärky, pahoinvointi, ihottuma ja yskä. Tietoa pitkäaikaisen hoidon turvallisuudesta on toistaiseksi vähän.



Kuva 49-9. Leflunomidin vaikutusmekanismi.



Kuva 49-10. Leflunomidin ja sen aktiivisen metaboliitin rakennekaavat.

Leflunomidi

Leflunomidi on uusi reuman taudin kulkuun vaikuttava immunomodulaattori. Leflunomidin aktiivinen metaboliitti ehkäisee aktivoituneiden lymfosyyttien proliferaatiota estämällä dihydro-orotaattidehydrogenaasia ja siten pyrimidiinisynteesiä (kuva 49-9). Se estää myös proteiinityrosiinikinaasin aktiivisuutta nopeasti jakautuvissa kudoksissa. Sillä voi olla estävää vaikutusta myös transkriptiotekijä NFκB:n aktivaatioon, immunoglobuliinien tuotantoon ja IL-1β- ja IL-2-synteesiin.

Suun kautta annettu leflunomidi metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi (A771726) suolen seinämässä, verenkierrossa ja maksassa (kuva 49-10). Metaboliitin huippupitoisuus saavutetaan 6–12 tuntia oraalisen annon jälkeen. Se poistuu metaboloitumalla ja sillä on enterohepaattinen kierto, mikä selittää metaboliitin erittäin pitkän puoliintumisajan (2–3 viikkoa). Poistumista voidaan nopeuttaa tarvittaessa kolestyramiinilla tai lääkehiilellä. Metaboliitti estää CYP2C9-isoentsyymiä, ja siksi lääkeinteraktiot ovat mahdollisia.

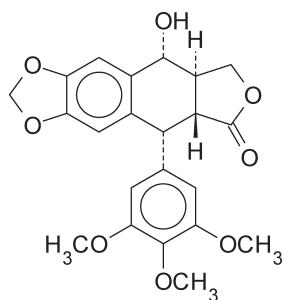
Leflunomidin kliininen teho on sulfasalatsiin ja metotreksaatin tehon luokkaa. Se on toistaiseksi käytössä vain aikuisten nivelreuman hoitoon.

Tavallisimpia haittoja ovat olleet ripuli, oksentelu, päänsärky, maksaentsyymien aktivoituminen, ihottumat ja yliherkkyysoireet. Hengitystieinfektioita ovat yleisempiä leflunomidihoidossa olevilla potilailla kuin lumelääkitystä saavilla. Harvinaisina haittoina on havaittu verenkuvaan muutoksia.

Leflunomidin käyttö on kiellettyä raskauden ja imetyksen aikana, koska se teratogeeninen eläinkokeiden perusteella. Tämä tulee ottaa huomioon myös raskautta suunniteltaessa, koska metaboliitin hitaan erittymisen takia ainetta löytyy elimistöstä vielä useiden kuukausien ja vuodenkin kuluttua lääkityksen lopettamisen jälkeen. Myös miehiä

- *haittavaikutukset*

Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet



Podofyllotoksiini

tulee varoittaa mahdollisesta siittiöväälitteisestä teratogeenisistä haitoista.

Podofyllotoksiini

Podofyllotoksiinista on julkaistu pienellä aineistolla toteutettu tutkimus, jonka mukaan sillä on selvä antireumaattinen teho lumehoitoon verrattuna. Se on saatavana erityisluvalla. Tavallisimmat haitat ovat ripuli ja pahoinvointi. Verenkuvaan kohdistuvat vaikutukset ovat harvinaisia. Podofyllotoksiinin asema nivelreuman hoidossa ei ole vakiintunut.

Jaakko-Juhani Himberg ja Markku Koulu