

Taina Sipponen, Pia Isomäki, Sanna Leinonen, Tarja Mälkönen ja Sakari Jokiranta

## Esimerkitapauksia biologisen hoidon yksilöllistämistä

Molekyyleiltään suurikokoisten biologisten lääkkeiden käyttö on viime vuosina lisääntynyt. Niiden käyttö on yleistynyt jo pidempään käyttöaiheittensa mukaisten tautien hoidossa ja lisäksi laajentunut uusiin käyttöaiheisiin ja uusille erikoisaloille. Tavallisimmin nämä lääkkeet ovat vasta-aine- tai reseptorirakenteisia proteiinilääkkeitä, ja niillä hoitaminen on merkittävästi tavanomaisia lääkkeitä kalliimpaa. Siksi yhteiskunnalle ja potilaille koituvien kustannusten minimoimiseksi olisi suotavaa kohdentaa hoito näillä biologisilla lääkkeillä vain siitä hyötyville potilaille ja käyttää yksilöllisesti mahdollisimman pientä ja kuitenkin tehokasta annosta tai harvaa annosväliä. Yksilöllistämisen perustana olevilla lääkkeiden pitoisuus- ja vasta-ainetutkimuksilla voidaan mahdollistaa potilaiden hoitotulosten paraneminen samalla, kun turhista lääkityksistä ja turhan suurista annoksista – ja siten turhista kuluista – voidaan luopua. Esittelemme potilastapauksin, miten TNF-alfan estohoidon yksilöllistäminen on toteutettu erilaisilla potilailla.

**B**iologiset lääkkeet ovat tehokkaita useiden tulehduksellisten sairauksien hoidossa. Lääkkeet ovat proteiineja, mikä voi johtaa lääkevasta-aineiden muodostumiseen ja siten lääkkeen tehon menettämiseen tai immunologisiin reaktioihin. Biologisten lääkkeiden pitoisuus- ja vasta-ainemääritykset tulivat käyttöön joitakin vuosia sitten (1, 2). Määritykset ovat osoittautuneet hyödyllisiksi TNF-alfan estäjää saavien potilaiden hoitopäätöksiä tehtäessä etenkin, kun toivottua hoitovastetta ei ole saavutettu tai jo saavutettu hyvä hoitovaste on alkanut hiipua. Määritykset voivat olla hyödyllisiä myös varmistettaessa sopivaa lääkepitoisuutta pitkän ylläpito-hoidon aikana ja selvitetäessä välittömiä infuusioon liittyviä tai annosvälin aikana ilmaantuvia immunologiseen reaktioon viittaavia oireita.

### Omat potilaat

**Potilas 1. Pieni lääkkeen jäännöspitoisuus.** Kaksikymmentäviisivuotias mies oli sairastanut juveniilia oligoartriittia vuodesta 2003 alkaen. Sairauteen oli

liittynyt suurten ja keskisuurten nivelten tulehduksia. Kun tavanomaisilla reumalääkkeillä ei ollut päästy riittävään hoitovasteeseen, oli infliksimabi-infuusiot käynnistetty vuonna 2005. Infliksimabin rinnalla oli jatkettu solunsalpaajalääkitystä, viime aikoina metotreksaattia. Infliksimabihoiton aikana nivelsairaus oli ajoittain aktivoitunut. Loppuvuodesta 2012 mitattu infliksimabin jäännöspitoisuus oli ollut 5 mg/l, eikä lääkevasta-aineita ollut todettu. Infliksimabiannos oli ollut 300 mg seitsemän viikon välein. Sittemmin sairauden rauhoituttua infliksimabin annosväliä oli harvennettu yhdeksään viikkoon.

Nivelsairaus aktivoitui selvästi kesällä 2014, jolloin todettiin niveltulehdukset kyynärnivelessä, ylempässä ja alemmassa nilkkanivelessä sekä isovarpaan tyvinivelessä. Infliksimabin jäännöspitoisuus seitsemän viikon kuluttua edellisestä infuusiosta oli tavoitetta pienempi 1,8 mg/l, ja vasta-ainepitoisuudet olivat edelleen negatiiviset. Infliksimabiannosta suurennettiin asteittain annokseen 500 mg kuuden viikon välein. Annoksen suurentamisen myötä nivelsairaus on sittemmin ollut remissiossa. Kevään 2015 seurantakäynnillä ei havaittu yhtään turvonnutta tai arkaa niveltä.

**Potilas 2. Pieni lääkkeen jäännöspitoisuus ja pieni lääkevasta-ainepitoisuus.** Kolmekymmentäneljävuotias tupakoimaton mies oli sairastanut kymmenen vuoden ajan ohutsuolen loppuosan ja paksu-

suolen Crohnin tautia, johon oli liittynyt hankala perianaalinen fistelöintitaipumus. Infliksimabilääkitys oli ollut käytössä jo taudin diagnosointivuodesta lähtien.

Vaikean perianaalifistelilanteen vuoksi tarkistettiin infliksimabin jäännöspitoisuus, joka osoittautui pieneksi (0,6 mg/l). Samanaikaisesti todettiin myös vähäinen infliksimabivasta-ainepitoisuus (15 AU/ml). Infliksimabiannos kaksinkertaistettiin (10 mg/kg laskimoon kahdeksan viikon välein), ja pitoisuus saatiin tällä annoksella suurenemaan arvoon 1,9 mg/l. Infliksimabivasta-aineita ei enää todettu. Myöhemmin infliksimabin annosväliä tihennettiin vielä kuuteen viikkoon, ja jäännöspitoisuus on suurentunut arvoon 5,9 mg/l ilman enää havaittavia infliksimabivasta-aineita. Potilas on tällä annostuksella sekä kliinisessä että endoskooppisessa remissiossa.

**Potilas 3. Hyvin pieni lääkkeen jäännöspitoisuus ja merkittävä lääkevasta-ainepitoisuus.** Kolmekymmentäkahdeksanvuotias mies oli sairastanut psoriaasia seitsemän vuoden iästä lähtien ja nivelpsooriaasia vuodesta 2005 lähtien. Psoriaasin hoitona oli aiemmin käytetty riittämättömällä vasteella ultraviolettihoitoja ja kaikkia psoriaasin tavanomaisia lääkkeitä (asitretiini, metotreksaatti ja siklosporiini).

Adalimumabihoito aloitettiin monoterapiana, koska metotreksaattiin liittyi ruiskemuodossa annettunakin pahoinvointia. Aluksi vaste adalimumabiin oli varsin hyvä, mutta vuoden kuluessa potilas tauotti hoidon muutaman kerran hengitystieinfektioiden vuoksi. Tämän jälkeen psoriaasi alkoi aktivoitua eikä reagoanut suurennettuun adalimumabiannokseen (40 mg ihon alle kerran viikossa). Vuoden kuluttua hoidon alusta mitattu adalimumabin jäännöspitoisuus osoittautui hyvin pieneksi (0,002 mg/l), ja adalimumabivasta-ainepitoisuus suureksi (259 AU/ml). Adalimumabihoito lopetettiin, ja potilaalle aloitettiin toinen TNF-alfan estäjä etanersepti, jonka vaste iho- ja nivelpsooriaasiin on säilynyt hyvänä.

**Potilas 4. Hyvä lääkkeen jäännöspitoisuus ilman hoitovastetta.** Kaksikymmentäviisivuotiaalla aiemmin tupakoineella miehellä oli 2000-luvun lopulla todettu ileumin loppuosan Crohnin tauti. Tautiin oli liittynyt hankalahoitoinen perianaalifistelöinti toistuvine avaamista vaativine perianaalipaiseineen. Ylläpitohoiksi oli pian diagnoosin asettamisen jälkeen aloitettu atsatiopriini, ja fisteleihin oli asetettu seton-langat.

Ileumin vaikean tulehduksen ja perinaalisen fistelöintiongelman vuoksi keväällä 2012 käynnistettiin infliksimabilääkitys, josta huolimatta aktiivista perianaalitulohdusta ei saatu rauhoittumaan. Infliksimabihoidon kestettyä noin vuoden ajan päädyttiin tulehduksen rauhoittamiseksi rakentamaan suojaava paksusuoliavanne. Ohutsuolitautin vuoksi infliksimabilääkitystä jatkettiin ja hoitoväliä lyhennettiin asteittain neljään viikkoon. Näin infliksimabin jäännöspitoisuudeksi saatiin 15 mg/l, eikä lääkevasta-aineita ollut havaittavissa. Hyvästä in-

fliksimabipitoisuudesta huolimatta potilaalla havaittiin täyhystystutkimuksessa voimakas ileumin loppuosan tulehdus. TNF-alfan estäjän tehon osoittaututtua riittämättömäksi biologiseksi lääkitykseksi vaihdettiin IL-12/23:n estäjä ustekinumabi, jonka vaste ei vielä ole tiedossa.

**Potilas 5. Mittaamattoman pieni lääkkeen jäännöspitoisuus remissiossa pysyvällä potilaalla.** Kolmetoistavuotiaalla nuorella oli vuonna 2005 todettu tumavasta-ainenegatiivinen juveniili oligoartriitti, joka oli laajentunut polyartriittityypiseksi. Vuosina 2007–2008 potilaalle oli kehittynyt kummankin silmän krooninen värikalvotulehdus, jota oli alettu hoitaa glukokortikoiditipoin. Lisäksi potilaan käytössä oli ollut metotreksaatti vuonna 2009 ja leflunomidi vuosina 2009–2014. Adalimumabi oli aloitettu nilkan sitkeän synoviitin vuoksi vuonna 2011, minkä jälkeen reumasairaus oli pysynyt remissiossa ja värikalvotulehdus lähes remissiossa. Potilaan silmänpaineet olivat nousseet glukokortikoiditippahoidon vuoksi, joten glukokortikoidihoidon keventämiseksi lääkitykseen oli lisätty atsatiopriini vuonna 2014.

Hyvän hoitotasapainon taustojen selvittämiseksi adalimumabin lääke- ja vasta-ainepitoisuudet mitattiin loppuvuodesta 2014. Yllättäen vasta-ainepitoisuus oli yli 980 AU/ml, mihin sopi lääkkeen jäännöspitoisuuskin, alle 0,010 mg/l. Immunisoitumisesta huolimatta adalimumabi ei aiheuttanut haittavaikutuksia. Selkeän immunisoitumisen vuoksi adalimumabilääkityksen jatkaminen vaikutti turhalta, joten se lopetettiin. Vain värikalvotulehduksen hoitoa atsatiopriinilla ja glukokortikoidisilmätipoilla jatkettiin. Potilaan juveniili oligoartriitti ja värikalvotulehdus ovat pysyneet rauhallisina kahdeksan kuukautta adalimumabin lopetuksen jälkeen.

**Potilas 6. Lääkevasta-aineisiin liittyvä immunologinen reaktio.** Neljäkymmentäviisivuotiaalle naiselle oli puhjennut koko paksusuolen alueelle haavainen koliitti vuonna 2009. Glukokortikoidiriippuvaisen taudin kuvan takia oli kolmen vuoden kuluttua diagnoosista käynnistetty atsatiopriinilääkitys. Siitä huolimatta haavainen paksusuolitulehdus oli pyrkinyt toistuvasti aktivoitumaan, mikä oli aiheuttanut glukokortikoidikurien tarvetta. Siksi oli aloitettu laskimoon annettava infliksimabilääkitys tavanomaisella induktioannostuksella (5 mg/kg). Hoidon myötä potilaan oireet olivat kokonaan väistyneet ja ulosteiden kalprotektiinipitoisuus pienentynyt arvosta 600 µg/g viitealueelle arvoon 23 µg/g. Infliksimabia oli annettu ylläpitohoitona 500 mg laskimoon kahdeksan viikon välein, ja atsatiopriinilääkitystakin oli jatkettu.

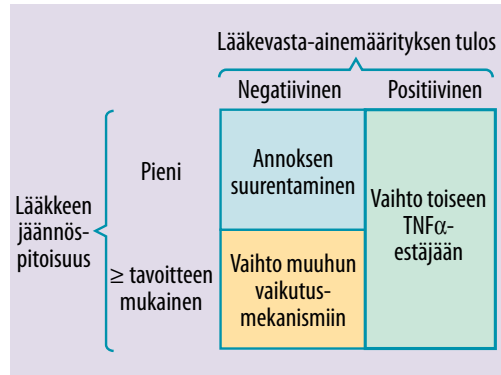
Viidennen infliksimabihoidon jälkeen potilaalle oli alkanut ilmaantua ranteiden ja sormien voimakasta kipua, jäykkyyttä ja turvotusta. Tässä vaiheessa määritetty infliksimabin jäännöspitoisuus osoittautui mitaamattoman pieneksi (alle 0,030 mg/l) ja infliksimabivasta-aine-

pitoisuus huomattavan suureksi (220 AU/ml). Niveleireilu tulkittiin lääkevasta-aineiden aiheuttamaksi immunologiseksi reaktioksi, ja infliksimabihoito lopetettiin. Kun haavainen paksusuolitulehdus aktivoitui muutamaa kuukautta myöhemmin, lääkitykseksi aloitettiin toinen TNF-alfan estäjä golimumabi, jolla potilas saavutti uudelleen remission ilman niveleireilua.

## Pohdinta

Biologisten lääkkeiden pitoisuus- ja vasta-ainetutkimuksista on eniten kokemusta TNF-alfan estohoidossa olevista potilaista, niin Suomessa kuin kansainvälisestikin. Näiden lääkkeiden jäännöspitoisuus eli se lääkepitoisuus, joka potilaalla on juuri ennen seuraavan annoksen saamista, korreloituu selkeästi kliiniseen vasteeseen. Kullakin lääkkeellä on oma tavoitepitoisuutensa, jota pienemmällä pitoisuudella hoitotulokset ovat huonompia ja jota suuremmilla pitoisuuksilla kliininen vaste ei annoksen suurentamisesta huolimatta enää parane. Infliksimabin tavoitepitoisuus tavanomaisissa indikaatioissa on 2–10 mg/l ja adalimumabin 5–10 mg/l. Jäännöspitoisuuden mittauksella saadaan tietoa siitä, onko potilaalla sopiva, liian pieni tai tarpeettoman suuri lääkeannos, sekä mahdollistetaan siten perusteltu annoksen tai annosvälin yksilöllistäminen. Joidenkin lääkkeiden osalta tämä yksilöllistäminen on lääkkeen valmisteyhteenvedon mukaista, kun taas toisten lääkkeiden annoksen muuttamista ei valmisteyhteenvedossa ole mainittu. Potilaidemme 1 ja 2 tautien (nivelreuma ja Crohnin tauti) aktivoituminen liittyi pieneen lääkepitoisuuteen, ja annosta suurentamalla saatiin parempi vaste. Potilaamme 4 lääkepitoisuus oli vähintään tavoitteen mukainen, ja siten vasteettomuus tulkittiin perustellusti syyksi vaihtaa vaikutusmekanismiltaan toiseen lääkkeeseen.

Proteiinirakenteisten lääkkeiden osalta elimistön puolustusjärjestelmä voi tunnistaa lääkemolekyylit vieraiäksi proteiineiksi, samalla tavalla kuin immuunipuolustus saattaa tunnistaa mikrobiproteiinitkin vieraiäksi. Käytännössä tästä immunisoinnista seuraa lääkemolekyyleihin sitoutuvien vasta-aineiden kehittyminen. Immunisoinnista ei voida luotettavasti ennustaa, mutta lääkkeen säännöllisellä



**KUVA.** Lääkepitoisuus- ja vasta-ainetutkimusten tulkinta lääkevasteen hiipussa (3). Jos lääkepitoisuus on tavoitteen mukainen, ei vaihto liene aina tarpeen, vaikka vasta-ainepitoisuusmäärityksen tulos olisikin heikosti positiivinen.

käytöllä ja tiettyjen immuunipuolustukseen vaikuttavien lääkkeiden kuten metotreksaatin ja atsatiopriinin käytöllä riski saadaan pienenevän. Potilaan immunisoituminen lääkkeelle johtaa yleensä lääkkeen vaikuttavan kohdan peittymiseen ja sitä kautta tehon menetykseen (kuten potilaillamme 3 ja 5) mutta myös nopeuttaa oleellisesti lääkkeen poistumista potilaan verenkierrosta. Lisäksi lääkevasta-aineet lisäävät ainakin infliksimabia käytettäessä infuusioreaktioiden riskiä yli kuusinkertaiseksi.

Merkittävä määrä lääkevasta-aineita havaitaan yleensä niillä potilailla, joilla lääkkeen jäännöspitoisuus on erittäin pieni (potilaat 3 ja 5). Siten on helposti ymmärrettävissä, että immunisoituminen johtaa yleensä lääkkeen tehon hiipumiseen. Toisinaan, kun lääkevasta-aineita on kehittynyt vain suhteellisen vähän, lääkkeen annoksen suurentamisella saadaan hoitovastetta paranemaan, mutta immunisoituminen voi vasta-aineiden yhä lisääntyessä johtaa tämän lisääntyneen vasteen menetykseen. Tämän lisäksi annoksen oleellinen suurentaminen johtaa kulujen lisääntymiseen, ja siten lääkkeen vaihto toiseen, samalla tai muulla mekanismilla vaikuttavaan lääkkeeseen, tulee helposti perustelluksi. Näiden syiden vuoksi biologisten lääkkeiden pitoisuus- ja vasta-ainetutkimusten tuloksia tulkitaan yleensä yhdistelmänä siten, että hoidon muutosvaihtoehtoja on neljä: annoksen suurentaminen, annoksen pienentäminen, lääkkeen vaihtaminen tai hoidon lopettaminen (**KUVA**) (3).

## Lopuksi

Infliximabin ja adalimumabin pitoisuus- ja vasta-ainemääritykset ovat muutamassa vuodessa vakiintuneet kliiniseen käyttöön hoidon yksilöllistämiseksi. Määrityksistä hyötyvät eri erikoisaloilla hoidettavat potilaat, ja mittauksiloksiin perustuvat päätökset vähentävät toden-

näköisesti myös hoidon kokonaiskustannuksia. Muiden biologisten lääkkeiden pitoisuusmäärityksistä on selvästi vähemmän julkaistua tietoa ja kokemusta, mutta saatavilla ovat muun muassa etanerseptin, golimumabin ja sertolitsumabin pitoisuus- ja vasta-ainemääritykset. ■

**TAINA SIPPONEN, dosentti, sisätautien ja gastroenterologian erikoislääkäri**  
HYKS, Vatsakeskus, Helsinki

**PIA ISOMÄKI, dosentti, sisätautien ja reumatologian erikoislääkäri**  
TAYS, Reumakeskus, Tampere

**SANNA LEINONEN, LL, silmätautien erikoislääkäri**  
Kanta-Hämeen keskussairaala  
HYKS, Helsinki

**TARJA MÄLKÖNEN, LT, ihotautilien ja allergologian erikoislääkäri**  
HYKS, Iho- ja allergiasairaala, Helsinki

**SAKARI JOKIRANTA, dosentti, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, lääketieteellinen johtaja**  
Yhtyneet Medix Laboratoriot Oy  
yliopistotutkija, Helsingin yliopisto

### SIDONNAISUUDET

**Taina Sipponen:** Asiantuntijapalkkio (Abbvie, Duodecim), luentopalkkio (Abbvie, MSD, Falk, Apollonia, Celltrion, Professio Finland, Suomen Gastroenterologiyhdistys, Tillotts), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Duodecim), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Abbvie, MSD, Takeda)

**Pia Isomäki:** Asiantuntijapalkkio (Abbvie, Pfizer, Roche, UCB, Pfizer), luentopalkkio (Abbvie, BMS, Pfizer, Roche, UCB), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (BMS, Pfizer, Roche)

**Sanna Leinonen:** Luentopalkkio (Metropolia)

**Tarja Mälkönen:** Asiantuntijapalkkio (Abbott, Janssen, Leo Pharma, MSD, Pfizer, Psoriasisliitto, Janssen, Leo Pharma), luentopalkkio (Abbott, Janssen, Leo Pharma, MSD, Pfizer), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Abbott, Janssen, Leo Pharma, Pfizer), muu palkkio (Abbott, Janssen, MSD)

**Sakari Jokiranta:** Asiantuntijapalkkio (MSD, Roche, Pfizer, Alexion Pharmaceuticals, Pfizer), luentopalkkio (Pfizer, Abbvie, Alexion Pharmaceuticals, MSD, Medac), osakeomistus (Scopeful Oy)

### KIRJALLISUUTTA

1. Mulleman D, Méric JC, Paintaud G, ym. Infliximab concentration monitoring improves the control of disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R178.
2. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen Ø, ym. Individualised therapy is more

cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut* 2014;63:919–27.

3. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug anti-

bodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis* 2013;72:165–78.

### SUMMARY

#### Exemplary cases of individualization of biological therapy

The use of biological drugs consisting of large molecules has in recent years expanded to new indications and new specialties. These drugs are most commonly proteins possessing the structure of an antibody or a receptor, and treatment with them is significantly more expensive than that carried out with conventional small molecule drugs. Determination of drug levels and emerging antibodies form the basis of individualization. They will enable better treatment results with simultaneous avoidance of unnecessary medications, excessive doses – and extra costs. We demonstrate the individualization of TNF- $\alpha$  blocker therapy through patient cases in various situations.