

Biologiset reumalääkkeet

– verenmyrkytyslääkkeestä reumapotilaan ihmehoidoksi

Nivelreuman hoidon historia on pitkä ja kiemurainen. Usein sattuma on ohjannut hoitoa ja hoitokäytännöt ovat olleet empiirisiä. Pajunkuori ja siitä uutetut rohdokset ovat olleet reumaattisen kivun ja kuumeen käypää hoitoa jo tuhansia vuosia. Pajusta johdettu asetyylisalisyylihappo oli ensimmäinen tulehduskipulääke, joka tuli kaupalliseen käyttöön vuonna 1899. Varsinaisten nivelreuman hoitoon käytettyjen reumalääkkeiden käyttöönotto on perustunut joko onnelliseen sattumaan tai väärään hypoteesiin.

Pistoskulta on ensimmäinen reumalääke. Sitä alettiin käyttää 1930-luvulla. Taustalla oli ajatus siitä, että nivelreuma johtuu tuberkuloosista. Kultasuolat in vitro jarruttivat tuberkuloosibasillin kasvua, ja siksi lääkettä alettiin käyttää nivelreumapotilaiden hoitoon – ihan hyvällä menestyksellä! Klorokiini ja sen johdos hydroksiklorokiini ovat malarialääkkeitä. Koska niillä on myös tulehdusta rauhoittavaa vaikutusta, alettiin näitä lääkkeitä kokeilla erilaisiin sidekudossairauksiin kuten punahukkaan. Myös potilailla esiintyvät niveloireet rauhoittuivat yllättäen, ja näin lääkkeen käyttö laajeni nivelreumapotilaisiin.

Sulfasalatsiinia on kutsuttu ensimmäiseksi varsinaiseksi nivelreuman hoitoon suunnitelluksi lääkkeeksi. Sekin keksittiin kovin epäiteellisesti. Sulfaa alettiin valmistaa Ruotsissa 1937. Professori Nanna Svartz (sittemmin

myös marsalkka Mannerheimin henkilöäkinä tunnettu reumatologian professori Karoliinisesta instituutista) kiinnostui sulfan infektioita parantavasta vaikutuksesta. Hänen mukaansa nivelreuman aiheuttaja oli maidossa olevien streptokokkien aiheuttama suolisto- ja nivelinfektio. Hän ajatteli, että yhdistämällä sulfa salisyylihappoon saataisiin yhdistelmä-lääke, joka purisi nivelreuman tulehdukseen ja samalla parantaisi taustalla olevan infektion. 1940-luvun alussa sulfasalatsiini, sulfapyridiini ja salisyylihapon atsorenkaalla yhdistämä molekyyli, tuli kliiniseen käyttöön ensin nivelreuman ja sittemmin tulehdussellisten suolitautilien hoidoksi.

1970-luvulla löydettiin ensimmäiset ihmisen HLA-antigeenit ja todettiin osan niistä assosioituvan erilaisiin sairauksiin. Vahvin assosiaatio on edelleenkin HLA-B27:n liittymisen selkärankareumaan. Tänä immunologian kultakautena karakterisoitiin T-lymfosyyttien alamuodot ja tutkittiin HLA-T-soluinteraktiota sekä antigeenien esittelymekanismeja autoimmuunisairauksissa, muun muassa niveltulehduksessa nivelreumapotilailla. Lisäksi tutkittiin tulehdussolujen tuottamia tulehduksen välittäjäaineita eli sytokiineja. Vuonna 1985 Bruce Beutler eristi ensimmäisenä hiireltä tuumorinekroositekijän (TNF) (Beutler ym. 1985a). Immuunijärjestelmien tutkimuksesta huolimatta ei löydetty Graalin maljaa, joka

avaisi reumatautien salat. Nivel tulehduksen patogeenia koskevat tutkimukset ja hoitohypoteesit olivat myös alkuun pettymys. Sen sijaan että olisi löytynyt yksi nivelreuman välittäjäaine, jonka salpauksella voitaisiin sammuttaa tulehdus, erilaisia sytokiineja ja niiden tuotantoa koodaavia lähetti-RNA-molekyylejä tuntui löytyvän loputon määrä. Tilanne oli kaoottisen sekava. Kudosviljelmä- ja eläintutkimuksissa kuitenkin saatiin vihiä siitä, että TNF oli tulehduksen ylläpitäjä ja kapellimestari (Sultzer ym. 1968, Beutler ym. 1985a, Beutler ym. 1985b, Poppel ym. 1991, Poltorak ym. 1998). Antamalla hamsterissa tuotettua hiiren TNF-vasta-ainetta kollageeniartriittia sairastavalle hiirelle saatiin tämä kokeellinen nivelreuma rauhoittumaan (Williams ym. 1992). Näin saatiin näyttöä siitä, että TNF oli dominoiva ja tulehdusta ylläpitävä sytokiini.

Samoihin aikoihin sepsiksen ja septisen sokin tutkimuksissa kävi ilmi, että TNF on tärkeä tulehduksen välittäjäaine esimerkiksi endotoksiinin aiheuttamassa sokissa (Beutler ym. 1985b). Beutler työryhmineen löysi myös vuosikautia etsityn endotoksiinireseptorin (Poltorak ym. 1998). Immunisoimalla hiiri TNF:ää vastaan voitiin hiirimallissa estää endotoksiinivälitteinen sokki ja kuolema (Beutler ym. 1985b). Tämä innosti monia bioyrityksiä tuottamaan TNF-vasta-aineita sepsiksen hoitoon. Kliiniset tutkimukset olivat kuitenkin suuri pettymys (Reinhart ym. 2001). Bioyrityksillä oli nyt käsissä TNF-vasta-ainetta, joka ei kuitenkaan täyttänyt siihen asetettuja odotuksia vaikeiden infektioiden komplikaatioiden estossa ja septisen sokin hoidossa.

Englannin Kennedy Institute of Rheumatologyssa työskennelleet tutkijat Ravinder Maini ja Marc Feldmann lähestyivät monoklonaalisten vasta-aineiden tuottoon erikoistunutta lääketehdasta. He saivat suostuteltua yrityksen mukaan nivelreumapotilaiden hoitotutkimukseen. Centocor oli valmistanut kimeeristä (molekyyli, jossa on 75 % ihmisperäistä ja 25 % hiiren proteiinia) TNF-vasta-ainetta, joka oli saanut nimen cA2. Ensimmäiset ihmiskokeet tehtiin Charing Cross -sairaalassa

2546 Lontoossa vuonna 1992 (Feldmann ja Maini

2010). Lääkettä annettiin 10 mg/kg suonensisäisenä infuusiona. Potilaiden vointi parani nopeasti, ja lääke osoittautui hyvin siedetyksi. Yhden infuusion jälkeen hoitovaste kuitenkin hiipui 12–18 viikossa. Jatkossa osaa potilaita hoidettiin toistuvien infuusioiden avulla, ja tutkijat saattoivat osoittaa hoitovasteen säilyvän jopa vuoden ajan (Elliott ym. 1994). Tämän jälkeen osoitettiin kaksoissokkoutetussa asetelmassa, että cA2-vasta-aine (nykyisin nimeltään infliksimabi) todellakin toimii rauhoittamalla nivelreuman tulehdusta. Tehoa saatiin lisää liittämällä lääke metotreksaattiin (Maini ym. 1998).

Tämän jälkeen TNF:n salpaajahoidot ovat jatkaneet voitokulkuaan. Arviolta yli kaksi miljoonaa potilasta maailmassa on hoidettu näillä lääkkeillä. Käyttöaiheet ovat myös laajentuneet. Tällä hetkellä käytössä on viisi erilaista TNF:n salpaajaa, joko TNF-vasta-ainetta (infliksimabi, adalimumabi ja golimumabi) tai TNF:n reseptorisalpaajia (etanersepti ja sertolitsumabipegoli). Käyttöaiheina nivelreuman lisäksi ovat aktiivinen selkärankareuma, lastenreuma, nivelpsoriaasi, psoriaasi ja krooniset tulehdukselliset suolistosairaudet, erityisesti Crohnin tauti.

Reumatologit siis saavat taas kiittää toisen spesialiteetin epäonnistumista ja siltä yli jäänyttä ongelmajätettä, joka koitui reumapotilaiden onneksi. Lääke on muuttanut vaikean nivelreuman hoitovastetta ja ennustetta, vähentänyt invalidisoitumista ja jopa poistanut nivelreumapotilaiden ylikuolleisuuden.

Perushavainnoistaan (TNF:n ja endotoksiinireseptorin löytämisestä) Bruce Beutler palkittiin tänä vuonna lääketieteen Nobelin palkinnolla. ■

MARJATTA LEIRISALO-REPO, LKT, professori
HYKS, medisiininen tulosyksikkö,
reumatologian klinikka
ja Helsingin yliopisto, kliininen laitos,
sisätautien osasto

KIRJALLISUUTA

- Beutler B, Greenwald D, Hulmes JD, ym. Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Nature* 1985(a);316:552-4.
- Beutler B, Milsark IW, Cerami AC. Passive immunization against cachectin/ tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science* 1985(b);229:869-71.
- Elliott MJ, Maini RN, Feldmann A, ym. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:1125-7.
- Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF therapy. from rationale to standard of care: what lessons has it taught us? *J Immunol* 2010;185:791-4.
- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, ym. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.
- Peppel K, Crawford D, Beutler B. A tumor necrosis factor (TNF) receptor-IgG heavy chain chimeric protein as a bivalent antagonist of TNF activity. *J EXP Med* 1991;174:1483-9.
- Poltorak A, He X, Smirnova I, ym. Defective LPS signalling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science* 1998;282:2085-8.
- Reinhart K, Karzai W. Anti-tumor necrosis factor therapy in sepsis: update on clinical trials and lessons learned. *Crit Care Med* 2001;29 Suppl 7:5121-5.
- Sultzzer BM. Genetic control of leukocyte responses to endotoxin. *Nature* 1968;219:1253-4.
- Williams RO, Fwldmann M, Maini RN. Anti-tumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:9784-8.