

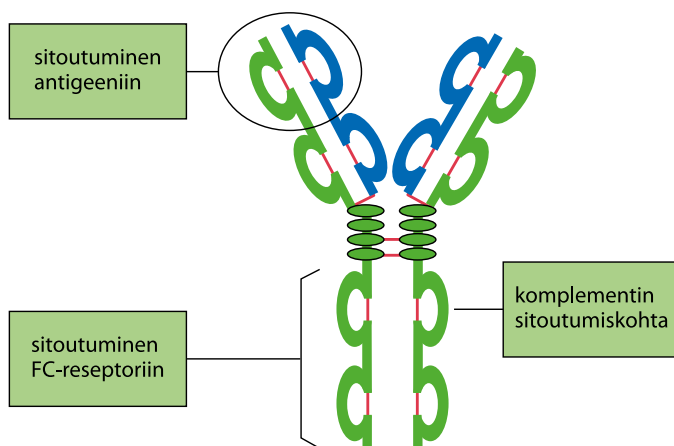
- Kasvusignaalin estyminen johtaa solun apoptoosiin.
- Aktivoivat lisäksi immuunivastetta kohdesolua vastaan ks. 5.75.

## 5.75 Immunoterapia: monoklonaaliset vasta-aineet, fuusioproteiinit

Erkki Elonen, Hanna Tolonen, Olli Tenhunen, Mika Konro

### Monoklonaalisten vasta-aineiden rakenne

- Monoklonaaliset IgG-luokan vasta-aineet muodostuvat kahdesta kevytketjusta ja kahdesta raskasketjusta (kuva 5.75a).
  - Raskaiden ketjujen ja kevyiden ketjujen yhteinen FAB-pää (fragment, antigen-binding) tunnistaa epitoopin, jota vastaan vasta-aine on kohdennettu (kuva 5.75a).

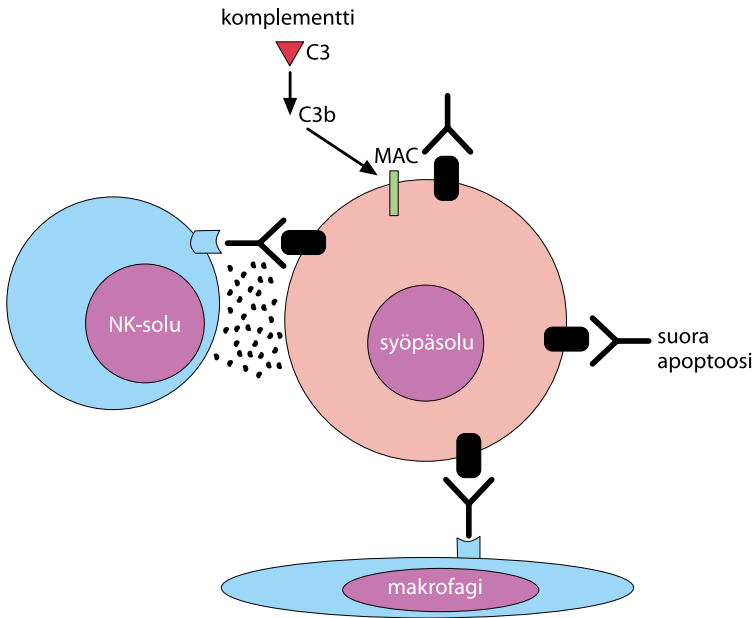


**Kuva 5.75a.** Immunoglobuliinin rakenne. Immunoglobuliini muodostuu kahdesta kevyestä ja kahdesta raskaasta ketjusta. Antigeenin sitoutuminen tapahtuu kevyen ja raskaan ketjun spesifisen rakenteen perusteella. Fagotsytoivien solujen FC-reseptorit tunnistavat raskaiden ketjujen muodostaman FC-pään. Komplementti sitoutuu myös raskaaseen ketjuun.

- Fagotsytoivien solujen ja luonnollisten tappajasolujen (NK-solut) FC-reseptorit tunnistavat raskaiden ketjujen muodostaman FC-pään.
- Syövän hoidossa käytettävien monoklonaalisten vasta-aineiden ja fuusioproteiinien kohteita ovat
  - syöpäsolulle ominainen solukalvon epitooppimolekyylä (kuva 5.75b)
  - syöpäsolun elämän ja jakautumisen kannalta tärkeä solukalvon reseptorimolekyylä tai reseptoriin tarttuva kasvutekijäligandi (ks. artikkeli 5.70 ja kuva 5.10)
  - immunologinen säätely (ks. kuvat 5.75c ja 5.75d)
  - verisuonten uudismuodostus.

### Nimistö

- Monoklonaalisten vasta-aineiden nimien taustalla on standardisoitu 4-tavuinen rakenne, joka luonnehtii lääkkeen käyttötarkoitusta ja alkuperää (taulukko 5.75a).
- Viimeinen tavu mabi (engl. mab) osoittaa lääkkeen monoklonaaliseksi vasta-aineeksi.



**Kuva 5.75b.** Monoklonaalisten vasta-aineiden vaikutustapoja. Vasta-aineen kiinnittyminen syöpäsoluun auttaa fagosytoivia soluja (makrofageja ja neutrofileja) ja luonnollisia tappajasoluja (NK-solut) tunnistamaan ja tuhoamaan syöpäsolun (ADCC, antibody dependent cell cytotoxicity). Komplementti voi aktivoitua ja tuhoata solun (MAC = membrane attack complex). Vasta-aineen kiinnittyminen voi myös suoraan aiheuttaa solun joutumisen apoptoosiin. Lisäksi (ei kuvassa) vasta-aine voi kohdistua kasvutekijän reseptoriin tai kasvutekijään tai immunologiseen säätelyyn.

- Esimerkkejä
  - Tras-tu-tsu-mabi = humanisoitu vasta-aine kasvainta vastaan
  - Ipi-lim-u-mabi = humaaniperäinen immunologisesti vaikuttava vasta-aine
  - Inf-li-ksi-mabi = kimeerinen immunomoduloiva vasta-aine
  - Ibri-tu-mo-mabi = hiiriperäinen kasvainta vastaan kohdennettu vasta-aine
- Viimeinen tavu septi (engl. cept) osoittaa lääkkeen reseptorifuusioproteiiniksi.
  - Esimerkiksi aflibersepti
- Aktiivinen vasta-aine (taulukot 5.75b ja 5.75c) voi tuhota syöpäsolun immunologisesti usealla tavalla (kuva 5.75b).
  - Useampi mekanismi voi toimia samanaikaisesti.
- Vasta-aineiden muokkaamisen avulla pyritään suuntaamaan vaikutusta ja lisäämään tehoa.
- Aktiivisten vasta-aineiden vaikutus kohdistuu sekä jakautuviin että jakautumisen kannalta lepovaiheessa oleviin soluihin.

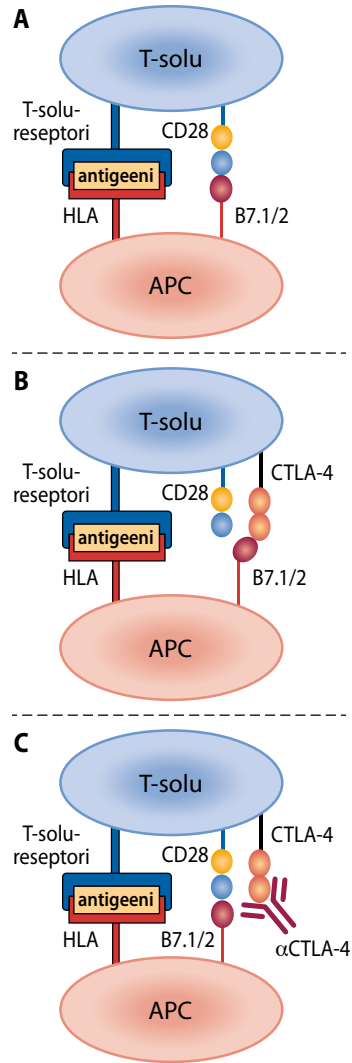
### Vasta-aineen vaikutusmekanismeja

- Kaikki vasta-aineen kiinnittyminen soluihin ei aiheuta niiden vaurioitumista tai tuhoutumista.
- Reseptoriin tai reseptorin ligandiin kohdistuvat vaikutukset estävät syöpäsolun jakautumissignaalia etenemästä soluun, mikä voi johtaa solun apoptoosiin (ks. 5.70).

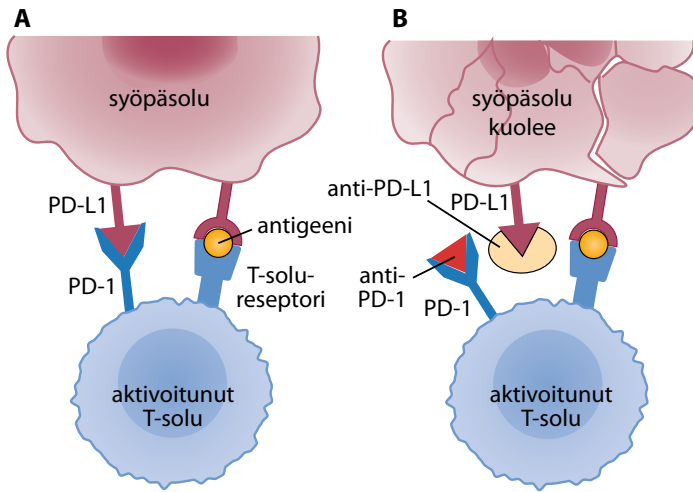
- Vasta-aineen sitoutuminen syöpäsoluun voi aktivoida komplementin, joka vaurioittaa solukalvoa ja tuhoaa kohdesolun (CDC, complement-dependent cytotoxicity) (kuva 5.75b).
- Vasta-aineesta riippuvaisessa sytotoksisessa vaikutuksessa (ADCC, antibody dependent cell cytotoxicity) fagositotivat ja NK-solut kiinnittyvät syöpäsoluun kiinnittyneen vasta-aineen FC-häntään ja aiheuttavat syöpäsolun tuhoutumisen.
  - Makrofagit ja neutrofiilit fagositotivat tunnistamansa kohdesolun.
  - NK-solut erittävät grantsyymi- ja perforiinientsyymejä (grantsyymi on seriini-proteasi), jotka vaurioittavat solukalvoa.
- Vasta-aineen kiinnittyminen syöpäsoluun voi myös suoraan johtaa apoptoosiin.
- Vasta-aine voi kohdistua immunologiseen säätelyyn.
  - Immuunivasteen vapauttajat (ks. jäljempänä, kuvat 5.75c ja 5.75d)
  - Katumaksomabi (ks. 29.60)
- Vaikutus voi välittyä myös verisuonten tai stroomasolukon kautta.

### T-soluvasteen voimistaminen vasta-ainehoidolla, immuunivasteen vapauttajat (checkpoint inhibitors)

- T-solujen aktivoitumista estävää CTLA-4-proteiinia vastaan kehitetty vasta-aine ipilimumabi voimistaa T-solujen antituumorivaikutusta (ks. kuva 5.75c ja artikkeli 28.40).
- Syöpäsolut voivat tuottaa T-soluja estävää PD-L1 (programmed cell death-1 ligand) -nimistä proteiinia. Tämä sitoutuu T-solujen PD-1-reseptoriin ja estää niiden sytotoksisen vaikutuksen.
  - T-solujen antituumorivaikutus estyy.
- Kun lääkkeellinen vasta-aine sitoutuu PD-1:een tai PD-L1:een, näiden interaktio estyy ja T-solujen sytotoksinen vaikutus vapautuu (kuva 5.75d ja taulukko 5.75b).



**Kuva 5.75c.** Anti-CTLA-4-vasta-aineen vaikutusmekanismi. A. Aktivoituaikseen imusolmukkeessa tehokkaasti T-solut tarvitsevat sytokiiniin ja antigeeniesittelyn lisäksi kostimulatorisia molekyyliä, kuvassa B7.1/2 antigeenejä esittelevässä solussa (APC) ja CD28 aktivoituvassa T-solussa. B. Aktivoituessaan T-solu alkaa ilmentää CTLA-4-molekyyliä (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4), jonka fysiologinen tehtävä on vaimentaa sytotoksisten T-solujen liiallista aktivoitumista. C. Ipilimumabi (αCTLA-4) on anti-CTLA-4-vasta-aine, joka sitoutuu CTLA-4-molekyyliin ja estää sen T-solua vaimentavaa vaikutusta. T-solut pääsevät aktivoitumaan voimakkaammin, proliferoitumaan sekä siirtymään kasvaimen ja tuhoamaan syöpäsoluja.



**Kuva 5.75d.** Anti-PD-1- ja anti-PD-L1-vasta-aineiden vaikutusmekanismi. PD-1/PD-L1-kompleksin fysiologinen tehtävä on vaimentaa liiallista immuunivasteeseen liittyvää tulehdusta ja kudostuhoa perifeerisissä kudoksissa. A. Syöpäsolu voi suojautua T-solujen sytotoksiselta vaikutukselta tuottamalla PD-L1-ligandia, joka sitoutuu T-solujen PD-1-reseptoriin ja vaimentaa T-solujen sytotoksisen vaikutuksen. B. PD-1/PD-L1-kompleksin muodostuminen voidaan estää anti-PD-1- tai anti-PD-L1-vasta-aineella, jolloin aktivoitunut T-solu pääsee tuhoamaan syöpäsoluja.

**Taulukko 5.75a.** Monoklonaalisten vasta-aineiden nelitavuisten nimien muodostuminen.

Tavu ja sen määrittelemä asia	Lyhenne englanniksi	Lyhenne suomeksi	Merkitys
Ensimmäinen	Yksilöllinen	Yksilöllinen	Vaikuttavalle aineelle ominainen
Toinen: vasta-aineen kohde	t tai tu	t tai tu	Kasvain
	l, li tai lim	l, li tai lim	Immunomodulatorinen
	s tai so	s tai so	Luu
Kolmas: vasta-aineen alkuperä	o tai mo	o tai mo	Hiiiriperäinen
	xi	ksi	Kimeerinen, vasta-aineen vakio-osan aminohappojärjestys on sama kuin ihmisperäisessä vasta-aineessa.
	zu	tsu	Humanisoitu, vakio-osan ja osittain vaihtelevan osan aminohappojärjestys on sama kuin ihmisperäisessä vasta-aineessa.
	xizu	ksitsu	Osittain kimeerinen, osittain humanisoitu vasta-aine
	u	u	Kokonaan humaani
Neljäs: monoklonaalinen vasta-aine	mab	mabi	Monoklonaalinen vasta-aine (monoclonal antibody)

**Taulukko 5.75b.** Monoklonaalisia vasta-ainehoidoja. Reseptoriproteiinikinaaseihin ja reseptorien ligandeihin kohdistettuja vasta-aineita on esitetty taulukossa 5.70c.

Monoklonaalinen vasta-aine	Kohde	Käyttöaihe
<b>Lymfaattisiin soluihin kohdistettuja vasta-aineita (ks myös taulukko 5.75c)</b>		
Rituksimabi	CD20	CD20-positiivinen non-Hodgkin-lymfooma, krooninen lymfaattinen leukemia, nivelreuma
Ofatumumabi	CD20	Krooninen lymfaattinen leukemia
Obinutsumabi	CD20	Krooninen lymfaattinen leukemia, follikulaarinen lymfooma
Alemtutsumabi	CD52	Lymfaattiset maligniteetit, multipple sklerosis, immunosuppressio
Daratumumabi	CD38, monitoiminen cADP-riboosihydrolaasientsyymi	Myelooma
Mogamulitsumabi	kemokiinireseptori 4, CCR4	Mycosis fungoides, Sezaryn oireyhtymä
Elotutsumabi	SLAMF7, CD319	Myelooma
Isatuksimabi	CD38	Myelooma
<b>Immuuniaktivaation vapauttajia</b>		
Ipilimumabi	CTLA-4	Melanooma
Pembrolitsumabi	PD-1	Melanooma, ei-pienisoluinen keuhkosyöpä
Nivolumabi	PD-1	Melanooma, ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, munuaissyöpä, Hodgkinin lymfooma
Semiplimabi	PD-1	Ihon okasolusyöpä
Atetsolitsumabi	PD-L1	Uroepiteliaalisyöpä, ei-pienisoluinen keuhkosyöpä
Avelumabi	PD-L1	Ihon merkelinsolusyöpä
Durvalumabi	PD-L1	Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, uroteliaalisyöpä
<b>Muita vasta-aineita</b>		
Dinutuksimabi beeta	GD2 glykolipidi	Neuroblastooma
Siltuksimabi	Interleukiini-6	Castlemanin tauti

CD: cluster of differentiation. Solujen molekyylien immunologiseen luonnehtimiseen käytetty luokittelu.

SLAMF7 (signaling lymphocyte activation molecule family member 7), glykoproteiini luonnollisten tappajasolujen ja myelomasolujen pinnalla.

CTLA-4: Sytotoksiseen T-lymfosyytiin liittyvä antigeeni 4 on reseptori, joka vaimentaa T-solujen aktivaatiota, jotta immuunireaktio ei voimistu liiallisesti. Vaimentavan reseptorin esto ipilimumabin avulla voimistaa T-soluvastetta melanoomasoluja kohtaan.

PD-1: programmed cell death 1 -reseptori (CD279) T-soluissa. Kasvainsolujen tuottama PD-L1 ligandi (CD274, B7-H1) kiinnittyy PD-1-reseptoriin ja vaimentaa T-solujen sytotoksisen vaikutuksen kasvainsoluihin. Vasta-aineet estävät PD-1/PD-1L-interaktion ja T-solujen välittämä immuunivaste vapautuu.

GD2: suurina pitoisuuksina neuroblastoomasoluissa ilmenevä kasvua edistävä glykolipidi.

Taulukko 5.75c. Kaksoispesifisiä ja konjugoituja monoklonaalisia vasta-aineita.

Vasta-aine-konjugaatti		Käyttöaihe
<b>Blinatumomabi</b>	Kaksoispesifinen vasta-aine, sitoutuu leukemiasolun CD19-molekyyliin (B-solu) ja T-solun CD3-molekyyliin.	Akuutti B-solulinjan lymfaattinen leukemia
<b>Katumaksomabi</b>	Sitoutuu syöpäsolun solukalvon EpCAM-molekyyliin ja T-solun CD3-molekyyliin.	Maligni askites, annostellaan vatsaonteloon
<b>Brentuksimabivedotiini</b>	Anti-CD30-vasta-aine + mikrotubuluksiin vaikuttava ja mitoosia estävä monomeytyliauristiini E	Hodgkinin lymfooma, anaplastinen suurisoluinen lymfooma
<b>Gemtutsumabi-otsogamisiini</b>	Anti-CD33-vasta-aine + kasvainanti-biootti kalikeamisiini	Akuutti myeloinen leukemia
<b>Inotutsumabi-otsogamisiini</b>	Anti-CD22-vasta-aine + kasvainanti-biootti kalikeamisiini	Akuutti lymfaattinen leukemia
<b>Polatutsumabi-vedotiini</b>	Anti-CD79b-vasta-aine + mitoosia estävä monomeytyliauristiini E	Diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma
<b>Belantamabi-mafodotiini</b>	Anti-BCMA-vasta-aine, johon on liitetty mikrotubuluksiin vaiuttavat monomeytyliauristaatti F (BCMA-B-solun maturatioantigeeni)	Myelooma
<b>Trastutsumabi-emtansiini</b>	Anti-HER2-vasta-aine + mitoosinestäjä emtansiini (DM1)	HER2-positiivinen rintasyöpä
<b><sup>90</sup>Y-ibritumomabi-tiuksetaani</b>	Anti-CD20-vasta-aine ja radioaktiivinen yttrium	CD20-positiivinen non-Hodgkin-lymfooma

- Anti-PD-1-vasta-aineita nivolumabi, pembrolitsumabi ja semiplimabi
- Anti-PD-1L-vasta-aineita atetsolitsumabi, avelumabi ja durvalumabi
- Vasteita monissa syövässä: melanooma, munuaissyöpä, ei-pienisoluihin keuhkasyöpä, Hodgkinin lymfooma, uroepiteelisyöpä

### Vasta-aineeseen liitetty voimakas solunsalpaaja, sädelähde tai sytotoksinen solu (vasta-ainekonjugaatti)

- Vasta-aineen avulla ohjataan toksiini- tai sädevaikutus tai sytotoksinen T-solu tarkemmin kohdesoluun (taulukko 5.75c).

- Systemiset haitat jäävät vähäisemmiksi.
- Lisäksi lääkkeellä on vasta-aineen immunologinen vaikutus (ks. kuva 5.75b).

### Vasta-aineiden eliminoituminen

- Yleensä hidasta
- Puoliintumisaika on päiviä tai viikkoja.
- Poistuvat elimistöstä proteolyyttisten entsyymien välityksellä, jolloin niistä muodostuu peptidejä ja aminohappoja.
- Munuaisten tai maksan vajaatoiminta vaikuttaa eliminaatioon yleensä vain vähän.

- Komplementtiä estävät solukalvoproteiinit CD55 ja CD59 lisääntyvät myelooman progredioituessa ja resistenssin kehittyessä.
  - Kokeellisesti myeloomasolujen CD55 ja CD59 vähenevät tretinoiinikäsittelyn aikana, jolloin komplementtivälitteinen solutuho voi voimistua.
- Kasvainsolujen signaaliteiden aktivoitumisella ja luuytimen immunologisen ja muun mikroympäristön ominaisuuksilla lienee myös merkittävä osuus lääkeresistenssin synnyssä.

### Lääkitysturvallisuusriskejä

- Samankuuloisia vaikuttavia aineita: daraprim, dinutuksimabi beeta, ramusirimabi
- Samankuuloisia kauppanimiä: Sabrilex
- Lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta.
  - Epäillyistä haittavaikutuksista pyydetään ilmoittamaan [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## 22.40 Dasatinibi

Erkki Elonen, Mika Kontro, Konsta Malmi, Hanna Tolonen

- Sprycel kalvopäällysteinen tabletti 20 mg, 50 mg ja 70 mg, Bristol-Myers Squibb
- Dasatinib kalvopäällysteinen tabletti 20 mg, 50 mg ja 70 mg useita valmistajia
- Synonyymit: BMS-354825
- Toisen polven pienimolekyylinen palautuvasti vaikuttava tyrosiinikinaasin estäjä, tiatsolyyliminopyrimidiinijohdos (ks. taulukko 5.70b)
- Kemiallinen rakenne ks. kuva 22.40.

### Vaikutusmekanismi

#### Tyrosiinikinaasin esto

- Kroonisessa myelooisessa leukemiassa ja Philadelphia-kromosomipositiivisessa akuutissa lymfaattisessa leukemiassa

syntyy kromosomitranslokaation t(9;22) seurauksena epänormaali fuusiogeneeni.

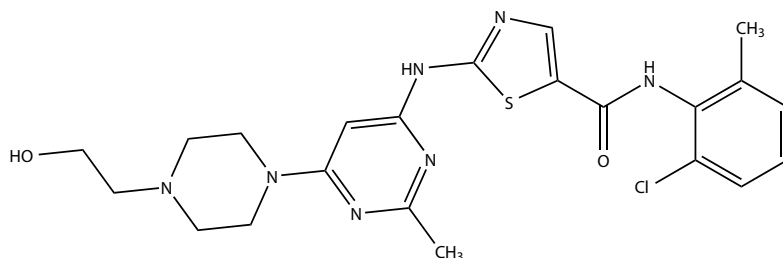
- Koodittaa autonomisesti, kasvutekijöistä riippumattomasti toimivaa tyrosiinikinaasia BCR-ABL.
- BCR-ABL aiheuttaa jakautumissignaalin etenemisen RAS-, RAF-, JUN-, MYC- ja STAT-signaaliteiden kautta.
  - Seurauksena jatkuva jakautuminen ja estynyt apoptoosi
- Dasatinibi sitoutuu BCR-ABL-kinaasiin, mutta eri kohtaan kuin imatinibi.
  - BCR-ABL:n toiminta ja solujen jakautuminen estyy.
  - Solut tuhoutuvat apoptoosin välityksellä.
  - Tehoa osaan imatinibille (ks. 28.30) refraktorisista leukemioista.
- Hoitovaste on yleensä hyvä, mutta elimistöön jää usein pieni määrä pahanlaatuisia soluja (minimaalinen jäännöstauti).
- Kliinisen taudin aktivoitumisen estämiseksi tarvitaan pitkäaikaista lääkitystä.

#### Muita vaikutuskohteita

- Estää myös muita tyrosiinikinaaseja, kuten SRC-perhettä (SRC, LCK, YES, FYN), c-KIT:iä, efriniä ja PDGFR-beetaa.
- Voi vaikuttaa myös joihinkin alavirran kinaaseihin.
- Immunomoduloivilla vaikutuksilla voi olla osuutta kliinisen tehon kannalta.

### Käyttöaiheet

- Virallisia käyttöaiheita
  - Krooninen myeloinen leukemia
  - Philadelphia-kromosomipositiivinen akuutti lymfoblastileukemia, jos aiempi hoito ei ole onnistunut.
  - Käytetään kuitenkin tavanomaisesti osana ensilinjan hoitoa.
  - Pediatriassa potilailla Philadelphia-kromosomipositiivinen krooninen myeloinen leukemia



Kuva 22.40. Dasatinibin rakenne. Dasatinibi on tyrosiinikinaasin estäjä.

## Antotapa ja annos

- Tavallinen annos on 70–140 mg kerta-annoksena suun kautta kerran vuorokaudessa.
- Pediatriassa potilailla annos painon mukaan

## Säilytys ja käsittely

- Valmistaja ei anna erityisolosuhteita tablettien säilytykseen.
- Kirjallisuuden mukaan tabletti voidaan tarvittaessa liettää 30 ml:aan viileää, säilöntäainetonta appelsiini- tai omenamehua.
  - Tabletit laitetaan mehuun kokonaisena ja annetaan seistä 5 minuuttia, minkä jälkeen sekoitetaan.
  - Sekoittaminen toistetaan 4 kertaa (liuoksen annetaan annetaan seistä yhteensä 20 minuuttia).
  - Viimeisen sekoituksen jälkeen liete nautitaan välittömästi.
  - Lasiin mahdollisesti jääneen lääkeaineen saamiseksi lasi huuhdotaan pienellä määrällä mehua, joka juodaan.

## Farmakokinetiikka

- Imeytyminen, huippupitoisuus, sitoutumisen proteiineihin, jakautumistilavuus, eliminaatio ja puoliintumisaika ks. taulukko 22.40a.

## Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

- Ei suositella annosmuutoksia.
- Haittavaikutuksia seurataan huolellisesti.

## Haittavaikutuksia

- Hepatiitti B-viruksen (HBV) uudelleenaktivoitumista on todettu HBV:n kantajilla BCR-ABL:n estäjien käytön yhteydessä.
  - Potilaat tulisi testata HBV-infektioiden varalta ennen dasatinibihoitoa aloitusta.
- Nesteen kertyminen ja pleuranesteily
- Pneumoniitti
- Ripuli ja vatsakipu
- Päänsärky, väsymys ja lihassärky
- Ihottuma
- Sytopenioita voi esiintyä hoidon alussa.
- Aiheuttaa pienelle osalle potilaista keuhkovaltimopaineen nousun.
  - Korjaantuu usein nopeasti dasatinibin tauotuksen jälkeen.

## Yhteisvaikutuksia

### Mahan pH

- Mahan happamuutta vähentävät lääkkeet vähentävät huomattavasti imeytymistä ja heikentävät hoidon tehoa (ks. 9.30).
  - Esimerkiksi happosalpaajat, ranitidiini, famotidiini ja antasidit
  - Famotidiinihoito (H<sub>2</sub>-salpaaja) pienentää dasatinibialtistusta yli 60 %.

Taulukko 22.40a. Dasatinibin farmakokinetiikka.

<b>Imeytyminen</b>	Imeytyy hyvin suun kautta annettuna. Ruoka ei vaikuta merkittävästi hyötyosuuteen. Hapottomasta mahasta imeytyminen on heikentynyt.
<b>Huippupitoisuus</b>	0,5–6 t
<b>Proteiineihin sitoutuminen</b>	96 %
<b>Jakautumistilavuus</b>	2 500 l
<b>Eliminaatio</b>	Metabolituu maksassa CYP3A4:n välityksellä. Syntyvällä aktiivisella metaboliitilla ei ole kliinistä merkitystä. Ulostesiin erittyy 85 % annoksesta, josta 19 % muuttumattomana. Virtsaan erittyy 4 % annoksesta, muuttumattomana vain 0,1 %.
<b><math>t_{1/2}</math></b>	3–5 t

- Lyhytvaikutteista antasidia voidaan käyttää, jos väliaika dasatinibiin on yli 2 tuntia

### CYP3A4-välitteiset

- CYP3A4:n induktorit (taulukko 9.40) pienentävät pitoisuutta ja heikentävät hoidon tehoa.
  - Esimerkiksi rifampisiini, karbamatsiini, fenytoiini, deksametasoni ja mäkikuisma
- CYP3A4:n estäjät (taulukko 9.40) voivat lisätä pitoisuutta ja haittavaikutuksia.
  - Esimerkiksi erytromysiini, klaritromysiini, vorikonatsoli, posakonatsoli ja greippimehu
  - Mahdollisia haittavaikutuksia on syytä tarkkailla.

### Resistenssi

- Resistenssiä aiheuttavat mutaatiot lääkkeen kiinnittymiskohdassa ABL-kinaasissa
  - Mutaatio T315I, jossa ABL-geenin sytosiini on korvautunut tymiinillä ja ABL-proteiinin aminohappo treoniini kookkaammalla isoleusiinilla. Tavallisin resistenssin syy Philadelphia-kromosomiposiitivisissa leukemioissa

- Mutaatiot F317L/I/C,V ja T315A ovat myös yleensä refraktorisia.
- Resistenssitilanteessa mutaation selvittäminen on tärkeää hoitovalinnan kannalta.

- Muita huonon hoitovasteen syitä
  - Interaktiot
  - Huono hoitomyöntyvyys
  - Dasatinibi on uloskuljetusproteiinien p-glykoproteiini (ABCB1) ja BCRP (ABCG2) substraatti.
- Muuta
  - Dasatinibin vaikutus ei riipu sisäänkuljetusproteiini OCT1:sta, kuten imatinibin vaikutus.

### Lääkitysturvallisuusriskejä

- Samankuuloisia vaikuttavia aineita: gefitinibi, lapatinibi ja bosutinibi

### Lääkineuvonnan tueksi

- Ks. taulukko 22.40b.

**Taulukko 22.40b.** Dasatinibia käyttävän potilaan neuvonnan tueksi.

<b>Lääkkeenottamisen ohjeet</b>	Lääke niellään kokonaisena nesteen kanssa. Lääkärin kanssa on hyvä keskustella kaikista käytössä olevista lääkkeistä ja lääkityksen muutoksista. Mahan happamuuteen vaikuttavat lääkkeet huonontavat lääkkeen tehoa. Greippimehua on vältettävä.
<b>Lääkkeen ottamisen ajankohta</b>	Lääke on pyrittävä ottamaan samaan aikaan päivittäin.
<b>Lääkkeen säilyttäminen ja käsittely</b>	Alkuperäispakkauksessa huoneenlämmössä ja poissa lasten ulottuvilta
<b>Tavallisimmat haitat</b>	Anemia, nesteen keräytyminen, löysävatsaisuus, pahoinvointi, lihaskivut
<b>Milloin yhteys hoitopaikkaan</b>	Infektoriski <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Otettava yhteyttä terveydenhuoltoon, jos kuumeinen olo tai flunssan oireita</li> </ul> Mikäli keuhko- tai rintatuntemuksia
<b>Erityistä huomatavaa</b>	Iho suojattava auringolta, käytettävää korkeaa suojakerrointa

## 22.50 Daunorubisiini

*Erkki Elonen, Mika Kontro, Hanna Tolonen, Anni Turunen*

- Cerubidin infuusiokuiva-aine 20 mg, Sanofi-Aventis
  - Erityislupavalmiste
- Daunorubicin injektioneste 2 mg/ml, Pfizer
  - Erityislupavalmiste
- Synonyymit: daunorubicinum, daunomycin, rubimycin, rubidomycin
- Kasvainantibioottien ryhmään kuuluva antrasykliinisolunsalpaaja (ks. 5.40)
- Kemiallinen rakenne ks. kuvat 22.50 ja 5.40a.

### Vaikutusmekanismi

- Sama kuin doksorubisiinilla ks. 22.80.

### Käyttöaihe

- Akuutit leukemiat

### Antotapa ja annostelu

- Tavallinen annos on 30–90 mg/m<sup>2</sup> 1–3 vuorokautena hoitojaksoa kohti.
  - Laskimonsisäisenä infusiona 15–30 minuutissa
  - Injektiona 1–5 minuutissa nopeaan i.v.-infuusioon

### Käyttökuntoon saattaminen ja säilytys

- Avaamaton infuusiokuiva-ainepakkaus säilytetään huoneenlämmössä (alle 25 °C) valolta suojattuna.
- Kuiva-aine on punainen jauhe.
- Avaamaton injektio-liuospakkaus säilytetään jääkaapissa (2–8 °C) valolta suojattuna.
- Injektio-liuos on punainen kirkas neste.
- Kantaliuoksen ja infuusionesteen valmistaminen ja säilyvyys ks. taulukko 22.50a.