

Biologiset lääkkeet

tuovat uusia mahdollisuuksia vaikean nivelreuman hoitoon

Nivelreuman lääkehoito kannattaa aloittaa mahdollisimman varhaisessa vaiheessa, ja tavoitteena on oireiden loppuminen vuoden sisällä hoidon aloittamisesta. Perinteisten lääkkeiden rinnalle on saatu useita biologisia reumalääkkeitä, jotka vaikuttavat tautimekanismeihin.

Nivelreuma on pienten nivelten symmetrinen artriitti. Nivelreuman oireet alkavat yleensä melko hitaasti alkaen pienistä tai keski-suurista nivelistä. Immuunijärjestelmän ”väärin ohjelmoidut” valkosolut hakeutuvat nivelkalvolle aiheuttaen siellä tulehduksen. Tämä johtaa nivelkalvon paksuuntumiseen ja nivelnesteen kertymiseen nivelonteloon. Tulehdussolut tuottavat erilaisia tulehduksen välittäjäaineita kuten *prostaglandiineja*, *tuumorinekroositekijää (TNF)* ja *interleukiineja*.

Sairauden alussa tavallinen taudinkuva on päkiöiden, sorminivelten, ranteiden ja nilkkojen jäykkyys, liikearkuus ja turvotus. Nivelreumalle tyypillisten nivelten lisäksi voi tulehdusta esiintyä myös muissa nivelissä. Näistä tyypillisimpiä ovat kyyrän-, olka-, polvi- ja varsin usein myös lonkkanivel sekä kaularangan nikamanivelet. Nivelreuman edetessä tulehtunut nivelkalvo tunkeutuu alla olevaan luuhun ja rustoon. Tulehtuneen nivelen nivelrako kapenee ja niveliin voi tulla syöpymiä. Myöhemmin nivel voi jäykistyä tai muuttua instabiiliksi niveltä ympäröivien tukirakenteiden vahingoituttua. Nivelreumaan voi liittyä yleisoi-reita kuten väsymystä, ruokahaluttomuutta tai lämpöilyä.

Nivelreuma voi oireilla myös kohtausittain, jolloin niveloireet vaihtavat paikkaa. Välillä potilas on oireeton ja niveloireet voivat jäädä pysyviksi joskus vasta vuosien kuluttua. Tällaista reumaa kutsutaan kansankielessä ”hypyreumaksi”.

Perinteisen lääkityksen teho selviää puolessa vuodessa

Nivelreuman hoidon tavoitteena on potilaan oireettomuus, työ- ja toimintakyvyn säilyttäminen sekä niveltuhojen ja oheissairauksien ehkäiseminen. Lääkehoidon varhainen aloittaminen parantaa ennustetta. Alkuvaiheen intensiivisen hoidon tavoite on saavuttaa remissio (ei oireita eikä niveltulehdukseen sopivia löydöksiä) vuoden sisällä hoidon aloittamisesta. Kuitenkin reumalääkitysten teho ja siedettävyys vaihtelevat lääke- ja potilas-kohtaisesti, min-kä vuoksi lääkit-tyksen valinta ei ole yksinkertaista. Potilaan muut sairaudet, kuten esimerkiksi maksa-, munuais- ja verenkuvamuutokset, vaikuttavat myös lääkit-tyksen valintaan.

Välittömäs-ti nivelreuman diagnosoimisen jälkeen aloitetaan antireumaattinen lääkitys. Perinteisiin reumalääk-keisiin kuuluvat *metotreksaatti*, *sulfasalatsiini*, *malaria-lääkkeet (klorokiini ja hydroksiklorokiini)*, *klorambusili*, *kultayhdisteet*, *leflunomidi*, *podofyllotoksiini*, *sik-*

losporini ja *atsatiopriini*. Metotreksaatti on nykyisin ensisijaislääke ja yleinen yhdistelmähoitoissa. Moniniveltulehduksissa on suositeltavaa aloittaa heti metotreksaatin, sulfasalatsiinin, hydroksiklorokiinin ja pieniannoksisen *prednisolonin* yhdistelmällä. Usein tarvitaan myös nivelensisäistä *glukokortikoidihoitoa*.

Perinteisten reumalääkkeiden teho nähdään 1–6 kuukauden kuluessa. Mikäli lääkityksellä saadaan hyvä teho, hoitoa yleensä jatketaan vuosia. Remissiassa (oireettomassa vaiheessa) olevilta potilailta voidaan yksittäisen lääkkeen annostusta pienentää tai lääkeyhdistelmää keventää.

[jatkuu seuraavalla sivulla](#)



Reumasäätien sairaala Heinolassa oli lääkekehityksen eturintamassa. Kuvassa potilas saa moniammatillista hoitoa.

Joka kymmenennellä biologiset lääkkeet

Mikäli perinteisillä reumalääkkeillä ei päästä tyydyttävään hoitotulokseen, aloitetaan hoito biologisella lääkkeellä. Arviolta 10 % Suomen nivelreumapotilaista käyttää näitä lääkkeitä. Suurin osa heistä käyttää TNF-estäjiä, jotka vähentävät TNF-alfan määrää.

TNF-alfa on keskeinen sekä nivel tulehdusta että -tuhoa välittävä sytokiini ja sen vaikutuksen esto rauhoittaa tulehdusta ja hidastaa nivelvaurioiden syntymistä. Tällä hetkellä käytössä on viisi TNF-estäjää, joko TNF-alfan vasta-aineita (*adalimumabi, infliksimabi, golimumabi, sertolitsumabipegoli*) tai TNF-alfan liukoinen reseptorisalpaaja (*etanersepti*). Niiden teho potilastutkimuksissa on ollut hyvä. TNF-estäjiä käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin tai muiden reumalääkkeiden kanssa, sillä yhdistelmähoidon vasteet ovat olleet monoterapiaa parempia.

Interleukiini 6 (IL-6) on tulehdusta vahvistava sytokiini. Se osallistuu monien tulehdusellisten sairauksien syntyyn ja etenemiseen. IL-6:n reseptoreihin sitoutuvaa *tosilitsumabia* käytetään keskivaikean tai vaikean nivelreuman hoidossa silloin, kun perinteinen lääke tai TNF-estäjä ei ole tuottanut riittävän hyvää hoitovastetta. *Anakinra* on interleukiini 1:n salpaaja, mutta kliinisen näytön perusteella sen teho nivelreuman hoidossa ei ole yhtä hyvä kuin esimerkiksi TNF-estäjien.

Rituksimabi on monoklonaalinen vasta-aine, jonka vaikutus kohdistuu B-solujen pintarakenteisiin. Sitoutuminen johtaa niiden B-lymfosyyttien häviämiseen verenkierrosta, jotka ilmentävät pinnallaan CD20-antigeenia. Samalla reumaattinen tulehdusprosessi vaimenee ja nivelten vaurioituminen vähenee. Hoitovaste ilmaantuu hitaasti 3–4 kuukauden aikana. Rituksimabia suositellaan annettavaksi yhdistelmähoitona metotreksaatin kanssa. *Abatasepti* puolestaan sitoutuu T-solun pinnalla oleviin resepto-

reihin, jolloin T-lymfosyytin aktivaatio estyy. Seurauksena on nivelreuman oireiden lievittyminen. Myös abataseptia annetaan pääasiasiassa yhdessä metotreksaatin kanssa.

Biologiset lääkkeet estävät nivelvaurioita

Suomen Reumatologinen Yhdistys perusti vuonna 1999 kansallisen biologisten lääkkeiden rekisterin (ROB-FIN), jonka avulla näiden lääkkeiden tehoa ja turvallisuutta seurataan.

Rekisterin mukaan kymmenvuotiskautena 1999–2009 vajaat 1700 nivelreumaa sairastavaa potilasta sai biologisia lääkkeitä. Taudin keskimääräinen kesto ennen lääkityksen aloittamista oli yli kymmenen vuotta.

Nivelreuman tehostuneesta ja yhä aktiivisemmasta hoidosta kertoo se, että nykyään hoito biologisilla lääkkeillä pyritään aloittamaan entistä aikaisemmin. Kolmen vuoden kuluessa sairastumisesta aloitettujen biologisten lääkitysten osuus on kasvanut rekisterin alkuvuosien 7 %:sta viime vuosien 20 %:iin. Lisäksi biologisia lääkkeitä määrätään yhä lievempien (keskivaikeiden) tapausten hoitoon. Näiden yhdisteiden nivel tulehdusta rauhoittava teho näyttää olevan samanveroinen kuin perinteisten reumalääkkeiden, mutta ne estävät paremmin nivelvaurioiden syntymä.

Biologisia lääkkeitä saaneista suomalaisista nivelreumapotilaista kliinisesti merkittävän tilan paranemisen saavutti 69 %. Remission oli 1–2 vuoden sisällä saavuttanut 42–50 % potilaista, mikä on merkittävä tulos, kun otetaan huomioon, että kyseessä on potilasryhmä, joka on sairastanut pitkään ja joka ei ole saanut riittävää hoitovastetta perinteisistä reumalääkkeistä.

Jos biologinen lääke ei tehoa, se voidaan vaihtaa toiseen. Useimmiten hoitoa voidaan jatkaa toisella, erilaiseen vaikutusmekanismiin perustuvalla biologisella lääkkeellä.

Haittavaikutukset

Biologisiin reumalääkkeisiin liittyy joitakin haittavaikutuksia. Koska nämä yhdisteet vaikuttavat immuunipuolustusjärjestelmään, ne kaikki lisäävät infektiovaaraa. Biologisia lääkkeitä saaneilla potilailla on raportoitu lisääntyneesti erilaisia hengitysteiden, ihon ja virtsateiden bakteeri-, virus- ja sieni-infektioita.

ROB-FIN-rekisterissä vakavia infektioita (esim. verenmyrkytys, keuhkokuume, tuberkuloosi) esiintyi 1,6 %:lla potilaista. Suomessa Fimean haittavaikutustietokantaan on ilmoitettu 43 tuberkuloositapausta, jotka liittyvät biologisiin lääkkeisiin.

Myös erilaiset infuusio- ja allergiset reaktiot ovat tavallisia ja ne tulevat esiin yleensä ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Biologisten lääkkeiden on epäilty lisäävän tiettyjen syöpätyyppien esiintymistä, mutta toistaiseksi on hankala arvioida, kuinka suuri tämä riski on, koska näitä yhdisteitä on käytetty suhteellisen lyhyen aikaa.

Viimeaikainen lisääntynyt tietämys nivelreuman immunopatogeneesistä on mahdollistanut tautimekanismeihin vaikuttavien biologisten lääkkeiden kehityksen. Nämä uudet yhdisteet tuovat hyötyä varsinkin vaikeaa, perinteiseen hoitoon huonosti reagoivaa tautia sairastaville ja ne saattavat antaa potilaalle mahdollisuuden säästyä etenevän nivelsairaudesta ongelmilta, kuten työkyvyn menetykseltä ja invalidisoitumiselta.



Anne Lecklin
yliopistonlehtori
Itä-Suomen yliopisto
Farmasian laitos

Kirjallisuusviitteet toimituksesta

Nivelreuman biologiset lääkkeet

Lääke	Lääkeryhmä	Kauppanimi ja annostelu	Käyttöindikaatiot
Abatasepti	T-soluestäjä	Orencia® 10 mg/kg i.v. 4 viikon välein *	Nivelreuma, lastenreuma
Adalimumabi	TNF-estäjä	Humira® 40 mg s.c. 2 viikon välein	Nivelreuma, lastenreuma, selkärankareuma, nivelpso- riaasi, Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus
Anakinra	Interleukiini 1:n (IL-1) estäjä	Kineret® 100 mg s.c. kerran päivässä	Nivelreuma
Etanersepti	TNF-estäjä	Enbrel® 50 mg s.c. kerran viikossa	Nivelreuma, lastenreuma, selkärankareuma, nivelpso- riaasi, psoriaasi
Golimumabi	TNF-estäjä	Simponi® 50 mg s.c. kerran kuukaudessa	Nivelreuma, selkäranka- reuma, nivelpso- riaasi
Infliximabi	TNF-estäjä	Remicade® 3 mg/kg i.v. 8 viikon välein	Nivelreuma, selkärankareu- ma, nivelpso- riaasi, psoriaa- si, Crohnin tauti, haavai- nen paksusuolitulehdus
Rituksimabi	B-soluestäjä	MabThera® 1000 mg x 2 i.v. 2 viikon välein	Nivelreuma, krooninen lymfaattinen leukemia, non-Hodgkin-lymfooma
Sertolitsu- mabipegoli	TNF-estäjä	Cimzia® 200 mg s.c. 2 viikon välein	Nivelreuma
Tosilitsumabi	Interleukiini 6:n (IL-6) estäjä	RoActemra® 8 mg/kg i.v. 4 viikon välein	Nivelreuma, lastenreuma

* ylläpitoannos

i.v. = intravenosinen, laskimoon
s.c. = subkutaaninen, ihon alle