

Nivelreumaa ja kihtiä sairastavan potilaan optimaalinen hoito

Aktiivista nivelreumaa sairastavalle potilaalle aloitettiin biologinen lääkitys TNF-alfan salpaajalla tavanomaisiin lääkkeisiin reagoimattoman sairauden sekä reaktiivisen amyloidoosin takia. Tehon hiipumisen ja samanaikaisen kihdin takia lääkitykseksi vaihdettiin IL-1-reseptorin salpaaja, joka nivelreuman lisäksi hillitsee kihtikohtauksia. Erilaisilla vaikutusmekanismeilla toimivien biologisten lääkkeiden määrän lisääntyessä reumapotilaille on helpompi löytää optimaalinen lääkeyhdistelmä.

Oma potilaamme

Seitsemänkymmentäseitsemänvuotiaalla miehellä oli todettu seropositiivinen (reumatekijä 210 U/ml) erosiivinen nivelreuma vuonna 1962. Oikeaan polveen asetettiin tästä syystä tekonivel vuonna 2002. Hänellä oli myös kohonnut verenpaine, krooninen eteisvärinä, sepelvaltimotauti sekä perifeerinen valtimonkoveutumistauti. Painoindeksi oli 29. Potilaan lipidiarvot olivat normaalit. Vuonna 2004 tehtiin oikean reisivaltimon endarterektomia. Samana vuonna potilas kävi ripulitaiipumuksen takia paksusuolen täyhystyksessä, jonka yhteydessä otettujen kudoksenäytteiden perusteella todettiin reaktiivinen amyloidoosi. Sitä pidettiin todennäköisenä ripulin syynä.

Nivelreumaa hoidettiin aktiivisesti ensin tavallisilla reumalääkkeillä, joista kokeiltiin aurotiomalaattia, sulfasalatsiinia, hydroksiklorokiinia, metotreksaattia ja leflunomidia. Näistä kaikista jouduttiin kuitenkin luopumaan haittavaikutusten tai riittämättömän tehon vuoksi. Hoidossa turvaututtiin jatkuvaan glukokortikoidilääkitykseen, koska amyloidoosin takia pyrittiin normaaliin CRP-pitoisuuteen. Vuonna 2005 metotreksaattihoitoon lisättiin biologinen reumalääke adalimumabi, joka on TNF-alfan salpaaja. Tämän lääkityksen myötä niveloireet rauhoittuivat kokonaan. Vuonna 2007 potilas sai epileptisen kohtauksen, jonka tulkittiin MK:n perusteella johtuvan eteisvärinästä liittyvästä emboliasta ja sen seurauksena varfariinilääkityksestä huolimatta kehittyneestä aivoinfarktista. INR-arvossa oli esiintynyt vaihtelua.

Vuonna 2011 TNF-alfan salpaajan käytön aikana potilas sairasti keuhkokuumeen. Sen jälkeen alkoi ilmaantua akuutteja perifeeristen nivelten tulehduksia ja nivelten paikallishoidon tarve lisääntyi. Koska tulehtuneita niveliä oli useita, syntyi vaikutelma lääkityksen tehon hiipumisesta. Myös CRP-arvo oli jatkuvasti suurentunut. Jo vuonna 2009 oli mitattu lisääntyneitä seerumin uraattipitoisuuksia, suurimmillaan arvo oli 750 µmol/l. Hyperurikemian ajateltiin selittyvän sillä, että seerumin kreatiniinipitoisuus (oletettavasti amyloidoosin takia) oli huhtikuusta 2008 lähtien ollut jatkuvasti suurentunut (yli 100 µmol/l). Vuonna 2011 potilaalla oli kihtityyppisiä niveltulehduskohtauksia, ja tuolloin havaittiin erosiiviseen nivelreumaan mutta erityisesti kihtiin sopivat tarkkarajaiset syöpymät kummassakin jalkaterässä usean varpaan tyvinivelessä (KUVA 1). Tyypillisten röntgenmuutosten takia nivelneesteanalyysejä ei tehty. Diureettilääkitystä vähennettiin.

Potilaan tilassa tapahtuneiden muutosten vuoksi TNF-alfan salpaaja vaihdettiin toiseen biologiseen reumalääkkeeseen anakinraan, joka on interleukiini 1:n (IL-1) reseptorin salpaaja (Cohen ym. 2002). Lääkitykseen lisättiin myös allopurinoli (200 mg/vrk). Vuoden 2012 kesäkuun seurantakäynnillä CRP-arvo oli 5 mg/l. Potilas oli lähes oireeton ja vailla havaittavia synoviitteja. Hän käytti metotreksaattia 10 mg kerran viikossa, anakinraa 100 mg ihonalaisena pistoksena kerran vuorokaudessa ja prednisonia 2,5 mg vuorokaudessa. Myös uraattiarvo oli alkanut pienentyä (485 µmol/l).

Pohdinta

Potilaan ongelmat liittyivät kolmeen erilaiseen oireistoon: syöpymiä aiheuttavaan pitkäaikaiseen nivelsairauteen, erilaisiin sydän- ja verisuonioireisiin ja äkillisiin perifeerisiin nivelkipukohtauksiin. Lääkehoidon haasteena olivat tavallisten nivelreuman hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden vaatimaton teho ja näiden valmisteiden aiheuttamat haittavaikutukset. TNF-alfan salpaajalla oli alussa hyvä teho, joka kuitenkin vuosien saatossa näytti heikkenevän. Päänvaivaa aiheuttivat myös sydän- ja veri-



KUVA 1. Röntgenkuva vasemmasta jalkaterästä. Varpaiden II–V tyvinivelissä erottuu uusina löydöksinä tarkkarajaisia kihtierosioiksi tulkittavia muutoksia (nuolet).

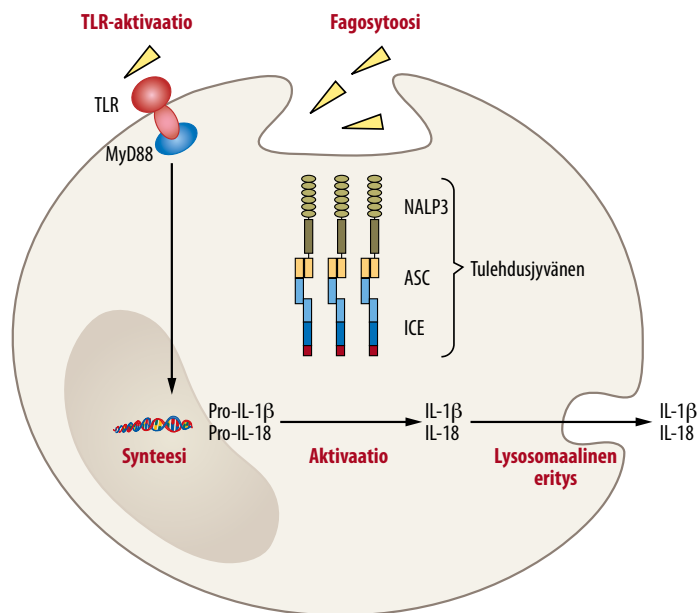
suonisairauden oireet. TNF-alfan salpaajien valmisteyhteenvedon mukaan näitä lääkkeitä ei tulisi määrätä keskivaikeaa tai vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka III–IV) sairastaville. Varovaisuutta on noudatettava, jos vajaatoiminta on lievää (NYHA-luokka I–II). Myöhemmin ilmenneen epileptisen kohtauksen ajateltiin selittyvän sydänperäisen embolian pohjalta. Toisaalta TNF-alfan salpaajien käyttöön on joskus harvoin liitetty demyelinoinivan sairauden puhkeaminen tai paheneminen.

Vuodesta 2009 potilaan sairauden luonne oli muuttunut. Oletettavasti amyloidoosin takia potilaan munuaistilanne oli huonontunut. Vuonna 2009 glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus oli 60 ml/min mutta vuonna 2011 enää 44 ml/min. Tämän vuoksi potilaalle oli kehittynyt hyperurikemia ja kliininen kihti. Kivuliaiden kihtikohtauksiksi

paaja vaihdettiin IL-1-reseptorin salpaajaan (Cohen ym. 2002). Nivelreuman lisäksi anakinran on osoitettu lievittävän nopeasti kipua ja tulehdusta kihdissä, jonka hoidossa myös suurentuneita uraattiarvoja on pyrittävä pienentämään. Lääkkeen vaihtaminen saattoi tämän potilaan tapauksessa tuoda muutakin etua: IL-1-salpauksesta näyttää olevan hyötyä monissa sydän- ja verisuonisairauksissa, eikä sen ole todettu aiheuttavan hermoja suojaavan myeliinikuoren ohenemista.

IL-1-beeta on TNF-alfan ja IL-6:n lisäksi yksi keskeisistä reumasairauksiin liittyvistä sytokiineista. Sen vastinreseptori IL-1RI löytyy lähes kaikista elimistön soluista. Reseptoriinsa sitoutumisen jälkeen IL-1-beeta laukaisee suuren joukon tulehduksen välittäjäaineita, kemokiineja ja muita sytokiineja (Dinarello ym. 2012). Tollin kaltaisten reseptorien (TLR) välittämä heräte IL-1-beetan synteesiin elimistössä voi olla kudoksen hajoaminen, kihtikiteet tai mikrobituote, mutta myös monet muut sytokiinit, kuten IL-1-beeta itse, TNF-alfa ja IL-18. Synteesin keskeisiä tapahtumia ovat kaspasi 1 entsyymien aiheuttama pro-IL-1-beeta-proteiinin muuttuminen aktiiviseksi IL-1-beetaksi. Kaspasi 1 on puolestaan osa monimuotoista tulehdusjyvästä eli NALP3-inflammasomia, jota muun muassa natriumuraattikiteet aktivoivat (Martinon ym. 2009, Julkunen ja Konttinen 2010). Elimistön oma keino rajoittaa IL-1-beetan vaikutuksia on samaan proteiiniperheeseen kuuluva reseptoriantagonisti (IL-1Ra). Sen rekombinantti vastine on anakinra (rHu-IL-1Ra). IL-1-beetan ja sen reseptoriantagonistin epätasapaino ylläpitää tulehdusta ja aiheuttaa tästä johtuvia sairauksia, kuten nivelreumaa ja kihtiä.

Uuden tiedon mukaan IL-1-beetalla on tärkeä rooli monessa paikallisessa tai yleistyneessä tulehdustapahtumassa. Reumasairauksien ja muiden selvästi tulehduskellisten tilojen (Dinarello ym. 2012) lisäksi sen on osoitettu vaikuttavan myös tyypin 2 diabeteksessa (Larsen ym. 2007) ja sydämen vajaatoiminnassa (Abbate ym. 2010, Van Tassel ym. 2012). Kihdin ja inflammasomin yhteydestä on selvä kliininen näyttö (Martinon ym. 2006) (KUVA 2). IL-1:n salpaajalla pyritään lievittämään kihti-



KUVA 2. Kihtikiteiden aiheuttama IL-1-tuotannon lisääntyminen. Kihtikiteiden aikaansaama NALP3-inflamasomin (tulehdusjyvänen) aktivoituminen vapauttaa kaspasii 1:n aktiiviseen muotoonsa, mikä vuorostaan johtaa pro-IL-1-beetan vapautumiseen aktiiviseen muotoonsa (Julkunen ja Konttinen, 2010).

kohtauksen tulehduksellisia oireita, mutta sen hyödyistä ei ole näyttöä pitkäaikaishoidossa tai uraattipitoisuutta vähentävänä lääkkeenä. Pitkäaikaishoidossa käytetään edelleen ruokavalion ohella ksantiinioksidaasin estäjiä, joilla pyritään pienentämään uraattipitoisuus alle arvon 360 $\mu\text{mol/l}$. Diureeteista pyritään eroon, ja niiden käyttöä vähennettiin omankin potilaamme tapauksessa.

Lopuksi

Kuvatunlainen potilas ei ole harvinainen reumatologin vastaanotolla. Pohdittavaksi tulee usein hyvin monimutkainen ongelmien vyyhti, jossa muutokset perussairaudessa, oheissairaudet ja lääkkeiden haittavaikutukset saattavat johtaa tarpeeseen harkita kokonaistilannetta uudelleen. Usein vertaamme omia hoitotuloksiamme kliinissä lääketutkimuksissa saatuihin tuloksiin. On kuitenkin hyvä muistaa, että tutkimuksen aineisto on yleensä yhdenmukaistettu laajojen sisäänotto- ja pois-sulkukriteerien avulla. Maassamme on selvitetty laajojen, kansainvälisestäkin huomiota

herättäneiden tutkimusten avulla tehokkainta tapaa hoitaa varhaista nivelreumaa (Möttönen ym. 1999, Leirisalo-Repo ym. 2012). Uusien tutkimuksien ja uusien lääkeaineiden myötä ymmärryksemme keskeisten välittäjäaineiden toiminnasta ja vaikutuksista reumasairauksissa on syventynyt. Lisäksi haittavaikutusten laajamittainen kerääminen on mahdollistanut eri valmisteiden turvallisuuden vertaamisen (Virkki ym. 2010, Singh ym. 2011). Nykyisin on käytettävissä viidellä eri tavalla vaikuttavia biologisia reumalääkkeitä. Nämä ovat lisäneet merkittävästi mahdollisuuksia ottaa huomioon potilaan yksilölliset ominaisuudet ja liitännäissairaudet. ■

DAN NORDSTRÖM, dosentti, reumatologian erikoislääkäri
HYKS, sisätautien ja reumatologian klinikka
Helsingin yliopisto, kliininen laitos

MARJATTA LEIRISALO-REPO, emeritaprofessori, reumatologian erikoislääkäri
HYKS, reumatologian klinikka

TOM PETERSSON, professori, reumatologian erikoislääkäri
HYKS, sisätautien klinikka,
ja Helsingin yliopisto, kliininen laitos

KIRJALLISUUTTA

- Abbate A, Kontos MC, Grizzard JD, ym. Interleukin-1 blockade with anakinra to prevent adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010;105:1371–7.
- Cohen S, Hurd E, Cush J, ym. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2002;46:614–24.
- Dinarello CA, Simon A, van der Meer JWM. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:633–52.
- Julkunen H, Konttinen YT. Kihdin muuttuva kuva. *Duodecim* 2010;126:1477–85.
- Larsen CM, Faulenbach, M, Vaag A, ym. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007;356:1517–26.
- Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Laasonen L, ym. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-year results from an investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo study). *Ann Rheum Dis*, julkaistu verkossa 30.6.2012.
- Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol* 2009;27:229–65.
- Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, ym. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440:237–41.
- Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, ym. for the FIN-RACo Trial Group. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet* 1999;353:1568–73.
- Singh JA, Wells GA, Christensen R, ym. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD008794.
- Van Tassel BW, Arena RA, Toldo S, ym. Enhanced interleukin-1 activity contributes to exercise intolerance in patients with systolic heart failure. *PLoS ONE* 2012;7:e33438.
- Virkki L, Aaltonen K, Nordström D. Biologiset anti-reumaattiset lääkkeet – käytännön kokemuksia rekisteritilosten valossa. *Duodecim* 2010;126:1487–95.

SIDONNAISUUDET

Dan Nordström: Luentopalkkio (Abbott, BMS, MSD, Pfizer, Roche, SoBi, UCB), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Abbott)

Marjatta Leirisalo-Repo: Luentopalkkio (Roche)

Tom Pettersson: Luentopalkkio (Abbott, Actelion, Bristol-Myers-Squibb, Celgene, GSK, MSD, Pfizer, Swedish Orphan Biovitrum, UCB), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Actelion, Novartis)

Summary

Optimized treatment of a patient having rheumatoid arthritis and gout at the same time

Biologic TNF alpha blocker medication was started for a patient having active rheumatoid arthritis, because the disease was unresponsive to conventional drugs and the patient also had reactive amyloidosis. Due to weakening efficiency and simultaneously occurring gout the medication was replaced by an IL-1 receptor blocker, which in addition to controlling rheumatoid arthritis also acts by suppressing gouty attacks. Finding an optimized drug combination for rheumatoid patients will become easier with the increasing number of biologic drugs functioning through different mechanisms of action.