

Pekka Hannonen, Tapio Rantanen ja Airi Jussila

Mitä biologiset lääkkeet ovat muuttaneet tulehduksellisten reuma-, iho- ja suolistosairauksien hoidossa?

Biologiset valmisteet ovat nopeimmin lisääntyvä lääkeaineryhmä. Hormoni- ja rokotevalmisteiden lisäksi geeniteknologisesti tuotettujen lääkkeiden merkitys on lisääntynyt lukuisissa käyttöaiheissa, erityisesti onkologiassa. Biologiset lääkkeet ovat oleellisesti edistäneet myös tulehduksellisten tuki- ja liikuntaelämistön sekä iho- ja suolistosairauksien hoitoa. Niiden käyttöä rajoittavat vaatimus parenteraalisesta käytöstä, immunogeenisuus, epävarmuus mahdollisista vakavista haitoista sekä erityisesti lääkkeiden kaluus. Alkuperäisvalmisteiden patenttisuojan loppuminen ja samankaltaisten lääkkeiden (biosimilaarien) markkinoinnin odotetaan laskevan myös alkuperäisten biologisten lääkkeiden hintoja.

Biologiset lääkkeet vaikuttavat tautien luonnolliseen kulkuun kohdentamalla tautien patogeneesin kannalta kriittisiin molekyyliin. Niitä käytetään keskivaikeaa tai vaikeaa tulehduksellista tuki- ja liikuntaelinsairautta, suolistosairautta tai ihotauteja sairastaville potilaille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tai siedä tavanomaisia pienimolekyyllisiä lääkkeitä (1, 2, 3).

TAULUKOISSA 1 ja 2 on lueteltu Suomessa myyntiluvan saaneet edellä mainittuihin sairauksiin nykyisin käytettävissä olevat lääkkeet, niiden geneeriset INN-nimet (international nonproprietary name), vaikutusmekanismi, hyväksytyt käyttöaiheet ja Pharmaca Fennican mukaan tavallisimmat haitat.

Tulehduksellisten tuki- ja liikuntaelinsairauksien hoito

Tulehduksellisten reumasairauksien lääkehoitoa on kehitetty empiirisesti. Keskeistä tavoitteellisessa hoitostrategiassa ovat paremman hoitotuloksen tavoittelu (oireettomuus tai vähäoireisuus ja normaali toimintakyky), tiivis,

kvantitatiivinen seuranta, tehokkaan tavanomaisen lääkehoidon välitön käynnistäminen diagnoosin varmistuttua ja lääkityksen joustava vaihtaminen, tarvittaessa biologisiin valmisteisiin, tavoitteen saavuttamiseksi. Tärkeä osa hoitoa on potilaan sitouttaminen moniammatillisen työryhmän hoitoon ja ohjaukseen (4).

Spondylartriitteja ja psoriaasiin liittyvää nivelulehdusta sairastavilla potilailla tavoitteellista hoitostrategiaa ei ole etenevissä tutkimuksissa verrattu tavanomaiseen hoitomalliin, mutta on erittäin todennäköistä, että tavoitteellinen hoito toimii näissäkin potilasryhmissä (5).

Nivelreuma. Suurin osa nivelreumapotiilaista pääsee tavoitteeseen tavanomaisilla reumalääkkeillä ja niiden yhdistelmillä. Metotrekssaatti on lääkehoidon perusta.

Osa huonoennusteista nivelreumaa sairastavista potilaista ei kuitenkaan saa tavanomaisista lääkkeistä riittävää apua (6). Heille on tällä hetkellä käytettävissä yhdeksän biologista lääkettä, jotka toimivat viidellä eri vaikutusmekanismilla. Osaavissa käsissä nämä lääkkeet ovat tehokkaita ja turvallisia. Niiden tehossa ei ole osoitettu eroja lukuun ottamatta anakinraa, joka

TAULUKKO 1. TNF:n salpaajat ja niiden hyväksytyt käyttöaiheet. Lääkkeiden yleisimpiä haittoja ovat ylähengitystietulehdukset, keskushermosto-oireet, tuki- ja liikuntaelinoireet, leukosytopenia, joskus opportunististen mikrobien aiheuttamat infektiot (erityisesti tuberkuloosi) ja psoriaasin (erityisesti palmoplantaarisen pustuloosin) puhkeaminen.

Käyttöaihe	Adalimumabi	Etanersepti	Golimumabi	Infliximabi	Sertoliitsumabipegoli
Nivelreuma	✓	✓	✓	✓	✓
Lastenreuma	✓	✓			
Aksiaalinen spondylartriitti	✓	✓	✓		✓
Selkärankareuma	✓	✓	✓	✓	✓
Nivelpsoriaasi	✓ ¹	✓ ³	✓	✓	✓
Crohnin tauti (regionaalinen enteriitti)	✓ ²			✓ ^{2,3}	
Haavainen paksusuolitulo-lehdus	✓		✓	✓ ²	
Psoriaasi	✓ ¹	✓ ²		✓	
Märkivä hikirauhastulehdus (hidradenitis suppurativa)	✓				

¹Neljä vuotta täyttäneille

²Kuusi vuotta täyttäneille

³Kaksitoista vuotta täyttäneille

on muita heikkotehosempi. Tosilitsumabia lukuun ottamatta biologisten lääkkeiden teho lisääntyy metotreksaattiin yhdistettynä (4).

Biologisten täsmälääkkeiden kehittämisen arveltiin mahdollistavan kullekin lääkkeelle parhaiten valikoitavat potilasryhmät. Toistaiseksi sopivia biomerkkiaineita ei kuitenkaan ole käytettävissä.

Valtaosa nivelreuman kustannuksista on epäsuoria, työpanoksen menetyksestä johtuvia. Varhaisen remission saavuttaminen turvaa työkyvyn (7). Nivelreumapotilaat joutuvat yhä harvemmin jäämään työkyvyttömyyseläkkeelle nivelreuman varhaisvaiheessa (8). Nivelreuman tehokas hoito säästää myös sairaanhoitokustannuksia. Nivelreumapotilaiden sairaalahoitopäivät ovat kymmenen viime vuoden aikana vähentyneet 80 %. Suurin osa säästöistä johtuu leikkaushoidon tarpeen vähenemisestä. Nivelreuman konservatiivinen erikoissairaanhoito on lähes kokonaan muuttunut polikliiniseksi ja päiväsairalatoiminnaksi (9). Farmakoepidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että nivelreuman tehokas hoito vähentää

potilaiden ennen aikaista kuolleisuutta (10). Erityisesti väheneminen johtuu pienentyneestä kuolleisuudesta sydän- ja verisuonitauteihin (11). Nivelreuman hyvä hoitotulos tuottaa siis huomattavia säästöjä ja parantaa potilaiden elämänlaatua, toiminta- ja työkykyä sekä vähentää ennen aikaista kuolleisuutta (4).

Selkärankareuma ja muut spondylartriitit. Selkärankareuman ja aksiaalisten spondylartriittien keskeinen piirre on selkärangan kiinnittymiskohtien eli ligamentti-luuliitosten ja fasettinivelten sekä risti-suoliluunivelten tulehdus. Näihin HLA-B27-antigeeniin liittyviin tulehduksellisiin sairauksiin kuuluvat myös reaktiiviset artriitit, tulehduksellisiin suolistotauteihin liittyvät niveltulehdukset sekä osa lapsuusiässä puhjenneista niveltulehduksista ja psoriaasiartriiteista. Samaan ryhmään kuuluvat myös entesiitit, jotka ovat joidenkin potilaiden ensisijainen oire. Kaikki nämä sairaudet voivat johtaa täysimuotoiseen selkärankareumaan.

Potilaan ohjaus ja fysioterapia ovat keskeisiä hoitomuotoja selän virheasentojen estämiseksi. Tulehduskipulääkkeet helpottavat oireita

TAULUKKO 2. Muut TNF:n salpaajien lisäksi tulehduksellisiin tuki- ja liikuntaelin-, suolisto- ja ihosairauksiin myyntiluvan saaneet biologiset lääkkeet.

Vaikutusmekanismi	INN-nimi	Käyttöaiheet	Yleisimmät haitat
T-solujen signaaloinnin esto (koaktivaation esto)	Abatasepti	Nivelreuma Lastenreuma ¹	Hengitystie- ja virtsatie-infektiot (tuberkuloosin reaktivaatio, herpes-infektiot)
IL-6:n salpaus	Tosilitsumabi	Nivelreuma Lastenreuma	Ylähengitystieinfektiot Neutropenia Hyperkolesterolemia (kuumeen nousun estyminen)
IL-12:n ja IL-23:n salpaus	Ustekinumabi	Läiskäpsoriaasi Nivelpsoriaasi	Infektiot Keskushermosto-oireet Tuki- ja liikuntaelinoireet
IL-17A:n salpaus	Sekukinumabi	Läiskäpsoriaasi Nivelpsoriaasi Selkärankareuma	Ylähengitystieinfektiot Ripuli Nokkosihottuma
B-solujen tuhoaminen	Rituksimabi	Nivelreuma ANCA-vaskuliitit	Infektiot Neutropenia (mahdollinen myös myöhäisenä, 3–12 kk hoidon jälkeen) Pahoinvointi Kutina Vakavat infuusioreaktiot (Hepatiittiviruksen reaktivaatio) (Etenevä multifokaalinen leukoenkefalopatia)
B-soluja aktivoivan tekijän (BAFF) esto	Belimumabi	SLE (lupus erythematosus disseminatus)	Infektiot Masennus Unettomuus Suolisto-oireet Tuki- ja liikuntaelinoireet Ihottuma
α4β7-integriinin esto	Vedolitsumabi	Haavainen paksusuolitulehdus Crohnin tauti	Infektiot Päänsärky Nivelkivut
IL-1β:n esto	Kanakinumabi²	Kryopyriiniin liittyvät oireyhtymät Krooninen kihti Yleisoireinen lastenreuma	Infektioalttius Keskushermosto- ja tuki- ja liikuntaelinoireet Neutropenia
IL-1:n esto	Anakinra	Nivelreuma Lastenreuma ¹ Kryopyriiniin liittyvät oireyhtymät (myös lapsilla)	Infektiot Päänsärky Neutropenia
IgE:n esto	Omalitsumabi	Astma Krooninen nokkosihottuma	Kuume Päänsärky Ylävatsakipu

¹Ei valmisteyhteenvedon mukainen käyttöaihe (31.12.2015)

²Ei Pharmacia Fennicassa (31.12.2015)

selvästi paremmin kuin selän rappeuttavissa sairauksissa, ja hoitokokeilu on tärkeä osa selkäkivun erotusdiagnoosiikkaa (12). Nuorilla potilailla tulehduskipulääkkeitä voidaan pitää turvallisina, toistaiseksi liian niukasti hyödynnettyinä ensilinjan lääkehoitona.

Biologisten lääkkeiden valikoima on vähäisempi kuin nivelreuman hoidossa. TNF:n salpajiin turvaututaan, mikäli taudin tulehduskellinen aktiivisuus jatkuu elämänlaatua huonontavana (tautiaktiivisuus BASDAI-indeksin mukaan > 4) tulehduskipu- ja salatsosulfapyridiinihoidosta huolimatta tai oireisiin liittyy merkittävää magneettikuvauksella varmistettua tulehdusta. Tavanomaisten reumalääkkeiden ja glukokortikoidien tehottomuuden vuoksi nivelreumapotilaita suurempi osa spondylartriittipotilaista joutuu turvautumaan biologisiin lääkkeisiin (12, 13).

TNF:n salpaajia ja sekukinumabia lukuun ottamatta muiden myyntiluvallisten biologisten lääkkeiden merkitys tulehduskellisten selkäsairauksien hoidossa on vähäinen.

Toistaiseksi ei ole voitu vakuuttavasti osoittaa, että biologiset lääkkeet estäisivät tulehduskellisten selkäsairauksien rakennemuutoksia, mutta lääkkeiden oireita helpottava vaikutus mahdollistaa potilaan omatoimisen fyysisen harjoittelun ja estää virheasentojen kehittymistä. Tutkimuksia biologisten lääkkeiden merkityksestä tulehduskellisistä selkäsairauksista kärsivien potilaiden työkykyyn ja oheissairastavuuteen on niukasti, mutta potilaita hoitavat reumatologit tietävät työkyvyn säilyvän ja jopa palautuvan biologisten lääkkeiden avulla.

Psoriaasiin liittyvä niveltulehdus. Psoriaasiin liittyvä tulehduskellinen tuki- ja liikuntaelinsairaus on heterogeeninen, joskus vakava ja invalidisoiva sairaus. Keskivaikeaa tai vaikeaa ihopsoriaasia sairastavilla nivelpsoriaasin riski kasvaa. Pienellä osalla potilaista niveloireet edeltävät iho-oireita. Iho- ja nivelpsoriaasin hoidon tavoitteena ovat oireiden minimointi, elämänlaadun parantaminen ja työ- ja toimintakyvyn säilyttäminen (14). Nivelpsoriaasia sairastavien potilaiden hoidosta varsinaisilla

reumalääkkeillä on tehty vähän laadukkaita hoitotutkimuksia. Millään tavanomaisella pienimolekyylisellä reumalääkkeellä ei ole osoitettu saatavan vakuuttavaa tehoa ensisijaisesti enteesitteinä tai aksiaalisesti oireilevaan tulehduskelliseen selkäsairauteen (15).

Metotreksaatti ja siklosporiini sekä mahdollisesti leflunomidikin tehoavat tyydyttävästi perifeerisiin niveltulehduksiin.

Ensisijaisesti aksiaalisesti oireilevien potilaiden hoidossa kannattaa yrittää oireiden lievitystä tulehduskipulääkkeillä ennen biologisiin lääkkeisiin siirtymistä. Biologisten lääkkeiden tehoa ei ole verrattu tavanomaisiin reumalääkkeisiin. TNF:n salpaajien välillä ei ole todettu merkitseviä tehoeroja. Ustekinumabia ja sekukinumabia ei ole verrattu TNF:n salpajiin samassa etenevässä tutkimuksessa, mutta niiden teho ja siedettävyyden tasot eivät ole verrattavissa. Potilaille tehtyjen kyselyjen perusteella spondylartriiteista ja psoriaasiin liittyvistä niveltulehduksista potilaille koitua rasite on verrannollinen nivelreuman aiheuttamaan rasitteeseen (13).

Tulehduskellisten ihotautien hoito

Psoriaasi. Keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoito on biologisten lääkkeiden saapumisen myötä muuttunut suuresti. Edellinen suuri muutos tapahtui 1970-luvun jälkipuoliskolla, kun PUVA-hoidolla voitiin korvata valtaosa psoriaasin 3–5 viikon pituisista vuodeosastohoitojaksoista. Tuolloin vaikean psoriaasin hoitokustannukset pienenevät olennaisesti.

Ennen biologisia lääkkeitä hoidon tavoitteena oli saada suurin osa ihosta tilapäisesti siistityksi, minkä jälkeen yleensä jäätettiin odottelemaan ihomuutosten palaamista ja pahenemista, jolloin käynnistettiin hoito uudelleen joko samalla tai eri lääkkeellä tai menetelmällä. Pääasiallisia hoitomuotoja olivat ultraviolettihoitot (PUVA, UVB) ja systeemiset asitretiini-, metotreksaatti- tai siklosporiinihoitot. Pai-

kallishoidoilla yritettiin sinnitellä uuteen kuuriin saakka. Yksittäisen hoitomuodon kumuloituvien haittojen välttämiseksi suositeltiin hoitojen kierrätystä (16). Tapoihin ei kuulunut numeerisesti mitata taudin vaikeutta eikä paranemista, saati sitten potilaan elämänlaatua.

Biologisten lääkkeiden myötä reilun kymmenen viime vuoden aikana on yleismaailmallisesti muodostunut rutii-niksi määrittää läiskäpsoriaasin vaikeus käyttämällä mittareina läiskien pinta-alan prosenttiosuutta koko ihosta (BSA, body surface area), PASI-indeksiä (psoriasis area and severity index) sekä elämänlaatumittaria (DLQI, dermatology life quality index). Hyväksi hoitotulokseksi ja hoidon tavoitteeksi on sovittu PASI:n 75 %:n pieneneminen (PASI 75) pitkäaikaisesti (14). Viime aikoina IL-17:n salpaajilla saavutetut hyvät hoitotulokset ovat herättäneet keskustelun tavoitteen asettamisesta lukemaan PASI 90.

Siirtymiselle psoriaasin jaksottaisesta hoidosta jatkuvaan taudin hallintaan on hyvät perusteet. Psoriaasi heikentää potilaan elämänlaatua yhtä paljon tai enemmän kuin useat vakaviksi koetut yleissairaudet (17). Jaksoittainen hoito ei riitä korjaamaan asiaa. Psoriaasiin liittyy verisuonisairauksien riskitekijöitä, ja potilailla havaitaan muuta väestöä enemmän sydän- ja verisuonitapahtumia, joihin liittyy vaikean psoriaasin yhteydessä ylikuolleisuutta (18). Laajaa tulehdusta ihossa pidetään yhtenä osatekijänä. Kuten reumatautienkin hoidossa, näyttää vaikean psoriaasin systeeminen tulehdusta ehkäisevä hoito metotreksaatilla tai TNF:n estäjillä vähentävän sydän- ja verisuonitapahtumia (19).

Biologiset lääkkeet ovat osoittautuneet tavanomaisia systeemisiä lääkehoitoja tehokkaammiksi, turvallisemmiksi ja paremmin pitkäaikaiseen ylläpitohoitoon soveltuviksi. Aikaisemmin hoitoresistenteissä tapauksissa päästään nykyään yleensä tavoitteen mukaisiin hoitotuloksiin, joskin tavanomaisiin hoitoihin verrattuna korkeammin lääkekustannuksin. Säästöjä syntyy työ- ja toimintakyvyn palautumisesta sekä pienentyneistä vuodeosastohoitto-, eläke- ja sosiaalikulunnuksista.



Märkivä hikirauhastulehdus. Adalimumabi on äskettäin hyväksytty keskivaikean tai vaikean märkivän hikirauhastulehduksen (hidradenitis suppurativa) hoitoon, mutta käytännön kokemukset Suomessa ovat toistaiseksi varsin niukat.

Pitkäaikainen nokkosihottuma. Euroopan lääkevirasto on keväällä 2014 hyväksynyt IgE-vasta-aine omalitsumabin kroonisen spontaanin urtikarian hoitoon. Sitä voidaan käyttää vaikeaoireisissa tapauksissa, kun potilas ei reagoi H1-antihistamiinihoitoon suurennettulakaan annoksella. Lääkkeellä ei ole artikkelin kirjoitushetkellä vielä sairausvakuutuskorvattavuutta Suomessa, mutta sitä on muutamissa vaikeissa tapauksissa menestyksellisesti käytetty sairaalan poliklinikassa kerran kuukaudessa annettavana puolen vuoden hoitona. Hoidon hyödystä on äskettäin julkaistu hyvän GRADE-arvion antanut systeeminen katsaus (20).

Muu käyttö ihotautien hoidossa. Joitakin biologisia lääkkeitä on jo pitkään satunnaisesti käytetty eräiden ihotautien hoidossa hyväksytyjen käyttöaiheiden ulkopuolella: rituksimabia pemfiguksen ja muiden rakkulaihottumien hoidossa sekä infliksimabia muun muassa pyoderma gangraenosumin hoidossa

Ydinasiat

- ▶ Biologiset lääkkeet ovat huomattava hoidollinen edistysaskel tulehduksellisten tuki- ja liikuntaelin- sekä suolistosairauksien ja psoriaasin hoidossa.
- ▶ Näiden täsmälääkkeiden vaikutus kohdentuu sairauksien patogeneesin kanalta keskeisiin molekyyliihin.
- ▶ Elimistölle vieraat suurimolekyyliset ja siten immunogeeniset biologiset lääkevalmisteet joudutaan antamaan parenteraalisesti.
- ▶ Lääkkeet heikentävät immuunipuolustusta ja altistavat saajansa infektioille.
- ▶ Näiden lääkkeiden laajamittaisen käytön suurin este on niiden kalleus, mitä biosimilaarivalmisteiden yleistymisenkään ei kokonaan poista.

(21). Näillä on voitu välttää tai vähentää pitkäaikaisen suuriannoksisen glukokortikoidi- ja solunsalpaajalääkityksen haittoja.

Tulehdukselliset suolistotaudit

Haavaiselle paksusuolitulehdukselle ja Crohnin taudille (regionaalinen enteriitti) on tyypillistä pahenemisvaiheiden ja oireettomien vaiheiden vaihtelu. Crohnin tauti on alkuvaiheessa tyypillisesti tulehduksellinen, mutta tulehduksen jatkuessa voi kehittyä suolitukoksia, märkäsäkkeitä ja fisteleitä. Merkittävä osa Crohn-potilaista joutuu komplikaatioiden vuoksi leikkaushoitoon, monet useasti (22). Haavaista paksusuolitulehduksista sairastavistakin 20–30 % päätyy leikkaushoitoon (22).

Kroonisten tulehduksellisten suolistosairauksien lääkehoito on kehittynyt 1950-luvulta lähtien, jolloin glukokortikoidien käyttö haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa muutti taudin ennustetta merkittävästi. Tulehdusmekanismien parempi tuntemus parin viimeksi kuluneen vuosikymmenen aikana on mahdollistanut uusien hoitojen kehittämisen, mutta parantavaa hoitoa ei toistaiseksi ole.

Lääkehoidon tavoite on muuttunut oireiden hoidosta limakalvon parantamiseen ja komplikaatioiden estoon (23, 24). Hoitovaste tulee arvioida luotettavasti. Limakalvon paranemisen on osoitettu vähentävän leikkauksia ja sairaalahoitoja (25). Glukokortikoidihoito ei estä pahenemisvaiheita, ja hoidon tavoitteena on remissio ilman glukokortikoidilääkitystä (26). Vaikka suurin osa potilaista pysyy remissiossa 5-aminosalisyylihappovalmisteilla ja immunosuppressiivisella lääkehoidolla, yhä suurempi määrä potilaita tarvitsee remission saavuttamiseksi ja ylläpitämiseksi biologisia lääkkeitä. Haavaista paksusuolitulehduksista sairastaville on tällä hetkellä käytettävissä neljä ja Crohn-potilaille kolme kahdella eri vaikutusmekanismilla toimivaa biologista lääkettä (TAULUKOT 1 ja 2).

Kontrolloiduissa tutkimuksissa TNF-alfa:n estäjähoidon on osoitettu olevan lumelääkettä tehokkaampi limakalvoparanemisen saavuttamisessa sekä remission induktiossa ja ylläpidossa (22, 27). TNF-alfan estäjillä on kontrolloiduissa tutkimuksissa saatu hyviä tuloksia myös fisteleitä muodostavassa Crohnin taudissa (22). Integriinin estäjä vedolitsumabi sai myyntiluvan 2014 sekä Crohnin taudin että haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon ja vaikuttaa lupaavalta ennen kaikkea jälkimmäisen hoidossa (2).

Kontrolloiduissa tutkimuksissa hoidon TNF-alfan estäjillä on osoitettu vähentävän leikkauksia, joskin väestötutkimuksista on saatu ristiriitaisia tuloksia (22, 27, 28). Tuoreen meta-analyysin ja systemaattisen katsauksen mukaan sekä Crohnin tautia että haavaista paksusuolitulehduksista sairastavien leikkaukset ovat vähentyneet kymmenen ensimmäisen vuoden aikana taudin toteamisesta (29). Tanskalaisessa 48 967 potilasta käsittävässä tutkimuksessa selvitettiin lääkehoidon vaikutusta vuosina 1979–2011 diagnosoitujen suolitulehduspotilaiden leikkausriskiin (30). Tiopuriinien ja TNF-alfan estäjien käyttö lisääntyi merkittävästi, ja leikkausten määrä väheni sekä Crohnin tautia että haavaista paksusuolitulehduksista sairastavilla. Näiden lääkkeiden käytön lisääntymisen ei voitu kuitenkaan osoittaa vähentäneen leikkauksia. Hollantilaisessa väestötutkimuksessa varhaisten kolektomioiden

määrän haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla todettiin kahden viime vuosikymmenen aikana vähentyneen. Vähentymistä ei enää viime vuosina havaittu huolimatta biologista hoitoa saavien potilaiden osuuden lisääntymisestä (31). Myöhempien kolektomioiden määrät pysyivät muuttumattomina (31). Kontrolloiduissa tutkimuksissa TNF-alfan estohoidon on osoitettu vähentävän sairaalahoidoja (22, 27, 28). Hollantilaisen väestötutkimuksen mukaan sairaalahoidot eivät kuitenkaan olleet vähentyneet haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla kahden viime vuosikymmenen aikana solunsalpaaja- ja biologisen hoidon lisääntymisestä huolimatta (31).

Vaikka kontrolloiduissa tutkimuksissa TNF-alfan estäjien käyttäjät ovat pystyneet aiempaa useammin lopettamaan glukokortikoidien käytön, ei solunsalpaajien tai TNF-alfan estäjien käyttö vähentänyt glukokortikoidien käyttöä väestötutkimuksessa (26).

PEKKA HANNONEN, LKT, sisätautiopin dosentti, reumatologian emeritusprofessori
Keski-Suomen keskussairaala, sisätautien vastualue

TAPIO RANTANEN, LL, iho- ja sukupuolitautien erikoislääkäri
Koskiklinikka, Tampere

AIRI JUSSILA, LT, sisätautien ja gastroenterologian erikoislääkäri
Tampereen yliopistollinen keskussairaala, gastroenterologian vastualue

Lopuksi

TNF-alfan estäjät ja immuunivasteen muuttajat ovat muuttaneet kroonisten tulehduksellisten suolistotautien hoitoa mahdollistamalla limakalvon paranemisen. Nykyisin käytössä olevat lääkkeet tehoavat vain osalla potilaista, ja saavutettu vaste voidaan menettää. Vasteen menettämiseen johtavia mekanismeja TNF-alfan estohoidossa ei täysin tunneta, mutta joissain tapauksissa ilmiö liittyy lääkevastaineiden muodostukseen. Kontrolloiduissa tutkimuksissa leikkausten ja sairaalahoidojen määrät ovat vähentyneet. Vielä ei tiedetä, vähentääkö biologinen lääkehoito pitemmässä seurannassa leikkauksia ja sairaalahoidon tarvetta. Aikaisemmin aloitettu biologinen lääkehoito saattaisi estää nykyistä paremmin komplikaatioiden kehittymistä ja myös leikkauksia. ■

SIDONNAISUUDET

Pekka Hannonen: Asiantuntijapalkkio (Abbvie, Astra-Zeneca, MSD, Mundipharma, Roche, Abbvie, MSD, Pfizer, Roche, MSD, Mundipharma), matkakorvaus (BMS, MSD, Pfizer, Roche), luentopalkkio (Abbvie, Astra-Zeneca, BMS, MSD, Pfizer, Roche, Professio Finland)

Tapio Rantanen: Asiantuntijapalkkio (Abbott Oy, Abbott Oy, Janssen-Cilag Oy, Janssen-Cilag Oy, Pfizer Oy/Wyeth Oy, Schering-Plough Oy), luentopalkkio (Abbott Oy, Janssen-Cilag Oy, MSD Finland Oy/Schering-Plough Oy, Pfizer Oy/Wyeth Oy, Professio Finland Oy), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Leo Pharma Oy), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Abbott Oy, Janssen-Cilag Oy, MSD Finland Oy, Pfizer Oy)

Airi Jussila: Asiantuntijapalkkio (Abbvie, MSD, Ferring, Tillots-Pharma), luentopalkkio (Abbvie, MSD, Takeda, Tillots-Pharma, Ferring, Abbot), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Abbvie, MSD, Takeda, Tillots-Pharma, Ferring)

SUMMARY

What have biological drugs changed in inflammatory rheumatic, skin and bowel diseases?

Biological drugs are the most rapidly growing group of medicinal agents. In addition to hormone and vaccine products, the significance of drugs produced using genetic engineering has increased in numerous indications, especially in oncology. Furthermore, they have significantly contributed to the treatment of inflammatory musculoskeletal as well as cutaneous and intestinal diseases. Their use is limited by parenteral administration, immunogenicity, uncertainty about possible severe adverse effects and especially the high price of the drugs. The cessation of patent protection of the original brand pharmaceuticals, and marketing of biosimilar drugs are expected to lower the prices of the original biological, as well.

KIRJALLISUUTTA

1. Hannonen P, Korpela M. Biologiset lääkkeet nivelreuman hoidossa: milloin, mahdollisuudet, vaarat? *Duodecim* 2010;126:1451–3.
2. Sipponen T, Färkkilä M, Kolho KL. Uusia vaihtoehtoja tulehduksellisten suolistosairauksien hoitoon. *Duodecim* 2014;130:1391–8.
3. Mälikönen T. Uudet biologiset lääkkeet tulehduksellisten ihosairauksien hoidossa. *Duodecim* 2014;130:627–34.
4. Nivelreuma [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Reumatologisen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2015 [päivitetty 8.6.2015]. www.kaypahoito.fi.
5. Smolen JS, Braun J, Dougados M, ym. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014;73:6–16.
6. Sokka T, Haugeberg G, Asikainen J, ym. Similar clinical outcomes in rheumatoid arthritis with more versus less expensive treatment strategies. Observational data from two rheumatology clinics. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:409–14.
7. Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T, ym. Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: five-year experience from the FIN-RACo trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:36–41.
8. Rantalaiho VM, Kautiainen H, Järvenpää S, ym. Decline in work disability caused by early rheumatoid arthritis: results from a nationwide Finnish register, 2000–8. *Ann Rheum Dis* 2013;72:672–7.
9. Hakala M, Häkkinen A. Kuntoutuksen tarve ja luonne ovat muuttuneet nivelreumassa. *Duodecim* 2012;128:2295–7.
10. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173–7.
11. Kerola AM, Nieminen TV, Virta LJ, ym. No increased cardiovascular mortality among early rheumatoid arthritis patients: a nationwide register study in 2000–2008. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:391–8.
12. Braun J, van der Berg R, Baraliakos X, ym. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896–904.
13. Michelsen B, Fiane R, Diamantopoulos P, ym. A comparison of disease burden in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *PLoS One* 2015;10:e0123582.
14. Psoriaasi (iho ja nivelet) [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Ihotautilääkäriyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2012 [päivitetty 26.6.2012]. www.kaypahoito.fi.
15. Gossec L, Smolen JS, Gajoux-Viala C, ym. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012;71:4–12.
16. Weinstein GD, White GM. An approach to the treatment of moderate to severe psoriasis with rotational therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:454–9.
17. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(3 Pt 1):401–7.
18. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000062.
19. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, ym. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1128–34.
20. Urgert MC, van den Elzen MT, Knulst AC, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and GRADE assessment. *Br J Dermatol* 2015;173:404–15.
21. Wang HH, Liu CW, Li YC, Huang YC. Efficacy of rituximab for pemphigus: a systematic review and meta-analysis of different regimens. *Acta Derm Venereol* 2015;95:928–32.
22. Sokol H, Seksik P, Cosnes J. Complications and surgery in the inflammatory bowel diseases biological era. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30:378–84.
23. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, ym. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1042–50.
24. Sandborn WJ, Hanauer S, Van Assche G, ym. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2014;8:927–35.
25. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH; IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;133:412–22.
26. Targownik LE, Nugent Z, Singh H, Bernstein CN. Prevalence of and outcomes associated with corticosteroid prescription in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:622–30.
27. Lopez A, Ford AC, Colombel JF, Reinisch W, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Efficacy of tumour necrosis factor antagonists on remission, colectomy and hospitalisations in ulcerative colitis: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Dig Liver Dis* 2015;47:356–64.
28. Costa J, Magro F, Caldeira D, Alarcão J, Sousa R, Vaz-Carneiro A. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2098–110.
29. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, ym. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology* 2013;145:996–1006.
30. Rungoe C, Langholz E, Andersson M, ym. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979–2011. *Gut* 2014;63:1607–16.
31. Jeuring SF, Bours PH, Zeegers MP, ym. Disease outcome of ulcerative colitis in an era of changing treatment strategies: results from the Dutch population-based IBDNL cohort. *J Crohns Colitis* 2015;9:837–45.