

Veli-Jukka Anttila, Johanna Haapamäki, Ritva Peltomaa, Tarja Tiippana-Kinnunen ja Riitta Luosujärvi

Biologisten lääkkeiden tauotus tulehduksellisia tauteja sairastavilla

Biologisten lääkkeiden käyttö tulehduksellisten reuma- ja suolistotautien sekä psoriaasin hoidossa on lisääntynyt. Biologista lääkettä saavat potilaat ovat aina erikoislääkärin seurannassa, mutta monet käyvät myös perusterveydenhuollon vastaanotoilla. Jokaisen biologista lääkettä saavaa potilasta hoitavan lääkärin tulee tietää tauotusten periaatteista. Esittelemme näiden tulehdustautien hoidossa tavallisia tilanteita, joissa biologisten lääkkeiden tauotusta joudutaan harkitsemaan.

Biologisen lääkityksen tauotuksesta päättää tavallisesti potilasta hoitava erikoislääkäri (dermatologi, gastroenterologi, reumatologi). Akuuteissa tilanteissa, kuten infektioiden yhteydessä, tauotuksen voi päättää infektion todennut ja siihen hoidon määrännyt lääkäri, usein hoitavan lääkärin konsultaation jälkeen. Biologisten lääkitysten tauottaminen ei ole ongelmatonta, sillä lääketaukojen aikana perustauti saattaa nopeasti aktivoitua. Lääketauot voivat myös lisätä riskiä immunisoitua biologiselle lääkkeelle (1). Joidenkin biologisten lääkkeiden puoliintumisajat ovat pitkiä, jolloin lääkepitoisuus pienenee vasta viikkojen kuluttua. Tällöin lyhyistä tauoista ei ole hyötyä.

Rokotukset ja biologisten lääkkeiden tauotus

Biologisia lääkkeitä saavien potilaiden rokotteet jaetaan kolmeen ryhmään: A) rokotteisiin, joita suositellaan kaikille ryhmän potilaille, B) rokotteisiin, joita voidaan antaa, jos rokote katsotaan tarpeelliseksi ja C) rokotteisiin, joiden suhteen noudatetaan varovaisuutta ja joiden kohdalla on punnittava yksilöllisesti rokotusten hyödyt ja haitat (TAULUKKO 1).

Ryhmien A ja B rokotteet voidaan antaa ilman biologisen lääkkeen tauotusta. C-ryhmään kuuluvat ne rokotteet, jotka sisältävät

eläviä heikennettyjä mikrobeja ja joiden antamista yleensä vältetään, jos potilaan vastustuskyky on immunosuppression tai immuunipuutoksen heikentämä. Eläviä mikrobeja sisältäviä rokotteita vältetään siksi, että pelätään rokotemikrobin aiheuttavan potilaalle yleistyneen infektion. TNF-alfan estäjiä saavilla henkilöillä BCG-rokote on vasta-aiheinen. Koska TNF-alfan vasta-ainetta voi kulkeutua vastasyntyneeseen vereen, tulee varovaisuutta noudattaa myös sellaisten vastasyntyneiden BCG-rokotuksissa, joiden äidit ovat saaneet raskauden aikana TNF-alfan estäjää (2). BCG-valmistetta käytetään myös rakkosyöpöpotilaiden rakkohuuhteluissa. Immunosuppressiopotilailla, erityisesti TNF-alfan estäjiä saavilla potilailla, kyseistä hoitoa ei käytetä yleistyneen BCG-infektioriskin vuoksi.

Jo ennen immunosuppressiivisen lääkityksen aloittamista tulee tarkistaa ja antaa tarvittavat rokotukset. Tässä vaiheessa on yleensä turvallista antaa myös eläviä heikennettyjä rokotteita, kuten tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokote (MPR) sekä vesirokkorokote. Suurimmalla osalla ennen 1970-lukua syntyneistä on lapsena sairastettujen MPR-tautien antama immuniteetti. Lähes kaikilla vuonna 1975 ja sen jälkeen syntyneistä on MPR-rokotusten antama suoja. Jos tiedetään, että immuniteetti puuttuu tai rokote on puut-

TAULUKKO 1. Biologista lääkettä saavien potilaiden rokotuksista. Ryhmien A ja B rokotteita voidaan antaa ilman biologisen lääkkeen tautotusta. Ryhmän C rokotteita annettaessa THL suosittelee biologisen lääkkeen tautotusta vähintään viideksi puoliintumisajaksi ennen rokotusta sekä lääkkeen uudelleen aloittamista vasta, kun rokotuksesta on kulunut vähintään kaksi ja mieluummin neljä viikkoa.

A: Suositeltavat rokotukset

Kausi-influenssarokotus
 Pneumokokkikonjugaattirokote potilaalle, joka ei ole sitä aiemmin saanut
 Pneumokokkikonjugaattirokote potilaalle, joka on aiemmin saanut polysakkaridirokotuksen
 DT-rokote 10 vuoden välein
 Hepatiitti A -rokote
 Hepatiitti B -rokote
 Hepatiitti A- ja B -yhdistelmärokote¹

B: Rokotteet eivät ole vasta-aiheisia, ja antamisesta päätetään tapauskohtaisesti

Kolerarokote
 Inaktivoitu, ruiskutettava poliorokote (IPV, SALK)
 Inaktivoitu ruiskutettava lavantautirokote
 Vesikauhurokote
 Puutiisaivokuumerokote
 Japanin aivotulehdus -rokote
 Hepatiitti A- ja B -yhdistelmärokote¹
 Hib-rokote
 Nelivalentiset meningokokkirokotteet
 Papillloomavirusrokote (HPV)

C: Eläviä heikennettyjä mikrobeja sisältävät rokotteet, joiden yhteydessä noudatetaan biologisten lääkkeiden varoaikojä²

Isorokkorokote
 MPR (tuhkarokko, sikotauti, vihurirokko) tai näitä viruksia sisältävä rokote
 Suun kautta otettava poliorokote (OPV)
 Calmetterokote (BCG) (ks. teksti)
 Elävää heikennettyä virusta sisältävä vyöruusurokote
 Keltakuumerokote
 Suun kautta otettava lavantautirokote

¹Yhdistelmärokotteella voidaan korvata erilliset HAV- ja HBV-rokotteet

²Varoaika on viisi kertaa lääkkeen puoliintumisaika (ks. **TAULUKKO 4**) ennen rokotusta ja rokotuksen jälkeen. Biologisen lääkkeen voi aloittaa aikaisintaan 2 viikkoa, mieluummin 4 viikkoa rokotuksen jälkeen.

teellinen (vain yksi rokotuskerta), annetaan MPR-rokotus ennen immunosuppressiivisen hoidon aloittamista.

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos suosittelee biologisten lääkkeiden tauottamista ainakin viideksi lääkkeen puoliintumisajaksi ennen elävien ja heikennettyjen rokotteiden antamista (**TIETOLAATIKKO**). Elävän heikennetyn rokotuksen jälkeen suositellaan ainakin kahden viikon, mielellään neljän viikon väliaikaa ennen biologisen lääkkeen aloittamista. Rituksimabi-hoidon jälkeen puoliintumisaikoja parempi arviointikeino elävän heikennetyn rokotuksen antamisen kannalta on hoidonaikainen veren valkosolumäärän normalistuminen.

Biologisten lääkkeiden tautusinfektioiden yhteydessä

Biologisten lääkkeiden käytöstä tavallisten avohoitoinfektioiden yhteydessä ei ole olemassa kansainvälisiä suosituksia. Biologinen lääke tautetaan yleistyneen infektion ajaksi, kunnes infektio on rauhoittunut ja ollaan varmoja, ettei kyseessä ole vakava infektio. Pitkittyneissä bakteeri-infektioissa biologisen lääkityksen aloitusta voidaan harkita jo mikrobilääkehoidon aikana, mikäli aktiivinen infektio on rauhoittunut. Kontrolloituja tutkimuksia asiasta ei ole. Kuumeettomissa lievissä ylähengitystieinfektioissa biologista lääkettä ei tarvitse tauttaa. Tosilitsumabia saavilla potilailla infektion vakavuuden arvioinnissa on muistettava, että lääke voi pitkään peittää vakavan infektion oireet ja löydökset, mukaan lukien CRP-pitoisuuden suurenemisen.

Kroonisissa infektioissa (esimerkiksi proteesi-infektiot) joudutaan joskus käyttämään pysyvää mikrobilääkehoitoa biologisen lääkityksen rinnalla. Tällöin hoitovalinnan tekee hoitava erikoislääkäri yhdessä infektiolääkärin kanssa.

Mikäli potilaalla todetaan latentti tuberkuloosi, voidaan biologinen lääke aloittaa kuu-kauden kuluttua tuberkuloosihoidon aloituksesta. Aktiivinen tuberkuloosi hoidetaan loppuun asti ennen kuin biologinen lääkitys aloitetaan (3). Aktiivisen vyöruusun hoidon ajaksi biologinen lääkitys tautetaan, ja hoidon jälkeen se voidaan tarvittaessa aloittaa uu-

TAULUKKO 2. Suositus ehkäiseväksi viruslääkehoidoksi ja seurannaksi niille biologisia lääkkeitä saaville potilaille, jotka ovat joko B-hepatiitin kantajia (HBsAg-positiivisuus) tai sairastaneet infektion aiemmin (HBcAb-positiivisuus) (2).

Lääkitys	HBsAg-positiivisuus	HBsAg-negatiivisuus, HBcAb-positiivisuus
TNF-alfan estäjät ja rituksimabi	Tenofoviirin tai entekaviirin aloitus 2 viikkoa ennen biologisen lääkehoidon aloittamista, viruslääkettä jatkettava biologisen lääkehoidon ajan ja 12 kuukautta sen päättymisen jälkeen	HBV-DNA-pitoisuuden määrittäminen. Jos alle mittausrajan, ei lääkitystä. ASAT-, ALAT- ja HBV-DNA-määritykset 1–3 kk välein hoidon ajan ja 12 kuukautta hoidon jälkeen. Jos HBV-DNA-näyte positiivinen, hoito samoin kuin HBsAg-positiivisille.

delleen. Vyöruusun estolääkitys ei estä biologisen lääkkeen käyttöä. Biologisten lääkkeiden käytön yhteydessä ei suositella yleisesti mitään ehkäisevää mikrobilääkitystä. Jos potilaalla on jostakin muusta syystä käytössään ehkäisevä mikrobilääkitys, ei sillä yleensä ole merkitystä biologisten lääkkeiden käyttöön.

C-hepatiittipotilailla TNF-alfan estäjät lieventävät varsin turvallisia, vaikka tutkimusnäyttö on vähäistä. Yhdysvaltalaisen (American College of Rheumatology, ACR) suosituksen mukaan ainakin etanerseptiä voi käyttää (3). Myös rituksimabia pidetään turvallisena, mikä perustuu C-hepatiittipotilaiden kryoglobulinemian hoidosta saatuihin kokemuksiin.

B-hepatiitin yhteydessä täytyy huomioida useita tekijöitä (**TAULUKKO 2**). Biologisia lääkkeitä ei aloiteta, jos potilaalla on akuutti infektio. Myös kroonisen aktiivisen B-hepatiitin hoito on syytä aloittaa ennen biologisen lääkkeen aloitusta. Tavoitteena on saada, mikäli mahdollista, virusmäärä niin pieneksi, ettei se ole mitattavissa ja maksatulehdus rauhoittumaan (ALAT-pitoisuus normaaliksi). Aktiivisen B-hepatiitin hoidon aloittamisen viruslääkkeillä on havaittu voivan estää lymfoomapotilaiden maksatulehduksen pahentumisen, vaikka viruslääkityksen aloittamisen kanssa samaan aikaan olisi aloitettu solunsalpaaja- ja rituksimabilääkitys (4).

Ennen biologisen lääkkeen aloitusta käytetään B-hepatiitin seulontatesteinä HBsAg- ja HBcAb-tutkimuksia. Jos jompikumpi on positiivinen, potilaalta määritetään ennen hoidon aloitusta HBV-DNA-pitoisuus.

Kroonisen B-hepatiittikantajuuden (HBsAg-testi positiivinen, maksa-arvot normaalit) ja aiemmin sairastetun B-hepatiitti-infektion (HBsAg-testi negatiivinen, HBcAb-testi positiivinen) tutkimus- ja hoitokäytännöt biologisia lääkkeitä saavilla potilailla on esitetty **TAULUKKO 2** (5). HBcAb-positiivisilla, HBsAg- ja HBV-DNA-negatiivisilla potilailla havaitaan joskus B-hepatiitin aktivoitumista, minkä takia maksa-arvojen ja HBV-DNA-pitoisuuden seuranta hoitojen aikana ja niiden jälkeen on aiheellista (5, 6). Mikäli HBV-DNA-testitulokset muuttuvat positiiviseksi, on syytä aloittaa viruslääkitys.

Tauotus syövän yhteydessä

Koska TNF:llä on merkittävä rooli ohjelmoituneen solukuoleman ja solujen kasvun säätelijänä, TNF-alfan estäjien on pelätty kiihdyttävän syöpäkasvainten ilmaantumista ja kasvua. Kliinisistä lääketutkimuksista on tavallisesti suljettu pois aikaisemmin syöpää sairastaneet, minkä vuoksi TNF-alfan estäjien vaikutus syöpien syntyyn ja uusiutumiseen on edelleen jossain määrin epäselvä (7).

Jos potilaalla todetaan tai vahvasti epäillään aktiivista leviävää syöpää, biologinen lääkitys yleensä tauotetaan (8, 9, 10). Biologisen hoidon ei ole todettu nopeuttavan syövän esiasteiden (esimerkiksi Barrettin ruokatorvi, kohdunkaulan dysplastiset muutokset ja paksusuolen adenoomat) etenemistä syöväksi, eikä niitä katsota esteeksi biologisten lääkkeiden käytölle. Todettujen muutosten huolellista seurantaa suositellaan (11).

TIETOLAATIKKO: Hyödyllisiä linkkejä**THL ja Reumaliitto, rokotukset reumataudeissa:**

<https://www.thl.fi/fi/web/rokottaminen/eri-ryhmien-rokotukset/laaketieteellisten-riskiryhmien-rokottaminen/reumatauteja-sairastavien-aikuisien-rokottaminen>
http://www.reumaliitto.fi/reuma-aapinen/rokotukset_reumataudeissa/

Terveystieteen Gravbase ja Lactbase – lääkkeiden käyttö raskauden ja imetyksen aikana:

http://www.terveysportti.fi/terveysportti/dlv.koti?p_kielikoodi=fi&p_sovellustunnus=RI&p_mainos=E

HUS:n teratologinen tietopalvelu – äidin lääkeneuvonta:

<http://www.hus.fi/sairaanhoito/sairaanhoitopalvelut/teratologinen-tietopalvelu/Sivut/default.aspx>

Tarkkaa tietoa riittävästä aikavälisestä syövän kuratiivisen hoidon loppumisesta biologisen hoidon aloitukseen ei ole. Joissakin hoitosuosituksissa suositellaan kokonaan pidättäytymään TNF-alfan estäjien aloittamisesta lymfooman aiemmin sairastaneille, ja useimmissa suositetaan välttämään niiden määräämistä lymfooman vastikään sairastaneille (3, 8, 9, 10, 12). Rituximabia pidetään suhteellisen turvallisena sairastetun imusolmukesyövän jälkeen (8). Muiden syöpien jälkeen biologisen lääkkeen käytölle on useassa suosituksessa pidetty riittävänä varoaikana vähintään viittä vuotta kuratiivisesta syöpähoidosta (3, 9, 11). Tuoreessa European Crohn's and Colitis Organisationin (ECCO) hoitosuosituksessa ei anneta tarkkaa aikarajaa biologisten hoitojen turvalliselle aloitukselle syöpähoidon jälkeen mutta otetaan toisaalta se kanta, että jos tulehduksellisen suolistotaudin vaikea, syöpähoidon jälkeinen ja muille hoidoille resistentti relapsi vaatii immunosuppressiivista tai biologista lääkitystä, se voidaan tapauskohtaisen harkinnan mukaan aloittaa (13).

Täydellisesti poistettua paikallista ihosyöpää ei pidetä ehdottomana esteenä biologiselle lääkitykselle, joskaan TNF-alfan estäjiä ei suositella käytettäväksi sairastetun melanooman jälkeen. Mahdollisesti kehittyviä uusia ihomuutoksia on seurattava ja huolehdittava riittävästä aurinkosuojauksesta (10, 13).

Syövän uusiutumisen riskiin vaikuttavat lääkityksen lisäksi monet muut tekijät, kuten potilaan elintavat, ikä, sairastetun syövän laatu

sekä perintö- ja ympäristötekijät. Siksi päätös biologisen lääkkeen aloituksesta syövän aiemmin sairastaneelle tehdään yksilöllisesti huomioiden muun muassa aiemmin sairastetun syövän uusiutumisen riski sekä hoidettavan sairauden aktiivisuus ja laajuus.

Tauotus leikkausten yhteydessä

Biologisten lääkkeiden aikakaudellakin potilaat saattavat joutua elektiiviseen tai päivystykselliseen leikkaukseen. Tutkimustulokset biologisten lääkkeiden vaikutuksesta leikkauksenjälkeiseen infektioriskiin ja leikkauksenjälkeiseen paranemiseen ovat sekä nivelreumatopotilailla että tulehduksellisia suolistotauteja sairastavilla ristiriitaisia (14, 15, 16). Leikkauksenjälkeisen infektion riski on suurempi, jos potilaalla on käytössään yhdistelmä-lääkitys (glukokortikoidi tai immunosuppressiivinen lääke yhdistettynä biologiseen lääkkeeseen) (17). Nivelreumaa sairastavien infektioriskin ei ole keino-nivelleikkauksen jälkeen todettu olevan tilastollisesti

Biologinen lääke tauotetaan yleistyneen infektion ajaksi kunnes ollaan varmoja, ettei kyseessä ole vakava infektio.

merkittävästi yhteydessä käytettyyn immunosuppressiiviseen lääkitykseen (14). Vaikka tutkimustulokset leikkauksenjälkeisestä infektioriskistä ovat ristiriitaisia, biologisten lääkkeiden tauotusta elektiivisten leikkausten yhteydessä yleensä suositellaan (14, 15, 16). **TAULUKOSSA 3** esitetään eri hoitosuosituksissa annettuja lääketauotusten pituuksia.

Yhdysvaltalaisen reumayhdistyksen (ACR) hoitosuositus vuodelta 2008 suosittelee vä-

TAULUKKO 3. Suomalainen (18) ja kansainvälisiä suosituksia biologisten lääkkeiden tautuksesta leikkauksen yhteydessä.

Suositus	Tauon kesto ennen leikkausta
American College of Rheumatology ja suomalainen suositus	1 vk ennen
The British Competition Regulations	3–5 x puoliintumisaika
Société Française de Rhumatologie	Pienen riskin leikkaus: 2 x puoliintumisaika Suuren riskin leikkaus: 5 x puoliintumisaika
European Crohn's and Colitis Organisation (gastrointestinaaliset leikkaukset)	Ei suositusta

hintään viikon lääketaukoa ennen ja jälkeen leikkauksen: eri valmisteiden puoliintumisajat tulee kuitenkin ottaa huomioon (TAULUKKO 4) (11). Tähän suositukseen pohjautuu kotimainen vuonna 2009 julkaistu biologisten lääkkeiden infektioriskejä käsittelevä katsaus (18). Huomattavasti pidempiin varoaikoihin on päädytty brittiläisessä suosituksessa, jonka mukaan TNF-alfan estäjä olisi tautotettava 3–5 puoliintumisaikaa ennen leikkausta (11). Ranskalainen suositus erottelee pienen ja suuren infektioriskin toimenpiteet, joista edellisissä riittää kahden puoliintumisajan mittainen tauko ja jälkimmäisissä suositetaan selvästi pidempää taukoa (viisi puoliintumisaikaa) (9). Koska erityisesti tulehduksellisten suolistotautien osalta tutkimusnäyttö biologisten lääkkeiden vaikutuksesta leikkauksenjälkeiseen infektioriskiin on ristiriitaista, pidättäytyy muun muassa ECCO:n antamasta tarkkaa suositusta lääketauotuksesta (16). Gastroenterologisten ja gynekologisten tähytysten yhteydessä ja muissa pientoimenpiteissä, esimerkiksi luomenpoistossa, lääketaukoa ei tarvita. Biologinen lääkitys voidaan komplisoitumattomissa leikkauksissa aloittaa uudelleen yleensä siinä vaiheessa, kun leikkaushaava on parantunut.

Yhtenäisiä kansallisia ohjeita Suomessa ei

toistaiseksi ole. Suullisesti saatujen tietojen mukaan eri yliopistosairaaloidemme tautuskäytännöt vaihtelevat huomattavasti. Potilaan kokonaistilanteen mukaan suosituksena on lyhimmillään viikon lääketauko ennen ja jälkeen leikkauksen. Kun potilaan muut riskitekijät, leikkauksen laatu ja lääkkeen puoliintumisaika otetaan huomioon, pisimmillään ohjeistetaan kuuden viikon infliksimabitaukoon ja jopa kuuden kuukauden rituksimabitaukoon ennen elektiivistä leikkausta. Tarve valtakunnalliseen selvitykseen biologisten lääkitysten taukojen pituudesta elektiivisten leikkauksen yhteydessä on ilmeinen.

Käytetyn lääkkeen lisäksi leikkauksen tyyppi ja kiireellisyys sekä potilaan yleinen infektioriski ja toisaalta perussairauden uusiutumisen riski on huomioitava lääketauon pituudesta päätettäessä.

Tautus hammastoimenpiteiden yhteydessä

Normaalissa hampaan paikkaustoimenpiteessä ei biologista lääkitystä tarvitse tauottaa. Mahdollista bakteremiaa aiheuttavia toimenpiteitä, kuten hammaskiven poistoa varten ei suosituksia ole. Toimenpide voidaan ajoittaa ajankohtaan, jolloin biologisen lääkkeen pitoisuus ei ole suurimmillaan (kahden lääkeannoksen väliin). Suuremmissa hammaskirurgisissa toimenpiteissä ja juurihoidon yhteydessä voidaan noudattaa samoja tautusohjeita kuin muissakin leikkauksissa. Biologinen lääkitys ei edellytä endokardiittiprofylaksia hammastoimenpiteiden yhteydessä (19). Bakteremiaa aiheuttavissa toimenpiteissä mikrobilääkeprofylaksia tulee harkita (9, 19).

Tautus raskauden ja imetyksen aikana

Biologisista lääkkeistä etenkin TNF-alfan estäjistä on kertynyt tietoa äidin hedelmöityksen ja alkuraskauden aikaisen käytön vaikutuksista sikiöön ja raskauden kulkuun. Infliksimabile, adalimumabile, etanerseptille tai sertolizumabipegolille altistuminen alkuraskauden aikana ei näytä lisäävän synnynnäisiä kehitys-

TAULUKKO 4. Biologisten lääkkeiden tavalliset antamiskäytännöt ja puoliintumisaajat.

Lääke	Käyttöaiheet	Tavallisin antamiskäytäntö ylläpitohoidossa	Puoliintumisaika, vrk
Abatasepti	RA	4 vk laskimoon / 1 vk ihon alle annettaessa	13
Adalimumabi	RA, PsA, SPA, Crohnin tauti, CU, JIA, läiskäpsoriaasi, HS	2 vk	14
Anakinra	RA, Stillin tauti ¹ , CAPS	1 vrk	0,4
Belimumabi	SLE	4 vk	19
Etanersepti	RA, JIA, PsA, SPA, läiskäpsoriaasi	1 vk	4,3
Golimumabi	RA, PsA, SPA, CU	4 vk	12
Infliximabi	RA, PsA, SPA, Crohnin tauti, CU, läiskäpsoriaasi	8 vk	10
Kanakinumabi ²	CAPS, JIA, kihti	4 vk	26
Rituksimabi	RA, NHL, KLL, polyangiitti	jakoittainen	21
Sekukinumabi	Läiskäpsoriaasi, PsA, SPA	4 vk	27
Sertolitsumabipegoli	RA, PsA, SPA	2–4 vk	14
Tosilitsumabi	RA, JIA	4 vk laskimoon / 1 vk ihon alle annettaessa	13
Ustekinumabi	PsA, läiskäpsoriaasi	12 vk	21
Vedolitsumabi	CU, Crohnin tauti	8 vk	25

CU = haavainen paksusuolitulehdus, JIA = lastenreuma, PsA = psoriaasiin liittyvä niveltulehdus, SPA = selkärankareuma, RA = nivelreuma, SLE = lupus erythematosus disseminatus, CAPS = kryopyriiniin liittyvät jaksottaiset oireyhtymät, HS = hidradenitis suppurativa, NHL = non-Hodgkin-lymfooma, KLL = krooninen lymfaattinen leukemia

¹Ei valmisteyhteenvedon mukainen käyttöaihe

²Ei Pharmacia Fennicassa (31.12.2015).

häiriötä eikä vaikuttavan epäsuotuisasti raskauden kulkuun (20, 21, 22, 23, 24). Golimumabista vastaavaa tietoa ei ole käytettävissä.

Infliximabi, adalimumabi ja golimumabi ovat monoklonaalisia IgG1-vasta-aineita, jotka siirtyvät aktiivisesti istukan läpi sikiöön toisen ja etenkin kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Napaverestä on mitattu äidin lääkepitoisuuksia suurempia infliximabi- ja adalimumabipitoisuuksia, mikä saattaa lisätä vastasyntyneen infektorisiksi ja siirtää elävien rokotteiden antamisen aloittamista myöhemmäksi. Sertolitsumabipegolin ja etanerseptin istukan läpäisevyys vaikuttaa monoklonaalisia vasta-aineita vähäisemmältä (20, 22). Tietoa TNF-alfan estäjien

mahdollisista pitkäaikaisista vaikutuksista vastasyntyneen myöhempään immunitettiin ei ole käytettävissä (21, 22).

Etenkin tulehduksellisten suolistotautien hillitsemiseksi joudutaan osan potilaista hoitamaan TNF-alfan estäjillä jatkamaan raskausaikana (22, 23). Tulehduksellisia reumasairauksia ja ihopsoriaasia sairastavien potilaiden hoito yleensä tauotetaan ennen raskautta tai viimeistään raskauden toteamisen jälkeen (20, 24). Jos äidin perustaudin aktiivisuutta on vaikeaa hallita muilla lääkityksillä, voidaan TNF-alfan estäjiä tapauskohtaisesti käyttää näissäkin sairauksissa. Mikäli TNF-alfan estäjiä käytetään raskauden aikana, suositellaan niiden lopettamista

ennen viimeistä raskauskolmannesta, mikäli se on äidin sairauden suhteen mahdollista (20, 25). Vaikeaa Crohnin tautia sairastavien äitien hoitoa TNF-alfan estäjillä voidaan joutua jatkaamaan koko raskauden ajan (22, 23). Tällöin vastasyntyneelle annettavien elävien rokotteiden antamista lapselle tulee silloin välttää vähintään kuuden kuukauden ikään asti (2, 22, 26).

Hematologisten tai autoimmunisairauksien hoitona käytetyt rituksimabilääkityksen aikana alkaneissa 153 raskaudessa on raportoitu vastasyntyneillä pieniä B-lymfosyyttipitoisuuksia ja neutropeniaa muttei synnynnäisiä kehityshäiriöitä (27). Raskaaksi tulemista suositetaan vasta 12 kuukauden kuluttua viimeisestä rituksimabihoidosta. Uudempien biologisten lääkkeiden raskaudenaikaisen käytön vaikutuksista sikiöön tai raskauden kulkuun ei ole tietoa. Nämä tuleekin tauottaa ennen raskautta valmistajien suosittamia turva-aikoja noudattaen (20).

Biologisia lääkkeitä käyttävien äitien perussairauden tilanteen arvioiminen on keskeistä. Hoitavassa yksikössä tehdään jo ennen raskautta suunnitelma raskaudenaikaisesta hoidosta. Päivitettyä tietoa biologisista lääkityksistä on saatavissa Duodecimin Raskaus- ja imetystietokannasta (Gravbase ja Lactbase) sekä Teratologisesta tietopalvelusta.

IgG1-vasta-aineina tai IgG1:n osia sisältävinä TNF-alfan estäjät erittyvät vain niukasti rintamaitoon. Lisäksi lapsen maha-suolikanava todennäköisimmin pilkkoo nämä suurimolekyyliset valkuaisaineet ennen imeytymistä. Edellä mainitusta syistä äidin imetyksenaikaisen TNF-alfan estäjähoidon katsotaan olevan lapselle varsin turvallista (26, 28). Muista biologista lääkkeitä ei ole käytettävissä tietoa imetyksenaikaisen käytön turvallisuudesta.

Lopuksi

Biologisten lääkkeiden tautouksista on toistaiseksi suhteellisen vähän kansainvälisiä tutkimuksia, ja siksi eri maiden ja eri lääkäreiden tautouksikäytännöt vaihtelevat runsaasti. Taukojen tarpeellisuuteen vaikuttavat aina perustaudin aktiivisuus sekä tautouksen syy. Lääkkeiden eripituiset puoliintumisajat vaikuttavat suositellun tauon pituuteen ja vaikeuttavat yhte-

Ydinasiat

- ▶ Biologista lääkettä saavan potilaan lääkeshoidosta vastaa erikoislääkäri.
- ▶ Akuutin sairauden, infektion tai toimenpiteen yhteydessä lääkkeen tautouksesta päättää potilasta siinä tilanteessa hoitava lääkäri, joka konsultoi tarvittaessa hoitavaa erikoislääkärää.
- ▶ Tarvittavat rokotukset annetaan ennen biologisen lääkityksen aloitusta.
- ▶ Hoidon aikana syöpään sairastuneiden biologinen lääkitys yleensä tauotetaan.
- ▶ Biologista lääkettä saavan potilaan raskaudenaikainen hoito tulee suunnitella ajoissa.

näisten tautousohjeiden laatimista. Elävien rokotusten osalta Suomessa on laadittu kansalliset suositukset, mutta muuten suositusten laatiminen on osoittautunut vaikeaksi. Pitkiin taukoihin liittyy ongelmia, minkä vuoksi niiden tarpeellisuus tulisi aina arvioida tapauskohtaisesti. ■

VELI-JUKKA ANTTILA, dosentti, osastonyliääkäri
HYKS, Tulehduskeskus, infektioidentorjuntayksikkö, infektiosairauksien klinikka

JOHANNA HAAPAMÄKI, LT, sisätautien ja gastroenterologian erikoislääkäri
HYKS, Vatsakeskus, gastroenterologian poliklinikka

RIITVA PELTOMAA, LT, osastonyliääkäri
TARJA TIIPPANA-KINNUNEN, LL, reumasairauksien ja sisätautien erikoislääkäri
RIITTA LUOSUJÄRVI, dosentti, vastaava ylilääkäri
HYKS, Tulehduskeskus, reumatologian klinikka

SIDONNAISUUDET

Veli-Jukka Anttila: Luentopalkkio (Astellas, Pfizer, MSD, Roche), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Astellas, Pfizer), muu palkkio (GSK, Pfizer, Astellas, MSD)

Johanna Haapamäki: Asiantuntijapalkkio (MSD, Abbvie), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (MSD, Abbvie, Tillotts, Takeda)

Ritva Peltomaa: Asiantuntijapalkkio (UCB, Roche, BMS), luentopalkkio (MSD, Helsingin kaupunki, Helsingin yliopisto, Arcada, HUS, Roche), osakeomistus (Orion), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Abbvie, Berlin-Chemie, BMS, Actelion, Roche)

Tarja Tiippana-Kinnunen: Luentopalkkio (UCB Pharma Oy), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Abbvie, Berlin-Chemie / A. Menarini Oy)

Riitta Luosujärvi: Asiantuntijapalkkio (Potilasvakuutusyhdistys, Sandoz), luentopalkkio (Abbvie), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Abbvie, UCB), muu palkkio (Roche)

KIRJALLISUUTTA

1. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:987–95.
2. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2010;4:603–5.
3. Singh JA, Furst DE, Bharat A, ym. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:625–39.
4. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, ym. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008;47:844–53.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–85.
6. Rahier JF, Magro F, Abreu C, ym. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:443–68.
7. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, ym. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:755–63.
8. Bombardier C, Hazlewood GS, Akhavan P, ym. Canadian Rheumatology Association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part II safety. *J Rheumatol* 2012;39:1583–602.
9. Pham T, Claudepierre P, Deprez X, ym. Anti-TNF alpha therapy and safety monitoring. Clinical tool guide elaborated by the Club Rhumatismes et Inflammations (CRI), section of the French Society of Rheumatology (Société Française de Rhumatologie, SFR). *Joint Bone Spine* 2005;72(Suppl 1):S1–58.
10. Fautrel B, Pham T, Mouderter G, ym. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2007;74:627–37.
11. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, ym. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762–84.
12. Ding T, Ledingham J, Luqmani R, ym. BSR and BHRP rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:2217–9.
13. Annese V, Beaugerie L, Egan L, ym. European Evidence-Based Consensus: Inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohns Colitis* 2015;9:945–65.
14. Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR, ym. Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:1713–20.
15. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, ym. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:878–83.
16. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, ym. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 2010;4:28–62.
17. White EC, Melmed GY, Vasiliauskas E, ym. Does preoperative immunosuppression influence unplanned hospital readmission after surgery in patients with Crohn's disease? *Dis Colon Rectum* 2012;55:563–8.
18. Repo H, Salonen JH, Leirisalo-Repo M. Nivelreuman biologisten lääkkeiden varjopuolena infektiot lisääntyvät. *Suom Lääkäril* 2009;64:697–705.
19. Meurman JH, Lumio J, Valttonen V, ym. Bakteeriendokardiitin uusi antibioottiprofylaksisuositus. *Suom Lääkäril* 2008;63:2792–4.
20. Ostensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann NY Acad Sci* 2014;1317:32–8.
21. Hyrich KL, Verstappen SM. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1377–85.
22. Nielsen OH, Loftus EV Jr, Jess T. Safety of TNF-α inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC Med* 2013;11:174.
23. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtsson MB, ym. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015;9:107–24.
24. Bae YS, Van Voorhees AS, Hsu S, ym. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:459–77.
25. Malm H. Lääkkeiden käyttö raskauden aikana. Lääkärin käsikirja. Helsinki: Suomalainen Lääkärisseura Duodecim 2013. <http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/koti>.
26. Horst S, Kane S. The use of biologic agents in pregnancy and breastfeeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:495–508.
27. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011;117:1499–506.
28. Sammaritano LR, Bermas BL. Rheumatoid arthritis medications and lactation. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:354–60.

SUMMARY

Interruption of biological drugs in patients affected with inflammatory diseases

The use of biological drugs in the treatment of inflammatory rheumatic diseases, bowel diseases, and psoriasis has increased. Patients receiving a biological drug are invariably under the supervision of a specialized physician, but many are also attending basic healthcare clinics. Every physician taking care of a patient receiving a biological drug should be aware of the principles of interruption. In the present article we will focus on common situations, where an interruption of a biological drug must be considered in the treatment of these inflammatory diseases.