

Liisa Kröger, Pauliina Molander, Tarja Mälkönen ja Tuulikki Sokka-Isler

Vuosi vai vuosikymmeniä – jatkuuko biologinen lääkitys loppuelämän?

Tulehduksellisten reuma- ja suolistotautien sekä psoriaasin patogeneesiin spesifisesti vaikuttavat biologiset täsmälääkkeet ovat ratkaisevasti muuttaneet näiden tautien hoitoa. Nämä sairaudet heikentävät elämänlaatua ja rajoittavat elinaikaa, joten vain tehokas lääkitys on riittävän hyvä (1). Biologisten lääkkeiden ansiosta entistä suurempi osa potilaista saavuttaakin remission. Lääkkeiden laajamittaisen käytön suurin este on kuitenkin niiden kalleus, minkä vuoksi niillä hoidetaan ainoastaan tavanomaiseen lääkehoitoon vastamattomia tai sitä sietämättömiä potilaita. Valitettavasti kaikki potilaat eivät saa riittävää apua edes biologisista lääkkeistä, ja osa joutuu keskeyttämään lääkityksen haittojen tai saavutetun tehon hiipumisen vuoksi. Oma kysymyksensä on, voidaanko menestyksenkäs biologinen lääkehoito tauottaa tai kokonaan lopettaa saavutuksessa remissiovaiheessa.

Suomessa biologisten lääkkeiden käyttö nivelreuman hoidossa on vähäisempää kuin muissa Pohjoismaissa. Hoidon periaatteena on kuitenkin aina ollut tulehduksen sammuttaminen niin pian kuin mahdollista. Vuosikymmeniä sitten reumaa hoidettiin kullalla ja klorokiinilla, aktiivisella fysioterapialla ja kirurgisin keinoin, kun muualla hoitona tuossa vaiheessa olivat pelkät kipulääkkeet ja vuodelepo. Suomalaisen aktiivisen reumahoidon seurauksena syntyivät ainutlaatuiset REKO-tutkimukset, joissa voitiin osoittaa taudin sammuvan monilääkehoidolla ja nivelten paikallishoidolla jopa 90 %:lla potilaista (2, 3). Niitä potilaita, joiden

tauti ei sammunut tai pysy hallinnassa tavanomaisilla lääkkeillä, hoidetaan biologisilla lääkkeillä (4).

Lastenreuman hoitoon biologiset lääkkeet ovat kuuluneet yli 15 vuoden ajan. Näitä lääkkeitä tarvitsee se kolmannes reumaa sairastavista lapsista, joilla metotreksaatti ei riitä tulehdusta taltuttamaan. Biologiset lääkkeet ovat ratkaisevasti muuttaneet myös reumaa sairastavien lasten elämänlaatua, ja sairauden aiheuttamat pitkäaikaishaitat ovat vähentyneet. Remission saavuttaminen on mahdollista nopeammin ja yhä useammalle potilaalle, joskaan ei kaikille (5, 6).

Kansainväliset hoitosuosituksukset antavat tukea biologista lääkehoitoa aloitettaessa, mutta siitä, milloin ja miten lääkehoito voidaan turvallisesti lopettaa, ei ole olemassa selkeitä suosituksia (5). Tauti aktivoituu yli puolella lapsista jo vuoden sisällä tuumorinekrositekijä (TNF)-estohoidon lopettamisen jälkeen (7). Miten voitaisiin erottaa ne potilaat, joilla lääkehoidon lopettaminen on turvallista ja järkevää?

Tulehduksellisissa suolistotaudeissa syvän remission (oireettomuus ja limakalvojen paraneminen) saavuttaminen on biologisen lääkehoidon aikakaudella muodostunut hoidon tavoitteeksi. Tämän on osoitettu vähentävän glukokortikoidi-, leikkaus- ja sairaalahoidon tarvetta sekä parantavan elämänlaatua (8, 9, 10). Syvä remissio on saavutettavissa noin puolella potilaista vuoden kuluessa TNF-alfan estäjä -ylläpitoehdolla (11). Kuitenkin vain puolella näistä potilaista voi-

Biologiset lääkkeet ovat palauttaneet toivon monille potilaille.

tiin biologisen lääkehoidon lopettamista pitää mahdollisena vaikean taudinkuvan, puuttuvan tehokkaan hoidon, taudin aiemman relapsin tai vaikeiden suolen ulkopuolisten ilmentymien vuoksi (11). Laajasti hyväksytyjä kansainvälisiä hoidon lopetussuosituksia ei toistaiseksi ole. Suomalaisen monikeskustutkimuksen perusteella hoidon lopettamista voidaan turvallisesti yrittää vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta, mikäli hoidolla on saavutettu syvä remissio. Jos hoito aloitetaan uudelleen, yli 90 % potilaista saavuttaa uuden remission (12).

Jos vertailukohtana käytetään reuma- tai suolistotauteja, psoriaasin hoidossa biologisia lääkkeitä käytetään suhteellisen harvoin – keskimäärin vain yhdellä 180 psoriaatikosta. Syyinä tähän lienee se, että vain pienellä osalla psoriaasi on vaikea, ja huomattava osa potilaista saa riittävän avun tavanomaisilla lääkkeillä. Biologiset lääkkeet toimivat psoriaasin hoidossa useimmiten hyvin tai erittäin hyvin – ainakin aluksi. Rekisteritutkimusten mukaan sekundaarinen vasteen menetys vuosien käytössä on huomattavasti yleisempi ongelma kuin primaarivasteen heikkous (13). Monilla potilailla tavoitteena onkin mieluummin löytää pitkäaikaisesti tehoava lääkitys kuin harkita lääkkeen tauottamista vuosien täydellisen remission jälkeen. Toisaalta nimenomaan psoriaasin hoidossa biologisten lääkkeiden tauottamista voitaisiin kuitenkin harkita siksi, että psoriaasin oireiden palaaminen – remission menetys – on usein helpommin ja yksiselitteisemmin todettavissa eikä vaikeakaan aktiivinen tauti parannuttuaan jätä pysyviä muutoksia tai vaurioita (14, 15).

Biologiset lääkkeet ovat palauttaneet toivon monille potilaille. Toimintakyvyn paraneminen, kivuttomuus ja remission saavuttaminen on tullut mahdolliseksi yhä useammalle reumapotilaalle, ja pitkäaikaishaitat ovat merkittävästi vähentyneet. Tulehduksellista suolistotautia sairastavien potilaiden hoidossa saavutetaan

syvä remissio entistä useammin, ja psoriaasin hoidossa biologisten lääkkeiden on osoitettu toimivan hyvin. Biologiseen lääkehoitoon liittyy kuitenkin sekä haittavaikutuksia että merkittäviä kustannuksia. Nykyiset hoitosuosituksiset tukevat biologisten lääkkeiden valinnassa näiden tautien hoitoon. Ulosteen kalprotektiini toimii hyvin taudin pahenemisvaiheen merkkiaineena, ja psoriaasipotilailla havaittavat kliiniset löydökset kertovat taudin paranemisesta tai pahenemisesta. Näiden sairauksien hoidossa biologisen lääkityksen tauottaminen tai lopettaminen voi olla mahdollista. Kysymys siitä, jatketaanko lastenreumaa ja nivelreumaa sairastavien potilaiden hoitoa vuosien vai vuosikymmenien ajan, jää edelleen avoimeksi. ■



LIISA KRÖGER, LT, lastentautien erikoislääkäri, lastenreumatologi
KYS, lasten ja nuorten klinikka

PAULIINA MOLANDER, LT, sisätautien ja gastroenterologian erikoislääkäri
HYKS, Peijaksen sairaala

TARJA MÄLKÖNEN, LT, ihotautien ja allergologian erikoislääkäri
HYKS:n iho- ja allergiasairaala

TUULIKKI SOKKA-ISLER, professori, ylilääkäri, sisätautien ja reumatologian erikoislääkäri
Itä-Suomen yliopisto, Kuopio
Keski-Suomen keskussairaala, Jyväskylä

SIDONNAISUDET

Liisa Kröger: Apuraha (KYS tiedesäätiö), asiantuntijapalkkio (Roche, Abbvie, Sandoz), luontopalkkio (Roche, Abbvie, Pfizer), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Kustannus Oy Duodecim), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Abbvie, Pfizer, Roche)

Pauliina Molander: Apuraha (Vatsatautien tutkimussäätiö), asiantuntijapalkkio (Abbvie, HUS/Vatsakeskus/Peijaksen sairaala, Takeda), johtokunnan tms jäsenyys (Suomen Gastroenterologiyhdistys ry), luontopalkkio (Abbvie, Ferring, MSD, Mediutiset), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Abbvie, Takeda, Tillotts Pharma)

Tarja Mäлкönen: Apuraha (Pfizer), asiantuntijapalkkio (Abbvie, Janssen-Cilag, Pfizer, Novartis, Medac), luontopalkkio (Abbvie, Janssen-Cilag, Pfizer, Celgene, Novartis), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Abbvie, Janssen-Cilag, Medac, Novartis)

Tuulikki Sokka-Isler: Apuraha (Abbvie, Hospira, Pfizer), asiantuntijapalkkio (Hospira, Novartis, Orion, Pfizer, UCB), luontopalkkio (Abbvie, BMS, Hospira, MSD, Medac, Pfizer, Roche, UCB)

KIRJALLISUUTTA

1. Myllykangas-Luosujärvi R, Aho K, Kautiainen H, Isomäki H. Shortening of life span and causes of excess mortality in a population-based series of subjects with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:149–53.
2. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, ym. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet* 1999;353:1568–73.
3. 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* 2013;72:851–7.
4. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, ym. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492–509.
5. Kröger L, Vähäsalo P, Tynjälä P, ym. Lastenreuman hoito kehittyä. *Duodecim* 2012;128:477–86.
6. Tynjälä P, Vähäsalo P, Tarkiainen M, ym. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1605–12.
7. Chang CY, Meyer RM, Reiff AO. Impact of medication withdrawal method on flare-free survival in patients with juvenile idiopathic arthritis on combination therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:658–66.
8. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, ym. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138:463–8.
9. Lichtenstein GR, Bala M, Han C, DeWoody K, Schaible T. Infliximab improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:237–43.
10. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Hanauer S. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol* 2004;99:91–6.
11. Molander P, Sipponen T, Kemppainen H, ym. Achievement of deep remission during scheduled maintenance therapy with TNF α -blocking agents in IBD. *J Crohns Colitis* 2013;7:730–5.
12. Molander P, Färkkilä M, Ristimäki A, ym. Does fecal calprotectin predict short-term relapse after stopping TNF α -blocking agents in inflammatory bowel disease patients in deep remission? *J Crohns Colitis* 2015;9:33–40.
13. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZ, ym. Differential drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis: a prospective observational cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol* 2015;135:2632–40.
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. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015. EDF, EADV, IPC 2015. <http://www.psooriasis-guideline.com>.