

## Biologiset reumalääkkeet – käytännön kokemukset rekisteritulosten valossa

Kansallisen biologisten lääkkeiden rekisterin avulla seurataan näiden lääkkeiden käytännön tehoa ja turvallisuutta satunnaistettuja kliinisiä tutkimuksia pidemmällä aikavälillä. Biologisten lääkkeiden teho kliinisessä työssä vastaa vähintään kansainvälisissä satunnaistetuissa kontrolloiduissa lääketutkimuksissa todettua. Lääkitystä jatkavilla teho myös näyttää säilyvän. Noin joka viides nivelreumapotilas lopettaa lääkityksen tehottomuuden ja joka kymmenes haittavaikutusten takia. Vakavia haittavaikutuksia on esiintynyt 2,5 %:lla kaikista potilaista. Biologiset lääkkeet tarjoavat reumatologeille mahdollisuuden hoitaa vaikeita, muuhun hoitoon reagoimattomia tautitapauksia sangen hyvin tuloksin ja potilaille mahdollisuuden säästyä etenevän nivelsairauden tuomilta ongelmilta, kuten toimintakyvyn heikkenemiseltä ja työkyvyn menetykseltä. Tulevaisuudessa potilaiden sähköinen rekisteröinti, farmakogenetiikka ja biomarkeritutkimus saattavat mahdollistaa aiempaa paremmin yksilöllisen lääkehoidon.

**Bioteknologisesti tuotetut** biologiset lääkkeet ovat uusimpia edistysaskeleita tulehduksellisten nivelsairauksien kuten nivelreuman, selkärankareuman ja nivelpsoriaasin hoidossa. Ne estävät spesifisesti tiettyjen proinflammatoristen sytokiiniin, kuten tuumorinekroositekijän (TNF), interleukiini 1:n (IL-1) ja interleukiini 6:n (IL-6) välittämiä vaikutuksia tai vaikuttavat patogeeniesin kannalta tärkeiden T- ja B-solujen pintaproteiineihin.

Nämä lääkkeet ovat parantaneet merkittävästi vaikeahoidoisten tautimuotojen hoitotuloksia ja ennustetta (Konttinen ym. 1999, Nordström ja Konttinen 2000, Nordström ym. 2002, Furst ym. 2010).

Ensimmäinen nivelreuman hoitoon tarkoitettu, kliiniseen käyttöön Suomessa vuonna 1999 tullut biologinen lääke on monoklonaalinen TNF:n vasta-aine infliksimabi. Sen käyttöaiheina ovat nivelreuma, selkärankareuma ja nivelpsoriaasi. Pian sen jälkeen markkinoille tulivat myös TNF:n estäjät etanersepti ja adalimumabi sekä nivelreumalääkkeeksi IL-1:n estäjä anakinra. Loppuvuodesta 2009 myyntiluvan sai kaksi uutta TNF:n estäjää, serto-litsumabipegoli (käyttöaiheena nivelreuma) ja golimumabi (käyttöaiheina nivelreuma, selkärankareuma ja nivelpsoriaasi). Nivelreuman hoitoon ovat nykyään käytössä myös B-lymfosyyttien estäjä rituksimabi, T-lymfosyyttien estäjä abatasepti sekä IL-6:n estäjä tosilitsumabi (Furst ym. 2010).

### Tulehduksellisten nivelsairauksien hoidon pääpiirteet

Nivelreuman tuore Käypä hoito -suositus vuodelta 2009 asettaa lääkehoidon tavoitteeksi kliinisen remission (ei oireita eikä niveltulehdukseen sopivia löydöksiä) saavuttamisen vuoden kuluessa. Lisäksi suositus painottaa, että lääkehoidon varhainen aloitus parantaa ennustetta ja että metotreksaatti on nivelreuman ensisijainen lääke. Suomalaisten tutkimusten mukaan nivelreumassa varhain aloitettu hoito sulfasalatsiin, metotreksaatin,

hydroksiklorokiinin ja prednisolonin yhdistelmällä on yksittäistä lääkettä tehokkaampi sekä lyhyellä että pitkällä aikavälillä (ReKo-tutkimus, Möttönen ym. tässä numerossa). Varhainen tehokas hoito myötävaikuttaa myös työkyvyn säilymiseen (Puolakka ym. 2005).

Biologisten lääkkeiden eduista aloituslääkkeenä verrattuna nivelreuman tehokkaimpien peruslääkkeiden yhdistelmiin ei toistaiseksi ole tutkimusnäyttöä. Käypä hoito -suositusten mukaan nivelreumaa, joka ei reagoi tavanomaiseen antireumaattiseen hoitoon (mukaan luettuina metotreksaatti ja lääkeyhdistelmät), hoidetaan ensisijaisesti TNF:n estäjillä. Elleivät nämäkään tehoa riittävästi, seuraavia vaihtoehtoja ovat rituksimabi, abatasepti ja tosilitsumabi (Nivelreuma: Käypä hoito -suositus 2009, Furst ym. 2010). Biologisten reumalääkkeiden teho paranee, kun ne yhdistetään tavanomaisiin reumalääkkeisiin (Furst ym. 2010).

Nivelreumaa pidetään selvästi aktiivisena silloin, kun potilaalla on vähintään kuusi turvonnutta ja kuusi arkaa niveltä sekä aamujäykkyyttä vähintään 45 minuuttia tai laske vähintään 30 mm/h tai CRP-pitoisuus vähintään 28 mg/l (Nivelreuma: Käypä hoito -suositus 2009). Selkärankareumassa eurooppalaiset hoitosuositukset (Braun ym. 2006, Nordström ja Kauppi tässä numerossa) kehottavat aloittamaan biologisen lääkityksen, ellei potilas saa tavanomaisia reumalääkkeitä käytettäessä riittävää oireiden lievitystä. Muista spondylartropatioista vertailevia hoitotutkimuksia on varsin vähän, ja siksi erityisesti nivelpsoriaasissa sovelletaan pitkälti nivelreumassa käytettyjä periaatteita. Kuitenkin ensisijaisesti käytetään sekä ihoon että niveliin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia tai siklosporiinia ja toissijaisesti biologisia lääkkeitä (Iho- ja nivelpsoriaasin diagnostiikka ja hoito: Käypä hoito -suositus 2010).

### Biologisten lääkehoitojen rekisteriseuranta Suomessa

Biologisten lääkkeiden teho on osoitettu satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa. Näihin tutkimuksiin liittyy ymmär-

rettävistä syistä tiukkoja ja tarkoin määritettyjä mukaanotto- ja poissulkukriteerejä, jolloin kuitenkin potilaiden valintatapa voi johtaa heikkoon ulkoiseen validiteettiin. On arvioitu, että alle 10 % biologisia lääkkeitä saavista täyttäisi satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten valintakriteerit (Kvien ym. 2003). Toisaalta tällaisten tutkimusten kesto (esim. 3–6 kuukautta) on yleensä lyhyt verrattuna sairauksien kroonisuuteen. Muun muassa näistä syistä keskipitkän ja pitkän aikavälin tulokset tavanomaisessa kliinisessä käytössä on varmistettava. Suomen Reumatologinen Yhdistys (SRY) perusti vuonna 1999 kansallisen biologisten lääkkeiden rekisterin (ROB-FIN), jonka avulla näiden lääkkeiden tehoa ja turvallisuutta seurataan. Rekisteri kattaa korvattavuus-, myynti- ja kulutustilastojen sekä maantieteellisen kattavuuden perusteella noin 60 % suomalaisista biologisten lääkkeiden käyttäjistä. Tiedonkeruu perustuu raportteihin, joita suomalaiset reumatologit lähettävät säännöllisesti tietysin väliajoin käyttäen SRY:n kotisivuilta saatavia strukturoituja lomakkeita. Tiedot koostuvat potilaita ja heidän lääkitystään koskevista perustiedoista sekä kliinisen statuksen, taudin aktiivisuuden ja hoitovasteen määrittämistä varten tarvittavista tiedoista ja haittavaikutustiedoista.

### Biologisten lääkkeiden käyttö tulehduksellisissa nivelsairauksissa

**Potilaat.** ROB-FIN rekisteriin sisältyy kymmenen vuoden ajalta (1999–2009) biologisen lääkityksen seurantatietoa kaikkiaan 3 145:stä tulehduksellisista nivelsairautta sairastavasta potilaasta, joista 1 688:lla on nivelreuma. Nivelreumapotilaiden keskimääräinen seuranta-aika rekisterissä on 2,3 vuotta (vaihteluväli 0–8,8 v). Lääkekohtaiset käyttäjämäärät painottuvat kolmeen pisimpään markkinoilla olleeseen TNF:n estäjään. Infliksimabia oli käyttänyt 38 % (646 potilasta), etanerseptia 51 % (854) ja adalimumabia 51 % (863). Biologisen lääkityksen aloittamisen huippuvuosi oli 2004, jolloin ihon alle itse pistettävistä etanerseptista ja adalimumabista tuli korvattavia lääkkeitä. Anakinran käyttäjiä oli 5 %

**TAULUKKO 1.** Nivel- ja selkärankareuman biologisen lääkehoidon aloitusajankohdan taustatiedot, taudin aktiivisuusparametrit (mediaani ja vaihteluväli) ja oheislääkitykset.

	<b>Nivelreuma (n = 1 313)</b>	<b>Selkärankareuma<sup>1</sup> (n = 229)</b>
Ikä (v)	53 (17–87)	42 (20–78)
Taudin kesto (vuotta diagnoosista)	11 (0–54)	8 (0–48)
Naisia (%)	72 %	35 %
Turvonneita niveliä (54 nivelen indeksi)	9 (0–48)	1 (0–22)
Arkoja niveliä (53 nivelen indeksi)	10 (0–49)	2 (0–28)
CRP (mg/l)	22 (0–250)	21 (0–260)
Lasko (mm/h)	30 (0–149)	30 (2–130)
HAQ-toimintakykyindeksi	1,1 (0–3)	–
Yleisvointi (100 mm:n jana)	60 (0–100)	60 (2–100)
Kipu (100 mm:n jana)	62 (0–100)	64 (1–100)
Lääkäriin arvio taudin aktiivisuudesta (100 mm:n jana)	50 (0–100)	50 (3–100)
DAS28-pistemäärä	5,2 (0,7–8,5)	–
Tavanomainen lääkitys käytössä (%)	90	86
yksi	42	45
kaksi tai useampia	48	41
metotreksaatti käytössä (%)	58	58
(yleisintä infliksimabin käyttäjillä, 67 %)		(yleisintä infliksimabin käyttäjillä, 66 %)
sulfasalatsiini käytössä (%)	22	47
Glukokortikoidi käytössä (%)	85	55
Kipulääke käytössä (%)	77 (NSAID 70, analgeetti 20)	83 (NSAID 76, analgeetti 24)

<sup>1</sup>Konttinen ym. 2007

(82), rituksimabin 7 % (109), ja uusimmista lääkkeistä abataseptia ja tosilitsumabia yksi potilas analyysin aikaan.

Suomalaisten nivelreuma- ja selkärankareumapotilaiden biologisen lääkehoidon aloitusajankohdan taustatiedot, taudin aktiivisuusparametrit ja oheislääkitykset on koottu **TAULUKKON 1**. Selkärankareumaa ja nivelpsoriaasia sairastavia oli lievä miesenemmistö. Selkärankareumapotilaisiin verrattuna nivelpsoriaasipotilaat olivat biologista lääkitystä aloitettaessa keskimäärin hieman vanhempia (mediaani 51 vuotta) ja turvonneiden ja arkojen nivelten lukumäärät olivat heillä suuremmat (mediaanit 6 ja 7). Sulfasalatsiinin ja glukokortikoidin käyttö ei ollut heillä yhtä yleistä (21 % ja 40 %).

Nivelreumapotilaiden kymmenen vuoden (1999–2009) rekisteriseurannan perusteella havaittiin, että biologisen lääkehoidon aloitettavien keski-ikä on vuosien mittaan hieman noussut. Esimerkiksi vuonna 2000 se oli 48

vuotta ja vuonna 2007 55 vuotta. Taudin keskimääräinen kesto ennen biologisen lääkehoidon aloittamista on pysynyt runsaassa kymmenessä vuodessa, mutta kolmen vuoden kuluessa aloitettavien osuus on kasvanut alkuvuosien 7 %:sta viime vuosien noin 20 %:iin. Aloitushetken DAS28-tautiaktiivisuusindeksi (**TAULUKKO 2**) on pienentynyt alkuvuosien keskiarvosta 5,8 (suuri aktiivisuus) viime vuosien keskiarvoon 4,7 (keskivaikea).

**Vastemittarit.** Nivelreuman ja selkärankareuman aktiivisuuden ja hoitovasteen määrittämiseksi on laadittu kansainvälisesti hyväksytyjä kriteerejä. Esimerkkejä tunnetuimmista ja eniten käytetyistä on koottu **TAULUKKON 2**.

Rekisteriseurannassa American College of Rheumatologyn (ACR) kriteerien mukaiset vasteet kolmen kuukauden kuluttua biologisen lääkehoidon aloittamisesta kotimaisen rekisterin 673 potilaalle olivat: ACR20: 65 % (440), ACR50: 41 % (277), ja ACR70: 20 % (136). Vasteissa ei ollut merkitseviä eroja val-

**TAULUKKO 2.** Esimerkkejä nivel- ja selkärankareuman aktiivisuuden ja hoitovasteiden mittareista. ACR = American College of Rheumatology, ASAS = Assessments in Ankylosing Spondylitis, BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, DAS = Disease Activity Score, EULAR = European League Against Rheumatism, VAS = visual analogue scale (100 mm:n jana).

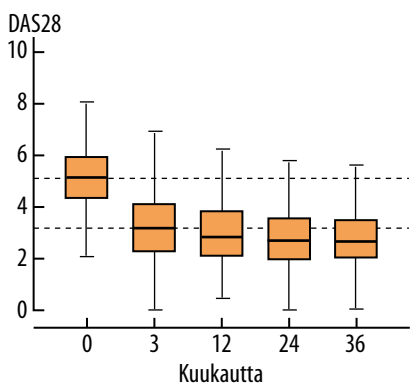
Mittari	Määritelmä	Kommentteja
ACR20, ACR50, ACR70 (Felson ym. 1993, Möttönen ym. tässä numerossa)	Vähintään 20 %:n, 50 %:n ja 70 %:n parannus turvonneiden ja arkojen nivelten lukumäärissä sekä vähintään kolmessa seuraavista: yleisvointi, kipu, lääkärin arvio taudin aktiivisuudesta, CRP tai lasko, toimintakyky (HAQ).	Nivelreuman hoitovasteen määrittäykseen
EULARin DAS28-kriteeristö (Fransen ja van Riel 2005)	Pistemäärä, joka lasketaan matemaattisesta kaavasta seuraavien perusteella: turvonneiden ja arkojen nivelten lukumäärät (28 nivelen indeksi), yleisvointi, lasko. Kaavasta on myös muunnoksia	Nivelreuman aktiivisuuden ja hoitovasteen määrittäykseen Asteikko 0–10; alle 3,2 pistettä vastaa taudin vähäistä ja yli 5,1 pistettä suurta aktiivisuutta; yli 1,2 pisteen muutos katsotaan kliinisesti merkittäväksi
ASAS20, ASAS40 (Zochling ja Braun 2005, Nordström ja Kauppi tässä numerossa)	ASAS20: vähintään 20 %:n parannus ja vähintään 10 mm:n parannus VAS-arvossa vähintään kolmessa seuraavista ilman vastaavansuuruista tilanteen huononemista yhdessäkään: yleisvointi, kipu, toimintakyky (BASFI), tulehdustaso (BASDAI aamujäykkyyden tason ja keston perusteella laskettu keskiarvo) ASAS40 vastaavasti niin, että parannus on vähintään 40 % ja vähintään 20 mm vähintään kolmessa ilman vastaavansuuruista tilanteen huononemista yhdessäkään	Selkärankareuman hoitovasteen määrittäykseen
BASDAI (Braun ym. 2006)	Suosituksena on, että hoidon aloituksen jälkeen 6–12 viikon kuluessa tapahtuisi 50 %:n suhteellinen tai 20 mm:n absoluuttinen parannus VAS-arvossa, jotta hoidon jatkaminen olisi mielekästä Lisäksi tarvitaan asiantuntijan (reumatologin) puoltava näkemys hoidon jatkamisesta (kuten biologisissa lääkähoidoissa muutenkin)	Selkärankareuman aktiivisuuden ja oireiden mittari. Asteikko 0–100 mm BASDAI yli 40 mm edustaa varsin aktiivista sairautta

misteiden välillä (infliksimabi, etanersepti, adalimumabi, anakinra, rituksimabi). ACR50-vasteosuudet potilailla, jotka edelleen jatkoivat hoitoa ensimmäisellä biologisella lääkkeellä, olivat 51 % (269/524) yhden vuoden, 59 % (162/277) kahden vuoden ja 63 % (111/176) kolmen vuoden kuluttua.

DAS28-aktiivisuusindeksi oli parantunut keskimäärin 1,8 pisteellä kolmen kuukauden kuluttua biologisen hoidon aloittamisesta 577 potilaalla. Kliinisesti merkittävän parannuksen (yli 1,2 pisteen muutos) saavutti 69 % (399 potilaalla). Aloituksen aikaan pieni indeksi oli 6 %:lla (36), ja kolme kuukautta hoidon aloit-

tamisesta 49 %:lla (285). DAS28-remissiossa (alle 2,6) oli aloitettaessa 2 % (12) ja kolmen kuukauden kuluttua 33 % (189) potilaista. Vuoden, kahden ja kolmen vuoden kuluttua remission oli saavuttanut 42 %, 50 % ja 55 %. DAS28:n keskimääräiset muutokset on esitetty **KUVASSA 1**.

Selkärankareuma- ja nivelpsoriaasipotilailla turvonneiden ja arkojen nivelten lukumäärät, yleisvointi, kipu, lasko, CRP-pitoisuus sekä lääkärin arvio taudin aktiivisuudesta paraniivat kahden vuoden seurannassa merkitsevästi 6–12 viikon kuluessa TNF:n estäjän käytön aloittamisesta, ja teho säilyi seuranta-ajan lop-



**KUVA 1.** Nivelreuman DAS28-aktiivisuus ajan funktiona biologisista lääkehoitoa saavilla potilailla. Vaakaviiva kuvaa mediaania, laatikko kvartiiliväliä (50 % potilaista) ja pystyviiva vaihteluväliä. Ylempi katkoviiva kuvaa suuren aktiivisuuspistemäärän alarajaa ja alempi pienen pistemäärän ylärajaa (vrt. TAULUKKO 2).

puun hoitoa jatkaneilla (Konttinen ym. 2007, Virkki ym., 2010). Etanerseptia käyttävien selkärankareumapotilaiden osalta voitiin laskea ASAS-vastekriteerien (TAULUKKO 2) täyttyminen. Kriteerien mukainen 20 %:n parannus todettiin 79 %:lla ja vastaava ASAS40-vaste 42 %:lla kolmen kuukauden hoidon jälkeen (19 potilasta). Selkärankareuman aktiivisuutta mittaava BASDAI-arvo parani kriteerien mukaisesti vähintään 50 % tai 20 mm:n verran 60 %:lla potilaista. Nivelpsoriaasissa 64 % infliksimabia ja 49 % etanerseptia käyttävistä potilaista saavutti ACR50-vasteen kolmen kuukauden kuluttua (Virkki ym.).

**Biologisen lääkityksen jatkaminen tai keskeyttäminen.** Rekisteritietojen mukaan ensimmäisen biologisen lääkkeen käytön lopetti 17 % nivelreumapotilaista tehottomuuden takia ja noin 10 % haittavaikutusten takia, tavallisimmin vuoden kuluessa aloituksesta. Lääkevaihdot ovat erilaisista syistä (riittämätön teho, haittavaikutus, muut syyt) melko yleisiä: 37 % potilaista on käyttänyt kahta tai useampaa biologista valmistetta. Selkärankareumapotilaista hoidon lopetti seurannan aikana 7 % riittämättömän tehon ja 6 % haittavaikutusten vuoksi (Konttinen ym. 2007). Nivelpsoriaasipotilaista 22 % lopetti ensimmäisen lääkkeen

käytön haittavaikutusten tai tehottomuuden takia (Virkki ym. 2010).

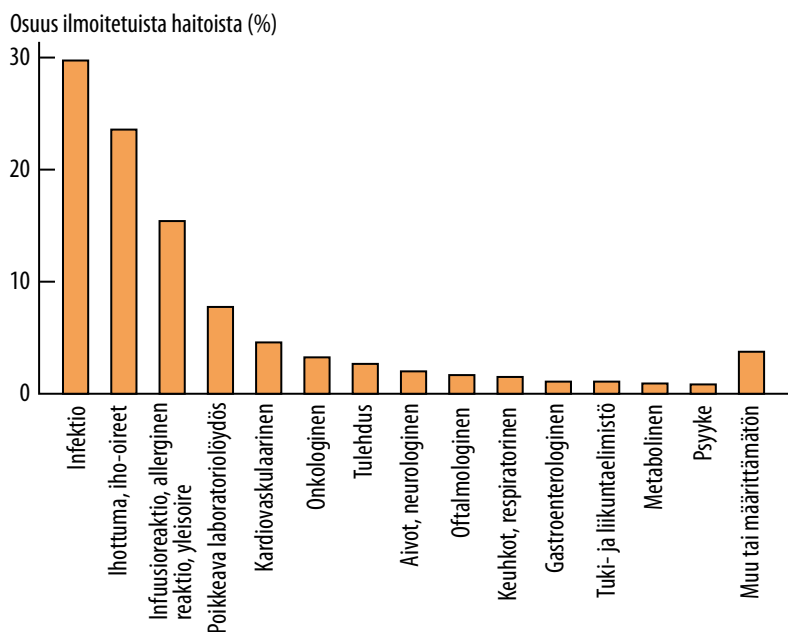
**Biologisten lääkkeiden haittavaikutukset ROB-FIN-rekisterin valossa.** Rekisteriseurannan perusteella haittavaikutuksia ilmaantui 17 %:lle biologisten lääkkeiden käyttäjistä (525 potilaalla 813 raportoitua haittavaikutusta) (KUVA 2), mikä vastaa aiemmin havaittua osuutta (Konttinen ym. 2006a). On kuitenkin huomioitava, että todellinen osuus saattaa olla suurempi, sillä rekisteritutkimuksiin voi liittyä erityisesti lievien haittavaikutusten aliraportointia. Rekisterin potilaista 282 (9 %) lopetti 303 biologista hoitoa haittavaikutuksen takia. Yleisimmät haittavaikutukset olivat erilaiset infektiot, ihoreaktiot sekä infuusio- ja allergiset reaktiot. Vakava, hengenvaarallinen tai tappava haittatapahtuma (serious adverse event, SAE) esiintyi 2,5 %:lla (78 potilaalla 84 tapahtumaa). Syöpiä ilmaantui 0,83 %:lle (26 potilasta).

Infektioita raportoitiin esiintyneen 6,2 %:lla (194 potilasta). Tavallisimmat infektiot olivat hengitysteiden (ylähengitystieinfektio, sinuiitti, bronkiitti, keuhkokuume) ja ihon infektiot (erysipelas, haavainfektio, infektoitunut ihottuma, herpes zoster) sekä virtsatieinfektio. Vakavia infektioita esiintyi 1,5 %:lla (47 potilaalla), mukaan luettuina tuberkuloosi (10 potilasta), sepsis (10), keuhkokuume (7), epäselvät sairaalahoitoa vaatineet infektiot (4) ja muut harvinaisemmat, joista hengenvaarallisia oli kolme (polviproteesi-infektio, listeriameeningiitti, perforaatioperitoniitti).

Ihottumia ilmaantui 3,7 %:lle (117 potilasta), ja lisäksi pistospaikan reaktioita 26 potilaalle. Ihottumilla oli vaihtelevia ilmenemismuotoja sijainnin, kuvauksen ja tyyppityksen kannalta. Urtikariaa ilmeni 16 potilaalla, ja pustulosis palmoplantaris tai ihopsoriaasi puhkesi tai paheni kuudella.

Infuusio- tai allergisia reaktioita ilmeni 2,8 %:lla (87 potilasta). Infliksimabiin niitä liittyi merkittävästi enemmän kuin muihin lääkkeisiin infuusioreaktioiden vuoksi (5,1 % vs 0,7–1,3 %).

Ihottumat ja allergiset reaktiot ilmaantuivat tavallisimmin ensimmäisten käyttökuukausien aikana (mediaaniaika ihottumaan 3,8 kk,



**KUVA 2.** ROB-FIN-rekisteriin ilmoitettujen 813 luokitellun haittatapahtuman jakauma. Aineistoon kuuluu 3 145 reumapotilasta, joita on hoidettu biologisella lääkkeellä.

vaihteluväli 0–53 kk; mediaaniaika allergiseen reaktioon 2,3 kk, vaihteluväli 0–35 kk). Regressioanalyysin mukaan nivelreumapotilaat ja naiset olivat muita alttiimpia infektioille, ihottumille ja infuusio- tai allergisille reaktioille (1,5–2-kertainen riski).

Vakavien infektioiden lisäksi muita vakavia haittatapahtumia oli 35. Suurin osa näistä (13) oli infuusio- tai allergisia reaktioita. Muita olivat mm. sydäninfarkti (kolme tappavaa), keuhkoembolia (yksi tappava), vaskuliitti, aivoinfarkti ja aivoverenvuoto (kaksi tappavaa). Yhdelle potilaalle puhkesi MS-tauti. Tappavia haittatapahtumia olivat edellä mainittujen lisäksi yksi keuhkokuume, yksi T-solulymfooma ja yksi aivokasvain. Kyseisiin haittatapahtumiin (ei välttämättä biologisen lääkkeen haittavaikutus) on voinut vaikuttaa myös esim. perussairaus (esim. nivelreuma), immunosuppressiivinen tai muu oheislääkitys tai muu samanaikainen sairaus.

Raportoiduista 26 syövästä viisi oli rintasyöpiä, neljä lymfoomia, neljä aivokasvaimia (joista kaksi meningeoomaa), kolme melanoomia, kaksi eturauhassyöpiä ja kahdeksan muita yksittäisiä syöpiä. ROB-FIN-rekisteriai-

neistossa esiintyi enemmän lymfoidisia ja hematopoeettisia syöpiä (standardoitu insidenssisuhde (SIR) 1,8), melanoomia (SIR 2,6) ja aivokasvaimia (SIR 3,1), kuin Syöpärekisterin tilastojen perusteella olisi ollut odotettavissa.

## Pohdinta

Lääkityksen aikainen ja tehokas aloitus on parantanut nivelreuman hoitotuloksia ja ennustetta ja myös myötävaikuttanut työkyvyn säilymiseen. Kuitenkin hoitotulos on ollut edelleen huono noin neljänneksellä käytettäessä tavanomaisia reumalääkkeitä (Möttönen ym. 1999). Näistä potilaista monelle biologinen lääkitys on tuonut avun. ROB-FIN-rekisteri osoittaa, että hoito on aktivoitunut ja aikais- tunut. Tämä voidaan tulkita niin, että Käypä hoito -suositusten mukaisesti biologiseen lää- kitykseen turvaututaan nykyään herkemmin ja pyritään aktiivisemmin taudin remissioon.

Biologisten lääkkeiden teho arvioituna validoiduilla tautiaktiivisuus- ja vastemittareilla vastaa vähintään kansainvälisissä satunnais- tetuissa lääketutkimuksissa todettua (Maini ym. 1999, Weinblatt ym. 1999 ja 2003, Cohen



ym. 2002, Nordström ym. 2006, Konttinen ym. 2007, Virkki ym. 2010). Kliinisessä työssä tavanomaisten ja biologisten lääkkeiden yhteiskäyttö näyttää siis toimivan yhtä hyvin kuin tiukasti kontrolloiduissa lääketutkimuksissa. Lääkitystä jatkavilla teho myös näyttää säilyvän. On hyvä muistaa, että nämä potilaat ovat sairastaneet varsin aktiivista nivelreumaa jo keskimäärin kymmenen vuotta, ja hoitotulokset on arvioitava tätä vasten. Vasteet vaihtelevat jonkin verran potilaskohtaisesti ajan myötä, mutta kolmen kuukauden kuluttua saavutettu vaste näyttää olevan viitteellinen jatkon kannalta, ainakin hoitoon hyvin vastanneilla. Rekisteritietojen perusteella noin kahdella kolmasosalla potilaista saavutettu hyvä vaste (esim. ACR50-vasteena tai DAS28-remissiona määritetty) säilyy kolmen kuukauden jälkeenkin, ainakin kolmeen vuoteen asti. Noin kolmannes potilaista, jotka eivät olleet saavuttaneet mainittuja vasteita kolmeen kuukauteen mennessä mutta joilla hoitoa kuitenkin jatkettiin, saavutti hyvän hoitovasteen yhden vuoden kuluttua ja jopa puolet saavutti vasteen kolmen vuoden ajanjaksolla. Hoidon jatkaminen pidempään vaikuttaa siten hyödylliseltä, vaikkei merkittävää vastetta havaittaisiakaan muutamien kuukausien seurannassa.

Ensimmäisen biologisen lääkkeen käyttö lopetettiin vajaalla viidesosalla tehottomuuden ja noin 10 %:lla haittavaikutusten takia. Vaihtoehtojen lisääntyessä hoitoa voidaan kuitenkin usein jatkaa toisella biologisella lääkkeellä, jolla on erilainen vaikutusmekanismi (Genovese ym. 2005, Cohen ym. 2006, Konttinen ym. 2006b, Emery ym. 2008, Le Loët ym. 2008). Suomalaisen rekisteritiedon perusteella noin kaksi kolmesta potilaasta jatkaa biologista lääkettä vielä kolmen vuoden jälkeen, ja arviolta jopa yli puolet vielä viiden vuoden jälkeen.

Biologisten lääkkeiden (TNF:n estäjien) yleisimmät haittavaikutukset olivat erilaiset infektiot ja yliherkkyysoireet. Rekisteriin ilmoitettujen yksittäisten syöpätyyppien lukumäärät olivat melko pienet, mutta esimerkiksi se, että lymfoomaa esiintyi normaali-väestöön verrattuna odotettua enemmän, on osoitus vakavien haittavaikutusten aktiivisesta

## YDINASIAT

- ▶ Tavanomaiseen reumalääkehoitoon riittämättömästi vastaaville potilaille aloitetaan biologinen lääkitys aktiivisessa nivelreumassa nykyään aiempaa varhemmin.
- ▶ Biologisten lääkkeiden avulla saavutetut nivelreuman hoitotulokset vastaavat kansainvälisten tiukasti kontrolloitujen lääketutkimusten tuloksia.
- ▶ Suomalaisen rekisteritietojen perusteella kliininen remissio voidaan pitkäaikaishoidossa saavuttaa biologisten lääkkeiden avulla jopa puolella lääkitystä jatkavista nivelreumapotilaista.
- ▶ Yli 3 000 reumapotilaan rekisteriseurannassa vakava, hengenvaarallinen tai tappava haittatapahtuma ilmaantui 2,5 %:lle ja syöpä 0,83 %:lle.

raportoinnista Suomessa. Toistaiseksi on vielä epäselvää, lisääkö TNF:n estäjien käyttö lymfoomarisäilyä nivelreumapotilailla. Melanoomista ja aivokasvaimista on tapausselostuksia, mutta selvää yhteyttä TNF:n estäjiin ei ole osoitettu. Kiinteiden kasvainten riski ei liene merkittävästi suurentunut ainakaan viiden vuoden seurannassa nykyisten tietojen mukaan (Furst ym. 2010).

Biologiset lääkkeet ovat lisänneet merkittävästi reuman lääkehoidon kustannuksia. Esimerkiksi hoito TNF:n estäjällä maksaa vuodessa noin 10 000–20 000 euroa potilasta kohden. Refraktaarisessa taudissa saavutettu hyvä hoitovaste (esim. ACR50) voi kuitenkin olla kustannustehokasta, kun huomioidaan mm. laatu- ja elinvoimien lisäys, toimintakyvyn parantuminen ja epäsuorista kustannuksista koituvat säästöt (Wong 2004, Virkki ym. 2008).

### Lopuksi

TNF:n estäjien ja muiden biologisten lääkkeiden kehityksen ja käyttöönoton ovat mahdollistaneet toisaalta bioteknologian edistys- askeleet ja toisaalta entistä parempi tietämys

tulehduksellisten nivelsairauksien patogeenisistä. Nämä lääkkeet ovat tarjonneet reumatoologeille mahdollisuuden hoitaa vaikeita, muuhun farmakologiseen hoitoon reagoimattomia tautitapauksia sangen hyvin tuloksin. Potilaille ne antavat parhaassa tapauksessa mahdollisuuden säästyä aktiivisen ja etenevän nivelsairauden tuomilta ongelmilta, kuten toimintakyvyn heikkenemiseltä, työkyvyn menetykseltä ja elämänlaadun huononemiselta. Uusilla mekanismeilla vaikuttavien biologisten lääkkeiden markkinoille tulo saattaa entisestään parantaa hoitotuloksia ja ennustetta. Haasteena tulee olemaan hoidon optimointi, joka on tärkeää myös siitä näkökulmasta, että hoidon tavoitteena on remission saavuttaminen. Potilaskohtaisen parhaan mahdollisen tehon lisäksi on huomioitava myös lääkekohtaiset haitta-

vaikutusprofiilit. Tiiviin seurannan merkitys korostuu, ja seurannan helpottamiseksi on kehitetty sähköinen monitorointijärjestelmä joka otettaneen käyttöön laajalti Suomessa lähiaikoina. Tulevaisuudessa myös farmakogenetiikka ja biomarkkerien tutkimus saattavat mahdollistaa aiempaa paremman yksilöllisen lääkehoidon. ■

**LIISA VIRKKI, proviisori**

**KALLE AALTONEN, proviisoriopiskelija**  
PL 63, 00014 Helsingin yliopisto

**DAN NORDSTRÖM, dosentti, reumatologi**  
HYKS:n yleissisätautien ja reumatologian klinikka  
PL 340, 00029 HUS

Kirjoittajien sidonnaisuudet artikkelin verkkoversiossa, [www.duodecimlehti.fi](http://www.duodecimlehti.fi)

### SIDONNAISUUDET

**LIISA VIRKKI ja KALLE AALTONEN:** Ei sidonnaisuuksia.

**DAN NORDSTRÖM:** Kirjoittaja on toistuvasti ollut kutsuttuna luennoitsijana terveydenhuollon ja/tai lääkealan yrityksen järjestämässä tilaisuudessa ja saanut luentopalkkion (Abbott, Biovitrum) ja saanut palkkion osallistumisesta terveydenhuollon ja/tai lääkealan yrityksen järjestämän koulutustilaisuuden suunnitteluun (Biovitrum, UCB). Kirjoittaja on matkustanut ja osallistunut ulkomaiseen kongressiin terveydenhuollon ja/tai lääkealan yrityksen maksamana (Abbott, MSD, Pfizer, Roche) ja antanut asiantuntija-apua terveydenhuollon ja/tai lääkealan yritykselle ja saanut siitä palkkion (Abbott, UCB). Kirjoittaja toimii asiantuntijana potilasyhdistyksessä (Suomen Reumaliitto, Sjögrenin syndrooma yhdistys ry).

### Summary

#### **Biological therapy in rheumatoid arthritis based on ten years of registry surveillance in Finland**

Biological drugs are used in the treatment of active inflammatory arthritides refractory to conventional treatment. Data from the Finnish registry of biological treatment (ROB-FIN) indicates that the effectiveness of the biologicals in clinical practice corresponds to or even excels that of randomized controlled clinical trials, and seems to endure in patients continuing treatment. About one-fifth of rheumatoid arthritis patients discontinue treatment due to lack of effectiveness, and one-tenth due to adverse events. Serious adverse events were seen in 2,5% of all patients. In the future electronic follow-up, pharmacogenetics, and biomarker research may help to better optimize treatment individually.



## KIRJALLISUUTTA

- Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D. ASAS Working Group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:316–20.
- Cohen S, Hurd E, Cush J, ym. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:614–24.
- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, ym. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793–806.
- Emery P, Keystone E, Tony HP, ym. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516–23.
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, ym. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993;36:729–40.
- Fransen J, van Riel PLCM. The disease activity and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(Suppl. 39): 93–9.
- Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, ym. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl 1):i2–i29.
- Genovese MC, Becker JC, Schiff M, ym. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114–23.
- Konttinen YT, Valleala H, Honkanen V, Nordström D. Tuumorinekroositekijämodulaattorit nivelreuman hoidossa. *Duodecim* 1999;115:1969–76.
- Konttinen L, Honkanen V, Uotila T, ym. ROB-FIN study group. Biological treatment in rheumatic diseases: results from a longitudinal surveillance: adverse events. *Rheumatol Int* 2006a;26:916–22.
- Konttinen L, Kankaanpää E, Luosujärvi R, ym., ROB-FIN Study Group. Effectiveness of anakinra in rheumatic disease in patients naive to biological drugs or previously on TNF blocking drugs: an observational study. *Clin Rheumatol* 2006b; 25:882–4.
- Konttinen L, Tuompo R, Uusitalo T, ym., ROB-FIN Study Group. Anti-TNF therapy in the treatment of ankylosing spondylitis: the Finnish experience. *Clin Rheumatol* 2007;26:1693–700.
- Kvien TK, Mikkelsen K, Nordvåg BY. Results from controlled clinical trials: how relevant for clinical practice? *J Rheumatol* 2003;30:1135–7.
- Iho- ja nivelpsoriaasin diagnostiikka ja hoito [verkkoversio]. Käypä hoito -suositus. Suomalainen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Ihotautilääkäriyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2010 [päivitetty 1.3.2010]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
- Nivelreuma [verkkoversio]. Käypä Hoito -suositus. Suomalainen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Reumatologisen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2009 [päivitetty 18.9.2009]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
- Le Loët X, Nordström D, Rodriguez M, ym. Effect of anakinra on functional status in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant therapy with traditional disease modifying antirheumatic drugs: evidence from the OMEGA Trial. *J Rheumatol* 2008;35:1538–44.
- Maini R, St Clair EW, Breedveld F, ym. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932–9.
- Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, ym. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:1568–73.
- Nordström D, Konttinen YT. Nivelreuman uudet lääkkeet. *Duodecim* 2000; 116;1221–5.
- Nordström D, Honkanen V, Mandelin J, ym. Interleukiini-1:n reseptoriantagonisti nivelreuman hoidossa. *Suom Lääkäril* 2002;57:1773–7.
- Nordström DC, Konttinen L, Korpela M, ym. Classic disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) in combination with infliximab. The Finnish experience. *Rheumatol Int* 2006;26:741–8.
- Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T, ym. FIN-RACo Trial Group. 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.
- Virkki LM, Konttinen YT, Peltomaa R, ym. Cost-effectiveness of infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:1059–66.
- Virkki LM, Sumathikutty BC, Aarnio M, ym. Outcomes of up to two years of biological therapy for psoriatic arthritis in clinical practice. *J Rheumatol* 2010, painossa..
- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, ym. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253–9.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, ym. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35–45.
- Wong JB. Cost-effectiveness of anti-tumor necrosis factor agents. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(Suppl. 35): S65–70.
- Zochling J, Braun J. Assessment of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(Suppl. 39):S133–41.