

Kari Puolakka

LT, dosentti, sisätautien ja reumasairauksien erikoislääkäri
Osastonylilääkäri, Etelä-Karjalan keskussairaala

Nivelreuman täsmähoito biologisilla lääkkeillä

Biologiset reumalääkkeet kohdistuvat tulehdussoluja ja sytokiineja vastaan avain-lukkoperiaatteella. Tuoreessa nivelreumassa ne eivät ole perinteisten synteettisten reumalääkkeiden yhdistelmää parempia. Biologisten lääkkeiden optimaalisin paikka on silloin, kun aloituslääkitys on epäonnistunut, mutta pysyviä nivelvaurioita ei ole vielä ehtinyt kehittyä.

Perinteiset nivelreuman lääkkeet on löydetty kokemusperäisesti, jopa vahingossa, mutta viime vuosikymmeninä on opittu valmistamaan biologisia täsmälääkkeitä geeniteknologiaa hyväksi käyttäen.

Immuunijärjestelmän toiminnan tuntemus on mahdollistanut biologisten reumalääkkeiden kehittämisen

Nivelreuman ilmaantuessa murtuu immuunijärjestelmän kyky erottaa vieras omasta. Makrofagit ja dendriittisolut aktivoituvat, ilmentävät pinnallaan kostimulatorisia molekyyliä ja tuottavat sytokiineja ohjaten T- ja B-soluja, jotka tuottavat lisää sytokiineja. Näistä tärkeimpiä ovat tuumori-nekroosifaktori (TNF-alfa), interleukiini (IL)-6 ja IL-1β. B-solut erittävät autovasta-aineita ja säätelevät T-solujen toimintaa. Estämällä näitä sytokiineja ja efektorisoluja voidaan rauhoittaa nivelreuman tulehdusta (**taulukko 1**).

Taulukko 1. Nivelreuman biologisten lääkkeiden vaikutusmekanismit.

Lääkeaine	Vaikutus	Antotapa
Infliximabi	TNF-estäjä, vasta-aine	Iv.; ylläpidossa 8 viikon välein
Adalimumabi	TNF-estäjä, vasta-aine	Sc. 2 viikon välein
Sertolitsumabipegoli	TNF-estäjä, vasta-aine	Sc. ylläpidossa 2 viikon välein
Golimumabi	TNF-estäjä, vasta-aine	Sc. kuukauden välein
Etanersepti	TNF-estäjä, liukoinen reseptori	Sc. viikon välein
Abatasepti	T-solujen kostimulaation estäjä	Sc. viikon välein (lv. kk välein)
Tosilitsumabi	IL-6-estäjä	Sc. viikon välein (lv. kk välein)
Rituximabi	B-solujen tuhoaja	Iv. 6–12 kk välein
Anakinra	IL-1-estäjä	Sc. kerran päivässä

Noin puolet nivelreumapotilaista saadaan oireettomiksi perinteisellä lääkehoidolla, mutta joka toiselle tarvitaan biologista lääkehoitoa parhaan hoitotuloksen saavuttamiseksi.

Rituksimabi ja infliksimabi annetaan infuusiona laskimoon, muut potilas voi itse pistää ihon alle. Muissa reumasairauksissa käytetään myös muita biologisia lääkkeitä, jotka eivät toimi nivelreumassa.

Biologiset lääkkeet eivät tehoa kaikilla

Teho nivelreumassa osoitettiin aluksi potilailla, joilla perinteiset antireumaatit eivät tuottaneet tulosta. Tuoreessa nivelreumassa biologiset eivät kuitenkaan ole perinteistä metotreksaattia parempia. Teho lisääntyy annettaessa niitä metotreksaatin kanssa, jolloin oireiden lievittyminen 20-, 50- ja 70-prosenttisesti saadaan noin 60, 40 ja 20 prosentilla potilaista, paremmin tuoreessa reumassa kuin pitkään jatkuneessa taudissa. Teho on samaa luokkaa kaikilla heikkotehoisempaa anakinraa lukuun ottamatta. Vaikutus tulee nopeasti, jo ensimmäisinä viikkoina, paitsi rituksimabilla, jolla se alkaa vasta muutaman kuukauden jälkeen.

Mitalilla on kääntöpuolensa

Ihon alle injisoitavat valmisteet voivat aiheuttaa pistospaikkojen ärtymistä ja tiputuksena annettavat infuusioreaktoita, mutta muuten välittömiä haittavaikutuksia on vähän. Enemmän huolta aiheuttaa immuunivasteen muokkauksesta seuraava infektioriski, joka vaihtelee valmisteen välillä. Etenkin TNF-estäjiin liittyvä suurentunut tuberkuloosiriski.

Ennen biologisen hoidon aloitusta on suljettava pois infektiot ja huolehdittava rokotussuojasta pneumokokkrokote mukaan lukien. Yleistyneen infektion ilmaantuessa biologinen lääke on tauotettava, kunnes infektio

on rauhoittunut. Tosilitsumabi jarruttaa vaikutusmekanisminsa vuoksi CRP-tason nousua infektiossa, mikä voi vaikeuttaa potilaan tilan arviointia.

TNF-estäjille voi muodostua, etanerseptiä lukuun ottamatta, tehon menetykseen johtavia vasta-aineita. Tätä voidaan vähentää metotreksaatin samanaikaisella käytöllä. Biologiset lääkkeet lisäävät joidenkin ihosyöpien riskiä, mutta eivät kuitenkaan melanooman.

Ketkä tarvitsevat biologisen reumalääkkeen?

Suomalainen Käypä hoito -suositus ohjeistaa aloittamaan nivelreuman hoidon kolmen perinteisen lääkkeen (metotreksaatti, sulfasalatsiini ja hydroksiklorokiini) ja pieniannoksen glukokortikoidin yhdistelmällä (ns. REKO-hoito) sekä pistämällä tulehtuneisiin niveliin glukokortikoidia. Näin menetellen noin puolet nivelreumaan sairastuneista saadaan oireettomiksi. Sen sijaan niille, jotka eivät ole riittävästi hyötynneet aloituslääkityksestä, on aiheellista käynnistää biologinen lääkehoito. TNF-estäjä, abatasepti ja tosilitsumabi ovat tällöin samanveroiset. Rituksimabi tulee kyseeseen esimerkiksi silloin, kun epäillään latenttia tuberkuloosia.

Jos ensimmäinen biologinen lääke ei tehoa, vaihdetaan se toiseen, mieluiten eri tavalla vaikuttavaan valmisteeseen.

Ovatko biologiset lääkkeet hintansa arvoisia?

Biologiset reumalääkkeet ovat kalliita, ja ne ovat lisänneet lääkekuluja merkittävästi. Kuitenkin valtaosa nivel-

reuman taloudellisesta rasituksesta aiheutuu sairastuneiden työpanoksen alenemasta ja menetetyistä työpäivistä. Vuotuisen työpanoksen arvoksi voidaan laskea 45 000 euroa, joten kalliskin lääke tuottaa säästöä, jos se turvaa työkyvyn. Reumalääkkeet ovat vähentyneet, samoin reumaleikkaukset, sairaalahoidot ja ennenaikaiset kuolemat.

Mitä tulevaisuus tuo tullessaan?

Biologisille valmisteille on kehitetty ja kehitetään biosimilaareja, jotka ovat molekyyliarakenteeltaan ja vaikutukseltaan samankaltaisia kuin alkuperäinen lääke, mutta hinnaltaan halvempia. Infliksimabi-biosimilaari on jo markkinoilla Suomessa. Valitsemalla samankaltaisista valmisteista edullisin säästetään kustannuksissa hoidon tasoa heikentämättä.

Kehitteillä on monia uusia biologisia lääkkeitä uusin vaikutusmekanismein. Käyttöön on tulossa myös ei-biologisia täsmälääkkeitä. Ne ovat solunsisäistä signaalijärjestelmää estäviä suun kautta otettavia valmisteita, joiden teho on ainakin samaa luokkaa kuin biologisilla hoidoilla. Elämme mielenkiintoisia aikoja. ●

KIRJALLISUUTTA

- Matikainen S, ym. Sytokiinin rooli ja salpaus immuunivälitteisissä tulehdussairauksissa. *Duodecim* 2016; 132: 349–54.
- Nivelreuma. Käypä hoito -suositus 8.6.2015. www.kaypahoito.fi
- Puolakka K. Reuman tehokas lääkehoito on kansantaloudellisesti kannattavaa. *Suom Lääkäril* 2016; 71: 1499–1500.

