

Nivelreuman moderni lääkehoito

Markku Hakala

Reumasäitiön sairaala

Treatment of rheumatoid arthritis has undergone profound changes during the last decade. The early treatment strategy with disease modifying anti-rheumatic drug combinations has shown its effect as to remission rate and retardation of bone erosions as well as loss of working capacity. The biological drugs particularly tumour necrosis factor alfa blocking agents are used in refractory cases and many new molecules are under development.

Bayerinaspiriinin tuotanto aloitti lääkkeiden teollisen valmistuksen runsas 100 vuotta sitten. Nivelreuman peruslääkkeiden, intramuskulaarinen kullon ja sulfasalatsiinin, käyttöön-otto 1930-40-luvuilla on ollut empiiristä. Peruslääkkeiden varhainen käyttö on kuulunut suomalaisen reumahoidon perinteeseen jo Reumasäitiön perustamisajoista lähtien 50 vuoden takaa, vaikka niiden teho sairauden tulehdukselliseen ja erosiiviseen kulkuun on osoitettu kontrolloiduin tutkimuksin vasta vuosikymmeniä myöhemmin (1). Metotrekseen käyttö on asteittain lisääntynyt 1980-luvun puolivälin jälkeen (2) ja sitä pidetään nykyisin nivelreuman hoidon standardilääkkeenä (3). Metotrekseenin yhdistäminen muihin peruslääkkeisiin on todettu tehokkaaksi vaihtoehtoehdoksi niin pidempään jatkuneessa kuin tuoreessakin taudissa (1). Hoitotuloksissa olennaista on, että rakenteellisten nivelvaurioiden hidastumisen ohella myös toimintakyky paranee.

Viimeisen kymmenen vuoden aikana DNA-tekniikkaan perustuva lääkekehitys on tuonut käyttöön täsmälääkkeiksi määriteltäviä biologisia lääkkeitä, joiden kohde on sytokiinien toiminnan vaimentaminen joko vasta-aineiden tai liukoisen reseptorien välityksellä (4).

Varhaisen ja aktiivisen lääkityksen hyödyt

Luukkainen työtovereineen osoitti 1970-luvulla varhaisen kultalääkityksen hyödyn taudin erosiivisen kulun hidastumisena (5). Varhaisen lääkehoidon ideologia ei kuitenkaan vielä tällöin levinnyt laajemmalle ja esim. yhdysvaltalaiset oppikirjat esittelivät vielä 1980-luvulla nivelreuman lääkehoitoa varsin konservatiivisesti ohjeena, että ainakin ensimmäinen vuosi on syytä rauhoittaa

tautiaspiriinin sukuisin lääkkein, levolla ja fysioterapialla ja keskittyä potilasohjaukseen. Vasta yhdysvaltalaisen professori Pincuksen tutkimukset nivelreuman ennusteesta kymmenen vuotta myöhemmin, s.o. aktiivisen nivelreuman ennuste on yhtä huono kuin kolmen suonen sepelvaltimotaudin tai lymfooman, herätti reumatologisen yhteisön (6). Myös Myllykangas-Luosujärven ja työryhmän raportti 1980-luvun reumakuolemista, mikä osoitti, että varsinaiset reumalääkkeet ovat tulehduskipulääkkeitä turvallisempia mitä tulefataalien komplikaatioiden riskiin (7), tuki linjaa aktiivista antireumaattisesta lääkkehoidosta.

Suomalainen nivelreuman lääkehoitokäytäntö onkin ollut vuosikymmeniä aktiivinen "sammuta tulehdus mahdollisimman tehokkaasti ja mahdollisimman varhain"-linja. Tämän ideologian tuloksellisuuden 1980-90-luvulla osoitti suomalainen työryhmä raportoimalla naapurimaan konservatiivisempaan hoitolinjaan verrattuna meillä paremmat tulokset nivel-sairauden erosiutumisoikeudella mitattuna (8). Selityksenä näytti olleen tehokkaampien lääkkeiden valinta sairauden alussa ja myös lääkevaihto, jos edellinen lääke näytti menettäneen tehonsa. Aktiivinen nivelen sisäisten kortisonipistosten linja on hyödyllinen (1). Nivelten sisäisistä injektiohoidoista radioisotooppien saatavuus on rajoittanut niiden käyttöä, toisaalta osmiumhoito on tuloksiltaan vastaava (1).

Viidesosalla potilaita perinteinen tapa käyttää reumalääkkeitä johti huonoon hoitotulokseen. Ennen laajempaa metotrekseenin ja kombinaatiohoitojen käyttöä noin 20%:lla potilaita hoitotulos on ollut huono käytettäessä perinteisiä reumalääkkeitä, kuten kultaa ja sulfasalatsiinia (8). Juuri tämä osa potilaita tarvitsee tekoniiveikkauksia vaikean invalidoitumisen rajoittamiseksi (9; 10). Suomalainen

väestötasolla tehty poikkileikkaustutkimus osoitti, että 1990-luvun alussa nivelreuma ei enää johtanut potilaita pyörätuoliin, mistä todennäköinen kiitos kuuluu varhaiselle lääkehoidolle, tekonivelleikkauksille ja moniammatilliselle lähestymistavalle (9). 2/3:lla potilaita toimintakyky jokapäiväisissä henkilökohtaisen elämänrutiineissa (liikkuminen, ruokailu, pukeutumien, peseytyminen, ym) oli korkeintaan keskivaikeasti rajoittunut. Hyvin dokumentoidut rekisteriaineistot 1970- (Heinola) ja 1980-luvulta (Jyväskylä) diagnosoituista tapauksista kuitenkin osoittivat, että valitettavasti työkyvyn säilymisen kannalta hoitotulokset ovat olleet huonommat: puolet potilaista tulee työkyvyttömiksi 10 ensimmäisen sairastamisvuoden kuluessa (11, 12).

Kombinaatiohoidoilla parhaat tulokset

Useamman peruslääkkeen samanaikainen käyttö on vakiinnuttanut asemansa nivelreuman hoidossa viimeisen kymmenen vuoden aikana. Keskeinen tutkimus, mikä johti kombinaatiohoitojen vakiintumiseen kliiniseen käyttöön, oli kansallinen FIN-REKO-monikeskustutkimuksemme (suomalainen reuman kombinaatiohoitotutkimus) (13). Tämä varhaisen nivelreuman hoitoa tutkinut työ osoitti, että sulfasalasiinin, metotreksaatin, hydroksiklorokiinin ja prednisolonin yhdistelmä on tehokkaampi kuin yksittäislääke, mihin tarvittaessa sai yhdistää prednisolonin. Todettiin, että kombinaatiolääkeryhmässä remissiodien määrä oli kaksinkertainen (37% kahden vuoden kohdalla) yksittäislääkkeeseen verrattuna, ja tulos oli selkeä myös erosiivisuuden eston suhteen monilääkeryhmän hyväksi (13). Hyvän hoitotuloksen saavuttaminen yksittäislääkeryhmässä edellytti varhaista hoitoon pääsyä (14). Nykyisin pidetäänkin juuri sairauden alkukuukausia etsikkoaikana ('window of opportunity'), jolloin lääkehoidon teho on varmimmin saavutettavissa. REKO-tutkimuksen terveystaloustieteellinen jatkoselvitys on osoittanut, että monilääkehoito säästää merkittävästi sairauspäiviä (15) ja varhain saavutettu oireettomuus estää eläköitymistä (16). Siis sen lisäksi, että reumalääkkeiden valikoima on lisääntynyt viimeisten 30 vuoden aikana, niitä on opittu käyttämään tehokkaammin ja tuloksellisemmin, mitä tulee sairauden aiheuttamaan vammaisuuteen ja työkyvyn menetykseen. Huomioiden edellä mainitut tulokset nykyisin päämääräksi onkin otettu mahdol-

lisimman varhainen ja aggressiivinen hoito, millä pyritään remissioon (3).

Biologisista läikehoidoista apua hoitoresistenteissä tapauksissa

Biologiset lääkehoidot, erityisesti tuumorinekroositekijä-alfan (TNF-alfa) salpaajat ovat vakiinnuttaneet asemansa aktiivin muulle hoidolle reagoimattoman nivelreuman hoidossa (4). Selvimmin biologisten hoitojen teho on osoitettavissa radiologiseen kulkuun. Hoidon aloitusindikaatio on sekä kliinisesti että laboratorioparametrein osoitettu aktiivinen sairaus, mikä ei ole reagoinut kombinaatiohoidoille (1). On edullistaliittää hoitoon metotreksaatti. Mikäli kolmen kuukauden hoitokoelua ei tuota tulosta, hoitoa ei tule jatkaa. Hoitotulokset ovat olleet lupaavia myös tuoreessa taudissa, mutta kliinisessä työssä valmisteita ei ole käytetty primäärilääkkeinä. Hoitoon liittyy kohonnut infektioriski, mikä selvimmin infliximabin (Remicade®) ja adalimumabin (Humira®) osalta koskee myös tuberkuloosia. Pitkäaikaisen hoidon vaaroja ei vielä tunneta riittävän hyvin ja tähänastisten tutkimusten perusteella myöskään lymfoomaa riskiä ei voida sulkea pois (4).

Bisfosfonaatit mukaan kombinaatioihin?

Nivelreuman erosiivisuuden prosessin on osoitettu olevan osteoklastivälitteinen. Kokeellisessa artriitissa bisfosfonaateilla on saatu hyviä tuloksia erosiivisen kulun jarruttajana huolimatta, että lääkityksellä ei ole ollut juurikaan vaikutusta synoviitin tulehdusaktiiviteettiin (17). Myös ensimmäiset humanit työtyöt ovat lupaavia (18).

Yhteenveto

Nivelreuman tuloksekas hoito edellyttää mahdollisimman varhaista ja aktiivista läikehoitoa, mikä yleensä merkitsee useamman peruslääkkeen kombinaatiota. Tämän strategian hyöty on osoitettu kontrolloiduin tutkimuksin kun mittareina on käytetty oireettomuuden saavuttamista, nivelvaurioiden astetta ja työkyvyttömyyttä. Mikäli kombinaatiohoidolla ei päästä tulokseen, siirrytään biologiseen läikehoitoon. Valitettavasti sairaus ei osalla potilaistareagoi myöskään tälle hoidolle. Lukuisia uusia biologisia hoitoja on kehitteillä.

Kirjallisuusviitteet

1. Suomen Reumatologisen Yhdistyksen asettama työryhmä. Nivelreuman diagnostiikka ja hoito. Käypä hoito –suositus. Duodecim 2000;116:191-215 (päivitys 26.4.2003). Saatavissa internetissä www.kaypahoito.fi
2. Klaukka T, Kaarela K. Methotrexate is the leading DMARD in Finland. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:494-6.
3. Korpela M, Hannonen P. Miten perinteisiä reumalääkkeitä pitäisi käyttää nivelreuman hoidossa? *Suomen Lääkäril (painossa)*
4. Karjalainen A, Leirisalo-Repo M, Möttönen T. Milloin valitaan biologinen hoito reumasairauteen? *Suomen Lääkäril (painossa)*
5. Luukkainen R, Kajander A, Isomäki H. Effect of gold on progression of erosions in rheumatoid arthritis: better results with early treatment. *Scand J Rheumatol* 1977; 6:189-92.
6. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984; 27:864-7.
7. Myllykangas-Luosjarvi R, Aho K, Isomäki H. Death attributed to antirheumatic medication in a nationwide series of 1666 patients with rheumatoid arthritis who have died. *J Rheumatol* 1995;22: 2214-7.
8. Möttönen T, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Ilonen J, Hannonen P. Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with "sawtooth" strategy. *Ann Rheum Dis* 1998;57:533-9.
9. Hakala M, Nieminen P, Koivisto O. More evidence from of a community based series of better outcome in rheumatoid arthritis. Data on the effect of multidisciplinary care on the retention of functional ability. *J Rheumatol* 1994;21:1432-7.
10. Palm TM, Kaarela K, Hakala M, Kautiainen H, Kroger H, Belt E. Need and sequence of large joint replacements in rheumatoid arthritis. A 25-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol*. 2002; 20:392-4.
11. Kaarela K, Lehtinen K, Luukkainen R. Work capacity of patients with inflammatory joint diseases. An eight-year follow-up study. *Scand J Rheumatol* 1987;16:403-6
12. Sokka T, Kautiainen H, Möttönen T, Hannonen P. Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis. *J Rheumatol* 1999; 26:1681-5.
13. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M et al. for the FIN-RACo Trial Group. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet* 1999;353:1568-73
14. Möttönen T, Hannonen P, Korpela M et al. for the FIN-RACo Trial Group. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46: 894-8.
15. Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Julkunen H, Luukkainen R, Vuori K, Paimela L, Bläfield H, Hakala M, Leirisalo-Repo M for the FIN-RACo Trial Group. Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:55-62.
16. Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Hakala M, Järvinen P, Ahonen J, Forsberg S, Leirisalo-Repo for the FIN-RACo Trial Group. Early suppression of disease activity is essential for the maintenance of working capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:36-41
17. Herrak P, Görtz B, Hayer S, Redlich K, Reiter E, Gasser J, Bergmeister H, Kollias G, Smolen JS, Schett G. Zoledronic acid protects against local and systemic bone loss in tumor necrosis factor-mediated arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2327-37
18. Valleala H, Laasonen L, Koivula M-K, Mandelin J, Friman C, Risteli J, Konttinen YT. Two year randomized controlled trial of etidronate in rheumatoid arthritis: changes in serum aminoterminal telopeptides correlate with radiographic progression of disease. *J Rheumatol* 2003;30:468-73.