

Perinteiset ja biologiset reumalääkkeet – KOHTI YKSILÖLLISTETTYÄ LASTENREUMAN LÄÄKEHOITOA

Lastenreuman hoidossa pyritään niveltulehduksen nopeaan sammuttamiseen. Perinteiset reumalääkkeet ovat ensisijaisia, mutta biologiset lääkkeet ovat tehokkaita potilailla, joilla tulehdus jatkuu aktiivisena. Kun opitaan ymmärtämään lastenreuman eri alatyypin biologista luonnetta, voidaan potilaita hoitaa entistä yksilöllisemmin.

Suomessa lastenreumaa sairastaa noin 2 300 lasta. Uusia diagnooseja tehdään noin 150 joka vuosi. Lastenreuman ennuste on parantunut viimeisen vuosikymmenen aikana erityisesti lääkehoitojen tehostumisen ansiosta.

Niveltulehduksen hillitsemiseksi käytetään lastenreumassa samoja lääkkeitä kuin aikuisväestön reumasairauksien hoidossa. Lastenreumaa sairastavan lääkehoitoa pyritään räätälöimään yksilöllisesti yhtäältä niveltulehduksen aktiivisuuden ja toisaalta lastenreuman alatyypin ja taudinkuvan perusteella.

Lääkehoidon tavoitteena on taudin remissio

Ennen kaikkea uusista biologisista lääkkeistä kertyneen tutkimusnäytön ja kliinisen kokemuksen ansiosta lastenreuman lääkehoito on muuttunut merkittävästi viime vuosikymmenen aikana. Tavoitteena lastenreuman hoidossa on nykyisin tulehduksen täydellinen rauhoittaminen eli remissio.

Oireiden lievittämistä ja pitkäaikaisten nivelvaurioiden estämistä ei enää pidetä riittävänä tavoitteena. Ai-

emmin noin 20–30 %:lla lastenreumaa sairastavista niveltulehduksen rauhoittaminen onnistui korkeintaan osittain ja usein vain tilapäisesti. Biologisten lääkkeiden aikakaudella lääkehoitoon riittämättömästi reagoivien potilaiden osuus on pudonnut muutamiin prosentteihin.

Tuoreet suositukset korostavat sekä perinteisten että biologisten lääkkeiden käyttöä

Lastenreuman lääkehoidosta on hiljattain julkaistu sekä kotimainen (Kröger ym. 2012) että kansainvälinen (yhdyshyväksytty; Beukelman ym. 2011) suositus. Suositusten sisältö on pitkälti yhdenmukainen, joskin joitakin kiinnostavia eroja on löydettävissä.

Yhdyshyväksytty suositus perustuu systemoidun kirjallisuuskatsauksen pohjalta tehtyyn lääkehoidon näytön arviointiin. Siinä lääkehoidon tehoa arvioitaessa huomio kiinnitettiin ennen kaikkea niveltulehduksen aktiivisuuden luokitteluun sekä tunnettuihin lastenreuman huonon ennusteen merkkeihin. Suomalaisessa suosituksessa on otettu huomioon edellä mainittujen seikkojen lisäksi myös kliininen kokemus ja arkielämän vaikuttavuus.

*“Nykyään vain muutama prosentti lastenreumaa sairastavista ei reagoi riittävästi lääkehoitoihin”,
kertoo Pekka Lahdenne.*



Suomalaisena käytäntönä on jo ainakin parin vuosikymmenen ajan ollut perinteisten reumalääkkeiden (DMARD, disease modifying antirheumatic drug) yhdistelmähoito (**taulukko 1**), vaikka julkaistuihin tutkimuksiin perustuva näyttö yhdistelmähoidon hyödyistä lastenreumassa on varsin niukkaa. Yhdysvaltalaisuusituksen mukaan reumalääkeyhdistelmien tehosta ja turvallisuudesta ei ole lastenreuman hoidossa riittävästi näyttöön perustuvaa tietoa eikä niitä sen takia suositella.

Myöskään glukokortikoideja ei suositella USA:ssa muutoin kuin yleisoirein alkavan lastenreuman (aikaisemmin Stillin tauti) hoitoon. Suomessa glukokortikoideja käytetään systemisesti myös moniniveltulehdusissa (polyartriitti) tai nivelpinnan syöpymiä aiheuttavissa eli erosiivisissa

tai muutoin huonoennusteisissa oligoartriiteissa (enintään neljän nivelen tulehdus). Tällöin niitä käytetään yhdessä perinteisten reumalääkkeiden kanssa, yleensä pieninä annoksina ja vuoropäivin, minkä ansiosta voidaan välttää glukokortikoidihoitoon liittyvät haittavaikutukset.

Glukokortikoideja käytetään yhdistelmähoidon osana erityisesti tilanteissa, joissa aamujäykkyyttä ja kipuja ei saada muulla tavoin hallintaan tai lyhytaikaisesti silloin, kun pitkäaikaisreumalääkkeellä ei vielä ole saatu riittävää hoitovastetta. Tämä käytäntö on vakiintunut myös muualla Euroopassa, vaikka vakuuttava tieteellinen tutkimusnäyttö glukokortikoidihoidosta tässä käyttöaiheessa puuttuu. Pitkä kliininen kokemus kertoo kuitenkin hyvästä tehosta ja turvallisuudesta.

Taulukko 1. Lastenreuman lääkehoidon käytännöt Suomessa vuonna 2011 (mukailtu Kröger ym. 2012).

Oligoartriittityyppinen (enintään 4 niveltä tulehtunut) taudinkulku
Glukokortikoidipistos niveliin ja säännöllinen tulehduskipulääke (NSAID)
Jos tarvitaan enemmän kuin 2 pistosta (2 eri niveltä tai 2 pistosta samaan niveleen) alle 4–6 kk:n aikana, lisätään säännöllinen reumalääkitys (DMARD): <ul style="list-style-type: none"> • Yleensä metotreksaatti (MTX) (10–)15 mg/m²/vk, vaihtoehtona salatsopyriini tai leflunomidi. Metotreksaattiin liitetään foolihappo 4–5 mg/vk. • Salatsopyriini, jos HLAB27-positiivinen tai entesiitteihin (jätteiden ja nivelsiteiden kiinnittymiskohtien tulehdus) liittyvä artriitti. • Hydroksiklorokiini vain jos niveltulehdusaktiivisuus lievä.
Polyartriittityyppinen (yli 4 niveltä tulehtunut) taudinkulku tai erosiivinen tai huonoennusteinen oligoartriitti
Yksittäisiin niveliin glukokortikoidipistokset tarvittaessa.
MTX 15–20 mg/m ² /vk (+ foolihappo); tarvittaessa parenteraalinen annostelu (s.c.); vaihtoehtoina leflunomidi tai salatsopyriini.
Alkuhoidossa tai akuuteissa pahenemisvaiheissa systeeminen glukokortikoidi (esim. prednisoloni 0,2–0,5 mg/kg/vrk). Kalsium- ja D-vitamiinikorvausta suositellaan kaikille glukokortikoideja saaville potilaille.
Jos MTX:lla (tai toisella DMARD:illä) ei saada riittävä vastetta: <ul style="list-style-type: none"> • Yhdistelmähoito: MTX (+ foolihappo), toinen DMARD ja pieniannoksinen glukokortikoidi vuoroaamuin tai • TNF:n estäjä (etanersepti, adalimumabi, infliksimabi, sertolitsumabi, golimumabi) yhdessä MTX:n (+ foolihappo) kanssa.
Jos ei vastetta TNF:n estäjään: <ul style="list-style-type: none"> • Toinen TNF:n estäjä, abatasepti, tosilitsumabi tai rituksimabi.
Yleisoireinen lastenreuma
Yksittäisiin niveliin glukokortikoidipistokset tarvittaessa.
Systeeminen glukokortikoidi, esim. prednisoloni 1–2 mg/kg/vrk taudinkuvan vakavuuden mukaan.
Niveloireet: MTX (+ foolihappo) ja tarvittaessa TNF:n estäjä.
Glukokortikoidiresistenteille tosilitsumabi tai anti-IL-1-terapia (anakinra, kanakinumabi).

Tulehduskipulääkkeet, nivelensisäiset glukokortikoidipistokset ja perinteiset reumalääkkeet

Tulehduskipulääkkeitä, tavallisimmin naprokseenia tai ibuprofeenia, käytetään yleisesti lastenreuman lääkehoidossa lievittämään kipua ja jäykkyyttä. Koska ne eivät vaikuta lastenreuman pitkäaikaisennusteeseen, tulehduskipulääkehoitoon liitetään kaikkein lievimpiä tapauksia lukuun ottamatta lähes aina nivelensisäiset glukokortikoidipistokset. Tämä hoito on aina ensisijainen erityisesti monoartriiteissa (yhden nivelen tulehdus) ja oligoartriiteissa.

Jos niveltulehdus ei rauhoitu muutamilla glukokortikoidipistoksilla, käynnistetään yleensä säännöllinen reumalääkitys (DMARD). Eniten käytetty ja parhaiten tutkittu on metotreksaatti. Potilaan hoitoon sitoutumisen kannalta metotreksaatin merkittävänä etuna on annostelu kerran viikossa.

Sulfasalatsiini ja leflunomidi voivat joissakin tilanteissa olla teholtaan lähes metotreksaatin veroisia. Sulfasalatsiinia on käytetty erityisesti kudostyyppiltään HLAB27-positiivisilla, joilla lastenreuman alatyyppi on määritetty niin sanottu entesiitteihin (jätteiden ja nivelsiteiden kiinnittymiskohtien tulehdus) liittyvä artriitti.

Atsatiopriinin ja hydroksiklorokiinin käyttö lastenreuman lääkehoidossa on viime vuosina vähentynyt. Näiden lääkkeiden tehosta ei ole vakuuttavaa tutkimusnäyttöä, ja uusien biologisten lääkkeiden myötä niiden asema lääkehoidossa on jäänyt epäselväksi.

Biologisia lääkkeitä kun perinteiset reumalääkkeet eivät riitä

Biologisen lääkehoidon käyttöaiheita ovat perinteiseen hoitoon huonosti reagoiva, jatkuvasti aktiivinen polyartriitti-tyyppinen (yli neljä niveltä tulehtunut) lastenreuma tai yksittäisenkin nivelen tulehdus, jos siihen liittyy nivelpinnan syöpymiä. Ennen biologisen lääkkeen aloitusta on tavallisesti kokeiltu useampi perinteinen reumalääke ja niiden yhdistelmä.

Yleensä biologisten lääkkeiden rinnalla käytetään metotreksaattia tai jotakin toista perinteistä reumalääkettä. Useissa tutkimuksissa on saatu viitteitä siitä, että biologisen lääkkeen teho voi olla hieman parempi metotreksaatin kanssa kuin ilman sitä. Metotreksaatin uskotaan myös estävän tai hidastavan elimistön vastainemuodostusta vierasta biologista lääkemolekyyliä kohtaan. Tämä puolestaan voi näkyä biologisen lääkkeen tehon säilymisenä pidempään.



Ensimmäiset biologiset reumalääkkeet ovat TNF:n estäjiä

Tuumorinekroositekijä- eli TNF-alfa, interleukiini 1 (IL-1) ja interleukiini 6 (IL-6) ovat lastenreumassa keskeisiä sytokiineja tulehdusreaktion käynnistäjinä ja ylläpitäjinä.

Ensimmäisten biologisten reumalääkkeiden vaikutusmekanismi oli TNF:n salpaus. 1990-luvun lopulla markkinoille tulivat etanersepti ja infliksimabi. Etanersepti on rakenteeltaan liukoinen TNF-reseptori, joka sitoo vapaita TNF-alfaa ja -beetaa. Infliksimabi sen sijaan on monoklonaalinen TNF:n vasta-aine.

Vähän myöhemmin markkinoille tuli kolmas TNF:n estäjä, adalimumabi, joka on täysin humanisoitu monoklonaalinen TNF-vasta-aine. Myös IL-1-reseptoriantagonisti anakinra tuli kliniseen käyttöön jo 1990-luvun lopulla.

Tämänhetkisen kokemuksen perusteella kaikki kolme yllä mainittua TNF:n estäjää näyttävät olevan teholtaan pitkäaikaiskäytössä suurin piirtein samanveroisia. Keskinäisiä vertailututkimuksia ei tosin ole tehty. Sen sijaan lastenreumaan liittyvän kroonisen värikalvotulehduksen hoidossa TNF:n estäjistä vain infliksimabi ja adalimumabi vaikuttavat tehokkailta.

Uusia kliniseen käyttöön tulleita TNF:n estäjiä ovat sertolitsumabi ja golimumabi. Näiden lääkemolekyylien on aikuisten nivelreumassa osoitettu olevan muiden TNF:n estäjien veroisia. Oletettavasti sama pätee lastenreumaan. Kliinisiä tutkimuksia näiden lääkemolekyylien käytöstä lastenreuman hoidossa on parasta aikaa käynnissä.

Uudet biologiset reumalääkkeet kohdistuvat valkosoluihin, IL-1:een tai IL-6:een

Uudemmat biologiset reumalääkkeet ovat valkosolujen toimintaa hillitseviä tai IL-6:een tai IL-1:een kohdistuvia vasta-ainemolekyyliä. Eniten on toistaiseksi käytetty abataseptia, joka vaimentaa spesifisesti T-lymfosyyttien stimuloitumista.

Rituksimabi on vasta-ainemolekyyli, joka kohdistuu B-lymfosyytin CD20-pintarakenteeseen. Rituksimabin käyttöaiheita ovat myös SLE ja lymfooma.

Tällä hetkellä abataseptia, rituksimabia tai tosilitsumabia (IL-6-reseptorin vasta-aine) käytetään vaikeahoitoisessa lastenreumassa, johon TNF:n estäjät (yksi tai useampi) eivät ole tehonneet riittävästi.

Yleisöirein alkava lastenreuma

Systeemistä suuriannoksista glukokortikoidia käytetään edelleen yleisöirein alkavan lastenreuman hoidossa. Jos

tälle hoidolle ei saada riittävää vastetta tai glukokortikoidin haittavaikutukset estävät hoidon, voidaan käyttää IL-1:n tai IL-6:n vaikutusta estäviä biologisia lääkkeitä. Sekä IL-1-reseptoriantagonistilla, anakinralla, että monoklonaalisella IL-6-reseptorin vasta-aineella, tosilitsumabilla, on saatu hyviä tuloksia tämän nykyään melko harvinaisen lastenreuman alatyypin hoidossa.

Uusin tulokas on kanakinumabi, joka on pitkävaikutteinen IL-1-vasta-aine. Sen virallinen käyttöaihe tällä hetkellä on kryopyriiniin liittyvien autoinflammatoristen oireyhtymien (CAPS) hoito. Molekyyliä tutkitaan parasta aikaa myös yleisöireisen lastenreuman hoidossa.

Yleisöireisen lastenreuman taudinkuvaan kuuluvat korkean kuumeen lisäksi ihotuma, imusolmukkeiden, maksan tai pernan suureneminen ja sydänpussi- tai keuhkopussitulehdus. Jos

siin liittyy niveltulehdus, sitä voidaan hoitaa samoin kuin polyartriittia. Tällöin kysymyksen tulevat sekä perinteiset reumalääkkeet (ennen kaikkea metotreksaatti) että myös TNF:n estäjät.

Lääkehoitojen ajoitus lastenreumassa

Perinteiset reumalääkkeet ovat ensisijaisia lastenreuman hoidossa. Noin kolmasosa lastenreumaa sairastavista näyttää kuitenkin tarvitsevan biologista lääkettä.

Toistaiseksi on epäselvää, missä vaiheessa lastenreuman taudinkulkua olisi paras aika biologiselle lääkehoidolle. Alustavien tulosten mukaan biologisen lääkityksen aloittaminen mahdollisimman varhain polyartriittityyppisen lastenreuman hoidossa voi taata nopeamman remission. Varhain aloitetun biologisen lääkehoidon pitkäaikaishyödyistä lastenreumassa ei kuitenkaan vielä ole tutkittua tietoa. ■

Kirjallisuutta

Beukelman T, ym. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 465–82.

Kröger L, ym. Lastenreuman hoito kehittyä. *Duodecim* 2012; 128: 477–86.

Tynjälä P, ym. Aggressive Combination Drug Therapy in Very Early Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (ACUTE-JIA). A multicenter randomized open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1605–12.

Noin kolmasosa lastenreumaa sairastavista näyttää tarvitsevan biologista lääkettä.