

JULKAISTU NUMEROSSA 2/2017  
EX TEMPORE

# Klinikkaa mullistava lääkehoidon kehitys

*Petra Nylund*



© Kai Widell

Nivelreuma on Suomen yleisin tulehduksellinen nivelsairaus. Sadassa vuodessa sen hoito on mullistunut.

Tehokas lääkehoito ja moniammatillinen tiimihoito ovat keskeisessä asemassa sairauden hoidossa. Suurin osa sairastuneista pystyy nykyään elämään normaalia elämää. Vain enää harvoin nivelreuma johtaa vaikeaan vammautumiseen.

Ajatellaan, että nivelreuma tuli Eurooppaan Kolumbuksen mukana. Kun Kolumbus vei mennessään tuberkuloosin, tuhkarokon ja muut tarttuvat taudit, niin hän toi tullessansa nivelreuman. Sairautena nivelreuma on melko uusi, kun taas esimerkiksi selkärankareuman ja kihdin aiheuttamia muutoksia on nähty jo Egyptin faaraoiden muumioilla.

### **Varhaiset hoidot**

Nivelreumaa on hoidettu jo 1600-luvulta esimerkiksi hapanlähteissä ja kylpylähoidoilla. 1800-luvun lopulla reuman lääkehoidoksi aloitettiin aspiriinin käyttäminen. Sitä syötettiin ihmisille niin paljon, että heille tuli myrkytysoireita.

– Ensimmäisenä potilailla alkoivat soida korvat, ja silloin tiedettiin, että aspiriiniannos on liian korkea. Annosta vähennettiin sen verran, että korvat eivät enää soineet, toteaa HUSin eläkkeellä oleva reumaklinikan ylilääkäri **Riitta Luosujärvi**.

Varhainen lääketieteellinen hoito oli aspiriinin lisäksi kultahoito. Jo 1800-luvun loppupuolella **Louis Pasteur** huomasi, että kultalääke, jota käytettiin jo tuberkuloosin ja bakteerien hoitoon, saattaisi tehotta myös niveltulehduksiin. Vasta 1920-luvulla ranskalainen lääkäri **Jacques Forestier** alkoi testata kultaa reuman hoidossa.

– 1930-luku oli kultahoidon aikaa, ja reumaa hoidettiin myös Suomessa kullalla ja aspiriinilla.

Reumatautien hoidossa käytetään pistosmuotoista, liukoista kultavalmistetta eli aurotiomalaattia. Suomessa kultapistoshoito on ollut paljon käytetty peruslääke, muualla maailmassa sitä on käytetty vähemmän.

– Kulta pistetään lihakseen yleensä terveystieteessä. Se on erittäin hyvä lääke esimerkiksi silloin, kun tarvitaan tarkempaa seurantaa, että potilas varmasti ottaa lääkkeensä tai ottaa sitä oikein. Sitä voidaan käyttää myös yhdistelmähoitona biologisten lääkkeiden tai muiden reumalääkkeiden kanssa.

### **Ihmelääke kortisoni**

1940-luvulla Amerikassa kehitettiin kortisoni, jota pidettiin aluksi ihmelääkkeenä.

– Luultiin, että kaikki reumasairaudet ja esimerkiksi astma voitaisiin parantaa kortisonilla, kertoo Luosujärvi.

Aluksi käytettiin ACTH-valmistetta, joka on varsinaisen kortisonin esiaste. Annokset olivat hyvin isoja ja potilaat saivat nopeasti valtavia haittavaikutuksia. Kortisonin käyttöä hillitsi Suomessa sen kalleus ja vaikea saatavuus.

– Esimerkiksi vuonna 1951, kun kortisonia saatiin ensimmäistä kertaa Suomeen, sitä saatiin vain yksi 250 gramman erä koko Suomen käyttöön. Yhden gramman hinta oli 7 400 markkaa. Ei siitä ole kovinkaan monelle potilaalle riittänyt hoidoksi, ehkä jostakin pöydän alta sitä on jaettu ministereille, ystäville ja sukulaisille.

Haittavaikutusten seurauksena todettiin, että ihmelääkettä ei syntynytäkään. Tästä sisuuntuneena ruotsalainen tutkija ja lääkäri **Nanna Svartz** kehitti sulfasalatsiinin.

– Muun muassa **Mannerheimilla**, joka kärsi todennäköisesti useammastakin reumataudista, käytettiin sulfasalatsiinia, Luosujärvi toteaa.

1950-luvulla lääkekehitys jatkui. Aspiriini oli kivunhoitona tehoton ja aiheutti sekin haittavaikutuksia, kuten mahahaavoja ja suoliston puhkeamisia.

– Aspiriinin tilalle keksittiin fenylibutatsoni, joka oli erittäin hyvä tulehduskipulääke. Edelleenkin tätä käyttäneet reumapotilaat muistelevat kaihoisesti, kuinka fenylibutatsoni vei kivun pois. Sitä ei kuitenkaan enää käytetä, koska siihen liittyi haittavaikutus, jonka seurauksena lääke laski veren valkosolut hengenvaarallisen matalalle.

1950-luvulla keksittiin myös klorokiinivalmisteet.

– Klorokiini on edelleen käytössä, niin kuin on sulfasalatsiininikin. Klorokiini oli 1950-luvulla tärkeä lääke kaikkien reumojen hoidossa.

### **Heinolan reumasairaala syntyy**

Vuonna 1951 Heinolassa aloitti toimintansa reumasairaala, ja sen myötä Suomessa alkoi tehokas reuman sairaalahoito.

– Ensimmäisiä keskusteluja Kansaneläkelaitoksen ja vakuutusyhtiöiden välillä reumasairaalan perustamisesta käytiin jo 1930-luvulla. 1940-luvulla tarpeeseen havahduttiin erityisesti, kun julkaistiin raportti, jossa tuli ilmi, kuinka suuri yhteiskunnallinen merkitys on kaikilla reumasairauksilla.

Potilaat tulevat työkyvyttömiksi ja vammautuvat hoitamattomina pysyvästi. Näin taloudellinen taakka yhteiskunnalle oli erittäin suuri, Luosujärvi summaa.

Tuohon aikaan Suomessa oli suuri buumi kylpylöistä. Myös Heinolassa oli virran rannalla kylpylä, jossa tehtiin ensimmäisiä kylpyhoitoja hyvin tuloksin. Päätettiin, että uusi sairaala perustetaan Heinolaan mäntymetsiköiden keskelle, jossa oli paljon otsonipitoista ilmaa. Sen ajan hoitokäytäntönä ajateltiin, että lepo helpottaa parantumista. Ihmiset makasivat vällyjen välissä auringossa ja hengittivät otsonipitoista ilmaa.

– Sairaalan valmistumista viivästytti kuitenkin kortisonin keksiminen. Isännöitsijät vetivät piirustukset pois, kun ajateltiin, että kortisonin takia sairaalaa ei tarvita.

Kun sairaala vihdoinkin kesällä 1951 avautui, siellä oli alusta saakka paljon potilaita.

– Sairaalassa oli Kelan paikat, kuntien paikat, vakuutusyhtiöiden paikat ja vanhoilla ylätason lääkäreillä oli joitakin yksityispaikkoja. Kun potilas tuli Heinolaan, hänelle heti ensimmäisellä viikolla todettiin, että kotiinlähtö on aikaisintaan kolmen kuukauden päästä. Usein hoitojakso jatkui kuuden kuukauden mittaiseksi, koska paikkoja pidettiin sataprosenttisesti täytenä. Vanha potilas ei päässyt pois ennen kuin uusi maksusitoumus oli tullut.

Nykyisin potilaiden hoito on pääsääntöisesti poliklinista. Vuodeosastojaksot ovat lyhyitä, ja niitä tarvitaan vain vaikeahoitoisten sairauksien hoitoon.

## Suomi maailmankartalle

Ymmärrys siitä, että tauteja pitää hoitaa niin, että tulehdus sammuu, edesauttoi reumahoidon kehittymistä Suomessa. Suomessa reumakirurgia aloitettiin 1950-luvulla ja jo pian, 1960-luvulla Suomi oli lääketieteellisesti edelläkävijämaa reuman hoidossa. Suomesta ja Heinolasta tuli koko maailman johtava reumakirurgiayksikkö.

– Professori **Kauko Vainio** oli sen ajan reumaguru. Edelleenkin maailmalla muistellaan Vainiota, vaikka hänen kuolemastaan on jo lähes kolmekymmentä vuotta, Luosujärvi kertoo.

Vainio aloitti kirurgiset toimenpiteensä ”siivouskomerossa”. Hän oli pyytänyt Kansaneläkelaitoksen isännöitsijöiltä tilaa, jossa voisi aloittaa reumakirurgian, mutta lupaa ei annettu.

– Tästä huolimatta hän teki kirurgista työtä aluksi salaa jossakin pienessä huoneessa. Kun Vainio todisti, kuinka hyviä tuloksia oli saanut, sairaalaan perustettiin leikkaussalit.

Toinen tärkeä vaikuttaja ja uranuurtaja suomalaisen reumahoidon kehityksessä oli professori **Veikko Laine**. Hän käynnisti vuonna 1946 aloittanutta Heinolan reumaparantolaa ja myöhemmin Reumasäätion sairaalan toimintaa. Hän oli erityisesti sisätautisen reumatologian näkyvä hahmo.

– Laine aloitti sairaalassa tiimihoidon. Samalla osastolla työskenteli sisätauteihin perehtynyt reumalääkäri sekä kirurginen reumalääkäri. Kaikki potilaat arvioitiin yhdessä.

### **Lisää lääkkeitä**

Kun fenyylibutatsonia ei pystyttykään käyttämään, 1960-luvulla kehitettiin lisää tulehduskipulääkitystä. Markkinoille saatiin indometasiini, joka on uuden polven tulehduskipulääkkeiden kantaemo.

– Tämä on hyvä lääke, mutta tälläkin hetkellä sitä käytetään vain tietyillä potilailla, koska sillä on mahasuolikanavien vahvoja haittavaikutuksia.

1970-luvulla indometasiinin rinnalle tuli muita epäselektiivisiä tulehduskipulääkkeitä.

– Nyt tiedetään näiden valmisteiden haittavaikutukset ja osataan ennakoida ja puuttua, jotta vakavia haittavaikutuksia ei enää ilmaannu potilaille.

Tulehdusta hillitsevä metotreksaatti ja atsatiopriini aloitettiin reumapotilaille 1980-luvulla.

– Tämän jälkeen opittiin ymmärtämään metotreksaatin merkitys. Se on tällä hetkellä kaikkien reumatautien peruslääke riippumatta diagnoosista.

Lääkkeiden ja hoitojen kehittyessä sairaalahoitoa ei myöskään tarvittu samalla tapaa kuin ennen.

– Ihmiset menivät töihin samalla tapaa kuin diabeetikko tai astmaatikko, ja tarvetta monen kuukauden sairaalahoidolle ei enää ollut. Myös ymmärrys siitä, että tauteja pitää hoitaa niin, että tulehdus sammuu, edesauttoi reumahoidon kehittymistä, pohtii Luosujärvi.

### **Yhdistelmä lääkkeiden avulla nivelreuman vaarallisuus väheni**

Nivelreuman vaarallisuus alkoi vähetä 1980-luvun alussa yhdistelmä lääkkeiden ansiosta. Ensimmäiset kokeilut yhdistelmähoidoista aloitettiin

lapsilla.

– Heinolassa aloitti työskentelemään innovatiivinen ja taitava lastenreumalääkäri **Jarkko Haapasaari** sekä myöhemmin myös **Anneli Savolainen**. He eivät hyväksyneet, että lapsi joutuu pyörätuoliin tai on jo murrosikäisenä vaikeasti vammautunut.

Vuonna 1993 aloitettiin ensimmäinen uraa uurtava REKO-tutkimus uusillasuomalaisilla reumapotilailla. REKO-tutkimusten idea lähti yhdistelmä lääkkeiden kokeilusta, kun niiden käytöstä reuman hoidossa ei ollut tehty tutkimuksia maailmanlaajuisestikaan.

– 1990-luvun alussa me reumalääkärit kokoonnuimme ja mietimme, että miten nivelreumasta kärsiville aikuisille saadaan se hyvä hoito, jota lapsille tarjotaan. Totesimme, että olisi hyvä olla tutkimusnäyttöä, jotta maailmalla uskotaan, että yhdistelmähoito todella auttaa. Tutkimuksessa pyrkimyksenä oli nykyinen hoitotavoite: pyritään elimistön tulehduksen täydelliseen sammuttamiseen eli remissioon.

REKO-tutkimusta seurasi vuosisadan vaihteessa NEOREKO-tutkimus, jossa pyritään jo heti alusta saakka maksimaaliseen yhdistelmä lääkeannokseen tulehduksen sammuttamiseksi. 60–80 prosenttia tutkituista potilaista on jossakin vaiheessa tutkimusta ollut remissiassa. Samanlaisia hoitotuloksia ei ole saatu vielä missään muualla maailmassa.

– Nyt tiedämme, että yhdistelmä lääkkeet ovat kaiken hoidon perusta. Edelleenkin maailmassa on sellaisia reumayksiköitä, jotka ovat sitä mieltä, että Suomessa riskeeraamme potilaiden hengen käyttämällä montaa reumalääkettä yhtä aikaa. Mutta näiden tutkimusten ja käytännön kokemuksen kannalta olemme voineet todistaa, että teho on hyvä, ja haittavaikutukset eivät ole sen suuremmat kuin yksittäisellä reumalääkkeellä, kun niitä käytetään oikein.

### **Biologiset lääkkeet mullistamassa reumahoitoa**

1990-luvun puolella keksittiin uudet tulehduskipulääkkeet eli COX-2-estäjät, jotka tulivat valtavalla voimalla markkinoille. Nopeasti kuitenkin havaittiin, että näihinkin liittyy haittoja, erityisesti sydän- ja verisuonitautihaittoja.

– Reumapotilailla täytyy olla erityisen tarkkana, koska tauti jo sinällään lisää sydän- ja verisuonitautiriskiä. Täytyy hyvin tarkkaan seuloa potilaat, kenelle mitään lääkettä käytetään.

1990-luvulla tulivat myös ensimmäiset biologiset lääkkeet, joista ensimmäiset olivat TNF-alfan estäjät. Yleensä niitä käytetään yhdessä jonkin perinteisen reumalääkkeen kanssa. 2000-luvulla biologiset lääkkeet ovat lisääntyneet ja kehittyneet. Ne ovat mullistaneet lääkehoidon uudella

tavalla.

– Esimerkiksi HUSissa kolmannes käyttää näitä lääkkeitä. Niillä saadaan hyviä hoitovasteita, mutta NEOREKO-tutkimuksessa todettiin, että oikein käytettynä perinteiset reumalääkkeet ovat yhdistelmähoitona nivelreuman hoidossa yhtä hyviä kuin biologiset lääkkeet. Selkärankareuman hoidossa biologiset lääkkeet ovat kuitenkin parempia kuin perinteiset lääkkeet.

### **Toteutuuko remissio?**

Väestötasolla remissioon pääsyä ei pystytä vielä arvioimaan. HUSissa perustettiin vuonna 2015 reumarekisteri. Vaikka työ rekisterin suhteen on vielä kesken, voidaan rekisteristä todeta jo nyt, että isolla joukolla potilaista lääkityksellä on jo onnistuttu saavuttamaan remissio. Esimerkiksi vuoden 2016 luvun loppupuolella 2 500 potilasta oli täydellisessä remissiossa kansainvälisillä mittareilla mitattuna.

– Tämä on tosi iso määrä. Kunhan rekisterin käyttö tulee täydellisemmäksi, pystymme antamaan vielä tarkempia tauti- ja hoitokohtaisia lukuja.

**Vain verkossa!**

Tästä kerroimme printissä.

## Tulevaisuudessa geeniterapian avulla täsmähoitoon

Myös reuman hoidossa pyritään aina vain täsmällisempään hoitoon geeniterapian avulla.

– Keräämme biopankkia reumapotilaista koko Suomessa. Kuten jo joitakin syöpiä hoidetaan, tulevaisuudessa opimme hoitamaan myös reumaa täsmälääkkeillä sen genetiikan perusteella, **Riitta Luosujärvi** toteaa nivelreuman hoidon tulevaisuudesta.

Jos potilas antaa luvan, biopankkiin kerätään kaikkien potilaiden näytteet riippumatta diagnoosista. Geenianalyysien avulla pyritään tautien tarkkaan diagnosointiin. Esimerkiksi nivelreumassa on monia hyvin erilaisia tautimuotoja ja nykytiedolla ei voi tietää, mikä lääke kullekin potilaalle on toimiva.

– Toivottavasti meillä tulevaisuudessa on geenitestien avulla mahdollista aloittaa potilaalle yksilöllinen oikea lääke ilman turhia kokeiluja. Päästäisiin viiveettä tehokkaaseen hoitoon, joka on kaiken kulmakivi.

Lääkehoidon kehittymisen lisäksi monet tutkimusmenetelmät, kuten erityisesti magneettikuvantaminen, pystyy nykyisin näyttämään hyvin varhaisia muutoksia eri elimissä. Tautien diagnostiikassa näiden merkitys on hyvin tärkeä.

– Tärkein näistä on klinikon tekemä ultraäänitutkimus. Se on mullistanut viiveettömän niveltulehduksen reaaliaikaisen diagnostiikan ja hoitovasteen seurannan. Suomessa jokainen reumalääkäri hallitsee ultraäänitutkimuksen perusteet ja pystyy vastaanoton aikana antamaan arvion tulehduksen tilanteesta ja tekemään tarvittavat hoitopäätökset, Luosujärvi kertoo.

## Reumahoidon lääkehoidon aloittamisessa nopeus on valttia

Reumataudeissa on tärkeässä asemassa taudin nopea tunnistaminen ja hoidon aloittaminen. Tämän vuoksi haasteena tehokkaassa lääkehoidossa on, että yksittäinen ihminen tunnistaa oireensa.

– Haaste jatkuu myös siitä eteenpäin. Kun ihminen menee perusterveydenhuoltoon oireidensa kanssa, olisi tärkeää nopeasti tunnistaa, että potilaan oireet saattavat viitata reumaan. Tällöin on tärkeää kiireesti lähettää potilas eteenpäin eikä veivata tutkimuksia perusterveydenhuollossa.



Sairauden tunnistamista auttamaan on maaliskuussa avattu terveyskylä.fi -verkkosivustolle Reumatalo. Sivusto on HUSin koordinoima yliopistosairaaloiden yhteinen virtuaalisairaala ja sieltä löytyy materiaalia, vinkkejä ja testejä, kun ihmiset etsivät omille oireilleen selitystä.

Seuraavaksi kehitteillä on niin sanottu digihoitopolku. Vastaanotto voidaan toteuttaa sähköisesti potilaalle sopivaan aikaan, jonka seurauksena esimerkiksi työstä poissaolot vähenevät. Tässä toimintamallissa potilas on aktiivinen oman sairautensa syvälinen asiantuntija. Portaaliin tulee yleisohjeiden lisäksi esimerkiksi ihonhoito- ja jumppaohjeita.

– Potilas voi kotona aktiivisesti jumpata ilman, että hänen täytyy lähteä kotoa tapaamaan lääkintävoimistelijaa.

Lisäksi tulee oma osio ammattilaisille, jossa voidaan jakaa tietoa ja pitää yhteisiä virtuaalikokouksia.

– Jos jollakin paikkakunnalla on jokin vaikeahoitoinen potilastapaus, portaalissa voidaan kutsua koolle kaikki tarpeelliset asiantuntijat ympäri maata käsittelemään asiaa. Näin potilaan ei välttämättä itse tarvitse matkustaa asiantuntijoiden luokse.

Hyvästä hoidosta kertoo se, että nivelreuman takia annettujen sairaslomien, eläkepäätösten, hoitopäätösten ja esimerkiksi keinonivelleikkausten tarve vähenee jatkuvasti. Taudin nopean tunnistamisen ja hoidon aloittamisen lisäksi tärkeää on myös potilaan itsensä sitoutuminen sairautensa hoitoon.

– Jos potilas ei ole sitoutunut hoitoon, kaikki työ on turhaa. Hän ei käytä lääkkeitään, ei käy turvakoikeissa, ja tauti pääsee näin etenemään.

Tieto hoitoon sitoutumisesta vaihtelee, mutta yksi laskelma on, että esimerkiksi 40 % biologisen lääkkeen saajista ei joko käytä lääkkeitä ollenkaan tai ei käytä niitä ohjeiden mukaisesti.

– Tätä on tietysti tarkkaan mahdotonta seurata, potilas saattaa hakea lääkkeen, mutta jättää sen siitä huolimatta käyttämättä. Viiveettömällä moniammatillisella ja tulehduksen sammuttamiseen pyrkivällä hoidolla, jossa potilas on aktiivinen tiimin jäsen, saavutetaan reuman hoidossa huippuhyviä tuloksia, summaa Luosujärvi.

**RIITTA LUOSUJÄRVI**

Valmistumisvuosi: LL 1976, LT 1995, dosentti 2001, reumatologi 1988, yleislääketieteen erikoislääkäri, hallinnollinen erityispätevyys 2005, nuorisolääketieteen erityispätevyys 2016

**Miten olet päätenyt aiheen pariin?**

Etsin erikoisalaa, jossa voin olla lähellä potilasta, tehdä käsillä hoitoja, toimenpiteitä ja hoitaa myös lapsia. Reumatologia käsittelee ihmistä kokonaisuudessaan syntymästä haunaan, juuri sopiva ala minulle.

**Ikimuistoisin kokemus aiheen parista?**

Oikean taudin löytyminen pitkän ponnistelun jälkeen ja tehokkaan hoidon kohdistaminen juuri tähän tautiin.

**Mieleenpainuva kokemus alan vaikuttajasta Suomessa?**

Olen aina ihailnut reumaradiologeja. Ilman heidän erityisosaamistaan päädyimme harhateille.

**Suomi 100 v.**

Itsenäinen Suomi täyttää sata vuotta vuonna 2017. Käsillä on sukupolvemme merkittävin juhluvuosi, joka näkyy koko vuoden koko Suomessa ja myös Suomen rajojen ulkopuolella. Juhlavuoden teema on yhdessä. Sen mukaisesti vuotta rakennetaan ja vietetään yhteistyönä. Myös Sic!-lehti osallistuu juhluvuoteen julkaisemalla vuoden 2017 jokaisessa numerossa artikkelin Suomen lääkealan historiasta.

**Petra Nylund**

FM

Tiedottaja, Fimea

## LISÄÄ AIHEESTA

### Nivelreuman täsmähoito biologisilla lääkkeillä

([http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2\\_2017/biologiset-laakkeet/nivelreuman-tasmahoito-biologisilla-laakkeilla](http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2_2017/biologiset-laakkeet/nivelreuman-tasmahoito-biologisilla-laakkeilla))

### Muistoja suomalaisen lääkevalvonnan parista

([http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/1\\_2017/palstat/muistoja-suomalaisen-laakevalvonnan-parista](http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/1_2017/palstat/muistoja-suomalaisen-laakevalvonnan-parista))

### Uutta lääkkeitä: Barisitinibi

([http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/1\\_2017/vain-verkossa/uutta-laakkeista-barisitinibi](http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/1_2017/vain-verkossa/uutta-laakkeista-barisitinibi))

### Benepali on ensimmäinen etanerseptin biosimilaari

([http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/1\\_2016/vain-verkossa/benepali-on-ensimmainen-etanerseptin-biosimilaari](http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/1_2016/vain-verkossa/benepali-on-ensimmainen-etanerseptin-biosimilaari))