

Lastenreuman hoito kehittyy

Lastenreuman eli juveniilin idiopaattisen artriitin seitsemän alatyypin luokitellaan kliinisten piirteiden ja immunologisten löydösten perusteella. Taudin etiologiaa ei tunneta, mutta tulehdusreaktion immunologisten syntymekanismien selvittämisen ja uusien täsmälääkkeiden ansiosta lastenreuman hoidossa on saavutettu merkittäviä edistysaskelia. Kliinisen kokemuksen mukaan niin sanottuja biologisia lääkkeitä näyttää tarvitsevan vajaa kolmasosa lastenreumapotilaista. Biologisen lääkehoidon käyttöaiheena on konventionaaliseen hoitoon reagoimaton, jatkuvasti aktiivinen niveltulehdustauti tai niveltulehdus, johon liittyy eroosioita. Pisin kokemus lastenreumassa on TNF:n modulaattorien hyvästä tehosta, mutta myös IL-1:een ja IL-6:een sekä B- ja T-lymfosyytteihin kohdistuvia vasta-ainemolekyylejä käytetään vaikean lastenreuman hoitoon. Lähitulevaisuudessa lastenreuman tutkimuksessa ja hoidossa on tärkeää karakterisoida tarkemmin alatyypin geneettistä taustaa. Tulehdusreaktioon vaikuttavien geenien ilmentymisprofiilien ja farmakogenetiikan avulla pyritään kohti yksilöllistettyä lääkehoitoa.

Kun alle 16-vuotiaalla lapsella todetaan yli kuusi viikkoa jatkunut niveltulehdus, jolle ei löydy spesifistä etiologiaa, on kyse lastenreumasta. Perhe- ja kaksostutkimukset osoittavat, että sairastumiseen liittyy geneettinen alttius: lastenreumaa sairastavien lasten sisarusten riski sairastua samaan sairauteen on 15–30-kertainen terveeseen normaaliväestöön verrattuna (Pralad ym. 2004, Säilä ym. 2004). Identtisen geeniperimän kaksosista sairastuu kuitenkin vain 25–40 % (Ellis ym. 2010), joten myös ympäristötekijöillä on merkitystä autoimmuuniprosessin käynnistäjänä. Koska ilmaantuvuudessa on todettu vuodenaika-

vaihtelua, ovat epäiltyjen listalla olleet niin virus- kuin bakteeri-infektiotkin. Myös rokotusten osuutta tulehdusprosessin käynnistymisessä on pyritty selvittämään, mutta mitään yksittäistä selvää laukaisevaa tekijää ei ole kyetty löytämään (Prakken ym. 2011). Nykyään tutkitaan muun muassa rintaruokinnan, D-vitamiinin saannin ja varhaislapsuudessa sairastettujen infektioiden osuutta inflammatioon (Ellis ym. 2010).

Huolimatta siitä, että lastenreuman etiologia ei ole selvillä, on tulehduksen syntymekanismia opittu ymmärtämään. Tämä on johtanut merkittäviin edistysaskeliin reumatautiin lääkehoidossa. Viimeisten kymmenen vuoden aikana biotekniikalla tuotetut täsmälääkkeet ovat mullistaneet myös lastenreuman hoidon. Aiemmin tavanomaisiin reumalääkkeisiin huonosti reagoineita potilaita voidaan nykyisin hoitaa tehokkaammin uusilla biologisilla reumalääkkeillä.

Lastenreuman luokittelu

Lastenreuma ei ole yksittäinen tauti vaan ryhmä pitkittyneitä niveltulehduksia, joista suuri osa eroaa selvästi aikuisten nivelreumasta sekä kliiniseltä kuvaltaan että serologialtaan (Prakken ym. 2011). Vain pienellä osalla lapsista taudinkuva vastaa nivelreumaa, joka jostakin syystä puhkeaa jo lapsuusiällä.

Koska kyse on heterogeenisestä taudista, on pyritty löytämään yhtenäiset kriteerit, joiden mukaan lasten pitkittyneitä niveltulehduksia pystyttäisiin luokittelemaan (Prakken ym. 2011). Aikaisemmin käytettyjen luokitteluiden epätasällisuuden vuoksi päätelmien teko muun muassa lääke- ja ennustetutkimusten tuloksista tai sairauden esiintyvyydestä on ollut hankalaa. Esimerkiksi lastenreuman lääketutkimuksissa kohderymänä ovat olleet moniniveltulehdusta (polyartriitti) sairastavat, jolloin on hoidettu jopa neljään eri ala-

ryhmään kuuluvia potilaita. Toisaalta oligoartriittia (≤ 4 tulehtunutta niveltä) sairastavien osalta ei etenevästi tutkittua tietoa tehokkaista lääkähoidoista ole juuri lainkaan. Nykyisin käytetään ILAR:n (International League of Associations for Rheumatology) luokittelukriteereitä (Petty ym. 2004) (TAULUKKO 1). Tautiryhmän aiemmin käytössä olleiden yleisnimien – juveniili reumatoidi artriitti (JRA) ja juveniili krooninen artriitti (JCA) – sijaan puhutaan sairauden luonnetta paremmin kuvaavasta juveniilista idiopaattisesta artriitista (JIA).

Lastenreuma jaetaan seitsemään alatyypin klinisten (mm. sairastuneiden nivelten lukumäärä) ja immunologisten löydösten sekä sukuanamneesin perusteella (TAULUKKO 1). Nykyinen luokittelu on edelleen jossakin määrin mielivaltainen, ja osalla potilaista on piirteitä useista alaryhmistä. Tautiluokittelu kehittyy kuitenkin koko ajan, ja tavoitteena on päästä biologisesti homogeenisempiin alaryhmiin muun muassa geneettisten tutkimusten avulla. Tämän toivotaan auttavan myös alaryhmäkohtaisten lääkehoitojen optimoinnissa.

TAULUKKO 1. Lastenreuman kansainvälinen ILAR:n (International League of Associations for Rheumatology) luokittelu (Petty ym. 2004). Kriteerit on esitetty hiukan yksinkertaistettuna ja poissulkukriteerit on jätetty pois.

Alaryhmä	Kriteerit	Tyypillistä
1. Oligoartriitti	6 kk:n aikana enintään 4 niveltä tulehtunut	Kattaa 50–70 % lastenreumasta Krooninen iriitti 20–30 %:lla potilaista Usein todetaan tumavasta-aineita, mikä lisää iriittiriskiä
Pysyvä	Tulehdusta ei missään vaiheessa useammassa kuin 4 nivelessä	
Laajeneva	6 kk:n jälkeen yhteensä yli 4 niveltä tulehtunut	Ennuste huonompi kuin pysyvässä oligoartriitissa
2. Polyartriitti, seronegatiivinen	Yli 4 niveltä tulehtunut Reumatekijää ei todeta	Kattaa 30 % lastenreumasta
3. Polyartriitti, seropositiivinen	Reumatekijä todetaan Yli 4 niveltä tulehtunut	Kattaa alle 5 % lastenreumasta Sama tauti kuin aikuisten seropositiivinen nivelreuma S-CCP-vasta-ainepitoisuus suurentunut Huonoennusteisin alaryhmä
4. Entesiittiin liittyvä artriitti	Artriitti ja entesiitti tai joko artriitti tai entesiitti sekä 2 seuraavista: <ul style="list-style-type: none"> • SI-nivelen arkuus tai sakroiliitti • HLA-B27+ • Tuore artriitti yli 6-vuotiaalla pojalla • Akuutti iriitti • Spondylartriitti tai akuutti iriitti tai sakroiliitti + tulehduksellinen suolitauti 1. asteen sukulaisella 	Kattaa alle 10 % lastenreumasta Sama tauti kuin aikuisten spondyloartriitti Alaraajojen nivelten tulehdukset tyypillisiä
5. Psoriasisartriitti	Artriitti ja psoriaasi tai artriitti ja 2 seuraavista: <ul style="list-style-type: none"> • Daktyliitti • Kynsimuutokset • Psoriaasi 1. asteen sukulaisella 	Kattaa alle 10 % lastenreumasta
6. Yleisoireinen lastenreuma	Artriitti ja korkea, sahaava kuume yli 2 viikkoa ja ainakin 1 seuraavista: <ul style="list-style-type: none"> • Tyypillinen ihottuma • Imusolmukesuurentumat • Hepatomegalia tai splenomegalia • Serosiitti 	Aikaisemmin Stillin tauti Kattaa korkeintaan 1–3 % lastenreumasta
7. Osaa niveltulehduksista ei voida luokitella mihinkään edellä mainituista alatyypeistä		

Lastenreuman epidemiologia

Lastenreuman ilmaantuvuus- ja esiintyvyyshluvut vaihtelevat varsin paljon. Tähän on syytä ainakin sairauden heterogeeninen luonne sekä epäytäinen taudin määritelmä. On myös todennäköistä, että etninen tausta vaikuttaa sekä taudin tyyppiin että sairastumisalttiuteen: oligoartriittityyppinen tauti on yleisempi Euroopassa, kun taas Etelä-Amerikassa, Aasiassa ja Uudessa-Seelannissa polyartriitti on tavallisempi. Kanadalaistutkimuksessa, jossa oli mukana useaa eri etnistä alkuperää edustavia lapsia, lastenreumaa esiintyi enemmän eurooppalaista syntyperää olevilla (Ehrmann Feldmann ym. 2009). Kaiken kaikkiaan lastenreuma on yleisempi Euroopan maissa ja Amerikassa kuin Aasiassa tai Afrikassa (Sawhney ja Magalhaes 2006). Pohjoismaisessa etenevässä tutkimuksessa havaittiin myös pohjoisetelägradientti, sillä uusien tautitapauksien ilmaantuvuus väheni etelään päin mentäessä (Berntson ym. 2003). Esiintymislukujen erot selittyvät myös erilaisilla tutkimusasetelmilla. Väestöpohjaisissa tutkimuksissa löydetään aikaisemmin diagnosoimattomia ja lievempää tautia sairastavia potilaita. Sairaala-aineistojen perusteella lasketut ilmaantuvuusluvut ovat pienempiä (Manners ja Bower 2002).

Pohjoismaissa 1990-luvun loppupuolella tehdyssä etenevässä tutkimuksessa keskimääräiseksi lastenreuman ilmaantuvuudeksi saatiin 15/100 000 (Berntson ym. 2003). Kaikkein vähäisintä ilmaantuvuus oli Islannissa, 7/100 000. Suomessa tähän tutkimukseen kerättiin aineistoa vain Uudenmaan alueelta, jossa lastenreuman ilmaantuvuus oli 21/100 000. Jos näitä lukuja käytetään arvioinnin perustana, lastenreuma diagnosoidaan vuosittain noin 150–200 suomalaislapsella.

Onko lastenreuma yleistynyt?

Suomessa on tällä hetkellä hoidossa noin 2 300 lastenreumaa sairastavaa alle 16-vuotiaita. Tämän perusteella esiintyvyys suomalaisessa lapsiväestössä on arviolta 0,2 %. Koska kyse on heterogeenisestä sairaudesta, epidemiologinen seuranta on ollut hankalaa. Monien

muiden autoimmuunitautien, kuten tyyppin I diabeteksen, tulehduksellisten suolistosairauksien tai keliakian, ilmaantuvuus on Suomessa selvästi kasvanut (Julkunen ja Miettinen 2011). Kelan lääkekorvausrekisterin pohjalta äskettäin tehdyn tutkimuksen perusteella näyttää siltä, että myös lastenreuman ilmaantuvuus Suomessa on hiukan lisääntynyt (Virta ym. 2008). On mahdollista, että kuvantamistutkimusten kehitys ja parempi saatavuus ovat varhentaneet lastenreuman diagnosointia. Hiljattain Norjassa tehdyssä väestötutkimuksessa ei tosin todettu lastenreuman ilmaantuvuuden lisääntyneen (Riise ym. 2008). Tuoreessa yhteispohjoismaisessa väestöpohjaisessa seuranta-tutkimuksessa havaittiin, että huomattava osa lastenreumapotilaista oli kahdeksan vuoden seurannan aikana pitkiäkin aikoja – ja osa pysyvästi – remissiossa, niin että lääkehoito oli voitu lopettaa (Nordal ym. 2011). Tämä liittyi erityisesti oligoartriitteihin ja yleisöirein alkaneisiin artriitteihin. Remissiovaiheet aiheuttavat epätarkkuutta esiintyvyyssarvioihin.

Lastenreuman lääkehoito

Aikaisemmin lastenreuman hoidossa tähdättiin oireiden lievittämiseen ja pitkäaikaisten haittavaikutusten, muun muassa nivelvaurioiden ja pituuskasvun häiriöiden, estämiseen. Nyt tavoitteena on tulehduksen täydellinen rauhoittaminen (remissio). Hoidon kulmakivenä on lääkehoito, johon kuuluvat tulehduskipulääkkeet, glukokortikoidiruiskeet niveliin, varsinaiset reumalääkkeet (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) ja biologiset lääkkeet (TAULUKOT 2, 3 ja 4). Pitkäaikaisen sairauden hoidossa lääkehoidon rinnalla tarvitaan moniammatillista osaamista, esimerkiksi fysio- ja toimintaterapiaa. Kirurgisen hoidon tarve näyttää vähentyneen merkittävästi lääkehoidon kehityksen myötä.

Tuoreessa kansainvälisessä suosituksessa kuvataan lastenreuman eri alaryhmien lääkehoidovaihtoehdot (Beukelman ym. 2011). Systemoituun kirjallisuuskatsaukseen perustuneessa arvioinnissa otettiin huomioon sekä niveltulehduksen aktiivisuus (esim. tulehdusarvot, tulehtuneiden nivelten lukumäärä) sekä

TAULUKKO 2. Lastenreuman hoidossa yleisesti käytettyjä ns. konventionaalisia reumalääkkeitä (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs).

Lääke	Annos	Seurattavaa	Haittavaikutuksia tai huomattavaa	Viite
Metotreksaatti	10–20 mg/m ² /vk	Turvakokeet ¹	Pahoinvointi, leukopenia, aminotransferaasiarvojen suurentuminen	Ruperto ym. 2004
Leflunomidi ²	0,4–0,6 mg/kg/vrk	Turvakokeet ¹	Pahoinvointi, leukopenia, aminotransferaasiarvojen suurentuminen	Silverman ym. 2005
Salatsopyriini	30–60 mg/kg/vrk	Turvakokeet ¹	GI-oireet, leukopenia, aminotransferaasiarvojen suurentuminen	van Rossum ym. 2000
Hydroksikloriini	5–6 mg/kg/vrk	Verenkuvaa, silmä- lääkärin tutkimus (puoli)vuosittain	Pienillä lapsilla painajaisia, teho?	Brewer ym. 1986
Atsatiopriini ³	2–3 mg/kg/vrk	Turvakokeet ¹	Leukopenia, teho?	Hashkes ja Laxer 2005

¹Täydellinen verenkuvaa ja aminotransferaasiarvojen määritys aluksi 2–4 viikon välein, sitten 6–8 viikon välein tai tarvittaessa

²Ei virallista käyttöaihetta lapsille, annostelu esim. 20 mg joka toinen päivä tai joka 3. päivä, aikuisen kokoiselle 20 mg x 1

³Ei kontrolloituja tutkimuksia lapsilla

lääkärin ja potilaan kokonaisarviot taudin aktiivisuudesta) että tunnetut huonon ennusteen piirteet. Nykyisestä suomalaisesta kliinisestä käytännöstä poiketen DMARD-lääkkeiden yhdistelmiä tai systeemistä kortikosteroidia niveltulehdusten hoidossa ei suositeltu, koska tämän katsauksen mukaan näiden tehosta ja turvallisuudesta ei ole lasten osalta riittävästi näyttöön perustuvaa julkaistua tietoa (Beukelman ym. 2011).

Tulehduskipulääkkeistä käytetyimmän eli naprokseenin etuna on pitkävaikutteisuus. Tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyy lapsilla vähemmän maha-suolikanavan ärsytystä kuin aikuisilla. Nämä lääkkeet lievittävät kipua ja jäykkyyttä, mutta lastenreuman pitkäaikaisennusteeseen tulehduskipulääkkeillä ei ole vaikutusta.

Nivelensisäiset glukokortikoidiruiskeet ovat säilyneet lääkehoidon perustana erityisesti oligoartriittipotilailla (Beukelman ym. 2011) (TAULUKKO 4). Isojen nivelten pistoksissa suositellaan käytettäväksi kiteistä triamsinoloniheksasetonidia, joka saattaa rauhoittaa tulehduksen jopa neljäksi kuukaudeksi. Se voi kuitenkin aiheuttaa ihonalaiskudoksen paikallista surkastumista, mikäli lääkettä

pääsee pistoskanavaa myöten nivelen ulkopuolelle. Tästä syystä pieniin niveliin käytetään yleensä metyyliiprednisolonia. Toistettukaan pistokset eivät näytä aiheuttavan yleistä kasvun hidastumista (Valta ym. 2007). Sen sijaan toistuvat nivelten glukokortikoidiruiskeet voivat joskus aiheuttaa lisämunuaisen tilapäisen toiminnanvajauksen (Tynjälä ym. 2011).

Systeemistä glukokortikoidia tarvitaan miltei aina yleisöirein alkavan lastenreuman hoidossa (Beukelman ym. 2011). Muutoin glukokortikoideja pyritään käyttämään kasvukäytössä varsinkin harkiten ja vain tilanteissa, joissa aamujäykkyyttä ja kipua ei saada muulla tavoin hallintaan, tai lyhytaikaisesti silloin, kun pitkäaikaisreumalääkkeellä ei vielä ole saatu riittävää hoitovastetta (Huppertz 2011). Näissä tilanteissa glukokortikoidia käytetään yleensä yhdessä muun reumalääkkeen kanssa. Haittavaikutusten välttämiseksi pitkäaikaiskäytössä lääke otetaan joka toinen aamu.

Lastenreuman lääkeshoidoista on toistaiseksi tehty vain harvoja lumekontrolloituja tutkimuksia. Parhaiten tutkittu lääke on metotreksaatti (Ruperto ym. 2004, Hashkes ja Laxer 2005), jonka anto aloitetaan useimmiten silloin, kun niveltensisäisillä glukokortikoidiruis-

keilla ja tulehduskipulääkkeillä ei saada nivel-tulehdusta rauhoittumaan. Sulfasalatsiini (van Rossum ym. 1998) ja leflunomidi (Silverman ym. 2005) ovat teholtaan lähes metotreksaatin veroisia, mutta niiden käyttö päivittäin voi aiheuttaa lapsille komplianssiongelmia. Atsatiopriinia on aikaisemmin käytetty laajalti lastenreumassa ja sidekudostaudeissa, mutta lumekontrolloidussa tutkimuksessa sen teho on osoittautunut vaatimattomaksi (Hashkes ja Laxer 2005). Oksiklorokiinia käytetään nykyään harvoin, lähinnä nivelten glukortikoidiruiskeiden tukena lieväoireisessa oligoartriitissa tai tarvittaessa metotreksaatin ohella polyartriitissa (TAULUKOT 2 ja 4).

Kantasolujen siirto on tehty yli 65:lle vaikeaa lastenreumaa tai sidekudostautia sairastavalle lapsipotilaalle Euroopassa (Farge ym. 2010). Siirroista suurin osa tehtiin 1990-luvun loppupuolella, jolloin biologisia reumalääkkeitä ei vielä ollut käytettävissä. Siirtoa edeltävät hoito-ohjelmat eivät ole olleet yhteneväisiä, mikä vaikeuttaa jonkin verran hoitotulosten tulkintaa. Tulokset kuitenkin osoittavat, että varsin intensiivisestä siirtoedeltävästä hoidosta ja sitä seuraavasta kantasolujen siirrosta huolimatta remissio saavutetaan vain osalla potilaista. Lisäksi hoitoon sisältyy merkittävä kuolemanvaara.

Biologiset reumalääkkeet

Keskeisiä sytokiineja tulehdusreaktion käynnistäjinä ja ylläpitäjinä ovat tuumorinekroositekijä (TNF) alfa, interleukiini 1 (IL-1) ja interleukiini 6 (IL-6), jotka signaalimolekyylieneen osallistuvat B- ja T-soluvasteen muokkaamiseen. Ensimmäiset biologiset reumalääkkeet eli TNF:n salpaajat etanersepti ja infliksimabi sekä IL-1-reseptoriantagonisti anakinra tulivat kliiniseen käyttöön jo 1990-luvun lopulla (TAULUKKO 3).

Biologisen lääkehoidon käyttöaiheita ovat konventionaaliseen hoitoon reagoimaton, jatkuvasti aktiivinen reumatauti tai niveltulehdus, johon liittyy eroosioita. On arvioitu, että noin 20–30 % lastenreumaa sairastavista tarvitsee biologista lääkehoitoa. Yleensä biologisten

lääkkeiden rinnalla käytetään metotreksaattia tai jotakin toista tavanomaista reumalääkettä. Alustavien tulosten mukaan biologisen lääkeytyksen aloittaminen mahdollisimman varhain polyartriittityyppisen lastenreuman hoidossa voi taata nopeamman remission (Tynjälä ym. 2011). Suomessa on käynnissä seurantatutkimus varhaisen tehokkaan hoidon tuottaman pitkäaikaishyödyn selvittämiseksi.

TNF:n salpaajista etanersepti on ollut käytössä Suomessa vuodesta 1999 lähtien. Se on osoittautunut tehokkaaksi (Lahdenne ym. 2003) ja turvalliseksi jopa kahdeksan vuoden seurannassa (Lovell 2008). Monoklonaalisen TNF-vasta-aineen infliksimabin virallinen käyttöaihe lapsilla on Crohnin tauti, mutta sen käyttö myös lastenreumassa on varsin laajaa (Lahdenne ym. 2003, Ruperto ym. 2010). Infliksimabi on hyvin siedetty ja tehokas myös lastenreumaan liittyvän värikalvotulehduksen hoidossa (Tynjälä ym. 2007). Adalimumabi on täysin humanisoitu monoklonaalinen TNF-vasta-aine, joka on osoittautunut tehokkaaksi erityisesti metotreksaattiin yhdistettynä (Lovell ym. 2009). Nykyisen kokemuksen mukaan kaikki kolme TNF:n salpaajaa näyttävät olevan teholtaan ja turvallisuudeltaan pitkäaikaikäikäytössä samanveroisia, vaikkei keskinäisiä vertailututkimuksia olekaan tehty. Uusia kliiniseen käyttöön pian tulevia TNF:n salpaajia ovat sertolitsumabi ja golimumabi, joiden on aikuisreumassa osoitettu olevan muiden TNF:n salpaajien veroisia.

Myös lymfosyytteihin kohdistuvia vastaainemolekyyliä on otettu käyttöön lastenreumassa. Eniten on käytetty abataseptia, joka vaimentaa spesifisesti T-lymfosyyttien stimuloitumista. Kansainvälisessä monikeskustutkimuksessa noin puolella potilaista saavutettiin vähintään kohtalainen vaste (Ruperto ym. 2008). Suomessa abataseptia annetaan nykyisin potilaille, jotka eivät saa riittävästi vastetta TNF:n salpaajiin (TAULUKKO 4). Rituksimabi on B-lymfosyytin CD20-pintarakenteen vasta-aine, jota on käytetty ennen kaikkea SLE:n ja lymfooman hoidossa. Rituksimabihoidolla on saatu lupaavia tuloksia vaikeassa lastenreumassa, johon TNF:n salpaajatkaan eivät ole tehonneet riittävästi.

TAULUKKO 3. Biologiset lääkkeet lastenreuman (JIA) hoidossa.

Lääke	Vaikutusmekanismi	Pääasiallinen käyttöaihe	Annos	Erityistä huomattavaa
Etanersepti ^{1, 2}	Liukoinen TNF-reseptori, sitoo vapaata TNF-alfaa ja -beetaa	Polyartriitti, entesiittiin liittyvä artriitti	s.c. 0,8 mg/kg/vk	
Adalimumabi ^{1, 2}	Humanisoitu TNF-vasta-aine	Polyartriitti, entesiittiin liittyvä artriitti	s.c. joka toinen vk < 30 kg: 20 mg > 30 kg: 40 mg	Teho myös iriitin hoidossa
Infliximabi ¹	Kimeerinen (hiiri/ihminen) TNF-vasta-aine	Polyartriitti, entesiittiin liittyvä artriitti	i.v. 4–6 mg/kg viikkoina 0, 2, ja 6, sitten 6–8 vk:n välein	Teho myös iriitin hoidossa
Sertolitsumabi	Pegyloitu ⁴ TNF-vasta-aine	Polyartriitti		Osoitettu teho aikuisreumassa
Golimumabi	TNF-vasta-aine	Polyartriitti		Osoitettu teho aikuisreumassa
Abatasepti ^{1, 2}	T-lymfosyyttien kostimulaation esto	Polyartriitti	i.v. 10 mg/kg viikkoina 0, 2 ja 4, sitten 4 vk:n välein	TNF:n salpaajiin reagoimaton lastenreuma
Tosilitsumabi ^{1, 2}	IL-6-reseptorin vasta-aine	Systeemioireinen JIA	i.v. 8–12 mg/kg 2 vk:n välein	
Rituksimabi ^{1, 3}	B-lymfosyyttien CD20-vasta-aine	Polyartriitti	i.v. 750 mg/m ² kahdesti 2 vk:n välein	TNF:n salpaajiin ja abataseptiin reagoimaton lastenreuma
Anakinra ^{1, 2}	IL-1-reseptorin antagonisti	Systeemioireinen JIA	s.c. 1–2 mg/kg/vrk	
Kanakinumabi	Humanisoitu IL-1-vasta-aine	Kryopyriiniin liittyvät oireyhtymät (CAPS)	s.c. 2(–4) mg/kg 8 vk:n välein	Todennäköinen teho systeemioireiseen lastenreumaan
Rilonasepti	Liukoinen IL-1-reseptori	Systeemioireinen JIA	s.c. 2,2 mg/kg 1 vk:n välein	

¹Käytössä nykyisin lastenreuman hoidossa²Lastenreuma virallinen käyttöaihe³Hyvä teho aikuisten seropositiivisessa reumassa⁴Pegyloitu = polyyleeniglykoli liitetty TNF-vasta-aineeseen, pidentää puoliintumisaikaa

YDINASIAAT

- ▶ Lastenreuman hoitoon kuuluu keskeisenä lääkitys tulehduksen sammuttamiseksi, mutta pitkäaikaisen sairauden hoidossa ja seurannassa tarvitaan myös moniammatillista osaamista.
- ▶ Metotreksaatti on lastenreumassa parhaiten tutkittu ja eniten käytetty reumalääke.
- ▶ Biologista lääkettä tarvitaan 20–30 % lastenreumaa sairastavista.
- ▶ Noin 20 %:lla taudinkuvaan liittyy krooninen värikkäisyys, joista hankalimpia voidaan myös hoitaa biologisilla lääkkeillä.
- ▶ Lastenreuman ennuste on parantunut ennen kaikkea tehostuneen lääkehoidon ansiosta.

Yleisöirein alkava lastenreuma on usein hankala hoidollinen haaste, ja se reagoi huomattavasti TNF:n salpaajiin kuin polyartriitti. Sen sijaan lupaavia tuloksia on saatu IL-1-reseptoriantagonistilla anakinalla (Quartier ym. 2011) ja monoklonaalisella interleukiini-6-reseptorin vasta-aineella tosilitsumabilla (Prakken ym. 2011). Uusin tulokas on kanakinumabi, joka on pitkävaikutteinen IL-1-vasta-aine. Sen virallinen käyttöaihe nykyisin on kryopyriiniin liittyvien oireyhtymien (CAPS) hoito.

Vaikka hoitotulokset ovatkin olleet lupaavia, huolellinen seuranta on tarpeen uusien valmisteiden käyttöön liittyvän lisääntyneen infektioriskin, mahdollisten immunologisten tai keskushermostohaittavaikutusten ja muiden vasta pitkäaikaiskäytössä esiin tulevien haittojen vuoksi. Tuoreen yhdysvaltalaisen katsauksen mukaan ei ole mahdollista, että TNF:n salpaajat (ja muut biologiset lääkkeet) lisäävät syöpäriskiä lapsilla. Toistaiseksi raportoitujen tapausten osalta potilaiden perussairauksiin ja aiemmin käytettyihin immunosuppressiivisiin lääkityksiin liittyvä lisääntynyt syöpäriski sekoittaa kuitenkin tulosten tulkintaa (Diak ym. 2010).

Lastenreumaan liittyvä värikkäisyys ja sen hoito

Lastenreumaan liittyy noin 20 %:ssa tapauksista silmän krooninen värikkäisyys eli iriitti, joka lapsilla on yleensä oireeton. Oireettomuutensa takia tämä eroaa oleellisesti aikuispotilailla tavattavasta akuutista, voimakasoireisesta iriitistä. Sairastumisen riski on suurin 2–4 vuoden iässä oligoartriittia potevilla lapsilla, joilla on todettavissa tumavasta-aineita. Valtaosalla värikkäisyys todetaan ensimmäisen (ja viimeistään neljän) vuoden kuluessa lastenreumaan sairastumisesta (Kotaniemi ym. 2001, Nordal ym. 2011). Pienellä osalla lapsista iriitti saattaa edeltää niveloireiden puhkeamista, ja näissä tilanteissa silmätulehdus todetaan sattumalta tai vasta sitten, kun se on johtanut pysyvään näöntarkkuuden heikkenemiseen. Säännölliset silmälääkärin tarkastukset kuuluvat lastenreumaa sairastavan potilaan hoitoon.

Värikkäisyyden hoito perustuu kliiniseen kokemukseen, koska etenevästi tutkittua tietoa on niukasti. Hoito aloitetaan tavallisesti glukokortikoidi- ja laajennustipoilla. Jopa puolella potilaista iriitti ei rauhoitu paikallishoidolla. Tämän vuoksi hoitoon joudutaan usein lisäämään systeeminen glukokortikoidi sekä tarvittaessa immunosuppressiivinen lääke, joista käytetyin on metotreksaatti. Siklosporiinia on käytetty yksinään tai metotreksaattiin yhdistettynä. TNF:n salpaajista infliksimabi ja adalimumabi näyttävät olevan tehokkaita myös hankalan värikkäisyyden hoidossa (Tynjälä ym. 2007, 2008).

Voiko lastenreumasta parantua?

Lastenreuman ennuste on monitekijäinen. Sairaus ei välttämättä vaurioita ainoastaan niveliä. Myös värikkäisyys voi olla vaikea hallita hoidolla, ja taudin luonnollinen kulku on aaltoileva. Tämä edellyttää pitkää seuranta-aikaa ennen kuin ennusteesta voidaan tehdä arvioita. Ennusteen selvittäminen on ollut vai-

TAULUKKO 4. Lastenreuman lääkehoidon käytännöt Suomessa vuonna 2011.

Oligoartriittityyppinen taudinkulku
Glukokortikoidipistos niveliin ja säännöllinen tulehduskipulääke (NSAID) Jos tarvitaan enemmän kuin 2 pistosta ¹ alle 4–6 kk:n aikana, lisätään säännöllinen reumalääkitys (DMARD) Yleensä metotreksaatti (MTX) ² (10–)15 mg/m ² ; vaihtoehtona salatsopyriini tai leflunomidi Salatsopyriini, jos HLAB27-positiivinen tai enteesitteihin liittyvä artriitti Hydroksiklorokiini vain jos niveltulehdusaktiivisuus lievä
Polyartriittityyppinen taudinkulku tai erosiivinen tai huonoennusteinen oligoartriitti ³
MTX ² 15–20 mg/m ² ; tarvittaessa parenteraalinen annostelu (s.c.); vaihtoehtoina leflunomidi tai salatsopyriini Alkuhoidossa tai akuuteissa pahenemisvaiheissa systeeminen glukokortikoidi ⁴ (esim. prednisoloni 0,2–0,5 mg/kg/vrk) Jos MTX ² :llä (tai toisella DMARD:llä) ei saada riittävää vastetta Yhdistelmähoito: MTX ² , toinen DMARD ja pieniannoksinen glukokortikoidi vuoroaamuin tai TNF:n modulaattori ⁶ (etanersepti, adalimumabi tai infliksimabi ⁵) yhdessä MTX ² :n kanssa Jos ei vastetta TNF:n modulaattoriin Toinen TNF:n modulaattori, abatasepti, tosilitsumabi tai rituksimabi ⁵
Yleisoireinen lastenreuma ³
Systeeminen glukokortikoidi, esim. prednisoloni 1–2 mg/kg/vrk taudinkuvan vakavuuden mukaan Niveloireet: MTX ² ja tarvittaessa TNF:n modulaattori Glukokortikoidiresistenteille tosilitsumabi tai anti-IL-1-terapia ⁷

¹2 eri niveltä tai 2 pistosta samaan niveleen

²Foolihappokorvaus 4–5 mg/vk MTX-hoidon yhteydessä

³Yksittäisiin niveliin glukokortikoidipistokset tarvittaessa

⁴Kalsium- ja D-vitamiinikorvausta suositellaan kaikille glukokortikoideja saaville potilaille

⁵Ei virallista käyttöaihetta lastenreumassa

⁶Tulossa markkinoille myös uusia TNF:n modulaattoreita: sertolitsumabi, golimumabi

⁷Anakinra, kanakinumabi⁵, rilonasepti⁵

keaa myös siksi, että luokittelukriteerien lisäksi remission määrittelemisessä on esiintynyt kirjavuutta (Wallace ym. 2004).

Vielä parikymmentä vuotta sitten uskottiin, että suurimmalla osalla potilaista niveltulehdus rauhoittuu aikuisuudessa. Viimeksi kuluneiden kymmenen vuoden aikana tehtyjen seurantatutkimusten tulokset ovat kuitenkin osoittaneet, että lastenreumapotilaista korkeintaan 40–60 %:lla tauti saadaan remissioon ja sekkin on valitettavasti osalla potilaista ohimenevää (Nordal ym. 2011). Näyttää siis siltä, että suurella osalla lapsista tauti on edelleen aktiivinen aikuisiässä. Toisaalta vaikka sairaus jatkuu, uusien tehokkaampien lääkkeiden ansiosta sairaus invalidisoi vähemmän. Lisäksi on muistettava, että suuri osa ennustetutkimuksista on tehty aikana, jolloin uusia biolo-

gisia reumalääkkeitä ei vielä ollut käytettävissä eivätkä niiden käyttöaiheet olleet selkeytyneet tai ainakaan niitä ei käytetty sairauden alkuvaiheen hoitona.

Positiivinen reumatekijä, lonkan tai kaularangan artriitti, pienten nivelten affisio ja suuri niveltulehdusaktiivisuus taudin diagnoosivaiheessa sekä radiologisesti todettu eroosio tai nivelraon kaventuminen liittyvät huonompaan ennusteeseen. Taudin aktiivisuuden hyvä hallinta sairauden alkuvaiheessa taas liittyy parempaan pitkäaikaisennusteeseen (Magnani ym. 2009, Albers ym. 2010). Vaikka uudet hoitovaihtoehdot näyttävät tarjoavan aivan uusia näköaloja, suhteellisen harvinaisen ja heterogeenisen taudin hoidossa pitkäaikaisseurannan sekä kansallisen ja kansainvälisen yhteistyön merkitys korostuu.

Lopuksi

Tehostuneen lääkehoidon ja erityisesti biologisten lääkkeiden myötä lastenreuman ennuste on viimeisen vuosikymmenen aikana merkittävästi parantunut. Lähitulevaisuudessa tärkeitä osa-alueita lastenreuman tutkimuksessa ja hoidossa ovat tarkempi alatyypin geneettisten taustan karakterisointi ja parempien mittareiden kehittäminen aktiivisen nivel-tulehdustilanteen ja relapsitaipumuksen arviointiin (Foell ym. 2010). Tulehdusreaktioon

vaikuttavien geenien ilmentymisprofiilien ja farmakogenetiikan avulla voidaan vastaisuudessa toivottavasti ennustaa eri lääkeaineiden yksilöllisiä vasteita (Hunter ja Wedderburn 2009). Näitä lähestymistapoja tullaan tarvitsemaan myös uusien ja entistä parempien lääkekehitykseen sopivien kohdemolekyylien löytämiseksi. Niin ikään lastenreuman alaryhmissä vaikuttavien immunologisten solujen karakterisointi tulee auttamaan kohti yksilöllistetympää lääkehoitoa tässäkin tautiryhmässä. ■

LIISA KRÖGER, LT, lastenreumatologi, kliininen opettaja

KYS, Lasten- ja nuorten klinikka
ja Itä-Suomen Yliopisto

PAULA VÄHÄSALO, dosentti, lastenreumatologi

OYS, lasten ja nuorten klinikka

PIRJO TYNJÄLÄ, LT, lastenreumatologi

HYKS, lastenkliniikka

KRISTIINA AALTO, LT, lastenreumatologi

HYKS, lastenkliniikka

HANNA SÄILÄ, LT, lastenreumatologi

Kuntoutus Orton

MERJA MALIN, LT, lastenreumatologi

TAYS, lastenkliniikka

ANNE PUTTO-LAURILA, dosentti, lastenreumatologi

TYKS, lastenkliniikka

PEKKA LAHDENNE, dosentti, lastenreumatologi

HYKS ja HY, lastenkliniikka

SIDONNAISUUDET

Liisa Kröger: Asiantuntija- ja luontopalkkio (Roche), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Pfizer, Abbott, MSD)

Paula Vähäsalo: Apuraha (Suomen lääketieteen säätiö, Snellmansäätiö, Lastentautien tutkimussäätiö, Maire Liskon säätiö), asiantuntijapalkkio (Roche), luontopalkkio (Suomen lastenlääkäriyhdistys Abbott), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Suomen lastenlääkäriyhdistys Pfizer, Abbott, MSD, Roche, UCB)

Pirjo Tynjälä: Apuraha (Lastentautien tutkimussäätiö, Päivikki ja Sakari Sohlbergin säätiö, Scandinavian Rheumatism Foundation, Suomen Reumatologinen yhdistys), luontopalkkio (Santen, Schering-Plough (MSD), UCB-Pharma), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Abbott, MSD, Pfizer, Roche, UCB-Pharma)

Kristiina Aalto: Asiantuntijapalkkio (Roche, Wyeth), luontopalkkio (Abbott, Roche, Sobi, Wyeth), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Abbott, BMS, Roche, Sobi, Wyeth)

Hanna Säilä: Apuraha (Suomen Kulttuurirahasto), asiantuntijapalkkio (Roche)

Merja Malin: Luontopalkkio (Kuntouttamiskeskus Apila, Pfizer, Professio Finland), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Pfizer, Abbott)

Anne Putto-Laurila: Ei sidonnaisuuksia

Pekka Lahdenne: Apuraha (Lastentautien tutkimussäätiö), asiantuntijapalkkio (Abbott, Roche, Novartis, FIMEA), päätoimittaja (Aikakauskirja Duodecim), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Pfizer, UCB-Pharma)

Summary

Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis

Although etiology of juvenile idiopathic arthritis (JIA) is currently not known, better understanding of immunologic pathways of inflammation and the development of new therapies with biologic agents have remarkably improved the treatment of JIA. However, approximately 30 % of the patients with JIA do not seem to respond adequately to conventional anti-rheumatic drugs but the arthritis runs a continuously active course and may lead to the evolution of erosions. Such patients benefit from biologic agents, of which the longest clinical experience comes from anti-TNF therapies. Molecules targeting IL-1, IL-6 and B- and T-lymphocytes are also used in the treatment of severe JIA.

KIRJALLISUUTTA

- Albers HM, Brinkman DMC, Kamphuis SSM, ym. Clinical course and prognostic value of disease activity in the first two years in different subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* 2010; 62:204–12.
- Barnes MG, Grom AA, Thompson SA, ym. Subtype-specific peripheral blood gene expression profiles in recent onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2102–12.
- Berntson L, Andersson Gäre B, Fasth A, ym. Nordic Study Group. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. *J Rheumatol* 2003;30:2275–82.
- Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, 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.
- Brewer EJ, Giannini EH, Kuzmina N, Alekseev L. Penicillamine and hydroxychloroquine in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.–U.S.S.R. double-blind placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1986;314:1269–76.
- Diak P, Siegel J, La Grenade L, Choi L, Lemery S, McMahon A. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight case reported to the FDA. *Arthritis Rheum* 2010;62:2517–24.
- Ehrmann Feldmann D, Bernatsky S, Houde M. The incidence of juvenile arthritis in Quebec: a population-data-based study. *Ped Rheumatol Online J* 2009;1:20–7.
- Ellis JA, Munro JE, Ponsobly AL. Possible environmental determinants of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2010;49:411–25.
- Farge D, Labopin M, Tyndall A, ym. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for autoimmune diseases: an observational study on 12 years of experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica* 2010;95:284–92.
- Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, ym. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis; a randomized clinical trial. *JAMA* 2010;303:1266–73.
- Haskes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2005; 294:1671–84.
- Hunter PJ, Wedderburn LC. Can molecular profiling predict the future in JIA. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:293–4.
- Huppertz HI. Recommendations for juvenile idiopathic arthritis by the American College of Rheumatology: comment on the article by Beukelman et al. *Arthritis Care Res* 2011;63:1354–5.
- Julkunen H, Miettinen A. Autoimmuunitaudit ovat yleistyneet. *Suom Lääkäril* 2011;66:3023–6.
- Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma A, Aho K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis: a prospective study. *Ophthalmology* 2001; 108:2071–5.
- Lahdenne P, Vähäsalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:245–7.
- Lovell DJ, Reiff A, Ilowite T, ym. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1496–54.
- Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, ym. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2009;359:810–20.
- Magnani A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, ym. Achievement of a state of inactive disease at least once in the first 5 years predicts better outcome of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:628–34.
- Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis: why does it vary so much. *J Rheumatol* 2002;29:1520–30.
- Nordal E, Zak M, Aalto K, ym. Juvenile idiopathic arthritis; ongoing disease activity in a long-term Nordic cohort study. *Arthritis Rheum* 2011;63:2809–18.
- Petty R, Southwood TR, Manners P, ym. International League of Associations for Rheumatology classifications of juvenile idiopathic arthritis: second revision. Edmonton 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390–2.
- Prahala S, O'Brien E, Fraser AM, ym. Familial aggregation of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:4022–7.
- Prakken B, Alhani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011;371:2138–49.
- Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, ym. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis* 2011;70:747–54.
- Riise OR, Handeland KS, Cvancarova M, ym. Incidence and characteristics of arthritis in norwegian children: a population-based study. *Pediatrics* 2008;121:299–306.
- Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, ym. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomized double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008;372:383–91.
- Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, ym. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:2191–201.
- Sawhney S, Magalhaes CS. Pediatric rheumatology – a global perspective. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:201–21.
- Silverman E, Mouy R, Spiegel L, ym. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2005;352:1655–66.
- Säilä H, Tuomilehto J, Savolainen A, ym. HLA and susceptibility to juvenile idiopathic arthritis: a study of affected sibs in an isolated Finnish population. *J Rheumatol* 2004;31:2281–5.
- Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P, ym. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology* 2008;47:339–44.
- Tynjälä P, Lindahl P, Honkanen V, Lahdenne P, Kotaniemi K. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:548–50.
- Tynjälä P, Vähäsalo P, Tarkiainen M, 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.
- Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2290–4.
- Valta H, Lahdenne P, Jalanko H, Aalto K, Mäkitie O. Bone health and growth in glucocorticoid-treated patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:831–6.
- van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, ym. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum* 1998; 41:808–16.
- Virta L, Helenius H, Klaukka T. Lastenreuma yleisty Suomessa. *Suom Lääkäril* 2008;63:2806–9.