

KIRSI TAIMEN

LL, reumatologian erikoislääkäri
TYKS, medisiininen toimialue,
Reumatologian ja kliinisen
immunologian keskus
kirsi.taimen@tyks.fi

KARI EKLUND

professori, ylilääkäri
HYKS Tulehduskeskus,
reumatologian klinikka, HUS

OILI KAIPIAINEN-SEPPÄNEN

dosentti, ylilääkäri
KYS, Medisiininen keskus,
reumatologia

ANNA KARJALAINEN

LT, sisätautien ja reumatologian
erikoislääkäri, apulaisylilääkäri
OYS, medisiininen ja operatiivinen
tulosalue, reumayksikkö

HEIDI MÄKINEN

LT, sisätautien ja reumatologian
erikoislääkäri, apulaisylilääkäri
TAYS, Reumakeskus

KIRJALLISUUTTA

- 1 Suomalaisen Lääkäriseuran
Duodecim ja Suomen Reumato-
logisen yhdistyksen asettama
työryhmä. Nivelreuma. Käypä
hoito -suositus 8.6.2015.
www.kaypahoito.fi
- 2 Rutherford AI, Subesinghe S,
Hyrich KL, Galloway JB. Serious
infection across biologic-treated
patients with rheumatoid
arthritis: results from the British
Society for Rheumatology
Biologics Register for Rheumatoid
Arthritis. Ann Rheum Dis
2018;77:905–10.
- 3 Wells AF, Edwards CJ, Kivitz AJ
ym. Apremilast monotherapy in
DMARD-naive psoriatic arthritis
patients: results of the randomi-
zed, placebo-controlled PALACE 4
trial. Rheumatology (Oxford),
verkossa ensin 4.4.2018. doi:
10.1093/rheumatology/key032

Reumalääkityksen laboratorioseuranta

– ohjeet päivitetty

- Reumalääkkeiden turvallinen käyttö edellyttää laboratorioseurantaa. Se toteutetaan perusterveydenhuollon ja erikoissairaanhoidon yhteistyönä.
- Seurantaohjeet on päivitetty yliopistosairaaloiden yhteistyönä. Usean perinteisen reumalääkehoidon laboratorioseurantaa on kevennetty ja uusista lääkkeistä on laadittu ohjeet.
- Suosituksen sisältö perustuu tutkimustietoon sekä aiempiin kansallisiin ja kansainvälisiin ohjeisiin, asiantuntija-arvioihin ja kliiniseen kokemukseen.

Suomessa noin 100 000 potilasta saa Kela-korvausta reumalääkkeistä. Suurimmat tautiryhmät ovat nivelreuma ja selkärankareumaryhmän sairaudet, kuten selkärankareuma ja nivelpsoriaasi. Harvinaisempia reumasairauksia, joiden hoitoon myös käytetään reumalääkkeitä, ovat erilaiset sidekudossairaudet, kuten SLE ja systeeminen skleroosi, sekä verisuonitulehdustaudit.

Reumalääkkeet voidaan jaotella perinteisiin eli synteettisiin reumalääkkeisiin, biologisiin lääkkeisiin ja uusimpana ryhmänä kohdennettuihin synteettisiin reumalääkkeisiin.

Reumalääkkeiden käyttö

Yleisimmin lääkitys aloitetaan yhdellä tai useammalla perinteisellä reumalääkkeellä, sillä niiden käytöstä on kertynyt pitkä kokemus, hyöty-haittasuhde on suotuisa ja lääkkeet ovat kustannustehokkaita. Nivelreuman hoidossa nopeasti aloitetulla usean lääkkeen yhdistelmähoidolla saavutetaan parempi hoitotulos kuin yhdellä lääkkeellä (1). Tämän vuoksi Suomessa käytetäänkin paljon yhdistelmähoitoa, johon kuuluvat metotreksaatti, sulfasalatsiini, hydroksiklorokiini ja alkuvaiheessa myös glukokortikoidi.

hyvin vakavista haittavaikutuksista tavallisimpia ovat vaikeat sytopeniat ja interstitiaaliset keuhkoreaktiot.

Mikäli perinteisillä reumalääkkeillä ei saavuteta riittävää tehoa tai lääkitys ei sovi, siirrytään biologisiin tai kohdennettuihin synteettisiin reumalääkkeisiin, joita jälkimmäisiä ovat januskinaasin (JAK) estäjät barisitinibi ja tofasitinibi sekä fosfodiesteriäsi 4:n estäjä apremilasti. Usein näitä uusia valmisteita käytetään perinteisten lääkkeiden rinnalla, sillä yhdistäminen etenkin metotreksaatin kanssa parantaa hoitovastetta ja estää vasta-aineiden syntymistä biologisille lääkkeille.

Haittavaikutusriskit

Ennen biologisen lääkkeen tai JAK:n estäjän käytön aloittamista pyritään sulkemaan pois infektio- ja päivitetään rokotussuojat. Huolimatta varotoimenpiteistä kaikkiin biologisiin lääkkeisiin ja JAK:n estäjiin liittyy lisääntynyt infektioriski, joka vaihtelee lääkelaikoin. Yleisimpiä haittoja ovat lievät ylähengitystieinfektiot. Vakavampia infektioita esiintyy noin 5,5 tapausta 100 potilasvuotta kohti (2). Opportunisti-infektioiden, kuten mykobakteeri-infektion, riski liittyy etenkin biologisiin lääkkeisiin kuuluvien TNF- α :n salpaajien käyttöön ja herpesvirusten aktivoituminen JAK:n estäjiin. Nykytiedon mukaan apremilastia käytettäessä vakavien infektioiden riski ei ole suurentunut eikä säännöllisiä seurantakokeita tarvita (3).

Vakavien haittavaikutusten riskiä pyritään vähentämään laboratoriokeuseurannalla. Tutkittua tietoa seurannan laajuudesta ja tiheydestä on kuitenkin niukasti (4). Ohjeet vaihtelevat sairaanhoitopiireittäin ja ne ovat pohjautuneet historiallisiin ohjeisiin, eri maiden käytän-

Perinteisiin reumalääkkeisiin liittyvät haittavaikutukset ovat useimmiten lieviä.

Perinteisiin reumalääkkeisiin liittyvät haittavaikutukset ovat useimmiten lieviä. Tavallisimpia ovat ruoansulatuskanavan oireet, ihottumat, lievät verenkuvan muutokset, maksa-arvojen poikkeavuudet sekä vaikutukset verenpaineeseen ja munuaisten toimintaan. Harvinaisista

- 4 Rigby WFC, Lampl K, Low JM, Furst DE. Review of routine laboratory monitoring for patients with rheumatoid arthritis receiving biologic or nonbiologic DMARDs. *Int J Rheumatol* 2017;2017:9614241. doi: 10.1155/2017/9614241
- 5 Kaipainen-Seppänen O, Martio J, Hakala M, Möttönen T. Nivelreuman peruslääkehoidon turvallisuuden seuranta avohoidossa. *Suom Lääkäril* 1998;31:3485-9.
- 6 Ledingham J, Gullick N, Irving K ym. BSR and BHPR guideline for the prescription and monitoring of non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:865-8.
- 7 Singh JA, Saag KG, Bridges SL ym. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1-26.
- 8 Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:234-43.



TAULUKKO 1.

Reumapotilaiden lääkehoidon seurantakokeet

Vastaanottojen yhteydessä otetaan lisäksi laajemmat kokeet.

Lääkeaine	Seurantakokeet	Ajoitus
Perinteiset reumalääkkeet		
Atsatiopriini	PVK (TVK), ALAT	3 vk, 6 vk, 12 vk, sitten 3-6 kk:n välein
Leflunomidi	PVK (TVK), ALAT, verenpaine	3 vk, 6 vk, 12 vk, (18 vk), sitten 3-6 kk:n välein
Metotreksaatti	PVK (TVK), ALAT, 6 kk:n välein Krea	3 vk, 6 vk, 12 vk, sitten 3-6 kk:n välein
Mykofenolaatti	PVK (TVK), ALAT	3 vk, 6 vk, 12 vk, sitten 3-6 kk:n välein
Sulfasalatsiini	PVK (TVK), ALAT	3 vk, 6 vk, 12 vk, sitten 3-6 kk:n välein
Pistoskulta	PVK (TVK) U-Alb	3 vk, 6 vk, 12 vk, sitten 3-6 kk:n välein Aina ennen jokaista pistosta
Siklosporiini	Krea, verenpaine	3 vk, 6 vk, 12 vk, sitten 3-6 kk:n välein
Syklofosfamidi	PVK (TVK), ALAT, U-KemSeul	3 vk, 6 vk, 12 vk, sitten 1-3 kk:n välein
Hydroksiklorokiini, klorokiini	Ei säännöllistä seurantakokeiden tarvetta	
Biologiset ja muut uudet reumalääkkeet		
TNF- α :n salpaajat: adalimumabi, etanersepti, golimumabi, sertolizumabi	PVK (TVK), ALAT	1 kk
Infliksimabi	PVK (TVK), ALAT, CRP	Ennen infuusiota lääkärin harkinnan mukaan
Abatasepti, sekukinumabi, ustekinumabi	PVK (TVK), ALAT	1 kk
Tosilitsumabi, sarilumabi	TVK, ALAT TVK, ALAT, rasva-arvot ¹	1 kk 3 kk:n kohdalla
Anakinra	TVK TVK	0-3 (-6) kk:n ajan, 1 kk:n välein Jatkossa 3-6 kk:n välein
Belimumabi		Ennen infuusiota lääkärin harkinnan mukaan
Rituksimabi		Ennen infuusiota lääkärin harkinnan mukaan IgG ennen uusintahoitoja
Apremilasti	Ei säännöllistä seurantakokeiden tarvetta	
Tofasitinibi, barisitinibi	TVK, ALAT rasva-arvot ¹	3 vk, 6 vk, 12 vk, sitten 3-6 kk:n välein 3 kk:n kohdalla

Seurantakokeiden raja-arvot

Leuk > 3,0

Neutr > 1,0

Tromb > 100

ALAT < 2-2,5 x viitearvo

Jos Leuk < 3,0, tehdään erittelylaskenta

Huomioi lähtöarvot!

HUS-alueella käytössä TVK kaikissa kokeissa.

Jos arvot poikkeavat merkittävästi, lääketauko ja kontrolli 2 viikon kuluttua.

Jos arvot ovat selvästi poikkeavat, konsultoi lääkäriä.

Agranulosyyttosissa ohjaus sairaalahoitoon päivystyspotilaana.

Lääkeannoksen suurentamisen jälkeen kontrollikokeet kerran tiheysten 2-3 viikon kuluttua.

Virtsakokeet

Jos U-Prot +, varmista ettei ole infektiota ja kontrolli 1-2 viikon kuluttua. Jos edelleen +, U-Alb/Krea ja lääkärin konsultaatio.

Vastaanottokäynnit

Vastaanottokäyntejä varten 6-12 kk:n välein suositellaan tutkittavaksi

TVK, Krea (eGFR), ALAT, AFOS, La, CRP, U-KemSeul.

¹ Jos rasva-arvot vaativat hoitoa, se toteutetaan yhdessä perusterveydenhuollon kanssa.

SIDONNAISUUDET

Kirsi Taimen: Asiantuntijalausunto (Abbvie, Pfizer, Roche), luentopalkkio (Novartis), osakkeet (Orion), matka-, majoitus- ja kongressikulut laitokselle (Janssen-Cilag, Medac, Pfizer).

Olli Kaipainen-Seppänen: Luentopalkkio (Boehringer Ingelheim), matka-, majoitus- ja kongressikulut (Abbvie, Celgene, MSD, Novartis, Pfizer, Roche)

Anna Karjalainen: Konsultointipalkkiot (Novartis, Roche), luentopalkkiot (Abbvie, MSD), matka-, majoitus- ja kongressikulut (BMS, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, UCB).

Heidi Mäkinen: Matka-, majoitus- ja kongressikulut (Medac, Pfizer, UCB).

Kari Eklund: Ei sidonnaisuuksia.

töihin ja asiantuntijoiden mielipiteisiin. Etenkin viime vuosikymmenen aikana markkinoille tulleista uusista lääkeryhmistä ei ole ollut yhteisiä kansallisia ohjeita.

Tämä laboratorioseurantaa koskeva ohje on valmisteltu yliopistollisten sairaaloiden yhteistyönä siten, että jokaisesta yliopistosairaalaista on ollut mukana reumalääkäri ja reumahoitaja. Aiemmin käytössä olleet lääke- ja laboratorioseurantaohjeet on tarkastettu ja arvioitu uudelleen (5). Nyt luotu suositus perustuu aiempiin ohjeisiin, saatavilla olevaan tutkimustietoon (6,7), lääketutkimuksissa ilmenneisiin haittavaikutuksiin ja asiantuntija-arvioihin. Ohjeessa olevat seurantakokeet ovat vähimmäissuosituksia ja tarvittaessa seurantaa voi laajentaa ja tihentää. Suositus on luettavissa Terveyskylän Reumatalosta (www.reumatalo.fi), jossa ohjetta myös päivitetään.

Seurantaohje

Ennen reumalääkityksen aloitusta tutkitaan erikoissairaanhoidossa perusverenkuva, maksan ja munuaisten toimintaa sekä tulehdusaktiiviteettia mittaavat laboratoriotestit (esim. PVK + Neut tai TVK, ALAT, AFOS, Krea/eGFR, La, CRP, U-KemSeul). Biologista tai kohdennettua synteettistä reumalääkettä käytettäessä suljetaan ennen hoidon aloittamista pois merkittävät infektiot, kuten tuberkuloosi ja B- ja C-hepatiitti.

Jos tauti on aktiivinen, vastaanottokäyntejä tarvitaan useammin.

Lääkityksen seurannassa tehtävät kokeet ja niiden ajoitus esitetään taulukossa 1.

Perinteisten reumalääkkeiden käyttäjiltä otetaan seurantakokeet viikoilla 3, 6 ja 12 lääkityksen aloituksen jälkeen. Mikäli ongelmia ei ilmaannu, seuranta voidaan harventaa 3–6 kuukauden välein tapahtuvaksi (syklofosfamidia käytettäessä 1–3 kuukauden välein). Mikäli reumalääkkeen annosta suurennetaan, ylimääräinen seurantakoe on suositeltavaa ottaa 2–3 viikon kuluttua.

Monen perinteisen reumalääkkeen (kuten sulfasalatsiinin, metotreksaatin, atsatiopriinin ja syklofosfamidin) käyttöön liittyy punasolujen

koon kasvu. Se ei yleensä aiheuta toimenpiteitä, ellei ilmaannu anemiamia.

Leukosyyttien erittelylaskenta tehdään aina, jos leukosyyttiarvo on alle 3,0 E9/l tai se laskee nopeasti. Agranulosytoosi on vakava haitta, ja sen ilmaantumista on mahdotonta ennustaa. Jos potilaalle ilmaantuu pian lääkityksen aloittamisen jälkeen korkea kuume ja kurkkukipua, leukosyyttien erittelylaskenta on tehtävä päivystystutkimuksena. Tällainen haitta ilmaantuu reumalääkkeistä yleisimmin sulfasalatsiinin käytön aloitusvaiheessa. Muutoksia maksa-arvoissa voi esiintyä. Mikäli alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT) nousee yli 2,5-kertaiseksi viitealueen ylärajaan nähden, lääkitys tauotetaan ja maksa-arvot tarkistetaan kahden viikon kuluttua. Vähäisemmissä ALAT-arvon nousuissa lääkeannoksen pienentäminen usein riittää.

Biologiset lääkkeet ja JAK:n estäjät saattavat aiheuttaa etenkin neutro- ja trombosytopeniaa ja maksa-arvojen suurenemista (8). Interleukiini 6 -reseptorin salpaajat (tosilitsumabi, sarihimumabi) ja JAK:n estäjät aiheuttavat noin 1 %:lle käyttäjistä merkittävää lymfopeniaa, ja siksi valkosolujen erittelylaskenta kuuluu seurantaan. Näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä myös veren rasva-arvojen nousu (sekä LDL että HDL), ja tarvittaessa potilaalle voidaan aloittaa statiinihoito tavanomaiseen tapaan myös perusterveydenhuollossa.

Vastaanottokäynnit

Säännöllistä reumalääkitystä käyttävän potilaan on syytä käydä lääkärin vastaanotolla vähintään vuosittain. Jos tauti on aktiivinen, käyntejä tarvitaan useammin. Ennen vastaanottoa suositellaan seurantakokeita laajempia kokeita, esimerkiksi samoja kuin perinteistä reumalääkitystä aloitettaessa.

Reumatologian yksikön ja perusterveydenhuollon kiinteä yhteistyö on välttämätöntä seurannan onnistumiselle. Jos poikkeavien arvojen tulkinta aiheuttaa ongelmia, kannattaa konsultoida erikoissairaanhoidon lääkäreitä. ●

English summary

www.laakarilehti.fi

in english

Laboratory monitoring of antirheumatic medication

**KIRSI TAIMEN, OILI KAIPIAINEN-
SEPPÄNEN, KARI EKLUND, ANNA
KARJALAINEN, HEIDI MÄKINEN**

KIRSI TAIMEN
M.D., Specialist in Rheumatology
Center of Rheumatology and
Clinical Immunology, Turku
University Hospital
E-mail: kirsi.taimen@tyks.fi

Laboratory monitoring of antirheumatic medication

In Finland approximately 100 000 patients are on regular medication for rheumatic disease, most commonly for rheumatoid arthritis. Antirheumatic drugs (DMARDs) can be categorized into conventional DMARDs, biological DMARDs, and targeted synthetic DMARDs. The profiles of potential adverse effects vary between different drug groups. Abnormalities in laboratory values may occur with most DMARDs. The risk for serious infections is increased with biological and targeted synthetic DMARDs.

Overall the frequency of drug related toxicities associated with antirheumatic drugs is low. The risk of adverse effects can be minimized by regular laboratory assessment and adjustment of drug dosing.

This article summarizes current Finnish recommendations for laboratory monitoring. The recommendations were made for Terveyskylä's Rheumatic Diseases portal ("Health Village"; reumatalo.fi) by a working group consisting of rheumatologists and nurses from all university hospitals. The recommendations are based on previous national and international recommendations, literature research, expert opinions and clinical experience.