

## HARVINAISSAIRAUDET

**Minna Purokivi**

LT, dosentti, keuhkosairauksien erikoislääkäri  
Apulaisylilääkäri, Keuhkosairauksien klinikka, Medisiininen  
keskus, Kuopion yliopistollinen sairaala

**Riitta Kaarteenaho**

Professori ja ylilääkäri, Keuhkosairaudet,  
Itä-Suomen yliopisto, Kuopion yliopistollinen sairaala  
Medical Research Center Oulu (MRC) ja Medisiininen tulos-  
alue, Oulun yliopistollinen sairaala ja Oulun yliopisto

# Idiopaattisen keuhkofibroosin lääkehoito

Idiopaattinen keuhkofibroosi (IPF) on yleensä etenevä sairaus, jonka ennustetta on pidetty perinteisesti huonona. Uudet keuhkofibroosilääkkeet pirfenidoni ja nintedanibi hidastavat IPF:n etenemistä osalla sairastuneista.

Ainoa parantava hoito IPF:iin on edelleen keuhkonsiirto, mutta se soveltuu hoidoksi vain pienelle osalle sairastuneista.

**I**diopaattinen keuhkofibroosi (IPF) on tavallisin idiopaattisista interstiaalisista pneumonioista. Se on tuntemattomasta syystä syntyvä keuhkoja fibrotisoiva sairaus, joka on luonteeltaan etenevä ja palautumaton. Hoitamattomana IPF etenee kuolemaan keskimäärin 2–5 vuodessa diagnoosista. Taudinkulku on potilaiden välillä vaihteleva: osalla potilaista sairaus on vuosien ajan vakaa, toisilla se etenee hyvin nopeasti. Noin 20 %:lla sairastuneista voi ilmetä äkillisiä pahenemisvaiheita, joiden aikana sairaus voi muutamissa viikoissa edetä rajusti johtaen usein kuolemaan. IPF:n esiintyvyys Suomessa on 8,6/100 000 ja se on yleisempi miehillä.

Viime vuosina markkinoille tulleet uudet lääkkeet pirfenidoni ja nintedanibi hidastavat IPF:n etenemistä osalla sairastuneista, mutta eivät korjaa jo syntyneitä keuhkovaurioita eivätkä kokonaan pysäytä sairautta. Koska IPF:n erotusdiagnoosiikka saattaa olla vaikeaa erityisesti suhteessa muihin interstiaalisiin keuhkosairauksiin, olisi tärkeää tunnistaa ja tutkia

epäillyt tapaukset ajoissa, jotta myös mahdollisesti tarvittavia potilaaseen kajoavia taudinmääritystoimenpiteitä voidaan vielä toteuttaa.

## **Ohutleiketietokonetomografia on IPF:n taudinmäärityksessä tärkeä tutkimus**

IPF:n tavallisimmat oireet ovat yskä ja räsitushengenahdistus, joita potilas on usein seurannut pitkään, jopa vuosia, ennen hakeutumistaan lääkärin vastaanotolle. Keuhkoista voidaan jo taudin varhaisvaiheessa kuulla sisäänhengityksen loppuvaiheessa kuivat, tarranauhan repimistä muistuttavat rahinat. Taudin varhaisvaiheessa tavallinen keuhkokuva voi olla vielä normaali.

Keuhkofibroosia epäiltäessä potilaan jatkotutkimukset kuuluvat erikoissairaanhoidon, jolloin nivelreuma, sidekudostaudit, aiempi lääkehoito sekä altistuminen asbestille ja orgaanisille pölyille (esim. maanviljelyssä hömepölylle) ovat erotusdiagnoosista tärkeitä selvittää.

Ohutleiketietokonetomografia (HRTT) on diagnostiikan tärkein tutkimus potilaan haastattelun ohella (**kuvio 1**). Nykyisten kansainvälisten suositusten mukaan HRTT riittää yhdessä kliinisten löydösten kanssa IPF:n diagnostiikan perusteeksi, mikäli tunnettua aiheuttajaa keuhkofibroosille ei ole todettavissa ja HRTT:ssä on niin sanottu tyypillinen UIP (usual interstitial pneumonia). Muissa tapauksissa diagnoosin varmentamiseen tarvitaan keuhkokudoksen koepalan (keuhkobiopsia) tutkimista. Keuhkobiopsia voidaan ottaa joko kirurgisella tähystysleikkauksella tai bronkoskopiassa eli keuhkoputkitähystyksessä kryobiopsiana.

Lopullinen diagnoosi tulisi asettaa eri erikoisalojen yhteistyönä, johon osallistuvat ainakin keuhkolääkäri ja keuhkoradiologi sekä tarvittaessa myös patologi ja reumatologi. Altistumisarviossa kannattaa tarvittaessa konsultoida työlääkätieteen asiantuntijaa.

Taulukko 1. IPF:n lääkkeet, hoidon toteutus ja lääkkeiden korvattavuus (tilanne 7.11.2016).

Vaikuttava aine	Pirfenidoni	Nintedanibi
Kauppanimi	Esbriet	Ofev
Valmistemuoto/ vahvuus	Kapseli 267 mg	Kapseli 150 mg ja 100 mg
Annostelu	1. viikko 1 kapseli 3 x vrk 2. viikko 2 kapselia 3 x vrk, sitten ylläpitoannos 3 kapselia 3 x vrk	150 mg 2 x vrk  Poikkeustilanteessa 100 mg 2 x vrk
Käyttöaihe	IPF:n diagnostiset kriteerit täyttyvät.	IPF:n diagnostiset kriteerit täyttyvät.
Korvattavuus	50 % ≤ FVC ≤ 90 % Määräaikaisesti 3 vuotta rajoitetusti erityis- korvattava (65 %) B-lääkärinlausunnolla.	50 % ≤ FVC ≤ 90 % Määräaikaisesti 3 vuotta rajoitetusti perus- korvattava (40 %) B-lääkärinlausunnolla.

### IPF:n lääkehoidon kliiniset tutkimukset

Pirfenidonin kliininen teho ja turvallisuus IPF:n hoidossa on tutkittu neljässä vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa tutkimuksessa. Tutkimukset osoittivat pirfenidonin hidastavan keuhkotilavuuden (FVC) pienenemistä ja 6 minuutin kävelytestillä mitattua suorituskyvyn laskua, pidentävän aikaa, jona tauti ei etene, ja vähentävän sekä tauti- että kokonaiskuolleisuutta.

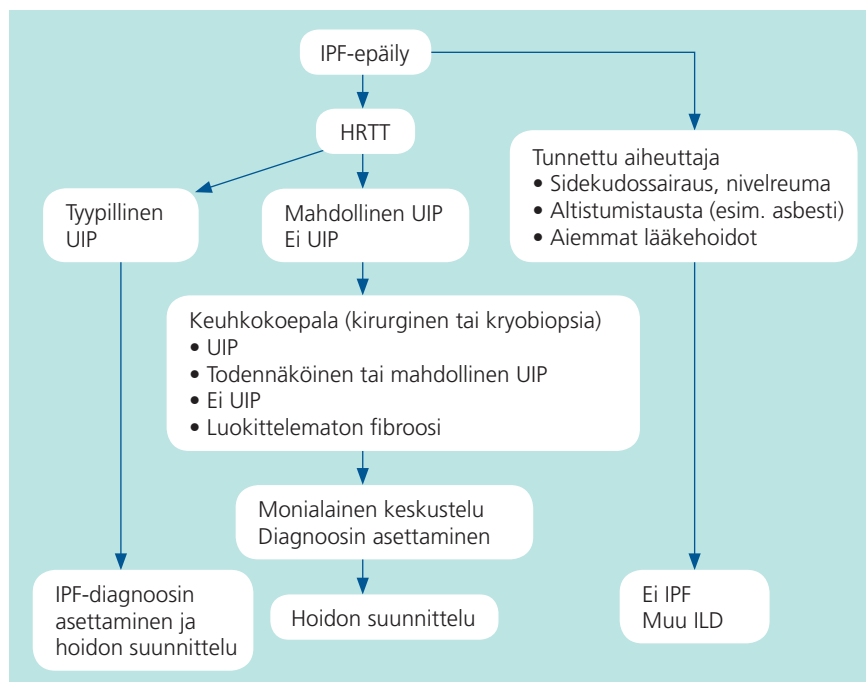
Nintedanibia on tutkittu yhdessä vaiheen 2 tutkimuksessa ja kahdessa vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa tutkimuksessa. Tutkimukset osoittivat nintedanibin hidastavan vuosittaista FVC:n laskua. Toisessa vaiheen 3 tutkimuksessa aika ensimmäiseen äkilliseen pahenemisvaiheeseen piteni merkittävästi lumeryhmään verrattuna. Näissä tutkimuksissa ei ole voitu osoittaa eroa kuolleisuudessa hoito- ja lumeryhmien välillä, mutta aineistojen yhdistetyssä analyysissä on nähtävissä trendi kuolleisuuden

vähennemisestä sekä tauti- että kokonaiskuolleisuudessa lääkehoidossa olleilla potilailla.

### Lääkehoidon aiheet ja toteutus

Lääkehoidon aloittamista harkitaan yksilöllisesti diagnoosin varmistuttua. FVC-tason ollessa vähintään 50 % ja enintään 90 % viitearvosta on potilas oikeutettu pirfenidonin ja nintedanibin Kela-korvaukseen (356), joka myönnetään kolmeksi vuodeksi kerrallaan B-lääkärinlausunnon perusteella.

Kuvio 1. Idiopaattisen keuhkofibroosin (IPF) diagnostiikka. HRTT = ohutleiketietokonetomografia; ILD = interstitial lung disease; UIP = usual interstitial pneumonia.



Hoidon aloitus ja tehon seuranta kuuluvat yleensä erikoissairaanhoidon. Lääkevalmisteet ja niiden annostelu on kuvattu **taulukossa 1**. Lääkkeiden tavallisimmat haittavaikutukset ja niiden hoito on kuvattu **taulukossa 2**.

Lääkkeen valinta IPF:n hoitoon perustuu potilaan muiden sairauksien ja lääkehoitojen sekä potilaan elämäntapojen huomioimiseen. Onnistuneen lääkehoidon edellytyksenä on hyvä potilasohjaus, jossa lääkkeen odotettavissa olevat hyödyt ja haittavaikutukset sekä niiden hoito käydään huolellisesti läpi.

Pirfenidonin ja nintedanibin yhteiskäytöstä on toistaiseksi vähän tietoa. Vertailevia tutkimuksia pirfenidonista ja nintedanibista ei ole toistaiseksi julkaistu. Edellä mainittuja lääkkeitä tutkitaan parhaillaan myös muuntotyypisten keuhkoparenkymisairauksien hoidossa. Toistaiseksi molempien lääkkeiden käyttöaiheena on kuitenkin vain IPF. ●

**Taulukko 2. IPF:n lääkehoidon tavallisimmat haittavaikutukset, niiden ennaltaehkäisy ja hoito. Hyvä potilasohjaus ja kirjalliset potilasohjeet tukevat hoidon onnistumista.**

PIRFENIDONI	
Haittavaikutus	Toimenpiteet
Maksan toiminnan muutokset	Vaikea maksan vajaatoiminta on pirfenidonin vasta-aihe. ALAT, AFOS, BIL ennen hoidon aloitusta, 1 x kk ensimmäisen 6 kk ajan ja sitten 3 kk välein. Jos ALAT-arvo on 3–5 x viitearvon yläraja, hoito tauotetaan kunnes arvo normalisoituu. Lääkkeen käyttö aloitetaan uudelleen hitaasti annosta nostaen (3–4 viikon kuluessa) maksa-arvoja seuraten. ALAT-arvon nousu yli 5x viitearvon ylärajan on vasta-aihe pirfenidonin uudelleen aloittamiselle.
Munuainen	Loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta on pirfenidonin vasta-aihe.
Pahoinvoinnin tunne, ruokahaluttomuus, ripuli ja painon lasku	Kapselit otetaan aina aterian yhteydessä pitkin ateriaa. Tarvittaessa lääkeannosta pienennetään (1–2 k kapselia 2–3 x vrk). Jos oireet ovat hankalat, pirfenidoni tauotetaan ja aloitetaan myöhemmin uudelleen hitaammin annosta nostaen (esim. 3–4 viikon kuluessa). Mahalaukun tyhjenemistä edistävän lääkkeen käyttöä voi kokeilla (metoklopramidi 10 mg 1–3 x vrk enintään 5 vrk). Protonipumpun estäjät voivat lievittää ylivatsan ärsytysoireita.
Ihon valoreaktiot	Auringonvalolle altistumista tulee välttää erityisesti lääkkeen ottamisen jälkeen muutaman tunnin ajan. Suoraa altistumista auringonvalolle (myös ikkunan läpi tapahtuvaa) kannattaa välttää. Suositellaan ihon peittävää vaateetusta. Sekä UVA- että UVB-säteilyltä suojaavia auringonsuojavoiteita (SFP 50) tulee käyttää useasti ja runsaasti annostellen. Lievässä tai keskivaikeassa valoherkistymisreaktiossa annosta pienennetään 1 kapseliin 3 x vrk:ssa tai kunnes tilanne rauhoittuu. Voimakkaassa reaktiossa pirfenidoni jätetään tauolle ja aloitetaan prednisoloni 25 mg/vrk 7–10 vrk:n ajaksi. Ihon rauhoittumisen jälkeen pirfenidonin uudelleen aloitus annosta hyvin hitaasti nostaen.
Ihottuma	Lääkeaineallergiaa epäiltäessä pirfenidoni lopetetaan pysyvästi. Akuuttivaiheessa harkitaan antihistamiinin sekä paikallisen tai suun kautta otettavan kortikosteroidin tarvetta. Harkitaan ihotautilääkärin konsultaatiota.
Lääkeaine-yhteisvaikutukset	Vahvoja CYP1A:n estäjiä tulee välttää (esim. fluvoksamiini), ja pirfenidonin annosta pienennetään kohtalaisten CYP1A:n estäjien kohdalla (esim. siprofloksasiini, amiodaroni).
NINTEDANIBI	
Haittavaikutus	Toimenpiteet
Maksaentsyymien nousu	ALAT, AFOS, BIL ennen hoidon aloitusta, 1 x kk 3 kk ajan ja sitten 3 kk välein.
Ripuli, vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu	Oireiden hallinnassa auttavat riittävä nesteytys, pienet ateriat, tiheät ateriävälit, mahasuolikanavaa ärsyttävien juomien ja ruoka-aineiden välttäminen. Ripulia voidaan rauhoittaa suolen motiliteettia hidastavilla lääkkeillä (loperamidi).
Tromboemboliset tapahtumat, trombosytopenia	Nintedanibin aloitusta on harkittava tarkoin potilailla, joilla on sepelvaltimotauti tai sen merkittäviä riskitekijöitä. Nintedanibia ei ole suotavaa aloittaa antikoagulantteja käyttäville potilaille tai potilaille, joilla on aiempi vakava vuototapahtuma tai muutoin suurentunut vuotoriski.
Lääkeaine-yhteisvaikutukset	P-glykoproteiinin ja CYP3A4:n estäjät (esim. ketokonatsoli, erytromysiini) nostavat nintedanibin pitoisuutta ja CYP3A4:n aktivoijat (esim. rifampisiini, karbamatsapiini, fenytoiini) laskevat sitä.

## KIRJALLISUUTTA

- Costabel U, ym. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: expert panel discussion on the management of drug-related adverse events. *Adv Ther* 2014; 31(4): 375–91.
- Kaarteenaho R, ym. Idiopaattinen keuhkofibroosi – edistystä näköpiirissä. *Duodecim* 2011; 127(24): 2639–45.
- Kaunisto J, ym. Re-evaluation of diagnostic parameters is crucial for obtaining accurate data on idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 92.
- King CS, Nathan SD. Practical considerations in the pharmacologic treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21(5): 479–89.
- King TE, Jr, ym. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370(22): 2083–92.
- Myllärniemi M, Kaarteenaho R. Pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis - preclinical and clinical studies of pirfenidone, nintedanib, and N-acetylcysteine. *Eur Clin Respir J* 2015; 2.
- Noble PW, ym. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377(9779): 1760–9.
- Purokivi M, ym. Kryobiopsia – uusi keuhkosairauksien tutkimusmenetelmä. *Duodecim* 2015; 131(24): 2335–42.
- Raghu G, ym. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(6): 788–824.
- Richeldi L, ym. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365(12): 1079–87.
- Richeldi L, ym. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*; 370(22): 2071–82.
- Richeldi L, ym. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS trials. *Resp Med* 2016; 113: 74–9.
- Taniguchi H, ym. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35(4): 821–9.

