



Nivelreuman aktivaation mekanismit selviämässä

Uusi nivelreuman aktivaatiossa keskeinen solutyypin tunnistettu. Nivelreumapotilaiden verenkiertoon ilmestyy PRIME-soluksi nimettyjä preinflammatorisia mesenkymaalisia soluja noin viikko ennen oireiden lisääntymistä.

Nivelreumalle, kuten monille muillekin tulehduksellisille autoimmuunisairauksille, on tyypillistä, että oireet saattavat ajoittain aktivoitua voimakkaastikin. Aktivaation tarkkoja mekanismeja ei ole aiemmin tunnettu eikä juuri tutkittukaan. Yhdysvaltalaiset tutkijat selvittivät asiaa vain neljän nivelreumapotilaan aineistossa. Potilaat ottivat sormenpäästään viikoittain veritäplänäytteen ja arvioivat RAPID3-mittarin avulla nivelreumansa tautiaktiivisuuden. Näytteet postitettiin tutkijoille. Kliininen arvio poliklinikassa tehtiin kuukausittain. Seuranta jatkettiin 1–4 vuotta, ja tänä aikana potilaille kehittyi 2–8 aktivaatiota. Muulta metodologialtaan tutkimus oli hyvin monimutkainen. Toistetulla RNA-sekvensoinnilla tutkijat tunnistivat selkeän geenien transkriptioprofiilin muutoksen ja naiivien B-solujen aktivaation, joka edelsi nivelreuman aktivaatiota 1–2 viikolla. Noin viikkoa ennen aktivaatiota verinäytteistä tunnistettiin uusi PRIME-soluksi nimetty solutyypin piirteitä kuin nivelreuman patogeenisissä keskeisillä fibroblastin kaltaisilla synoviosyyteillä. Näiden solujen ajatellaan siirtyvän verenkierrosta niveleen ennen niveloireiden lisääntymistä.

Tämä tutkimus vastaa siis osin kysymykseen siitä, miten nivelreuma aktivoituu, mutta ei vielä kysymykseen miksi. (Orange DE ym. N Engl J Med 2020;383:218 doi: 10.1056/NEJMoa2004114)

Febuksostaatti ei näytä lisäävän kardiovaskulaaritapahtumien riskiä

Laajassa eurooppalaisessa monikeskustutkimuksessa osoitettiin, että febuksostaattihoidon ei liity suurentunutta sydän- ja verisuonitautitapahtumien määrää eikä se lisää kuolleisuutta allopurinoliin verrattuna potilailla, joilla on ainakin yksi valtimotaudin riskitekijä.

FAST-tutkimuksessa 6 128 vähintään 60-vuotiaasta joi allopurinolia kihtiin hoitoon käyttävää potilasta satunnaistettiin saamaan avoimesti joko febuksostaattia tai allopurinolia. Annosta suurennettiin, kunnes uraatti oli tavoitetasolla tai saavutettiin suurin siedetty annos. Seuranta-ajan mediaani oli neljä vuotta. Ensisijaisessa päätetapahtumassa, joka oli sydän- ja

verisuonitautitapahtumien ja -kuoleman yhdistelmä, ei ryhmien välillä todettu eroja.

Aiemmin julkaistun CARES-tutkimuksen perusteella on epäilty, että febuksostaattihoidon liittyisi allopurinoliin verrattuna suurentunut sydän- ja verisuonitautikuoleman riski ja tästä varoitetaan nykyään myös valmisteyhteenvedossa. FAST-tutkimuksessa tähän viittaavaa ei kuitenkaan todettu ja febuksostaattiryhmässä kuolemia oli vähemmän. FAST- ja CARES-tutkimuksia vertailtaessa on syytä huomata, että ensin mainitussa seuranta toteutui erinomaisesti ja vain noin 6 % potilaista putosi seurannasta mutta jälkimmäisessä lähes puolet keskeytti. Toisaalta potilaiden riskiprofiilit erosivat selvästi toisistaan, sillä CARES-tutkimuksen inkluusio-kriteerinä oli merkittävä sydän- tai verisuonisairaus, kun taas FAST-potilaista yhtä sairaita oli vain kolmannelle.

FAST-tutkimuksen perusteella febuksostaatti vaikuttaa siis turvalliselta vaihtoehdolta ainakin niille potilaille, joiden sydän- ja verisuonitautiriski on lievästi suurentunut (Mackenzie IS ym. Lancet 2020;396:1745, doi: 10.1016/S0140-6736(20)32234-0)

Mielenkiintoisia muutoksia yhdysvaltalaisissa nivelreuman hoitosuosituksissa

American College of Rheumatologyin vielä julkaisemattomat nivelreuman hoitosuositukset esiteltiin loppuvuodesta. Mikäli metotreksaatin teho on riittämätön aktiivisessa varhaisessa nivelreumassa, suositellaan siihen yhdistämään ensisijaisesti biologinen lääke tai januskinaasin estäjä. Toisaalta, jos varhaisen nivelreuman tautiaktiivisuus on pieni, hoidoksi suositellaan vain hydroksiklorokiinia monoterapiana.

Miksi näin, vaikka tehossa metotreksaatin ja biologisen lääkkeen tai januskinaasin estäjän yhdistelmän ja Suomessa REKO-hoitona tunnetun kolmen lääkkeen yhdistelmän välillä ei ole merkittäviä eroja? Suositustyöryhmän potilaspaneeli piti biologista tai januskinaasin estäjää parempana vaihtoehtona, sillä näiden vaikutus alkaa nopeasti. Potilasnäkökulman huomioon ottaminen on tärkeää, mutta kustannuksia potilaspaneeli tuskin pohti. Suomessa REKO pysyy edelleen ensisijaisena vaihtoehtona (<https://meet.acr-convergence.org/>).



LAURA KUUSALO
TYKS Reumatologian ja kliinisen immunologian keskus