

Lääkärin adherenssin vaikutus nivelreuman hoitotuloksiin

Laura Kuusalo

reumatologi

Turun yliopisto

Hoitoon sitoutuminen eli adherenssi määritetään tavanomaisimmin sen perusteella, ottaako potilas hänelle määrätyt lääkkeet ohjeen mukaisesti. Kroonisten sairauksien, kuten nivelreuman, yhteydessä puutteellinen hoitoon sitoutuminen on varsin yleistä. Tutkimusten mukaan nivelreumaa sairastavien lääkehoitoadherenssi vaihtelee 30–80 %:n välillä, eikä biologiseen lääkehoitoon sitouduta sen paremmin.^{1,2}

On selvää, että potilaan puutteellinen sitoutuminen lääkehoitoon huonontaa hoitotuloksia. World Health Organisation (WHO) onkin arvioinut, että jos hoitoon sitoutuminen paranisi, sillä olisi suurempi vaikutus kansanterveyteen kuin millään yksittäisellä, uudella lääketieteellisellä interventiolla.³ Sitä, hoitavatko lääkärit nivelreumaa nykysuosituksen mukaisesti, on tutkittu toistaiseksi vähän.

Noudatetaanko nivelreuman hoitosuosituksia?

Lääkärit suhtautuvat hoitosuositukseen myönteisesti ja pitävät niitä tärkeinä. Tämä ei kuitenkaan tarkoita sitä, että he noudattaisivat suosituksia jokapäiväisessä työssään. Nivelreuman treat-to-target -suositusten toteutumista selvitettiin kansainvälisessä tutkimuksessa vuosina 2012–2014. Tutkimukseen rekrytoitiin reumatologeja 14 maasta.⁴ He osallistuivat koulutukseen, jossa käytiin läpi sekä treat-to-target -suositus että nivelreuman uusin European League Against Rheumatism (EULAR) -hoitosuositus.^{5,6} Osallistujille tarjottiin myös online-koulutusta nivelreuman hoitovasteen mittaamisesta.

Tämän jälkeen heidän tuli rekrytoida 5–10 varhaista, hoitamatonta nivelreumaa sairastavaa potilasta ja tallentaa tiedot vastaanottokäytteistä METEOR-tietokantaan.

Potilaita seurattiin 1–2 vuotta ja reumatologit saivat viikoittaisen muistutuksen hoitosuosituksista sähköpostitse. Lääkärit pitivät treat-to-target -strategiaa tärkeänä, ja olivat enimmäkseen yhtä mieltä suositusten kanssa: 98 % piti varhaista reumalääkehoidon aloittamista tärkeänä ja 96 % ilmoitti aloittavansa metotreksaatin, mikäli vasta-aiheita ei ole. Taudin aktiivisuusindeksien käyttöä seurannassa piti tärkeänä 83 %. Kun tutkittiin, miten reumatologit toimivat käytännössä, kävi ilmi, että he aloittivat lääkehoidon varhain eli neljän viikon kuluessa diagnoosista vain 67 %:lle potilaista. Metotreksaattia määrättiin ensimmäisen hoitostrategian osana 60 %:lle potilaista ja sairauden aktiivisuusindeksiä, kuten DAS28:ta, käytettiin vain noin 50 %:lle seurannassa.

Reumatologiensa sitoutumista remissioon tähtäävään hoitoon on tutkittu myös muutamissa tuoreereumakohorteissa. Vermeer ja kumppanit kävivät läpi 100 satunnaisesti valitun potilaan sairauskertomustiedot DREAM-kohortissa.⁷ He havaitsivat, että lääkärit noudattivat ennalta määritettyä, remissioon tähtäävää hoitosuositusta 69 %:lla käynneistä. Hoitosuosituksesta poikettiin todennäköisimmin silloin, kun lääkärin arvio reuman aktiivisuudesta oli ristiriidassa sairauden aktiivisuusindeksin kanssa. Noin 6 % poikkeamista johtui haittavaikutuksista. Australialaisessa kohortissa hoitosuositusta noudatettiin 75 %:lla käynneistä, mutta huomattavasti suurempi osa, yli 40 % poikkeamista, johtui tutkijoiden tulkinnan mukaan lääkehaitoista tai liitännäissairauksista.⁸ Niiden potilaiden hoidossa, jotka saavuttivat remission, protokollasta poikettiin molemmissa tutkimuksissa harvemmin (13 % ja 19 %) kuin niiden, jotka eivät saavuttaneet oireettomuutta (31 % ja 42 %).

Lääkäreiden adherenssi suomalaisissa tutkimuksissa

Suomalaisten reumatologiensa sitoutumista tutkimusprotokollaan on selvitetty kahdessa kliinisessä tutkimuksessa.^{9,10} Sekä FIN-REKO- että NEO-REKO-tutkimuksissa potilaita hoidettiin kaksi vuotta aktiivisesti tiukkaan remissioon pyrkien. FIN-REKO:ssa 199 potilasta satunnaistettiin saamaan sulfasaltsiinia, johon voitiin lääkärin harkinnan mukaan yhdistää pieniannoksinen prednisoloni tai metotreksaatin, sulfasalatsiinin, hydroksiklorokiinin ja prednisolonin yhdistelmähoitoa (REKO-kombinaatio). NEO-REKO-tutkimuksessa kaikki 99 potilasta saivat REKO-

kombinaatiohoitoa ja heidät satunnaistettiin saamaan joko infliksimabi- tai lumelääkeinfuusioita ensimmäisten 6 kk:n ajan. Kortisonipistokset kaikkiin tulehtuneisiin niveliin olivat olennainen osa hoitostrategiaa molemmissa tutkimuksissa. FIN-REKO:ssa potilaat tapasivat lääkärin 9 kertaa tutkimuksen aikana, NEO-REKO:ssa käyntejä oli 15.

Tutkijat selvittivät jälkikäteen, kuinka tarkasti tutkimusprotokollaa oli noudatettu. Kortisonipistokset, lääkitystehostukset ja tutkimukseen liittyvien lomakkeiden täyttäminen selvitettiin ja pisteytettiin potilaskohtaisesti. Käyntikohtaisesti nonadherenssista annettiin maksimissaan yksi piste, ja potilaat jaettiin pisteiden perusteella adhrenssin mukaisiin ryhmiin. Lähes kaikki potilaat olivat molempien tutkimusten ajan saman lääkärin hoidossa, joten pisteytys kuvastanee hoitavan lääkärin sitoutumista protokollaan hyvin.

Hoitoprotokollaan sitoutumisen vaikutus FIN-REKO-tutkimuksessa

FIN-REKO-tutkimuksessa potilaat jaettiin aktiivisesti ja inaktiivisesti hoidettuihin. Kahden vuoden seurantatiedot olivat käytettävissä 178 potilaan (91 %) osalta.⁹ Aktiivisesti hoidetut [vetosuhte (OR) 2,3, 95 % luottamusväli (LV) 1,2–5,0] ja kolmoishoitoa saaneet (OR 2,8, 95 % LV 1,4–5,5) potilaat saavuttivat ACR-remission selvästi inaktiivisesti hoidettuja todennäköisemmin. Perinteisesti huonon ennusteen markkereina pidetyt positiivinen reumatekijä ja korkea lähtötilanteen tautiaktiivisuus eivät ennustaneet remission saavuttamista. Viiden vuoden seurannassa työkyvyttömyyspäiviä kertyi 650/hlö ryhmälle, jota oli hoidettu inaktiivisesti monoterapialla, 222/hlö aktiivista yhdistelmähoitoa saaneille, 470/hlö ja 491/hlö aktiivista monoterapiaa ja inaktiivista kolmoishoitoa saaneille (ikä- ja sukupuolivakioitu $p < 0,001$).

Lääkäreiden adherenssi NEO-REKO-

NEO-REKO-tutkimuksessa kahden vuoden seurantatiedot olivat käytettävissä 93 potilaasta.¹⁰ Suurin osa nonadherenssista, noin 70 % ensimmäisten 3 kk:n aikana, johtui tulehtuneista nivelistä, joita ei rauhoitettu kortisonipistoksilla.

Monimuuttujamallissa infliksimabihoito lisäsi (OR 4,06, 95 % LV 1,30–12,69) ja lääkärin non-adherenssi vähensi (OR 0,26, 95 % LV 0,12–0,59) remission saavuttamisen todennäköisyyttä tänä aikana. Kahden vuoden kohdalla ainoastaan lääkärin non-adherenssi säilyi merkittävänä (OR 0,65, 95 % LV 0,51–0,83). Potilaat jaettiin kolmeen ryhmään lääkärin adherenssin perusteella. Viiden vuoden seurannassa lääkärin hyvä adherenssi oli yhteydessä suurempaan todennäköisyyteen saavuttaa ACR-remissio ja matalampaan nivelreuman aktiivisuuteen. Lääkärin non-adherenssi myös lisäsi lääkitystehostusten tarvetta ($p=0,023$) ja biologisten lääkkeiden käyttöä ($p=0,024$). Keskimäärin hoitotulokset olivat kuitenkin erinomaisia, ja noin 60 % potilaista oli ACR-remissiossa viiden vuoden kuluttua. Nivelreuman aktiivisuus pysyi seurannassa hyvin matalana suurimmalla osalla potilaista. Todennäköisesti tämän vuoksi käsien ja jalkaterien radiologisten muutosten eteneminen oli minimaalista, eikä siinä tai työkyvyttömyyspäivien määrässä voitu osoittaa eroja ryhmien välillä.

Nämä analyysit osoittavat, että varhaista nivelreumaa tulee hoitaa mahdollisimman aktiivisesti. Parhaat hoitotulokset saavutetaan perinteisten reumalääkkeiden yhdistelmähoidolla lääkärin noudattaessa remissioon tähtäävää hoitostrategiaa tarkasti. Lääkitystä on tehostettava, mikäli remissiota ei saavuteta, ja tulehtuneet nivelet tulee hoitaa kortisonilla. Suomessa jo pitkään vallinnut liberaali suhtautuminen kortisonipistosten käyttöön lieneekin yksi tärkeä selittäjä näissä suomalaisissa tutkimuksissa saavutetuille erinomaisille tuloksille.

YHTEENVETO

Lääkärit noudattavat hoitosuosituksia vaihtelevasti. Varhaisen nivelreuman remissioon tähtäävää lääkehoitostrategiaa noudatetaan tutkimusten mukaan 60–75-prosenttisesti. Lääkäreiden sitoutuminen remissioon tähtäävään hoitoon vaihtelee myös kliinisissä tutkimuksissa. FIN-REKO- ja NEO-REKO-tutkimuksissa lääkärin hyvä adherenssi lisäsi remission saavuttamisen todennäköisyyttä ja REKO-tutkimuksessa myös työkyvyn säilymistä. Nämä tutkimukset vahvistavat edelleen näkemystä siitä, että nivelreuman hoidossa tulee kaikin keinoin pyrkiä remissioon.

Sidonnaisuudet: Ei sidonnaisuuksia.

Lähteet

1. Blum MA, Koo D, Doshi JA. Measurement and rates of persistence with and adherence to biologics for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Clin Ther* 2011;33(7):901-913.
2. van den Bemt BJ, Zwikker HE, van den Ende CH. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: A critical appraisal of the existing literature. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8(4):337-351.
3. World Health Organization. Adherence to long-term therapies - evidence for action. 2003:1-194.
4. Gvozdencovic E, Allaart CF, van der Heijde D, Ferraccioli G, Smolen JS, Huizinga TW, Landewe R. When rheumatologists report that they agree with a guideline, does this mean that they practise the guideline in clinical practice? results of the international recommendation implementation study (IRIS). *RMD Open* 2016 Apr 28;2(1):e000221. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000221.
5. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha D, Buch M, Gossec L, Huizinga T, Bijlsma JW, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Gabay C, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Kvien TK, Martin-Mola E, McInnes I, Pavelka K, van Riel P, Scholte M, Scott DL, Sokka T, Valesini G, van Vollenhoven R, Winthrop KL, Wong J, Zink A, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):964-975.
6. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, de Wit M, Dougados M, Emery P, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Haraoui B, Kalden J, Keystone EC, Kvien TK, McInnes I, Martin-Mola E, Montecucco C, Schoels M, van der Heijde D, T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69(4):631-637.
7. Vermeer M, Kuper HH, Bernelot Moens HJ, Hoekstra M, Posthumus MD, van Riel PL, van de Laar MA. Adherence to a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis: Results of the DREAM remission induction cohort. *Arthritis Res Ther* 2012 Nov 23;14(6):R254. doi: 10.1186/ar4099.
8. Wabe N, Sorich MJ, Wechalekar MD, Cleland LG, McWilliams L, Lee A, Spargo L, Metcalf RG, Hall C, Proudman SM, Wiese MD. Characterising deviation from treat-to-target strategies for early rheumatoid arthritis: The first three years. *Arthritis Res Ther* 2015 Mar 8;17:48. doi: 10.1186/s13075-015-0562-0.
9. Rantalaiho V, Kautiainen H, Korpela M, Puolakka K, Blafield H, Ilva K, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Mottonen T, FIN-RACo Study Group. Physicians' adherence to tight control treatment strategy and combination DMARD therapy are additively important for reaching remission and maintaining working ability in early rheumatoid arthritis: A subanalysis of the FIN-RACo trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73(4):788-790.
10. Kuusalo L, Puolakka K, Kautiainen H, Blafield H, Eklund KK, Ilva K, Kaipainen-Seppanen O, Karjalainen A, Korpela M, Valleala H, Leirisalo-Repo M, Rantalaiho V, For The Neo-RACo Study G. Impact of physicians' adherence to treat-to-target

strategy on outcomes in early rheumatoid arthritis in the NEO-RACo trial. Scand J Rheumatol 2015:1-7.