

Laura Pirilä ja Kari Puolakka

REKO-yhdistelmälääkitys on edelleen perusteltu aloitushoito nivelreumassa

Ajat ovat muuttuneet. Nivelreumaan sairastuminen ei enää merkitse niveltuhoa ja invaliditeettia. Hoito toteutuu polikliinisesti, ja reumaosastot on voitu lakkauttaa. Nivelreuman aiheuttama työkyvyttömyys on vähentynyt (1), joskin merkittäviä alueellisia eroja esiintyy (2). Nivelreumaan ei kuitenkaan ole parantavaa hoitoa. Noin 0,4 promillea aikuisista saa vuosittain nivelreuman (3), ja väestössä sitä esiintyy 0,8 %:lla.

Suomessa koemme hoitotulosten vallankumouksellisen paranemisen kytkeytyvän yhtäältä REKO-hoitoon ja toisaalta tällä vuosituhannella käyttöön tullessiin biologisiin lääkkeisiin. Nivelreuman Käypä hoito -suosituksessa REKO on aloitushoito, johon vastaamattomille potilaille vaihdetaan biologinen lääke (4).

Suomalaisessa REKO-tutkimuksessa vuodelta 1999 osoitettiin kolmen reumalääkkeen – metotreksaatin, sulfasalasiinin ja hydroksiklorokiinin – ja pieniannoksen prednisolonin yhdistelmä tuoreessa nivelreumassa tehokkaammaksi kuin tavanomainen hoito yhdellä reumalääkkeellä. Haittavaikutuksissa ei esiintynyt eroja ryhmien välillä (5). Olennaista tuloksellisuudelle oli myös tavoitteellinen pyrkiminen oireettomuuteen (6). Myöhempi Neo-REKO-tutkimus osoitti, ettei biologisen lääkkeen (infliksimabin) lisääminen REKOon puolen vuoden ajaksi tuonut kahden vuoden seurannassa enää lisätua: DAS28-mittarilla arvioiden remissiossa oli kummassakin ryhmässä 82 % potilaista (7).

REKO-tutkimuksessa käytetty kolmen reumalääkkeen yhdistelmä on toiminut nivelre-

man hoitotutkimuksissa hyvin muullakin. tREACH-tutkimuksessa se oli metotreksaatin ja glukokortikoidin yhdistelmää parempi kolmen kuukauden kuluttua ja vähensi tarvetta biologisen lääkeyksen aloitukseen (8). Vuoden kohdalla reuman aktiivisuudessa ja röntgenmuutoksissa ei esiintynyt eroa, mutta kustannukset hoidosta ja työpanoksen menetyksestä olivat REKO-yhdistelmähoitoa saaneilla vähäisemmät (10 380–12 748 euroa) kuin metotreksaattiryhmässä (17 408 euroa), mikä johtui lähinnä biologisten lääkkeiden käytöstä (9).

REKO-yhdistelmälääkitystä on verrattu biologiseen hoitoon potilailla, joilla alun metotreksaattimonoterapia oli osoittautunut riittämättömäksi. SWEFOT-tutkimuksessa tällaiset potilaat arvottiin saamaan REKO-yhdistelmää tai metotreksaattia ja infliksimabia (10). Infliksimabiryhmässä nivelreuma rauhoittui nopeammin, mutta kahden vuoden kuluttua ryhmät eivät enää eronneet toisistaan. Infliksimabi esti hieman paremmin röntgenmuutoksia, mikä onkin biologisten lääkkeiden ryhmäominaisuus. RACAT-tutkimuksessa REKOa verrattiin etanerseptin ja metotreksaatin yhdistelmään (11). REKO ei osoittautunut merkittävästi huonommaksi, mutta etanersepti tuotti hieman enemmän laadullisia elinvuosia (QALY), joskin yhden lisä-QALYn hinnaksi tuli 521 520 Yhdysvaltain dollaria (12). Nopeudesta ja marginaalisesti paremmasta nivelvaurioiden estosta joudutaan siis maksamaan kova hinta. Biologisiin lääkkeisiin liittyy myös suurempi infektioriski.

REKO-yhdistelmälääkitys ei ole kuitenkaan saavuttanut yleistä kansainvälistä hyväksyn-

Hoitotehon ohella myös kustannuksilla on merkitystä

tää. Euroopan reumatologisen yhdistyksen (EULAR) suosituksessa vuodelta 2016 kehoitetaan (joskin äänin 23–22!) aloittamaan nivelreuman hoito pelkällä metotreksaatilla mahdollisesti glukokortikoidiin liitettynä (13,14). Cochrane-katsaus ei pitänyt reumalääkeyhdistelmiä metotreksaattimonoterapiaa parempina, mutta esimerkiksi REKO-tutkimusta, joka vertaili hoitostrategioita eikä lääkkeitä kiintein annoksin, ei otettu arvioon mukaan (15).

Samoista tutkimustuloksista voidaan päätyä eri johtopäätöksiin. REKO-hoidon hyöty on kyseenalaistettu muun muassa siksi, ettei yhden vuoden tREACH-tuloksissa ollut ryhmien välisiä eroja ja että RACAT-tutkimuksessa etanerseptiryhmä saavutti hyvän tuloksen REKO-ryhmää nopeammin (14,16). CareRA-tutkimuksessa verrattiin kolmea lääkeyhdistelmää: 1) metotreksaatti, sulfasalatsiini ja prednisoloni (alussa 60 mg ja vähitellen pois purkaen), 2) metotreksaatti ja prednisoloni (30 mg pois purkaen) ja 3) metotreksaatti, leflunomidi ja prednisoloni (30 mg pois purkaen) (17). Kahden vuoden kuluttua ryhmien välillä ei ollut tilastollisia eroja: DAS28-mittarilla mitatun remission saavutti 65–74 % potilaista. Kakkosryhmän hyvän tuloksen on katsottu puoltavan metotreksaattimonoterapiaa (16).

Hoitotehon ohella myös kustannuksilla on merkitystä. Biologisten lääkkeiden hinnat ovat biosimilaarien myötä halventuneet, ja etaner-

septillä ja adalimumabilla vuoden hoidon hinta jää jo selvästi alle 10 000 euron. Sairaaloissa annettavat infliksimabi ja rituksimabi ovat vielä edullisempia, mutta niitä rasittavat infuusiokus-tannukset ja potilaiden ajanhukka. Sen sijaan vuoden REKO-hoidon apteekkihinta jää metotreksaattitabletteja tehokkaampaa ihonalaista antotapaa käytettäessäkin alle 2 000 euron.

Biologisten hoidon haastajiksi on äskettäin ilmaantunut januskinaasin (JAK) estäjiä (tofasitinibi ja barasitinibi). Ne ovat synteettisiä ja potilaille mieluisia suun kautta otettavia lääkkeitä, jotka varhaisessa nivelreumassa ovat teholtaan ja turvallisuudeltaan biologisten lääkkeiden veroisia. JAK-estäjät ovat biosimilaareja kalliimpia, mutta kun niiden hinta patenttien umpeutuessa halpenee, voidaan nivelreuman hoitokäytäntöön odottaa suuriakin muutoksia.

Nyt vuonna 2020 REKO on tuoreen nivelreuman aloitushoitona edelleen perusteltu. Vuosina 2010–2014 keskimäärin vain 22 % seropositiiviseen nivelreumaan sairastuneista aloitti lääkehoidon REKOlla, ja prosenttiosuudessa oli kymmenkertaisia eroja sairaanhoitopiirien välillä (Paula Muilu ja Kari Puolakka, julkaisematon tieto). Kehitteillä oleva kansallinen laaturekisteri antanee kohta tuoretta tietoa siitä, miten vuoden 2015 Käypä hoito -suositus on jalkautunut ja ovatko alueelliset erot työkyvttömyyden riskissä tasoittuneet. ■



LAURA PIRILÄ, LT, sisätautiopin dosentti, reumatologian, sisätautien ja geriatrian erikoislääkäri, reumatologian ylilääkäri ja vastualuejohtaja
Reumatologian ja kliinisen immunologian keskus
Tyks, VSSHP
Sisätautioppi, Turun yliopisto
Twitter: @LauraPirila

SIDONNAISUUDET

Laura Pirilä: Luento-/asiantuntijapalkkio (Novartis, MSD Finland, Roche, Bristol-Myers-Squibb, Pfizer, Sanofi, Abbvie, Oy Eli Lilly Finland Ab, UCB Pharma Oy Finland, Jansen-Cilag, Mylan, Sandoz), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Celgene, MSD Finland, Roche, Bristol-Myers-Squibb, Pfizer, Sanofi, Abbvie, Generic and Biosimilar Initiative (GABI)), luottamustoimet (Duodecimin valtuuskunta, Suomen Reumatologinen yhdistyksen hallitus), hankkeet (THL:n reumatologian laaturekisteri)



KARI PUOLAKKA, LT, reumatologian dosentti, sisätautien ja reumasairauksien erikoislääkäri
Terveystalo Lappeenranta ja Pihlajalinna
Imatra

SIDONNAISUUDET

Kari Puolakka: Apuraha (Pfizer), luento-/asiantuntijapalkkio (Abbvie, BMS, Lilly, Mylan, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Sandoz, UCB), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Abbvie, Novartis, Pfizer, Roche), luottamustoimet (Suomen Reumatologinen Yhdistys (SRY) ry, puheenjohtaja 2017–2018, varapuheenjohtaja 2019 Medcare-säätiö, hallituksen puheenjohtaja), hankkeet (Reumasairauksien hoidon valtakunnallisen koordinaatiokeskuksen ohjausryhmä SRY:n edustaja THL:n valtakunnallisessa laaturekisterihankkeessa (reumatologian pilottirekisteri)), muut sidonnaisuudet (Imatran Lääkäriasema Oy, omistus puolison kanssa 50 % / 50 %)

KIRJALLISUUTTA

1. Rantalaiho V, Kautiainen H, Järvenpää S, ym. Decline in work disability caused by early rheumatoid arthritis: results from a nationwide Finnish register, 2000–8. *Ann Rheum Dis* 2013;72:672–7.
2. Puolakka K, Kautiainen H, Rantalaiho V, ym. Nivel- ja selkärankareumapotilaiden työkyvyttömyyden riskissä on huomattavia eroja sairaanhoitopiirien välillä. *Suom Lääkäril* 2019;74:754–60.
3. Muilu P, Rantalaiho V, Kautiainen H, ym. Increasing incidence and shifting profile of idiopathic inflammatory rheumatic diseases in adults during this millennium. *Clin Rheumatol* 2019;38:555–62.
4. Nivelreuma. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Reumatologisen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2015 [päivitetty 08.06.2015]. www.kaypahoito.fi.
5. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, ym. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:1568–73.
6. Rantalaiho V, Kautiainen H, Korpela M, ym. 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;73:788–90.
7. Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Laasonen L, ym. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-year results from an investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). *Ann Rheum Dis* 2013;72:851–7.
8. de Jong PH, Hazes JM, Han HK, ym. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1331–9.
9. de Jong PH, Hazes JM, Buisman LR, ym. Best cost-effectiveness and worker productivity with initial triple DMARD therapy compared with methotrexate monotherapy in early rheumatoid arthritis: cost-utility analysis of the tREACH trial. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:2138–47.
10. van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, ym. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet* 2012;379:1712–20.
11. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, ym. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med* 2013; 369:307–18.
12. Bansback N, Phibbs CS, Sun H, ym. Triple therapy versus biologic therapy for active rheumatoid arthritis: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2017;167:8–16.
13. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, ym. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:960–77.
14. Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, ym. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1102–7.
15. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, ym. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;4: CD008495.
16. Smolen JS, Landewé R, van der Heijde D. Response to: '2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis: no utopia for patients in low/middle-income countries?' by Misra et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76: e48.
17. Stouten V, Westhovens R, Pazmino S, ym. Effectiveness of different combinations of DMARDs and glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis: two-year results of CareRA. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:2284–94.