

## Tutkimus

# Osa hyötyy lääkehoidon lopettamisesta – mutta päätös ei ole helppo

Milloin taudinkulkuun vaikuttavan lääkehoidon voi lopettaa ilman potilaalle koituvaa haittaa? Tällä hetkellä johtoajatuksena on sairauden tausta-aktiivisuuden tarkka arvio sekä riittävän pitkä ongelmaton ajanjakso.



Tällä palstalla kerrotaan MS-tautia ja harvinaisia neurologisia sairauksia koskevista tutkimuksista. MS-tutkimusten osalta palstaa toimittaa LL, neurologian erikoislääkäri Juha Multanen.

Lääkehoidon lopettaminen tulee usein esiin käytännön potilastyössä ja valitettavasti siihen ei ole tarjolla kunnollista kovaan näyttöön perustuvaa tietoa. Lopetuspäätökseen ei ole konetutkimuksinkaan saatavia apuja.

Nykyään nyrkkisääntönä voidaan pitää sitä, että lääkehoito on tarpeen kaikilla aaltomaista MS-tautia sairastavilla sairauden alkuvaiheessa niiden tulehdusta hillitsevien ja siten ennustetta parantavien ominaisuuksien vuoksi. Vuosien saatossa sairauden ilmiasu muuttuu ja tulehdusreaktio koteloituu keskushermostoon. Tällöin siihen ei juurikaan voida vaikuttaa verenkierrossa liikkuvia tulehdussoluja muokkaavin lääkkein. Mutta milloin tämä täsmällisesti tapahtuu, sitä ei tiedetä. Ja altistetaanko potilaat kuitenkin uusille pahenemisvaiheille ja siis samalla verenkierron kautta tapahtuvalle sairauden uudelle tulehdusaktiivisuudelle, jos vallitseva hoito keskeytetään? Tämä teema oli esillä keväällä USA:n MS-keskusten CMS-kokouksessa, ja asiasta uutisoi verkkosivusto Medscape.

Kokouksessa käytiin ensin läpi vallitsevaa tutkimusnäyttöä ja sen jälkeen esitettiin aiheita peranneiden tutkijoiden toimesta ehdotus niistä potilaista, joilla lääkehoidon tarve todennäköisesti olisi päättynyt. Vallitseva tutkimusnäyttö jäi tutkijoiden mielestä

valitettavan ohueksi, ja lopulta vain muutama seuranta tutkimus valikoitui laaditun suosituksen pohjaksi.

Näistä ensimmäinen julkaistiin vuonna 2013. Siinä seurattiin 40 potilasta, joilta taudinkulkuun vaikuttava lääkehoito oli lopetettu, kun käyttö oli kestänyt vähintään viisi vuotta, eikä merkkejä taudin aktiivisuudesta sen aikana oltu todettu. 46 kuukauden seurannassa 90 prosenttia potilaista selvisi ilman uusia pahenemisvaiheita ja 85 prosentilla aivojen magneettikuvauslöydös pysyi muuttumattomana.

Vuonna 2015 ECTRIMS-kokouksessa esitettiin mittavampi 303 potilaan aineisto. Siinä kaikki potilaat olivat yli 40-vuotiaita ja hoidon lopetus tehtiin vähintään kolme vuotta kestäneen lääkehoidon jälkeen. Edellisestä pahenemisvaiheesta tuli myös olla vähintään viisi vuotta. Huomioiden potilaiden ikäkauma ja hoidon keston vaatimukset, ei ollut kovin yllättävää, että suurin osa potilaista palasi lääkehoitoon sairauden aktivaation vuoksi. Toisaalta tutkimuksessa todettiin, että tämä oli sitä epätodennäköisempää, mitä iäkkäämpiä potilaat olivat.

Vuosi sitten sama tutkimusryhmä raportoi myös kansainvälisessä neurologisessa tieteellisessä lehdessä julkaistun tutkimuksen, jossa potilasrekisteristä kerätystä aineistosta tehtiin vertailu 485 hoidon keskeyt-

täneen potilaan ja heille tilastollisin keinoin haettujen edelleen lääkitystä käyttävien verrokkien kesken. Kahden vuoden seurannassa näiden ryhmien välillä ei havaittu eroja, kun verrattiin vuosittaisten pahenemisvaiheiden määrää tai aikaa ensimmäiseen seuranta-aikana ilmaantuneeseen pahenemisvaiheeseen.

Lisäksi yksittäisessä tutkimuksessa todettiin, että vähintään 45 vuoden ikä, yli neljän vuoden väli edelliseen pahenemisvaiheeseen ja varjoaineella tehostuvien plakkien puuttuminen aivojen magneettikuviosta lisäsivät onnistuneen hoidon lopetuksen mahdollisuuksia. Tutkijat kiinnittivät arvioissaan huomiota myös lääkevalmisteen ominaispiirteiden vaikutukseen. Pisimpään käytetyistä tehokkaimmista toisen linjan lääkkeistä sekä natalitsumabiin että fingolimodiin liittyy tauotuksen jälkeen ilmaantuvan sairauden uuden aktivoitumisen riski selvemmin kuin esimerkiksi ensi linjan pistoslääkkeisiin.

Kun tutkijat vielä huomioivat sairauden luonnollisesta kulusta tehdyt tutkimukset ja erityisesti iän merkityksen pahenemisvaiheiden ilmaantumisriskiin päätyivät he lopulta oheisen taulukon mukaiseen suositukseen.

Kokouksessa asian tiimoilta syntyi myös vilkas keskustelu, jossa pohdittiin ikäkriteerien ja taudin keston vaikutusta hoitopäätöksiin. Johtoajatuksena puheen- vuoroissa oli sairauden tausta-aktiivisuuden tarkka arvio sekä riittävän pitkä ongelmaton ajanjakso ennen lääkehoidon lopetusta. Hyvä uutinen on myös se, että Coloradon yliopistossa on menossa monikeskustutkimus, jossa tullaan seuraamaan yli 55-vuotiaita lääkehoidon lopettaneita MS-potilaita, joilla ei edeltävien viiden vuoden aikana ole todettu uusia pahenemisvaiheita tai aivojen magneettikuvausmuutoksia. Ennen kuin luotettava yksilöllinen taudin tilanearvio on joskus tulevaisuudessa mahdollista, tarjonnee tämä tutkimus tähän asti parhaat edellytykset täydentää edellä tehtyä ehdotusta. ●

## Esimerkkejä MS-taudinkulkuun vaikuttavan hoidon lopetukseen soveltuvista potilaista

- Sekundaariseen progressioon siirtyneet potilaat, joilla sairaus etenee tasaisesti ja joilla ei ole todettu uusia aivojen tai selkäydinalueen plakkeja edeltävän kahden vuoden aikana.
- Stabiilit aaltomaista MS-tautia sairastavat potilaat, jotka ovat iältään yli 65-vuotiaita ja joilla ei ole todettu uusia aivojen tai selkäydinalueen plakkeja edeltävän kahden vuoden aikana.
- Stabiilit aaltomaista MS-tautia sairastavat potilaat, jotka ovat iältään 55-65-vuotiaita ja joilla ei ole todettu uusia aivojen tai selkäydinalueen plakkeja edeltävän viiden vuoden aikana.
- Potilaat, jotka ovat raskaana, yrittävät aktiivisesti tulla raskaaksi tai imettävät (nämä turvallisuussyistä).

Lista perustuu CMSC-kokouksessa esitettyyn asiantuntijaehdotukseen.

## Fibriini yhdistyy aivokudskatoon etenevää MS-tautia sairastavilla

Viime vuoden ECTRIMS-kokouksessa Lontoossa esiteltiin Kalifornian yliopiston tutkijoiden tekemiä selvityksiä koskien fibrinogeenin ja etenkin sen aktiivisen fibriiniksi kutsutun osan roolia keskushermoston kudostavaurion synnysissä. Jo ennen tätä oli osoitettu, että MS-taudin aiheuttamissa tulehdusmuutoksissa oli havaittu tätä veren hyytymisjärjestelmän toimintaan keskeisesti liittyvän valkuaisaineen kasaumia. Niitä oli todettu sekä aktiivisen tulehduksen että vanhojen kroonisten muutosten yhteydessä, mutta myös aivan varhaisvaiheen keskushermostomuutoksissa jo ennen varsinaista kudostavaurion ilmaantumista.

Kalifornian yliopiston tutkijat professori **Katerina Akassoglou** johdolla totesivat, että fibrinogeenin muuttuessa aktiiviseksi fibriiniksi, se pystyy hyytymisjärjestelmän aktivaation ohessa vaikuttamaan myös keskushermostossa asustaviin luonnollisen immunitietin ”tunnista ja tapa” -valkosoluihin. Näiden mikroglia-soluiksi kutsuttujen solujoukkojen aktivaation tiedetään osallistuvan MS-tautiin yhdistyvään

tulehdusreaktioon ja myös kalifornialaistutkijat havaitsivat tämän assosiaation fibrinogeeni-selvitysten kanssa yhteydessä. MS-tautia simuloivan koe-eläinmallin (EAE) yhteydessä aktiiviseksi muuttunutta fibriiniä oli nimittäin verisuonten läheisyydessä sijaitsevilla mikroglia-soluilla jo ennen sairauden varsinaisten tulehdusmuutosten ilmaantumista. Lisäksi soluihin kertynyt fibriini pystyi aktivoimaan ne paikallista hermovauriota aiheuttaviksi.

Tutkijat onnistuivat myös kehittämään molekyylin, joka esti fibriinin mikroglia-soluihin kohdistaman aktivaation vaikuttamatta kuitenkaan mitenkään fibriinin rooliin hyytymisjärjestelmässä. Tämän seurauksena EAE-sairaus sekä kudostasolla että oirekuvan osalta oli selvästi tavanomaista rauhallisempi. Tutkijoiden havainnot osoittivat siis fibrinogeenin ja siitä muodostuneen fibriinin toimivan MS-taudin koe-eläinmallin tulehduksellisen kudostavaurion katalysaattorina. He myös onnistuivat hallitsemaan tähän liittyviä ongelmia hoidollisin keinoin.

Nyt tätä työtä on täydennetty Oxfordissa. Siellä selvitettiin fibrinogeenin ja fibriinin esiintymiä etenevää MS-tautia sairastavien aivokuorella ja edelleen yhteyttä etenevään hermosolukudokseen. Tutkijat analysoivat ruumiinavausaineistosta 47 mainitua kriteeriä täyttävän MS-potilaan ja kymmenen verrokkihenkilön aivoja. He totesivat, että etenkin liikeaivokuorella sekä fibrinogeenin että sen aktiivisen osa eli fibriinin määrät olivat selvästi verrokkeja korkeammat. Fibriinin määrä korreloi myös selvästi hermoäivävaurion asteeseen.

Näyttää siis vahvasti siltä, että tämä veren hyytymisjärjestelmän osasysteemi on jollain lailla häiriintynyt etenevää MS-tautia sairastavien aivoissa. Seurauksena syntyvät fibriinikasaumat ruokkivat mikroglia-solujen aiheuttamaa kytevää tulehdusta ja edelleen etenevää soluvauriota. Nämä tulokset ovat tärkeitä askelia kohti yhä parempia keinoja hallita MS-tautiin liittyvää pysyvää haittaa ja ehkä myös viimein auttaa merkittävästi etenevääkin MS-tautia sairastavia henkilöitä. 🍌

”Tulokset ovat tärkeitä askelia kohti yhä parempia keinoja hallita MS-tautiin liittyvää pysyvää haittaa.”

## MS-taudin vaikutus elinikään vähenee kovaa vauhtia

Suurista potilasaineistoista vuosien varrella tehdyissä arvioissa on saatu varsin vaihtelevia tuloksia MS-taudin vaikutuksesta odotettavissa olevaan elinikään. Vuosi sitten keväällä julkaistussa suuressa usean tutkimuksen meta-analyysissä esitettiin, että eliniän odotearvo ei olisi kovin merkittävästi muuttunut viimeisen 50 vuoden aikana. Tutkimuksessa todettiin myös, että naisilla MS-tautiin liittyvä lisääntynyt kuolleisuus olisi vähäisempää kuin miehillä. Lisäksi havaittiin, että erityisesti sydän- ja verisuonisairauksiin sekä infektioihin liittyvät kuolemantapaukset olivat MS-potilailla muuta väestöä tavanomaisempia.

Kaksi tuoretta pohjoismaista potilasrekisteritutkimusta viittaa kuitenkin vahvasti siihen, että MS-taudin vaikutus odotettavissa olevaan elinikään olisi selvästi vähentymässä. Ruotsalaiset keräsivät omasta MS-rekisteristään kaikki tiedot vuosien 1964 ja 2012 väliltä analyysia varten. Mukana oli vajaat 30 000 MS-tautia sairastavaa ja jokaista potilasta kohden he ottivat kymmenen asuinpaikan, iän, sukupuolen ja muun terveyden suhteen vakioitua verrokkaa. Koko ajanjakson aikana MS-potilaiden kuolleisuus oli lisääntynyt liki kolminkertaisesti muuhun väestöön nähden selittyen erityisesti hengityselin- ja infektiosairauksin.

Kun tutkijat jakoivat seurantaikkunan kahteen jaksoon (1964–1980 ja 2001–2012), he totesivat riskikertoimen pudonneen ajan myötä melkein 70 prosenttia. Mielenkiintoista oli myös se, että muussa väestössä samanlaisessa vertailuasetelmassa muutos oli selvästi pienempi.

Tanskalaisessa potilasrekisteritutkimuksessa analysoitiin MS-taudin yhteyttä eliniän odotteeseen diagnoosijankohdan pohjalta. Kun analyysin kohteena olivat 1950-luvulla sairastuneet, todettiin heillä 15 vuoden seurannassa 11-kertainen lisäys kuolleisuudessa. Sen sijaan 1990-luvulla diagnoosin saaneilla kuoleman riski vastaavan ajanjakson puitteissa oli

pudonnut 2,5-kertaiseksi. Tanskalaistutkijat uskoivat analyysissaan, että kyse on enemmän sairauden luonteesta tapahtuneesta muutoksesta parempaan kuin kehittyneen diagnostiikan ja hoidon vaikutuksista.

Useat aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että MS-taudin ennuste pysyvän toiminnallisen haitan osalta on parantunut vuosien varrella. Tähän näyttäisi yhdistyvän siis myös selvät positiiviset muutokset eliniän odotteeseen. Näyttää todennäköiseltä, että olemme menossa kovaa vauhtia kohti aikaa, jossa MS-tautiin ei enää liity merkittävästi lisääntynyttä kuolleisuutta. 🍌

*Lähteet tarvittaessa Avaimen toimitukselta.*

”Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että MS-taudin ennuste pysyvän toiminnallisen haitan osalta on parantunut vuosien varrella.”



# Toiveissa oma lääkäri ja palvelut ”yhdestä luukusta”

Neuroliitto toteutti helmikuussa harvinaisten sairauksien päivänä kyselyn, jossa selvitettiin harvinaisia neurologisia sairauksia sairastavien näkökulmia sote-uudistukseen. Esiin nousivat muun muassa omalääkärin tarve sekä hoitohenkilökunnan osaamisen ja kuntoutuksen saatavuuden parantaminen. Vastaajia kyselyssä oli yhteensä 216.

Teksti OLLI LÖNNBERG Kuva ANNI TEPPÖ

Neuroliiton kyselyssä kysyttiin muun muassa, mikä olisi se asia, jonka vastaaja haluaisi sosiaali- ja terveystaloudessa muuttaa sote-uudistuksen myötä. Vastaukset olivat moninaisia: jotkut eivät osanneet tarjota mitään yksittäistä kehityskohtaa, toisilla taas oli hyvinkin selvä käsitys siitä, mikä nykyisessä tai tulevassa sote-mallissa kaipaava remonttia.

Monet vastaajat ilmaisivat tarpeen omalle lääkärille, joka tuntisi potilaan ja hänen sairautensa. Tämä tarve korostuu erityisesti harvinaissairailta, sillä harvinaisten sairauksien kohdalla yksittäisen potilaan oirekirjon tunteminen on tavallista tärkeämpää. Monet sairastavat turhautuvat jatkuvasti vaihtuvaan lääkäriin, jolle saa joka kerta selittää alusta alkaen omat oireensa. Erityisesti puhekyvyttömälle potilaalle on tärkeää, ettei oireita tarvitse toistaa joka kerta.

Etenevien sairauksien kohdalla on tärkeää, että sosiaalipalveluja järjestävillä tahoilla on ajankohtaista tietoa potilaan tilanteesta. Varsinkin akuuteissa tilanteissa olisi tutun lääkärin kohtaaminen potilaalle helpotus.

Toinen esiin noussut uudistustoive liittyi siihen, että kaikki palvelut saisi niin sanotusti yhdestä luukusta. Tällä hetkellä, kun sama potilas voi olla asiakas niin erikoissairaanhoidossa, terveyskeskuksessa kuin työterveyshuollossa, on tilanne varsin haastava. Erityisesti kuntoutuksen osalta on tärkeää, että eri tahot ovat kaikki tietoisia potilaan tilanteesta. Moni vastaaja

koki, että kuntoutuksen saaminen oli valtaisan paperisodan takana eikä siltikään varmaa. Kuntoutuksen saatavuutta pitäisi siis vastaajien mielestä parantaa, eikä se saisi rajoittua vain työikäisiin – myös eläkeiän ylittäneet tarvitsevat usein kuntoutusta eläkkeen täysipainoista elämää.

Tietoa esimerkiksi erilaisista tukipalveluista, kuntoutuksista ja apuvälineiden saatavuudesta on vaikea saada. Vastaajien keskuudessa toivottiin myös hoidon keskittämistä. Tällä hetkellä helposti tuntuu, ettei yksikään taho halua ottaa vastuuta hoidosta, vaan haluaa siirtää potilaan seuraavan tahon huoleksi.

Erityinen ongelma on suurimpien kaupunkien ulkopuolella, kun matkat ovat pitkiä ja usein sairastavalle raskaita. Vastauksissa nousi esiin myös matkojen kustannukset: eläkkeellä olevalle pienetkin kulut, kuten kuljetuspalvelujen tilaaminen, voivat vaikuttaa paljon. Vastaajat kokivat, että uudessa sote-mallissa keskiöön nostettu valinnanvapaus ei toteudu, jos matkoja kaikkiin hoitopaikkoihin ei korvata samaan tapaan kuin lähimpään.

Selvä huolenaihe nimenomaan harvinaissairauksista kärsivillä oli hoitohenkilökunnan osaamisen puute. Vastauksissa toistui diagnoosin saamisen vaikeus.

Neuroliitto on antanut lausunnon, joka ottaa kantaa moniin tässäkin kyselyssä esiin nousseisiin aiheisiin. Liitto pitää perusteltuna sitä, että jokaisessa yliopistollisessa sairaalassa on harvinaissairauksien yksikkö. Yksikön osaamisen täytyy olla perustervey-


denhuollon ja erikoissairaanhoidon muiden yksiköiden käytettävissä esimerkiksi konsultaatiolla. Näin pyritään varmistamaan, että tarvittava tieto harvinaissairauksien hoidosta ja kuntoutuksesta välittyy toimijoiden kesken.

Kun sairastavia on samalla diagnoosilla vain vähän, täytyy osaamista keskittää. Tällöin on Neuroliiton mielestä tärkeää, että potilas kohdataan inhimillisesti ja hänen kuvaamansa oireet otetaan vakavasti. Kynnys ohjata potilas eteenpäin asiantuntijoille täytyy olla matala.

Henkilökunnan osaamisen kehittäminen nousi esiin myös monissa liiton toteuttaman kyselyn vastauksissa. On tärkeää, että harvinaissairauksista saadaan tietoa kaikkiin hoitoa tarjoaviin yksiköihin. Yksi lääkäri ei tietenkään voi olla asiantuntija jokaisen sairauden hoidossa. Tästä syystä tärkeää on, että oireisto tunnistetaan ja osataan konsultoida oikeaa tahoja.

Neuroliitto nostaa esiin lausunnossaan myös Euroopan Unionissa luodut harvinaissairauksien eurooppalaiset osaamisverkostot, jotka tunnetaan nimellä European Reference Network (ERN). Näissä verkostoissa terveydenhuoltopalvelujen tarjoajat voivat konsultoida toisiaan sekä vaihtaa tietoja ja osaamista uusien hoitomuotojen kehittämiseksi ja ohjeiden laatimiseksi. Verkostojen avulla voidaan myös kouluttaa hoitohenkilöstöä ja jakaa tietämystä.

Neuroliitto pitää tärkeänä, että Suomessa huomioidaan ERN-verkostoihin liittyneille tahoille syntyvä osaaminen. Yhtenäisten linjojen luominen kuntoutukseseen ja harvinaissairauksien hoitoon edellyttää kansallista koordinaatiota. Erikoissairaanhoidon yksiköiden, harvinaisyksiköiden ja osaamisverkostojen osaaminen täytyy pystyä hyödyntämään.

Neuroliiton lausunto on luettavissa kokonaisuudessaan liiton nettisivuilta. 



Kokkolalainen, ataksiaa sairastava Ismo Huhtala, 48, pelkää, että kansa jakaantuu sote-uudistuksessa kahtia ja vain hyväosaiset hyötyvät. – Ainakin kuljetuspalveluiden kriteerejä pitäisi helpottaa. Ei voi olla niin, että jos haluan päästä kuntoilemaan, se ei välttämättä kuljetuksen saantikriteerien takia onnistukaan, Huhtala pohtii.