Tampereen yliopisto

Jasmine Niemelä

MULTIPPELISKLEROOSIN TAUDIN KULKUA MUUNTAVA HOITO – KÄYTTÄMÄTTÖMYYDEN SYYT AALTOMAISTA TAUTIMUOTOA SAIRASTAVILLA

Lääketieteellinen tiedekunta
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Kevät 2023

TIIVISTELMÄ

Multippeliskleroosi eli MS-tauti on krooninen keskushermoston tulehduksellinen ja rappeuttava autoimmuunisairaus. Tulehdus kohdistuu myeliiniin sekä lopulta aksonien sekä neuronien tuhoutumiseen. Potilaita on maailmalla yhteensä yli 2,5 miljoonaa, ja tautia esiintyy yleisemmin naisilla (n. 70 %) kuin miehillä (n. 30 %). MS-tauti jaetaan aaltomaiseen MS-tautiin (RRMS), joka voi ajan kuluessa kehittyä toissijaisesti eteneväksi MS-taudiksi (SPMS), sekä primaarisesti eteneväänä MS-tautiin (PPMS). Aaltomaisessa MS-taudissa esiintyy pahenemisvaiheita, jossa syntyy jokin uusi neurologinen oireisto tai potilaan vanhat oireet pahenevat selkeästi 24 tunnin ajan, kun taas etenevissä tautimuodoissa liikunta- ja toimintakyky heikkenevät tasaisesti koko ajan. Vaikka tautia ei voida pysyvästi parantaa, voidaan lääkehoidoilla hidastaa taudin etenemistä hillitsemällä keskushermoston tulehdusta. Näitä taudinkulkua muuntavia lääkityksiä käytetään yleisimmin vain aaltomaisessa tautimuodossa. Myös primaarisesti progressiiviseen tautimuotoon on hyväksytty yksi lääke, okrelitsumabi, tietyin edellytyksin. Taudinkulkua muuntavien lääkkeiden lisäksi on erilaisia lääkkeitä myös pahenemisvaiheiden hoitoon sekä suoraan tietyn oireen hoitoon.

Tämä retrospektiivinen tutkimus toteutettiin Pirkanmaan sairaanhoitopiirissä, ja aineisto kerättiin tämän alueen StellarQ MS-rekisteristä. Tutkimuksen tavoitteena on selvittää, millaiset potilaat eivät käytä aaltomaiseen MS-tautimuotoon taudinkulkua muuntavaa lääkitystä ja miksi. Aineisto koostui 255 potilaasta, joista 188 (74 %) olivat naisia ja 67 (26 %) miehiä.

Tutkimuksen mukaan suurimmalla osalla taudinkulkua muuntavien lääkkeiden käyttämättömyyden syynä oli rauhallinen tautimuoto riippumatta sukupuolesta tai iästä. Muita syitä lääkkeiden käyttämättömyyteen oli potilaan kieltäytyminen, SPMS tai PPMS epäily, pitkittynyt lymfopenia, syövän hoito, lääkkeiden vaikutuksesta epilepsian aktivoituminen, lääkehoidon kriteerit eivät täyttyneet sekä se, että potilas odotti hänelle uuden lääkkeen aloittamista ja siihen liittyvää KELAn korvauspäätöstä. Monet edellä mainituista syistä, kuten PPMS epäily, pitkittynyt lymfopenia, syövän hoito ja lääkkeiden vaikutuksesta epilepsian aktivoituminen, olivat kuitenkin yksittäisiä. Naisilla syynä saattoi olla myös raskaus, imetys tai raskauden suunnittelu. Potilaan kieltäytyminen, raskaus, imetys ja raskauden suunnittelu sekä uuden lääkkeen aloituksen odotus korostui nuoremmilla (26–53-vuotiailla) verrattuna vanhempiin (54–84-vuotiaat). Potilaan kieltäytyminen on yleisempää myös miehillä verrattuna naisiin. Perussairauksien määrä ei näyttänyt tutkimuksen mukaan vaikuttavan lääkkeettömyyden syyhyn lukuun ottamatta sitä,

että ne, joilla ei ole perussairauksia MS-taudin lisäksi, kieltäytyivät herkemmin lääkkeistä, kuin potilaat, joilla on vähintään yksi perussairaus MS-taudin lisäksi.

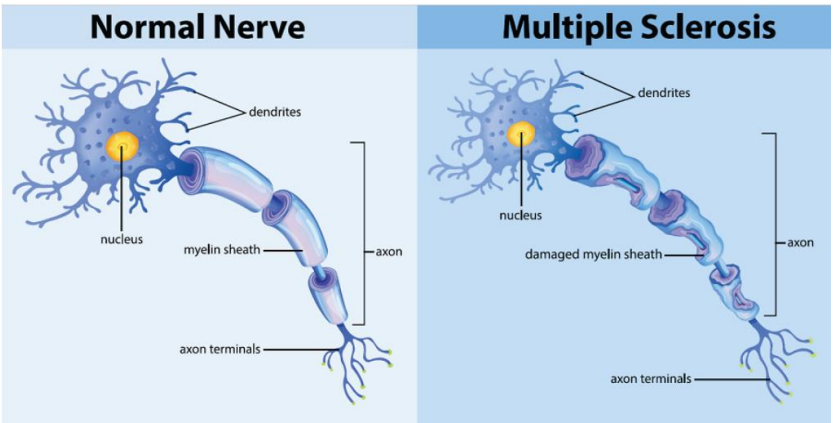
Johtopäätöksenä voidaan todeta, että 201:llä tutkimuksen 255 potilaasta on rauhallinen tautimuoto, jolloin on usein tarpeetonta käyttää taudinkulkua muuntavaa lääkettä. Toisaalta osa potilaista, erityisesti nuoret miehet, kieltäytyvät lääkkeistä myös, vaikka neurologi piti lääkitystä tarpeellisena. Lääkityksen kieltäytymisen syitä olisi tarpeellista tutkia jatkossa.

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO 1
2. TAVOITTEET 5
3. TUTKIMUSMENETELMÄT 6
4. TULOKSET 7
4.1 Tulosten esitiedot 7
4.2 Taudin kulkua muuntavan lääkkeen käyttämättömyyden syyt 7
4.3 Sukupuolten välinen ero tuloksissa 8
4.4 Eri ikäryhmien tulokset 10
4.5 Sairauden pituuden vaikutus tuloksiin 11
4.6 Muiden perussairauksien vaikutus tuloksiin 12
5. POHDINTA 14
LÄHTEET 16

1. JOHDANTO

MS-tauti eli multippeliskleroosi on krooninen keskushermoston tulehduksellinen ja rappeuttava sairaus, joka johtuu autoimmuunihyökkäyksestä, joka kohdistuu keskushermoston valkeaan aineeseen (1). Keskushermoston valkea aine koostuu pääosin hermosoluista. Aksonit ovat päällystetty myeliinillä, joka suojaa aksonia sekä nopeuttaa hermoimpulssin kulkeutumista. (2) Elimistön valkosolut, erityisesti T-solut, muodostavat autovasta-aineita, joiden toiminta johtaa myeliinin ja lopulta aksonien vaurioitumiseen (3,4). Aluksi tulehdus on ohimenevää, ja vaikka remyelinaatiota tapahtuu, se ei ole kestävää. Tästä syystä taudin varhaiselle kululle on ominaista neurologiset toimintahäiriöt, jotka yleensä kuitenkin paranevat. (4)



Kuva 1: myeliinin tuhoutuminen (5)

MS-tauti on yksi yleisimmistä hankinnaisista keskushermoston demyelinisoivista taudeista (6). Suomi on MS-taudin korkean riskin aluetta, mutta myös alueellisia eroja on osoitettu (7). Maailmassa on jopa yli 2,5 miljoonaa MS-tautia sairastavaa, mutta taudin ilmaantuvuus vaihtelee suuresti eri alueiden välillä (6). MS-tauti diagnosoidaan tyypillisesti 30–40-vuotiaana. Ensioireena eli ns. kliinisesti eriytyneenä oireyhtymänä (KEO) on usein toispuoleinen näköhermotulehdus, osittainen myeliitti tai aivorungon oireyhtymiä (8). MS-taudin eteneminen ei ole kaikilla potilailla kuitenkaan yhtenäistä, ja potilaiden oireet voivat pysyä melko vakainakin (9). Yleensä kuitenkin lopulta tauti johtaa fyysiseen vammautumiseen, kognitiiviseen heikkenemiseen ja elämänlaadun heikentymiseen. Kokonaiselinajanodote on MS-tautipotilailla lyhyempi kuin väestössä. (8) Keskiarvollisesti MS-potilaiden kokonaiselinajanodote on 74,8 vuotta ja muulla väestöllä

81,8 vuotta (10). Naisille (n. 70 %) MS-tautiin sairastuminen on noin kolme kertaa yleisempää kuin miehille (n. 30 %) (9).
Lukuisista tutkimuksista huolimatta taudin puhkeamisen riskitekijät ovat osin selvittämättä. Kuitenkin sekä perintötekijöiden että ympäristötekijöiden uskotaan vaikuttavan tautiin ja sen puhkeamiseen. Ympäristötekijöistä mm. D-vitamiinin vähäinen saanti ja tupakointi vaikuttavaa tautiriskiin. Jotkin aiemmin sairastetut virusinfektiot, kuten Epstein-Barr-virusinfektio, voivat myös lisätä riskiä sairastua MS-tautiin. (8)

MS-taudin tautityypit ovat aaltomainen (relapsoiva-remittoiva, RRMS), ensisijaisesti etenevä (primary progressing, PPMS) sekä toissijaisesti etenevä (secondary progressing, SPMS) MS-tauti. Aaltomaisessa MS-taudissa esiintyy akuutteja pahenemisvaiheita, jotka voivat tarkoittaa joko uusia oireita tai olemassa olevien oireiden pahenemista. Näissä pahenemisvaiheissa toipuminen voi olla täydellinen tai osittainen. Aaltomainen MS-tauti voi olla siis aktiivinen tai inaktiivinen riippuen siitä, onko näyttöä uusista pahenemisvaiheista, uusista leesioista ja laajenevista T2-vaurioista magneettikuvauksessa tietyn ajanjakson aikana. Toissijaisesti etenevässä MS-taudissa taudin eteneminen alkaa aaltomaisen taudinkuvan jälkeen, ja se voi ilmaantua joko pahenemisvaiheiden kanssa tai ilman. (9) Monilla potilailla on diagnostisen epävarmuuden kausi siirtyessä aaltomaisesta MS-taudista toissijaisesti etenevään, sillä SPMS:n varhaisimmat merkit ovat usein vähäisiä; vaikka potilas ilmoittaa lisääntyneistä oireista, neurologisessa tutkimuksessa voi olla vain vähän muutosta (11). Harvinaisin MS-taudin muoto on ensisijaisesti etenevä MS-tauti, jossa on taudin alusta alkaen neurologisten toimintojen huononemista (9).

MS-tautiin ei ole parantavaa hoitoa. Lääkkeitä on kuitenkin kehitetty pahenemisvaiheiden hoitoon ja uusien pahenemisvaiheiden ehkäisyyn, taudin etenemisen hidastumiseen (vamman välttämiseen) sekä tiettyihin oireisiin. (12)

Lääkkeillä voidaan nopeuttaa pahenemisvaiheesta toipumista. Ensisijaisesti käytetään suuriannoksista ja lyhytkestoista metyyliprednisolonihoitoa, jossa annetaan metyyliprednisolonia suun kautta tai suonensisäisesti 3–5 vuorokauden ajan. Hoito lyhentää oireiden kestoa pahenemisvaiheen aikana, mutta ei vaikuta kuitenkaan uusien pahenemisvaiheiden tai pitkäaikaisen vamman ilmaantumiseen. Vanhat oireet korostuvat akuuttien infektioiden sekä ruumiinlämmön nousun aikana, joka voi muistuttaa pahenemisvaihetta. Tällöin metyyliprednisolonihoitoa ei tule kuitenkaan käyttää, sillä kyseessä ei ole pahenemisvaihe. (12)

Aaltomaisessa taudinkuvassa taudin kulkua muuntavia lääkkeitä käytetään keskushermoston tulehduksen hillitsemiseen, jolloin korjaantumattomien hermovaurioiden kehittyminen ja toimintakyvyn lasku vähenee. Varhaisella hoidon aloituksella on todettu olevan suotuisa vaikutus taudin etenemisen hidastumiseen EDSS-pistein mitattuna. (13) EDSS-asteikko (Expanded Disability Status Scale) mittaa MS-tautia sairastavien potilaiden vammaisuuden astetta. Pisteytys perustuu neurologiseen tutkimukseen, ja määräytyy kävelykyvyn sekä FS-pisteiden perusteella. FS-pisteet saadaan eri toiminnallisten järjestelmien (aivot, pyramidirata, pikkuaivot, aivorunko, sensoriikka, suoli ja rakko sekä visuaalinen järjestelmä) toiminnasta. EDSS-pisteitä voi saada nollasta kymmeneen, puolen yksikön välein. Mitä suurempi luku on, sitä vaikeammin potilas on vammautunut. (14)

Taulukko 1: EDSS-pisteet (15)

EDSS -pisteet	Kuvaus toiminnallisesta statuksesta
0	Normaali neurologinen status
1,0	Ei toiminnallista haittaa, minimaalinen löydös yhdellä osa-alueella*
1,5	Ei toiminnallista haittaa, minimaalinen löydös kahdella osa-alueella*
2,0	Minimaalinen toiminnallinen haitta yhdellä osa-alueella*
2,5	Minimaalinen toiminnallinen haitta kahdella osa-alueella*
3,0	Kohtuullinen toiminnallinen haitta yhdellä osa-alueella* tai lievä toiminnallinen haitta kolmella tai neljällä osa-alueella*, kuitenkin itsenäisesti liikkuva
3,5	Täysin itsenäisesti liikkuva, mutta kohtuullinen toiminnallinen haitta yhdellä osa-alueella* ja lievä toiminnallinen haitta yhdellä tai kahdella osa-alueella* tai kohtuullinen toiminnallinen haitta kahdella osa-alueella* ja lievä toiminnallinen haitta viidellä osa-alueella*
4,0	Täysin itsenäisesti liikkuva ilman apua, noin 12 tuntia päivästä, huolimatta suhteellisen vakavasta toiminnallisesta haitasta; pystyy kävelemään avuitta 500 metriä yhtäjaksoisesti
4,5	Täysin itsenäisesti liikkuva ilman apua suurimman osan päivästä, pystyy työskentelemään täysipäiväisesti, saattaa kuitenkin tarvita minimaalista apua joidenkin rajoitteiden takia Suhteellisen vakava toiminnallinen haitta Pystyy kävelemään avuitta 300 metriä
5,0	Itsenäisesti liikkuva ilman apua noin 200 metrin matkalla Toiminnallinen haitta häiritsee päivittäisiä aktiviteetteja
5,5	Itsenäisesti liikkuva 100 metrin matkalla, toiminnallinen haitta estää päivittäisten aktiviteettien suorittamista
6,0	Ajoittainen tai toispuoleinen apuväline (kävelykeppi, kyynärsauvat) 20 metrin yhtäjaksoisella matkalla
6,5	Jatkuva toispuoleinen tuki 20 metrin yhtäjaksoisella matkalla
7,0	Ei pysty kävelemään 5 metrin matkaa edes apuvälineen avulla, pääosin pyörätuolilla liikkuva, kelaa ja siirtyy itsenäisesti, pyörätuolissa aktiivisena noin 12 tuntia päivästä
7,5	Pystyy ottamaan vain muutaman askeleen, liikkuu pyörätuolilla, saattaa tarvita apua siirtymisissä, kelaa itsenäisesti, saattaa tarvita motorisoidun pyörätuolin päivän aktiviteettien suorittamiseen
8,0	Pääosin vuoteessa, tuolissa tai pyörätuolissa, mutta saattaa olla suurimman osan päivästä aktiivisena, pystyy huolehtimaan itsestään, yläraajat toimivat tehokkaasti
8,5	Suurimman osan päivästä vuoteessa, jonkin verran yläraajojen toimintaa, pystyy huolehtimaan itsestään osittain
9,0	Avuton vuodepotilas, pystyy kommunikoimaan ja syömään
9,5	Kykenemätön kommunikoimaan tehokkaasti, syömään ja nielemään
10	MS –taudin aiheuttama kuolema
	*Funktionaalinen osa-alue (näkö, aivohermot, liikehermoradasto, pikkuaivot, tuntoradasto, rakko ja suoli sekä kognitiiviset toiminnot), jotka pisteytetään nollasta kuuteen. Pisteet lisääntyvät haitan kasvaessa.

Taudin kulkua muuntavat lääkkeet voidaan jakaa neljään kategoriaan; ensimmäisen sukupolven lääkkeet (beetainterferonit, glatirameeriasetaatti), suun kautta otettavat lääkkeet (fumaraatit, kladribiini, teriflunomidi), sfingosiini-1-fosfaattireseptorin antagonistit (fingolimodi, otsanimodi, ponesimodi, siponimodi), monoklonaaliset vasta-aineet (natalitsumabi, okrelitsumabi, ofatumumabi, alemtutsumabi). Näillä kaikilla lääkkeillä on erilaisia haittavaikutuksia, ja vakavien haittojen kohdalla edellytetään säännölliset seurannat. (8, 16) Eri lääkkeiden haittavaikutukset luetellaan taulukossa 2.

Taulukko 2: taudin kulkua muuntavien lääkkeiden haittavaikutukset (16)

lääke	haittavaikutukset
beetainterferoni	flunssan kaltaiset oireet, maksaentsyymien nousu, leukopenia
glatirameeriasetaatti	paikalliset pistosreaktiot, yleisoireet
fumaraatit	punastuminen, mahasuolikanavan oireet
kladribiini	lymfopenia, altistuminen herpes zoster -infektioille, ihottuma, hiustenlähtö, neutrofiilien määrän väheneminen
teriflunomidi	pahoinvointi, ripuli, päänsärky, hiusten oheneminen, verenpaineen nousu
fingolimodi	lymfopenia, bradykardia, infektioriskin kasvu, yskä, maksaentsyymien nousu
otsanimodi	ylähengitystie- ja virtsatieinfektiot, maksaentsyymien nousu, verenpaineen kohoaminen, ortostaattinen hypotensio
ponesimodi	maksaentsyymien nousu, kohonnut verenpaine, sykkeen aleneminen hoitoa aloitettaessa
siponimodi	maksaentsyymien nousu, kohonnut verenpaine, perifeerinen turvotus, sykkeen aleneminen hoitoa aloitettaessa
natalitsumabi	virtsa- ja ylähengitystieinfektiot, päänsärky, pahoinvointi, PML riski
okrelitsumabi	infuusioreaktiot, ylähengitystie- ja suun herpesinfektioiden lisääntyminen
ofatumumabi	pistosreaktiot, ylähengitystieinfektiot, kuume, päänsärky, kohonnut verenpaine, kutina
alemtutsumabi	infuusioreaktiot, infektioille altistuminen, uusien autoimmuunisairauksien puhkeamisen riski

PPMS:n (primary progressive multiple sclerosis) hoitoon on hyväksytty okrelitsumabi tietyin edellytyksin. Okrelitsumabi on yleisesti hyvin siedetty, ja hidastaa taudin etenemistä sekä kliinisesti että MRI-kuvien mukaan. (17) SPMS:ssä (secondary progressing multiple sclerosis) ei suositella lääkkeiden käyttöä, sillä ne eivät ole tehokkaita hidastamaan tautia, ja voivat aiheuttaa tarpeettomia haittavaikutuksia ja kustannuksia (11).

MS-tauti ei yleensä vaikuta haitallisesti raskaudenkulkuun tai kehittyvään sikiöön. Jos potilaalla on raskaustoive, esimerkiksi beetainterferoneita, glatirameeriasetaattilääkitystä ja natalitsumabilääkitystä voidaan käyttää, mutta yleensä lääkkeiden käyttö ei ole tarpeellista (13). Raskauden ja hoitojen suhteen tarvitaan lisätutkimuksia, jotta voidaan määrittää mahdolliset raskauteen ja sikiöön liittyvät riskit (13,18).

Aikaisempien tutkimusten mukaan lääkityksen noudattamattomuus on merkittävä ongelma kroonisten sairauksien, mukaan lukien MS-taudin, hoidossa (19). Haasteena näissä on pitkäaikainen sitoutuminen lääkityshoitoon (20). MS-tautiin tarkoitettujen lääkkeiden säännöllinen käyttäminen vähentää pahenemisvaiheiden riskiä, ja sen myötä hoitoon liittyviä kustannuksia (21). Aiempien tutkimusten mukaan, tavanomaisimpia syitä MS-taudissa lääkkeen käyttämättömyydelle tai lääkehoidon aloituksen kieltäytymiselle ovat aikaisemmin havaitut haittavaikutukset, sairauden etenemisen tiedostaminen, potilaan oma käsitys lääkkeiden tehottomuudesta sekä kustannukset (20,22).

2. TAVOITTEET

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, miksi aaltomaista MS-tautia sairastavat eivät käytä taudin kulkua muuntavaa lääkitystä. Lisäksi keräsimme henkilöiden taustamuuttujat, kuten sukupuoli, ikä, muut perussairaudet, ikä sairastuessa sekä sairauden kesto.

3. TUTKIMUSMENETELMÄT

Kyseessä oli retrospektiivinen rekisteritutkimus (tutkimuslupanumero R19613S). Tutkimuksen aineisto kerättiin Pirkanmaan sairaanhoitopiirin (PSHP) MS-rekisteristä. Rekisteri on osa sairaanhoitopiirin potilasjärjestelmää (Uranus) ja sinne päivitetään uutta tietoa rakenteiseen muotoon potilaiden poliklinikkakäyntien yhteydessä. Potilaiden nimi, syntymäaika ja KEO ja MS-diagnoosit siirtyvät automaattisesti integraation perusteella. MS-rekisteri sisältää MS-taudin keskeiset muuttujat. (23) Rekisteri sisältää haku- ja suodatusominaisuuden, jonka avulla voidaan hakea tietynlaisia potilaita esim. iän, sukupuolen, tautityypin tai lääkityksen perusteella. Tässä tutkimuksessa rajattiin aineisto potilaisiin, joilla on aaltomainen MS-tauti (relapsing-remitting-multiple sclerosis, RRMS), ja joilla ei ollut tiedonkeruun hetkellä käytössä mitään taudinkulkua muuntavaa lääkitystä.

MS-rekisteristä ja sairauskertomuksista kerättiin seuraavat tiedot: sukupuoli, ikä, muut perussairaudet, ikä sairauden puhjetessa, sairauden kesto sekä se syy, miksi potilas ei käytä mitään taudinkulkua muuntavaa lääkitystä. Tilastolliset analyysit tehtiin Excelillä.

4. TULOKSET

4.1 Tulosten esitiedot

Valtakunnallisesti MS-rekisterissä oli tutkimuksen aloitushetkellä 12843 potilasta, joista 9163 (71 %) oli naisia ja 3680 (29 %) oli miehiä. Pirkanmaalla potilaita oli 1371. Näitä 960 (70 %) oli naisia ja 411 (30 %) oli miehiä (23). Tutkimuksen aineisto (lääkkeettömät RRMS potilaat) koostui 255 potilaasta, joista 67 (26 %) oli miehiä ja 188 (74 %) naisia. Potilaiden keski-ikä oli 52,24 ja ikäjakauma 26–84 vuotta. Tuloksissa kaikki prosenttiosuudet on pyöristetty kokonaisluvun tarkkuudella. Huomioitavaa on, että joidenkin syiden prosenttiluvut pyöristyivät nollaan, vaikka syitä oli määrällisesti ainakin yksi.

4.2 Taudin kulkua muuntavan lääkkeen käyttämättömyyden syyt

Suurimmalla osalla MS-taudin aaltomaista tautia sairastavista potilaista (n=201, 79 %) oli syynä taudin kulkua muuntavan lääkkeen käyttämättömyyteen rauhallinen tautimuoto, eli kahden vuoden aikana taudissa ei ollut esiintynyt vähintään yhtä pahenemisvaihetta ja erillistä MK-aktiivisuutta, mikä tarkoittaa keskushermoston magneettikuvan muutoksia, kuten voimakassignaalisia ja soikeita valkean aineen muutosalueita (13). Toiseksi yleisimpänä syynä oli potilaan kieltäytyminen (n=25, 10 %), johon laskettiin mukaan ne, joihin ei saanut yhteyttä yrityksistä huolimatta. Muut syyt olivat yksittäisiä ja niitä olivat raskaus, imetys tai raskauden suunnittelu (n=8, 3 %), SPMS epäily (n=6, 2 %) PPMS epäily (n=1, 0 %), pitkittynyt lymfopenia (n=1, 0 %), syövän hoito (n=1, 0 %), lääkkeiden vaikutuksesta epilepsian aktivoituminen (n=1, 0 %), lääkehoidon aloituksen kriteerit eivät täyttyneet (n=2, 1 %) sekä se, että potilas odotti hänelle uuden lääkkeen aloittamista ja kokeilemista (n=9, 4 %). Syyt olla käyttämättä taudinkulkua muuntavaa lääkitystä ja niiden määrät on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3

lääkkeettömyyden syy	määrä (kpl)	prosentti (%)
rauhallinen tautimuoto	201	79
potilaan kieltäytyminen	25	10
wash out ennen lääkkeen aloitusta	9	4
raskaus/imetys/raskauden suunnittelu	8	3
SPMS epäily	6	2
lääkehoidon kriteerit eivät täyty	2	1
PPMS epäily	1	0
pitkittynyt lymfopenia	1	0
syövän hoito	1	0
epilepsian aktivoituminen lääkkeestä	1	0

4.3 Sukupuolten välinen ero tuloksissa

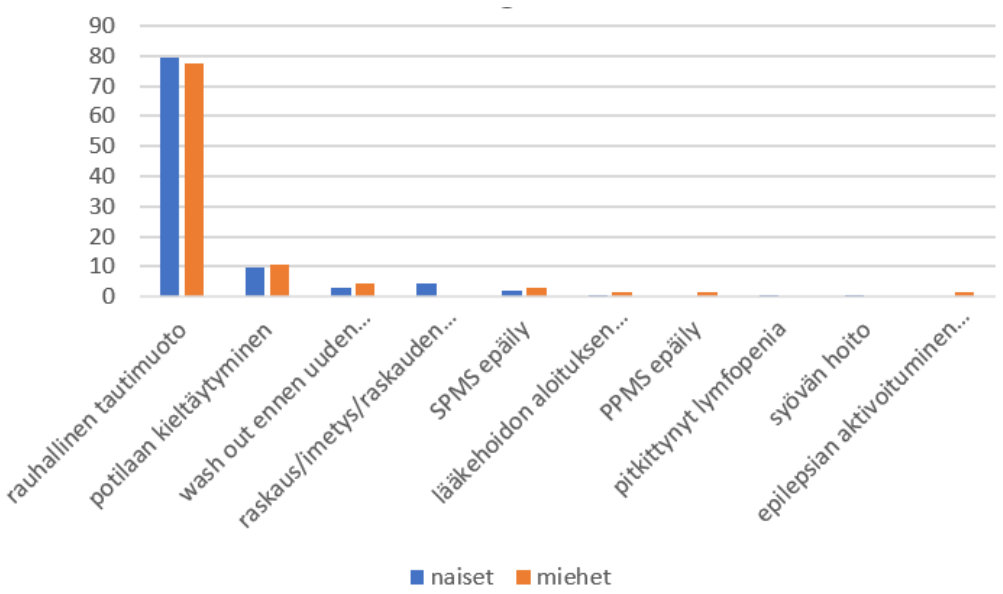
Sekä naisten että miesten yleisin syy lääkkeettömyydelle oli RRMS:n rauhallinen tautimuoto. Yhteensä potilaita, joiden syy oli rauhallinen tautimuoto, oli 201 (79 %). Miehiä näistä oli 52 ja naisia 149. Tämä tarkoittaa, että prosentteina naisilla (79 %) sekä miehillä (78 %) kyseinen syy lääkkeettömyyteen oli suunnilleen yhtä yleinen. Naisten raskautta, imetystä ja raskauden suunnittelua lukuun ottamatta (naisia 8 kpl, miehiä 0 kpl) suuria eroja ei ollut miesten ja naisten välillä. Eri syyt lääkkeettömyyteen sukupuolen mukaan on esitetty taulukoissa 4 ja 5, sekä näitä vertailtu kuvassa 2.

Taulukko 4

lääkkeettömyyden syy miehillä	määrä (kpl)	prosentti (%)
rauhallinen tautimuoto	52	78
potilaan kieltäytyminen	7	10
wash out ennen uuden lääkkeen aloitusta	3	4
raskaus/imetys/raskauden suunnittelu	0	0
SPMS epäily	2	3
lääkehoidon aloituksen kriteerit eivät täyty	1	1
PPMS epäily	1	1
pitkittynyt lymfopenia	0	0
syövän hoito	0	0
epilepsian aktivoituminen lääkkeestä	1	1

Taulukko 5

lääkkeettömyyden syy naisilla	määrä (kpl)	prosentit (%)
rauhallinen tautimuoto	149	79,26
potilaan kieltäytyminen	18	9,57
wash out ennen uuden lääkkeen aloitusta	6	3,19
raskaus/imetys/raskauden suunnittelu	8	4,26
SPMS epäily	4	2,13
lääkehoidon aloituksen kriteerit eivät täyty	1	0,53
PPMS epäily	0	0
pitkittynyt lymfopenia	1	0,53
syövän hoito	1	0,53
epilepsian aktivoituminen lääkkeestä	0	0



Kuva 2

4.4 Eri ikäryhmien tulokset

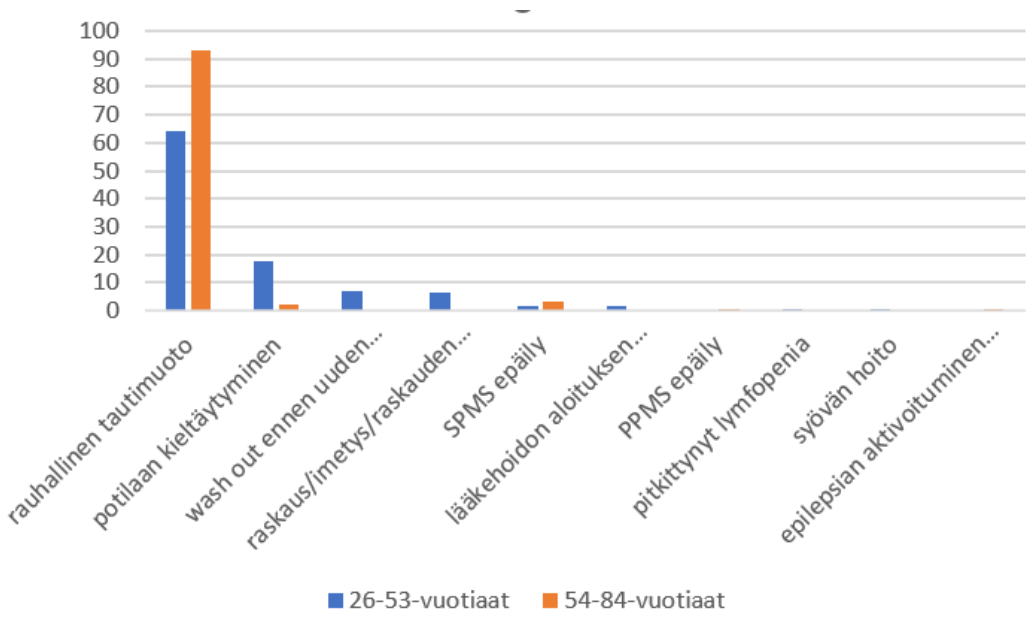
Jakamalla aineiston kahteen eri ryhmään iän mukaan, nuorempiin (26–53-vuotiaat) sekä vanhempiin (54–84-vuotiaat), voidaan tutkia potilaiden syitä lääkkeettömyydelle iän näkökulmasta. Nuorempia aineistossa oli 125 potilasta ja vanhempia 130 potilasta. 54-84-vuotiailla rauhallinen tautimuoto oli reilusti yleisin syy (n=121, 93 %), ja sen lisäksi oli vain yksittäisiä muita syitä. Vaikka myös 26-53-vuotiailla yleisin syy on rauhallinen tautimuoto (n=80, 64 %), korostuu muina syinä potilaan kieltäytyminen (n=22, 18 %), uuden lääkkeenaloituksen odotus (n=9, 7 %) sekä raskaus ja imetys (n=8, 6 %) verrattuna 54–84-vuotiaisiin. Eri syyt iän mukaan on esitetty taulukoissa 6 ja 7, sekä näitä vertailtu kuvassa 3.

Taulukko 6

lääkkeettömyyden syy 26-53-vuotiailla	määrä (kpl)	prosentti (%)
rauhallinen tautimuoto	80	64
potilaan kieltäytyminen	22	18
wash out ennen lääkkeen aloitusta	9	7
raskaus/imetys/raskauden suunnittelu	8	6
SPMS epäily	2	2
lääkehoidon kriteerit eivät täyty	2	2
PPMS epäily	0	0
pitkittynyt lymfopenia	1	1
syövän hoito	1	1
epilepsian aktivoituminen lääkkeestä	0	0

Taulukko 7

lääkkeettömyyden syy 54-84-vuotiailla	määrä (kpl)	prosentti (%)
rauhallinen tautimuoto	121	93
potilaan kieltäytyminen	3	2
wash out ennen lääkkeen aloitusta	0	0
raskaus/imetys/raskauden suunnittelu	0	0
SPMS epäily	4	3
lääkehoidon kriteerit eivät täyty	0	0
PPMS epäily	1	1
pitkittynyt lymfopenia	0	0
syövän hoito	0	0
epilepsian aktivoituminen lääkkeestä	1	1



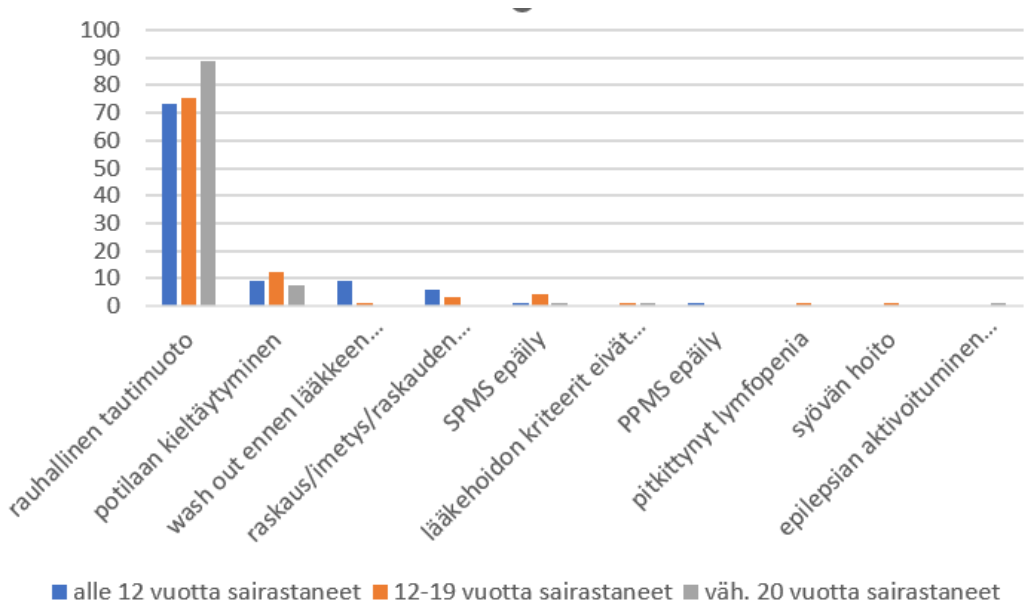
Kuva 3

4.5 Sairauden pituuden vaikutus tuloksiin

Se, kuinka kauan potilas on sairastanut MS-tautia, vaikuttaa myös siihen, miksi potilas ei käytä mitään taudinkulkua muuntavaa lääkitystä. Aineistossa oli potilaita, jotka olivat sairastaneet MS-tautia yhdestä vuodesta jopa viiteenkymmeneen vuoteen. Melkein kaikki syyt lääkkeiden käyttämättömyydelle jakautui tasaisesti potilaiden kesken, vaikka he olisivatkin sairastaneet MS-tautia eri ajanjakson. Vain raskaus, imetys ja raskauden suunnittelu (n=8 vrt. n=0) sekä uuden lääkkeen aloituksen odotus (n=9 vrt. n=0) oli run-saampaa niillä, jotka olivat sairastaneet vähemmän kuin 20 vuotta MS-tautia. Eri syyt lääkkeiden käyttämättömyyteen sen mukaan, kuinka kauan potilas on sairastanut MS-tautia, on esitetty taulukossa 8, sekä eri ryhmiä vertailtu kuvassa 4.

Taulukko 8

lääkkeettömyyden syy	alle 12 vuotta sairastaneet	12-19 vuotta sairastaneet	väh. 20 vuotta sairastaneet
rauhallinen tautimuoto	63 (73 %)	68 (76 %)	70 (89 %)
potilaan kieltäytyminen	8 (9 %)	11 (12 %)	6 (8 %)
wash out ennen lääkkeen aloitusta	8 (9 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
raskaus/imetys/raskauden suunnittelu	5 (6 %)	3 (3 %)	0 (0 %)
SPMS epäily	1 (1 %)	4 (4 %)	1 (1 %)
lääkehoidon kriteerit eivät täyty	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (1 %)
PPMS epäily	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
pitkittynyt lymfopenia	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
syövän hoito	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
epilepsian aktivoituminen lääkkeestä	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)



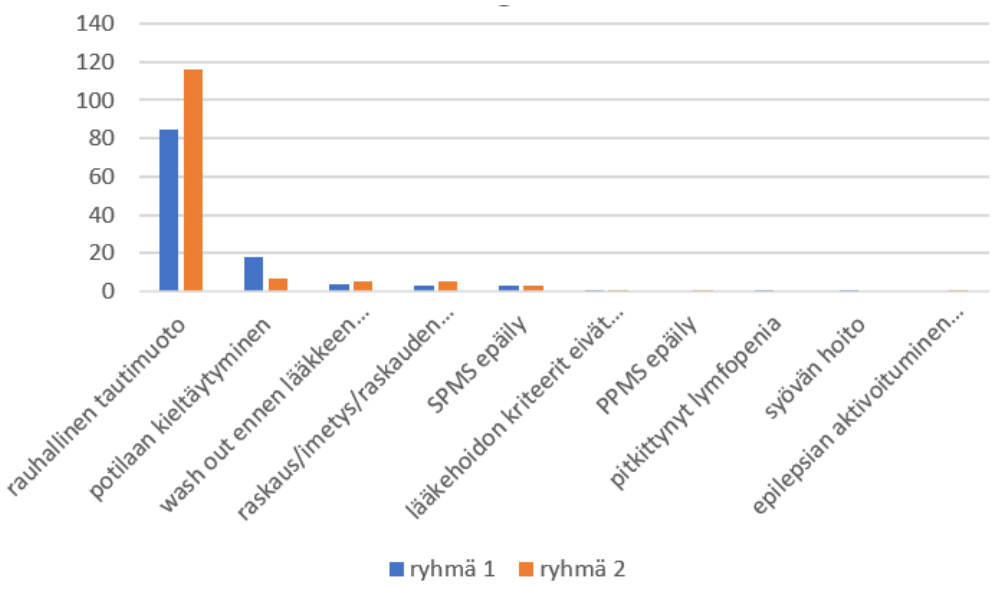
Kuva 4

4.6 Muiden perussairauksien vaikutus tuloksiin

Jakamalla aineiston potilaat kahteen ryhmään, potilaat, joilla ei ole perussairauksia MS-taudin lisäksi (ryhmä 1), sekä potilaat, joilla on vähintään yksi perussairaus MS-taudin lisäksi (ryhmä 2), voidaan vertailla vaikuttaako perussairaudet lääkkeettömyyden syihin. Potilaat, joilla ei ole perussairauksia, kieltäytyvät herkemmin taudin kulkua muuntavista lääkkeistä kuin potilaat, joilla on jo jokin perussairaus MS-taudin lisäksi (n=18 vrt. n=7). Muihin syihin perussairaudet eivät näytä vaikuttavan ainakaan merkittävästi. Määrät kummassakin ryhmässä on esitetty taulukossa 9, ja niitä vertailtu kuvassa 5.

Taulukko 9

lääkkeettömyyden syy	määrä (ryhmä 1)	määrä (ryhmä 2)
rauhallinen tautimuoto	85 (73 %)	116 (83 %)
potilaan kieltäytyminen	18 (16 %)	7 (5 %)
wash out ennen lääkkeen aloitusta	4 (3 %)	5 (4 %)
raskaus/imetys/raskauden suunnittelu	3 (3 %)	5 (4 %)
SPMS epäily	3 (3 %)	3 (2 %)
lääkehoidon kriteerit eivät täyty	1 (1 %)	1 (1 %)
PPMS epäily	0 (0 %)	1 (1 %)
pitkittynyt lymfopenia	1 (1 %)	0 (0 %)
syövän hoito	1 (1 %)	0 (0 %)
epilepsian aktivoituminen lääkkeestä	0 (0 %)	1 (1 %)


140
120
100
80
60
40
20
0
rauhallinen tautimuoto
potilaan kieltäytyminen
wash out ennen lääkkeen...
raskaus/imetys/raskauden...
SPMS epäily
lääkehoidon kriteerit eivät...
PPMS epäily
pitkittynyt lymfopenia
syövän hoito
epilepsian aktivoituminen...
ryhmä 1
ryhmä 2

Kuva 5

5. POHDINTA

Tutkimuksen päähavainto oli se, että yleisin syy taudinkulkua muuntavien lääkkeiden käyttämättömyyteen on aaltomaisen MS-taudin rauhallinen tautimuoto. Erään tutkimuksen mukaan 10–15 % MS-tautia sairastavista potilaista ei ole sellaisia oireita, jotka haittaisivat elämää. Silloin pahenemisvaiheet ovat heikkoja eikä motorista vajaatoimintaa esiinny. (24) Rauhallisessa tautimuodossa potilas ei myöskään saisi KELAn korvausta lääkityksestä, joten lääkityksen aloittaminen olisi kallista potilaalle. KELAn korvauskriteereissä sanotaan, että pitää olla vähintään yksi pahenemisvaihe ja erillinen MK-aktiivisuus kahden vuoden aikana, ja se perustuu siihen, että tutkimusten mukaan MS-tautia kannattaa hoitaa vain, jos se on aktiivinen. (25)

Myös potilaan kieltäytyminen oli usein syynä. Vaikeissa kroonisissa sairauksissa, kuten MS-taudissa, sitoutuminen lääkkeisiin voi olla haastavaa, jolloin potilas voi kieltäytyä suoraan lääkkeistä. Erään katsauksen mukaan MS-taudin kulkua muuntavan lääkityksen sitoutumattomuusaste oli 6–43 % (tässä tutkimuksessa 10 %). Näissä lääkkeissä hyödyt eivät psyykkisesti näy, sillä ne vähentävät pahanemisvaiheita, mutta ei jatkuvia oireita. Sen sijaan usein potilaat huomaavat sivuvaikutuksia, kuten punoitusta, rintakipua, sydämentykytystä ja hengenahdistusta. Nämä havaitut sivuvaikutukset ja havaittu hoidon tehon puute oli eniten syynä hoidon lopettamiselle. Näiden lisäksi hoitoon sitoutumiseen vaikuttaa mm. sosiaalinen ympäristö, sairauden ominaisuudet, potilas-lääkärisuhde sekä potilasmuuttujat, joita ovat tiedon puute, motivaatiovaje sekä psyykkiset häiriöt. Jotkut MS-taudin kulkua muuntavat lääkkeet ovat pistettäviä, jolloin injektiofobia voi olla syynä hoidosta kieltäytymiseen. (26)

Naisilla syynä voi olla myös raskaus, imetys tai raskauden suunnittelu. Näitä kuitenkin oli aineistossa vajaa kymmenen, sillä nykyään on olemassa myös lääkkeitä, joita voi käyttää raskauden ja imetyksen aikana. Lisäksi havaittiin, että muut syyt ovat vain yksittäisiä.

Vaikka monet potilaat kieltäytyvät lääkkeistä, erään tutkimuksen mukaan hoitoa saamattomilla MS-tautipotilailla, vaikka heille olisi tarjottu hoitoa, esiintyy enemmän päätösten katumista verrattuna hoidossa olevilla MS-tautipotilailla (27). Tämän vuoksi MS-tautia sairastavien potilaiden ajatuksia lääkkeitä kohtaan täytyy ymmärtää, jotta hoidosta tulee mahdollisimman miellyttävä, mutta tarpeeksi tehokas. Hoitoon sitoutumatta jättäminen vähenee, kun aloitetaan sellainen lääke, joka miellyttää MS-tautipotilasta (28).

Aikaisemman tutkimuksen mukaan yleisimmät syyt lääkkeellisen hoidon lopettamiseen tai uuden lääkkeen aloittamiseen aaltomaisessa MS-taudissa ovat lääkkeiden oton unohtaminen, sivuvaikutukset sekä injektioon liittyvät syyt (28). Toisen samankaltaisen tutkimuksen mukaan tärkeimmät ominaisuudet olivat taas tehokkuus sekä sivuvaikutukset. Potilaat eivät halunneet ylimääräistä riskiä mm. uuden lääkkeen kokeilemisesta, jos he selviäisivät taudista tarpeeksi hyvin ilman lääkitystä tai toisella lääkkeellä. (29)

Tässä tutkimuksessa potilaat jakautuivat sukupuolen mukaan MS-rekisteriä vastaavasti (n. 70 % naisia ja n. 30 % miehiä). Miehet kieltäytyivät lääkkeistä useammin kuin naiset, sillä miessukupuoli on riskitekijä sekä lääkkeiden ottamattomuudelle että lääkkeistä kieltäytymiselle. Aiempien tutkimuksien mukaan myös ikääntyminen tai korkea ikä on riskitekijä lääkkeiden käyttämättömyydelle, mutta tämän tutkimuksen mukaan MS-taudin lääkkeistä kieltäytyjät ovat yleisemmin nuoret. (22)

Vain raskaus, imetys ja raskauden suunnittelu sekä uuden lääkkeen aloituksen odotus oli runsaampaa niillä, jotka olivat sairastaneet vähemmän kuin 20 vuotta MS-tautia. Ne, jotka ovat sairastaneet pitkään MS-tautia, ovat usein jo löytäneet heille sopivan lääkkeen. Uusien lääkkeiden kokeilemisessa on riskinsä, joten potilaat tyytyvät mieluummin vanhaan lääkkeeseen, jos ne sopivat heille. Usein ensimmäinen lääke, jota uudet potilaat testaavat, eivät hyödytä potilasta. (29)

Tutkimuksen mahdollisia virhelähteitä ovat esimerkiksi tiedonkeruun satunnaisvirheet, joita aiheuttavat varsinkin retrospektiivisesti läpikäytävä MS-tautirekisteri. Rekisteri saattaa olla puutteellinen, jolloin kaikkea tietoa ei saatu kerättyä myöskään aineistoon, mikä taas saa aikaan virheellisiä tuloksia ja pohdintoja. Koska tutkimuksessa tarkasteltiin potilaita tietyllä aikavälillä, saattaa myös sen takia satunnaisvirheen määrä kasvaa. Myös joidenkin syiden osuus aineistossa oli todella pieni, joten vertailu eri ryhmien, kuten iän tai sukupuolen mukaan, eivät tuota luotettavia tuloksia. Tuloksia käsiteltiin prosenttiosuuksina pienen otoksen takia, jotta arvoja olisi helpompi tulkita. Myöskään P-arvoja ei laskettu.

Kerätystä aineistoista ei selviä, käyttääkö potilas muita lääkkeitä MS-tautiin kuin taudinkuvaa muuttavaa lääkitystä. Näitä ovat akuutteja pahenemisvaiheita estävä lääkitys sekä oireenmukainen lääkitys (13). Tämä voi vaikuttaa tuloksiin. Tällä tutkimuksella saatiinkin suuntaa antavaa tietoa, miksi taudinkuvaa muuntavaa lääkitystä ei käytetä aina MS-taudissa. Jatkossa tällaiseen tutkimukseen voisi lisätä muiden MS-taudin lääkkeiden käytön, jolloin saataisiin tietoa siitä, vaikuttaako se taudinkuvaa muuntavan lääkityksen käyttöön. Myös suurempi otoskoko toisi luotettavampaa tietoa asiasta.

LÄHTEET

1. Cotsapas C, Mitrovic M, Hafler D. Multiple Sclerosis. Handbook of Clinical Neurology. 2018; 148:723-730.

2. Baba H. [Introduction to Myelin Research]. Yakugaku Zasshi. 2022;142(8):837-853. Japanese. doi: 10.1248/yakushi.21-00224. PMID: 35908945.

3. Marrack P, Kappler J, Kotzin BL. Autoimmune disease: why and where it occurs. Nat Med. 2001 Aug;7(8):899-905. doi: 10.1038/90935. PMID: 11479621.

4. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2008 Oct 25;372(9648):1502-17. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7. PMID: 18970977.

5. National Multiple Sclerosis Society, Definition of Multiple Sclerosis. Saatavilla: https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Definition-of-MS

6. Wildner P, Stasiołek M, Matysiak M. Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases. Mult Scler Relat Disord. 2020 Jan;37:101452. doi: 10.1016/j.msard.2019.101452. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31670010.

7. Pirttisalo AL, Soilu-Hänninen M, Sumelahti ML, Krökki O, Murtonen A, Hänninen K, Sipilä JOT. Changes in multiple sclerosis epidemiology in Finland over five decades. Acta Neurol Scand. 2020 Sep;142(3):200-209. doi: 10.1111/ane.13295. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32500607.

8. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA.* 2021;325(8):765–779. doi:10.1001/jama.2020.26858

9. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 Sep 4;8(9):a028928. doi: 10.1101/cshperspect.a028928. PMID: 29358317; PMCID: PMC6120692.

10. Lunde HMB, Assmus J, Myhr KM, Bø L, Grytten N. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017 Aug;88(8):621-625. doi: 10.1136/jnnp-2016-315238. Epub 2017 Apr 1. PMID: 28365589; PMCID: PMC5537547.

11. Katz Sand I, Krieger S, Farrell C, Miller AE. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. Mult Scler. 2014 Oct;20(12):1654-7. doi: 10.1177/1352458514521517. Epub 2014 Feb 3. PMID: 24493475.

12. Myhr KM, Mellgren SI. Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. Acta Neurol Scand Suppl. 2009;(189):73-80. doi: 10.1111/j.1600-0404.2009.01213.x. PMID: 19566504.

13. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. MS-tauti, Käypä hoito -suositus, 2020. Saatavilla: https://www.kaypahoito.fi/hoi36070

14. Expanded Disability Status Scale EDSS, Multiple Sclerosis Trust. 2020. Saatavilla: https://mstrust.org.uk/a-z/expanded-disability-status-scale-edss

15. Paukku M, Saviluoto M. Opinnäytetyö (AMK), fysioterapeuttikoulutus, 2020. Saatavilla: https://www.theseus.fi/bitstream/handle/10024/355467/Paukku_Melina.pdf?sequence=2&isAllowed=y

16. Keränen T, Kuusisto H. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia, Multippelisklerosi, 2023. Saatavilla (vaatii kirjautumisen): https://www.oppiportti.fi/op/lft00816/do

17. Lamb YN. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. Drugs. 2022 Feb;82(3):323-334. doi: 10.1007/s40265-022-01672-9. Epub 2022 Feb 22. PMID: 35192158; PMCID: PMC8862399.

18. Lu E, Wang BW, Guimond C, Synnes A, Sadovnick D, Tremlett H. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review. Neurology. 2012 Sep 11;79(11):1130-5. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182698c64. Epub 2012 Aug 29. PMID: 22933738; PMCID: PMC3525300.

19. Yeaw J, Benner JS, Walt JG, Sian S, Smith DB. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. J Manag Care Pharm. 2009 Nov-Dec;15(9):728-40. doi: 10.18553/jmcp.2009.15.9.728. PMID: 19954264.

20. Costello K, Kennedy P, Scanzillo J. Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence in the long term. Medscape J Med. 2008;10(9):225. Epub 2008 Sep 30. PMID: 19008986; PMCID: PMC2580090.

21. Lizán L, Comellas M, Paz S, Poveda JL, Meletiche DM, Polanco C. Treatment adherence and other patient-reported outcomes as cost determinants in multiple sclerosis: a review of the literature. Patient Prefer Adherence. 2014 Dec 4;8:1653-64. doi: 10.2147/PPA.S67253. PMID: 25525341; PMCID: PMC4262214.

22. Daugherty KK, Butler JS, Mattingly M, Ryan M. Factors leading patients to discontinue multiple sclerosis therapies. J Am Pharm Assoc (2003). 2005 May-Jun;45(3):371-5. doi: 10.1331/1544345054003804. PMID: 15991759.

23. Neurorekisteri, Toteutus StellarQ Oy, Suomalaisen MS-taudin hoitorekisteri. Saatavilla: https://www.neurorekisteri.fi/

24. Ransohoff RM, Hafler DA, Lucchinetti CF. Multiple sclerosis-a quiet revolution. Nat Rev Neurol. 2015 Mar;11(3):134-42. doi: 10.1038/nrneurol.2015.14. Epub 2015 Feb 17. Erratum in: Nat Rev Neurol. 2015 May;11(5):246. PMID: 25686758; PMCID: PMC4556342.

25. Kela; lääkkeet ja lääkekorvaus; korvausoikeudet; erityiskorvaus; 109 MS-tauti. Saatavilla: https://www.kela.fi/laake109

26. Klauer T, Zettl UK. Compliance, adherence, and the treatment of multiple sclerosis. J Neurol. 2008 Dec;255 Suppl 6:87-92. doi: 10.1007/s00415-008-6016-8. PMID: 19300966.

27. Wilkie D, Solari A, Nicholas R. Initiating disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Measuring the decision process using decisional conflict and decisional regret scales. Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical. 2019;5(1). doi:10.1177/2055217319833006

28. Visser LA, Louapre C, Uyl-de Groot CA, Redekop WK. Patient needs and preferences in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. Mult Scler Relat Disord. 2020 Jan 2;39:101929. doi: 10.1016/j.msard.2020.101929. Epub ahead of print. PMID: 31924590.

29. Lynd LD, Henrich NJ, Hategeka C, Marra CA, Mittmann N, Evans C, Traboulsee AL. Perspectives of Patients with Multiple Sclerosis on Drug Treatment: A Qualitative Study. Int J MS Care. 2018 Nov-Dec;20(6):269-277. doi: 10.7224/1537-2073.2017-109. PMID: 30568564; PMCID: PMC6295877.