

KML-potilaan opas

Krooninen myeloinen leukemia ja sen hoito

Sisällysluettelo

Lukijalle	4
Mikä KML on ja mistä se johtuu?	5
Yleisyys	6
Syntymekanismi tunnetaan	6
Taudilla on eri vaiheita	8
KML:n toteaminen eli diagnostiset tutkimukset	10
Verikokeet	10
Verenkuva	10
Muut verikokeet	11
Luuydintutkimus	11
Morfologinen tutkimus ja biopsia	11
Fuusiogeenin osoittaminen (Syto-molekyyligeneettiset menetelmät)	12
G-raita-kromosomitutkimus	12
FISH-tutkimus	12
PCR-tutkimus	12
Muut mahdolliset tutkimukset	13
KML:n hoito	14
Jokainen potilas on yksilö	14
Tyrosiinikinaasin estäjät	14
Lääkkeiden annostelu	16
Lääkkeiden korvattavuus	16
Lääkkeiden annokset	17
Hyvän hoitovasteen saavuttavilla erinomainen ennuste	18
Hoidon seuranta ja tavoitteet	19
Verikokeet	19
Hoitovasteen mittaaminen	20
Luuydintutkimukset	22
Morfologia	22
Kromosomitutkimus	22
Mutaatiotutkimus	23
Yleistä seurantakäytännöistä	23

Hoidon sivuvaikutukset ja niiden hoito	24
Sivuvaikutusten esiintyminen on yksilöllistä	24
Haittojen merkitys arvioidaan yksilöllisesti	24
Sivuvaikutuksista ja jaksamisesta tulee keskustella	25
Haittavaikutuksia voi ehkäistä	26
Apuvälineet vastaanotolle	26
Hematologiset haittavaikutukset	26
Ei-hematologiset haittavaikutukset	27
Muut KML:n hoidot	29
Hydroksiurea	29
Alfa-interferoni	29
Kantasolujen siirto	30
Kantasolujen siirron menetelmät	30
Parantavaa hoitoa etsitään tutkimuksella	32
Potilaan tarina: "Sulla voi Katri olla leukemia"	34
Kriisi josta voi selviytyä	36
Minäkö syöpäpotilas?	36
Läheisten tuki on tärkeää	36
Hedelmällisyys	37
Miten elämä muuttuu?	37
Tietoa ja tukea potilasverkostosta	38
Syöpäjärjestöjen yhteystietoja	39

Kirjoittajat: Perttu Koskenvesa, LL, kliinisen hematologian erikoislääkäri, Helsingin yliopistollinen sairaala, Syöpäkeskus, Hematologian linja

Satu Mustjoki, professori, kliinisen kemian erikoislääkäri, Helsingin yliopistollinen sairaala, Syöpäkeskus Hematologinen tutkimusyksikkö ja Helsingin yliopisto

Leena Rosenberg, terveydenhuoltoneuvos

Julkaisija: Suomen Syöpäpotilaat ry, www.syopapotilaat.fi

Paino: Origos, 2017, uudistettu painos

Lukijalle

Lukuisat kysymykset täyttävät mielen, kun ensi kerran kuulee diagnoosin krooninen myeloinen leukemia eli KML. Diagnoosin varmistumista voi edeltää epätietoisuuden aika, kun odotetaan tehtyjen tutkimusten tuloksia. Itsenäinen tiedon etsiminen on saattanut synnyttää huolestuttavan kuvan tulevasta.

KML:n syntymiseen johtava keskeinen muutos veren soluissa on onnistuttu selvittämään ja tämän pohjalta on kehitetty sairauteen erinomaisesti tehoava hoito. KML:n moderni lääkehoito kohdistuu tähän vain leukemia-soluissa olevaan poikkeavuuteen. Tarkoin kohdentuva hoito on syöpäsairauksissa vielä harvinaista. KML on viidenkymmenen viime vuoden aikana noussut eräänlaiseksi syövän mallitaudiksi.

Krooniseen myelooiseen leukemiaan on olemassa hyvin tehoavia, suun kautta otettavia lääkkeitä. Lääke tulee ottaa ohjeiden mukaan säännöllisesti päivittäin. Suurimmalla osalla sairastuneista lääkehoito toimii hyvin. Tavoite on jatkaa normaalia elämää ilman merkittäviä oireita sairaudesta tai hoidosta.

Vaikka lääkäri kertoisi rauhallisesti ja selkeästi taudin kulusta, ennusteesta ja hoidosta, on suuren uutisen vuoksi ehkä vaikea vastaanottaa tietoa heti. Vastaanotoille voikin halutessaan ottaa mukaan omaisen tai ystävän kuuntelemaan ja kysymään. Lisäksi tämä kirjanen on toivottavasti avuksi. Osa potilaista hankkii paljon tietoa ja osallistuu aktiivisesti omaan hoitoonsa. Toisille riittää, että ammattilaiset miettivät heidän puolestaan. Kaikki tavat ovat hyviä.



Mikä KML on ja mistä se johtuu?

KML eli krooninen myeloinen leukemia on veren valkosolujen pahanlaatuinen sairaus. Nimi kuvaa sairauden keskeistä ilmiötä eli jatkuvaa ja hitaasti lisääntyvää (krooninen) liuskatumaisten valkosolujen (myeloinen) ja niiden esiasteiden ylimäärää veressä (leukemia).

Ilman hoitoa KML on vuosien kuluessa kuolemaan johtava sairaus. Tauti ei ole perinnöllinen. Modernilla lääkehoidolla ennuste on valtaosalla sairastuneista nykyisin hyvä. Lähtökohta on, että lääkehoito on pysyvää. Mahdollisuutta lääkityksen tauottamiseen vuosia kestäneen hoidon jälkeen on tutkittu ja se on mahdollista osalla sairastuneista.

Ensimmäiset krooniseen myelooiseen leukemiaan viittaavat potilastapaukset julkaistiin jo vuonna 1845. Sekä englantilainen John Hughes Bennett että saksalainen Robert Virchow olivat tahoillaan kohdanneet potilaan, jolla oli oireina väsymys, vatsan turpoaminen pernan kasvun takia ja kuumeilu. Veren valtava solumäärä teki siitä väriltään poikkeavan, mistä nimitys leukemia (valkoinen veri). Monta asiaa on vuosien varrella täytynyt selvittää, että ollaan päästy nykyisen kaltaiseen diagnostiikkaan ja hoitoon.

Yleisyys

Suomessa todetaan vuosittain 45–50 uutta KML-tapausta. Se tarkoittaa suunnilleen yhtä sairastunutta väestön 100 000 ihmistä kohden. Ilmaantuvuus on sama muualla Euroopassa ja Pohjoismaissa, eikä se ole muuttunut viimeisten vuosien tai vuosikymmenien aikana.

Suomessa KML:a sairastavia on tämän oppaan ilmestymisvuonna arviolta 650–700. Määrä kasvaa vuosittain, koska parantuneen hoidon ansiosta valtaosa sairastuneista elää sairautensa kanssa pitkään ja vain hyvin pieni osa kuolee siihen. Vuonna 2050 arvioidaan KML-potilaita olevan 3–4-kertainen määrä nykyiseen verrattuna.

KML todetaan keskimäärin 55-vuotiaana. Suurin osa on sairastuessaan 40–70 ikävuoden välillä. Lapsilla KML on erittäin harvinainen. Tauti on miehillä hieman yleisempi kuin naisilla – noin kolmetoista sairastunutta miestä kymmentä naista kohden. Syytä tähän ei tiedetä.

Syntymekanismi tunnetaan

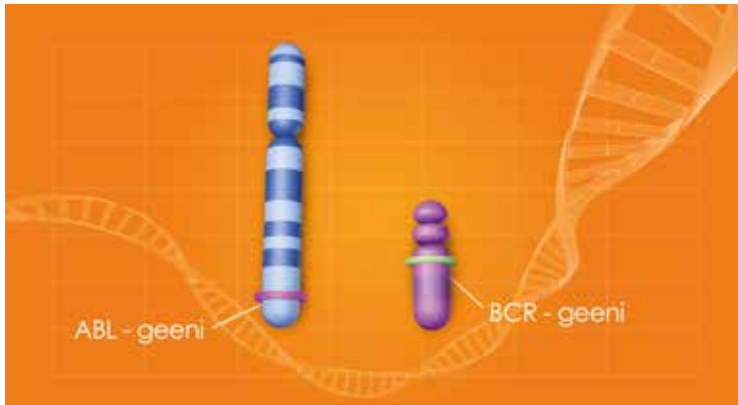
Se, miksi juuri tietty henkilö sairastuu KML:an, ei ole tiedossa. Syytä on siis turha etsiä elämäntavoista tai aiemmista tapahtumista. Onneksi tiedetään, miten KML syntyy, koska se on mahdollistanut tehokkaan lääkehoidon kehittämisen. Sairauden geeni- ja molekyyli-tason syntymekanismit on onnistuttu selvittämään. Tiedetään, mikä soluissa on aiheuttanut niiden muuttumisen leukemiasoluiksi.

Taudin taustalla on elämän aikana sattumalta tapahtuva muutos luytimen verisoluja muodostavissa kantasoluissa. Kahden alkuaan normaalin kromosomin 9 ja 22 osien välillä tapahtuu siirtymä eli translokaatio. Tämä synnyttää ns. Philadelphia- eli Ph-kromosomin, jota ei tavata terveillä ihmisillä. Translokaatiossa siis osat kromosomeista 9 ja 22 vaihtavat paikkaa. Kromosomimuutos nimettiin löytöpaikan mukaan 1960-luvun alussa.

Normaalissa kromosomissa 9 on geeni nimeltä *ABL1* ja normaalissa kromosomissa 22 on geeni nimeltä *BCR*. Siirtymän seurauksena nämä eri kromosomeissa sijaitsevat geenit päätyvät toistensa lähelle ja muodostuu yhdistelmä- eli fuusiogeeni nimeltään *BCR-ABL1*. Yhdistelmägeenissä *ABL1* tuottaa solukasvun kannalta keskeiset muutokset ja *BCR* toimii aktivoijana. Yhdistelmägeeni tuottaa poikkeavaa valkuaisainetta eli BCR-ABL-tyrosiini-kinaasia. Tämän kinaasin toiminta ylläpitää leukemiasolujen hallitsematonta kasvua ja pidentää niiden elinikää. Leukemiasolut pystyvät näin jakautumaan ja tuottamaan jatkuvasti uusia valkosoluja normaalin säätelyn rajoittamatta.

Aluksi luuytimen solumäärä kasvaa huomattavasti ja sen seurauksena myös veren valkosolumäärä alkaa kasvaa. Verenkiertoon pääsee myös varhaismuotoisia soluja merkinä solutuotannon kiihtymisestä.

KML:n kroonisessa vaiheessa luuytimen ja veren leukemiasoluista valtaosa on kypsiä valkosoluja, jotka pystyvät vielä toimimaan normaalisti. Jos tautia ei hoideta, syntyy perintöaineeseen hiljalleen uusia muutoksia, joiden seurauksena kasvava osuus soluista jää entistä epäkypsemmiksi ja lopulta hyvin epäkypsiiksi ns. blastitason soluiksi. Taudinkuva muuttuu akuutin leukemian kaltaiseksi.



Taudilla on eri vaiheita

KML on perinteisesti jaettu vaiheisiin, joiden mukaan ennustetta ja hoitovalintoja voidaan arvioida. Vaiheet määritellään luuytimen ja veren solulöydösten perusteella. Oireisuus on todennäköisempää edenneessä vaiheessa, mutta voinnin perusteella vaihetta ei voi määrittää. Nykyisin jako vain krooniseen vaiheeseen ja edenneeseen vaiheeseen vastaa paremmin geneettisten tutkimusten antamaa kuvaa sairauden etenemisestä.

KML:n **rauhallisessa eli kroonisessa vaiheessa** luuytimen ja veren valkosolujen määrä lisääntyy. Solut ovat pääasiassa kypsiä soluja. Yli 90 prosentilla KML todetaan kroonisessa vaiheessa, jossa sairauden oireet ja vaikutukset vointiin eivät yleensä ole kovin merkittäviä. Hoitamattomana tämän vaiheen kesto olisi valtaosalla muutamia vuosia. Koska parantavaa lääkehoitoa ei toistaiseksi ole, on hoidon perimmäinen tarkoitus estää taudin eteneminen eli pitää se kroonisessa vaiheessa.

Akseleraatiovaiheessa eli kiihtyneessä vaiheessa solujakautumisen tahti on entisestään kiihtynyt. Tautisolukko jakautuu yhä vauhdikkaammin johtuen tautisolukkoon syntyneistä uusista mutaatioista tai kromosomimuutoksista. Uusista potilaista noin viisi prosenttia on kiihtyneessä vaiheessa jo sairauden toteamishetkeessä.

Ilman hoitoa kiihtyneestä solujakautumisesta seuraavat geneettiset virheet johtavat muutamien kuukausien kuluessa taudin kolmanteen vaiheeseen eli **blastikriisiin**. Silloin suuri osa luuytimen ja veren soluista on hyvin epäkypsiä blastisoluja, ja normaalien verisolujen tuotanto voi olla huomattavasti vähentynyt. Tila vastaa akuuttia leukemiaa ja johtaa hoitamattomana kuolemaan viikoissa.

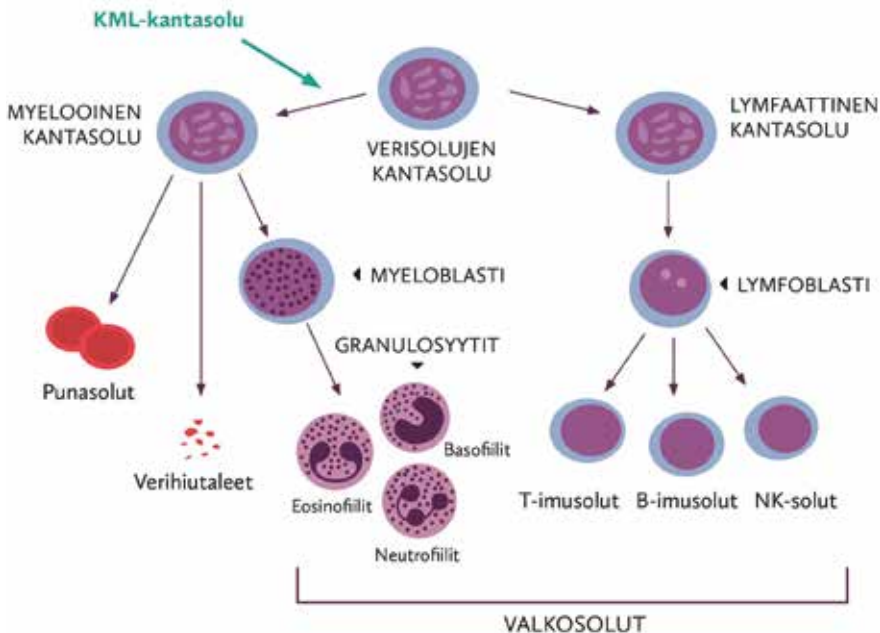
Blastikriisissä on uusista potilaista vuosittain Suomessakin 2-3. Vaikka BCR-ABL-fuusiogeenin olemassaolo on keskeinen KML:n synnylle, muut geneettiset poikkeavuudet selittävät potilaiden välisiä eroja sairauden luonteessa toteamishetkellä.

Eri tautivaiheiden rajat eivät ole selkeitä vaan kyse on enemmänkin liukumisesta kohti yhä epävakampaa tilannetta. Nykyisin onkin tavallisempaa ajatella **jakoa vain kahteen eli krooniseen vaiheeseen ja edenneeseen tautiin**.

Kroonisessa vaiheessa hoitotulokset ovat erinomaiset, mutta edenneen taudin biologisessa pohjassa on tapahtunut muutoksia niin paljon, että hyvän hoitotuloksen eli hoitovasteen todennäköisyys laskee huomattavasti. Nykyisillä tyrosiinikinaasin estäjälääkityksillä pystytään taudin eteneminen blastikriisiin estämään yli 95 prosentilla sairastuneista.

Oireita ei välttämättä esiinny tai ne voivat olla lieviä ja epämääräisiä. Nykyisin useimpien KML:an sairastuneiden tauti todetaan sattumalta, kun muun sairauden tutkimusten yhteydessä otetun verenkuvan poikkeavuudet herättävät epäilyn. Tautiin liittyviä merkittäviä oireita on harvalla. Oireita voivat olla normaalista poikkeava väsymys, hikoilu, kuumeilu ja tahaton painonlasku. Suurentunut perna saattaa tuntua kylkiluiden alapuolella ja aiheuttaa vasemmanpuoleisen ylävatsan täyteläisyyttä tai kipua. Korkea valkosolumäärä voi hidastaa verenvirtausta pienissä suonissa ja aiheuttaa esimerkiksi päänsärkyä tai pitkittyneen kivuliaan erektion eli priapismia. Moni tulee tietoiseksi oireistaan vasta, kun verikokeiden perusteella sairautta aletaan epäillä.

Kiihtyneessä vaiheessa ja blastikriisissä voi oireina olla lisäksi verenvuotoa (nenästä ja limakalvoilta, runsaat kuukautiset), mustelmia, kuumeilua ja luukipuja. Blastikriisi ja siten tällaiset oireet ovat kuitenkin hyvin harvinaisia. Pelkästään oireiden perusteella ei taudin vaihetta voi määrittää.



Kuva mukailtu lähteistä Terveyskirjasto ja Suomen Virtuaaliyliopisto www.solunetti.fi.

KML:n toteaminen eli diagnostiset tutkimukset

KML todetaan eli diagnosoidaan veri- ja luuydintutkimusten avulla. Eri tutkimusten avulla halutaan varmistua, että kyseessä on varmasti KML, jotta hoito voidaan suunnitella oikein.

Seuraavassa kerrotaan käytettävistä tutkimuksista hyvinkin tarkasti. Kukin voi perehtyä niihin haluamallaan tavalla. Paikalliset käytännöt voivat vaihdella, mutta periaatteessa seurataan Euroopan Leukemiaverkoston suosituksia.

Normaalisti veressä esiintyy valkosolujen kypsiä muotoja ja niitä ovat neutrofiilit, lymfosyytit, eosinofiilit, basofiilit ja monosyytit. KML:ssa on ensisijaisesti kyse neutrofiilisten leukosyyttien lisääntymisestä ja niiden varhaismuotojen esiintymisestä veressä.

Verikokeet

Verenkuva

KML:n diagnoosivaiheessa veren kuvassa havaitaan useimmiten valkosolujen määrän huomattava lisääntyminen (leukosytoosi). Valkosolujen erittelylaskennassa eli diffissä nähdään tyypillisessä tilanteessa neutrofiilejä edeltäviä varhaisvaiheen valkosoluja, joita esiintyy normaalisti vain luuytimessä (myelosyytit, metamyelosyytit, promyelosyytit, blastit). Myös eosinofiilien ja basofiilien osuudet voivat olla korostuneet. Joillain nähdään myös verihytaleiden määrän lisääntymistä (trombosytoosi). Anemia eli normaalia alhaisempi veren hemoglobiiniarvo on myös mahdollinen seuraus lisääntyneestä valkosolujen tuotannosta.

Blastien eli hyvin varhaisten neutrofiilien esiastesolujen sekä basofiilien osuukien perusteella arvioidaan taudin vaihetta. Osuudet tutkitaan sekä verestä että luuytimeistä.

Solukuvan perusteella KML:a voidaan epäillä, mutta diagnoosi perustuu *BCR/ABL1*-fuusiogeenin osoittamiseen. Sitä varten tarvitaan erillinen verikoe. Kromosomitutkimus tehdään yleensä luuydinnäytteestä. Verikokeiden kuten veren kuvan vastaukset ovat yleensä käytettävissä samana tai seuraavana päivänä, mutta diagnoosin varmistavat tulokset (kuten *BCR-ABL1*-fuusiogeenin osoitus) saadaan 1-2 viikossa. Verikokeista ja luuytimen mikroskooppitutkimuksesta saatu tieto riittää hoidon kiireellisyuden arviointiin. Koska KML todetaan yleensä rauhallisessa kroonisessa vaiheessa, varsinaisen suunnatun hoidon aloittamista voidaan siirtää, kunnes varmistavat tulokset ovat valmistuneet.

Muut verikokeet

Diagnoosivaiheessa otetaan yleensä myös muita yleistä terveydentilaa ja elinten toimintaa selvittäviä verikokeita. Niiden avulla varmistetaan, että aloitettava hoito on mahdollisimman turvallista.

Luuydintutkimus

Morfologinen tutkimus ja biopsia

Jatkoselvittelynä verenkuvälöydöksille tehdään luuydintutkimus. Yleensä riittää luuytimen imu- eli **aspiraationäyte**. Diagnoosivaiheessa voidaan ottaa luuytimestä myös kudospala eli **biopsianäyte** luuydintilanteen tarkemmaksi selvittämiseksi.

Molemmissa tapauksissa sekä iho että luun pinta puudutetaan huolellisesti. Sen jälkeen otetaan neulalla imunäyte luun sisältä verisoluja tuottavasta luuytimestä. Imunäyte voidaan ottaa joko rintalastasta tai lantioluun takaharjanteesta. Kudospala otetaan aina lantioluusta.

KML:n diagnoosivaiheessa luuydin on yleensä täynnä neutrofiiliarjan valkosoluja. Sen lisäksi basofiili- ja eosinofiilisolujen osuudet voivat olla lisääntyneet kuten veressäkin. Sairauteen viittaa myös verihutialeita tuottavien esiastesolujen eli megakaryosyyttien lisääntyminen ja tyypilliset rakenteelliset muutokset. Maailman terveysjärjestön WHO:n luokituksessa kroonisessa vaiheessa blastisolujen osuus on alle 10 prosenttia, kiihtyneessä vaiheessa 10–19 prosenttia ja blastikriisissä yli 20 prosenttia veren ja/tai luuytimen valkosoluista. Monissa lääketutkimuksissa on käytetty kroonisen vaiheen blastiosuuden ylärajana 15 prosenttia ja blastikriisin rajana 30 prosenttia.

Fuusiogeenin osoittaminen (Syto-molekyyligeneettiset menetelmät)

G-raita-kromosomitutkimus

Nimi G-raita tulee kromosomien Giemsa-värijäysmenetelmästä, mikä mahdollistaa eri kromosomien tunnistamisen niiden koon ja värjäytymisen perusteella. Tutkimuksessa tarkastetaan 20–25 jakautumisvaiheessa olevaa solua. Ph-kromosomi todetaan 95 prosentilla KML-potilaista. Valtaosalla se on muodostunut ns. vakiotranslokaation pohjalta, mutta pienellä osalla voi mukana olla muitakin kromosomeja. Kromosomitutkimus voidaan tehdä myös verestä, jos aspiraattia ei saada.

FISH-tutkimus

FISH-tutkimusta (Fluorescence in Situ Hybridization) voidaan käyttää sekä taudin toteamisvaiheessa että hoitovasteen seurannassa. Siinä kromosomien valittuihin kohtiin kiinnittyvistä koettimista johtuvan värireaktion avulla havaitaan kromosomeissa tapahtuneet geenien siirtymät. Diagnoosivaiheessa tutkitaan 50–100 solua ja seurannassa jopa yli tuhat, joten herkkyys on G-raitatutkimusta parempi. Tämä tutkimus tehdään usein diagnoosivaiheessa fuusiogeenin olemassaolon varmistamiseksi. Hoidon seurannassa sen tuoma lisähyöty on vähäinen PCR-tutkimukseen verrattuna, mutta voi joillain tuoda tarvittaessa hoidonsuunnitteluun tarvittavaa lisätietoa.

PCR-tutkimus

Polymeraasiketjureaktio eli PCR on hyvin herkkä tutkimusmenetelmä. Sitä voidaan käyttää *BCR/ABL*-geenin toteamiseen. Tutkimus voidaan tehdä joko verestä tai luuytimestä otetusta näytteestä. Sillä havaitaan *BCR/ABL*-geenin olemassaolo myös niillä, joilla Ph-kromosomia ei voida todeta kromosomitutkimuksessa (noin viisi prosenttia). PCR-menetelmä tarjoaa helpon ja tarkimman seurantamenetelmän hoitovasteen mittaamiseksi.

Tutkimus tulisi tehdä jo diagnoosivaiheessa, jotta varmistetaan, että potilaan sairaus on seurattavissa rutiinimenetelmällä hoidon aikana. 2-3 prosentilla fuusiogeeni on harvinaista alatyyppiä, jota ei voida rutiinimenetelmällä seurata. Tällöin seurannassa on hyödynnettävä muita menetelmiä.

Muut mahdolliset tutkimukset

Ylävatsan ultraäänitutkimus, keuhkokuva ja sydänfilmi

Taudin toteamisvaiheessa voidaan tehdä **ylävatsan ultraäänitutkimus** pernan koon tarkistamiseksi. Se ei ole välttämätön tutkimus. Perna suurentuu, kun osa liiallisesta solutuotannosta kertyy siihen. Joskus perna suurentuu niin paljon, että sen voi tuntea vasemmalla puolella vatsaa kylkikaaren alapuolella. Sairaustilannetta diagnoosivaiheessa arvioitaessa on tärkeää mitata, kuinka paljon perna ulottuu vasemman kylkikaaren alapuolelle käsin tunnustellen. **Keuhkokuva** tarkistetaan tarvittaessa keuhkojen ja sydämen tilanteen arvioimiseksi ennen lääkettä. **Sydänfilmi** on hyvä tarkistaa aloitettavan lääkityksen turvallisuuden varmistamiseksi. Tiedossa olevan sydänsairauden takia tehdään tarvittaessa **sydämen ultraäänitutkimus** ennen hoidon aloitusta.





KML:n hoito

Jokainen potilas on yksilö

Hoidon valinnassa ja toteutuksessa on otettava huomioon KML:n vaihe ja sairastuneen muut terveyteen vaikuttavat asiat kuten aiemmat sairaudet ja esimerkiksi verisuonisairauksien riskitekijät. Hoito onkin kehittynyt yhä yksilöllisemmäksi.

Tyrosiinikinaasin estäjät

Vuonna 1999 aluksi tutkimuskäyttöön tullut tyrosiinikinaasin estäjä (TKE) imatinibi mullisti KML:n hoidon. Taudin ennuste on muuttunut täysin. Tutkimuskäytöstä lääke siirtyi hyvien tulosten takia varsin nopeasti osaksi normaalia hoitoa. KML:sta on nopeasti tullut valtaosalle sairastuneista aidosti krooninen sairaus. He voivat elää melko lailla normaalia elämää eikä KML merkittävästi vaikuta elinikään. Suomessa imatinibi tuli laajemmin käyttöön 2001–2002.

Tyrosiinikinaasin estäjät ovat päivittäin otettavia tabletti- tai kapseli-muotoisia lääkkeitä. Niiden vaikutus kohdistuu KML:n kannalta keskeiseen tapahtumaan eli poikkeavan fuusiogeenin tuottaman virheellisen tyrosiinikinaasiproteiinin toiminnan estämiseen. Solujen yliaktiivinen jakautuminen estyy ja niiden elinkaari normalisoituu.

KML:n hoidossa käytettävät tyrosiinikinaasin estäjät jaetaan ensimmäisen, toisen ja kolmannen sukupolven lääkkeisiin. Ensimmäisen sukupolven lääkkeisiin kuuluu vain imatinibi, joka on ollut käytössä ihmisillä kesäkuusta 1998 lähtien. Yli seitsemäntoista vuoden käytön perusteella imatinibi on osoittautunut varsin turvalliseksi ja hyvin siedetyksi lääkkeeksi.

Toisen sukupolven lääkkeisiin kuuluvat dasatinibi, nilotinibi ja bosutinibi. Niistä dasatinibi ja nilotinibi ovat olleet Suomessa määrättävissä 2006–2007 lähtien ja bosutinibi 2013 lähtien. Näillä kolmella lääkkeellä tehdyissä lääketutkimuksissa suomalaisia potilaita on ollut mukana yli kymmenen vuoden ajan. Nämä lääkkeet ovat tutkimuksissa osoittautuneet tehokkaammiksi ja vähintään yhtä hyvin siedetyiksi kuin imatinibi, kun hoidetaan juuri todettua sairautta. Tehokkuus on näkynyt sekä hoitovasteen nopeutumisenä että syvenemisenä. Myös harvinainen taudin muuntuminen edenneeseen vaiheeseen lääkkehoidon aikana on estynyt paremmin toisen sukupolven lääkkeillä. Ensivaiheen hoidonvalinnan vaikutus kokonaisenaikaan on vielä todentamatta.

Kaikki kolme toisen sukupolven lääkettä ovat myös osoittaneet huomattavaa tehokkuutta potilailla, jotka ovat joutuneet vaihtamaan lääkitystä imatinibista joko tehon puutteen tai haittavaikutusten takia. Tulokset ovat jonkin verran parempia, jos vaihdon syynä ovat siedon ongelmat.

Ensimmäisen ja toisen polven TKE:t sitoutuvat käytännössä samaan vaikutuskohtaan. Sitoutumiskohdan muodostavaa valkuaisista koodaavassa geenissä voi olla mutaatioita, jotka saavat aikaan rakenteeltaan muuttuneen sitoutumiskohdan. Tällöin lääkemolekyylillä ei pääse kiinnittymään eikä lääkevaikutusta saada aikaiseksi. Imatinibille tunnetaan yli 100 erilaista vastustuskyvyn aiheuttavaa mutaatiota. Ne ovat harvinaisia kroonisen vaiheen potilailla. Mutaatiot selittävät kuitenkin noin puolet huonon hoitovasteen tapauksista. Dasatinibille, nilotinibille ja bosutinille näistä mutaatioista vastustuskykyisiä on kullekin vain muutama ja vastustuskykyiset mutaatiot onneksi vaihtelevat lääkkeestä toiseen. Näin imatinibihoidon jälkeen on yleensä mahdollista löytää tehoava hoito, kun syynä huonoon vasteeseen on mutaatio. Vain T315I-mutaatio aiheuttaa vastustuskyvyn kaikille ensimmäisen ja toisen polven estäjille.

Kolmannen polven tyrosiinikinaasin estäjänä voidaan pitää ponatinibia. Sen sitoutuminen fuusioproteiiniin tapahtuu eri tavalla, jolloin vältetään yksittäisen mutaation sitoutumiskohtaa muokkaavan muutoksen aiheuttama haitta. Kahden mutaation esiintyminen samaan aikaan voi aiheuttaa tehon menetyksen myös ponatinibille. Ponatinibilla on saatu huomattavalla osalla tutkituista merkittävää hoitovastetta vielä muiden TKE- lääkkeiden osoittauduttua edeltävästi tehottomiksi.

Odotettavissa olevan tehokkuuden lisäksi on lääkettä valittaessa otettava huomioon kunkin lääkkeen yksilöllinen haittavaikutuskirjo ja kunkin hoidettavan mahdolliset tiedossa olevat riskit kohdata osin vakaviakin haittavaikutuksia lääkityksen aikana. Lisäksi kalliiden lääkkeiden hinta ja korvattavuustilanne vaikuttavat hoidon valintaan.

Lääkkeiden annostelu

Lääkkeen ja sen annoksen määrää aina lääkäri. Lääkkeen annostusta ei tule muuttaa omin päin neuvottelematta hoitavan lääkärin kanssa.

Imatinibi ja dasatinibi otetaan mielellään aterian yhteydessä nesteiden kera. Tyhjiään vatsaan otettuna suolisto-oireiden mahdollisuus kasvaa. Nilotinibi tulee tasaisen imeytymisen varmistamiseksi ottaa vähintään kahden tunnin paaston jälkeen eikä tuntiin lääkkeenoton jälkeen saa syödä. Ravinto voi lisätä lääkkeen imeytymistä siinä määrin, että lääkeaineen pitoisuus veressä voi nousta tarpeettoman korkealle ja sivuvaikutusten riski kasvaa. Bosutinibi ja ponatinibi voidaan ottaa riippumatta ruokailuista.

Käytössä olevista tyrosiinikinaasin estäjistä on olemassa lääkeyritysten tekemät potilasoppaat, joissa käydään läpi kyseisen lääkkeen käyttöön liittyvät keskeiset asiat. Oppaita voi kysyä omasta hoitopaikasta.

Lääkkeiden korvattavuus

KML:n hoito TKE-lääkkeillä on yleensä erityiskorvattua eli siitä ei synny potilaalle merkittäviä kustannuksia. Lääkehoidon korvattavuus perustuu BCR/ABL1-fuusiogeenin osoittamiseen edellä kuvatusti. Kun tulos on saatu, lääkäri tekee B-lausunnon todetusta KML-sairaudesta ja aloitettavasta TKE-lääkkeestä erityiskorvattavuutta varten. Todistus voidaan toimittaa hoitopaikasta suoraan Kelaan ja kotiin tulee päätös korvattavuudesta ja uusittu Kela-kortti. Päätös korvattavuudesta on apteekkien nähtävissä, kun päätös on tehty eikä uusittu Kela-kortti ole lääkettä haettaessa välttämätön.

Päätöksen saaminen voi kestää 2-3 viikkoa. Sairaaloissa voi olla hieman erilaisia käytäntöjä KML-lääkityksen aloittamisessa, mutta rauhallisessa kroonisessa vaiheessa ei muutaman viikon viiveellä lääkityksen aloittamisessa ole merkitystä. Uuteen Kela-korttiin tulee korvausnumero KML-sairaudesta (117, leukemiat, muut pahanlaatuiset veri- ja luuydinaudit sekä pahanlaatuiset imukudostaudit) ja erikseen korvattavasta lääkkeestä omalla numerollaan. Korvattavuutta lääkkeelle on nykyisellään haettava uudella lausunnolla kolmen vuoden välein, vaikka muutosta hoidossa ei tapahtuisi. Myös leukemiadiagnoosilla saatava korvausoikeus on rajalliseksi ajaksi, joten uusimisesta on huolehdittava viiden vuoden kuluttua. Tämä

koskee lähinnä mahdollisesti tarvittavia tukilääkkeitä. TKE-lääkitystä vaihdettaessa lääkekohtaista korvattavuutta on haettava uudelleen kyseiselle lääkkeelle.

Tätä kirjoitettaessa toukokuussa 2017 erityiskorvattavia ensimmäisenä hoitona käytettäviä lääkkeitä uudelle potilaalle ovat imatinibi (Glivec®, rinnakkaisvalmisteet nimetty Imatinib + lääkeyrityksen nimi) ja nilotinibi (Tasigna®). Lausunnossa anotaan käyttöön valittua TKE-lääkettä. Dasatinibia (Sprycel®) voidaan anoa erityiskorvattuna käyttöön toisen linjan hoitona siirryttäessä siihen esimerkiksi imatinibista. Samoin nilotinibia voidaan anoa käyttöön imatinibin jälkeen.

Bosutinibi (Bosulif®) on joulukuun alusta 2015 myös kokonaan korvattava jo imatinibin jälkeenkin, jos katsotaan että dasatinibia tai nilotinibia ei voida turvallisesti käyttää ja luonnollisesti näiden lääkkeiden kokeilemisen jälkeen, jos riittävää hoitovastetta ei ole saavutettu. Ponatinibi on peruskorvattu eli vuotuisen lääkekaton täyttymisen jälkeen loppuvuoden lääkityksestä ei joudu maksamaan. Indikaatio on käytännössä 3. ja 4. linjan hoidossa, kun ainakin imatinibi ja nilotinibi tai dasatinibi on kokeiltu tai mikäli potilaalla on todettu T315I mutaatio.

Huhtikuun alusta 2017 imatinibin rinnakkaisvalmisteet ovat kuuluneet geneerisen substituution piiriin eli apteekin tulee toimittaa hinnaltaan halvinta imatinibivalmistetta. Rinnakkaisvalmisteiden kuukausihinta on huhtikuun 2017 hinnoilla 28 prosenttia alkuperäisvalmisteen hinnasta ja se saattaa jatkossa edelleen kilpailun myötä laskea. Alkuperäisvalmisteen käytölle ei ole myöskään lääketieteellisiä perusteita vaan myyntiluvan saaneiden rinnakkaisvalmisteiden katsotaan vastaavan alkuperäistä riittävässä määrin tehon ja turvallisuuden osalta.

Lääkkeiden annokset

Ensivaiheen hoitona käytettävistä lääkkeistä imatinibin suositusannos on 400 mg kerran päivässä. Tämä koostuu joko neljästä 100 mg tabletista/kapselista tai yhdestä 400 mg tabletista. Nilotinibin aloitusannos on 600 mg päivässä ja se annostellaan kahtena kahden 150 mg kapselin annoksena. Annosnosto on mahdollista 200 mg kapselien avulla suositeltuun maksimiannokseen 400 mg kahdesti päivässä. Dasatinibin aloitusannos on 100 mg kerran päivässä, mikä tarkoittaa kahta 50 mg tablettia kerralla. Tarjolla on myös 20 mg ja 70 mg vahvuudet. Bosutinibia on 100 mg ja 500 mg vahvuudet ja aloitusannos on 400-500 mg kerran päivässä. Ponatinibin tablettivahvuudet ovat 15 mg ja 45 mg. Aloitusannos on käyttöaiheen mukaan 45 mg kerran päivässä. Lääkkeiden annostelussa käytetään kuitenkin tarvittaessa potilaskohtaista harkintaa hyötyjä ja haittoja puntaroiden.

Hyvän hoitovasteen saavuttavilla erinomainen ennuste

Tieto imatinibin ja myöhempien TKE-lääkkeiden tehosta KML:n hoidossa perustuu lukuisiin kansainvälisiin tutkimuksiin, joissa on hoidettu tuhansia potilaita. Pisimmät raportoidut seuranta-ajat ovat kymmenen vuoden luokkaa. Potilaiden ennuste on erinomainen, jos hoidolla saavutetaan tavoitteiden mukainen hoitotulos eli vaste. Hoidon tavoitteesta kerrotaan tarkemmin seuraavassa kappaleessa. Kroonisen vaiheen KML:n ei käytännössä menehdytä. Hyvän hoitotuloksen saavuttaneiden potilaiden taudin etenemisen riski on erittäin pieni. Tämä riski ja riski hoidon muusta muutostarpeesta kasvaa niillä, joiden kohdalla tavoitteista jäädään. Hoidon keskeinen tavoite edelleen on sairauden etenemisen estäminen. TKE-lääkkeiden käyttö on valtaosalla ennusteen kannalta hyödyllistä aiemmin käytettävissä oleviin hoitoihin verrattuna, vaikka vaste ei olisi tavoitteiden mukainen.



Hoidon seuranta ja tavoitteet

Lääkehoidon tehoamista seurataan säännöllisten veri- ja luuydinnäytteiden avulla. Näin voidaan varmistaa, että lääkitykselle on saatu haluttu hoitovaste sekä seurata, ettei lääkehoidosta aiheudu haittavaikutuksia muulle elimistölle.

Verikokeet

Hoidon turvallisuuden seuraaminen

Kokeet ja niiden tulosten seuranta saattavat tuntua vaivalloisilta, aikaa vieviltä ja jopa epämiellyttäviltä, mutta ne kuuluvat olennaisesti elämään KML:n kanssa. Säännölliset kokeet varmistavat hoidon turvallisen etenemisen ja hoidon tehokkuuden arvioinnin.

Kun lääkitys on aloitettu, veren soluarvoja seurataan aluksi 1-2 viikon välein. Veren valkosolumäärä normalistuu yleensä 3-4 viikon kuluessa. KML on kantasolusairaus, ja sen takia myös osa punasolu- ja verihiutaletuotannosta voi olla tautiperäistä. Lääkehoito vaikuttaa tällöin luonnollisesti myös näihin soluryhmiin. Terveen solutuotannon toipuminen korvaa vähitellen lääkityksellä hävitetyt solut. Veriarvojen korjaantuminen tapahtuu käytännössä kaikilla. Pelkkä verenkuvan siistiytyminen ei ole kuitenkaan pitkäaikaisennustetta parantava asia ja siihen päästään perinteisillä solunsalpaajillakin.

Ensimmäisten kolmen hoitokuukauden aikana voi soluarvoissa esiintyä vaihe, jolloin ne laskevat normaalitason alapuolelle. Yleensä tilanne korjaantuu 3-4 kuukauden hoidon jälkeen, kun luuydintuotanto on normalistunut. Kuuden kuukauden hoidon jälkeen yleensä riittää veriarvojen seuranta kuukauden välein. Verenkuvan lisäksi verikokeilla seurataan erityisesti maksan ja munuaisten toimintaa. Verikoetilanteen vakiinnuttua riittää seuranta kolmen kuukauden välein.

Seurannassa käytettyjä verikoetutkimuksia:

Lyhenne	tutkimus	normaalialueet suunnilleen
Hb	hemoglobiini	N 117-155g/L M 134-167g/L
Leuk	veren valkosolut	3.4- 8.2 x10E9/L
Trom	veren trombosyytit, verihiutaleet	150-360 x10E9/L
Neut	neutrofiilit	1.5- 6.7 x10E9/L
Krea	kreatiniini, munuaiskoe	<100 umol/L
Alat, Asat, Afos	maksakokeita	<50 U/L, Afos <110 U/L

Hoitovasteen mittaaminen

KML:ssa esiintyvän BCR/ABL-fuusiogeenin määrää voidaan mitata verinäytteestä tehtävällä tutkimuksella. Sitä voidaan kutsua jäännöstitutkimukseksi tai yksinkertaisesti veren PCR:ksi. Jäännöstaudin määrää seurataan alkuun kolmen kuukauden välein. Kun hoitovaste on toistuvasti tavoitteen mukaisella tasolla, voidaan siirtyä kuuden kuukauden välein tapahtuvaan määrittelyyn. PCR on nykyisin tärkein hoitotuloksen seurantakeino.

PCR-tutkimuksessa sairauteen liittyvän BCR/ABL-fuusiogeenin kopia-määrää otetussa näytteessä verrataan samasta näytteestä mitattavaan, soluissa normaalisti esiintyvän vertailugeenin määrään. Suomessa käytössä oleva vertailugeeni on yleensä GUS. Toinen yleinen vertailugeeni on ABL. Tulos ilmoitetaan prosenttilukuna ja vertailtavuuden mahdollistamiseksi laboratorioilla on varsin monivaiheisen projektin avulla lasketut korjauskertoimet. Näin tulokset ovat ilmoitettavissa ns. IS-asteikolla (International Scale = Kansainvälinen asteikko). Lisäksi tulos voidaan ilmoittaa vähenemänä suhteessa oletettuun lähtötasoon. Tällöin käytetään logaritmistä asteikkoa ja luokkia MR1 ($\leq 10\%$), MR2 ($\leq 1,0\%$), MR3 ($\leq 0,1\%$) = MMR, MR4 ($\leq 0,01\%$), MR4.5 ($\leq 0,0032\%$) ja MR5 ($\leq 0,001\%$). (MR = Molecular Response).

PCR-tuloksen tulkinta ei ole helppoa. Asian yksinkertaistamiseksi lähtöoletus on, että diagnoosivaiheessa tulos on keskimäärin 100 prosenttia eli fuusiogeeniä ja vertailugeeniä esiintyisi näytteessä yhtä paljon. Yksittäisen potilaan todellinen tulos voi kuitenkin olla muutamasta prosentista yli 150 prosenttiin. Lähtötilanteen tason ja alkuvaiheen sairausmäärän vähenemisen vauhdin merkitystä hoitotulokseen selvitellään.

Tulostavoite muuttuu hoidon edetessä. Kolmen kuukauden näytteessä tavoitteen mukainen tulos on $<10\%$ prosenttia. Tavoitteen saavuttaminen tarkoittaa, että tarvetta hoidon muuttamiselle ei ole.

Kuuden kuukauden hoitotavoite on MR2 ($<1,0\%$) ja 12 kuukauden tavoite MR3 ($<0,1\%$, MMR). Tämän tason saavuttaminen ja säilyttäminen ovat keskeiset tavoitteet TKE-hoidolle. Tämän tason saavuttaneiden ja säilyttäneiden riski sairauden etenemiselle on 2-3 vuoden hoidon jälkeen erittäin pieni.

Pidempään hoidetuista potilaista osalla tautigeenin esiintyminen on jo niin vähäistä, että PCR-tutkimuksessa ei saada fuusiogeenistä havaintoa enää ollenkaan. Se ei tarkoita sairauden häviämistä kokonaan vaan tutkimuksella on oma rajallinen herkkyytensä. Se on riippuvainen monista tekijöistä lähtien verinäytteen laadusta aina laboratoriossa käytettävän menetelmän ja laitteiston laatuun. Lausunnoissa ilmoitetaan tuloksen

olevan alle herkkyystason ja tämä kullekin tutkimuskerralle yksilöllinen herkkyys ilmoitetaan lausunnossa IS-asteikon mukaisena prosenttilukuna. Negatiivisen ja positiivisen raja on keinotekoinen ja tutkimustekniikan kehittymisen myötä voidaan havaita yhä pienempiä tautimääriä. Tärkeää on arvioida, onko tautimäärässä havaittavissa todellista lisääntymistä vai onko kyse tutkimuskertakohtaisen herkkyystason muutoksista. Sen takia MR-luokkien käyttöä tuloksen ilmoittamisessa tulisikin hyödyntää kuvaamaan hoitovasteen tasoa ja todellisia muutoksia.

On hyvä ymmärtää, että tutkimus on teknisesti monivaiheinen alkaen otettavan verinäytteen laadusta ja määrästä. Saatuun tulokseen on syytä suhtautua hyvänä arviona todennäköisestä tulostasosta. Maailman parhaaksi arvioidussa laboratoriossa Australiassa tehtiin yhden näytteen analyysi 96 kertaa ja tulokset kyseisestä samasta näytteestä vaihtelivat 5 prosentin ja 15 prosentin välillä. Varsinkin pieniä tautimääriä tutkittaessa vasta tuloksen viisinkertaistumista on syytä pitää mahdollisesti merkittävänä muutoksena.

Luuydintutkimukset

Morfologia

Luuytimen solukuva korjaantuu käytännössä valtaosalla kolmen kuukauden hoidon aikana. Sen jälkeen se ei sellaisenaan tarjoa rutiinisti otettuna merkittävää lisätietoa hoitoa ohjaamaan. Luuydintutkimus on syytä uusaa, jos verenkuva-arvot huonontuvat selittämättömästi hoidon aikana.

Kromosomitutkimus

Edellä kuvattu menetelmä KML:n tautimäärän mittaamiseksi on luuytimestä tehtävä kromosomitutkimus. Siinä tutkitaan vähintään 20 solun kromosomit ja lasketaan, kuinka monessa on vielä nähtävissä Ph-kromosomi. Tutkimus on siis huomattavasti epäherkempi kuin verestä tehtävä PCR-tutkimus eikä sille yleensä ole käyttöä ainakaan hyvän hoitovasteen saavilla ensimmäisen hoitovuoden jälkeen. Kolmen kuukauden hoidon jälkeen tulostavoite on $\leq 7/20$ (35 %) tutkittua solua. Se vastaa suunnilleen MR1-tasoa veren PCR-tutkimuksessa (≤ 10 %). Kuuden kuukauden hoidon jälkeen tavoitteena oleva täysi sytogeneettinen vaste (CCyR) tarkoittaa, että yhtään Ph-kromosomipositiivista solua ei ole havaittavissa. Tämä vastaa suunnilleen MR2-tasoista vastetta veren PCR:ssä (≤ 1 %). Tutkimuksella ei siis voida arvioida pitkäaikaisennusteen kannalta keskeisen MR3-tason (≤ 0.1 %) vasteen saavuttamista. Kromosomitutkimus on toisaalta ainoa keino havaita ennusteen kannalta huolestuttavat uudet muutokset tutkituissa soluissa. Tällainen ilmiö on kuitenkin varsin harvinainen. Käytännöt sairaaloiden välillä voivat olla erilaisia ja seuranta pelkän PCR-tutkimuksen avulla on mahdollista. Lisätutkimuksena kromosomialyysi on paikallaan, jos hoitovaste on selvästi muuta kuin tavoitteen mukainen.

FISH-tutkimuksessa voidaan tutkia jopa yli tuhannesta solusta BCR/ABL1-fuusiogeenin syntyyn johtavan translokaation esiintymistä. Näin päästään periaatteessa MR3-tasoa vastaavaan herkkyYTEEN. Tutkimus on valtaosalla seurannassa tarpeeton, koska PCR-seuranta verestä täyttää tarpeen syvemmän hoitovasteen seuraamisesta. FISH-tutkimus voi tulla kyseeseen tarkentavana tutkimuksena, kun G-raitatutkimuksen tulos on jo normaali, mutta PCR- tulos vielä >0.1 %.

Mutaatiotutkimus

Jos hyvä hoitovaste menetetään tai sitä ei ylipäätään saavuteta, voidaan syytä selvittää tekemällä ABL-geenin mutaatiotutkimus. ABL-geenin mutaatiot muuttavat sen tuottaman valkuaisaineen rakennetta niin, ettei lääke pysty enää sitoutumaan siihen. Mutaatiot selittävät noin puolet hoitovasteen menetyksistä.

KML:a sairastavilla voidaan nykyaikaisilla geenien analysointimenetelmillä osoittaa diagnoosivaiheessa useita geneettisesti erilaisia klooneja. Kaikki tautisolut eivät siis ole geneettisesti aivan identtisiä. Yksittäisen henkilön sairaus onkin hyvä mieltää joukoksi muuntuneita solulinjoja. Mikäli jokin kloni ei ole herkkä annettavalle hoidolle, sen määrä alkaa seurannassa lisääntyä. Tällöin alkuun toivotusti kehittyvä hoitovaste alkaa tasaisesti huonontua. Tällaiset epäherkät kloonit eivät ole biologisesti aggressiivisempia kuin herkät muodot. Kloonin määrä lisääntyy, koska hoito ei siihen tehoa. Tällaiset tautimäärän lisääntymiset havaitaan yleensä ensimmäisten 1,5-2 vuoden hoidon aikana eikä ilmiö ole enää todennäköinen kolmen vuoden onnistuneen hoidon jälkeen. Uusimmilla menetelmillä saadaan esille hyvin pieniäkin mutatoituneen taudin määriä, joiden kliininen merkitys on epäselvä. Nykyisellään mutaatioanalyysiä ei rutiinisti diagnoosivaiheessa tehdä. Tulevaisuudessa geenianalytiikan saatavuuden parantuessa tällainenkin voi tulla kyseeseen, mutta saatavan tiedon vaikutus hoidon valintaan voi olla vähäinen.

Yleistä seurantakäytännöistä

Seurantakäytännöt voivat vaihdella hoitopaikoittain. Jos henkilö osallistuu lääkehoidotutkimukseen, seuranta on yleensä tiheämpää kuin edellä on kuvattu. Vastaavasti monen vuoden hoidon jälkeen riittää yleensä harvempi seuranta. Hoito ja seuranta räätälöidään aina yksilöllisesti potilaan ja hoitotilanteen mukaan.

Hoidon sivuvaikutukset ja niiden hoito

Sivuvaikutusten esiintyminen on yksilöllistä

Tyrosiinikinaasin estäjiä kutsutaan usein täsmälääkkeiksi. Niiden vaikutus kohdistuu tehokkaasti siihen solutoiminnan poikkeavuuteen, joka aiheuttaa kroonista myelooista leukemiaa. Nämä lääkkeet vaikuttavat kuitenkin myös muihin kohteisiin elimistössä, mikä selittää osan sivuvaikutuksista.

TKE-hoidon aikana koetut erilaiset oireet eivät siis yleensä aiheudu itse sairaudesta. Oireet voivat myös liittyä muihin tavallisiin elimistön tapahtumiin. Ilmaantuvat oireet eivät siis kerro KML:n tilanteesta. Kaikista oireista tulee kertoa hoitavalle lääkärille. Hän selvittää, ovatko kysymyksessä lääkeytöksen liittyvät oireet ja tarvitaanko tarkempia tutkimuksia.

Seuraavassa muutamia termejä kirjoittajien selittäminä:

Lääkkeen hoitovaikutus: Lääkkeen aikaansaama toivottu muutos elimistössä. KML:ssa pyritään tautiin liittyvän solutuotannon minimoimiseen.

Sivuvaikutus: Lääkkeen aiheuttama ei-toivottu muutos elimistössä. Osa sivuvaikutuksista voi olla myös hyödyllisiä, tai niistä ei synny todellista haittaa.

Oire: Tuntemus tai kokemus, jonka aiheuttaa sairaus tai lääkeainevaikutus. On tuskin mahdollista kehittää lääkettä, joka tehoaisi kaikilla eikä aiheuttaisi mitään tuntemuksia kenelläkään. Pelkästään lääkkeen ottaminen tapahtumana voi aiheuttaa oireita.

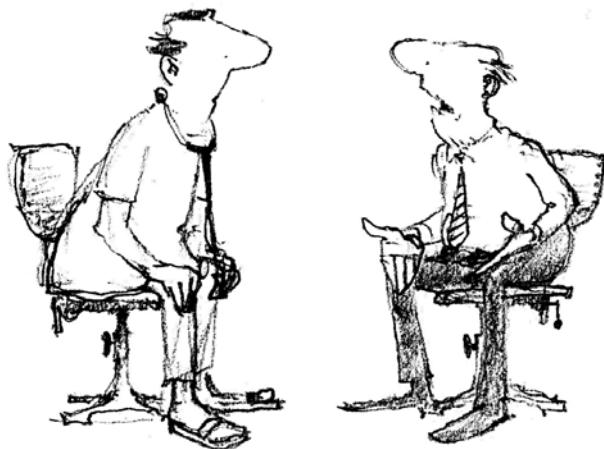
Sivuoire: Lääkkeen sivuvaikutuksen pohjalta kehittyvä oire, joka on siis subjektiivinen kokemus eikä välttämättä objektiivisesti mitattavissa. Valtaosa tyrosiinikinaasin estäjien aiheuttamista sivuoireista ovat onneksi lieviä ja monet ohimeneviä.

Haittavaikutus: Sivuvaikutus tai -oire, joka aiheuttaa elimistöön tai vointiin muutoksen, joka voi olla terveydelle haitallinen lyhyen tai pitkän ajan kuluessa tai uhata hoidon onnistunutta toteuttamista. Haittavaikutukset on mahdollista arvioida sitä varten suunnitelluilla asteikoilla objektiivisesti.

Haittojen merkitys arvioidaan yksilöllisesti

Kun lääkäri arvioi lääkkeen haittavaikutuksia, hän selvittää kokonaistilanteen. Huomioon otetaan aina sairauden tilanne ja hoidon vaihe, oireen aiheuttamat ongelmat päivittäisessä elämässä ja lääkehoidon toteuttamisessa sekä käytettävissä olevat muut hoitovaihtoehdot.

Oireet hoidon aikana voivat johtua lääkkeestä tai hoidettavasta sairaudesta, muista sairauksista ja niiden lääkityksistä tai kokonaan muista tekijöistä. Kuten muissakin kroonisissa sairauksissa, voidaan KML:n hoidossa



nykyisin miettiä lääkkeen vaihtamista, jos käytössä olevan lääkkeen varmistetusti aiheuttamat sivuoireet merkittävästi huonontavat elämänlaatua.

Verikokeissa seurattavien maksa-arvojen huomattava nousu hoitoon liittyen on useimmiten lääkettä käyttävälle oireeton ilmiö. Silti se voi olla pakottava syy vaihtaa lääkkeestä toiseen. Maksa-arvojen nousu on esimerkki haittavaikutuksesta, joka jatkuessaan voisi uhata lääkettä käyttävän terveyttä. Ilmiö on korjaantuva, jos sen aiheuttava lääkehoito keskeytetään ajoissa.

Sivuvaikutuksista ja jaksamisesta tulee keskustella

Sivuvaikutuksia ei voida käytännössä välttää. Sivuoireista hoidon aikana pitää aina kertoa hoitavalle lääkärille, sillä ne voivat kehittyä hoitoa uhkaaviksi painolasteiksi.

Sivuoireita voi jonkin verran ehkäistä nauttimalla lääkkeitä aina ohjeiden mukaisesti. Osa sivuoireista on sellaisia, että ne menevät ohi tai lievittyvät, vaikka lääkitystä jatkettaisiinkin ilman keskeytyksiä. Ongelmallisimmissa tilanteissa lääkitystä voidaan muuttaa. Sivuoireita voidaan hoitaa tarvittaessa niitä lievittäviksi tai ehkäiseviksi lääkkeillä. Keskustelu hoitavan lääkärin tai asiaan perehtyneen hoitajan kanssa auttaa arvioimaan, onko syytä toimenpiteisiin.

Kun arvioidaan sivuoireiden merkitystä, pitää muistaa, että kyse on kroonisen syöpäsairauden hoidosta. Tyrosiiniinikinaasin estäjähoidon hyöty on moninkertainen verrattuna aikaisempiin hoitoihin. Tavoiteltu hoitotulos voidaan saavuttaa vain säännöllisellä lääkkeenkäytöllä. Lievien sivuoireiden sietämiseen on monesti vain sopeuttava.

Haittavaikutuksia voi ehkäistä

Haittavaikutusten hoidossa iso merkitys on niitä ehkäisevillä toimilla: on huolehdittava riittävästä ja oikeasta ravinnosta, nautittava riittävästi nestettä ja levättävä. Henkinen jaksaminen helpottaa myös ruumiillisten oireiden sietämistä. KML ei ole itse aiheutettu sairaus eikä sitä voi myöskään omilla toimilla parantaa, mutta terveelliset ja kohtuutta kunnioittavat elämäntavat auttavat jaksamaan kroonisen sairauden kanssa.

Muiden lääkkeiden yhteisvaikutukset KML-lääkityksen kanssa on myös syytä tarkistuttaa. Potilaan tulee kertoa lääkärille kaikista käyttämistään lääkkeistä, myös mahdollisista vaihtoesto- tai luontaislääkkeistä.

Apuvälineet vastaanotolle

Lääkekortti on erittäin hyödyllinen kumppani. Siihen voi täyttää kaikkien käytössä olevien lääkkeiden ajantasaiset tiedot. Lääkekortista lääkäri näkee helposti kaikki käytössä olevat lääkkeet ja se lisää lääkehoidon turvallisuutta. Kortin voi tehdä näppärästi netissä osoitteessa www.laakekortti.fi ja sen voi tulostaa taskukokoiseksi. Kortin voi tehdä myös itse.

Jos mieleen tulee hoidon aikana kysymyksiä, on ne hyvä kirjata muistiin. Kun muistiinpanot ottaa mukaan lääkärin vastaanotolle, muistaa tärkeät asiat tuoda esille.

Myös särkylääkkeiden käyttö on tärkeä tieto lääkärille: miksi ja milloin niitä on tarvinnut ja kuinka paljon? Lääkärin kanssa kannattaa neuvotella särkylääkkeiden turvallisesta käytöstä. Suositellut lääkkeet voivat vaihtua veriarvojen muuttumisen myötä.

Hematologiset haittavaikutukset

Tyrosiinikinaasin estäjien haittavaikutukset jaetaan hematologisiin eli veren soluarvojen muutuksiin ja ei-hematologisiin, joihin kuuluvat muut oireet ja löydökset. Hoitamattomassa tilanteessa merkittävä osa verisolutuotannosta on peräisin Ph-kromosomipositiivisista kantasoluista. Kun lääkitys hävittää tämän solukon, terve solutuotanto ei ehkä palaudukaan riittävän nopeasti korvaamaan syntyvää vajetta. Näin syntyy hematologisia haittavaikutuksia.

Tämän seurausta ovat normaaliarvojen alapuolelle laskevat veriarvot. Haitta on onneksi tavallisesti vähäinen ja menee ohi, kun terveen solukon määrä palaa normaaliksi. Veriarvot ovat yleensä matalimmillaan 2–3 kuu-kauden kuluttua hoidon aloituksesta. On harvinaista, että tyrosiinikinaasin estäjähoido jouduttaisiin haitan vuoksi lopettamaan kokonaan.

Vaikea anemia haittavaikutuksena kehittyi noin viidelle prosentille imatinibia tai nilotinibia käyttävistä ja hieman yleisemmin potilaille, jotka käyttävät dasatinibia. Vaikeaksi anemia todetaan vasta, kun hemoglobiinitaso on alle 80 g/l. Verihiutale- eli trombosyyttiarvot huonontuvat merkittävästi 8–12 prosentilla potilaista. Taudin edenneissä vaiheissa verenkuvamuutokset ovat selvästi yleisempiä kaikilla lääkkeillä. Matalaa hemoglobiinitasoa eli anemiaa voidaan tarvittaessa hoitaa punasolusiiroilla. Tämä on yleensä tarpeen vain taudin toteamisvaiheessa ja hoidon alkukuukausina.

Tyrosiinikinaasin estäjähoidolla on myös pitkäaikaiskäytössä vaikutusta normaaliin solutuotantoon. Hemoglobiinitaso jää monilla alemmaksi kuin se oli ennen sairastumista. Jos anemia ilmaantuu myöhemmin hoidon aikana, lääkäri selvittää sen muut mahdolliset syyt. Lievä anemia aiheuttaa harvoin oireita, sillä elimistö tottuu melko pian lievästi laskeneeseen tasoon. Anemiaa voidaan tarvittaessa hoitaa antamalla pistoksina punasolutuotantoa kiihdyttävää erytropoietiinihormonia. Tämä ei ole tarpeen, jos hemoglobiinitaso säilyy tasolla >100 g/l.

Verihiutalesiirtoja voidaan tarvita, jos trombosyyttien määrä laskee voimakkaasti. Näin merkittävä lasku on kuitenkin hyvin harvinainen. Matala neutrofiilitaso voi lisätä riskiä bakteeriperäisille tulehdustaudeille, jos neutrofiilit laskevat alle tason $0.5 \times 10^9/L$. Tyrosiinikinaasin estäjähoitoa käyttävillä ei ole esiintynyt muita ihmisiä enempää merkittäviä tulehduksia. Neutrofiilitasoa voidaan tarvittaessa korjata valkosolutuotantoa tehostavilla kasvutekijäpistoksilla.

Tyrosiinikinaasin estäjähoidon tavoitteena on Ph-positiivisen solukon hävittäminen, joten alkuvaiheen veriarvomuutokset ovat yleisiä. Hoidossa pyritään välttämään pitkiä lääketaukoja ja tarvittaessa käyttämään edellä kuvattuja tukihoitoja, jotta alkuvaiheen hoitotulosta ei tarpeettomasti heikennettäisi. Annosmuutokset ja tauot ovat kuitenkin joskus tarpeen hoidon turvallisuuden varmistamiseksi.

Ei-hematologiset haittavaikutukset

Ei-hematologisia haittavaikutuksia ja sivuoireita esiintyy valtaosalla potilaista. Pahoinvointi, lihaskrampit ja -kivut, nivelkivut, ihottumat, ihon kuivuus, heikotus, päänsärky, vatsakivut, ripuli, oksentelu ja maksa-arvojen nousu ovat tyrosiinikinaasin estäjiä käytettäessä esiintyviä tyypillisiä sivuoireita.

Väsymys ja yleinen voimattomuus voivat liittyä lääkkeen käyttöön ilman anemiaakin. Ylimääräistä nesteiden kertymistä eli nesteretentiota esiintyy monilla imatinibia käyttävillä potilailla aiheuttaen turvotusta silmi-

en ympärillä ja alaraajoissa. Dasatinibia käyttävistä noin 10–15 prosentilla havaitaan hoidon kestäessä nesteen kertymistä keuhkopussiin. Tämä mahdollisuus huomioidaan seurannassa.

Silmien oireilua, kuten kuivuutta, vetistystä ja näkökyvyn ajoittaisia muutoksia, esiintyy myös usein erityisesti imatinibia käyttävillä. Silmälääkärin arvio voi varmuuden vuoksi olla paikallaan.

Tyrosiinikinaasin estäjien mahdollisia sydänvaikutuksia on tutkittu runsaasti. Tutkimuksissa ei ole havaittu merkittäviä vaikutuksia sydänlihaksen toimintaan. Sydänongelmia ei näytä syntyvän henkilöille, joilla ei ole aiempaa sydänsairautta. Jos henkilöllä on jo aiemmin todettu sydänsairaus, lääkäri seuraa tilannetta ja tarvittaessa tehdään tarkentavia sydäntutkimuksia. Vaikeat sydänongelmat voivat olla este lääkkeen käytölle. Sydänfilmi on hyvä ottaa kaikilta ennen lääkityksen aloittamista ja uudelleen 2-3 viikon lääkkeenkäytön jälkeen, jotta mahdollinen lääkkeen vaikutus sydämen sähköjärjestelmään tulee tarkistettua. Lievä muutos havaitaan lähes kaikilla, mutta merkittävän tasoinen muutos on hyvin harvinainen.

Nilotinibia ja ponatinibia käyttäneillä todettiin varsinkin isoimmilla annoksilla enemmän sydän- ja verisuonitapahtumia kuin imatinibia käyttävillä. Ongelmina esiintyi aivoverenkierron häiriöitä, sepelvaltimotaudin tapahtumia ja ääreisverenkierron ongelmia lähinnä alaraajojen verisuonten ahtaumina ja tukoksina. Nilotinibi huonontaa osalla käyttäjistä sokeri- ja kolesterolitasapainoa ja riski verisuonitautien kehittymiselle näin kasvaa. Lääkkeillä on myös suoria vaikutuksia verisuonten toimintaan. Ennen nilotinibin ja ponatinibin aloittamista arvioidaan henkilön sydän- ja verisuonitautien riskitekijät. Jos muita riskitekijöitä on runsaasti eikä vaihtoehtoa KML:n hoidossa ole, riskitekijöitä hoidetaan ja oireiden esiintymistä seurataan. Tupakointi on hyvin merkittävä sydän- ja verisuonitautien yksittäinen riskitekijä ja sen lopettaminen olisi ehdottoman tärkeää. Lääkevalintaa ja siihen liittyviä riskejä tulee aina arvioida suhteessa KML:n tilanteeseen ja sen ennusteeseen.

Osa sivuoireista voidaan lievittää oireenmukaisilla lääkkeillä. Särkylääkkeet auttavat lihas- ja nivelkivuissa. Diagnoosivaiheessa suositellaan yleensä särkylääkkeeksi parasetamolipohjaisia lääkkeitä varsinkin, jos sairauteen liittyen verihutaleiden määrä on normaalista poikkeava. Tyrosiinikinaasin estäjähoidon aikana parasetamolin pitkäaikaista käyttöä on kuitenkin syytä välttää maksan kuormittumisen ehkäisemiseksi ja sopivasta särkylääkkeestä on hyvä keskustella hoitavan lääkärin kanssa. Harvoin esiintyvän kipuvaivan aiemmin käytössä ollutta tarpeenmukaista hoitoa hyväksi havaitulla lääkkeellä on tuskin tarvetta muuttaa.

Lihaskrampeja voidaan ehkäistä kalkki- ja magnesiumtableteilla sekä riittävällä nesteen nauttimisella. Yleinen lihashuolto ja riittävä lepo ovat

myös tärkeitä. Pahoinvointi- ja ripulilääkkeitä tarvitaan yleensä vain ajoittain, mutta monille turistiripulin hoidossa käytettävä loperamidi on hyvä varalääke tilanteisiin, joissa suoli on saatava rauhalliseksi. Ihon kuivuminen voi vaatia säännöllistä rasvausta. Turvotuksiin lääkäri voi tarvittaessa määrätä nesteenpoistolääkitystä, mutta suolankäytön rajoitus ja jalkojen kohosento ovat monesti riittävät keinot. Näiden oireita lievittävien ja hoitavien lääkkeiden käytöllä pyritään varmistamaan varsinaisen hoitolääkkeen säännöllinen käyttö.

Lääkityksestä johtuvat sivuoireet ovat hyvin yleisiä ja niitä saavat käynnössä kaikki jossakin hoidon vaiheessa. Sivuoireet eivät ole merkki tai tae hoidon tehokkuudesta. Hoito voi parhaimmillaan olla hyvin tehokasta ilman merkittäviä sivuoireita eivätkä voimakkaat oireet valitettavasti takaa hyvää hoitovastetta.

Muut KML:n hoidot

KML:n pitkäaikaishoidossa on käytännössä täysin siirrytty tyrosiinikinaasin estäjähoitoon. Seuraavaksi esitellään muutama lääke, joita edelleen määrätään KML-potilaille hoidon eri vaiheissa. Lisäksi esitellään kantasolujen siirtoon liittyviä asioita yleisellä tasolla.

Hydroksiurea

Lääkekorvattavuuden tyrosiinikinaasin estäjälääkkeelle saa vasta, kun sairaudesta on riittävä näyttö ja tutkimustulokset. Odotusaikana voidaan käyttää hydroksiureaa, jos leukosyytti- ja trombosyyttiarvot ovat erityisen korkeat. Kyse on solunsalpaajasta, joka on yleensä varsin hyvin siedetty myös pitkäaikaiskäytössä.

Alfa-interferoni

Nykyisellään interferonia käytetään hyvin harvoin muiden kuin lääketutkimuksiin osallistuvien KML-potilaiden hoidossa. Interferonihoidon tehon ajatellaan perustuvan suoraan luuydintason vaikutukseen sekä lisäksi elimistön omien puolustusmekanismien aktivoimiseen. Interferoni annostellaan pistoksina ihon alle.

Kantasolujen siirto

Nykyinen KML:n hoitosuositus pitää lääkehoitoa tyrosiinikinaasin estäjällä ensisijaisena. Jos ensimmäinen lääke osoittautuu tehottomaksi, siirrytään lähes aina käyttämään toista estäjälääkitystä.

Kolmantena hoitovaihtoehtona ja tilanteissa, joissa KML on edennyt kiihtyneeseen eli akseleraatiovaiheeseen tai akuutin leukemian kaltaiseen blastikriisiin, on kantasolujen siirto keskeinen hoitomuoto. Toimenpide on kuitenkin mahdollinen vain, jos potilaalle löytyy sopiva luovuttaja ja hän on ikänsä ja muun terveydentilansa kannalta siirtokelpoinen. KML:n takia kantasolujen siirtoja tehdään nykyisin Suomessa muutamia vuosittain ja valtaosa on edenneitten vaiheiden potilaita.

Kantasolujen siirtoa suunniteltaessa järjestetään erillinen siirtokeskustelu, jossa kerrotaan paljon tietoa toimenpiteen mahdollisuuksista ja riskeistä. Sen jälkeen henkilö itse viime kädessä päättää, haluaako hän edettävän toimenpiteeseen.

Allogeenisessa kantasolujen siirrossa käytetään toiselta ihmiseltä kerättyjä kantasoluja. Onnistuessaan hoito mahdollistaa taudin pysyvän paranemisen. Kantasolujen luovuttajiksi sopii täyssisar, jos hän osoittautuu kudostyypiltään identtiseksi potilaan kanssa. Sopiva luovuttaja voidaan myös yrittää löytää maailmanlaajuisesta rekisteristä. Noin 85 prosentille löytyy kudostyypiltään sopiva luovuttaja eli osalle ei sopivaa luovuttajaa ole.

Kantasolusiirre voidaan kerätä verestä tai luuytimeistä. Luovuttajalle ei toimenpiteestä ole tutkitusti odotettavissa terveydellistä haittaa. Siirtoa voidaan harkita KML-potilaille, joiden yleiskunto on riittävä raskaan hoidon läpiviemiseen. Siirtoon liittyvät riskit kasvavat selvästi kuudenkymmenen ikävuoden jälkeen.

Kantasolujen siirron menetelmät

Täysimittaisessa kantasolujen siirrossa annetaan ennen kantasolusiirrettä voimakas esihoito solunsalpaajilla tai solunsalpaajan ja sädehoidon yhdistelmällä. Näin pyritään hävittämään elimistöstä viimeisetkin syöpäsolut. Samaan aikaan elimistöä valmistellaan toiselta henkilöltä siirrettävää uutta solukkoa varten.

Kevytesihoitoinen kantasolujen siirto tarkoittaa, että luuytimen omaa toimintaa ei ennen siirtoa pyritä hoidoilla kokonaan tuhoamaan. Pääpaino on elimistön valmistelemisessa siirteen vastaanottamiseen, jotta hylkimi- nen estyisi.

Keskeinen ongelma kantasolujen siirron jälkeen on käänteishyljintä. Se on ilmiö, jossa vieraalta luovuttajalta tulleet solut tunnistavat vastaanottajan solut ja kudokset vieraiksi ja reagoivat niitä vastaan. Tiettyyn rajaan asti käänteishyljintä on toivottavaa, sillä tällä tavalla siirteenä saadut uudet solut voivat hävittää ja hallita esihoidon läpi mahdollisesti selvinneitä syöpäsoluja. Tällöin puhutaan antileukeemisesta tehosta. Käänteishyljintä ei kuitenkaan ole tae antileukeemisesta tehosta. Tasapainoilu sopivan ja liiallisen käänteishyljinnän välillä vaatii usein hyvin tarkkaa lääkityksen säätämistä. Krooninen käänteishyljintä voi vaatia hoitoa vuosia siirron jälkeen ja jopa pysyvästi. Käänteishyljinnän estolääkitys on luonteeltaan immunosuppressiivista eli se alentaa elimistön yleistä puolustuskykyä. Siitä seuraa suurentunut riski sairastua erilaisiin tulehdustauteihin. Näiden ehkäisyyn ja hoitoon voidaan joutua käyttämään muita lääkkeitä pitkiäkin aikoja.

Jos KML uusii siirron jälkeen, voidaan sitä mahdollisesti hoitaa tyroksiinikinaasin estäjillä. Edenneen vaiheen potilailla tämä lääkitys pyritään mahdollisuuksien mukaan aloittamaan siirron jälkeen vähentämään taudin uudelleenaktivoitumisen riskiä useamman vuoden ajaksi.

Siirteen solujen reagoimista sairautta vastaan voidaan myös yrittää voimistaa antamalla kantasolujen luovuttajalta kerättyjä lymfosyyttisarjan valkosoluja. Annosta vähitellen lisäten pyritään aikaansaamaan sopivan tasoista antileukeemista tehoa.

Parhaimmassa tapauksessa potilas on vuoden kuluttua siirrosta parantunut sairaudestaan, eikä hänen tarvitse enää käyttää mitään lääkitystä KML:n tai siirron takia. Huonoimmillaan elinaika lyhenee hoitoon liittyvien komplikaatioiden takia. Kantasolujen siirrosta käytettyihin hoitoihin liittyvä merkittävä hedelmättömyyden riski.

Parantavaa hoitoa etsitään tutkimuksella

Vaikka tyrosiinikinaasin estäjälääkitys on tehokas KML:n hoitomuoto, se ei ole parantava hoito. Lääkitystä pitää jatkaa vuosikausia, jopa lopun elämän ajan. Pieni osa potilaista ei hyödy nykyisistä lääkkeistä toivotulla tavalla. Lääkekehityksessä keskitytään uusien molekyylien testaamiseen näissä ongelmatilanteissa.

Kroonista myelooista leukemiaa ja siinä käytettävää jatkuvaa lääkitystä voidaan onneksi valtaosalla pitää samankaltaisena tilanteena kuin muitakin pitkäaikaissairauksia, esimerkiksi diabetesta tai verenpainetautia. Näissäkin taudeissa lääkitystä jatketaan vuosikymmeniä, vaikka sokeriarvot tai verenpainelukemat normalisoituvat.

Tavoitteena edelleen on kuitenkin löytää sairauteen parantava hoito. Joissakin tapauksissa kantasolujen siirto on sellainen, mutta hoitoon liittyvien vaarojen vuoksi sitä ei nykyään käytetä KML:n ensisijaisena hoitona. Tauti voi uusiutua kantasolusiirron jälkeenkin.

Kantasoluihin kohdentuva lääkehoito on nykyisen KML-tutkimuksen tärkeimpiä aiheita. Tutkimus tähtää siihen, että tauti voitaisiin tulevaisuudessa parantaa tuhoamalla syöpäkantasolut.

Monissa tulevilla lääketutkimuksissa tyrosiinikinaasin estäjälääkitykseen yhdistetään muilla mekanismeilla tautisoluihin vaikuttavia lääkeaineita. Jatkossa voikin olla, että potilaille annetaan lyhytaikaisesti voimakkaampaa ja mahdollisesti enemmän sivuvaikutuksia aiheuttavaa yhdistelmähoitoa. Tavoitteena on parantaa todennäköisyyttä selvittää myöhemmin kokonaan ilman lääkitystä.

Elimistön omalla puolustusjärjestelmällä on merkitystä leukemiasolujen tuhoamisessa ja hallitsemisessa. Siksi myös KML:ssa tutkitaan lääkkeitä ja hoitomuotoja, joilla voitaisiin tehostaa elimistön puolustusjärjestelmää. Ajatuksena olisi saada se toimimaan leukemiasoluja hillitsevästi, kun tautisolukon määrää on ensin muulla hoidolla saatu huomattavasti vähennettyä. Yksi näistä lääkkeistä on jo aiemmin KML:n hoidossa käytetty alfa-interferoni.

Osalla potilaista lääkityksen tauottamista voidaan mieltä riittävän pitkään jatkuneen ja erinomaisen vasteen tuottaneen tyrosiinikinaasin estäjähoidon jälkeen. Arvioidaan, että TKE-hoidolla ainakin 40–50 prosenttia potilaista saavuttaa hoidon kestäessä tautuskokeilun edellyttämän syvän hoitovasteen. Tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa noin puolet tarkoin valituista tutkittavista on kyennyt tauottamaan lääkityksen pitkäaikaisesti tarkan seurannan alaisuudessa. Lääkityksen lopetustutkimukset ovat edelleen tarpeen mekanismien ymmärtämiseksi. Tehdyt tutkimukset ovat kuitenkin jo osoittaneet, että oikein valituille henkilöille tautuskokeilu on

mahdollista ja turvallista riittävän seurannan avulla jatkossa myös osana normaalia hoitoa. Tutkittavat ovat reagoineet TKE-lääkitykseen aiemmalla tavalla, jos tautimäärän nousun takia lääkitys on tarvinnut aloittaa uudelleen.

Tutkimusta pitää kuitenkin tehdä vielä utterasti ja uusille hoitovaihtoehdoille avoimin mielin. Erityinen kiitos kuuluu suurelle ryhmälle KML-potilaita, jotka veri- ja luuydinnäytteillään sekä tutkimustoimintaa kohtaan osoittamallaan myönteisellä asenteellaan edesauttavat uuden tiedon löytymistä.



Potilaan tarina:

”Sulla voi Katri olla leukemia”

Palasin äitiyslomalta töihin keväällä 2005 ja sairastin flunssan, joka tuntui pitkittyvän. Olin väsynyt, mutta oletin sen johtuvan pienen vauvan yöherätyksistä. Minulle sanottiin, että oletpa hoikka. Vaatteet alkoivat lököttää, mutta olin vain tyytyväinen ja luulin sen johtuvan imettämisestä.

Menin kuitenkin heti ensimmäisellä työviikollani työterveyshuoltoon tarkistuttamaan työkuuntani flunssan ja äitiysloman jälkeen. Samana iltapäivänä lääkäri soitti ja pyysi käymään. Kysyin, oliko verinäytteissä jotain, mutta hän vain pyysi tulemaan paikalle.

Vastaanotolla lääkäri ei tuntunut pääsevän asiaan. Hän luetteli ensin kaikki arvot, jotka olivat kunnossa. Sitten hän kertoi, että verinäytteestä ei pystytä laskemaan valkosoluja, kun ne ovat ihan sekaisin. Lääkäri sanoi, että ”sulla voi Katri olla leukemia. Menisitkö heti Meilahden ensiapuun. Jos se on akuutti leukemia, he voivat aloittaa hoidot saman tien.” Mietin vieläkin, että olisin tarvinnut saattajan.

Soitin miehelleni, joka tuli parin tunnin päästä vauvan kanssa ensiapu-poliklinikalle. Otettiin verikokeita ja tehtiin ultraäänitutkimus, jossa lääkäri oli erityisen kiinnostunut pernasta. Tädilläni on ollut veritauti, joten osasin yhdistää leukemian ja pernan. Kysyin, näkyykö siellä mitään, voisiko minulla olla leukemia. Lääkäri kuuli väärin ja oletti, että tauti oli jo diagnosoitu. Hän sanoi, että ”kyllä tämä sinun leukemiaasi liittyy”. Kun lääkäri tajusi, että asia oli vasta tänään tullut esille, hän ei sanonut enää mitään.

Tutkimuksen jälkeen hematologian poliklinikan lääkäri kertoi tulosten viittaavan krooniseen myelooiseen leukemiaan. Mieheni kertoi jälkepäin ajatelleensa, että leukemia merkitsee kuolemaa. Soitin vanhemmilleni. Minulle sanottiin, että hoidon aikana en voi imettää, joten imetin lasta viimeisen kerran siellä sairaalassa.

Vieläkin sen keskiviikkopäivän muisto tuo kynelet silmiini. Kaikki tapahtui nopeasti, enkä ehtinyt tajuta mistä on kysymys. Jos minulle olisi heti kerrottu, että tautiin on tehokkaita lääkkeitä ja suurin osa potilaista voi hyvin, olisin rauhoittunut ja pystynyt ottamaan muutakin tietoa paremmin vastaan.

Jäin sairaalaan pariksi päiväksi, jotta valkosoluarvot saataisiin laskemaan. Yritin kysellä hoitajilta KML:sta, mutta he eivät tuntuneet siitä tietävän. Minulle sanottiin, että töihin voi palata, ja ensi viikolla pitäisi

tulla uudelleen laboratoriotutkimuksiin. Ei kerrottu, miten tutkimukset etenevät, ja missä vaiheessa hoito täsmentyy. Silloinkin vielä oletin kuolevani. Vanhempani ja siskoni tulivat käymään. Aika jännää oli, että menin illalla äidin viereen nukkumaan. Se oli sitä sokkivaihetta.

Seuraavan viikon laboratoriotutkimusten jälkeen odottelin lääkärin soittoa. Se tuli, kun olimme kävelyllä puistossa. En uskaltanutkaan jutella lääkärin kanssa, vaan annoin puhelimen miehelleni. Lääkäri jutteli hetken, mutta pyysi kuitenkin saada puhua suoraan kanssani. Minua pelotti. Kysyin, onko minulla joku pahempi muoto tätä sairautta. Lääkäri sanoi, että ei. "Ei mitään hätää. Sinulla on sairaus, johon uusi lääke sopii hyvin". Kukaan ei ollut hoksannut sanoa sitä aikaisemmin!

Olen perusteellinen ihminen ja haluan tietää kromosomin tarkkuudella, mistä taudissa on kysymys. Mielestäni potilaalle pitäisi selittää, että ennen hoidosta päättämistä täytyy saada tulokset hyvin monista tutkimuksista, ja se vie oman aikansa. Myöhemmin osallistuin lääketutkimukseen. En epäroinyt lähteä, koska tiesin, että koko tutkimuksen ajan saisin olla saman erikoislääkärin ja tutkimushoitajan hoidossa.

Toinen puoli tutkimusryhmästä käytti tyrosiinihoidon estäjälääkitystä normaalisti ja toinen puoli sen lisäksi interferonia. Kuuluin jälkimmäiseen ryhmään, ja maksa-arvoni nousivat.

Vuosi oli rankka, koska valkosoluarvonikin heilahtelivat. Tyttäreni aloitti päivähoidossa, ja sain hänen kauttaan monta flunssaa, joista tuli jälkitauteja. Muistan tarkkailleeni terveystäni turhankin herkästi. Se on kai normaalia, kun sopeutuu sairauteen. Mutta flunssia tulee ja menee, eivätkä ne aina ole merkki sairauden pahenemisesta.

Noin vuoden sisällä diagnoosista hoitovasteeni vakiintui hyvälle tasolle. Pikkuhiljaa myös ajatukset kääntyivät arkeen ja normaaliin elämään. Käyn neljän kuukauden välein verikokeissa. Otan lääkkeeni päivittäin sekä yritän huolehtia itsestäni, levätä, liikkua ja pitää mieleni iloisena. Nyt, kun sairastumisesta on kulunut viisi vuotta, ovat elämäni ilot ja huolet samantyyppisiä kuin muissakin lapsiperheissä."



Kriisi josta voi selviytyä

Vaihe, jossa tarkka diagnoosi ei ole vielä valmistunut, voi olla erityisen vaikea. Joissakin tapauksissa voidaan epäillä myös akuuttia leukemiaa. Silloin potilas lähetetään välittömästi päivystyspoliklinikalle lisätutkimuksiin. Tilanteen kiireellisyys ja nopeat tutkimukset lisäävät ahdistusta entisestään.

KML löytyy useimmiten sattumalta eikä diagnoosivaiheessa ole min-käänlaisia taudin oireita tai oireet ovat hyvin vähäisiä. Tällaisessa tilanteessa on usein vaikea uskoa sairastavansa pahanlaatuista tautia. Silloin tutkimukset voidaan tehdä rauhassa polikliinisesti ja tarkemmat diagnoosiin liittyvät keskustelut käydään yleensä vasta, kun varmistavat tulokset ovat käytössä. Vaikka akuuttia tilannetta ei olekaan, aiheuttaa epäätietoisuus monenlaisia pelkoja.

Minäkö syöpäpotilas?

Diagnoosin saaminen voi olla kriisi. Kriisille tyypillisiä alkuvaiheen jaksoja ovat sokkivaihe ja reaktiovaihe. Kriisin kohtaaminen ja läpikäyminen on yksilöllistä. On hyvä tiedostaa, että sokkivaiheeseen ja reaktiovaiheeseen voi liittyä myös fyysisiä oireita, kuten sydämen tykytystä, vatsakipuja, pahoinvointia, päänsärkyä, unettomuutta ja levottomuutta.

Kriisin läpikäymiseen voi myös liittyä monenlaisia tunteita, kuten surua, pelkoa, eristäytymistä, tarvetta tulla hoivatuksi sekä jopa syyllisyyttä ja vihaa. Tiedon tarve lisääntyy, mutta kaikkea tietoa ei välttämättä pysty vielä sulattamaan. Työstämävaiheessa asiat saavat nimen, ja ahdistuksen tunteet vähitellen väistyvät. Tiedon saaminen helpottaa kaikkia kriisin vaiheita. Orientoitumisvaihe kestää koko loppuelämän. Taudista on tullut osa itseä eikä se ole enää jatkuvasti mielessä.

Jos oma jaksaminen kriisin eri vaiheissa on koetuksella, kannattaa asiasta mainita lääkärille ja kysyä ammattitaitoista keskustelua.

On myös täysin mahdollista, että diagnoosi ei aiheuta erityistä kriisiä, vaan sopeutuminen elämään sairauden kanssa käy luontevasti. Siinäkin tapauksessa voi silti olla hyödyllistä ja helpottavaa vaihtaa kokemuksia toisten potilaiden kanssa.

Läheisten tuki on tärkeää

Useimmille perheen ja muun lähipiirin merkitys on sairastuessa ja sairastuessa hyvin suuri. Asiat onkin hyvä jakaa kumppanin ja perheen kanssa. On hyvä, jos läheinen tulee mukaan lääkärin vastaanotolle. Joskus lääkärin on hyvä keskustella potilaan luvalla myös erikseen omaisten kanssa. Näin

hän voi poistaa epäselvyyksiä ja turhia huolia ja jakaa tietoa sairaudesta omaisten kannalta sopivalla tavalla. Omaisten on hyvä tietää sairaudesta, sen hyvistä hoitomahdollisuuksista ja siitä, miten tärkeitä ovat säännöllinen lääkehoito ja terveelliset elämäntavat, miten hoitoa seurataan ja miten tavoitteet hoitovasteessa voivat ajan myötä muuttua.

Hedelmällisyys

Raskaudenehkäisystä on syytä huolehtia TKE-hoidon aikana. Eläinkokeissa on todettu jälkeläisten epämuodostumariskin lisääntymistä, ja siitä syystä sikiötä ei tule altistaa äidin lääkkeenkäytölle.

Raskaus ei ole mahdoton ajatus KML-diagnoosin jälkeen. On kuitenkin turvallista odottaa, kunnes KML on hoidolla saatu vakaaseen tilanteeseen ennen raskauden yrittämistä. Raskaustoiveesta kannattaa keskustella hoitavan lääkärin kanssa. Hyvässä tilanteessa lääkitys voidaan harkitusti ja tarkassa seurannassa tauottaa kokonaan tai käyttää korvaavana lääkityksenä interferonia. Raskausaikainen KML:n hoito on yksilöllistä ja siihen on syytä varautua ennakolta. Joskus KML todetaan raskauden aikana ja toimet raskauden suhteen ja KML:n hoito raskauden aikana on harkittava yksilöllisesti.

Imatinibi ei aiheuta perimään muutoksia, joten lääkettä käyttävät miehet saavat hedelmöittää myös lääkityksen aikana. Lääkkeenkäyttö voi vähentää siittiöiden määrää ja heikentää niiden laatua, joten hedelmöittämiskyky voi olla alentunut. Ennen TKE-hoidon aloitusta voidaan siemennestettä pakastaa talteen varmuuden vuoksi, mutta nykyisellään sen katsotaan olevan harvoin tarpeen. Toisen ja kolmannen sukupolven lääkkeiden osalta suositus on miehillekin pidättäytyä hedelmöittävästä lääkityksen aikana.

Miten elämä muuttuu?

Yleinen terveydestä huolehtiminen ja terveet elintavat ovat tärkeä osa KML:n hoitoa. Säännöllinen lääkkeiden ottaminen lääkärin määräysten mukaisesti ja muiden ohjeiden noudattaminen on tärkeää. KML ei yleensä rajoita elämää merkittävästi. Sairaus ei estä matkustamista eikä useimpien työelämässä jatkamista. Harrastuksistaakaan ei yleensä tarvitse luopua. Myös kaikki tarvittavat suojautumiset esimerkiksi rokotteilla ovat mahdollisia.

Jos syövän hoito jatkuu pitkään ja potilas on tottunut sairauteensa, voi hänen lääkkeenkäyttönsä muuttua epäsäännölliseksi. Näin on selvytyksissä näyttänyt käyvän myös monille KML-potilaille jo parin vuoden kuluessa

hoidon alkamisesta. Hoidon tehokkuus perustuu kuitenkin säännölliseen ja jatkuvaan lääkkeenkäyttöön. Jos lääkkeenottokehoista vain esimerkiksi 80 prosenttia tapahtuu ohjeiden mukaisesti, ei enää voi puhua hyvästä hoidosta. Silloin myös hyvä hoitotulos vaarantuu.

Tietoa ja tukea potilasverkostosta

Syksyllä 2008 perustettiin Suomeen valtakunnallinen **KML-potilasverkosto** kroonista myeloosista leukemiaa sairastaville potilaille ja heidän läheisilleen.

Verkosto tarjoaa KML-potilaille ja heidän läheisilleen tietoa ja vertaistukea. KML-potilasverkosto kuuluu eurooppalaiseen KML-potilaiden verkostoon CML Advocates Network (www.cmladvocates.net). Suomen potilasverkoston englanninkielinen nimi on The Finnish CML Patient Network.

Suurin osa verkostotoiminnasta tapahtuu sosiaalisen median ja Suomen Syöpäpotilaat ry:n verkkosivujen kautta. KML-potilasverkoston Facebook-ryhmästä löydät verkostosi ajankohtaiset tiedotteet tulevista tapahtumista, uutiset ja linkit.

Verkosto toimii pääasiassa Facebookissa.



<https://www.facebook.com/groups/kmlverkosto/>

Ryhmään liittyminen edellyttää omaa Facebook-profiilia ja liittymispyyntöä, jonka yhdistyksen työntekijä hyväksyy.

Tietoa verkostosta saa:

www.syopapotilaat.fi/potilasverkostot

sähköpostitse osoitteesta **info@syopapotilaat.fi** sekä

puhelimitse numerosta 044 515 7517.

Syöpäjärjestöjen yhteystietoja

Suomen Syöpäpotilaat ry
www.syopapotilaat.fi

Suomen Syöpäyhdistys
www.kaikkisyovasta.fi

Syöpäneuvonta
puhelin 0800 19414
ma ja to klo 10–18 ti – pe klo 10–15 neuvonta@cancer.fi

Alueelliset syöpäyhdistykset

Etelä-Suomen Syöpäyhdistys ry
www.etela-suomensyopayhdistys.fi

Keski-Suomen Syöpäyhdistys ry
www.kessy.fi

Kymenlaakson Syöpäyhdistys ry
www.kymsy.fi

Lounais-Suomen Syöpäyhdistys ry
www.lssy.fi

Pirkanmaan Syöpäyhdistys ry
www.pirkanmaansyopayhdistys.fi

Pohjanmaan Syöpäyhdistys ry
www.pohjanmaancancer.fi

Pohjois-Karjalan Syöpäyhdistys ry
www.pohjois-karjalansyopayhdistys.fi

Pohjois-Savon Syöpäyhdistys ry
www.pohjois-savonsyopayhdistys.fi

Pohjois-Suomen Syöpäyhdistys ry
www.pssy.org

Saimaan Syöpäyhdistys ry
www.saimaansyopayhdistys.fi

Satakunnan Syöpäyhdistys ry
www.satakunnansyopayhdistys.fi

Ålands Cancerförening rf
www.cancer.ax



Suomen Syöpäpotilaat - Cancerpatienterna i Finland ry

www.syopapotilaat.fi

Oppaiden toteutusta ovat tukeneet:

