

ONKO BIOLOGISILLA LÄÄKKEILLÄ TEHOA YLEISOIREISTA LASTENREUMAA SAIRASTAVIEN HOIDOSSA?

LK Hanna Pynnönen
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen laitos
Ohjaus:
Lastenreumatologi, LT Merja Malin
Professori Matti Korppi
10/2011

Tampereen yliopisto
Lääketieteen laitos

**PYNNÖNEN HANNA: ONKO BIOLOGISILLA LÄÄKKEILLÄ TEHOA YLEISOIREISTA
LASTENREUMAA SAIRASTAVIEN HOIDOSSA?**

Kirjallinen työ, 39 s.

Ohjaajat: lastenreumatologi, LT Merja Malin ja professori Matti Korppi
Lokakuu 2011

Avainsanat: lastenreuma, yleisoireinen reuma, Stillin tauti, biologiset lääkkeet

**ONKO BIOLOGISILLA LÄÄKKEILLÄ TEHOA YLEISOIREISTA LASTENREUMAA
SAIRASTAVIEN HOIDOSSA?**

Yleisoireinen lastenreuma on harvinainen lastenreuman muoto, jota sairastaa noin 5 % lastenreumaatikoista. Taudinkuvan tyypillisiä piirteitä ovat kuumeilu, artriitit, ihottuma, imusolmukkeiden suureneminen, hepato- ja splenomegalia sekä serosiitit. Osalla lapsista kyseessä on vakava, toimintakykyä merkittävästi heikentävä polyartriitti. Yleisoireisen lastenreuman hoidossa on käytetty glukokortikoideja, perinteisiä reumalääkkeitä ja tulehduskipulääkkeitä jo vuosien ajan. Vuonna 1999 otettiin käyttöön niin kutsutut biologiset lääkkeet, joita valmistettaessa hyödynnetään elävien solujen tuottamia proteiineja. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, onko biologisten lääkkeiden käyttöönotto tuonut lisätehoa yleisoireisen lastenreuman hoitoon. Aineisto (N = 9) tähän retrospektiiviseen kohorttitutkimukseen kerättiin Tampereen yliopistollisen keskussairaalan sairaskertomusarkistossa olevista vuosina 1988–2008 yleisoireiseen lastenreumaan sairastuneiden sairaskertomuksista. Kirjoitimme jokaisesta tutkittavasta itsenäisen tapauselostuksen ja vertasimme laboratoriokokeiden tuloksia iänmukaisiin viitearvoihin tietyn ajan kuluttua biologisen lääkkeen aloituksesta. Kolmen tutkittavan vaste biologiseen lääkehoitoon oli hyvä ja nopea. Kahden tutkittavan oirekuva parani vähitellen biologisen lääkkeen aloituksen jälkeen. Yksi tutkittava hyötyi lääkkeestä aluksi, mutta oirekuva paheni myöhemmin. Yksi tutkittava reagoi laboratoriokokeiden perusteella hyvin lääkehoitoon, mutta oireilu jatkui lääkityksestä huolimatta. Kaksi tutkittavista menehtyi seuranta-aikana. Tämän tutkimuksen perusteella näyttäisi siltä, että biologisten lääkkeiden käyttöönotto on tehostanut yleisoireisen lastenreuman hoitoa. Näin tapahtui erityisesti tutkittavilla, joilla biologinen lääke voitiin aloittaa riittävän aikaisessa vaiheessa.

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	1
	1.1. Taudinkuva.....	1
	1.2. Diagnostiikka	2
	1.3. Erotusdiagnostiikka.....	2
	1.4. Patofysiologia.....	3
	1.5. Hoito.....	5
	1.5.1. Tulehduskipulääkkeet.....	5
	1.5.2. Glukokortikoidit.....	6
	1.5.3. Tautia modifioivat antireumaattiset lääkkeet.....	7
	1.5.4. Sytotoksiset lääkkeet.....	8
	1.5.5. Talidomidi.....	8
	1.5.6. Biologiset lääkkeet.....	9
	1.5.7. Lääkkeettömät hoidot.....	13
	1.6. Ennuste.....	13
2	TUTKIMUSMETODI	15
3	TULOKSET	16
	3.1. Tutkittava 1	16
	3.2. Tutkittava 2	17
	3.3. Tutkittava 3	18
	3.4. Tutkittava 4	20
	3.5. Tutkittava 5	22
	3.6. Tutkittava 6	23
	3.7. Tutkittava 7	24
	3.8. Tutkittava 8	24
	3.9. Tutkittava 9	25
4	POHDINTA	31
	VIITTEET	34

1 JOHDANTO

Lastenreuma, JIA (Juvenile Idiopathic Arthritis), käsittää kaikki alle 16 vuoden iässä puhkeavat niveltulehdukset, jotka kestävät vähintään kuusi viikkoa ja joiden syy on tuntematon (Honkanen ja Säilä 2007a). Suomessa lastenreumaan sairastuu vuosittain 150–200 lasta ja hoidon piirissä on vuosittain 2 000 alle 16-vuotiasta. Vuonna 2010 lastenreumaa sairastavien lasten kokonaismäärä oli 2 250 KELA:n myöntämien hoitotukien ja erityiskorvattavien lääkkeiden perusteella. (Korppi 2011.) Tyypillisimmillään lastenreuma on muutaman nivelen artriitti leikki-ikäisellä tytöllä: lastenreumasta 67 % luokitellaan oligoartriiteiksi ja potilaista kaksi kolmasosaa on tyttöjä (Andersson ja Fasth ym. 1987). JIA voidaan jaotella seitsemään alatyyppiin ILAR:n (The International League of Associations for Rheumatology) vuonna 1997 laatimien uusien kriteerien mukaan (Ravelli ja Martini 2007). Yksi alaluokista on yleisoireinen lastenreuma, jota sairastaa alle 5 % potilaista ja jonka esiintyvyys näyttäisi olevan vähenemässä (Honkanen ja Säilä 2007a).

1.1. Taudinkuva

Yleisoireisen lastenreuman kuvasi ensimmäisenä herra George Frederik Still, minkä vuoksi tauti on kantanut nimeä ”Stillin tauti” lähes vuosisadan ajan (Petty ja Cassidy 2005). Taudinkuvaan kuuluu vähintään kaksi viikkoa kestänyt kuume (yli 39 celsiusastetta), joka on luonteeltaan sahaavaa (kaksi- tai kolmihuippuisena) ainakin kolmen päivän ajan (Petty ym. 1998). Kuumeilun lisäksi lapsella on nivelkipuja ja kehittyä artriitti (Honkanen ja Säilä 2007a). ILAR:n laatimat diagnostiset kriteerit sisältävät kuumeilun ja niveltulehduksen lisäksi yhden tai useamman seuraavista: (1) lyhytaikainen, paikkaa vaihtava ihottuma, (2) yleistynyt imusolmukkeiden suureneminen, (3) hepatomegalia tai splenomegalia tai (4) serosiitti (perikardiitti, pleuriitti tai peritoniitti) (Petty ym. 1998).

Lapsi sairastuu yleisoireiseen lastenreumaan yleensä alle kouluikäisenä. Sukupuolten välillä ei ole havaittu olennaisia esiintyvyyseroja. Perintötekijöillä voi olla osuutta taudin patogeneesissa, mutta sairaus esiintyy harvoin perheittäin. (Petty ja Cassidy 2005.) Sairastuessaan lapset ovat yleensä poikkeuksellisen väsyneitä, anemisoituneita, kuumeisia ja kivulloisia. Niveltulehdus alkaa usein oligoartriittina (korkeintaan neljä tulehtunutta niveltä kuuden kuukauden kuluessa ensioireiden

alkamisesta). Yleisimmin tulehtuvat polvet, nilkat ja ranteet. Osalla lapsista kyseessä on vakava, toimintakykyä merkittävästi heikentävä polyartriitti – toisilla niveltulehdukset rauhoittuvat ja saavutetaan kliininen remissio. Ihottuma on usein nähtävissä kuumehuipun aikana, on väriltään lohenpunaista ja esiintyy yleensä vartalolla ja raajojen proksimaalisissa osissa. Se katoaa muutaman tunnin kuluessa jälkiä jättämättä. (Petty ja Cassidy 2005.)

1.2. Diagnostiikka

Tyypillisen taudinkuvan lisäksi laboratoriokokeissa havaitaan merkittävä leukosytoosi, trombosytoosi ja anemia. (Adams ja Lehman 2005). Sairauden aktiivisessa vaiheessa leukosyyttien määrä on huomattavan korkea, yleensä $15\text{--}30 \times 10^9/l$ (Yokota ym. 2004). Lisäksi akuutin vaiheen proteiinien, kuten C-reaktiivisen proteiinin ja ferritiinin, määrä kohoaa selvästi yli viiterajojen, jolloin myös lasko nousee. (Adams ja Lehman 2005.) Ferritiinin konsentraatio korreloi taudin aktiivisuuteen. Erytropoieesia heikentää raudanpuute, ja anemia on tyypillisesti mikrosytäärinen. Laboratorioarvoissa tapahtuvat muutokset kertovat luonnollisen immunitetin toiminnan häiriöstä yleisoireista lastenreumaa sairastavilla. Tumavasta-aineet ja reumatekijä ovat lähes poikkeuksetta negatiiviset. (De Benedetti ja Martini 2005.)

Yleisoireisen lastenreuman vakavimpana komplikaationa voidaan pitää makrofagien aktivaatiosyndroomaa (MAS), jolloin makrofagit ja T-lymfosyytit aktivoituvat ja proliferoituvat liiallisesti tuntemattomasta syystä (Grom 2004). MAS kehittyy noin seitsemälle prosentille yleisoireista lastenreumaa sairastavista. Veren proinflammatoristen sytokiinien määrä lisääntyy massiivisesti. MAS:n oireita ovat jatkuva kuume, serosiitti, heptosplenomegalia ja vuototaipumus. Edenneessä taudissa kehittyy munuaisten vajaatoiminta, haiman entsyymien aktivaatio, hengitysvaikeusoireyhtymä ja lopulta endoteelin permeabiliteettihäiriö. Ennen laskimonsisäisen metyyliprednisolonipulssihoidon ja siklosporiinin käyttöönottoa MAS johti usein kuolemaan. (Yokota ym. 2004.)

1.3. Erotusdiagnostiikka

Yleisoireista lastenreumaa diagnosoitaessa on tärkeää sulkea pois infektiot, tulehdukselliset suolistosairaudet, maligniteetit, sidekudossairaudet, Castlemanin tauti sekä perinnölliset jaksottaiset kuumeoireyhtymät (Petty ja Cassidy 2005), joista Suomessa on diagnosoitu HIDS (Hyper-IgD-

syndrome) ja TRAPS (TNF-receptor associated periodic fever syndrome) -tapauksia (Korppi ym. 2011). Erotusdiagnostiikka on vaikeaa erityisesti silloin, kun yleisoireet edeltävät artrititeja (Ravelli ja Martini 2007). Taudinkuvissa on kuitenkin eroja (taulukko 2) (Woo ym. 2007).

Taulukko 2. Yleisoireisen lastenreuman erotusdiagnostiikka (Mukaillen Woo ym. 2007 ja Korppi ym. 2011).

Erotusdiagnostinen tila	Yleisoireisesta lastenreumasta eroavat piirteet
Infektiot	- Viljely tai vasta-aineet positiiviset - Jatkuva kuume ja ihottuma
Leukemia	- Kuume vaihtelee - Jatkuva huonovointisuus, trombopenia
Neuroblastooma	- Kuume ei päivittäistä - Jatkuva systeeminen huonovointisuus
Perinnölliset jaksottaiset kuumeoireyhtymät	- Oireettomia kuumejaksojen välillä - Suolisto-oireet ja ihottumat yleisiä
Kawasakin tauti	- Rokkomainen ihottuma - Limakalvo-oireet - Koronaarivaltimoiden laajeneminen
Muu primaarinen vaskuliitti	- Aaltoileva kuume - Fiksoitunut ihottuma/purppura - Jatkuva systeeminen huonovointisuus - Munuaisoireet (renal involvement)
SLE	- Jatkuva kuume - ANA ja dsDNA positiiviset - Sytopeniat - Oireita muista elimistä

SLE (systemic lupus erythematosus): yleistynyt punahukka

ANA (anti-nuclear antibody): tumavasta-aineet

dsDNA (double-stranded DNA): kaksijuosteinen DNA

1.4. Patofysiologia

Yleisoireisen lastenreuman patogeneesi on toistaiseksi tuntematon: mikään luotettava tutkimushavainto ei viittaa yksittäiseen infektiin tai muuhun laukaisevaan tekijään.

Sairastuneilla lapsilla on poikkeavuuksia sytokiinin tuotannossa. (Adams ja Lehman 2005.)

Proinflammatorisista eli tulehdusreaktiota voimistavista sytokiineistä tärkeimpiä ovat interleukiini 1 (IL-1), tuumorinekroositekijä α (TNF- α), akuutin vaiheen reaktiota voimistava interleukiini 6 (IL-6) ja lymfosyyttien toimintaa aktivoiva interleukiini 2 (IL-2). Tulehdusreaktiota rauhoittavia ja paranemisprosesseja käynnistäviä sytokiineja kutsutaan anti-inflammatorisiksi. Niitä ovat esimerkiksi interleukiini 10 (IL-10) ja transformoiva kasvutekijä β (TGF- β). (Moilanen ym. 2003.)

Jo aikaisessa vaiheessa ennen yleisoireisen lastenreuman puhkeamista tai relapsia verisuonen endoteeli aktivoituu ja ilmentää leukosyyttien adheesiomolekyylejä. Neutrofiilit ja inflammaation aktivoimat monosyytit tunkeutuvat perivaskulaariseen kudokseen ja erittävät proinflammatorisia sytokiineja (Frosh ja Roth 2008.) Yleisoireista lastenreumaa sairastavilla onkin toistuvasti havaittu kohonneita seerumin IL-1:n, IL-6:n ja TNF-alfan konsentraatioita (McCann ja Woo 2007).

Terveet solut eivät yleensä tuota IL-1:tä, vaan sen tuotanto käynnistyy nopeasti esimerkiksi infektion, aktivoituneiden lymfosyyttien ja komplementin stimuloimana. IL-1 lisää tulehduksen välittäjäaineiden ja akuutin vaiheen proteiinien synteesiä. (Moilanen ym. 2003.) Lisäksi IL-1 stimuloi luuytimen granulopoiesia, jolloin perifeerisen veren neutrofiilien määrä kasvaa. Aivojen IL-1-reseptorit vaikuttavat hypotalamuksen lämmönsäätelykeskukseen ja aiheuttaa kuumeen. (Frosch ja Roth 2008.) Artriitissa synoviasolut ja kondrosyytit tuottavat IL-1:tä, joka kiihdyttää ruston haurastumista lisäämällä rustoa hajottavien entsyymien aktiivisuutta ja estämällä sidekudoksen matriksin synteesiä (Moilanen ym. 2003). IL-1:n tiedetään olevan tärkeä tekijä aikuisiällä alkavassa reumassa. Tämä pitää mahdollisesti paikkansa myös lastenreumassa, sillä IL-1:n antagonistin anakinran on todettu olevan tehokas lääke lastenreuman hoidossa. (Adams ja Lehman 2005.)

Yleisoireisen lastenreuman akuutissa vaiheessa havaitaan myös proinflammatorisen TNF- α :n liikatuotanto ja interferonien tuotannon merkittävä lasku (Adams ja Lehman 2005). Yhdessä IL-1:n kanssa TNF- α aiheuttaa kuumeen, uneliaisuutta, ruokahaluttomuutta, lihas- ja nivelkipuja, päänsärkyä ja vatsavaivoja (Moilanen ym. 2003). TNF- α :n määrä nousee kaikissa lastenreuman alaluokissa, mutta sitä koodaavan geenin promoottorialueen polymorfismi on yleisempää yleisoireista lastenreumaa sairastavilla sekä terveisiin että muuta lastenreumaa sairastaviin lapsiin verratta. On mahdollista, että tämä polymorfismi lisää TNF- α :n tuotantoa ja on yleisoireiselle lastenreumalle altistava tekijä. (Adams ja Lehman 2005.)

Osan IL-1:n ja TNF- α :n vaikutuksista välittää IL-6 (Moilanen ym. 2003). Se on vallitseva sytokiini taudin aktiivisessa vaiheessa (Yokota ym. 2004). On viitteitä siitä, että IL-6 osallistuu nivelten inflammaatioon ja vaurioittaa periartikulaarista rustoa ja luuta. (De Benedetti ja Martini 2005.) Yleisoireista lastenreumaa sairastavilla seerumin ja nivelnesteiden IL-6:n määrä on huomattavasti korkeampi kuin polyartikulaarista tai oligoartikulaarista lastenreumaa sairastavilla (De Benedetti ja Martini 2005). Lisäksi IL-6 vaikuttaa keskushermostoon kuumetta nostavasti ja kohoaa seerumissa

yhtäaikaisesti kuumepiikkien kanssa (De Benedetti ja Martini 2005). Seerumin IL-6:n määrä nousee aktiivisessa vaiheessa sairautta ja laskee taudin ollessa remissiossa (Adams ja Lehman 2005).

1.5. Hoito

Lastenreuman hoidon päämääränä on potilaan mahdollisimman täydellinen oireettomuus ja pitkällä aikavälillä vaurioiden ja virheasentojen syntymisen estäminen (Savolainen 2002). Tavoitteena on vähentää kroonista kipua ja heikentää inflammatorisia prosesseja nivelissä, mikä mahdollistaa lapsen normaalin kasvun ja kehityksen (Ilowite 2002). Lastenreuman hoitosuositukset korostavat mahdollisimman tehokasta lääkitystä heti hoidon alkuvaiheessa, sillä on tärkeää saada niveltulehdus kuriin ja lapsi liikkeelle entiseen tapaan (Honkanen ja Säilä 2007b). Yleisoireisen lastenreuman hoito on kohdennettava sekä taudin yleisoireisiin että niveltulehduksiin. Lasten reumaattisten sairauksien hoidossa käytössä olevat lääkkeet voidaan jakaa viiteen kategoriaan: (1) tulehduskipulääkkeet, (2) tautia modifioivat antireumaattiset lääkkeet (DMARD eli disease modifying antireumatic drugs), (3) glukokortikoidit, (4) sytotoksiset tai immunosuppressiiviset lääkkeet ja (5) biologiset lääkkeaineet (Laxer 2005).

1.5.1. Tulehduskipulääkkeet

Tulehduskipulääkkeet ovat alkuvaiheen hoidon tukipilarina, sillä ne ovat tehokkaita antianalgeetteja ja -pyreettejä. Ne eivät juurikaan vaikuta taustalla olevaan sairausprosessiin tai pitkäaikaisennusteeseen eivätkä merkittävästi helpota yleisoireita. Niiden heikohko anti-inflammatorinen vaikutus välittyy pääasiassa COX-entsyymin inhibition kautta, mikä vähentää arakidonihapon metaboliaa prostaglandiineiksi, tromboksaaneiksi ja prostasykliineiksi. Lisäksi tulehduskipulääkkeet inhiboivat proteinaaseja, jotka osallistuvat ruston proteoglykaanien ja kollageenin hajotukseen. Ne estävät myös happiradikaalien (erityisesti superoksidin) syntyä ja vaikuttavat bradykiniinin vapautumiseen, lymfosyyttien toimintaan antigeenin läheisyydessä, fagosytoosiin sekä monosyyttien ja granulosityyttien kemotaksikseen. (Laxer 2005.) Tulehduskipulääkkeet hillitsevät tulehduksen oireita, jäykkyyttä ja kipua, mutta niiden pitkäaikainen käyttö tulisi rajoittaa tarvittaessa käytettäväksi tukihoidoksi (Honkanen ja Säilä 2007b).

1.5.2. Glukokortikoidit

Tulehduskipulääkkeet harvoin helpottavat yleisoireita merkittävästi. Mikäli diagnoosi on varmistettu ja merkittävää parantumista ei havaita artriittienkaan suhteen, on glukokortikoidien käyttö jo taudin alkuvaiheessa perusteltua (Laxer 2005.) Glukokortikoidit ovat tehokkaita anti-inflammatorisia lääkeaineita, jotka on muokattu elimistössä luonnollisesti esiintyvistä hydrokortisonista. Glukokortikoidit vähentävät proinflammatoristen sytokiinien, prostaglandiinien, leukotrieenien, happiradikaalien, syklo-oksigenaasi 2:n (COX-2), kollagenaasin, elastaasin ja plasminogeenin aktivaattorin sekä eräiden kasvutekijöiden tuotantoa. Adheesiomolekyylien vähenemisen ja verisuonten läpäisevyyden heikentymisen vuoksi granulosyyttien, monosyyttien ja lymfosyyttien pääsy tulehdusalueelle vaikeutuu. (Kauppi 2002.)

Suomessa yleisoireista lastenreumaa hoidetaan perinteisesti suurella annoksella (1–2 mg/kg) prednisolonia perorallisesti. Ajoittain käytetään deflatsakortia, jonka annos 6 mg vastaa prednisolonin annosta 5 mg. (Malin, henkilökohtainen tiedonanto 2010.) Vaikeassa tautimuodossa, jossa on serosiitteja, voidaan hoito aloittaa laskimonsisäisellä metyyliiprednisolonilla 1–3 päivän ajan annoksella 30 mg/kg, korkeintaan 1 g/vrk. Glukokortikoidia (esimerkiksi triamsinolonia) voidaan antaa myös injektiona tulehtuneeseen niveleen. Vasteen glukokortikoidi-injektiolle on todettu olevan yleisoireista lastenreumaa sairastavilla lyhytkestoisempi kuin polyartriittia sairastavilla. (Laxer 2005.)

Pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon aikana lapselle kehittyy iatrogeenisen Cushingin oireyhtymän piirteitä, kuten rasvan kertymistä kasvoihin ("kuukasvoisuus"), keskivartalolle ja yläselkään ("häränniska") mutta raajat ovat poikkeuksellisen ohuet. Hoito altistaa infektiolle, diabeteksen puhkeamiselle, lihaskadolle, luuston haurastumiselle, ruokahalun lisääntymiselle, painon nousulle, mahavaivoille, hidastuneelle haavojen parantumiselle, ihon ohenemiselle ja verenpurkaumille. Yksi merkittävä glukokortikoidihoidon haittavaikutus on kasvun hidastuminen hoidon aikana. (Moilanen ja Vapaatalo 2003.) Koska lapsuus ja nuoruus ovat luun massan, mineraalitiheyden ja lujuuden kehittymiselle keskeistä aikaa, tulisi glukokortikoidien käyttöä välttää kasvuikäisiä hoidettaessa (Koski 2007). Lapsilla pyritäänkin ensisijaisesti vuoropäivähoitoon, sillä sen on todettu minimoivan kasvun hidastumisen (Laxer 2005). Hoidon lopettamisen jälkeen lapsen kasvu kiihtyy.

Glukokortikoidihoidon aikana lisämunuaiskuori atrofioiduu, joten sen hormonitoiminta heikkenee. Tämän vuoksi hoito tulee lopettaa asteittain annosta vähentäen, että lisämunuaisen kortisolituotanto

ehtii elpyä. (Moilanen ja Vapaatalo 2003.) Valitettavasti osalla potilaista sairaus on kortisoniriippuvainen, eli oireet palaavat glukokortikoidin annosta laskettaessa (Malin, henkilökohtainen tiedonanto 2010).

1.5.3. Tautia modifioivat antireumaattiset lääkkeet

Tulehduskipulääkkeeseen tai glukokortikoidiin yhdistetään usein jokin DMARD, joista metotreksaatti (MTX) on tällä hetkellä käytetyin (Petty ja Cassidy 2005). Foolihapon johdos MTX on solunsalpaaja ja inhiboi lymfosyyttien jakautumista. MTX:n vaikutuksesta dihydrofolaattireduktaasin ja tymidylaattisyntaasin toiminta estyy, jolloin solu ei voi syntetisoida DNA:ta. (Korpela 2007b.) Antimetaboliittisten vaikutustensa lisäksi MTX vähentää sytokiinien tuotantoa (TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-8) ja säätelee tulehdussolujen toimintaa inhiboiden soluvälitteisiä immuunireaktioita (Laxer 2005). MTX lisää soluja suojaavan anti-inflammatorisen adenosiinin muodostumista. Adenosiini estää proinflammatoristen sytokiinien ja lisää anti-inflammatoristen sytokiinien synteesiä. (Möttönen ym. 2002.) Lisäksi MTX vähentää endoteelin adheesiomolekyylien tuotantoa, jolloin verisuonten permeabiliteetti heikkenee. Adenosiinin vaikutuksesta neutrofiilien kiinnittyminen endoteeliin ja tunkeutuminen perivaskulaariseen kudokseen vähenee. On myös mahdollista, että MTX vaikuttaa suoraan tulehtuneisiin niveliin inhiboimalla synoviaalisolujen proliferaatiota ja kollagenaasigeenin ilmentymistä (Laxer 2005). MTX:n tarkka vaikutusmekanismi reumasairauksia ajatellen on vielä osittain tuntematon. Vaikutus havaitaan yhdestä kolmeen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. (Korpela 2007b.)

MTX:n aloitusannoksena lapsilla on 10–15 mg/m². Annosta voidaan tarvittaessa nostaa annokseen 25(–30) mg/m² asti. MTX:a voidaan annostella perorallisesti tai subkutaanisesti. (Malin, henkilökohtainen tiedonanto 2011.) Oraalisesti annosteltuna MTX:n imeytyminen on saturoituva prosessi, mutta subkutaanisesti annosteltuna saturoitumista ei tapahtu. Siksi vaihto subkutaaniseen annosteluun kannattaa, jos oraalisen MTX:n annosta tulisi nostaa yli 15 mg:aan viikossa tai vaste hoidolle on muuten ollut heikko. (Laxer 2005.) Foolihapon estosta johtuvien sivuvaikutusten (pahoinvointi, GI-kanavan ärsytysoireet ja maksa-arvojen nousu) vähentämiseksi suositellaan foolihapon antamista 1 mg alkavaa 10 kg:aa kohden 5 mg:n maksimiannoksella 4–10 tuntia viikottaisen MTX-annoksen jälkeen (Korpela 2007b). MTX ei ole osoittautunut yleisoireisen lastenreuman hoidossa yhtä tehokkaaksi kuin oligo- tai polyartriitissa. (Laxer 2005.)

Muita antireumaattisia lääkkeitä ovat sulfasalatsiini, leflunomidi, malarialääkkeet, kultayhdisteet ja D-penisillamiini. Sulfasalatsiinia ja leflunomidia käytetään tilanteissa, joissa MTX on osoittautunut teholtaan riittämättömäksi tai siitä aiheutuu hankalia sivuvaikutuksia. Kultayhdisteitä ja D-penisillamiinia käytetään enää harvoin. Tautia modifioivia antireumaattisia lääkkeitä käytettäessä tarkoituksena on saada tauti hallintaan siten, että muut hoidot (erityisesti NSAID ja glukokortikoidit) voitaisiin lopettaa. (Laxer 2005.)

1.5.4. Sytotoksiset lääkkeet

Yleisoireisen lastenreuman hoidossa voidaan hyödyntää myös sytotoksisia lääkkeitä, jotka estävät solun jakautumista tai aiheuttavat sen kuoleman. Niiden käyttö on nykyään vähäistä. Sytotoksisten lääkkeiden vaikutus tulee esille vasta pitkäaikaisen käytön jälkeen. Niiden käyttöä harkitaankin usein glukokortikoidihoidon vähentämisen vuoksi. Sytotoksisuus kohdentuu pääasiassa nopeasti jakautuviin soluihin, kuten T-lymfosyytteihin, minkä vuoksi sytotoksiset lääkkeet ovat immunosuppressiivisia. Puriinianalogi atsatiopriini vähentää adeniinin ja guaniinin synteesiä ja vaikuttaa siten myös DNA-synteesiin. Se heikentää soluvälitteistä immunitettä ja inhiboi monosyyttien toimintaa. Nämä immunosuppressiiviset vaikutukset välittyvät pääosin T-solujen kasvun inhibition kautta solun jakautumisen S-vaiheessa. Atsatiopriinia käytetään annoksella 0,5-2,5 mg/kg kerran vuorokaudessa. Sienestä eristetty syklinen peptidi, syklosporiini, eliminoi mitogeenien indusoimaa T-solujen proliferaatiota. Se aktivoituu sitouduttuaan solunsisäiseen reseptoriinsa, syklofiliiniin. Tämä kompleksitarttuu kalsineuriiniin ja sitä kautta inhiboi T-solujen aktivaatiota ja IL-2:n tuotantoa. Syklosporiini heikentää myös IL-3:n, IL-4:n, IL-15:n ja IFN- γ :n tuotantoa ja lisää TGF- β :n määrää. Lisäksi se voi aiheuttaa T- ja B-solujen apoptoosia. Syklosporiinin hoitoannos on 3–5 mg/kg/vrk perorallisesti. Muita yleisoireisessa lastenreumassa käytettäviä sytotoksisia lääkkeitä ovat mykofenolaattimofetiili, syklofosfamidi ja klorambusiili. (Laxer 2005.)

1.5.5. Talidomidi

Vakavaa hoitoresistenttiä yleisoireista lastenreumaa sairastavien hoidossa on käytetty myös talidomidia, joka anti-inflammatorisena lääkkeenä suppressoi angiogeneesiä, solujen adheesiomolekyylien ilmentymistä ja TNF-alfan ja IL-6:n tuotantoa. Osa muille lääkkeille hoitoresistenteistä potilaista on saanut lääkkeestä merkittävän vasteen. Talidomidia käytettäessä on

huomioitava sen aiheuttamat sivuvaikutukset ja sen teratogeenisuus (Lehman ym. 2004.)
Talidomidia käytetään harvoin (Adams ja Lehman 2005).

1.5.6. Biologiset lääkkeet

Biologiset lääkkeet otettiin käyttöön yleisoireisen lastenreuman hoidossa vuonna 1999 (Leirisalo-Repo 2007). Biologisia lääkkeitä valmistettaessa hyödynnetään elävien solujen tuottamia proteiineja, joita ei voida valmistaa yksin kemiallisin prosessein (Korpela 2007a). Biologiset lääkkeet ovat täsmälääkkeitä, joiden vaikutus kohdentuu tulehduksen välittäjäaineisiin, sytokiineihin tai solujen pintarakenteisiin. Lääkkeet jaetaan monoklonaalisiin vasta-aineisiin ja liukoisiin reseptoreihin, jotka kohdentuvat spesifisesti TNF:ään, IL-1:een tai immuunijärjestelmän soluihin. (Leirisalo-Repo 2007.)

Tällä hetkellä tutkitaan kymmeniä erilaisia biologisia valmisteita, ja nopeasti etenevä perustutkimus tarjoaa koko ajan uusia sovellusmahdollisuuksia (Korpela 2007a).

1.5.6.1 TNF-alfan salpaajat

Biologisista lääkkeistä TNF-alfan salpaajiin kuuluvat muun muassa etanersepti (Enbrel®), infliksimabi (Remicade®) ja adalimumabi (Humira®). Niistä etanersepti on virallisesti hyväksytty käytettäväksi lastenreuman hoidossa (McCann ja Woo 2007.) Kuitenkaan tutkimuksia etanerseptin käytöstä alle 4-vuotiailla ei ole, vaikka kliinisiä kokemuksia sen käytöstä on. Myös adalimumabi on virallisesti hyväksytty yli 12-vuotiaiden lastenreumapotilaiden hoidossa (Malin, henkilökohtainen tiedonanto 2011).

Etanersepti on yhdistelmä-DNA-teknologialla valmistettu kimeerinen kahden proteiinin yhdiste, joka tuotetaan fuusioimalla ihmisen TNF-reseptorin solunulkoinen ligandia sitova kohta ihmisen immunoglobuliinin (IgG1) Fc-osaan. Etanersepti estää kilpailevasti liukoisen TNF:n sitoutumista solukalvon reseptoreihin, jolloin TNF:n biologinen vaikutus estyy. Fc-osan käyttö molekyylin osana pidentää etanerseptin puoliintumisaikaa. Etanerseptin vaikutuksesta solunsisäinen inflammatorinen reaktioketju ja solun aktivoituminen TNF:n vaikutuksesta estyy. Taudin aktiivisuutta hillitsevän ominaisuutensa lisäksi etanersepti saattaa korjata jo syntyneitä

rakenteellisia vaurioita ainakin aikuisilla havaittujen radiografisten muutosten perusteella. Siksi hoito kannattaisi aloittaa mahdollisimman aikaisessa vaiheessa. (Laxer 2005.)

Etanersepti pistetään subkutaanisesti kaksi kertaa viikossa (3–4 päivän välein) annoksella 0,4 mg/kg korkeintaan 25 mg kerrallaan. Yhdysvaltain FDA (Food and Drug Administration) on hyväksynyt lasten hoitoon myös vaihtoehtoisen annoksen 0,8 mg/kg kerran viikossa (McCann ja Woo 2007). Etanerseptin maksimiannos on 50 mg viikossa. Yleensä etanersepti on hyvin siedetty lääkeaine: haittavaikutuksia ovat joillakin esiintyvä suurentunut infektioalttius, pistoskohdan reaktiot ja mahdollisesti myös demyelinoivien sairauksien riskin suureneminen. Etanerseptia on käytetty laajalti lastenreuman hoidossa sellaisilla potilailla, joille metotreksaatti ei ole soveltunut tai sillä ei ole saatu riittävää vastetta. Usein etanersepti lisätään hoitoon metotreksaatin rinnalle. Valitettavasti tulokset yleisoireista lastenreumaa sairastavilla eivät ole olleet yhtä lupaavia kuin muita lapsireumaatikkoja hoidettaessa. (Laxer 2005.)

Myös infliksimabista ja adalimumabista on lupaavaa tutkimustietoa (Leirisalo-Repo 2007, Tynjälä ym. 2009) ja hyviä kliinisiä kokemuksia (Malin, henkilökohtainen tiedonanto 2010). Infliksimabi on ensimmäinen reumasairauksien hoidossa käyttöön otettu TNF-alfan estäjä (Laxer 2005). Se on kimeerinen ihmisen ja hiiren monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu korkealla affiniteetilla liukoiseen ja membraaniin sitoutuneeseen TNF-alfaan, mikä johtaa sekä vasta-ainevälitteiseen että komplementista riippuvaan sytotoksisuuteen. Infliksimabiin yhdistetään yleensä metotreksaatti tai muu solunsalpaaja, mikä vähentää vasta-aineiden kehittymistä infliksimabia ja potilaan elimistöä kohtaan (Korpela 2006c.) Lääke annostellaan suonensisäisesti annoksella 3–5(–10) mg/kg viikoilla 0, 2 ja 6 sekä tämän jälkeen kuudesta kahdeksaan viikon välein hoitovasteesta riippuen (Malin, henkilökohtainen tiedonanto 2011). Pääasiallisia haittavaikutuksia ovat infuusioreaktiot ja infektioiden lisääntyminen. (Laxer 2005.)

Adalimumabi on rekombinantti ihmisen IgG1-vasta-aine, joka estää sekä liukoista että membraaniin sitoutunutta TNF-alfaa infliksimabin tavoin. Adalimumabi pistetään subkutaanisesti 40 mg:n annoksella kahden viikon välein. Yleisimpiä hoidon haittavaikutuksia ovat pistoskohdan kirvely ja infektioiden lisääntyminen. (Laxer 2005.) Hoitoon liitetään usein metotreksaatti (Korpela 2007c).

1.5.6.2 Anakinra

Yleisoireinen lastenreuma reagoi huonommin TNF:n salpaajiin kuin polyartriitti. Lupaavia tuloksia on kuitenkin saatu anakinralla (Kineret®), joka neutraloi IL-1:n biologista aktiivisuutta estämällä kilpailevasti sen sitoutumista interleukiini-1-reseptoriin. (Ravelli ja Martini 2007.) Anakinra kasvatetaan rekombinanttitekniikalla ihmisen IL-1-reseptoriantigeenistä *Escherichia coli* -bakteerissa (Laxer 2005). Kokemuksia anakinran käytöstä lapsilla on vielä rajoitetusti ja tutkimustulokset sen käytöstä alle 18-vuotiaiden vuotiailla ovat vielä riittämättömät. Lisäksi anakinran käyttöä lapsilla ovat vaikeuttaneet pistosten tiheys ja pistoskohdan reaktio (kirvelevä kipu ja ihon punoitus), jota esiintyy jopa 70 %:lla potilaista. Ihoreaktio lievittyy yleensä kahdesta kolmeen viikon kuluttua hoidon alusta. Anakinra lisää infektioalttiutta hieman vähemmän kuin TNF:n salpaajat. Muita haittoja ovat päänsärky ja leukopenia. (Korpela 2007c.) Anakinra yhdistetään usein metotreksaattihoitoon (Laxer 2005).

1.5.6.3 Tosilitsumabi

Tosilitsumabi (Roactemra®) on humaanin IL-6-reseptorin monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu sekä liukoosiin että kalvoon sitoutuneisiin IL-6-reseptoreihin ja estää IL-6:n vaikutuksia elimistössä. Tosilitsumabin kliininen käyttö alkuvaiheen tutkimuksissa on vähentänyt nopeasti ja tehokkaasti nivel- ja yleisoireita myös niillä yleisoireista lastenreumaa sairastavilla lapsilla, joiden hoidossa muilla lääkehoidoilla ei ole saavutettu riittävää vastetta. Jo kaksi viikkoa ensimmäisen tosilitsumabi-infuusion jälkeen valkosolujen, neutrofiilien ja verihiutaleiden määrä verenkierrossa on laskenut. Myös ruuminlämpö ja hemoglobiini ovat palautuneet normaalille tasolle. Tosilitsumabi voi tulevaisuudessa olla merkittävä hoitovaihtoehto muille biologisille lääkkeille yleisoireisessa lastenreumassa, sillä tosilitsumabi annostellaan laskimoon kerran kuukaudessa. (Yokota ym. 2008.) Virallinen indikaatio tosilitsumabin käytöstä yli 2-vuotiaille on tullut äskettäin (vuonna 2011). Tosilitsumabia on annettu infuusiona kahdesta neljään viikon välein 8, 10 tai 12 mg/kg alle 30 kg painaville ja 8 mg/kg yli 30 kg painaville. (Malin, henkilökohtainen tiedonanto, 2011.)

1.5.6.4 Rituksimabi

Rituksimabi (MabThera®) on CD20:n kimeerinen monoklonaalinen vasta-aine, joka on alun perin kehitetty lymfooman hoitoon. Rituksimabi sitoutuu B-solujen pinnalla olevaan CD20-antigeeniin,

jolloin veren B-solujen määrä vähenee. (Korpela 2007c.) Antigeeneja esittelevät, sytokiineja tuottavat ja kudoksiin tunkeutuvat B-solut poistuvat verenkierrosta pitkäksi ajaksi. Rituksimabi on teoreettisesti hyödyllinen sairauksissa, joiden patogeneesiin liittyvät B-solujen tuottamat autovasta-aineet. (Laxer 2005.) Kahdesti neljän viikon välein annetulla infuusiolla (annoksella 500 mg/m²) B-solujen määrä veressä on vähentynyt selkeästi jopa kuudesta yhdeksään kuukauden ajaksi. Infuusiot voidaan uusia noin kuudesta yhdeksään kuukauden kuluttua ensimmäisistä infuusioista. (Malin, henkilökohtainen tiedonanto 2011.) Hoidon sivuvaikutukset ovat harvinaisia, mutta usein ensimmäisen annoksen yhteydessä iho punoittaa ja kutisee. Rituksimabi lisää virusinfektioiden todennäköisyyttä – infuusioiden jälkeen on tavattu tavallista enemmän entero-, parvo-, sytomegalo- ja varicella-zoster-virusinfektioita. Lapsilla immunoglobuliinien määrän lasku voi vaatia niiden korvauksen lääkkeellisesti. Rituksimabin on osoitettu parantavan fyysistä toimintakykyä ja vähentävän nivelvaurion etenemistä röntgenkuvilla mitattuna aikuisilla yhdistelmähoitona metotreksaatin kanssa. Rituksimabin turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole selvitetty. (Laxer 2005.) Sen käyttö lastenreuman hoidossa on vähäistä (Malin, henkilökohtainen tiedonanto 2011).

1.5.6.5 Abatasepti

Abatasepti (Orencia®) on kostimulaation estäjä, joka koostuu ihmisen sytotoksiseen T-lymfosyytiin liittyvän antigeeni 4:n ekstrasellulaarisesta osasta ja ihmisen immunoglobuliini G1:n modifioidusta Fc-osasta (Leirisalo-Repo 2007). Abatasepti sitoutuu antigeeniä esittelevien solujen pinnalla oleviin CD80- ja CD86-molekyyleihin ja estää niiden sitoutumisen T-lymfosyytien pinnalla olevaan CD28-molekyyliin. Tällöin T-lymfosyytin aktivoituminen estyy ja tulehdusreaktio heikkenee. Abataseptia käytetään kohtalaisen tai vaikean aktiivisen lastenreuman hoitoon, kun muut tautiprosessia hidastavat reumalääkkeet ja vähintään yksi TNF-salpaaja eivät ole tehonneet riittävän hyvin. Suositeltu annos lastenreuman hoidossa 6–17-vuotiaille on 10 mg/kg infuusiona laskimoon. Ensimmäisen annoksen jälkeen seuraavat infuusiot annetaan 2 ja 4 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusioista. Tämän jälkeen infuusio annetaan 4 viikon välein. Abatasepti yhdistetään usein metotreksaattiin. Abataseptin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu alle 6-vuotiaille lapsilla. (Korpela 2007c.)

1.5.7. Lääkkeettömät hoidot

Lääkehoidon yhteydessä annetaan usein fysioterapiaa sekä erilaisia niveliä säästäviä ja lihaksia vahvistavia hoitoja (Savolainen 2002). Nivelten aktiivinen ja passiivinen liikelaajuus ja asentotunto pyritään säilyttämään mahdollisimman hyvinä adekvaatilla harjoittelulla ja riittävällä levolla. Tarvittaessa niveliä tuetaan lastoilla ja kipua lievitetään kylmä- ja lämpöhoidoilla. (Cassidy ja Petty 2005.) Lastenreumaa sairastaville järjestetään muun muassa sopeutumisvalmennus- ja perhekursseja, joilla pyritään auttamaan lasta ja hänen perhettään sopeutumaan sairauteen. Vertaistuen lisäksi toimintaterapeutin ja psykologin tuki edistää jokapäiväistä sairauden kanssa pärjäämistä. (Leino ja Leppänen 2007.)

1.6. Ennuste

Yleisoreista lastenreumaa sairastavalla aktiivinen tauti kuuden kuukauden kuluttua sairastumisesta (kuume, kortikosteroidien tarve ja trombosytoosi) ennustaa vahvasti toimintakyvyn pysyvää heikkenemistä (Ilowite 2002). Erään retrospektiivisen monikeskustutkimuksen mukaan yleisoreisen lastenreuman remissioon asettumisen todennäköisyys 10 vuoden kuluttua sen puhkeamisesta on 37 % (Oen ym. 2002). Remissio yleisoreiden suhteen onkin varsin yleistä, mutta niveltulehduksen kulku on yksilöllisesti vaihteleva. Pitkäaikaiset seurantatutkimukset ovat osoittaneet, että 15–37 %:lle potilaista kehittyy lopulta krooninen, destruktiivinen artriitti. Näiden potilaiden ennuste on mitä ilmeisimmin heikoin kaikista JIA-potilaista. (Spiegel ym. 2000.) Ennustetta huonontavat myös sydämen sairaudet, taudin nopea progressio ensimmäisten viiden vuoden aikana ja taudin puhkeaminen ennen viiden vuoden ikää (Svantesson ym. 1983).

Lastenreumaa sairastavien ennuste on parantunut uusien hoitomuotojen käyttöönoton myötä. Potilaiden vointia ovat kohentaneet lääkityksen varhainen aloitus ja yhdistelmä-lääkityksen aikaisempaa rohkeampi hyödyntäminen. Hoidon tehokkuuden paranemisesta kertoo se, että lonkkaproteesien laitto JIA-potilaille on nykyään erittäin harvinaista, varsinkin 1980-luvun lopun tilanteeseen verrattaessa. (Leirisalo-Repo 2007.) Suomessa on jo pitkään hyödynnetty niin sanottua aggressiivista hoitolinjaa käyttämällä yhdistelmähoitoja ja nivelensisäisiä kortisonipistoksia. Tämä aggressiivinen hoitolinja on osaltaan edesauttanut sitä, että pitkäaikaisen tulehdusaktiiviteetin aiheuttamaa amyloidoosia ei enää tavata alle 20-vuotiailla suomalaisilla. Vielä 1990-luvun alussa jouduttiin vaikeimmissa lastenreumatapauksissa turvautumaan alkyloivien sounsarpaajien käyttöön,

mutta nykyään niiden käytöstä on päästy lähes kokonaan yhdistelmähoitojen ja biologisten lääkkeiden ansiosta. Invalidisoituminen on myös vähentynyt, ja lastenreuman perusteella nuorille määrätty eläkkeet ovat yhä harvinaisempia. (Savolainen 2002.)

2 TUTKIMUSMETODI

Tutkimuksessa käytetyt tiedot kerättiin Tampereen yliopistollisessa keskussairaalassa vuosina 1988–2008 yleisoireiseen lastenreumaan alle 16-vuotiaana sairastuneiden sairaskertomuksista. Sairauden harvinaisuudesta vuoksi otoskoko on pieni ($n = 35$). Mukaan otettiin vain tutkittavat, jotka täyttivät diagnostiset kriteerit (diagnoosikoodina M08.2). Yhteensä 37 henkilön potilaspaperit käytiin läpi. Otoksesta suljettiin pois tutkittavat, joille ei ollut aloitettu biologista lääkettä ($n = 26$). Lisäksi mukaan ei otettu tutkittavaa, joka muutti heti diagnoosin jälkeen Ruotsiin ja tutkittavaa, jonka lääkehoito ei toteutunut lääkärin ohjeiden mukaan. Lopulliseen aineistoon jäi yhdeksän tutkittavaa ($n = 9$). Tiedot kerättiin tutkittavan sairastumishetkellä, biologisen lääkkeen aloitushetkellä ($t = 0$), kuusi kuukautta biologisen lääkkeen aloituksen jälkeen ($t = 0,5$), vuosi biologisen lääkkeen aloituksen jälkeen ($t = 1$), kaksi vuotta biologisen lääkkeen aloituksen jälkeen ($t = 2$) ja maaliskuussa 2010. Laboratorioarvoista otettiin ylös plasman C-reaktiivinen proteiini (P-CRP), veren lasko (B-La), plasman ferritiini (P-Ferrit), veren hemoglobiini (B-Hb), veren leukosyyttiarvo (B-Leuk), veren trombosyyttiarvo (B-Trom), plasman alaniiniaminotransferaasiarvo (P-ALAT) ja seerumin tumavasta-aineet (S-ANA). Tiedot kerättiin suoraan Excel-taulukkoon, jossa tutkittavien henkilötunnukset korvattiin juoksevalla numeroinnilla. Potilaskertomuksia tarkasteltiin vain Tampereen yliopistollisen keskussairaalan potilaskertomuksiin tutustumiseen tarkoitetuissa tiloissa. Tutkimus oli asetelmaltaan retrospektiivinen kohorttitutkimus.

3 TULOKSET

Biologista lääkettä oli käytetty vain yhdeksän potilaan hoidossa, joten päädyimme kirjoittamaan jokaisesta potilaasta itsenäisen tapauselostuksen. Laboratoriokokeiden tuloksia on verrattu tutkimustulosten iänmukaisiin viitearvoihin. C-reaktiivinen proteiini ei ole iästä riippuvainen, joten tulkitsimme sen kohonneeksi, mikäli se oli yli 20 mg/l. Taulukossa 8 on esitetty jokaisen tutkittavan C-reaktiivisen proteiinin arvot eri ajanhetkillä. Käytettäessä termiä ”ihottuma” tarkoitetaan yleisoreiselle lastenreumalle tyypillistä ihottumaa. Lääkityksistä vain metotreksaatin ja glukokortikoidien annostukset on mainittu, koska muut lääkkeet annostellaan tietyillä annoksilla tutkittavasta riippumatta.

3.1. Tutkittava 1

Tutkittavana ollut tyttö sairastui yleisoreiseen lastenreumaan yhden vuoden ikäisenä vuonna 2004. Sairastumishetkellä hänellä oli kuumetta ja ihottuma, mutta ei artriitteja eikä serosiitteja (*taulukko 1*). Ulosteen rotavirusviljely oli positiivinen. Laboratoriokokeissa havaittiin korkea P-CRP, B-La ja P-Ferriitti, normaali B-Hb, B-Leuk, B-Trom ja P-ALAT sekä negatiivinen S-ANA (*taulukko 2*). Lääkitykseksi aloitettiin prednisoloni 25 mg:n annoksella vuorokaudessa. Ennen prednisolonin aloitusta annettiin yksi immunoglobuliini-infuusio (Ig-infuusio), koska tuolloin epäiltiin Kawasakin tautia. Prednisolonin aloituksen jälkeen tutkittavalle annettiin kaksi Ig-infusiota.

Tutkittavalle aloitettiin etanersepti (Enbrel®) vuonna 2004 (hetkellä t = 0). Tuolloin hän käytti myös deflatsakortia (Calcort®) 39 mg perorallisesti vuorokaudessa, metotreksaattia (Trexan®) 15 mg subkutaanisesti kerran viikossa ja naprokseenia (Pronaxen®). Tutkittavalla ei ollut kuumeilua, artriitteja eikä ihottumaa, vaikkakin laboratoriokokeissa havaittiin korkea P-CRP, B-La, B-Leuk ja B-Trom sekä matala B-Hb (*Taulukko 3*). Tutkittava kävi fysioterapiassa kerran viikossa.

Hetkellä $t = 0,5$ (vuonna 2005) etanersepti oli edelleen käytössä. Metotreksaatin annos oli ennallaan, mutta deflatsakortin annos oli laskettu 18 mg:aan joka toinen päivä otettavaksi. Naprokseeni oli lopetettu. Tutkittavalla ei ollut kuumeilua, artriitteja eikä ihottumaa. Laboratoriokokeissa havaittiin normaali P-CRP, B-La, B-Hb ja B-Leuk sekä korkea B-Trom (*taulukko 4*). Tutkittava kävi fysioterapiassa 2–3 viikon välein.

Hetkellä $t = 1$ (vuonna 2005) etanerseptin annos oli ennallaan. Metotreksaatin annosta oli laskettu 10 mg:aan subkutaanisesti kerran viikossa. Deflatsakortin annosta oli edelleen vähennetty 6 mg:aan joka toinen päivä otettavaksi. Tutkittavalla ei ollut kuumeilua, artriitteja eikä ihottumaa. Laboratoriokokeissa havaittiin normaali P-CRP, B-La, B-Hb, B-Leuk ja P-ALAT sekä korkea B-Trom (*taulukko 5*). Tutkittava kävi fysioterapiassa kerran viikossa.

Hetkellä $t = 2$ (vuonna 2006) etanersepti oli edelleen käytössä. Metotreksaatti oli vaihdettu otettavaksi perorallisesti annoksella 5 mg kerran viikossa. Deflatsakortti oli lopetettu. Tutkittavalla ei ollut kuumeilua, artriitteja eikä ihottumaa. Laboratoriokokeissa havaittiin normaali P-CRP, B-La, B-Hb, B-Leuk, B-Trom ja P-ALAT (*taulukko 6*). Tutkittava ei käynyt fysioterapiassa.

Maaliskuussa 2010 tutkittava oli 7-vuotias. Etanersepti oli lopetettu vuonna 2007, joten lääkityksenä oli metotreksaatti 15 mg perorallisesti kerran viikossa ja naprokseeni. Tutkittavalla ei ollut kuumeilua, artriitteja eikä ihottumaa. Laboratoriokokeissa havaittiin normaali P-CRP, B-La, B-Leuk, B-Trom ja P-ALAT (*taulukko 7*). Tutkittava kävi fysioterapiassa kerran viikossa. Hän oli aloittanut koulun ja osallistunut liikuntatunneille tietyin rajoittein.

3.2. Tutkittava 2

Tutkittavana ollut tyttö sairastui yleisoireiseen lastenreumaan neljän vuoden ikäisenä vuonna 2008. Sairastumishetkellä hänellä oli kuumetta, ihottuma, kaksi artriittia ja perikardiitti (*taulukko 1*). Laboratoriokokeissa havaittiin korkea P-CRP, B-La, P-Ferriitti, B-Leuk ja B-Trom sekä matala B-Hb,

normaali P-ALAT ja negatiivinen S-ANA (*taulukko 2*). Lääkitykseksi aloitettiin prednisoloni 40 mg:n annoksella vuorokaudessa.

Tutkittavalle aloitettiin etanersepti vuonna 2009 ($t = 0$). Tuolloin hän käytti myös prednisolonia 42,5 mg vuorokaudessa. Tutkittavalla ei ollut kuumeilua, artriitteja eikä ihottumaa, vaikkakin laboratorionkokeissa havaittiin korkea B-La, B-Leuk, B-Trom ja P-ALAT sekä normaali P-CRP ja B-Hb (*taulukko 3*). Tutkittava käytti rannelepolastoja ja kävi fysioterapiassa kaksi kertaa viikossa.

Hetkellä $t = 0,5$ (vuonna 2009) etanersepti oli edelleen käytössä. Prednisolonin annosta oli laskettu 10 mg:aan joka toinen päivä otettavaksi. Uutena lääkkeenä oli aloitettu metotreksaatti 12.5 mg subkutaanisesti kerran viikossa. Tutkittavalla ei ollut kuumeilua, artriitteja eikä ihottumaa. Laboratorionkokeissa havaittiin normaali P-CRP, B-La, B-Leuk, B-Trom ja P-ALAT sekä matala B-Hb (*taulukko 4*). Tutkittava käytti rannelepolastoja ja kävi fysioterapiassa kaksi kertaa viikossa.

Hetkellä $t = 1$ (vuonna 2010) etanersepti oli edelleen käytössä. Metotreksaatin annos oli ennallaan, mutta prednisolonin annos oli laskettu 5 mg:aan joka toinen päivä otettavaksi. Lisäksi oli aloitettu naprokseeni tarvittaessa. Tutkittavalla ei ollut kuumeilua, artriitteja eikä ihottumaa. Laboratorionkokeissa havaittiin normaali P-CRP, B-La, B-Leuk ja B-Trom (*taulukko 5*). Tutkittavalle teetettiin tukipohjalliset. Hän kävi fysioterapiassa kaksi kertaa viikossa ja hänelle annettiin lupa mennä päivähoidon.

Maaliskuussa 2010 tutkittava oli 5-vuotias. Hänen tilanteensa ei ollut oleellisesti muuttunut hetken $t = 1$ verrattuna (*taulukko 7*).

3.3. Tutkittava 3

Tutkittavana ollut poika sairastui yleisoireiseen lastenreumaan viiden vuoden ikäisenä vuonna 2002. Sairastumishetkellä hänellä oli kuumetta, ihottuma ja kaksi artriittia (*taulukko 1*).

Laboratorionkokeissa havaittiin korkea P-CRP, B-La, P-Ferrit, B-Leuk ja B-Trom sekä normaali B-

Hb ja P-ALAT sekä negatiivinen S-ANA (*taulukko 2*). Lääkitykseksi aloitettiin prednisoloni 41 mg:n annoksella vuorokaudessa.

Tutkittavalle aloitettiin etanersepti vuonna 2002 ($t = 0$), mutta taudin jatkuessa aktiivisena etanersepti vaihdettiin infliksimabiin. Tutkittava käytti myös prednisolonia annoksella 40 mg vuorokaudessa ja metotreksaattia annoksella 10 mg perorallisesti kerran viikossa. Hänellä oli kardiitti, pleuriitti, otiitti ja voimakas Cushingin oireyhtymä. Hänellä ei ollut kuumetta, ihottumaa eikä artriitteja. Laboratoriokokeissa havaittiin korkea P-CRP, B-La, P-Ferrit, B-Leuk ja B-Trom sekä matala B-Hb ja normaali P-ALAT (*taulukko 3*). Tutkittava kävi fysioterapiassa neljä kertaa viikossa.

Hetkellä $t = 0,5$ (vuonna 2002) uusina lääkkeinä käytössä oli etanersepti ja talidomidi 100 mg kerran vuorokaudessa. Infliksimabi oli lopetettu neljän kuukauden käytön jälkeen. Metotreksaatin annosta oli nostettu 30 mg:aan subkutaanisesti kerran viikossa. Prednisoloni oli lopetettu. Käytössä oli nyt deflatsakorti annoksella 86 mg vuorokaudessa. Kipulääkkeinä oli naprokseeni ja tramadoli (Tramal®) tarvittaessa. Tutkittavalla ei ollut kuumeilua, artriitteja eikä ihottumaa. Laboratoriokokeissa havaittiin korkea P-CRP, B-La ja B-Trom sekä normaali B-Leuk ja P-ALAT sekä matala B-Hb (*taulukko 4*). Tutkittava oli Reumasäätien sairaalassa hoidossa ja kävi siellä fysioterapiassa kahdesta kolmeen kertaan viikossa.

Hetkellä $t = 1$ (vuonna 2003) etanersepti oli edelleen käytössä. Talidomidin annostusta oli laskettu 50 mg:aan joka toinen päivä otettavaksi. Deflatsakortin annosta oli vähennetty 27 mg:aan vuorokaudessa. Metotreksaatin annos oli ennallaan. Verenpainelääkkeeksi oli aloitettu nifedipiini (Adalat®). Tutkittavalla ei ollut kuumeilua, artriitteja eikä ihottumaa. Luustoon oli kehittynyt osteoporoosi ja osa selkänikamista oli painunut kasaan. Laboratoriokokeissa havaittiin korkea B-La ja B-Trom sekä normaali P-CRP, B-Leuk ja P-ALAT sekä matala B-Hb (*taulukko 5*). Tutkittava oli edelleen Reumasäätien sairaalassa hoidossa. Hän käytti selän tukiliiviä ja kävi fysioterapiassa useita kertoja vuorokaudessa.

Maaliskuussa 2010 tutkittava oli 14-vuotias. Etanersepti oli edelleen käytössä. Metotreksaatin annostusta oli laskettu 25 mg:aan subkutaanisesti kerran viikossa. Talidomidi ja nifedipiini oli

lopetettu. Tutkittavalla ei ollut kuumeilua, artriitteja eikä ihottumaa. Laboratoriokokeissa havaittiin normaali P-CRP, B-La, B-Hb, B-Leuk, B-Trom ja P-ALAT (*taulukko 7*). Tutkittavalla oli kärsinyt useista relapseista, joista viimeinen oli vuonna 2008. Hän kävi kontrolloissa kolmen kuukauden välein vuorotellen Kanta-Hämeen keskussairaalassa ja Reumasäätien sairaalassa. Tutkittava käytti tukipohjallisia ja kävi fysioterapiassa yhdestä kahteen kertaan viikossa. Hän oli yläasteen seitsemännellä luokalla ja harrasti salibandyä.

3.4. Tutkittava 4

Tutkittavana ollut tyttö sairastui yleisoireiseen lastenreumaan kahdeksan vuoden ikäisenä vuonna 2005. Sairastumishetkellä hänellä oli kuumetta, ihottuma ja seitsemän artriittia (*taulukko 1*). Laboratoriokokeissa havaittiin korkea P-CRP, B-La, P-Ferrit, B-Leuk ja B-Trom sekä normaali B-Hb ja P-ALAT sekä negatiivinen S-ANA (*taulukko 2*). Lääkitykseksi aloitettiin prednisoloni annoksella 50 mg vuorokaudessa ja metotreksaatti annoksella 15 mg perorallisesti kerran viikossa.

Tutkittavalle aloitettiin anakinra (Kineret®) vuonna 2006 ($t = 0$). Metotreksaatin annos oli nostettu 20 mg:aan subkutaanisesti kerran viikossa. Prednisolonin annosta oli laskettu 60 mg:aan kolmena päivänä viikossa otettavaksi. Uusina lääkkeinä oli käytössä hydroksiklorokiini (Oxiklorin®) ja naprokseeni. Tutkittavalla oli yhden nivelen artriitti, kaularangan lievä skolioosi ja rajoittunut taaksetaivutus. Hänellä ei ollut kuumetta eikä ihottumaa. Laboratoriokokeissa havaittiin normaali P-CRP, B-La, B-Hb, B-Leuk, B-Trom ja P-ALAT (*taulukko 3*). Tutkittava käytti rannelepolastoja ja kävi fysioterapiassa kerran viikossa.

Hetkellä $t = 0,5$ (vuonna 2006) tutkittava käytti infliksimabia. Anakinra oli lopetettu kolmen kuukauden käytön jälkeen. Metotreksaatin viikottaista annosta oli nostettu 25 mg:aan subkutaanisesti. Prednisolonin annostusta oli laskettu 47,5 mg:aan joka toinen päivä otettavaksi. Hydroksiklorokiini ja naprokseeni olivat edelleen käytössä. Tutkittavalla ei ollut kuumeilua, artriitteja eikä ihottumaa. Laboratoriokokeissa havaittiin normaali P-CRP, B-La, B-Hb, B-Leuk, B-Trom ja P-ALAT (*taulukko 4*). Tutkittava käytti rannelepolastoja ja kävi fysioterapiassa kaksi kertaa viikossa.

Hetkellä $t = 1$ (vuonna 2007) infliksimabin, hydroksiklorokiinin ja naprokseenin annostus oli ennallaan. Metotreksaatin viikottaista annostusta oli laskettu 20 mg:aan perorallisesti. Prednisolonin annosta oli laskettu 15 mg:aan joka toinen päivä otettavaksi. Tutkittavalla ei ollut kuumeilua, artriitteja eikä ihottumaa. Laboratoriokokeissa havaittiin normaali P-CRP, B-La, B-Hb, B-Leuk, B-Trom ja P-ALAT (*taulukko 5*). Tutkittava käytti nilkan niveliä ja jalkapöytää tukevia helfetin lastoja sekä kävi fysioterapiassa kerran viikossa.

Hetkellä $t = 2$ (vuonna 2008) infliksimabin, metotreksaatin ja hydroksiklorokiinin annostus oli ennallaan. Prednisolonin annostusta oli laskettu 2,5 mg:aan joka toinen päivä otettavaksi ja naprokseeni oli lopetettu. Tutkittavalla ei ollut kuumeilua, artriitteja eikä ihottumaa. Laboratoriokokeissa havaittiin normaali P-CRP, B-La, B-Hb, B-Leuk, B-Trom ja P-ALAT (*taulukko 6*). Tutkittava ei enää käyttänyt tukilastoja eikä käynyt fysioterapiassa. Hän harrasti jalkapalloa.

Marraskuussa 2009 tutkittava käytti edelleen infliksimabia. Prednisoloni oli lopetettu ja metotreksaatin viikottaista annostusta oli laskettu 10 mg:aan perorallisesti. Naprokseeni oli käytössä tarvittaessa. Tutkittavalla oli neljä artriittia, mutta ei kuumeilua eikä ihottumaa. Kolme kuukautta aikaisemmin otetuissa laboratoriokokeissa oli normaali P-CRP, B-La, B-Hb, B-Leuk, B-Trom ja P-ALAT. Tutkittava käytti tukipohjallisia, mutta fysioterapiaa hän ei enää tarvinnut. Hän kävi koulua ja pyöräili koulumatkat.

Maaliskuussa 2010 tutkittava oli 12-vuotias. Tuolloin hänen talokruaalinivel jäykistettiin operatiivisesti Tampereen yliopistollisessa sairaalassa. Tutkittava oli liikuntakiellossa kuukauden leikkauksen jälkeen. Laboratoriokokeissa havaittiin normaali P-CRP, B-La, B-Hb, B-Leuk, B-Trom ja P-ALAT (*taulukko 7*).

3.5. Tutkittava 5

Tutkittavana ollut tyttö sairastui yleisoireiseen lastenreumaan seitsemän vuoden ikäisenä vuonna 1997. Sairastumishetkellä hänellä oli kuumetta, kaksi artriittia ja ihottuma (*taulukko 1*). Laboratoriokokeissa havaittiin korkea P-CRP, B-La, B-Leuk ja B-Trom sekä normaali B-Hb ja P-ALAT. Tiedot sairastumisvaiheessa aloitetuista lääkkeistä puuttuvat.

Tutkittavalle aloitettiin etanersepti ilmeisesti jo vuonna 2001, mutta se vaihdettiin pian anakinraan. Myös adalimumabia (Humira®) oli kokeiltu, mutta sekin oli lopetettu taudin aktiivisuuden lisääntymisen vuoksi. Ensimmäiset löytämämme tiedot ovat vuodelta 2003 (hetki $t = 0$), jolloin käytössä oli etanersepti, metotreksaatti ja deflatsakorti 24 mg joka toinen päivä otettuna. Tutkittavalla ei ollut kuumeilua, artriitteja eikä ihottumaa. Laboratoriokokeissa havaittiin korkea P-CRP ja B-La sekä normaali B-Hb ja B-Leuk.

Hetkellä $t = 1$ (vuonna 2004) etanersepti ja metotreksaatti olivat edelleen käytössä. Deflatsakortin annostusta oli laskettu 12 mg:aan joka toinen päivä otettavaksi. Laboratoriokokeissa havaittiin korkea B-Trom sekä normaali P-CRP, B-Leuk ja P-ALAT sekä matala B-Hb (*taulukko 5*).

Hetkellä $t = 2$ (vuonna 2005) käytössä oli anakinra, joka oli aloitettu etanerseptin tilalle. Metotreksaatin viikottainen annos oli 15 mg perorallisesti. Deflatsakortin annos oli ennallaan. Tutkittavalle oli aloitettu somatotropiini (Genotropin®) kasvuhäiriön ja puberteetin viivästymisen vuoksi. Tutkittavalla oli neljä artriittia, mutta ei kuumeilua eikä ihottumaa. Laboratoriokokeissa havaittiin normaali B-Hb, B-Leuk ja P-ALAT sekä korkea B-Trom (*taulukko 6*). Tutkittava käytti rannelepolastoja ja tukipohjallisia. Hän kävi kaksi kertaa viikossa fysioterapiassa.

Tammikuussa 2010 tutkittava oli 19-vuotias. Hänellä ei ollut lääkkeitä käytössä. Anakinra oli lopetettu vuonna 2008. Etanerseptia oli kokeiltu viimeksi vuonna 2009, mutta se oli aiheuttanut tutkittavalle ihoreaktion. Tutkittavalla ei ollut kuumeilua, artriitteja eikä ihottumaa. Laboratoriokokeissa havaittiin normaali P-CRP, B-Hb, B-Leuk ja B-Trom (*taulukko 7*). Polvien valgustaipumuksen vuoksi tutkittavalle oli tehty sinkilöinnit, jotka oli poistettu vuonna 2009.

3.6. Tutkittava 6

Tutkittavana ollut tyttö sairastui yleisoireiseen lastenreumaan kahden vuoden ikäisenä vuonna 1995. Sairastumishetkellä hänellä oli kuumetta ja ihottuma, mutta ei artriitteja eikä serosiitteja (*taulukko 1*). Laboratoriokokeissa havaittiin korkea P-CRP ja B-Leuk sekä normaali B-Hb, B-Trom ja P-ALAT sekä negatiivinen S-ANA (*taulukko 2*). Lääkitykseksi aloitettiin prednisoloni 3 mg/kg suonensisäisesti (Di Adreson F®). Lisäksi hän sai yhden Ig-infuusion.

Tutkittavalle aloitettiin etanersepti vuonna 1999 ($t = 0$). Muuna lääkityksenä hänellä oli deflatsakorti 36 mg vuorokaudessa, hydroksiklorokiini, digoksiini (Digoxin mite®), furosemiidi (Furesis®), trimetopriimi-sulfadiatsiini (Ditrim pediatric®), ipratropiiniibromidi (Atrovent®) sekä tarvittaessa buprenorfiinihydrokloridi (Temgesic®) ja kodeiini-parasetamoli (Panacod®). Hänen sairautensa oli aktiivinen ja hoitoresistentti. Hän sairasti kolesterolipneumoniaa ja käytti happilisää hypoksioiden ja huonon happisaturaation vuoksi. Laboratoriokokeissa havaittiin normaali P-CRP, B-Leuk ja P-ALAT sekä korkea B-La ja matala B-Hb (*taulukko 3*).

Hetkellä $t = 0,5$ (vuonna 1999) etanersepti oli edelleen käytössä. Uusina lääkkeinä oli aloitettu säännöllinen Ig-infuusio ja metotreksaatti 10 mg perorallisesti kerran viikossa. Deflatsakortin annosta oli laskettu 21 mg:aan vuorokaudessa. Muutoin lääkitys oli ennallaan. Tutkittava käytti edelleen happiviiksiä vaikean hengityksen vuoksi. Hänellä ei ollut artriitteja. Laboratoriokokeissa havaittiin korkea B-La ja P-ALAT sekä normaali P-CRP, P-Ferrit, B-Leuk ja B-Trom sekä matala B-Hb. (*taulukko 4*).

Hetkellä $t = 1$ (vuonna 2000) etanerseptin, metotreksaatin ja deflatsakortin annostukset olivat ennallaan. Hydroksiklorokiinin annosta oli laskettu. Muut lääkkeet oli lopetettu. Tutkittavalla oli yskä ja otiitti, mutta ei kuumeilua, artriitteja eikä ihottumaa. Happiviikset olivat edelleen käytössä. Laboratoriokokeissa havaittiin korkea P-CRP ja B-La sekä normaali B-Leuk ja B-Trom sekä matala B-Hb (*taulukko 5*). Tutkittava oli jaksanut liikkua hieman enemmän kuin ennen. Tutkittava menehtyi kolmen kuukauden kuluttua vuonna 2000.

3.7. Tutkittava 7

Tutkittavana ollut poika sairastui yleisoireiseen lastenreumaan viiden vuoden ikäisenä vuonna 1989. Sairastumishetkellä hänellä oli kuumetta ja ihottuma, mutta ei artriitteja eikä serosiitteja. (*taulukko 1*). Laboratoriokokeissa havaittiin korkea P-CRP, B-La, B-Leuk ja B-Trom sekä normaali P-ALAT ja matala B-Hb (*taulukko 2*). Tutkittavalle aloitettiin prednisoloni 40 mg:n annoksella vuorokaudessa.

Hetkellä $t = 0$ (vuonna 1999) tutkittavalle aloitettiin etanersepti, koska hänellä oli kuumetta, kardiitti ja pleuriitti. Hänellä ei ollut artriittia eikä ihottumaa. Laboratoriokokeissa havaittiin korkea P-CRP, B-La ja P-ALAT sekä normaali B-Leuk ja matala B-Hb (*taulukko 3*).

Hetkellä $t = 0,5$ (vuonna 2000) tutkittava menehtyi. Kaksi viikkoa aikaisemmin otetuissa laboratorioskokeissa havaittiin erittäin matala B-Leuk ja B-Hb sekä normaali B-Trom (*taulukko 4*). Tutkittava oli ollut hoidossa Reumasäätiön sairaalassa, jossa oli kokeiltu muun muassa infliksimabia.

3.8. Tutkittava 8

Tutkittavana ollut poika sairastui yleisoireiseen lastenreumaan neljän vuoden ikäisenä vuonna 2006. Sairastumishetkellä hänellä oli kuumetta, ihottuma, kolme artriittia, perikardiitti ja hepatosplenomegalia (*taulukko 1*). Laboratoriokokeissa havaittiin korkea P-CRP, B-La, P-Ferrit, B-Leuk ja B-Trom sekä normaali P-ALAT ja matala B-Hb ja negatiivinen S-ANA (*taulukko 2*). Lääkitykseksi aloitettiin prednisoloni 30 mg:n annoksella vuorokaudessa.

Hetkellä $t = 0$ (vuonna 2006) tutkittavalle aloitettiin etanersepti. Tuolloin hän käytti myös hydroksiklorokiinia ja prednisolonia 30 mg:n annoksella vuorokaudessa. Hänellä ei ollut kuumeilua, artriitteja eikä ihottumaa. Laboratoriokokeissa havaittiin normaali P-CRP, B-La ja P-ALAT sekä korkea B-Leuk ja B-Trom sekä matala B-Hb (*taulukko 3*). Tutkittava kävi fysioterapiassa kerran viikossa.

Hetkellä $t = 0,5$ (vuonna 2007) etanersepti oli edelleen käytössä. Uusina lääkkeinä oli aloitettu metotreksaatti annoksella 20 mg subkutaanisesti kerran viikossa ja naprokseeni. Prednisolonin annostusta oli laskettu 15 mg:aan. Hänellä oli ihottuma, mutta ei kuumeilua eikä artriitteja. Laboratoriokokeissa havaittiin korkea B-La, B-Leuk ja B-Trom sekä normaali P-CRP ja P-ALAT sekä matala B-Hb (*taulukko 4*). Tutkittava käytti rannelepolastoja sekä helfetin tukia. Hän kävi fysioterapiassa yhdestä kahteen kertaan viikossa.

Hetkellä $t = 1$ (vuonna 2007) etanersepti oli edelleen käytössä. Metotreksaatin viikottaista annostusta oli nostettu 22,5 mg:aan subkutaanisesti. Prednisolonin annostusta oli laskettu 5 mg:aan joka toinen päivä otettavaksi. Hydroksiklorokiini oli lopetettu. Tutkittavalla ei ollut kuumeilua, artriitteja eikä ihottumaa. Laboratoriokokeissa havaittiin normaali P-CRP, B-La, B-Hb, B-Leuk, B-Trom ja P-ALAT (*taulukko 5*). Tutkittava käytti helfetin tukia ja kävi fysioterapiassa kahdesta kolmeen viikon välein. Hänen liikkumisensa sujui hyvin.

Hetkellä $t = 2$ (vuonna 2008) etanersepti ei ollut enää käytössä, koska tutkittava oli sairastanut enkefaliitin. Metotreksaatin annostus oli ennallaan. Prednisolonin annostusta oli nostettu 20 mg:aan ja 5 mg:aan vuoropäivisin otettavaksi. Tutkittavalla oli ihottumaa silloin tällöin, mutta ei kuumeilua eikä artriitteja. Laboratoriokokeissa havaittiin normaali P-CRP, B-La, B-Hb, B-Leuk ja P-ALAT (*taulukko 6*). Tutkittava ei käynyt fysioterapiassa.

Maaliskuussa 2010 tutkittava oli seitsemänvuotias. Hänelle oli aloitettu infliksimabi. Metotreksaatin annostus oli ennallaan. Prednisolonin oli lopetettu. Tutkittavalla ei ollut kuumeilua, artriitteja eikä ihottumaa. Laboratoriokokeissa havaittiin normaali P-CRP, B-La, B-Leuk, B-Trom ja P-ALAT (*taulukko 7*). Tutkittava kävi fysioterapiassa kerran kuukaudessa ja osallistui koululiikuntaan.

3.9. Tutkittava 9

Tutkittavana ollut tyttö sairastui yleisoireiseen lastenreumaan neljän vuoden ikäisenä vuonna 2001. Sairastumishetkellä hänellä oli kuumetta ja ihottuma, mutta ei artriitteja eikä serosiitteja (*taulukko 1*). Laboratoriokokeissa havaittiin korkea P-CRP, B-La, P-Ferrit ja B-Trom sekä normaali B-Leuk ja

P-ALAT sekä matala B-Hb ja negatiivinen S-ANA (*taulukko 2*). Lääkitykseksi aloitettiin prednisoloni 45 mg:n annoksella vuorokaudessa.

Hetkellä $t = 0$ (vuonna 2002) tutkittavalle aloitettiin infliksimabi. Lisäksi käytössä oli prednisoloni annoksella 15 mg vuorokaudessa, hydroksiklorokiini ja ibuprofeeni (Burana®). Hänellä oli kuusi artriittia, kuumeilua ja ihottuma. Laboratoriokokeissa havaittiin korkea P-CRP, B-La, B-Leuk ja B-Trom sekä normaali P-ALAT ja matala B-Hb (*taulukko 3*). Tutkittava kävi fysioterapiassa viikoittain. Hän käytti helfetin tukia ja ranteen lepolastaa.

Hetkellä $t = 0,5$ (vuonna 2002) infliksimabi oli edelleen käytössä. Prednisolonin annosta oli laskettu 20 mg:aan vuorokaudessa. Lisäksi oli aloitettu metotreksaatti 20 mg subkutaanisesti kerran viikossa. Tutkittavalla oli kaksi artriittia ja kuumeilua, mutta ei ihottumaa. Laboratoriokokeissa havaittiin korkea P-CRP, B-La ja B-Trom sekä normaali B-Hb, B-Leuk ja P-ALAT sekä positiivinen S-ANA (*taulukko 4*). Tutkittava kävi fysioterapiassa yhdestä kahteen kertaan viikossa. Hän käytti helfetin tukia ja ranteen lepolastaa.

Hetkellä $t = 1$ (vuonna 2003) infliksimabi ei ollut enää käytössä, koska tutkittavalle oli kehittynyt suolentuppeuma kaksi kertaa pian infuusion jälkeen. Lääkityksenä oli deflatsakorti annoksella 60 mg vuorokaudessa, sulfasalatsiini, hydroksiklorokiini ja tarvittaessa ibuprofeeni. Tutkittavalla oli kaksi artriittia, mutta ei kuumeilua eikä ihottumaa. Laboratoriokokeissa havaittiin korkea P-CRP, B-Trom ja P-ALAT sekä normaali B-La, B-Hb ja B-Leuk (*taulukko 5*). Tutkittava kävi koulun liikuntatuntien aikana fysioterapiassa. Hän ei voinut osallistua alaraajojen niveliä rasittaviin liikuntamuotoihin. Hän käytti selän tukiliiviä, helfetin tukia ja rannelepolastoja.

Hetkellä $t = 2$ (vuonna 2004) tutkittava käytti etanerseptia, talidomidia, deflatsakortia 42 mg vuorokaudessa ja ibuprofeenia tarvittaessa. Hänellä oli neljä artriittia, mutta ei kuumeilua eikä ihottumaa. Laboratoriokokeissa havaittiin normaali P-CRP, B-La, B-Hb, B-Leuk, B-Trom ja P-ALAT (*taulukko 6*). Tutkittava käytti selän tukiliiviä, rannetyölastoja, rannelepolastoja ja harvakseltaan Schantzin kaulusta. Hän kävi fysioterapiassa yhdestä kahteen kertaan viikossa. Lisäksi hänelle myönnettiin oikeus ratsastusterapiaan.

Maaliskuussa 2010 tutkittava oli 13-vuotias. Etanersepti oli edelleen käytössä. Tutkittavalle oli aloitettu myös metotreksaatti 20 mg kerran viikossa. Talidomidi ja deflatsakorti oli lopetettu. Tutkittavalla ei ollut kuumeilua, artrititeja eikä ihottumaa. (taulukko 7). Hän kävi koulua. Hänellä oli myös säännöllinen kontakti psykologiin.

Taulukko 1. Tutkittavien sukupuoli, ikä, oirekuva ja löydökset hetkellä, jolloin glukokortikoidihoito on aloitettu.

Tutkittava (nro)	Sukupuoli	Ikä (v)	Artiitit (lkm)	Sahaava kuume	Tyypillinen ihottuma	Serosiitit (perikardiitti, pleuriitti, peritoniitti)
1	Tyttö	1	0	+	+	-
2	Tyttö	4	2	+	+	1 (perikardiitti)
3	Poika	5	2	+	+	-
4	Tyttö	8	7	+	+	-
5	Tyttö	7	2	+	+	-
6	Tyttö	2	0	+	+	-
7	Poika	5	0	+	+	-
8	Poika	4	3	+	+	1 (perikardiitti)
9	Tyttö	4	0	+	+	-

Taulukossa merkintä ”+” tarkoittaa oireen ilmenemistä tutkittavalla. Merkintä ”-” tarkoittaa, että löydöstä ei ilmennyt tutkittavalla.

Taulukko 2. Laboratoriokokeiden arvot hetkellä, jolloin glukokortikoidihoito on aloitettu.

Tutkittava (nro)	B-Hb (g/l)	B-Leuk ($\times 10^9/l$)	B-Trom ($\times 10^9/l$)	P-Ferrit ($\mu g/l$)	P-CRP (mg/l)	B-La (mm/h)	P-ALAT (U/l)
1	100	14,5	494	2189*	34*	128*	44
2	94*	14,4*	411*	4647*	259*	>100*	9
3	112	15,0*	494*	1287*	186*	106*	4
4	105	18,7*	533*	378*	150*	25*	7
5	129	20,1*	459*	-	123*	51*	9
6	102	16,9*	307	>10 000*	176*	-	9
7	16*	15,5*	444*	-	81*	68*	9
8	99*	28,7*	879*	1093*	73*	72*	10
9	96*	11	541*	5554*	133*	107*	14

Taulukossa B-Hb = veren hemoglobiini, B-Leuk = veren valkosolut, B-Trom = veren trombositit, P-CRP = plasman C-reaktiivinen proteiini, P-ALAT = plasman alaniiniaminotransferaasi, S-Ana = seerumin tumavasta-aineet. Iänmukaisista viitearvoista poikkeavat arvot on merkitty tähdellä (*). Merkintä ”-” tarkoittaa, että tietoa ei ollut potilasasiakirjoissa.

Taulukko 3. Laboratoriokokeiden arvot hetkellä, kun biologinen lääke aloitettiin.

Tutkittava	B-Hb (g/l)	B-Leuk ($\times 10^9/l$)	B-Trom ($\times 10^9/l$)	P-Ferrit ($\mu\text{g/l}$)	P-CRP (mg/l)	B-La (mm/h)	P-ALAT (U/I)
1	97*	23,0*	885*	-	74*	45*	norm.
2	118	17,5*	307	-	1	44*	92*
3	105*	21,6*	500*	3551*	226*	128*	10
4	131	8	247	-	5	7	37
5	126	12	-	-	88*	37*	-
6	108*	8,7	-	-	5	23*	36
7	108*	9,1	-	-	154*	33*	85*
8	103*	19,9*	603*	-	10	2	11
9	106*	14,5*	676*	-	50,3*	51*	20

Taulukossa B-Hb = veren hemoglobiini, B-Leuk = veren valkosolut, B-Trom = veren trombosyytit, P-CRP = plasman C-reaktiivinen proteiini, P-ALAT = plasman alaniiniaminotransferaasi, S-Ana = seerumin tumavasta-aineet. Iänmukaisista viitearvoista poikkeavat arvot on merkitty tähdellä (*). Merkintä ”-” tarkoittaa, että tietoa ei ollut potilasasiakirjoissa.

Taulukko 4. Laboratoriokokeiden arvot 6 kuukautta biologisen lääkkeen aloittamisen jälkeen (t = 0,5).

Tutkittava	B-Hb (g/l)	B-Leuk ($\times 10^9/l$)	B-Trom ($\times 10^9/l$)	P-Ferrit ($\mu\text{g/l}$)	P-CRP (mg/l)	B-La (mm/h)	P-ALAT (U/I)
1	122	7,7	452*	-	< 1	5	normaali [□]
2	108*	6,8	301	-	< 1	8	24
3	100*	11,5	535*	-	50*	43*	matala [□]
4	131	8,9	312	-	1	5	29
5	-	-	-	-	-	-	-
6	106*	11,4	396	60	18	38*	127*
7	77*	0,7*	286	-	-	-	-
8	96*	16,2*	659*	-	19	19*	16
9	113	12	638*	-	51*	25*	19

Taulukossa B-Hb = veren hemoglobiini, B-Leuk = veren valkosolut, B-Trom = veren trombosyytit, P-CRP = plasman C-reaktiivinen proteiini, P-ALAT = plasman alaniiniaminotransferaasi, S-Ana = seerumin tumavasta-aineet. Iänmukaisista viitearvoista poikkeavat arvot on merkitty tähdellä (*). Merkintä ”-” tarkoittaa, että tietoa ei ollut potilasasiakirjoissa. Merkintä ”□” tarkoittaa, että laboratoriokokeen numeerinen arvo ei ole tiedossa.

Taulukko 5. Laboratoriokokeiden arvot 12 kuukautta biologisen lääkkeen aloittamisen jälkeen (t = 1).

Tutkittava	B-Hb (g/l)	B-Leuk ($\times 10^9/l$)	B-Trom ($\times 10^9/l$)	P-Ferrit ($\mu\text{g/l}$)	P-CRP (mg/l)	B-La (mm/h)	P-ALAT (U/l)
1	139	5,2	460*	-	< 1	5	19
2	123	-	-	-	< 1	26	28
3	100*	10,1	715*	-	11	34*	18
4	138	6,9	305	-	< 1	10	36
5	111*	6,1	588*	-	16	-	28
6	104*	6,5	344	-	81*	52*	-
7	-	-	-	-	-	-	-
8	110	5,3	306	-	< 10	8	19
9	126	12,8	484*	-	52,2*	17	74*

Taulukossa B-Hb = veren hemoglobiini, B-Leuk = veren valkosolut, B-Trom = veren trombosyytit, P-CRP = plasman C-reaktiivinen proteiini, P-ALAT = plasman alaniiniaminotransferaasi, S-Ana = seerumin tumavasta-aineet. Iänmukaisista viitearvoista poikkeavat arvot on merkitty tähdellä (*). Merkintä ”-” tarkoittaa, että tietoa ei ollut potilasasiakirjoissa. Merkintä ”□” tarkoittaa, että laboratoriokokeen numeerinen arvo ei ole tiedossa.

Taulukko 6. Laboratoriokokeiden arvot 24 kuukautta biologisen lääkkeen aloittamisen jälkeen (t = 2).

Tutkittava	B-Hb (g/l)	B-Leuk ($\times 10^9/l$)	B-Trom ($\times 10^9/l$)	P-Ferrit ($\mu\text{g/l}$)	P-CRP (mg/l)	B-La (mm/h)	P-ALAT (U/l)
1	136	8,5	400	-	< 1	1	22
2	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-
4	132	6,2	305	-	< 1	5	31
5	121	6,4	594*	-	-	-	23
6 (exitus)							
7 (exitus)							
8	118	6,1	-	-	< 10	6	32
9	135	13,4	388	-	3	3	30

Taulukossa B-Hb = veren hemoglobiini, B-Leuk = veren valkosolut, B-Trom = veren trombosyytit, P-CRP = plasman C-reaktiivinen proteiini, P-ALAT = plasman alaniiniaminotransferaasi, S-Ana = seerumin tumavasta-aineet. Iänmukaisista viitearvoista poikkeavat arvot on merkitty tähdellä (*). Merkintä ”-” tarkoittaa, että tietoa ei ollut potilasasiakirjoissa.

Taulukko 7. Laboratoriokokeiden arvot maaliskuussa 2010.

Tutkittava	B-Hb (g/l)	B-Leuk ($\times 10^9/l$)	B-Trom ($\times 10^9/l$)	P-Ferrit ($\mu g/l$)	P-CRP (mg/l)	B-La (mm/h)	P-ALAT (U/l)
1	148	7,4	397	-	< 1	7	41
2 #	123	-	-	-	< 1	26	28
3	136	6,3	352	8	< 1	10	11
4	138	5,7	299	-	4	11	normaali \square
5	141	7,5	319	-	10	-	-
6 (exitus)							
7 (exitus)							
8	124	10,4	393	-	7	3	30
9	-	-	-	-	-	-	-

Taulukossa B-Hb = veren hemoglobiini, B-Leuk = veren valkosolut, B-Trom = veren trombosyytit, P-CRP = plasman C-reaktiivinen proteiini, P-ALAT = plasman alaniiniaminotransferaasi, S-Ana = seerumin tumavasta-aineet. Länmukaisista viitearvoista poikkeavat arvot on merkitty tähdellä (*). Merkintä ”-” tarkoittaa, että tietoa ei ollut potilasasiakirjoissa. Merkintä ” \square ” tarkoittaa, että laboratoriokokeen numeerinen arvo ei ole tiedossa. Merkintä ”#” tarkoittaa, että maaliskuussa 2010 oli hetki t = 1.

Taulukko 8. P-CRP (mg/l) eri ajanhetkillä.

Tutkittava	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Glukokortikoidin aloitushetkellä	34*	259*	186*	150*	123*	176*	81*	73*	133*
6 kk ennen biol. lääkkeen aloitusta	-	Vielä terve	Vielä terve	111*	-	108*	36*	18*	13
Biol. lääkkeen aloitushetkellä	74*	1	226*	5	88*	5	154*	10	50*
6 kk biol. lääkkeen aloituksen jälkeen	1	1	50*	2	-	18	-	19	51*
12 kk biol. lääkkeen aloituksen jälkeen	1	1	11	1	16	81*	-	10	52*
24 kk biol. lääkkeen aloituksen jälkeen	1	?	-	1	-	Exitus	Exitus	10	3
Maaliskuussa 2010	1	1	1#	4	10	Exitus	Exitus	7	-

Taulukossa P-CRP = plasman C-reaktiivinen proteiini. Lukuarvot yli 20 mg/l on tulkittu kohonneiksi ja merkitty tähdellä (*). Merkintä ”-” tarkoittaa, että tietoa ei ollut potilasasiakirjoissa. Merkintä ”?” tarkoittaa, että tarkasteltava ajanhetki tutkittavan sairastumisesta ei ole vielä koittanut. Merkintä ”#” tarkoittaa, että maaliskuu 2010 on sama ajanhetki kuin hetki t = 2 biologisen lääkkeen aloituksen jälkeen.

4 POHDINTA

Yleisoireinen lastenreuma on paitsi vaikea sairaus diagnosoida, myös vaikea sairaus hoitaa. Tutkittavien oirekuvat ja laboratoriotutkimusten tulokset sairastumishetkellä vastaavat pääosin kirjallisuudessa kuvattua tyypillistä tilannetta. Glukokortikoidin aloitushetkellä kaikilla tutkittavilla oli oireina sahaava kuume ja yleisoireiselle lastenreumalle tyypillinen ihottuma. Kirjallisuuden mukaan niveltulehdus alkaa usein oligoartriittina (Petty ja Cassidy 2005). Glukokortikoidin aloitushetkellä vain viiden tutkittavan potilaskertomuksessa oli maininta artriiteista. Heistä neljällä kyseessä oli oligoartriitti ja yhdellä polyartriitti. Vaikka neljällä potilaalla ei ollut artriittia glukokortikoidin aloitushetkellä, yleisoireisen lastenreuman diagnostiset kriteerit täyttyivät sittemmin seurannassa. Tieto ferritiinistä biologisen lääkkeen aloitushetkellä löytyi seitsemältä tutkittavalta, joista kaikilla se oli koholla. Kuudella tutkittavalla ferritiinin arvo oli yli 1 000. Biologisen lääkkeen aloitushetkellä kahdeksalla tutkittavalla oli leukosytoosi, seitsemällä trombosytoosi ja vain neljällä anemia. CRP oli koholla kaikilla tutkittavilla biologisen lääkkeen aloitushetkellä. Myös lasko oli koholla kaikilla, joilta se oli määritetty (kahdeksan tutkittavaa).

Laboratoriokokeiden ja oirekuvan perusteella kolmen tutkittavan vaste biologisen lääkkeen aloitukseen oli hyvä. Yhden tutkittavan vaste oli aluksi hyvä, mutta kolme vuotta lääkkeen aloituksen jälkeen tutkittavalla oli artriitteja ja päädyttiin talokruraalinivelen jäykistysoperaatioon TAYS:ssa. Yksi tutkittavista reagoi biologiseen lääkkeeseen laboratorioskokeiden perusteella hyvin, mutta kahden vuoden kuluttua biologisen lääkkeen aloituksesta hänellä oli neljä artriittia, vaikka käytössä oli anakinra. Potilastiedoista ei löytynyt tuon hetken tulehdusarvoja. Yhden tutkittavan tulehdusarvot olivat koholla vielä vuoden kuluttua biologisen lääkkeen aloituksesta, joten vaste biologiselle lääkkeelle ei ollut paras mahdollinen. Oirekuva helpottui vähitellen. Lisäksi yhdelle tutkittavalle kehittyi infliksimabin käytön yhteydessä toistuva suolen tuppeuma, minkä vuoksi lääke jouduttiin lopettamaan. Myöhemmin etanerseptin ja talidomidin avulla taudinkuva helpottui. Yhden tutkittavan ferritiini oli glukokortikoidin aloitushetkellä yli 10 000 eli poikkeuksellisen korkea.

Hänelle aloitettiin biologinen lääke neljä vuotta sairastumisen jälkeen vuonna 1999, jolloin biologiset lääkkeet tulivat markkinoille. Hänen elimistönsä reagoi huonosti biologiseen lääkkeeseen, ja seuranta-aikana tutkittava menehtyi. Yksi tutkittava sairastui jo vuonna 1989, joten hänelle voitiin aloittaa biologinen lääke vasta kymmenen vuotta sairastumisen jälkeen. Vuoden sisällä lääkkeen aloituksesta hän menehtyi.

Lastenreumaa sairastavista kaksi kolmasosaa on tyttöjä (Gäre 1987), mutta yleisoireisen lastenreuman esiintyvyydessä ei ole olennaisia eroja sukupuolesta riippuen. Lapsi sairastuu yleisoireiseen lastenreumaan yleensä alle kouluikäisenä (Petty ja Cassidy 2005.) Aineistossani kaksi kolmasosaa oli tyttöjä. Seitsemän tutkittavista sairastui ennen kouluikää, yksi seitsemän ja yksi kahdeksan vuoden ikäisenä.

Tekemäni kirjallisuushaun mukaan vastaavanlaista tutkimusta, jossa biologisten lääkkeiden vaikutusta yleisoireisen lastenreuman ennusteeseen tarkasteltaisiin tapauselostusten kautta, ei ole aikaisemmin tehty. Tutkimuksen tuloksia tarkasteltaessa on kuitenkin huomioitava tutkimuksen pieni otoskoko. Lisäksi aineisto on kerätty potilaskertomuksista eikä tutkittaviin tai heidän perheisiinsä ole oltu yhteydessä henkilökohtaisesti. Potilaskertomuksissa ei mainita kaikkia tietoja, jotka olisimme mahdollisesti henkilökohtaisesti kysymällä saaneet selville.

Glukokortikoidiannosten vertailu olisi ollut mahdollista, mikäli lääkeaineiden annokset olisi huomattu kirjata ylös suhteutettuna tutkittavan painoon. Osa potilaista oli välillä hoidossa Reumasäätien sairaalassa, mikä osaltaan vaikeutti tietojen keruuta.

Lastenreuman ennuste on viime vuosina parantunut selvästi. Viimeisen 15 vuoden aikana Suomessa ei ole dokumentoitu yhtään lastenreumaan liittyvää lapsuudessa tai aikuisuudessa puhkeavaa amyloidoosia (Immonen ym. 2007). Sen sijaan vuonna 1981 tehdyssä tutkimuksessa kuolleisuus yleisoireiseen lastenreumaan oli 13,8 % ja tärkeimpänä kuolinsyynä oli sekundaarinen amyloidoosi. Lisäksi 13,4 % potilaista ei kyennyt käymään normaalia koulua. (Stoeber 1981.) Nykyään lastenreuma saadaan yleensä hyvin hallintaan siten, että esimerkiksi koulun käynnille ei ole esteitä.

Vaikka yleisoireisen lastenreuman patogeesi on vielä suurelta osin epäselvä, aikaisempaa parempi tietämys sytokiinien vaikutuksista, interaktioista ja geneettisestä ilmentymisestä on mahdollistanut

uusien tehokkaiden lääkitysten kehittämisen ja osaltaan helpottanut taudin aktiivisen vaiheen saattamista remissioon. Avain näihin uusiin löydöksiin on ollut yleisoireisen lastenreuman käsitteleminen erillään muista lastenreuman alamuodoista sen erityispiirteiden vuoksi. (Adams ja Lehman 2005.)

Tämän tutkimuksen perusteella näyttäisi siltä, että biologisten lääkkeiden käyttöönotto on tehostanut yleisoireisen lastenreuman hoitoa. Näin tapahtui erityisesti niillä tutkittavilla, joilla hoito voitiin aloittaa riittävän aikaisessa vaiheessa, mikäli sairautta ei saatu hallintaan perinteisemmällä hoitokeinoilla. Nykyään pyritäänkin yhä aikaisemmin tunnistamaan ne riskitekijät, jotka ennustavat sairauden vaikeahoitoisuutta, jotta tehokkaan lääkityksen aloittaminen varhain olisi mahdollista (Frosh ja Roth 2008).

VIITTEET

Adams A, Lehman TJA. Update on the pathogenesis and treatment of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:612–6.

Andersson GB, Fasth A, Andersson J, Berglund G, Ekstrom H, Eriksson M, Hammarin L, Holmquist L, Ronge E, Thilen A. Incidence and prevalence of juvenile chronic arthritis: a population survey. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1987;46:277–81.

Cassidy J, Petty R. Arthritis in childhood. Kirjassa: Cassidy J, Petty R, Laxer R, Lindsley C, toim. *Textbook of pediatric rheumatology*. 5. painos. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005, s. 206–260.

De Benedetti F, Martini A. Targeting the Interleukin-6 Receptor: A New Treatment for Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis? *Arthritis & Rheumatism* 2005;52:687–93.

Frosch M, Roth J. New insights in systemic juvenile idiopathic arthritis – from pathophysiology to treatment. *Rheumatology* 2008;47:121–5.

Grom A. Natural Killer Cell Dysfunction. *Arthritis & Rheumatism* 2004;50:689–98.

Honkanen V, Säilä H. Lapsuusiän pitkittynyt niveltulehdus eli lastenreuma. Kirjassa: Martio J, Karjalainen A, Kauppi M, Kukkurainen ML, Kyngäs H, toim. *Reuma*. Hämeenlinna: Kustannus Oy Duodecim 2007a, s. 293–5.

Honkanen V, Säilä H. Lastenreuman lääkehoito. Kirjassa: Martio J, Karjalainen A, Kauppi M, Kukkurainen ML, Kyngäs H, toim. *Reuma*. Hämeenlinna: Kustannus Oy Duodecim 2007b, s. 297–9.

Ilowite N. Current Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Pediatrics* 2002;109:109–15.

Immonen K, Savolainen HA, Hakala M. Why can we no longer find juvenile idiopathic arthritis-associated amyloidosis in childhood or in adolescence in Finland? *Scand J Rheumatol* 2007;36:402–9.

Kauppi M. Glukokortikoidit. Kirjassa: Leirisalo-Repo M, Hämäläinen M, Moilanen E, toim. *Reumataudit*. Rauma: Kustannus Oy Duodecim 2002, s. 522–32.

Korpela M. Biologisten reumalääkkeiden vaikutusmekanismi ja käyttöperiaatteet. Kirjassa: Martio J, Karjalainen A, Kauppi M, Kukkurainen ML, Kyngäs H, toim. *Reuma*. Hämeenlinna: Kustannus

Oy Duodecim 2007a, s. 65–6.

Korpela M. Metotreksaatti. Kirjassa: Martio J, Karjalainen A, Kauppi M, Kukkurainen ML, Kyngäs H, toim. Reuma. Hämeenlinna: Kustannus Oy Duodecim 2007b, s. 55–7.

Korpela M. TNF α :n estäjät (adalimumabi, etanersepti, infliksimabi). Kirjassa: Martio J, Karjalainen A, Kauppi M, Kukkurainen ML, Kyngäs H, toim. Reuma. Hämeenlinna: Kustannus Oy Duodecim 2007c, s. 66–9.

Korppi M. Lastenreuman erikoissairaanhoito Suomessa. Sosiaali- ja terveystieteiden tutkimuskeskuksen selvityksiä 2011:1.

Korppi M, van Gijn M, Antila K. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic syndrome in children. Review on therapy with biological drugs and case report. *Acta Paediatrica* 2011;100:21–5.

Koski J. Glukokortikoidihoidon haittavaikutukset. Kirjassa: Martio J, Karjalainen A, Kauppi M, Kukkurainen ML, Kyngäs H, toim. Reuma. Hämeenlinna: Kustannus Oy Duodecim 2007, s. 77–9

Laxer R. Pharmacology and Drug Therapy. Kirjassa: Cassidy J, Petty R, Laxer R, Lindsley C, toim. Textbook of pediatric rheumatology. 5. painos. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005, s. 76–141.

Lehman T, Schechter S, Sundel R, Oliveira S, Huttenlocher A, Onel K. Thalidomide for severe systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a multicenter study. *J Pediatr* 2004;145:856–7.

Leino S, Leppänen L. Fysio- ja toimintaterapia lastenreuman hoidossa. Kirjassa: Martio J, Karjalainen A, Kauppi M, Kukkurainen ML, Kyngäs H, toim. Reuma. Hämeenlinna: Kustannus Oy Duodecim 2007, s. 309–10.

Leirisalo-Repo M. Tulehduksellisten reumatautien uudet biologiset lääkkeet. *Duodecim* 2007;123:2459–67.

McCann L, Woo P. Biologic Therapies in Juvenile Idiopathic Arthritis: Why and for Whom? *Acta Rheum Port*, 2007;32:15–26.

Moilanen E, Vapaatalo H. Tulehdus- ja immunologisia reaktioita vaimentavat lääkeaineet. Kirjassa: Pelkonen O, Ruskoaho H, toim. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Hämeenlinna: Kustannus Oy Duodecim 2003, s. 463–70.

Moilanen E, Vapaatalo H, Paakkari I. Kemialliset välittäjäaineet. Kirjassa: Pelkonen O, Ruskoaho H, toim. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Hämeenlinna: Kustannus Oy Duodecim 2003, s. 234–41.

Möttönen T, Kaipainen-Seppänen O, Moilanen E. Antireumaattiset lääkkeet. Kirjassa: Leirisalo-Repo M, Hämäläinen M, Moilanen E, toim. Reumataudit. Rauma: Kustannus Oy Duodecim 2002, s. 496–521.

Oen K, Malleson P, Cabral D, Rosenberg A, Petty R, Cheang M. Disease Course and Outcome of Juvenile Rheumatoid Arthritis in a Multicenter Cohort. *J Rheumatol* 2002;29:1989–99

Petty R, Southwood T, Baum J, Bhattay E, Glass D, Manners P, Maldonado-Cocco J, Suazer-Almazor M, Orozco-Alcala J, Prieur A-M. Revision of the Proposed Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: Durban, 1997. *The Journal of Rheumatology* 1998; 25:1991–4.

Petty R, Cassidy J. Systemic Arthritis. Kirjassa: Cassidy J, Petty R, Laxer R, Lindsley C, toim. *Textbook of pediatric rheumatology*. 5. painos. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005, s. 291–303.

Ravelli A, Martini A. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Lancet* 2007;369:767–78.

Savolainen A. Lastenreuman lääkehoito. *Suomen lääkirilehti* 2002;57:3717–20.

Spiegel L, Schneider R, Lang B, Birdi N, Silverman E, Laxer R, Stephens D, Feldman B. Early Predictors of Poor Functional Outcome in Systemic-Onset Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2000;43:2402–9.

Stoeber E. Prognosis in juvenile chronic arthritis. Follow up of 433 chronic rheumatic children. *Eur J Pediatr*. 1981;3:225–8.

Svantesson H, Akesson A, Eberhardt K, Elborgh R. Prognosis in Juvenile Rheumatoid Arthritis with Systemic Onset: a Follow-up Study. *Scand J Rheumatol* 1983;12:139–44.

Tynjälä P, Vähäsalo P, Honkanen V, Lahdenne P. Drug survival of the first and second course of antitumour necrosis factor agents in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:552–7

Woo P, Laxer RM, Sherry DD. *Pediatric Rheumatology in Clinical Practise*. 1. painos. Springer-Verlag London Limited 2007, s. 34–8.

Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S, Mori M. Inflammatory cytokines and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol* 2004;14:12–7.

Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008;371:961–3.