

Vappu Rantalaiho, Tuulikki Sokka ja Seppo Meri

## Nivelreuma

Nivelreuma on krooninen, erityisesti T- ja B-solujen aktiivisuuteen liittyvä yleissairaus, joka hoitamattomana johtaa lisääntyvien niveltulehdusten kautta pysyviin nivelvaurioihin. Seropositiivisen nivelreuman taustalla on perinnöllinen alttius ja tulehdusmuutoksia, jotka johtavat immuuniaktivaatioon sekä vaihtelevan latenssin jälkeen synoviitteihin ja niveltenukkoisiin ilmentymiin. Diagnostiikassa sitrulliini-peptidivasta-aineet ovat spesifisin löydös. Seronegatiivinen nivelreuma vaikuttaa olevan heterogeeninen ryhmä eri sairauksia. Suomessa nivelreuman hoitoon käytetään edelleen runsaasti tavanomaisten reumalääkkeiden yhdistelmähoitoa sillä saavutettavan hyvän tehon ja siedettävän haittavaikutusprofiilin sekä edullisen hinnan vuoksi. Immunologisen tiedon lisääntyä markkinoille on tullut kuitenkin yhä enemmän biologisia täsmälääkkeitä, ja tulevaisuudessa myös kunkin potilaan lääkehoito voidaan toivon mukaan kohdentaa juuri hänen immunologiseen tarpeeseensa.

Nivelreuma on etiologialtaan edelleen epäselvä, krooninen autoimmuunitauti, jota Suomessa sairastaa noin 0,8 % aikuisista (1). Varsinkin seropositiivisen taudin ilmaantuvuus näyttää pysyvän tasaisena (2). Nivelreuma on naisilla 2–3 kertaa yleisempi kuin miehillä, ja raskauden jälkeen taudin puhkeamisen riski suurenee (3). Nivelreuman aktiivisuus voi vaihdella spontaanistikin, mutta aktiivisella lääkehoidolla se pyritään nykyään saattamaan pysyvään remissioon. Hoitamaton nivelreuma johtaa lisääntyvien niveltulehdusten kautta pysyviin nivelvaurioihin sekä toiminta- ja työkyvyn heikentymiseen (4,5). Siihen liittyy myös liitännäissairauksien, erityisesti sydän- ja verisuonitautien lisääntyminen sekä ylikuolleisuus (6). Kaikkiin näihin voidaan kuitenkin vaikuttaa aktiivisella hoidolla ja parantuneilla lääkehoidoilla (7–11).

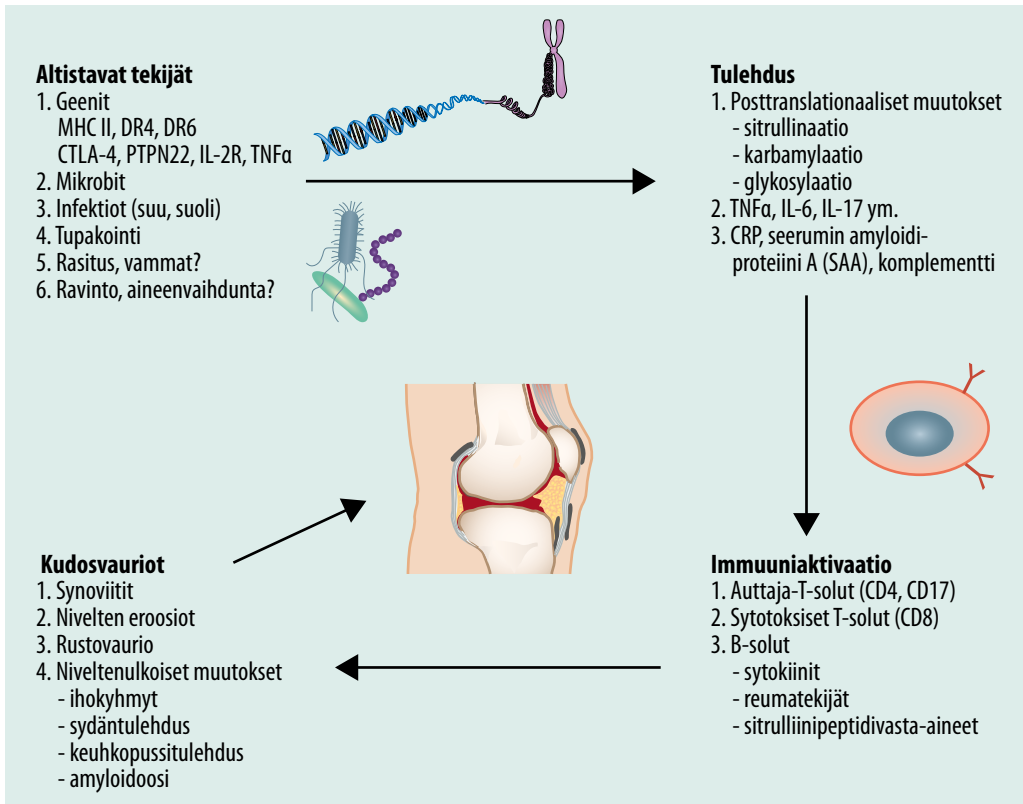
### Nivelreuman patogeneesi

Nivelreuma on krooninen systeeminen tulehdustauti, jonka taustalla on autoimmuunireaktio. Tulehdusreaktio kohdistuu nivelkalvoihin eli synoviaan ja muihin rakenteisiin, joiden proteiineissa on tapahtunut posttranslacionaalaisia

muutoksia. Tulehdus alkaa jo varhain ennen kuin kudonsaurioita kehittyä. Varhaisimmat nivelreuman merkkiaineet ovat sitrullinoituneiden peptidien vasta-aineet. Muita immunologisia merkkiaineita ovat reumatekijä ja karbamylotuneiden peptidien vasta-aineet. Reumatekijä on tavallisimmin IgM-luokan vasta-aine IgG-molekyylin Fc-osaa (häntäosaa) vastaan. Sen synnyn taustalla lienevät muutokset IgG-molekyylin glykosylaatiossa. Nimestään huolimatta reumatekijä ei ole spesifinen nivelreumalle, vaan sitä tavataan muissakin sairauksissa, esimerkiksi Sjögrenin oireyhtymässä.

Nivelreuman patogeneesi on esitetty **KUVAS- SA**. Nivelreumalle altistavat kudostekijät DR4 ja DR6, jotka koodautuvat kunkin yksilöllisellä kromosomin 6 kudostyyppiantigeenialueella (kudossopeutuvuusjärjestelmä, HLA). DR4 ja DR6 ovat keskenään samankaltaisia HLA-luokan II DRB1-alueen koodaamia proteiineja. Niitä esiintyy tavallisesti kudoksissa olevien dendriittisolujen, makrofagien ja B-solujen pinnalla. HLA-luokan II tekijöiden tehtävänä on sitoa solujen sisäisistä proteiineista pilkottuja peptidejä. Tunnistettavat peptidit voivat olla mikrobiperäisiä tai muuntuneita kehon omia rakenteita.

Muut, kudostyyppitekijöitä selvästi heikom-



KUVA. Nivelreuman patogeneesi.

min nivelreumalle altistavat geenit liittyvät tulehdussolujen, erityisesti lymfosyyttien aktiivisuuteen ja sen säätelyyn. Suoraa näyttöä mikrobien osuudesta nivelreuman patogeneesissä ei ole, eikä sitä kovin helppoa olisi saadaakaan, koska taudin laukaisevat tapahtumat edeltävät ensioireiden puhkeamista todennäköisesti useampien vuosien verran. Esimerkiksi Epstein–Barrin viruksella on B-soluja aktivoiva vaikutus, ja suoliston mikrobiomiin hautautuu monia mahdollisesti niveltulehduksia laukaisevia mikrobeja.

Ilmeinen nivelreumaan liittyvä tapahtuma on kudoksissa, muun muassa nivelissä olevan tyypin II kollageenin, mesenkymaalisten solujen sisällä olevan vimentiniin, fibronektiinin, fibrinogeenin, alfa-nolaasin ja filaggriniin arginiini-aminohappojen sitrullinaatio. Tämän entsyymaattisen reaktion saavat aikaan peptidyyli-arginyyliideaminaasientsyymit (PAD), joiden viidestä eri muodosta (PAD-1, -2, -3, -4 ja -6)

kaksi (PAD-2 ja -4) ilmenee tulehtuneiden nivelten soluissa: lymfosyyteissä, makrofageissa, neutrofiileissa ja fibroblasteissa.

Sitrulliinia ilmaantuu kehon valkuaisaineisiin vasta proteiinisynteesin jälkeen, sille ei ole koodaavaa koodonia genomissamme. Sitrullinaatiota kiihdyttää muun muassa tupakointi, ja sitä voivat edistää kudosten vauriot tai infektiot ja mahdollisesti jotkin muutkin metaboliset tekijät. Sitrullinaatiota tapahtuu fysiologisestikin muun muassa ihon epidermisen erilaistuessa ja aivojen kehittyessä. Nivelreumassa kehittyvä vasta-aineita syklisiä sitrullinoituneita peptidejä (CCP) kohtaan eli sitrulliinipeptidivasta-aineita (ACPA) (12).

Taudin systeemiseen luonteeseen kuuluu se, että vasta-aineet kehittyvät imukudoksissa. Taustalla lienee auttaja T-lymfosyyttien (CD4-positiiviset solut) kyky tunnistaa reseptoreillaan esimerkiksi B-solujen HLA-antigeenisään esittelemiä sitrullinoituneita peptidejä.

Nivelreumaan sairastuvilla ei mitä ilmeisimmin ole immunologista toleranssia sitrullinoituneita peptidejä vastaan tai heidän toleranssinsa on jostain syystä, esimerkiksi infektion seurauksena, murtunut. HLA-DR4- ja DR6-tekijät altistanevat taudille joko siksi, että sitrullinoituneet peptidit kykenevät sitoutumaan niihin, jolloin syntyy aktiivinen immunisaatio tai siksi, että peptidit eivät kykene sitoutumaan niihin, mikä vuoksi toleranssia ei kehity.

PAD-entsyymien osuus nivelreuman patogeenisissa on herättänyt ajatuksen sen estäjien käytöstä lääkkeenä. Eläinmallissa PAD:n estäjän antaminen ennen immunisointia kollageenilla lievensi syntyvää nivel tulehdusta. Nivelreuman yhteydessä sitrullinaatio kuitenkin tapahtuu ilmeisesti ennen kuin immuunireaktio sitrullinoituneita molekyylejä vastaan käynnistyy ja taudin kehittyminen alkaa. Siksi PAD:n estäjien käyttö todennäköisesti olisi tällöin liian myöhäistä.

Auttaja T-solut aktivoivat B-soluja ja sytotoksisia T-soluja. Sekä T- että B-soluilla on tärkeä merkitys nivelreuman patogeenisissa. T-solut erittävät tulehdusta sääteleviä sytokiineja ja voivat suoraankin tuhota kudosten soluja. B-solut puolestaan tuottavat sytokiineja ja vasta-aineita (sitrullinipeptidivasta-aineet ja reumatekijä), jotka eri tavoin, komplekseja muodostamalla ja komplementtia aktivoimalla, voimistavat tulehdusreaktiota. Nivelreumassa tulehdukseen liittyy nesteen kertyminen ja turvotus nivelessä, nivelkalvon paksuuntuminen eli pannuksen muodostuminen ja tulehdus-solujen, niin lymfosyyttien, makrofagien kuin neutrofiilienkin infiltraatio.

Sitä, miksi tulehdus alkaa useimmiten kärsien pienistä nivelistä, ei tiedetä. Se voi johtua pieniin niveliin ajautuvista tai siellä muodostuvista immuunikomplekseista, jotka aktivoivat komplementtia ja tulehdussoluja. Nivelreuma ei ole pelkästään nivelten sairaus, vaan yleissairaus, johon voi joskus liittyä nivelten ulkopuolisten kudosten, esimerkiksi sydämen, keuhkojen, ihon ja verisuonten manifestaatioita. Amyloidoosi johtuu pidemmän ajan kuluessa kudoksiin kertyvistä amyloidogeenisistä tulehdusproteiinien, esimerkiksi seerumin amyloidiproteiini A:n (SAA) sakkautumisista.

Tulehduksen välittäjäaineilla ja sytokiineilla on suuri merkitys immuuniaktivaation käynnistyksessä ja kudosaaurioiden aiheuttajina. Paras esimerkki tästä on makrofagien tuottaman välittäjäaineen, tuumorinekroositekijä alfan (TNF-alfa) salpauksen hyvä terapeuttinen vaikutus (13). Myös interleukiini 6 -reseptorin salpauksella (tosilitsumabi) ja etenkin B-lymfosyyttejä tuhoavilla CD20-vasta-aineilla (rituksimabi) saadaan suotuisia hoitovasteita.

Noin 45 % reumapotilaista tuottaa myös karbamyloituneiden peptidien vasta-aineita, mutta ne eivät ole yhtä spesifisiä nivelreumalle kuin sitrullinipeptidivasta-aineet, koska niitä tavataan muissakin yhteyksissä. Synteettisten sitrullinoituneiden peptidien vasta-aineiden pitoisuuksien mittaaminen on nykyisin spesifisin laboratoriotesti nivelreuman diagnosoimiseksi. Entsyymi-immuunimenetelmällä tehdyn testin (S-CCPab) herkkyys on noin 70 % ja tarkkuus noin 90 %. Sitrullinipeptidivasta-aineita voi ilmaantua jo ennen klinisiä oireita.

## Oireet

Nivelreuman ilmenemismuodot voivat vaihdella oireettomasta vasta-ainepositiivisuudesta moniniveltulehdukseen tai yleisoireiseen tautiin (14). Seropositiivinen nivelreuma on kulukseltaan yhtenäinen niveliä vaurioitava sairaus. Sen sijaan seronegatiivinen nivelreuma vaikuttaa olevan heterogeeninen tautiryhmä, jonka taustalta voi pitkäaikaissairannassa paljastua myös koko joukko erinäisiä diagnooseja (15). Tyypillisimmillään nivelreuma alkaa vähitellen, molemminpuolisena, paikkaa vaihtavana raa-jojen pienten ja keskisuurten nivelten (ranne, sormen tyvi- ja keskisivel, varpaan tyvinivel) tulehduksena. Oireet ilmenevät nivelten turvotuksena, liikearkeutena ja pitkittyneenä aamu-jäykkyytenä. Yleensä kylmä helpottaa oireita. Toisinaan nivelreuma voi kuitenkin alkaa myös isoista nivelistä tai ilmetä nivelten ulkopuolella. Yleisoireita, kuten lämpöilyä ja laihtumista, saattaa esiintyä.

Nykyisin nivelreuma ”saadaan kiinni” ennen voimakkaiden nivel tulehdusten ilmaantumista, eli potilaalla on nivelkipuja ja sitrullinipeptidivasta-aineita. Yleensä löytyy vain pari niveltä,

joissa voidaan korkeintaan epäillä turvotusta. Toisaalta pelkkä nivelkipu ilman niveltulehdusta ei positiivisesta vasta-ainelöydöksestä huolimatta aina tarkoita nivelreumaa tai edes alkavaa tautia.

Huonossa hoitotasapainossa olevaan nivelreumaan voi liittyä minkä tahansa nivelen tulehdusoireita. Kaularangan yläosasta kannattajanikaman ja kiertonikaman välinen nivel voi niin ikään tulehtua, mutta rangan alemman osan oireet eivät liity nivelreuman tulehdusaktiivisuuteen (16). Toisinaan varsinkin iäkkäämpien ihmisten nivelreuman aktivoitumisvaiheisiin voi liittyä polymyalgia lihasoireita, jotka reagoivat hyvin glukokortikoidihoitoon. Niveltenulkopuoliset oireet, kuten keuhko- ja sydänpussitulehdukset, silmätulehdukset, polyneuropatiat ja amyloidoosi ovat nykyään käyneet harvinaisiksi (17). Nivelreumapotilaiden riski sairastua erityisesti sydän- ja verisuonitauteihin on kuitenkin suurentunut, todennäköisesti kroonisen tulehduksen takia. Lisäksi nivelreuma, siihen liittyvät tulehdus ja liikunnan puute sekä hoidot voivat altistaa osteoporoosille.

## Diagnoosi

Koska nivelreuman diagnoosi on kliininen ja hoito aloitettava nopeasti, on nivelreumaa epäiltäessä tutkittava aina sitrulliinipeptidivasta-ainepitoisuudet. Positiivinen tulos on aihe välittömään läheteeseen reumatologin konsultaatioon (18). Varsinaisia diagnostisia kriteerejä ei ole, mutta apuna käytetään usein vuonna 2010 julkaistuja nivelreuman luokittelukriteerejä, joissa taudinkuva pisteytetään turvonneiden nivelen lukumäärän ja sijainnin, tulehdusarvojen suurenemisen ja reumaserologian mukaan (**TAULUKKO**) (19). Käytännössä diagnoosin perusteena ovat kliinisesti todettava polyartriitti, sitrulliinipeptidivasta-ainepositiivisuus ja tyypillinen anamneesi.

Kun nivelturvotukset toisinaan ovat vaikeasti havaittavia, käyttää kokenut reumatologi kliinisen tutkimuksen apuna nivelen kaikukuvausta. Käsien ja jalkojen pikkunivelen natiiviröntgenkuvausta käytetään alkuvaiheen tutkimuksena, mutta tavoitteena on tehdä diagnoosi ennen

**TAULUKKO.** Yhdysvaltain ja Euroopan reumatologiyhdistysten nivelreuman luokittelukriteerit vuodelta 2010 (19).

Nivellöydökset (arat tai turvonneet), 0–5 pistettä	Pisteitä
1 iso nivel	0
2–4 isoa niveltä	1
1–3 pientä niveltä	2
4–10 pientä niveltä	3
yli 10 niveltä (vähintään 1 pieni nivel)	5
<b>Serologia, 0–3 pistettä</b>	
Negatiivinen RF- ja ACPA-määritys	0
Pieni positiivinen RF- tai ACPA-arvo	2
Suuri positiivinen RF- tai ACPA-arvo	3
<b>Akuutin faasin reaktiot, 0–1 pistettä</b>	
Normaali CRP-arvo ja lasko	0
Suurentunut CRP-arvo tai lasko	1
<b>Oireiden kesto potilaan kertomana, 0–1 pistettä</b>	
alle 6 viikkoa	0
vähintään 6 viikkoa	1

Potilaat, joilla todetaan vähintään yhden nivelen selvä synoviitti, jolle ei löydy muuta selitystä ja jotka saavat vähintään kuusi pistettä, voidaan luokitella nivelreumapotilaiksi. Isoja niveliä ovat olkapäät, kyynärpäät, nilkat, polvet ja lonkat, pieniä taas ranteet, sormien tyvi- ja keskinivelet sekä varpaiden tyvinivelet.

RF = reumatekijä, ACPA = sitrulliinipeptidivasta-aine. Pieni positiivinen titteri on alle kolminkertainen kunkin laboratorion normaaliarvoon nähden ja suuri positiivinen yhtä suuri tai suurempi kuin tämä arvo.

kuin radiologisia muutoksia ehtii ilmaantua. Tulehdusarvoista lasko ja C-reaktiivinen proteiini saattavat olla suurentuneet, mikä tukee nivelreuman diagnoosia, mutta varsin usein taudin varhaisessa vaiheessa tulehdusarvot ovat aivan normaalit (20).

Mikäli sitrulliinipeptidivasta-aine- tai reumatekijämääritys on positiivinen, on varman diagnoosin asettaminen periaatteessa helpompaa. Tyypillinen pikkunivelen polyartriitti, johon liittyvät suurentuneet tulehdusarvot, luokituu siis jo varhaisessa vaiheessa nivelreumaksi. Epätyypillisemmällä tai lievemmällä oireilla alkaneiden tautien diagnoosi saattaa varmistua vasta seurannassa. Noin kolmasosa nivelreumaksi epäillyistä taudeista on seronegatiivisia, ja pitkäaikaisseurannassa suurelle osalle löytyykin toinen diagnoosi, esimerkiksi psoriaasiin liittyvä niveltulehdus tai peräti kihti (15). Koska useisiin tulehduskellisiin reumatauteihin käy-

tetään samaa lääkitystä, voi remissioon tähtäävä hoito onnistuessaan saada paradoksaalisesti aikaan sen, että kunkin taudin tarkka lopullinen luokittelu jää tekemättä tai oikea diagnoosi paljastuu vasta pitkäaikaisseurannassa.

## Hoito

Nivelreuman hoitoon on vuosikymmeniä käytetty niin sanottuja synteettisiä reumalääkkeitä (synthetic disease modifying antirheumatic drugs, sDMARD). Näistä tärkeimpiä ovat metotreksaatti, salatsosulfapyridiini ja hydroksiklorokiini. Nykyisin vähemmän käytettyjä ovat leflunomidi, atsatiopriini ja pistoskulta (18). Koska nivelreuman patogeneesi on osittain epäselvä, ei siihen käytettyjen lääkkeiden tarkka vaikutusmekanismikään ole kauttaaltaan tunnettu. Niiden teho reumatulehduksen hillinnässäkin on vain harvoin ihanteellinen. Vaikutuksessa voi olla vaikeasti ennustettavia yksilöllisiä eroja, ja lisäksi erilaiset haittavaikutukset saattavat rajoittaa lääkeannoksia. Yhdistelmäkäytössä erityisesti niin sanotulla REKO-yhdistelmähoidolla eli metotreksaatilla, salatsosulfapyridiinillä ja hydroksiklorokiinilla sekä pienellä prednisoloniannoksella, on kuitenkin suomalaistutkimuksissa saavutettu tuoreen nivelreuman hoidossa erittäin hyviä pitkänkin aikavälin hoitovasteita ilman merkittäviä haittavaikutuksia (11,21–26). Muidenkin reumalääkkeiden yhdistelmiä käytetään, varsinkin edenneen reuman hoidossa, lähinnä kliinisen kokemuksen perusteella.

Viime vuosituhannen lopulta alkaen nivelreuman hoitomahdollisuudet ovat entisestään parantuneet, kun käyttöön ovat tulleet biologiset lääkevalmisteet. Näitä olivat ensin TNF-alfa estävät lääkkeet infliksimabi, etanersepti, adalimumabi ja myöhemmin sertolitsumabipegoli ja golimumabi sekä sittemmin IL-1-reseptorin estäjä anakinra, B-solut kuukausiksi verenkierrasta hävittävä rituksimabi, T-solun kostimulaation estäjä abatasepti ja IL-6:n estäjä tosilitsumabi (18).

Lähitulevaisuudessa markkinoille on tulossa vielä januskinaasin estäjiä, jotka ovat saaneet vastikään myyntiluvan Euroopassa. Biologiset lääkkeet ja uudet pienimolekyyliset täsmälääk-

keet usein tehoavat silloinkin, kun synteettisten lääkkeiden vaikutus on riittämätön. Lisäksi ne vaikuttavat olevan turvallisia, joskin on otettava huomioon infektioriskin lisääntyminen, varsinkin tuberkuloosin aktivoitumisen mahdollisuus TNF:n estäjien osalta (27).

Kallis hinta rajoittaa biologisten lääkkeiden laajamittaista käyttöä, vaikka biosimilaarit saattavatkin jatkossa pienentää tätä ongelmaa. Ryhmätasolla kaikki biologiset lääkkeet ovat, heikkotehoisempaa anakinraa lukuun ottamatta, jokseenkin yhdenveroisia, mutta joitain eroja niillä yksilötasolla on. Rituksimabi toimii käytännössä vain seropositiivisten potilaiden hoidossa, mikä onkin loogista, kun otetaan huomioon B-solujen tärkeä osuus taudissa vasta-aineiden ja sytokiinien tuottajana sekä antigeneien esittelyssä. Myös abatasepti on tutkimusten mukaan tehokkaampi seropositiivisessa potilasryhmässä, kun taas tosilitsumabia annetaan yleisesti potilaille, joiden tulehdusarvot ovat suurentuneet merkinä IL-6-sytokiinin aktiivisuudesta. Abatasepti on rekombinanttimuotoinen IgG:n Fc-osaan liitetty CTLA-4-molekyylillä, joka estää antigeenia esittelevien solujen, kuten B-solujen, aiheuttamaa T-solujen aktivoitumista.

Kaikki TNF-alfan estäjät toimivat keskenään melko samanveroisesti, mutta niiden ongelmana saattaa olla myöhemmin ilmaantuva tehon menetys lääkettä kohtaan kehittyvän vastaainemuodostuksen vuoksi. Etanerseptin osalta tämä on vähäisempää kuin muiden tämän ryhmän lääkkeiden. Jos TNF-alfan estäjä ei ole alun perinkään toiminut, ei uutta toimintamekanismiltaan samanlaista lääkettä kannata aloittaa. Tosin jos kyse on vasta-ainetuotantoon liittyvästä tehon menetyksestä, voi uuden TNF-alfan estäjän aloittaa. Tällöin potilaan reumalääkitystä, erityisesti metotreksaatilääkitystä, kannattaa pyrkiä tehostamaan, jotta vasta-ainetta ei uutta lääkettä kohtaan muodostuisi.

Varhaisen nivelreuman hoidosta on annettu useita kansallisia ja kansainvälisiä hoitosuosituksia, jotka valitettavasti ovat keskenään osin ristiriitaisia. Reumatologien kesken vallitsee kuitenkin laaja yhteisymmärrys siitä, että nivelreuma tulisi diagnosoida ja hoito käynnistää niin varhain kuin suinkin. Hoidolla tulee pyrkiä

## Ydinasiat

- ▶ Nivelreuma on systeeminen autoimmuunitauti, jolle alussa tyypillistä on pikkunivelten polyartriitti, turvotus ja aamujäykkyys.
- ▶ Nivelreumalle altistavat geenit, etenkin kudostyyppiantigeeni DR4, sekä tupakointi ja krooniset tulehdukset.
- ▶ Sitrulliinipeptidivasta-aineet ovat spesifin diagnostinen merkkiaine, ja positii-visuus voidaan havaita yleensä jo ennen nivelreuman kehittymistä.
- ▶ Nivelreuman ennuste on parantunut huomattavasti aktiivisemmän hoidon ansiosta.
- ▶ Lääkehoitoon kuuluvat synteettiset reumalääkkeet metotreksaatti, salatsosulfa-pyridiini ja hydroksiklorokiini sekä pienannoksinen peroraalinen glukokortikoidi ja nivelensisäiset kortisonipistokset, tarvittaessa biologiset ja uudet pienimolekyylliset lääkkeet.

taudin mahdollisimman vähäiseen aktiivisuuteen, ihannetapauksessa täyteen oireettomuuteen eli remissioon (28).

Varhain saavutetun remission on todettu estävän niveltuhojen syntyä ja säilyttävän potilaiden toiminta- ja työkykyä. Näin voidaan estää sairaseläkkeelle siirtymistä ja säästää yksilön ja yhteiskunnan kustannuksia merkittävästi paremmin kuin vaatimattomamman hoitovasteen saavuttamisella (11). Suomalainen Käypä hoito-suositus vuodelta 2015 painottaa ensisijaisesti hoitoa reumalääkkeiden yhdistelmällä, kun nivelreuma on tuore ja aktiivinen (18). Lisäksi glukokortikoidi niin pieninä annoksina tablettimuodossa kuin paikallisina niveleen annettavina ruiskeinakin vähentää merkittävästi taudin aktiivisuutta ja suojaa niveliä pysyiviltä vaurioilta (29,30).

Kansainväliset hoitosuositukset kuitenkin eroavat tästä linjasta – muun muassa Euroopan reumatologiyhdistyksen (EULAR) tuoreimmassa hoitosuosituksessa suositellaan

varhaiseen nivelreumaan aloitettavaksi yksittäistä synteettistä reumalääkettä, ensisijaisesti metotreksaattia (31). Kaikki suositukset ovat yhtä mieltä siitä, että jos perinteisillä lääkkeillä ei saada riittävää vastetta tai lääkkeet eivät sovi, siirrytään biologisiin tai pienimolekyyllisiin lääkkeisiin.

Mitä ilmeisimmin kansalliset hoitokäytännöt sekä suositusten tekijöiden henkilökohtaiset mielitykset ovat osittain ohjanneet sitä, mitä tutkimuksia on kelpuutettu riittäväksi näytöksi kunkin suosituksen pohjaksi. Suomalainen hoitotapa näyttäytyy kansainvälisessä vertailussa kustannusvaikuttavana (32). Kaikkeksi onneksi myös meta-analyyseissa on nyt tunnustettu tämä kustannusvaikuttava hoitotapa, joten toivottavasti tulevat hoitosuositukset maailmalla päivittyvät samaan linjaan Suomen kanssa (33,34). Tutkimusnäyttöä on jo varsin runsaasti siitä, että kolmoishoito on yhtä tehokas vaihtoehto kuin biologinen lääke, mikäli metotreksaatilla ei saavuteta remissiota varhaisen nivelreuman hoidossa (35,36).

Noin 10–20 % potilaista ei kuitenkaan siedä riittävää metotreksaattiannosta ja tarvitsee siksi biologista tai uutta pienimolekyyllistä lääkitystä. Vielä on epäselvää, jääkö tämä kallis lääkitys sitten loppuelämän mittaiseksi. Nykyisissä eurooppalaisissa hoitosuosituksissa suositellaan harkitsemaan biologisen lääkityksen lopettamista, jos potilas on pitkäaikaisessa remissiossa. Suomalainen suositus ei tätä esitä vaan varoittaa ennen kaikkea vasta-ainemuodostuksen riskeistä, jos TNF-alfan estolääkityksessä pidetään liian pitkiä taukoja (18). Toisaalta tämä saattaa kuvastaa sitä, että suomalaisille potilaille biologinen lääkitys aloitetaan vasta sitten, kun sen tarpeesta ollaan varmoja.

Mikäli joidenkin geenivarianttien vaikutus biologisen lääkkeen tehoon todetaan merkittäväksi, saattaa spesifisempien täsmähoitojen räätälöinti olla tulevaisuudessa mahdollista.

## Lopuksi

Koska parantavaa hoitoa nivelreumaan ei ole keksitty, on kyseessä edelleen elinikäinen sairaus. Aktiivisen hoidon ja parantuneiden lääkitysten ansiosta nivelreuman ennuste on kuitenkin



kin nykyään aikaisempaa parempi, ja merkittäväällä osalla potilaista toiminta- ja työkyky säily normaalina. Heidän eliniänodotteensaakaan ei todennäköisesti poikkea ikätovereista. Parannettavaa kuitenkin vielä on, ja tavoitteena olisi löytää biomarkkereita, joiden avulla sairaus voi-

taisiin varmuudella diagnosoida aikaisemmin, jo ennen kliinisten oireiden puhkeamista. Mahdollisesti tässä vaiheessa aloitettavalla lääkityksellä voitaisiin vaikuttaa taudin patogeneesiin, esimerkiksi muistisolujen muodostumiseen, ja ehkäistä hoidolla sairauden kroonistumista. ■

#### VAPPU RANTALAIHO, LT, dosentti, kliininen opettaja

Tampereen yliopisto, lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta  
Tampereen yliopistollinen sairaala, sisätaudit, reumakeskus

#### TUULIKKI SOKKA, professori, osastonylilääkäri

Keski-Suomen keskussairaala, sisätaudit, reumatologia  
Itä-Suomen yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta, Kuopio  
Keski-Suomen keskussairaala, Jyväskylä

#### SEPPO MERI, professori

Helsingin yliopisto, bakteriologian ja immunologian osasto, Medicum, immunobiologian tutkimusohjelma  
Huslab, Helsinki

#### SIDONNAISUUDET

**Vappu Rantalaiho:** Apuraha (VTR-rahoitus), luentopalkkio (Pfizer, MSD, Bristol Myers Squibb), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Celegen, Abbvie, Roche, UCB Pharma)

**Tuulikki Sokka:** Apuraha (Abbvie, Hospira, Pfizer), asiantuntijapalkkio (Hospira, Novartis, Orion, Pfizer, UCB), luentopalkkio (Abbvie, BMS, Hospira, MSD, Medac, Pfizer, Roche, UCB)

**Seppo Meri:** Apuraha (Huslab), asiantuntijapalkkio (Labquality), luentopalkkio (Alexion, MSD, Pfizer, Roche), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Duodecim)

#### KIRJALLISUUTTA

- Kaipiainen-Seppänen O. Nivelreuman epidemiologia. *Duodecim* 2004;120:283–7.
- Puolakka K, Kautiainen H, Pohjolainen T, Virta L. Rheumatoid arthritis (RA) remains a threat to work productivity: a nationwide register-based incidence study from Finland. *Scand J Rheumatol* 2010;39:436–8.
- Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, ym. Postpartum onset of rheumatoid arthritis and other chronic arthritides: results from a patient register linked to a medical birth registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:332–6.
- Kirwan JR. Links between radiological change, disability, and pathology in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:881–6.
- Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, ym. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R42.
- Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, ym. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Scand J Rheumatol* 2004;33:221–7.
- Pincus T, Sokka T, Kautiainen H. Patients seen for standard rheumatoid arthritis care have significantly better articular, radiographic, laboratory, and functional status in 2000 than in 1985. *Arthritis Rheum* 2005;52:1009–19.
- Kerola AM, Nieminen TV, Virta LJ, ym. No increased cardiovascular mortality among early rheumatoid arthritis patients: a nationwide register study in 2000–2008. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:391–8.
- Listing J, Kekow J, Manger B, ym. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF $\alpha$  inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis* 2015;74:415–21.
- Wasko MC, Dasgupta A, Hubert H, ym. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013;65:334–42.
- Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T, ym. Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: five-year experience from the FIN-RACO trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:36–41.
- Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, ym. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155–63.
- Feldmann M, Brennan FM, Elliott MJ, ym. TNF alpha is an effective therapeutic target for rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci* 1995;766:272–8.
- Graudal N. The natural history and prognosis of rheumatoid arthritis: association of radiographic outcome with process variables, joint motion and immune proteins. *Scand J Rheumatol Suppl* 2004;118:1–38.
- Paalanen K, Asikainen J, Rannio T, ym. A 10-year follow up study of early seronegative arthritis diagnosed at an adult age. *EULAR*, 14.–17.6.2017 Madrid, Spain. [www.congress.eular.org/abstract\\_archive](http://www.congress.eular.org/abstract_archive).
- Kauppi MJ, Barcelos A, da Silva JA. Cervical complications of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:355–8.
- Immonen K, Finne P, Gronhagen-Riska C, ym. A marked decline in the incidence of renal replacement therapy for amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases – data from nationwide registries in Finland. *Amyloid* 2011;18:25–8.
- Nivelreuma. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Reumatologisen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalai-
- nen Lääkäriseura Duodecim 2015 [päivitetty 8.6.2015]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, ym. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569–81.
- Sokka T, Pincus T. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35–45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. *J Rheumatol* 2009;36:1387–90.
- Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, ym. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACO trial group. *Lancet* 1999;353:1568–73.
- Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, ym. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACO study. *Arthritis Rheum* 2004;50:2072–81.
- Rantalaiho V, Korpela M, Hannonen P, ym. The good initial response to therapy with a combination of traditional disease-modifying antirheumatic drugs is sustained over time: the eleven-year results of the Finnish rheumatoid arthritis combination therapy trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:1222–31.
- Rantalaiho V, Korpela M, Laasonen L, ym. Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R122.

25. Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Laasonen L, ym. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-year results from an investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). *Ann Rheum Dis* 2013;72:851–7.
26. Rantalaiho V, Kautiainen H, Korpela M, ym. Targeted treatment with a combination of traditional DMARDs produces excellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regardless of initial infliximab. The 5-year follow-up results of a randomised clinical trial, the NEO-RACo trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1954–61.
27. Kourbeti IS, Ziakas PD, Mylonakis E. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014;58:1649–57.
28. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, ym. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7.
29. Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, ym. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:510–5.
30. Kuusalo LA, Puolakka KT, Kautiainen H, ym. Intra-articular glucocorticoid injections should not be neglected in the remission targeted treatment of early rheumatoid arthritis: a post hoc analysis from the NEO-RACo trial. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:1038–44.
31. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, ym. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:960–77.
32. Sokka T, Haugeberg G, Asikainen J, ym. Similar clinical outcomes in rheumatoid arthritis with more versus less expensive treatment strategies. Observational data from two rheumatology clinics. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:409–14.
33. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, ym. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2016;353:i1777.
34. Graudal N, Hubeck-Graudal T, Tarp S, ym. Effect of combination therapy on joint destruction in rheumatoid arthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2014;9:e106408.
35. Eriksson JK, Karlsson JA, Bratt J, ym. Cost-effectiveness of infliximab versus conventional combination treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2-year results of the register-enriched randomised controlled SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1094–101.
36. Peper SM, Lew R, Mikuls T, ym. Rheumatoid arthritis treatment after methotrexate: triple therapy is more durable than etanercept. *Arthritis Care Res (Hoboken), julkaistu verkossa 7.4.2017*. DOI: 10.1002/acr.23255.

**SUMMARY**

**Rheumatoid arthritis**

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease, especially involving T and B cell activity. The disease has hereditary susceptibility, especially HLA antigens DR4 and DR6 predisposing to the disease. Preceding inflammatory changes may lead to loss of tolerance, immune activation, synovitis and extraarticular features. Anticitrullin peptide antibodies are the most specific serological marker. Seronegative RA is a heterogeneous group of diseases. In Finland, the treatment of RA relies on traditional anti-rheumatic combination therapies due to their good efficacy, tolerable adverse effects and low cost. Biological therapies are being increasingly used, and tailored therapies for individual patients may be possible in the future.