

Sonja Koskela

**TROMBOSYTOOSI INFLAMMAATION  
MITTARINA VARHAISESSA  
NIVELREUMASSA**

Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Huhtikuu 2020

# TIIVISTELMÄ

Sonja Koskela: Trombosytoosi inflammaation mittarina varhaisessa nivelreumassa  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma  
Huhtikuu 2020

---

Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida kuinka inflammaation laboratoriomerkkiaineet käyttäytyvät varhaisessa nivelreumassa. Lisäksi tavoitteena oli selvittää, onko trombosytoosi herkempi inflammaation mittari kuin perinteiset tulehdusparametrit C-reaktiivinen proteiini (CRP) ja lasko. Trombosytoosilla tarkoitetaan verihytaleiden eli trombosyyttien normaalia suurempaa pitoisuutta veressä.

Kyseessä on retrospektiivinen rekisteritutkimus. Aineisto koostui 85 peräkkäisestä ROBFIN-rekisteriin kuuluvasta potilaasta, joille oli asetettu uusi nivelreumadiagnoosi ensikäynnillään Tampereen yliopistollisen sairaalan Reumakeskuksessa. Lisäksi 62 potilaalla oli myös kontrollikäynti noin kolmen kuukauden kohdalla diagnoosista. Tutkimuksessa analysoitiin potilaiden turvonneet ja arat nivelet, DAS28 (Disease Activity Score), CDAI (Clinical Disease Activity Index), potilaan VAS-arvio kivusta sekä toimintakykyindeksi HAQ (The Health Assessment Questionnaire). Laboratoriokokeista CRP, lasko ja trombosyytit sisällytettiin analyysiin. Potilaat jaettiin kahteen ryhmään diagnoosivaiheen tulehdusarvojen perusteella. Ryhmän 1 potilailla vähintään yksi tulehdusarvo oli poikkeava (CRP, lasko, tai trombosyytit) ja ryhmän 2 potilailla kaikki tulehdusarvot olivat normaalit.

Aineiston 85 potilaasta 56 (66%) oli naisia ja keskiarvoikä oli 56 ( $\pm 17$ ) vuotta. Poikkeavat tulehdusarvot ensimmäisellä käynnillä oli 47 %:lla potilaista. CRP ja lasko korreloivat kaikkien mitattujen kliinisten tautiaktiivisuusmittareiden kanssa (turvonneet ja arat nivelet, sekä HAQ), mutta trombosyytit korreloivat ainoastaan CRP:n ja laskon kanssa. Ryhmiä 1 ja 2 verratessa huomattiin, että ryhmän 1 potilaat olivat vanhempia (keskiarvo  $62 \pm 15$  vs.  $49 \pm 16$ ,  $p < 0,001$ ), turvonneita niveliä oli enemmän (mediaani 5 (3, 9) vs. 3 (1, 5),  $p = 0,003$ ) ja myös arkoja niveliä oli enemmän (mediaani 6 (2, 12) vs. 3 (1,6),  $p = 0,009$ ). Kolmen kuukauden kohdalla erot kliinisessä tautiaktiivisuudessa olivat tasoittuneet. Yllättäen ryhmän 2 DAS28 oli kontrollikäynnillä merkittävästi matalampi kuin ryhmän 1 (keskiarvo  $1,9 \pm 0,8$  vs.  $2,4 \pm 1,1$ ,  $p = 0,044$ ).

Trombosytoosi ei osoittautunut tässä tutkimuksessa herkemäksi inflammaatiomarkkeriksi kuin CRP tai lasko. Diagnoosivaiheessa kuitenkin jopa yli puolella nivelreumapotilaista kaikki tulehdusmerkkiaineet olivat normaalit. Poikkeavat tulehdusarvot omaavat potilaat erosivat merkittävästi kliiniseltä tautiaktiivisuudeltaan muista potilaista, mutta erot tasoittuivat kolmen kuukauden kontrollikäynnillä. Tästä aineistosta ei analysoitu sitrulliinivasta-aineita tai reumatekijää, eli tieto potilaiden seropositivisuudesta puuttui. Tulevaisuudessa aiheesta olisi tarpeen tehdä lisää tutkimusta, jossa tarkastellaan erikseen tarkasti määriteltäviä fenotyyppisiä nivelreumapotilaista.

Avainsanat: Nivelreuma, trombosytoosi, C-reaktiivinen proteiini, lasko, diagnostiikka, patogeneesi

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

# Sisällysluettelo

|  |           |
|--|-----------|
| <b>JOHDANTO</b> .....                                      | <b>1</b>  |
| <b>1 KIRJALLISUUSKATSAUS</b> .....                         | <b>2</b>  |
| <b>1.1 Nivelreuman patogeneesi</b> .....                   | <b>2</b>  |
| 1.1.1 Nivelreuman riskitekijät.....                        | 2         |
| 1.1.2 Trombosytoosin proinflammatorinen vaikutus.....      | 3         |
| <b>1.2 Nivelreuman oireet ja diagnostiikka</b> .....       | <b>5</b>  |
| 1.2.1 Kliininen tutkimus.....                              | 5         |
| 1.2.2 Reumatekijä ja sitrulliinipeptidivasta-aineet.....   | 6         |
| 1.2.3 Tulehdusarvot C-reaktiivinen proteiini ja lasko..... | 7         |
| 1.2.4 Trombosytoosi .....                                  | 7         |
| <b>1.3 Hoito ja taudin aktiivisuuden seuranta</b> .....    | <b>8</b>  |
| 1.3.1 Nivelreuman hoitotavoitteet .....                    | 8         |
| 1.3.2 Nivelreuman hoito.....                               | 8         |
| 1.3.3 Tautiaktiivisuuden mittaaminen .....                 | 9         |
| 1.3.4 Toimintakyvyn mittaaminen .....                      | 10        |
| <b>2 AINEISTO JA MENETELMÄT</b> .....                      | <b>12</b> |
| <b>2.1 Aineisto</b> .....                                  | <b>12</b> |
| <b>2.2 Poissulkukriteerit</b> .....                        | <b>12</b> |
| <b>2.3 Tilastolliset menetelmät</b> .....                  | <b>12</b> |
| <b>3 TULOKSET</b> .....                                    | <b>13</b> |
| <b>3.1 Potilaat</b> .....                                  | <b>13</b> |
| <b>3.2 Tulehdusarvot ja trombosyytit</b> .....             | <b>14</b> |
| 3.2.1 C-reaktiivinen proteiini .....                       | 14        |
| 3.2.2 Lasko.....   | 15        |
| 3.2.3 Trombosyytit.....                                    | 15        |
| <b>3.3 Korrelaatio</b> .....                               | <b>16</b> |
| <b>3.4 Poikkeavat tulehdusarvot</b> .....                  | <b>16</b> |
| <b>3.5 Kontrollikäynti 3 kk:n kohdalla</b> .....           | <b>17</b> |
| <b>4 POHDINTA</b> .....                                    | <b>18</b> |
| <b>VIITTEET</b> .....                                      | <b>21</b> |

## JOHDANTO

Nivelreuma on autoimmuunitauteihin kuuluva tulehduksellinen nivelsairaus, joka aiheuttaa pääasiassa käsien ja jalkojen pienten ja keskisuurten nivelten tulehtumisen. Tavoitteena on diagnosoida tauti mahdollisimman aikaisin ja aloittaa tehokas hoito, jotta pysyvien vaurioiden, eroosoiden, kehittyminen estetään. (1) Diagnostiikassa on kuitenkin omat haasteensa, sillä kliinisen kokemuksen perusteella varhaisessa vaiheessa tautia perinteiset tulehdusparametrit, lasko ja C-reaktiivinen proteiini (CRP), ovat usein normaalit. Nivelreuman diagnostiikassa tärkeässä osassa olevat vasta-aineet, reumatekijä (RF) sekä sitrulliinipeptidivasta-aineet (CCP-ab), ovat molemmat noin 20 %:lla nivelreumapotilaista negatiiviset. Negatiivinen tulos testeistä ei sulje pois tautia, joten potilailla voi olla aktiivinen nivelreuma, vaikka laboratoriolöydökset olisivat normaalit. (2)

Inflammaatioon liittyy usein verihiutaleiden määrän lisääntyminen veressä, trombosytoosi, joka toimii kliinikoiden apuna nivelreuman diagnostiikassa ja hoitovasteen seuraamisessa. Kliinisen kokemuksen perusteella osalla potilaista trombosyyttiarvo reagoi perinteisiä tulehdusmarkkereita herkemmin inflammaatioon ja toimii myös parempana mittarina hoitovasteen arvioinnissa. (3, 4) On myös esitetty, että erityisesti seropositiivisessa nivelreumassa trombosyyteillä olisi aktiivinen rooli inflammaation säätelyssä (5), ja että trombosyyteillä olisi tulehdusta voimistava vaikutus (6, 7). Trombosytoosista ei kuitenkaan ole kovin paljon julkaistua tietoa tulehduksellisten reumasairauksien diagnostiikassa tai hoitovasteen seurannassa. Verihiutaleiden määrää ei myöskään oteta huomioon missään mittarissa, jotka kuvaavat sairauden aktiivisuutta (8).

Tutkimuksen tavoitteena on selvittää, onko trombosytoosi herkempi tulehdusmittari nivelreumassa kuin lasko tai CRP. Onko trombosyyttiarvo perinteisiä tulehdusarvoja useammin koholla varhaisessa nivelreumassa, ja reagoiko trombosyyttiarvo herkemmin hoitoon? Mikäli trombosyyttiarvo osoittautuisi toimivaksi inflammaation mittariksi, voitaisiin se ottaa mukaan sekä systemaattiseen potilaiden diagnostiikkaan ja seurantaan että kansainväliseen tieteelliseen nivelreuman hoitovasteen seurannan kehittämistyöhön.

# 1 KIRJALLISUUSKATSAUS

Nivelreuma on autoimmuuneihin kuuluva tulehduksellinen nivelsairaus, joka hoitamattomana johtaa pysyviin nivelvaurioihin (1, 9, 10). Sairauden ilmaantuvuus Suomessa on noin 44.5 tapausta 100 000 aikuista kohden vuodessa. Naisilla ilmaantuvuus on noin 2 kertaa yleisempi kuin miehillä (59:100 000 naisilla ja 30:100 000 miehillä). (1, 10, 11) Noin kaksi kolmasosaa sairastuneista ovat alle 65-vuotiaita (11). Suomessa aikuisväestössä esiintyvyys on 0,8%, mutta se kasvaa iän myötä (yli 65-vuotiaissa) (10, 12).

## 1.1 Nivelreuman patogeneesi

Nivelreuman patogeneesi ei ole täysin tunnettu, mutta se liittyy erityisesti T- ja B-lymfosyyttien aktiivisuuteen. Nivelreumapotilaat muodostavat vasta-aineita sitrullinoituja proteiineja (CCP) vastaan, joita saa elimistössä aikaan peptidyylarginyylideaminaasi (PAD) -entsyymit. B-solut tuottavat näitä vasta-aineita ja muita sytokiineja, jotka eri tavoin voimistavat nivelten tulehdusreaktiota. Myös T-solut erittävät sytokiineja, mutta pystyvät lisäksi suoraan tuhoamaan kudosten soluja. Tulehdusreaktio saa aikaan nesteen sekä tulehdussolujen kertymisen niveliin ja nivelkalvon paksuuntumisen eli pannusmuodostuksen aiheuttaen eroosiota luussa. (12, 13)

Nivelreuman patogeneesi jaetaan usein prekliiniseen nivelreumaan ja oireiseen vaiheeseen. Prekliinisen nivelreuman patogeneettisten mekanismien ymmärtäminen tarjoaisikin mahdollisuuksia hoidon kehittämiseen. Sitrulliivasta-aineita (CCP-ab) sekä reumatekijää (RF) voidaan löytää verestä jo useita vuosia ennen taudin puhkeamista, josta voidaan päätellä nivelreuman mekanismien aktivoituvan jo ennen oireita. (14, 15) Oireita ilmaantuu, kun synoviumin inflammaatio saa alkunsa. Angiogeneesi, eli uusien verisuonien muodostuminen on yksi tärkeistä inflammaation komponenteista. Uudissuonista huolimatta tulehtunut nivel kärsii hypoksiasta, mikä yhdessä lukuisten tulehdustekijöiden (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-1, FGF) kanssa aiheuttaa voimakasta inflammaatiota nivelessä. Tulehdus johtaa ruston, luun ja niveltä ympäröivien rakenteiden rappeutumiseen. (15)

### 1.1.1 Nivelreuman riskitekijät

Nivelreuman kehittymiseen vaikuttavat sekä perintötekijät että ympäristö (12, 16, 17). Perintötekijöiden on arvioitu selittävän jopa noin 60% nivelreuman ilmaantuvuudesta (18).

Geneettistä alttiutta lisääviä tekijäitä ovat HLA-antigeenit ("shared epitope" eli SE-alleelit), joista tärkein on HLA-DRB1\*04. Kyseinen alleeli löytyy noin 60%:lta nivelreumapotilaista Suomessa. (19, 20) Erityisen voimakkaasti SE-alleeli on yhteydessä CCP-ab-positiiviseen nivelreumaan (19-22). Ajatellaan, että SE-alleelin rooli nivelreuman patogeneesissä olisi CCP-vasta-aineiden herkkä sitoutuminen SE-alleeliin, jolloin niitä esitellään aktiivisemmin T-lymfosyyteille (21). On myös arvioitu, että HLA-antigeenit vaikuttaisivat enemmän taudin kroonistumiseen kuin ilmentymiseen (12). Toinen voimakkaasti nivelreumalle altistava polymorfia löytyy PTPN22 geenistä, joka vaikuttaa erityisesti T-lymfosyyttien immuuniaktiivisuuteen. Tämän lisäksi kyseisellä geenillä vaikuttaisi olevan vaikutusta myös PAD-entsyymien aktiivisuuteen aiheuttaen hypersitrulliinisatiota ja sitä kautta nivelreumalle tyypillistä CCP-vasta-aineiden lisääntymistä. (21)

Tupakointi on voimakkain nivelreuman ilmaantuvuuden riskiä lisäävä ympäristötekijä (12, 16, 19, 21). Se nostaa sairastumisriskin 2-4 kertaiseksi miehillä ja 1,5-3 kertaiseksi naisilla tupakoimattomiin verrattuna ja riski pysyy koholla jopa 15 vuotta tupakoinnin lopettamisen jälkeen (19). Voimakkaimmin tupakointi on yhteydessä CCP-ab-positiiviseen nivelreumaan, erityisesti jos potilaalla on myös SE-alleeli (16, 19, 21). On ehdotettu, että nivelreuman immuunipuolustusreaktiot saisi alkunsa synoviumin ulkopuolella, esimerkiksi keuhkoissa, jolloin tupakointi olisi yksi inflammaation laukaiseva tekijä ja saisi aikaan sitrulliinisatiota ja sitä kautta CCP-vasta-aineiden muodostusta (14). Tupakointi liittyy voimakkaasti myös reumatekijään jo ennen nivelreuman oireiden ilmenemistä, mikä lisää nivelreuman riskiä oleellisesti. (12, 19, 21) Niin ikään seronegatiivisessa nivelreumassa tupakoinnin monien systeemisten inflammatoristen vaikutusten ajatellaan kohdistuvan myös niveliin (21).

### 1.1.2 Trombosytoosin proinflammatorinen vaikutus

Verihiutaleiden eli trombosyyttien tehtävänä tunnetaan erityisesti hemostaasin ylläpito, mutta niillä on tärkeä rooli myös immuunipuolustuksessa sekä inflammaatiossa. Trombosyytteihin on varastoitunut lukuisia intrasellulaarisia granuloita, jotka sisältävät suuren määrän hemostaasiin osallistuvia tärkeitä molekyylejä, kuten kasvutekijöitä, ADP:tä ja tromboksaania. Näiden lisäksi granulat sisältävät lukuisia pro- ja anti-inflammatorisia sytokiineja, joilla ei ole roolia hemostaasin ylläpidossa. Näiden sytokiinien funktiota ei vielä kunnolla tunneta, mutta niiden uskotaan liittyvän elimistön tulehdustilojen säätelyyn. Trombosyytit pystyvät vaikuttamaan myös leukosyytteihin ja

antigeenejä esitteleviin soluihin sitoutumalla niihin CD154 pintamolekyylinsä välityksellä. Sitoutumalla immuunipuolustuksen soluihin verihiutaleet aktivoivat leukosyyttejä ja lisäävät antigeenien esittelyä T-soluille. (23-25)

Myös nivelreumassa todetaan siis usein trombosytoosia, mutta onko se vain seurausta yleisestä inflammaatiosta, vai itsenäinen osa taudin patogeneesiä, on ollut epäselvää. Vaikuttaisi kuitenkin siltä, että trombosyyteillä on rooli myös nivelreuman patogeneesissä. Nivelneste sisältää runsaasti verihiutaleiden tuottamia mikropartikkeleita, jotka lisäävät voimakkaasti tulehdusta. Trombosyytit pääsevät synoviumiin joko leukosyytteihin kiinnittyneinä tai suoraan verisuonista, joiden permeabiliteetti on tulehduksen vuoksi lisääntynyt. Yksi mahdollinen trombosyyttien aktivoitumisreitti on kollageenireseptoriin (glykoproteiini VI) sitoutuminen. Aktivoitunut trombosyytti vapauttaa niveleen mikropartikkeleita, jotka puolestaan aktivoivat fibroblastien kaltaisia synoviosyyttejä. Synoviosyytit vapauttavat synoviumiin proinflammatorisia sytokiineja. (6, 7)

Erytisesti CCP-ab-positiivisessa nivelreumassa trombosyyteillä on aktiivinen rooli inflammaation säätelyssä. Sitrulliinivasta-aineiden ajatellaan lisäävän trombosyyttien aktivaatiota. Sitrulliinivasta-aineita voidaan havaita elimistössä jo useita vuosia ennen nivelreuman puhkeamista, jolloin on hyvin mahdollista, että myös trombosyyteillä olisi aktiivinen rooli taudin käynnistymisessä sekä säätelyssä jo ennen oireisen taudin ilmaantumista. (5, 7)

Nivelreuman proinflammatorisilla sytokiineilla on myös vaikutusta megakaryosyytteihin ja sitä kautta trombosyyttien muodostumiseen. Interleukiini-6 (IL-6) on yksi tärkeimmistä inflammatorisista sytokiineista nivelreumassa, mutta se aktivoi lisäksi megakaryosyyttien erilaistumista sekä trombosyyttien tuotantoa lisäämällä voimakkaasti trombopoietiinin (TPO) pitoisuutta plasmassa. (26) Kyseessä on siis noidankehä, jossa trombosyytit lisäävät proinflammatoristen sytokiinien määrää mikropartikkelien kautta, jolloin tulehdus voimistuu. Samalla tulehdusta lisäävät sytokiinit lisäävät trombosyyttien tuottoa ja sitä kautta inflammaatio vain voimistuu.

## 1.2 Nivelreuman oireet ja diagnostiikka

### 1.2.1 Kliininen tutkimus

Nivelreuma aiheuttaa pääasiassa käsien ja jalkojen pienten ja keskisuurten nivelten tulehtumisen (1, 10). Ilmenemismuotoja on monenlaisia ja ne voivat vaihdella oireettomasta yleisoireiseen tautiin (10). Nivelreuman diagnostiikassa edellytys on niveltulehdus eli synoviitti yhdessä tai useammassa nivelessä. Niveloireet saavat yleensä alkunsa ranteista, sormien nivelistä (MCP- ja PIP-nivelet) tai päkiöistä (MTP-nivelet). Tyypillisesti tulehtunut nivel on turvonnut, jäykkä ja liikearka, mutta leposärkyä ei yleensä ole. (1, 18) Myös yleisoireita, esimerkiksi lämpöilyä, saattaa esiintyä (10). Nivelreuman diagnostiikassa apuna käytetään vuonna 2010 julkaistuja nivelreuman luokittelukriteerejä (1, 9).

Vuonna 2010 Yhdysvaltain ja Euroopan reumatologiyhdistyksen asettamat nivelreuman luokittelukriteerit (ACR/EULAR2010) (9, 10):

| <b>Tulehtuneiden nivelten lukumäärä (turvonnet tai arat)</b> | <b>Pisteet</b> |
|--|----------------|
| 1 suuri nivel  | 0              |
| 2-10 suurta niveltä  | 1              |
| 1-3 pientä niveltä   | 2              |
| 4-10 pientä niveltä  | 3              |
| > 10 niveltä, joista vähintään 1 on pieni nivel              | 5              |
| <b>Serologia</b>   |                |
| Negatiivinen RF ja CCP-ab                                    | 0              |
| Pieni positiivinen RF- tai CCP-ab-arvo                       | 2              |
| Suuri positiivinen RF- tai CCP-ab-arvo                       | 3              |
| <b>Akuutin faasin reaktiot</b>                               |                |
| Normaali CRP ja lasko  | 0              |
| Kohonnut CRP tai lasko                                       | 1              |
| <b>Oireiden kesto</b>  |                |
| < 6 viikkoa  | 0              |
| ≥ 6 viikkoa  | 1              |



Isoja niveliä ovat olkapäät, kyynärpäät, lonkat, polvet ja nilkat. Pieniksi niveliksi lasketaan sormien tyvinivelet (MCP), keskinivelet (PIP) ja varpaiden tyvinivelet (MTP) sekä ranteet. Sormien kärkinivelet (DIP), peukaloiden kämmennivelet (CMC) sekä isovarpaiden tyvinivelet (MTP) jätetään pois arvioinnista. (9) Potilaille, joilla todetaan vähintään yhden nivelen synoviitti ilman muuta selittävää tekijää, olisi hyvä laskea nivelreuman luokittelukriteerien pisteet. Potilaat, jotka saavat vähintään kuusi pistettä, voidaan luokitella nivelreumapotilaiksi. (9, 10)

Taudin aktiivisuutta arvioidaan monilla eri mittareilla. Potilas arvioi itse toimintakykyään HAQ-lomakkeella, kipuaan VAS-asteikolla, uupumusta, nivelreuman aktiivisuutta, oireisia niveliä sekä kipulääkkeiden käyttöä. Lääkäri tekee oman arvionsa sairauden aktiivisuudesta arvioiden tulehtuneita niveliä 28-68 nivelen mukaan, laboratorioarvoja, sekä sairauden aktiivisuusindeksiä (DAS28-laskuri). (1) Toimintakyky- sekä aktiivisuusindeksiä käsitellään tekstissä myöhemmin tarkemmin.

### 1.2.2 Reumatekijä ja sitrullinipeptidivasta-aineet

Reumatekijä on yleensä IgM-luokan vasta-aine IgG-molekyylin Fc-osaa vastaan ja sen esiintymisen mukaan nivelreuma on perinteisesti jaettu seropositiiviseen ja seronegatiiviseen muotoon. Reumatekijä ei ole spesifi merkkiaine nivelreumalle, sillä sitä esiintyy myös monissa muissa infektioissa ja tulehduksissa, muun muassa Sjögrenin oireyhtymässä. (10, 13) Reumatekijä esiintyy noin 70%:lla nivelreumapotilaista (2, 13). Sitrullinipeptidivasta-aineet ovat nivelreumalle lähes spesifi merkkiaine. Vääriä positiivisia esiintyy varsin harvoin, ja CCP-vasta-aineiden toteaminen nivelkipuisella potilaalla ennakoii nivelreuman puhkeamista suurella todennäköisyydellä. (2)

Diagnostiikan tukena käytetään laboratoriokokeita ja erityisesti reumatekijä ja CCP-vasta-aineet löydettyessä oireiselta potilaalta voidaan nivelreuman diagnoosia pitää melko varmana (18). Negatiivinen tulos testeistä ei kuitenkaan sulje pois tautia, joten potilailla voi olla aktiivinen nivelreuma, vaikka laboratoriolöydökset olisivat normaalit. Noin kolmasosalla nivelreumapotilaista sekä reumatekijä että sitrullinipeptidivasta-aineet ovat normaalit. (2)

### 1.2.3 Tulehdusarvot C-reaktiivinen proteiini ja lasko

Diagnostiikassa apuna käytetään myös tulehdusarvoja C-reaktiivista proteiinia ja laskoa. Tulehdusarvot kuvaavat nivelten tulehdusaktiivisuutta, mutta nekään eivät aina ole koholla, vaikka tauti olisi aktiivinen. Erityisesti taudin varhaisessa vaiheessa tulehdusarvot voivat olla vielä aivan normaalit, vaikka niveloireita esiintyisikin. (1, 10, 27) Jyväskylässä 1892 potilaan tutkimusaineistosta oli tutkittu, kuinka suurella osalla tulehdusarvot reagoivat tautiin. Aineistossa lasko oli normaali 45 %:lla ja CRP 44 %:lla potilaista. Tutkimuksen potilaista 33 %:lla oli kummatkin tulehdusarvot normaalit. (27)

Kisacik et al. on tarkastellut tutkimuksessaan (2008) perinteisiä tulehdusparametrejä (CRP ja lasko) varhaisessa nivelreumassa ennen hoidon aloittamista sekä kahden kuukauden jälkeen hoidon aloittamisesta. Tutkimuksessa ei löytynyt merkittävää korrelaatiota tulehdusparametrien ja tulehdusaktiiviteetin (DAS28) välille ennen hoitoa, mutta kahden kuukauden hoidon jälkeen nämä korreloivat keskenään. (28)

### 1.2.4 Trombosytoosi

Trombosytoosi toimii usein kliinikoiden apuna nivelreuman diagnostiikassa ja hoitovasteen seuraamisessa (26). Kliinisen kokemuksen perusteella osalla potilaista trombosyytti-arvo reagoi perinteisiä tulehdusmarkkereita herkemmin inflammatioon ja toimii myös parempana mittarina hoitovasteen arvioinnissa (3, 4). Trombosytoosin on havaittu korreloivan nivelreuman aktiivisuuteen (29, 30), esimerkiksi Farr ym. totesivat poikittaisleikkaustutkimuksessaan tilastollisesti merkitsevän yhteyden trombosyyttien määrällä ja CRP-arvolla sekä nivelindeksillä, jossa oli huomioitu nivelten jäykkyys, turvotus, lämpö, arkuus ja kipu (29).

Kuitenkaan trombosyyttitasot eivät nouse aina aktiivisessa nivelreumassa (5, 26). Yhtenä mahdollisena selittävänä tekijänä eri trombosyyttitasoille on löydetty CCP-vasta-aineet, jotka on havaittu vaikuttavan trombosyyttien aktivaatioon (5). Korkeammille CCP-ab-tasoille ja trombosyyttien aktivaatiolle on löytynyt voimakas korrelaatio, joten CCP-ab-positiivisilla trombosytoosi lienee voimakkaampaa kuin CCP-ab-negatiivisilla nivelreumapotilailla (5).

Vuonna 2008 Turkissa tehdyssä tutkimuksessa on tutkittu trombosyyttien keskitilavuuden (MPV, mean platelet volume) osuutta inflammatorisena mittarina nivelreumassa. Kyseisessä tutkimuksessa havaittiin muun muassa, että trombosyyttien lukumäärä pieneni hieman nivelreuman hoidon vaikutuksesta, mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkittävä. CRP reagoi paremmin hoitoon ja tulos oli myös tilastollisesti merkittävä. Kyseisen tutkimuksen mukaan CRP toimisi siis trombosytoosia parempana markerina hoitovasteen seurannassa. (28)

### 1.3 Hoito ja taudin aktiivisuuden seuranta

#### 1.3.1 Nivelreuman hoitotavoitteet

Nivelreumaan ei toistaiseksi ole parantavaa hoitoa. Nykyisillä hoitomuodoilla pyritään saavuttamaan remissio, mikä tarkoittaa oireettomuutta, työ- ja toimintakyvyn säilyttämistä ja sairauden etenemisen eli pysyvien nivelvaurioiden ehkäisyä. Erityisesti iäkkäillä potilailla muut oheissairaudet saattavat aiheuttaa nivelkipua ja muita nivelreumalle tyypillisiä oireita, joten remission määrittäminen voi joskus olla hankalaa. (18) Pinals et al. on tutkimuksessaan määritellyt kuusi kriteeriä, joista vähintään viisi on täytyttävä, jotta potilas olisi remissiossa. Nämä kriteerit ovat: aamujäykkyyttä alle 15 minuuttia, ei uupumusta, ei nivelkipua, ei nivelarkuutta, ei nivelturvotusta sekä normaali lasko. (31) Näiden kriteerien tiukkuutta kuvastaa, että vain 15% suomalaisista yli 50-vuotiaista täyttävät ne (18). On myös kehitetty eri tautiaktiivisuusmittareita, joihin on asetettu omat remission raja-arvot. Näitä mittareita käsitellään paremmin Tautiaktiivisuuden mittaaminen -kappaleessa.

Hoito on aloitettava mahdollisimman varhaisessa vaiheessa, jotta nivelvaurioiden kehittyminen saadaan pysäytettyä ja remissio saavutettaisiin mahdollisimman aikaisin. Käypä hoidon mukaan remissio olisi hyvä saavuttaa kolmessa, tai viimeistään kuudessa kuukaudessa (1). Ensimmäisen vuoden aikana saavutettu remissio on paremman ennusteen, ja jopa pysyvän remission merkki (18). Alussa potilaita on seurattava tiiviisti, jotta varmistetaan remission saavuttamisen lisäksi sen pysyvyys.

#### 1.3.2 Nivelreuman hoito

Kun nivelreuman diagnosoidaan, suositellaan Suomessa aloitettavaksi ns. REKO-yhdistelmähoito, johon kuuluu metotreksaatti, sulfasalatsiini ja hydroksiklorokiini, sekä tämän lisäksi

pieniannoksinen glukokortikoidi. Tällä hoitoyhdistelmällä jopa 90% potilaista voi saavuttaa DAS28 remission kuudessa kuukaudessa. Vaikeahoitoiseen nivelreumaan on myös kehitetty biologisia lääkkeitä, joita voidaan käyttää yhdistelmähoitoon reagoimattomassa nivelreumassa. Biologisia lääkkeitä nivelreumaan ovat tuumorinekroositekijän (TNF-alfan) estäjät, interleukiini 1:n estäjä, interleukiini 6:n estäjä, B-solujen estäjä ja T-solujen kostimulaation estäjä. Biologiset lääkkeet ovat tehokkaita, mutta niiden käyttöön liittyy lisääntynyt infektioriski. (1, 10, 18) Uusimpana markkinoille ovat tulleet synteettiset januskinaasin estäjät, jotka vaikuttavat laajasti nivelreuman patogeneesissa mukana oleviin sytokiineihin (32).

Koska nivelreumaa ei pystytä kokonaan parantamaan, on lääkitys pitkäaikainen. Jos potilas on ollut vuosia täysin oireeton, voidaan lääkettä vähentää tilannetta seuraten. Potilaista 10-15% pysyy remissiossa myös lääkityksen lopettamisen jälkeen. Jos tauti kuitenkin aktivoituu uudestaan, täytyy lääkitykseen palata. (1)

### 1.3.3 Tautiaktiivisuuden mittaaminen

Nivelreuman tautiaktiivisuutta voidaan kuvata usealla eri tautiaktiivisuusmittarilla. Kliinisessä käytössä usein on turvonneiden ja arkojen nivelten lukumäärän arviointi. Disease Activity Score eli DAS perustuu 44 nivelen statukseen, mutta tutkimustyössä on useimmiten käytössä siitä kehitetty DAS28, jossa tutkitaan 28 niveltä jättäen jalkaterän ja nilkkojen nivelet pois. Arkojen ja turvonneiden nivelten lisäksi indeksit ottavat huomioon laskon ja VAS-arvion potilaan yleisvoinnista (asteikolla 0-100). Laskon sijasta indeksissä voidaan käyttää myös CRP-arvoa tulehduksen mittarina. Indeksien laskukaava antaa DAS-arvon välille 0-10 ja DAS28-arvon välille 0-9,4. Remissiolle on määritelty oma DAS-arvo, jota voidaan käyttää hoitotasapainon seurannassa. DAS-indeksin remissiorajaksi on määritelty 1,6 ja DAS28-indeksin rajaksi 2,6. (8, 18)

Simplified Disease Activity Index (SDAI) on myös hyvin käyttökelpoinen mittari sekä tutkimuksessa että kliinisessä työssä. Se sisältää 28 turvonnutta sekä arkaa niveltä, potilaan arvion yleisvoinnistaan VAS-asteikolla, lääkärin arvion potilaan yleisvoinnista VAS-asteikolla sekä C-reaktiivisen proteiinin. SDAI asettuu välille 0-86, jolloin remissiolle on asetettu rajaksi 3,3. SDAI:lle analoginen mittari on CDAI (Clinical Disease Activity Index), joka lasketaan muuten samalla tavalla

kuin SDAI, mutta ei se huomioi C-reaktiivista proteiinia. CDAI asettuu välille 0-76 ja remission raja-arvona on 2,8. (8)

|       | Remissio   | Lievä tautiaktiivisuus | Kohtalainen tautiaktiivisuus | Korkea tautiaktiivisuus |
|-------|------------|------------------------|------------------------------|-------------------------|
| DAS   | < 1,6      | $1,6 \leq DAS < 2,4$   | $2,4 \leq DAS \leq 3,7$      | > 3,7                   |
| DAS28 | < 2,6      | $2,6 \leq DAS28 < 3,2$ | $3,2 \leq DAS28 \leq 5,1$    | > 5,1                   |
| SDAI  | $\leq 3,3$ | $3,3 < SDAI \leq 11$   | $11 < SDAI \leq 26$          | > 26                    |
| CDAI  | $\leq 2,8$ | $2,8 < CDAI \leq 10$   | $10 < CDAI \leq 22$          | > 22                    |

#### 1.3.4 Toimintakyvyn mittaaminen

Toimintakykyä mitataan The Health Assessment Questionnaire (HAQ) mittarilla, joka on potilaan itse täyttämä arviointilomake. HAQ Disability Index (HAQ-DI) koostuu 20 kysymyksestä, jotka jaetaan kahdeksaan eri kategoriaan. Kysymykset käsittelevät pukeutumista, nousemista, syömistä, kävelyä, hygieniaa, kurottamista, tarttumista ja päivittäisiä toimintoja. Potilas arvioi kyseisiä toimintoja asteikolla 0-3, (0 = kykenee toimimaan vaikeuksitta, 1 = pieniä vaikeuksia, 2 = suuria vaikeuksia, 3 = ei kykene toimimaan ollenkaan). Kokonaispisteet jaetaan 8:lla, jolloin saadaan lopullinen HAQ-indeksi välillä 0-3. HAQ-indeksi 0 vastaa normaalia toimintakykyä ja HAQ-indeksi yli 1 kuvastaa merkittävää toimintakyvyn alenemista. (33) Seuraavalla sivulla on kuva HAQ-lomakkeesta.

HAQ-indeksi reagoi herkästi muutoksiin ja mittaa hyvin toimintakyvyn astetta potilailla. Se on vakiintunut tapa mitata nivelreumapotilaiden toimintakykyä kliinisissä tutkimuksissa sekä potilastyössä sairauden seurannassa. Lisäksi potilaalta kartoitetaan VAS-arvio kivusta (asteikolla 0-100) sekä elämänlaadusta (yleisvointi, uupumus ja sairauden aktiivisuus).

TOIMINTAKYKYINDEKSI (HAQ)

Tällä lomakkeella haluamme selvittää toimintakykyäsi päivittäisissä askareissa. Ole hyvä ja merkitse rastilla se vastausvaihtoehto, joka parhaiten kuvaa tilannettasi viimeksi kuluneen viikon aikana.

| Kykenetkö:  | Kyllä<br>vaikeuksitta<br>0 | Kyllä<br>pienin<br>vaikeuksin<br>1 | Kyllä<br>suurin<br>vaikeuksin<br>2 | En<br>kykene<br>3        |
|---|----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| 1.  |                            |                                    |                                    |                          |
| a. Pukeutumaan (käsittelemään myös nappeja, vetoketjuja, painonappeja, kengännauhoja) | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/> |
| b. Pesemään tukkasi   | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/> |
| 2.  |                            |                                    |                                    |                          |
| a. Nousemaan tavalliselta tuolilta auttamatta käsilläsi                               | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/> |
| b. Menemään sänkyyn ja nousemaan sieltä   | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/> |
| 3.  |                            |                                    |                                    |                          |
| a. Aterialla leikkaamaan lihaa  | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/> |
| b. Kohottamaan täyden lasin tai kahvikupin huulillesi                                 | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/> |
| c. Avaamaan maitopurkin   | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/> |
| 4.  |                            |                                    |                                    |                          |
| a. Kävelemään ulkona tasaisella maalla  | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/> |
| b. Nousemaan viisi porrasaskelmaa   | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/> |
| 5.  |                            |                                    |                                    |                          |
| a. Pesemään ja kuivaamaan koko kehosi   | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/> |
| b. Istumaan wc-istuimelle ja nousemaan sieltä   | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/> |
| 6.  |                            |                                    |                                    |                          |
| a. Ottamaan 2 kg jauhopussin hyllyltä, joka on päälakeasi korkeammalla                | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/> |
| b. Kumartumaan ja poimimaan lattialta esim. vaatteen                                  | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/> |
| 7.  |                            |                                    |                                    |                          |
| a. Avaamaan kierrekansipurkin, joka on aikaisemmin avattu                             | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/> |
| b. Avaamaan autonoven   | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/> |
| c. Avaamaan ja sulkemaan kierrettävän vesihanavan                                     | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/> |
| 8.  |                            |                                    |                                    |                          |
| a. Suorittamaan ostoksia ja hoitamaan asioitasi                                       | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/> |
| b. Astumaan sisään ja ulos henkilöautosta   | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/> |
| c. Tekemään kevyitä siivous- (esim. imurointi) ja pihatöitä                           | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/> |

**HAQ-indeksin laskeminen:**

Kunkin 8 osion kysymysten korkein pistemäärä muodostaa ao. osion pistemäärän. Nämä lasketaan yhteen, jolloin saadaan luku välillä 0-24 (raw HAQ). Tämä jaetaan 8:lla ja saadaan indeksiluku välillä 0-3. Jos yhden tai kahden osion vastaukset kokonaan puuttuvat, lasketaan indeksi jakamalla osioiden summa vastattujen osioiden määrällä. Jos yli kaksi osiota puuttuu, ei indeksiä voida laskea.

HAQ-indeksi 0 vastaa normaalia toimintakykyä. Indeksillä >1.0 tarkoitetaan merkitsevää toiminnanvajetta. Väestön indeksit riippuvat iästä ja sukupuolesta (Krishnan E, Sokka T, ym. Arthritis Rheum 2004; 50:953-60).

## 2 AINEISTO JA MENETELMÄT

### 2.1 Aineisto

Kyseessä on retrospektiivinen rekisteritutkimus. Aineisto koostuu 85 peräkkäisestä ROBFIN-rekisteriin kuuluvasta potilaasta, joille on asetettu TAYS:n Reumakeskuksessa ensikäynnillään uusi nivelreumadiagnoosi aikavälillä 7.5.2015-25.1.2017. Lisäksi 62 potilaalla on myös kontrollikäynti noin kolmen kuukauden kohdalla.

Nivelreuman hoitoa varten potilaista on kerätty ja Go-Treat-It (GTI) järjestelmän avulla dokumentoitu tiedot kliinisestä tautiaktiiviteetista. Kliinisistä löydöksistä tutkimuksessa analysoitiin potilaiden turvonnot ja arat nivelet, DAS25, CDAI, potilaan VAS-arvio kivusta ja yleisvoinnista asteikolla 0-100 sekä toimintakykyindeksi HAQ. Lisäksi hoitoa varten otetuista laboratorionäytteistä analyysihin sisällytettiin pieni verenkuvapaneeli, joka sisältää trombosyytit, sekä tulehdusarvot lasko ja CRP.

### 2.2 Poissulkukriteerit

Potilaiden sairauskertomuksista tarkastettiin, oliko potilaalla jokin muu mahdollinen syy, joka on voinut nostaa tulehdusarvoja tai trombosyyttejä ja tällöin mahdollisesti vääristää tuloksia. Tällaiset potilaat suljettiin pois aineistosta.

### 2.3 Tilastolliset menetelmät

Kaikkien potilaiden perustietoja, kliinisiä vastemuuttujia ja laboratorioarvoja kuvailtiin tarkastelemalla niiden keskiarvoa ja keskihajontaa, tai mediaania ja kvartiiliväliä (IQR). Tulehdusarvojen korrelaatiota kliinisiin löydöksiin tutkittiin Spearmanin korrelaatiokertoimella.

Aineisto jaettiin kahteen ryhmään sen mukaan, oliko tulehdusmarkkereissa poikkeavuutta vai ei. Poikkeaviksi luokiteltiin kaikki potilaat, joilla vähintään yksi tulehdusarvoista oli poikkeava (CRP, lasko tai trombosyytit). CRP luokiteltiin poikkeavaksi, mikäli arvo oli vähintään 10 mg/l. CRP, jonka arvoksi on ilmoitettu "alle 1" muutettiin analyysijä varten arvoksi 0,5. Alle 50-vuotiailla naisilla yli 20 mm/h lasko luokiteltiin poikkeavaksi, kun taas yli 50-vuotiailla yli 30 mm/h oli poikkeava. Vastaavat luvut miehillä olivat 15 mm/h ja 20 mm/h. Trombosyytit luokiteltiin poikkeavaksi, mikäli ne olivat yli  $360 \times 10^9/l$ .

Poikkeavien ja normaalien tulehdusarvojen ryhmiä vertailtiin Mann-Whitneyn testillä sekä ensimmäisellä käynnillä että 3 kuukauden kontrollikäynnillä. Kaikki analyysit tehtiin IGM SPSS Statistics -ohjelmalla. Alle 0,05 p-arvoja pidettiin tilastollisesti merkitsevinä.

### 3 TULOKSET

#### 3.1 Potilaat

Taulukko 1.

|   |             |
|---|-------------|
| <b>Demografia ensimmäiseltä käynniltä</b>             |             |
| N, lkm.   | 85          |
| Naisia, lkm. (%)                                      | 56 (66 %)   |
| Ikä, vuotta (keskiarvo, keskihajonta)                 | 56 ± 17     |
| BMI, kg/m <sup>2</sup> (keskiarvo, keskihajonta)      | 27 ± 5      |
| Tupakoi, lkm. (%)                                     | 12 (14 %)   |
| <b>Laboratoriomarkkerit</b>                           |             |
| B-Trom, x10 <sup>9</sup> /l (keskiarvo, keskihajonta) | 302 ± 90    |
| P-CRP, mg/l (mediaani, IQR)                           | 7 (3, 29)   |
| B-La, mm/h (mediaani, IQR)                            | 16 (8, 31)  |
| <b>Kliiniset tulehdusmarkkerit</b>                    |             |
| Turvonneiden nivelten lkm. (0-48) (mediaani, IQR)     | 4 (2, 7)    |
| Arkojen nivelten lkm. (0-48) (mediaani, IQR)          | 4 (2, 8)    |
| DAS28(3) (keskiarvo, keskihajonta)                    | 4,1 ± 1,4   |
| Kipu (VAS, mm) (mediaani, IQR)                        | 46 (26, 68) |

Aikajaksolla 7.5.2015-25.1.2017 diagnosoitiin yhteensä 85 potilaista, joista 62:lla oli raportoitu myös kontrollikäynti 3 kuukauden kohdalla. Potilaista 56 (66 %) oli naisia ja miehiä 29 (34 %). Naisilla trombosyytit sekä lasko ovat korkeampia kuin miehillä. Naisilla trombosyyttien keskiarvo oli 320 ± 89 ja miehillä 267 ± 80 (p = 0,04). CRP-arvoiltaan sukupuolet eivät eronneet toisistaan. Naisilla CRP:n mediaani (IQR) oli 6,4 (3, 33) ja miehillä 6,5 (3, 28) (p = 0,89).

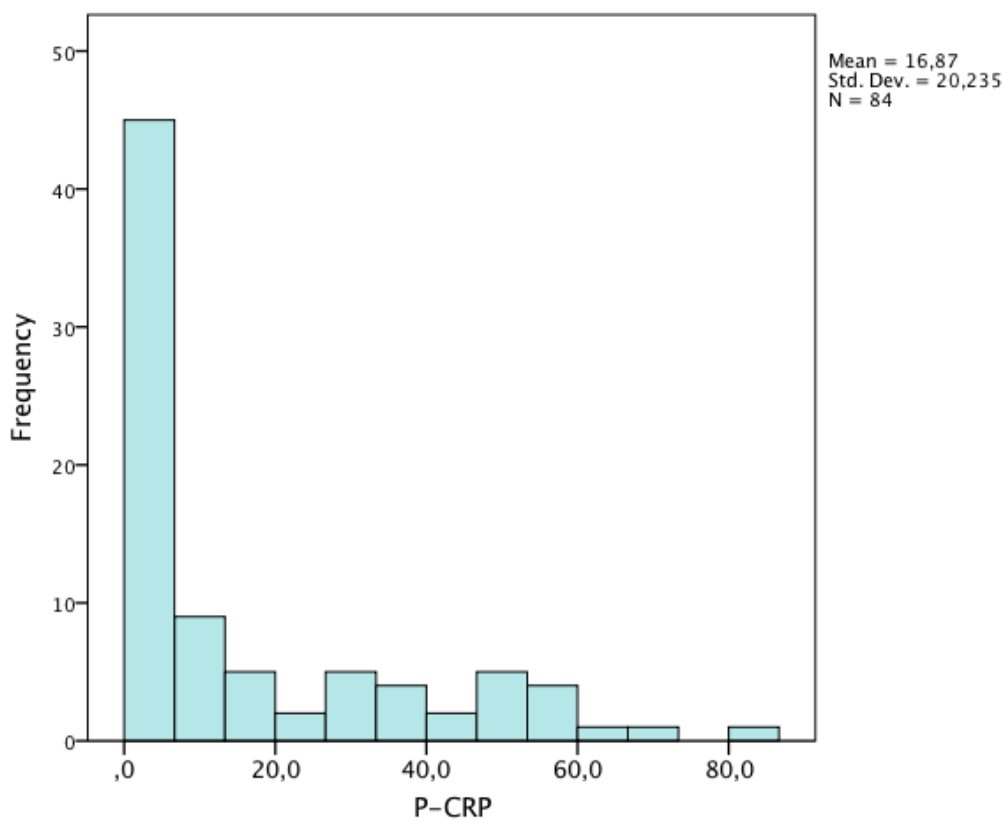


Taulukon 1 tietojen lisäksi osalla potilaista oli saatavilla CDAI (N = 52) sekä lääkärin kliininen arvio potilaan tilasta asteikolla 0-100 (N = 57). CDAI-arvon mediaani (IQR) aineistossa oli 17 (12, 25). Lääkärin kliinisen arvion mediaani (IQR) oli 40 (30, 50).

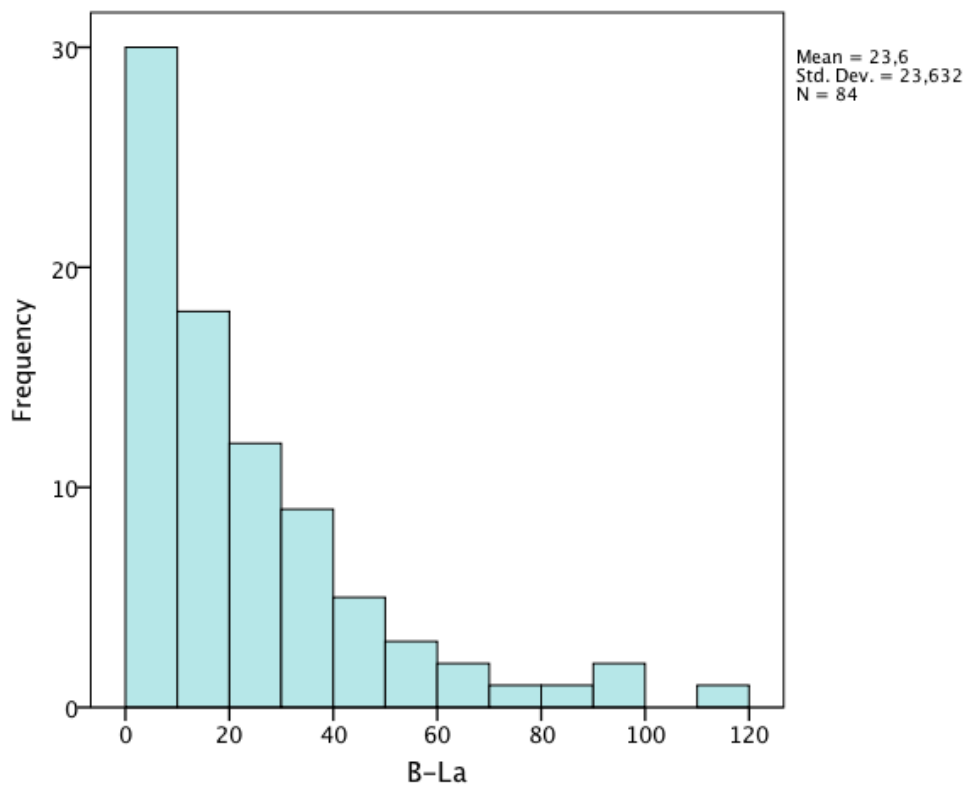
84 potilaasta oli saatavilla työstatus. Työssä käyviä tämän aineiston potilaista oli 31 (37 %), työttömiä 10 (12 %), eläkkeellä 32 (38 %) ja sairauslomalla 11 (13 %).

## 3.2 Tulehdusarvot ja trombosyytit

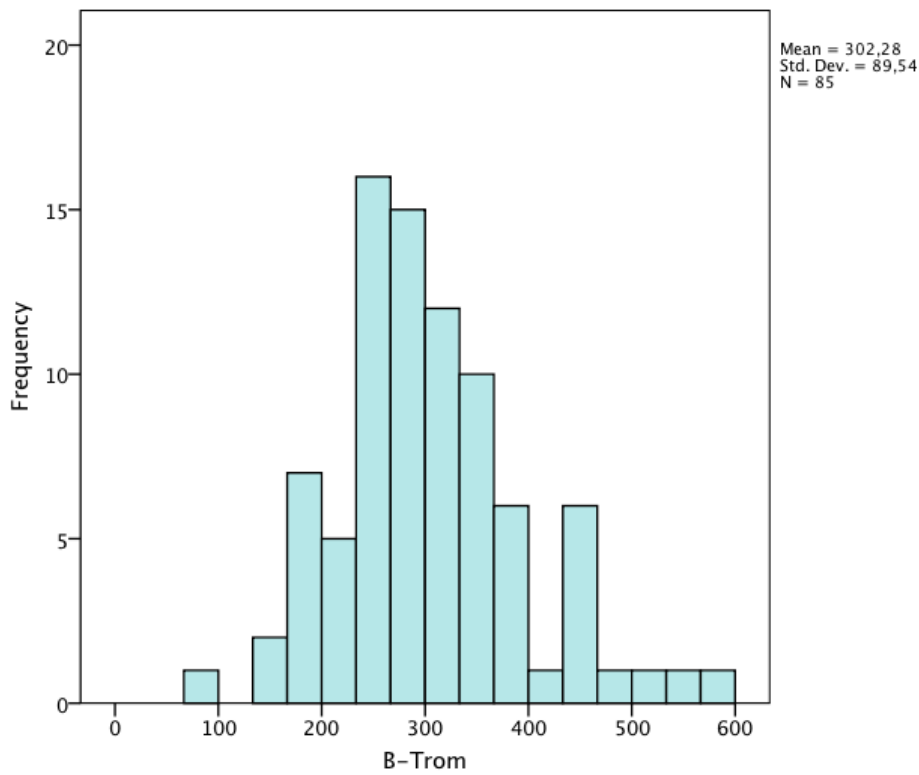
### 3.2.1 C-reaktiivinen proteiini



### 3.2.2 Lasko



### 3.2.3 Trombosyytit



### 3.3 Korrelaatio

Taulukko 2. Trombosyyttien korrelaatio kliiniseen taudin aktiivisuuteen, toimintakykyyn ja tulehdusmarkkereihin.

|               | <b>Turvonneet nivelet</b> | <b>Arat nivelet</b> | <b>Lääkärin arvio</b> | <b>DAS28</b>       | <b>HAQ</b>        | <b>CRP</b>         | <b>Lasko</b>       |
|---------------|---------------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| <b>B-Trom</b> | 0,229<br>p = 0,039        | 0,093<br>p = 0,40   | 0,168<br>p = 0,21     | 0,379<br>p < 0,001 | 0,153<br>p = 0,23 | 0,525<br>p < 0,001 | 0,557<br>p < 0,001 |

Taulukko 3. CRP:n ja laskon korrelaatio kliiniseen taudin aktiivisuuteen ja toimintakykyyn.

|              | <b>Turvonneet nivelet</b> | <b>Arat nivelet</b> | <b>Lääkärin arvio</b> | <b>HAQ</b>         |
|--------------|---------------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|
| <b>CRP</b>   | 0,378<br>p < 0,001        | 0,291<br>p = 0,039  | 0,359<br>p = 0,006    | 0,397<br>p = 0,001 |
| <b>Lasko</b> | 0,370<br>p = 0,001        | 0,276<br>p = 0,013  | 0,314<br>p = 0,018    | 0,381<br>p = 0,002 |

### 3.4 Poikkeavat tulehdusarvot

Poikkeavat tulehdusarvot olivat ensikäynnillä 40:lla potilaalla (47 %) ja normaalit tulehdusarvot 45:lla potilaalla (53 %). Näistä kolmen kuukauden seurantakäynti oli olemassa 29:llä ja 33:lla potilaalla.

Taulukko 4. Perustiedot ja kliininen tautiaktiivisuus ensikäynnillä nivelreumapotilailla, joilla oli diagnoosihetkellä vähintään yksi poikkeava tulehdusarvo (Ryhmä 1) tai kaikki tulehdusarvot normaalit (Ryhmä 2).

|  | <b>Ryhmä 1</b> | <b>Ryhmä 2</b> | <b>P-arvo</b> |
|--|----------------|----------------|---------------|
| Ikä (keskiarvo, keskihajonta)            | 62 ± 15        | 49 ± 16        | < 0,001       |
| BMI (keskiarvo, keskihajonta)            | 27 ± 5         | 27 ± 5         | 0,47          |
| Lääkärin arvio (keskiarvo, keskihajonta) | 49 ± 12        | 34 ± 18        | < 0,001       |
| Turvonneet nivelet (mediaani, IQR)       | 5 (3, 9)       | 3 (1, 5)       | 0,003         |
| Arat nivelet (mediaani, IQR)             | 6 (2, 12)      | 3 (1, 6)       | 0,009         |

|                                      |         |         |       |
|--------------------------------------|---------|---------|-------|
| Kipu (VAS) (keskiarvo, keskihajonta) | 53 ± 25 | 42 ± 25 | 0,052 |
|--------------------------------------|---------|---------|-------|

### 3.5 Kontrollikäynti 3 kk:n kohdalla

Taulukko 5. Perustiedot ja kliininen tautiaktiivisuus kolmen kuukauden kontrollikäynnillä nivelreumapotilailla, joilla oli diagnoosihetkellä vähintään yksi poikkeava tulehdusarvo (Ryhmä 1) tai kaikki tulehdusarvot normaalit (Ryhmä 2).

|  | <b>Ryhmä 1</b> | <b>Ryhmä 2</b> | <b>P-arvo</b> |
|--|----------------|----------------|---------------|
| Turvonneet nivelet (mediaani, IQR)       | 0 (0, 2)       | 0 (0, 1)       | 0,88          |
| Arat nivelet (mediaani, IQR)             | 0 (0, 2)       | 0 (0, 2)       | 0,84          |
| Lääkärin arvio (keskiarvo, keskihajonta) | 14 ± 17        | 16 ± 14        | 0,73          |
| Kipu (VAS) (mediaani, IQR)               | 14 (4, 49)     | 15 (9, 31)     | 0,65          |
| DAS28 (keskiarvo, keskihajonta)          | 1,9 ± 0,8      | 2,4 ± 1,1      | 0,044         |
| CRP (mediaani, IQR)                      | 3 (1, 6)       | 1 (0, 2)       | 0,006         |
| Lasko (mediaani, IQR)                    | 8 (2, 25)      | 5 (2, 8)       | 0,016         |
| Trombosyytit (keskiarvo, keskihajonta)   | 283 ± 67       | 266 ± 61       | 0,39          |

## 4 POHDINTA

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, onko trombosytoosi herkempi inflammaation merkkiaine varhaisessa nivelreumassa kuin perinteiset merkkiaineet CRP ja lasko. Tuloksista voidaan päätellä, että trombosyytit eivät reagoi tulehdukseen herkemmin kuin perinteiset tulehdusmerkkiaineet. Trombosyyttitaso korreloi ainoastaan CRP:n ja laskon kanssa sekä hieman heikommin DAS28:n kanssa, kun taas CRP ja lasko korreloivat kaikkien kliinisten aktiivisuus- ja toimintakykymittareiden kanssa. Diagnoosivaiheessa sekä lasko että CRP ovat vinosti jakautuneita, trombosyytit taas lähes normaalisti jakautuneet.

Tutkimuksen oleellinen löydös oli, että noin puolella tämän tutkimuksen varhaista nivelreumaa sairastavista potilaista kaikki tulehdusmarkkerit olivat normaalit ensimmäisellä käynnillä. Poikkeavat tulehdusarvot omaavat potilaat erosivat joiltain ominaisuuksiltaan normaalien tulehdusarvojen omaavista potilaista merkittävästi. He olivat vanhempia, turvonneita ja arkoja niveliä oli enemmän sekä kipu oli voimakkaampaa. Erot tautiaktiivisuudessa tasoittuivat huomattavasti kolmen kuukauden kohdalla. Itse asiassa DAS28 oli jopa alhaisempi kolmen kuukauden kohdalla potilailla, joilla oli ollut alkuvaiheessa poikkeavat tulehdusarvot kuin niillä potilailla, joilla tulehdusarvot olivat normaalit. Tästä voidaan päätellä että hoitovaste oli ollut hyvä, ja on mahdollista, että näille korkeampien tulehdusarvojen omaaville potilaille aloitettiin aggressiivisempi hoito. Potilaiden lääkityksiä ei tässä tutkimuksessa analysoitu.

Myös Bradford ym. tutkimuksessaan on kiinnittänyt huomiota siihen, että nivelreumapotilailla, joilla on korkeammat CRP-tasot, on myös parempi hoitovaste. Tutkimuksessa seurattiin yhteensä 48 seropositiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla kaikilla oli DAS-28:n, turvonneiden nivelten, eroosion ja UÄ-löydösten suhteen määritettynä aktiivinen sairaus. Heistä 30:lla oli normaali CRP (CRP korkeintaan 5) ja 18:lla CRP-taso oli koholla (yli 5). Vuoden seurannan jälkeen normaalin CRP-tason potilaista 30 %:lla oli edelleen korkea tautiaktiivisuus (DAS-28 korkeampi kuin 5,1), kun taas korkean CRP-tason potilaista kenelläkään ei ollut vuoden seurannan jälkeen korkeaa tautiaktiivisuutta. Tutkimuksessa tätä eroa selitetään muun muassa merkittävällä aikaerolla diagnostiikassa sekä hoidon aloittamisessa, sillä todennäköisesti korkeilla tulehdusarvoilla hoito aloitetaan nopeammin ja tehokkaammin. Lisäksi Bradford pohtii, että

tutkimuksista usein jätetään pois alhaisten tulehdusarvojen omaavat potilaat, jolloin hoidon tehoa tutkitaan ainoastaan tietynlaisella potilasryhmällä. Tämän vuoksi matalien tulehdusarvojen omaavien potilaiden hoidon vastetta on hankalampi ennustaa. (36)

Sokan ja Pincusin tutkimuksessa tarkasteltiin nivelreumapotilaiden CRP- ja lasko-tasojä. Jyväskylän 1744 potilasta käsittävässä nivelreuma-aineistossa kummatkin tulehdusarvot olivat normaaleja 33 %:lla potilaista. Osuus on huomattavasti pienempi kuin tässä aineistossa, jossa normaalit tulehdusarvot oli 53 %:lla. Jyväskylän aineisto ei koostunut pelkästään diagnoosivaiheessa olevista potilaista, sillä 28 %:lla aineiston potilaista taudin kesto oli yli vuoden. Potilaiden keskiarvoikä on samaa tasoa kuin tässä tutkimuksessa. Seropositiivisia aineistossa oli 62 %. (27)

Aletaha ym. tutki omassa tutkimuksessaan akuutin vaiheen tulehdusmarkkereiden (CRP ja lasko) merkitystä hoidon seurannassa ja toimisiko pelkästään SDAI yhtä hyvänä mittarina kliinisessä seurannassa. Tässä tutkimuksessa oli kaksi ryhmää, toinen ryhmä piti sisällään jo pitkään nivelreumaa sairastaneita ja toinen ryhmä koostui uusista nivelreumapotilaista. Uusia diagnoosivaiheessa olevia potilaita oli aineistossa 106. Varhaista nivelreumaa sairastavien potilaiden turvonneiden nivelten mediaani oli 7 (4; 13), arkojen nivelten mediaani 8 (3; 16), laskon mediaani 49 (24; 70), CRP:n mediaani 5,1 (1,9; 17,0), ja kipu VAS 50 (33; 66). Tautiaktiivisuus näillä potilailla oli siis korkeampi kuin meidän tutkimuksessamme. Alethan ym. tutkimuksessa uusista potilaista 78,1 % oli seropositiivisia ja keskiarvoikä diagnoosivaiheessa oli  $50,5 \pm 15,6$  vuotta eli hieman alhaisempi kuin tässä tutkimuksessa. (35) Kummassakaan edellä mainitussa tutkimuksista ei tutkittu trombosytoosin assosiaatiota inflammaatioon.

Meidän tutkimuksemme potilaista puuttuu tieto seropositiivisuudesta. Tämä hankaloittaa tulostemme vertaamista aikaisempiin tutkimuksiin, sillä myös seropositiivisuus vaikuttaa taudin aktiivisuuteen ja luonnolliseen kulkuun. Itse asiassa nykyään ajatellaan, että seropositiivinen ja seronegatiivinen nivelreuma ovat täysin eri sairaudet (37). Siten, kun nyt kaikki potilaat tutkittiin yhdessä erottelematta seropositiivisiin ja seronegatiivisiin, voivat tulokset vääristyä. Paalasen ym. tutkimuksessa tarkasteltiin seronegatiivisen nivelreuman kehittymistä, jolloin 10 vuoden seurannan jälkeen vain 2,7 % potilaista voitiin luokitella seropositiiviseksi tai erosiiviseksi nivelreumauksi. Muilla potilailla todettiin olevan heterogeeninen joukko eri nivelsairauksia. (37)

Suomessa nivelreuman diagnostiikka ja hoidon aloitus tehdään erikoissairaanhoidossa. Perusterveydenhuollossa voidaan kuitenkin antaa nivelen sisäisiä glukokortikoidi-injektioita oireita helpottamaan, mutta peroraalisen glukokortikoidin aloitus tulisi jättää reumatologille. (1) Lisäksi diagnoosi on voitu tehdä ja hoito käynnistää yksityissektorin reumatologin toimesta. Tutkimuksen tuloksiin saattaa tulla virhettä, jos joitakin potilaita on hoidettu jo ennen TAYS:in Reumakeskuksen reumatologin ensikäyntiä. Tällöin tulehdusarvot ja kliiniset tulehdusmittarit ovat oletettavasti alhaisemmat kuin ennen hoitoa, mikä vääristää tuloksia. Aineistossa oli potilaita, joilla oli merkitty tulehtuneiksi sekä aroiksi niveliksi 0, mikä viittaisi siihen että potilaita on hoidettu jo ennen ensikäyntiä ja tautiaktiivisuus on mitä ilmeisimmin ollut korkeampi diagnoosivaiheessa. Koska potilaat on otettu mukaan varhaisen nivelreuman kohorttiin, täytyy tilanne tulkita niin, että heillä lähetetietojen varassa on jossain aikaisemmassa vaiheessa ollut luokittelukriteerit täyttävät löydökset, vaikka ensikäynnillä aktiivisia niveliä ei todettu.

Tutkimuksen heikkoutena on paitsi puuttuva tieto seropositiivisuudesta ja oireiden kestosta, myös osittain puutteellisesti täydennetyt tiedot potilaiden kliinisestä tautiaktiivisuudesta. Esimerkiksi lääkärin kliininen arvio tautiaktiivisuudesta oli vain 67 %:lla potilaista. Myös kontrollikäynti oli vain osalta potilaista, jolloin vertailu ensikäynnin ja kontrollikäynnin välillä on hankalaa. Toisaalta tutkimuksen etuna on järjestelmällisesti retrospektiivisesti kerätty aineisto, jolloin potilaista on perusteelliset tiedot niveltilanteesta sekä tulehdusmarkkereista.

Tulevaisuudessa aiheesta olisi tarpeen tehdä lisää tutkimusta isommalla aineistolla, jossa tarkasteltaisiin erikseen tarkasti määritettyjä fenotyyppisiä reumapotilaista. CCP-ab-positiivisilla on todettu voimakkaampaa trombosytoosia (5), joten aineiston rajaaminen pelkästään seropositiiviseen nivelreumaan voisi antaa erilaisia tuloksia. Jos taas eri seronegatiivissa tautimuodoissa, kuten spondyloartropatioissa, todettaisiin trombosytoosia, voisi se tarjota apua nykyisellään haasteelliseen diagnostiikkaan. Myös eri reumasairauksien kroonisten vaiheiden yhteydessä esiintyvän trombosytoosin assosiaatiota kliinisiin oireisiin olisi tarpeen tehdä systemaattista tutkimusta.

## VIITTEET

1. Nivelreuma. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Reumatologisen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2015 (viitattu 28.11.2018). Saatavilla internetissä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
2. Julkunen H, Miettinen A. Autovasta-aineiden merkitys tulehduksellisissa reumasairauksissa. *Duodecim*. 2008;124:1637-46.
3. Hsu C, Lin Y, Yang Y, Chiang B. Factors affecting clinical and therapeutic outcomes of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2004;33(5):312-7.
4. Tchebiner JZ, Nutman A, Boursi B, Shlomai A, Sella T, Wasserman A, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Thrombocytosis in Admitted Medical Patients. *American Journal of the Medical Sciences*. 2011;342(5):395-401.
5. Habets KL, Trouw LA, Levarht EW, Korporaal SJ, Habets PA, de Groot P, et al. Anti-citrullinated protein antibodies contribute to platelet activation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2015;17(1):209.
6. Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, Watts GFM, Coblyn JS, Weinblatt ME, et al. Platelets Amplify Inflammation in Arthritis via Collagen-Dependent Microparticle Production. *Science*. 2010;327(5965):580-3.
7. Boilard E, Blanco P, Nigrovic PA. Platelets: active players in the pathogenesis of arthritis and SLE. *Nature reviews. Rheumatology*. 2012;8(9):534-42.
8. Anderson J, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of Rheumatoid Arthritis Disease Activity. *Arthritis Care & Research*. 2011;63:S36.
9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;62:2569-81.
10. Rantalaiho V, Sokka T, Meri S. Nivelreuma. *Duodecim*. 2017;133(18):1691-8.
11. 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. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2010 Oct;39(5):436-8.
12. Kaipainen-Seppänen O. Nivelreuman epidemiologia. *Duodecim*. 2004;120(3):283-7.
13. Vaarala O, Seppänen M, Miettinen A. *Immuunisairaudet*. 2014th ed. Kustannus Oy Duodecim.
14. van de Sande, M G H, de Hair, M J H, van der Leij C, Klarenbeek PL, Bos WH, Smith MD, et al. Different stages of rheumatoid arthritis: features of the synovium in the preclinical phase. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(5):772-7.



15. Vaele DJ, Orr C, Fearon U. Cellular and molecular perspectives in rheumatoid arthritis. *Seminars in Immunopathology*. 2017;39(4):343-54.
16. Gorman JD. Smoking and rheumatoid arthritis: Another reason to just say no. *Arthritis and rheumatism*. 2005;54:10-3.
17. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003 May 15;423(6937):356-61.
18. Möttönen T, Mäkinen H, Puolakka K. Nivelreuman varhainen diagnoosi - tavoitteena remissio . *Duodecim*. 2010;126:1457-64.
19. Aho K, Heliövaara M. Tuoko riskitekijöiden tutkimus selvitystä nivelreuman etiologiaan? *Duodecim*. 2004;120(3):265-7.
20. Aho K. Kaksostutkimusten opetukset reumataudeissa. *Duodecim*. 1995;111(11):1002-4.
21. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2017;31(1):3-18.
22. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis and rheumatism*. 2000 Jan;43(1):30-7.
23. Semple JW, Freedman J, Italiano JE. Platelets and the immune continuum. *Nature Reviews Immunology*. 2011 Apr;11(4):264-74.
24. Thomas MR, Storey RF. The role of platelets in inflammation. *Thrombosis and haemostasis*. 2015 Aug 31;114(3):449-58.
25. Koenen RR. The prowess of platelets in immunity and inflammation. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016 Oct;116(4):605-12.
26. Ertenli İ, Kiraz S, Öztürk MA, C. Haznedaroğlu İ, Çelik İ, Çalgüneri M. Pathologic thrombopoiesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2003;23(2):49-60.
27. Sokka Tuulikki, Pincus Theodore. 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. *The Journal of Rheumatology*. 2009;36:1387-90.
28. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3):291-4.
29. Farr M, Scott DL, Constable TJ, Hawker RJ, Hawkins CF, Stuart J. Thrombocytosis of active rheumatoid disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 1983;42(5):545-9.

30. Ertenli I, Kiraz S, Arici M, Haznedaroglu IC, Calgüneri M, Celik I, et al. P-selectin as a circulating molecular marker in rheumatoid arthritis with thrombocytosis. *The Journal of rheumatology*. 1998;25(6):1054-8.
31. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1981 Oct;24(10):1308-15.
32. Isomäki P, Valleala H. JAK:n estäjät haastavat nivelreuman biologiset lääkkeit. *Suomen Lääkärilehti*. 2017;35:1827-8.
33. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health and quality of life outcomes*. 2003;1(1):20.
34. Odegråd S, Kvien TK, Uhlig T. Incidence of Clinically Important 10-year Health Status and Disease Activity Levels in Population-Based Cohorts with Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2008;35:54-60.
35. Aletaha D, Nell V, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, Smolen JS. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of clinical activity score. *Arthritis Research & Therapy*. 2005;7(4):R796-R806.
36. Bradford CM, McDonnell T, Raj D, Robinson GA, Cole A, Ramakrishnan S, González-Serrano R, Mak J, Eskiocak YC, Isenberg DA, Ciurtin C, Jury EC, Manson JJ. Characterization of a subset of patients with rheumatoid arthritis for whom current management strategies are inadequate. *ACR Open Rheumatology*. 2019;1(3):145-155.
37. Paalanen K, Asikainen J, Rannio T, Hannonen P, Sokka T. SAT0044 A 10-year follow up study of early seronegative arthritis diagnosed at an adult age. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76:784.