

Heidi Kirjala, Sofia Saranpää

PERINTEISTEN NIVELREUMALÄÄKKEIDEN MAKSAHAITTAVAIKUTUSTEN  
LABORATORIOSEURANTA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Syyslukukausi 2021

Heidi Kirjala, Sofia Saranpää

PERINTEISTEN NIVELREUMALÄÄKKEIDEN MAKSAHAITTAVAIKUTUSTEN  
LABORATORIOSEURANTA

Kliininen laitos

Lääketieteellinen tiedekunta

Turun Yliopisto

Syyslukukausi 2021

Vastuhenkilö: Laura Kuusalo, LT, Sisätautien erikoislääkäri

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

KIRJALA HEIDI, SARANPÄÄ SOFIA: Perinteisten  
nivelreumalääkkeiden maksahaittavaikutusten  
laboratorioseuranta

Syventävien opintojen kirjallinen työ 31 s.

Sisätautioppi

Syyskuu 2021

---

Nivelreuman lääkehoidon seurantaan ei ole käytössä tieteelliseen tutkimukseen perustuvaa optimaalista seurantajärjestelmää, vaan nykysuositukset perustuvat kliiniseen kokemukseen ja asiantuntijoiden lausuntoihin. Opinnäytetyömme koostuu laajasta kirjallisuuskatsauksesta sekä retrospektiivisestä rekisteritutkimuksesta. Tutkimuksemme tarkoituksena oli selvittää perinteisten reumalääkkeiden aloituksen ja hoidon seurannan yhteydessä otettavien laboratoriokokeiden optimaalisinta seurantatiheyttä. Tutkimuksessa arvioimme reumalääkitykseen liittyvien laboratoriopoikkeavuuksien esiintyvyyttä nivelreumapotilailla. Keskityimme erityisesti tutkimaan lääkkeiden maksahaittavaikutuksia arvioimalla ALAT- eli alaniiniaminotransferaasi-arvojen poikkeavuuksia.

Aineistona käytimme potilaita, joilla nivelreuma oli diagnosoitu Turun yliopistollisessa keskussairaalassa vuosina 2013–2019. Reumalääkitystä koskevat tiedot ja laboratoriotutkimusten tulokset haimme sähköisestä sairaskertomuksesta. Diagnoosin, lääkkeiden aloitus- sekä lopetuspäivämäärät tarkistimme manuaalisesti. Pidimme ALAT-arvojen poikkeavuutta merkittävänä, kun ALAT-arvojen suureneminen oli yli kaksinkertainen viitealueen yläraajaan verrattuna kuuden kuukauden kuluessa hoidon aloituksesta.

Tutkimuksessa löysimme 860 nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla perinteinen nivelreuma lääkitys oli aloitettu diagnoosin yhteydessä vuosina 2013–2019 sekä laboratorioseurantakokeita löytyi lähtötilanteen lisäksi vähintään kolme kuuden kuukauden aikana. Maksa-arvojen suurenemista vähintään kaksinkertaiseksi yli viitealueen ylärajan havaittiin 55 potilaalla (6,4%). Havaitsimme, että merkittävimmät ennustetekijät maksa-arvojen suurentumiselle olivat lähtötilanteen korkea ALAT-arvo sekä ALAT-arvon nousu ensimmäisessä laboratorioseurantakokeessa. Näitä tekijöitä voidaan hyödyntää matemaattisissa malleissa, joiden avulla voidaan ennustaa maksa-arvojen suurenemista. Tämä voisi mahdollistaa yksilöllisen laboratorioseurannan. Jatkossa laajennetuilla tutkimuksilla voidaan tätä tutkimustulosta mahdollisesti hyödyntää niin kansallisessa kuin myös kansainvälisissä suosituksissa.

avainsanat: nivelreuma, perinteiset reumalääkkeet, metotreksaatti, sulfasalatsiini, leflunomidi, atsatiopriini, laboratorioseuranta, alaniiniaminotransferaasi, maksahaitat

## SISÄLLYS

1. JOHDANTO	2
2. KIRJALLISUUSKATSAUS	
2.1. Nivelreuman hoitopolku	2
2.2. Laboratorioseurantajärjestelmä	
2.2.1. Nivelreuman seurantajärjestelmän taustaa	5
2.2.2. Nivelreumapotilaalla seurattavat laboratoriotutkimukset	6
2.2.3. Laboratorioseurannan suositukset	7
2.3. Reumalääkeiden haittavaikutukset maksaan	9
2.3.1. Metotreksaatti	10
2.3.2. Sulfasalatsiini	11
2.3.3. Leflunomidi	12
2.3.4. Atsatiopriini	13
3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS	14
4. AINEISTO JA MENETELMÄT	
4.1. Aineiston kerääminen	
4.1.1. Potilasaineisto	14
4.1.2. Laboratoriotutkimukset	14
4.1.3. Reseptitietojen haku	15
4.2. Tutkimusmenetelmät	15
5. TULOKSET	15
6. POHDINTAA	21
7. LÄHTEET	23

## 1 JOHDANTO

Nivelreuma on yleisin aikuisilla esiintyvä tulehduksellinen autoimmuuninivelsairaus (Singh, Saag et al. 2016). Nivelreuma on voimakkaasti invalidisoiva sairaus, koska se johtaa hoitamattomana nivelten pysyviin vaurioihin. Se lisää myös muiden sairauksien esiintyvyyttä, erityisesti sydän- ja verisuonisairauksien sekä infektioitautien riski suurenee. Kuolleisuus lisääntyy potilaan elämänlaadun heikentymisen ohella. Kuolemantapauksissa yleisimpänä syynä on aiemmin pidetty sydän- ja verisuonisairauksia. (Singh, Saag et al. 2016) (Rigby, Lampl et al. 2017). Suomalaiseen väestöön kohdistuvissa tutkimuksissa on kuitenkin pystytty osoittamaan, että tuoreen nivelreumadiagnoosin saaneilla potilailla, joilla lääkehoito on käytössä, sydän- ja verisuonisairauksien riski ei ole muuhun väestöön verrattuna lisääntynyt. Kuitenkaan pitkäaikaisriskistä sairauksiin ei tiedetä. (Kerola, Nieminen et al. 2015) Potilaiden hyvän ennusteen on ajateltu johtuvan tehokkaasta lääkehoidosta. Erityisesti metotreksaatin käytöllä on katsottu olevan suotuisa vaikutus ennusteeseen. (Puolakka, Kautiainen et al. 2010)

Nivelreuman hoidossa keskeistä on pyrkiä varhaiseen remissioon eli oireiden lievittymiseen ja alhaiseen taudin aktiivisuuteen. European League Against Rheumatism:n (EULAR) 2016 vuonna tekemissä nivelreuman hoitosuosituksissa suositellaan lääkehoidon aloittamista perinteisillä reumalääkkeillä mahdollisimman nopeasti diagnoosin varmistuttua. (Smolen, Landewé et al. 2017) Perinteisiä reumalääkkeitä (DMARD eli Disease Modifying AntiRheumatic Drugs) ovat metotreksaatti, sulfasalatsiini, leflunomidi, hydroksiklorokiini, atstiopriini, siklosporiini, mykofenolaatti ja syklofosfamidi. Perinteisistä reumalääkkeistä eniten käytetty lääke on metotreksaatti. Suurimmalla osalla potilaista käytetään lääkityksenä perinteisiä nivelreumalääkkeitä, mutta myös biologisten lääkkeiden käyttö on lisääntynyt. (Saag, Teng et al. 2008) Niillä potilailla, joilla perinteinen reumalääkitys ei tuota riittävää hoitovastetta siirrytään käyttämään biologisia lääkkeitä joko monoterapiana tai yhdessä perinteisten reumalääkkeiden kanssa. Lisäksi hoidossa käytetään glukokortikoidia joko systeemisesti tai paikallisina pistoshoitoina. (Rigby, Lampl et al. 2017)

Nivelreuman pitkäaikainen lääkehoito on välttämätöntä taudin luonnollisen etenemisen hidastamiseksi. Suurimmalla osalla potilaista lääkehoitoa joudutaan vuosien aikana muuttamaan. Viiden vuoden aikana yli 50 % potilaista joutuu lopettamaan käyttämänsä lääkkeen. Yleisimpiä syitä lääkityksen lopettamiseen ovat lääkityksen tehon puuttuminen tai tehon hiipuminen, lääkityksestä potilaalle aiheutuvat kliiniset sivuvaikutukset sekä laboratorioseurannassa esiintyvät poikkeavuudet. Potilaan elinaikana nivelreumaa hoidetaan useilla DMARD-lääkkeillä monoterapiana sekä eri lääkkeiden yhdistelmillä. (Aletaha, Smolen 2002)

## 2 Kirjallisuuskatsaus

### 2.1 Nivelreuman hoitopolku

Kun potilas hakeutuu lääkärin vastaanotolle niveloireiden vuoksi, tulee nivelreuman mahdollisuus pitää mielessä. Nivelreuman diagnoosin edellytys on todettavissa oleva niveltulehdus, jonka oireina ovat liikearkuus, nivelturvotus sekä aamujäykkyys. Niveltulehduksia esiintyy yleensä symmetrisesti pikkunivelissä, erityisesti sormien pikkunivelissä eli MCP-, PIP- sekä MTP-nivelissä. (Rantalaiho, Sokka et al. 2017a) Nivelreumaa ei ole aina helppo diagnosoida kliinisesti, sillä sen kehittyminen on monivaiheinen prosessi. Monella potilaalla on ennen diagnoosikriteereiden täyttymistä nivelkipuja ilman kliinisesti havaittavia niveltulehduksia. EULAR:n 2016 tekemässä tutkimuksessa selvitettiin riskitekijöitä, jotka ennustavat nivelreuman kehittymistä nivelkipuisilla potilailla, joilla ei vielä ole kliinisesti todettavia niveltulehduksia. Näitä

ennustavia riskitekijöitä oli tutkimuksen mukaan seitsemän ja ne on esitelty taulukossa 1. Nivelreuman todennäköisyys on sitä suurempi, mitä enemmän riskitekijöitä potilaalla todetaan. Riskitekijät ennustivat nivelreuman kehittymistä 90 % herkkyydellä, kun potilaalla oli niitä kolme tai enemmän sekä 90 % spesifisyydellä, kun niitä oli neljä tai enemmän. (Van Steenbergen, Aletaha et al. 2016) Jos lääkäriä herää potilaan kliinisen tutkimuksen jälkeen epäily nivelreumasta, tulee hänen tehdä viipymättä lähete reumatologian poliklinikalle, jossa varmistetaan diagnoosi sekä suunnitellaan potilaan hoito (Rantalaiho, Sokka et al. 2017a). Myös British Society for Rheumatology (BSH) ja British Health Professionals in Rheumatology (BHPR) 2017 julkaisema suositus kehottaa keskittämään nivelreuman lääkehoidon aloituksen reumasairauksiin erikoistuneille lääkäreille (Ledingham, Gullick et al. 2017).

Taulukko 1. Nivelreumaa ennustavia riskitekijöitä nivelkipu potilaalla, jolla ei ole kliinisiä niveltulehduksia.

Niveloireiden kesto < 1 vuosi
Oireet sijaitsevat MCP-nivelissä
Oireet ovat vaikeimmillaan aamuisin
Nivelten aamujäykkyyden kesto $\geq$ 60 minuuttia
1.asteen sukulaisella todettu nivelreuma
Käden nyrkistäminen on hankalaa
MCP-nivelten positiivinen puristustesti*

\*MCP-nivelten puristustesti tehdään puristamalla potilaan kättä lateraalisesti ja mediaalisesti MCP-nivelten korkeudelta. (Van Steenbergen, Aletaha et al. 2016)

Nivelreuman hoito koostuu moniammatillisesta yhteistyöstä. Lääkärikäyntien lisäksi potilas saa ohjausta reumatauteihin erikoistuneelta sairaanhoitajalta. Ohjauksessa reumahoitaja antaa lisää tietoa nivelreumasta sekä lääkehoidon ja seurannan toteutumisesta ja niiden tavoitteista. Hoitaja myös kartoittaa potilaan terveyteen vaikuttavia riskitekijöitä sekä seuraa potilaan vointia hoidon aikana. Ohjauksella pyritään parantamaan pitkäaikaisen hoidon tuloksia sitouttamalla potilas omaan hoitoonsa. (Sokka-Isler, Krook et al. 2018) Fyysinen harjoittelu parantaa potilaan toimintakykyä ja liikunta on tärkeä osa potilaan hoitoa. Vastaanottojen yhteydessä potilaalle suositellaan liikunnan harrastamista ja potilaalle annetaan fysioterapeutin laatimat liikuntaohjeet. Tarvittaessa voidaan tehdä lähete fysioterapeutille liikunnanohjaukseen. (Rantalaiho, Sokka et al. 2017) Toimintaterapeutti arvioi potilaan toimintakykyä ja apuvälineiden tarvetta yksilöllisesti. Tämän perusteella potilaalle annetaan tarvittavat apuvälineet. Lisäksi potilas saa tarvittaessa tukea sosiaalityöntekijältä, joka auttaa potilasta esimerkiksi reuman hoitoon liittyvien korvattavuushakemusten tekemisessä. (Sokka-Isler, Krook et al. 2018)

Lääkehoito tulisi aloittaa heti nivelreumadiagnoosin varmistuttua. Lääkehoito suunnitellaan yhdessä potilaan kanssa. Eri lääkevaihtoehdoista kerrotaan potilaalle ja arvioidaan yksilöllisesti niiden riskit ja hyödyt potilaan ennusteeseen. (Smolen, Landewé et al. 2017) Erityisesti lääkkeiden mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen, raskauteen ja imetykseen on kerrottava potilaalle (Ledingham, Gullick et al. 2017). Nivelreumaa sairastavan potilaan raskaus tulee olla suunniteltua, sillä monet nivelreumalääkkeet ovat raskauden aikana vasta-aiheisia niiden sikiölle haitallisten vaikutuksien vuoksi. Sekä äidin että sikiön terveyden turvaamiseksi taudin aktiivisuuden hallinta on myös raskauden aikana tärkeää. Lääkitys muokataan raskauteen sopivaksi. (Förger, Villiger 2016)

Nivelreuman hoito aloitetaan tyypillisesti yhdellä tai useammalla perinteisellä reumalääkkeellä. Peruslääkkeisiin kuuluvat metotreksaatti, hydroksiklorokiini,

sulfasalatsiini sekä hoidon alkuvaiheessa pieniannoksinen glukokortikoidi. Suomessa käytetään yleensä usean lääkkeen yhdistelmähoitoa, sillä yhdistelmähoidolla saavutetaan monoterapiaa parempi hoitovaste. (Rantalaiho, Sokka et al. 2017) Jos perinteiset reumalääkkeet eivät sovi potilaalle tai niillä saavutettava hoitovaste ei ole riittävä, vaihdetaan tilalle tai lisätään perinteisen reumalääkkeen rinnalle biologisia tai kohdennettuja synteettisiä reumalääkkeitä. Biologisia lääkkeitä käytetään yhdistelmänä erityisesti metotreksaatin kanssa, sillä metotreksaatti estää lääkevasta-aineiden muodostumista. (Taimen, Eklund et al. 2019)

Ennen lääkehoidon aloitusta potilas on tutkittava systemaattisesti muiden sairauksien poissulkemiseksi. Sairauksien ja lääkkeiden yhteisvaikutukset ovat huomioitava lääkehoidon valinnassa. Erityistä huomiota hoidossa ja seurannassa on kiinnitettävä, jos potilaalla esiintyy samanaikaisesti nivelreuman kanssa maksan, munuaisen tai keuhkojen vajaatoimintaa. Jos suunnitellaan biologisten lääkkeiden aloitusta, potilaalta seulotaan oireettomat infektiot. (Ledingham, Gullick et al. 2017) Seulottavista infektioista merkittävimpiä ovat B- ja C-hepatiitit sekä tuberkuloosi. Nämä poissuljetaan kaikilta immunosuppressiivista eli puolustuskykyä heikentävää lääkehoitoa saavilta potilailta. (Taimen, Eklund et al. 2019) Lisäksi ennen lääkehoidon aloitusta kaikille potilaille suositellaan influenssarokotusta (Singh, Saag et al. 2016). Biologista tai kohdennettua synteettistä reumalääkehoitoa saaville potilaille suositellaan lisäksi pneumokokkrokotetta keuhkokuumeen ennaltaehkäisemiseksi. Myös yksilöllisesti potilaan sekä tarvittaessa potilaan lähipiirin muusta rokotussuojasta huolehditaan. (Rantalaiho, Sokka et al. 2017) Biologista tai kohdennettua synteettistä reumalääkehoitoa saavan potilaan jatkohoidossa on huomioitava, ettei potilaalle saa antaa rokotteita, joissa on eläviä taudinaiheuttajia (Joanna, Neil et al. 2017).

Lääkehoidon tehokkuus sekä haittavaikutukset ovat yksilöllisiä, eikä niitä voida luotettavasti ennustaa. Tämän vuoksi kaikkia nivelreumapotilaita suositellaan seurattavaksi tiiviisti niin kliinisin kontrolein kuin laboratoriotekoin. (Rantalaiho, Sokka et al. 2017b) Myös EULAR:n laatima nivelreuman hoitosuositus suosittelee tiivistä seurantaa. Suosituksen mukaan aktiivista nivelreumaa tulisi seurata säännöllisesti 1–3 kuukauden välein, jotta haittavaikutukset havaittaisiin mahdollisimman varhain. Lääkkeiden hoitovastetta arvioidaan kolmen ja kuuden kuukauden kuluttua lääkityksen aloituksesta. Jos kolmen kuukauden kuluttua potilaan vointi ei ole merkittävästi parantunut tai kuuden kuukauden kuluttua riittävää hoitovastetta ei olla saavutettu, lääkitystä täytyy tehostaa. (Smolen, Landewé et al. 2017) Riittämättömän hoitovasteen merkkejä ovat koholla oleva CRP sekä kliinisesti todettavissa olevat niveltulehdukset, jotka eivät ole lääkehoidosta huolimatta vähentyneet. Korkea CRP kertoo, että nivelreumaan liittyvä tulehdus elimistössä on edelleen aktiivinen. (Rantalaiho, Sokka et al. 2017) Alkuvaiheen jälkeen seurannan tiheyttä tulee säätää yksilöllisesti sairauden aktiivisuuden mukaan (Smolen, Landewé et al. 2017). Jos kuuden kuukauden jälkeen nivelreuma on remissiossa, sovitaan potilaalle seurantakäynnit vuoden ja kahden vuoden kuluttua hoidon aloituksesta. Nivelreuman ollessa kahden vuoden kohdalla edelleen remissiossa voidaan seuranta siirtää erikoissairaanhoidosta vuosittaiseen terveyskeskuseurantaan. Jos lääkehoitoa joudutaan seurannan aikana muuttamaan, myös seurantaa tihennetään. Lääkemuutosten yhteydessä seuranta toteutetaan kuten lääkehoidon aloituksen yhteydessä kolmen kuukauden välein. (Rantalaiho, Sokka et al. 2017)

## 2.2 Laboratorioseurantajärjestelmä

### 2.2.1 Nivelreuman seurantajärjestelmän taustaa

Nivelreuman hoitoon käytetyillä lääkkeillä on sekä hyödyllisiä että haitallisia vaikutuksia. Lääkkeiden haittavaikutusten aiheuttamat liitännäissairaudet ja kuolemantapaukset lisääntyvät, kun potilaan seurannassa on jäänyt huomaamatta lääkkeen haittavaikutus. (American College of Rheumatology AD Hoc Committee on, Clinical Guidelines 1996) Suurin osa lääkkeiden haittavaikutuksista ilmenee kolmen kuukauden kuluessa hoidon aloituksesta (Joanna, Neil et al. 2017). Tämän vuoksi ennen nivelreuman lääkehoidon aloitusta sekä sen aikana suositellaan tarkkaa laboratorioseurantaa. Tällä pyritään mahdollisten haittavaikutusten varhaiseen tunnistamiseen sekä haittavaikutusten riskien minimoimiseen. (American College of Rheumatology AD Hoc Committee on, Clinical Guidelines 1996) (Ledingham, Gullick et al. 2017)

Laboratorioseurannan lisäksi on keskeistä ohjeistaa potilasta kiinnittämään huomiota lääkkeen aloituksen jälkeen ilmeneviin mahdollisiin uusiin oireisiin. Nivelreuman hoitoon käytettyjen immunosuppressiivisten lääkkeiden seurauksena nivelreumapotilaiden infektioriski on suurentunut. Nivelreuma heikentää myös itsestään elimistön puolustusvastetta, joka lisää infektioriskiä. Lääkkeen käyttöön ja sen metaboliaan elimistössä voi liittyä haittavaikutuksia. (Rigby, Lampl et al. 2017) Lieviä haittavaikutuksia voivat olla esimerkiksi pahoinvointi, suolisto-oireilu tai suun limakalvolla esiintyvät haavaumat. Haittavaikutukset voivat helpottaa ajan kanssa ilman lääkemuutoksia tai ne voivat vaatia lääkehoidon muutoksia. Lisäksi lievät laboratoriarvojen poikkeamat ovat yleisiä. (Joanna, Neil et al. 2017) Tämän vuoksi nivelreumaan lääkehoitoa saavien potilaiden tarkka seuranta on keskeinen osa potilaan hoitoa (Rigby, Lampl et al. 2017).

Tiheästi toteutettavaa laboratorioseurantaa puoltavat lääkkeiden valmistajien laatimat ohjeet lääkkeiden turvallisesta käytöstä. Koska perinteisillä reumalääkkeillä on kapea terapeuttilinen alue, ohjeissa suositellaan rutiininomaista laboratorioseurantaa hoidon aikana.

Laboratorioseuranta antaa varmuutta lääkärille siitä, että lääke on potilaalle sopiva. (Aletaha, Smolen 2002) Yhdessä laboratorioseuranta, kliiniset oirekyselyt sekä radiologiset kuvantamiset parantavat tarkkuutta huomata muutokset potilaan terveydentilassa ja lääkärin on helpompi muuttaa lääkehoitoa optimaalisemmaksi (Sokka, Kautiainen et al. 2007).

Vaikka tiheää laboratorioseurantaa on pidetty pitkään välttämättömänä turvallisen nivelreuman hoidon toteutumiseksi, on tutkimustietoon perustuvan optimaalisen laboratorioseurantajärjestelmän luominen ollut haastavaa. Laboratorioseurantaan kohdistuvia tutkimuksia vaikeuttaa se, että laboratoripoikkeamien ilmentyessä subjektiivinen korrelaatio oireisiin usein puuttuu. Tämän vuoksi suosituksissa käytetyt laboratoriotutkimukset sekä niiden seurantatiheys ovat määräytyneet pääsääntöisesti kliinisen kokemuksen sekä asiantuntijoiden lausuntojen perusteella, eikä aiheesta ole tutkimuksia. (Aletaha, Smolen 2002) Suosituksissa pyritään välttämään tarpeettomia verikokeita sekä lääkärikäyntejä (Saag, Teng et al. 2008). Tarpeettomat verikokeet lisäävät potilaalle koituvaa kärsimystä sekä voivat aiheuttaa potilaalle työpoissaoloja. Laboratoriokokeiden optimaalisella ottoajankohdalla pyritään säästämään nivelreuman hoidosta terveydenhuollolle kertyviä kokonaiskustannuksia.

Jotta nivelreuman hoidon seurantaan voitaisiin kehittää optimaalinen seurantajärjestelmä, tarvitaan lisää tutkimustietoa lääkkeiden merkittävistä haittavaikutuksista. Tutkimuksien pohjalta luodun optimaalisen seurantajärjestelmän kehittäminen on tärkeää, sillä nivelreuman lääkehoidon seuranta on kiistämättä hyödyllistä, mutta liian tiheä seuranta aiheuttaa kustannuksia tuomatta kuitenkaan lisähyötyä. (Aletaha, Smolen 2002)



### 2.2.2 Nivelreumapotilaalla seurattavat laboratoriotutkimukset

Perinteisiin reumalääkkeisiin liittyvät haittavaikutukset ovat yleensä lieviä. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat ihottumat, ruoansulatuskanavan oireet, lievät veren kuvan muutokset, maksa-arvojen poikkeavuudet sekä vaikutukset munuaisten toimintaan.

Laboratorioseurannalla pyritään vähentämään vakavien haittavaikutusten riskiä. Lisäksi munuaisten normaali toiminta on lääkehoidon kannalta oleellista, sillä monet lääkkeet metaboloituvat munuaisten kautta. (Taimen, Eklund et al. 2019)

Nivelreumalääkkeet voivat aiheuttaa maksalle haitallisia vaikutuksia, jotka liittyvät erityisesti pitkäaikaiseen lääkehoitoon. Tyypillinen haittavaikutus on maksa-arvojen suureneminen. Maksahaittojen seulomiseksi potilailta seurataan säännöllisesti seerumin maksaentsyymipitoisuuksia (S-ALAT, S-ASAT, S-AFOS). (Rigby, Lampl et al. 2017).

Lääkkeiden aiheuttamat veren kuvan muutokset voivat ilmaantua esimerkiksi neutropeniaa tai trombosytopeniaa (Rigby, Lampl et al. 2017). Neutropeniaan liittyy lisääntynyt infektioriski, mutta lääkehoidon aiheuttama neutropenia ei kuitenkaan aina aiheuta vakavia infektioita (Genovese, Rubbert-Roth et al. 2013). Agranulosytoosi eli vaikeaan neutropeniaan liittyvä infektio on vakava haitta, ja sen ilmaantumista on mahdotonta ennustaa (Taimen, Eklund et al. 2019). Vakavien infektioiden riski arvioidaan kasvavan neutropenian pitkittyessä ja tämän vuoksi lääkehoidon aikana täytyy seurata perusveren kuvaa, valkosolujen erittelylaskentaa sekä tulehdusarvoja (TVK, U-Diffi tai Neut, CRP ja La) (Rigby, Lampl et al. 2017). Lääkehoidon aiheuttamaan trombosytopeniaan voi liittyä lisääntynyt verenvuototaipumus (George, Aster 2009). Vaarallisten elimistön sisäisten verenvuotojen havaitsemiseksi lääkehoidon aikana täytyy seurata veren peruskuvaa sekä trombosyyttipitoisuutta (TVK). Niin maksa-arvojen kuin myös neutrofiili- ja trombosyyttipitoisuuksien seurantatiheys määräytyy käytettävän lääkehoidon mukaan. (Rigby, Lampl et al. 2017) Lisäksi monen perinteisen reumalääkkeen käyttöön liittyy punasolujen koon kasvu. Tämä ei kuitenkaan yleensä aiheuta toimenpiteitä, ellei potilaalle ilmaannu anemiaa (Taimen, Eklund et al. 2019).

Munuaisten toiminnan tutkimiseksi suositellaan vähintään vuosittain mittaamaan seerumin kreatiniini (S-Krea tai eGFR) (Couderc, Tatar et al. 2016). Munuaisten toimintaa voidaan seuloa kreatiniinin lisäksi virtsan liuskatestillä ja määrittämällä proteinuria (U-Kemseul, U-Albkrea). Seuranta tihennetään, jos munuaistoiminta todetaan heikentyneeksi. Munuaisten normaali toiminta on tärkeää, sillä useat reumalääkkeet metaboloituvat munuaisten kautta. Lisäksi nivelreuma voi joskus aiheuttaa potilaalle munuaisten vajaatoiminnan munuaisiin kertyvän amyloidoosin seurauksena. Amyloidoosi kehittyy tyypillisesti potilaille, jotka ovat sairastaneet nivelreumaa pitkään ja joilla taudin aktiivisuutta ei olla saatu lääkehoidosta huolimatta hallintaan. (Rigby, Lampl et al. 2017)

Sydän- ja verisuonisairauksien riskiä arvioidaan laboratoriotutkimuksella mittaamalla seerumin rasva-arvot, johon sisältyy kokonais-, LDL- ja HDL-kolesterolit sekä triglyseridit. Lipidiarvoja suositellaan mitattavaksi vasta, kun nivelreuman tulehdustila on lääkehoidolla hallinnassa. Tämän jälkeen riskin arviointi suositellaan tehtäväksi vuosittain. Sydän- ja verisuonisairauksien riskiarviointi on tärkeää, sillä aktiivinen tulehdus on näiden sairauksien yksi riskitekijöistä. (Rigby, Lampl et al. 2017) Riskin arvioinnissa potilasta on arvioitava kokonaisvaltaisesti ja otettava huomioon myös yleiset muut riskitekijät, kuten tupakointi, kohonnut verenpaine, potilaan ikä ja muut sairaudet sekä perinnöllinen alttius (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä 2015).

### 2.2.3 Laboratorioseuranta suositukset

Laboratorioseurannan toteutuksen yleisohjeena on käytetty pitkään American College of Rheumatology:n (ACR) (1996.) julkaisemaa suositusta nivelreuman turvallisesta seurannasta. Tämän suosituksen tavoitteena on perinteisten reumalääkkeiden aiheuttamien mahdollisten haittavaikutusten varhainen tunnistaminen. Olennaista on haittavaikutusten seulonta laboratoriotutkimuksilla ennen kliinisten oireiden ilmaantumista. Suosituksen mukaan lääkkeisiin liittyviä haittavaikutuksia, jotka vaativat seurantaa ovat verenpaine, hyperglykemia, verenvuodot, silmän makulavauriot, maksa- ja munuaisvauriot sekä hermostovauriot. (American College of Rheumatology AD Hoc Committee on, Clinical Guidelines 1996) Näiden lisäksi lääkkeisiin liittyviä haittavaikutuksia ovat lisääntyneet sydän- ja verisuonisairauksien, infektiotautien sekä hematologisten haittavaikutusten riskit (Rigby, Lampl et al. 2017). Eri DMARD-lääkkeiden vaikutusmekanismit poikkeavat toisistaan ja niiden haittavaikutukset voivat olla erilaisia. Tämän vuoksi on kehitetty lääkekohtaisia seurantakäytäntöjä. (American College of Rheumatology AD Hoc Committee on, Clinical Guidelines 1996)

Ennen nivelreuman lääkehoidon aloitusta tutkitaan laboratoriodiagnostiikkaan maksan ja munuaisten toiminta, elimistön tulehdusaktiiviteetti sekä perusverenkuva. Suomessa laboratoriodiagnostiikkaa määritetään ALAT, AFOS, Krea tai eGFR, U-KemSeul, La, CRP, PVK + Neut tai TVK. (Taimen, Eklund et al. 2019) Näihin perustutkimuksiin ennen hoidon aloitusta tulisi lisäksi sisältyä potilaan paino ja pituus sekä verenpainemittaus (Ledingham, Gullick et al. 2017).

Hydroksiklorokiini on Suomessa ainoa nivelreuman hoitoon käytetty lääke, joka ei vaadi perustutkimusten jälkeen toistuvaa laboratorioseurantaa. Hydroksiklorokiinin käyttöön liittyy kuitenkin silmän makulavaurion riski, joka vaatii kliinistä seurantaa. ACR:n 2008 suosituksena on tehdä täydellinen oftalmologinen tutkimus ensimmäisen hydroksiklorokiinin käyttövuoden aikana. Korkean riskin potilaille oftalmologinen tutkimus toistetaan vuosittain, mutta matalan riskin potilaille tutkimus voidaan toistaa viiden vuoden välein. (Saag, Teng et al. 2008) Suomessa on katsottu riittäväksi toimenpiteeksi silmänpohjien tutkiminen hydroksiklorokiinin käytön aloituksen yhteydessä ja tämän jälkeen viiden vuoden kuluttua (Rantalaiho, Sokka et al. 2017).

Jokaiselle nivelreuman hoitoon käytetylle lääkkeelle on laadittu omia laboratorioseuranta suosituksia. Tihennettyä seurantaa suositellaan lääkealoitusten yhteydessä ensimmäisen kolmen kuukauden ajan sekä lääkeannosten nostamisen yhteydessä. (Saag, Teng et al. 2008) Jos potilaalla on käytössä runsas lääkehoito, todetaan laboratoriodiagnostiikkaa tai potilaalla on jokin liitännäissairaus, voi suositustakin tiheämpi laboratorioseuranta olla perusteltua (Singh, Saag et al. 2016).

Suomessa laboratorioseurantaan on laadittu kansallinen ohjeistus vuonna 2019. Ennen kansallisen suosituksen julkaisemista laboratorioseurannan toteutus alueittain vaihteli suuresti. Yhtenäisten kansallisten suositusten puuttuessa laboratorioseurannan toteutus nojautui kansainvälisiin suosituksiin ja verikokeita otettiin tyypillisesti 2, 4, 6 ja 8 viikon kuluttua lääkityksen aloittamisesta ja sen jälkeen kolmen kuukauden välein. Kliinisen kokemuksen perusteella laboratoriodiagnostiikkaa esiintyi vain harvoin. Vuonna 2016 Varsinais-Suomen ja Satakunnan sairaanhoitopiireissä laboratorioseurantaa harvennettiin. Uudistetussa seurannassa laboratoriodiagnostiikkaa tutkitaan 3, 6 ja 12 viikon kuluttua lääkityksen aloittamisesta ja sen jälkeen 3–6 kuukauden välein. Tämä on myös julkaistun kansallisen suosituksen mukainen (Taimen, Eklund et al. 2019). Uusi kansallinen laboratorioseuranta suositus on tutkimuksen kannalta soveltuvin osin esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2. Uusi kansallinen laboratorioseuranta suositus

Lääkeaine	Seurantatutkimukset	Ajoitus
Atsatiopriini	PVK (TVK), ALAT	3 vk, 6 vk, 12 vk, sitten 3-6kk välein
Leflunomidi	PVK (TVK), ALAT, verenpaine	3 vk, 6 vk, 12 vk, sitten 3-6kk välein
Metotreksaatti	PVK (TVK), ALAT, 6kk välein Krea	3 vk, 6 vk, 12 vk, sitten 3-6kk välein
Sulfasalatsiini	PVK (TVK), ALAT	3 vk, 6 vk, 12 vk, sitten 3-6kk välein
Hydroksiklorokiini	Ei säännöllistä seurantakokeiden tarvetta	
Biologiset reumalääkkeet	PVK (TVK), ALAT, tarvittaessa CRP ja rasva-arvot	1kk aloituksesta tai ennen infuusiota lääkärin harkinnan mukaan
Lisäksi lääkärin vastaanottokäyntejä varten 6-12kk välein suositellaan tutkittavaksi: TVK, Krea (eGFR), ALAT, AFOS, La, CRP, U-KemSeul		

(Taimen, Eklund et al. 2019)

Itävaltalainen tutkimus tukee myös seurannan harventamista. Siinä tutkittiin laboratorio-poikkeavuuksien esiintymistä. Tutkimuksessa laboratorio-poikkeavuuksia esiintyi vain 10 %:lla lääkähoidon aikana. Lisäksi hoidon kannalta merkittävät poikkeavuudet esiintyivät usein neljän kuukauden kuluessa lääkähoidon aloituksesta. Tämä tukee käsitystä siitä, että laboratorioseuranta on perusteltua erityisesti hoidon alkuvaiheessa. Poikkeava laboratoriarvo oli harvoin, vain 7 %:ssa tapauksista, syy lääkityksen lopettamiseen. Lääkityksen aiheuttamia muutoksia voitiin pitää palautuvina, koska lääkkeen lopettamisen jälkeen laboratoriarvot normalisoituivat. Lisäksi tutkimuksessa mainittiin, että laboratorio-poikkeavuudet eivät edenneet tai jopa normalisoituivat ajan kanssa potilailla, joilla lääkähoidoa jatkettiin poikkeavista laboratoriarvoista huolimatta. Tätä huomiota ei kuitenkaan käsitelty tutkimuksessa tarkemmin, joten johtopäätöstä lääkkeiden turvallisuudesta ei tämän perusteella voida tehdä. Laboratorio-poikkeavuuksien vähäisen lukumäärän ja niiden varhaisesta esiintymisestä johtuen voidaan päätellä, että laboratorioseuranta voidaan harventaa vaarantamatta potilasturvallisuutta ja samalla vähennettäisiin terveydenhuollolle kertyviä reumanhoidon kustannuksia. (Aletaha, Smolen 2002)

Yhtenä vaihtoehtona Iso-Britannialaisessa tutkimuksessa on tutkittu myös potilaslähtöistä seurantaohjelmaa. Tutkimuksen keskeinen tavoite oli selvittää vähentääkö sairaanhoitajan ohjaama potilaan omaseuranta terveydenhuollon tarpeettomia käyntejä nivelreumapotilailla. Tutkimuksessa potilaille opetettiin seuraamaan oireitaan sekä tulkitsemaan laboratoriotuloksiaan, joiden perusteella potilas saattoi olla tarvittaessa yhteydessä reumayksikköön. Tuloksia verrattiin kontrolliryhmään, jossa hoidon seuranta perustui perinteisiin säännöllisiin rutiinikontrollikäynteihin. Tutkimuksessa huomioitiin myös omaseurannan vaikutus psykososiaalisiin tekijöihin kuten väsymykseen sekä kipuun, nivelreuman aiheuttamaan haitta-asteeseen sekä taudin aktiivisuuteen. Tutkimuksen tuloksena potilaslähtöisessä tutkimusryhmässä terveydenhuollon palveluiden käyttö oli

vähäisempää. Tutkimusryhmällä oli 54 % vähemmän potilaskäyntejä sairaanhoitajalla, 6.8 % vähemmän käyntejä reumatologilla ja 38,5 % vähemmän käyntejä yleislääkärin vastaanotolla. Lisäksi potilaslähtöisellä seurantamenetelmällä ei ollut vaikutusta potilaan kliniseen tai psykososiaaliseen vointiin. Tuloksen perusteella potilaiden kouluttaminen ja seurantavastuun siirtäminen potilaslähtöiseksi voisi olla yksi vaihtoehto, jolla voidaan vähentää terveydenhuollon kuormitusta sekä vähentää terveydenhuollon kustannuksia potilasturvallisuutta vaarantamatta. (McBain, Shipley et al. 2016)

### 2.3 Perinteisten reumalääkkeiden aiheuttamat haittavaikutukset maksaan

Perinteiset reumalääkkeet voivat aiheuttaa maksassa laajan kirjon haitallisia vaikutuksia (Aithal 2011). Maksahaitat voivat ilmentyä lievimmillään oireettomana maksaentsyymien nousuna tai lievinä oireina kuten pahoinvointina ja ruokahaluttomuutena. Vakavimpia haittoja ovat sytolyysi eli maksasolunekroosi, pienten sappitiehyiden tukos eli kolestaasi, akuutti maksan vajaatoiminta ja monielinvaurio. Maksaentsyymitason muutosten avulla voidaan havaita vallallaan oleva sytolyysi. Perinteiset reumalääkkeet aiheuttavat usein transaminaasien eli maksaentsyymien nousua. (Anelli, Scioscia et al. 2012) Sulfasaltsiini, atsatiopriini ja leflunomidi voivat aiheuttaa akuuttia maksavauriota (Anelli, Scioscia et al. 2012). Sulfasalatsiini ja atsatiopriini ovat merkittävimpiä akuutin maksavaurion aiheuttajia (Aithal 2011). Metotreksaatti sekä atsatiopriini voivat aiheuttaa kroonisen maksavaurion (Anelli, Scioscia et al. 2012).

Kroonisen maksavaurion syntymiseen vaikuttavat reumalääkkeiden lisäksi muut lääkkeet ja niiden yhteisvaikutukset reumalääkkeiden kanssa, potilaiden yksilölliset ominaisuudet sekä ympäristö. Ympäristöllä on merkittävin vaikutus maksahaitan vaikeusasteeseen. (Anelli, Scioscia et al. 2012) Metotreksaattia käyttävillä maksaentsyymien nousun riskiä lisäksi metotreksaatin annoksen suuruus, aikaisempi maksan toimintahäiriö ja runsas alkoholin käyttö (Curtis, Beukelman et al. 2010). Myös ylipaino, tyypin 2 diabetes ja prednisolonin käyttö lisää riskiä pysyville maksaentsyymien nousulle (Mori, Arima et al. 2020). Tutkimuksissa aikaisempi maksaentsyymien suureneminen ennusti seuraavassakin laboratorioskokeessa suurentuneita arvoja. Niillä potilailla, joilla maksaentsyymit olivat ensimmäisessä kokeessa suurentuneet yksinkertaisesti yli viitealueen ylärajan, olivat entsyymit seuraavassa kokeessa 37 %:lla potilaista edelleen koholla. Vastaavasti, jos maksaentsyymit olivat ensimmäisessä laboratorioskokeessa suurentuneet vähintään kaksinkertaisesti yli viitealueen ylärajan, 48 %:lla potilaista ne olivat seuraavassakin kokeessa edelleen suurentuneet. (Curtis, Beukelman et al. 2010) Huomioimalla nämä muut maksavaurion riskitekijät lääkevalintaa tehdessä voidaan pienentää vakavan maksahaitan riskiä (Aithal 2011).

Akuutti maksavaurio voi syntyä joko maksasolunekroosin tai kolestaasin eli sappitukoksen kautta. Maksasolunekroosia aiheuttavat sulfasalatsiini ja leflunomidi. Kolestaasia taas aiheuttavat sekä sulfasalatsiini että atsatiopriini. (Aithal 2011)

Tutkimuksissa 70 %:lla potilaista, joilla maksaentsyymit nousivat metotreksaatin käytön aikana, löydettiin tutkimuksissa rasvamaksa. Rasvamaksalle ei ollut muuta selittävää etiologiaa. Todetuista rasvamaksa löydöksistä otettiin biopsia, joissa ei-alkoholiperäinen rasvamaksatulehdus (NASH) oli tyypillisin löydös. Fibroosia havaittiin jopa 90 %:ssa näytteissä, mutta se ei ollut pitkälle edennyt. Metotreksaatin aiheuttaman maksavaurion tyypillisin vauriomekanismi on maksaan kertyneen rasvan ärtyminen ei-alkoholiperäiseksi rasvamaksatulehdukseksi, jossa mukana on myös fibroosia. (Mori, Arima et al. 2020) Muita kroonisen maksavaurion mekanismeja ovat sinusoidien laajeneminen, maksan pelioosi, maksan veno-okklusiivinen tauti ja nodulaarinen regeneratiivinen hyperplasia. Atsatiopriini voi aiheuttaa näillä mekanismeilla kroonisen maksavaurion. (Aithal 2011)

### 2.3.1 Metotreksaatti

Metotreksaatti on yksi käytetyimmistä reumalääkkeistä. Se on foolihappoantagonisti ja sen vaikutus perustuu foolihapon pelkistymisen sekä solujen lisääntymisen estoon. (Vuolteenaho, Moilanen 2018a) Lääkkeen vaikutus tehostuu aktiivisimmin lisääntyvissä kudoksissa, joita ovat esimerkiksi pahanlaatuiset solut, luuydin, sikiösolut, ihon epiteeli, suun ja suolen limakalvot sekä virtsarakon solut (Duodecim lääketietokanta 2020). Metotreksaatilla on myös sytostaattinen vaikutus ja sitä voidaan käyttää syöpähoidoissa, mutta syöpähoidossa annokset ovat suurempia. Nivelreumaan käytettävillä anti-inflammatorisilla annoksilla yleinen sytotoksisuus on harvinaista. (Koulu 2017b) Tulehdusta lievittävä vaikutus perustuu soluvälitteisen immuunivasteen vaimentamiseen sekä reumatekijän ja tulehdussytokiinien tuoton ja niiden vaikutuksien vähentämiseen. Se myös lisää adenosiinin määrää, jolla ajatellaan olevan vaikutusta inflammaation vähentämiseen. (Vuolteenaho, Moilanen 2018a)

Useimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat haavainen suutulehdus ja muut ruoansulatuskanavan ongelmat esimerkiksi vatsakipu, ylävatsavaivat, pahoinvointi ja ruokahaluttomuus (Duodecim lääketietokanta 2020). Haittavaikutusten esiintyvyys ja vaikeusaste riippuvat lääkkeen annoksesta, lääkkeen käytön kestosta ja antotavasta. Tästä huolimatta haittavaikutuksia on tavattu kaikilla annoksilla ja niitä voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana. (Duodecim lääketietokanta 2020) Useimmat haittavaikutuksista ovat palautuvia, kun ne havaitaan varhaisessa vaiheessa (Duodecim lääketietokanta 2020).

Laboratoriokokein seurataan maksan toimintaa sekä veren ja imukudoksen solujen muutoksia (Vuolteenaho, Moilanen 2018a). Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet ovat hyvin yleisiä. Yleisempiä ovat alaniiniaminotransferaasin (ALAT), aspartaattiaminotransferaasin (ASAT), bilirubiinin sekä alkalisen fosfataasin (AFOS) nousu. (Duodecim lääketietokanta 2020). Lievää nousua ALAT-, ASAT-, AFOS- sekä bilirubiiniarvoissa havaitaan jopa puolella metotreksaatin käyttäjistä. Vaikutus on yleensä ohimenevä eikä sinänsä ole aihe hoidon lopettamiselle. (Vuolteenaho, Moilanen 2018a) Myös kansainvälisessä tutkimuksessa kolmen vuoden seurannassa maksa-arvojen nousua ilmeni 48,9 %:lla potilaista ja kaksin- tai kolminkertaisesti yli viitealueen ylärajan ne nousivat 16,8 %:lla potilaista (Visser, Katchamart et al. 2009). Samankaltaisia tuloksia saatiin myös toisessa tutkimuksessa, jossa maksa-arvojen nousua vähintään kolminkertaisesti yli viitealueen ylärajan havaittiin ensimmäisen käyttövuoden aikana 16,3 %:lla potilaista ja toisen käyttövuoden aikana 5,9 %:lla potilaista. Maksa-arvojen nousu johti ensimmäisen vuoden aikana lääkkeen lopettamiseen 3,2 %:lla potilaista ja toisena vuonna 1,6 %:lla potilaista. (Emery, Breedveld et al. 2000) Yhdessä tutkimuksessa maksa-arvojen nousua yksinkertaisesti yli viitealueen ylärajan oli 22 %:lla potilaista ja yli kaksin- tai kolminkertaisesti yli viitealueen ylärajan 1 %:lla potilaista (Curtis, Beukelman et al. 2010). Vakavimmat maksahaitat ovat harvinaisempia. Maksan rasvoittumista, maksafibroosia ja -kirroosia esiintyi 0,1–1 %:lla potilaista. (Duodecim lääketietokanta 2020) Tutkimuksissa neljän vuoden käytön aikana lievää maksafibroosia esiintyi 15,3 %:lla, vaikea-asteista maksafibroosia 1,3 %:lla ja maksakirroosia 0,5 %:lla potilaista. Näistä potilaista kuitenkin 9,1 %:lla oli fibroosia ja 0,3 %:lla maksakirroosia biopsiassa jo ennen lääkkeen aloitusta. (Visser, Katchamart et al. 2009) Akuutti maksatulehdus ja maksavaurio ovat hyvin harvinaisia, niitä esiintyi 0,01–0,1 %:lla. Kroonisen maksatulehduksen uudelleen aktivoituminen ja maksan vajaatoiminta olivat erittäin harvinaisia, niitä esiintyi alle 0,01 %:lla. (Duodecim lääketietokanta 2020) Merkittävä maksan vajaatoiminta ja alkoholismi ovat vasta-aihe metotreksaattihoidolle (Duodecim lääketietokanta 2020).

Metotreksaatti voi lamata verenmuodostusta ja aiheuttaa erytrosyyttien, leukosyyttien tai trombosyyttien vähentymistä. Verenkuvamuutoksia esiintyy 1–10 %:lla. (Duodecim lääketietokanta 2020) Kansainvälisessä tutkimuksessa havaittiin hemoglobiinin nousua, leukopeniaa ja trombosytopeniaa. Ensimmäisenä käyttövuotena leukopeniaa ilmeni 1,6 %:lla ja toisena käyttövuotena 3,1 %:lla. Leukopenia ei kuitenkaan ollut kliinisesti merkittävää (leukosyyttejä  $<2 \times 10^9$ ). (Emery, Breedveld et al. 2000) Kaikkien edellä mainittujen verisolujen yhtäaikaista puutetta eli pansytopeniaa, agranulosytoosia, luuydinlamaa tai veren muodostuksen sairauksia esiintyi 0,1–1 %:lla (Duodecim lääketietokanta 2020). Kansainvälisessä tutkimuksessa 0,2 %:lla ilmeni pansytopeniaa (Emery, Breedveld et al. 2000). Megaloblastista anemiaa esiintyi harvinaisena häirtana 0,01–0,1 %:lla (Duodecim lääketietokanta 2020).

Kansainvälisessä tutkimuksessa havaittiin myös plasman kreatiniinin ja virtsahapon merkittävää nousua metotreksaattia käyttävillä. Elektrolyyteissä ei havaittu muutoksia. (Emery, Breedveld et al. 2000)

### 2.3.2 Sulfasalatsiini

Sulfasalatsiinia voidaan käyttää nivelreuman hoitoon yksistään, mutta yleensä sitä käytetään osana yhdistelmähoitoa metotreksaatin, hydroksiklorokiinin ja pieniannoksisen glukokortikoidin kanssa (Vuolteenaho, Kauppi et al. 2019b). Sitä käytetään myös muiden tulehduksellisten reumasairauksien kuten selkärankareuman sekä tulehduksellisten suolistosairauksien eli Crohnin taudin ja haavaisen paksusuolen tulehduksen hoidossa (Vuolteenaho, Moilanen 2018c). Sulfasalatsiini hajoaa suolistossa bakteerien vaikutuksesta sulfapyridiiniksi ja 5-aminosalisyylilihapoksi eli 5-ASA:ksi (Koulu 2017c). Antireumaattiset vaikutusmekanismit tunnetaan huonosti, mutta ajatellaan, että hoitovaste saavutetaan sulfasalatsiinin ja sulfapyridiinin avulla. Soluviljelmissä on havaittu, että sulfasalatsiini estää lymfosyyttien lisääntymistä sekä reumatekijän ja muiden immunoglobuliinien muodostumista. Se myös estää tiettyjen sytokiinien tuottoa, neutrofiilien degranulaatiota, leukotrieenien muodostusta ja neutrofiilisten granulosyyttien degranulaatiota. Sulfasalatsiini lisää adenosiinin vapautumista, jolla on anti-inflammatorinen vaikutus. (Vuolteenaho, Moilanen 2018c) Sulfapyridiinillä on antimikrobista vaikutusta. Lisäksi se estää folaattimetabolian entsyymeitä ja vähentää verisuonien endoteelin uudiskasvua. Sen suolistomikrobistoa muokkaava vaikutus voi olla yhteydessä immuunivasteeseen. 5-ASA:lla on paikallinen anti-inflammatorinen vaikutus suolistossa, sillä se ei juuri imeydy suolistosta. Kliinisesti sulfasalatsiinin teho on kuitenkin todistettu metotreksaatin kaltaiseksi ja se on yksi käytetyimmistä reumalääkkeistä. (Vuolteenaho, Moilanen 2018c)

Yleisimmin raportoidut häirtavaikutukset ovat ruoansulatuskanavan oireet (Koulu 2017c). Myös päänsärky on yleinen häirta (Vuolteenaho, Moilanen 2018c). Sulfapyridiini voi aiheuttaa sulfa-allergiaa ja se on hoidon vasta-aihe (Koulu 2017c). Häirtavaikutuksista 75 % ilmenee kolmen kuukauden aikana lääkkeen aloituksesta ja yli 90 % kuuden kuukauden kuluessa (Duodecim lääketietokanta 2020).

Sulfasalatsiini hoidon aikana seurataan säännöllisesti perusverenkuva, maksa-arvoja sekä munuaistoimintaa. Kohonneita maksa-arvoja ja kolestaasia havaittiin 0,1-10 %:lla. Leukopeniaa esiintyi yli 1 %:lla ja trombositopeniaa 0,1-10 %:lla. (Duodecim lääketietokanta 2020) Tutkimuksissa kaikilla sulfasalatsiinia käyttävistä merkittävää akuuttia maksavauriota havaittiin 0,1%:lla potilaista mutta ne, jotka käyttivät sitä tulehduksellisen nivelsairauden hoitoon, merkittävää maksavauriota esiintyi 0,4%:lla potilaista (Aithal 2011, Anelli, Scioscia et al. 2012). Suurin osa maksavaurioista ilmeni ensimmäisen kuukauden aikana (Anelli, Scioscia et al. 2012). Tutkimuksissa on suositeltu etenkin ensimmäisen kuuden viikon aikana tarkkaa laboratorioseurainta, sillä vakava maksahaitta ilmentyi yleensä siihen mennessä (Jobanputra, Amarasena et al. 2008).

### 2.3.3 Leflunomidi

Leflunomidi kuuluu immunomodulaattoreihin eli se hillitsee immuunireaktioita. Se metaboloituu aktiiviseksi teriflunomidiksi, jolla on vaikutus tulehduksen lievittämisessä. Se estää aktivoituneiden lymfosyyttien jakautumista estämällä dihydro-orotaattidehydrogenaasi (DHODH) -entsyymin toimintaa ja siten pyrimidiinisynteesiä. (Koulu 2017a) Suurina annoksina se estää myös tyrosiinikinaasien aktiivisuutta ja NF- $\kappa$ B-transkriptiotekijän aktivoitumista, joilla on tulehdusta lisäävä vaikutus. Leflunomidi lievittää nivelreuman oireita, normalisoi tulehdusaktiivisuutta ja hidastaa nivelerosiota. (Vuolteenaho, Kauppi et al. 2019a)

Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat ripuli, pahoinvointi, päänsärky, hiustenlähtö, tuntohäiriöt, verenpaineen kohoaminen, ihottuma ja maksaentsyymien kohoaminen (Koulu 2017a). Raskaus ja imetys sekä todettu maksasairaus ovat hoidolle vasta-aiheisia (Vuolteenaho, Kauppi et al. 2019a).

Hoidon aikana seurataan perusverenkuva sekä maksa-arvoja. Maksa-arvojen suurentumista todettiin 1–10 %:lla. Yleisimmin erityisesti ALAT ja muut transaminaasit suurenevät. (Duodecim Lääketietokanta 2018) Ensimmäisenä käyttövuotena maksa-arvojen nousua kolmenkertaisesti yli viitealueen ylärajan havaittiin 5,4 %:lla potilaista ja toisena käyttövuotena 2,7 %:lla potilaista. Ensimmäisen vuoden aikana lääkkeen joutui lopettamaan maksahaitoista johtuen 1,6 %. Toisen vuoden aikana lääkettä ei jouduttu maksahaittojen vuoksi lopettamaan. (Emery, Breedveld et al. 2000) Toisessa tutkimuksessa 17 %:lla käyttäjistä maksa-arvot nousivat yksinkertaisesti yli viitealueen ylärajan ja 2 %:lla ne nousivat kaksin- tai kolminkertaisesti yli viitealueen ylärajan (Curtis, Beukelman et al. 2010). Maksatulehdusta ja sappitukosta tavattiin 0,01–0,1 %:lla. Vakavimpia maksahaittoja, kuten maksan vajaatoimintaa ja äkillistä maksasolunekroosia tavattiin 0,001–0,01 %:lla. (Duodecim Lääketietokanta 2018).

Leflunomidia ei suositella käytettävän yhdessä metotreksaatin kanssa, sillä se lisää riskiä maksahaitoille (Vuolteenaho, Kauppi et al. 2019a). Tutkimuksessa leflunomidin ja metotreksaatin yhteiskäytössä maksa-arvot nousivat yksinkertaisesti yli viitealueen ylärajan 31 %:lla potilaista. Kaksin- tai kolminkertaisesti yli viitealueen ylärajan ne nousivat 5 %:lla potilaista. Maksa-arvojen nousua havaittiin yhteiskäytössä useammin kuin kumppaakaan lääkettä yksin käytettäessä. (Curtis, Beukelman et al. 2010) Samankaltaisia tuloksia saatiin toisessa tutkimuksessa, jossa leflunomidi lisättiin muun perinteisen reumalääkkeen rinnalle. Maksa-arvot nousivat 13 %:lla potilaista 1,5–2 kertaisesti yli viitealueen ylärajan, 6,5 %:lla 2–3 kertaisesti yli viitealueen ylärajan ja 2,2 %:lla kolminkertaisesti yli viitealueen ylärajan. Lääke lopetettiin 20%:lla niistä, joilla maksa-arvot nousivat hoidon aikana. Lopettaminen normalisoi maksaentsyymit 4–6 viikon kuluessa. Maksaentsyymien suurentuminen johti 50 %:lla annoksen puolittamiseen. Potilaista 30 % jatkoi entisellä annoksella maksaentsyymien

noususta huolimatta. Kellään potilaista ei havaittu oireita tai kliinisiä merkkejä maksahaitasta. (Gupta, Bhatia et al. 2011)

Leukopeniaa havaittiin 1–10 %:lla, lievää erytro- ja trombositopeniaa havaittiin 0,1–1 %:lla. Pansytopeniaa ja eosinofiilien lisääntymistä havaittiin 0,01–0,1 %:lla.

Agranulosytoosia havaittiin 0,001–0,01 %:lla. (Duodecim Lääketietokanta 2018)

Kansainvälisessä tutkimuksessa havaittiin hemoglobiinin nousua, leukopeniaa ja trombositopeniaa. Ensimmäisen käyttövuoden aikana hoitoon liittyvää leukopeniaa esiintyi 4,0%:lla ja toisena käyttövuonna 2,7 %:lla, mutta väheneminen ei ollut yhdessäkään tapauksessa merkittävää (leukosyyttejä  $<2 \times 10^9$ ). Ensimmäisenä käyttövuotena 0,8 %:lla ja toisena käyttövuonna 1,0 %:lla leukopenia johti kuitenkin lääkkeen lopettamiseen. (Emery, Breedveld et al. 2000)

Muita laboratoriotutkimuksin havaittavia muutoksia olivat koholla oleva kreatiinifosfokinaasi 1–10 %:lla sekä hypokalemia, hyperlipidemia ja hypofosfatemia 0,1–1 %:lla (Duodecim lääketietokanta 2020). Kansainvälisessä tutkimuksessa ei havaittu ensimmäisen tai toisen käyttövuoden aikana kreatiinin tai virtsahapon nousua eikä myöskään muutoksia elektrolyyteissä (Emery, Breedveld et al. 2000).

#### 2.3.4 Atsatiopriini

Atsatiopriini on solusalpaaja. Sen vaikutus perustuu sekä solu- että vasta-ainevälitteiseen immuunivasteeseen, sillä se estää lymfosyyttien jakautumista. Atsatiopriinista muodostuu elimistössä puriinianalogeja, jotka estävät DNA:n ja RNA:n synteesiä ja puriinit aiheuttavat virheitä sitoutumalla niihin. (Vuolteenaho, Moilanen 2018b)

Atsatiopriinillä on hyvä immunosuppressiivinen teho, mutta haittavaikutukset rajoittavat sen käyttöä. Yleisempiä haittavaikutuksia ovat ruoansulatuskanavan ärsytysoireet ja limakalvohaavaumat. Myös maksa-arvojen nousua todetaan melko usein. Maksaentsyymien merkittävä suureneminen on vasta-aihe lääkityksen jatkamiselle. Solusalpaajahoidon seurannassa tutkitaan turvallisuuskokeina verenkuvat sekä maksaentsyymit. (Vuolteenaho, Moilanen 2018b)

Solusalpaajiin liittyy haittavaikutuksena infektio- ja maligniteettiriski. Yleisenä haittana ilmeni luuydinlamma, jota esiintyi yli 10 %:lla käyttäjistä. Luuydinlaman tyypillisin ilmenemismuoto oli leukopenia, jota esiintyi yli 10 %:lla käyttäjistä, mutta myös trombositopeniaa sekä anemiaa esiintyi. Trombositopeniaa esiintyi 1–10 %:lla ja anemiaa 0,1–1 %:lla. Agranulosytoosi, pansytopenia ja aplastinen anemia olivat harvinaisia. Näiden haittojen esiintyvyys oli 0,01–0,1 %, mutta sen riski kasvoi jos potilaalla oli muita luuytimen vaurion riskitekijöitä. Luuydinlama oli annosriippuvainen ja yleensä korjaantuva. (Duodecim lääketietokanta 2020)

Maksaan liittyviä haittavaikutuksia olivat kolestaasi sekä maksan lievä toiminnan heikkeneminen, sitä esiintyi 0,1–1 %:lla käyttäjistä. Ne yleensä korjaantuivat lääkkeen lopetuksen jälkeen. Akuuttia maksavauriota on raportoitu esiintyvän aikaisintaan kaksi viikkoa hoidon aloituksen jälkeen, mutta myös jopa 30 kuukauden kuluttua. (Anelli, Scioscia et al. 2012) Vakavaa maksavauriota esiintyi harvinaisena 0,01–0,1 %:lla, vakavat haitat ilmenivät kroonisena maksavauriona. Elinsiirtopotilailla vakavan maksavaurion riski kasvoi. (Duodecim lääketietokanta 2020). Kohorttitutkimuksessa atsatiopriinin käytön aikana 2 %:lla potilaista todettiin maksan haittavaikutus. Kuitenkin siinä myös todettiin, että maksavaurion esiintyvyys vaihtelee paljon tutkimuksesta riippuen, sillä haitallisen maksareaktion määritelmä vaihtelee. (Aithal 2011). Isossa kontrolloidussa tutkimuksessa 0,1% potilaista sai vakavan maksavaurion, joka vaati sairaalahoitoa (Anelli, Scioscia et al. 2012).



### 3 TUTKIMUKSEN TARKOITUS

Nivelreuman lääkehoidon seurantaan ei ole käytössä tieteelliseen tutkimukseen perustuvaa optimaalista seurantajärjestelmää. Tutkimusnäyttöä siitä, kuinka tiheä laboratoriokokeiden seuraaminen on perusteltua hoidon alkuvaiheessa ja pitkäaikaisessa lääkehoidossa ei ole. Nykyisessä käytössä olevat suositukset perustuvat kliiniseen kokemukseen ja asiantuntijoiden suosituksiin.

Tutkimuksemme tarkoituksena oli arvioida reumalääkitykseen liittyvien laboratoriopoikkeamien esiintymistä nivelreumapotilailla, joilla aloitettiin lääkehoito vähintään yhdellä DMARD-lääkkeellä. Keskityimme tutkimuksessa tutkimaan lääkkeiden maksahaittavaikutuksia arvioimalla ALAT-arvojen poikkeavuuksia. Tavoitteenamme oli arvioida laboratoriokokein havaittujen maksan haittavaikutusten esiintyvyyttä nivelreumapotilailla, joita hoidettiin Turun yliopistollisessa keskussairaalassa. Lisäksi näistä havaituista laboratoriopoikkeavuuksista oli tavoitteena tunnistaa kliinisesti merkittävät ALAT-arvojen suurenemiset. Näiden perusteella pyrimme kehittämään ennustavia työkaluja nivelreumapotilaiden tunnistamiseksi, jotka hyötyivät eniten maksan toiminnan seuraamisesta.

Tällä tutkimuksella pyrimme löytämään potilaat, joille tuli kliinisesti merkittävä ALAT-arvon nousu, jotta voimme kehittää mallin näiden potilaiden tunnistamiseksi. Koska kliinisesti merkittävien maksa-arvojen poikkeamien esiintyvyys oli melko vähäistä, vain osa nivelreuma potilaista hyötyy maksan toiminnan säännöllisestä seurannasta. Tutkimushypotesimme oli, että turvakoekien tiheyttä voidaan vähentää potilasturvallisuutta vaarantamatta.

### 4 AINEISTO JA MENETELMÄT

#### 4.1 Aineiston kerääminen

##### 4.1.1 Potilasaineisto

Aineistona käytimme yli 18-vuotiaita turkulaisia, salolaisia ja raisiolaisia, joilla oli todettu nivelreuma 2013-2019. Aineiston keräsimme Auria-tietopalvelun avulla. Tutkimuksessa keskityimme tutkimaan nivelreumapotilaita, joiden hakemisessa käytimme diagnoosikoodina; M05 seropositiivinen nivelreuma, M06 seronegatiivinen nivelreuma, M05.8 muu seropositiivinen nivelreuma, M05.9 määrittämätön seropositiivinen nivelreuma, M12.3 palindrominen nivelreuma. Lisäksi poimimme tietokannasta laboratoriotutkimukset ja reseptitiedot sekä väestötiedot (ikä, sukupuoli, asuinkunta, kuolinaika).

##### 4.1.2 Laboratoriotutkimukset

Poimimme tietokannasta nivelreuman seurannassa käytettävät laboratoriotutkimukset, joita ovat B-PVK+T, B-Neut, B-Diffi, P-ALAT, P-AFOS, P-Krea, U-KemSeul, La ja CRP. Lähtötilanteen ja seurannan laboratoriotulokset saatiin sähköisestä potilastietojärjestelmästä. Laboratoriotutkimuksista tuli olla otettuna vähintään PVK, neutrofiilit tai diffi sekä ALAT, jotta määrittelimme laboratoriokäynnin nivelreuman hoitoon liittyväksi seurantakäynniksi. Näillä kriteereillä pyrimme poissulkemaan potilaan mahdolliset muun terveydenhuollon pyytämät laboratoriotutkimukset, kuten infektioiden tutkimisen. Ennen lääkehoidon aloitusta otetut laboratoriokokeet määrittävät potilaan yksilölliset laboratoriokokeiden lähtöarvot. Tutkimuksessa vertailimme ja suhteutimme seurannan laboratorioarvoja potilaiden yksilöllisiin lähtöarvoihin. Laboratoriotutkimuksia tuli olla otettu vähintään kolme kertaa kuuden kuukauden aikana uuden lääkehoidon aloituksesta, jotta potilas otettiin mukaan tutkimukseen. Näin pystyimme määrittelemään, että potilaasta oli otettu lähtötilanteen laboratoriotutkimus sekä laboratorioseuranta jatkui vähintään kahdella

laboratoriotutkimuksella. Tämä toimi tutkimuksessa merkinä, että potilaalle oli aloitettu todennäköisesti antireumaattinen lääkehoito.

#### 4.1.3 Reseptitietojen haku

Potilaalle aloitettua reumalääkitystä koskevat tiedot haimme sähköisestä sairauskertomuksesta. Poimimme tietokannasta ne potilaat, joille oli aloitettu lääkehoito vähintään yhdellä antireumaattisella lääkkeellä nivelreuman diagnoosin yhteydessä. Vuosina 2013–2019 Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirissä oli käytössä e-resepti, joten reseptitietokannasta voitiin löytää sähköinen lääkemääräys aloitetusta reumalääkityksestä koko tutkimuksen ajalta.

#### 4.2 Tutkimusmenetelmät

Kävimme tiedonhausta saadun tutkimusaineiston manuaalisesti läpi tarkistaen potilastiedoista diagnoosikoodin, diagnoosipäivämäärän, potilaan kotikunnan diagnoosihetkellä, kotikunnan tutkimushetkellä, lääkkeitä sekä lääkkeiden aloitus ja lopetuspäivämäärät. Lisäksi kirjassimme lääkkeen lopettamiseen johtaneen syyn, jos se oli potilastiedoista löydettävissä. Potilaat, joilta puuttui lähtötason laboratoriomittaus tai joilla oli alle kaksi seurantamittausa, suljettiin pois tutkimuksesta. Tutkimuksessa keskityimme erityisesti nivelreumapotilaisiin, joilla lääkehoito aloitettiin vähintään yhdellä seuraavista lääkkeistä; metotreksaatilla, sulfasalatsiinilla, atsatiopriinilla tai leflunomidilla.

Tutkimus oli kvantitatiivinen tutkimus. Tutkimusdatan analysoinnissa valitsimme ensisijaiseksi tutkimuskohteeksi maksa-arvojen poikkeavuudet. Tutkimuksessa määritimme ALAT-arvon nousun merkittäväksi, kun arvojen suureneminen oli yli kaksinkertainen viitealueen yläraajaan (naiset  $\geq 70$  U/l, viitealue  $< 35$  U/l ja miehet  $\geq 100$  U/l, viitealue  $< 50$  U/l) verrattuna. Rajasimme matemaattisin menetelmin potilasaineistosta potilaat, joilla oli laboratoriotulosten mukaan yli kaksinkertainen ALAT-arvojen suurentuminen seuranta-aikana. Tältä saadulta potilasryhmältä kävimme vielä tarkistamassa manuaalisesti potilastiedoista potilaan käyttämän lääkityksen sekä johtiko ALAT-arvon nousu lääkkeen lopettamiseen tai lääkkeen tauottamiseen. Lisäksi kirjassimme ylös, mikäli lääkkeen tauotuksen syynä oli jokin muu syy, kuten alkoholin haitallinen käyttö. Tarkistuksella pyrimme tunnistamaan, mitkä ensisijaiseen päätetapahtumaan eli maksa-arvojen nousuun johtaneet DMARD-hoidot tauotettiin tai keskeytettiin ennenaikaisesti lääkehoidosta aiheutuneiden haittatapahtumien takia.

Analysoidut potilaat jaettiin 4 ryhmään ALAT-arvojen nousun esiintymisajankohdan mukaan. Ryhmien väliset erot testattiin käyttämällä jatkuvien muuttujien Mann-Whitney-testiä ja kategoristen muuttujien khiin neliö -testiä tai Fisherin tarkkaa testiä ( $n < 5$ ). Muiden muuttujien ja ensisijaisen tutkimuksen päätetapahtuman välinen yhteys testattiin käyttämällä Cox:n suhteellista satunnaistettua regressiota.

## 5 TULOKSET

Tiedonkeruukriteereillä tunnistimme 2851 nivelreumapotilasta. Tietojen manuaalisen tarkistuksen jälkeen saimme aineistoksi 1017 nivelreuma diagnoosin saanutta potilasta, joille oli aloitettu edellä mainitut kriteerit täyttävä antireumaattinen lääkehoito sekä laboratorioseuranta. Näistä potilaista poissuljettiin ne, joilla oli puuttuvia laboratoriotuloksia ( $n=148$ ) tai kohonnut ALAT-arvo lähtötilanteessa ( $n=9$ ). Tutkimuksen kohderyhmään jäljelle jäi 860 nivelreumaa sairastavaa potilasta (taulukko 3). Näistä 220 oli käytössä samanaikaisesti

kaksi laboratorioseurantaa vaativaa perinteistä reumalääkettä (99 % kombinoituna sulfasalatsiini sekä metotreksaatti).

Taulukko 3. Tutkimuksen aineisto

<b>Muuttujat</b>	<b>Kaikki potilaat (N=860)</b>
Ikä, mediaani (vaihteluväli)	61 (16–93)
Sukupuoli, n (%)	
Naiset	592 (31.9)
Miehet	277 (68.1)
Diagnoosi, n (%)	
M05 Seropositiivinen nivelreuma	565 (65.0)
M06.0 Seronegatiivinen nivelreuma	304 (35.0)
Metotreksaatti, n (%)	593 (68.2)
Sulfasalatsiini, n (%)	419 (48.2)
Atsatiopriini, n (%)	31 (3.6)
Leflunomidi, n (%)	46 (5.3)
Yhdistelmähoito, n (%)	220 (25.3)

Ensisijainen päätetapahtuma eli maksa-arvojen suureneminen vähintään kaksinkertaisesti yli viitealueen ylärajaan verrattuna havaittiin 55 aineiston 860 potilaasta (6,4 %). Näistä potilaista 10 käytti kahta perinteisestä reumalääkettä samanaikaisesti. Näistä 55 potilaasta 40 potilaalla (73 %) maksa-arvot vähintään kaksinkertaistuivat ensimmäisten kolmen seurantakokeen aikana. Ensimmäisessä seurantakokeessa ALAT-arvon nousu todettiin 17 potilaalla (30.9 %), toisessa seurantatutkimuksessa 11 potilaalla (20 %) ja kolmannessa seurantatutkimuksessa 12 potilaalla (21.8 %). Siis jopa kolmas poikkeamista havaitaan jo ensimmäisessä seurantakokeessa ja noin puolet kaikista poikkeamista havaitaan kahdessa ensimmäisessä kokeessa. Näistä 55 potilaasta, 31 potilaalla (56 %) ALAT-nousu johti lääkkeen lopetukseen ensimmäisten kuuden kuukauden aikana lääkkeen aloituksesta. Näistä 31 potilaasta kolmella oli käytössä kaksi perinteistä reumalääkettä. Muut kuin maksa-arvojen poikkeavuudet olivat harvinaisia (taulukko 4). Hematologia poikkeavuuksia (leukopenia, neutropenia tai

trombosytopenia) havaittiin lähtötilanteessa seitsemällä potilaalla (0,8 %) ja seurannassa yhdellä (0,1 %).

Taulukko 4. Laboratoriopoikkeavuuksien esiintyvyys tutkimuksessa

Tutkimus	Analyysipaketti	Kynnysarvo	Lähtöarvo N (%)	Seuranta-arvo N (%)
B-Trom	B-PVK+T	<100 x E9/l	3 (0.3)	0 (0.0)
B-Leuk	B-PVK+T	<3.0 x E9/l	2 (0.2)	0 (0.0)
B-Neut	B-Neut	<1.0 x E9/l	2 (0.2)	1 (0.1)
P-ALAT	P-ALAT	>2x sukupuoli määritetty kynnysarvo*	9 (1.0)	55 (6.4)

\*Naiset=35 U/l, miehet=50 U/l

Cox:n suhteellisessa satunnaistetussa regressiossa muuttujina käytettiin ikää, sukupuolta, seropositivisuutta, ALAT-arvon lähtötasoa ja perinteisiä reumalääkkeitä. ALAT-arvon lähtötaso oli ainut merkittävä ennustava tekijä myöhemmille ALAT-arvojen nousuille (riskisuhde 1.56/1 SD nousu, 95 % luottamusväli 1.30–1.88,  $p < 0.001$ ). Muilla lähtötilanteen muuttujilla ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta ALAT-arvojen nousuun. (taulukko 5). Toinen merkittävä ennustava tekijä oli muutos ALAT-arvon lähtötason ja ensimmäisen seurantakokeen välillä. Muut ensimmäisen seurantakokeen tekijät eivät olleet tilastollisesti merkitseviä (taulukko 6). Käyttämällä näitä kahta merkittävää ennustavaa tekijää ALAT-arvojen nousujen vastaavuusindeksi parani 0,72–0,76 (taulukko 7). Normaalien ALAT-arvojen todennäköisyys normalisoidun lähtötason ALAT-arvon mukaan on esitetty kuvaajassa 1.

Taulukko 5. Cox:n suhteellinen satunnaistettu monimuuttujamalli kaikilla lähtötilanteen muuttujilla

<b>Muuttujat</b>	<b>Hazard Ratio (95 % CI)</b>	<b>P-arvo</b>
Ikä	1.00 (0.98–1.02)	0.90
Sukupuoli		
Naiset		
Miehet	0.70 (0.37–1.34)	0.28
Diagnoosi		
M05.8 tai M05.9		
M06.0	1.18 (0.68–2.04)	0.56
Normalisoitu lähtötilanteen ALAT*	4.75 (2.47–9.11)	<0.001
Metotreksaatti, n (%)	0.55 (0.25–1.21)	0.14
Sulfasalatsiini, n (%)	0.88 (0.42–1.88)	0.75
Atsatiopriini, n (%)	1.90 (0.51–7.10)	0.34
Leflunomidi, n (%)	1.12 (0.32–3.89)	0.85
*Normalisoitu ALAT sukupuolikohtaisen viitealueen (naiset < 35 U/l, miehet <50 U/l) mukaan		

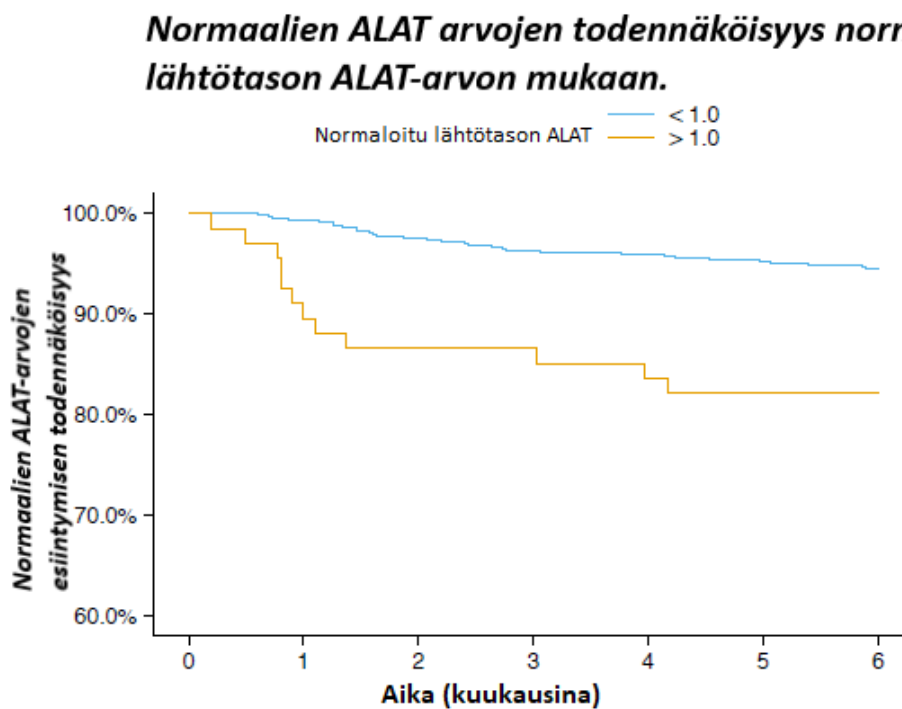
Taulukko 6. Cox:n suhteellinen satunnaistettu monimuuttujamalli kaikilla ensimmäisen seurantakokeen muuttujilla

<b>Muuttujat</b>	<b>Hazard Ratio (95 % CI)</b>	<b>P-arvo</b>
Ikä	1.00 (0.98–1.02)	0.78
Sukupuoli		
Naiset		
Miehet	0.50 (0.21–1.15)	0.10
Diagnoosi		
M05.8 tai M05.9		
M06.0	0.88 (0.44–1.75)	0.71
Normalisoitu lähtötilanteen ALAT*	6.67 (2.63–16.89)	<0.001
Normalisoidun ALAT-arvon muutos lähtötasosta (kuukaudessa)	2.74 (1.75–4.29)	<0.001
Metotreksaatti, n (%)	0.58 (0.22–1.52)	0.27
Sulfasalatsiini, n (%)	0.95 (0.38–2.35)	0.91
Atsatiopriini, n (%)	2.30 (0.48–11.13)	0.30
Leflunomidi, n (%)	1.08 (0.23–5.16)	0.92
*Normalisoitu ALAT sukupuolikohtaisen viitealueen (naiset < 35 U/l, miehet <50 U/l) mukaan		

Taulukko 7. Vastaavuusindeksit Cox:n mallien eri ennustaville tekijöille

Ennustava tekijä	c-index (S.E.)*
Lähtötilanteen ALAT-arvo ainoastaan	0.66 (0.04)
Kaikki muut muuttujat paitsi lähtötason ALAT-arvo	0.62 (0.04)
Kaikki lähtötilanteen muuttujat	0.72 (0.03)
Kaikki lähtötilanteen muuttujat + ensimmäinen seurantakoe	0.76 (0.04)
*Standard Error=Keskivirhe	

Kuvaaja 1. Normaali ALAT arvojen todennäköisyys normalisoidun lähtötason ALAT-arvon mukaan. ALAT-arvo 1,0 viittaa normaalin ylärajaan (naiset 35 U / l, miehet 50 U / l)



Tutkimuksen tuloksena vain ALAT-arvoissa todettiin merkittävä määrä poikkeamia. Tärkeimmät ALAT-arvojen poikkeamia ennustavat tekijät ovat ALAT-arvojen lähtötaso ja muutos lähtötason ja ensimmäisen seurantakokeen välillä.

## 6 POHDINTAA

Tässä tutkimuksessa merkittävä ALAT-arvon nousu ensimmäisten 6 kk:n aikana lääkehoidon aloituksesta oli epätodennäköinen potilailla, joiden ALAT-arvo oli alhainen lähtötilanteessa ja ensimmäisessä seurantakokeessa. Lähtötason ja ensimmäisen seurantakokeen ALAT-arvon perusteella huomasimme, että pystymme ennustamaan lääkehoidon aiheuttamia tulevia maksan haittatapahtumia. Merkittävin ennustava tekijä oli koholla oleva ALAT-arvo jo ennen lääkehoidon aloitusta. Lisäksi yhdistämällä lähtötilanteen arvo ensimmäisen seurantakokeen tulokseen, ALAT-arvojen nousun ennustaminen tuli tarkemmaksi. Koska muut laboratoriopoikkeamat olivat paljon harvinaisempia, keskityimme tutkimuksessa vain ALAT-arvojen poikkeamiin ja niiden ennustettavuuteen.

Tämän tutkimuksen tulokset haastavat tällä hetkellä voimassa olevat kansainväliset suositukset lääkehoidon laboratorioseurannasta. Käytössä olevat suositukset perustuvat pitkälti empiiriseen tietoon, kliiniseen kokemukseen sekä asiantuntijoiden lausuntoihin. Tutkimukseen perustuvaa tietoa seurantatiheydestä on edelleen hyvin vähän. Suomessa suositellaan kattavaa laboratorioseurantaa, joka sisältää täydellisen veren kuvan sekä ALAT-arvon. Seurantatutkimukset otetaan lääkkeen aloituksen yhteydessä sekä 3, 6 ja 12 viikon kohdalla lääkkeen aloituksesta. Tämän jälkeen laboratorioseurantaa tulisi jatkaa 3–6 kuukauden välein. Tämä kansallinen suositus on ollut käytössä 2019 lähtien.

Tutkimuksemme tulos tukee myös hypoteesiamme, jonka mukaan perinteisten reumalääkkeiden laboratorioseurannan harventaminen on mahdollista. Tutkimukssamme potilaita, joille oli aloitettu uusi antireumaattinen lääkehoito ja laboratoriokokeiden seurantavaatimukset täytyivät, oli odotettua vähemmän. Toiseksi ALAT-arvojen suurentumista saadussa tutkimusryhmässä oli vähän, joten tutkimuksen kohderyhmä jäi suhteellisen pieneksi. Näiden rajoituksien vuoksi tutkimuksemme tulokset tulisi varmistaa vielä isommalla potilasaineistolla. Jos laajemmassa tutkimuksessa saataisiin samankaltaisia tutkimustuloksia, voitaisiin todeta, että laboratorioseurantaa voi turvallisesti harventaa. (Tutkimuksemme tulosten perusteella voisimme rakentaa ALAT-arvojen nousua ennustavan mallin.) Seurantaa voitaisiin kohdentaa niihin potilaisiin, joilla ALAT-arvo on suurentunut lähtötilanteessa tai se suurenee ensimmäisen laboratorio seurannan aikana.

Laboratoriotutkimusten harventaminen vähentäisi kustannuksia. Terveystieteiden huollon kustannukset koostuvat mm. näytteiden hinnasta, näytteenottajan työajasta ja palkasta, näytteiden analysoinnista, näytteiden kuljetuksista, näytteiden tulosten tulkinnasta sekä tulosten kertomisesta. Lisäksi kustannuksia aiheutuu potilaan poissaoloista esimerkiksi töistä sekä potilaan matkustamisesta näytteenotto paikalle. Tiheä laboratorioseuranta kuluttaa myös potilaan aikaa ja laboratoriotutkimukset voidaan kokea epämiellyttävinä. Nämä voivat myös heikentää potilaan motivaatiota sitoutua tiheään laboratorioseurantaan. Tutkimuksemme tavoitteena oli osoittaa, että laboratoriokokeiden harventaminen on mahdollista vaarantamatta potilasturvallisuutta. Tutkimustuloksen merkittävin hyöty voisi olla terveydenhuollon kustannusten vähentyminen. Lisäksi tiheät ja laajat laboratoriotutkimukset lisäävät merkityksettömiä sattumalöydöksiä, jotka edelleen johtavat lisätutkimuksiin ja aiheuttavat sekä kustannuksia että potilaalle tarpeetonta huolta.

Tutkimuksen luotettavuudella on joitain rajoituksia. Maksa-arvojen suureneminen voi johtua monesta syystä. Tutkimukssamme kävimme manuaalisesti läpi mahdolliset muut syyt maksa-arvojen suurenemisen taustalla, mutta näitä ei tässä tutkimuksessa tarkemmin huomioitu. Manuaalisen tarkistuksen perusteella huomasimme, että lääkkeen lopettamiseen johtaneesta syystä ei useinkaan ollut tarkempaa selvitystä potilaskertomuksissa eikä lievä ALAT-arvon



nousu ole välttämättä ollut kaikkien potilaiden kohdalla ainoa syy lääkehoidon lopettamiseen vaan taustalla vaan taustalla voi olla muitakin tekijöitä. Lisäksi tutkimuksemme oli retrospektiivinen rekisteritutkimus ja kaikki tiedot kerättiin vain yhtä tiedonhakulähdettä käyttäen. Aineistomme potilaat olivat vain nivelreumapotilaita eikä muita tulehduksellisia reumasairauksia otettu huomioon. Nämä kaikki tekijät voivat heikentää tulosten yleistettävyyttä.

Mekaanisesti potilastietoja tarkistaessamme havaitsimme epätarkkuutta lääkkeiden aloitus- ja lopetuspäivämäärissä. Potilaat eivät aina aloittaneet lääkkeiden käyttöä määrättyinä päivämäärinä tai jonkun kliinisen haittavaikutuksen ilmaantuessa potilaat olivat usein itse lopettaneet lääkityksen. Toisaalta potilasmateriaalin haussa löydetyt lääkkeiden aloitusajankohdat eivät aina olleet todellisia, sillä lääkkeet olivat aloitettu joko ennen siirtymistä sähköiseen lääketietokantaan tai muun terveydenhuollon toimesta, esimerkiksi yksityisellä sektorilla. Jotta tutkimustulostamme voitaisiin pitää luotettavana, tutkimuksessa oli tärkeää saada lääkehoidon aloitus- ja lopetuspäivämäärät vastaamaan täsmällisesti laboratoriokokeiden ottoajankohtia. Näin pystyimme tarkentamaan yhteyden lääkehoidon ja sen aiheuttamien laboratoriopoikkeavuuksien välillä. Koska tutkimusjoukko oli suuri, koimme lääkkeiden käytön manuaalisen tarkistuksen tässä tutkimuksessa suurimmaksi haasteeksi. Inhimillisten tutkijasta riippuvien virheiden riski kasvaa manuaalisessa tarkistuksessa suurella otoksella. Jatkossa tutkimuksen toistettavuuden kannalta olisi tärkeää löytää täsmällinen tiedonhakumenetelmä, jotta automaattisella haulla saataisiin tarkempi ja luotettavampi tutkimusaineisto. Näin manuaalisen tarkistuksen aiheuttamat virheet saataisiin minimoitua.

Tutkimuksessa keskityimme vain metotreksaattiin, sulfasalatsiiniin, leflunomidiin ja atsatiopriiniin. Tutkimustuloksemme käsittää vain näiden lääkkeiden aiheuttamia laboratoriitutkimustulosten muutoksia. Nykyään reumalääkkeinä käytetään myös lisääntyvästi biologisia lääkkeitä. Tutkimusaineistoa läpi käydessämme teimme kliinisen huomion, että potilaalla usein yhden lääkkeen haittavaikutus tai tehon puute ennusti myös muiden lääkkeiden tehottomuutta ja haittavaikutuksia. Tämä voisi selittyä sillä, että osa potilaista on yleisesti herkempiä lääkkeiden haittavaikutuksille ja nivelreuman vaikeusaste vaihtelee potilaskohtaisesti. Näillä potilailla sopivan lääkityksen löytämiseksi jouduttiin kokeilemaan useita eri antireumaattisia lääkkeitä. Kliinisesti todetut haittavaikutukset, joista yleisimmät olivat ihottumat tai GI-kanavan haittavaikutukset, olivat yleisin syy lääkkeen lopettamiseen tai lääkkeen vaihtoon. Tässä tutkimuksessa keskityimme kuitenkin vain laboratoriopoikkeamiin.

Tässä tutkimuksessa todettiin, että voimme ennustaa perinteisten reumalääkkeiden aiheuttamaa ALAT-arvojen suurentumista lääkkeen aloituksen yhteydessä otetun arvon ja kahden ensimmäisen seurantakokeen avulla. Vuonna 2016 tehty kansallinen suositus suosittelee laboratorioseurannan harventamista, sillä kliinisen kokemuksen perusteella laboratorioseurannan poikkeavuudet eivät ole yleistyneet. Tämän tutkimuksen tulokset antavat uutta tieteellistä näyttöä, joka tukee nykyistä kliinistä käytäntöä. Tulostemme perusteella potilaita, joilla ei ole riskitekijöitä maksa-arvojen nousulle, voitaisiin seurata jatkossa vielä nykyistä harvemmin. Tutkimustulos tulisi kuitenkin vielä varmentaa isommalla tutkimusaineistolla.

## 7 LÄHTEET

ALETAHA, D. and SMOLEN, J.S., 2002. Laboratory testing in rheumatoid arthritis patients taking disease-modifying antirheumatic drugs: Clinical evaluation and cost analysis. *Arthritis Care & Research*, **47**(2), pp. 181-188.

AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY AD HOC COMMITTEE ON, CLINICAL GUIDELINES, 1996. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, **39**(5), pp. 723-731.

COUDERC, M., TATAR, Z., PEREIRA, B., TIPLE, A., GILSON, M., FAUTREL, B., POUPLIN, S., DERNIS, E., GOSSEC, L., GAUJOUX-VIALA, C., SOUBRIER, M. and DOUGADOS, M., 2016. Prevalence of Renal Impairment in Patients With Rheumatoid Arthritis: Results From a Cross-Sectional Multicenter Study. *Arthritis Care & Research*, **68**(5), pp. 638-644.

FÖRGER, F. and VILLIGER, P.M., 2016. Treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy: present and future. *Expert Review of Clinical Immunology*, **12**(9), pp. 937-944.

GENOVESE, M.C., RUBBERT-ROTH, A., SMOLEN, J.S., KREMER, J., KHRAISHI, M., GÓMEZ-REINO, J., SEBBA, A., PILSON, R., WILLIAMS, S. and VAN VOLLENHOVEN, R., 2013. Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *The Journal of Rheumatology*, **40**(6), pp. 768-780.

GEORGE, J.N. and ASTER, R.H., 2009. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology*. American Society of Hematology. Education Program, , pp. 153-158.

JOANNA, L., NEIL, S. and ZOE, I., 07/27/, 2017-last update, Diagnosis and early management of inflammatory arthritis [Homepage of BMJ], [Online]. Available: <https://pubmed-ncbi-nlm-gov.ezproxy.utu.fi/28751303/> [Sep 18, 2020].

KEROLA, A.M., NIEMINEN, T.V., VIRTA, L.J., KAUTIAINEN, H., KEROLA, T., POHJOLAINEN, T., KAUPPI, M.J. and PUOLAKKA, K., 2015. No increased cardiovascular mortality among early rheumatoid arthritis patients: a nationwide register study in 2000-2008. - PubMed - NCBI.

LEDINGHAM, J., GULLICK, N., IRVING, K., GORODKIN, R., ARIS, M., BURKE, J., GORDON, P., CHRISTIDIS, D., GALLOWAY, S., HAYES, E., JEFFRIES, A., MERCER, S., MOONEY, J., VAN LEUVEN, S. and GALLOWAY, J., 2017. BSR and BHPR guideline for the prescription and monitoring of non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology*, **56**(6), pp. 865-868.

MCBAIN, H., SHIPLEY, M., OLALEYE, A., MOORE, S. and NEWMAN, S., 2016. A patient-initiated DMARD self-monitoring service for people with rheumatoid or psoriatic arthritis on methotrexate: a randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **75**(7), pp. 1343-1349.

PUOLAKKA, K., KAUTIAINEN, H., POHJOLAINEN, T. and VIRTA, L., 2010. No increased mortality in incident cases of rheumatoid arthritis during the new millennium. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **69**(11), pp. 2057-2058.

RANTALAIHO, V., SOKKA, T. and MERI, S., 2017a. Nivelreuma.

RANTALAIHO, V., SOKKA, T. and MERI, S., 2017b. Nivelreuma.

RIGBY, W.F.C., LAMPL, K., LOW, J.M. and FURST, D.E., 2017. Review of Routine Laboratory Monitoring for Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Biologic or Nonbiologic DMARDs. *International Journal of Rheumatology*, **2017**.

SAAG, K.G., TENG, G.G., PATKAR, N.M., ANUNTIYO, J., FINNEY, C., CURTIS, J.R., PAULUS, H.E., MUDANO, A., PISU, M., ELKINS-MELTON, M., OUTMAN, R., ALLISON, J.J., ALMAZOR, M.S., BRIDGES JR., S.L., CHATHAM, W.W., HOCHBERG, M., MACLEAN, C., MIKULS, T., MORELAND, L.W., O'DELL, J., TURKIEWICZ, A.M. and FURST, D.E., 2008. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*, **59**(6), pp. 762-784.

SINGH, J.A., SAAG, K.G., BRIDGES, S.L., AKL, E.A., BANNURU, R.R., SULLIVAN, M.C., VAYSBROT, E., MCNAUGHTON, C., OSANI, M., SHMERLING, R.H., CURTIS, J.R., FURST, D.E., PARKS, D., KAVANAUGH, A., O'DELL, J., KING, C., LEONG, A., MATTESON, E.L., SCHOUSBOE, J.T., DREVLOW, B., GINSBERG, S., GROBER, J., ST. CLAIR, E.W., TINDALL, E., MILLER, A.S. and MCALINDON, T., 2016. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, **68**(1), pp. 1-26.

SMOLEN, J.S., LANDEWÉ, R., BIJLSMA, J., BURMESTER, G., CHATZIDIONYSIOU, K., DOUGADOS, M., NAM, J., RAMIRO, S., VOSHAAR, M., VOLLENHOVEN, R.V., ALETAHA, D., ARINGER, M., BOERS, M., BUCKLEY, C.D., BUTTGEREIT, F., BYKERK, V., CARDIEL, M., COMBE, B., CUTOLO, M., EIJK-HUSTINGS, Y.V., EMERY, P., FINCKH, A., GABAY, C., GOMEZ-REINO, J., GOSSEC, L., GOTTENBERG, J., HAZES, J.M.W., HUIZINGA, T., JANI, M., KARATEEV, D., KOULOUMAS, M., KVIEN, T., LI, Z., MARIETTE, X., MCINNES, I., MYSLER, E., NASH, P., PAVELKA, K., POÓR, G., RICHEZ, C., RIEL, P.V., RUBBERT-ROTH, A., SAAG, K., SILVA, J.D., STAMM, T., TAKEUCHI, T., WESTHOVENS, R., WIT, M.D. and HEIJDE, D.V.D., 2017. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **76**(6), pp. 960-977.

SOKKA, T., KAUTIAINEN, H., TOLOZA, S., MAKINEN, H., VERSTAPPEN, S.M.M., HETLAND, M.L., NARANJO, A., BAECKLUND, E., HERBORN, G., RAU, R., CAZZATO, M., GOSSEC, L., SKAKIC, V., GOGUS, F., SIERAKOWSKI, S., BRESNIHAN, B., TAYLOR, P., MCCLINTON, C., PINCUS, T. and QUEST-RA, T.G., 2007. QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries.

SOKKA-ISLER, T., KROOK, A., NIITTYKORPI, T., PUOLITAIVAL, A., SILLANPÄÄ, A., AUMANEN, J. and HEINONEN, M., 2018. Nivelreumapotilaan hoitopolku.

SUOMALAISEN LÄÄKÄRISEURAN DUODECIMIN JA SUOMEN KARDIOLOGISEN SEURAN ASETTAMA TYÖRYHMÄ, 2015-last update, Stabiili sepelvaltimotauti (Käypä hoito).

TAIMEN, K., EKLUND, K., KAIPAINEN-SEPPÄNEN, O., KARJALAINEN, A. and MÄKINEN, H., 2019. Reumalääkityksen laboratorioseuranta.

LEDINGHAM, J., GULLICK, N., IRVING, K., GORODKIN, R., ARIS, M., BURKE, J., GORDON, P., CHRISTIDIS, D., GALLOWAY, S., HAYES, E., JEFFRIES, A., MERCER, S., MOONEY, J., VAN LEUVEN, S. and GALLOWAY, J., 2017. BSR and BHPR guideline for the prescription and monitoring of non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology*, **56**(6), pp. 865-868.

TAIMEN, K., EKLUND, K., KAIPAINEN-SEPPÄNEN, O., KARJALAINEN, A. and MÄKINEN, H., 2019. Reumalääkityksen laboratorioseuranta.

VAN STEENBERGEN, H.W., ALETAHA, D., BEAART-VAN DE VOORDE, LIESBETH J J, BROUWER, E., CODREANU, C., COMBE, B., FONSECA, J.E., HETLAND, M.L., HUMBY, F., KVIEN, T.K., NIEDERMANN, K., NUÑO, L., OLIVER, S., RANTAPÄÄ-DAHLQVIST, S., RAZA, K., VAN SCHAARDENBURG, D., SCHETT, G., DE SMET, L., SZÜCS, G., VENCOVSKÝ, J., WILAND, P., DE WIT, M., LANDEWÉ, R.L. and VAN DER HELM-VAN MIL, ANNETTE H M, 2016. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *BMJ*.

Duodecim lääketietokanta Mar 18, 2020-last update. Available: <https://www.terveysportti.fi/apps/laake/haku/atsatiopriini/9809/spc/fi#437970>.

Duodecim lääketietokanta Jul 6, 2020-last update. Available: <https://www.terveysportti.fi/apps/laake/haku/metotreksaatti/33578/spc/fi>.

Duodecim Lääketietokanta Aug 8, 2020-last update. Available: <https://www.terveysportti.fi/apps/laake/haku/sulfasalatsiini/5806/spc/fi>.

Duodecim Lääketietokanta Apr 9, 2018-last update. Available: <https://www.terveysportti.fi/apps/laake/haku/leflunomidi/EU%2F1%2F99%2F118%2F007/spc/fi>.

AITHAL, G.P., 2011. Hepatotoxicity related to antirheumatic drugs. *Nature Reviews Rheumatology*, **7**(3), pp. 139-150.

ANELLI, M.G., SCIOSCIA, C., GRATTAGLIANO, I. and LAPADULA, G., 2012. Old and new antirheumatic drugs and the risk of hepatotoxicity. *Therapeutic Drug Monitoring*, **34**(6), pp. 622-628.

CURTIS, J.R., BEUKELMAN, T., ONOFREI, A., CASSELL, S., GREENBERG, J.D., KAVANAUGH, A., REED, G., STRAND, V. and KREMER, J.M., 2010. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **69**(1), pp. 43-47.

EMERY, P., BREEDVELD, F.C., LEMMEL, E.M., KALTWASSER, J.P., DAWES, P.T., GÖMÖR, B., VAN DEN BOSCH, F., NORDSTRÖM, D., BJØRNEBOE, O., DAHL, R., HØRSLEV-PETERSEN, K., RODRIGUEZ DE LA SERNA, A., MOLLOY, M., TIKLY, M., OED, C., ROSENBERG, R. and LOEW-FRIEDRICH, I., 2000. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, **39**(6), pp. 655-665.

GUPTA, R., BHATIA, J. and GUPTA, S.K., 2011. Risk of hepatotoxicity with add-on leflunomide in rheumatoid arthritis patients. *Arzneimittel-Forschung*, **61**(5), pp. 312-316.

JOBANPUTRA, P., AMARASENA, R., MAGGS, F., HOMER, D., BOWMAN, S., RANKIN, E., FILER, A., RAZA, K. and JUBB, R., 2008. Hepatotoxicity associated with sulfasalazine in inflammatory arthritis: A case series from a local surveillance of serious adverse events. *BMC musculoskeletal disorders*, **9**(1), pp. 48.

KOULU, M., 2017a. Leflunomidi. In: M. KOULU and E. MERVAALA, eds, *Farmakologia ja toksikologia*. Kustannusosakeyhtiö Medicina, pp. 852.

KOULU, M., 2017b. Metotreksaatti. In: M. KOULU and E. MERVAALA, eds, *Farmakologia ja toksikologia*. Kustannusosakeyhtiö Medicina, pp. 849-850.

KOULU, M., 2017c. Sulfasaltsiini. In: M. KOULU and E. MERVAALA, eds, *Kustannusosakeyhtiö Medicina*, pp. 851.

MORI, S., ARIMA, N., ITO, M., UEKI, Y., ABE, Y., AOYAGI, K. and FUJIYAMA, S., 2020. Incidence, predictive factors and severity of methotrexate-related liver injury in rheumatoid arthritis: a longitudinal cohort study. *Rheumatology advances in practice*, **4**(2), pp. rkaa020.

OHIRA, H., OHIRA, H., ABE, K., ABE, K., TAKAHASHI, A. and TAKAHASHI, A., 2012. Involvement of the liver in rheumatic diseases. *Clinical journal of gastroenterology*, **5**(1), pp. 9-14.

VISSER, K., KATCHAMART, W., LOZA, E., MARTINEZ-LOPEZ, J.A., SALLIOT, C., TRUDEAU, J., BOMBARDIER, C., CARMONA, L., HEIJDE, D.V.D., BIJLSMA, J.W.J., BOUMPAS, D.T., CANHAO, H., EDWARDS, C.J., HAMURYUDAN, V., KVIEN, T.K., LEEB, B.F., MARTÍN-MOLA, E.M., MIELANTS, H., MÜLLER-LADNER, U., MURPHY, G., ØSTERGAARD, M., PEREIRA, I.A., RAMOS-REMUS, C., VALENTINI, G., ZOCHLING, J. and DOUGADOS, M., 2009. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **68**(7), pp. 1086-1093.

VUOLTEENAHO, K., KAUPPI, M. and MOILANEN, E., 2019a. Leflunomidi. In: M. KAUPPI, A. KARJALAINEN, L. PIRILÄ, K. PUOLAKKA, T. SOKKA-ISLER and P. VÄHÄSALO, eds, *Reumasairaudet*. Duodecim, .

VUOLTEENAHO, K., KAUPPI, M. and MOILANEN, E., 2019b. Sulfasalatsiini. In: M. KAUPPI, A. KARJALAINEN, L. PIRILÄ, K. PUOLAKKA, T. SOKKA-ISLER and P. VÄHÄSALO, eds, *Reumasairaudet*. Duodecim, .

VUOLTEENAHO, K. and MOILANEN, E., 2018a. Metotreksaatti. In: H. RUSKOaho, J. HAKKOLA, R. HUUPPONEN, A. KANTELE, E.R. KORPI, E. MOILANEN, P. PIEPPONEN, E. SAVONTAUS, O. TENHUNEN and K. VÄHÄKANGAS, eds, *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia*. Duodecim, .

VUOLTEENAHO, K. and MOILANEN, E., 2018b. Solunsalpaajat tulehduksellisten reumasairauksien hoidossa. In: H. RUSKOaho, J. HAKKOLA, R. HUUPPONEN, A. KANTELE,

E.R. KORPI, E. MOILANEN, P. PIEPPONEN, E. SAVONTAUS, O. TENHUNEN and K. VÄHÄKANGAS, eds, Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Duodecim, .

VUOLTEENAHO, K. and MOILANEN, E., 2018c. Sulfasalatsiini. In: H. RUSKOAHO, J. HAKKOLA, R. HUUPPONEN, A. KANTELE, E.R. KORPI, E. MOILANEN, P. PIEPPONEN, E. SAVONTAUS, O. TENHUNEN and K. VÄHÄKANGAS, eds, Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Duodecim, .