

Nivelreuman diagnostiikka ja hoito

Suomen Reumatologinen Yhdistys ry

Tavoite

Suosituksen tavoitteena on tehostaa ja yhdenmukaistaa nivelreuman varhaisdiagnostiikkaa ja hoitoa.

Kohderyhmät

Suositus on tarkoitettu perusterveydenhuollossa ja erikoissairaanhoidossa tulehduksellisia reumasairauksia hoitaville lääkäreille ja muulle henkilökunnalle.

Epidemiologia

Esiintyvyys ja ilmaantuvuus. Nivelreumaa esiintyy kaikkialla maailmassa. Sen esiintyvyys on Pohjois-Euroopasta peräisin olevissa väestöissä 0.5–1 % [1,2]. Sairaus on 2–3 kertaa yleisempi naisilla kuin miehillä [1]. Nivelreuman ilmaantuvuus on 20–40 tapausta sataatuhatta henkilöä kohti [1], ja ilmaantuvuuden huippu on siirtynyt noin 60 vuoden ikään [72,73](B). Useat tutkimukset viittaavat siihen, että nivelreuman ilmaantuvuus ja esiintyvyys ovat pienentyneet [1-3] ja vaikeusaste lieventynyt [2,4,5]. Tehostuneen hoidon lisäksi [4,5,74,75](C) taudin ennusteen parantumiseen ovat mahdollisesti vaikuttaneet nivelreuman luonnollisen kulun muutokset [4].

Vaaratekijät. Nivelreuman vaaratekijät tunnetaan huonosti. Hormonaalisten tekijöiden merkitykseen viittaavat sukupuoliero taudin esiintyvyydessä ja sairauden usein havaittu puhkeaminen tai aktivoituminen raskauden jälkeen ja lievittyminen raskauden aikana [1]. Tupakointi on nivelreuman itsenäinen vaaratekijä [76-78](B).

Perinnöllisyys. Nivelreumaa sairastavan lähisukulaisella on keskimääräiseen verrattuna 2–4-kertainen sairastumisriski [1]. Identtisen kaksosparin toinen parikki sairastuu 12–15 %:n todennäköisyydellä nivelreumaan, jos toisella on tauti; ei-identtisellä kaksosparikilla todennäköisyys on vain 3–4 % [79,80](A). Eurooppalaista alkuperää olevissa väestöissä HLA-DR4 altistaa nivelreumalle [6], kun taas väestöissä, joissa DR4 on harvinainen, sairaus on yleensä yhteydessä DR1:een [7]. HLA-DR4-spesifisyys jakautuu useisiin alatyyppeihin, joista kaikki eivät kuitenkaan ole yhteydessä nivelreumaan [6,7,81-83](B). HLA-DR4:n yhteys nivelreuman vaikeusasteeseen on myös kiistanalainen [10,82,84](C).

Kuolleisuus. Nivelreumaan liittyy ylikuolevuutta [8]. Suomalaisessa kuolinsyyselvityksessä vuodelta 1989 nivelreuman todettiin lyhentävän odotettua elinaikaa 3–4 vuotta taudin alusta arvioituna [8](B). Ylikuolevuudesta 40 % selittyi sydän- ja verisuonisairauksilla, 30 % infektioilla ja 15 % amyloidoosilla. Noin 10 % ylikuolevuudesta liittyi reumalääkkeiden – erityisesti tulehduskipulääkkeiden – käyttöön [8]. Kuolleisuus on suurin potilailla, joiden toimintakyky on huono [85,86](C).

Diagnostiikan tavoite

Tavoitteena on varhainen diagnoosi ja hoidon tehokas aloitus, koska näin voidaan hidastaa ja vähentää nivelreuman aiheuttamaa kudosaivuriota [87](C) ja vaikuttaa toimintakyvyn säilymiseen [9].

Oireet ja löydökset

Nivelreuman oireet alkavat useimmiten pienistä ja keskisuurista nivelistä (MCP-nivelet, käsien PIP-nivelet, ranteet ja MTP-nivelet), mutta mikä tahansa nivel voi sairastua ensimmäisenä. Tyyppillisesti nivelet tulehtuvat symmetrisesti. Oireet kehittyvät yleensä melko hitaasti tulehduksen levitessä laajemmalle tai palindromisena, jolloin tulehdusoireet kestävät muutamasta tunnista muutamaan vuorokauteen kerrallaan. Nivelulehdusoireisiin voi liittyä yleisoireita, kuten väsymystä, ruokahaluttomuutta tai kuumeilua. Tulehtuneissa nivelissä esiintyy liikearkuutta, mutta nivelten lepokipu ei ole nivelreumalle ominaista. Aamujäykkyys, kankeuden tunne tulehtuneissa nivelissä, kestää sitä kauemmin, mitä aktiivisempi tulehdus on.

Kliininen tutkimus

Nivelulehduksen kliininen arviointi vaatii harjaannusta. Sekä nivelten tarkastelu että tunnus-telu on tärkeää. Tulehtunut nivel on turvonnut ja yleensä arka sitä tunnusteltaessa tai liikuteltaessa.

Röntgen- ja laboratoriolöydökset

Röntgentutkimukset suositellaan tehtäväksi erikoisyksikössä, ja kuvaustekniikkaan on kiinnitettävä erityistä huomiota. Eroosiot ilmaantuvat yleensä ensiksi metatarsaaliniiveliin [12,16,88](A). Eroosoiden löytyminen ei tietenkään ole diagnoosin ja hoidon aloituksen edellytys.

Lasko ja CRP kuvastavat kohtalaisen hyvin tulehdusaktiivisuutta, mutta niiden arvot eivät ole aina suurentuneet.

Tuoretta nivelreumaa sairastavista noin kaksi kolmasosaa on reumatekijäpositiivisia [10]. Positiivisuus nivelulehduspotilaalla viittaa nivelreumaan muttei ole diagnoosin edellytys. Reumatekijää ei ole yleensä syytä tutkia, ellei ole todettu nivelulehdusta. Positiiviset merkityksettömät reumatekijälöydökset yleistyvät iän myötä.

Etiologialtaan tuntemattoman nivelulehduksen yhteydessä on aina tehtävä nivelneste-

analyysi, mikäli nivelneste on aspiroitava määrä. Nivelnesteestä tutkitaan solut mukaan luettuina valkosolujen erittely ja kiteet, ja jos nivelneste on sameaa, on tehtävä myös bakteerivärjäys ja -viljely. Nivelreumassa nivelneste on yleensä solumäärän lisääntymisen takia hiukan sameaa ja sen viskositeetti on pienentynyt. Jos leukosyyttejä on yli $2\,000 \times 10^6/l$, nivelneste on tulehduksellista, mikä sopii nivelreumaan tai muuhun artriittiin (taulukko 1).

Taulukko 1. Nivelnesteeseen valkosolulöydöksen tulkinta.

Tulkinta	Solumäärä, $\times 10^6/l$
Ei tulehduksellinen	< 2
Tulehduksellinen	2–60
Septinen	> 60

Diagnoosin keskeiset kriteerit

Alkavan nivelreuman oireet ja löydökset ovat epäspesifisiä. Nivelreuman luokitteluun kehitetyt kriteerit (Yhdysvaltain reumalääkäriyhdistyksen ACR:n kriteerit 1987) [11] soveltuvat parhaiten pidemmälle edenneiden tapausten erotusdiagnostiikkaan [11-13] (taulukko 2), ja niiden herkkyys tuoreen taudin toteamisessa lisääntyy, kun kuvataan käsien lisäksi myös jalkaterät [12](B).

Diagnostiikan porrastus

Perusterveydenhuollon lääkäri voi seurata akuuttia nivelulehdusta muutaman viikon ajan, mutta jos epäily nivelreumasta on vahva (monivelulehdus), potilas on lähetettävä heti erikoissairaanhoidon. Reaktiivisen artriitin hoitopaikka voi olla oma terveyskeskus, ellei oireisto ole raju tai pitkittynyt. Alueelliset hoidonporrastusmenettelyt (hoitoketjut) voivat osittain poiketa em. suosituksesta, (ks. taulukot 3 ja 4).

Kuvantamistutkimukset

Röntgenkuvaus (natiivikuvaus). Hyvät tavanomaiset röntgenkuvat ovat diagnostiikan ja seu-

Taulukko 2. Nivelreuman kriteerit. Potilaan voidaan sanoa sairastavan nivelreumaa, jos hänellä todetaan vähintään neljä alla mainitusta seitsemästä kriteeristä.

Kriteeri	Huomautuksia
Aamujäykkyys	Vähintään tunnin kestävä aamujäykkyys nivelissä, ainakin kuuden viikon ajan.
Vähintään kolmen nivelalueen artriitti	Turvotus niveltä ympäröivissä pehmytöissä tai nivelen nesteily (ei luinen paksunnos), jonka lääkäri on todennut samanaikaisesti vähintään kolmessa seuraavista nivelistä: vasen tai oikea MCP-alue, PIP-alue, ranne, kynärnivel, polvi, nilkka, MTP-alue. Artriitin on kestettävä vähintään kuusi viikkoa.
Käden artriitti	Turvotus tai nesteily (kuten yllä) ranteessa, MCP-nivelessä tai sormien PIP-nivelissä. Artriitin on kestettävä vähintään kuusi viikkoa.
Symmetrinen artriitti	Artriitti, joka esiintyy samanaikaisesti sekä oikealla että vasemmalla puolella jossakin yllä luetelluista nivelryhmistä (MCP-, PIP- tai MTP-nivelien ei tarvitse olla välttämättä samoja). Artriitin on kestettävä vähintään kuusi viikkoa.
Reumakyhmyt	Lääkärin havaitsemia, tyypillisiä ihonalaisia kyhmyjä.
Reumatekijä veressä	Positiivinen reumatekijän (RF) pitoisuus seerumissa todettuna valinnaisella menetelmällä, jota käytettäessä positiivisten löydösten osuus alittaa 5 % terveiden verrokkien ryhmässä.
Röntgenmuutokset	Käsien, ranteiden tai jalkojen röntgenkuville näkyy nivelreumalle tyypillisiä eroosioita tai kiistatonta luun dekalsifikaatiota (pelkät degeneratiiviset muutokset eivät riitä).

Taulukko 3. Nivelulehdusoireisen potilaan tutkimukset.

Kliininen kuva	Tutkimukset
A. Kaikki nivelulehdusoireiset Laboratoriotutkimukset	Lasko, CRP, peruservenkuva, keskivirtsat, nivelnesteanalyysi aina, kun nestettä saatavissa (kiteet, tarvittaessa gramvärjäys ja bakteeriviljely)
Esitiedot (tähdellä merkityt ks. kohta D)	Aamujäykkyys ja sen kesto, liikearkuus, särky, ristiselkäsärky levossa, edeltäneet vammat, aikaisemmat niveloireet, suvun nivelulehdukset, psoriaasi (iho, kynnet), edeltänyt ripulitauti (*), silmätulehdusoireet (*), virtsavaivat, märkävuoto virtsaputkesta (*), seksikontaktit (*), muut infektiioireet (esim. nielutulehdus)(*), valkosormisuus, aurinkoihottuma, oluen/diureettien käyttö ja artriitti isovarpaan tyvinivelessä (ks. kohta B)
B. Monoartriitti (kihti, valekihti, bakteeri-artriitti, reaktiivinen artriitti)	Nivelpunktio (solut, gramvärjäys, bakteeriviljely, kiteet), seerumin uraattipitoisuus (voi olla akuutissa kihtikohtauksessa pieni)
C. Pitkittynyt/pikkunivelpainotteinen nivelulehdus (nivelreuma?)	Seerumin reumatekijä
D. Tähdellä merkityt esitiedot positiiviset (ks. kohta A) ja äkillinen nivelulehdus nuorella henkilöllä (infektioartriitti, reaktiivinen nivelulehdus?)	Ulosteviljely, yersinia-, salmonella- ja kampylobakteerivasta-aineet, klamydia-PCR virtsasta (tai antigeenin osoitus virtsaputkesta/kohdunkaulan kanavasta), tarvittaessa gonokokkiviljely, klamydiavasta-aineet (titteri voi pysyä pitkään suurena sairastetun taudin jälkeen)
E. Mahdollinen punkin purema Lymen taudin endeemisellä alueella tai rengasmaisen ihottumaläiskä Rokkoihottuma	Borrelia burgdorferi -vasta-aineet (negatiivinen näyte taudin alkuvaiheessa ei sulje pois Lymen tautia) Vihurirokon taudinkuva? Pogostan taudin vasta-aineet, jos kutiava ihottuma kesällä tai syksyllä. Parvorokko?
F. Edeltänyt kuumeinen kurkkukipu Sivuääni sydämessä, nivelestä toiseen hyppivä polyartriitti, pidentynyt PQ-aika/ perikardiitin merkit (reumakuume?)	Streptokokkiviljely nielusta, EKG AST (tutkitaan kliinisissä reumakuume-epäilyissä, negatiivinen tulos puhuu reumakuumetta vastaan), sydämen kaikututkimus, thoraxröntgen
G. Aurinkoihottuma, valkosormisuus (SLE?)	Tumavasta-aineet
H. Verenkuva poikkeava, voimakkaat yösäryt (leukemia, muu pahanlaatuinen tauti?)	Valkosolujen erittelylaskenta ja verihäiriöt, röntgenkuva usein tarpeen

rannan perusta. Kuvien laatuun tulee kiinnittää erityistä huomiota [14]. Digitaalinen kuvaustekniikka soveltuu hyvin suuriin ja keskisuuriin niveliin, mutta sen erotuskyky ei perifeerisissä nivelissä vielä vastaa hyvää filmikuvaa. Nivelreumassa ja muissakin artriiteissa on hyvä kuvata kädet ja jalkaterät jo epäilyvaiheessa. Eroosiot ilmaantuvat yleensä ensin jalkateriin [12,16,88](A). Taudin seurannassa käytetään kämmen- ja jalkateräkuvia. Koska kliininen kuva ei heijasta riittävän luotettavasti taudin etenemistä, harvahko radiologinen seuranta on perusteltua. Radiologiset muutokset voivat edetä myös rauhalliselta näyttävässä taudissa [89](B). Toisaalta muutosten lievittymistä on todettu jopa 9 %:ssa nivelistä kolmen ensimmäisen seurantavuoden aikana [90](C). Usein eteneminen on nopeinta parin ensimmäisen vuoden aikana taudin puhkeamisen jälkeen. Kuitenkin taudin etenemisessä on suuria yksilöllisiä eroja [88,91](C). Muita niveliä ei kannata kuvata rutiinimaisesti, vaan kuvausten tulee olla kliinisesti perusteltuja. Nivelreuman aiheuttamat selkärangan muutokset painottuvat kaularangan alueelle. Yliliikkuvuutta – subluksaatioita ja epästabiliutta – saattaa esiintyä jo melko varhain [92](B). Nämä muutokset voidaan toden-

taa sivukuvalla kaularangan eteen- ja taaksetai- vutuksesta. Atlantoaksiaaliseen subluksaatioon liittyy selkäydinvamman riski pään voimakkaissa ääri- liikkeissä.

Tietokonetomografian merkitys nivelreuman kuvantamisessa on melko pieni. Selkärangan alue sekä risti-suoliluunivel ja rintalasta-solis- luunivel voivat olla kuvauskohteita. Tietokone- tomografia on lähinnä magneettikuvauksen täy- dentäjä, kun tarvitaan tarkka tieto luurakentees- ta esimerkiksi ennen ortopedisiä toimenpiteitä [93](C).

Kaikututkimus on antamansa informaation, hyvän saatavuuden ja edullisen hintansa vuoksi tavanomaisen röntgentutkimuksen jälkeen yleis- in menetelmä reumatologisessa kuvantamisessa [15]. Sen avulla nivelturvotus nähdään hyvin, ja tottuneissa käsissä tutkimus on luotettava [94,95](A). Menetelmä sopii hyvin nivelpunk- tioiden suunnitteluun ja ohjaukseen. Bursiitit, tendiniitit ja tenovaginiitit on yleensä helppo tunnistaa.

Magneettikuvaus antaa nykyisistä kuvanta- mistekniikoista parhaan anatomisen kuvan ni- velistä ja ympäröivistä pehmytkudoksista [96, 97](A). Varjoainetehostusta käyttäen voidaan tunnistaa aktiivinen synoviitti, ja eroosiot näky-

Taulukko 4. Erotusdiagnostiikassa huomioon otettavien tautien erityispiirteitä

Tauti	Erityispiirteet
Nivelriikko	Rasitukseen liittyvä kipu ja sitä seuraava särky. Luinen paksunnos nivelessä (kuten sormien DIP ja PIP). Lyhytkestoinen aamujäykkyys (ad. 15 min). Nivelten kankeus liikkeelle lähtiessä
Spondylartropatiat	Periytmistaipumus. HLA-B27-assosiaatio 60 - 80 %:lla. Painottuu alaraajoihin. Entesopatiat. Yleensä oligo- tai monoartriitti. Daktyliitti eli makkarasormi tai makkaravarvas.
Polymyalgia rheumatica	Lihaskipu hartoiden ja lantion seudussa. Joskus synoviitteja, yleensä polvissa tai ranteissa [65]. Kankeus ja jäykkyys [66] levon tai paikallaan olon jälkeen.
Virusartriitit	Alkaa yleensä akuutisti. Yleensä poly- tai oligoartriitti [67]. Usein myös ihottuma. Usein syyskesällä tai syksyllä [68].
Kihti	Niveltulehdus ilmaantuu hyvin nopeasti, usein yön aikana. Useimmiten monoartriitti. Tulehduksen tunnusmerkit, arkuus, turvotus ja punoitus yleensä prominentteja. Yli puolessa tapauksista alkaa isovarpaan tyvinivelestä.
Septinen artriitti	Yleensä myös yleisoireita, mutta ei välttämättä (esim. vanhukset). Yleensä akuutti monoartriitti. Voi myös esiintyä oligoartriittina [69].
Lymen tauti	Primaari-ihottuma voi puuttua. Yhden (usein polvi) tai muutaman nivelen artralgioita ja myalgioita. Turvotusepisodit [70].
Psoriaasi	Sukuanamneesi. DIP-nivelaffisio on tyypillinen, mutta harvinainen. Tavallisimmin oligoartriitti, mutta polyartriitti ja spondylartriitti mahdollisia. Ihottuma. Kynsimuutokset. Daktyliitti eli makkarasormi tai makkaravarvas.

vät aikaisemmin kuin tavanomaisissa kuvissa. Magneettikuvaus on kallis ja sen saatavuus on toistaiseksi rajallinen, joten tutkimuksesta saatava hyöty on punnittava tarkkaan. Selviä aiheita ovat erotusdiagnostiset ongelmat, kuten epäily aseptisestä luunekroosista. Kaularangan kuvantamisessa magneettikuvaus on ylivoimainen ja kuuluu vaikeitten kaularankamuutosten perustutkimuksiin.

Isotooppitutkimukset. Nivel tulehduksen todentamisessa voi olla apua isotooppikuvantamistekniikoista [16]. Luustohakuiset isotoopit hakeutuvat myös nivelrikkoisiin niveliin, mikä aiheuttaa erotusdiagnostisia ongelmia. Synovia-hakuisien isotooppien käyttö ei ole toistaiseksi levinnyt laajemmin rutiinikäyttöön. Isotooppitutkimusten käyttö nivelsairauksien diagnostiikassa vaatii erityistä perehtyneisyyttä ja kuuluu erikoissairaanhoidon.

Lääkehoidon periaatteet

Lääkehoidon periaatteet on esitetty taulukossa 5.

Tuoreen nivelreuman hoidon aloitus

Koska taudin kulkua ei voida alkuvaiheessa luotettavasti ennustaa [10], nivelreuman peruslääkehoito aloitetaan kaikille potilaille heti diagnoosin varmistuttua. Reumalääkkeiden tehossa on lääke- [17] ja yksilökohtaisia eroja. Siten lääkkeen valinta ei ole yksiselitteistä. Myös potilaan muut sairaudet (maksa-, munuais- ja verenkuvamutokset) vaikuttavat lääkityksen valintaan. Lihakseen annettava kulta on ollut pitkään ensisijaislääkkeen asemassa, mistä sitä ovat syrjäyttämässä nopeavaikutteisemmat suun kautta otettavat lääkkeet, kuten sulfasalatsiini ja metotreksaatti. Eri peruslääkkeiden vertailussa metotreksaatilla, hydroksiklorokiinilla/klorokiinilla ja sulfasalatsiinilla on havaittu parempi tehon ja sivuvaikutusten välinen suhde kulta-valmisteisiin, penisillamiiniin ja atsatiopriiniin verrattuna [29,98](B). Muutaman kuukauden mittainen glukokortikoidihoito voi kuulua tuoreen, aktiivisen nivelreuman lääkitykseen. Sitä ei pidä kuitenkaan aloittaa perusterveydenhuol-

lossa ennen diagnoosin varmennusta, jottei taudin vaikeusasteen arviointi vaikeutuisi.

Reumatekijäkielteisessä epäsymmetrisessä alle viiden nivelen niveltulehduksessa (seronegatiivisessa oligoartriitissa) sopivin ensilääke on sulfasalatsiini.

Jos tauti on hyvin aktiivinen, metotreksaatti sopii ensimmäiseksi lääkkeeksi. Tällöin on myös perusteita aloittaa heti yhdistelmähoito esimerkiksi yhdistämällä sulfasalatsiini, metotreksaatti, hydroksiklorokiini ja pieniannoksen kortikosteroidi (ks. kohta yhdistelmähoidot). Hyvin lievissä taudinkuvissa klorokiinivalmisteet ovat sopivia.

Polymyalgisessa taudinkuvassa aloitetaan pieniannoksinen kortikosteroidilääkitys (prednisonia 10–15 mg aamuisin). Joskus oireet palautuvat suotuisan primaarivasteen jälkeen kortikosteroidiannosta pienennettäessä ja potilaan niveliin ilmaantuu uudelleen kipua, liikearkeutta ja turvotusta. Tällöin metotreksaatti, kulta tai sulfasalatsiini ovat sopivia vaihtoehtoja hoidon tehostamiseksi.

Palindromisella taudinkuvalla alkavassa nivelreumassa niveltulehdukset ilmaantuvat kohtauksellisesti ja kestävät vain muutaman päivän kerrallaan. Jos kohtauksia on harvoin ja reumatekijää ei todeta, hoito voidaan aloittaa klorokiinilla. Seropositiivisessa taudissa, jossa kohtaukset toistuvat kerran kuukaudessa tai tiheämmin, on kultahoidosta saatu hyviä kokemuksia.

Tulehduskipulääkkeet

Tulehduskipulääkkeitä käytetään nivelreumassa niiden anti-inflammatorisen ja analgeettisen vaikutuksen vuoksi. Suolistoliukoinen asetyylisali-syylihappo oli pitkään suosituin lääke. Sen käytön vähentymiseen on ilmeisimmin synnä muiden tulehduskipulääkkeiden lisääntynyt tarjonta. Eri lääkkeiden välillä on huomattavia ennustamattomia yksilöllisiä eroja tehossa ja sivuvaikutuksissa. Jos lääke on ollut tehoton riittävällä terapeuttisella annoksella, se tulee vaihtaa toisen ryhmän valmisteeseen. Mikäli potilaalla esiintyy yöllisiä kipuja ja korostunutta aamu-jäykkyyttä, illalla otettava pitkävaikutteinen valmiste on suositeltavin. Tulehdusoireiden lievi-

Taulukko 5. Reumalääkkeiden annokset, haittavaikutukset, yhteisvaikutukset, vasta-aiheet ja yhdistelmämahdollisuudet.

Lääke	Annos	Haitta-vaikutukset	Yhteis-vaikutukset	Vasta-aiheet	Hyödyllinen yhdistelmä	Muuta
Sulfasalasiini (entero-valmistee)	Aloitus 500 mg x 2, kuuauuden kuluessa 1 g x 2	Tavalliset: Vatsavaivat, lievät keskushermostoperäiset oireet Harvinaiset: Valkea yliherkkyys- inoittuma, vakavat verenkuvan- muutokset				Osana monilääkehoitoa
Metotreksaatti	Aloitus 7,5 mg kerran viikossa, annosta suurennetaan asteittain ad 25 mg/viikko; tavallisin ylläpitoannos 10–15 mg	Tavalliset: Vatsavaivat, pahoin- vointi, huimaus, stomatiitti, aminotransferaasien nousu Harvinaiset: Interstitiaalinen keuhkoreaktio, vaikeat sytopeniat, noduloosi (reu- makyhmyjen kehittyminen)	Trimetopriimi, probenesidi	Lieväkin munuaisten vajaatoiminta, maksasairaudet, raskaus, imetyks	Klorokiini-val- misteet, syklo- sporiini	Osana monilääkehoitoa. Jos epävarmuutta hoidon tehosta tai yli 20 mg:n viikkoannos → parenteraalinen hoito. Aminotransferaasien nousu yli 80- 100 U/l → pienemmä annosta.
Klorokiini- valmistee	Hydroksiklorokiini 5 mg/kg/vrk Klorokiini 3 mg/kg/vrk	Tavalliset: Vatsavaivat, lievät keskushermostoperäiset oireet, auringonvaloherkkyys Harvinaiset: Retinopatia		Silmänpohjan makula- muutokset, raskaus (äidin indikaatioilla tarvittaessa sallittu), imetyks	Pistoskulta, metotrek- saatti	Osana monilääkehoitoa
Syklosporiini	Alkuannos 2,5–3 mg/ kg/vrk, ei yli 4 mg/ kg/vrk	Tavalliset: Hypertrikoosi, vapina, munuaisten huonontunut toiminta, kohonnut verenpaine, leri hypertrofia, vatsavaivat, parestesia	Pitoisuutta suurettavat: Erytromysiini, doksisykliini, eräät sienilääkkeet ja kalsiumsalpaajat, propafenoni, H ₂ -salpaajat, metoklopramidi, enkeäsiytabletti (p.o.) Pitoisuutta pienentävät: Barbituraatit, karbamaate- piini, fenytoiini, metami- soli, rifampisiini, natsilliini, trimetopriimi (i.v.), sulfadimidiami (i.v.)	Syöpä, prealignit- tilat, epätasapainoi- nen verenpainetau- ti, munuaisten vajaatoiminta, immuunipuutosilla, raskaus, imetyks	Metotrek- saatti	Munuaissuvaitusten vuoksi tarkka seuranta: Jos seerumin kreatiniiniptoi- suus kasvaa > 30 % lähtöarvosta (2–3 alkumittauksen keskiarvo) → puollita annos
Pistoskulta	Lihakseen, 10 mg:n koeannoksen jälkeen 50 mg viikoittain Kyllästysannokseen 13 mg/kg saakka, sitten kerran kuussa	Tavalliset: Ihottuma, stomatiitti, proteinuria Harvinaiset: Vaikeat verenkuvan- muutokset, interstitiaalinen keuhkoreaktio, polyneuroopa- tia		Munuais- ja maksasai- raus, raskaus	Klorokiini-val- misteet	Jos virtsan proteiinitestin tulos on heikko +, pistos voidaan antaa. Jos se on selvästi +, tutkitaan virtsa uudelleen viikon kuluttua ja annetaan kuitaa, jos tulos on negatiivinen. Jos tulos on toistuvasti +, tutkitaan vuorokausvirtsan proteiini ja konsultoidaan reumalääkäriä. Toistuva proteinuria on yleensä merkki membranotootisesta glomerulonefriitistä → keskeytä hoito.

Taulukko jatkuu

Lääke	Annos	Haitta- vaikutukset	Yhteis- vaikutukset	Vasta-aiheet	Hyödyllinen yhdistelmä	Muuta
Auranofiini	3 mg x 2	Tavalliset: Ripuli, muuten kuten pistoskullialla Harvinaiset: Kuten pistoskullialla		Kuten pistoskulla ei suositella imetyksen aikana		
Penisillamiini	Aloitus 125 mg/vrk, annosta suureneetaan 125 mg/vrk 4 viikon välein määrään 500–600 mg/vrk	Tavalliset: Ihoittuma, stomatiitti, makuhäiriö, proteiinuria Harvinaiset: Verenkuumuutokset, myöstenia gravis, polymyosiitti, SLE, Goodpasturen oireyhtymä, pemfigus		Raskaus, imety		Toistuva proteiinuria on yleensä merkki membranoproliferatiivisesta glomerulonefriitistä → keskeytä hoito
Atsatiopriini	50 mg/vrk ensimmäisen viikon ajan, minkä jälkeen 2–2.5 mg/kg/vrk 2–3 annokseen jaettuna	Tavalliset: Vatsavaivat, pahoinvointi, aminotransferaasien nousu Harvinaiset: Vaikeat sytopeniat, opportunisti-infektiot	Allopurinoli	Raskaus (aidin painavilla indikaatioilla sallittu), imety		Selvä aminotransferaasiarvojen nousu on vasta-aihe lääkeyksen jatkamiselle.
Podofylotoksiini (Reumacon CPH 82)	50 mg x 3 kaksi viikkoa, sitten 100 mg x 3	Tavalliset: Vatsavaivat Harvinaiset: Verenkuumuutokset, aminotransferaasien nousu		Raskaus ja imety		Erityslupavalmiste
Syklofosfamidi	1.5–2.5 mg/kg/vrk 2–3 annokseen jaettuna (p.o.)	Tavalliset: Vatsavaivat, sytopeniat, infektioherkkyys Harvinaiset: Sekundaarisyyppä (suhteessa hoidon kesto)		Infektioherkkyys, raskaus, imety		Vain vakavimpien tautimuotojen (esim. amyloidoosi, systeeminen vaskuliitti) hoitoon
Klorambusiili	0.1–0.2 mg/kg/vrk 2–3 annokseen jaettuna	Sytopeniat, ihoittuma, infektioherkkyys, hedelmättömyys		Sytopeniat, infektiot, raskaus, imety		Sytopenian lisäksi leukemia

tykseen tarvitaan suurempiannoksinen ja säännöllisempi lääkitys kuin pelkästään kipua hoidettaessa. Ellei tulehdus ole hyvin aktiivinen, suositellaan tulehduskipulääkitystä käytettäväksi vain tarvittaessa.

Haittavaikutukset. Indometasiini, ketoprofeeni ja piroksikaami olivat nivelreumaa sairastavilla toksisimmat tulehduskipulääkkeet 8 500 potilasvuotta kattaneessa tutkimuksessa [18]. Vähiten haittavaikutuksia oli ibuprofeenilla ja suolistoliukoisella tai puskuroidulla asetyylisalisylihapolla. Toisessa laajassa väestötutkimuksessa näiden lääkkeiden säännölliseen käyttöön liittyi sekä komplisoitumattomien että komplisoituneiden sairaalahoitoa vaativien ruoansulatuskanavan tapahtumien riski, joka oli suurin piroksikaamilla [19]. Suomalaisessa nivelreumapotilaiden kuolinsyytutkimuksessa tulehduskipulääkkeet aiheuttivat lähes kaksinkertaisen määrän kuolemantapauksia muihin reumalääkkeisiin verrattuna [8]. Maha-suolikanavaan kohdistuvien sivuvaikutusten minimoimiseksi riskiryhmien potilaille suositellaan syklo-oksigenaasi 2 (COX-2) -selektiivisiä tai -spesifisiä tulehduskipulääkkeitä, protonipumpun estäjiä tai misoprostolia. Vaaratekijöitä ovat korkea ikä, aiempi mahalaukun tai pohjukaissuolen haava, vaikea nivelreuma tai muu sairaus (esim. sepelvaltimotauti) ja glukokortikoidi- tai antikoagulanttihoito. Vaara on suurin, jos potilaalla on useita vaaratekijöitä samanaikaisesti. Riittävää kliinistä näyttöä COX-2-painotteisten salpaajien pitkän aikavälin turvallisuudesta ei ole. Keskeinen kysymys on, vähentävätkö ne maha-suolikanavan vakavien tapahtumien – haavauman, puhkeaman ja vuodon – määrää. Munuaisten vajaatoiminnan kehittymisen tai pahenemisen mahdollisuus on otettava huomioon vanhuksilla ja sydän- ja verisuonisairauksia tai munuaisvikaa potevilla.

Glukokortikoidit

Systeeminen, pieniannoksinen glukokortikoidihoito (prednisolonia alle 10 mg/vrk) vähentää nopeasti oireita ja niveltulehduslöydöksiä (turvotusta, arkuutta ja akuutin vaiheen proteiinin pitoisuutta) [101,107](A). Myös vaikuttavuus keskipitkällä aikavälillä (< 2 v) on hyvin osoi-

tettu [100,110-115](A). Sen sijaan näyttö glukokortikoidien niveltuholta suojaavasta vaikutuksesta on kiistanalainen ja perustuu huonosti kontrolloituihin tutkimuksiin [100,111,114-116](C). Nivelensisäinen glukokortikoidi vaikuttaa erittäin suotuisasti nivelreumapotilaan oireisiin ja löydöksiin [20-22,117-130](D). Huolellisesti toteutettuja lumekontrolloituja tutkimuksia ei kuitenkaan ole tehty. Glukokortikoidihoitoon liittyy runsaasti haittoja. Tärkeimmät, mahdollisesti kumulatiivisesta annoksesta riippuvat haitat ovat osteoporoosi, kaihi, insuliiniantagonismi ja kasvun hidastuminen. Pieniannoksiseenkin pitkäaikaiseen glukokortikoidihoitoon voi liittyä lisämunuaislaman vaara. Lisäksi hoitoon liittyy lisääntynyt infektioherkkyys [20-22].

Osteoporoosin estäminen. Aktiivinen ja vaikea nivelreuma on jo sinänsä osteoporoosin vaaratekijä. Tuoretta nivelreumaa sairastavista sentraalisen osteoporoosin kehittymisriski on suurin niillä, joilla C-reaktiivisen proteiinin pitoisuus on suuri [23]. Aktiivinen lääkehoito ja mahdollisimman hyvän liikuntakyvyn ylläpitäminen ovat olennaisia seikkoja luun tiheyden säilymisen kannalta. Glukokortikoidihoitoa aloitettaessa on aina kartoitettava muut osteoporoosin vaaratekijät ja harkittava luun tiheysmittausta. Lisäksi on syytä suositella kalsiumin ja D-vitamiinin käyttöä. Mikäli pitkäkestoisessa hoidossa prednisoloniannos on yli 7.5 mg/vrk, on tapauskohtaisesti harkittava bisfosfonaatin, kalsitoniinin, estrogeenin tai raloksifeenin käytön aloitusta.

Sulfasalatsiini

Sulfasalatsiini on vähentänyt nivelreumapotilaan oireita ja kliinisiä löydöksiä lyhyissä kontrolloiduissa tutkimuksissa paremmin kuin lumelääke [131-137](A). Sulfasalatsiinin lyhyen aikavälin vaikuttavuus on samanveroinen kuin lihakseen annettavan kullin [24,25], metotreksaatin [26] ja penisillamiinin [24-26,138](C). Sen vaikutus alkaa nopeammin kuin auranofiinin [27] tai hydroksiklorokiinin [27,139](C). Näyttö pitkän aikavälin vaikuttavuudesta on niukka, mutta sulfasalatsiini saattaa hidastaa niveltuhojen

kehittymistä [132,134,136,137,140](C). Riittämätön tai ohimenevä teho ovat lääkityksen keskeytyksen tavallisimmat syyt. Tavallisimmat haitat ovat suolistovaivat ja pahoinvoinnin tunne. Ihottuma ja kuume ovat sulfa-allergian yleisimmät ilmenemismuodot. Luuydintoksisuus on harvinaista [131,132,141-144](B). Ks. myös taulukko 5.

Metotreksaatti

Metotreksaatti tehoaa lyhytkestoisten lumekontrolloitujen tutkimusten mukaan hyvin nivelreuman tulehdusaktiivisuuteen [145-150](A). Vaikutus on todettavissa jo 4–6 viikon hoidon jälkeen. Metotreksaatin, sulfasalasiinin, pistoskullan ja penisillamiinin tehossa ei ole todettu merkitseviä eroja, mutta metotreksaatti on tehokkaampi kuin auranofiini tai klorokiini [17,35,151](A). Metotreksaatin paremmasta tehosta eroisvisten muutosten hidastajana on näyttöä ainoastaan atsatiopriiniin verrattuna [152](C). Oraalisen annoksen suurentaminen yli määrän 10 mg/m² ei lisää biologista hyötyosuutta [153](B). Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat maha-suolikanavan ärsytysoireet, stomatiitti, pahoinvointi ja huimaus. Aminotransferaasiarvojen suureneminen on yleistä, mutta maksafibroosin tai kirroosin kehittyminen erittäin harvinaista. Maksabiopsia on tarpeen, jos todetaan toistuvasti suuria aminotransferaasiarvoja [154](C). Metotreksaatti aiheuttaa korjaantuvaa pneumoniittia 1–7 %:lla käyttäjistä. Se voi ilmetä äkillisenä hengenahdistuksena tai pitkittyneenä yskänärstyksenä. Luuydintoksisuus on harvinaista. Lääkitystä ei tule aloittaa potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, koska tällöin sivuvaikutusriski kasvaa merkittävästi [28]. Foolihapon lisääminen lääkitykseen vähentää jo pieninäkin annoksina (alle 5 mg/vk) merkittävästi metotreksaatin aiheuttamia maha-suolikanavan ja limakalvojen ärsytysoireita [155](B). Ks. myös taulukko 5.

Hydroksiklorokiini (klorokiini)

Hydroksiklorokiini ja klorokiini rauhoittavat niveltulehdusta paremmin kuin lumelääke ja tu-

lehduskipulääkkeet [156-160](A), mutta ne eivät ole yhtä tehokkaita kuin muut reumalääkkeet [17]. Tietoa pitkän aikavälin vaikuttavuudesta ei ole. Vuorokausiannoksilla alle 6.5 mg/kg hydroksiklorokiini on turvallinen ja hyvin siedetty reumalääke [29,133](A). Yleisimpiä haittoja ovat lievät ruoansulatuskanavan ja keskushermoston oireet. Pelätty, näön pysyvään menetykseen johtava retinopatia on harvinainen [29,161-163](B). Klorokiini on hydroksiklorokiinia toksisempi valmiste, mikä pätee haittavaikutuksiin yleensä ja erikseen verkkokalvotoksisuuteen [29]. Ks. myös taulukko 5.

Syklosporiini

Syklosporiinilla on todettu lumekontrolloidussa tutkimuksissa niveltulehdusta rauhoittava vaikutus [164](A), jonka suhteen se on verrattavissa muihin reumalääkkeisiin, kuten lihaksensisäiseen kultaan, D-penisillamiiniin, atsatiopriiniin ja hydroksiklorokiiniin [17,165-167](A). Vaikutus laskoon on vähäinen. Lääkkeen on osoitettu myös hidastavan eroosoiden syntyä [168,169](B). Haittavaikutuksia ovat mm. vapiina, parestesiat, lisääntynyt karvoitus, ienhyperplasia ja munuaistoksisuus [164](A). Jos verenpaine kohoaa, on vähennettävä annosta tai aloitettava verenpainelääkitys [30]. Lääkkeen munuaistoksisuus riippuu annoksesta. Riski on pienempi, jos annos ei ole yli 4 mg/kg/vrk ja jos sitä pienennetään seerumin kreatiniinipitoisuuden suurentuessa yli 30 % lähtöarvosta [31,170,171](B). Tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö ei ilmeisesti lisää munuaistoksisuutta [31], mutta diklofenaakilla on tässä suhteessa haitallisia interaktioita [30]. Monet muutkin lääkeaineinteraktiot on muistettava (taulukko 5). Syklosporiinin pitkän aikavälin munuaisturvallisuudesta ei ole riittävä näyttöä, ja hoidon jatkuminen yli kahden vuoden ajan vaatii tarkkaa seurantaa [32,33]. Ks. myös taulukko 5.

Pistoskulta

Pistoskullalla on lyhytkestoisten satunnaistettujen lumekontrolloitujen hoitotutkimusten mukaan hyvä niveltulehdusta rauhoittava vaikutus

[34,172-175](A), joka vastaa muun reumalääkehoidon tehoa [17](A). Kultahoito joudutaan melko usein keskeyttämään haittavaikutusten takia [34](A). Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat iho- ja limakalvo-oireet, joita esiintyy 20–30 %:lla [34,35]. Jos ihottuma on lievä ja paikallisesti rajoittunut, kultahoitoa kannattaa tauon jälkeen kokeilla uudelleen pienennetyllä annoksella. Proteinuriaa esiintyy noin 5 %:lla ja verenkuvamuutoksia noin 1 %:lla. Eri reumalääkkeiden tehoa ja turvallisuutta kartoittavassa meta-analyysissä todettiin, että pistoskulta on toksisin valmiste [29,98](B). Tästä analyysistä kuitenkin puuttuivat mm. syklofosfamidi ja syklosporiini. Ks. myös taulukko 5.

Auranofiini

Auranofiinin teho nivelreuman tulehdusaktiivisuuteen on osoitettu satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa [35,176-179](A). Sen tehoa pidetään huonompana kuin metotreksaatin, pistoskullan, klorokiinin tai sulfasalatsiinin [17,35,151](A). Ripuli on auranofiinille tyypillinen haittavaikutus. Muuten sen haittavaikutukset ovat samankaltaisia, joskin harvinaisempia kuin pistoskullalla [17,35](A). Ks. myös taulukko 5.

Penisillamiini

Penisillamiinilla on todettu lumekontrolloiduisissa tutkimuksissa selvä niveltulehdusta rauhoittava vaikutus, joka tulee esiin 3–6 kuukaudessa [180-183](A), ja lääke on teholtaan verrattavissa lihaksensisäiseen kultaan, sulfasalatsiiniin ja metotreksaattiin [17,184](A). Näyttöä nivelsyöpymien estosta ei ole. Toksisuus johtaa lääkeyksityksen keskeytykseen jopa 45 %:lla, mutta erään meta-analyysin mukaan haittavaikutukset eivät ole yleisempiä kuin metotreksaatilla [185](B). Tavallisimmat haittavaikutukset ovat iho- ja limakalvo-oireet. Makuhäiriö on varhainen haittavaikutus, joka häviää hoidon myötä. Proteinuriana ilmenevä, todennäköisesti immuunokompleksivälitteinen glomerulonefriitti on myös lääkkeen tunnettu haittavaikutus. Ks. myös taulukko 5.

Atsatiopriini

Atsatiopriini tehoaa lyhytkestoisten lumekontrolloitujen tutkimusten mukaan hyvin nivelreuman tulehdusaktiivisuuteen [186-190](B). Näyttö erosiivisia muutoksia hidastavasta vaikutuksesta on vähäinen. Atsatiopriini on hidaskaikuteinen: paras teho saavutetaan 4–6 kuukauden käytön jälkeen. Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat maha-suolikanavan ärsytysoireet, luuydin-suppressio ja infektiokerkkyyden lisääntyminen (erityisesti herpes zoster). Ks. myös taulukko 5.

Podofyllotoksiini

Reumacon (CPH 82), joka koostuu kahdesta podofyllotoksiiniglykosoidista (AS 3738 ja AS 3739), on käytössä erityisluvalla. Sen teho on puutteellisesti dokumentoitu, eikä sen asema nivelreuman hoidossa ole vakiintunut. Yhden lumekontrolloidun tutkimuksen perusteella valmisteella on hyvä niveltulehdusta rauhoittava vaikutus [191](C). Lääke on auranofiinia tehokkaampi, nopeavaikutteisempi ja yhtä hyvin siedetty [192](C). Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat ripuli ja pahoinvointi. Verenkuvamuutokset ja maksaan kohdistuvat haittavaikutukset ovat harvinaisia [191](C). Ks. myös taulukko 5.

Syklofosfamidi

Suun kautta annettava syklofosfamidi on lumekontrolloitujen tutkimusten perusteella tehokas immunosuppressiivinen lääke nivelreumassa [193-195](B), ja se voi myös hidastaa erosiivisten muutosten kehittymistä [194](B). Haittavaikutustensa vuoksi lääke on varattu vain vaikeimpien tautimuotojen hoitoon. Suonensisäistä syklofosfamidia ja metyyliiprednisolonia pidetään ensisijaisena systeemisen reumatoidin vaskuliitin hoitona [196,197](C). Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat maha-suolikanavan ärsytysoireet, sytopeniat, hiustenlähtö ja infektoriskin lisääntyminen. Syklofosfamidin jatkuva oraalinen käyttö lisää hemorragisen kystiitin, virtsarakon fibroosin ja virtsarakkosityövän riskiä. Hedelmättömyyden riski lisääntyy potilaan iän ja kokonaisannoksen myötä. Ks. myös taulukko 5.

Klorambusiili

Klorambusiili on tehokas immunosuppressiivinen lääke muuhun hoitoon reagoimattomassa nuoruusiän nivelreumassa [36](C). Myös aikuispotilaiden osalta on näyttöä kliinisestä tehosta, mutta runsaiden sivuvaikutusten takia hoito tulee kysymykseen vain erityistapauksissa [198](C). Klorambusiilia pidetään kuitenkin ensisijaisena antireumaattisena lääkkeenä sekundaarista (AA) amyloidoosia sairastavilla sekä nuoruus- [36,37,199](B) että aikuistyyppin nivelreumassa [200](C). Klorambusiilin lyhytaikaiset sivuvaikutukset ovat siedettäviä, mutta hoitoon liittyy vakavia pitkän aikavälin sivuvaikutuksia, kuten hedelmättömyys ja syöpäriskin lisääntyminen [36,37]. Ks. myös taulukko 5.

Leflunomidi

Leflunomidi on uusi reumalääke, jonka teho nivelreuman tulehdusaktiivisuuteen on osoitettu satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa [234,235](B). Se on teholtaan sulfasalatsiinin veroinen [B235](B). Yleisimmät sivuvaikutukset ovat ripuli ja pahoinvointi, ihottuma ja korjaantuva hiustenlähtö. Lääke voi aiheuttaa aminotransferaasiarvojen tilapäistä kasvua [234,235](B).

Tuumorinekroositekijämodulaattorit

Tuumorinekroositekijä alfa (TNF-alfa) on keskeinen nivelulehdusta ja -tuhoa välittävä sytokiini nivelreumassa. Laskimoon tai ihon alle annettavat TNF-alfa-spesifiset vasta-aineet ja liukoiset TNF-reseptorit ovat juuri tulossa kliiniseen käyttöön. Nämä valmisteet, joita on tähän mennessä käytetty pääasiassa muuhun hoitoon reagoimattoman vaikean nivelreuman hoitoon, rauhoittavat hyvin nivelulehdusta [236](B). Hoitoon liittyviä ongelmia ovat oireiden uusiminen lääkityksen lopetuksen jälkeen, kimeeristä vasta-ainetta annettaessa osalle potilaista kehittyvät vasta-aineet, mahdolliset pitkäaikaiseen hoitoon liittyvät sivuvaikutukset – vaikka lyhytkestoisen hoidon turvallisuus näyttää hyvältä – ja valmisteiden kallis hinta. Todennäköisiä käyt-

töaiheita ovat tulevaisuudessa lyhyet lääkekuurit muun hoidon rinnalla aktiivisessa tuoreessa nivelreumassa ja taudin pahenemisvaiheissa.

Yhdistelmähoito

Vaikka näyttö yhdistelmähoitojen paremmasta tehosta yksilääkehoitoon verrattuna perustuu vain harvoihin tutkimuksiin, yhdistelmien käyttö on yleistä. Taudin voimakas aktiivisuus diagnoosin aikaan ennustaa keskimääräistä vaikeampaa taudinkulkua [B38-40](A). Siksi tällaista potilasta olisi pyrittävä hoitamaan alusta alkaen vaikuttavammilla lääkkeillä tai niiden yhdistelmillä kuin lievempää tautimuotoa sairastavaa (D).

Glukokortikoidin liittäminen reumalääkkeeseen lisää hoitotehoa [100,201](A), ja sen on väitetty myös hidastavan nivelten syöpymistä [100,111,114-116](C). Hydroksiklorokiini saattaa lisätä hoitotehoa pistoskultaan ja metotreksaattiin liitettynä [202,203](C). Metotreksaattihoidosta huolimatta useita vuosia jatkunutta aktiivista tautia sairastavilla syklosporiinin lisääminen lääkitykseen parantaa hoitotulosta [204](B). Metotreksaatin, sulfasalatsiin ja hydroksiklorokiinin yhdistelmä pitkään jatkuneessa taudissa vaikuttaa paremmalta kuin sulfasalatsiin ja hydroksiklorokiinin yhdistelmä tai pelkkä metotreksaatti [205-208](C). Tuoreen nivelreuman hoidossa metotreksaatin, sulfasalatsiin ja suuriannoksen prednisolonin (aloitusannos 60 mg/vrk) yhdistelmä on tehokkaampi kuin sulfasalatsiini yksin, mutta vain niin kauan kuin glukokortikoidin käyttöä jatketaan [201](B). Tätä selvittäneessä tutkimuksessa käytetty kaavamainen, suuri glukokortikoidiannos ei näytä olevan tarpeen, vaan pieni, vasteen mukaan räätälöity annos on perusteltu [41]. Tuoreessa, aiemmin hoitamattomassa nivelreumassa sulfasalatsiin, metotreksaatin ja hydroksiklorokiinin yhdistelmä pieniannoksen glukokortikoidihoidon kanssa kaksinkertaisti remissioiden määrän ja anterosiivisen vaikutuksen verrattuna hoitoon yhdellä reumalääkkeellä, johon vaikeimmissa tapauksissa liitettiin kortikosteroidi [41](B).

Kemiallinen ja säteilyynovektomia

Kliinisen kokemuksen perusteella sekä radioaktiiviseen säteilyyn [44,46-52,209,210](C) että nivelkalvon kemialliseen tuhoamiseen perustuva synovektomia [42-44](C) on usein hyödyllinen kirurgisen synovektomian vaihtoehto yksittäisen, paikalliseen glukokortikoidihoitoon vastaamattoman ison nivelen tulehduksen hoidossa [42-52]. Vaste on huonompi anatomisesti vaikeasti vaurioituneissa nivelissä [44,50]. Kemiallisen synovektomian haitat ovat yleensä paikallisia. Säteilysynovektomian toteutus vaatii erityisvalmiuksia. Systeemivaaran mahdollisuudesta huolimatta säteilysynovektomiaan ei ole raportoitu liittyvän lisääntynyttä syöpävaaraa [211,212](D).

Reumakirurgia

Reumaleikkaus on liitetty kaikissa reumapotiilaita hoitavissa yksiköissä itsestään selvänä osana kokonaihoitoon. Sen tulosten arviointi on vaikeata ellei mahdotonta useista syistä (D).

Atlantoaksiaalissa horisontaalisessa siirtymässä käytetään CI-II-luudutusta ja basilaari-implessiossa oksipitoservikaalista luudutusta [57,213](C).

Olkanivelen paikallishoidot lieventävät hyvin kipua jopa myöhäisvaiheessa, vaikka pistotarkkuus olisi huono [53]. Olkalisäkkeen alaisen limapussin tulehdus, joka laajenee hartialihakseen alaiseksi, ja olkalisäke-solisluunivelen destruktiot saattavat olla aihe olkanivelen ulkopuolisiin toimenpiteisiin, jotka lievittävät hyvin kipua [54]. Olkanivelen synovektomia lievittää kipua ja vähentää turvotusta 2–5 vuoden aikavälillä, mutta myöhemmin niveltuho etenee ja kipu lisääntyy [57,214-218](C). Tekonivelleikkauksessa voidaan pinnoittaa olkaluun pää taikka asentaa puoliproteesi (vain olkaluuosa) tai täysproteesi (myös nivelkuoppaosa). Toimenpide lievittää kipua [55,57,61,216,219](B).

Kyynärnivelen voidaan tehdä synovektomia tai asentaa »non-constraint»-tyyppinen endoproteesi [55]. Synovektomia tuottaa 60 %:ssa täydellisen tai hyvän kivunlievityksen mutta ei lisää merkittävästi liikealaa [57,214-218](C).

Endoproteesi sekä lievittää kipua että lisää liikealaa [55,57,61,216,219](B).

Ranteen alueen jänne- tai artrosynovektomia voidaan tehdä yksinään tai liittämällä siihen kyynärluun resektio (Darrach). Stabilointia luuduttamalla tulee harkita, jos ennen leikkausta esiintyy vähäistäkin epästabiiliutta. Puhdistus lievittää hyvin kipua mutta ei paranna liikealaa eikä estä myöhempää tuhoutumista [57,214-218](C). Ojentajajänteiden synovektomia ehkäisee niiden katkeamista [56]. Ranteen artrodeesi on pahoin tuhoutuneen ranteen leikkaus, joka lievittää hyvin kipua, tukevoittaa rannetta ja korjaa virheasennon mutta rajoittaa käden käyttöä [57].

Käden pehmytysiin kohdistuvat toimenpiteet, kuten artro- tai jännesynovektomiat, jänteiden transpositiot sormivirheasentojen korjaamiseksi sekä hermojen vapautukset, parantavat käden toimintakykyä sekä estävät huonontumista [57]. Käden toimintakyvyn säilyttämiseksi CMC I ja MCP II–V tulee aina säilyttää liikkuvina. Muut nivelet voidaan käytännössä luuduttaa funktionaalisuuteen.

MCP-nivelten tekonivelleikkauksissa käytetään tavallisimmin silikoniproteesia. Tulos on paras, jos leikkaus tehdään ennen maksimaalisen pahojen virheasentojen tai niveltuhojen kehittymistä. Kipu lievittyy hyvin. Proteesirikkoja sattuu pitkällä aikavälillä jopa 20 %:lla potilaista. Aktiivinen nettoliikeala on 40–45°; virheasentoa saadaan korjatuksi jonkin verran [57].

Lonkkanivelen kirurginen hoito on yleensä tuhoutuneen nivelen korvaus tekonivellellä. Tekonivelleikkaus lievittää hyvin kipua, tuottaa hyvän liikealan ja korjaa pituuseron [55,57,61,216,219](B). Irtoamis- ja revisioriski on sementoitua proteesia käytettäessä kymmenen vuoden aikana 7–21 % [57]. Sementoimattomien proteesien pysyvyys on huonompi [58].

Polven puhdistus varhaisvaiheessa saattaa parantaa ennustetta [59], mutta se on nykyisin harvinainen toimenpide hoitoresistenteissä tapauksissa. Synovektomia voidaan tehdä nykyään artroskooppisesti. Polven tekonivelleikkaus tehdään nykyisin yleensä kytkemättömillä, kolmen lihasaition proteeseilla. Leikkaus lievittää hyvin kipua, korjaa virheasennot ja parantaa ojennus-

vajauksen mutta ei lisää koukistusta merkittävästi [55,57,61,216,219](B). Revisoriski kymmenen vuoden jälkeen on alle 10 % [57]. Patelaproteesin käyttö ei paranna tuloksia [60].

Nilkkanivel. Ylemmän nilkkanivelen vaikeita muutoksia hoidetaan yleensä jäykistämällä. Luutumisaste on 85–100 %. Luisesti jäykistynyt nilkka on kivuton, ja keinukenkä korvaa osittain puuttuvan liikkeen [57,220](C). Ylemmän nilkkanivelen proteesileikkaukset ovat koikeiluasteella [61]. Alemmat nilkkanivelen ainoa kirurginen hoito on jäykistys.

Varpaiden tyvinivelen erimuotoisia resektioita on käytetty runsaasti. Leikkaus lievittää hyvin kipua [57], mutta toiminnallinen tulos on keho varpaiden huonon ponnistusvoiman takia. Isonvarpaan kivuliaan tyvinivelen paras hoito on luuduttaminen funktioasentoon [57,220](C). Tulos on toiminnallisesti sama kuin resektioplastialla, mutta pitkäaikainen pysyvyys taattu.

Kuntoutus ja fysioterapia

Nivelreumaa sairastavan kuntoutus on kokonaisuus, joka sisältää fysio- ja toimintaterapian menetelmiä, apuvälineiden, tukien ja lastojen tarpeen määrittämisen sekä ammatillisen kuntoutustarpeen arvioinnin.

Fysioterapia ja fyysinen harjoitus. Useissa tutkimuksissa on todettu fyysisten harjoitusten vaikuttavan edullisesti. Merkittäviä tutkimuksia, joissa olisi osoitettu harjoitusten vaikuttavan sairastuneen vointiin epäedullisesti, ei ole julkaistu. Fysiatrisen kuntoutuksen tärkeimmät tavoitteet ovat kivun lievitys, nivelten liikkuvuuden ja lihasten voiman ylläpito ja lisäys, virheasentojen estäminen ja korjaus sekä potilaan opetus ja motivointi kotivoimisteluun. Kuntoutuksella pyritään optimaaliseen toiminta- ja työkykyyn. Paikallisesti annettava kylmähoito (kylmäpakkaukset, jääkuutiot) noin 10–15 minuuttia kerrallaan useita kertoja päivässä lievittää kipua. Kylmähoito myös lievittänee niveltulehdusta [221](B). Parafiinihoito ennen sormivoimistelua lisää käden toimintakykyä merkittävästi verrattaessa tulosta pelkkään parafiinikäsittelyyn tai sormivoimisteluun [222](C). Nivelten

liikkuvuudesta huolehditaan sairauden vaiheen (akuutti, subakuutti, krooninen) mukaan passiivisilla, aktiivisesti avustetuilla tai potilaan omaehtoisesti tekemillä liikkeillä, joilla pyritään estämään niveliä jäykistävän sidekudoksen muodostumista. Sairauden rauhoittuessa voidaan harjoituksissa käyttää enemmän lihasvoimaa. Nivelreumaa sairastava voi tehdä dynaamisia, peruskuntoa lisääviä fyysisiä harjoituksia ilman, että ne aktivoisivat sairautta. Sairastuneiden nivelten lukumäärä on vähentynyt harjoitusvaiheen aikana [223-225](B). Dynaamisten lihasharjoitusten on todettu parantavan potilaiden hapenottokykyä, lihasvoimaa ja nivelten liikeratoja merkittävästi paremmin kuin isometrisesti toteutettujen harjoitusten ja liikerataharjoitusten yhdistelmän [223-225](B). Lämpimässä terapia-altaassa tehtävä harjoitus on todennäköisesti kokonaisuvaltaisinta harjoitusta, jota artritipotilaalle voidaan tarjota. Lämmin vesi lievittää kipua ja laukaisee lihas- ja niveljäykistymiä. Veden neste puolestaan helpottaa liikeharjoituksia, ja veden vastusta hyödynnetään lihasharjoituksissa. Lämminvesiallahoidon edullinen vaikutus nivelreumaa sairastavan vointiin on osoitettu ainakin kahdessa tutkimuksessa [226,227](B).

Fyysisen harjoituksen pitkäaikaisvaikutukset. Tutkimuksia pitkäaikaisvaikutuksista on verraten vähän. Yhdessä tutkimuksessa todettiin harjoitusten lisäävän potilaiden toimintakykyä ja hidastavan taudin röntgenologista etenemistä merkittävästi 4–8 vuoden seuranta-aikana [62,228,229](C). Toisessa tutkimuksessa ei vastaavia edullisia vaikutuksia voitu osoittaa kahden vuoden seuranta-aikana [62].

Toimintaterapia, tuet ja lastat. Toimintaterapian tavoitteena on parantaa tai pitää yllä sairauden tai vamman heikentämää toimintakykyä erilaisten harjoitusten, apuvälineiden ja lastojen avulla. Toimintaterapeutti arvioi potilaan selviytymistä päivittäisistä toimista sekä apuvälineiden ja asunnonmuutostöiden tarvetta. Potilaalle neuvotaan niveliä suojaavat työskentelytavat, jotta hän ei tietämättään aiheuttaisi tulehtuneisiin niveliin kohdistuvaa virheellistä kuormitusta. Toimintaterapeutti sovittaa ja valmistaa myös yksilöllisiä tukia ja lastoja, joista yleisim-

piä ovat ranteiden työ- ja lepolastat sekä niska-tuet. Elastisen rannelastan käytön on osoitettu lisäävän merkitsevästi käden voimaa ja vähentävän ranteen kivulloisuutta nivelreumaa sairastavilla naisilla [230](C). Mikäli tulehdusta esiintyy jalkaterän alueella, tulisi potilaalle määrätä tukipohjalliset, joilla voidaan lievittää jalkaterän kivulloisuutta ja estää virheasentojen kehittymistä.

Ammatillinen kuntoutus. Työelämään lähtevän nuoren ja jo työelämässä mukana olevan vanhemmankin potilaan kuntoutuksessa tulisi aina muistaa ammatillisen kuntoutuksen tarpeen arviointi sairauden alkuvaiheessa. Oikein suunnitellulla ja toteutetulla ammatillisella kuntoutuksella voidaan vaikuttaa edullisesti sairastuneen ammatilliseen selviytymiseen ja hyödyntää jäljellä olevaa työkykyä optimaalisesti [231](C). Potilas voidaan lähettää ammatilliseen kuntoutustutkimukseen lääkärin laatimalla SVB-lausunnolla. Tutkimuksen kustantaa tilanteen mukaan joko Kansaneläkelaitos tai potilaan oma eläkevakuutusyhtiö.

Potilasohjaus

Potilasohjauksella on keskeinen osuus nivelreumapotilaan hoidossa. Sen tulee lähteä potilaan tarpeista ja toiveista. Potilaan ja hänen omaistensa tulee tuntea hoidon tavoitteet. Tieto käytetyistä reumalääkkeistä ja niiden haittavaikutuksista lisää potilaan hoitomyöntyvyyttä ja turvallisuuden tunnetta. Keskeisiä seikkoja sopeutumisvalmennuksessa ovat kuntoutujan oma panos, motivaatio ja sitoutuminen. Prosessin aikana potilas tarvitsee hoitotiimin tuen, joka toteutuu keskusteluina, luentoina ja ohjauksena. Ohjaus ja neuvonta ovat myöhemminkin oleellisia potilaan työ- ja toimintakyvyn ja elämänhallinnan tukemiseksi [232,233](D). Potilasopetuksen tulee olla suunnitelmallista, ja koko hoitotiimin (reumatologi, reumahoitaja, ortopedi, fysiatri, fysioterapeutti, toimintaterapeutti, jalkojenhoitaja, kuntoutusohjaaja, sosiaalihoitaja jne.) tulee osallistua sen suunnitteluun ja toteutukseen.

Opetusta voidaan antaa paikallisten olosuhteiden mukaan joko vuodeosastolla tai polikliinisesti, ja siihen osallistuu myös terveyskeskuksen hoitotyöryhmä ja usein paikallinen reumayhdistys. Valtakunnallisia sopeutumisvalmennuskursseja järjestetään osana kuntoutusta. Jokaisen uuden työikäisen nivelreumapotilaan hoitoon tulee liittää arvio ammatillisen kuntoutuksen tarpeesta.

Hoidon seuranta ja porrastus

Aluksi reumatologi arvioi hoidon primaarituloksen tihein (3–6 kk) välein. Kun on saavutettu remissio tai hyvä hoitovaste, haittavaikutuksia ei ole ilmennyt ja riittävä moniammatillinen potilasohjaus on toteutettu ja kuntoutusarvio on tehty, potilas voi siirtyä perusterveydenhuoltoon. Yleensä tämä tapahtuu 1–2 vuoden kuluessa. Kiinteä yhteistyö reumatologisen keskuksen ja perusterveydenhuollon välillä on välttämätön, koska nivelreuman hoito merkitsee usein läpi elämän kestävästä lääkehoitojen sarjaa, toistuvinkin ortopedisia toimenpiteitä sekä lääkinnällistä ja ammatillista kuntoutusta. Hoidon onnistumisen kannalta on tärkeää, että potilasta hoitavat perusterveydenhuollossa nivelreumaan perehtynyt lääkäri ja sairaanhoitaja [63]. Tämän tavoitteen toteutumisessa on alueellisia eroja sairaanhoitopiirien sisälläkin. Lääkityksen turvakokeiden ja mahdollisten haittavaikutusten seuraamisen lisäksi lääkäri arvioi lääkityksen tehoa [64]. Tässä on tärkeintä seurata nivelreuman taudinkuvan muutoksia, joista keskeisin on turvonneiden nivelten määrän muuttuminen. Perusterveydenhuollon lääkärillä on oltava myös riittävästi tietoa reumaortopedisten toimenpiteiden aiheista.

Kustannusvaikuttavuus

Nivelreuman eri hoitomuotojen kustannusvaikeudesta ei ole vielä riittävästi tutkimukseen perustuvaa tietoa.

Kirjallisuutta

1. Nelson DT. Epidemiology of the rheumatic diseases. Kirjassa: Koopman WJ, toim. Arthritis and allied conditions. 13. painos. Baltimore: Williams & Wilkins. 1996, s 3-34.
2. Aho K, Kaipainen-Seppänen O, Heliövaara M, Klaukka T. Epidemiology of rheumatoid arthritis in Finland. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:325-34.
3. Uhlig T, Kvien TK, Glennäs A, Smedstad LM, Forre O. The incidence and severity of rheumatoid arthritis. Results from a county register in Oslo, Norway. *J Rheumatol* 1998;25:1078-84.
4. Silman A, Davies P, Currey HLF, Evans SJW. Is rheumatoid arthritis becoming less severe? *J Chron Dis* 1983;36:891-7.
5. Hakala M, Nieminen P, Koivisto O. More evidence from a community based series of better outcome in rheumatoid arthritis. Data on the effect of multidisciplinary care on the retention of functional ability. *J Rheumatol* 1994;21:1432-7.
6. Stasny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis N *Engl J Med* 1978;298:869-71.
7. Arnett FC. Histocompatibility typing in the rheumatic diseases. Diagnostic and prognostic implications. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:371-90.
8. Myllykangas-Luosujärvi R. Mortality and causes of death in rheumatoid arthritis in Finland in 1989. Väitöskirja. Acta Universitatis Tamperensis. Ser A vol 461, 1995.
9. Munro R, Hampson R, McEntegart A, Thomson A, Madhok R, Capell H. Improved functional outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated with intramuscular gold: results of a five year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1998;57:88-93.
10. Mötönen T, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Ilonen J, Hannonen P. Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with »sawtooth strategy». *Ann Rheum Dis* 1998;57:533-9.
11. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, ym. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
12. Paimela L. The radiographic criterion in the 1987 revised criteria for rheumatoid arthritis. Reassessment in a prospective study of early disease. *Arthritis Rheum* 1992;35:255-8.
13. Kaarela K, Kauppi MJ, Lehtinen KES. The value of the ACR 1987 criteria in very early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995;24:279-81.
14. Laasonen L. Tavanomainen röntgentutkimus perifeeristen artriittien diagnostiikassa. *Suom Lääkäril* 1992;47:487.
15. Kainberger F, Machold K, Liskutin H, Kritz H, Smolen J. Ultrasonography of the locomotor system: recent developments and trends. *Rheumatol Eur* 1997;26:86-8.
16. Mötönen TT. Prediction of erosiveness and development of new erosions in early rheumatoid arthritis (väitöskirja). *Lievestuuoreen ER-paino* 1988.
17. Felson DR, Andersson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum* 1990;33:1449-61.
18. Fries JF, Williams CA, Bloch AD. The relative toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1991;34:1353-60.
19. MacDonald TM, Morant SV, Robinson GC, ym. Association of upper gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *BMJ* 1997;315:1333-37.
20. Caldwell JR, Furst DE. The efficacy and safety of low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21:1-11.
21. Yocum DE. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: Lessons for the future. *Br J Rheumatol* (päätkirjoitus) 1998;37:1145-6.
22. Bijlsma JWJ. Long-term glucocorticoid treatment of rheumatoid arthritis: risk or benefit? *Rheumatol Eur* 1998;27:67-9.
23. Gough A, Lilley J, Eyre S, Holder R, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:23-7.
24. Peltomaa R, Paimela L, Helve T, Leirisalo-Repo M. Comparison of intramuscular gold and sulphasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995;24:330-5.
25. Bax DE, Amos RS. Sulphasalazine: a safe, effective agent for prolonged control of rheumatoid arthritis. A comparison with sodium aurothiomalate. *Ann Rheum Dis* 1985;44:194-8.
26. Haagsma CJ, van Riel PLCM, de Jong AJL, van de Putte LBA. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol* 1997;36:1082-8.
27. Porter D, Madhok R, Hunter JA, Capell HA. Prospective trial comparing the use of sulphasalazine and auranofin as second line drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:461-4.
28. Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Archive Group. The effect of age and renal function on the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:218-23.
29. Rynes RI. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Br J Rheumatol* 1997;36:799-805.
30. Cush JJ, Tugwell P, Weinblatt M, Yocum D. US consensus guidelines for the use of cyclosporin A in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:1176-86.
31. Tugwell P, Ludwin D, Gent M, Roberts R, Bensen W, Grace E, Baker P. Interaction between cyclosporin A and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheumatol* 1997;24:1122-5.
32. Pei Y. Chronic cyclosporine nephrotoxicity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:4-5.
33. Zachariae H. Renal toxicity of long-term cyclosporin. *Scand J Rheumatol* 1999;28:65-8.
34. Clark P, Tugwell P, Bennet K, Bombardier C, Shea B, Wells G, Suarez-Almazor ME. Rheumatoid arthritis (RA): a meta-analysis of injectable gold in rheumatoid arthritis. *The Cochrane Library* 1998;1:1-8.
35. Ward JR, ym. Comparison of auranofin, gold sodium thiomalate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1983;26:1303-15.
36. Savolainen A. Cholorambucil in severe juvenile chronic arthritis: long-term follow-up with special reference to amyloidosis. *J Rheumatol* 1999;26:898-903.
37. David J, Vouyiouka O, Ansell B M, Hall A, Woo P. Amyloidosis in juvenile chronic arthritis: a morbidity and mortality study. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:85-90.
38. Kaarela K. Prognostic factors and diagnostic criteria in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1985; 14 Suppl 57:1-54.
39. Fex E, Jonsson K, Johnsson U, Eberhard K. Development of radiographic damage during the first 5-6 year of rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of a Swedish cohort. *Br J Rheumatol* 1996;35:1106-15.
40. Mötönen T, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Ilonen J, Hannonen P. Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with »sawtooth» strategy. *Ann Rheum Dis* 1998;57:533-9.
41. Mötönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, ym. for FIN-RACo trial group. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1999; 353:1568-73.
42. Anttinen J, Oka M. Intra-articular triamcinolone hexacetonide and osmic acid in persistent synovitis of the knee. *Scand J Rheumatol* 1975;4:125-8.
43. Nissilä M, Isomäki H, Koota K, Larsen A, Raunio K. Osmic acid in rheumatoid synovitis. A controlled study. *Scand J Rheumatol* 1977;6:111-2.
44. Nissilä M, Isomäki H, Koota K, Larsen A, Raunio K. Osmic acid in rheumatoid synovitis. A controlled study. *Scand J Rheumatol* 1977;6:158-60.
45. Nissilä M. Osmic acid treatment for rheumatoid synovitis. *Ann Clin Res* 1975;7:202-4.
46. Oka M, Rekonen A, Ruotsi A, Seppälä O. Intra-articular injection of Y-90 resin colloid in the treatment of rheumatoid knee joint effusion. *Acta Rheum Scand* 1997;17:148-60.
47. Sledge CB, Atcher RW, Shortkroff S, Anderson RJ, Bloomer WD, Hurson BJ. Intra-articular radiation synovectomy. *Clin Orthop* 1984;182:37-40.
48. Vella M, Zuckerman JD, Shortkroff S, Venkatesan P, Sledge CB. Repeat radiation synovectomy with dysprosium 165-ferric hydroxide macroaggregates in rheumatoid knee unresponsive to initial injection. *Arthritis Rheum* 1988;31:789-92.
49. Stucki G, Bozzone P, Treuer E, Wassmer P, Felder M. Efficacy and safety of radiation synovectomy with yttrium-90: a retrospective long-term analysis of 164 applications in 82 patients. *Br J Rheumatol* 1993;32:383-6.
50. Oka M, Hyphen M. Radiation synovectomy. Results in rheumatoid knee effusion. *Scand J Rheumatol* 1974;3:33-8.
51. Nissilä M, Anttila P, Hämäläinen M, Jalava S. Comparison of chemical, radiation and surgical synovectomy for knee joint synovitis. *Scand J Rheumatol* 1978;7:225-8.
52. Wood PHN et al for the Arthritis and rheumatism council. Intra-articular radioactive yttrium and triamcinolone hexacetonide: an inconclusive trial. Arthritis and rheumatism council multicentre radiosynoviorthesis trial group. *Ann Rheum Dis* 1984;43:620-3.
53. Eustace J, Brophy D, Gibney R, Bresnihan B, Fitzgerald O. Comparison of the accuracy of steroid placement with clinical outcome in patients with shoulder symptoms. *Ann Rheum Dis* 1997;56:59-63.
54. Simpson NS, Kelly IG. Extra-glenohumeral joint shoulder surgery in rheumatoid arthritis: the role of bursectomy, acromioplasty, and distal clavicle excision. *J Shoulder Elbow Surg* 1994;3:66-9.

55. Kraay MJ, Figgie M, Inglis AE, Wolfe SW, Ranawat CS. Primary semi-constrained total elbow arthroplasty. Survival analysis of 113 consecutive cases. *J Bone Joint Surg* 1990;76B:636-40.
56. Brown FE, Brown ME. Long-term results after tenosynovectomy to treat the rheumatoid hand. *J Hand Surg (Am)* 1988;13:704-8.
57. Reumatiska sjukdomar-kirurgisk behandling. Volym 2. SBU-raportti. 1998.
58. Malchau H, Herberts P, Ahnfelt L. Prognosis of total hip replacement in Sweden: follow-up of 92675 operations performed 1978-1990. *Acta Orthop Scand* 1993; 64:497-506.
59. Bratström H, ym. Long-term results of knee synovectomy in early cases of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1985;4:19-22.
60. Shoji H, Yoshino S, Kajin A. Patellar replacement in bilateral total knee arthroplasty: a study of patients who had rheumatoid arthritis and no gross deformity of the patella. *J Bone Joint Surg (Am)* 1987;71A:853-6.
61. Kofoed H. Cylindrical cemented ankle arthroplasty: a prospective series with long-term follow-up. *Foot Ankle Int* 1995;16:474-9.
62. Hansen TM, Hansen G, Langgaard AM, Rasmussen JO. Longterm physical training in rheumatoid arthritis. A randomized trial with different training programs and blinded observers. *Scand J Rheumatol* 1993;22(3):107-12.
63. Martio J, Sarkio M, Junikka R. Reumapötilään seuranta perusterveydenhuollossa. *Suom Lääkäril* 1995;50:1022-5.
64. Kaipainen-Seppänen O, Martio J, Hakala M, Mötönen T. Nivelreuman peruslääkehoidon turvallisuuden seuranta avohoidossa. *Suom Lääkäril* 1998;53:3485-9.
65. Healey LA. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica. Evidence for synovitis. *Semin Arthritis Rheum* 1984;13:322-8.
66. Myklebust G, Gran T. A prospective study of 287 patients with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: clinical and laboratory manifestations at onset of disease and at the time of diagnosis. *Br J Rheumatol* 1996;35:1161-8.
67. Fawaz-Estrup F. Human parvovirus infection: rheumatic manifestations, angioedema, C1 esterase inhibitor deficiency, An positivity, and possible onset of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996;23:1180-5.
68. Turunen M, Kuusisto P, Uggeldahl P-E, Toivanen A. Pogosta disease: clinical observations during an outbreak in the province of north Carelia, Finland. *Br J Rheumatol* 1998;37:1177-80.
69. Schlapbach P, Ambord C, Blöchliger AM, Gerber NJ. Bacterial arthritis: are fever, rigors, leukocytosis and blood cultures of diagnostic value? *Clin Rheumatol* 1990;9:69-72.
70. Berglund J, Blomberg I, Hansen BU. Lyme borreliosis in rheumatological practice: identification of lyme arthritis and diagnostic aspects in a swedish county with high endemicity. *Br J Rheumatol* 1996;35:853-60.
71. Kerstens P, Boerbooms A, Jeurissen M, Fast J, Assman K, van de Butte L. Accelerated nodulosis during low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. An analysis of ten cases. *J Rheumatol* 1992;19:867-71.
72. Kaipainen-Seppänen O, Aho K, Isomäki H, Laakso M. Shift in the incidence of rheumatoid arthritis toward elderly patients in Finland during 1975-1990. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:537-42.
73. Imanaka T, Shichikawa K, Inoue K, Shimaoka Y, Takenaka Y, Wakitani S. Increase in age at onset of rheumatoid arthritis in Japan over a 30 year period. *Ann Rheum Dis* 1997;56:313-6.
74. Mötönen T, Paimela L, Ahonen J, Helve T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M. Outcome of patients with early rheumatoid arthritis treated according to the »sawtooth» strategy. *Arthritis Rheum* 1996;39:996-1005.
75. Fries JF, Williams CA, Morfeld D, Singh G, Sibley J. Reduction in long-term disability in patients with rheumatoid arthritis by disease-modifying antirheumatic drug-based treatment strategies. *Arthritis Rheum* 1996;39:616-22.
76. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Yeates D. Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis. *Contraception* 1987;35:457-65.
77. Heliövaara M, Aho K, Aromaa A, Knekt P, Reunanen A. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1830-5.
78. Wilson K, Goldsmith CH. Does smoking cause rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:1-2.
79. Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol* 1986;13:899-902.
80. Silman A, MacGregor A, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, Ollier W. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study. *Br J Rheumatol* 1993;32:903-7.
81. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205-13.
82. Hakala M, Silvennoinen-Kassinen S, Ikäheimo I, Isosomppi J, Tiilikainen A. HLA markers in a community based rheumatoid arthritis series. *Ann Med* 1997;29:291-6.
83. Deighton CM, Walker DJ, Griffiths ID, Roberts DF. The contribution of HLA to rheumatoid arthritis. *Clin Genet* 1989;36:178.
84. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, ym. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1992;117:801-6.
85. Pincus T, Callahan LF, Vaughn WK. Questionnaire, walking time and button test measures of functional capacity as predictive markers for mortality in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987;14:240-51.
86. Söderlin MK, Nieminen P, Hakala M. Functional status predicts mortality in a community-based rheumatoid arthritis population. *J Rheumatol* 1998;25:1895-9.
87. Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA. Clinical and health status measurement over time: prognosis and outcome assessment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:1290-1297.
88. van der Heide DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34 Suppl 2:74-8.
89. Mulherin D, Fitzgerald O, Bresnihan B. Clinical improvement and radiological deterioration in rheumatoid arthritis: evidence that the pathogenesis of synovial inflammation and articular erosions may differ. *Br J Rheumatol* 1996;35(12):1263-8.
90. Menninger H, Meixner C, Songden W. Progression and repair in radiographs of hands and forefeet in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22(6):1048-54.
91. Gaudral NA, Jurik AG, deCarvalho A, Gaudral HK. Radiographic progression in rheumatoid arthritis: a long-term prospective study of 109 patients. *Arthritis Rheum* 1998;41(8):1470-80.
92. Paimela L, Laasonen L, Kankaanpää E, Leirisalo-Repo M. Progression of cervical spine changes in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:1280-4.
93. Lingg G. Roentgen diagnosis and computerized tomography in inflammatory rheumatic diseases. Methods with a futura? *Radiologe* 1996;36(8):600-8 (saksaksi).
94. Koski J. Nivelulehduksen toteaminen kaikukuvauskella (väitöskirja). *Acta Universitatis Tampensis sar A vol 306*, 1991.
95. Alasaarela E. Ultrasound evaluation of the shoulder joint in arthritis. Comparison with clinical, MRI, CT and plain radiography findings. *Acta Universitatis Ouluensis Series D Medica* 495, 1998.
96. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, ym. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis* 1998;57:350-6.
97. Smith H-J. Contrast-enhanced MRI of rheumatic joint disease. *Br J Rheumatol* 1996; 35 Suppl 3:45-7.
98. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum* 1992;35:1117-24.
99. Gotzsche PC, Johansen HK. Cochrane Library meta-analyysi 1998.
100. Gestel AM, van Laan RFJM, Haagsma CJ, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Oral steroids as bridge therapy in rheumatoid arthritis patients starting with parenteral gold. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Rheumatol* 1995;34:347-51.
101. Lee P (b), Webb J, Anderson J, Buchanan WW. Method for assessing therapeutic potential of anti-inflammatory antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1973;2:685-8.
102. Berry H, Huskisson EC. Isotopic indices as a measure of inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1974;33:523-5.
103. Boardman PL, Dudley Hart F. Clinical measurement of the anti-inflammatory effects of salicylates in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1967;4:264-8.
104. Böhm C. Zur medikamentösen Langzeittherapie der primär chronischen Polyarthritis. *Med Welt* 1967;35:2047-50.
105. Dick WC, Nuki G, Whaley K, Deahar S, Buchanan WW. Some aspects in the quantitation of inflammation in joints of patients suffering from rheumatoid arthritis. *Rheumatol Phys Med* 1970; Suppl 10:40-7.
106. Jasani MK, Downie WW, Samuels BM, Buchanan WW. Ibuprofen in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1968;27:457-62.
107. Lee P (a), Jasani MK, Dick WC, Buchanan W. Evaluation of a functional index in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1973;2:71-7.
108. Lee P, Baxter A, carson Dick W, Webb J. An assessment of grip strength measurement in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1974;3:17-23.
109. Schroger GA. Zur beurteilung der Wirkung einer Kombination von Salicylaten und Prednisolon bei rheumatischen Erkrankungen. *Arzneimittel-Forschung* 1968;18:758-60.
110. Criswell LA, Saag KG, Sems KM, Welch V, Shea B, Wells S, Suarez-Almazor ME. Cochrane Library 1998.
111. Kirwan JR, Arthritis and Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:142-6.
112. Million R, Poole P, Kellgren JH, Jayson MIV. Long-term study management of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1984;812-6.

113. Harris ED, Emkey RD, Nichols JE, Newberg A. Low dose prednisolone therapy in rheumatoid arthritis: a double blind study. *J Rheumatol* 1983;10:713-21.
114. Van Schaardenburg D, Valkema R, Dijkman BAC, Papapoulos S, Zwinderman AH, Han KH, Pauwels EKJ, Breedveld FC. Prednisone for elderly-onset rheumatoid arthritis: outcome and bone mass in comparison to treatment with chloroquine. *Arthritis Rheum* 1995;38:334-42.
115. Empire Rheumatism Council Sub-Committee. Multi-center controlled trial comparing cortisone acetate and acetyl-salicylic acid in the long-term treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1955;14:353-63.
116. Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR and the Arthritis and Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:930-6.
117. Hollander JL, Brown EM, Jessar RA, Brown CY. Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints. Comparative effects of and use of hydrocortisone as a local antiarthritic agent. *JAMA* 1951;147:1629-35.
118. McCarty DJ. Treatment of rheumatoid joint inflammation with triamcinolone hexacetonide. *Arthritis Rheum* 1972;15:157-73.
119. Chakravarty K, Pharoah PDP, Scott DGI. A randomized controlled study of post-injection rest following intra-articular steroid therapy for knee synovitis. *Br J Rheumatol* 1994;33:464-8.
120. McCarty DJ, Harman JG, Grassanovich JL, Qian C. Treatment of rheumatoid joint inflammation with intrasynovial triamcinolone hexacetonide. *J Rheumatol* 1995;22:1631-5.
121. Gray RG, Gottlieb NL. Intra-articular corticosteroids. An updated assessment. *Clin Orthop* 1983;177:235-63.
122. Assendelft W, Hay E, Adshad R, Bouter L. Corticosteroid injections for lateral epicondylitis: a systematic overview. *Br J Gen Pract* 1996;46:209-16.
123. Ahmed K, Emery P. Intra-articular corticosteroids. *Rheumatol Eur* 1998;27:150-2.
124. Dennison EM, Cooper C. Corticosteroids in rheumatoid arthritis. Effective anti-inflammatory agents but doubts about safety remain. *BMJ* 1998;316:789-90.
125. Morand EF. Corticosteroids in the treatment of rheumatologic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:179-83.
126. Cutolo M. The roles of steroid hormones in arthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:597-601.
127. Kirwan JR, Russell AS. Systemic glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis – a debate. *Scand J Rheumatol* 1998;27:247-51.
128. Kauppinen-Makelin R. Farmakologinen glukokortikoidihoito. Kirjassa: Kunnamo I, ym., toim. Yleislääkärin käsikirja. Helsinki: kustannus Oy Duodecim, 1998, s. 1203-5.
129. van der Windt DAWM, Koes BW, Devillé W, Boeke AJP, de Jong BA, Bouter LM. Effectiveness of corticosteroid injections versus physiotherapy for treatment of painful stiff shoulder in primary care: randomized trial. *BMJ* 1998;317:1292-6.
130. Goebel KM, Storck U. Effect of intra-articular orogtein versus a corticosteroid on rheumatoid arthritis of the knees. *Am J Med* 1983;74:124-8.
131. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Cochrane library -98.
132. Hannonen P, Mottonen T, Hakola M, Oka M. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. A 48-week double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1993;36:1501-9.
133. Skosey JL. Comparison of responses to and adverse effects of graded doses of sulfasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988; Suppl:16:5-8.
134. Ebringer R, Ahern M, Thomas D, ym. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. The Australian multicentre Clinical Trial Group. *J Rheumatol* 1992;19:1672-7.
135. Farr M, Waterhouse L, Johnson AE, Kitas GD, Jubb RW, Bacon PA. A double-blind controlled study comparing sulphasalazine with placebo in rheumatoid factor (RF)-negative rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1995;14:531-6.
136. Pullar T, Hunter JA, Capell HA. Sulphasalazine in rheumatoid arthritis: a double blind comparison of sulphasalazine with placebo and sodium aurothiomalate. *BMJ* 1983;287:1102-4.
137. Williams HJ, Ward JR, Dahl SI, ym. A controlled trial comparing sulfasalazine, gold sodium thiomalate, and placebo in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:702-13.
138. Neumann VC, Grindulis KA, Hubball S, McConkey B, Wright V. Comparison between penicillamine and sulphasalazine in rheumatoid arthritis: Leeds-Birmingham trial. *BMJ* 1983;287:1099-102.
139. Nuver-Swart IH, van Riel PLCM, van de Putte LBA, Gribnau FWJ. A double blind comparative study of sulphasalazine and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: evidence of earlier effect of sulphasalazine. *Ann Rheum Dis* 1989;48:389-95.
140. Van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989;1:1036-38.
141. Box SA, Pullar T. Sulphasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36:382-6.
142. Kitas GD, Farr M, Waterhouse L, Bacon PA. Influence of acetylator status on sulphasalazine efficacy and toxicity in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1992;21:220-5.
143. Wilkieson CA, Madhok R, Hunter JA, Capell HA. Tolerability, side-effects and efficacy of sulphasalazine in rheumatoid arthritis patients of different ages. *Q J Med* 1993;86:501-5.
144. Amos RS, Pullar T, Bax DE, Situnayake D, Capell HA, McConkey B. Sulphasalazine for rheumatoid arthritis: toxicity in 774 patients monitored for one to 11 years. *BMJ* 1986;293:420-3.
145. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Rheumatoid arthritis (RA): Methotrexate versus placebo in the treatment of RA. Kirjassa: Tugwell P, Brooks P, Wells G, de Bie R, Bosi-Ferraz M, Gillespie W, toim. Musculoskeletal Review Module of the Cochrane Database of Systematic Reviews (updated 02 December 1997). Available in the Cochrane Library. The Cochrane Collaboration; Issue 1. Oxford: Update Software; 1998.
146. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, ym. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985;312:818-22.
147. Andersson PA, West SG, O'Dell JR, Via CS, Claypool RG, Kotzin BL. Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1985;103:489-96.
148. Furst DE, Koehnke R, Burmeister LF, Kohler J, Cargill I. Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989;16:313-20.
149. Pinheiro GP, Helfenstein Junior M, Ferraz MB, Atra E. A short-term randomized controlled study with methotrexate in rheumatoid arthritis (Portuguese). *Revista Da Associacao Medica Brasileira* 1993;39:91-4.
150. Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO Jr, ym. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1985;28:721-30.
151. Prete PE, Zane J, Krailo M, Bulanowski M. Randomized trial of switching rheumatoid arthritis patients in remission with injectable gold to auranofin. *Clin Rheumatol* 1994;13:60-9.
152. Alarcon GS, Lopez-Mendez A, Walter J, ym. Radiographic evidence of disease progression in methotrexate treated and non-methotrexate disease modifying antirheumatic drug treated rheumatoid arthritis patients: A meta-analysis. *J Rheumatol* 1992;19:1868-73.
153. Wallace CA, Sherry DD. A practical approach to avoidance of methotrexate toxicity. *J Rheumatol* 1995;22:1009-12.
154. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW, ym. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *Arthritis Rheum* 1994;37:316-28.
155. Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, Moher D, Wells GA, Tugwell P. The efficacy of folic acid and folic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 1998;25:36-43.
156. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Cochrane library -98.
157. Blackburn Jr WVD, Prupas HM, Silverfield JC, ym. Tenidap in rheumatoid arthritis. A 24-week double-blind comparison with hydroxychloroquine-plus-piroxicam, and piroxicam alone. *Arthritis Rheum* 1995;38:1447-56.
158. Clark P, Casas E, Tugwell P, ym. Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119:1067-71.
159. Davis MJ, Dawes PT, Fowler PD, Clarke S, Fisher J, Shadforth MF. Should disease-modifying agents be used in mild rheumatoid arthritis? *Br J Rheumatol* 1991;30:451-4.
160. Esdaile JM, Suissa S, Shiroky JB, ym. A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis. The HERA study. *Am J Med* 1995;98:156-68.
161. Levy GD, Munz SJ, Paschal J, Cohen HB, Pince KJ, Peterson T. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis Rheum* 1997;40:1482-6.
162. Block JA. Hydroxychloroquine and retinal safety. *Lancet* 1998;317:771.
163. Blyth C, Lane C. Hydroxychloroquine retinopathy: is screening necessary? Intensive screening is not necessary at normal doses. *BMJ* 1998;316:716-7.
164. Wells G, ym. A meta-analysis of cyclosporine in rheumatoid arthritis. Cochrane Library 1998 Issue 2.
165. Wells G, Tugwell P. Cyclosporin A in rheumatoid arthritis: overview of efficacy. *Br J Rheumatol* 1993;32 Suppl 1:51-6.
166. van Rijthoven AW, Dijkman BA, Goei TH, ym. Comparison of cyclosporine and D-penicillamine for rheumatoid arthritis: a randomized, double blind, multicenter study. *J Rheumatol* 1991;18:815-20.

167. Ahern MJ, Harrison W, Hollingsworth P, *ym*. A randomised double blind trial of cyclosporin and azathioprine in refractory RA. *Aust NZ J Med* 1991;21:844-9.
168. Pasero G, Priolo F, Marubini E, *ym*. Slow progression of joint damage in early rheumatoid arthritis treated with cyclosporin A. *Arthritis Rheum* 1996;39:1006-15.
169. Zeidler HK, Kvien TK, Hannonen P, *ym*. Progression of joint damage in early active severe rheumatoid arthritis during 18 months of treatment: comparison of low-dose cyclosporin and parenteral gold. *Br J Rheumatol* 1998;37:874-82.
170. Feutren G. Renal morphology after cyclosporin A therapy in rheumatoid arthritis patients. International kidney biopsy registry of cyclosporin (Sandimmun) in autoimmune diseases. *Br J Rheumatol* 1993;32 Suppl 1:65-71.
171. Landewe RB, Goel The HS, van Ritjhoven AV, Rietveld JR, Breedveld FC, Dijkmans BA. Cyclosporine in common clinical practice: an estimation of the benefit/risk ratio in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21:1631-6.
172. CCC. The Cooperating Clinics Committee of the American Rheumatism Association. A controlled trial of gold salt therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1973;16:353-8.
173. ERC. The Research Sub-committee of the Empire Rheumatism Council. Gold therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1960;19:95-117.
174. Sigler JW, Bluhm GB, Duncan H, *ym*. Gold salts in the treatment on rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1974;4:21-6.
175. Ward JR, Williams HJ, Egger MJ *et al*. Comparison of auranofin, gold sodium thiomalate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1983;26:1303-15.
176. Katz *ym*. The efficacy and safety of auranofin compared to placebo in rheumatoid. *J Rheumatol (suppl)*, 1982;9:173-8.
177. Wenger, *ym*. Auranofin versus placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1983;75(6A):123-7.
178. Bombardier C, *ym*. Auranofin therapy and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1986;81:565-78.
179. Borg G, *ym*. Auranofin improves outcome in early rheumatoid arthritis: Results from a 2-year, double blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 1988;15:1747-54.
180. Multi-centre Trial Group. Controlled trial of D(-)penicillamine in severe rheumatoid arthritis. *Lancet* 1973;1:275-80.
181. Dixon A. St. J., Davies J, Dordmany TL, *ym*. Synthetic D(-)penicillamine in rheumatoid arthritis. Double-blind controlled study of a high and low dosage regimen. *Ann Rheum Dis* 1975;34:416-21.
182. Shiokawa Y, Horiuchi Y, Honma M, Kageyama T, Okada T, Azuma T. Clinical evaluation of D-penicillamine by multicentric double-blind comparative study in chronic rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977;20:1464-72.
183. Williams HJ, Ward JR, Reading JC, *ym*. Low-dose D-penicillamine therapy in rheumatoid arthritis. A controlled, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum* 1983;26:581-92.
184. Munro R, Capell HA. Penicillamine. *Br J Rheumatol* 1997;36:104-9.
185. Fries JF, Williams CA, Ramey D, Bloch DA. The relative toxicity of disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 1993;36:297-306.
186. Gaffney K and Scott DGI. Azathioprine and cyclophosphamide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:824-36.
187. Urowitz MB, Gordon DA, Smythe HA, Pruzanski W, Ogryzio MA. Azathioprine in rheumatoid arthritis. A double-blind cross-over study. *Arthritis Rheum* 1973;16:411-8.
188. Goebel KM, Janzen R, Joseph K, Borngen U. Disparity between clinical and immune responses in a controlled trial of azathioprine in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Pharmacol* 1976;9:405-10.
189. Woodland J, Chaput de Saintonge DM, Evans SJ, Sharman VL, Currey HL. Azathioprine in rheumatoid arthritis: double-blind study of full versus half doses versus placebo. *Ann Rheum Dis* 1981;40:355-9.
190. De Silva, Hazleman BL. Long-term azathioprine in rheumatoid arthritis: a double-blind study. *Ann Rheum Dis* 1981;40:560-3.
191. Larsen A, Petersson I, Svensson B. Podophyllin derivative (CPH82) compared with placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1989;28:124-7.
192. Bjerneoe O, Moen F, Nygaard H, Haavik TK, Svensson B. CPH-82 (Reumacon®) versus auranofin (Ridaura®). A 36-week study of their respective onset of action rates in RA. *Scand J Rheumatol* 1998;27:26-31.
193. Suarez-Almazor M E, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Rheumatoid arthritis (RA): cyclophosphamide versus placebo in RA (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 1998. Oxford: Update Software.
194. CCC. Cooperating Clinics Committee of the American Rheumatism Association. A controlled trial of cyclophosphamide in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1970;283:883-9.
195. Townes AS, Sowa JM, Shulman LE. Controlled trial of cyclophosphamide in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1976;19:563-73.
196. Scott DGI, Bacon BA, Allen C, Elson CJ, Wallington T. IgG rheumatoid factor, complement and immune complexes in rheumatoid synovitis and vasculitis: comparative and serial studies during cytotoxic therapy. *Clin Exp Immunol* 1981;43:54-63.
197. Scott DGI, Bacon PA, Tribe CR. Intravenous cyclophosphamide plus methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis. *Am J Med* 1984;76:377-84.
198. Cannon GW, Jackson CG, Samuelson CO, Ward JR, Williams HJ, Clegg DO. Chlorambucil therapy in rheumatoid arthritis: clinical experience in 28 patients and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 1985;15:106-118.
199. Deschenes G, Prieur AM, Hayem F, Broyer M, Gubler MC. Renal amyloidosis in juvenile chronic arthritis: evolution after chlorambucil treatment. *Pediatr Nephrol* 1990;4:463-9.
200. Berglund K, Thysell H, Keller C. Results, principles and pitfalls in the management of renal AA-amyloidosis: a 10-21 year follow-up of 16 patients with rheumatic disease treated with alkylating cytostatics. *J Rheumatol* 1993; 20:2051-7.
201. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, *ym*. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18.
202. Scott DL, Pawes PT, Tunn E, *ym*. Combination therapy with gold and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: a prospective, randomized placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1989;28:128-33.
203. Ferraz MB, Pinheiro GR, Helfenstein M, *ym*. Combination therapy with methotrexate and chloroquine in rheumatoid arthritis. A multicenter randomized placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol* 1994;23:231-6.
204. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, *ym*. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:137-41.
205. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, *ym*. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287-91.
206. Verhoeven AC, Boers M, Tugwell P. Combination therapy in rheumatoid arthritis; updated systematic review. *Br J Rheumatol* 1998;37:612-9.
207. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The efficacy and toxicity of combination therapy in rheumatoid arthritis. A meta-analysis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1487-91.
208. Boers M, Ramsden M. Long-acting drug combinations in rheumatoid arthritis: a formal overview. *J Rheumatol* 1991;18:316-24.
209. Taylor WJ, Corkill MM, Rajapasko CNA. A retrospective review of yttrium-90 synovectomy in the treatment of knee arthritis. *Rheumatology* 1997;36:1100-50.
210. Gumpel JM, Roles NS. A controlled trial of intra-articular radio-colloids versus surgical synovectomy in persistent synovitis. *Lancet* 1975;7905:488-9.
211. Lee P. The efficacy and safety of radiosynovectomy (ed). *J Rheumatol* 1982;9:165-8.
212. Sholter D, Davis P. Radiochemical synovectomy (ed). *Scand J Rheumatol* 1997;26:337-41.
213. Grob D, Dvorak J, Panjandi MM, Antinnes JA. The role of plate and screw fixation in occipitocervical fusion in rheumatoid arthritis. *Spine* 1994; 19:2545-51.
214. Pahle JA. Experiences with synovectomy of the shoulder. *Rheumatology* 1988;12:31-9.
215. Petersson CJ. Painful shoulders in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1986;15:275-9.
216. Tressel W, Köhler G, Mohing W. Synovectomy of the shoulder joint in rheumatoid arthritis of the shoulder. *Rheumatology* 1988;12:40-5.
217. Ferlic DC, Patchett CE, Clayton ML, Freeman AC. Elbow synovectomy in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1987;220:119-25.
218. Hämäläinen M. Epidemiology of upper limb joint affections in rheumatoid arthritis. Kirjassa: Baumgartner H, Dvorak J, Grob D, Munzinger U, Simmen BR, toim. Rheumatoid arthritis. Current trends in diagnostics, conservative treatment, and surgical reconstruction. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1995, s. 158-61.
219. Ranawat CS, Dorr LD, Inglis AE. Total hip arthroplasty in protrusio acetabuli of rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg (Am)* 1980;62A:1059-65.
220. Raunio P, Lehtimäki M, Eerola M, Hämäläinen M, Pulkki T. Resection arthroplasty versus arthrodesis of the first metatarsophalangeal joint for hallux valgus in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1987;11:173-8.
221. Harris ED. The influence of temperature and fibril stability on degradation of cartilage collagen by rheumatoid synovial collagenase. *N Eng J Med* 1974;290:1-6.

222. Dellhag B, Wollersjö I, Bjelle A. Effect of active hand exercise and wax bath treatment in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res* 1992;5:87-92.
223. Lyngberg K, Danneskiöld-Samsøe B, Halskov O. The effect of physical training on patients with rheumatoid arthritis: changes in disease activity, muscle strength and aerobic capacity. A clinically controlled minimized cross-over study. *Clin Exp Rheumatol* 1988;6:253-60.
224. Ekdahl C, Andersson SI, Moritz U, Svensson B. Dynamic versus static training in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1990;19:17-26.
225. van den Ende CH, Hazes JM, le Cessie S, ym. Comparison of high and low intensity training in well controlled rheumatoid arthritis. Results of randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 1996;55:798-805.
226. Danneskiöld-Samsøe B, Lyngberg K, Risum T, Telling M. The effect of water exercise therapy given to patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rehabil Med* 1987;19:31-5.
227. Hall J, Skevington SM, Maddison PJ, Chapman K. A randomized controlled trial of hydrotherapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1996;9:206-15.
228. Nordemar R, Ekblom B, Zacharsson L, Lundqvist K. Physical training in rheumatoid arthritis: a controlled long-term study. I. *Scand J Rheumatol* 1981;10:17-23.
229. Nordemar R, ym. Physical training in rheumatoid arthritis. A controlled long-term study.II. Functional capacity and general attitudes. *Scand J Rheumatol* 1981; 10:25-30.
230. Nordenskiöld U. Elastic wrist orthoses. Reduction of pain and increase in grip force for women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1990;3:158-62.
231. Mäksä GL. Nivelreumaa sairastavien toiminta- ja työkyvyn enuste. Kansaneläkelaitoksen julkaisuja 1981:AL:16.
232. Brus HLM, van der Laar MAFJ, Taal E, Rasker JJ, Wiegman O. Effect of patient education on compliance with basic treatment regimens and health in recent onset active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1998;57:146-51.
233. Holman HR, Lorig KR. Patient education: essential to good health care for patients with chronic arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;30:1371-3.
234. Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, ym. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. Results of a randomized, placebo-controlled, phase II study. *Arthritis Rheum* 1995;38:1595-603.
235. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, ym. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicenter trial. *Lancet* 1999;353:259-66.
236. Konttinen YT, Valleala H, Honkanen V, ym. Tuumorinekroositekijämodulaattorit nivelreuman hoidossa. *Duodecim* 1999;115:1969-76.

SUOMEN REUMATOLOGISEN YHDISTYKSEN ASETTAMA HOITOSUOSITUSTYÖRYHMÄ

Vetäjä

MARKKU HAKALA, dosentti
OYS

Jäsenet

PEKKA HANNONEN, dosentti
Keski-Suomen keskussairaala

TAPANI HELVE, dosentti
Malmin sairaala

MARKKU KORPELA, dosentti
TAYS

ILKKA KUNNAMO, LKT
Saarijärven-Karstulan seudun terveystakeskus (Käypä hoito -toimittaja)

TIMO MÖTTÖNEN, dosentti
TYKS

Muut asiantuntijat

MARTTI HÄMÄLÄINEN, professori
OYS

RISTO ISOMERI, yllääkäri
Reumasäätien sairaala

LEENA LAASONEN, dosentti
HYKS