

TUTKIMUSSUUNNITELMA

Kehitys reumasairauksien ilmaantuvuudessa, reumapotilaiden lääkehoidossa, kuntoutusresurssien käytössä, liitännäissairauksien esiintymisessä, työ- ja toimintakyvyttömyyden ja kuoleman riskissä sekä näihin liittyvät yhteiskunnalliset kustannusmuutokset Suomessa vuodesta 2000 vuoteen 2018-2019 sekä vuosina 2000-2014 reumalääkityksen 202-erityiskorvattavuuden saaneiden reumapotilaiden riski saada COVID-19-infektio taustaväestöön verrattuna

Tutkimusryhmämme on aiemmin selvittänyt, että vuosina 2000-2007 reumalääkityksen erityiskorvattavuus (koodi 202) myönnettiin Suomessa vuosittain noin 3000 henkilölle. Nivelreuman ilmaantuvuus pysyi ennallaan, keskimäärin 44 tapausta 100.000 aikuista kohden vuodessa (Puolakka ym. 2010). Vuosituhannen vaihteen jälkeen nivelreumaan sairastuneiden työkyvyttömyyden riski väheni oleellisesti (Rantalaiho ym. 2012), eikä heidän ikä- ja sukupuolivakioitu kuolleisuutensa ollut enää suurempaa kuin taustaväestöllä (Puolakka ym. 2010). Saman aikaan nivelreuman hoito muuttui voimaperäisemmäksi, kun aloituslääkitykseksi enenevästi valittiin antireumaattien yhdistelmä (Rantalaiho ym. 2011).

Kolmen perinteisen antireumaatin ja kortisonin kombinaatiolla saavutetaan tuoreessa nivelreumassa remissio valtaosalla potilaista eikä biologisen lääkkeen lisääminen aloituslääkitykseen tuo lisätehoa. Biologisille reumalääkkeille on sen sijaan selkeä indikaatio aloituslääkityksen epäonnistuessa, ja käyttö onkin yleistynyt aiheuttaen huomattavan kasvun lääkekustannuksissa. Muiden hoitoresurssien tarpeen ja työkyvyttömyyden väheneminen ovat kompensoineet suuria lääkekustannuksia.

Reumasairauksien huomattavan yhteiskunnallisen ja ekonomisen vaikutuksen takia on pidemmän ajan seurantatiedon saanti monin tavoin merkityksellistä.

Tutkimuskysymykset

- Tutkimus selvittää vuosina 2000–2014 sairastuneiden reumapotilaiden: 1) lääkkeiden ja muiden hoitoresurssien käyttöä ja kustannuksia, 2) työkyvyttömyyspäiviä ja niistä aiheutuneita tuotantopanosmenetyksiä, 3) lääkinnällistä kuntoutusta, 4) ammatillista kuntoutusta, 5) käytettyjen taloudellisten voimavarojen yhteyttä työkyvyttömyyspäiviin ja tuotantopanosmenetykseen, 6) liitännäissairauksia, 7) tartuntatautiriskiä etenkin alttiutta COVID-19-tartuntaan ja 8) kuolleisuutta.
- **Jatkotutkimus** selvittää reumasairauksien ilmaantuvuuden kehitystä vuodesta 2014 eteenpäin

Tutkimusaineisto ja menetelmät

Kyse on rekisteritutkimuksesta, johon lähtötiedot on saatu seuraavista rekistereistä:

- 1) Kelan rekisteri erityiskorvattavia lääkkeitä saavista henkilöistä, josta on poimittu 202-erityiskorvattavuuspäätöksen saaneet potilaat vuosilta 2000-2014

- 2) Väestörekisterikeskus (VRK) on poiminut kullekin potilaalle kolme iän, sukupuolen ja asuinpaikan suhteen kaltaistettua verrokkia

Vuosilta 2000-2015 potilaiden ja verrokkien

- 3) ostamat lääkkeet Kelan lääkekorvausrekisteristä (ATC-koodit A02B, A07A, A07E, A10, C01–C04, C06–C10, G03, H01–H03, J01–J05, L01, L04, M01, M04, M05, N02, N03, N05, N06, P01, R03)
- 4) liitännäissairaudet Kelan erityiskorvausrekisteristä
- 5) sairausvakuutuksen päivärahajaksot
- 6) kuntoutustuki- ja eläkepää tökset Kelan ja Eläketurvakeskuksen (ETK) rekistereistä,
- 7) kuntoutuspää tökset Kelan ja ETK:n rekistereistä
- 8) tulotiedot Kelasta

Tilastokeskuksen tiedot kuolinsyistä, ammatti- ja koulutustiedot sekä tieto sosiaaliekonomisesta (sose) asemasta; ammatti- ja sose-tiedot vuosilta 1995 ja 2000 sekä 2004 alkaen vuosittain.

Kohtien 1) ja 2) tietopoiminnat ovat toteutuneet niin, että Kela on poiminut 64 764 reumapotilasta ja Väestörekisterikeskus on etsinyt kullekin potilaalle kolme verrokkia. Tälle noin 259 000 henkilön joukolla Kela on poiminut kohtien mukaiset rekisteritietonsa. Tilastokeskuksen tietolupa myönnetty vuoden 2019 loppuun. Poiminta tapahtuu loppuvuodesta 2020.

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos on poiminut seuraavat rekisteritiedot koko 259 000 potilaan tutkimusjoukolla ajalta 2000-2016. Lupa aineiston laajennukseen vuosille 2018-2019 on saatu ja poiminnat ovat käynnistyneet.

A) Hoitoilmoituksen (HILMO) perustiedot

- Koodi
- Koodin tarkennin
- Palveluala
- Erikoisala

Potilasta/asiakasta kuvaavat tiedot

- Henkilötunnus (muuten koodiksi)
- Kotikunta
- Ulkomailla asuvan kotimaan koodi

Potilaan/asiakkaan saama hoito ja asiakkuuden perusteet

- Hoitoon tulon syy
- Diagnoosit
- Ulkoinen syy
- Tapaturmatyyppi
- Hoivan tarve tullessa / lähtiessä / laskentahetkellä
- Toimenpidepäivä (1. toimenpide)
- Toimenpiteet
- Pitkäaikaishoidon päätös (kyllä/ei)
- Potilas on vaativa sydänpotilas (kyllä/ei)

Hoidosta poistuminen

- Hoidosta lähtöpäivä
- Jatkohoito/minkä palvelujen piiriin
- Jatkohoitoyhteisön koodi ja sen tarkennin

Vaativien sydänpotilaiden toimenpiteiden lisätiedot

- Toimenpidetyyppi
- Toimenpidelaji
- Suorituskyky (NYHA)
- Riskipisteet
- Komplikaatiot
- Toimenpiteen kiireellisyys

B) Perusterveydenhuollon avohoidon hoitoilmoitus (avo-HILMO) vuodesta 2011

- Asiakkaan henkilötunnus (muutetaan koodiksi)
- Asiakkaan kotikunta
- Asiakkaan asuinpaikan postinumero
- Palveluntuottaja

Palvelutapahtumaa kuvaavat tiedot:

- Käyntipäivä ja kellonaika, aloitusaika
- Käyntipäivä ja kellonaika, lopetusaika
- Ammatti (hoidon antaja)
- Palvelun toteuttaja
- Palvelumuoto
- Yhteystapa
- Kävijäryhmä
- Hoidon kiireellisyys
- Käynnin luonne
- Ensikäynti
- Käyntisytt/diagnoosit
- Ulkoinen syy (tapaturmat)
- Tapaturmatyyppi
- Toimenpiteet
- Rokotustiedot ja lääkitystiedot
- Fysiologiset mittaukset
- Hammashuollon karioitumisindeksit
- Hammashuollossa ienkudoksen tila
- Tupakointi

Seuraaviin rekisteritietoihin on saatu lupa vuosille 2000-2018, ja poiminnot käynnistyneet

C) Epämuodostumarekisteri

D) Implanttirekisteri

E) Näkövammarekisteri

F) Syntyneiden lasten rekisteri

G) Syöpärekisteri

- Kliininen ilmoitus
- Henkilötiedot
 - henkilötunnus
- Kasvainta koskevat tiedot
 - diagnoosi
 - lähtöelin (topografia eli sijainti)

- histologinen tyyppi (morfologia)
- toteamis aika ja -tapa
- kasvaimen puoli parillisissa elimissä
- levinneisyys
- hoidon toteutuma

H) Tartuntatautirekisteri päivitettyä ajankohtaiseen dataan
Maailmanlaajuinen COVID-19-epidemia on aiheuttanut ennäkemättömän yhteiskunnallisen poikkeustilanteen, mutta tarjoaa samalla ainutkertaisen mahdollisuuden selvittää reumatauteja sairastavien henkilöiden alttiutta virukselle valmiissa potilas-verrokkikohortissamme. Olemme saaneet tietoluvan, joka ulottuu päiväkohtaisesti tuoreimpaan tartuntatautirekisteriaineistoon. Tietopoiminta tapahtuu, kun COVID-19-infektioita on kertynyt riittävä määrä tutkimuskysymykseen vastaamista varten.

THL:n rekisteritietoja käytetään reumasairauksiin liittyvien palvelujen käytön ja komorbiditeettien, tartuntatautiriskin sekä reumasairauksien riskitekijöiden tutkimiseen.

Systeemisen skleroosin komplikaatioista, ennusteesta ja sosioekonomista vaikutuksista on erillinen LT Johanna Huhtakankaan tutkimussuunnitelma (liite).

Taloudellisessa arvioinnissa lasketaan suorat kulut lääkehoidoista, muusta hoitoressurssien käytöstä ja kuntoutustoimenpiteistä. Epäsuorat kustannukset arvioidaan sairausvakuutuksen päivärahajaksojen, hoidoista ja kuntoutuksesta aiheutuvien työpäivämenetysten, työkyvyttömyyseläkkeiden ja kuolleisuuden perusteella. Jotta voidaan tutkia taloudelliseen tilanteen vaikutusta reumasairauksiin sairastumisiin, hoitoon hakeutumiseen ja hoitopalvelujen saantiin, on Kelasta saatu potilaiden ja verrokkien tulotiedot sairastumisvuodelta sekä kahta sitä edeltäneeltä ja kahta seuranneelta verovuodelta.

Jatkotutkimukseen haetaan Kelasta

1. vuosilta 2015-2020 ensimmäisen 202-korvattavuuden saaneet potilaat vuosina 2000-2014 sairastuneiden ja verrokkien sekä e.m. vuosina 2015-2020 sairastuneiden potilaiden vuosina 2015-2020
2. ostamat lääkkeet lääkekorvausrekisteristä (ATC-koodit A02B, A07A, A07E, A10, C01–C04, C06–C10, G03, H01–H03, J01–J05, L01, L04, M01, M04, M05, N02, N03, N05, N06, P01, R03; vuodesta 2000 alkaen A12A)
3. liitännäissairaudet erityiskorvausrekisteristä (myönnettyt erityiskorvattavuudet)

Tutkimustulosten hyödyntäminen ja julkaisusuunnitelma

Tutkimusaineisto on kansainvälisestäkin ajatellen ainutlaatuisen laaja. Tutkimushanke tuottaa tuoretta ja yksityiskohtaista tietoa reumasairauksien epidemiologiasta ja sosioekonomisesta impaktista. Kahdenkymmenen vuoden tarkastelu aika mahdollistaa pitkän ajan muutosten luotettavan havaitsemisen. Tutkimustiedosta on hyötyä terveydenhuollon ja sosiaalivakuutuksen hallinnossa ja kehittämisessä.

Olemassa oleva laaja potilas- ja väestöverrokkiaineisto tarjoaa ainutlaatuisen mahdollisuuden tutkia kansainvälisesti kiinnostavaa kysymystä reumasairauspotilaiden alttiudesta saada COVID-19-viruksen aiheuttama infektio vuoden 2020 käynnistyneen epidemian aikana.

Tutkimushankkeessa on tässä vaiheessa mukana kuusi väitöskirjatutkijaa. Tutkimustulokset raportoidaan reumatologian alan johtavissa kansainvälisissä julkaisuissa.

Tutkimuksen eettiset näkökohdat ja tietosuojakysymykset

Tutkimuksen aineistona on viranomaisrekistereissä oleva tieto, joiden hyödyntäminen ei edellytetä potilaskohtaisia suostumuksia. Tutkimushenkilöistä on tehty rekisteri ja kullekin henkilölle annetaan koodinumero, joka toimii avaimena tietojen yhdistämiseen ja takaa anonymiteetin. Aineisto on tallennettu Medcare Oy:n hallussa olevaan STATA-tietokantaohjelmistoon suojattuina (lukittu tila, salasana) aihekokonaisuuksina. Nykyinen tietojen käyttöluva on myönnetty vuoden 2023 loppuun. Sen jälkeen aineisto hävitetään. Tutkimuksesta raportoidaan ja tulokset julkaistaan sellaisessa muodossa, että henkilöiden nimet tai muut tiedot eivät ole identifioitavissa.

Tutkimusryhmä

Johtoryhmä:

Dosentti, reumatologi Kari Puolakka, Helsingin yliopisto (päättökija)

Dosentti, reumatologi Vappu Rantalaiho, TaY ja TAYS (lääkehoidot, työkyky, kustannukset)

Dosentti, tutkijalääkäri Lauri Virta (Kelan rekisteriaineistojen asiantuntija)

Biostatistikko Hannu Kautiainen, Folkhälsan ja Medcare Oy (aineiston hallinta, statistiset analyysit)

Muut tutkijat:

Professori Tuulikki Sokka-Isler, Itä-Suomen yliopisto ja KSSH (SLE ja COVID-19)

Dosentti Paula Vähäsalo, OY ja OYKS (lastenreuma)

LT Johanna Huhtakangas, Itä-Suomen yliopisto ja KYS (systeeminen skleroosi ja COVID-19)

LT Anna Karjalainen, OYS (COVID-19)

LT, reumatologi Pia Elfving, KYS (SLE)

Meneillään olevat väitöskirjatutkimukset:

Lastenreumaan sairastuneiden aikuistuminen (SLE)

COVID-19

Insidenssi

Systeeminen skleroosi

Systeeminen skleroosi

Tutkimuksen rahoitus

Kela on aikoinaan myöntänyt rahoituksen 2000-2015 tutkimusdatan poiminnan kuluihin. Lisäksi eräät tutkijat ovat saaneet henkilökohtaista VTR-tukea. Päättökija on vuonna 2019 saanut Viipurin tuberkuloosisäätiöltä 5000 euron apurahan.

Päättökijan yhteystiedot:

Kari Puolakka

kari.puolakka@fimnet.fi

040 8354 734

Tutkimusryhmämme tähän mennessä julkaisemat rekisteritutkimusraportit:

Uudesta rekisteriaineistosta:

1. Puolakka K, Kautiainen H, Rantalaiho V, Virta L, Sokka-Isler T, Haanpää M. Nivel- ja selkäranka-reumapotilaiden työkyvyttömyyden riskissä on huomattavia eroja sairaanhoitopiirien välillä. *S Lääkäril* 2019;74:754-60.
2. Kyllönen MS, Kautiainen H, Puolakka K, Vähäsalo P. The mortality rate and causes of death among juvenile idiopathic arthritis patients in Finland. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37:508-11
3. Muilu P, Rantalaiho V, Kautiainen H, Virta LJ, Eriksson JG, Puolakka K. Increasing incidence and shifting profile of idiopathic rheumatic diseases in adults during this millennium. *Clin Rheumatol* 2019;38:555-62
4. Pohjankoski H, Kautiainen H, Virta LJ, Puolakka K, Rantalaiho V. Trends towards more active introduction of drug therapy emphasizing methotrexate and biologic agents, for juvenile idiopathic arthritis during 2006–2015 in Finland. *Clin Rheumatol* 2020;39:263-8.
5. Muilu P, Rantalaiho V, Kautiainen H, Virta LJ, Puolakka K. Opioid use among 12 115 patients with early inflammatory arthritides compared to general population. *J Rheumatol* 2020;47:1285-1292
6. Muilu P, Rantalaiho V, Kautiainen H, Virta LJ, Eriksson JG, Puolakka K. First-year drug therapy of new-onset rheumatoid and undifferentiated arthritis: a nationwide register-based study. *BMC Rheumatol*. 2020;4:34
7. Rebane K, Aalto K, Haanpää M, Puolakka K, Virta LJ, Kautiainen H, Pohjankoski H. Initiating disease modifying antirheumatic drugs rapidly reduces purchases of analgesic drugs in juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2020 Jul 20:1-6. Online ahead of print.

Lähetetty arvioitavaksi:

1. Kyllönen MS, Ebeling H, Puolakka K, Kautiainen H, Vähäsalo P. Psychiatric disorders in incident patients with juvenile idiopathic arthritis - a case-control cohort study
2. Muilu P, Rantalaiho V, Kautiainen H, Virta LJ, Puolakka K. Opioid use in early axial spondyloarthritis in Finland
3. Kariniemi S, Rantalaiho V, Virta LJ, Puolakka K, Sokka-Isler T, Elfving P. Multimorbidity among incident Finnish systemic lupus erythematosus patients during 2000-2017

Vanhasta aineistosta:

1. Elfving P, Puolakka K, Rantalaiho V, Kautiainen H, Virta LJ, Kaipainen-Seppänen O. Impact of early systemic lupus erythematosus on work disability – results from the Finnish nationwide register 2000-2007. *Clin Rheumatol* 2018;37:1413-6
2. Elfving P, Puolakka K, Kautiainen H, Virta LJ, Pohjolainen T, Kaipainen-Seppänen O. Profile of initial drug therapy in paediatric systemic lupus erythematosus in Finland, 2000-2007. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:352
3. Elfving P, Puolakka K, Kautiainen H, Virta LJ, Pohjolainen T, Kaipainen-Seppänen O. Drugs used in incident systemic lupus erythematosus - results from the Finnish nationwide register 2000-2007. *Lupus*. 2016;25:666-70
4. Martikainen JA, Kautiainen H, Rantalaiho V, Puolakka KT. Longterm work productivity costs due to absenteeism and permanent work disability in patients with early rheumatoid arthritis: A nationwide register study of 7831 Patients. *J Rheumatol*. 2016;43:2101-2105.

5. Elfving P, Puolakka K, Kautiainen H, Virta LJ, Pohjolainen T, Kaipiainen-Seppänen O. Drugs used in incident systemic lupus erythematosus - results from the Finnish nationwide register 2000-2007. *Lupus*. 2016; 25:666-70.
6. Kerola AM, Kauppi MJ, Nieminen TV, Rantalaiho V, Kautiainen H, Puolakka K. No increased cardiovascular mortality among early rheumatoid arthritis patients: a nationwide register study. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33:391-8
7. Kerola AM, Nieminen TV, Virta LJ, Kautiainen H, Kerola T, Pohjolainen T, Kauppi MJ, Puolakka K. No increased cardiovascular mortality among early rheumatoid arthritis patients: a nationwide register study. *Clin Exp Rheumatol* 2015 ;33:391-8.
8. Relas H, Kautiainen H, Puolakka K, Virta LJ, Leirisalo-Repo M. Survival of disease-modifying antirheumatic drugs used as the first antirheumatic medication in the treatment of ankylosing spondylitis in Finland. A nationwide population-based register study. *Clin Rheumatol*. 2014;33:1135-8.
9. Martikainen JA, Krol M, Rantalaiho V, Kautiainen H, Puolakka K. Long-term work productivity costs among subjects with early rheumatoid arthritis - A nationwide analysis based on 7,831 subjects' sickness absence days and income. *Value Health*. 2014;17:A383.
10. Kerola AM, Nieminen TV, Kauppi MJ, Kautiainen H, Puolakka K, Virta LJ, Kerola T. Increased risk of levothyroxine-treated hypothyroidism preceding the diagnosis of rheumatoid arthritis: a nationwide registry study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:455-9
11. Elfving P, Puolakka K, Kautiainen H, Virta LJ, Pohjolainen T, Kaipiainen-Seppänen O. Mortality and causes of death among incident cases of systemic lupus erythematosus in Finland 2000-2008. *Lupus*. 2014;23:1430-4.
12. Elfving P, Puolakka K, Kautiainen H, Virta LJ, Pohjolainen T, Kaipiainen-Seppänen O. Incidence of systemic lupus erythematosus in Finland, 2000-2007, a nationwide study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:953-5.
13. Kerola AM, Kauppi MJ, Nieminen TV, Rantalaiho V, Kautiainen H, Kerola T, Virta LJ, Pohjolainen T, Puolakka K. Psychiatric and cardiovascular comorbidities as causes of long-term work disability among individuals with recent-onset rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2014; 29:1-6.
14. Rantalaiho VM, Kautiainen H, Järvenpää S, Virta L, Pohjolainen T, Korpela M, Möttönen T, Puolakka K. Decline in work disability caused by early rheumatoid arthritis: results from a nationwide Finnish register, 2000-8. *Ann Rheum Dis* 2013;72:672-7.
15. Kerola A, Kerola T, Kauppi M, Kautiainen H, Virta L, Puolakka K, Nieminen T. Cardiovascular comorbidities antedating the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1826-9.
16. Hämäläinen H, Kautiainen H, Pohjolainen T, Virta L, Järvenpää S, Puolakka K. Use of osteoporosis drugs in patients with recent-onset rheumatoid arthritis in Finland. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:835-8.
17. Pohjankoski H, Latva K, Kautiainen H, Säilä H, Klaukka T, Virta L, Puolakka K, Pohjolainen T, Savolainen A. First-year purchases of disease-modifying drugs of incident patients with chronic juvenile arthritis in Finland. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:878-81
18. Rantalaiho V, Kautiainen H, Virta L, Korpela M, Möttönen T, Puolakka K. Trends in treatment strategies and the usage of different disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis in Finland. Results from a nationwide register in 2000-2007. *Scand J Rheumatol*. 2011;40:16-21.
19. Puolakka K, Kautiainen H, Pohjolainen T, Virta L. No increased mortality in incident cases of rheumatoid arthritis during the new millennium. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:2057-8.
20. Puolakka K, Kautiainen H, Pohjolainen T, Virta L. Rheumatoid arthritis (RA) remains a threat to work productivity: a nationwide register-based incidence study from Finland. *Scand J Rheumatol*. 2010;39:436-8.