



LÄÄKETIETEELLINEN AIKAKAUSKIRJA 1/2017

DUODECIM

133. vuosikerta | www.duodecimlehti.fi | 11.1.2017

Leikkausta
edeltävät
riskipisteytykset

Selektiiviset
progesteroni-
reseptorin
muuntelijat

Huumeiden
terveysriskit
Suomessa
– voiko niitä
hallita?

100 vuotta



UUDET TOSIELÄMÄN
TIEDOT TUKEVAT
ELIQUIS®-VALMISTEEN
HYVÄÄ TEHO- JA
VERENVUOTOPROFIILIA^{1,6}

Tehokkaampi
aivohalvauksen
estossa
kuin varfariini^{1*}

Eliquis®
apiksabaani

Vähemmän
merkittäviä
verenvuotoja
kuin varfariinilla^{1†}

VAIN ELIQUIS® TARJOAA MOLEMMAT EDUT¹⁻⁵

Aivohalvauksen ehkäisyyn ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavilla^{4,5}



NYT
SAATAVANA MYÖS
KOMBINAATIO KÄYTÖSSÄ

OPDIVO
(nivolumabi)[®]

*Tuo lisäelinaikaa, jota olet odottanut.*¹⁻⁶



**OPDIVO – Uudet indikaatiot
ennätysvauhdilla toisen linjan
NSCLC:n sekä munuais-
karsinoman hoitoon!**



Paikallisesti edenneen tai
etäpesäkkeisen ei-pieni-
soluisen keuhkosityövän
(NSCLC) hoitoon
2. linjassa¹

OPDIVO
(nivolumabi)



Edenneen munuais-
karsinoman hoitoon
2. linjassa¹

OPDIVO
(nivolumabi)

**Ensimmäinen ja
ainoa I-O
yhdistelmähoito
edenneen mela-
nooman hoitoon¹**



**Monoterapiana tai yhdistelmä-
hoitona ipilimumabin kanssa**
aikuisten edenneen melanooman
hoitoon (jota ei voida kirurgisesti
poistaa tai joka on metastasoinut)¹

OPDIVO + YERVOY
(nivolumabi) (ipilimumabi)
YHDISTELMÄHOITO



Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Lisätietoa osoitteesta **www.opdivo.fi**



Bristol-Myers Squibb

DUODECIM

TOIMITUKSELTA

3 Askel parempaan?

Janne Rapola

PÄÄKIRJOITUKSET

5 Komplisoitumaton divertikuliitti

Juha Mali, Panu Mentula, Ari Leppäniemi
ja Ville Sallinen

7 Leikkausta edeltävien riskipisteytysten riskit

Elina Reponen ja Miikka Korja

KATSAUKSET



19 Luontoaskel tarttumattomien tulehdustautien torjumiseksi

Tari Haahtela, Ilkka Hanski, Leena von Hertzen,
Pekka Jousilahti, Tiina Laatikainen, Mika Mäkelä,
Pekka Puska, Kari Reijula, Kimmo Saarinen,
Erkki Vartiainen,
Tuula Vasankari ja
Suvi Virtanen

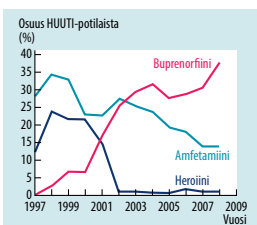


27 Selektiiviset progesteronireseptorin muun- telijat: uusia mahdollisuuksia gynekologiseen hormonihoitoon

Nanna Sarvilinna, Leila Unkila-Kallio, Päivi Härkki,
Aila Tiitinen ja Oskari Heikinheimo

34 Huumeiden terveysriskit Suomessa – voiko niitä hallita?

Jussi Kauhanen ja Jari Tiihonen



43 Kuinka tunnistaa DRESS, yleisoireinen lääkeainereaktio?

Piia Sarajärvi, Minna Kubin, Kaisa Tasanen
ja Laura Huilaja

52 Ketamiini masennuksen hoitona

Tero Taiminen

NÄIN TUTKIN

61 Endometriosisin magneettikuvaus- diagnoosi

Eija Pääkkö ja Maarit Niinimäki

ALKUPERÄISTUTKIMUS

68 Kutsuntaikäisten poikien syömishäiriöoireilu – väestöpohjainen MOPO-tutkimus

Marjukka Nurkkala, Raija Korpelainen, Anna-Maria
Teeriniemi, Sirkka Keinänen-Kiukaanniemi
ja Marja Vanhala

TUTKIMUS JA OPETUS

77 Luotettavasti osoitettu pätevyys (EPA) uudis- taa erikoislääkäriskoulutuksen käytäntöä

Leila Niemi-Murola

TAPAUKSELSTUS

85 Psoriaatikon vaikea hypotermia

Harri Ruhanen, Satu Wastimo ja Matti Reinikainen

PALKINNOT

90 Valokuvakilpailu on ratkennut

96 ReijoWaraan palkinto silmänpainemittarin
keksijä Antti Kontiolalle

VIIKON KOLLEGA

98 Äyräpään palkinnon saa Mikael Knip:

”Tutkimusryhmiin tarvitaan eri vaiheessa
olevia ja eri tieteenalajoja edustavia tutkijoita.”



= Artikkelit ovat avoimia kaikille



= Toimitus suosittelee erityisesti opiskelijoille

ERIKOISLÄÄKÄRIN UUTISET

9 Tieteestä

Peppi Karppinen

11 Yleislääketiede

Aleksi Varinen

13 Neurologia

Pentti Tienari ja Perttu J. Lindsberg

14 Geriatria

Timo Strandberg

15 Naistentaudit ja synnytysoppi

Mervi Halttunen-Nieminen

16 Korva-, nenä- ja kurkkutaudit

Antti Mäkitie

17 Anestesiologia ja tehohoito

Jaakko Långsjö

IN PRESS

89 Prolyylioligopeptidaasin estäjällä Parkinsonin tautia vastaan?

J Neurosci

KUUKAUDEN KUVA

100 Vauvan punoittava napa

Sonja Strang-Karlsson ja Harri Saxén



KÄYPÄ HOITO -SUOSITUS

101 Hampaan juurihoito

Tiivistelmä

VINKISTÄ VIHÄ

103 Suolipotilaan sokeutuminen

Fredrik Åberg ja Heikki Mäkisalo

DUODECIMIN TOIMINTAA

107 Ensimmäiset Vältä viisaasti -suositukset julkaistu

107 Niilo-palkinnot jaettu

KOLUMNI



108 Geenipuhe tarjoilee kevyttiedettä

Esa Väliaverron

AJANKOHTAISTA LÄÄKÄRIN KÄSIKIRJASTA

113 Crohnin tauti

Taina Sipponen

ILMOITUKSET

12 Mindfulness lääkärin työssä

67 Maud Kuistilan Muistosäätiön tutkimusapurahat

104 Kutsu seminaariin: Sydänpotilaiden kuntoutus Suomessa

106 Ohjauspaja: työkaluja ja tukea seminaariin

Takakansi Terveystta taiteesta -seminaari

Aikakauskirja Duodecim
juhlistaa Suomen
satavuotista itsenäisyyttä

SUOMI



Toimitukselta

Askel parempaan?

Sodat, pakolaiskriisi, nouseva nationalismi ja suurvaltojen pullistelu täyttivät otsikot vuonna 2016. Hyvät uutiset jäivät huonojen varjoon: Lancetissa julkaistussa Global Burden of Disease tutkimuksessa osoitettiin eliniän odotteen lisääntyneen maailmanlaajuisesti peräti 10 vuodella 35 viime vuoden aikana. Muutos on huomattava mutta saanut kovin vähän näkyvyyttä. Äiti- ja imeväiskuolleisuus, tartuntatautikuolemat (muun muassa malariaan ja HIV:hen) ja nälkäkuolemat ovat vähentyneet. Niissä maissa, joissa käänne on tapahtunut huonompaan suuntaan, sen on yleensä aiheuttanut sota. Kuolinsyiden globaali painopiste on siirtymässä kroonisiin tarttumattomiin tauteihin.

Elintasomme parannuttua olemme ilmeisesti ajautuneet fysiologiamme kannalta liian kauaksi luontokontakteista. Immunitettimme on hämillään ja lyö ohi tai yli. Tässä vuoden 2017 ensimmäisessä numerossamme Tari Haahtela esittää vaikutusvaltaisen kirjoittajaryhmänsä kanssa "luontoaskelta" tarttumattomien tulehdustautien ehkäisemiseksi. Kirjoitus on mielenkiintoista luettavaa ja herättää ajatuksia, niin kuin hyvän artikkelin kuuluukin. Kirjoitus on ensimmäinen itsenäisyyden juhluvuoden kunniaksi julkaistavien "Suomi 100 vuotta" artikkelimme sarjassa. Aikakauskirja kunnioittaa juhluvuotta katsomalla rohkeasti ja luottavaisesti eteenpäin.

Teemme hartiavoimin töitä parhaan mahdollisen tiedon välittämiseksi lukijoillemme tänäkin vuonna. Tutustukaa myös uusiin nettisivuihimme www.duodecimlehti.fi ja antakaa palautetta. Tässä numerossa julkaisemme myös valokuvakilpailumme satoa.



JANNE RAPOLA, päätoimittaja

Tätä numeroa tekemässä



Kansanterveystieteen professori **JUSSI KAUKHANEN** toimii Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikön johtajana Itä-Suomen yliopistossa (UEF). Kauhanen valmistui lääkäriksi vuonna 1986 Kuopion yliopistosta ja väitteli tohtoriksi 1993 aiheenaan keski-ikäisten miesten aleksitymia. Jatko-opintoja on mm. Kalifornian yliopistosta Berkeleystä. Tutkimuksissaan hän on keskittynyt erityisesti psykososiaalisiin terveysriskeihin sekä päihde-epidemiologiaan. Yksi tuoreimmista tutkimushankkeista liittyy lääkäreiden hengenvaaralliseen työhön Syyrian kriisissä.



TERO TAIMINEN on psykiatrian dosentti ja psykoterapeutti, jolla on yleissairaalapsykiatrian erityispätevyys. Hän työskentelee osastonylilääkärinä Tyksin yleissairaalapsykiatrian osastolla. Hän on tehnyt laaja-alaisesti tutkimustyötä monilta psykiatrian osa-alueilta. Viime vuosikymmeninä hänen johtamansa osasto on ottanut ensimmäisenä Suomessa psykiatriseen kliniseen käyttöön ketamiinihoidon, navigoidun sarjamagneettistimulaatiohoidon ja tasavirtastimulaatiohoidon.



Dosentti, radiologian erikoislääkäri **EIJA PÄÄKKÖ** toimii osastonylilääkärinä OYS:n kuvantamisen vastualueella. Hän vastaa vartalon alueen radiologiasta ja on perehtynyt erityisesti magneettikuvaukseen. Erikoistuvien lääkäreiden opettaminen ja päivittäinen yhteistyö kliinikkokollegoiden kanssa ovat työn suola. Vuosittain järjestettävän "Radiologiaa – uutta ja vanhaa" -koulutuksen toimikunnan puheenjohtajuus auttaa pysymään ajan tasalla kuvantamisen ja säteilysuojelun tarpeista terveydenhuollon eri tasoilla.



Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

OPDIVO® 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, nivolumabi

Käyttöaiheet: Melanooma: OPDIVO monoterapiana tai yhdistelmähoitona ipilimumabin (YERVOY) kanssa on tarkoitettu aikuisten edenneen melanooman hoitoon (jota ei voida kirurgisesti poistaa tai joka on metastasoinut). Nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on osoittanut nivolumabi-monoterapiaa verrattuna etenemisvapaaan elinajan kasvua ainoastaan potilailla, joilla on vähäinen kasvaimen PD-L1-ilmentymä. Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä (NSCLC): OPDIVO on tarkoitettu paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän (NSCLC) hoitoon solunsalpaajahoidon jälkeen aikuisille. Munuaisskarsinoma (RCC): OPDIVO monoterapiana on tarkoitettu aikuisten edenneen munuaisskarsinoman hoitoon aiemman hoidon jälkeen. **Ehto:** Hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin on oltava syövän hoitoon perehtynyt erikoislääkäri. **Annostus:** OPDIVO monoterapiana: Suositeltu OPDIVO-annos on 3 mg/kg nivolumabia laskimoon 60 minuutin kuluessa 2 viikon välein. OPDIVO yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa: Suositeltu annos on 1 mg/kg nivolumabia laskimoinfuusiona 60 minuutin kuluessa 3 viikon välein. Neljä ensimmäistä OPDIVO-annosta annetaan yhdessä ipilimumabin kanssa, jota annostellaan 3 mg/kg laskimoon 90 minuutin kuluessa. Tämän jälkeen seuraa toinen vaihe, jossa annostellaan 3 mg/kg nivolumabia laskimoinfuusiona 60 minuutin kuluessa 2 viikon välein. OPDIVO-hoitoa jatketaan monoterapiana tai ipilimumabin kanssa yhdistelmähoitona niin kauan kuin siitä todetaan olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää siedä sitä. Annoksen suurentamista tai pienentämistä ei suositella. Annosten siirtäminen myöhemmäksi tai hoidon keskeytys voi olla tarpeen yksilöllisen turvallisuuden ja siedettävyyden vuoksi. Jos yhden lääkeaineen antaminen keskeytetään annettaessa yhdistelmähoitona OPDIVOa ipilimumabin kanssa, tulee myös toisen lääkeaineen antaminen keskeyttää. Jos hoitoa jatketaan, sitä voidaan potilaan arvioinnin pohjalta jatkaa joko yhdistelmähoitona tai OPDIVO-monoterapiana. Hoidon lopettaminen ja keskeyttäminen, ks. Pharmacia Fennica. OPDIVO on tarkoitettu annosteltavaksi laskimoon. OPDIVOa ei saa antaa laskimoon nopeana injektiona eikä boluksena. Yhdistelmähoitossa annetaan ensin OPDIVO ja myöhemmin samana päivänä ipilimumabi. **Pediatriset potilaat:** Turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. **Ikäkkäät potilaat:** Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa ikäkkäitä potilaita (≥ 65 vuotta). Yli 75-vuotiaista ja sitä vanhemmista ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavista potilaista on niin vähän tutkimustietoa, ettei ryhmää koskevia johtopäätöksiä voida tehdä. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. **Varoitukset:** Kun nivolumabia annetaan yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa, lue ipilimumabin valmisteyhteenveto ennen hoidon aloittamista. Immuunivälitteisiä haittavaikutuksia on havaittu enemmän nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoon kuin nivolumabi-monoterapiaan yhteydessä. Potilaita on seurattava jatkuvasti sydämeen ja keuhkoihin liittyvien haittavaikutusten varalta sekä ennen hoidon aloittamista ja sen aikana elektrolyyttihäiriön ja kuivumisen kliinisten merkkien ja oireiden sekä laboratorioarvojen huononemisen varalta. Nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito tulee keskeyttää, jos hengenvaarallisia tai uusiutuvia sydämeen ja keuhkoihin liittyviä haittavaikutuksia ilmenee. Potilaita on seurattava jatkuvasti (vähintään viisi kuukautta viimeisen annoksen jälkeen), sillä haittavaikutus voi tulla missä vaiheessa nivolumabihoitoa tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa hyvänsä tai vasta sen päätyttyä. Haittavaikutuksen vakavuuden perusteella nivolumabihoito tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä ja annettava kortikosteroideja. Nivolumabihoito tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi, jos yksikään vakava immuunivälitteinen haittavaikutus uusiutuu tai on hengenvaarallinen. Käytettäessä nivolumabia potilaalle, joilla on nopeasti etenevä melanooma, tulee huomioida nivolumabin viivästynyt vaikutuksen alkaminen ennen hoidon aloittamista. Lääkärinen tulee huomioida nivolumabin viivästynyt vaikutuksen alkaminen ennen hoidon aloittamista potilailla, joilla on ei-levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä ja joilla on huonompi ennuste ja/tai aggressiivinen sairaus. Nivolumabihoitoon tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoon yhteydessä on todettu vaikeaa keuhkotulehdusta tai interstitiaalista keuhkosairautta, joka on joissain tapauksissa johtanut kuolemaan. Potilaita on seurattava keuhkotulehduksen löydösten ja oireiden varalta. Nivolumabihoitoon tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoon yhteydessä on todettu immuunivälitteistä koliittia, maksatulehdusta, munuaistulehdusta tai munuaisten vajaatoimintaa, immuunivälitteisiä endokrinopatioita ja ihottumaa. Nivolumabi tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on henkeäuhkaava kilpirauhasen liika- tai vajaatoiminta, vakava (asteen 3) tai henkeäuhkaava (asteen 4) lisämunuaisen vajaatoiminta, henkeäuhkaava (asteen 4) hypofysiitti tai henkeäuhkaava diabetes. Toksisista epidermaalista nekrolyysistä (TEN) on havaittu harvoin, ja joissain tapauksissa tila on johtanut kuolemaan. Jos Stevens-Johnsonin oireyhtymän (SJS) tai TEN:n oireita tai merkkejä ilmenee, nivolumabihoito on keskeytettävä ja potilas on ohjattava niihin erikoistuneeseen yksikköön arviointia ja hoitoa varten. Jos potilaalle kehittyy SJS tai TEN nivolumabihoiton aikana, suositellaan nivolumabin käytön lopettamista pysyvästi. Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan nivolumabin käyttöä potilaalle, jolla on aikaisemmin ollut vaikea tai henkeäuhkaava ihohaittavaikutus aiemman toisen immuunijärjestelmää stimuloivan syöpälääkehoidon aikana. Nivolumabin tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoon käyttö on lopetettava pysyvästi, jos tulee toistuvaa, vaikeaa immuunivälitteinen haittavaikutus tai hengenvaarallinen immuunivälitteinen haittavaikutus. Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu vaikeita infuusioreaktioita nivolumabi-monoterapian tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoon yhteydessä. Vaikeissa tai henkeäuhkaavissa infuusioreaktiotapauksissa nivolumabi-infuusio tai nivolumabi–ipilimumabi-infuusio täytyy keskeyttää ja antaa asianmukaista lääketieteellistä hoitoa. Yksi ml OPDIVO-lääkevalmistetta sisältää 0,1 mmol (eli 2,5 mg) natriumia. Tämä on otettava huomioon hoidettaessa potilaita, jotka noudattavat vähä-natriumista ruokavaliota. **Yhteisvaikutukset:** Nivolumabi on humaanin monoklonaalinen vasta-aine eikä sen farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ole tutkittu. Systeemisten kortikosteroidien ja muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttöä ennen nivolumabihoitoa aloitusta on vältettävä, koska ne saattaisivat vaikuttaa nivolumabin farmakodynamiikkaan; niitä voi kuitenkin käyttää hoidon alettua immuunivälitteisten haittavaikutusten hoitoon. **Hedelmällisyys, raskaus ja imetys:** Nivolumabia ei suositella käytettäväksi raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka saattaisivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä, paitsi siinä tapauksessa, että kliininen hyöty on merkittävämpi kuin mahdollinen riski. Tehokasta ehkäisymenetelmää on käytettävä vähintään 5 kuukauden ajan viimeisen nivolumabiannoksen jälkeen. Ei tiedetä, erittyykö nivolumabi ihmisen rintamaitoon. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko nivolumabihoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta lapselle ja hoidosta äidille koituva hyöty. Nivolumabin vaikutusta miehen ja naisen hedelmällisyyteen ei tiedetä. **Vaikutus ajokykyyn:** Nivolumabi tuskin vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Koska haittavaikutukset, kuten uupumus, ovat mahdollisia, potilaita on kehoitettava varovaisuuteen ajamisessa ja koneiden käytössä, kunnes he ovat varmoja, ettei nivolumabilla ole heihin haitallista vaikutusta. **Haittavaikutukset:** Nivolumabihoitoon ja nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoon liittyvät immuunivälitteisiä haittavaikutuksia. Immuunivälitteiset haittavaikutukset hävisivät useimmissa tapauksissa oikeanlaisella lääkehoidolla. Nivolumabi monoterapiana saaneiden potilaiden hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat: ruokahalun väheneminen, uupumus, ihottuma, kutina, ripuli, pahoinvointi, lisääntynyt ASAT, lisääntynyt ALAT, lisääntynyt alkalinen fosfataasi, lisääntynyt lipaasi, lisääntynyt amylaasi, hypokalsemia, lisääntynyt kreatiniini, lymfositopenia, trombosytopenia, leukopenia, anemia, hyperkalsemia, hypokalemia, hypomagnesemia, hyponatremia. Nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa saaneiden potilaiden hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat: kilpirauhasen vajaatoiminta, ruokahalun väheneminen, päänsärky, koliitti, ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, ihottuma, kutina, artralgia, uupumus, pyreksia, lisääntynyt ASAT, lisääntynyt ALAT, lisääntynyt kokonaisbilirubiini, lisääntynyt alkalinen fosfataasi, lisääntynyt lipaasi, lisääntynyt amylaasi, lisääntynyt kreatiniini, lymfositopenia, leukopenia, neutropenia, trombosytopenia, anemia, hypokalsemia, hyperkalemia, hypokalemia, hypomagnesemia, hyponatremia. Lisätiedot: Pharmacia Fennica. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista Fimealle: www.fimea.fi.

Pakkaukset ja hinnat: OPDIVO (nivolumabi): 4 ml: 591,20 €, 10 ml: 1478,00 €. YERVOY (ipilimumabi): 10 ml 4352,28 €; 40 ml 17409,11 € **Korvattavuus:** Ei SV-korvattava. **Lisätiedot:** Pharmacia Fennica. Tutustu valmisteyhteenvetoon ennen lääkkeen määräämistä. Teksti perustuu valmisteyhteenvetoon (28. heinäkuu 2016).

Yhteystiedot: Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab, Puh. (09) 251 21 230. www.bmsfinland.fi

Viitteet: 1. OPDIVO valmisteyhteenveto 2016. 2. Robert C et al. N Engl J Med 2015;372(4):320-330. 3. Weber JS et al. Lancet Oncol 2015;16:375-384. 4. Brahmer J et al. N Engl J Med 2015 Jul 9;373(2):123-135. 5. Borghaei H et al. N Engl J Med 2015;373(17):1627-1639. 6. Motzer RJ et al. N Engl J Med 2015;373(19):1803-1813.



Bristol-Myers Squibb

OPDIVO
(nivolumabi)®

Juha Mali, Panu Mentula, Ari Leppäniemi ja Ville Sallinen

Oireenmukainen hoito ilman mikrobilääkkeitä on turvallista ja tehokasta

Komplisoitumaton divertikuliitti

Suurin osa, yli 80 %, paksusuolen akuuteista divertikuliiteista ei johda komplikaatioihin. Tällaisen divertikuliitin hoito on murroksessa. Viime vuosina ilmestyneet tutkimukset kyseenalaistavat tavanomaisen suonensisäisen mikrobilääkehoidon sekä ylipäänsä mikrobilääkkeiden tarpeen suurimmalla osalla potilaista. Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että komplisoitumattoman divertikuliitin oireenmukainen hoito ilman mikrobilääkkeitä on sekä tehokasta että turvallista (1,2,3). Tätä hoitolinjaa esitetään valikoiduille potilaille myös tuoreissa kansainvälisissä suosituksissa (4). Kertyneestä näytöstä huolimatta oireenmukainen hoito ei ole vielä Suomessa levinnyt yleisesti käyttöön.

Ensimmäinen divertikuliitti on syytä varmistaa tietokonetomografialla (TT) kirurgisessa päivystysyksikössä. Divertikuliitin pääoireita ovat kuume ja kipu vasemmalla alavatsalla, mutta kliininen diagnoosi on verrattain epäluotettava (herkkyys 64–68 %) (5). Sitä vastoin TT on erittäin hyvä kuvantamismenetelmä divertikuliitin toteamiseen, ja lisäetuna sen avulla voidaan tunnistaa myös useimmat muut erotusdiagnostiset taudit kuten paksusuolitulehdus, paksusuolisyöpä tai umpilisäketulehdus (5). On myös osoitettu, että TT:llä todetun komplisoitumattoman divertikuliitin jälkeen ei tarvita rutiinimaista paksusuolen tähytystä (6,7). Kun diagnoosi on kerran varmistettu TT:llä, voidaan seuraavat lieväoireiset divertikuliitit diagnosoida ja hoitaa perusterveydenhuollossa ilman kuvantamistutkimuksia. Voimakkaasti oireilevat, kovasta kivusta ja yleisoireista kärsivät potilaat on sen sijaan syytä lähettää kirurgian päivystykseen. Potilaille, joiden C-reaktiivisen proteiinin

(CRP) arvo on yli 150 mg/l, suositellaan tehtäväksi TT paiseen poissulkemiseksi (8).

Selvitimme oireenmukaisen hoidon turvallisuutta ja tehoa hiljattain julkaistussa etenevässä tutkimuksessa (9). Tutkimukseen otetuista 161 potilaasta 153 (95 %) oli mukana 30 päivän seuranta-ajan. Kaikilla oli TT:llä varmistettu komplisoitumaton divertikuliitti, ja mukana oli myös 14 potilasta (9 %), joilla havaittiin kuvauksessa ilmakuplia paksusuolen vieressä. Hoito aloitettiin oireenmukaisesti pelkästään kipulääkkein. Yhdellekään potilaista ei kehittynyt komplikaatiota kuten paiseita tai suolen puhkeamaa seuranta-aikana. Yhteensä 14 potilaalle (9 %) aloitettiin mikrobilääkehoito keskimäärin kahden päivän kuluttua diagnoosista. Lääkitys annettiin kahdeksalle potilaalle suoneen. Syyt lääkityksen aloittamiselle olivat jatkuva tai lisääntynyt vatsakipu, kuume tai suurentunut CRP-arvo. Mikrobilääkkeen aloittamiseen ei tutkimuksessa ollut tarkkaan määritettyjä kriteerejä, vaan se jätettiin hoitavien lääkäreiden arvioitavaksi. Siksi mukana oli mahdollisesti hieman varovaisuutta – toimittiinhan vastoin totuttua hoitolinjaa. Kipulääkityksenä tutkimuksessa käytettiin pääsääntöisesti tulehduskipulääkkeitä ja parasetamolia. Tarvittaessa käytettiin myös opioideja, joiden käyttö kannattaa kuitenkin rajoittaa vain sairaalapotilaille.

Komplisoitumattoman divertikuliitin eteneminen komplisoituneeksi on harvinaista muttei mahdotonta. Lisäksi on pidettävä mielessä TT:n väärän tulkinnan mahdollisuus. Omassa tutkimuksessamme divertikuliitin aiheuttamasta paiseesta kärsineen neljän (3 %) potilaan divertikuliitti diagnosoitiin virheellisesti komplisoitumattomiksi. Kaikki toipuivat ilman lisä-

komplikaatioita tai leikkaushoitoa. Potilaat on syytä ohjeistaa hakeutumaan hoitavaan yksikköön, mikäli oireet eivät muutamassa päivässä hellitä tai pahenevat. Tällöin on syytä harkita mikrobilääkkeen aloitusta tai diagnoosin varmistamista TT:llä. Ensisijaisena mikrobilääkityksenä käytetään kefaleksiiniin ja metronidatsolin yhdistelmää suun kautta. Jos potilaan tila vaatii seurantaan sairaalassa, annetaan kefuroksiimia ja metronidatsolia suoneen.

Tutkimuksemme tulokset ovat hyvin linjassa aikaisempien löydösten kanssa. Ruotsalaisessa 623 potilaan satunnaistetussa tutkimuksessa ei vuoden seurannassa havaittu merkitsevää eroa komplikaatioiden ilmaantumisessa mikrobilääkkeillä tai ilman niitä hoidettujen ryhmissä (1,0 % vs 1,9 %) (1). Myöskään kroonisessa kivussa ei havaittu eroja ryhmien välillä. Tuoreessa hollantilaisessa 528 potilaan satunnaistetussa tutkimuksessa ei havaittu merkitseviä eroja toipumisajassa tai komplikaatioissa ryhmissä, joita hoidettiin mikrobilääkkeillä tai ilman niitä (10). Tutkimuksessa oli mukana jopa potilaita, joilla oli pieni divertikuliitin aiheuttama paise.

Tärkeä potilasryhmä, joka jatkossakin vaatii komplisoitumattoman divertikuliitin mikrobilääkehoidon, ovat potilaat, joiden immuunipuolustus on heikentynyt vajaaravitsemuksen, lääkkeiden, kuten glukokortikoidien, solunsalpaajien tai biologisten lääkkeiden, tai perussairauden, esimerkiksi maksakirroosin, munuaisten vajaatoiminnan tai lymfoproliferatiivisten sairauksien vuoksi. Omassa tutkimuksessamme ulkopuolelle oli rajattu myös diabeetikot, mutta tällaista rajoitusta ei ollut muissa tutkimuksissa.

Komplisoitumattoman divertikuliitin uusiutumiset ovat harvoin komplisoituneita. Sigmasuolen elekttiivisen resektion indikaatioina ovat potilaan elämänlaadun parantaminen ja mahdollisen komplisoituneen taudin uusiutumisen estäminen. Aiheesta on käynnissä kaksi satunnaistettua tutkimusta, joista toinen on kotimainen. Näiden tuloksia odotellessa leikkaushoito perustuu yksilölliseen harkintaan.

Niinkin yleisen taudin kuin divertikuliitin hoidon muuttuminen oireenmukaiseksi suurella osalla potilaista vähentää terveydenhuollon kustannuksia sekä säästää potilaita turhilta lääkkeiden haittavaikutuksilta. Suosituksemme on, että epäiltäessä divertikuliittia ensimmäisen kerran potilas lähetetään kirurgian päivystykseen, jossa diagnoosi voidaan varmistaa TT:llä. Tämän jälkeen tyypillisin oirein ilmeneviä lieviä divertikuliitteja voidaan hoitaa perusterveydenhuollossa oireenmukaisesti ilman leiketutkimuksia tai mikrobilääkkeitä. Muiden kuin immuunipuutteisten potilaiden komplisoitumaton divertikuliitti ei vaadi mikrobilääkehoidon. Toivomme, että Suomessakin aletaan seurata tuoreimpia kansainvälisiä suosituksia ja jätetään tarpeettomat mikrobilääkekuurit pois. ■



JUHA MALI, LK, tohtorikoulutettava
PANU MENTULA, LT, erikoislääkäri
ARI LEPPÄNIEMI, professori, ylilääkäri
VILLE SALLINEN, LKT, erikoislääkäri
 Vatsakeskus, HYKS

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajalla ei ole sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Chabok A, Pahlman L, Hjern F, ym. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg* 2012;99:532–9.
2. Isacson D, Thorisson A, Andreasson K, ym. Outpatient, non-antibiotic management in acute uncomplicated diverticulitis: a prospective study. *Int J Colorectal Dis* 2015;30:1229–34.
3. de Korte N, Kuyvenhoven JP, van der Peet DL, ym. Mild colonic diverticulitis can be treated without antibiotics. A case-control study. *Colorectal Dis* 2012;14:325–30.
4. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, ym. WSES Guidelines for the management of acute left sided colonic diverticulitis in the emergency setting. *World J Emerg Surg* 2016;11:37. DOI 10.1186/s13017-016-0095-0.
5. Andeweg CS, Wegdam JA, Groenewoud J, ym. Toward an evidence-based step-up approach in diagnosing diverticulitis. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:775–84.
6. Sharma PV, Eglinton T, Hider P, Frizelle F. Systematic review and meta-analysis of the role of routine colonic evaluation after radiologically confirmed acute diverticulitis. *Ann Surg* 2014;259:263–72.
7. Sallinen VJ, Mentula PJ, Leppäniemi AK. Risk of colon cancer after computed tomography-diagnosed acute diverticulitis: is routine colonoscopy necessary? *Surg Endosc* 2014;28:961–6.
8. Mäkelä JT, Klintrup K, Takala H, Rautio T. The role of C-reactive protein in prediction of the severity of acute diverticulitis in an emergency unit. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:536–41.
9. Mali JP, Mentula PJ, Leppäniemi AK, Sallinen VJ. Symptomatic treatment for uncomplicated acute diverticulitis: a prospective cohort study. *Dis Colon Rectum* 2016;59:529–34.
10. Daniels L, Ünlü Ç, de Korte N, ym. Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT-proven uncomplicated acute diverticulitis. *Br J Surg*, julkaistu verkossa 30.9.2016. DOI 10.1002/bjs.10309.

Elina Reponen ja Miikka Korja

Pisteytykset huonoja ennustamaan leikkauskomplikaatioita

Leikkausta edeltävien riskipisteytysten riskit

Hoitotoimenpiteiden aiheuttamien terveyshaittojen välttäminen kuuluu lääkärityön kulmakiviin – *primum non nocere*. Yhdysvalloissa lääketieteelliset virheet ovat *British Medical Journal*issa julkaistun raportin mukaan kolmanneksi yleisin tappaja heti sydäntautien ja syövän jälkeen (1). *British Medical Journal*issa raportti nostatti vastalausemyrskyn, ja arvion luotettavuutta on jyrkästi kritisoitu, mutta kaikista sairaalassa tapahtuvista lääketieteellisistä haittapahtumista lähes puolet liittyy kirurgiseen hoitoon (2). Siksi riskien arviointi ja hallinta on välttämätöntä erityisesti toimenpidekeskeisillä lääketieteen aloilla.

Lääketieteellisten virheiden ja komplikaatioiden systemaattinen mittaaminen ei ole rutiinia edes kaikissa länsimaissa, ja valitettavasti Suomikaan ei ole tässä poikkeus. Myös hoidon tulosten mittaaminen on pääpiirteittäin lapsenkengissä. Kun kirurgisen hoidon tuloksia ja vaikuttavuutta on viime vuosina viimein ryhdytty mittaamaan, suomalaiset ovat järjestyneet monia kirurgian dogmeja kyseenalaistamalla eri leikkaushoitojen hyötyjä (3,4).

Laatujattelu ja potilaskeskeisyys ovat terveydenhuollon nykypäivää, ainakin poliittisissa ja hallinnollisissa puheissa. Myös resursien tehokkaan käytön näkökulmasta toimenpiteiden kohdistaminen niistä eniten hyötyville potilaille edellyttäisi osuvaa ja tarkkaa riskinarviointia. Riskipisteytyksille olisi tarvetta, mutta vain harva leikkausta edeltävään riskinarviointiin käytettävistä pisteytyksistä on jalkautunut muuhun kuin tutkimustarkoitukseen. Lisäksi suuri osa pisteytyksistä on kopioitu muilta lääketieteen aloilta ilman asianmukaista näyttöä leikkauspotilailla (5,6).

Valtaosa leikkausta edeltävistä riskipisteytyksistä on yksinkertaisia. Kenties tunnetuin esimerkki on maailmanlaajuisesti käytetty ASA-luokitus (*American Society of Anesthesiologists' Physical Status Classification System*), joka on hiljattain päivitetty, ja nyt kokemusperäisesti varsin sairaatkin potilaat sijoittuvat aiempaa pienemmän riskin luokkaan (5,7,8). Yksinkertaiset riskipisteytykset eivät pysty yksilölliseen leikkauskomplikaatioiden ennustamiseen, ja arvioiden vaihtelu on yksinkertaisuudesta huolimatta merkittävä ongelma (9). ASA-luokitus luotiin tutkimus- ja tilastotarkoituksiin eikä leikkausta edeltävään riskinarviointiin, ja se onkin laajasta suosiostaan huolimatta esimerkki alkuperäisestä tarkoituksestaan poikkeavaan käyttöön kopioidusta luokituksesta (8).

Tarjolla on myös laajoihin rekistereihin perustuvia riskilaskureita (esimerkiksi yhdysvaltalainen kirurgian laaturekisteri ACS-NSQIP), joita tulisi kuitenkin arvioida kriittisesti takautuvan rekisteritiedon luotettavuusongelmat huomioiden. Tarkemmat riskinarviointimallit ovat monimuuttujaluokituksia, joiden kehittäminen vaatii laajoja, metodologisesti vahvoja kliinisiä tutkimuksia, korkealuokkaista tilastotieteellistä osaamista sekä vankkaa kliinistä asiantuntemusta leikkausta edeltävien riskitekijöiden ja leikkauskomplikaatioiden välisestä suhteesta. Sydänkirurgisille potilaille on onnistuttu kehittämään kansainvälisen tutkimusyhteistyön tuloksena yksilöllisen riskinarvion ja hoitoyksiköiden laatuvertailun mahdollistava riskinarviointimalli EuroSCORE, joka on monimutkaisuudestaan huolimatta levinnyt maailmanlaajuiseen käyttöön (10). Toinen ääripää

ovat aivokirurgiset potilaat, joille ei ole kehitetty vastaavaa räätelöityä riskipisteytystä. Heidän hoidossaan on käytetty useita eri riskipisteytyksiä, kuten ASA-luokitusta, modifioitua Rankinin asteikkoa (mRS), Karnofskyn asteikkoa (KPS), Charlsonin komorbiditeettipisteytystä ja SKALE-luokitusta (sex, Karnofsky, ASA, location and edema) (6,7,11,12,13). Näiden pisteytysten käyttöä puoltava tutkimusnäyttö on kuitenkin hyvin ohutta, eikä yksikään käytetyistä luokituksista sovellu useille aivoleikkauspotilasryhmille tai leikkauskomplikaatioiden kattavaan ennustamiseen (14).

Hoidon laadun ja potilasturvallisuuden kehittäminen sekä ennen kaikkea käsillä oleva ”terveysteknologinen vallankumous” haastavat pohtimaan leikkausta edeltävää riskinarviointiakin uudella tavalla. Tarvitaan tuoreita näkökulmia, ajatuksia ja rohkeita avauksia, jotta nykyistä riskinarviointikulttuuria voidaan muuttaa. Tyydyemmekö yksinkertaiseen ja tuttuun luokitukseen, vaikka sen tarkkuudessa ja herkkyydessä on toivomisen varaa eikä yksilöllinen leikkauskomplikaatioiden ennustaminen ole mahdollista? Rohkenemmeko luopua yleismaailmallisesta, kaikille potilasryhmille käytettävästä riskiluokituksesta ja räätelöidä uusia potilasryhmäkohtaisia riskinarviointimalleja? Voisimmeko kenties parantaa riskiluokitusten tarkkuutta ja herkkyyttä hyödyntämällä nykyteknologiaa esimerkiksi käyttämällä potilaan etäseuranta leikkausta edeltävien tietojen keräämiseen ja analysointiin? Voisiko oppiva

tekoäly (esimerkiksi IBM Watson) muodostaa kymmeniin tai satoihin digitaalisen potilastiedon muuttujiin perustuvia algoritmeja, jotka ennustavat moninaisten päätetapahtumien riskejä automaattisesti? Varmaa on, että tavanomaisilla riskipisteytyksillä ei voida ennakoida komplikaatioita kovinkaan luotettavasti. Tarvitaan selkeää poliittista ja hallinnollista tahtoa, vankkaa tieteellistä pohjatusta ja sujuvaa yhteistyötä nykyteknologian osaajien kanssa, jotta riskinarviointia voidaan lähestyä ennakkoluulottomasti täysin uudesta näkökulmasta.

Suomella on mahdollisuus digitaalisten sairaskertomustietojen hyödyntämisen avulla nousta riskinarvioinnissa korkealle tasolle. Sote-uudistuksen myötä riskiluokituksia voitaisiin hyödyntää jopa hoitoyksiköiden välisessä vertailussa esimerkiksi potilasmateriaalin erojen kuvaamiseen, joten luotettavien riskipisteytysten tarve korostuu tulevaisuudessa myös Suomessa. Nyt olisi sopiva aika aloittaa tämä työ. ■



ELINA REPONEN, LKT, anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri, vs. apulaisylilääkäri
HUS, HYKS Leikkaussalit, teho- ja kivunhoito



MIIKKA KORJA, dosentti, neurokirurgian erikoislääkäri, kehittämissylilääkäri
HUS Kuntayhtymä

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Makary MA, Daniel M. Medical error—the third leading cause of death in the US. *BMJ* 2016;353:i2139.
2. Patient safety: safe surgery. WHO 2016. <http://www.who.int/patientsafety/safe-surgery/en/>.
3. Sihvonen R, Paavola M, Malmivaara A, ym. Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear. *N Engl J Med* 2013;369:2515–24.
4. Salminen P, Paajanen H, Rautio T, ym. Antibiotic therapy vs appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: the APPAC randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:2340–8.
5. New classification of physical status. *Anesthesiology* 1963;24:111. DOI 10.1097/00000542-196301000-00018.
6. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. Kirjassa: MacLeod CM, toim. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia University Press 1949, s. 191–205.
7. ASA physical status classification system. American Society of Anesthesiologists 2014. <http://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>.
8. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology* 1941;2:281–4.
9. Grobman WA, Stamilio DM. Methods of clinical prediction. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:888–94.
10. Nashef SA, Roques F, Michel P, ym. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardio-thorac Surg* 1999;16:9–13.
11. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 1957;2:200–15.
12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83.
13. Sacko O, Sesay M, Roux FE, ym. Intracranial meningioma surgery in the ninth decade of life. *Neurosurgery* 2007;61:950–5.
14. Reponen E, Tuominen H, Korja M. Evidence for the use of preoperative risk assessment scores in elective cranial neurosurgery: a systematic review of the literature. *Anesth Analg* 2014;119:420–32.



Lasker Award -palkinto hypoksiavastereitin selvittäjille – reitin lääkkeet edenneet kliinisissä kokeissa viimeiseen vaiheeseen

Hapenpuute käynnistää elimistössämme fysiologisen vasteen, joka pyrkii lisäämään hapen määrää ja kuljetusta ja toisaalta rajoittamaan sen käyttöä. Tämän hypoksiavastereitin pääsäätelijä on hypoksiassa indusoituva tekijä (HIF), joka pystyy käynnistämään usean sadan geenin luennan, jotka pyrkivät palauttamaan elimistön happitasapainon. Esimerkkejä HIF-kohdegeeneistä ovat erytropoietiini ja useat rautametaboliin geenit, verisuonten endoteelikasvutekijä (VEGF) ja monet glukoosimetaboliin geenit. Elimistön varsinaisina happisensoreina toimivat HIF-prolyyli-4-hydroksylaasit (HIF-P4Ht). Ne ovat entsyymejä, jotka happea käyttäen hydroksyloivat HIF:n alfa-alayksikön, mikä johtaa sen hajotettavaksi, kun soluilla ei ole tarvetta käynnistää hypoksiavastetta. Happipitoisuuden pienentyessä näiden entsyymien aktiivisuus heikkenee, HIF-alfa säästyy hajotukselta ja hypoksiavaste käynnistyy.

Tämän molekyyli-tason mekanismin sille, miten solut aistivat happea, selvittivät professorit William G. Kaelin Jr. Harvardin yliopistosta ja Peter J. Ratcliffe Oxfordin yliopistosta vuonna 2001 (Ivan M ym. Science 2001;292:464, Jaakkola P. ym. Science 2001;292:468). Professori Gregg L. Semenza Johns Hopkinsin yliopistosta kloonasi HIF:n vuonna 1995 (Wang GL ym. J Biol Chem 1995;270:1230). Nämä kolme tutkijaa saivat tämän vuoden Albert ja Mary Laskerin säätiön Basic Medical Research Award -palkinnon, jota myös ”Yhdysvaltain nobeliksi” tituleerataan. Laskerin säätiö jakaa vuosittain palkintoja lääketieteen saavutuksista, ja 86 Laskerin palkinnon saajaa on myös Nobel-palkittuja. Esimerkiksi vuoden 2015 fysiologian tai lääketieteen nobelisti Youyou Tu sai Lasker-palkinnon vuonna 2011 ja vuoden 2012 nobelilisti Shinya Yamanaka ja John Gurdon vuonna 2009.

Hypoksiavastereitin mekanismin selvittäminen on mahdollistanut reittiin vaikuttavien lääkkeiden kehittämisen. Pisimmällä ollaan HIF-P4H:n estäjien kehittämisessä. Nämä pienimolekyyliset yhdisteet estävät happisensoreiden toiminnan, jolloin HIF-alfa säästyy hajotukselta ja hypoksiavaste voi käynnistyä ilman hapenpuutetta. Viimeisen vaiheen kliinisissä potilaskokeissa on kolme HIF-P4H:n estäjää kroonisesta munuaissairaudesta johtuvan anemian hoidossa (www.clinicaltrials.gov). Edellisen vaiheen kokeiden

julkaistut tulokset ovat olleet lupaavia (Besarab A ym. Nephrol Dial Transplant 2015;30:1665, Besarab A ym. J Am So. Nephrol 2016;27:1225). Yhdisteet indusivat elimistön oman erytropoietiinin tuotannon ja lisäävät hemoglobiinia. Ne myös vähensivät raudan käyttöä jarruttavan hepsidiinin määrää, millä on erityisen suotuisa merkitys tulehdukseen liittyvän anemian hoidossa. HIF-P4H:n estäjiä on myös ensimmäisen ja toisen vaiheen kokeissa muihin käyttöaiheisiin, muun muassa perifeerisen valtimotaudin hoitoon, kirurgisiin toimenpiteisiin liittyvien iskemioiden ehkäisyyn, jännevammojen hoitoon ja haavojen paranemiseen (www.clinicaltrials.gov).

Hypoksiavastereitin aktivoituminen liittyy myös tiettyihin kasvaimiin, kuten von Hippel–Lindaun tautiin, jossa geneettiset mutaatiot estävät HIF-alfan hajotuksen. Prekliinisissä kokeissa HIF-2-alfan estäjällä on ollut suotuisia vaikutuksia munuaissyövässä (Cho H ym. Nature 2016;537:107). Monet syöpäkasvaimet ovat hypoksia, mikä johtuu siitä, että nopea solun jakautuminen ylittää ravinteiden ja hapen saannin. Koska hapenpuute stabiloi HIF:n, nähdään useissa kiinteissä kasvaimissa HIF-1-alfa- ja HIF-2-alfa-pitoisuuden suureneminen. Tulokset sen puolesta, onko tämä suureneminen tuumorigeneesin aikaan saavaa, ovat ristiriitaisia. Ainakin HIF-stabilisaatio on hyvä renki kasvaimelle, koska se pystyy käynnistämään verisuonten muodostumisen ja säätämään aineenvaihduntaa vähän happea kuluttavaksi. Toisaalta, olisi epä johdonmukaista, että fysiologinen selviytymisreitti aiheuttaisi syöpää.

Vuoden 2018 aikana saadaan päätökseen ensimmäiset laajat viimeisen vaiheen potilaskokeet HIF-P4H-estäjillä anemian hoidossa. Nähtäväksi jää, myöntääkö Yhdysvaltain lääkevalvontaviranomainen myyntiluvan näille yhdisteille. Jäämme myös mielenkiinnolla odottamaan, onnistuuko Laskerin säätiö enustamaan lisää tulevia nobelisteja.



PEPPI KARPPINEN
Oulun yliopisto, Biokemian ja
molekyyli-lääketieteen tiedekunta



VAPAA NEUTRALOIVISTA
VASTA-AINEISTA!

TEHOKAS MONOTERAPIANA
JA YHDESSÄ
METOTREKSAATIN KANSSA*1

KAIKKIAAN YLI 20 VUODEN
KLIININEN KOKEMUS^{†2}

ENBREL- SUUNTA

*Nivelreuman hoidossa ENBREL on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa. Sitä voidaan antaa monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joille metotreksaatin käyttö ei sovellu.

*Kaikki myyntiluvan mukaiset käyttöaiheet.

Viitteet: 1. Enbrel-valmisteyhteenveto. Huhtikuu 2016. 2. Data on File, Pfizer ja Amgen.

Enbrel 10 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten lasten lääkkeeksi. (vain lasten käyttöaiheet) Enbrel 25 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten. Enbrel 25 mg ja 50 mg injektioste, liuos esitätettävässä ruiskussa. Enbrel 50 mg injektioste, liuos esitätettävässä kynässä.

Käyttöaiheet: Nivelreuma: Enneltä yhdistettynä metotreksaatin kanssa on tarkoitettu keskivaikean ja vaikean, aktiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla silloin, kun vaste anti-reumaattisiin lääkkeisiin, mukaan lukien metotreksaatti (ellei vasta-aiheinen), on ollut riittämätön. Vaikean aktiivisen ankkyloivan spondyliitin (selkäranganreuman) hoitoon aikuisilla, joilla vaste tavanomaiseen hoitoon on ollut riittämätön. Aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkäranganreumasta: Vaikean aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkäranganreumasta, mutta selvät merkit tulehduksesta magneettikuvissa ja/tai kohonnuttu CRP) hoitoon aikuisilla, jotka eivät ole saaneet riittävästä tulehduskipulääkkeille (NSAID). Aktiivisen ja progressiivisen psoriaasiartriitin hoitoon aikuisilla silloin, kun vaste aiempiin anti-reumaattisiin lääkkeisiin on ollut riittämätön. Keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisilla, kun muille systeemisille hoidoille mukaan lukien siklosporiini, metotreksaatti tai psoraleni ja UVA-valo -hoidolle (PUVA), ei ole saatu hoitovastetta tai nämä hoidot ovat vasta-aiheisia tai potilas ei ole niitä siedänyt. Juveniili idiopaattinen artriitti: polyartriitin ja laajenevan oligoartriitin hoito vähintään 2-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla vaste metotreksaatile on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sitä siedäneet. Psoriaasiartriitin hoito vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla vaste metotreksaatile on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sitä siedäneet. Entesiittiin liittyvän artriitin hoito vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla vaste konventionaaliselle hoidolle on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sitä siedäneet. Enbrelä ei ole tutkittu alle 2-vuotiailla lapsilla. Kroonisen vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon lapsilla ja nuorilla (6-vuotiaasta ylöspäin), joilla hoitovaste on ollut riittämätön tai jotka eivät ole siedäneet muita systeemisiä hoitoja tai valaohitoa. **Annustus ja antotapa:** Enbrel-hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata ym. käyttöaiheiden diagnosoimien ja hoitoon perentyneen erikoislääkärin valvonnassa. Tavallisimmin suositeltuun annokseen aikuisille on 25mg kahdesti viikossa tai 50mg kerran viikossa, katso tarkemmat käyttöaihekohtaiset annossuositukset valmisteyhteenvedosta. Lasten annokset: 3-4-vuotiaidiapaattinen artriitti (2-vuotiaasta ylöspäin): Suositusannos on 0,4 mg/kg (enintään 25 mg/annos) annosteltuna enintään kerran viikossa ihonalaisesti 3-4 päivän välein tai 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa. Läiskäpsoriaasi lapsilla (6-vuotiaasta ylöspäin): 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa 24 viikoon asti.

Yhteisvaikutukset: Ks. valmisteyhteenveto. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin valmisteen aineosalle. Sepsis tai sepsisriski. Enbrel-hoitoa ei pidä aloittaa potilailla, joilla on aktiivinen infektio, mukaan lukien krooninen infektio tai paikallisia infektiota. Tarkemmin: Ks. valmisteyhteenveto. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet:** Potilaiden infektiotilasto tulee arvioida ennen Enbrel-hoitoa. Potilailla, jotka saavat uuden infektion Enbrel-hoidon aikana, tulee seurata tarkasti. Enbrelin anto tulee keskeyttää, jos potilaalle kehittyy vakava infektio. Ennen Enbrel-hoidon aloittamista kaikki potilaat on arvioitava sekä aktiivisen että oireettoman tuberkuloosin varalta. Potilaat täytyy tutkia H-bepatiitti-infektion varalta ennen Enbrel-hoidon aloittamista. Eläviä rokotteita ei tule antaa samanaikaisesti Enbrelin kanssa. Lapsipotilaiden rokotukset tulisi mahdollisuuksien mukaan saattaa rokotussuosituksen mukaisesti ajan tasalle ennen Enbrel-hoidon aloittamista. Enbrelillä hoidetuilla, juvuilla idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla on raportoitu tulehduskeuhkasta suolistosairautta (IBD) sekä uveittia. Tarkemmin: Ks. valmisteyhteenveto. **Hedelmällisessä iässä olevat naiset:** Hedelmällisessä iässä olevia naisia on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä estääkseen raskaaksi tulo Enbrel-hoidon aikana ja kolme viikkoa hoidon päättymisen jälkeen. **Raskaus:** Enbrelin käyttöä raskauden aikana ei suositella. Tarkemmin: ks. valmisteyhteenveto. **Imetys:** Ihonalaisesti annettuna etanerseptin on raportoitu erittyvän äidinmaitoon. Koska immuunoglobuliinit monien lääkkeiden tavoin voivat erittyä äidinmaitoon, on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Enbrel-hoito. ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Haettavaikutukset: Hyvin yleiset ja yleiset: pistoskohdan reaktiot, infektiot, allergiset reaktiot, autovasta-aineidien muodostus, kuume ja kutina. Yleensä haittapahtumat olivat juvuilla idiopaattista artriittiä ja läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsilla sekä esiintyvyydeltään että tyypiltään samanlaisia kuin aikuisilla. Juvuilla idiopaattista artriittiä sairastavilla potilailla (2-18-vuotiaat) todettu vakavina haittavaikutuksina mm. vesirokko. Tarkemmin: ks. valmisteyhteenveto. **Korvattavuus:** SV-peruskorvattava erilliselvytyksen perusteella. Rajoitettu erityiskorvattavuus alemmassa erityiskorvausluokassa (65%) sairaudessa hajapaksäkkeit sidekudstavuuti, reumaattiset niveltulehdukset ja niihin verrattavat tilat. **Säilytys:** Säilytettävä jääkaapissa (2-8 °C). Ei saa jäättyä. Vaihtoehtoinen säilytyslämpötila: ks. Valmisteyhteenveto. **Pakkaukset:** Ks. valmisteyhteenveto. **Hinta, EUR:** 10 mg 286,99 (VMH, sis. alv), 25 mg 609,39 (VMH, sis. alv), 50 mg 1157,55 (VMH, sis. alv). **Lisätiedot:** Valmisteyhteenveto. **Pfizer Oy, Tietokuja 4, 00330 Helsinki, puh. (09) 430 040, www.pfizer.fi.** Teksti perustuu 1.4.2016 päivättyyn valmisteyhteenvetoon. Hinnat alkaen 1.11.2015.

Potilaan vaatetuksella vaikutusta verenpaineen mittaustulokseen

Verenpaine tulisi mitata paljaasta yläraajasta sopivan kokoisella mansetilla. Käytännön työssä tämä ei aina kuitenkaan ole mahdollista. Japanilaiset tutkijat halusivat selvittää, vaikuttaako 1 mm paksuinen villapaita mittaustuloksiin. Tutkimukseen valittiin 186 potilasta, joiden keski-ikä oli 74,6 vuotta. Verenpaine mitattiin kolmeen otteeseen paljaalta iholta, villapaidan päältä sekä niin, että hiha oli kääritty kyynärpään tasolle. Mittaukset suoritettiin satunnaistetussa järjestyksessä automaattimittarilla. Tuloksia tarkasteltiin toistettujen mittausten analyysillä, niin että ikä, sukupuoli ja mittausjärjestys huomioitiin. Paidan läpi ja hiha käärittyinä suoritettavat mittaukset antoivat merkitsevästi korkeammat tulokset, kuin paljaalta iholta suoritettavat mittaukset. Keskimääräinen ero hiha käärittyinä oli 4,39 mmHg ja paidan läpi 3,76 mmHg verrattuna oikeaoppiseen verenpainemittaukseen. Yksittäisillä potilailla ero oli jopa 15 mmHg ja noin kolmasosalla yli 5 mmHg. Aiemmissa tutkimuksissa vaatetuksen ei ole osoitettu vaikuttavan näin merkitsevästi mittaustuloksiin. Tutkijat ehdottivat eron ilmenevän selkeämmin iäkkäillä. (Ozone S ym. Fam Pract 2016; 33:517)

Kiusatut nuoret toivovat yleislääkäriltä tukea

Kiusatuksi tulemisella on negatiivisia vaikutuksia niin nuoren terveyteen, opintoihin kuin sosiaaliseen kanssakäymiseen. Verkkokiusaamisen myötä kiusaamista voi tapahtua missä tahansa. Brittitutkijat halusivat selvittää kiusattujen nuorten ja heidän vanhempiensa näkemyksiä yleislääkärin roolista asiassa. Kyselytutkimuksessa nuorilta tiedusteltiin kolmella monivalintakysymyksellä heidän käsityksiään siitä, kuinka tärkeää yleislääkärin on tunnistaa kiusaaminen, voiko vastaanotolla kysyä suoraan kiusaamisesta ja voitaisiinko sitä kysyä lomakkeella. Lisäksi mukana oli avoimia kysymyksiä. Vanhempien kysymykset koskivat pääosin samoja teemoja. Tutkimukseen osallistui 206 nuorta (85,6 % naisia) ja 44 vanhempaa (88,6 % naisia). Valtaosa nuorista oli iältään 13–16-vuotiaita. Suurin osa osallistujista piti tärkeänä, että yleislääkäri tunnistaa kiusaamisen. Samaan tapaan suurin osa suhtautui positiivisesti kiusaamista kartoittavaan lomakkeeseen. Sen sijaan vain vähän yli puolet nuorista koki positiiviseksi ajatukseen siitä, että lääkäri tiedustelisi mahdollisesta kiusaamisesta esimerkiksi päänsäryn vuoksi

vastaanotolle hakeuduttaessa. Neljännes koki ajatuksen epämiellyttäväksi, ja lähes neljännes oli epävarma kannastaan. Avoimissa vastauksissa toistuvia teemoja olivat muun muassa tietoisuus kiusaamisen vaikutuksesta terveyteen sekä ajatus siitä, että yleislääkärillä on tärkeä rooli kiusaamisen tunnistamisessa ja kiusattujen tukemisessa. Lääkärin rooli kouluyhteisön ulkopuolisena tahona nähtiin tärkeäksi, kuten myös lääkärin osoittama myötätunto ja hienotunteisuus asiasta keskustellessa. (Scott E ym. BMC Fam Pract 2016;17:116)

Alkoholin käyttö ja laaja-alainen kipu

Aiempien tutkimusten perusteella tiedetään kohtuullisen alkoholinkäytön korreloivan negatiivisesti laaja-alaisen kivun raportointiin väestötasolla. On epäselvää, johtuuko tämä siitä, että alkoholinkäytöllä on vaikutusta terveyteen vai toisin päin. Brittien yli 500 000 40–69-vuotiaasta henkilöä käsittäneessä kohorttitutkimuksessa kerättiin yksityiskohtaista tietoa kivusta, alkoholinkäytöstä sekä lukuisista muista terveyteen ja elämäntapoihin liittyvistä sekoista. Aineistosta suoritettiin logistinen regressio, jossa pyrittiin huomiomaan mahdollisimman monta sekoittavaa tekijää. Laaja-alainen kipu oli tavallisinta niillä, jotka olivat aiemmin juoneet alkoholia mutta lopettaneet sen käytön. Sekä naisilla, että miehillä kohtuullinen alkoholinkäyttö oli yhteydessä vähäisempään kivun raportointiin. Mielenkiintoista oli, ettei alkoholinkäytön vähentäminen terveys- tai muista syistä muuttanut tilannetta. Tutkijoiden mukaan tulos voisi viitata siihen, ettei yhteys johdu siitä, että ihmiset muuttavat juomatottumuksiaan kivun vuoksi. (Beasley M ym. Pain 2016;157:2552)



ALEKSI VARINEN
Tampereen yliopisto ja
Nokian terveyskeskus

KOULUTUS



Mindfulness lääkärin työssä

12.5. ja 16.6.2017

Haluaisitko tauon työpäivään? Toivoisitko olevasi enemmän läsnä tässä hetkessä? Kaipaisitko lisää palautumis- ja keskittymiskykyä kiireen keskelle?

Tietoisuustaitojen harjoittaminen voi tutkitusti parantaa jaksamista, hyvinvointia, vuorovaikutustaitoja sekä työssä onnistumista. Osallistu Mindfulness lääkärin työssä -koulutukseemme ja varaa aika kalenteristasi lähitapaamisille 12.5. ja 16.6.2017.

Onnellinen elämä rakentuu mielenrauhasta. – Cicero



LÄÄKÄRISEURA
DUODECIM

Lisätietoja:
www.duodecim.fi/koulutus



Lakosamidin ja karbamatsepiinin monoterapiavertailu

Kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa 888 vastikään todetun epilepsian vuoksi lääkeshoidon aloittavaa aikuista satunnaistettiin saamaan lakosamidia (annoksella 200, 400 tai 600 mg) tai karbamatsepiinia (annoksella 400, 800 tai 1200 mg). Lakosamidiryhmän potilaista 90 % oli kohtauksettomia kuuden kuukauden kuluttua ja karbamatsepiiniryhmässä 91 %. Haittavaikutuksia ilmeni vastaavasti 74 %:lle ja 75 %:lle ja vakavia niistä oli 7 % ja 10 %. Lakosamidiryhmän potilaista 74 %:llä ja karbamatsepiiniryhmän 70 %:llä kuuden kuukauden seuranta päättyi kohtauksettomana. Lakosamidihoidon katsottiin täyttävän samanveroisuus- eli noninferioriteettikriteerin, ja tämä viittaa lääkeshoidon hyödyllisyyteen ensivaiheen monoterapiana. (Baulac M ym. *Lancet Neurology*, julkaistu verkossa 23.11.2016)

Aggressiivinen hoito vaikeassa lukinkalvonalaisessa verenvuodossa

Hollantilaiset tutkivat kolmessa yliopistosairaalassa vaikean lukinkalvonalaisen verenvuodon ennustetta 285 potilaan aineistossa. Yhdessä sairaalassa noudatettiin konservatiivista hoitolinjaa, jossa potilaiden kliinisen tilan paheneminen 24–48 tunnin kuluessa johti invasiiviseen hoitoon, kun taas kahdessa muussa toimenpiteisiin ryhdyttiin heti vaikeasta alkutilanteesta huolimatta. Hyvän ennusteen todennäköisyys oli suurempi aggressiivisessa kuin konservatiivisessa hoitolinjassa, ja tälle ryhmälle tehtiin useammin aneurysman sulkeminen ja ventrikulostomia. Uusintavuotojen ilmaantuvuudessa ei ollut kuitenkaan eroa. Monimuuttuja-analysissa ainoa malliin jäävä ennustetta selittävä muuttuja oli aneurysman sulkeminen. Kahden tutkitun toimintastrategian välillä havaittua eroa lopputuloksessa tutkijat selittävät eroilla kliinisessä seurannassa ja hoidon aktiivisemmassa toimintaotteessa varhain leikatuilla potilailla. He katsoivat, että konservatiivisen seurantalinnan potilailla vaikeasta alkutilanteesta ja huonolta näytävästä ennusteesta tulee itsensä toteuttava profetia. (Hoogmoed J ym. *Eur J Neurol*, julkaistu verkossa 26.11.2016)

Biomarkkeri pienten suonten tautiin?

Sydämen vajaatoiminnan merkkiaineena jalansijaa saanut B-tyypin natriureettinen N-terminaalinen peptidi (NT-proBNP) liittyi 278:n kohonnutta verenvapainetta sairastavan henkilön (mediaani-ikä 63 vuotta) subkliinisiin aivoinfarkteihin (keskihajonnan verran

suurentuneen pitoisuuden kerroinsuhde 2,11, 95 %:n luottamusväli 1,44–3,10), aivojen mikroverenpuotoinhin (1,79, 1,15–2,78) ja tyvitumakkeiden laajentuneisiin perivaskulaaritaloihin (1,55, 1,12–2,15). Itsenäinen yhteys säilyi, vaikka verisuoniin liittyvät riskitekijät, eteisvärinä, sydänsairaus ja kohonnut verenpaineen kesto sekä lääkehoidot otettiin huomioon. (Vilar-Bergua A, ym. *Neurology*, julkaistu verkossa 9.11.)

Täsmähoitoa perinnölliseen CIDP:hen

Israelilaiset ovat kuvanneet harvinaisen kroonisen tulehduksellisen demyelinoivan polyneuropatian (CIDP) kaltaisen taudin lapsilla. Tauti johtuu *CD59*-geenin inaktivoivasta mutaatiosta. *CD59*:n tiedetään säätelevän komplementtijärjestelmästä syntyvän "kranatin" eli MAC:n (membrane attack complex) syntymistä. MAC syntyy komplementtikomponentti C5:n pilkkoutuessa ja yhdistyessä C6–C9 komponenttien kanssa. MAC posauttaa solukalvoihin reikiä ja voi aiheuttaa merkittävää kudosaauriota. Ekulitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu C5:een ja estää MAC:n muodostumista. Sitä käytetään paroksysmaalisen hemoglobiurian ja atyyppisen hemolyyttis-ureemisen oireyhtymän hoidossa. Nyt israelilaiset lääkärit tekivät avoimen kahden vuoden tutkimuksen, jossa oli mukana neljä perinnöllistä CIDP:tä sairastavaa lasta, joita muuten oli hoidettu jo pitkään gammaglobuliinilla ja glukokortikoideilla. Tulokset olivat kliinisesti varsin dramaattiset, erityisesti yläraajojen funktion ja vartalonhallinnan osalta eivätkä jättäneet epäilyjä lääkeshoidon tehosta tässä tautimuodossa. Kirjoittajat pohtivat lääkeshoidon käyttöä myös muissa sairauksissa, joissa komplementin aktivaatiolla arvelaan olevan merkittävä rooli, kuten Devicin taudissa, polyradikuliittissa ja ei-perinnöllisessä autoimmuunipohjaisessa CIDP:ssä. (Mevorach D ym. *Ann Neurol* 2016;80:708)



PENTTI TIENARI
HYKS, neurologian klinikka ja
HY, Biomedicum



PERTTU LINDSBERG
HYKS, neurologian klinikka ja
HY, Biomedicum



Vyöryysu hankalampi monisairaila

Krooniset sairaudet näyttävät lisäävän vyöryysuun (herpes zoster) liittävää kipua ja huonontavan elämälaatua (Torcel-Pagnon L ym. J Geront Med Sci 2016, doi: 10.1093/gerona/glw189). Italialaisessa yli 50-vuotiaita vyöryysupotilaita käsittäneessä tutkimuksessa sydän- ja verisuonisairauksia oli 75 %:lla, diabetesta 24 %:lla ja kroonista keuhkosairautta 17 %:lla. Kolmen kuukauden kuluessa vyöryysuun sairastumisesta kroonista sairautta potevilla esiintyi voimakkaampaa kipua, heidän elämälaatunsa oli huonompi ja toipuminen vyöryysusta oli hitaampaa. Vyöryysuun on tällä hetkellä olemassa rokote, ja toinen on tulossa lähivuosina. Rokotusta kannattaa harkita etenkin kroonisten sairauksien yhteydessä.

Punajuuri ja aivot

Punajuurimehun nauttminen liikunnan yhteydessä vaikutti edullisesti aivojen muovautumiseen ja hermostokoihin keskimäärin 65-vuotiailla (Petrie M ym. J Geront Med Sci 2016, doi: 10.1093/gerona/glw219). Tulos saatiin kuusi viikkoa kestäneessä satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa verrokiryhmä liikkui lumen voimalla. Aivotointa selvitettiin toiminnallisella magneettikuvauksella. Liikunnalla on positiivisia neuroplastisia vaikutuksia, ja punajuurimehun on aiemmin todettu lisäävän aivojen verenkiertoa ja parantavan suorituskykyä. Vuonna 2008 vuoden vihanneksi valittu punajuuri on tunnetusti terveystoimmi ja sisältää runsaasti nitraattia (joka ei kuitenkaan ilmeisesti lisää syöpäriskiä) ja on näin hyödyllinen verenkierron kannalta. Suomalaisihittäjien puseroa värjasi aikanaan (ehkä vieläkin) mustikkamehu, pitäisiköhän se vaihtaa punajuurishottiin?

Alkoholi häiritsee sydäntä

Alkoholinkäyttö, kohtuullisenakin, oli yhteydessä sydämen vasemman kammion diastoliseen toimintahäiriöön (Catena C ym. Hypertension 2016;68:1208). Tutkimuksessa oli mukana hypertensiivisiä henkilöitä, joilla ei ollut alkoholiongelmia. Puolella todettiin sydämen kaikkuvauksessa sydämen diastolinen dysfunktio. Alkoholinkäytön yhteys sydämen toimintahäiriöön oli riippumaton iästä, painoindeksistä, verenpaineesta ja insuliiniherkkyydestä. Toisin kuin systolisessa toimintahäiriössä, ejektiofraktio ei ole pienentynyt sydänkammion diastolisessa toimintahäiriössä (Redfield M. N Engl J Med 2016;375:1868). Tämä sydämen vajaatoimintaoreyhtymän muoto yleistyy väestön vanhetessa, ja sen ennustetta parantavaa hoitoa vielä etsitään.

Satavuotiaiden lonkkamurtuman ennuste

Satavuotiaat lonkkamurtumapotilaat pärjäsivät nuorempia huonommin ensimmäisen kolmen seurantakuukauden aikana leikkauksen jälkeen mutteivat enää sen jälkeen (Mazzola P ym. J Gerontol, 2016;71:1514). Tulos perustuu lähes 8000 italialaisen satavuotiaan kahden vuoden seurantaan, jona aikana ilmaantui 259 lonkkamurtumaa. Päätelmiä ovat, että lonkkamurtuma pitäisi pyrkiä välttämään kokonaisvaltaisesti – sekä estämällä kaatumisia että pitämällä luut kestävinä – kuten EUGMS:n asiantuntijaryhmä kannanotossaan määrittelee (Blain H ym. Aging Clin Exp Res. 2016;28:797). Jos lonkkamurtuma on tullut, pitää panostaa korkeatasoiseen geriatriseen hoitoon etenkin leikkauksen jälkeisten ensimmäisten kuukausien aikana.

Elintavat ja toiminnanvajeet

Friesin sairauksien pakkaantumisteoria (compression of morbidity) saa tukea yhdysvaltalaisesta tutkimuksesta, jossa määriteltiin elintapoja ja riskitekijöitä yli 65 vuoden iässä ja seurattiin niiden yhteyttä kuolleisuuteen ja toiminnanvajeisiin (Jacob ME ym. JAGS 2016; 64:1952-61). Elintavoista fyysinen aktiivisuus ja terveellinen ruokavalio lyhensivät loppuelämän toiminnanvajeista aikaa. Lihavuus taas pidensi sitä, ja tupakointi lyhensi sekä aktiivista että kokonaiselinaikaa. Alkoholinkäytöllä, sosiaalisilla suhteilla ja verkostoilla ei ollut vaikutusta tässä aineistossa.

Spinaalistennoosin hoito ja elämälaatu

Yli 80-vuotiaat näyttivät hyötyvän lannerangan spinaalistennoosin operatiivisesta hoidosta yhtä hyvin kuin nuoremmatkin (Giannadakis C ym. JAGS 2016;64:2011). Norjalaisessa selvityksessä vajaa 10 % potilaista oli vähintään 80-vuotiaita, ja päätetapahumana oli selkä- ja alaraajakipu sekä elämälaatu (EQ-5D) vuoden kuluttua operaatiosta. Leikkauksen aikaisissa ongelmassa ei ollut eroa, mutta hoitoaika oli jonkin verran pitempi, ja kolmen kuukauden kuluttua vanhemmilla oli enemmän komplikaatioita, lähinnä virtsatieinfektioita.

**TIMO STRANDBERG**

Helsingin ja Oulun yliopisto, HYKS

Raskaus on ylipainoiselle raskaampaa

Kaikkiaan 325 valikoimatonta naista osallistui ensimmäisestä raskaudenaikaisesta seurantakaikukuvauksesta pitkittäistutkimukseen, jossa tutkittiin terveyteen liittyvän elämänlaadun (HRQoL) muutosta raskauden aikana ja synnytyksen jälkeen. Kyselyt uusittiin raskausviikolla 30 sekä kuusi viikkoa, kuusi kuukautta ja vuosi synnytyksen jälkeen.

Kun naiset jaettiin painoindeksin perusteella kolmeen eri luokkaan (alle 25, 25–29,9 ja 30 kg/m²), havaittiin, että lihavien naisten (painoindeksi yli 30 kg/m²) HRQoL pieneni raskauden aikana huomattavasti enemmän kuin muiden kanssasisarten. Tulos säilyi merkitsevä, kun sekoittavina tekijöinä huomioitiin vastaajien ikä, pariteetti, masennusoireet ja koulutus. Kolmen kuukauden kuluttua synnytyksestä HRQoL oli kuitenkin kaikissa ryhmissä palautunut lähtötasoa vastaavaksi, riippumatta raskauskomplikaatioista tai synnytystavasta. (Sahra Korpi N, ym. Acta Obstet Gynecol Scand 2016; 10.1111/aogs.13068)

Miksi emättimessä on maitohappobakteereita?

Maitohappobakteerit estävät muiden bakteerien sitoutumista epitelialisiin soluihin. Ne tuottavat laktaattia, joka joko estää muiden bakteerien kasvua tai tappaa ne. Laktaatti myös estää historian deasetyylaasiensyymiä, jolloin bakteerien geenien monistuminen ja DNA:n korjaus estyvät. Laktaatti lisää emättimen pintasolujen mikro-organismien hävityskykyä ja edistää homeostaasia.

Emättimen pintasolut sietävät hyvin maitohappobakteereita, jotka estävät proinflammatoristen sytokiiniin induktiota. Erilaiset stressitekijät vähentävät emättimen maitohappobakteerien määrää ja edistävät tulehdusta. Maitohappobakteereiden kyky suojata tulehdukselta voi olla tärkeä mekanismi muun muassa raskauden onnistumisen kannalta. (Witkin SS ym. BJOG 2016; DOI: 10.1111/1471-0528.14390)

Lesbo- ja biseksuaalisten naisten gynekologinen terveys

Tutkijat perehtyivät vuosina 2000–2015 julkaistuihin artikkeleihin, joissa käsiteltiin lesbo- ja biseksuaalisten naisten gynekologisia sairauksia. Löydettyistä 47 artikkelista mukaan kelpuutettiin yksitoista.

Biseksuaalisilla naisilla esiintyi kroonista pikkulantion alueen kipua ja kohdunkaulasyöpää enemmän kuin heteroseksuaalisilla. Lesbonaisilla oli heteronaisiin verrattuna vähemmän kohtusyöpää. Eroja ei ha-

vaittu munasarjojen monirakkulataudin, endometriosin tai myoomien suhteen.

Tutkijat pohtivat muun muassa terveyskäyttäytymisen, tupakoinnin, alkoholin tai huumeiden käytön merkitystä, samoin ehkäisyvalmisteiden käytön, raskauksien ja imetyksen suojavaikutuksia. Lesbo- ja binaisten osallistuminen kohdunkaulasyövän seulontoihin on vähäisempää kuin heteronaisen. Kirjoittajat korostavat terveydenhuollon henkilökunnan hienotunteista ja tasa-arvoista suhtautumista potilaan seksuaalisesta suuntautumisesta riippumatta. (Robinson K, ym. BJOG 2016; DOI: 10.1111/1471-0528.14414)

Uusi rintasyöpälääke levinneen reseptoripositiivisen taudin hoitoon vaikuttaa lupaavalta

Fulvestrantilääkkeellä on parempi teho kuin kolmannen sukupolven aromataasin estäjällä potilailla, jotka eivät ole saaneet aiempaa rintasyövän hormonaalista hoitoa ja joilla kasvain on levinnyt ja lähettänyt etäpesäkkeitä.

Kolmannen vaiheen satunnaistettuun ja sokkoutettuun tutkimukseen rekrytoitiin 20 maasta ja yhteensä 113 sairaalasta 462 rintasyöpään sairastunutta naista. Näillä potilailla rintasyövästä löytyi estrogeenin tai progesteronin- tai molempien reseptoreita. Hoitona oli joko fulvestrantti (lihakseen annettavat pistokset päivinä 0, 14, 28 ja jatkossa neljän viikon välein) tai anastrotsoli (1 mg/vrk).

Potilaita kutsuttiin tutkimukseen lähes kahden vuoden ajan. Fulvestranttiryhmään satunnaistui 230 naista (A-ryhmä), joilla rintasyöpä ei edennyt keskimäärin 16,6 hoitokuukauden aikana. Anastrotsoliryhmään (B) kuului 232 naista, ja heillä tauti pysyi ennallaan lyhyemmän ajanjakson eli 13,8 kuukautta. Hoidoilla oli haittavaikutuksia: nivelkipua esiintyi A-ryhmässä 17 %:lla ja kuumia aaltoja 11 %:lla naisista. Vastaavat osuudet B-ryhmässä olivat 10 % ja 10 %. Haittavaikutusten vuoksi A-ryhmässä 17 naista (7 %) keskeytti tutkimuksen, ja B-ryhmässä keskeyttäjiä oli yksitoista (5 %). (Robertson JFR ym. Lancet 2016; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32389-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32389-3))



MERVI HALTTUNEN-NIEMINEN
HYKS naistenklinikka



Vaikuttaako nielurisaleikkausten määrä väestön suunielusyövän riskiin?

Ruotsalainen ryhmä vertasi nielurisaleikkauksia koskevia kansallisia terveydenhuollon rekisteritietoja syöpärekisterin tietoihin. Hypoteesina oli, että nielurisojen poiston määrä on yhteydessä nielurisasyövän ilmaantuvuuteen väestötasolla. Vuosien 1970–2009 välisenä aikana Ruotsissa tehtiin 225 718 tonsillektomia ja tässä kohortissa seuranta-aikana ilmaantuneita syöpätapauksia verrattiin normaali väestön syöpärisktiin. Leikkaus ymmärrettävästi pienensi merkittävästi (yli 70 %) potilaan riskiä saada nielurisojen syöpä, koska kohde-elimen kudokset olivat pääosin poistettu, mutta sillä ei ollut vaikutusta muun suunielualueen tai muun pään ja kaulan alueen syöpäriskiin. Nielurisaleikkausten määrä vaihteli kyseisenä ajanjaksona Ruotsissa, mutta niiden kumulatiivinen ilmaantuvuus pieneni 40–50 %. Tästä riippumatta nielurisasyövän ilmaantuvuus suureni Ruotsissa vastaavana aikana, ja tämän ilmiön ajatellaan edelleen vahvistavan ajatuksia ihmisen papilloomaviruksen (HPV) merkityksestä suunielusyövän riskitekijänä. Nielurisaleikkaus on väestötasolla verraten harvinainen toimenpide, ja esimerkiksi tässä tutkimuksessa vuosittainen määrä vaihteli välillä 40–150/100 000 asukasta. Tämän tutkimuksen tulokset ovat samansuuntaisia kuin muualta raportoidut, ja tämän perusteella ei siis syöpäilmaantuvuuden kannalta näytä olevan aihetta lisätä nielurisaleikkausten määrää ainakaan syövän ehkäisytaimien tutkimuksessa. (Chaturvedi AK ym. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2016;25)

Ruokatorven tähtystyksen tarpeellisuus panendoskopian osana

Pään ja kaulan alueen syöpäpotilaiden tutkimuksena panendoskopia on vakiinnuttanut asemansa. Kuvantamismenetelmien merkittävästä kehityksestä huolimatta limakalvoalueiden inspektio ja esimerkiksi poistettavan kasvaimen rajojen määrittäminen onnistuu luotettavimmin tähtystimen avulla tarkastellen. Ruokatorven tähtystystä on pidetty tärkeänä nimenomaan varhaisten limakalvomuutosten ja sekundaaristen syöpien poissulkututkimuksena. Viimeksi mainittuja on raportoitu tavattavan jopa 11 %:lla pään ja kaulan alueen syöpäpotilaista. Synkronisten syöpien osuuden on viime aikoina kuitenkin raportoitu vähentyneen, ja tämän on ajateltu aiheutuvan suunielun HPV-syöpien yleistymisestä, koska näiden kohdalla tupakoinnilla ja alkoholin suurkulutuksella on vähäisempi merkitys etiologisina tekijöinä. Tämä ilmiö

ja toisaalta kuvantamismenetelmien kehittyminen ovat olleet perustana kannanotoille, joiden mukaan ruokatorven tähtystyksen merkitys tämän potilasryhmän tutkimuksena on vähenemässä ja että sitä tulisi käyttää selektiivisemmin. Nyt julkaistun kirjallisuuskatsauksen mukaan näytönaste asiasta on tasoa 3, eli käytettävissä on vain suppeita takautuvia tutkimuksia. Päättelänä näiden perusteella on, että sekä suusyöpäpotilailla ja niillä potilailla, joilla on HPV-positiivinen syöpä, ei ruokatorven tähtystys ole tarpeellinen. Sen sijaan tähtystys on edelleen oleellinen tutkimus kurkunpään ja alanielun syöpäpotilaiden sekä niiden kohdalla, joilla on kuvantamistulosten mukaan ruokatorven epäilyttävä löydös tai jos PET-TT-tutkimusta ei ole voitu tehdä. (Kubik M ym. Laryngoscope 2016 doi: 10.1002/lary.25532)

Sähkösavukkeiden räjähdysvaara olisi tiedostettava

Jokaisen lääkärin työssä olennainen tehtävä on auttaa potilasta tupakasta vieroituksessa ja jakaa asiallista tietoa vaihtoehtoista. Sähkösavukkeiden käyttö on yleistynyt, vaikka niiden mainonta on tupakkalain mukaan kielletty eikä niiden turvallisuudesta tai hyödyistä ole tutkimukseen perustuvaa näyttöä.

Kirjoittajat raportoivat 15 vammautuneen potilaan löydökset (80 %:lla liekkien, 33 %:lla kemikaalien ja 27 %:lla räjähdysten aiheuttamia vammoja). Viidenes näistä kohdistui kasvoihin ja kolmannes käsiin. Hammasvaurioiden lisäksi osalla potilaista oli kirurgista hoitoa edellyttäviä pehmytysvammoja.

Sähkösavukkeiden ladattavasta akusta, lämmityselementistä ja patruunasta koostuviin laitteisiin liittyy siis selvä räjähdysvaara, ja tapausselostuksia on kuvattu kirjallisuudessa kymmeniä. Käytön yleistyessä vastaavia onnettomuuksia todennäköisesti ilmaantuu yhä enemmän ja eri ikäryhmissä. Kannattaa katsoa NEJM:n julkaisemat potilaskuvat: <http://www.nejm.org/action/showImage?doi=10.1056%2FNEJM.c1608478&iid=f01> (Brownson EG ym. N Engl J Med 2016;375:1400)

**ANTTI MÄKITIE**Korva-, nenä- ja kurkkutaudit
HY ja HYKS

”Yöllä ei pidä ekstuboida”

Anestesiologin urani alussa sain otsikon ohjeen kokeelta kollegaltani ennen päivystysvuoroni alkua. Nyt yhdysvaltalaiset (Gershengorn HB ym. JAMA Intern Med 2016;176:1651) ovat tutkineet, vaikuttaako ekstubointi yöllä tehohoitopotilaiden selviytymiseen. Tutkimus oli takautuva, ja siihen kerättiin vuosina 2000–2009 teholla mekaanista ventilaattorihoitoa saaneen 97 844 aikuispotilaan tiedot 165 yhdysvaltalaiselta teho-osastolta.

Yöllä ekstuboiduilla (20,1 %) todettiin suurempi teho- ja sairaalakuolleisuus kuin päivällä ekstuboiduilla riippumatta ventilaattorihoidon kestosta. Vaikka ekstubointi yöllä lyhensi hieman tehohoidon kestoa, sairaalassaoloajat eivät eronneet.

Tutkijat myöntävät tutkimuksensa takautuvan luonteen aiheuttamat haasteet. Lisäksi on mahdollista, että varhainen ekstubaatio on hyödyllistä joissakin potilasryhmissä. Esimerkiksi valtaosin sydänleikatuista koostuvassa potilasmateriaalissa yöllä ekstuboidut tarvitsivat harvemmin uutta intubaatiota (Tischenkel BR ym. J Intensive Care Med 2016;31:118).

Keskuslaskimokatetri, mutta mihin suoneen?

JJ Parienti ym. (N Engl J Med 2015;373:1220) selvittivät solislaskimoon, syvempään kaulalaskimoon ja reisilaskimoon asetettujen keskuslaskimokatetrin aiheuttamat komplikaatiot 3 027 potilaalla (yhteensä 3 471 kanylaatiota). Kaikki sijainnit olivat mahdollisia 2 532 potilaalla, ja heillä kanylointipaikat satunnaisestiin 1:1:1.

Primaarinen päätemuuttuja (katetrin johtuva sepsis tai oireinen syvälaskimotrombi) oli yleisempi reisilaskimon ja kaulalaskimon kanyloinneissa verrattuna solislaskimoon. Solislaskimokanylointiin liittyi suurempi riski ilmarinnan kehittymiseen verrattuna kaulalaskimon kanylointiin.

Solislaskimon kanylointi voi olla vaikea ja riskialtis toimenpide hypovoleemisella tehohoitopotilaalla. Tästä syystä kanyloinnin kohteeksi valitaankin usein sisempi kaulalaskimo, joka on helposti visualisoitavissa kaikukuvauksella. Tämä tutkimus rohkaisee kuitenkin solislaskimon käyttöön, mikäli komplikaatioriski arvioidaan pieneksi.

Parantaako kraniektomia selviytymistä traumaattisen aivovamman jälkeen?

Hallitsemattoman kohonneen aivopaineen hoidoksi voidaan viimeisenä vaihtoehtona käyttää laajaa kal-

lon avausta ja luupalan poistoa (kraniektomia). Tavoitteena on aivojen verenkierron paraneminen paineen laskiessa.

Aikaisemmin vastausta otsikon kysymykseen hakenut DECRA-tutkimus (Cooper DJ ym. N Engl J Med 2011;364:1493) viittasi kraniektomiatilaiden huonompaan neurologiseen toipumiseen kuuden kuukauden kuluttua konservatiivista hoitoa saaneisiin verrattuna.

Nyt julkaistussa RESCUEicp-tutkimuksessa (Hutchinson PJ ym. N Engl J Med 2016;375:1119) kraniektomia tarjottiin hoidoksi viimeisenä vaihtoehtona hallitsemattoman aivopaineen (yli 25 mmHg 1–12 tunnin ajan) hoitoon. Aivopainekriteerin täyttyessä ja muiden hoitokeinojen käytyä tehottomiksi potilaista 202 satunnaistettiin saamaan kraniektomia ja 196 konservatiivista hoitoa, jossa barbituraatti-infuusio oli mahdollinen. Konservatiivista hoitoa saaneille oli mahdollista myöhemmässä vaiheessa tehdä kraniektomia, mikäli heidän vointinsa huononi. Näin kävikin 37,2 %:lle potilaista tässä ryhmässä.

Hyvänä neurologisena toipumisena pidettiin itsestä selviytymistä kotona ja sitä parempaa toimintakykyä. Kuuden kuukauden kuluttua kuolleisuus oli kraniektomiaryhmässä pienempi, mutta hyvin toipuneiden määrä ei eronnut ryhmien välillä. Koska toipumista traumaattisesta aivovammasta voi tapahtua vielä kuuden kuukauden jälkeenkin, seurattiin potilaita aina vuoteen saakka. Vuoden kuluttua kraniektomiatilasta 45,4 % oli toipunut neurologisesti hyvin, kun vastaava luku konservatiivista hoitoa saaneilla oli 32,4 %.

Vaikka kraniektomia ei siis kuuden kuukauden kuluttua vaikuttanut tehokkaalta hoidolta, se johti suurempaan osuuteen hyvin neurologisesti toipuneita vuoden kuluttua. Vegetatiivisen tilan ajatellaan olevan pysyvä, mikäli paranemista ei tapahdu vuoden kuluessa traumaattisen aivovamman jälkeen (Laureys S ym. Lancet Neurol 2004;3:537). Vuoden kuluttua vegetatiivisessa tilassa oli 6,2 % kraniektomiaryhmän ja 1,7 % konservatiivisen ryhmän potilaista.



JAAKKO LÄNGSJÖ
TAYS, teho-osasto

PRECOSA®

Saccharomyces boulardii
kanta CNCM I-745

Antibioottiripulin
ennaltaehkäisyyn

Vähentää antibioottien haittoja
suoliston mikrobiomille¹⁾

Lisää hyödyllisten mikrobien
määrää dysbioosissa²⁾



ENNAKOIRIPULI.FI

Vaikuttava aine: Precosa kapseli tai annospussi sisältää 250 mg kylmäkuivattua *Saccharomyces boulardii*ta, kanta CNCM I-745. **Käyttöaiheet:** Ripulin oireenmukaiseen hoitoon. Ehkäisemään antibiooteista aiheutuvaa ripulia. Vankomysiini/metronidatsolihoitoon lisänä ehkäisemään *Clostridium difficile*n aiheuttaman ripulin uusiutumista. Ripulin ehkäisyyn esim. matkoilla. **Lääkemuoto:** kapseli ja jauhe oraalisuspensiota varten. **Annostus ja antotapa:** **Ripulin lyhytaikaiseen hoitoon:** *Aikuiset:* 500 mg kaksi kertaa päivässä, viikon ajan, *lapset:* 250 mg kaksi kertaa päivässä, viikon ajan. **Ehkäisemään antibiooteista aiheutuvaa ripulia:** *Aikuiset:* 500 mg kaksi kertaa päivässä, *lapset:* 250 mg kaksi kertaa päivässä. Hoito pitäisi aloittaa 48-72 tunnin kuluessa antibioottilhoidon aloittamisesta ja sen tulisi jatkua vähintään kolmen päivän ja enintään neljän viikon ajan antibioottilhoidon päättymisen jälkeen. **Vankomysiini/metronidatsolihoitoon lisänä ehkäisemään *Clostridium difficile*n aiheuttaman ripulin uusiutumista:** *Aikuiset:* 500 mg kaksi kertaa päivässä, *lapset:* 250 mg kaksi kertaa päivässä. Hoito tulee aloittaa mahdollisimman nopeasti antibioottilhoidon aloittamisesta ja sen tulee jatkua neljän viikon ajan. **Ripulin ehkäisyyn matkoilla:** *Aikuiset:* 500 mg kaksi kertaa päivässä, *lapset:* 250 mg kaksi kertaa päivässä. **Nielemisvaikeuksissa** (esim. vanhus- ja lapsipotilaat) kapselit voidaan avata ja sisältö sekoittaa juomaan tai ruokaan. Jauhe annospussissa sekoitetaan nesteeseen tai sirotellaan ruokaan. Precosaa ei saa sekoittaa jääkylmiin eikä kuumiin juomiin. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys *Saccharomyces boulardii*lle tai hiivoille, keskuslaskimokatetri. **Varoitukset:** Sepsiksen kehittymisriski vatsakirurgisten toimenpiteiden yhteydessä. **Raskaus ja imetys:** Voi käyttää. *Saccharomyces boulardii* ei imeydy maha-suolikanavasta. **Haittavaikutukset:** Alle 1 %:lla on havaittu allergisia reaktioita, urtikariaa, ummetusta tai janon tunnetta. **Yhteisvaikutukset:** Ei tule annostella samanaikaisesti antimykotiinien kanssa. **Pakkaukset ja hinnat 1.9.2015 (sis.alv. 10 %):** 10 annospussia 7,11 €, 20 annospussia 12,95 €, 30 kapselin foliopakkaus 18,96 €, 20 kapselia 12,95 €, 50 kapselia 29,98 €. Lisätiedot: Algot Pharma Oy, p. (09) 50991. Perustuu 6.11.2015 päivättyyn valmisteyhteenvetoon. Muokattu 16.3.2016.

1) Swidsinski A, et al. Functional anatomy of the colonic bioreactor: Impact of antibiotics and *Saccharomyces boulardii* on bacterial composition in human fecal cylinders. *Systematic and Applied Microbiology* 39 (2016) 67-75.

2) More M, et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supports regeneration of the intestinal microbiota after diarrheic dysbiosis – a review. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2015;8 237-255.

Tari Haahtela, Ilkka Hanski, Leena von Hertzen, Pekka Jousilahti,
Tiina Laatikainen, Mika Mäkelä, Pekka Puska, Kari Reijula, Kimmo Saarinen,
Erkki Vartiainen, Tuula Vasankari ja Suvi Virtanen

Luontoaskel tarttumattomien tulehdustautien torjumiseksi

Kansanterveyttä uhkaa joukko kroonisia, tarttumattomia tauteja ja häiriöitä, kuten astma ja allergia, diabetes, suolistosairaudet, metabolinen oireyhtymä, sydän- ja verisuonitaudit, syöpä, neurologiset sairaudet ja mielenterveyshäiriöt. Monien sairauksien ehkäisyä on oleellisesti parannettu vaikuttamalla tunnettuihin riskitekijöihin, jotka selittävät kuitenkin vain osan kroonisista taudeista eivätkä ole paljastaneet esimerkiksi allergian ja tyypin 1 diabeteksen yleistymisen perimmäisiä syitä. Mainituille sairauksille on usein ominaista lievä tulehdustila ja immunologinen epätasapaino. Kaupungistuneiden väestöjen elintavat ja ympäristö ovat muuttuneet tavalla, joka on voinut yksipuolistaa ihmisen mikrobistoa (normaaliflooraa) ja vaikuttaa immuunisäätelyyn. Avaamme uutta ajattelua, pohdimme immuunisäätelyyn vaikuttavien arjen tekijöitä käyttämällä esimerkkinä allergiaa ja ehdotamme ”luontoaskelta” tilanteen parantamiseksi ja tutkimuksen kohteeksi. Terveyttä voidaan edistää tukemalla ihmisten yhteyttä luontoon.

Ihmiselämän perusta on luonnon varannoissa. Ajattelua on – hyvästä syystä – leimannut luontoympäristön aiheuttamien riskien hallinta sekä ravinnontuotannon ja talouden edellytysten turvaaminen. Luonnon terveyttä suojaavia mekanismeja on painotettu vähemmän.

Väestönkasvu ja tiedon lisääntyminen tuottavat kiihtyvää kulttuurievoluutiota, mikä on ajanut suurimman osan ihmiskunnasta kaupunkiympäristöihin. Tilastokeskuksen mukaan vuonna 2011 maamme kaupungistumisaste oli noin 70 % ja taajamissa asui yli 80 % väestöstä. Sen jälkeen suunta maalta kaupunkiin ja pienistä kaupungeista isoihin on vain vahvistunut. Vuonna 1900 maa- ja metsätalouden parissa työskenteli työikäisestä väestöstä noin 75 %, vuonna 1960 enää 35 % ja nykyisin vain noin 5 %. Kaupunkisivilisaatio on lisännyt puhtautta, terveyttä ja elinuosia sekä helpottanut elämää mutta tuonut myös uudenlaisia sairauksia, joiden aiheuttama taakka kertyy.



Suuressa osassa kaupungistunutta maailmaa kansanterveyttä uhkaavat krooniset taudit ja häiriöt, kuten astma ja allergia, diabetes, metabolinen oireyhtymä, tulehdukselliset suolistotaudit, syöpä, neurologiset sairaudet ja mielenterveyshäiriöt. Muun muassa sydän- ja verisuonitauteja on menestyksellisesti ehkäisty puuttamalla riskitekijöihin (1). Myös tyypin 2 diabetes olisi nykytiedon valossa pitkälti eh-

Ydinasiat

- » Allergia ja monet krooniset tulehdustaudit lisääntyvät kaupungistuvissa yhteiskunnissa.
- » Näille sairauksille ominaisia ovat immuunijärjestelmän epätasapaino ja lievä tulehdustila, jotka näyttävät kytkeytyvän ihmisen oman mikrobiston muutoksiin.
- » Luontoyhteyden parantaminen, ”luontoaskel” tarkoittaa entistä suuremman huomion kiinnittämistä elintapoihin ja ympäristöön.

käistävässä oleva sairaus. Sen sijaan allergian, tyypin 1 diabeteksen, tulehduksellisten suolistotautien ja useiden syöpien ehkäisyn mahdollisuuksia tunnetaan huonosti. Havainnot immuunijärjestelmän epätasapainosta tarjoavat tärkeän näkökulman, koska näiden sairauksien perimmäiset syyt ovat monitekijäisiä. Tautikohtaiset koko genomien assosiaatiokartoitukset ovat tuottaneet jossain määrin pettymyksen, vaikka ne ovat paljastaneet tärkeitä perinnöllisiä riskitekijöitä. Elintapojen ja ympäristön muutosten merkitys on vahvistunut.

Esittelemme uusia näkemyksiä ja tutkimuksia kroonisten sairauksien ja luontoympäristön yhteydestä ja tuon yhteyden heikkenemisen seurauksista. Esitämme myös ”luontoaskelta” niin allergian kuin muiden tarttumattomien sairauksienkin torjumiseksi ja tutkimuksen kohteeksi. Nykyajan ”epidemioissa” ei aina niinkään ole kyse uusista riskitekijöistä vaan suojatekijöiden vähenemisestä.

WHO:n tarttumattomien tautien ohjelma 2013–2020

YK:n yleiskokous hyväksyi vuonna 2011 tarttumattomien kroonisten tautien (noncommunicable diseases) ehkäisyä ja torjuntaa koskevan julkilausuman. Sen jälkeen Maailman terveysjärjestö WHO julkaisi näitä sairauksia koskevan ohjelman vuosiksi 2013–2020 (2). Sen tarkoituksena on ehkäistä sydän- ja verisuonitauteja, syöpää, kroonisia keuhkosairauk-

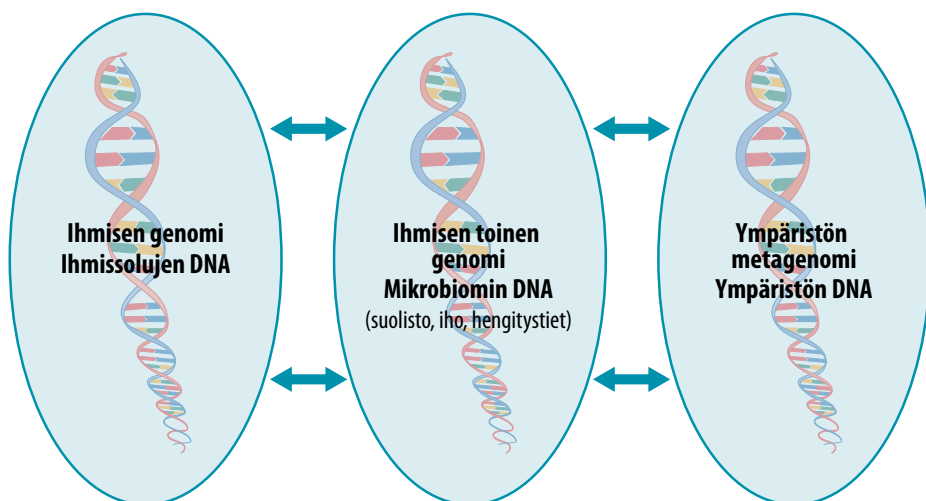
sia ja diabetesta sekä parantaa niiden hallintaa. Nämä sairaudet tappavat maailmassa vuosittain ainakin 38 miljoonaa ihmistä. Tautien ehkäisy suuntautuu ohjelman mukaan ravintoon, liikuntaan, tupakointiin ja alkoholinkäyttöön. Lisäksi mukana on hoitoa ja terveydenhuoltoa koskevia tavoitteita. Samoja asioita on painotettu Suomessa jo paljon ennen WHO:n ohjelmaa. WHO:n ohjelman liitteessä mainitaan lyhyesti ympäristöuhkista, lähinnä ilmansaasteista ja kemikaaleista. Luontoyhteyden suoja-vaikutuksia ei mainita.

YK:n ympäristöohjelma (UNEP), kansainvälisen biodiversiteettikokouksen (Convention on Biological Diversity) sihteeristö ja WHO julkaisivat 2015 edistyksellisen katsauksen ihmisen terveyden ja luonnon monimuotoisuuden yhteyksistä (3). Dokumentissa todetaan, että niin ihmisten kuin väestöjenkin terveys riippuu monista ekosysteemipalveluista. Ne voidaan taata vain huolehtimalla luonnon monimuotoisuudesta. Ensimmäistä kertaa otetaan esiin luontoyhteyden merkitys niin tarttumattomien tulehduksellisten kuin infektioautienkin ehkäisyn kannalta. Myös mielenterveys on vahvasti mukana.

Ympäristö, mikrobi, immuunivaste ja tulehdus

Ympäristön vaikutukset kytkeytyvät immuunijärjestelmään paljolti ihon, suoliston ja limakalvojen mikrobiston avulla. Kaikki mitä syömme, juomme, hengitämme ja kosketamme muokkaa mikrobejamme, eikä vain bakteereja, vaan myös sieniä, arkeoneja ja viruksia. Voidaan ajatella, että biologisen evoluution aikana olemme ulkoistaneet monia toimintojamme kehon mikrobiomille (mikrobisto ja sen muodostama geneettinen kokonaisuus). Sen voi nähdä jopa ”toisena genomina”, joka koului immunitettia koko elämän ajan, ratkaisevimmin varhaislapsuudessa.

Kaupungistunut ympäristö ja elintapojen muutokset ovat köyhdyttäneet ja yksipuolistaaneet mikrobistoa ja lisänneet tulehduksellisten tautien riskiä (4). Ympäristön, immuunivasteiden ja tulehduksen välisiä suhteita valottaneet tutkimukset ovat paljastaneet, miten elimistö



KUVA. Ihmisen genomi kytkeytyy "toisen genominsa" eli mikrobiomin avulla ympäristön metagenomiin. Genomien vuorovaikutus määrittää selviytymistä (43).

jatkuvasti käsittelee vieraita biohiukkasia ja valkuaisaineita. Tasapainoinen immuunijärjestelmä erottaa vaaralliset hiukkaset vaarattomista ja omien solujen tuotteet vieraista. Nykyisillä kaupunkiväestöillä on viitteitä lievästä, pitkäaikaisesta tulehdustilasta (low-grade inflammation), immuunijärjestelmä on epätarkoituksenmukaisen varuillaan. Ravitsemuksen muutoksilla on tässä suuri merkitys (5). Lähellä luontoa elävien alkuperäisväestöjen tulehdustilanne saattaa olla toisenlainen: vaarasignaali aiheuttaa voimakkaan suojaavan tulehdusvasteen, mutta muuten tulehdusarvot ovat pienet. Suotuisat elintapamuutokset vähentävät tulehdusvasteen perusvoimakkuutta (6).

Mikrobiston muutokset on yhdistetty myös aivojen toimintaan ja psyykkisiin tiloihin. Suoliston mikrobiston ja keskushermoston välillä on neuraalisia, endokriinisia ja immunologisia yhteyksiä, jotka vaikuttavat käyttäytymiseen ja aivojen toimintaan (7). Vaikutusta on havaittu molempiin suuntiin: stressi voi muuttaa suoliston mikrobiston koostumusta ja se puolestaan stressiherkkyyttä ja tunne-elämää ohjaavien aivoalueiden aktiivisuutta (8). Masennuksen yhteydet mikrobiston monimuotoisuuteen ja toimintaan ovat ajankohtainen tutkimusaihe (9).

Ihmisen mikrobiomi on nykyisin biolääketieteen tärkeimpiä tutkimuskohteita, ja siihen vaikuttaminen avaa väyliä tulehdustautien eh-

käisyyn ja hoitoon (10). Suoliston mikrobeja on tutkittu eniten, mutta yhä enemmän myös ihon ja hengitysteiden mikrobistoa.

Biodiversiteetin merkitys

Biodiversiteetillä tarkoitetaan geenien, lajien, eliöyhteisöjen ja elinympäristöjen monimuotoisuutta sekä biodiversiteetin eri tasojen välisiä vuorovaikutuksia (11). Biodiversiteettihypoteesin mukaan kosketus monimuotoiseen luontoon rikastuttaa ihmiskehon mikrobiomia, vahvistaa immuunitasapainoa ja suojaa sairauksilta (12). Kun monimuotoisuus on laajaa, mikään laji ei dominoi. Jos mikrobiyhteisössä vallitsee yksi laji, se on usein haitallinen, kuten esimerkiksi *Staphylococcus aureus* atooppisen ihottuman yhteydessä. Pieneliöstön suuri monimuotoisuus voi suojata patogeenisilta mikrobeilta, koska taudinaiheuttajat joutuvat kilpailemaan normaaliflooran kanssa saadakseen jalansijan (13). Samoin kasvi- ja eläinyhteisöissä suuri monimuotoisuus lisää vakautta (14). Suurempi vakaus ei näy yksittäisten lajien tasolla, sillä monilajisissa yhteisöissä yksittäisten lajien runsaus vaihtelee paljon. Suurempi vakaus näkyy koko yhteisön yksilörunsauden vakautena, jota osin selittää lajien kyky "korvata" toisiaan eli se, että yhteisössä on redundanssia (15). Mikrobiyhteisöt toiminevat samalla

tavalla, ja monimuotoinen lajisto takaa parhaiten koko yhteisön toiminnan.

Kasvi- ja eläinlajien ja lajiyhteisöjen (makrobiomi) suurempi monimuotoisuus merkitsee myös suurempaa mikrobidiversiteettiä (mikrobiomi). Jälkimmäinen heijastuu ihmiskehon mikrobiston rakenteeseen ja toimintaan. Eri-laisissa ympäristöissä elävien ihmisten mikrobilajistossa on tavallisesti eroja. Suomalaisessa lasten ja nuorten tutkimuksessa havaittiin, että mitä suurempi osuus lasten kodin ympäristöstä kolmen kilometrin säteellä on metsä- ja maatalousmaata, sitä enemmän heidän ihonsa mikrobistossa on proteobakteereita (16). Samalla todettiin, että ihon gammaproteobakteerien suuri monimuotoisuus saattaa suojata lasta allergiselta herkistymiseltä. Toisessa, kolmen kohortin tutkimuksessa oli mukana lapsia ja nuoria kolmesta ikävuodesta lähtien (17). Herkistyminen oli vähäisintä niillä lapsilla, joiden kodin ympäristössä metsä- ja maatalousmaan osuus oli suurin. Vaikutus näkyi selvimmin, kun nuoret olivat 13–20-vuotiaita ja suurin osa allergioista oli ehtinyt ilmetä. Tällaiset tutkimukset eivät riitä osoittamaan syy-suhdetta, johon eri tutkimuskohorteista saadut tulokset kuitenkin viittaavat. Allerginen herkistyminen näyttää olevan yhteydessä erityisesti lapsen syntymäkodin ympäristöön. Immuunijärjestelmä kehittyy voimakkaimmin ensimmäisten elinvuosien aikana ja on silloin eniten altis ulkopuolisille vaikutuksille (18).

Solutasolla biodiversiteettihypoteesi nojaa tietoon siitä, että limakalvojen ja ihon dendriittisolujen Tollin kaltaiset reseptorit (TLR) tarvitsevat jatkuvaa signaalointia vaarattomilla mikrobeilla (saprofyteilla, kommensaaleilla), jotta immuunijärjestelmä (erityisesti säätelijä-T-soluverkosto) oppii tunnistamaan poikkeavuudet eli vaarasignaalit. Suolistosta on tunnistettu monia immuunisäätelyn kannalta tärkeitä mikrobeja, kuten *Faecalibacterium prausnitzii* ja *Bacteroides fragilis* sekä tietyt *Clostridium*-, *Lactobacillus*- ja *Bifidobacterium*-lajit (19). Tuoreessa suomalaisten johtamassa tutkimuksessa ilmeni, että suolistossa *Bacteroides*- ja *Escherichia*

Allerginen herkistyminen näyttää olevan yhteydessä erityisesti lapsen syntymäkodin ympäristöön.

coli-lipopolysakkaridit (LPS) vaikuttavat varsin eri tavoin immuunisäätelyyn ja autoimmuunitautien riskiin (20). Iholla esimerkiksi *Acinetobacter lwoffii* vaikuttaa voimakkaasti immuunisäätelyyn ja vähentää allergista reaktiotaipumusta. Ihon *Acinetobacter*-lajirunsaus korreloi positiivisesti veren mononukleaaristen solujen interleukiini 10:n ilmentymiseen, mikä vahvistaa immunologista toleranssia (16,21). Kun *Acinetobacter*-lajien vaikutusta testattiin hiiren iholla, nämä bakteerit tuottivat veren valkosoluissa vahvan Th1-tyyppisen immuunivasteen, joka suojeli

hiirtä allergiselta herkistymiseltä.

Oleellista on kysyä, onko ihmisen mikrobisto menettämässä monimuotoisuuttaan? Jos on, niin miten siihen vaikuttavat elintapojen ja ympäristön muutokset ja mitkä ovat muutosten terveysvaikutukset? Vastaukset ovat vielä alustavia.

Elämänaikainen altistuminen pieneliöille

Sikiökausi ja varhaislapsuus vaikuttavat keskeisesti myöhempiin sairastumisriskeihin (22,23). Aikakauskirjassa on vastikään julkaistu katsaus lapsen varhaisista mikrobikontakteista (24). Sen mukaan äiti siirtää mikrobistoaan lapseen, jonka suoliston mikrobikanta alkaa muotoutua heti syntymän jälkeen ja vaikuttaa lapsen immunologiseen ohjelmoitumiseen (25). Ras-kaudenaikaiset ympäristöolosuhteet saattavat ohjelmoida lapsen immunitettia myös periytyvien epigeneettisten DNA-muutosten avulla (26). Hiirimallissa emon Tollin kaltaisten reseptorien stimulointi ympäristömikrobeilla suojasi poikasia astmalta (27). On mahdollista, että vanhempiemme vahva yhteys ympäristön mikrobistoon säätlee vielä nykypolvenkin immunitettia. Suoja tulehdustauteja vastaan saat-taa kuitenkin olla heikkenemässä (28).

Lapsen mikrobiston kehittymiseen vaikuttavat oleellisesti myös synnytystapa ja rintaruokinta (22). Keisarileikkauksella syntyneiden ja keskosten astman ja immuunivälitteisten, tulehdussellisten tautien riski suurenee, kun taas rin-

taruokinta tukee monella tavalla terveyttä (29).

Maatilaympäristön astmalta ja allergialta suojaava vaikutus näyttää liittyvän runsaaseen mikrobeille altistumiseen (30). Suomessa lapsuuden maatilaympäristö suojasi niin lapsia kuin opiskelijoitakin allergialta (31,32). Pohjoissuomalaista kohorttia seurattiin 31 ikävuoteen asti, ja lapsuusajan maatilaympäristö ja yhteys kotieläimiin vähensivät merkittävästi allergian riskiä (33). Toisessa laajassa suomalaistutkimuksessa koira varhaislapsuuden kodissa oli yhteydessä lapsen puolta pienempään riskiin sairastua tyypin 1 diabetekseen (34). Karjalatutkimuksessa niin allergia kuin diabeteskin olivat monin verroin harvinaisempia Venäjän Karjalan pientilavaltaisessa ympäristössä kuin Suomen puolella (35,36). Suomalaisten nuorten ihon ja nenän limakalvon mikrobiston monimuotoisuus oli myös vähäisempää kuin venäläisten (Lasse Ruokolainen, henkilökohtainen tiedonanto). Suomalaisten ja mongolialaisten yhteistutkimuksessa Ulaanbaatarin miljoonakaupungin asukkailla havaittiin neljä kertaa enemmän allergiaa kuin paimentolaisilla (37).

Vaikka varhaislapsuus on tärkeä, altistumme mikrobeille koko elämämme ajan (38). Mikrobit vaikuttavat jatkuvasti ensilinjaa eli luontaiseen immunitettiin, joka on immuunisäätelyn perusta. Siihen liittyvät solut (esimerkiksi makrofagit) eivät muodosta pysyviä muistisoluja samaan tapaan kuin hankinnaisen immunitetin yhteydessä. Hankinnainen immunitetti huolehtii siitä, että esimerkiksi tuhkarokko sairastetaan vain kerran ja että rokotus suojaa tehokkaasti. Immuunijärjestelmän ohjelmoituminen jatkuu vanhuuteen asti, ja siitä vastaa oma mikrobisto yhdessä ympäristön mikrobiston kanssa. Aikuisista siirtolaisista tiedetään, että muutto uusiin, kaupunkimaisiin olosuhteisiin alkaa vähitellen lisätä esimerkiksi allergian ja ylipainon riskiä (39).

Ihminen on aina altistunut myös loisille (40). Yli kahdella miljardilla ihmisellä on krooninen madon aiheuttama tulehdus, esimerkiksi verimatojen aiheuttama skistosomiaasi. Iho ja limakalvot erottavat ihmisen ympäristöstä, ja on todennäköistä, että IgE-vaste on alun perin kehittynyt tunnistamaan niiden kautta elimistöön pyrkivien matojen rakenteita (41). Lois-

TAULUKKO 1. Käytännön ohjeita immuunitoleranssin vahvistamiseksi sekä oireiden ja pahenemisvaiheiden estämiseksi.

Sairauden primaarinen ehkäisy

Immuneettia vahvistetaan koko elämän ajan lisäämällä monipuolista yhteyttä luontoon (syöminen, juominen, hengittäminen, koskettaminen).

Valtaosa mikrobeista on hyödyllisiä kehittäessään immuunitasapainoa.

Imetystä tuetaan ja kiinteän ravinnon antaminen aloitetaan 4–6 kuukauden iässä.

Rokotusohjelmia tuetaan.

Ympäristön ja ravinnon altisteita ei vältetä ilman erityistä syytä (esim. ravintoaineet, kotieläimet).

Immuneettia vahvistetaan kasvis-, juures- ja hedelmäpitoisella ravinnolla.

Probioottisilla valmisteilla saattaa olla immuneettia vahvistavaa vaikutusta.

Mikrobilääkkeet ovat välttämättömiä vakavien bakteeri-infektioiden hoidossa, muuten niiden tarpeetonta käyttöä pitää vähentää.

Immuneettia vahvistetaan säännöllisellä liikunnalla.

Oireiden hoito – sairauksien sekundaarinen ja tertiaarinen ehkäisy

Immuneettia vahvistavat keinot ovat samat kuin sairauksien primaarisessa ehkäisyssäkin.

Ihon, hengitysteiden ja ruuansulatuskanavan tulehdukset hoidetaan ajoissa ja tehokkaasti.

Allergiaan harkitaan allergeenispesifistä siedätyshoitoa.

Potilas soveltaa ohjattua omahoitoa, jonka avaimia ovat nopea reagointi oireilun lisääntymiseen ja ennakoiva lääkahoito.

Tupakointi lopetetaan.

ten nopea väheneminen kaupungistuneissa väestöissä on vaikuttanut immuunisäätelyyn ja saattanut lisätä allergian ja muiden tulehduksellisten tautien riskiä (42).

Lopuksi

Ihmisten ja yhteiskuntien menestyminen perustuu luonnon ekosysteemien – metsien, viljelymaan, vesistöjen ja muiden elinympäristöjen – tuottamiin hyötyihin. Ihmistä lähinnä oleva ekosysteemipalvelu on kehon mikrobiston näkymätön toiminta. Se kytkee ihmisen genomin ympäristön metagenomiin ja sopeuttaa immuunivasteen ympäristön alati muuttuviin

Pääviestit

- Pysy lähellä luontoa, se vaikuttaa terveyteesi.
- Arkipäivä ratkaisee: se mitä syöt, juot, kosketat ja hengität.
- Olet osa luontoa. Pidä siitä huolta.

Tavoitteet



TAULUKKO 2. Ehdotuksia Luontoaskelen tavoitteiksi. Indikaattorit on tarkoitettu herättämään keskustelua.

haasteisiin ([KUVA](#)) (43). Tämä linkki on avain, kun pohditaan kaupungistumisen, viljelytapojen muutosten, ravintoketjujen, saasteiden, ympäristökemikaalien, mikrobilääkkeiden ja jopa sosioekonomisten tekijöiden vaikutuksia nykyajan tulehduksellisten tautien pandemiaan.

Perimmäinen syy luonnon monimuotoisuuden vähenemiseen ovat väestöräjähdys ja luonnonvarojen ylikulutus. Niin sanottu kuudes sukupuuttoaalto on käynnissä, ja eliölajeja katoaa tuhat kertaa nopeammin kuin ennen ihmisen vaikutusta (15). Hupenevista luonnonvaroista syntyvät konfliktit avavat ihmiset pakosalle, mikä kiihdyttää myös kaupungistumista ja slummiutumista kaikkialla maailmassa. Makromailman kasvi- ja eläinkunnan lajikat voi tuntua kaukaiselta, mutta se heijastuu mikromailmaan ja ihmisen omaan mikrobiotaan. Olemme osa biologista verkostoa, jonka kestävyys on hyvinvointimme edellytys.

Immuunitoleranssia voidaan vahvistaa arjen keinoin ([TAULUKKO 1](#)), vaikka tieteellinen näyttö vaikutuksista on monin osin puutteellista. Tutkimusta tarvitaan paljon lisää niin ravitse-

muksen, elintapavalintojen, eläinkontaktien, viherympäristöjen, probioottien kuin immuunihoidonkin merkityksestä. Etenevien, kontrolloitujen tutkimusten toteuttaminen erilaisten luontovaikutusten arvioimiseksi on kuitenkin erityisen vaativa tehtävä.

Suomessa voitaisiin kokeilla WHO:n tarttumattomien tautien ohjelman osana Luontoaskel-hanketta, jonka keskeiset osapuolet rakentaisivat yhdessä. Konkreettiset tavoitteet on määritettävä myöhemmin, mutta [TAULUKKOSSA 2](#) esitetyillä ehdotuksilla avaamme keskustelua. Tyhjistä ei tarvitse aloittaa, koska kansallinen allergiaohjelma 2008–2018 käänsi välttämisen strategian sietostrategiaksi ja nosti onnistuneesti immuunitoleranssin keskiöön. Terveystieteiden ammattilaisten lisäksi suuri yleisökin on ottanut ohjelman hyvin vastaan, ja välitulos perusteella allergiataakka on vähenemässä niin sairauden vaikeuden kuin kustannustenkin osalta (44). Hanke on sovellettavissa muihinkin yleistyviin kansansairauksiin, ja sillä on mahdollisuus menestyä, koska sairauksien taustasyitä näyttävät osin yhteisiltä. Lisäksi

käynnissä on ohjelmia, kuten kansallinen lihavuusohjelma 2012–2018 sekä mielenterveys- ja päihdesuunnitelma, joita voidaan jo tehtyjen toimenpiteiden lisäksi täydentää Luontoaskelella.

Terveys ei ole irrallaan muusta yhteiskunnasta. Se kytkeytyy ilmastoon lämpenemiseen, luonnon monimuotoisuuden vähenemiseen, energiakumoukseen, ravinnontuotantoon ja yhdyskuntasuunnitteluun. Kaupungistumisen valtavirtaa ei voi kääntää. Luontoa voidaan kuitenkin tuoda kaupunkiin. Moninainen vihreys – pienimuotoinen kaupunkiviljely, lähiruuan tuotanto, luontopäiväkodit ja pieneläinpihat – on suunniteltavissa osaksi kaupunkia ja ihmisten arkea. Luonnon virkistyskäyttö tukee kansanterveyttä ja kannattaa ottaa huomioon lasten ja vanhusten hoidossa, järjestettäessä ter-

veydenhuoltoa ja suunniteltaessa yhdyskuntia. Kun monimuotoiseen luontoon perustuvat terveyshyödyt otetaan vakavasti, kustannussäästöt voivat olla suuret. Lähestymistavan tulee olla positiivinen. Miten korostaa luonnon tarjoamaa terveyttä pelkän riskien välttelyn sijasta? On tuettava sellaisia ympäristöön ja elintapoihin vaikuttavia toimenpiteitä, jotka riittävän turvallisella tavalla vahvistavat immuunitoleranssia (45,46). On luotava ennakkoluulottomia yhteistyön rakenteita tutkimukseen ja käytännön toimiin. Lääketieteen asiantuntijoilla on tässä keskeinen vaikuttamisen paikka. ■

* * *

Omistamme tämän artikkelin toukokuussa 2016 edenneen akateemikko Ilkka Hanskin muistolle. Hän oli suuresti kiinnostunut artikkelista ja osallistui sen keskeisten teemojen kirjoittamiseen.

TARI HAAHTELA, emeritusprofessori
HYKS, Iho- ja allergiasairaala

ILKKA HANSKI akateemikko, professori †
Helsingin yliopisto, biotieteiden laitos

LEENA VON HERTZEN, dosentti, tutkimusjohtaja
Jahnssonin säätiö

PEKKA JOUSILAHTI, tutkimusprofessori
Terveiden ja hyvinvoinnin laitos

TIINA LAATIKAINEN, professori
Terveiden ja hyvinvoinnin laitos
Itä-Suomen yliopisto

MIKA MÄKELÄ, professori
HYKS, Iho- ja allergiasairaala

PEKKA PUSKA, professori, emerituspääjohtaja
Terveiden ja hyvinvoinnin laitos

KARI REIJULA, professori
Helsingin yliopisto
Työterveyslaitos

KIMMO SAARINEN, dosentti, johtaja
Allergia- ja astmaliitto
Etelä-Karjalan allergia- ja ympäristöinstituutti

ERKKI VARTIAINEN, professori
Terveiden ja hyvinvoinnin laitos

TUULA VASANKARI, dosentti
Filha ry

SUVI VIRTANEN, professori
Terveiden ja hyvinvoinnin laitos
Tampereen yliopisto
Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

SIDONNAISUUDET

Tari Hahtela: Ei sidonnaisuuksia
Leena von Hertzen: Ei sidonnaisuuksia
Pekka Jousilahti: Luentopalkkio (Helsingin yliopisto, Suomen lääkäriliitto)
Tiina Laatikainen, Mika Mäkelä, Pekka Puska, Kari Reijula, Kimmo Saarinen, Erkki Vartiainen, Tuula Vasankari ja Suvi Virtanen: Ei sidonnaisuuksia

SUMMARY

“Nature step” to prevent noncommunicable inflammatory diseases

The prevention of many diseases has significantly improved by intervening in known risk factors. However, the causes of the increase in allergy and type 1 diabetes are unknown. These diseases are often associated with a low-grade inflammation and immunological imbalance. The lifestyle and environment of urbanized populations have changed causing imbalance in the human normal flora and affecting immune regulation. We discuss everyday factors affecting immune regulation, using allergy as an example. Health may be promoted through the “nature step”, by supporting the connection between humans and nature.

KIRJALLISUUTTA

- Jousilahti P, Laatikainen T, Peltonen M, ym. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study. *BMJ* 2016;352:i721.
- Global action plan for the prevention and control of NCDs 2013-2020. Geneva: WHO 2013. http://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/.
- Connecting global priorities: biodiversity and human health. A state of knowledge review. UNEP, WHO and Secretariat of the Convention on Biological Diversity 2015. <https://www.cbd.int/health/stateofknowledge>.
- Rook GA. Regulation of the immune system by biodiversity from the natural environment: an ecosystem service essential to health. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:18360-7.
- Uusitupa M, Schwab U. Ruokavalio ja lievä tulehdus. *Duodecim* 2014;130:1575-7.
- Sotos-Prieto M, Bhupathiraju SN, Falcon LM, ym. Association between a Healthy Lifestyle Score and inflammatory markers among Puerto Rican adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;26:178-84.
- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:701-12.
- Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* 2013;36:305-12.
- Schmidt C. Mental health: thinking from the gut. *Nature* 2015;518:512-5.
- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207-14.
- Convention on biological diversity. Yhdistyneet kansakunnat 1992. <https://www.cbd.int/doc/legal/cbd-en.pdf>.
- von Hertzen L, Hanski I, Haahtela T. Natural immunity. Biodiversity loss and inflammatory diseases are two global megatrends that might be related. *EMBO Rep* 2011;12:1089-93.
- Matricardi PM. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: controversial aspects of the 'hygiene hypothesis'. *Clin Exp Immunol* 2010;160:98-105.
- Tilman D, Snell-Rood EC. Ecology: diversity breeds complementarity. *Nature* 2014;515:44-5.
- Hanski I. Tutkimusmatkoja saarille. Luonnon monimuotoisuutta kartoittamassa. *Gaudeamus* 2016.
- Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, ym. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:8334-9.
- Ruokolainen L, von Hertzen L, Fyhrquist N, ym. Green areas around homes reduce atopic sensitization in children. *Allergy* 2015;70:195-202.
- Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:23-30.
- von Hertzen L, Beutler B, Bienenstock J, ym. Helsinki alert of biodiversity and health. *Ann Med* 2015;47:218-25.
- Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E, ym. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans. *Cell* 2016;165:842-53.
- Fyhrquist N, Ruokolainen L, Suomalainen A, ym. *Acinetobacter* species in the skin microbiota protect against allergic sensitization and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1301-9.
- Pfefferle PI, Pinkenburg O, Renz H. Fetal epigenetic mechanisms and innate immunity in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10:434-43.
- Barouki R, Gluckman P, Grandjean P, ym. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ Health* 2012;11:42.
- Rautava S. Lapsen varhaisen mikrobiotaktin terveysvaikutukset. *Duodecim* 2015;131:2099-106.
- Rautava S, Kainonen E, Salminen S, Iso-lauri E. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1355-60.
- Burton T, Metcalfe NB. Can environmental conditions experienced in early life influence future generations? *Proc Biol Sci* 2014;281:20140311.
- Conrad ML, Ferstl R, Teich R, ym. Maternal TLR signaling is required for prenatal asthma protection by the nonpathogenic microbe *Acinetobacter lwoffii* F78. *J Exp Med* 2009;206:2869-77.
- Rook GA, Raison CL, Lowry CA. Microbial "old friends", immunoregulation and psychiatric disorders. *Julkaisussa: Heidt PJ, Bienenstock J, Rusch V, toim. The gut microbiome and the nervous system. Herborn: Old Herborn University* 2013, s. 61-90.
- Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics* 2015;135:e92-8.
- Ege MJ, Mayer M, Normand AC, ym. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011;364:701-9.
- Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Childhood farm environment and asthma and sensitization in young adulthood. *Allergy* 2002;57:1130-5.
- Remes ST, Pekkanen J, Soininen L, ym. Does heredity modify the association between farming and allergy in children? *Acta Paediatr* 2002;91:1163-9.
- Lampi J, Canoy D, Jarvis D, ym. Farming environment and prevalence of atopy at age 31: prospective birth cohort study in Finland. *Clin Exp Allergy* 2011;41:987-93.
- Virtanen SM, Takkinen HM, Nwaru BI, ym. Microbial exposure in infancy and subsequent appearance of type 1 diabetes mellitus-associated autoantibodies: a cohort study. *JAMA Pediatr* 2014;168:755-63.
- Haahtela T, Laatikainen T, Alenius H, ym. Hunt for the origin of allergy - comparing the Finnish and Russian Karelia. *Clin Exp Allergy* 2015;45:891-901.
- Kondrashova A, Reunanen A, Romanov A, ym. A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland. *Ann Med* 2005;37:67-72.
- Viinänen A, Munhbayarlakh S, Zevgee T, ym. Prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and allergic sensitization in Mongolia. *Allergy* 2005;60:1370-7.
- Meri S, de Vos W. Suoliston mikrobiot hyvissä ja pahassa - 130 vuotta Theodor Escherichin jälkeen. *Duodecim* 2015; 131:2091-8.
- Cabieses B, Uphoff E, Pinart M, ym. A systematic review on the development of asthma and allergic diseases in relation to international immigration: the leading role of the environment confirmed. *PLoS One* 2014;9:e105347.
- Toppila-Salmi S, Haahtela T, Mäkelä M, Renkonen R. Madot ja allergia. *Duodecim* 2013;129:1023-30.
- Niemi M, Jylhä S, Laukkanen ML, ym. Molecular interactions between a recombinant IgE antibody and the beta-lactoglobulin allergen. *Structure* 2007; 15:1413-21.
- Maizels RM, Yazdanbakhsh M. Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms. *Nat Rev Immunol* 2003;3:733-44.
- Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, ym. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J* 2013;6:3.
- Haahtela T, Valovirta E, Hannuksela M, ym. Kansallinen allergiaohjelma 2008-2018 puolivälissä - suunnanmuutos tuo tuloksia. *Suom Lääkäril* 2015;70:2165-72.
- Pekkarinen PT. Immunologinen toleranssi. *Duodecim* 2015;131:628-35.
- Ruokolainen L, Lehtimäki J, Karkman A, ym. Holistic view on health: two protective layers of biodiversity. *Ann Zool Fennici* 2017 (painossa).

Nanna Sarvilinna, Leila Unkila-Kallio, Päivi Härkki, Aila Tiitinen ja Oskari Heikinheimo

Selektiiviset progesteronireseptorin muuntelijat: uusia mahdollisuuksia gynekologiseen hormonihoitoon

Progesteroni säätelee monia naisen lisääntymistoimintoja. Progesteronia ja siitä johdettuja synteettisiä progestiineja onkin käytetty gynekologiassa pitkään. Näiden steroidien vaikutukset kohdesoluissa välittyvät progesteronireseptoreiden kautta. Progesteronireseptorit ovat myös uudemman lääkeaineryhmän eli selektiivisten progesteronireseptorin muuntelijoiden vaikutuskohde. Tämän lääkeaineryhmän molekyyleistä kaksi on nyt kliinisessä käytössä, mutta eri käyttöaihein. Mifepristonia käytetään lääkkeellisessä raskauden keskeytyksessä, kohdunkaulan pehmentämisessä ennen kirurgista raskaudenkeskeytystä ja synnytyksen käynnistämisessä kohtukuolematapauksissa. Ulipristaaliasetaatin käyttöaiheita ovat jälkiehkäisy sekä kohdun myoomien ja niistä aiheutuvien oireiden hoito.

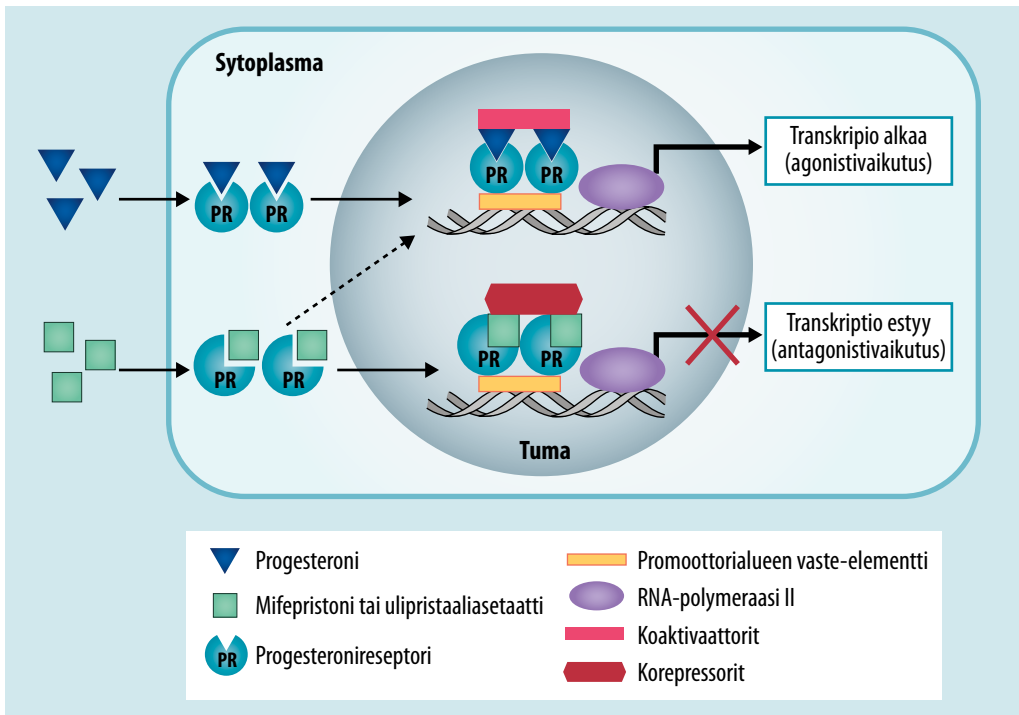
Naisilla progesteronin tärkeimpiä lisääntymisfysiologisia vaikutuksia ovat kohdun limakalvon muuntaminen lopukierrossa sekretoriseksi, mikä mahdollistaa edelleen alkion kiinnittymisen, sekä raskausaikana kohdun supistelun estovaikutus. Progesteroni vaikuttaa myös rintarauhaskudoksen erilaistumiseen ja proliferaatioon. Säätelemällä progesteronivaikutusta voidaan lääkkeellisesti vaikuttaa näihin lisääntymistapahtumiin. Klassisten lisääntymisfysiologisten vaikutusten lisäksi progesteronilla tai sen poikkeavalla vaikutuksella on viime vuosikymmenten aikana osoitettu olevan tärkeä rooli naisen lisääntymiselinten patologisissa prosesseissa kuten kohdun myoomien kasvun säätelyssä, kohdun limakalvon syövässä, endometrioosissa ja rinta-syvän kehittämisessä (1).

Progesteronin vaikutukset välittyvät solunsisäisten progesteronireseptorien kautta. Analogisesti selektiivisten estrogenireseptorin muuntelijoiden (SERM) kanssa on kehitetty selektiivisiä progesteronireseptorin muun-

telijoita (SPRM), jotka nimensä mukaisesti muuntavat progesteronireseptorin toimintaa kohdesoluissaan joko reseptoria aktivoivaan tai heikentävään suuntaan. Lääkeaineryhmän molekyylijä on kehitetty jo 1970-luvulta saakka (2). Näistä ensimmäisenä kliiniseen käyttöön hyväksyttiin mifepristoni Suomessa ja monissa Euroopan maissa vuosituhannen vaihteessa. Mifepristonin tärkein ja vakiintunut käyttöaihe on lääkkeellinen raskaudenkeskeytys (3). Uusin valmiste ulipristaaliasetaatti on hyväksytty sekä jälkiehkäisyyn että kohdun myoomiin liittyvien oireiden hoitoon.

Progesteronin ja selektiivisten progesteronin muuntelijoiden erilaiset vaikutusmekanismit soluissa

Progesteronin ja SPRM-molekyylien vaikutukset kohdesoluihin ja -kudoksiin välittyvät ja säätyvät progesteronireseptorien välityksellä (4,5,6). **KUVA 1** havainnollistaa tätä mo-



KUVA 1. Progesteronin ja selektiivisten progesteronireseptorin muuntelijoiden erilaiset vaikutusmekanismit. Ylemmästä reitistä nähdään, kuinka luonnollinen progesteroni saa aikaan kohdegeeniensä luennan (niin sanottu agonistinen vaikutus). Alempi reitti kuvaa SPRM-molekyylien eli mifepristonin ja ulipristaaliasetaatin antagonistista vaikutusmekanismia, joka johtaa kohdegeeniin luennan ja edelleen biologisen vaikutuksen estoon. Vino katkoviivanuoli kuvaa SPRM-molekyylien mahdollista osittaisagonistivaikutusta.

nimutkaista säätelyreittien verkostoa ja sitä, kuinka progesteronin vaikutus eroaa SPRM-molekyylien vaikutusmekanismista solutasolla. Progesteronireseptorit sijaitsevat pääosin solun sytoplasmassa, jonne ligandi siirtyy solukalvon läpi diffundoitumalla. Ligandi voi olla joko luonnollinen progesteroni, syntetttinen progestiini tai SPRM-molekyyli (mifepristoni tai ulipristaaliasetaatti). Ligandi sitoutuu progesteronireseptorissa olevaan taskuun, ja samalla hetkellä reseptorin inaktiivisena pitänyt kaitsijaproteiinikompleksi irtoaa. Ligandi määrää, millainen avaruudellinen rakenne ligandi-reseptorikompleksista muodostuu.

Reseptori-ligandikompleksi siirtyy tumaan ja sitoutuu kohdegeeniensä promootorialueella olevaan vaste-elementtiin. Samalla se ohjaa myös koregulaattoreiden (koaktivaattorit ja ko-

repressorit) toimintaa. Koaktivaattoreiden toimintaa säädellään epigeneettisesti histoniasetylaation kautta, mikä johtaa kromatiinin löystymiseen ja mahdollistaa tällä tavoin kohdegeeniin luennan. Näin selittyy progesteronin aikaan saama agonistivaikutus (ylempi reitti). Korepressoreilla on puolestaan päinvastainen eli kromatiinia tiivistävä ja kohdegeeniin luentaa estävä vaikutus. Näin välittyvät mifepristonin ja ulipristaaliasetaatin antagonistiset vaikutukset soluissa (alempi reitti). Mifepristoni ja ulipristaaliasetaatti voivat myös aktivoida jonkin toisen

geenin luentaa. Kyseessä on tällöin niin sanottu osittainen agonistivaikutus (vino katkoviivanuoli), ja muun muassa koaktivaattoreiden ja korepressoreiden suhteellinen määrä solussa vaikuttaa ligandin aikaan saamaan lopulliseen biologiseen vasteeseen. Progesteronireseptorin eri isomuodoilla on myös erilaiset affiniteetit

Käyttöaiheet tulevat todennäköisesti laajenemaan tulevaisuudessa.

koregulaattoreihin, mikä vaikuttaa lopulliseen ligandin aikaan saamaan vasteeseen.

Tämän hitaan, tuntien kuluessa tapahtuvan genomisen säätelytien lisäksi progesteronireseptori voi aktivoida kohdegeeniensä luentaa nopeiden ei-genomisten säätelyjärjestelmien kautta. Samanlainen nopea, sekunneissa tai minuuteissa mitattava vaikutus eri signaalinvälitysjärjestelmien kautta nähdään myös, jos ligandi sitoutuu solukalvolla olevaan reseptoriin (4,6).

Selektiivisten progesteronireseptorin muuntelijoiden kliiniset käyttöaiheet

Mifepristoni (RU486) kehitettiin vuonna 1980 (5). Suomessa siitä on jo lähes 20 vuoden kokemus sen hyväksytyissä käyttöaiheissa: lääkkeellinen raskaudenkeskeytys, synnytyksen käynnistys kohtukuolematapauksissa ja kohdunkaulan pehmentäminen ennen kirurgista raskaudenkeskeytystä (3,7).

Ulipristaaliasetaatti tuli kliiniseen käyttöön Suomessa vuonna 2010 jälkiekhäisyvalmisteenä, ja lääke on nykyisin käsikauppavalmiste (ks. edempänä). Ulipristaaliasetaatin uusin käyttöaihe, myoomiin liittyvien oireiden hoito, hyväksyttiin Suomessa vuonna 2013.

Jälkiekhäisy. Kaikilla testatuilla selektiivisillä progesteronireseptorin muuntelijoilla on jälkiekhäisyvaikutus, mutta kliinisessä käytössä on tällä hetkellä vain ulipristaaliasetaattia sisältävä kerta-annos, joka voidaan ottaa 120 tunnin (viiden vuorokauden) aikana suojaamattomasta yhdynnästä. Kun tätä valmistetta verrattiin toiseen, 72 tunnin kuluessa otettavaan 1,5 mg:aan levonorgestereeliprogestiinia (LNG) sisältävään valmisteeseen, oli ulipristaaliasetaatti merkittävästi tehokkaampi vielä viiden vuorokauden kuluttua suojaamattomasta yhdynnästä (98 %:n esto odotettavissa olevista raskauksista, jälkimmäisellä 85 %) (8). Haittavaikutukset (muun muassa päänsärky, pahoinvointi, vatsakipu) eivät eronneet merkittävästi toisistaan (8). Ulipristaaliasetaatin jälkiekhäisyvaikutus välittyy ovulaatiota viivästyttävän vaikutuksen kautta (9). Painoindeksin suurentuessa tai käytettäessä CYP3A4:n kautta meta-

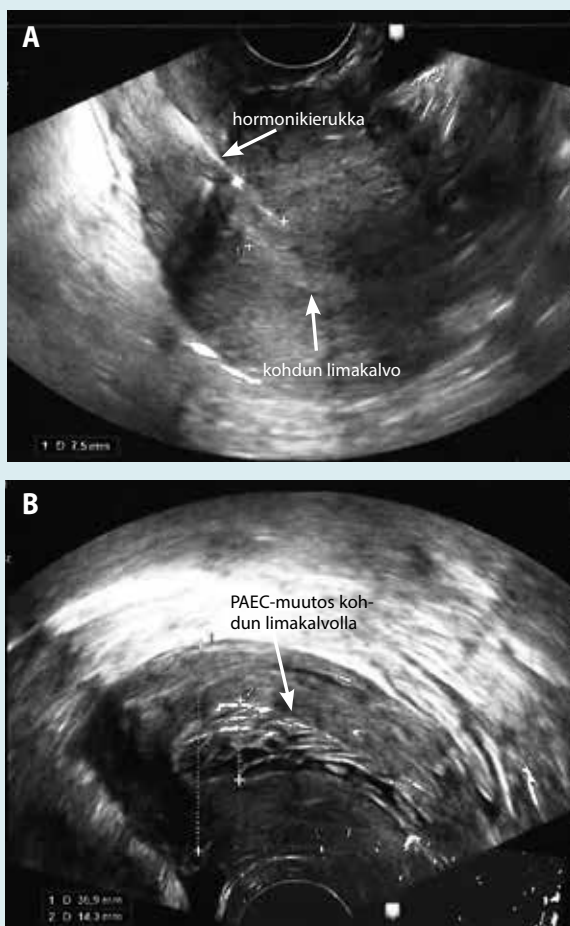
boloituvia lääkkeitä ulipristaaliasetaatin jälkiekhäisyteho saattaa heikentyä, mutta teho-eroa LNG-jälkiekhäisyvalmisteisiin ei ole osoitettu. Kuitenkin mitä nopeammin suojaamattomasta yhdynnästä jälkiekhäisyvalmiste otetaan, sitä tehokkaampi se on (10). Jälkiekhäisyä ei ole tarkoitettu säännölliseen käyttöön.

Molemmat jälkiekhäisyyn tarkoitetut valmisteet ovat itsehoitolääkkeitä. Koska kyseessä on lisäneuvontaa vaativa valmiste, farmaseutti tai proviisori ohjaa jälkiekhäisyvalmisteiden taroituksenmukaisen käytön ostohetkellä (11).

Kohdun hyvänlaatuiset lihaskasvaimet (myoomat) ja ulipristaaliasetaatti. Kohdun myooma on tavallinen lisääntymisikäisen naisen gynekologinen kasvain sekä tavallisin syy kohdunpoistoon (12). Yleisimmät myoomien aiheuttamat oireet ovat runsaat, jopa anemisoi- vat kuukautisvuodot, kivut, paineen tunne alavatsalla, virtsaamisvaikeudet, hedelmättömyys ja yleinen elämänlaadun heikkeneminen. Runsaista vuotoja voidaan hoitaa levonorgestreelia vapauttavalla hormonikierukalla, yhdistelmäehkäisyvalmisteilla tai traneksaamihapolla. Kohdun säästäviä invasiivisia hoitomahdollisuuksia ovat puolestaan kohtuvaltimoiden embolisatio ja myoomien kirurginen poisto, ja uutena lupaavana hoitona mini-invasiivinen suurienergiainen fokusoitu ultraääni (HIFU) (13,14,15). Suomessa tehdään vuosittain noin 6000 kohdunpoistoa; kolmasosa niistä myoomien ja niiden aiheuttamien oireiden takia (16).

Ulipristaaliasetaatti on hyväksytty myoomien aiheuttamien oireiden hoitoon 5 mg:n päiväannoksella. Hoitoa jatketaan enintään kolmen kuukauden ajan. Hoitajakson voi tarvittaessa toistaa, mutta aikaisintaan yhden välikieron jälkeen. Välikierto tarkoittaa, että kukin hoitajakso aloitetaan aikaisintaan toisena kuukautiskierrona aiemman hoidon päättymisen jälkeen. Kuukautiset palaavat ennalleen yleensä neljän viikon sisällä ulipristaaliasetaattihoidon lopettamisesta. Näitä kolmen kuukauden hoitajaksoja voi olla useita. Välikieron ajatellaan olevan tarpeen kohdun limakalvomuutosten ehkäisemiseksi (ks. turvallisuus jäljempänä).

Alkuun hoito oli hyväksytty vain helpottamaan oireita leikkausta odottaessa, mutta nykyisin se voidaan aloittaa ilman leikkauspää-



KUVA 2. Potilastapaus 1.

A) Perusterve 43-vuotias tupakoimaton neljä kertaa raskaana ollut ja kolmesti synnyttänyt nainen hakeutui tutkimuksiin runsaiden, hormonikierukan käytön aikaisten ja kaksi viikkoa kestävien kuukautisvuotojen vuoksi. Emättimen kaiku-kuvauksessa kohdunpohjassa todettiin 55 mm läpimitaltaan oleva lihaksensisäinen myooma (ei näy tässä kuvassa). Limakalvonalaisia myoomia ei nähty. Kohdun limakalvon paksuus oli 7,5 mm, ja sen histologisessa näytteessä nähtiin keltarauhashormonivaikutus. Kohdunrunko-osan ja kohdunkaulan rajalla huonosti sijainnut hormonikierukka poistettiin ja potilaalle aloitettiin ulipristaaliasetaattilääkitys. Hormonikierukka ja kohdun limakalvo on merkitty kuvaan nuolilla. Endometriumien paksuus näkyy plussien (+) välisenä etäisyytenä.

B) Kolme kuukautta myöhemmin potilaalla oli ollut vain yhdet niukat viisi vuorokautta kestäneet kuukautiset, ja sittemmin hänellä oli amenorrea. Myoomaa ei enää nähty. Kohdun limakalvo oli paksuuntunut (14,3 mm), kystinen ja verkkomainen. Siltä otetussa histologisessa näytteessä todettiin PAEC-muutos (progesterone receptor modulator-associated endometrial changes, nuoli). Potilas jatkoi lääkitystä vielä toiset 3 kuukautta ennen kohdunpoistoleikkausta ja oli koko sen ajan vuodoton. Kohdun etuseinästä takaseinään mitattu paksuus on 36,9 mm.

töstä ja jatkaa lääkekuurien toistoja premenopausi-iässä aina vaihdevuosiin asti. Kohdunpoistoleikkaus on voitu välttää ainakin osalla ulipristaaliasetaattia käyttäneistä potilaista. Vaikka aivan kaikki potilaat eivät saa lääkityksestä apua, amenorrean saavuttaa kahden hoitojakson jälkeen yli 60 % ja neljän hoitojakson jälkeen jopa 90 % potilaista (17,18). Amenorrea saavutetaan yleisimmin viikon sisään lääkityksen aloittamisesta (15,16,17). Kahden hoitojakson jälkeen vuotokontrollin saavuttaa neljä viidestä (18). Myoomien tilavuus pienenee sitä enemmän, mitä useampia hoitojaksoja käytetään (17). Merkittävällä osalla potilasta myös kivut vähenevät ja yleinen elämänlaatu kohenee (18,19). Ulipristaaliasetaattihoidon jälkeisiä raskauksia on kuvattu, ja raskaudet

ovat alkaneet 3–14 kuukauden kuluttua (mediaani kymmenen kuukautta) hoitojakson päättymisestä (20). Fertiili-ikäisillä kondomin käyttöä suositellaan hoidon aikana, vaikka raskauden mahdollisuus on heikentynyt. Mikään hormonaalinen ehkäisymenetelmä ei sovellu yhtäaikaaisesti ulipristaaliasetaatin kanssa käytettäväksi.

Osalla ulipristaaliasetaatin käyttäjistä todetaan kohdun limakalvolla histologisesti hyvänlaatuinen ja palautuva niin sanottu PAEC-löydös (progesterone receptor modulator-associated endometrial changes). Sille on ominaista inaktiivisten rauhasien kystinen dilataatio ja tiivis strooma ilman desiduaalireaktiota (5,21). Tumma-atypiaa tai syöpää edeltäviä muutoksia ei ole kuvattu (5,21). PAEC-tapauksessa kohdun

A) Perusterve 43-vuotias tupakoimaton kerran raskaana ollut ja synnyttänyt nainen hakeutui tutkimuksiin kivuliaiden kuukautisvuotojen vuoksi. Vuodon määrä oli normaali, mutta alavatsakipuja esiintyi muulloinkin kuin kuukautisten aikaan. Poliklinikassa todettiin kookas, lähes napaan asti ulottuva monimyoomainen kohtu. Myoomia todettiin ainakin 11, ja suurin niistä oli halkaisijaltaan 45 mm. Kohdun limakalvo oli ohut (3,1 mm). Potilaalle aloitettiin ulipristaaliasetaattilääkitys. Kuvassa näkyvät neljä myoomaa on merkitty tähdillä (*). Kohdun limakalvon mittaustulos näkyy plussien (+) välisenä etäisyytenä.



B) Kolme kuukautta myöhemmin potilas oli täysin vuodoton eikä kipuja enää ollut. Suurin myooma oli pienentynyt 45 mm:stä 31 mm:iin, ja kohdun koko selvästi pienentynyt. Viivamaisen ohut kohdun limakalvo on merkitty kuvaan nuolilla. Kuvassa näkyvät kaksi myoomaa on merkitty tähdillä (*). Sitten potilas jatkoi ulipristaaliasetaatin käyttöä vielä toiset kolme kuukautta, ja tänä aikana hänellä ei edelleenkaan ollut kuukautisia tai kipuja. Kontrollissa suurimman myooman koko oli enää 23 mm. Raskaustoi-veen vuoksi potilas lopetti lääkkeen käytön. Potilas ei kuitenkaan tullut raskaaksi seuraavan kuuden kuukauden kuluessa. Sen sijaan hän kertoi alavatsakipujen palanneen, ja suurin myooma oli kasvanut alkuperäisen kokoiseksi (45 mm).



KUVA 3. Potilastapaus 2.

limakalvo näyttää kaikukuvauksessa paksuuntuneelta, kystiseltä ja verkkomaiselta (KUVA 2, POTILASTAPAU 1), mutta suurimmalla osalla potilaista limakalvo näyttää täysin normaalilta ulipristaaliasetaatin käytön aikana (KUVA 3, POTILASTAPAU 2). Epäselvissä tapauksissa, tai jos kohdun limakalvo on kierron vaiheeseen nähden paksu omien kuukautisten jo alettua, tai potilaan kuukautisvuoto muuttuu pysyvästi tai odottamattomasti, suosittelemme ottamaan kohdun limakalvolta histologisen imunäytteen patologille tutkittavaksi (22).

Turvallisuus

Kliinisessä käytössä olevat selektiiviset progesteronireseptorin muuntelijat ovat yleensä hyvin

siedettyjä ja nykytiedon valossa turvallisia. Mifepristonilla tai ulipristaaliasetaatilla ei ole kuvattu maksatoksisuutta eikä vaikutusta luuston mineraalitiheyteen (5,21).

Näiden molekyylien pitkäaikaiseen käyttöön liittyy mahdollisesti kohdun limakalvovaikutuksia, joiden merkitys selviää vasta pitkäaikaisseurantatutkimuksissa. Tuoreen tapausselostuksen mukaan ulipristaaliasetaatin käyttö viiden vuoden ajan metastaattista myoomaa sairastavalla naisella ei saanut aikaan syöpää edeltäviä eikä syöpämuutoksia kohdun limakalvolla, ja lääke oli hyvin siedetty (23). Oirekuvan perusteella voi tarvittaessa ottaa imunäytteen kohdun limakalvolta.

Mifepristonille altistuminen ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana on suurentanut

Ydinasiat

- » Selektiivisistä progesteronireseptorin muuntelijoista kliinisessä käytössä ovat mifepristoni ja ulipristaaliasetaatti.
- » Mifepristonin pääkäyttöaihe on lääkkeellinen raskaudenkeskeytys.
- » Ulipristaaliasetaatin kerta-annos on tehokas, ilman reseptiä saatava, jälkielektrisyvalmiste.
- » Päivittäinen ulipristaaliasetaattihoito kolmen kuukauden jaksoina käytettynä pienentää kohdun hyvänlaatuisia myoomakasvaimia ja korjaa nopeasti niihin liittyvät oireet.

hyvin lievästi, 1–3 %, sikiöepämuodostumariskiä (24). Koska ulipristaaliasetaatti poistuu elimistöstä viikon sisällä lääkkeen otosta, jälkielektrisyyn pettämisen ei ole havaittu suurentavan riskiä sikiöepämuodostumiin, kohdunulkoisiin raskauksiin tai keskenmenoihin (8). Ulipristaaliasetaatilla ei ole havaittu teratogeenistä vaikutusta eläinkokeissa, mutta keskenmenot lisääntyivät (Heli Malm, kirjallinen tiedonanto, HYKS teratologinen tietopalvelu).

SPRM-molekyylien rintarauhasvaikutuksia on tutkittu vähän. On arveltu, että progesteronireseptorin muuntelijat vähentäisivät rintasyöpäriskiä (5). Mifepristonilla on kuvattu antiproliferatiivinen vaikutus rintarauhaseseen (5,21).

Lopuksi

Viimeaikaisissa suomalaistutkimuksissa on selvitetty kohdun myoomien geneettistä taustaa.

Jopa 80 % myoomista ilmentää *MED12*-geenin mutaatiota, mutta eri potilaiden myoomat sekä saman potilaan eri myoomat voivat olla geneettisesti hyvin erilaisia (25,26,27). Sekä progesteronin että estrogeenin tiedetään kiihdyttävän myoomien kasvua (28). Progesteronireseptorien ilmentymisen vaihteluista saman kohdun myoomissa ei ole tietoa. Kertyvä tutkimustieto voi auttaa myoomien hoidon suunnittelussa yksilöllisen lääketieteen perusteiden mukaisesti.

Selektiiviset progesteronireseptorin muuntelijat voisivat olla kaivattu vaihtoehto myös endometrioosiin ja sen aiheuttamiin oireisiin (kivut, vuotohäiriöt ja lapsettomuusongelmat). Niistä kärsii jopa 10 % hedelmällisessä iässä olevista naisista (29). Mifepristonin on osoitettu vähentävän kuukautisvuodon määrää, kuukautiskipuja ja uusien endometriosipesäkkeiden syntyä (5,21). Ulipristaaliasetaatin tehosta endometriosipotilaiden hoidossa ei ole vielä näyttöä.

Aiemmin antiprogestiineiksi kutsuttuja SPRM-molekyyliä on tutkittu ja kehitetty pitkään eri gynekologisiin käyttöaiheisiin. Raskaudenkeskeytystä ja jälkielektrisyä lukuun ottamatta muita kliinisiä käyttöaiheita arvioiva tutkimus on ollut lähinnä tutkijalähtöistä eikä siten kovin laajaa. Uusien kliinisten käyttöindikaatioiden tutkimus SPRM-molekyylien parissa on viime vuosina ilahduttavasti virkistynyt. Tällä hetkellä tutkittaviin käyttöaiheisiin kuuluvat muun muassa raskaudenkehäisy, hedelmättömyys, kohdun adenomyoosi, endometrioosi sekä käyttö ennen hysteroskooppista myoomien poistoa (30). Hyvin siedettyinä ja turvallisina lääkteinä SPRM-molekyylien käyttöaiheet gynekologiassa tulevat todennäköisesti laajenemaan. ■

SUMMARY

Selective progesterone receptor modulators: new possibilities for gynecologic hormone therapy

Progesterone regulates several female reproductive functions. Progesterone and synthetic progestins derived from it have long been utilized in gynecology. The effects of these steroids in target cells are mediated via progesterone receptors. Progesterone receptors are also the target of action of selective progesterone receptor modulators. Of the molecules of this newer group of drugs, two are presently in clinical use. Mifepristone is used in nonsurgical abortion, in softening of the cervix before surgical abortion, and in the induction of labor in cases of intrauterine death. The indications of ulipristal acetate are postcoital contraception and treatment of uterine myomas and the resulting symptoms.

KIRJALLISUUTTA

1. Kim JJ, Kurita T, Bulun SE. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr Rev* 2013;34:130–62.
2. Heikinheimo O. Antiprogesteriinin monet käyttömahdollisuudet. *Duodecim* 1994;110:1001–8.
3. Honkanen H, von Hertzen H. Alkuraskauden lääkkeellinen keskeytys. *Duodecim* 2000;116:1277–83.
4. Kowalik MK, Rewakiewicz R, Kotwica J. The putative roles of nuclear and membrane-bound progesterone receptors in the female reproductive tract. *Reprod Biol* 2013;13:279–89.
5. Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BC. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril* 2011;96:1175–89.
6. Wetendorf M, DeMayo FJ. Progesterone receptor signaling in the initiation of pregnancy and preservation of a healthy uterus. *Int J Dev Biol* 2014;58:95–106.
7. Raskaudenkeskeytys. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2013 [päivitetty 6.2.2013]. www.kaypahoito.fi.
8. Glasier A. The rationale for use of Ulipristal Acetate as first line in emergency contraception: biological and clinical evidence. *Gynecol Endocrinol* 2014;30:688–90.
9. Rosato E, Farris M, Bastianelli C. Mechanism of action of ulipristal acetate for emergency contraception: a systematic review. *Front Pharmacol* 2016;6:315. DOI 10.3389/fphar.2015.00315.
10. Levonorgestrel and ulipristal remain suitable emergency contraceptives for all women, regardless of bodyweight. European Medicines Agency 24.7.2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/07/WC500170056.pdf.
11. Jälkiehkäisyvalmisteiden toimittamisen ikäraja itsehoidossa poistuu. Fimean uutisia 5.3.2015. https://www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/ajankohtaista.
12. Khan AT, Shehmar M, Gupta JK. Uterine fibroids: current perspectives. *Int J Womens Health* 2014;6:95–114.
13. Suvanto E, Hurskainen R. Kohtumyömiöiden hoito. *Suom Lääkäril* 2015;70:2941–4.
14. Chittawar PB, Kamath MS. Review of nonsurgical/minimally invasive treatments and open myomectomy for uterine fibroids. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015;27:391–7.
15. Jacoby VL, Kohi MP, Poder L, ym. PROM-IsE trial: a pilot, randomized, placebo-controlled trial of magnetic resonance guided focused ultrasound for uterine fibroids. *Fertil Steril* 2016;105:773–80.
16. Brummer TH, Jalkanen J, Fraser J, ym. FIN-HYST 2006 – national prospective 1-year survey of 5,279 hysterectomies. *Hum Reprod* 2009;24:2515–22.
17. Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, ym. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014;101:1565–73.
18. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, ym. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril* 2015;103:519–27.
19. Trefoux Bourdet A, Luton D, Koskas M. Clinical utility of ulipristal acetate for the treatment of uterine fibroids: current evidence. *Int J Womens Health* 2015;7:321–30.
20. Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P, ym. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fertil Steril* 2014;102:1404–9.
21. Whitaker LH, Williams AR, Critchley HO. Selective progesterone receptor modulators. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014;26:237–42.
22. Esmya 5 mg valmisteysteenveveto. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002041/WC500124085.pdf.
23. Levy G, Elkas J, Armstrong AY, Nieman LK. Endometrial effects of prolonged therapy with the selective progesterone receptor modulator ulipristal acetate: a case report. *J Reprod Med* 2016;61:159–62.
24. Bernard N, Elefant E, Carlier P, ym. Continuation of pregnancy after first-trimester exposure to mifepristone: an observational prospective study. *BJOG* 2013;120:568–74.
25. Heinonen HR, Sarvilinna NS, Sjoberg J, ym. MED12 mutation frequency in unselected sporadic uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2014;102:1137–42.
26. Mehine M, Mäkinen N, Heinonen HR, ym. Genomics of uterine leiomyomas: insights from high-throughput sequencing. *Fertil Steril* 2014;102:621–9.
27. Mehine M, Kaasinen E, Heinonen HR, ym. Integrated data analysis reveals uterine leiomyoma subtypes with distinct driver pathways and biomarkers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:1315–20.
28. Patel B, Elguero S, Thakore S, ym. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum Reprod Update* 2015;21:155–73.
29. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, ym. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update* 2015;21:500–16.
30. ClinicalTrials.gov [verkkotietokanta]. www.clinicaltrials.gov.

NANNA SARVILINNA, LT, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri

LEILA UNKILA-KALLIO, LT, dosentti, osastonlääkäri

PÄIVI HÄRKKI, LKT, dosentti, apulaisylilääkäri

AILA TIITINEN, professori, osastonylilääkäri

OSKARI HEIKINHEIMO, professori, osastonylilääkäri

Naistentaudit ja synnyttykset, Helsingin yliopisto ja HYKS

PL 140, 00029 HUS

SIDONNAISUUDET

Nanna Sarvilinna: Osakeomistus (Ortogyn Oy)

Leila Unkila-Kallio: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Gedeon Richter)

Päivi Härkki: Asiantuntijapalkkio (Bayer), luentopalkkio (Abbott, Bayer, Leiras)

Aila Tiitinen: Ei sidonnaisuuksia

Oskari Heikinheimo: Apurahaa (Concept foundation, EVO, eri säätiöitä), asiantuntijapalkkio (Bayer AG, Bayer Oy, Gedeon-Richter, MSD, Potilasvakuutuskeskus), työsuhte (Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri, Helsingin yliopisto), luentopalkkio (Bayer AG, Gedeon Richter, MSD), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Kustannus Oy Duodecim), osakeomistus (OHeikinheimo consulting Oy)

Jussi Kauhanen ja Jari Tiihonen

HUUTI-tutkimuksen antia

Huumeiden terveysriskit Suomessa – voiko niitä hallita?

HUUTI-tutkimushankkeessa haettiin kuvaa suomalaisten huumausaineiden käytöstä ja sen seurauksista sekä etsittiin mahdollisia uusia lääkkeitä riippuvuusongelmiin. Epidemiologiseen osioon kuului 4817 henkilöä, jotka olivat vuosina 1997–2008 Helsingin Diakonissalaitoksen huumeapalvelujen piirissä. Valtaosa heistä oli alle 35-vuotiaita. Keskimääräinen koulutustaso oli matala ja työssä käyvien osuus pieni. Keskimäärin käytettiin 3–4 eri ainetta, joista buprenorfiini ja amfetamiini olivat yleisimmät ensisijaiset huumeet ja kannabis yleisin kakkoshuume. Seurannassa havaittiin lähes kymmenkertainen kuolleisuus vertailuväestöön nähden. Farmakologisessa osiossa tutkittiin lääkkeellisten hoitojen vaikuttavuutta amfetamiini-, buprenorfiini- ja heroini-amfetamiinimonihuumeriippuvuuden hoidossa Suomessa, Venäjällä ja Uudessa-Seelannissa. Parhaimmat tulokset saatiin kyseisen monihuumeriippuvuuden hoidossa, ja niiden perusteella samanaikaista heroini- ja amfetamiiniriippuvuutta voidaan hoitaa varsin hyvin tuloksin naltreksoni-implantilla.

Laittomien huumeiden käyttö on globaali ongelma, johon liittyy kansainvälisen rikollisuuden lisäksi vakavia terveysriskejä kuten huomattavaa ennenaikaista kuolleisuutta (1,2). YK:n alainen virasto UNODC arvioi, että maailman väestöstä 243 miljoonaa (5,2 %) käytti vuonna 2012 jotain huumausainetta vähintään kerran (3).

Euroopan huumausaineiden ja niiden väärinkäytön seurantakeskuksen EMCDDA:n mukaan Euroopassa oli käyttäjiä vuonna 2014 suhteellisesti vielä enemmän (4). Kannabis on maanosan käytetyin huume. Suomessa nuorten 15–34-vuotiaiden kannabiksen käyttö on suunnilleen eurooppalaista keskitasoa mutta lisääntynyt viime vuosina (4). Erityisesti käytön elinaikaisiintyvyys eli kannabiskokeilut ovat lisääntyneet. Kannabiksen rooli huumeiden joukossa on tällä hetkellä epäselvä, sillä maailmalla ja Euroopassa käydään parhaillaan paljon julkista ja poliittista keskustelua kannabiksen laillistamisesta sen lääkinnällisestä käytöstä sekä eri vaihtoehtojen kustannuksista

(3). Kannabiksen pitkäaikaiskäytön on havaittu olevan terveysriski (5). Uudeksi ongelmaksi ovat nousseet myös synteettiset kannabinoidit eli huumeet, jotka vaikuttavat samoihin aivojen reseptoreihin kuin luonnonkannabiksen sisältämä tetrahydrokannabinoli, mutta ovat toksisempia.

Huumeiden käyttäjämäärät ja käyttöprofiilit poikkeavat huomattavasti toisistaan eri Euroopan maissa. Jätevesianalyysien sekä takavarikojen perusteella esimerkiksi kokaiinia liikkuu Suomessa varsin vähän, mutta sen käyttö on yleistä eräissä Länsi- ja Etelä-Euroopan maissa kuten Britanniassa ja Espanjassa. Stimulantteihin kuuluvat amfetamiinit puolestaan ovat pitkään olleet suosituimpia erityisesti Pohjois- ja Itä-Euroopassa Suomi mukaan lukien.

Kansanterveyden kannalta opioidit ovat erityisen vaarallinen huumausaineryhmä. Siihen kuuluvat aineet ovat joko oopiumijohdoksia (morfiini, heroini) tai synteettisiä oopiumin tavoin vaikuttavia aineita (metadoni, buprenorfiini, tramadoli, fentanyl). Yleisin väärin-

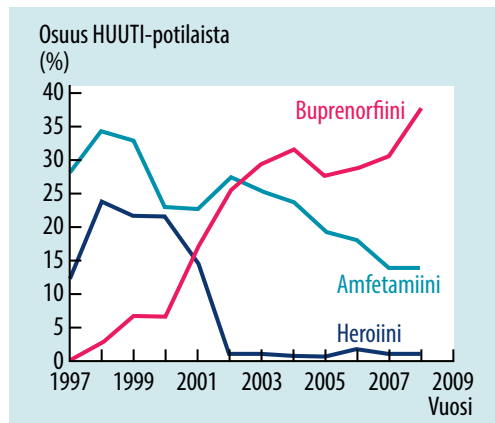
käyttöön liittyvä antotapa on suonensisäinen. Opioidit aiheuttavat helposti vaikean riippuvuusongelman. Niiden käyttöön liittyy myös merkittävää kuolleisuutta. Euroopassa sattuneissa yliannostuskuolemissa opioidit ovat mukana yli 80 %:ssa tapauksista (4). Erityisesti voimakkaina kipulääkkeinä käytettävien opioidien kuten fentanyylin väärinkäytöstä johtuvat kuolemantapaukset ovat maailmalla lisääntyneet. Yhdysvalloissa tilastoitiin vuonna 2014 yli 28 000 kuolemaan johtanutta opioidien yliannostusta, joista noin puolet aiheutui reseptilääkkeiden väärinkäytöstä (6).

Opioidit olivat vuonna 2013 päähuume noin 40 %:ssa kaikista hoitopyynnöistä Euroopan unionissa (175 000 asiakasta) (4). Myös Suomessa opioidien ongelmakäyttö näyttää 2000-luvun aikana jonkin verran lisääntyneen (7). Suomalainen erikoisuus ollut se, että opioidiriippuvuuden korvaushoitona käytetyn buprenorfiinin väärinkäyttö syrjäytti heroisiin lähes täysin 2000-luvun alussa. Buprenorfiinista tuli Suomessa eniten väärinkäytetty ja hoidon tarvetta synnyttävä opioidi, mikä näkyy myös HUUTI-aineistossa (8,9) (KUVA 1). Muualla Euroopassa heroini on edelleen merkittävin opioidi muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta (10).

Huumeiden käyttökulttuuri sekä seuraukset terveysriskeineen vaihtelevat runsaasti eri maiden välillä. Jotta huumeidenkäyttöä ja huumeriippuvuutta voitaisiin ilmiönä paremmin ymmärtää ja samalla kehittää terveydenhuollon valmiuksia kohdata ongelma, kansainvälisten tilastojen lisäksi tarvitaan kansallisia erillistutkimuksia.

HUUTI-tutkimus

Vuonna 2007 Itä-Suomen yliopisto (tuolloin Kuopion yliopisto) käynnisti Helsingin Diakonissalaitoksen kanssa laajan huumausaineiden väärinkäyttöön liittyvän epidemiologisen ja farmakologisen tutkimushankkeen (11). Hanke oli osa nelivuotista Suomen Akatemian Päihteet ja addiktiot -tutkimusohjelmaa ja sai nimekseen HUUTI (Huumausainetietokanta). Hankkeessa on kaksi erillistä kokonaisuutta, epidemiologinen ja farmakologinen. Tutki-



KUVA 1. Amfetamiinin ja opioidien ongelmakäytön kehitys HUUTI-aineistossa tutkimuksen kuluessa 1997–2008 (9).

mukselle saatiin Kuopion/Itä-Suomen yliopiston sekä Helsingin Diakonissalaitoksen eettiset tutkimusluvut.

Tutkimusaineisto ja menetelmät

Epidemiologinen tutkimusaineisto muodostui yhteensä 4817 pääkaupungissa asuvasta henkilöstä, jotka vuosina 1997–2008 hakeutuivat Helsingin Diakonissalaitoksen palveluihin. Puolet hakeutui hoitoon omatoimisesti, loput ohjattiin hoitoon, tai he tulivat hoitoon tutkivan aloitteesta (11,12). Suurimmalla osalla (89 %) hoitoon hakeutumisen pääsyy liittyi itse huumeidenkäyttöön tai sen aiheuttamaan riippuvuuteen. Farmakologinen interventio-osio perustui pienempiin osaotoksiin.

Ensimmäisellä käyntikerralla kerättiin tiedot sosiaalisesta taustasta ja nykytilanteesta, terveydestä sekä huumausaineiden käyttöhistoriasta. Hoitohenkilökunta tallensi tiedot strukturoituun lomakkeeseen, joka perustui eurooppalaisen Pompidou-ryhmän protokollaan (13). Tutkittavien terveydentilaa ja kuolleisuutta seurattiin jatkossa hoitoilmoitusrekisterin ja kuolinsyyrekisterin avulla. Satunnaistetut hoitokokeet toteutettiin osaotoksilla asianmukaisen protokollan mukaisesti ja primaarianalyysi oli lähtöryhmien mukainen (intention-to-treat).

Kaksikolmasosaa tutkittavista oli miehiä (TAULUKKO 1) (11). Keski-ikä hoitoon tullessa oli 24 vuotta ja ikäjakauma varsin laaja (11–65

vuotta), mutta alle 15-vuotiaita ja yli 35-vuotiaita oli suhteellisen vähän. Lähes 98 % oli etnisesti suomalaistaustaisia. Tutkittavien koulutustaso oli matala, ja vain 13 % oli työelämässä.

Huumeiden käyttöhistoria

Opioidit oli ensisijainen huume 30 %:lla ja stimulantit eli lähinnä amfetamiini lähes yhtä monella (28 %) (**TAULUKKO 2**) (11). Valtaosa (91 %) oli monikäyttäjiä, ja keskimäärin käytettiin 3,5 ainetta. Toiseksi yleisimpänä huumeena mainittiin useimmin kannabis (34 %). Reseptiläkkeet – pääosin bentsodiatsepiinit – olivat harvoin ensisijainen päihteenä käytetty aine (2 %), mutta 13 % ilmoitti ne toiseksi tärkeimmäksi aineryhmäksi. Muut huumausaineet kuten hallusinogeenit, gamma, liuottimet ja muut vastaavat olivat harvoin keskeisessä roolissa (11).

Alkoholinkäyttö oli alkanut keskimäärin 13-vuotiaana. Laittomia huumeita kokeiltiin ensi kerran 15,4 vuoden iässä. Suonensisäisten huumeiden käyttö alkoi keskimäärin 19,5 vuoden iässä. Miehistä kaksikolmasosaa (66 %) ja naisista lähes yhtä suuri osa (61 %) oli jossain elämänsä vaiheessa käyttänyt suonensisäisiä huumeita, ja suurin osa käytti niitä edelleen. Yli 70 % raportoi käyttävänsä huumeita päivittäin tai useamman kerran viikossa. Neulojen tai ruiskujen jakamista oli harjoittanut 39 %.

Ensisijaisen huumausaineen osuuksissa tapahtui aineiston keruuajana huomattava muutos (**KUVA 1**) (9). Amfetamiini on säilynyt merkittävänä ongelmana, mutta sen osuus ensisijaisena huumeena on vähentynyt vuosien mittaan. Suurin muutos havaittiin opioideissa, jossa buprenorfiini käytännössä korvasi heroiniin lähes täysin 2000-luvun alussa. Buprenorfiiniin liittyi HUUTI-tutkimuksessa eniten riskikäyttäytymistä kuten päivittäis- ja suonensisäistäkäyttöä sekä reseptiläkkeiden väärinkäyttöä (9).

Sosiaalinen tilanne ja terveysongelmat

HUUTIn epidemiologisessa osiossa tarkasteltiin tutkittavien terveyteen ja hyvinvointiin

TAULUKKO 1. HUUTI-asiakkaiden sosiodemografinen tausta. Muuttujien lukumäärä vaihtelee puuttuvien tietojen mukaan (11).

Muuttuja	n	%
Ikäryhmä (yhteensä 4 817)		
≤ 14	159	3
15–24	2 685	56
25–34	1 367	29
35–44	489	10
≥ 45	117	2
Sukupuoli		
Mies	3 365	70
Nainen	1 452	30
Kotipaikka (yhteensä 4788)		
Muu kuin Helsinki	1 431	30
Koulutus (yhteensä 2 447)		
Peruskoulu	1 846	75
Lukio tai ammattikoulu	488	20
Korkeakoulu	43	2
Muu	70	3
Siviilisääty (yhteensä 3 784)		
Naimisissa tai avoliitossa	299	8
Ei puolisoa ¹	3485	92

¹ Naimattomat = 3161 (84 %), eronneet = 323 (8 %), leski = 1 (0 %)

liittyviä seikkoja sekä itseraportoitujen tietojen että rekistereiden kautta.

Sosiaaliset ongelmat olivat yleisiä etenkin miehillä, ja niistä tärkeimpiä olivat työttömyys (54 %) ja asunnottomuus (21 %). Ensisijaisena toimeentulon lähteenä oli yleisimmin toimeentulotuki (32 %). Vaikka valtaosa (92 %) eli parisuhteen ulkopuolella, lähes joka neljännellä oli alle 18-vuotiaita lapsia tai lapsi. Heistä puolestaain vain neljäsosa asui yhdessä lapsensa kanssa.

Yleisin psyykinen ongelma hoitoon hakeutuessa olivat masennusoireet (59 %). Itsemurha-ajatuksia oli lähes joka kolmannella (30 %) ja aiempia itsemurhayrityksiä melkein joka viidennellä (19 %). Psykoottisia oireita tuli esiin 17 %:lla (**TAULUKKO 3**) (12).

Sairaalahaksot diagnooseineen saatiin hoitoilmoitusrekisteristä. Tapaturmat, yliannos-

TAULUKKO 2. Huumausaineiden elinaikainen käyttöprofiili HUUTI-aineistossa (4 817) (11).

	Mainitsi käyttäneensä ¹	Käytti ainoastaan ²	Ensisijaisena aineena	Toiseksi yleisimpänä aineena ³
Käytetty aine	(%)	(%)	(%)	(%)
Alkoholi	2 910 (60)	180 (4)	1 004 (21)	790 (16)
Kannabis	3 764 (78)	103 (2)	894 (19)	1 627 (34)
Opioidi	2 405 (50)	99 (2)	1 432 (30)	504 (10)
Stimulantti	3 168 (66)	80 (2)	1 334 (28)	749 (15)
Reseptilääke ⁴	1 773 (37)	7 (0.1)	96 (2)	601 (13)
Muu ⁵	480 (10)	2 (0)	57 (1)	73 (2)

¹ Käyttänyt muiden aineiden ohessa² Käyttänyt ainoana huumaavana aineena³ Luvuista puuttuvat ne 473 (10 %), jotka ilmoittivat käyttäneensä vain yhtä ainetta⁴ Merkittävin ryhmä bentsodiatsepiini⁵ Yleisimmät muut aineet: hallusinoogenit, liuottimet ja inhalantit, lakka (GBL), gamma (GHB), anaboliset steroidit

tukset, väkivalta ja muut ulkoiset syyt jäivät tarkemman analyysin ulkopuolelle, sillä tutkimuksessa keskityttiin tautijaksoihin. Seuranta-aikaa tutkittaville kertyi 8,6 vuoden aikana yhteensä yli 41 000 henkilövuotta. Sairaalahoittoon joutui vähintään kerran 84,5 % naisista ja 73,3 % miehistä. Yhteensä rekisteröitiin 22 453 sairaalahoitajaksoa, naisilla keskimäärin 5,2 ja miehillä 4,4 jaksoa. Sairaalahaksoja oli 5,4 kertaa enemmän kuin iän mukaan kaltaistetuilla väestöllä. Miesten hoitajakset olivat keskimäärin pidempiä kuin naisten (70,2 vs 60,7 päivää). Pitkät hoitajakset selittyvät mielenterveysongelmissa, joista yleisimpiä olivat psykoosit, skitsofrenia ja masennus. Somaattiset syyt olivat hieman harvemmin ensisijainen sairaalahoidon syy. Merkittävimpiä niistä olivat sydän- ja verisuonisairaudet, C-hepatiitti ja HIV (14).

Yleisin psyykkinen ongelma olivat masennusoireet, itsemurha-ajatuksia oli lähes joka kolmannella.

silla: ikäryhmän 30 kuolemantapausta nostivat kuolemanriskin 18,7-kertaiseksi (15).

Kaksi kolmasosa kuolemista johtui ulkoisista kuolinsyistä. Ylivoimaisesti merkittävimpiä olivat yliannostukset ja itsemurhat. Tautikuolemista sydän- ja verisuonitautikuolemat olivat suurin ryhmä. Kuolleisuus oli suurinta seurannan alkuvuosina ja pieneni sen jälkeen jonkin verran. Tutkimusaineiston kaikkia kuolemia voidaan pitää ennenaikaisina, joten potentiaalisesti menetetty elinvuodet (PYLL) laskettiin käyttäen ennenaikaisen kuoleman ylärajana 70 ikävuotta.

Seurannan aikana kohortissa menetettiin 17 951 potentiaalista elinvuotta. Menetetystä elinvuosista 34,8 % johtui yliannostuksista ja 24 % itsemurhista (16).

Farmakologisen hoidon vaikuttavuus

Amfetamiini ja buprenorfiini ovat olleet Suomessa pitkään eniten terveyshaittoja aiheuttavia huumeita, ja lisäksi suurin osa kaikista huumeiden käyttäjistä on riippuvaisia useammasta kuin yhdestä huumeesta. Siksi HUUTI-projektissa tutkittiin vielä erillisissä satunnaistetuissa kliinisissä kokeissa 1) metyyli-fenidaattihoidon vaikuttavuutta amfetamiiniriippuvuuden hoidossa Helsingissä ja Aucklandissa, 2) buprenorfiini- ja

Kuolleisuus ja menetetyt elinvuodet

Seuranta-aikana todettiin 496 kuolemaa, miehillä keskimäärin 34,3 vuoden ja naisilla 31,4 vuoden iässä. Alle 15-vuotiaita ei kuolleiden joukossa ollut. Ikävakioitu kuolleisuus oli lähes yhdeksänkertainen vertailuväestöön nähden, naisilla 11,7-kertainen. Merkittävin ylikuolleisuus havaittiin nuorilla alle 25-vuotiailla nai-

TAULUKKO 3. Tutkittavien keskeiset sosiaaliset ja terveydelliset ongelmat tulotilanteessa vuosina 2001–2008 (mukana vain ne (2 526), joilla edellä mainitut tiedot kirjattu (12).

Muuttuja	Kyllä (%)	Ei (%)	Tieto puuttuu (%)	Yhteensä (%)
Sosiaalinen tilanne				
Kodittomuus	519 (21)	1 971 (78)	36 (1)	2 526 (100)
Vailla töitä ¹	1 363 (54)	1 030 (41)	133 (5)	2 526 (100)
Väkivallan uhka	183 (7)	1 819 (72)	524 (21)	2 526 (100)
Tartuntatautien seulonnassa				
HIV	48 (2)	1 383 (55)	1 095 (43)	2 526 (100)
A-Hepatiitti	70 (3)	1 219 (48)	1 237 (49)	2 526 (100)
B-Hepatiitti	84 (3)	1 241 (49)	1 201 (48)	2 526 (100)
C-Hepatiitti	630 (25)	863 (30)	1 133 (45)	2 526 (100)
Psyykkiset ongelmat				
Masennus	1 490 (59)	726 (29)	310 (12)	2 526 (100)
Psykoottisuus	430 (17)	1 761 (70)	335 (13)	2 526 (100)
Itsemurha-ajatuksia	745 (30)	1 458 (58)	323 (12)	2 526 (100)
Itsemurhayrityksiä	478 (19)	1 579 (63)	469 (18)	2 526 (100)

¹Työttömät, opiskelijat, eläkeläiset, kotiaidit ja -isät

lofeksidiinihoidon vaikuttavuutta buprenorfinia suonensisäisesti riippuvaisten vieroituksessa Helsingissä sekä 3) naltreksoni-implantin vaikuttavuutta samanaikaisen heroini- ja amfetamiiniriippuvuuden hoidossa Pietarissa.

Metyylifenidaatti amfetamiiniriippuvuudessa. Psykososiaalisten hoitojen vaikuttavuus amfetamiiniriippuvuudessa on jäänyt varsin vähäiseksi ja ohimeneväksi, ja lääkkeellisten hoitojen hyödyistä on ollut vielä vähemmän näyttöä (17). HUUTI-projektin alkaessa vuoteen 2007 mennessä oli julkaistu yksi positiivinen tutkimus amfetamiiniriippuvuuden hoidosta (18). Kyseisessä tutkimuksessa havaittiin, että pitkävaikutteinen metyylifenidaatti vähensi suonensisäisen amfetamiinin käyttöä tehokkaammin kuin lumelääke. Tämän perusteella HUUTI-projektissa pyrittiin toistamaan tulos isommassa potilasjoukossa. Tutkimukseen osallistui Suomessa 37 ja Uudessa-Seelannissa 41 potilasta, joista puolet oli satunnaistettu saamaan pitkävaikutteista metyylifenidaattia ja puolet lumetta. Aktiivisen lääkkeen hoitoannos oli 54 mg vuorokaudessa, ja lääkkeet annettiin valvottuina väärinkäytön estämiseksi. Molemissa maissa alle 35 % potilaista pysyi mukana

tutkimuksen loppuun saakka. Tulokset eivät osoittaneet virtsanäytteiden perusteella merkittävää eroa käytön vähenemisessä aktiivihoidon ja lumeen välillä, mutta pysyminen hoidossa oli merkittävästi parempaa aktiivista lääkettä saaneiden ryhmässä (19). Käytetty metyylifenidaattiannos saattoi olla liian pieni, sillä myöhemmissä tutkimuksissa on havaittu, että suuremmilla (180 mg/vrk) annoksilla metyylifenidaatti on merkittävästi lumetta tehokkaampi amfetamiinin käytön vähentämisessä (20). HUUTI-tutkimuksen lisäksi on julkaistu myös muita lääketutkimuksia, joissa modafiiniin, mirtatsapiinin, topiramaatin ja naltreksonin on osoitettu olevan lumetta tehokkaampia amfetamiinin käytön vähentämisessä (17, 21–25). Kaiken kaikkiaan näyttö lääkahoitojen vaikuttavuudesta on edelleen varsin vähäistä (26,27).

Buprenorfiniriippuvuuden vieroitushoito. Buprenorfiniriippuvuus on erityisesti suomalaisen ongelma, sillä viimeisen kymmenen vuoden aikana yli 80 % opioidiriippuvaisista on käyttänyt sitä päähuumeenaan. Buprenorfiniriippuvuuden hoito on ollut ongelmallista, sillä psykososiaalisten hoitojen vaikuttavuus on vä-

häinen, ja lääkkeellisenä hoitona on ollut joko siirtyminen metadoniin tai antaa väärinkäyttäjille lisää buprenorfinia. Vaikka buprenorfinin ja naloksonin yhdistelmän mainostettiin estävän väärinkäyttöä, sen suonensisäinen käyttö on ollut Suomessa laajaa, koska valmisteen naloksonipitoisuus on ilmeisesti liian pieni, jotta se aiheuttaisi kaikilla käyttäjillä opioidireseptorien salpauksen suonensisäisen käytön yhteydessä.

HUUTI-projektissa tutkittiin lyhytkestoisien (9 vrk) ja pitkäkestoisien (25 vrk) kielen alle laitettavan buprenorfinivieroituksen tehoa pienenevillä annoksilla (aloitusannos 8–16 mg/vrk aiemmasta annoksesta ja vieroitusoireista riippuen) verrattuna lofeksidiinivieroituksen vaikuttavuuteen. Tulokset osoittivat selvästi, että vaikuttavuus oli hyvin vähäinen kaikilla vieroitusmuodoilla, sillä ainoastaan yksi 37 satunnaistetusta potilaasta vieroittautui buprenorfinin suonensisäisestä käytöstä 28 vuorokauden aikana.

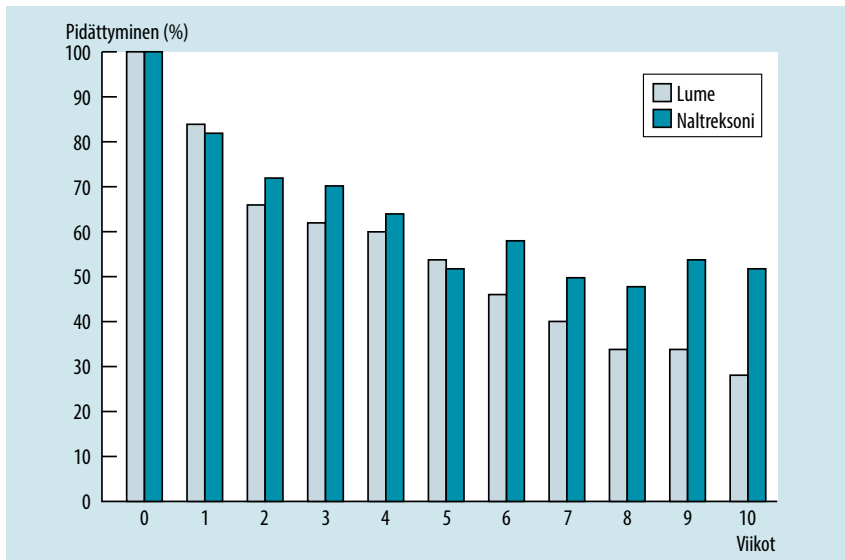
Monihuumeriippuvuuden hoito. Amfetamiinin ja opioidien suonensisäinen käyttö aiheuttaa Suomessa eniten huumeisiin liittyviä ongelmia, kuten HIV:n ja hepatiittien leviämistä, rikollisuutta, somaattista sairastavuutta ja ylikuolleisuutta. Vaikka metadoni- ja buprenorfinikorvaushoidot vähentävät näitä haittoja, ne ovat myös aiheuttaneet uusia ongelmia: Esimerkiksi Suomessa suuri osa opioidiriippuvaisista on aloittanut väärinkäyttönsä suoraan katukaupasta ostamallaan buprenorfinilla. Siksi olisi suotavaa, että löydettäisiin uudenlaisia addiktoimattomia ja euforisoimattomia hoitoja, joilla ei olisi samantyyppistä väärinkäyttöpotentiaalia. Toinen merkittävä seikka on se, että ei ole ollut tiedossa, miten opioidiriippuvuuden hoito vaikuttaa kokonaistilanteeseen. Jos laittoman opioidin käyttö vähenee hoidon ansiosta, voi amfetamiinin suonensisäinen käyttö lisääntyä samanaikaisesti, jolloin nettovaikutus on nolla tai jopa negatiivinen. Kyseessä on erittäin keskeinen asia, koska suurin osa huumeiden käyttäjistä on riippuvainen monesta huumeesta eikä aiemmin ollut julkaistu yhtään tutkimusta, jossa olisi löydetty vaikuttava hoito monihuumeriippuvuuteen (28). Naltreksoni on opioidireseptoriantagonisti, jota on käytet-

Ydinasiat

- ▶ Tutkittavien kuolleisuus oli noin yhdeksänkertainen samanikäiseen vertailuväestöön nähden, ja naiset kuolivat miehiä nuorempina.
- ▶ Kaksi kolmasosaa kuolemista liittyi ulkoiisiin kuolinsyihin, yleisimpinä yliannostukset ja itsemurhat.
- ▶ Huumeidenkäyttäjien liitännäissairauksia ja ennenaikaisen kuoleman riskejä tulisi pystyä arvioimaan aiempaa paremmin.
- ▶ Monihuumeriippuvuutta voidaan hoitaa varsin tehokkaasti naltreksoni-implantilla.

ty jo 1990-luvulla alkoholismin hoidossa. Suun kautta käytettynä se on osoittautunut tehottomaksi opioidiriippuvuuden hoidossa huonon hoitomyöntyvyyden vuoksi (29). Useat kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että pitkävaikutteinen naltreksoni-implantti tai depot-injektio ovat lumetta tehokkaampi addiktoimaton hoito heroiiniriippuvaisilla potilailla, joilla ei ole muuta samanaikaista huumeriippuvuutta (30–34). Toisaalta on havaittu, että naltreksoni vähentää myös amfetamiinin käyttöä siitä riippuvaisilla potilailla (35). Tästä syystä tutkimme HUUTIssa naltreksoni-implantin vaikuttavuutta potilailla, jotka olivat riippuvaisia sekä heroïnista että amfetamiinista.

Kymmenen viikkoa kestäneessä tutkimuksessa satunnaistettiin 50 potilasta saamaan 1 000 mg:n naltreksoni- ja 50 lumelääkeimplantin. Ainoastaan 19 potilasta (16 %) alun perin 119 arvioidusta jäi tutkimuksen ulkopuolelle. Tutkimus toteutettiin Pietarissa yhteistyössä Bekhterev-instituutin ja Pavlov-yliopiston kanssa. Tutkimuksen päätyttyä 52 % aktiivihoitoa saaneista pysyi hoidon piirissä, kun osuus lumelääkettä saaneilla oli vain 28 % (KUVA 2) (36). Myös täysin puhtaiden virtsanäytteiden osuus oli selvästi suurempi aktiivihoidoryhmässä. Kliinisen yleisarvioinnin perusteella 56 % aktiivilääkeryhmässä parantui hyvin tai erittäin hyvin, kun vastaava osuus oli lumelääkeryhmässä vain 14 %. Siten voitiin



KUVA 2. Potilaiden pidätyminen tutkimuksessa kymmenen viikon aikana (36). Uudelleenjulkaisu American Psychiatric Associationin luvalla.

todeta, että tutkimus antoi ensi kertaa näyttöä moniriippuvuuden vaikuttavasta farmakologisesta hoidosta (36). Tutkimuksessa ei selvitetty oheishaittoja kuten rikollisuutta tai työttömyyttä vaan keskityttiin huumeiden käyttöön, hoidossa pysymiseen ja kliinisen kokonaistilan arviointiin. On kuitenkin luultavaa, että huumeiden käytön vähenemisellä on myös muita suotuisia seurannaisvaikutuksia.

Lopuksi

Vaikka Suomen huumetilanne ei olekaan EU:n pahimpia, HUUTI-tutkimuksesta voi päätellä, että kyseessä on meilläkin erittäin vaikea ongelma, joka vaatii yhteiskunnalta ja terveydenhuollolta monenlaisia toimia.

HUUTI-tutkimuksen epidemiologinen osio (4 817) on kansainvälisestikin laaja, mutta täyttää kuvaa suomalaisesta laittomien huumeiden käytöstä se ei kuitenkaan anna. Vaikka Helsingin Diakonissalaitos oli seuranta-aikana merkittävä palvelujen tuottaja, muualle hoitoon päätyneet huumeidenkäyttäjät eivät ole mukana tutkimuksessa kuten eivät myöskään palvelujen ulkopuolelle jääneet. Tutkittavat tulivat pääkaupunkiseudulta, joten yleistämisessä koko maahan on oltava varovainen. HUUTI-

tutkimuksen voidaan kuitenkin arvioida antavan varsin hyvän kuvan huumeiden nykyisestä käyttötilanteesta ja niiden haitoista maassamme. Yleisesti ottaen huumausaineiden käyttö, niihin liittyvät ongelmat sekä kuolleisuus ovat HUUTI-tutkimuksen jälkeen pysyneet viime vuosina melko vakaalla tasolla (37).

Huumausaineiden käyttöön liittyy runsaasti sosiaalista huono-osaisuutta. Erityisesti peruskoulun jälkeisen koulutuksen puuttuminen on näyttää selvältä riskitekijältä. Useimmat käyttävät sekaisin monia aineita. Tähän on hoidossa syytä kiinnittää enemmän huomiota. Suomessa erityishaasteena on buprenorfiinin väärinkäyttö. Liitännäissairauksien hoidossa lisähuomiota vaativat etenkin mielenterveysongelmat. Kansanterveyden prioriteetteja määritellessä kannattaa muistaa huumeidenkäyttäjien merkittävä ylikuolleisuus vertailuväestöön nähden. Keskimäärin hieman yli kolmekymmenvuotiaana tapahtuvat kuolemat ovat yksilön ja lähipiirin tragedia. Väestötasolla ne vievät valtavan määrän potentiaalisia elinvuosia.

HUUTIn farmakologisen osion merkittävin tulos oli, että siinä saatiin ensi kertaa näyttöä siitä, että monihuumeriippuvuutta – tässä tapauksessa heroini- ja amfetamiiniriippuvuutta – voidaan hoitaa varsin tehokkaasti, mikä oli

ainoa uusi asia nykyiseen Huumeongelmaisen hoidon Käypä hoito -suositukseen nähden. Aktiivilääkkeenä käytetty naltreksoni-implantti vaatii pienkirurgisen toimenpiteen, koska se asetetaan ihon alle alavatsan alueelle. Siksi sen laajamittainen käyttö ei ole helppoa, eikä kyseisellä valmistemuodolla ole myyntilupaa EU:n alueella. Pitkävaikutteinen naltreksoni-injektio on saanut Yhdysvalloissa myyntiluvan opioidiriippuvuuden hoitoon, mutta silläkään ei ole vielä myyntilupaa EU:n alueella. Kyseinen depot-injektio voisi olla lupaava valmiste laajaksi heroiniä ja amfetamiinia käyttävien monipäihderiippuvaisten hoidoksi, vaikka se on tällä hetkellä varsin kallis (hinta noin 1 200 euroa kuukaudessa). Lisäksi olisi tärkeää tutkia,

onko naltreksonidepot-injektio yhtä tehokas buprenorfinin kuin heroiinin suhteen, koska buprenorfinilla on heroiniin suurempi affiniteetti opioidireseptoreihin. ■

JUSSI KAUKANEN, LT, professori

Itä-Suomen yliopisto, Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö, Kuopio

JARI TIIHONEN, LT, professori

Karoliininen Instituutti, Tukholma, Ruotsi
Karoliininen yliopisto, kliininen lääketiede/oikeuspsykiatria, Kuopio

SIDONNAISUUDET

Jussi Kauhanen: Ei sidonnaisuuksia.

Jari Tiihonen: Konsultointi (Lundbeck, Fimea), apuraha (Stanley Foundation, Sigrid Juséliuksen säätiö), luontopalkkio (Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka), tutkimusyhteistyö (Lilly, Janssen), Advisory Board -jäsenyys (Lilly, Otsuka).

KIRJALLISUUTTA

- Degenhardt L, Whiteford HA, Ferrari AJ, ym. Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013;382:1564–74.
- Chen CY, Lin KM. Health consequences of illegal drug use. *Curr Opin Psychiatry* 2009;22:287–92.
- World Drug Report 2015. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) 2015. https://www.unodc.org/documents/wdr2015/World_Drug_Report_2015.pdf.
- Euroopan huumeraportti: suuntauksia ja muutoksia 2015. Euroopan huumaus-aineiden ja niiden väärinkäytön seurantakeskus 2015. <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/974/TDAT15001FIN.pdf>.
- Hakkarainen P, Kaprio J, Pirkola S, ym. Kannabis ja terveys. Tutkimuksesta tiiviisti 17. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2014. <http://www.julkari.fi/handle/10024/116243>.
- Wide-ranging online data for epidemiologic research (WONDER) [verkkotietokanta]. Centers for Disease Control and Prevention. <http://wonder.cdc.gov>.
- Ollgren J, Forsell M, Varjonen V, ym. Amfetamiinien ja opioidien ongelmakäytön yleisyys Suomessa 2012. Yhteiskuntapolitiikka 2014;79:498–508.
- Selin J, Hakkarainen P, Partanen A, ym. From political controversy to a technical problem? Fifteen years of opioid substitution treatment in Finland. *Int J Drug Policy* 2013;24:e66–72.
- Uosukainen H, Kauhanen J, Voutilainen S, ym. Twelve-year trend in treatment seeking for buprenorphine abuse in Finland. *Drug Alcohol Depend* 2013;127:207–14.
- Mounteney J, Giraudon I, Denissov G, Griffiths P. Fentanyl: are we missing the signs? Highly potent and on the rise in Europe. *Int J Drug Policy* 2015;26:626–31.
- Onyeka IN, Uosukainen H, Korhonen MJ, ym. Sociodemographic characteristics and drug abuse patterns of treatment-seeking illicit drug abusers in Finland, 1997–2008: the Huuti study. *J Addict Dis* 2012;31:350–62.
- Onyeka IN, Beynon CM, Uosukainen H, ym. Coexisting social conditions and health problems among clients seeking treatment for illicit drug use in Finland: the HUUTI study. *BMC Public Health* 2013;13:380.
- Simon R, Donmall M, Hartnoll R, ym. The EMCDDA/Pompidou group treatment demand indicator protocol: a European core item set for treatment monitoring and reporting. *Eur Addict Res* 1999;5:197–207.
- Onyeka IN, Beynon CM, Ronkainen K, ym. Hospitalization in a cohort seeking treatment for illicit drug use in Finland. *J Subst Abuse Treat* 2015;53:64–70.
- Onyeka IN, Beynon CM, Hannila ML, ym. Patterns and 14-year trends in mortality among illicit drug users in Finland: the HUUTI study. *Int J Drug Policy* 2014;25:1047–53.
- Onyeka IN, Beynon CM, Vohlonen I, ym. Potential years of life lost due to premature mortality among treatment-seeking illicit drug users in Finland. *J Community Health* 2015;40:1099–106.
- Courtney KE, Ray LA. Methamphetamine: an update on epidemiology, pharmacology, clinical phenomenology, and treatment literature. *Drug Alcohol Depend* 2014;143:11–21.
- Tiihonen J, Kuoppasalmi K, Föhr J, ym. A comparison of aripiprazole, methylphenidate and placebo for amphetamine dependence. *Am J Psychiatry* 2007;164:160–2.
- Miles SW, Sheridan J, Russell B, ym. Extended-release methylphenidate for treatment of amphetamine/methamphetamine dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction* 2013;108:1279–86.
- Konstenius M, Jayaram-Lindström N, Guterstam J, ym. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder and drug relapse in criminal offenders with substance dependence: a 24-week randomized placebo-controlled trial. *Addiction* 2014;109:440–9.
- Colfax GN, Santos GM, Das M, ym. Mirtazapine to reduce methamphetamine use: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1168–75.
- Elkasshef A, Kahn R, Yu E, ym. Topiramate for the treatment of methamphetamine addiction: a multicenter placebo-controlled trial. *Addiction* 2012;107:1297–306.
- Grant JE, Odlaug BL, Kim SW. A double-blind, placebo-controlled study of N-acetyl cysteine plus naltrexone for methamphetamine dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20:823–8.
- Anderson AL, Li SH, Biswas K, ym. Modafinil for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2012;120:135–41.
- Heinzerling KG, Swanson AN, Kim S, ym. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2010;109:20–9.
- Pérez-Mañá C, Castells X, Torrens M, ym. Efficacy of psychostimulant drugs for amphetamine abuse or dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD009695.
- Brensilver M, Heinzerling KG, Shoptaw S.

- Pharmacotherapy of amphetamine-type stimulant dependence: an update. *Drug Alcohol Rev* 2013;32:449–60.
28. Polydrug use: patterns and responses. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction 2009. http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm?att_93217_EN_EMCDDA_SIO9_poly-drug%20use.pdf.
29. Veilleux JC, Colvin PJ, Anderson J, ym. A review of opioid dependence treatment: pharmacological and psychosocial interventions to treat opioid addiction. *Clin Psychol Rev* 2010;30:155–66.
30. Hulse GK, Morris N, Arnold-Reed D, Tait RJ. Improving clinical outcomes in treating heroin dependence: randomized, controlled trial of oral or implant naltrexone.

- Arch Gen Psychiatry 2009;66:1108–15.
31. Kunøe N, Lobmaier P, Vederhus JK, ym. Naltrexone implants after in-patient treatment for opioid dependence: randomized controlled trial. *Br J Psychiatry* 2009;194:541–6.
32. Krupitsky E, Zvartau E, Woody G. Use of naltrexone to treat opioid addiction in a country in which methadone and buprenorphine are not available. *Curr Psychiatry Rep* 2010;12:448–53.
33. Comer SD, Sullivan MA, Yu E, ym. Injectable, sustained-release naltrexone for the treatment of opioid dependence: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:210–8.
34. Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, ym. Injectable extended-release naltrexone

- for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. *Lancet* 2011;377:1506–13.
35. Jayaram-Lindström N, Hammarberg A, Beck O, Franck J. Naltrexone for the treatment of amphetamine dependence: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2008;165:1442–8.
36. Tiitonen J, Krupitsky E, Verbitskaya E, ym. Naltrexone implant for the treatment of polydrug dependence: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2012;169:531–6.
37. Varjonen V. Huuometilanne Suomessa 2014. Terveystieteiden tutkimuslaitoksen raportti 1/2015. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-123-5>.

SUMMARY

Health risks of drugs in Finland – can the risks be managed?

In the HUUTI consortium research project, the illicit use of drugs and consequences thereof among Finnish people were studied, also seeking possible new pharmacological therapies for dependency problems. The epidemiological part included 4 817 persons, who attended the services for drug users at Helsinki Deaconess Institute between 1997 and 2008. The majority were below 35 years of age. The average level of education was low and the proportion of employed was small. On the average, 3.5 different substances were being used, of which buprenorphine and amphetamine were the most common primary drugs, cannabis being the most common secondary drug. An almost tenfold mortality was observed in the follow-up in comparison with the reference population.

ELIQUIS® (apiksabaani): Oraalinen, suora tekijä Xa:n estäjä, jonka käyttöalue on aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on el-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä, kuten aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA); ikä \geq 75 vuotta; kohonnut verenpaine; diabetes mellitus; oireinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka \geq II).

** Aivohalvaus ja systeemisen embolian ehkäisy oli ARISTOTLE-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma.

* Merkittävät verenvuoto ja kokonaiskuolleisuus olivat ARISTOTLE-tutkimuksen tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat.

Nämä testattilain ennalta määritetty hierarkista tutkimusstrategiaa käyttäen, jotta tyypin I kokonaisvirhe olisi mahdollisimman pieni.

† Potilaat, joilla on el-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä.

Viitteet: 1. Granger CB et al. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992. 2. Connolly SJ et al. *NEJM* 2009;361:1139–51. 3. Patel MR et al. *NEJM* 2011;365:883–91. 4. Giugliano RP et al. *NEJM* 2013; 369:20932104. 5. Eliquis – valmisteyhteenveto 6. Yao X. et al. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003725; doi: 10.1161/JAHA.116.003725

LÄÄKEMÄÄRÄYSTIEDOT, ELIQUIS® apiksabaani. 2,5 mg ja 5 mg kalvopäällysteiset tabletit. **Käyttöaiheet:** Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on el-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä, kuten aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA); ikä \geq 75 vuotta; kohonnut verenpaine; diabetes mellitus; oireinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka \geq II). • Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutuminen ehkäisy aikuispotilaille (hemodynaamisesti epävakaa keuhkoembolipotilaat, ks. valmisteyhteenveto) Eliquis 2,5 mg -valmistele on hyväksytty myös käyttöaihe: • Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy aikuispotilaille, joille on tehty elektiviivinen lonkan tai polven tekniivelleikkaukset. **Annotus:** ELIQUIS-tabletti on nieltävä veden kanssa ja se voidaan ottaa joko ruoan kera tai ilman ruokaa. Eliquis-tabletti voidaan myös murskata ja sekoittaa veteen, 5 % dekstroosin vedessä (DSW), omenamehuun tai omenasoseeseen, ja antaa välittömästi suun kautta. Valmisteohjeisista Eliquis-tabletit voidaan murskata ja sekoittaa 60 ml:aan vettä tai DSW:tä ja antaa välittömästi nenämaheuttam kautta. **Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy: elektiviivinen lonkan tai polven tekniivelleikkaukset:** Suositeltu apiksabaaniannos on yksi 2,5 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa. Aloitusannos pitää ottaa 12–24 tunnin kuluttua leikkauksesta. Lonkan tekniivelleikkaukset: suositeltu hoitoaika on 32–38 vuorokautta. Polven tekniivelleikkaukset: suositeltu hoitoaika on 10–14 vuorokautta. **Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on el-läppäperäinen eteisvärinä:** Suositeltu apiksabaaniannos on yksi 5 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa suun kautta otettuna. Suositeltu apiksabaaniannos on yksi 2,5 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa potilaille, joilla vaikean muunaisten vajeutuminen kriteerit täyttävät (kreatiniinipuhdistus 15–29 ml/min) sekä potilaille, joilla on vähintään kaksi seuraavista ominaisuuksista: seerumin kreatiniiniarvo \geq 133 mikromol/l (1,5 mg/dl), ikä \geq 80 vuotta tai paino \leq 60 kg. **Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoito ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutuminen ehkäisy:** Akutiitit: Suositeltu apiksabaaniannos 10 mg kahdesti vuorokaudessa ensimmäisenä 7 vuorokauden ajan, sitten 5 mg kahdesti vuorokaudessa. Hoidon lyhyen keston (vähintään 3 kuukautta) tulee perustua ohimeneviin riskitekijöihin (esim. leikkaukset). **Uusiutuminen ehkäisy:** Suositeltu apiksabaaniannos (2,5 mg kahdesti vuorokaudessa) aloitetaan, kun potilaasta on ensin hoidettu 6 kuukautta apiksabaaniannoksella 5 mg kahdesti vuorokaudessa tai jollain muulla antikoagulantilla (ks. tarkemmin valmisteyhteenveto). Jos ELIQUIS-annos unohtuu, potilaan pitää ottaa unohtunut tabletti välittömästi ja jatkaa sitten tablettien ottamista kahdesti vuorokaudessa kuten aikaisemmin. Parenteraalisesti annostelluista antikoagulantista voidaan siirtyä apiksabaaniin (ja päinvastoin) seuraavasta suunnitellusta annoksesta. Näitä lääkkeitä ei saa antaa samanaikaisesti Valitko K-vitamiiniantagonistista ELIQUIS-valmisteseen ja päinvastoin, ks. valmisteyhteenveto. **Rytininsirto (el-läppäperäinen eteisvärinä):** Apiksabaaniannosta voidaan jatkaa rytininsirron aikana. **Muunaisten vajeutuminen:** Valkea muunaisten vajeutuminen (kreatiniinipuhdistus 15–29 ml/min): Noudatettava varovaisuutta kun apiksabaania käytetään laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisyyn elektiviivisessä hoidossa lonkan tai polven tekniivelleikkauksessa, syvän laskimotukoksen hoidossa, keuhkoembolian hoitoon tai syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutuminen ehkäisyyn. Annosta 2,5 mg:aa kahdesti vuorokaudessa käytetään aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyssä potilaille, joilla on el-läppäperäinen eteisvärinä. Apiksabaania ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistus on $<$ 15 ml/min, eikä dialyysipotilaille, koska näistä potilaista ei ole kliinistä kokemusta. **Maksan vajaatoiminta:** ELIQUIS on vasta-aiheista potilaille, joiden maksasairauten liittyy hyttymishäiriö ja kliinisesti merkitykselliseen verenvuotoon. Valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. **Pediatriset potilaat:** ELIQUIS-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuainelle. Kliinisesti merkittävät aktiivinen verenvuoto. Maksasairaus, johon liittyy hyttymishäiriö ja kliinisesti merkitykselliseen verenvuotoon. Leesio tai sairaus, jota pidetään vaikean verenvuodon merkittävänä riskitekijänä. Samanaikaisesti käytetty mikä tahansa muu antikoagulantti, paitsi erityistapauksissa kun antikoagulanttihoito vaihdetaan tai kun fraktioimaton hepariini annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitkäaikaiskäsittely tai valtimotekijä avoinena. **Varoitukset:** Käytettävä varoen tilanteissa, joihin liittyy suurentunut verenvuotoon. Huolellisuutta on noudatettava, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID). ELIQUIS-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on sydämen tekoläppä. ELIQUIS-hoito on keskeytettävä 48 tuntia ennen sellaisten elektiviivisten leikkauksia tai kaivojain toimenpiteitä, johon liittyy verenvuotoon tai kohtalaiten tai suuri. ELIQUIS-valmistetta ei suositella fraktioimattoman hepariinin vaihtohoidoksi keuhkoembolipotilaille, jotka ovat hemodynaamisesti epävakaita tai jotka voivat saada trombolyyttistä hoitoa tai tarvita keuhkoventilatorin poistoleikkauksen, koska apiksabaaniannos voi heikentää heidän trombolyyttisen hoidon tehon. ELIQUIS-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. **Pediatriset potilaat:** ELIQUIS-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuainelle. Kliinisesti merkittävät aktiivinen verenvuoto. Maksasairaus, johon liittyy hyttymishäiriö ja kliinisesti merkitykselliseen verenvuotoon. Leesio tai sairaus, jota pidetään vaikean verenvuodon merkittävänä riskitekijänä. Samanaikaisesti käytetty mikä tahansa muu antikoagulantti, paitsi erityistapauksissa kun antikoagulanttihoito vaihdetaan tai kun fraktioimaton hepariini annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitkäaikaiskäsittely tai valtimotekijä avoinena. **Varoitukset:** Käytettävä varoen tilanteissa, joihin liittyy suurentunut verenvuotoon. Huolellisuutta on noudatettava, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID). ELIQUIS-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on sydämen tekoläppä. ELIQUIS-hoito on keskeytettävä 48 tuntia ennen sellaisten elektiviivisten leikkauksia tai kaivojain toimenpiteitä, johon liittyy verenvuotoon tai kohtalaiten tai suuri. ELIQUIS-valmistetta ei suositella fraktioimattoman hepariinin vaihtohoidoksi keuhkoembolipotilaille, jotka ovat hemodynaamisesti epävakaita tai jotka voivat saada trombolyyttistä hoitoa tai tarvita keuhkoventilatorin poistoleikkauksen, koska apiksabaaniannos voi heikentää heidän trombolyyttisen hoidon tehon. ELIQUIS-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. **Pediatriset potilaat:** ELIQUIS-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuainelle. Kliinisesti merkittävät aktiivinen verenvuoto. Maksasairaus, johon liittyy hyttymishäiriö ja kliinisesti merkitykselliseen verenvuotoon. Leesio tai sairaus, jota pidetään vaikean verenvuodon merkittävänä riskitekijänä. Samanaikaisesti käytetty mikä tahansa muu antikoagulantti, paitsi erityistapauksissa kun antikoagulanttihoito vaihdetaan tai kun fraktioimaton hepariini annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitkäaikaiskäsittely tai valtimotekijä avoinena. **Varoitukset:** Käytettävä varoen tilanteissa, joihin liittyy suurentunut verenvuotoon. Huolellisuutta on noudatettava, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID). ELIQUIS-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on sydämen tekoläppä. ELIQUIS-hoito on keskeytettävä 48 tuntia ennen sellaisten elektiviivisten leikkauksia tai kaivojain toimenpiteitä, johon liittyy verenvuotoon tai kohtalaiten tai suuri. ELIQUIS-valmistetta ei suositella fraktioimattoman hepariinin vaihtohoidoksi keuhkoembolipotilaille, jotka ovat hemodynaamisesti epävakaita tai jotka voivat saada trombolyyttistä hoitoa tai tarvita keuhkoventilatorin poistoleikkauksen, koska apiksabaaniannos voi heikentää heidän trombolyyttisen hoidon tehon. ELIQUIS-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. **Pediatriset potilaat:** ELIQUIS-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuainelle. Kliinisesti merkittävät aktiivinen verenvuoto. Maksasairaus, johon liittyy hyttymishäiriö ja kliinisesti merkitykselliseen verenvuotoon. Leesio tai sairaus, jota pidetään vaikean verenvuodon merkittävänä riskitekijänä. Samanaikaisesti käytetty mikä tahansa muu antikoagulantti, paitsi erityistapauksissa kun antikoagulanttihoito vaihdetaan tai kun fraktioimaton hepariini annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitkäaikaiskäsittely tai valtimotekijä avoinena. **Varoitukset:** Käytettävä varoen tilanteissa, joihin liittyy suurentunut verenvuotoon. Huolellisuutta on noudatettava, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID). ELIQUIS-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on sydämen tekoläppä. ELIQUIS-hoito on keskeytettävä 48 tuntia ennen sellaisten elektiviivisten leikkauksia tai kaivojain toimenpiteitä, johon liittyy verenvuotoon tai kohtalaiten tai suuri. ELIQUIS-valmistetta ei suositella fraktioimattoman hepariinin vaihtohoidoksi keuhkoembolipotilaille, jotka ovat hemodynaamisesti epävakaita tai jotka voivat saada trombolyyttistä hoitoa tai tarvita keuhkoventilatorin poistoleikkauksen, koska apiksabaaniannos voi heikentää heidän trombolyyttisen hoidon tehon. ELIQUIS-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. **Pediatriset potilaat:** ELIQUIS-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuainelle. Kliinisesti merkittävät aktiivinen verenvuoto. Maksasairaus, johon liittyy hyttymishäiriö ja kliinisesti merkitykselliseen verenvuotoon. Leesio tai sairaus, jota pidetään vaikean verenvuodon merkittävänä riskitekijänä. Samanaikaisesti käytetty mikä tahansa muu antikoagulantti, paitsi erityistapauksissa kun antikoagulanttihoito vaihdetaan tai kun fraktioimaton hepariini annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitkäaikaiskäsittely tai valtimotekijä avoinena. **Varoitukset:** Käytettävä varoen tilanteissa, joihin liittyy suurentunut verenvuotoon. Huolellisuutta on noudatettava, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID). ELIQUIS-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on sydämen tekoläppä. ELIQUIS-hoito on keskeytettävä 48 tuntia ennen sellaisten elektiviivisten leikkauksia tai kaivojain toimenpiteitä, johon liittyy verenvuotoon tai kohtalaiten tai suuri. ELIQUIS-valmistetta ei suositella fraktioimattoman hepariinin vaihtohoidoksi keuhkoembolipotilaille, jotka ovat hemodynaamisesti epävakaita tai jotka voivat saada trombolyyttistä hoitoa tai tarvita keuhkoventilatorin poistoleikkauksen, koska apiksabaaniannos voi heikentää heidän trombolyyttisen hoidon tehon. ELIQUIS-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. **Pediatriset potilaat:** ELIQUIS-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuainelle. Kliinisesti merkittävät aktiivinen verenvuoto. Maksasairaus, johon liittyy hyttymishäiriö ja kliinisesti merkitykselliseen verenvuotoon. Leesio tai sairaus, jota pidetään vaikean verenvuodon merkittävänä riskitekijänä. Samanaikaisesti käytetty mikä tahansa muu antikoagulantti, paitsi erityistapauksissa kun antikoagulanttihoito vaihdetaan tai kun fraktioimaton hepariini annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitkäaikaiskäsittely tai valtimotekijä avoinena. **Varoitukset:** Käytettävä varoen tilanteissa, joihin liittyy suurentunut verenvuotoon. Huolellisuutta on noudatettava, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID). ELIQUIS-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on sydämen tekoläppä. ELIQUIS-hoito on keskeytettävä 48 tuntia ennen sellaisten elektiviivisten leikkauksia tai kaivojain toimenpiteitä, johon liittyy verenvuotoon tai kohtalaiten tai suuri. ELIQUIS-valmistetta ei suositella fraktioimattoman hepariinin vaihtohoidoksi keuhkoembolipotilaille, jotka ovat hemodynaamisesti epävakaita tai jotka voivat saada trombolyyttistä hoitoa tai tarvita keuhkoventilatorin poistoleikkauksen, koska apiksabaaniannos voi heikentää heidän trombolyyttisen hoidon tehon. ELIQUIS-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. **Pediatriset potilaat:** ELIQUIS-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuainelle. Kliinisesti merkittävät aktiivinen verenvuoto. Maksasairaus, johon liittyy hyttymishäiriö ja kliinisesti merkitykselliseen verenvuotoon. Leesio tai sairaus, jota pidetään vaikean verenvuodon merkittävänä riskitekijänä. Samanaikaisesti käytetty mikä tahansa muu antikoagulantti, paitsi erityistapauksissa kun antikoagulanttihoito vaihdetaan tai kun fraktioimaton hepariini annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitkäaikaiskäsittely tai valtimotekijä avoinena. **Varoitukset:** Käytettävä varoen tilanteissa, joihin liittyy suurentunut verenvuotoon. Huolellisuutta on noudatettava, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID). ELIQUIS-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on sydämen tekoläppä. ELIQUIS-hoito on keskeytettävä 48 tuntia ennen sellaisten elektiviivisten leikkauksia tai kaivojain toimenpiteitä, johon liittyy verenvuotoon tai kohtalaiten tai suuri. ELIQUIS-valmistetta ei suositella fraktioimattoman hepariinin vaihtohoidoksi keuhkoembolipotilaille, jotka ovat hemodynaamisesti epävakaita tai jotka voivat saada trombolyyttistä hoitoa tai tarvita keuhkoventilatorin poistoleikkauksen, koska apiksabaaniannos voi heikentää heidän trombolyyttisen hoidon tehon. ELIQUIS-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. **Pediatriset potilaat:** ELIQUIS-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuainelle. Kliinisesti merkittävät aktiivinen verenvuoto. Maksasairaus, johon liittyy hyttymishäiriö ja kliinisesti merkitykselliseen verenvuotoon. Leesio tai sairaus, jota pidetään vaikean verenvuodon merkittävänä riskitekijänä. Samanaikaisesti käytetty mikä tahansa muu antikoagulantti, paitsi erityistapauksissa kun antikoagulanttihoito vaihdetaan tai kun fraktioimaton hepariini annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitkäaikaiskäsittely tai valtimotekijä avoinena. **Varoitukset:** Käytettävä varoen tilanteissa, joihin liittyy suurentunut verenvuotoon. Huolellisuutta on noudatettava, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID). ELIQUIS-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on sydämen tekoläppä. ELIQUIS-hoito on keskeytettävä 48 tuntia ennen sellaisten elektiviivisten leikkauksia tai kaivojain toimenpiteitä, johon liittyy verenvuotoon tai kohtalaiten tai suuri. ELIQUIS-valmistetta ei suositella fraktioimattoman hepariinin vaihtohoidoksi keuhkoembolipotilaille, jotka ovat hemodynaamisesti epävakaita tai jotka voivat saada trombolyyttistä hoitoa tai tarvita keuhkoventilatorin poistoleikkauksen, koska apiksabaaniannos voi heikentää heidän trombolyyttisen hoidon tehon. ELIQUIS-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. **Pediatriset potilaat:** ELIQUIS-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuainelle. Kliinisesti merkittävät aktiivinen verenvuoto. Maksasairaus, johon liittyy hyttymishäiriö ja kliinisesti merkitykselliseen verenvuotoon. Leesio tai sairaus, jota pidetään vaikean verenvuodon merkittävänä riskitekijänä. Samanaikaisesti käytetty mikä tahansa muu antikoagulantti, paitsi erityistapauksissa kun antikoagulanttihoito vaihdetaan tai kun fraktioimaton hepariini annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitkäaikaiskäsittely tai valtimotekijä avoinena. **Varoitukset:** Käytettävä varoen tilanteissa, joihin liittyy suurentunut verenvuotoon. Huolellisuutta on noudatettava, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID). ELIQUIS-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on sydämen tekoläppä. ELIQUIS-hoito on keskeytettävä 48 tuntia ennen sellaisten elektiviivisten leikkauksia tai kaivojain toimenpiteitä, johon liittyy verenvuotoon tai kohtalaiten tai suuri. ELIQUIS-valmistetta ei suositella fraktioimattoman hepariinin vaihtohoidoksi keuhkoembolipotilaille, jotka ovat hemodynaamisesti epävakaita tai jotka voivat saada trombolyyttistä hoitoa tai tarvita keuhkoventilatorin poistoleikkauksen, koska apiksabaaniannos voi heikentää heidän trombolyyttisen hoidon tehon. ELIQUIS-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. **Pediatriset potilaat:** ELIQUIS-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuainelle. Kliinisesti merkittävät aktiivinen verenvuoto. Maksasairaus, johon liittyy hyttymishäiriö ja kliinisesti merkitykselliseen verenvuotoon. Leesio tai sairaus, jota pidetään vaikean verenvuodon merkittävänä riskitekijänä. Samanaikaisesti käytetty mikä tahansa muu antikoagulantti, paitsi erityistapauksissa kun antikoagulanttihoito vaihdetaan tai kun fraktioimaton hepariini annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitkäaikaiskäsittely tai valtimotekijä avoinena. **Varoitukset:** Käytettävä varoen tilanteissa, joihin liittyy suurentunut verenvuotoon. Huolellisuutta on noudatettava, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID). ELIQUIS-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on sydämen tekoläppä. ELIQUIS-hoito on keskeytettävä 48 tuntia ennen sellaisten elektiviivisten leikkauksia tai kaivojain toimenpiteitä, johon liittyy verenvuotoon tai kohtalaiten tai suuri. ELIQUIS-valmistetta ei suositella fraktioimattoman hepariinin vaihtohoidoksi keuhkoembolipotilaille, jotka ovat hemodynaamisesti epävakaita tai jotka voivat saada trombolyyttistä hoitoa tai tarvita keuhkoventilatorin poistoleikkauksen, koska apiksabaaniannos voi heikentää heidän trombolyyttisen hoidon tehon. ELIQUIS-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. **Pediatriset potilaat:** ELIQUIS-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuainelle. Kliinisesti merkittävät aktiivinen verenvuoto. Maksasairaus, johon liittyy hyttymishäiriö ja kliinisesti merkitykselliseen verenvuotoon. Leesio tai sairaus, jota pidetään vaikean verenvuodon merkittävänä riskitekijänä. Samanaikaisesti käytetty mikä tahansa muu antikoagulantti, paitsi erityistapauksissa kun antikoagulanttihoito vaihdetaan tai kun fraktioimaton hepariini annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitkäaikaiskäsittely tai valtimotekijä avoinena. **Varoitukset:** Käytettävä varoen tilanteissa, joihin liittyy suurentunut verenvuotoon. Huolellisuutta on noudatettava, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID). ELIQUIS-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on sydämen tekoläppä. ELIQUIS-hoito on keskeytettävä 48 tuntia ennen sellaisten elektiviivisten leikkauksia tai kaivojain toimenpiteitä, johon liittyy verenvuotoon tai kohtalaiten tai suuri. ELIQUIS-valmistetta ei suositella fraktioimattoman hepariinin vaihtohoidoksi keuhkoembolipotilaille, jotka ovat hemodynaamisesti epävakaita tai jotka voivat saada trombolyyttistä hoitoa tai tarvita keuhkoventilatorin poistoleikkauksen, koska apiksabaaniannos voi heikentää heidän trombolyyttisen hoidon tehon. ELIQUIS-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. **Pediatriset potilaat:** ELIQUIS-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuainelle. Kliinisesti merkittävät aktiivinen verenvuoto. Maksasairaus, johon liittyy hyttymishäiriö ja kliinisesti merkitykselliseen verenvuotoon. Leesio tai sairaus, jota pidetään vaikean verenvuodon merkittävänä riskitekijänä. Samanaikaisesti käytetty mikä tahansa muu antikoagulantti, paitsi erityistapauksissa kun antikoagulanttihoito vaihdetaan tai kun fraktioimaton hepariini annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitkäaikaiskäsittely tai valtimotekijä avoinena. **Varoitukset:** Käytettävä varoen tilanteissa, joihin liittyy suurentunut verenvuotoon. Huolellisuutta on noudatettava, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID). ELIQUIS-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on sydämen tekoläppä. ELIQUIS-hoito on keskeytettävä 48 tuntia ennen sellaisten elektiviivisten leikkauksia tai kaivojain toimenpiteitä, johon liittyy verenvuotoon tai kohtalaiten tai suuri. ELIQUIS-valmistetta ei suositella fraktioimattoman hepariinin vaihtohoidoksi keuhkoembolipotilaille, jotka ovat hemodynaamisesti epävakaita tai jotka voivat saada trombolyyttistä hoitoa tai tarvita keuhkoventilatorin poistoleikkauksen, koska apiksabaaniannos voi heikentää heidän trombolyyttisen hoidon tehon. ELIQUIS-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. **Pediatriset potilaat:** ELIQUIS-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuainelle. Kliinisesti merkittävät aktiivinen verenvuoto. Maksasairaus, johon liittyy hyttymishäiriö ja kliinisesti merkitykselliseen verenvuotoon. Leesio tai sairaus, jota pidetään vaikean verenvuodon merkittävänä riskitekijänä. Samanaikaisesti käytetty mikä tahansa muu antikoagulantti, paitsi erityistapauksissa kun antikoagulanttihoito vaihdetaan tai kun fraktioimaton hepariini annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitkäaikaiskäsittely tai valtimotekijä avoinena. **Varoitukset:** Käytettävä varoen tilanteissa, joihin liittyy suurentunut verenvuotoon. Huolellisuutta on noudatettava, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID). ELIQUIS-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on sydämen tekoläppä. ELIQUIS-hoito on keskeytettävä 48 tuntia ennen sellaisten elektiviivisten leikkauksia tai kaivojain toimenpiteitä, johon liittyy verenvuotoon tai kohtalaiten tai suuri. ELIQUIS-valmistetta ei suositella fraktioimattoman hepariinin vaihtohoidoksi keuhkoembolipotilaille, jotka ovat hemodynaamisesti epävakaita tai jotka voivat saada trombolyyttistä hoitoa tai tarvita keuhkoventilatorin poistoleikkauksen, koska apiksabaaniannos voi heikentää heidän trombolyyttisen hoidon tehon. ELIQUIS-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. **Pediatriset potilaat:** ELIQUIS-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuainelle. Kliinisesti merkittävät aktiivinen verenvuoto. Maksasairaus, johon liittyy hyttymishäiriö ja kliinisesti merkitykselliseen verenvuotoon. Leesio tai sairaus, jota pidetään vaikean verenvuodon merkittävänä riskitekijänä. Samanaikaisesti käytetty mikä tahansa muu antikoagulantti, paitsi erityistapauksissa kun antikoagulanttihoito vaihdetaan tai kun fraktioimaton hepariini annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitkäaikaiskäsittely tai valtimotekijä avoinena. **Varoitukset:** Käytettävä varoen tilanteissa, joihin liittyy suurentunut verenvuotoon. Huolellisuutta on noudatettava, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID). ELIQUIS-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on sydämen tekoläppä. ELIQUIS-hoito on keskeytettävä 48 tuntia ennen sellaisten elektiviivisten leikkauksia tai kaivojain toimenpiteitä, johon liittyy verenvuotoon tai kohtalaiten tai suuri. ELIQUIS-valmistetta ei suositella fraktioimattoman hepariinin vaihtohoidoksi keuhkoembolipotilaille, jotka ovat hemodynaamisesti epävakaita tai jotka voivat saada trombolyyttistä hoitoa tai tarvita keuhkoventilatorin poistoleikkauksen, koska apiksabaaniannos voi heikentää heidän trombolyyttisen hoidon tehon. ELIQUIS-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. **Pediatriset potilaat:** ELIQUIS-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuainelle. Kliinisesti merkittävät aktiivinen verenvuoto. Maksasairaus, johon liittyy hyttymishäiriö ja kliinisesti merkitykselliseen verenvuotoon. Leesio tai sairaus, jota pidetään vaikean verenvuodon merkittävänä riskitekijänä. Samanaikaisesti käytetty mikä tahansa muu antikoagulantti, paitsi erityistapauksissa kun antikoagulanttihoito vaihdetaan tai kun fraktioimaton hepariini annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitkäaikaiskäsittely tai valtimotekijä avoinena. **Varoitukset:** Käytettävä varoen tilanteissa, joihin liittyy suurentunut verenvuotoon. Huolellisuutta on noudatettava, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID). ELIQUIS-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on sydämen tekoläppä. ELIQUIS-hoito on keskeytettävä 48 tuntia ennen sellaisten elektiviivisten leikkauksia tai kaivojain toimenpiteitä, johon liittyy verenvuotoon tai kohtalaiten tai suuri. ELIQUIS-valmistetta ei suositella fraktioimattoman hepariinin vaihtohoidoksi keuhkoembolipotilaille, jotka ovat hemodynaamisesti epävakaita tai jotka voivat saada trombolyyttistä hoitoa tai tarvita keuhkoventilatorin poistoleikkauksen, koska apiksabaaniannos voi heikentää heidän trombolyyttisen hoidon tehon. ELIQUIS-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. **Pediatriset potilaat:** ELIQUIS-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuainelle. Kliinisesti merkittävät aktiivinen verenvuoto. Maksasairaus, johon liittyy hyttymishäiriö ja kliinisesti merkitykselliseen verenvuotoon. Leesio tai sairaus, jota pidetään vaikean verenvuodon merkittävänä riskitekijänä. Samanaikaisesti käytetty mikä tahansa muu antikoagulantti, paitsi erityistapauksissa kun antikoagulanttihoito vaihdetaan tai kun fraktioimaton hepariini annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitkäaikaiskäsittely tai valtimotekijä avoinena. **Varoitukset:** Käytettävä varoen tilanteissa, joihin liittyy suurentunut verenvuotoon. Huolellisuutta on noudatettava, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID). ELIQUIS-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on sydämen tekoläppä. ELIQUIS-hoito on keskeytettävä 48 tuntia ennen sellaisten elektiviivisten leikkauksia tai kaivojain toimenpiteitä, johon liittyy verenvuotoon tai kohtalaiten tai suuri. ELIQUIS-valmistetta ei suositella fraktioimattoman hepariinin vaihtohoidoksi keuhkoembolipotilaille, jotka ovat hemodynaamisesti epävakaita tai jotka voivat saada trombolyyttistä hoitoa tai tarvita keuhkoventilatorin poistoleikkauksen, koska apiksabaaniannos voi heikentää heidän trombolyyttisen hoidon tehon. ELIQUIS-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. **Pediatriset potilaat:** ELIQUIS-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuainelle. Kliinisesti merkittävät aktiivinen verenvuoto. Maksasairaus, johon liittyy hyttymishäiriö ja kliinisesti merkitykselliseen verenvuotoon. Leesio tai sairaus, jota pidetään vaikean verenvuodon merkittävänä riskitekijänä. Samanaikaisesti käytetty mikä tahansa muu antikoagulantti, paitsi erityistapauksissa kun antikoagulanttihoito vaihdetaan tai kun fraktioimaton hepariini annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitkäaikaiskäsittely tai valtimotekijä avoinena. **Varoitukset:** Käytettävä varoen tilanteissa, joihin liittyy suurentunut verenvuotoon. Huolellisuutta on noudatettava, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID). ELIQUIS-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on sydämen tekoläppä. ELIQUIS-hoito on keskeytettävä 48 tuntia ennen sellaisten elektiviivisten leikkauksia tai kaivojain toimenpiteitä, johon liittyy verenvuotoon tai kohtalaiten tai suuri. ELIQUIS-valmistetta ei suositella fraktioimattoman hepariinin vaihtohoidoksi keuhkoembolipotilaille, jotka ovat hemodynaamisesti epävakaita tai jotka voivat saada trombolyyttistä hoitoa tai tarvita keuhkoventilatorin poistoleikkauksen, koska apiksabaaniannos voi heikentää heidän trombolyyttisen hoidon tehon. ELIQUIS-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. **Pediatriset potilaat:** ELIQUIS-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. **Vasta**

Piia Sarajärvi, Minna Kubin, Kaisa Tasanen ja Laura Huilaja

Kuinka tunnistaa DRESS, yleisoireinen lääkeainereaktio?

DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) eli yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä on harvinainen, vakava lääkkeen laukaisema yliherkkyyssreaktio. Tyypillisiä oireita ovat korkea kuume, ihottuma, eosinofilia, imusolmukesuurentumat sekä sisäelinmanifestaatiot. Muihin lääkeainereaktioihin verrattuna DRESS kehittyy hitaasti, ja sen on raportoitu liittyvän vain osaan lääkeaineista. Reaktion nopea tunnistaminen ja aiheuttavan lääkkeen lopettaminen ovat hoidon kulmakiviä. Lieväoireisissa tapauksissa H1-antihistamiini ja paikallisglukokortikoidit voivat olla riittävä hoito. Vaikeissa tapauksissa tarvitaan tehohoitoa. DRESS-reaktion aiheuttama kuolleisuus on noin 10 %.

DRESS on lääkkeen laukaisema, jopa henkeä uhkaava, ihoon ja sisäelimiin kohdistuva yliherkkyyssreaktio. Siitä käytetään myös nimityksiä DISH (drug-induced hypersensitivity syndrome) ja HSS (hypersensitivity syndrome). DRESS-termiä suositellaan käytettäväksi, koska se kuvaa parhaiten tätä lääkeaineeseen liittyvää yleisoireista reaktiota (1,2). Suomenkielinen termi ”lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio” ei ole vakiintunut kliiniseen käyttöön. Oireet ilmaantuvat tyypillisesti kolmen viikon–kolmen kuukauden kuluessa uuden lääkkeen aloituksesta, tyypillisimmin 2–6 viikon aikana. Uusintaltistuksessa oireet ilmaantuvat nopeammin. Yleisimpiä reaktion laukaisevia lääkeaineita ovat epilepsialääkkeet ja sulfonamidit sekä tuoreen australialaisaineiston perusteella mikrobilääkkeet (2,3,4).

Epidemiologia

DRESS-reaktion ilmaantuvuudeksi on arvioitu tapausselostusten perusteella 1:1 000–1:10 000 lääkeaineesta riippuen (2,5,6). Väestötasolla ilmaantuvuudeksi on arvioitu 9–10 tapaus-

ta miljoonaa asukasta kohti vuodessa (5,7). Muissakin lääkkeiden aiheuttamissa vakavissa ihoreaktioissa (SCAR, severe cutaneous adverse reactions) ja muissa ihosairauksissa (esimerkiksi virusinfektiot) on samankaltaisia oireita, mikä voi vaikeuttaa diagnoosia ja pitkittää aiheuttajalääkkeen käyttöä reaktiota pahentaen (**TAULUKKO 1**). DRESS-reaktioon sairastuneet ovat hieman useammin naisia (52–58 %) (6,8,9). Kuolleisuus reaktioon on arviolta 10 % ja johtuu yleensä vaikeasta hepatiitista (10,11,12).

Patogeneesi

Useiden lääkeaineiden on kuvattu aiheuttavan DRESS-reaktion. Ranskalaisessa 172 potilaan tutkimuksessa on todettu, että 44 lääkeainetta aiheutti oireyhtymän mutta niistä 11 oli osallisena 75 % tapauksissa (13). DRESS-reaktioista noin kolmasosa johtuu epilepsiaan määrätystä epilepsialääkkeistä (fenytoiini ja lamotrigiini). Muita yleisiä aiheuttajalääkkeitä ovat allopurinoli, sulfonamidit ja dapsoni (2,8,11). Tuoreen 84 potilaan australialaisaineiston perusteella mikrobilääkkeet olivat DRESS-reaktion

TAULUKKO 1. Vaikeiden lääkeainereaktioiden erotusdiagnoosi.

Diagnoosi	Yleisimmät aiheuttajat	Altistus-aika	Iho- ja limakalvo-oireet	Yleisoireet	Tutkimukset/ löydökset	Hoito (aiheuttajalääkkeen lopetuksen lisäksi)
SJS ja TEN	Sulfonamidit Epilepsialääkkeet Tulehduskipulääkkeet Allopurinoli	7–21 vrk	Limakalvohaavaumat Sameat epätavalliset kokardileesiot Orvaskeden nekroosi ja kuoriutuminen Nikolskin merkki positiivinen	Ylähengitystieinfektiota muistuttavat oireet Kuume Kipeä iho	Leukopenia Ihobiopsiassa epidermaalinen nekroosi	Lievässä tapauksessa Sairaalaseuranta Ihorikkojen hoito Silmälääkärin konsultaatio Vaikeassa taudissa IVIg
DRESS	Epilepsialääkkeet Sulfonamidit Allopurinoli Mikrobilääkkeet	15–40 vrk	Kasvojen turvotus Tuhkarokkomainen kutiseva ihottuma kasvoilla, ylävartalossa ja raajoissa Joskus rakkuloita, pusteleita, erythrodermiaa purppuraa	Aina jossain määrin Kuume Lymfadeniitti Nivelkipuja/-tulehduksia Hepatiitti Munuaistulehdus Myokardiitti Pneumoniitti Kilpirauhastulehdus Maha-suolikanavan vuoto (allopurinoli)	Eosinofilia Lymfosytoosi (atyyppisiä lymfosyyttejä) Maksa-arvot suurentuneet Ihobiopsiassa epidermaalinen lymfosyytti-infiltraatti (epäspesifinen)	P.o. glukokortikoidi pitkäaikaisesti ja annosta hitaasti pienentäen. Paikallislukokortikoidivoiteet voivat helpottaa iho-oireita. Pitkäaikaisseuranta esim. kilpirauhastulehduksen ja myokardiitin kehittymisen varalta. Oireet voivat kestää jopa kuukausia.
AGEP	Beetalaktaamimikrobilääkkeet Makrolidit Kalsiumkanavan salpaajat Malarialääkkeet Parasetamoli Virusinfektio	< 4 vrk	Lukuisia pieniä steriilejä pusteleita laajoilla turpeilla punoitusalueilla Alkaa usein kasvoista ja taiteista Myös petekkioita, purppuraa, epätavallisia kokardileesioita, vesikkeleitä	Kuume Ihon kutina tai polttelu	Leukosytoosi ja neutrofilia Ohimenevä munuaisten vajaatoiminta Hypokalsemia Ihobiopsiassa subkornealiset pustelit	Yleishoito Paikallislukokortikoidivoiteet Kuumeelääkkeet Paranee ihon pinnallisen hilseilyn myötä.

SJS = Stevens–Johnsonin oireyhtymä, TEN = toksinen epidermaalinen nekrolyysi, DRESS = yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), AGEP = akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustulosis, IVIG = suonensisäinen IgG-immunoglobuliini, iv = suoneen, po = suun kautta (1,10)

aiheuttajana useammin kuin muut lääkkeet (4). Huomioitavaa on, että mikrobilääkkeiden kohdalla viive (päivinä) lääkkeen aloituksesta DRESS-reaktion kehittymiseen on yleensä lyhyempi kuin muilla lääkeaineilla (6).

DRESS-reaktion patogeneesi on vielä osin epäselvä, mutta sen ajatellaan johtuvan lääkeaineen metaboliittien kertymiseen johtavasta heikentyneestä farmakokinetiikasta. Sytokromin P450 (CYP-450) geenimutaatiot voivat johtaa sen kautta metaboloituvien lääkkeiden toksisten metaboliittien kertymiseen ja sitä kautta altistaa DRESS-reaktiolle. Sille tyypillinen ihoreaktio (viivästynyt soluvälitteinen

lääkeallergia eli tyypin IV b yliherkkyysoireyhtymä) on osoitus vahvasti aktivoituneista immunologisista mekanismeista. T-lymfosyyttien aktivoituminen johtaa interleukiini 5:n eritykseen johtaen eosinofiliaan (14). Myös herpesvirusten (HHV-6, HHV-7 ja CMV) uudelleenaktivoituminen on todettu osana taudinkuvaa, ja se selittää taudin uusiutumista, vaikka aiheuttajalääke olisikin lopetettu (2,11). Japanilaisessa tutkimuksessa HHV-6:n uudelleenaktivoituminen on kuvattu liittyvän jopa 60 %:iin DRESS-reaktioista, mutta on myös esitetty, että virusten reaktivaatio voisi liittyä lääkkeen aikaansaamaan immunosuppressioon tai toisaalta olla

ainoastaan sattumatekijä (2,7,15). Tietty HLA- (human leukocyte antigen) tyypit altistavat tiettyjen lääkkeiden laukaisemille reaktiolle. Vahvin yhteys on todettu abakaviirin ja HLA-B*5701 sekä kiinalaisilla yleisen HLA-B*5801 ja allopurinolin välillä (3). Pohjoiseurooppalaisten HLA-A*3101 altistaa merkittävästi karbamatsepiinin aiheuttamalle yliherkkyyssreaktiolle. Geneettiset tekijät selittävät, miksi perheenjäsenillä on suurentunut riski (25 %) sairastua saman lääkkeen aiheuttamaan DRESS-reaktioon. Hidas N-asetyilaatiofenotyyppi on liitetty suurentuneeseen DRESS-riskiin sulfoamidien kohdalla, ja myös immunosuppressi on todettu altistavan reaktiolle (2).

Vakavat lääkeainereaktiot – DRESS-reaktio mukaan lukien – aiheutuvat tyypillisesti lääkkeestä, jota potilas saa ensimmäistä kertaa. Jos lääkkeen ensimmäisellä käyttökerralla ei ilmene ongelmia, vakavan lääkeainereaktion todennäköisyys lääkettä uudelleen käytettäessä on pieni (5). Toisaalta, jos potilas saa lääkkeen aiheuttaman vaikean ihoreaktion jostakin lääkeaineesta, aiheuttaa uusinta-altistuminen samalle lääkkeelle aiempaa voimakkaamman ja nopeammin alkavan reaktion (16). Tuoreen ranskalaistutkimuksen mukaan DRESS-reaktion uusiutumistodennäköisyys on jopa 25 %, ja uusiutuessaan DRESS-reaktio ilmaantuu selvästi nopeammin lääkkeen aloituksen jälkeen. Huomattavaa on, että reaktion uusiutumisen voi aiheuttaa myös alkuperäisestä DRESS-reaktion aiheuttajalääkkeestä rakenteellisesti erityyppinen lääkeaine (17).

Kliininen kuva

Tyypillisesti DRESS alkaa korkealla kuumeella (38–40°C), jota seuraa kutiseva makulopapulaarinen ihottuma (KUVA A). Lähes 80 %:lla potilaista ihottuma kattaa yli puolet ihon pintaalasta (8). Ihottuma alkaa yleensä kasvoista, vartalon yläosista ja yläraajoista. Reaktion edetessä ihottuma paksuuntuu ja oireet laajenevat myös alaraajoihin. Iho-oireet ovat monimuotoisia, ja myös vesikkeleitä, rakkuloita, kokar-

**DRESS-reaktio
aiheutuu tyypillisesti
lääkeaineesta, jota
potilas saa ensimmäistä
kertaa.**

dimaisia muutoksia ja purppuraa tavataan. Lääkeainealtistuksen jatkuessa ihottuma muuttuu kuoriutuvaksi tai erythrodermiaksi, jolloin yli 90 % ihon pinta-alasta oireilee (KUVA B ja C). Noin kolmella neljästä potilaasta on kasvojen turvotusta (KUVA D) ja nuppineulanpään ko-koisia märkärakkuloita etenkin kasvoissa. Joka neljännellä potilaalla kasvojen ödeema on hyvin voimakasta, ja se voidaan sekoittaa angio-ödeemaan. Kasvojen turvotusta ei yleensä tavata muissa vakavissa lääkkeiden aiheuttamissa iho-reaktioissa, mikä on hyvä diagnostinen vihje (2,8,11). DRESS-

diagnoosi ei edellytä iho-oireita, mikä tulee pitää mielessä, jos potilaan lääkeaineanamneesi ja muut oireet ja löydökset sopivat DRESS-reaktioon (18,19) (TAULUKKO 1 ja 2).

Flunssankaltaisia oireita, kuten kurkun karheitusta ja nielemisvaikeutta, voi esiintyä. Huulitulehdusta, nielun punoitusta ja suun haavaumia tavataan, mutta vaikeaa suutulehdusta ei esiinny. Aristavat imusolmukesuurentumat, sylkirauhasten molemmipuolinen turvotus ja suun kuivuminen ovat alkuvaiheen oireita. Splenohepatomegalia on yleinen löydös (2,8,11). Huomioitavaa on, että limakalvo-oireita esiintyy yli puolella potilaista, mutta ne ovat lievempiä kuin Stevens-Johnsonin oireyhtymässä tai toksisessa epidermaalisisä nekrolyysissa (KUVA D). Sekundaariset infektiot rikkoutuneella iholla ja limakalvoilla komplisoivat usein tilannetta (7,8).

Verenkuvassa nähdään yleensä voimakas eosinofilia, leukosytoosi sekä atyyppisia lymfosyyttejä. Taudinkuvalle tyypillinen eosinofilia ($> 1,5\text{--}2 \times 10^9/l$) voi ilmentua vasta 1–2 viikon kuluttua oireiden alusta, ja myös trombositopenia voi liittyä DRESS-reaktioon (2,8,11). Hypogammaglobulinemia todetaan taudin alkuvaiheessa ja IgG-pitoisuus ylikorjautuu 1–2 viikon kuluttua ja palautuu sitten normaaliksi (11,20). Immuunivälitteinen reaktio on todennäköisesti tärkeässä roolissa eosinofilian taustalla. Osalla potilaista eosinofiliaa ei esiinny. Taiwanilaisessa 72 potilaan tutkimuksessa eosinofiliaa esiintyi vain 42 %:lla, kun taas ranskalaisessa 38 potilaan tutkimuk-



KUVA. A) DRESS-reaktioon liittyvä makulopapulaarinen ihottuma alkaa tyypillisesti ylävartalolta. B) ja C) Reaktio etenee kuoriutuvaan ja laajaan ihottumaan. D) DRESS-reaktioon liittyy kasvojen turvotus, jota ei tavata muissa vaikeissa lääkeainereaktioissa.

sessä eosinofiliaa todettiin 89 %:lla, ja kansainvälisessä 117 potilasta kattaneessa rekisteritutkimuksessa 95 %:lla (8,9,12). Eosinofilia ei ole diagnoosin edellytys, ja toisaalta yhdysvaltalais-tutkimuksen mukaan eosinofiliaa esiintyy joka neljännellä systeemistä mikrobilääkehoitoa saaneista. Näillä potilailla on nelinkertainen ihottuman ja kaksinkertainen munuaisvaurion kehittymisen riski verrattuna potilaisiin, joilla perifeeristä eosinofiliaa ei ole (21,22).

Eosinofiilisten granuloiden proteiinit ovat toksisia kudoksille, ja hypereosinofiliaa pidetäänkin DRESS-reaktioon liittyvien sisäelinvaurioiden taustatekijänä (2). Lähes kaikilla potilailla esiintyy myös sisäelinoireita, joista yleisin on maksan vajaatoiminta. Usein potilaalla esiintyy oireita vähintään kahdessa eri sisäelimestä (8). Maksan toimintahäiriöt voivat

korjautua mutta voivat johtaa myös maksansiirtoon ja jopa kuolemaan (2). Maksan arvojen suurentuminen voi olla havaittavissa verikokein jo ennen iho-oireiden alkua. Myös atyyppisten lymfosyyttien ilmaantuminen verenkuvaan voi olla merkki tulevasta maksan toimintahäiriöstä (9). Myokardiitti, interstitiaalinen pneumoniitti, munuaistulehdus, kilpirauhastulehdus ja jopa aivojen eosinofiiliset kertymät ovat muita vakavia komplikaatioita. Myös ruuansulatuskanavan verenvuotoja voi esiintyä. Munuaisten vajaatoiminta on yleisintä allopurinolin aiheuttamassa DRESS-reaktiossa (2,8).

Oma potilas

Neljäkymmentäkaksivuotiaalla miehellä oli aiemmin diagnosoitu Sjögrenin oireyhtymä, interstitiaalinen kys-

tiitti, krooninen eturauhastulehdus sekä lieväoireinen ihopsoriaasi. Lääkityksenä potilas käytti tamsulosiinia ja tramadolia.

Potilas lähetettiin terveyskeskuksesta yliopistosairaalan sisätautipäivystykseen allergisen reaktion vuoksi. Kaksi viikkoa ennen sairaalaan joutumista reumatologi oli aloittanut sulfasalatsiinin potilaan niveloireisiin. Neljä päivää ennen sairaalaan tuloa potilaalle oli ilmaantunut kovia lihaskipuja ja noussut 40 asteen kuume, minkä jälkeen ylävartalon iho oli alkanut punoittaa. Suun kipeyden vuoksi potilas ei pystynyt syömään, mutta juominen onnistui. Kurkussa oli turvotuksen tunnetta. Terveyskeskuksesta oli jo edeltävänä päivänä konsultoitu reumatologia potilaan oireista ja aloitettu prednisoloni (20 mg) suun kautta sekä tauotettu sulfasalatsiinilääkitys. Sisätautipäivystyksestä potilas ohjautui nopeasti ihotautien vuodeosastolle jatkohoitoon.

Ihotautiosastolla todettiin potilaan vapisevan kuumehorkassa, kasvot olivat turvoksissa ja huulten iho kuoriutui. Potilas pystyi puhumaan lauseita, mutta hengitys oli hankalaa (KUVA D). Ensihoidoksi annettiin hydrokortisonia 250 mg ja parasetamolia 1 g suonensisäisesti sekä desloratadiinia 10 mg suun kautta. Lisäksi aloitettiin suonensisäinen nesteytys. Verenpaine ja happikylläisyys olivat hyvät. Samana iltana todettiin aminotransferaasipitoisuuden suureneminen (TAULUKKO 3). Hoidoksi aloitettiin prednisoloni 1 mg/kg (potilaan paino 90 kg) ja desloratadiini 10 mg x 2 suun kautta sekä ihon paikallishoidoksi keskivahva glukokortikoidivoide.

Seuraavana päivänä oireet etenivät ja iho alkoi kuoriutua rintakehältä (KUVA B) ja potilas siirrettiin teho-osastolle. Potilasta hoidettiin neljän vuorokauden teho-hoitojakson jälkeen kirurgian vuodeosastolla, jossa hänet ihon voimakkaan kivun vuoksi siikutettiin ja ihoa puhdistettiin yleisanestesiassa. Potilas palasi jatkohoitoon ihotautiosastolle, jossa systeemilääkityksen lisäksi ihon paikallishoitoon käytettiin haavasidoksia, glukokortikoidi- ja perusvoiteita. Fysioterapeutti, ravitsemusterapeutti ja psykiatrinen sairaanhoitaja osallistui potilaan hoitoon. Potilaan iho kuoriutui hoitojaksolla lähes kauttaaltaan, ja esimerkiksi käveleminen ei alkuun onnistunut kivun vuoksi jalkojen ihon kuoriuduttua.

Potilaan yhtäjaksoinen sairaalahoido kesti 26 vuorokautta. Kotiutumisvaiheessa iholla esiintyi edelleen punoitusta rintakehällä, kasvoilla ja jalkapohjissa. Muita oireita ei todettu (TAULUKKO 2). Jälkipigmentaatiota ja hilseilyä todettiin raajoilla ja kämmenpohjissa. Sormien ja varpaiden kynnet irtoilivat osittain. Yleisvointi oli kuitenkin kohtalaisen hyvä. Pienenevin annoksin toteutettu prednisolonihoito jatkui yhteensä seitsemän kuukauden ajan ihotilanteen ja yleisvoinnin hiljalleen korjautuessa ja potilas toipui sairaudestaan täysin.

Potilaan oireet ja löydökset sopivat vaikeaan, vakavaan lääkeainereaktioon. Oirekuvan perusteella heräsi epäily DRESS-reaktiosta, koska alkuvaiheessa potilas

oli yleisvoinniltaan selvästi sairaampi, kuin mihin potilaan ihon tilanne olisi viittannut. Lisäksi oireiden painottuminen kasvoihin ja ylävartalolle sekä kuume sopivat DRESS-reaktioon. Limakalvohaavaumia tai nesterakuloita iholla ei todettu, mikä erotti reaktion Stevens–Johnsonin oireyhtymästä ja toksisesta epidermaalaisesta nekrolyysistä. Sulfasalatsiinin aloituksesta oli kaksi viikkoa, ja tämä viive sopi DRESS-reaktion mahdollisuuteen. Sisäelinilmentymiin sopien potilaalla todettiin maksa-arvojen suurentuminen jo sairaalaan tulopäivänä, eikä sisäelinilmentymiä kuvata liittyvän muihin vaikeisiin lääkereaktioihin. Eosinofiliaa potilaallamme ei todettu. Tämä voi johtua siitä, että potilaallemme jo ennen sairaalaan hakeutumista aloitettu ja sairaalassa suuremmalla annoksella jatkettu prednisolonihoito saattoi estää eosinofilian kehittymisen. DRESS-reaktion diagnostisen kriteeristön pisteytyksen mukaan potilaamme sai 8 pistettä, ja pisteytyksen perusteella kyseessä on tällöin varma DRESS (TAULUKKO 2 ja 3).

Diagnoosi ja erotusdiagnoosi

DRESS-reaktioon liittyy sekä oireita aiheuttavia että oireettomia piirteitä, joiden kesto ja vaikeusaste vaihtelevat. Monikeskustutkimuksessa (RegiSCAR), jossa tutkittiin lääkkeiden aiheuttamia vakavia ihoreaktioita vuosilta 2002–2009 (201 potilasta, joista 117:llä oli todennäköinen tai varma DRESS), luotiin pisteytysjärjestelmä taudin diagnosoimiseksi (TAULUKKO 2) (8,19,21).

Lääkkeiden aiheuttamien vaikeiden ihoreaktioiden (SCARS) taudinkuvissa on samankaltaisuutta ja osin päällekkäisyyttäkin (23). Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN, Lyellin oireyhtymä) ja akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) ilmaantuvat melko nopeasti lääkeaineelle altistumisen aikana tai sen jälkeen, kun taas DRESS kehittyy hitaammin. DRESS eroaa muista lääkeainereaktioista myös kestoltaan, sillä oireet voivat kestää viikoista jopa useaan kuukauteen, ja uusiutuminen on tavallista (TAULUKKO 2) (2,8,11). On myös tärkeää erottaa DRESS akuutin virusinfektion aiheuttamista iho-oireista ja vaskuliiteista, joissa esiintyy eosinofiliaa (esimerkiksi polyarteritis nodosa). Myös lupus erythematosus disseminatus (SLE), Stillin tauti, Kawasaki tauti ja stafylokokin aiheuttama ihon kuoriutuminen kuuluvat DRESS-reaktion erotusdiagnostisiin vaihtoehtoihin (2).

TAULUKKO 2. DRESS-reaktion (DRESS) diagnostiset kriteerit (Regi-SCAR-luokittelu) (19,21)

Oire	Ei	Kyllä	Ei tiedossa
Kuume $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	-1	0	-1
Imusolmukesuurentumia (≥ 2 alueella, $>1\text{cm}$)	0	1	0
Eosinofilia 700–1499 tai 10–19,90 % $\geq 1\ 500$ tai $\geq 20\ %$	0	1 2	
Atyypisiä lymfosyyttejä	0	1	0
Ihottuma > 50 % ihon pinta-alasta ≥ 2 seuraavista: ödeema, infiltraatio, purppura, hilseily Ihobiopsiassa DRESS-reaktion sopivat löydökset	0 0 -1 -1	 1 1 1	0 0 0 0
Sisäelinten manifestaatiot Yhdessä sisäelimestä Kahdessa tai useammassa	0	1 2	0
Paraneminen ≥ 15 päivässä	-1	1	-1
Muiden syiden poissulkuutkimukset Tuma-vasta-aineet Veriviljely Hepatiittiserologia Klamydia-/mykoplasma-serologia Muu serologia/PCR Jos mikään ei ole positiivinen ja ≥ 3 negatiivisia			
	0	1	0

Yhteispistemäärän tulkinta: alle 2 = ei DRESS; 2–3 = mahdollinen DRESS; 4–5 = todennäköinen DRESS; yli 5 = varma DRESS.

Ihobiopsiaa voi käyttää erotusdiagnostiikan tukena, mutta histologiset löydökset eivät ole ainoastaan DRESS-reaktiolle tyypillisiä. Histologisissa tutkimuksissa on havaittu pinnallisia, perivaskulaarisia, tiheitä ja diffuuseja lymfosyytti-infiltraatteja. Myös eosinofiileja ja histiosyyttien granulomatoottisia kertymiä voi ilmentyä (11). Tavallisin histologinen löydös on interface-dermatiitti, mutta samassakin ihonäytteessä voi eri kohdissa ilmetä eri tyyppinen histologinen kuva (24). Ranskalaistutkimuksessa kuvattiin DRESS-reaktion histologian muuntumista taudin kuluessa, mutta tämä voi

johtua myös toistetuissa biopsioissa ihonäytekohtaan sattuneesta alkuperäisestä poikkeavasta histologisesta reaktiotyypistä (24). Vaikea epidermaalinen dyskeratoosi voi korreloida vaikeampiin systeemilöydöksiin (25). Lymfosyytti-infiltraattien voimakkuuden on katsottu voivan kertoa DRESS-reaktion ja maksavaurion vaikeusasteesta (26).

Hoito ja seuranta

Mahdollisimman varhainen epäily lääkeaineen aiheuttamasta reaktiosta ja aiheuttajalääkkeen välitön lopetus ovat hoidon kulmakiviä. Taudin nopea eteneminen on tyypillistä kaikille lääkkeiden aiheuttamille vakaville ihereaktioille. Tämän vuoksi diagnoosia tulee arvioida tarvittaessa uudestaan ja tehdä uusi tilannearvio jopa parin tunnin välein kliinisen tilanteen muuttuessa (5).

Taudin vakavuuden ja harvinaisuuden vuoksi satunnaistettuja hoitokokeita ei ole tehty. Ranskan ihotautilääkäriyhdistys on vuonna 2010 koonnut taudinkuvan vakavuuden mukaan jaotellut hoito-ohjeet (27). Lievissä, mahdollisissa DRESS-tapauksissa, joissa ei ole sisäelinoireita, paikallisglukokortikoidit yhdessä H1-salpaajien kanssa voivat olla riittävä lisähoito (10,12). Ensilinjan systeemihoidona käytetään suun kautta annettavaa prednisolonia 1 mg/kg/vrk annosta hitaasti laskien, jolloin vältetään taudin aktivoituminen ja estetään sisäelinvaurioita. Kokonaishoitoaika on 3–6 kuukautta kliinisen kuvan ja laboratorioarvojen stabilisoinnista. Hoitoresistenteissä tapauksissa kolmen vuorokauden pulssihoito suonensisäisellä metyyliiprednisolonilla (30 mg/kg) voi tuoda lisätehoa (10).

Jos oireet hankaloituvat glukokortikoidihoidosta huolimatta tai ovat hankalia jo taudin toteamisvaiheessa, suonensisäistä immunoglobuliini G:tä (IVIG) on kokeiltu hengenvaarallavina hoitona, mutta näyttö sen hyödyistä on ristiriitaista (28). IVIG-hoitoa ei suositella käytettäväksi ilman samanaikaista glukokortikoidihoitoa (10,12). Yksittäistapauksissa on käytetty myös muun muassa plasmafereesia sekä immunosuppressiivisia lääkkeitä, kuten syklofosfamidia, siklosporiinia, interferonia,

TAULUKKO 3. Oman potilaan laboratoriotuloksia ja Regi-SCAR-pisteytys.

Tutkimus (viiteväli)	Lähtötilanne	Kotiutumisvaihe	Regi-SCAR pisteytys (pisteet)
fb-Leuk (3,4–8,2 x 10 ⁹ /l)	3,7	10.2	Kuume ≥38,5°: (0) Imusolmukesuurentumia: (1) Eosinofilia: (0) Atyypisiä lymfosyyttejä: (0) Ihottuma > 50 %: (1) Ödeema ja hilseily: (1) Sopiva histologia: (1) Sisäelinmanifestaatiot: (2) Paraneminen ≥15 pv:ssä: (1) Poissulikututkimukset: (1) Yhteensä: 8
B-Eos (0,01–0,4 x 10 ⁹ /l)	0.01	0.10	
B-Lymf (1,2–3,5 x 10 ⁹ /l)	0,5	3.0	
P-ALAT (10–70 U/l)	338	70	
P-ASAT (15–45 U/l)	240	19	
P-Amyl (25–120 U/l)	318	77	
P-Krea (60–100 µmol/l)	60	49	
Vasta-ainetutkimukset: A-, B-, C-hepatiitti Herpes simplex -virus 1,2 HIV Sytomegalovirus Epstein–Barrin virus	Ei tuoreeseen infektiin viittaavaa		

fb-Leuk = veren leukosyytit; B-Eos = veren eosinofiilit; B-Lymf = veren lymfosyytit; P-Alat = plasman alaniiniaminotransferaasi; P-Asat = plasman aspartaattiaminotransferaasi; P-Amyl = plasman amylaasi; P-Krea = plasman kreatiniini.

mykofenolaattimofetiilia ja rituksimabia (10). Viruslääkehoitoa tarvitaan DRESS-reaktioon vain tapauksissa, joissa on todistettavasti mukana vaikea virusreaktivaatio (5,10).

Moninaisten iho- ja systeemioireiden vuoksi hyvä yleishoito on tarpeen nestetasapainon ja ruumiinlämmön ylläpitämiseksi ihon tulehdutua ja mahdollisesti kuoriutuessa. Kuumelääkitys, suurienergiainen ravitsemus ja ihon paikallishoidot sekä suojaaminen erilaisin käärein ovat välttämättömiä hoitotoimenpiteitä. Potilaan perussairauksien hoito voi vaatia lisätoimenpiteitä esimerkiksi sydämen vajaatoiminnan hankaloituessa samanaikaisesti. Ihon paikallishoidot ja kylvettelyt saattavat onnistua hankalimmassa vaiheessa ainoastaan yleisanestesiassa ihon kivuliaisuuden ja potilaan heikon yleistilan vuoksi. Vakavan taudinkuvan vuoksi DRESS-potilaat hoidetaan yleensä teho-osastolla tai palovammayksikössä. Oirekuvan mukaan potilaan hoidossa tarvitaan eri erikoisalojen yhteistyötä.

Säännöllinen laboratorioarvojen seuraaminen ja kuvantaminen ovat tarpeen potilaan tilan arvioimiseksi (10). Turhaa ehkäisevää ja empiiristä mikrobilääkehoitoa, tulehduskipulääkkeitä ja muita uusia ei-elintärkeitä lääkkeitä tulee välttää reaktion kuluessa, jottei aiheutettaisi

taudinkuvan hankaloitumista ja sekoittumista lääkaineiden selittämättömien ristireagoitien vuoksi. Sekundaariset infektiot, perussairaudet ja taustalla olevat infektiot yhdessä korkean iän kanssa huonontavat potilaan paranemisennustetta (5,10).

DRESS-reaktiossa kuolleisuus on noin 10 %, vaikkakin korealaisessa 45 DRESS-potilaan takautuvassa aineistossa 95 % potilaista parani täysin (6,7,10).

Jatkotutkimukset

Potilaan toivuttua DRESS-reaktiosta tulee hänelle antaa ohjeet jatkossa vältettävistä lääkkeistä, ja kirjata tieto potilaskertomuksen riskietoihin. Reaktion aiheuttanutta lääkettä sekä rakenteeltaan samanlaisia lääkkeitä tulee jatkossa välttää. Uusinta-altistus voimakkaan reaktion aiheuttaneelle lääkkeelle voi johtaa kuolemaan. Haittavaikutusilmoitus epäilystä lääkaineesta on tehtävä Fimeaan. Lääkaineiden aiheuttamat ristireaktiot tuovat haasteen potilasta hoitaville klinikoille. Terveystietokanta kattaa näyttöön perustuvan tiedon lääkkeiden ristiylherkkyyksistä, jotka aiheuttavat estettävissä olevia lääkehaittoja

Ydinasiat

- ▶ DRESS-reaktio on lääkeaineen aiheuttama yleistynyt yliherkkyysoireyhtymä.
- ▶ Yleisimpiä aiheuttajalääkkeitä ovat epilepsialääkkeet, allopurinoli, sulfonamidit ja dapsoni sekä jotkut mikrobilääkkeet.
- ▶ Reaktion nopea tunnistaminen ja aiheuttajalääkkeen lopettaminen ovat hoidon kulmakiviä.

(29). Sen käyttö on suositeltavaa myös muissa lääkeainereaktioissa.

Jos kliinisesti pystytään rajaamaan epäilty aiheuttaja vain yhteen tai kahteen lääkeaineeseen, on näiden ja ristiin reagoivien lääkkeiden välttäminen jatkossa ilman lisätutkimuksia kustannusvaikuttavin toimenpide (5). Lääkeaineiden aiheuttamien vaikeiden ihoreaktioiden synn selvittelyssä lappukokeen on osoitettu toimivan parhaiten DRESS-potilailla (30). Epäillyn lääkeaineen testaamista lappukokeella suositellaan aikaisintaan noin kuuden kuukauden kuluttua oireiden paranemisesta. Lappukokeiden herkkyys vaihtelee lääkeaineesta riippuen, ja koetulos jää kielteiseksi esimerkiksi allopurinolilla ja salatsopyriinillä testattaessa (31). Lappukokeiden antaman rajallisen informaation vuoksi niitä tehdään harvoin DRESS-reaktion jälkeen, ja lääkkeen välttösuositukset pohjautuvat useimmiten kliiniseen arvioon.

DRESS-reaktioon liittyy endokrinologisia häiriöitä, joista kilpirauhasen vajaatoiminta ja diabetes voivat kehittyä kuukausien kuluttua. Tämän vuoksi potilasta tulisi seurata säännöllisesti vähintään kahden vuoden ajan (2,8).

Lopuksi

DRESS on vaikeimmillaan kuolemaan johtava lääkeaineen aiheuttama immunologinen yliherkkyysoireyhtymä. Oireina ovat korkea kuume, ihottumat, sisäelinoireet, eosinofilia ja immuunijärjestelmän häiriöt. Paikallis- ja systeemikortikosteroidit yhdistettynä tehokkaaseen yleishoitoon ovat hoidon kulmakiviä. Vaikeissa tapauksissa suonensisäinen immunoglobuliinihoito voi pelastaa hengen. Aiheuttajalääkettä tai sen kanssa ristiin reagoivia lääkkeitä ei tule potilaalle jatkossa antaa. Vaikka DRESS-reaktio on harvinainen, ja sen oireet voivat olla monimuotoiset, on sen mahdollisuus tärkeää pitää mielessä vaikeita ihoreaktioita selvitellessä. Nopea diagnosointi ja aiheuttajalääkkeen lopetus voivat estää vaikeiden sisäelinvaurioiden synnyn. ■

* * *

Kiitämme dosentti Matti Kallioista DRESS-reaktion historiaa koskevista kommentteista.

PIIA SARAJÄRVI, LL, erikoistuva lääkäri, vs. ylilääkäri
Länsi-Pohjan keskussairaala, ihotautilin poliklinikka

MINNA KUBIN, LL, erikoislääkäri

KAISA TASANEN, professori, ylilääkäri

LAURA HUILAJA, LT, erikoislääkäri, kliininen opettaja

Oulun yliopistollinen sairaala, ihotautilin klinikka
ja MRC Oulu

Oulun yliopisto, PEDEGO tutkimusyksikkö

SIDONNAISUUDET

Piia Sarajärvi: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Abbvie, Galderma, Leo Pharma)

Minna Kubin: Apuraha (Suomalais-Norjalainen lääketieteen säätiö, Suomen Ihotautilääkäriyhdistys), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novartis)

Kaisa Tasanen: Ei sidonnaisuuksia

Laura Huilaja: Luentopalkkio (UCB Pharma, Novartis), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Abbvie, Novartis)

SUMMARY

How to identify DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms?

DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) is a rare, severe multiorgan adverse drug reaction. Antiepileptic agents and antibiotics are the most frequently reported causative agents. Compared with other drug reactions, DRESS demonstrates a long latency period thus complicating recognition and diagnosis. DRESS is defined as presence of fever, skin eruption, hematologic abnormalities and systemic involvement, especially liver injury. Withdrawal of the culprit drug, commencement of systemic corticosteroid and supportive care are the mainstay of treatment. The majority of patients recover completely after drug withdrawal and appropriate therapy. Some patients suffer from chronic sequelae or even death.

KIRJALLISUUTTA

1. Lammintausta K, Alanko K. Lääkeaineiden aiheuttamat ihoreaktiot. *Duodecim* 2011;127:448–56.
2. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:693.
3. Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:6–11.
4. Trubiano JA, Aung AK, Nguyen M, ym. A comparative analysis between antibiotic- and nonantibiotic-associated delayed cutaneous adverse drug reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*, julkaistu verkossa 7.6.2016. DOI 10.1016/j.jaip.2016.04.026.
5. Roujeau JC, Haddad C, Paulmann M, Mockenhaupt M. Management of non-immediate hypersensitivity reactions to drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:473–87.
6. Nam YH, Park MR, Nam HJ, ym. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome is not uncommon and shows better clinical outcome than generally recognised. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43:19–24.
7. Hoetzenecker W, Nägeli M, Mehra ET, ym. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. *Semin Immunopathol* 2016;38:75–86.
8. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, ym. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013;169:1071–80.
9. Lin IC, Yang HC, Strong C, ym. Liver injury in patients with DRESS: a clinical study of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:984–91.
10. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:709.
11. Fernando SL. Drug-reaction eosinophilia and systemic symptoms and drug-induced hypersensitivity syndrome. *Australas J Dermatol* 2014;55:15–23.
12. Funck-Brentano E, Duong TA, Bouvresse S, ym. Therapeutic management of DRESS: a retrospective study of 38 cases. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:246–52.
13. Cacoub P, Musette P, Descamps V, ym. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011;124:588–97.
14. Choquet-Kastylevsky G, Intrator L, Chenal C, ym. Increased levels of interleukin 5 are associated with the generation of eosinophilia in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1998;139:1026–32.
15. Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, ym. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2007;157:934–40.
16. Lin YF, Yang CH, Sindy H, ym. Severe cutaneous adverse reactions related to systemic antibiotics. *Clin Infect Dis* 2014;58:1377–85.
17. Picard D, Vellar M, Janela B, ym. Recurrence of drug-induced reactions in DRESS patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:801–4.
18. Sasidharanpillai S, Binitha MP, Manikath N, Janardhanan AK. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms without skin rash. *Indian J Pharmacol* 2015;47:687–9.
19. Kardaun SH, Mockenhaupt M, Roujeau JC. Comments on: DRESS syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1000.
20. Eleni K. Dress syndrome induced by levetiracetam. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:377–8.
21. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, ym. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007;156:609–11.
22. Blumenthal KG, Youngster I, Rabideau DJ, ym. Peripheral blood eosinophilia and hypersensitivity reactions among patients receiving outpatient parenteral antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1288–94.
23. Horcajada-Reales C, Pulido-Pérez A, Suárez-Fernández R. Severe cutaneous drug reactions: do overlapping forms exist? *Actas Dermosifiliogr* 2016;107:23–33.
24. Ortonne N, Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S, ym. Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a morphological and phenotypical study. *Br J Dermatol* 2015;173:50–8.
25. Chi MH, Hui RC, Yang CH, ym. Histopathological analysis and clinical correlation of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Br J Dermatol* 2014;170:866–73.
26. Gonçalves MM, Cardoso JC, Gouveia MP, ym. Histopathology of the exanthema in DRESS is not specific but may indicate severity of systemic involvement. *Am J Dermatopathol* 2016;38:423–33.
27. Descamps V, Ben Said B, Sassolas B, ym. [Management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)]. *Ann Dermatol Venereol* 2010;137:703–8.
28. Joly P, Janela B, Tetart F, ym. Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS. *Arch Dermatol* 2012;148:543–4.
29. Xreactbase: lääkkeiden ristiylherkkyydet [verkkotietokanta]. <http://www.terveysportti.fi/terveysportti/xreactbase.koti>.
30. Barbaud A, Collet E, Milpied B, ym. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2013;168:555–62.
31. Barbaud A. Skin testing and patch testing in non-IgE-mediated drug allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:442.

Tero Taiminen

Ketamiini masennuksen hoitona

Laskimoon 1–3 kertaa viikossa annettavat ketamiini-infuusiot ovat nopein ja tehokkain käytettävissä oleva masennuksen hoitomuoto. Lyhytkestoinen ketamiinilääkitys on sekä yksisuuntaisen masennuksen että kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjaksojen käypää hoitoa. Ketamiini soveltuu hoitorésistentin masennuksen hoidon aloittamiseen, itsemurha-alttiuden lievittämiseen ja samanaikaisesta kivusta kärsivien masennuspotilaiden hoitamiseen. Pitkäaikaisen ketamiinihoidon turvallisuutta ei tunneta riittävästi. Sen mahdollisia haittoja ovat psykoosiriskin lisääntyminen, kognitiivisen suorituskyvyn heikkeneminen, huumeriippuvuuden kehittyminen, tehon hiipuminen ja hoidon loputtua masennuksen nopean uusiutumisen aiheuttama psykologinen kuormitus. Pisimmät kuvatut masennuksen ketamiinihoidot ovat kestäneet puolitoista vuotta, eikä niihin ole liittynyt vakavia haittavaikutuksia. Lyhytkestoista ketamiinihoitoa olisi tarkoituksenmukaista käyttää nykyistä enemmän. Pitkäkestoinen hoito on syytä rajata siihen perehtyneisiin psykiatrisen erikoissairaanhoidon yksiköihin.

Erilaiset masennusoireyhtymät ovat tärkeimpiä työkyvyttömyyttä ja itsemurhia aiheuttavia sairauksia. Yli puolet psykiatrisista työkyvyttömyyseläkkeistä aiheutuu masennuksesta, ja valtaosa itsemurhan tehneistä on ollut kuollessaan vaikeasti masentuneita. Suomessa vain alle kolmasosa masennuksen takia eläke-etuuksia hakeneista on saanut masennukseensa aktiivista ja eri hoitomuotoja

yhdistävää hoitoa (1). Yleisimmin käytettyihin masennuksen hoitomuotoihin liittyy rajoitteita. Masennuslääkkeiden teho on vain 0,3–0,4 (Cohenin d-luku) ja psykoterapian 0,3–0,6 (**TIETOLAATIKKO**) (1). Arviolta 20 % masennusjaksoista on lääkeresistenttejä. Tehotessaankin lääkkeet ja psykoterapia lievittävät masennusta hitaasti viikkojen kuluessa, mikä on rajoite hoidettaessa akuutisti itsemurha-altista potilasta. Tämän takia masennukseen yritetään aktiivisesti kehittää nykyistä tehokkaampia ja nopeammin vaikuttavia hoitoja.

Ketamiini kehitettiin 1960-luvulla fensylidiniinistä ja hyväksyttiin Yhdysvalloissa anesteetiksi vuonna 1970 (2). Ketamiini stimuloi verenkiertoa eikä lamaa hengityselimistöä, ja se otettiin Vietnamin sodassa käyttöön kenttäänesteetiksi. Sitä on 1970-luvulta alkaen käytetty huumausaineena, ja 1990-luvulla sen käyttö kroonisen kivun hoidossa alkoi yleistyä. Kipupotilaita hoidettaessa huomattiin sattumalta, että laskimoon annettava ketamiini lievittää myös samanaikaista masennusta. Vuonna 2000 julkaistiin ensimmäinen lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus ketamiinista masennuksen hoidossa, minkä jälkeen sen tutkiminen ja kliininen käyttö masennuksen hoidossa ovat

TIETOLAATIKKO. Cohenin d-luku ja vaikutuksen koko (1).

Tehon mittarina on käytetty Cohenin d-luvulla ilmaistua vaikutuksen kokoa (effect size). Cohenin d-luku tarkoittaa hoitoryhmän ja lumeryhmän välistä eroa keskihajontayksikköinä.

Luku 0,2 on pieni ja vastaa 15- ja 16-vuotiaiden tyttöjen keskimääräistä pituuseroa väestössä.

Luku 0,5 on keskitasoinen ja vastaa 14- ja 18-vuotiaiden tyttöjen pituuseroa.

Luku 0,8 taas on suuri ja vastaa 13- ja 18-vuotiaiden tyttöjen pituuseroa.

Psykiatristen hoitojen tehoksi jo harvinainen d-luku 1,7 vastaa naisten ja miesten pituuseroa.

nopeasti lisääntyneet (3). Masennuksen ohella ketamiinia on psykiatriassa tutkittu pakko-oireisen häiriön, kokaiiniriippuvuuden ja traumaperäisen stressireaktion hoidossa.

Ketamiinin vaikutusmekanismi

Ketamiini on eksitatorisen N-metyyli-D-asparagiinihapporeseptorin (NMDA) kilpailematon antagonist, jonka tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. Glutamaattireseptorien ohella ketamiini vaikuttaa ainakin opioidireseptoreihin ja katekoliamiinivälitteisiin synapseihin (2). Keskeisenä ketamiinin teholla masennuksen hoidossa pidetään α -amino-3-hydroksi-5-metyyli-4-isoksatsolipropionihapporeseptorien (AMPA) aktiivisuuden lisääntymistä, solunsäisen mTOR-polun (sirolimuusin mekaaninen kohde) aktivoitumista, neuronien synapsivälityksen tehostumista ja aivojen muovautuvuuden lisääntymistä (4,5). On mahdollista, että erityisesti ketamiinin aineenvaihduntatuote hydroksinorketamiini on tärkeä tekijä ketamiinin masennusta lievittävässä vaikutuksessa (6). Ketamiinin masennusta lievittävä vaikutus on yhteydessä somatosensoristen herätekenttien voimistumiseen magnetoenkefalografiassa (MEG) jo kuuden tunnin kuluttua ketamiinin antamisesta (7). Ketamiini vahvistaa etuaivokuoren, häntätumakkeen (nucleus caudatus) ja aivosaaressa (insula) välisiä toiminnallisia yhteyksiä ja laskee transkraniaalisella magneettistimulaatiolla (TMS) mitattua motorista kynnystä (8,9). Motorisella kynnyksellä tarkoitetaan magneettikentän voimakkuutta, jolla saadaan liikevaste puolessa stimulointikerroista. Näiden havaintojen otaksutaan ilmentävän ketamiinin aiheuttamaa synaptisten yhteyksien, aivokuoren ärtyvyyden ja aivojen muovautuvuuden lisääntymistä.

Ketamiinin mahdolliset haittavaikutukset aivoihin ja huumeikäyttö

Vuonna 1989 todettiin suurten ketamiiniantosten aiheuttavan rottien aivoissa ensimmäisen kuvaajansa mukaan nimettyjä Olneyn vaurioita, joissa aivojen pihtipoimun takaosan (gyrus cinguli) ja aivokurkiaisien paksuntuman

(splenium corporis callosi) aivosolut tuhoutuivat (10). Apinoilla ketamiini on neurotoksista, jos annos on suurempi kuin 10 mg/kg. Ketamiinin huumeikäyttäjillä on todettu avaruudellisen muistin heikentymistä ja harmaan aineen katoa aivojen etuaivokuorella (11,12). Masennuksen hoidossa käytetyt ketamiinin kerta-annokset eivät heikennä neuropsykologista suorituskyyä (13). Anestesiassa ketamiinia käytetään 2–4 suuremmilla annoksilla kuin masennuksen hoidossa, eikä näiden annosten ole raportoitu aiheuttaneen neuropsykologisen suorituskyyvyn heikkenemistä tai aivojen vaurioitumista. Onkin todennäköistä, että ketamiini on neurotoksista vasta masennuksen hoitoannoksia huomattavasti suurempina pitoisuuksina.

Skitsofreniaan on yhdistetty NMDA-reseptorin toimintahäiriö, ja huumeena käytettyjen suurten ketamiiniannosten aiheuttama psykoosi muistuttaa skitsofreenista psykoosia (14). Jo tavanomaisina masennuksen hoitoannoksina ketamiini aiheuttaa osalle potilaista aistiväärityksiä ja euforiaa, ja ketamiinia huumeena käyttävistä noin kolmasosa sairastuu psykoosiin (15).

Eläinkokeissa ketamiini aiheuttaa itseannostelua, mitä pidetään merkinä riippuvuudesta, ja erityisesti Kaakkois-Aasiassa, Isossa-Britanniassa ja Yhdysvalloissa se on yleisesti käytetty huumausaine (2). Suomessa ketamiinin käyttö huumeena on ollut harvinaista. Tapausselostuksissa on kuvattu masennuksen lääketieteellinen hoidon tai itsehoidon ketamiinilla synnyttäneen ketamiiniriippuvuuden (16,17).

Nykytiedon valossa näyttää siltä, että ainakin alle kahden viikon pituiset masennuksen ketamiinihoidot ovat turvallisia (18–22). Toistuvien ketamiini-infusioiden pitkäaikais- ja turvallisuutta ei kuitenkaan tunneta riittävästi. Pitkäkestoiseen ketamiinihoitoon liittyviä mahdollisia psykiatrisia haittoja ovat psykoosiriskin lisääntyminen, kognitiivisen suorituskyyvyn heikkeneminen ja huumeriippuvuuden kehittyminen.

Ketamiinin annostelu masennuksen hoidossa

Suurin osa aihetta käsittelevistä tutkimuksista on tehty laskimoon hitaasti annettavalla

TAULUKKO 1. Masennuksen ketamiinihoidon toteuttaminen Tyksin yleissairaalapsykiatrian osastolla.

Ketamiinihoitoon perehtynyt psykiatrian erikoislääkäri arvioi potilaan soveltuvuuden (ks. vasta-aiheet, **TAULUKKO 2**).

Potilasta informoidaan pitkäkestoisen hoidon kokeellisesta luonteesta ja sen mahdollisista haitoista, minkä jälkeen häneltä pyydetään hoitoon suullinen tietoinen suostumus, joka kirjataan potilaskertomukseen.

Ennen hoitoa tutkitaan EKG, mitataan verenpaine, tehdään virtsan huumeselont, otetaan virtsan seulontanäyte ja mitataan plasman GT- ja seerumin AFOS- ja ALAT-arvot.

Masennuksen vaikeusaste arvioidaan Montgomery-Åsbergin depressioasteikolla (MÅDRS-haastattelu) ja Beckin masennustestillä (BDI-itsearviointi).

Psykiatrinen sairaanhoitaja antaa potilaalle infuusiopumpun avulla fysiologiseen keittosuolaliuokseen sekoitettua raseemista ketamiinia 0,5 mg/kg tasaisena 40 minuutin infuusiona. Annosta hyvin ylipainoiselle potilaalle laskettaessa ketamiiniannos määritetään sen painon mukaan, jolloin kyseisen potilaan painoindeksi olisi 30.

Infuusion aikana seurataan verenpainetta.

Hoidon jälkeen potilasta seurataan sairaalassa vähintään neljän tunnin ajan.

Jos hoitovaste on selvä, potilas voi saada ensimmäisten 1–2 viikon ajan kaksi hoitokertaa viikossa.

Hoitoa jatketaan tavallisesti kerran viikossa.

Jos potilas on hyötynyt hoidosta merkittävästi viimeistään kolmannen hoitokerran jälkeen, hoidon pituus on kaikkiaan 3 kk (12–14 hoitokertaa).

Psykiatrian erikoislääkärin arvion perusteella hoitokertojen tiheyttä ja hoitojakson pituutta voidaan tarvittaessa muuttaa.

Jos hoidon aikana havaitaan merkkejä somaattisista tai psykiatrisista haittavaikutuksista (**TAULUKKO 2**), hoito keskeytetään siihen saakka, kunnes psykiatrian erikoislääkäri on arvioinut tilanteen.

Hoitojakson aikana tarkistetaan kuukausittain EKG, virtsan seulontanäyte, plasman GT-pitoisuus sekä seerumin AFOS- ja ALAT-pitoisuudet.

Hoitojakson jälkeen potilaan on mahdollista saada uusi ketamiinihoitosarja aikaisintaan 6 kk:n kuluttua.

Yli 3 kk:n pituisissa hoidoissa arvioidaan potilaan muistia kerran viikossa sairaanhoitajan haastattelulla, ja kerran kuukaudessa tehdään suppea neuropsykologinen tutkimus, kvantitatiivinen EEG ja arvioidaan kognitiiviset herätepotentiaalit poikkeamanegatiivisuus MGN ja P300.

raseemisella ketamiinilla. Suun kautta otetun ketamiinin biologinen hyötyosuus on vain 16 %, eikä sitä tässä muodossa ole käytetty masennuksen hoidossa. Ketamiinin tehoa masennuksen hoidossa on tutkittu lihakseen

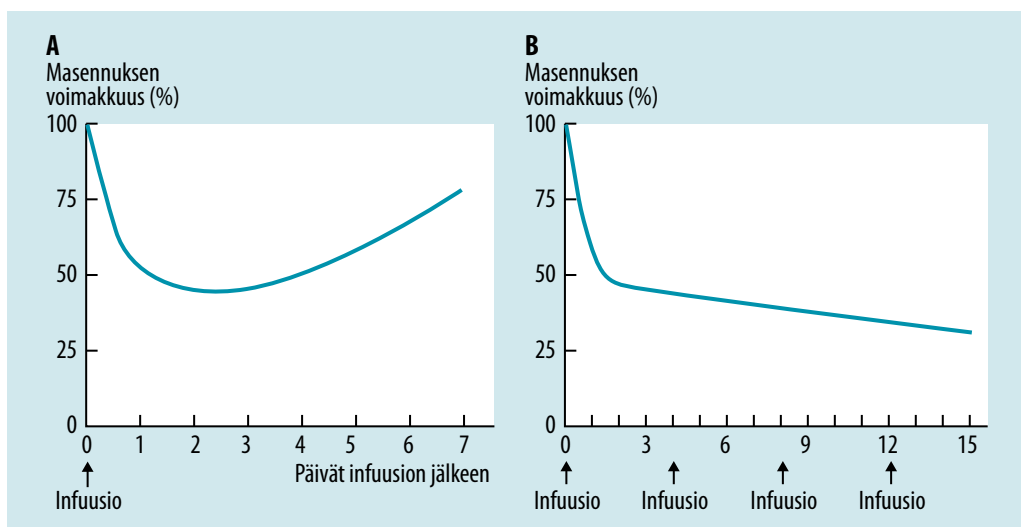
ruiskutettavalla (hyötyosuus 50–95 %), kielen alta imeytyvällä (hyötyosuus 30 %), ihon alle ruiskutettavalla (hyötyosuus 50 %) ja nenän kautta otettavalla (hyötyosuus 45–50 %) ketamiinilla (23,24,25). Huumeikäytössä ketamiinia otetaan tavallisimmin nenän kautta, koska nopeasti laskimoon annettu ketamiini aiheuttaa käyttäjälle psykedeelisen tilan sijasta usein tajuttomuuden. Tämän takia nenän kautta otettu ketamiini on huumeikäytössä laskimoon annettavaa houkuttelevampi vaihtoehto, mikä saattaa olla pulmallista masennuksen hoidossa. Ketamiinin ja sen aineenvaihduntatuotteen norketamiinin puoliintumisaika on 2–4 tuntia.

Sekä valmistuneissa masennustutkimuksissa että masennuksen kliinisessä hoidossa yleisin annostelutapa on antaa potilaalle fysiologiseen keittosuolaan laimennettua raseemista ketamiinia 0,5 mg/kg tasaisena 40 minuutin infuusiona laskimoon infuusiopumpun avulla. Masennuksen ketamiinihoito Tyksin yleissairaalapsykiatrian osastolla on kuvattu **TAULUKKO 1**. Näyttää siltä, että hoidettaessa masennusta ketamiini-infuusiolla kullakin potilaalla on optimaalinen ketamiinin annosikkunansa, jota suuremmat tai pienemmät annokset ovat teholtaan heikompia (21,23).

Ketamiinin R-enantiomeerin on eläinkokeiden perusteella otaksuttu tehoavan S-ketamiinia paremmin masennukseen ja aiheuttavan vähemmän psykotomimeettisiä haittavaikutuksia (6,26). Anesteettina yleisimmin käytetty S-enantiomeeri sitoutuu NMDA-reseptoreihin kolme kertaa R-muotoa voimakkaammin. Tuoreessa tutkimuksessa S-ketamiini osoittautui masennuksen hoidossa yhtä tehokkaaksi kuin raseeminen ketamiini, ja Yhdysvaltojen hallituksen tutkimusrekisteriin on ilmoitettu toistakymmentä S-ketamiinin tehoa masennuksen hoidossa selvittävää tutkimusta (27).

Ketamiinin teho masennukseen lyhyellä aikavälillä

Ketamiinin keskimääräinen teho masennukseen kerran ja kahdesti viikossa annettuna on esitetty **KUVISSA A** ja **B**. Ketamiini tehoaa hyvin nopeasti, kertainfuusion vaikutus eroaa lumes- ta jo kaksi tuntia infuusion päättymisestä. Teho



KUVA. Masennuksen oireiden lievittyminen lähtötilanteeseen verrattuna, kun potilaalle annetaan raseemista ketamiinia 0,5 mg/kg 40 minuutin aikana kerta-annoksena (A) ja kaksi kertaa viikossa kahden viikon ajan (B). Kuvat perustuvat ketamiinin käytöstä masennuksessa julkaistuihin lumekontrolloituihin ja satunnaistettuihin tutkimuksiin sekä Tyksin yleissairaалapsykiatrian osaston kokemuksiin.

on suurimmillaan 1–3 päivää infuusion jälkeen ja heikkenee 5–10 päivän kuluttua infuusiosta (**KUVA A**). Kertainfuusion jälkeinen vastekäyrä on ketamiinille niin luonteenomainen, että potilaan ketamiini-infuusion jälkeen päivittäin tekemiä masennusoireidensa itsearviointeja (esimerkiksi Beckin masennustesti, BDI) voidaan käyttää ketamiinin vaikutuksen erottamiseen lumevaikutuksesta (**KUVA A**). Joillakin potilailla kertainfuusion teho saattaa osittain säilyä kolmekin viikkoa. Jos ketamiini-infusioita annetaan kahdesti (**KUVA B**) tai kolmesti viikossa, ei masennusta lievittävä vaikutus ehdi heiketä infusioiden välillä (27). Uusimmissa tutkimuksissa aktiivisena lumelääkkeenä on käytetty midatsolaamia, koska valtaosa potilaista kykenee erottamaan ketamiinin psykotomimeettiset vaikutukset inaktiivisesta lumeesta.

Näyttö ketamiinin tehosta masennukseen lyhyellä aikavälillä on hyvä, tätä katsausta kirjoitettaessa aiheesta on ilmestynyt yhdeksän meta-analyysia. Satunnaistettuihin ja lumekontrolloituihin tutkimuksiin on osallistunut yli 500 potilasta, ja tulokset ovat olleet yhteneviä. Ketamiinin teho infuusiota seuraavina kolmena päivänä on vaihdellut 0,9:stä 1,4:ään, ja hoitovasteen (masennusoireet lievittyvät vähintään puoleen lähtötilanteesta) saavuttamisen NNT-

luku on vaihdellut 2:sta 5:een (5,19,20,21,28–33). Yli puolet potilaista saa ketamiinista hoitovasteen, ja noin kolmasosa saavuttaa elpymän. Masennuksen elpymän määrittely vaihtelee, ja kun masennuksen oireiden voimakkuuden mittaamiseen käytetään MÅDRS-asteikon kokonaispistemäärää, määritelmä on tavallisesti lukua 10 pienempi arvo (19,21,32). Ketamiini on lyhyellä aikavälillä nopeimmin vaikuttava ja tehokkain akuutin masennuksen hoitomuoto. Se on tehokkaampaa kuin navigoitu sarjamagneettistimulaatio (rTMS, teho 0,6) tai sähköhoito (ECT, teho 0,9) (1).

Ketamiini tehoaa yksisuuntaisen masennuksen ohella myös kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjaksoihin (19,20,28–30,33). Hoitoresistenttien masennusjaksojen hoidon lisäksi ketamiinia käytetään itsemurhaa yrittäneiden masennuspotilaiden akuuttihoitohoidossa. Ketamiini vähentää itsemurha-alttiutta 1–2 päivän kuluessa infuusiosta (34). Sähköhoidon tehoa on pyritty parantamaan käyttämällä ketamiinia anesteettina, mutta tutkimusten tulokset ovat olleet ristiriitaisia (20,28,32). Ketamiini tehoaa usein aiemmin masennuslääkkeille ja sähköhoidolle resistentteihin potilaisiin, ja sitä on käytetty yksittäisten potilaiden hoidossa samanaikaisesti masennuksen sarjamagneettis-

timulaation ja aivojen syvästimulaation (DBS) kanssa (28,35). Ketamiinin kertainfuusio näyttää nopeuttavan samanaikaisesti aloitetun masennuslääkkeen tehon alkamista ja lisäävän sen tehoa (36). Masennuksen ketamiinihoitoa voidaan käyttää samanaikaisesti masennus-, psykoosi-, mielialaa tasaavien ja ahdistusta lievittävien lääkkeiden kanssa.

Ketamiinin pitkäaikaiskäyttö masennuksen hoidossa

Akuutin itsemurha-alttiuden lievittämiseksi käytetään useimmiten kertainfuusiota, mutta hoitoresistenttiä masennusta hoidettaessa infuusioita annetaan tavallisesti 1–2 kertaa viikossa suunnitellun pituisen ajan. Vaikka lyhytkestoisia, 1–6 hoitokerran ketamiinihoitoja on tutkittu runsaasti, ei toistaiseksi ole valmistunut yhtään satunnaistettua ja lumekontrolloitua tutkimusta yli kahden viikon pituisesta ketamiinihoidosta. Tapausselostuksissa ja tapausselostussarjoissa on kuvattu pisimmillään puolentoista vuoden pituisista hoitoja (37,38). Ketamiinin mahdolliset haittavaikutukset eli neuropsykologisen suorituskyvyn heikkeneminen, altistuminen psykoosille, riippuvuuden kehittyminen ja ehkä syöpäriskin lisääntyminenkin, liittyvät erityisesti pitkäaikaiskäyttöön (37). Masennuksen pitkäaikaishoidossa näitä haittoja ei ole havaittu.

Tyksin yleissairaalapysykiatrian osasto aloitti ensimmäisenä Suomessa masennuksen ketamiinihoidot vuonna 2000. Koska hoidon pitkäaikaisturvallisuudesta ei tiedetty riittävästi, rajasimme kertaviikkoisten hoitojen keston kolmeen kuukauteen, ja pidempiä hoitoja olemme antaneet ainoastaan erikoistilanteissa. Vaikka kahdesti viikossa antamalla päästään kertaviikkoista antamista tasaisempaan ja usein myös hieman parempaan hoitotulokseen (KUVA B), päädyimme kuitenkin aluksi ketamiinin kertaviikkoiseen antamiseen. Käytämme ketamiinia aina yhdessä masennuksen muiden hoitomuotojen kanssa ja pyrimme additiiviseen vaikutukseen. Kolmen kuukauden hoito antaa

riittävästi aikaa muiden samanaikaisten hoitojen vaikutuksen alkamiselle. Kertaviikkoisella hoidolla pyrimme myös pitämään ketamiinin määrän mahdollisimman pienenä. Masennusoireiden voimistuminen ennen seuraavaa viikkoista infuusiota myös valmistaa potilasta henkisesti hoidon loppumista mahdollisesti seuraavaan masennuksen nopeaan uusiutumiseen (KUVA A). Tyksin pisin yhtäjaksoinen masennuksen kertaviikkoinen ketamiinihoito kesti yhdeksän kuukautta, ja muutamat potilaat ovat saaneet useita kolmen kuukauden hoitosarjoja puolen vuoden välein ilman merkittäviä haittavaikutuksia.

Jotkin yhdysvaltalaiset yksiköt aloittavat ketamiinihoidon kahdesti viikossa annettavilla infuusioilla ja siirtyvät myöhemmin kertaviikkoihin infuusioihin. Tämä saattaa jonkin verran lisätä hoidon tehoa sen alkuvaiheessa (KUVA B).

Toisaalta kahdesti viikossa antaminen vaikeuttaa luvemasteen erottamista ketamiinivasteesta ja lisää käytetyn ketamiinin kokonaismäärää. Lyhytkestoiseen akuutin itsemurha-alttiuden lievitykseen kahdesti viikossa antaminen soveltuu erityisen hyvin.

Myös oma yksikkömme on hiljan siirtynyt käytäntöön, jossa selvän hoitovasteen saavuttaneet potilaat saavat hoidon alussa ketamiinia kahdesti viikossa 1–2 viikon ajan.

Pitkäaikaaisessa huumeikäytössä ketamiinin psykotomimeettinen teho vähitellen heikkenee, ja monet käyttäjistä sairastuvat masennukseen (15,16,39). Vaikuttaa siltä, että osalla potilaista myös ketamiinin masennusta lievittävä teho heikkenee pitkäaikaaisessa hoidossa (39). Hoidon rajoitetun keston ja mahdollisen tehon hiipumisen takia ketamiinia on tarkoituksenmukaisinta käyttää masennuksen hoidossa yhdessä muun hoidon ja kuntoutuksen, esimerkiksi psykoterapian tai työkokeilun kanssa.

Ketkä hyötyvät ketamiinista?

Kipua lievittävän vaikutuksensa takia ketamiini soveltuu erityisen hyvin samanaikaisesta kivusta kärsivien masennuspotilaiden hoitoon. Tutkimukset masennuksen ketamiinihoitovasteen

Ketamiini tehoaa usein aiemmin masennuslääkkeille ja sähköhoidolle resistentteihin potilaisiin.

ennustamisesta ovat käsitelleet kertainfuusiota ja olleet potilasmääriltään pieniä, eikä niiden tuloksia ole vielä hyödynnetty käytännössä. Hyvää vastetta ketamiiniin ovat ennustaneet lisääntynyt syväunen määrä, plasman pieni seriinipitoisuus, perinnöllinen alttius alkoholi-riippuvuuteen, suuri painoindeksi, hidastunut kognitiivinen prosessointinopeus ja itsemurhayritysten puuttuminen (13,40,41,42). Syväunen määrä saattaa olla yhteydessä neuroplastisuuteen, ja seriini on tärkeä NMDA-reseptorien toiminnalle (40,41). Suuren painoindeksin yhteys ketamiinin hyvään tehoon liittyyneen annoksen arviointiin. Omassa yksikössämme käytämme hyvin ylipainoisten potilaiden ketamiiniannoksen laskemiseksi sitä painoa, jonka mukaan heidän painoindeksinsä olisi 30. Hidastunut kognitiivinen prosessointinopeus heijastaa masennuksen vaikeutta. Vaikeimmin masentuneet potilaat hyötyvätkin yleensä eniten biologisista hoidoista. Aiempien itsemurhayritysten hoitovastetta heikentävä vaikutus selittyyneen sillä, että ne ovat usein yhteydessä persoonallisuushäiriöihin, joiden vaste biologisiin hoitoihin on usein heikko. Perinnöllinen alttius alkoholi-riippuvuuteen näyttää myös pidentävän ketamiinihoidon vastetta (43). Alkoholi on heikko NMDA-reseptorin antagonisti, ja NMDA-reseptorin geneettinen monimuotoisuus saattaa selittää, miksi perinnöllinen alttius alkoholismiin on yhteydessä hyvään ja tavanomaista pidempään ketamiinivasteeseen (42). Ketamiinista voivat hyötyä erityisesti vaikeasti masentuneet ja persoonallisuudeltaan terveet potilaat.

Ketamiinin haitta- ja sivuvaikutukset

Masennuksen ketamiinihoidon vasta-aiheilla pyritään välttämään haittavaikutusten ilmaantumista. Tyksissä käytössä olevat vasta-aiheet on kuvattu **TAULUKOSSA 2**. Ketamiinin huumeikäyttö on aiheuttanut virtsarakon ja virtsateiden haavaumia, joiden oireita ovat tihentynyt virtsaamistarve, kipu virtsatessa ja verivirtsaisuus (2). Haavaumat saattavat pahimmillaan johtaa pysyvään virtsateiden tai munuaisten vaurioitumiseen. Ketamiinin huumeikäyttö aiheuttaa

TAULUKKO 2. Masennuksen ketamiinihoidon vasta-aiheet Tyksin yleissairaalapysykiatrian osastolla.

Ehdottomat vasta-aiheet

Naisilla raskaus tai ehkäisyin puuttuminen
Aiempi tai nykyinen skitsofreeninen psykoosi
Huumeriippuvuus
Voimakkaat katatoniset oireet
Verta virtsassa tuntemattomasta syystä
Epäily siitä, ettei potilas kykene psykologisesti kestämään masennuksen mahdollista voimistumista hoidon päättymisen jälkeen

Suhteelliset vasta-aiheet

Somaattinen sairaus, jota ketamiini saattaa pahentaa: kohonnut verenpaine, hoitamaton sydänsairaus, kohonnut silmänpaine, maksan vajaatoiminta, akuutti intermittoiva porfyria, epilepsia ja kilpirauhasen liikatoiminta, virtsarakon, virtsateiden ja munuaisten sairaus
Suurentuneet maksa-arvot
Aiempi huumeiden käyttö
Lisääntynyt psykoosialttius
Masennuksen oireiston katatoniset piirteet

osalle käyttäjistä ”k-kramppeja”, voimakkuudeltaan vaihtelevia vatsan alueen koliikkimaisia kipuja. Tilaan saattaa liittyä maksa-arvojen suurenemista ja sappiteiden laajenemista (2). Masennuksen ketamiinihoitojen ei ole kuvattu aiheuttavan haittoja virtsateille, suolistolle, maksalle tai sappiteille. Käytännössä masennuksen ketamiinihoidon merkittävimmät haittavaikutukset ovat psykologisia (5). Osa potilaista ei kestä sitä, että he saavat pitkään kestäneeseen masennukseensa ainoastaan väliaikaisen avun, jonka jälkeen oireet nopeasti palaavat. Ennen ketamiinihoitoa on tärkeää pyrkiä kartoittamaan potilaan psyykkiset voimavarat kohdata mahdollinen tilanne, jossa masennus uusiutuu nopeasti hoidon lopettamisen jälkeen.

Ketamiini-infusion haittavaikutukset ovat tavallisesti niin lieviä, että tutkimuksissa ketamiinia ja lumetta saaneiden välillä ei ole ollut eroa hoidon keskeyttäneiden määrässä (19). Tavallisimpia haittavaikutuksia infuusion aikana ovat verenpaineen lievä kohoaminen ja sykkeen lievä tiheneminen, aistiväärästymät, näön hämärtyminen, päänsärky, dysforia, ahdistus ja lievä euforia (21,31,32). Kun ketamiinia annetaan hitaasti laskimoon, haittavaikutukset

Ydinasiat

- » Laskimoon 1–3 kertaa viikossa annettavat ketamiini-infuusiot ovat nopeimmin vaikuttava, tehokkain ja halpa masennuksen hoitomuoto.
- » Lyhytkestoinen ketamiinihoito on käypää hoitoa, ja sitä olisi hyvä käyttää nykyistä enemmän.
- » Ketamiini soveltuu erityisesti hoitoresistentin masennuksen hoidon käynnistämiseen, itsemurha-alttiuden nopeaan lievittämiseen ja samanaikaisesta kivusta kärsivien masennuspotilaiden hoitamiseen.
- » Pitkäkestoisen ketamiinihoidon turvallisuutta ei tunneta riittävästi, ja se on vielä kokeellista.

lakkaavat tavallisesti heti infuusion päätyttyä. Kokemukseni mukaan ketamiini-infuusion aikaiset aistivääristymät saattavat aiheuttaa ahdistusta erityisesti hyvin nuorille potilaille. Jos ketamiini-infuusioita toistetaan, psykotomimeettiset haittavaikutukset lievittyvät tavallisesti kerta kerralta hieman. Yksittäinen ketamiini-infuusio ei heikennä neuropsykologista suorituskykyä (13). Kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheesta kärsivälle potilaalle ketamiini saattaa laukaista lyhytkestoisia maanisia oireita, mutta vaikuttaa siltä, ettei ketamiini provosoi kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteydessä maniaa tavanomaisia masennuslääkkeitä useammin (21). Masennuksen ketamiinihoidon ei ole toistaiseksi havaittu aiheuttavan psykooseja. Tämä selittyy sillä, että aiempi psykoosi tai huumeiden käyttö on ollut tutkimuksiin osallistumisen vasta-aihe.

Ketamiinin asema masennuksen hoidossa

Näyttö lyhytkestoisen masennuksen ketamiinihoidon tehokkuudesta ja turvallisuudesta on lisääntynyt nopeasti. Viimeisimmässä kotimaisessa masennuksen Käypä hoito -päivityksessä ketamiinin näytönasteeksi on arvioitu B.

Vaikka masennus ei vielä missään maassa ole ketamiinin virallinen käyttöaihe, on näytönaste lyhytkestoisesta ketamiinilääkityksestä sekä yksisuuntaisen masennuksen että kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjaksojen hoidossa arvioni mukaan jo A. Luokitus A soveltuu kuitenkin ainoastaan alle kahden viikon pituisiin hoitoihin. Kontrolloitujen tutkimusten puuttessa masennuksen pitkäaikaisen ketamiinihoidon näytönaste on arvioni mukaan C. Kliinikon kannalta tämä merkitsee sitä, että akuutin itsemurha-alttiuden lievittäminen tai hoitoresistentin masennuksen hoidon käynnistäminen neljällä ketamiini-infusiolla kahden viikon kuluessa on käypää hoitoa. Toisaalta hoitoresistentin masennuksen kolmen kuukauden pituinen viikoittainen ketamiinihoito on edelleen kokeellista hoitoa, jonka kokeellisesta luonteesta ja riskeistä tulee informoida potilasta.

Yhdysvalloissa on herännyt kasvava huoli siitä, että ketamiinin käyttö masennuksen hoidossa on lisääntynyt erityisesti yksityisvastaanotoilla, mikä on aiheuttanut ongelmia: potilaiden arviointi ennen hoitoa ja hoidon aikainen seuranta on ollut toisinaan puutteellista (17,44). Valveutuneet ja nettiä seuraavat potilaat ovat lukeneet ketamiinista ja osaavat ehdottaa sitä lääkärilleen, ja toisaalta Yhdysvaltojen julkisessa terveydenhuollossa ei ole ohjeita tai suosituksia masennuksen ketamiinihoidosta. Ketamiini on nopeutensa ja tehokkuutensa lisäksi halpa masennuksen hoitomuoto, tavanomainen hoitoannos raseemista ketamiinia maksaa alle 15 euroa. Ketamiinin käyttöä masennuksen hoidossa olisi Suomessakin syytä lisätä. Yhdysvalloista saatujen kokemusten ja ketamiinin käyttöön liittyvien mahdollisten haittojen takia hoidot ja potilaiden seuranta olisi mielestäni tarkoituksenmukaisinta ja turvallisinta toteuttaa julkisessa psykiatrisessa erikoissairaanhoidossa.

Lopuksi

Masennusta tulisi hoitaa nykyistä aktiivisemmin, ja sen kroonistuminen tulisi pyrkiä estämään. Tämä olisi koko yhteiskunnan etu, koska parantuneiden hoitotulosten tuomat säästöt sairauslomissa, eläkkeissä ja itsemurhien vähe-

nemisessä kattaisivat moninkertaisesti nykyistä aktiivisemman hoidon aiheuttamat kustannukset (1). Lyhytkestoinen ketamiinihoito on nopein ja tehokkain keino hoitaa masennusta lyhyellä aikavälillä, ja sen käyttöä psykiatrisessa erikoissairaanhoidossa tulisi lisätä. Ketamiini soveltuu erityisen hyvin akuutin itsemurha-alttiuden lievittämiseen ja hoitoresistentin masennuksen tehostetun hoidon käynnistämiseen osana muita hoitomuotoja. Tieto ketamiinin pitkäaikaiskäytön turvallisuudesta on kuitenkin puutteellista. Lääketeollisuus kehittää useita uusia ketamiinin kaltaisesti vaikuttavia lääkkeitä, joista osa on jo toisen ja kolmannen faasin tutkimuksissa. On mahdollista, että nämä uudet lääkkeet tulevat tulevaisuudessa merkittävästi tehostamaan masennuksen hoitoa. Uusien lääkkeiden tulo markkinoille saattaa kuitenkin kestää vuosia. Siksi olisi tarpeen nopeasti tut-

kia ketamiinin tehon säilymistä ja turvallisuutta masennuksen pitkäaikaishoidossa. ■

* * *

Kiitän erikoislääkäri Jaakko Paavilaista ja Tyksin yleissairaalapyskiatrian osaston PT715 henkilökuntaa ennakkoluulottomuudesta ja aktiivisuudesta uuden hoitomenetelmän käyttöönotossa.

TERO TAIMINEN, LT, psykiatrian dosentti, osastonylilääkäri

Tyks, yleissairaalapyskiatrian osasto PT715
Aikuispsykiatrian erityispalveluyksikkö
Turku

SIDONNAISUUDET

Apuraha (Sooma Oy), Asiantuntijapalkkio (Asianajotoimisto Jarkko Männistö Oy, Lääketeollisuuden tutkimussäätiö, Pfizer), työsuhde (Turun yliopisto), luentopalkkio (Astra-Zeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Efeko, Eisai, GlaxoSmithKline, Helsingin kaupunki, Helsingin yliopisto, Janssen-Cilag, Lilly, Lundbeck, Mega Electronics Ltd, Nexstim Oy, Orion Pharma, Pfizer, Professio Finland, Schering-Plough, Suomen Lääkäriliitto, Turun kaupunki, Turun yliopisto), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Kustannus Oy Duodecim), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (GlaxoSmithKline, Lundbeck, Pfizer)

SUMMARY

Ketamine as treatment for depression

Ketamine infusions administered intravenously 1 to 3 times per week are the quickest and most effective treatment for depression. Short-course ketamine medication is established treatment both for unipolar depression and depressive episodes of bipolar affective disorder. Ketamine is suitable for initiating the treatment for treatment-resistant depression, alleviation of suicidal tendencies, and treatment of depressive patients suffering from simultaneous pain. The safety of prolonged treatment with ketamine is not known to a sufficient degree. However, even long periods (up to 1.5 years) of ketamine treatment have not been associated with adverse effects. It would be appropriate to use short-course ketamine treatment more often than is currently done.

KIRJALLISUUTTA

1. Taiminen T. Lääkeresistentin masennuksen hoito. *Duodecim* 2013;129:2149–56.
2. Sassano-Higgins S, Baron D, Juárez G, ym. A review of ketamine abuse and diversion. *Depress Anxiety* 2016;33:718–27.
3. Berman RM, Cappiello A, Anand A, ym. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;47:351–4.
4. Li N, Lee B, Liu RJ, ym. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* 2010;329:959–64.
5. Caddy C, Giaroli G, White TP, ym. Ketamine as the prototype glutamatergic antidepressant: pharmacodynamic actions, and a systematic review and meta-analysis of efficacy. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014;4:75–99.
6. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, ym. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature* 2016;533. DOI 10.1038/nature17998.
7. Cornwell BR, Salvatore G, Furey M, ym. Synaptic potentiation is critical for rapid antidepressant response to ketamine in treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2012;72:555–61.
8. Abdallah CG, Averil LA, Collins KA, ym. Ketamine treatment and global brain connectivity in major depression. *Neuropsychopharmacology*, julkaistu verkossa 12.10.2016. DOI 10.1038/npp2016.186.
9. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, ym. Ketamine increases human motor cortex excitability to transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 2003;547(Pt 2):485–96.
10. Olney JW, Labruyere J, Price MT. Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science* 1989;244:1360–2.
11. Morgan CJA, Dods CM, Furby H, ym. Long-term heavy ketamine use is associated with spatial memory impairment and altered hippocampal activation. *Front Psychiatry* 2014;5:149.
12. Liao Y, Tang J, Corlett PR, ym. Reduced dorsal prefrontal gray matter after chronic ketamine use. *Biol Psychiatry* 2011;69:42–8.
13. Murrough JW, Burdick KE, Levitch CF, ym. Neurocognitive effects of ketamine and association with antidepressant response in individuals with treatment-resistant depression: a randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2015;40:1084–90.
14. Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1367–77.
15. Liang HJ, Tang KL, Chan F, ym. Ketamine users have high rates of psychosis and/or depression. *J Addict Nurs* 2015;26:8–13.
16. Bonnet U. Long-term ketamine self-injections in major depressive disorder: focus on tolerance in ketamine's antidepressant response and the development of ketamine addiction. *J Psychoactive Drugs* 2015;47:276–85.
17. Schak KM, Vande Voort JL, Johnson EK, ym. Potential risks of poorly monitored ketamine use in depression treatment. *Am J Psychiatry* 2016;173:215–8.
18. Wan LB, Levitch CF, Perez AM, ym. Ketamine safety and tolerability in clinical trials for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2015;76:247–52.
19. Kishimoto T, Chawla JM, Hagi K, ym. Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-D-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories. *Psychol Med* 2016;46:1459–72.
20. McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, ym. A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychol Med* 2015;45:693–704.
21. Xu Y, Hackett M, Carter G, ym. Effects of low-dose and very low-dose ketamine among patients with major depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016;19. DOI 10.1093/ijnp/pyv124.
22. Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, ym. A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2016;173:816–26.
23. Loo CK, Gálvez V, O'Keefe E, ym. Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression. *Acta Psychiatr Scand* 2016; 134:48–56.
24. Lara DR, Bisol LW, Munari LR. Antidepressant, mood stabilizing and procognitive effects of very low dose sublingual ketamine in refractory unipolar and bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:2111–7.
25. Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, ym. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2014;76:970–6.
26. Yang C, Shirayama Y, Zhang JC, ym. R-ketamine: a rapid-onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects. *Transl Psychiatry* 2015;5:e632.
27. Singh JB, Fedgchin M, Daly E, ym. Intravenous esketamine in adult treatment-resistant depression: a double-blind, double-randomization, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2016;80:424–31.
28. Fond G, Loundou A, Rabu C, ym. Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2014;231:3663–76.
29. Parsaik AK, Singh B, Khosh-Chashm D, Mascarenhas SS. Efficacy of ketamine in bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Pract* 2015; 21:427–35.
30. Coyle CM, Laws KR. The use of ketamine as an antidepressant: a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 2015;30:152–63.
31. Romeo B, Choucha W, Fossati P, Rotge JY. Meta-analysis of short- and mid-term efficacy of ketamine in unipolar and bipolar depression. *Psychiatry Res* 2015;230:682–8.
32. Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM, ym. Ketamine and other NMDA antagonists: early clinical trials and possible mechanisms in depression. *Am J Psychiatry* 2015;172:950–66.
33. Lee EE, Della Selva MP, Liu A, Himelhoch S. Ketamine as a novel treatment for major depressive disorder and bipolar depression: a systematic review and quantitative meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2015;37:178–84.
34. Wilkinson ST, Sanacora G. Ketamine: a potential rapid-acting antisuicidal agent? *Depress Anxiety* 2016;33:711–7.
35. Ibrahim L, Diazgranados N, Luckenbaugh DA, ym. Rapid decrease in depressive symptoms with an N-methyl-D-aspartate antagonist in ECT-resistant major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:1155–9.
36. Hu YD, Xiang YT, Fang JX, ym. Single i.v. ketamine augmentation of newly initiated escitalopram for major depression: results from a randomized, placebo-controlled 4-week study. *Psychol Med* 2016;46:623–35.
37. Szymkowiak SM, Finnegan N, Dale RM. A 12-month naturalistic observation of three patients receiving repeat intravenous ketamine infusions for their treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 2013;147:416–20.
38. Hassamal S, Spivey M, Pandurangi AK. Augmentation therapy with serial intravenous ketamine over 18 months in a patient with treatment resistant depression. *Clin Neuropharmacol* 2015; 38:212–6.
39. Rasmussen KG. Has psychiatry tamed the “ketamine tiger?” Considerations on its use for depression and anxiety. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;64:218–24.
40. Duncan WC Jr, Selter J, Brutsche N, ym. Baseline delta sleep ratio predicts acute ketamine mood response in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2013; 145:115–9.
41. Moaddel R, Luckenbaugh DA, Xie Y, ym. D-serine plasma concentration is a potential biomarker of (R,S)-ketamine antidepressant response in subjects with treatment-resistant depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2015; 232:399–409.
42. Niciu MJ, Luckenbaugh DA, Ionescu DF, ym. Clinical predictors of ketamine response in treatment-resistant major depression. *J Clin Psychiatry* 2014;75:e417–23.
43. Niciu MJ, Luckenbaugh DA, Ionescu DF, ym. Ketamine's antidepressant efficacy is extended for at least four weeks in subjects with a family history of an alcohol use disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;18. DOI 10.1093/ijnp/pyu039.
44. Bobo WV, Voort JL, Croarkin PE, ym. Ketamine for treatment-resistant unipolar and bipolar major depression: critical review and implications for clinical practice. *Depress Anxiety* 2016;33:698–710.

Eija Pääkkö ja Maarit Niinimäki

Endometrioosin magneettikuvausdiagnoosiikka

Endometrioosi on hyvänlaatuinen tulehdussairaus, josta kärsii noin 2–10 % lisääntymisikäisistä naisista. Se aiheuttaa lantion kiputiloja, etenkin kuukautiskipuja, ja lapsettomuutta. Tauti voi esiintyä oireettomana mutta myös johtaa vaikeasti hoidettavaan krooniseen kipuun. Endometrioosi aiheuttaa munasarjoihin niin sanottuja suklaakystia eli endometrioomia. Se voi levitä vatsaonteloon ja aiheuttaa jopa suolitukoksen suolen seinämään kiinnittyneenä. Syvät endometriosipesäkkeet sijaitsevat vatsakalvon pinnan alla, tyypillisesti kohdun takana ja ristiluu-kohtusiteiden (l. sacrouterinum) seudussa. Anamneesi, kliininen tutkimus ja transvaginaalinen kaikukuvaus johtavat yleensä oikeaan diagnoosiin. Magneettikuvausta käytetään diagnostiikan apuna, jos munasarjakasvainten etiologia ei selviä muilla menetelmillä. Se näyttää kattavasti lantion endometriosimuutokset, myös syvät pesäkkeet, jotka voivat olla vaikeasti todettavissa kaikukuvauksella ja laparoskopiassa. Siksi magneettikuvausta hyödynnetään erityisesti ennen leikkaushoitoa.

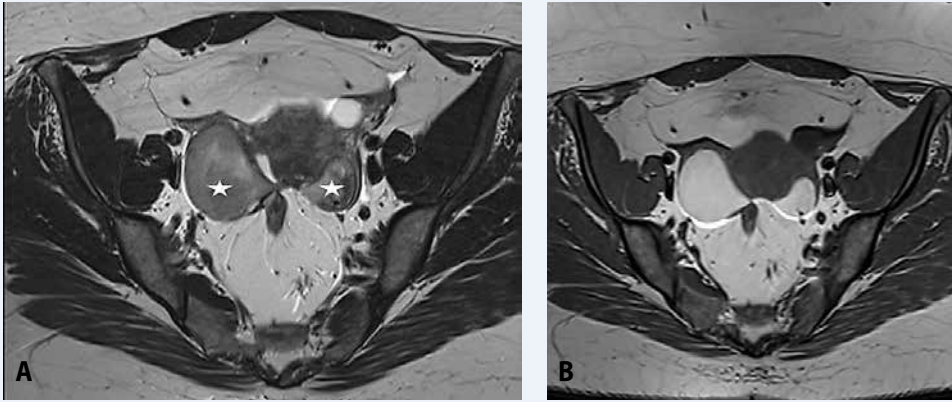
Endometrioosiksi kutsutaan kohdun limakalvon (endometrium) kaltaisen rauhassolukon ja strooman kasvua kohdun ulkopuolella. Kyseessä on hyvänlaatuinen tulehduksellinen sairaus, jonka tyypillisiä oireita ovat lantion alueen kivut, kuten kuukautis- ja yhdyntäkivut, sekä lapsettomuus. Oirekuva voi vaihdella oireettomasta vaikeasti invalidisoivaan kroonistuneeseen kiputilaan. Endometrioosia esiintyy lähinnä lisääntymisikäisillä naisilla, ja heillä esiintyvyys on arviolta 2–10 % (1). Endometrioosia epäillään tyypillisesti kuukautiskivuista kärsivillä potilailla. Ensisijaiseksi hoidoksi suositellaan kokemusperäistä lääkehoitoa tulehdukskipulääkkeillä ja yhdistelmäehkäisytableteilla. Mikäli potilaalla kuitenkin esiintyy statuslöödyksiä (toispuolinen kohdun sivuelinten resistenssi, aristus kohdunkaulan takana, pikkulantion kiinnikkeisyys, emättimen endometriosipesäke), vaikeaan endometrioosiin viittaavia oireita (kuukautisiin liittyvät

ulostamis- tai virtsaamisvaivat) tai lääkehoito ei auta, tulee potilas lähettää jatkoselvittelyihin erikoissairaanhoidon. Anamneesin ja gynekologisen statuksen lisäksi transvaginaalinen kaikukuvaus on luotettava tutkimus endometrioosin diagnostiikassa (2). Magneettikuvauksen (MK) erinomaista kudoserottelukykä voidaan tietyissä tilanteissa hyödyntää endometrioosin diagnostiikassa.

Endometrioosin tyypipaikat ja -löydökset

Endometrioosin tavallisimmat esiintymispaikat ovat munasarjat, peräsuoli-kohtusyvänne (fossa Douglasi) ja ristiluu-kohtusiteet. Tavallisin gynekologisten elinten ulkopuolinen esiintymispaikka on suolisto, erityisesti lantion alue sekä perä- ja sigmoidisuoli.

Peritoneaalinen endometrioosi aiheuttaa vatsakalvon pinnolle vaihtelevan kokoisia ja



KUVA 1. Molemmissa munasarjoissa on endometriooma. Aksiaalisuunnan T2-painotteisessa kuvassa (A) endometrioomat näkyvät tyypillisesti niukkasignaalisina (tähti) ja T1-painotteisessa kuvassa (B) kirkkaina verenvuodon vuoksi. Kuvissa näkyy myös tyypillöydös ”kissing ovaries”, jossa munasarjat ovat lähes kiinni toisissaan endometrioosin aiheuttaman arpikudostuoksen takia.

värisiä pesäkkeitä, joissa voi olla verenvuotoa ja fibroosia (3). Tällaiset pienet pesäkkeet voidaan todeta laparoskopiassa, mutta ne jäävät yleensä kuvantamismenetelmillä (transvaginaalinen kaikukuvaus, MK) havaitsematta tai näkyvät vain satunnaisesti (3).

Munasarjan endometrioosi eli endometriooma on useimmiten luotettavasti diagnosoitavissa transvaginaalisella kaikukuvauksella, ja MK:ta tarvitaan erotusdiagnoosissa vain harvoin. MK:ssa endometriooma näkyy tyypillisesti niukkasignaalisena kystamaisena muutoksena T2-painotteisissa kuvissa. Niukka signaali johtuu toistuvista verenvuodoista. T1-painotteisissa kuvissa endometriooma näkyy puolestaan kirkkasignaalisena, ja kirkkaus säilyy rasvasaturoiduissa T1-kuvissa, minkä perusteella endometriooma voidaan erottaa dermoidista eli teratoomasta, joka tyypillisesti sisältää rasvaa ja muuttuu niukkasignaalisiksi T1-painotteisissa kuvissa. Endometrioomia esiintyy usein molemmissa munasarjoissa, ja niitä voi olla useita samalla puolella. Arpikudoksen vuoksi munasarjat voivat olla kiinni toisissaan ja muodostaa niin sanotun ”kissing ovaries” -löydöksen (KUVA 1). Munasarjoissa voi olla myös hemorrhagisia kystia, jotka näkyvät kirkkasignaalisina T1-painotteisissa kuvissa. Verenvuotokystissa ei kuitenkaan ole toistuvaa vuotoa kuten endometrioomissa, minkä vuoksi ne eivät ole tyypillisen endometriooman näköisiä T2-painotteisissa kuvissa.

pillisen endometriooman näköisiä T2-painotteisissa kuvissa. Hemorrhagisista kystista ei pidä käyttää nimitystä endometriooma.

Syvän endometrioosin (vatsakalvon pinnan alla yli 5 mm:n syvyydellä) tyypipaikkoja ovat peräsuoli-kohtusyväne, kohdunkaulan kanavan takapinta, ristiluu-kohtusiteet, kohdun ja virtsarakon välinen alue, virtsarakon seinämä, suolen seinämä, emätin sekä emättimen ja peräsuolen välinen seinämä. Suoleen, virtsarakkoon tai peräsuolen ja emättimen väliseen tilaan kasvava syvä endometrioosi on mahdollista havaita transvaginaalisella kaikukuvauksella (4). Endometrioosia esiintyy suolistossa noin 10 %:lla endometrioosipotilaista, ja heistä noin 90 %:lla paksu- tai peräsuolella (5). Kuitenkin 6–12 %:lla potilaista suoliendometrioosi sijaitsee umpisuolen, umpilisäkkeen tai ileumin alueilla (6). MK:lla voidaan saada lisätietoa varsinkin multifokaalisesta syvästä endometrioosista laajan kuva-alan ja hyvän pehmytkudoskontrastin ansiosta (7). MK osoittautui transvaginaalista kaikukuvauksella paremmaksi suolen ja virtsarakon endometrioosipesäkkeiden toteamisessa (herkkyys 75 % vs 33,3 % perä- ja sigmasuolen pesäkkeissä sekä 83,3 % vs 25 % virtsarakon pesäkkeissä) (7). Syvän endometrioosin kuvantamisessa on saatu parempiakin osuvuuksia (76–97 %), kun kaikki tutkimukset on suorittanut kokenut sonografe-

ri (kaikukuvaushoitaja) tai gynekologi (8).

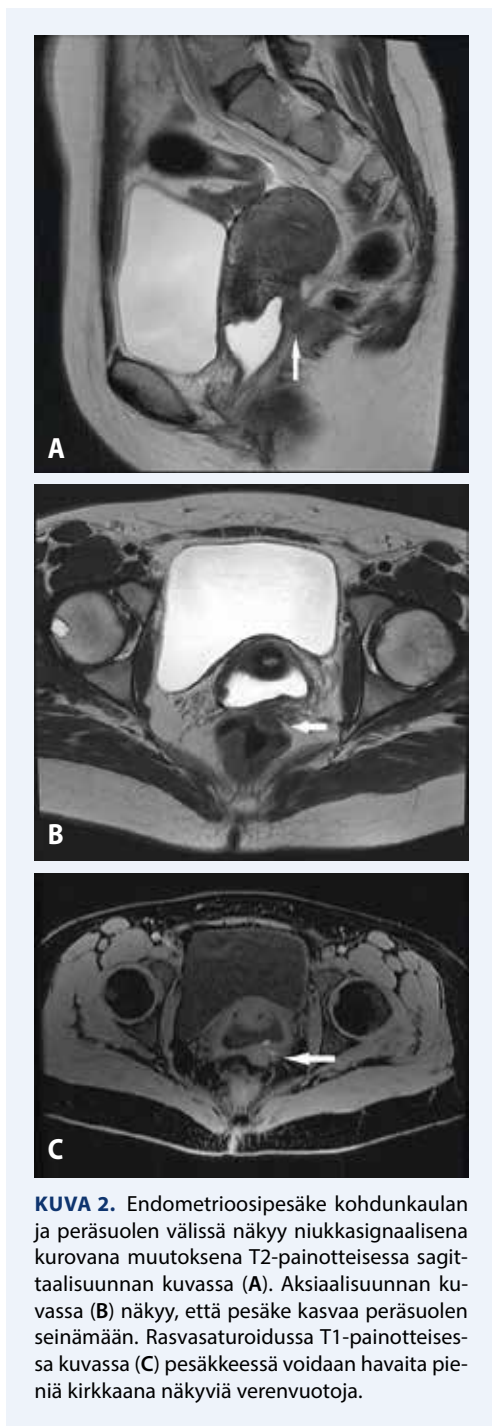
MK:ssa syvien endometrioosimuutosten signaali riippuu arpi- ja sileälihaskomponentin ja verenvuodon määrästä. Arpikudos näkyy tyypillisesti niukkasignaalisena, kurovana muutoksena sekä T2- että T1-painotteisissa kuvissa. Verenvuotomuutokset ovat kirkkaita, pistemäisiä läiskiiä T1-painotteisissa kuvissa. Kaikissa pesäkkeissä verenvuotoa ei kuitenkaan esiinny. Endometrioosipesäkkeitä on etsittävä edellä mainituilta tyypipaikoilta. Niukkasignaalistien muutosten erottaminen muutenkin niukkasignaalisista rakenteista, kuten ligamenteista ja suolen seinämästä, on vaikeaa. Kohdun takana olevat pesäkkeet aiheuttavat tyypillisesti kohdun kääntymisen retroversiofleksioon, mikä edesauttaa pesäkkeiden toteamisessa.

Suolen seinämässä olevat pesäkkeet eivät yleensä läpäise suolen limakalvoa vaan rajoittuvat useimmiten seroosaan ja lihaskerrokseen. Ne näkyvät tyypillisesti puolikuumaisena paksuuntumana suolen seinämässä (3). Siksi niitä on vaikea todeta tähystyksessä, ja kuvantamisesta on hyötyä leikkauksen laajuutta suunniteltaessa (**KUVAT 2 ja 3**). Sama ilmiö havaitaan virtsarakon seinämän muutoksissa (**KUVA 4**). Mikäli pesäke kuitenkin kasvaa virtsarakon seinämän läpi, on oireena yleensä hematuria.

Jopa 30 %:lla endometrioosipotilaista tautia todetaan laparoskopiasa myös **munanjohtimissa** (9). Munanjohtimien verenvuoto on MK:lla luotettavasti erotettavissa munanjohtimen pullistumasta tai nestekertymästä (9). Endometrioosin infiltraatiota voi esiintyä hermoissa, minkä vuoksi lonkkahermon kulkureitti on tarkistettava. Endometrioosipesäkkeitä voi olla myös nivustaipeissa ja arvilla, jolloin todetaan kuukautisten mukaan kipeytyvä pehmytkudoskasvain, jossa voi olla verenvuotoon sopivan signaalin lisäksi tehostuvaa arpimaista pehmytkudoskomponenttia (10).

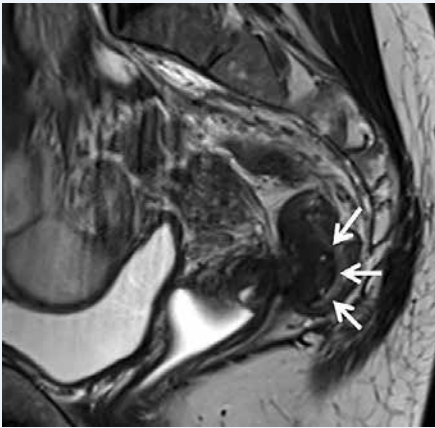
Vatsaontelossa levitessään endometrioosi voi päätyä pallean, useammin oikealle kuin vasemmalle puolelle. Löydös on harvinainen, mutta näkyy tyypillisesti kirkassignaalisena rasvasaturoiduissa T1-painotteisissa kuvissa (11).

Rintaontelon endometrioosi on harvinainen ilmiö, mutta voi esiintyessään aiheuttaa toistuvia ilmarintoja, verisiä pleuranestekerty-



KUVA 2. Endometrioosipesäke kohdunkaulan ja peräsuolen välissä näkyy niukkasignaalisena kurovana muutoksena T2-painotteisessa sagittaalisuunnan kuvassa (A). Aksiaalisuunnan kuvassa (B) näkyy, että pesäke kasvaa peräsuolen seinämään. Rasvasaturoidussa T1-painotteisessa kuvassa (C) pesäkkeessä voidaan havaita pieniä kirkkaana näkyviä verenvuotoja.

miä tai veriyskää, jotka liittyvät kuukautisiin. Myös keuhkonoduluksia voidaan todeta (12). Näissä tapauksissa tietokonetomografia (TT) on suositeltava kuvantamismenetelmä thorax-kuvauksen jälkeen.



KUVA 3. Sagittaalisuunnan T2-painotteisessa kuvassa näkyy tyypillinen puolikuumanen endometriosipesäke peräsuolen seinämässä.

Milloin MK:ta tarvitaan?

Magneettikuvausta voidaan käyttää munasarjamuutosten erotusdiagnostiikassa, kun kaikukuvauksella ei päästä varmuuteen muutoksen alkuperästä: endometriooma on MK:lla luotettavasti erotettavissa muista munasarjan kasvaimista. Laparoscopia, jossa otetuista kudostenäytteistä saadaan histologinen varmistus endometriosista, on edelleen endometriosin diagnostiikan kultainen standardi (1). Laparoscopia on kuitenkin kajoava toimenpide, johon liittyy riskejäkin. Siksi nykyaikaisten hoitokäytäntöjen mukaan pyritään välttämään pelkkiä diagnostisia tähyystoimenpiteitä, ja tavoitteena on samassa yhteydessä mahdollisimman optimaalinen leikkaustulos. Tällä tarkoitetaan endometriosipesäkkeiden kirurgista poistoa vatsakalvon pinnoilta, mutta harvinaisemmissa tilanteissa myös peräsuolen ja emättimen väliseen tilaan, rakkoon tai suoleen kasvavan endometriosipesäkkeen poistoa. Koska endometriosikirurgia on usein vaativaa ja edellyttää gynekologin ja kirurgin yhteistyötä, tulisi leikkaukset suunnitella huolellisesti (5). Leikkausta edeltävä endometriosipesäkkeiden kartoittaminen joko MK:lla tai kaikukuvauksella mahdollistaa perusteellisen leikkauksen suunnittelun sekä asianmukaisen leikkauksen edeltävän potilasinformaation. Molempia kuvanta-

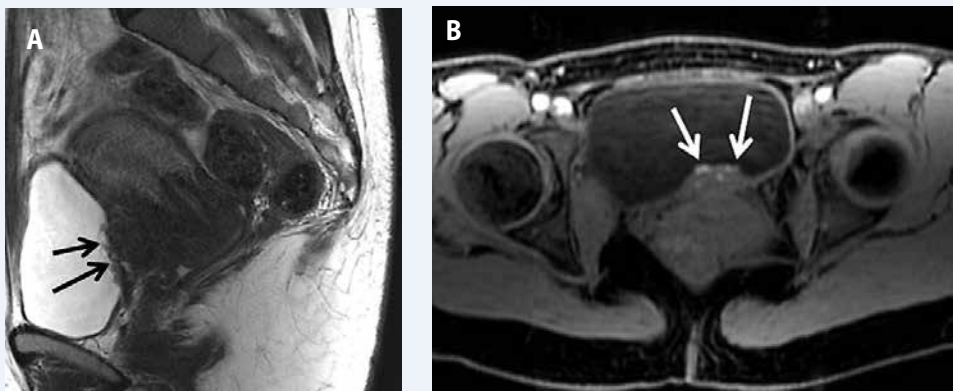
mismenetelmiä voidaan käyttää, mutta MK on todettu hyväksi erityisesti syvien ja multifokaalisten pesäkkeiden löytämisessä (13). MK:sta on apua myös, kun alavatsakipujen syy jää muissa tutkimuksissa epäselväksi.

Potilaan valmistaminen tutkimukseen

Noin neljän tunnin paastosta ennen MK:ta voi olla hyötyä suolen peristaltiikan vähentämiseksi, minkä vuoksi se kuuluu ohjeisimme. Lisäksi käytetään suolen liikettä lamaavaa lääkitystä. Yksi millilitra hyoskiinibutyylibromidia (20 mg/ml) lihakseen tai hitaasti laskimoon annettuna vähentää liikeartefakteja ja parantaa siten kuvanlaatua (14). Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää glukagonia, joka on ensisijainen lääke esimerkiksi ahdaskulmaglaukoomaa sairastaville potilaille. Virtsarakossa olisi hyvä olla jonkin verran täyttöä kuvauksen aikana. Emättimeen kannattaa laittaa kaikukuvauksessa käytettävää geeliä, joka parantaa mahdollisten emättimen seinämään liittyvien endometriosimuutosten havaitsemista ja auttaa peräsuolen ja emättimen välisen tilan hahmottamista. Joissakin tutkimuksissa suositellaan geelin tai veden laittamista peräsuoleen tavoitteena parantaa suolen endometriosin diagnostiikkaa (14). Kokemuksemme mukaan suolen seinämää ulkopäin vaurioittava endometrioosi on todettavissa ilman täyttöäkin, mutta suolen stenoosin vaikeuden selvittämisessä rektaalista täytöstä todennäköisesti hyödytään. Ennen kuvausta potilaalle laitetaan laskimokanyyli, mikäli kuvauksen aikana käytetään tehosteainetta.

MK-tekniikka

T2-painotteiset sekvenssit ovat ensiarvoisen tärkeitä niukkasignaalistien endometriosipesäkkeiden diagnostiikassa. Sekä sagittaali- että aksiaalisuunnan leikkeet tarvitaan. Koronaalisuunnan leikkeistä on myös apua, mikäli kuvauksen varattu aika sen sallii (14). Rasvasaturaatiota ei kannata käyttää T2-painotteisissa kuvissa, koska niukkasignaalin fibroottinen kudokse ei tällöin eroa signaaliltaan rasvakudoksesta. T1-painotteiset spinkaikuvat tarvitaan



KUVA 4. Virtsarakon seinämässä kasvava endometriosipesäke on niukkasignaalinen sagittaalisuunnan T2-painotteisessa kuvassa (A). Pesäkkeessä näkyy pieniä kirkassignaalisia verenvuotoläiskä rasvasaturoidussa aksiaalisuunnan T1-painotteisessa kuvassa (B). Virtsarakon tähytyksessä limakalvo oli ehyt, eikä muutos läpäissyt seinämää.

ainakin aksiaalisuunnassa. Sagittaalisuuntaiset kuvatkin kannattaa ottaa, jos mahdollista. Leikepaksuus saisi olla enintään 4 mm ja leikkeiden väli mahdollisimman pieni. Kuva-alan pitäisi kattaa pikkulantio suoliluun harjasta alaspäin. Matriisi valitaan sopivaksi kuvanlaadun ja kuvausajan kompromissina. Yhden sekvenssin kuvausaika ei saisi olla pidempi kuin 4–5 minuuttia.

T1-painotteiset kuvat tulee ottaa myös rasvasaturoituina aksiaali- ja sagittaalisuunnassa verenvuodon erottamiseksi rasvakudoksesta. Nopeat, hengityspidätyksen aikana tehtävät rasvasaturoidut T1-painotteiset kolmiulotteiset gradienttikaikusekvenssit ovat käyttökelpoisia. Samaa gradienttikaikusekvenssiä käytetään myös laskimoon annetun gadoliniumtehosteen jälkeen. Tehosteaineen jälkeen otetuista kuvista kannattaa tehdä vähennyskuvat, mikä parantaa tehostumisen erottamista verenvuodosta. Käsitukset tehosteaineen tarpeesta vaihtelevat. Olemme käyttäneet tehosteainetta lähes kaikilla potilailla. Tehosteaine auttaa tulehdusmuutosten arvioinnissa ja kiinteiden kasvainten toteamisessa. Tehosteaineen antamisen jälkeen voidaan tehdä magneettiuurografia, jos epäillään virtsatietukosta. Vaihtoehtona vesimunuaisen ja hydroureterin toteamiseksi on nopea T2-painotteinen kuvaus, joka kohdennetaan virtsateiden alueelle ja tehdään potilaan pidättäessä hengitystään. Diffuusiokuvauksesta ei ole to-

dettu olevan hyötyä endometriosin diagnostiikassa (14).

Mikäli endometriosipesäkkeitä haetaan ylävatsalta, esimerkiksi pallean seudusta, käytetään lisäksi tavanomaisia ylävatsan sekvenssejä, siis T2-painotteisia kuvia ilman rasvasaturatiota ja T1-painotteisia rasvasaturoituja kuvia (11). Mikäli koko vatsa halutaan kuvata, on huomioitava, että kuvausaika on tällöin varsin pitkä. Kannattaakin harkita ylävatsan tai suoliston tutkimista eri kerralla. Jos endometriosipesäkkeitä etsitään suolistosta perä- ja sigmoidisuolen oraalipuolelta, voidaan käyttää MK:n enterografia- tai paksusuolen varjoainekuvauksprotokollaa suoliston valmistamisen kera (paasto, tyhjennys, nesteen juottaminen tai nestetäyttö peräsuolen kautta). TT:kin on käyttökelpoinen, mutta ionisoivan säteilyn vuoksi sitä käytetään elektiivisesti nuorten potilaiden tutkimiseen vain erikoistilanteissa, esimerkiksi paksusuolen kuvantamisessa.

Sekä 1,5 teslan (T) että 3 T:n laitteet soveltuvat lantion alueen kuvantamiseen (14). Teoreettisena etuna 3 T:n laitteen käytössä on sen parempi signaalin ja kohinan suhde, jota voidaan hyödyntää esimerkiksi lyhyempinä kuvausaikoina tai parempana paikkaerotuskykynä. Käytännössä nämä edut ovat kuitenkin marginaalisia. Huono puoli 3 T:n laitteessa on sen suurempi herkkyys häiriötekijöille, kuten liikkeelle ja metallin aiheuttamille artefakteille.

Ydinasiat

- ▶ Endometrioosin diagnostiikka perustuu anamneesiin, gynekologiseen statukseen ja transvaginaaliseen kaikukuvaukseen.
- ▶ Magneettikuvaus auttaa munasarjakasvainten erotusdiagnoosissa ja voi varmentaa endometrioomalöydöksen.
- ▶ Magneettikuvaus on hyvä täydentävä menetelmä endometrioosin laajuuden selvittelyssä erityisesti ennen leikkaushoitoa.

Endometrioosin komplikaatiot ja MK

Useimmiten endometrioosiin liittyvä kipu noudattaa kuukautiskierron sykliä ja on luonteeltaan kroonista. Joskus endometrioosin harvinaisen sijainnin tai komplikaation vuoksi endometrioosi aiheuttaa akuutin vatsakivun. Vaikka MK on herkkä (77–93 %) suolistoen- endometrioosin diagnostiikassa ja voi antaa TT:tä tarkempaa informaatiota suolistomuutoksen luonteesta, on TT parempi menetelmä akuuteissa tilanteissa, muun muassa suolitukoksen yhteydessä. Endometrioosin aiheuttama virtsanjohtimen ahtauma voi johtaa äkilliseen kylkikipuun, jonka tutkimisessa voidaan käyttää sekä MK:ta että TT:tä (15).

Endometrioosipesäkkeistä alle 1 % esiintyy umpilisäkkeessä. Tapausselostuksissa on kuvattu akuutteja, jopa puhjenneita umpilisäketulehduksia endometrioosin seurauksena (16). Näissäkin tilanteissa TT on kuitenkin ensisijainen kuvantamismenetelmä. Endometrioosin komplikaationa kehittyneen tubo-ovariaalisen

märkäpesäkkeen diagnosoimisessa MK on luotettavampi kuin transvaginaalinen kaikukuvaus (17). Endometrioosiin on todettu liittyvän lisääntynyt munasarjasyövän, etenkin kirkas-soluisen ja endometriodin alatyypin, riski. Naisen iäkkyyys, endometriooman suuri koko sekä heterogeeninen kystissolide ja nopeasti kasvava muutos voivat viitata pahanlaatuisuuteen (18). MK:ssa verenvuotoon liittyvän signaalin väheneminen ja kasvavat tehostuvat kiinteät muutokset voivat olla merkki pahanlaatuisuudesta (3,19).

Lopuksi

Endometrioosi on suhteellisen yleinen potilaan elämänlaatua heikentävä sairaus, jonka diagnoosi viivästyy keskimäärin 6–9 vuotta (20). Kliininen diagnoosi tyyppillisten oireiden perusteella on usein riittävä, ja transvaginaalisella kaikukuvauksella saavutetaan parhaimmillaan hyvä herkkyys (97 %) (21). MK on kuitenkin tärkeä diagnostinen menetelmä etenkin epätyypillisen endometrioosin tutkimisessa. Endometrioosileikkausten suunnittelussa leikkausta edeltävästä MK:sta on hyötyä. Diagnosointi- viiveen minimoimisella päästään nopeammin tehokkaaseen hoitoon ja voidaan vaikuttaa myönteisesti potilaan hyvinvointiin ja hedelmällisyyteen. ■

EIJA PÄÄKKÖ, dosentti, osastonyliiääkäri, radiologian erikoislääkäri
OYS, kuvantaminen

MAARIT NIINIMÄKI, LT, synnytys- ja naistentautien erikoislääkäri
Medical Research Center Oulu, PEDEGO-tutkimusyksikkö
OYS ja Oulun yliopisto, synnytys- ja naistentautien klinikka

SIDONNAISUUDET
Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

SUMMARY

Diagnostics of endometriosis by using magnetic resonance imaging

Endometriosis affects about 2 to 10% of women in fertile age. It causes pain and infertility. In the ovaries, endometriosis causes endometriomas. The disease may spread into the abdominal cavity and even result in ileus. Deep endometriomas are located under the peritoneal surface, typically behind the uterus and in the region of uterosacral ligaments. History, clinical examination and transvaginal ultrasound scanning usually lead to the diagnosis. Magnetic resonance imaging is in particular utilized prior to surgery. It provides a comprehensive view of endometriosis lesions in the pelvis, including deep foci.

KIRJALLISUUTTA

1. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, ym. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod 2014;29:400–12.
2. Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. BMJ 2014;348:g1752. DOI 10.1136/bmj.g1752.
3. Siegelman ES, Oliver ER. MR imaging of endometriosis: ten imaging pearls. Radiographics 2012;32:1675–91.
4. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Farquhar C, ym. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2016;2:CD009591.
5. Abrão MS, Petraglia F, Falcone T, ym. Deep endometriosis infiltrating the rectosigmoid: critical factors to consider before management. Hum Reprod Update 2015; 21:329–39.
6. Dousset B, Leconte M, Borghese B, ym. Complete surgery for low rectal endometriosis: long-term results of a 100-case prospective study. Ann Surg 2010;251:887–95.
7. Grasso RF, Di Giacomo V, Sedati P, ym. Diagnosis of deep infiltrating endometriosis: accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal 3D ultrasonography. Abdom Imaging 2010;35:716–25.
8. Exacoustos C, Malzoni M, Di Giovanni A, ym. Ultrasound mapping system for the surgical management of deep infiltrating endometriosis. Fertil Steril 2014;102:143–50.
9. Foti PV, Ognibene N, Spadola S, ym. Non-neoplastic diseases of the fallopian tube: MR imaging with emphasis on diffusion-weighted imaging. Insights Imaging 2016;7:311–27.
10. Gidwaney R, Badler RL, Yam BL, ym. Endometriosis of abdominal and pelvic wall scars: multimodality imaging findings, pathologic correlation, and radiologic mimics. Radiographics 2012; 32:2031–43.
11. Rousset P, Gregory J, Rousset-Jablonski C, ym. MR diagnosis of diaphragmatic endometriosis. Eur Radiol 2016;26:3968–77.
12. Veeraswamy A, Lewis M, Mann A, ym. Extragenital endometriosis. Clin Obstet Gynecol 2010;53:449–66.
13. Coutinho A Jr, Bittencourt LK, Pires CE, ym. MR imaging in deep pelvic endometriosis: a pictorial essay. Radiographics 2011;31:549–67.
14. Schneider C, Oehmke F, Tinneberg HR, Krombach GA. MRI technique for the preoperative evaluation of deep infiltrating endometriosis: current status and protocol recommendation. Clin Radiol 2016; 71:179–94.
15. Hwang BJ, Jafferjee N, Paniz-Mondolfi A, ym. Nongynecological endometriosis presenting as an acute abdomen. Emerg Radiol 2012;19:463–71.
16. Akbulut S, Dursun P, Kocbiyik A, ym. Appendiceal endometriosis presenting as perforated appendicitis: report of a case and review of the literature. Arch Gynecol Obstet 2009;280:495–7.
17. Juhan V. Chronic pelvic pain: an imaging approach. Diagn Interv Imaging 2015; 96:997–1007.
18. Lassus H, Pasanen A, Bützow R. Onko endometriosisi munasarjasyövän esiaste? Duodecim 2015;131:1777–84.
19. Barrow TA, Elsayed M, Liong SY, Sukumar SA. Complex abdominopelvic endometriosis: the radiologist's perspective. Abdom Imaging 2015;40:2541–56.
20. Hirsch M, Davis CJ. Preoperative assessment and diagnosis of endometriosis: are we any closer? Curr Opin Obstet Gynecol 2015;27:284–90.
21. Fratelli N, Scioscia M, Bassi E, ym. Transvaginal sonography for preoperative assessment of deep endometriosis. J Clin Ultrasound 2013;41:69–75.

Maud Kuistilan Muistosäätiö

Mannerheimintie 12 B, 00100 HELSINKI

Tutkimusapurahat

Maud Kuistilan muistoksi perustetun säätiön tarkoituksena on tukea ansiokasta lääketieteellistä tutkimustoimintaa Suomessa.

Apurahoja jaetaan jo tutkimustyöstä kokemusta omaaville tutkijoille erityisesti väitöskirjatyöhön tai sen jälkeiseen tutkimustyöhön, jotta he voisivat omistautua päätoimisesti muusta työstä vapaana tutkimustyölle.

Apurahat jaetaan henkilökohtaisina apurahoina pitempää tutkimusjaksoa varten. Apuraha myönnetään enintään vuodeksi kerrallaan. Apurahan saaminen edellyttää, että tutkijalla on muutoin riittävät tutkimusedellytykset tutkimuksensa suorittamiseksi.

Apurahan saaja sitoutuu antamaan säätiölle selvityksen apurahan käytöstä ja tutkimustyön etenemisestä säätiön asettamana määräaikaan, mutta myös apurahakauden aikana säätiön katsoessa sen aiheelliseksi.

Apuraha-anomukset liitteineen tulee jättää kuutena kappaleena 31.1.2017 mennessä (postileima riittää) osoitteella Maud Kuistilan Muistosäätiö, Regus, Mannerheimintie 12 B, 5. krs., 00100 HELSINKI. Apurahakaavakkeen saa osoitteesta www.maudkuistilanmuistosaaatio.fi tai sen voi tilata puhelimitse työpäivinä puh. 09 2512 3664 (fax 09 2516 6100) tai postitse säätiön osoitteesta.

Marjukka Nurkkala, Raija Korpelainen, Anna-Maria Teeriniemi,
Sirkka Keinänen-Kiukaanniemi ja Marja Vanhala

Kutsuntaikäisten poikien syömishäiriöoireilu – väestöpohjainen MOPO-tutkimus

TAUSTA: Poikien syömishäiriöoireilu tunnistetaan heikosti terveydenhuollossa. Yleisyytensä takia ylipainoon ja lihavuuteen liittyvään häiriintyneeseen syömiseen on syytä kiinnittää erityistä huomiota.

AINEISTO JA MENETELMÄT: Tutkimusaineisto koostui 922:sta Oulun alueen vuonna 2013 kutsunnanalaisesta pojasta. Heidän syömishäiriökäyttäytymisensä ydinpiirteitä kartoitettiin SCOFF-kyselyllä sekä Pyrkimys laihuuteen- ja Bulimia-mittareilla, jotka ovat osa kansainvälistä Eating Disorder Inventory -kyselyä. Tutkittaville tehtiin myös terveystarkastus, ja heidän elintapojaan tiedusteltiin.

TULOKSET: Syömishäiriökäyttäytymistä esiintyi 129 pojalla (14 %), joista 57 (44 %) oli ylipainoisia tai lihavia. Joka neljännellä ylipainoisella tai lihavalla oli syömishäiriöoireita, tavallisimmin pakonomaista laihtumisen halua. Tyypillisiä oireita olivat esimerkiksi jatkuva laihduttamisen ajattelevinen (37 %:lla) ja pelko syömisen hallinnan menettämisestä (16 %:lla).

PÄÄTELMÄT: Syömishäiriöoireilua tulisi arvioida osana terveystarkastuksia esimerkiksi seulontaan tarkoitetuilla kyselyillä. Erityisesti ylipainoisia ja lihavia hoidettaessa syömishäiriöoireilun mahdollisuus tulisi muistaa.

Ylipainon ja lihavuuden haitoista puhutaan paljon, ja ylipainoisia kehoitetaan laihduttamaan. Laihduttaminen voi kuitenkin lisätä erityisesti nuorten syömishäiriökäyttäytymisen ja syömishäiriöön sairastumisen riskiä sekä edistää lihavuuden kehittymistä (1). Tyypillisten syömishäiriödiagnoosien, laihuushäiriön (anorexia nervosa) ja ahmimishäiriön (bulimia nervosa), lisäksi on tunnistettu epätyypillisiä syömishäiriöitä. Niistä yleisin, usein lihavuuteen johtava kohtauksittainen ahmimishäiriö (binge eating disorder, BED) on itsenäinen diagnoosi DSM-5-tautiluokituksessa (2). Laihuus- ja ahmimishäiriöt ovat selvästi yleisempiä naisilla, kun taas kohtauksittaisen ahmimishäiriön esiintyvyydessä sukupuolten välinen ero on pienempi (3). Miehillä kohtauksittaisen ahmimishäiriön elinaikainen esiintyvyys (1,1–3,1 %) on suurempi kuin lai-

huus- ja ahmimishäiriöiden (0,1–0,5 %) (3). Häiriintyneestä syömisikäyttäytymisestä tai syömishäiriöoireilusta puhutaan silloin, kun syömisikäyttäytymisessä tai painoon liittyvissä toimintatavoissa esiintyy syömishäiriöiden kaltaisia piirteitä (4). Suomalaisten nuorten poikien syömishäiriöoireilun esiintyvyydeksi on arvioitu noin 7 % (4,5).

Syömishäiriöoireiluun liittyy usein psyykkisiä liitännäissairauksia, kuten masennusta ja ahdistuneisuushäiriöitä (muun muassa paniikkihäiriötä ja sosiaalisten tilanteiden pelkoa) (2,6,7). Myös tyypin 2 diabeteksen riski on selvästi suurempi ahmimishäiriöstä ja kohtauksittaisesta ahmimishäiriöstä kärsivillä kuin terveillä (8). Molempiin häiriöihin voi liittyä myös alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä (9).

Syömishäiriöiden arviointiin tarkoitetut kyselylomakkeet on alun perin kehitetty naisten

oirekuvan pohjalta, ja syömishäiriötä sairastavat miehet saavat kyselyistä yleensä pienempiä pistemääriä kuin naiset, vaikka oireiden vakavuudessa ei olisi eroa sukupuolten välillä (3,10,11). Poikien syömishäiriökäyttäytymisen tunnistetaan heikosti terveydenhuollossa, osittain siksi, että syömishäiriöiden kaikkia diagnooseja ei osata hyödyntää, ja käytettyjen diagnoosien kriteerit ovat tiukat tai ne eivät ole spesifisiä poikien oireilulle (2,3). Nuoret miehet myös saattavat salata syömishäiriöoireitaan, koska ne mielletään naisten oireiksi (3,10).

Poikien ja miesten syömishäiriökäyttäytymisen piirteitä

Pojilla ja miehillä syömishäiriöiden ilmiasu on usein erilainen kuin tyttöillä ja naisilla. Syömishäiriötä sairastavilla miehillä korostuu pakonomainen, runsas liikkuminen, kun taas naisilla on korostuneempaa kokonaisenergiensaannin rajoittaminen, esimerkiksi oksentaminen tai tiukka syömisen rajoittaminen (12). Miehillä on yleisempää lihaksikkaan ja vähärasvaisen kehon tavoittelu kuin sekä rasva- että lihasmassaltaan vähäisen, hoikan vartalon ihannoiti (11,12). Jopa kolmasosa suomalaisista nuorista miehistä on tyytymättömiä omiin lihaksiinsa, minkä ei ole kuitenkaan havaittu olevan yhteydessä painoon (13). Lihaksikkouden tavoittelu mielletään helposti normaaliksi nyky-yhteiskunnassa, ja voi olla vaikea määritellä, missä vaiheessa terve fyysisestä kunnosta huolehtiminen muuttuu pakonomaiseksi kehon kontrolloinniksi. Miesten syömishäiriöoireiluun voi liittyä lisäravinteiden ja anabolisten steroidien käyttöä (12).

Kaikenikäisillä, erityisesti miehillä, syömishäiriöön sairastumista edeltää usein ylipaino tai lihavuus (2,14,15). Jopa kolmasosan ylipainoisista ja lihavista nuorista on raportoitu kärsivän kohtauksittaisesta ahmimishäiriöstä (15). Heistä noin kolmasosa on poikia. Kanadalaistutkimuksen mukaan 4 %:lla ylipainoisista ja 9 %:lla lihavista pojista on vähintään epätyypillinen syömishäiriö, yleisimmin jokin ahmimishäiriön muoto (16). Suomalaisista nuorista miehistä neljäsosa on ylipainoisia ja vajaa 10 % lihavia (17). Myös suomalaisilla kutsunnaalalaisilla po-

TAULUKKO 1. Eating Disorder Inventory -syömishäiriökysely (20).

Väittämä pitää kohdallani paikkansa: A = aina, B = tavallisesti, C = usein, D = joskus, E = harvoin, F = ei koskaan	
Pyrkimys laihuuteen (Drive for thinness)	
1. Syön makeisia ja hiilihydraatteja tunte-matta oloani hermostuneeksi. ¹	A B C D E F
7. Ajattelen laihduttamista.	A B C D E F
11. Tunnen voimakasta syyllisyyttä ylen-syötyäni.	A B C D E F
16. Painoni lisääntyminen kauhistuttaa minua.	A B C D E F
25. Liioittelen tai suuretelen painon mer-kitystä.	A B C D E F
32. Mielessäni pyörii jatkuvasti halu olla hoikempi.	A B C D E F
49. Jos lihon kilon, minua huolettaa, että lihomiseni jatkuu edelleen.	A B C D E F
Bulimia	
4. Syön silloin, kun olen poissa tolaltani.	A B C D E F
5. Ahdan itseni täyteen ruokaa.	A B C D E F
28. Minulla on ollut hetkiä, jolloin olen syönyt niin, etten ole pystynyt lopetta-maan.	A B C D E F
38. Ajattelen ylensyömistä.	A B C D E F
46. Toisten läsnä ollessa syön vain hiukan, ja heidän lähdettyään ahmin itseni täyteen ruokaa.	A B C D E F
53. Olen ajatellut oksentaa, jotta saisin painoni putoamaan.	A B C D E F
61. Syön tai juon salaa.	A B C D E F
Pisteytys:	6 5 4 3 2 1

¹Käänteinen pisteytys

jilla ylipainon ja lihavuuden on todettu olevan yhteydessä syömishäiriöoireiluun (5). Ylipai-noisen laihuuteen pyrkivää, anorektista syömis-häiriökäyttäytymistä voi olla vaikeata tunnistaa, koska paino saattaa olla pitkään normaalin ra-joissa. Koska häiriötä ei tunnisteta, voi ennuste olla heikompi (18). Anorektinen, alipainoisuu-teen liittyvä syömishäiriö on harvinainen pojil-la ja miehillä. Kanadalaistutkimuksen mukaan alipainoisista 11–20-vuotiaista pojista, joita on alle 5 % ikäluokasta, vajaalla kymmenesosalla on vähintään epätyypillinen laihuushäiriö (16).

Tutkimuksemme tavoite oli selvittää suoma-laisten kutsunnaalalaisten poikien syömishäiriö-oireiden esiintyvyyttä sekä tarkastella oireiden yhteyttä ylipainoon.

TAULUKKO 2. SCOFF-syömishäiriöseula (21,22).

1. Huolestuttaako sinua ajatus, ettet enää pysty hallitsemaan syömisesi määrää?	Kyllä/ei
2. Oletko laihtunut lähiaikoina yli kuusi kiloa kolmen kuukauden aikana?	Kyllä/ei
3. Uskotko olevasi lihava, vaikka muut väittävät, että olet laiha?	Kyllä/ei
4. Hallitseeko ruoka mielestäsi elämäsi?	Kyllä/ei
5. Yritätkö oksentaa, koska tunnet olevasi epämiellyttävän kylläinen?	Kyllä/ei

Aineisto

Poikittaistutkimuksemme on osa laajempaa MOPO-tutkimushanketta (www.tuunaamopo.fi) (19). Tutkimusaineisto kerättiin Puolustusvoimien Oulun alueen kutsuntatilaisuudessa syksyllä 2013. Kutsuntoihin osallistui yhteensä 1 265 poikaa (keski-ikä 17,9 ja keskihajonta 0,7 vuotta), jotka kaikki kutsuttiin tutkimukseen. Kaikille kutsunanalaisille tehtiin kutsuntojen yhteydessä lääkärintarkastus, ja heitä pyydettiin täyttämään elintapa- ja terveystutkimus. Kaikki ohjeistettiin myös käymään fyysisen kunnon ja kehonkoostumuksen mittauksissa. Kutsuntoihin osallistuneista pojista 1 023 (80,9 %) täytti kyselyn ja 804 (63,6 %) kävi mittauksissa.

Tutkimuksella oli Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiirin eettisen toimikunnan puoltava lausunto. Tutkimuksessa noudatettiin Maailman lääkäriiliiton hyväksymän Helsingin julkisuuden suuntaviivoja tutkittavien informoimisen, suostumuksen hankinnan ja potilasturvallisuuden osalta.

Menetelmät

Lääkärintarkastuksessa kutsunanalaisilta mitattiin pituus, paino ja verenpaine. Lisäksi kartoitettiin heidän terveydentilansa palveluskelpoisuuden määrittämiseksi.

Elintapa- ja terveystutkimuksella selvitettiin poikien syömishäiriökäyttäytyminen, painonhallintaan liittyvä käyttäytyminen, alkoholin käyttö ja masennusoireilu.

Syömishäiriökäyttäytyminen arvioitiin Eating Disorder Inventory -kyselyn (EDI) Pyrkin laihuuteen (Drive for thinness) ja Bulimia-osioilla sekä SCOFF-kyselyllä (20,21,22) (**TAU-**

LUKOT 1 ja 2). EDI-kyselyn vastaukset olemme pisteyttäneet asteikolla 1–6, jolloin kokonaispistemäärä on enimmillään 42 pistettä (23,24). SCOFF-kysely perustuu viiteen laihuus- ja ahmimishäiriön ydinoireeseen, joihin vastataan kyllä (1 piste) tai ei (0 pistettä) (21,22). Vähintään kaksi kyllä-vastausta kertoo mahdollisesta syömishäiriökäyttäytymisestä. SCOFF-kyselyä on lyhytensä vuoksi suositeltu käytettäväksi esimerkiksi kouluterveydenhuollossa syömishäiriöiden seulontaan sekä Suomessa että kansainvälisesti (25,26).

Painoon liittyvät kysymykset. Suhtautuminen omaan painoon selvitettiin kysymyksillä ”Mitä mieltä olet painostasi?” (1 = selvästi alipainoinen – 5 = selvästi ylipainoinen) ja ”Oletko tyytyväinen nykyiseen painoosi?” (1 = täysin tyytyväinen – 4 = täysin tyytymätön). Painonmuutostavoitetta kartoitettiin kysymyksellä ”Tavoitteletko tällä hetkellä painonlaskua tai painonnousua?” (1 = en; 2 = kyllä, pyrin tietoisesti laihduttamaan; 3 = kyllä, pyrin tietoisesti lisäämään painoani). Tutkittavien ylipaino- ja laihdutus historia selvitettiin kysymyksillä: ”Oletko ollut jossakin elämänvaiheessa ylipainoinen?” (1 = kyllä, hieman ylipainoinen; 2 = kyllä, vaikeasti ylipainoinen; 3 = en ole ollut; 4 = en tiedä) ja ”Oletko joskus laihduttanut useita kiloja (vähintään 3 kg)?” (1 = en; 2 = kyllä, laihduttaminen oli suunniteltu ja hallittu toimenpide; 3 = kyllä, laihduttaminen muuttui hallitsemattomaksi).

Alkoholinkäyttöä kartoitettiin kysymyksellä ”Kuinka usein juot alkoholia kerralla kuusi annosta tai enemmän (alkoholiannos käsittää pullon olutta tai vastaavaa, lasin viiniä tai ravintola-annoksen väkevää alkoholijuomaa)?” (1 = en koskaan – 6 = päivittäin tai lähes päivittäin). Humalahakuiseksi juomiseksi määritettiin vastausvaihtoehdot ”kerran viikossa” tai useammin.

Masennusoireilua arvioitiin Raitalon Mielialakyselyllä (RBDI) (27). Masennusoireilu tulkittiin kyselyn pisteytysohjeiden mukaisesti keskivaikeaksi, jos tutkittava sai kyselystä vähintään 8 pistettä ja vaikeaksi, jos vähintään 16 pistettä.

Tilastolliset analyysit tehtiin SPSS-ohjelmistolla. Ylipainoisia ja lihavia verrattiin ali- ja normaalipainoisiin sekä koko tutkittavien joukkoon. Jatkuvien muuttujien osalta keskiarvojen

TAULUKKO 3. Tutkimukseen osallistuneiden 922 pojan sosiodemografiset tiedot. Lisäksi ali- ja normaalipainoisten 671 pojan sekä ylipainoisten ja lihavien 219 pojan tiedot.

	Kaikki		Ali- ja normaali-painoiset		Ylipainoiset ja lihavat		p-arvo ¹
	n	Keskiarvo (keski-hajonta)	n	Keskiarvo (keski-hajonta)	n	Keskiarvo (keski-hajonta) ²	
Ikä, vuotta	901	17,9 (0,7)	667	17,8 (0,5)	218	18,1 (1,0) ⁴	0,006
Pituus, cm	893	177,8 (6,5)	671	177,7 (6,4)	219	178,2 (6,8)	0,345
Paino, kg	891	73,7 (16,3)	671	66,9 (8,7)	219	94,6 (16,2) ⁴	< 0,001
Painoindeksi, kg/m ²	890	23,3 (4,8)	671	21,1 (2,2)	219	29,8 (4,6) ⁴	< 0,001
Verenpaine, mmHg							
Diastolinen	885	73 (9)	668	72 (8)	214	78 (12) ⁴	< 0,001
Systolinen	885	131 (13)	668	129 (12)	214	136 (12) ⁴	< 0,001
	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%) ³	
Tupakoi	902	238 (26,4)	669	169 (25,3)	218	60 (27,5)	0,378
Juo humalahakuisesti	895	201 (22,5)	663	138 (20,8)	217	57 (26,3)	0,107
Koulusivistys	897		669		215		0,120
Peruskoulu/opisto/ammattikoulu		425 (47,4)		304 (45,4)		111 (51,6)	
Lukio / ylempi koulutus		472 (52,6)		365 (54,6)		104 (48,4)	
TULE-oireita	834	64 (7,7)	631	42 (6,7)	199	22 (11,1) ⁵	0,056
Tyypin 1 diabetes	893	5 (0,5)	671	4 (0,6)	219	1 (0,5)	0,701
Tyytyväinen painoonsa	887	722 (81,4)	657	586 (89,2)	214	125 (58,4) ⁴	< 0,001
Masennusoireilu (keskivaikea tai vaikea)	863	46 (5,1)	660	32 (4,8)	217	10 (4,6)	0,449

¹Ylipainoisia ja lihavia vertailtiin koko tutkimusaineistoon yhden otoksen t-testillä ja binomitestillä.

²Ylipainoisia ja lihavia vertailtiin ali- ja normaalipainoisiin riippumattomien otosten t-testillä.

³Ylipainoisia ja lihavia vertailtiin ali- ja normaalipainoisiin khiin neliö -testillä.

⁴p < 0,001

⁵p < 0,05

erojen tilastollinen merkitsevyys testattiin riippumattomien otosten t-testillä ja yhden otoksen t-testillä. Kaksiluokkaisten muuttujien osalta osuuksien erojen tilastollinen merkitsevyys testattiin khiin neliö -testillä sekä binomitestillä vertaamalla ylipainoisten ja lihavien suhteellista osuutta koko aineistoon. Pyrkimys laihuuteen ja Bulimia-osioiden luokittelussa syömishäiriöoireilijoiksi tulkittiin ne, jotka saivat ensimmäisestä vähintään 24 tai jälkimmäisestä vähintään 19 pistettä (28). Ristiintaulukoinnissa luokitelimme molempien osioiden vastaukset niin, että vastausvaihtoehtoja ”aina”, ”tavallisesti” ja ”usein” verrattiin vastausvaihtoehtoihin ”joskus”, ”harvoin” ja ”ei koskaan”. Ylipainoisten ja lihavien syömishäiriöoireilevien ja oireilemattomien väliseen tilastollisen merkitsevyden testaukseen käytettiin Mann–Whitneyn U-testiä ja khiin neliö -testiä.

Tulokset

Kutsuntoihin osallistui 1 265 poikaa. Heistä tutkimusotokseksi päätyi 922 poikaa (73 %), jotka vastasivat vähintään yhteen syömishäiriöoireilukyselyyn. Näistä 893 (97 %) kävi lääkärintarkastuksessa ennen kutsuntoja. Tutkittavista 80 (9,0 %) oli painoindeksiltään alipainoisia (BMI < 18,5), 591 (66,4 %) normaalipainoisia (18,5–24,9), 219 (24,6 %) ylipainoisia (≥ 25,0) ja 84 (9,4 %) lihavia (BMI ≥ 30,0). Yhdelläkään pojalla ei ollut lääkärin diagnosoimaa syömishäiriötä. **TAULUKOSSA 3** on kuvattu tutkittujen sosiodemografisia tietoja.

Syömishäiriökäyttäytymistä havaittiin 129 (14,0 %) pojalla. **TAULUKOSSA 4** eritellään syömishäiriökäyttäytymisen esiintyvyys kyselykohtaisesti. SCOFF-kyselyn kartoittamista laihuus- ja ahmimishäiriökäyttäytymisen ydin-

TAULUKKO 4. Syömishäiriökäyttytymiseen liittyvien piirteiden esiintyvyys lukumäärinä (%) painoindeksiluokittain 922 pojan aineistossa.

Mittari	Kaikki	Painoindeksi ¹			p-arvo ²
	n = 922	< 18,5 n = 80 (9 %)	18,5–24,9 n = 591 (66 %)	≥ 25 n = 219 (25 %)	
SCOFF					
Uskotko olevasi lihava, vaikka muut väittävät, että olet laiha?	79 (8,8)	0 (0)	32 (5,5)	44 (20,3)	< 0,001
Huolestuttaako sinua ajatus, ettet enää pysty hallitsemaan syömisesi määrää?	78 (8,7)	2 (2,5)	41 (7,0)	35 (16,1)	< 0,001
Oletko laihtunut lähiaikoina yli kuusi kiloa kolmen kuukauden aikana?	68 (7,6)	1 (1,3)	34 (5,8)	33 (15,1)	< 0,001
Hallitseeko ruoka mielestäsi elämäsi?	49 (5,5)	1 (1,3)	37 (6,4)	11 (5,0)	0,512
Yritätkö oksentaa, koska tunnet olevasi epämiellyttävän kylläinen?	17 (1,9)	0 (0)	14 (2,4)	3 (1,4)	0,582
Syömishäiriöoireilua	64 (7,2)	1 (1,3)	32 (5,5)	31 (14,2)	< 0,001
Pyrkimys laihuuteen					
Syön makeisia ja hiilihydraatteja tuntematta oloani hermostuneeksi. ³	385 (45,3)	29 (39,7)	237 (42,4)	111 (54,4)	< 0,001
Ajattelen laihduttamista.	109 (13,0)	1 (1,4)	29 (5,3)	75 (36,8)	< 0,001
Mielessäni pyörii jatkuvasti halu olla hoikempi.	75 (8,9)	1 (1,4)	17 (3,1)	55 (26,8)	< 0,001
Painoin lisääntyminen kauhistuttaa minua.	57 (6,7)	2 (2,7)	16 (2,9)	37 (18,2)	< 0,001
Tunnen voimakasta syyllisyyttä ylensyötyäni.	43 (5,1)	1 (1,4)	17 (3,1)	24 (11,8)	< 0,001
Liioittelen tai suuretelen painon merkitystä.	42 (5,0)	1 (1,4)	18 (3,2)	21 (10,2)	< 0,001
Jos lihon kilon, minua huolettaa, että lihomiseni jatkuu edelleen.	33 (3,9)	1 (1,4)	16 (2,9)	15 (7,3)	0,008
Syömishäiriöoireilua	52 (6,0)	1 (1,4)	15 (2,7)	33 (16,2)	< 0,001
Bulimia					
Ahdan itseni täyteen ruokaa.	81 (9,7)	6 (8,5)	57 (10,3)	17 (8,5)	0,492
Syön silloin, kun olen poissa tolaltani.	44 (5,2)	6 (8,2)	30 (5,4)	7 (3,4)	0,342
Ajattelen ylensyömistä.	30 (3,6)	1 (1,4)	18 (3,3)	10 (5,0)	0,278
Minulla on ollut hetkiä, jolloin olen syönyt niin, etten ole pystynyt lopettamaan.	24 (2,8)	1 (1,4)	12 (2,2)	9 (4,4)	0,131
Toisten läsnäollessa syön vain hiukan, ja heidän lähdettyään ahmin itseni täyteen ruokaa.	17 (2,0)	1 (1,4)	7 (1,3)	8 (3,9)	0,034
Syön tai juon salaa.	14 (1,7)	0 (0,0)	8 (1,4)	6 (2,9)	0,220
Olen ajatellut oksentaa, jotta saisin painoni putoamaan.	12 (1,4)	0 (0,0)	7 (1,3)	4 (2,0)	0,499
Syömishäiriöoireilua	55 (6,4)	3 (4,1)	30 (5,4)	17 (8,3)	0,173
Syömishäiriöoireilua jollakin mittarilla	129 (14,0)	4 (5,0)	63 (10,7)	57 (26,0)	< 0,001

¹Painoindeksin mukaan luokitellut tulokset on raportoitu 890 (97 %) tutkittavasta.

²Ylipainoisia vertailtiin normaalipainoisiihin khiin neliö -testillä.

³Joskus/harvoin/ei koskaan.

piirteistä esiintyi tyypillisimmin vääristynyttä kehon koon arviointia (79 poikaa, 8,8 %) ja huolta syömisen hallinnan menettämisestä (78 poikaa, 8,7 %). Makeisten ja hiilihydraattien syömisestä aiheutuva hermostuneisuus oli yleistä: 385 poikaa (45 %) koki hermostu-

neisuutta aina, tavallisesti tai usein syödessään makeisia tai hiilihydraatteja.

Syömishäiriöoireilevista 44 % oli ylipainoisia tai lihavia (TAULUKKO 4). Syömishäiriöpiirteiden esiintyvyys oli yleisempää ylipainoisilla ja lihavilla kuin ali- ja normaalipainoisilla. SCOFF-

TAULUKKO 5. Syömishäiriöoireillevien ja -oireilemattomien 219 ylipainoisen pojan painoon liittyvä käyttäytyminen.

	Syömishäiriö- oireilua n = 57 (26 %)	Ei syömishäiriö- oireilua n = 162 (74 %)	p-arvo
Painoindeksi, kg/m ² , mediaani (kvartiiliväli)	30,3 (27,5–33,4)	27,6 (25,8–31,8)	< 0,001
Mitä mieltä olet painostasi?			
Alipainoinen	3 (5,5)	3 (1,9)	0,007 ¹
Sopivanpainoinen	3 (5,5)	61 (38,6)	
Ylipainoinen	49 (89,1)	94 (59,5)	< 0,001 ²
Tyytyväinen nykyiseen painoon	19 (34,5)	106 (66,7)	< 0,001
Tavoitteletko			
painon vähenemistä	48 (87,3)	87 (55,4)	< 0,001
painon lisääntymistä	2 (3,6)	8 (5,1)	1,000
Ollut ylipainoinen	49 (89,1)	107 (68,6)	0,003
Laihduttanut joskus	44 (81,5)	78 (50,6)	< 0,001
Humalahakuinen juominen (1 krt/vk tai useammin)	14 (24,6)	43 (26,9)	0,733
Masennusoireilua (keskivaikea tai vaikea)	6 (10,7)	4 (2,5)	0,020

¹Alipainoiseksi itsensä kokevia on vertailtu itsensä sopivanpainoisiksi kokeviin²Ylipainoiseksi itsensä kokevia on vertailtu itsensä sopivanpainoisiksi kokeviin

kyselyn mukaisista piirteistä eniten vääristynyt-
tä kehon koon arviointia oli 44 pojalla (20,3 %),
huolta syömisen hallinnan menettämisestä
35:llä (16,1 %) sekä yli 6 kg:n laihtumista kol-
men viime kuukauden aikana 33:lla (15,1 %).
Laihtumisen haluun liittyvistä piirteistä tavalli-
simmin esiintyi hermostuneisuutta makeisia ja
hiilihydraatteja syödessä 111:llä (54,4 %), jat-
kuvaa laihduttamisen ajattelua 75:llä (36,8 %) ja
halua olla hoikempi 55:llä (26,8 %).

Syömishäiriöoireilua esiintyi neljäsosalla
ylipainoisista ja lihavista pojista. Ylipainoisten
syömishäiriöoireillevien mediaanipainoindeksi
oli suurempi (30,3, kvartiiliväli 27,5–33,4)
verrattuna oireilemattomiin ylipainoisiin ja li-
haviin (27,6, kvartiiliväli 25,8–31,8, $p < 0,001$).
Ylipainoiset ja lihavat syömishäiriöoireilevat
olivat tyytymättömiä painoonsa, tavoitte-
livat useammin painon vähenemistä ja heillä
oli useammin laihdutustaustaa (**TAULUKKO 5**).
Heillä oli myös keskivaikeaa tai vaikeaa masen-
nusoireilua neljä kertaa useammin kuin oireile-
mattomilla.

Pohdinta

Tässä kutsuntaikäisten poikien väestöpohjai-
sessa tutkimuksessamme tarkastelimme syö-

mishäiriökäyttäytymiseen liittyvien piirteiden
yleisyyttä erityisesti ylipainoisilla ja lihavilla
kutsuntaikäisillä pojilla. Syömishäiriöpiirteistä
tarkasteltiin laihaus- ja ahmimishäiriökäyttä-
ytymiseen liittyviä ydinpiirteitä sekä pakon-
omaiseen laihtumisen haluun ja ahmimiseen
liittyviä piirteitä.

Joka seitsemännellä pojalla oli syömishäiriö-
oireita. Aiempien suomalaisten tutkimusten mu-
kaan syömishäiriöoireiden esiintyvyys pojilla on
ollut reilusti vähäisempää (7 % vs 14 %) (4,5).
Erot esiintyvyydessä johtuvat todennäköisesti
käytetyistä menetelmistä. Tutkimuksessamme
käytettiin kolmea eri arviointimenetelmää.

Ylipainoisilla ja lihavilla pojilla esiintyi syö-
mishäiriökäyttäytymisen piirteitä näillä mene-
telmillä arvioituna lähes kaksi kertaa useammin
kuin koko väestössä (26 % vs 14 %). Runsaim-
min heillä esiintyi pakonomaiseen laihduttami-
sen haluun liittyviä piirteitä. Myös aiemmassa
suomalaisessa kaksostutkimuksessa suurempi
painoindeksi oli yhteydessä nuorten miesten
laihtumisen haluun ja tyytymättömyyteen ke-
hoonsa (29). Laihtumista tavoittelevilla mie-
hillä esiintyi yleisemmin myös ahmimista (29).
Tutkimuksessamme ahmimistaipumuksen
esiintyvyydessä ei havaittu tilastollisesti merkit-
sevää eroa suhteessa painoon, joskin ylipainoi-

TAULUKKO 6. Ahminnan seulontakysymykset (2,33).

Onko sinulla päivän aikana joskus tunne, ettet voi lopettaa syömistä, vaikka haluaisitkin?

Syötkö joskus poikkeuksellisen suuria määriä ruokaa lyhyessä ajassa?

Tunnetko joskus tällaisen syömisen jälkeen syvää syyllisyyttä tai masennusta?

Päätätkö joskus tällaisen syömisen jälkeen lujasti, että aloitit laihdutuksen tai terveellisen syömisen?

silla ja lihavilla ahmimiskäyttäytymistä esiintyi hivenen enemmän kuin muilla.

Tulostemme mukaan ylipainoiset syömishäiriöoireilevat olivat keskimäärin huomattavasti painavampia kuin oireilemattomat ylipainoiset. Voi olla, että oireilemattomien, painoindeksiltään ylipainoisten joukkoon kuului runsaasti urheilullisia ja raskasrakenteisempia poikia, joilla lihasmassan suhteellinen osuus on keskimääräistä suurempi ja joilla ei ole ylimääräistä rasvakudosta. Ylipainoiset syömishäiriöoireilevat erosivat muista ylipainoisista myös painonhallintakäyttäytymisen osalta. He olivat lähes kaksi kertaa harvemmin tyytyväisiä painoonsa ja tavoittelivat huomattavasti useammin painon vähenemistä, mutta heillä oli myös useammin laihdutustaustaa. Usein syömishäiriöt alkavatkin laihduttamisesta, ja miehillä syömishäiriöön sairastumista edeltää ylipainoisuus naisia useammin (2).

Liikkumattomuuteen ja epäterveellisiin syömistottumuksiin houkutteleva ympäristömme edistää ylipainon kehittymistä. Samaan aikaan hoikkaa ihannoidaan ja ylipainoisia kehoitetaan laihduttamaan. Lihavuuteen liittyy stigma, eikä lihava ihminen täytä ympäristön ulkonäkövaatimuksia, minkä vuoksi lihavia arvostellaan ja heitä saatetaan syrjiä jopa terveydenhuollossa (30,31). Siten ei ole yllättävää, että aineistossamme ylipainoisilla ja lihavilla esiintyi useammin pakonomaista laihtumisen halua.

On luonnollista, että laihdutettaessa ajatukset pyörivät syömisen ja laihduttamisen ympärillä. Jatkuvasti laihduttamisen ympärillä pyörivät ajatukset eivät kuitenkaan edistä hyvinvointia ja terveyttä vaan voivat pahimmillaan rajoittaa normaalia elämää ja kehittyä syömishäiriöksi (32). Siksi on tärkeää tunnistaa,

milloin niin sanottu normaali laihduttamisajatus muuttuu syömishäiriöajatuksiksi. Painonhallintakäyttäytymisen arviointi on erityisen tärkeää, mikäli taustalla on epäonnistuneita laihdutusyrityksiä. Lisäksi jos laihtumista tavoittelevalla ilmenee syömisen rajoittamisen seurauksena toistuvasti ahmimiskohtauksia, on ahminta saatava ensin hallintaan. Mikäli ahmintaa ei saada hallintaan perusterveydenhuollon hoitointervention ja potilaan itsehoidon avulla, on syytä konsultoida ravitsemusterapeuttia tai muuta syömiskäyttäytymisen asiantuntijaa. Laihduttajaa tuettaessa olisikin tärkeää kannustaa ja ohjata järkevien, pysyvien elintapamuutosten tekemiseen sekä kiinnittää huomiota mahdolliseen orastavaan syömishäiriökäyttäytymiseen. Mikäli syömishäiriökäyttäytymisen mahdollisuutta ei arvioida, laihduttamista tukemalla voidaan edistää syömishäiriökäyttäytymisen kehittymistä.

Syömishäiriökäyttäytymistä voidaan arvioida esimerkiksi BES-kyselyllä (binge eating scale), ahminnan seulontaan tarkoitetuilla kysymyksillä tai yleisesti syömishäiriöiden ydinpiirteitä arvioivalla SCOFF-kyselyllä (**TAULUKOT 2 ja 6**) (2,22,33). Näiden menetelmien soveltuvuutta poikien ja miesten syömishäiriöoireilun arviointiin tulisi kuitenkin tutkia lisää. On todettu esimerkiksi, että SCOFF-kyselyn validiteettia nuoria miehiä tutkittaessa tulisi arvioida (25).

Kaksi kysymystä herätti epäilyksen väärintulkinnasta. Pyrkimys laihtuuteen -osion ”Syön makeisia ja hiilihydraatteja tuntematta oloani hermostuneeksi” -kysymykseen vastasi lähes puolet kaikista pojista ”aina/tavallisesti/usein”. Kysymys oli asetettu käänteisesti muihin nähden, joten se saattoi olla vaikeasti ymmärrettävä. Myös aiemmissa tutkimuksissa on huomattu, ettei tämä kysymys arvioi samanlaista käyttäytymistä kuin muut osion kysymykset (34,35). Toisaalta kysymys voi kieliä myös siitä, miten nykyään makeisten ja hiilihydraattien nauttimisesta on tehty syyllisyyttä ja huonoa omaatuntoa aiheuttava teko, vaikka syödystä ruoasta nauttiminen onkin normaalia ja tervettä. Tähän saattaa osaltaan vaikuttaa 2010-luvulla mediassa esillä ollut vähähiilihydraattiseen ruokavalioon liittyvä keskustelu.

SCOFF-kyselyn kysymykseen ”Uskotko olevasi lihava, vaikka muut väittävät, että olet laihha?” vastasi myöntävästi joka viides ylipainoinen tai lihava poika. Kysymys on ehkä vaikeasti muotoiltu, koska niin suuri osa ylipainoisista ja lihavista oli vastannut kysymykseen näin. He ovat saattaneet myös tulkita kysymyksen niin, että he itse pitävät itseään lihavina, vaikka läheiset ehkä vähättelevät lihavuuden merkitystä joko oman lihavuutensa vuoksi tai välttääkseen aiheuttamasta mielipahaa. Suomalaiset yläkouluikäiset ovat kuitenkin arvioineet SCOFF-kysymykset selkeiksi, eikä niiden sanamuotoa ole siten nähty tarpeelliseksi muuttaa (22). Tosin tutkijat pohtivat myöhemmin julkaistussa artikkelissaan, ovatko tutkittavat ymmärtäneet kysymykset samalla tavalla kuin tutkijat (25).

Tutkimuksemme vahvuutena on väestöpohjainen, laaja aineisto. Suomalaisten, etenkin ylipainoisten poikien syömishäiriöpiirteiden esiintyvyyttä ei ole tietääksemme aikaisemmin tutkittu, joten tutkimus antaa uutta tietoa poikien ylipainoisuuden ja syömishäiriökäyttäytymisen tunnistamiseen ja hoitoon. Tutkimuksen heikkoutena ovat syömishäiriöoireilun arviointiin käytetyt menetelmät, joiden soveltuvuudesta poikien syömishäiriökäyttäytymisen arvioimiseen on toistaiseksi melko vähän tutkimustietoa. Lisäksi tutkimuksessamme ei arvioitu tyytymättömyyttä lihaksistoon, jonka on aiemmin suomalaisilla nuorilla miehillä havaittu liittyvän syömishäiriökäyttäytymiseen (13). Tutkimuksessa ei myöskään tarkasteltu liikunta- ja syömistottumuksia eikä ruoan käyttöä.

Lopuksi

Havaitsimme syömishäiriökäyttäytymiseen viittaavia oireita joka seitsemännellä kutsun-

Ydinasiat

- ▶ Poikien syömishäiriöoireilu tunnistetaan heikosti terveydenhuollossa.
- ▶ Syömishäiriöoireilua esiintyi joka seitsemännellä tutkituista 922 kutsuntaikäisestä oululaisesta pojasta.
- ▶ Syömishäiriöoireista tyypillisin oli pakonomainen laihtumisen halu, ja oireet olivat yleisimpiä ylipainoisilla pojilla.
- ▶ Joka neljännellä ylipainoisella oli syömishäiriöoireita.

taikäisellä pojalla. Yhdelläkään tutkittavalla ei ollut diagnosoitu syömishäiriötä kutsuntoja edeltävässä lääkärintarkastuksessa. Tulokset kuitenkin osoittavat, että poikien syömishäiriöriski tulisi ottaa huomioon. Ylipainoisilla ja lihavilla kutsuntaikäisillä pojilla esiintyi pakonomaista laihtumisen halua kaksi kertaa enemmän kuin ali- ja normaalipainoisilla pojilla. Poikien parissa työskentelevät terveydenhuollon ammattilaiset voivat hyödyntää tutkimuksemme tuottamaa tietoa erityisesti ylipainoisten ja lihavien syömishäiriökäyttäytymisen riskin tunnistamisessa.

Tulosten perusteella suosittelemme mahdollisen syömishäiriökäyttäytymisen kartoittamista terveystarkastuksissa ja ainakin ylipainon tai lihavuuden vuoksi hoitoon hakeutuvilta esimerkiksi syömishäiriöiden seulontaan tarkoitetulla SCOFF-kyselyllä, ahmimiskäyttäytymistä arvioivalla BES-kyselyllä tai ahmimisen seulontaan tarkoitetuilla kysymyksillä, jotka löytyvät sekä lihavuuden että syömishäiriöiden Käypä hoito-suosituksista. ■

SUMMARY

Disordered eating behavior in boys of draft age – the population-based MOPO study

BACKGROUND: Eating disorders in boys are poorly detected in health care.

MATERIAL AND METHODS: Among 922 boys attending evaluation for military service in Oulu, in 2013, disordered eating behavior was assessed by the SCOFF and Eating Disorder Inventory questionnaires (Drive for thinness and Bulimia).

RESULTS: Disordered eating behavior was present in 129 (14%) boys, of whom 57 (44%) were overweight. Every fourth overweight boy had symptoms of eating disorders, typically constant thoughts of weight loss.

CONCLUSIONS: Screening of eating disorders should be included in medical examinations, especially in overweight boys.

KIRJALLISUUTTA

- Rosen DS; American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence. Identification and management of eating disorders in children and adolescents. *Pediatrics* 2010;126:1240–53.
- Syömishäiriöt. Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Lastenpsykiatriyhdistyksen ja Suomen Psykiatriyhdistyksen ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2014 [päivitetty 11.12.2014]. www.kaypahoito.fi.
- Raevuori A, Keski-Rahkonen A, Hoek HW. A review of eating disorders in males. *Curr Opin Psychiatry* 2014;27:426–30.
- Hautala L, Liuksila PR, Riihinen H, ym. Häiriintynyt syömiskäyttäytyminen ja sen varhainen toteaminen kouluterveystenhuollossa. *Suom Lääkäril* 2005;60:4599–605.
- Nurkkala M, Keränen AM, Koivumaa-Honkanen H, ym. Disordered eating behavior, health and motives to exercise in young men: cross-sectional population-based MOPO study. *BMC Public Health* 2016; 16:483.
- Rancourt D, McCullough MB. Overlap in eating disorders and obesity in adolescence. *Curr Diab Rep* 2015;15:78.
- Gadalla TM. Psychiatric comorbidity in eating disorders: a comparison of men and women. *J Mens Health* 2008;5:209–17.
- Raevuori A, Suokas J, Haukka J, ym. Highly increased risk of type 2 diabetes in patients with binge eating disorder and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord* 2015;48:555–62.
- Conason AH, Sher L. Alcohol use in adolescents with eating disorders. *Int J Adolesc Med Health* 2006;18:31–6.
- Darcy AM, Lin IH. Are we asking the right questions? A review of assessment of males with eating disorders. *Eat Disord* 2012;20:416–26.
- Stanford SC, Lemberg R. A clinical comparison of men and women on the Eating Disorder Inventory-3 (EDI-3) and the Eating Disorder Assessment for Men (EDAM). *Eat Disord* 2012;20:379–94.
- Raevuori A, Keski-Rahkonen A. Miesten syömishäiriöt ja tyytymättömyys lihaksitoonsa. *Duodecim* 2007;123:1583–9.
- Raevuori A, Keski-Rahkonen A, Bulik CM, ym. Muscle dissatisfaction in young adult men. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006;2:6.
- Allen KL, Byrne SM, La Puma M, ym. The onset and course of binge eating in 8- to 13-year-old healthy weight, overweight and obese children. *Eat Behav* 2008;9:438–46.
- Schneider M. Bulimia nervosa and binge-eating disorder in adolescents. *Adolesc Med* 2003;14:119–31.
- Flament MF, Henderson K, Buchholz A, ym. Weight status and DSM-5 diagnoses of eating disorders in adolescents from the community. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:403–11.
- Jallinoja P, Sahi T, Uutela A, toim. Varusmiesten ravitsemus, terveyden riskitekijät ja terveystaju: VARU-interventiotutkimuksen palvelukseenastumisvaiheen tulokset Panssariprikaatissa ja Kainuun Prikaatissa vuonna 2007. Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B16/2008.
- Lebow J, Sim LA, Kransdorf LN. Prevalence of a history of overweight and obesity in adolescents with restrictive eating disorders. *J Adolesc Health* 2015;56:19–24.
- Ahola R, Pyky R, Jämsä T, ym. Gamified physical activation of young men – a multidisciplinary population-based randomized controlled trial (MOPO study). *BMC Public Health* 2013;13:32.
- Garner DM, Olmstead MP, Polivy J. Development and validation of a multi-dimensional Eating Disorder Inventory for anorexia nervosa and bulimia. *Int J Eat Disord* 1983;2:15–34.
- Morgan JF, Reid F, Lacey JH. The SCOFF questionnaire: assessment of a new screening tool for eating disorders. *BMJ* 1999;319:1467–8.
- Hautala L, Alin J, Liuksila PR, ym. SCOFF-syömishäiriöseulan reliabiliteetti ja rakennevaliditeetti murrosikäisten koululaisten seuloonassa. *Duodecim* 2006;122:2137–44.
- Lehmann V, Ouwens MA, Braeken J, ym. Psychometric properties of the Dutch version of the Eating Disorder Inventory-3. *SAGE Open* 2013;3. DOI 10.1177/2158244013508415.
- van Strien T, Ouwens M. Validation of the Dutch EDI-2 in one clinical and two non-clinical populations. *Eur J Psychol Assess* 2003;19:66–84.
- Hautala L, Junnila J, Alin J, ym. Uncovering hidden eating disorders using the SCOFF questionnaire: cross-sectional survey of adolescents and comparison with nurse assessments. *Int J Nurs Stud* 2009;46:1439–47.
- Hill LS, Reid F, Morgan JF, Lacey JH. SCOFF, the development of an eating disorder screening questionnaire. *Int J Eat Disord* 2010;43:344–51.
- Raitasalo R. Mielialakysely. Suomen oloihin Beckin lyhyen depressiokyselyn pohjalta kehitetty masennusoireilun ja itsetunnon kysely. Sosiaali- ja terveysturvan tutkimuksia 86/2007.
- Lang T. Twenty statistical errors even you can find in biomedical research articles. *Croat Med J* 2004;45:361–70.
- Keski-Rahkonen A, Bulik CM, Neale BM, ym. Body dissatisfaction and drive for thinness in young adult twins. *Int J Eat Disord* 2005;37:188–99.
- Harjunen H. Lihavuus ja moraalinen paniikki. Yhteiskuntapolitiikka 2004;69:412–8.
- Sikorski C, Luppala M, Glaesmer H, ym. Attitudes of health care professionals towards female obese patients. *Obes Facts* 2013;6:512–22.
- Ackard DM, Fulkerson JA, Neumark-Sztainer D. Stability of eating disorder diagnostic classifications in adolescents: five-year longitudinal findings from a population-based study. *Eat Disord* 2011;19:308–22.
- Lihavuus (aikuiset). Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Lihavuustutkijat ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2013 [päivitetty 13.9.2013]. www.kaypahoito.fi.
- Muro-Sans P, Amador-Campos JA, Peró-Cebollero M. Factor structure of Eating Disorders Inventory-2 in a Spanish sample. *Eat Weight Disord* 2006;11:e42–52.
- Tseng MC, Yao G, Hu FC, ym. Psychometric properties of the eating disorder inventory in clinical and nonclinical populations in Taiwan. *Assessment* 2014;21:50–9.

MARJUKKA NURKKALA, TtM, laillistettu ravitsemusterapeutti, tutkija

RAIJA KORPELAINEN, FT, terveystieteiden professori, tutkimuspäällikkö

Oulun Diakonissalaitoksen säätö,
Oulun liikuntalääketieteellinen klinikka
Oulun yliopisto, elinikäisen terveyden tutkimusyksikkö
Oulun yliopisto ja Oulun yliopistollinen sairaala,
Medical Research Center Oulu (MRC)

ANNA-MARIA TEERINIEMI, FT, laillistettu ravitsemusterapeutti, yliopistonlehtori

Oulun yliopisto ja Oulun yliopistollinen sairaala, sisätautien tutkimusyksikkö ja Medical Research Center Oulu (MRC)
Itä-Suomen yliopisto, Kuopion kampus,
kansanterveystieteen ja yleislääketieteen laitos

SIRKKA KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI, LKT, yleislääketieteen professori

Oulun yliopisto, elinikäisen terveyden tutkimusyksikkö
Oulun yliopistollinen sairaala, perusterveydenhuollon yksikkö ja Medical Research Center

MARJA VANHALA, FT, laillistettu ravitsemusterapeutti

Oulun Diakonissalaitoksen säätö,
Oulun liikuntalääketieteellinen klinikka

SIDONNAISUUDET

Marjukka Nurkkala: Apuraha (Jenny ja Antti Wihurin rahasto, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri)

Raija Korpelainen: Apuraha (Euroopan aluekehitysrahasto, Euroopan sosiaalirahasto, Opetus- ja kulttuuriministeriö, Pohjois-Pohjanmaan ELY-keskus, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri)

Anna-Maria Teeriniemi, Sirkka Keinänen-Kiukaanniemi ja Marja Vanhala: Ei sidonnaisuuksia

Leila Niemi-Murola

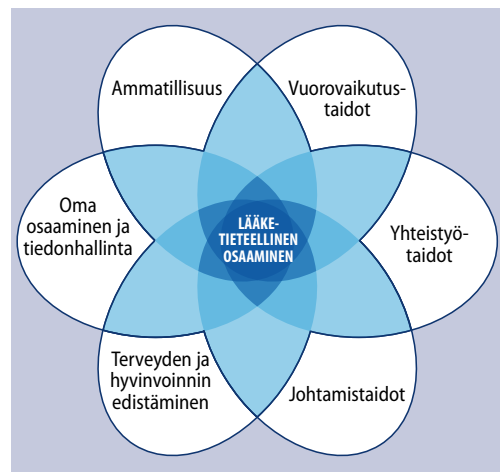
Luotettavasti osoitettu pätevyys (EPA) uudistaa erikoislääkärikoulutuksen käytäntöä

Osaamisperustainen lääketieteen koulutus sisältää lääketieteellisen osaamisen lisäksi vuorovaikutus- ja yhteistyötaitoja, ammatillisuuden pohtimista sekä johtamistaitoja. Erikoistuva lääkäri tarvitsee kehitykseen ohjaavaa palautetta jo erikoistumiskoulutuksen aikana, eikä tavanomainen, erikoistumisen loppupuolella erikoislääkäritentistä saatu pistemäärä enää riitä palautteeksi koulutuksen onnistumisesta. Erikoistuvan lääkärin osaamisen arviointi ja sen linkittäminen oppimistavoitteisiin ovat usein klinikko-ohjaajalle hankalia asioita. Luotettavasti osoitettu pätevyys (entrustable professional activity, EPA) on ennalta määriteltujen kriteerien mukaisen, erikoisalalle ominaisen toiminnon valvottu suoritus. Tämä uusi työkalu kääntää osaamisperustaisen koulutuksen klinikon kielelle ja antaa työkalut osaamisen arviointiin. Selvästi määritellyt, läpinäkyvät päätökset erikoistuvan tarvitsemasta tuen ja ohjauksen tarpeesta rohkaisevat oppijaa, auttavat ohjaajia ja lisäävät potilasturvallisuutta.

Syvällinen lääketieteellinen tieto on lääkärin ammatissa toimimisen ehdoton edellytys, mutta lääkäri tarvitsee muutakin osaamista käytännön työssään. Nykyisin lääketieteen opiskelijoille annetaan ohjausta myös vuorovaikutustaitojen, yhteistyötaitojen, hallinnon, tutkimuksen, ammatillisuuden ja terveyden edistämisen taitojen sisäistämiseen (CanMEDS) (KUVA 1) (1). Taustalla on lääketieteellisen koulutuksen murros, jossa koulutukseen kuluneen ajan sijasta painotetaan tietojen ja taitojen omaksumista.

Vuosituhanen vaihteessa keskustelu osaamiseen pohjautuvista tutkinnoista johti käytännön suosituksiin lähes samanaikaisesti useissa maissa (1–5). Muutos entiseen on suuri, sillä osaamisperustainen koulutus nostaa koulutuksen keskiöön oppijan ja hänen tarpeensa. Kaikkien koulutettavien tulee saavuttaa ennalta määriteltä osaamisen taso, mutta oppijat ovat erilaisia. Jotkut oppivat nopeasti, ja osa tarvitsee muita enemmän ohjausta. Osaamisperustainen lääketieteen koulutus (competence-based education) määrittelee ne valmiudet, jotka lääkärillä tulee olla valmistumisvaiheessa (6,7).

Tavanomaisessa koulutuksessa opitun arviointi tapahtuu opintojakson lopussa. Osaamisperustaisen koulutuksen arviointikäytäntöjen tarkoituksena on motivoida opiskelijaa ja ohjata oppimista kohti osaamistavoitteiden saavuttamista. Usein unohdetaan, ettei arvioinnin ensisijainen tavoite ole osaamisvajeiden löytäminen vaan kehityksen tukeminen (8,9).



KUVA 1. CanMEDS-kukan terälehdet kuvaavat osaamisperustaisen lääkärikoulutuksen osa-alueita (1).

TAULUKKO 1. Lääketieteellisen osaamisen arviointiin käytettäviä mittareita.

Arvioinnin kohde	Erikoisalat
DOPS, toimenpidetaitojen suora arviointi	
Toimenpiteen suoritus, vuorovaikutustaidot Ottaa huomioon erikoistuvan aiemman kokemuksen	Toimenpidealat
DOCE, potilaan kohtaamisen suora arviointi	
Vuorovaikutustaidot, anamneesi, status, yhteistyötaidot, ammatillisuus Ottaa huomioon erikoistumiskoulutuksen vaiheen	Kaikki erikoisalat
Mini-CEX, kliinisen päätöksenteon miniarviointi	
Vuorovaikutustaidot, anamneesi, status, kliininen päätöksenteko, yhteistyötaidot, ammatillisuus	Kaikki erikoisalat

DOPS = direct observation of procedural skills, DOCE = direct observation of clinical encounter, Mini-CEX = vastaanotto-tapahtuman arviointi

Osaamisperustaiselle koulutukselle on tunnusomaista, että koulutuksen aikana tuetaan selkeästi määriteltyjen tietojen, taitojen ja asenteiden oppimista ja että oppijan kehitystä ohjataan säännöllisen palautteen avulla (7). Periaatteena on, että kaikkea opetettua tulisi myös pystyä arvioimaan jollakin menetelmällä.

Erikoislääkärikoulutuksessa osaamisperustaisuuden implementointi on vaativampaa kuin perusopetuksessa. Yksi syy on koulutuksen rakenne, joka perusopetuksessa on tarkasti strukturoitu ja erikoislääkärikoulutuksessa taas opportunistista, työn ohella ja sen ehdoilla annettavaa koulutusta. Perusopetuksen opiskelijat ovat suhteellisen homogeeninen joukko, erikoistuvien ryhmässä taas on samanaikaisesti monessa eri koulutuksen vaiheessa olevia koulutettavia. Osa tulee yliopistosairaalaan vankan keskussairaالاتason kokemuksen hankittuaan, osa erikoistuvista on noviiseja.

Erikoistuvasta erikoislääkäriksi

Arviointi on keskeinen oppimista ohjaava tekijä, ja sen tulee olla pätevää, luotettavaa ja läpinäkyvää. Lääketieteen koulutuksessa arvioinnilla on myös yhteiskunnallinen ulottuvuus. Niin erikoistuvien ja kouluttajien kuin terveydenhuoltojärjestelmänkin kannalta on tärkeää pystyä dokumentoimaan, että oppija on saavuttanut annetut tavoitteet ja pystyy toimimaan erikoisalansa itsenäisenä ammatinharjoittajana (10). Erikoislääkärikoulutuksen käytännön osaamisen arviointiin onkin kehitetty useita

mittareita, joiden avulla voidaan yhdistää formatiivinen eli ohjaava palaute ja summatiivinen eli kokoava tai päättöarviointi (8,9).

Kansainväliset, laajalti käytössä olevat lääketieteellisen osaamisen mittarit DOPS, DOCE ja Mini-CEX ovat periaatteessa yksinkertaisia, mutta niistä saatujen tulosten pätevyys riippuu arvioijan kokemuksesta (TAULUKKO 1) (8,9). Yksittäiselle klinikko-ohjaajalle erikoistuvien arviointikertoja kertyy hitaasti, joten yleiskuvaa kussakin erikoistumisen vaiheessa tarvittavasta osaamisesta on vaikeaa luoda. Kasvokkain tehtävässä arvioinnissa on myös kiusaus välttää pahan mielen tuottamista, joten arviointi saattaa tuottaa todellisuutta paremman kuvan erikoistuvan osaamisesta (11).

Osaamisperustainen koulutus on ajatuksena kaunis, mutta varsin abstrakti – miten käytännössä arvioidaan esimerkiksi ammatillisuutta tai osaamista ja tiedonhallintaa? Kymmenen vuotta sitten esitettiin keino siirtää CanMEDS:n osaamisalueet käytäntöön (12,13). Luotettavasti osoitettu pätevyys (EPA) ja sen implementointi käytäntöön on herättänyt suurta kansainvälistä mielenkiintoa (14–20).

Luotettavasti osoitettu pätevyys arvioinnin perustana

Luotettavasti osoitettu pätevyys (EPA) on määritelmänsä mukaan alalle ominainen ammatillinen toiminto, tehtäväkokonaisuus tai toimenpide, jonka riittävän pätevyyden saavuttanut henkilö pystyy itsenäisesti suorittamaan (21). Tässä

TAULUKKO 2. Viisi luottamuksen astetta matkalla erikoislääkäriksi (10,21).

Aste	Erikoistuvan rooli	Määritelmä
1	Ohjaajan toiminnan seuraaminen	Erikoistuva seuraa ohjaajan työskentelyä, muttei aluksi osallistu siihen. Kun kokemus lisääntyy, erikoistuva saa osallistua toimintaan.
2	Toiminta suoran ohjauksen alaisena	Erikoistuva suorittaa toimenpiteen siten, että ohjaaja on samassa huoneessa valmiina puuttamaan tilanteeseen, jos erikoistuva näyttää tarvitsevan apua.
3	Toiminta epäsuoran ohjauksen alaisena	Erikoistuva suorittaa tehtävän itsenäisesti. Ohjaaja pystyy tarvittaessa tulemaan apuun nopeasti.
4	Toiminta ilman ohjausta	Erikoistuva suorittaa tehtävän itsenäisesti ja raportoi ohjaajalle jälkikäteen. Tässä vaiheessa erikoistuva on jo hyvin lähellä erikoislääkärin pätevyyttä.
5	Toiminta ohjaajana	Erikoistuva suorittaa tehtävän itsenäisesti ja pystyy tarvittaessa ohjaamaan itseään kokemattomampia kollegoita.

katsauksessa puolestaan tarkoitan lyhenteellä EPA yksittäistä toimintoa, luotettavasti osoitettulla pätevyydellä taas kokonaisuutta eli yläkäsitettä. Yksittäisen EPA:n tulee olla olennainen osa erikoislääkärin jokapäiväistä työtä, edistymisen tulee olla arvioitavissa, virstanpylväiden (yksittäisen EPA:n tavoitteiden saavuttaminen) tulee olla ennalta määriteltyjä ja ne tulee pystyä saavuttamaan määritellyn ajanjakson kuluessa. Luotettavasti osoitettu pätevyys saavutetaan asteittain, alkaen oikeudesta toiminnon seuraamiseen ja päättyen ohjaajatason pätevyyden saavuttamiseen (**TAULUKKO 2**). Erikoistuva tietää, mitä häneltä odotetaan. Arvioija taas tietää, millaisia valmiuksia hän voi kunkin virstanpylvään saavuttaneelta oppijalta odottaa.

Uutta erikoislääkäriskoulutuksessa on päätösarvioinnin lisäksi vahva pyrkimys ohjaavan arvioinnin lisäämiseen. Tavanomaiset erikoislääkäriskoulutuksen arvioinnissa käytetyt mittarit ovat varsin yleisluontoisia ja sovellettavissa lähes kaikille erikoisaloille (**TAULUKKO 1**) (8,9,22). Toimenpidealoilla on käytössä lokikirjat, joihin kirjataan suoritettujen toimenpiteiden määrät, muttei välttämättä niiden onnistumista. Osaamisperusteinen opetusohjelma tosin ottaa huomioon oppimiskäyränkin, sillä onnistumisten lisäksi myös epäonnistuneet yritykset kirjataan (23).

Lokikirjan avulla on vaikeaa saada käsitystä erikoistuvan osaamisesta muuten kuin käden taitojen osalta. Siihen kirjataan vain suoritettujen toimenpiteiden määrä eikä mitään muuta CanMEDS:n osa-alueita, vaikka käytän-

nön työssä lääkäri toteuttaa päivittäin kaikkia CanMEDS:n rooleja, joskin roolien painotukset vaihtelevat erikoisalakohteisesti (**KUVA 1**) (1). Esimerkiksi laparoskooppisen sappirakonpoistoleikkauksen suorittamiseen tai yleisanestesian toteuttamiseen liittyy leikkausta edeltävä keskustelu potilaan kanssa, hoitosuunnitelman laatiminen, toimenpiteen valmistelu yhdessä hoitoon osallistuvan tiimin kanssa, toimenpiteen aseptinen suorittaminen ja jälkihoidon suunnittelu sekä potilaan voinnin seurannan järjestäminen (**TAULUKKO 3**).

TAULUKKO 3. Kuvitteellinen esimerkki erikoislääkäriskoulutuksen osaamistavoitteiden EPA-matriisista (21).

EPA: laparoskooppinen sappirakon poisto			
EPA:n sisältö CanMEDS-osaamisalue	Leikkausta edeltävä vastaanotto	Leikkaus (koko perioperatiivinen prosessi)	Potilaan kotiuttaminen
Lääketieteellinen osaaminen	x	x	x
Vuorovaikutus	x	x	x
Yhteistyötaidot		x	x
Tieteellinen asiantuntijuus		x	
Johtaminen		x	
Terveystiedon edistäminen			x
Ammatillisuus	x	x	

Ydinasiat

- » EPA (entrustable professional activity) tarkoittaa luotettavasti osoitettua pätevyyttä.
- » Yksittäinen EPA on ennalta määritelty tehtäväkokonaisuus tai toimenpide, jonka riittävän pätevyyden saavuttanut lääkäri pystyy itsenäisesti suorittamaan.
- » Luotettavasti osoitettu pätevyys saavutetaan asteittain.
- » EPA:n avulla pystytään seuraamaan ja arvioimaan erikoistuvan lääkärin kehitystä.
- » Arviointi keskittyy erikoisalan ydinaineiksen karttuvaan osaamiseen.

Ammatillisen osaamisen ydintoiminnot ja arvioinnin rakentaminen

EPA:t perustuvat kunkin erikoisalan päivittäiseen työhön, sen ydintoimintoihin. Ne voivat olla erikoisalan tyyppitoimenpiteitä, harvinaisia mutta henkeä pelastavia toimenpiteitä tai tehtäviä, joiden oppimiskäyrä on pitkä (21). Esimerkiksi kriittisesti sairaan potilaan tehohoitoon ottaminen vaatii monenlaista osaamista (23). EPA:t voivat myös liittyä esimerkiksi pitkäaikaissairaahan potilaan seurannan järjestämiseen, uuden hoitoprotokollan käyttöönottoon, huonon uutisen kertomiseen potilaalle tai hänen omaisilleen tai potilaan kotiuttamiseen vuodeosastolta (14,15,18,19,21). Viimeksi mainitusta valmistuvalla lääkäriellä on perustiedot, mutta luotettavasti osoitetun pätevyyden saavuttamista voidaan arvioida esimerkiksi tarkastamalla, että kotiutettavan potilaan hoidosta annettu loppulausunto on asianmukainen, kotilääkitys on tarkistettu tai kotihoito on järjestetty asianmukaisesti.

Suosituksen mukaan yksittäisen EPA:n rakentamiseen tarvitaan työryhmä, joka tunnistaa käytännön työstä riittävän selkeitä kokonaisuuksia, joista on mahdollista luoda EPA (TAULUKKO 4). Käytännössä lääketieteellisen osaamisen virstapylväiden arviointi on suhteellisen yksinkertaista. Muiden CanMEDS:n tavoitteiden, kuten vuorovaikutuksen tai johtamisen merkkipaalojen, määrittäminen vaatii

enemmän pohdintaa. Tarvitseeko esimerkiksi suorassa ohjauksessa olevan operatiivisen alan erikoistuvan jo pystyä tekemään toimenpiteilmoitus itsenäisesti (yhteistyötaidot, johtaminen) tai kotiuttamaan potilas vuodeosastolta kotisairaanhoidoon (yhteistyötaidot, vuorovaikutus, johtaminen) (TAULUKKO 2)? EPA:n rakentaminen muistuttaa Käypä hoito -suositusten kirjoittamista, sillä tavoitteena on luoda yleispätevä, oman sairaalan klinikan rutiinit ylittävä erikoisalan EPA (21).

Erikoisalakohittaisen EPA:n määrästä tai laajuudesta ei ole suosituksia (21). Osa voi kattaa hyvinkin suuria kokonaisuuksia, osa taas hyvin tarkasti rajattuja (TAULUKKO 4). Oleellista on vain se, että pystytään seuraamaan erikoistuvan kehitystä ja arvioimaan hänen pätevyytensä siirtyä seuraavalle luottamuksen asteelle. Yksittäisen EPA:n painopiste voi olla esimerkiksi erikoistumisen runkokoulutuksessa, jolloin erikoistuvan voidaan olettaa pystyvän suoriutumaan kyseisen EPA:n määrittelemästä toiminnosta lähes itsenäisesti jo yliopistovaiheen aloittaessaan (16,24,25).

Luotettavasti osoitettu pätevyys erikoistumiskoulutuksen arvioinnissa on haaste erikoislääkäriskoulutuksen klinikkakierron järjestämiselle. Kiertoaikataulun ja ohjaajien pitää pystyä joustamaan erikoistuvien oppimisen etenemisen mukaan, sillä valmistumisvaiheessa kaikilla pitää olla vaadittu osaaminen.

Käytännön arviointi

Luotettavasti osoitetun pätevyyden arvioinnin tarkoituksena on saada kokonaisvaltainen kuva erikoistuvan tiedoista, taidoista ja asenteista käytännön työssä. Vaikka jokaisella lääkäriellä on kokemusta vertaisarvioinnista, kouluttajan tulee pystyä myös refleктоimaan omaa työtään. Kouluttajalla on arvioinnissaan myös suuri vastuu. Liian varovainen päätöksenteko hidastaa erikoistuvan etenemistä, kevyin perustein tehty päätös taas vaarantaa potilasturvallisuuden (10).

Käytännön työn arviointi voi perustua oletukseen, intuitioon tai näyttöön (10). Oletukseen perustuvassa arvioinnissa ohjaajalle muodostuu nopeasti kuva erikoistuvan lääkärin osaamisesta tämän suorittamien koulutusten ja

aiemman kokemuksen perusteella (10). Oletukseen perustuva luottamus on hyvin pysyvä, mutta kerran rikkoutuneen luottamuksen korjaaminen on hyvin hidasta.

Intuiitiivinen arviointi on se vaikutelma, jonka erikoistuvasta saamme (10,26). Ääripäät on helppo havaita, hyvin osaavat ja pätevät sekä aivan alkuvaiheessa olevat erikoistuvat erottuvat joukosta helposti. Jos jokin erikoistuvan suorituksessa ei tunnu hyvältä, heränneen alitajuisen epäilyksen syytä on jäädä pohtimaan tarkasti (26). Joskus siihen löytyy selvä syy, joskus taas ohjaajan omat ennakkoluulot ja aiemmat kokemukset saattavat vääristää arviota. Jos ensikohentaaminen on sujunut huonosti, se saattaa väritellä myös myöhempiä ohjaushetkiä (26). Muihin kuin arvioinnin kannalta oleellisiin asioihin perustuvan haloefektin (sädekehävaikutuksen) takia saatamme myös arvioida sosiaalisesti lahjakkaan ohjattavan osaamisen paremmaksi kuin se todellisuudessa on (8,11). Intuiitiivinen, hahmontunnistukseen perustuva päätöksenteko on tavallista käytännön työssä, mutta arvioinnin pohjana se ei ole kestävä (26).

Näyttöön perustuva arviointi pohjautuu useisiin ohjauskontakteihin ja strukturoituun arviointiin (KUVA 2) (10). Yksi onnistuminen ei riitä eikä yksi epäonnistunut suoritus johda hylkäykseen, vaan luottamus perustetaan useille samansuuntaisiin havaintoihin (10,21). Päivittäisessä työssä voidaan tehdä ad hoc -vastuutuksia, jolloin päätös perustuu hoidetun tapauksen vaikeuteen, siihen liittyvien riskien suuruuteen ja kontekstiin (tämä toimenpide juuri tälle potilaalle, tällä miehityksellä jne.) (10,21). Nämä ad hoc -päätökset ovat kerta-luontoisia mutta pohjustavat virallisesti todettavaa virstanpylvään saavuttamista. Erikoistuva on jokaisen arvioinnin yhteydessä oikeutettu myös saamaan palautetta työstään.

Arvioinnin ongelmat

Osaamisperustaisen koulutuksen kulmakiviä ovat oppimistavoitteisiin perustuva, säännöllinen arviointi ja palautteen antaminen, mutta niiden implementointi erikoislääkäriskoulutukseen ei ole yksinkertaista. Ohjaavan arvioinnin tehtävänä on antaa erikoistuvalla oppimista tu-

TAULUKKO 4. Luotettavasti osoitetun pätevyyden (EPA) arviointimatriisin rakentaminen ja sisältö (21).

1. EPA:n nimi	Nimen tulee olla selvä, käytännön-läheinen ja helposti ymmärrettävä. Nimessä ei saisi olla enempää kuin kymmenen sanaa (esim. laparoskooppinen sappirakonpoisto).
2. Määritelmä ja rajoitukset	Selvä määritelmä siitä, mitä tehtävään kuuluu tai ei kuulu kussakin koulutuksen vaiheessa. Määritellään myös toiminnan konteksti ja seuraava vaihe (esim. erikoistumiskoulutuksen alku, ilman ohjausta tapahtuvaan toimintaan siirtyminen).
3. Tärkeimmät osaamisalueet	Tässä määritellään, mitä CanMEDS:n osaamisalueita EPA sisältää (esim. lääketieteellinen osaaminen, vuorovaikutustaidot, terveyden edistäminen, yhteistyötaidot). Kaikkien osaamisalueiden tulee olla hyväksyttyjä, esim. hyvä lääketieteellinen osaaminen ei kompensoi puuttuvia yhteistyö- tai hallinnollisia taitoja.
4. Tarvittava kokemus, tiedot, taidot, asenteet ja suoriutuminen	Erikoistuvalla kerrotaan, mitä tietoja, taitoja ja asenteita häneltä odotetaan sekä mikä on edellytetty kokemuksen määrä (esim. toimenpiteiden tai potilaiden lukumäärä).
5. Arvioinnissa käytetyt menetelmät ja päätöksen perusteet	Ohjaajalle kerrotaan, mitä tiedon lähteitä hänen tulisi päätöstä tehdessään käyttää (esim. seuranta, taitotesti, potilasasiakirjojen tarkistus, vertaisarviointi toisilta lääkäreiltä, palaute hoitohenkilökunnalta). Erikoistuvalla kerrotaan, kuinka monta seurantaa tai arviointia tarvitaan ennen luottamuspäätöksen tekoa ja kuka päätöksen tekee.
6. Koulutuksen vaihe, jossa luottamuksen aste saavutetaan	Luottamuspäätöksen seurauksena erikoistuva siirtyy seuraavalle luottamuksen asteelle (ks. TAULUKKO 2). Erikoistuvan koulutusohjelmaa suunniteltaessa on hyvä arvioida aiemman koulutuksen ja kokemuksen perusteella, milloin erikoistuvan odotetaan siirtyvän seuraavalle luottamuksen asteelle.
7. Voimassaolo	Voimassaolo, jos erikoistuvalla ei kerry riittävästi kokemusta ylläpitämään saavutettua osaamista.

kevaa palautetta siitä, mikä hänen osaamisessaan on hyvää, missä pitää vielä kehittyä ja miten hän voi saavuttaa toivotun osaamisen. Vaikka arvioinnin avulla pyritään saamaan käsitys erikoistuvan kokonaisvaltaisesta, kaikki osaamisalueet käsittävästä käytännön työnteosta, kaikkea ei ole

KUVA 2. Esimerkki luotettavasti osoitetun pätevyyden sähköisestä arviointipohjasta (21).

mahdollista arvioida. Ponnistukset onkin syytä keskittää oppijalle tärkeisiin ja potilasturvallisuuden kannalta merkityksellisiin asioihin (27).

Luotettavasti osoitetun pätevyyden käytännön arvioinnista eri erikoisaloilla on jo jonkin verran kirjallisuutta (15,18,23,24,25,28,29,30). Ratkaisematta on vielä kysymys siitä, millaisia mittareita kunkin erikoisalan EPA-matriisin virstanpylväiden saavuttamiseen käytetään, miten oppimista tuetaan ja millaista koulutusta arvioijat tarvitsevat (18,20,28,29). Korjaavan palautteen antaminen koetaan usein vaikeaksi, varsinkin jos arvioijalla ei ole valmiina ehdotusta siitä, miten toivottuun lopputulokseen olisi mahdollista päästä (31).

Lopuksi

Luotettavasti osoitetun pätevyyden saavuttaminen on periaatteessa tuttu asia erikoislääkärinkoulutuksessa. Jokainen muistaa varmasti uransa alkuvaiheesta sen ylpeyden, jota koki saadessaan ensimmäistä kertaa suorittaa jonkin toimenpiteen aivan itsenäisesti. Uutta konseptissa on CanMEDS:n osaamisalueiden liittäminen mukaan lääketieteelliseen tietoon ja taitoon sekä virstanpylväiden tarkka määrittely. EPA-matriisin rakentaminen on työlästä, mutta se helpottaa ohjaavan palautteen antoa ja erikoistuvien kehityksen seurantaa.

Luottamukseen perustuva pätevyyden arviointi ei korvaa nykyisin käytössä olevia arvioinnin muotoja. Oman seurannan aikana kehittynyt näkemys, kirjalliset kuulustelut, DOPS, DOCE, Mini-CEX ja 360° ovat osa sitä materiaalia, johon virstanpylväältä toiselle siirtyminen perustuu. Päivystysten keskittäminen ja työajan optimointiin liittyvät ratkaisut tulevat entisestään rajoittamaan erikoistuvien ja ohjaajan yhteistä aikaa, mikä vaikuttaa myös muodollisten arviointien järjestämiseen.

Luottamukseen perustuva pätevyys myös edistää potilasturvallisuutta, sillä se asettaa kouluttavat senioritkin aiempaa vastuullisempaan asemaan (10,21). Yksittäiset EPA:t auttavat esimerkiksi erikoistuvan päivystysvalmiuden arvioinnissa, ja arvioinnista on vastuussa kouluttaja, ei erikoistuva. Niin ohjausvastuussa olevan, erikoistuvan kuin potilaankin turvallisuudentunne lisääntyy, kun useat ohjaajat ovat todenneet toimenpiteen tekvän erikoistuvan päteväksi tekemään toimenpiteen itsenäisesti.

Jokaisen erikoisalan on hyvä määritellä se CanMEDS:n ydinosaaminen, joka kyseisellä alalla toimivan on syytä hallita. Käypä hoito-suositus määrittää vain hoidon perustana olevan lääketieteellisen tiedon, EPA on kokonaisvaltainen tiivistelmä pätevän lääkärin osaamisesta. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Frank JR, Danoff D. The CanMEDS initiative: implementing an outcomes-based framework of physician competencies. *Med Teach* 2007;29:642–7.
2. Harden RM, Crosby JR, Davis MH. AMEE guide no. 14: outcome-based education: part 1 – an introduction to outcome-based education. *Med Teach* 1999;21:7–14.
3. Simpson JG, Furnace J, Crosby J, ym. The Scottish doctor - learning outcomes for the medical undergraduate in Scotland: a foundation for competent and reflective practitioners. *Med Teach* 2002;24:136–43.
4. Rourke J, Frank JR. Implementing the CanMEDS physician roles in rural specialist education: the multi-specialty community training network. *Educ Health (Abingdon)* 2005;18:368–78.
5. Swing SR. The ACGME outcome project: retrospective and prospective. *Med Teach* 2007;29:648–54.
6. Prideaux D. ABC of learning and teaching in medicine. Curriculum design. *BMJ* 2003;326:268–70.
7. Van Gessel E, Mellin-Olsen J, Østergaard HT, ym. Postgraduate training in anaesthesiology, pain and intensive care: the new European competence-based guidelines. *Eur J Anaesthesiol* 2012;29:165–8.
8. Schuwirth LWT, Van der Vleuten CPM. Programmatic assessment: from assessment of learning to assessment for learning. *Med Teach* 2011;33:478–85.
9. Schuwirth L, Ash J. Assessing tomorrow's learners: in competency-based education only a radically different holistic method of assessment will work. Six things we could forget. *Med Teach* 2013;35:555–9.
10. ten Cate O, Hart D, Ankel F, ym. Entrustment decision making in clinical training. *Acad Med* 2016;91:191–8.
11. Driessen E, Overeem K, van Tartwijk J. Learning from practice: mentoring, feedback, and portfolios. Kirjassa: Dornan T, Mann K, Scherpbier A, Spencer J, toim. Medical education: theory and practice. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier 2011, s.211–28.
12. ten Cate O. Entrustability of professional activities and competency-based training. *Med Educ* 2005;39:1176–7.
13. ten Cate O, Scheele F. Competency-based postgraduate training: can we bridge the gap between theory and clinical practice? *Acad Med* 2007;82:542–7.
14. Gilhooly J, Schumacher DJ, West DC, Jones MD. The promise and challenge of entrustable professional activities. *Pediatrics* 2014;133(Suppl 2):S78–9.
15. Deitte LA, Gordon LL, Zimmerman RD, ym. Entrustable professional activities: ten things radiologists do. *Acad Radiol* 2016;23:374–81.
16. Englander R, Flynn T, Call S, ym. Toward defining the foundation of the MD degree: core entrustable professional activities for entering residency. *Acad Med* 2016;91:1352–8.
17. Gruppen LD, Burkhardt JC, Fitzgerald JT, ym. Competency-based education: programme design and challenges to implementation. *Med Educ* 2016;50:532–9.
18. Choe JH, Knight CL, Stiling R, ym. Shortening the miles to the milestones: connecting EPA-based evaluations to ACGME milestone reports for internal medicine residency programs. *Acad Med* 2016;91:943–50.
19. El-Haddad C, Damodaran A, McNeil HP, Hu W. The ABCs of entrustable professional activities: an overview of 'entrustable professional activities' in medical education. *Intern Med J* 2016;46:1006–10.
20. Rekman J, Gofton W, Dudek N, ym. Entrustability scales: outlining their usefulness for competency-based clinical assessment. *Acad Med* 2016;91:186–90.
21. ten Cate O, Chen HC, Hoff RG, ym. Curriculum development for the workplace using entrustable professional activities (EPAs): AMEE Guide No. 99. *Med Teach* 2015;37:983–1002.
22. Norcini J, Burch V. Workplace-based assessment as an educational tool: AMEE Guide No. 31. *Med Teach* 2007;29:855–71.
23. Runcie CJ. Assessing the performance of a consultant anaesthetist by control chart methodology. *Anaesthesia* 2009;64:293–6.
24. Carraccio C, Englander R, Gilhooly J, ym. Building a framework of entrustable professional activities, supported by competencies and milestones, to bridge the educational continuum. *Acad Med*, julkaistu verkossa 8.3.2016. DOI: 10.1097/ACM.0000000000001141
25. Wisman-Zwarter N, van der Schaaf M, ten Cate O, ym. Transforming the learning outcomes of anaesthesiology training into entrustable professional activities: a Delphi study. *Eur J Anaesthesiol* 2016;33:559–67.
26. Croskerry P, Petrie DA, Reilly JB, Tait G. Deciding about fast and slow decisions. *Acad Med* 2014;89:197–200.
27. Klamen DL, Williams RG, Roberts N, Cianciolo AT. Competencies, milestones, and EPAs – are those who ignore the past condemned to repeat it? *Med Teach* 2016;38:904–10.
28. Savoldelli GL, Van Gessel EF. 'Entrustable professional activities': the way to go for competency-based curriculum? *Eur J Anaesthesiol* 2016;33:557–8.
29. Warm EJ, Held JD, Hellmann M, ym. Entrusting observable practice activities and milestones over the 36 months of an internal medicine residency. *Acad Med* 2016;91:1398–405.
30. Jonker G, Hoff RG, ten Cate O. A case for competency-based anaesthesiology training with entrustable professional activities: an agenda for development and research. *Eur J Anaesthesiol* 2015;32:71–6.
31. Niemi-Murola L, Pyörälä E. Palautteen antaminen lääkärin työssä. *Duodecim* 2012;128:1145–50.

LEILA NIEMI-MUROLA, dosentti, MME, kliininen opettaja
Anestesiologian ja tehohoidon yksikkö, Clinicum,
Helsingin yliopisto
Leikkaussalit, teho- ja kivunhoito, HYKS

SIDONNAISUUDET
Kirjoittajalla ei ole sidonnaisuuksia

Summary

Entrustable professional activity (EPA) reshapes the practice of specialist training

In addition to medical expertise, competence-based medical training comprises communication and collaboration skills, professionalism, and leadership skills. Continuous feedback is essential for learning and development, and feedback only from the medical specialist examination taken in the end of training does not ensure thorough specialist training. Entrustable professional activity (EPA) is a unit of professional practice, defined as tasks or responsibilities typical of the specialty. EPA translates competence-based training into manageable and meaningful entities and provides tools for the evaluation of medical competence.

MITÄ SINÄ OPIT TÄNÄÄN?

**Suunnittele, dokumentoi ja
arvioi oppimistasi.**

**Taitoni.fi on lääkärin oma verkkopalvelu.
Sen avulla voit itse johtaa ammatillista kehittymistäsi.**

**Määrittele oppimisen tavoitteesi. Kirjaa koulutukset ja
työssäoppiminen. Tallenna todistukset. Raporteilla teet
osaamisesi näkyväksi.**

Harri Ruhanen, Satu Wastimo ja Matti Reinikainen

Psoriaatikon vaikea hypotermia

Vaikea psoriaasi voi ilmetä erythrodermiana eli laaja-alaisena ihon tulehdustilana. Erythrodermia lisää iholta haihtuvan veden määrää ja lämmönhukkaa ja saattaa johtaa vaikeaan hypotermiaan. Kuvaamme potilaan, jonka psoriaasi ja septinen infektio johtivat ydinlämmön laskemiseen 29,3 °C:seen siitä huolimatta, että potilas oli lämmitetyissä sisätiloissa.

Vaikea ihosairaus voi altistaa hypotermialle. Kuvaamme potilaan, jolla psoriaasi johti hypotermiaan ja sen myötä tajunnan heikkenemiseen.

Oma potilas

Keski-ikäisellä miehellä oli pitkäaikaissairautena vaikea psoriaasi. Lisäksi hän käytti runsaasti alkoholia. Psoriaasia oli hoidettu sekä perusterveydenhuollossa että keskussairaalan ihotautiklinikassa. Ajoittain se oli äitynyt niin hankalaksi, että potilaan iho hilseili ja punoitti lähes kauttaaltaan, ja tilannetta kuvattiin erythrodermiseksi. Huonon hoitomyöntyvyyden vuoksi seurantaa vaativista systeemistä immunosuppressiivisista lääkityksistä oli kuitenkin jouduttu luopumaan ja hoidossa käytettiin pelkkiä paikallishoitovalmisteita.

Muutaman viikon kestäneen hyvin runsaan alkoholinkäytön jälkeen potilas oli ollut kaksi päivää terveyskeskuksen vuodeosastolla katkaisuhoidossa. Alkuvaiheen niin sanotun diatsepaamikyllästyshoidon jälkeen alkoholivieroitusoireita ei ollut ilmaantunut ja potilaan kokonaisvointi oli ollut varsin hyvä. Illan mittaan hänen vointinsa kuitenkin heikkeni. Jalat eivät enää kantaneet, ja potilas muuttui tokkuraiseksi. Yöllä hän ei halunnut nukkua vuoteessa peiton alla vaan siirtyi toistuvasti lattialle. Seuraavana aamuna hänen tajuntansa todettiin heikentyneeksi siten, että vasteena kovaääniselle puhuttelulle hän avasi silmänsä, mutta varsinaista kontaktia häneen ei enää saatu.

Potilas toimitettiin keskussairaalaan. Tajunta oli heikentynyt, eikä potilas noudattanut kehoituksia. Vasteena kipuärsykkeeseen hän raotti silmiään ja tuotti jonkinlaista ääntelyä sekä pyrki väistämään ärsykettä. Glasgow'n kooma-asteikolla (GCS) arvioituna tajunta tuotti 8/15 pistettä. Iho oli kauttaaltaan punoittava, hil-

seilevä ja viileä (**KUVA**). Peräsuolesta mitattu ydinlämpö oli 29,3 °C.

Potilas siirrettiin teho-osastolle. Häntä lämmitettiin lämpöpuhalluspeiton, suoneen annettujen lämpimien nesteiden sekä avaruuslakanan avulla, ja seuraavien tuntien aikana hänen ydinlämpötilansa kohosi 35 asteeseen. Verenpaine taso säilyi riittävänä lisänesteytyksen turvin, eikä verenkierron tukilääkityksiä alkuvaiheessa tarvittu. Syvän hypotermian yhteydessä usein havaittavaa bradykardiaa ei todettu. Hengityslaittehoidon tarvetta ei ilmaantunut. Virtsaneritys oli runsasta, eikä metabolista asidoosia todettu. Veren kaliumipitoisuus oli pienentynyt (matalimmillaan 2,5 mmol/l), ja se korjattiin antamalla kaliumia suoneen. Tajunta pysyi heikentyneenä, kunnes potilaan lämpötila nousi noin 34 asteeseen, mutta korjaantui sitten nopeasti. Potilas vastaili 35 asteen lämpötilassa jo jokseenkin orientoituneesti kysymyksiin ja sai 15/15 GCS-pistettä. Seuraavana yönä, hypotermian jo korjaututtua, ilmeni lyhytkestoinen hypotensiovaihe, joka edellytti pienianoksista noradrenaliini-infuusiota verenpaine tason tukemiseksi. Aamulla todettiin vähäinen laktaattipitoisuuden nousu (suurimmillaan 3,4 mmol/l). Myöhemmin päivällä peruselintoinnot olivat siinä määrin vakaat, ettei tehohoitoa enää tarvittu.

Alkuvaiheessa epäiltiin myös septistä infektiota ja aloitettiin mikrobilääkehoito. Sitten veriviljelyssä kasvoikin *Staphylococcus aureus*. Todennäköisesti infektioporttina oli ollut huonokuntoinen iho. Enempiä sepsiksen komplikaatioita ei todettu. Vartalon ja raajojen ihoa hoidettiin klooriheksidiiniä, beetametasonia ja rasvaemulsiota sisältävällä paikallishoitovalmisteella. Muutamassa päivässä ihon kunto kohentui siten, että todettiin enää hentoa hilseilyä. Hoitjakso sairaalassa kesti yhteensä kuusi päivää. Ennen kotiutumistaan potilas kuntoutui vielä terveyskeskuksen vuodeosastolla puoli toista viikkoa.



KUVA. A ja B. Vaikea psoriaasi on johtanut erytrodermiaan, laaja-alaiseen ihon tulehdustilaan.

Pohdinta

Erythrodermialla tarkoitetaan laaja-alaista ihon tulehdustilaa, joka syntyy vaikean ihosairauden yleistyttyä käsittämään lähes koko ihon pintalan. Ihosairauksia, jotka voivat johtaa erythrodermiaan, ovat muun muassa psoriaasi, atooppinen ihottuma, punajäkälä, dermatomyosiitti ja iholymfooma. Lääkeainereaktiokin voi olla erythroderminen. Joskus erythrodermian taustalla voi olla paraneoplasia. Toisinaan sen syy jää epäselväksi (1).

Vuonna 1967 todettiin, että vaikeasti psoriaattiselta tai muusta syystä erythrodermiseltä ihoalueelta haihtuvan veden määrä saattaa olla jopa 20-kertainen verrattuna terveeltä iholta haihtuvaan määrään ja että tämä lisääntynyt haihtuminen ja siihen kytkeytyvä lämmön menettäminen saattavat aiheuttaa hypotermiaa, jota havaitaan osalla erythrodermiasta kärsivistä

potilaista (2). Samoihin aikoihin julkaistiin tapausselostus naisesta, jolta mitattiin sairaalassa keuhkokuumeen hoitojakson aikana 27,6 °C:n ydinlämpö ja jonka hypotermian merkittävimpänä tekijänä pidettiin vaikeaa psoriaasia ja siitä johtunutta erythrodermiaa (3).

Sepsikseen voi kuumeen lisäksi liittyä hypotermia. Japanilainen tutkimusryhmä totesi sepsiksen vuoksi teho-osastolla hoidettujen 624 potilaan aineistossaan hypotermian esiintyvyydeksi 16 %, kun hypotermiaksi määriteltiin kehon alle 35,5 °C:n lämpötila (4). Hypotermiaa voi esiintyä myös muun muassa hypoglykemian, diabeettisen ketoasidoosin, hypotyreoosin ja psykoosilääkityksen yhteydessä (5–8).

Oma potilaamme tuli sairaalaan terveyskeskuksen vuodeosastolta. Hän oli siis viettänyt edeltävät päivät lämmitetyissä sisätiloissa, kuitenkin hyvin kevyessä vaateetuksessa. Potilaallemme oli sepsis mutta ei järin vaikeita elintointojen häiriöitä tajunnan heikkenemistä lukuun ottamatta. Sepsis lieenee myötävaikuttanut ruumiinlämmön alenemiseen, mutta näin vakavan hypotermian syntyä se ei yksinään selittäne. Kilpirauhasen vajaatoiminta suljettiin pois laboratoriokokein, hypoglykemiaa ei ollut eikä kliininen kuva tai taudinkehitys viitannut hypokortisolismiin. Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa ei todettu. Käsittääksemme potilaamme hypotermian merkittävin syy oli vaikea, erythrodermian asteelle pahentunut psoriaasi. Potilas itse kertoi myöhemmin, että alkoholinkäytön yltyessä hänet valtaa hällä väliä -asenne ja iho jää hoitamatta. Jatkossa hän suunnitteli vähentävänsä juomistaan. Tätä hän oli toki suunnitellut jo aiemminkin, mutta elämäntapojen muuttaminen ei ollut osoittautunut helpoksi.

Lopuksi

Vaikea psoriaasi tai muu erythrodermiaan johtava ihosairaus voi hoitamattomana johtaa huomattavaan ruumiinlämmön laskuun. Jos potilaan tajunta on heikentynyt tai todetaan muita hypotermiaan viittaavia oireita, on syytä mitata ydinlämpö ja aloittaa tarvittaessa hypotermiaa korjaava hoito. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Berth-Jones J. Eczema, lichenification, prurigo and erythroderma. Kirjassa: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, toim. Rook's textbook of dermatology. 8. painos. Oxford: Wiley-Blackwell 2010, s 23.1.
2. Grice KA, Bettley FR. Skin water loss and accidental hypothermia in psoriasis, ichthyosis, and erythroderma. Br Med J 1967;4:195–8.
3. Grice KA, Blendis LM, Keir MI, Harvey RF. Accidental hypothermia in erythroderma from generalized psoriasis. Arch Dermatol 1968;98:263–7.
4. Kushimoto S, Gando S, Saitoh D, ym. The impact of body temperature abnormalities on the disease severity and outcome in patients with severe sepsis: an analysis from a multicenter, prospective survey of severe sepsis. Crit Care 2013;17:R271.
5. Tran C, Gariani K, Herrmann FR, ym. Hypothermia is a frequent sign of severe hypoglycaemia in patients with diabetes. Diabetes Metab 2012;38:370–2.
6. Sheikh AM, Hurst JW. Osborn waves in the electrocardiogram, hypothermia not due to exposure, and death due to diabetic ketoacidosis. Clin Cardiol 2003;26:555–60.
7. Wartofsky L. Myxedema coma. Endocrinol Metab Clin North Am 2006;35:687–98.
8. Hägg S, Mjörndal T, Lindqvist L. Repeated episodes of hypothermia in a subject treated with haloperidol, levomepromazine, olanzapine, and thioridazine. J Clin Psychopharmacol 2001;21:113–5.

HARRI RUHANEN, LL, erikoistuva lääkäri

Pohjois-Karjalan keskussairaala, anestesiolgian ja leikkaustoiminnan sekä tehohoidon klinikka

SATU WASTIMO, LL, erikoislääkäri, ylilääkäri

Pohjois-Karjalan keskussairaala, ihotautien klinikka

MATTI REINIKAINEN, LT, dosentti, osastonylilääkäri

Pohjois-Karjalan keskussairaala, anestesiolgian ja leikkaustoiminnan sekä tehohoidon klinikka

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

SUMMARY

Hypothermia caused by psoriasis

Severe psoriasis can lead to erythroderma, which is a widespread inflammatory condition of the skin. Erythroderma increases the amount of water evaporating from the skin and heat loss. We present a case of severe hypothermia with rectal temperature of 29.3 °C caused by psoriasis and a septic infection.



Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta

Remsima 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos Reseptilääke. Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. **Käyttöaiheet:** nivelreuma, Crohnin tauti aikuisilla ja lapsilla, haavainen koliitti aikuisilla ja lapsilla, selkärankareuma, nivelpsoriaasi, psoriaasi. **Annostus ja antotapa:** Remsima-hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt nivelreuman, tulehdussellisten suolistosairauksien, selkärankareuman, nivelpsoriaasin tai psoriaasin diagnosointiin ja hoitoon. Remsima annetaan laskimoon. Remsima-infuusio tulee antaa infuusiona liittyvien ongelmien havaitsemiseen koulutettujen, pätevien terveydenhuollon ammattilaisten toimesta. Remsima-hoitoa saaville potilaille annetaan pakkausseloste sekä erityinen potilaskortti. Tarkat tiedot annostuksesta , kts. valmisteyhteenvedo. **Vasta-aiheet:** Potilaat, jotka ovat olleet yliherkkiä infliksimabille, muille hiiriproteiineille tai apuaineille. Potilaat, joilla on tuberkuloosi tai muu vakava infektio kuten sepsis, absessi ja opportunisti-infektio. Potilaat, joilla on kohtalainen tai vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA:n luokat III-IV). **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet:** Välittömät infuusioreaktiot mukaan lukien anafylaktiset reaktiot saattavat ilmaantua joko infuusion aikana (välittömästi) tai muutaman tunnin kuluessa infuusiosta. Jos välittömiä infuusioreaktioita ilmenee, infuusio keskeytetään viipymättä. Ensiaputarvikkeita kuten adrenaliinia, antihistamiineja, kortikosteroideja ja intubointivälineet pitää olla saatavilla. Potilaita on seurattava huolellisesti infektioiden, mukaan lukien tuberkuloosi, varalta ennen Remsima-hoitoa, sen aikana ja sen jälkeen. Potilaat, jotka käyttävät TNF-salpaajia, ovat alttiimpia saamaan vakavia infektoita. Infliksimabia saaneilla potilailla on havaittu tuberkuloosia, bakteeri-infektioita mukaan lukien sepsis ja keuhkokuume, invasiivisia sieni-, virus- ja muita opportunisti-infektioita, myös kuolemaan johtaneita. Ennen hoidon aloittamista kaikilta potilailta on arvioitava sekä aktiivinen että inaktiivinen (latentti) tuberkuloosi. Potilailta pitää testata HBV-infektio ennen Remsima-hoidon aloitusta. Remsima on käytettävä varoen potilailla, joilla on lievä sydämen vajaatoiminta (NYHA:n luokat I-II). **Yhteisvaikutukset:** Yhdistelmähoitoa muilla Remsima-valmisteen kanssa samaan käyttöaiheeseen annettavilla biologisilla lääkkeillä, mukaan lukien anakinra ja abatasepti, ei suositella. On suositeltavaa, että eläviä mikrobeja sisältäviä rokotteita ei anneta samanaikaisesti. **Fertiliiteetti, raskaus ja imetys:** Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä asianmukaista raskauden ehkäisyä ja jatkettava sen käyttöä vähintään kuuden kuukauden ajan viimeisen Remsima-hoidon jälkeen. Remsima-käyttö raskauden aikana ei ole suositeltavaa. Nainen ei saa imettää vähintään kuuteen kuukauteen Remsima-hoidon jälkeen. **Haittavaikutukset:** Ylhengitystieinfektio oli yleisin kliinisissä tutkimuksissa raportoitu haittavaikutus. TNF-salpaajien käyttöön liittyneet vakavimmat infliksimabilla raportoidut haittavaikutukset olivat B-hepatiitin (HBV) reaktivaatio, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, vakavat infektiot (mukaan lukien sepsis, opportunistiset infektiot ja tuberkuloosi), seerumitauti (viivästyneet yliherkkyyss-reaktiot), hematologiset reaktiot, systeeminen lupus erythematosus/ lupuksen kaltainen oireyhtymä, demyelinoinivat sairaudet, maksaan ja sappeen liittyvät tilat, lymfooma, hepatospleeninen T-solulyymfooma, intestinaalinen tai periaanaalinen absessi (Crohnin taudissa) ja vakavat infuusioreaktiot. Tarkat tiedot: Kts. valmisteyhteenvedo. **Säilytys:** Säilytää jääkaapissa (2°C–8°C). **Pakkaus ja hinta** (vmh sis. alv) **1.12.2016:** 1x100 mg injektioipullo 457,41 €; 3x100 mg injektioipullo 1303,56 € **Korvattavuus:** Rajoitetusti peruskorvattava (35 %). Rajoitetusti erityiskorvattava (65 %) sairauksissa hajapesäkkeiset sidekudostaudit, reumaattiset niveltulehdukset ja niihin verrattavat tilat (202) tai kun vaste tavanomaisille antireumaateille on ollut riittämätön tai nämä ovat vasta-aiheisia (281). **Lisätietoja:** Pharmacia Fennica ja aesculapius.fi

Orion Pharma 12/2016



Hyvinvointia rakentamassa. Yhdessä.

Suomalainen tutkimus valokeilaan

Jos olet saanut "in press" -viestin kovatasoisesta kansainvälisestä julkaisusarjasta, kerro julkaisustasi myös suomalaiskollegoillesi Aikakauskirjan in press -palstalla!

In press -osastoon valitaan suomalaisten tutkimusryhmien eturivin lehdissä julkaisemia korkeatasoisia artikkeleita, jotka laadukkuutensa tai saavutetun tuloksen mielenkiintoisuuden takia ansaitsevat tulla esitellyiksi suomalaisille lääkäreille. In press -jutut pyritään julkaisemaan mahdollisimman pian alkuperäisartikkelin julkaisupäivän jälkeen.

AINEISTON LÄHETTÄMINEN

Kun olet saanut käsikirjoituksesta hyväksymisilmoituksen, lähetä koko alkuperäinen käsikirjoitus kirjoittajatietoineen sekä julkaisusarjan nimi osoitteeseen in-press@duodecim.fi. Perustele saatteessa parilla lauseella, miksi tämä artikkeli kannattaisi esitellä.

TOIMITUKSELLINEN KÄSITTELY

Lähetetyn artikkelin soveltuvuuden palstalle arvioi Aikakauskirjan jäsenistä koostuva in press -toimitus. Mikäli alkuperäisjulkaisua pidetään sopivana, siitä pyydetään tiivis suomenkielinen juttu in press -osastossa julkaistavaksi.

Katso tarkemmat ohjeet osoitteesta www.duodecimlehti.fi/kirjoitusohjeet.



Kuva: iStockphoto

Inhibition of prolyl oligopeptidase restores spontaneous motor behavior in alpha-synuclein virus vector based Parkinson's disease mouse model by decreasing alpha-synuclein oligomeric species in mouse brain

Reinis Svarcbahts¹, Ulrika Julku¹, Timo Myöhänen¹

J Neurosci, julkaistu verkossa 7.12.2016

Prolyylioligopeptidaasin estäjällä Parkinsonin tautia vastaan?

Parkinsonin taudin hiirimallin liikehäiriö on kyetty korjaamaan prolyylioligopeptidaasin (PREP) pienimolekyylisellä estäjällä.

Parkinsonin taudin taustalla olevan hermosoluhuonon syyt ovat pääosin tuntemattomat, mutta alfasynukleiini-proteiinin osuus on noussut keskeiseksi tutkimuskohteeksi. Taudissa tavattavat Lewyn kappaleet koostuvat suurelta osin aggregoituneesta alfasynukleiinista, ja aggregoitumisen aikana muodostuvat oligomeerit vaurioittavat solua usein eri tavoin, myös levittämällä vauriota solusta soluun. PREP kiihdyttää alfasynukleiinin aggregoitumista, joka voidaan estää käyttämällä PREP:n estäjiä. Sama tutkimusryhmä on aiemmin havainnut PREP:n estäjien lisäävän alfasynukleinioligomeerien pilkkoutumista kiihdyttämällä solujen autofagiaa.

Tutkimuksessa hiiren mustatumakkeeseen ruiskutettiin alfasynukleiniivirusvektoria, jolloin saatiin aikaan toispuolinen alfasynukleiniin yli-ilmentyminen. Hiirten liikkumista seurattiin toispuolista vauriota mittaavien kokein, ja hoito PREP:n estäjällä aloitettiin vasta, kun liikehäiriö oli selvästi havaittavissa. Näin pyrittiin mallintamaan todellista Parkinsonin tautia, jonka diagnoosi perustuu käytännössä kliinisten oireiden toteamiseen.

PREP:n estäjää saaneiden eläinten liikehäiriö normalisoitui kahden viikon kuluessa hoidon aloituksesta ja myös pysyi normaalina kokeen loppuun saakka. Vastaavasti verrokki-

eläinten liikehäiriö paheni neljän viikon hoitajakson aikana. PREP:n estäjä pienensi alfasynukleinioligomeerien määrää mustatumakkeessa noin puoleen, mikä puolestaan hidasti hermosoluvauriota tai pysäytti sen. Tämä vaikutti positiivisesti dopamiinin vapautumiseen, joka oli verrokkiryhmässä selkeästi vähentynyt. Tämä korjaantuminen todennäköisesti selittää eläinten parantuneen suoriutumisen käytöskokeissa.

Tutkimus vahvisti ryhmän aiempia tuloksia siitä, että PREP:n estämisellä on kaksi myönteistä vaikutusta alfasynukleiniin aggregaatioon – se pysähtyy ja jo syntyneet oligomeerit pilkkoutuvat kiihtyneen autofagian kautta. Prekliinisistä kokeista on vielä pitkä matka lääkkeeksi, mutta tämä oli ilmeisesti ensimmäinen kerta, kun liikehäiriö on saatu oireiden alkamisen jälkeen parannetuksi alfasynukleiniivirusvektoriin perustuvassa eläinmallissa. Suomalaisittain mielenkiintoa lisää se, että PREP:n estäjiä patentointiin ja tutkittiin melko pitkälle 1990-luvun lopulta 2000-luvun puoliväliin asti Kuopion yliopistossa ja OrionPharmalla, joten mahdollisuudet niiden jatkokehitykselle ovat olemassa. ■

¹Helsingin yliopisto, farmakologian ja lääkehoidon osasto, farmasian tiedekunta

Valokuvakilpailu on ratkennut

Aikakauskirja Duodecimin valokuvakilpailun voittajat on valittu. Kilpailuun lähetettiin yli 130 kuvaa. Aikakauskirja kiittää aktiivisuudesta kaikkia osallistuneita ja onnittelee voittajia!

Molemmissa sarjoissa tuomaristo päätyi palkitsemaan kolme parasta yksittäistä kuvaa. Lisäksi jaettiin kaksi erityismainintaa. Lääkärin työtä käsittelevä sarja oli varsin heterogeeninen. Vapaassa sarjassa kuvaajien läheinen suhde luontoon oli ilmeinen. Ylivoimainen enemmistö kuvista käsitteli luontoa tai luonnonilmiöitä. Myös eläimiä oli kuvattu runsaasti.

Palkitut kuvat:

Sarja Lääkärin työ

1. palkinto

Antti Kämäräinen – Aamun sumu

Ensihoitaja pesee lääkäriyksikön autoa raskaan työvuoron päätteeksi. Hyvin tehty työ päättyy symbolisesti pesuun – samalla valmistaudutaan tulevaan. Tuleva vuoronvaihto on aistittavissa. Upea valaistus ja sommittelu. (500 €)

2. palkinto

Matias Torkki – Origo

Ääntä ja liikettä uuden elämän alussa. Keskiössä vastasyntynyt, taustalla ammattilaisen kädet varmoin ja rauhallisin ottein. (300 €)

3. palkinto

Tuomas Kilpeläinen – ”Ruuhkavuosi- päivystäjän sunnuntai-aamun kotiinpaluu”

Vauhtia ja vaarallisia tilanteita. Onko pienten lasten uuvuttama aikuinen päivystänyt vai odottaako päivystäjää kotona tällainen näky? Laatikoppäisen tytön ilme ja katsekontakti on paljon puhuva. (200 €)

Vapaa Sarja

1. palkinto

Made Möldre – Tyttö junan ikkunasta

Väriharmonia, sommitelma ja rytmi toimivat kuvassa hyvin. Varjo kasvoilla ja heijastus ikkunassa tekevät kuvasta monikerroksisen. Kuva

on erityisen onnistunut otos. Kuvaajalla on ollut tilannetajua ja taitoa toteuttaa kuva. (500 €)

2. palkinto

Heimo Kovanen – Myllylampi

Käsin kosketeltava talven tulon tunnelma. (300 €)

3. palkinto

Bo Isomaa – Hento kaunotar

Klassinen kasvikuva uudella toteutuksella. Hieno kokonaisuus ja miellyttävä valokuva, jossa valo ja varjo kohtaavat. (200€)

Erityismaininnat:

Sinikka Purhonen – Kallaveden juhannus- joutsen.

Jos Suomi pitäisi selittää yhdellä kuvalla – tämä olisi se.

Juhani Vormula – Nokikana ja poikanen.

Voiko lintu näyttää tyytyväiseltä? Arvioikaa itse.

Tuomariston muodostivat valokuvaaja Emmi Kähkönen (pj), graafikko Jussi Alho, toimitussihteeri Minna Ilmakunnas, toimittajat Liisa Jaatinen ja Antti Karhuaho sekä päätoimittaja Janne Rapola.

Viereisen sivun kuva. 1. palkinto sarjassa Lääkärin työ. Antti Kämäräinen: Aamun sumu





2. palkinto sarjassa Lääkärin työ. Matias Torkki: Origo



3. palkinto sarjassa Lääkärin työ. Tuomas Kilpeläinen: Ruuhkavuosispäivystäjän sunnuntaiaamun kotiinpaluu

Viereisen sivun kuva. 1. palkinto vapaassa sarjassa. Made Möldre: Tyttö junan ikkunasta





2. palkinto vapaassa sarjassa. Heimo Kovanen: Myllylampi



3. palkinto vapaassa sarjassa.
Bo Isomaa: Hento kaunotar



Erityismaininta. Sinikka Purhonen: Kallaveden juhannusjoutsen



Erityismaininta. Juhani Vormula: Nokikana ja poikanen

ReijoWaaran palkinto silmänpainemittarin keksijä Antti Kontiolalle

Duodecim-seura myönsi Konrad ReijoWaaran palkinnon LT, erikoislääkäri **Antti Kontiolalle**. Palkinto jaettiin Duodecimin vuosipäivän symposiumissa 18.11.2016. Kontiolan kehittämä silmänpainemittari on mullistanut lasten silmänpaineen mittaamisen ja helpottanut merkittävästi glaukoomaseulontaa.

Kontiolan taustan perusteella hänen ryhtymisensä keksijäksi lääkärin toimen lisäksi ei yllätä, vaikka kehityspolkuun kuuluu epäonnistumisiakin.

– Alun perin en aikunut lääkäriksi vaan insinööriksi. Osallistuin sekä teknillisen korkeakoulun että lääkiksen pääsykokeisiin ja pääsin molempiin. Armeijan jälkeen valitsin lääketieteellisen tiedekunnan. Tein lääketieteellisen kemian laitoksella syventävät opintoni ja olin assistentin sijaisenaikin. Tutustuin tieteen tekemisen perusteisiin ja julkaisujen kirjoittamiseen. Huomasin huolellisuuden tärkeyden, kun eksperimentit epäonnistuivat pienestäkin huolimattomuudesta tai oikaisusta.

Kontiolan lääkärinura on koostunut terveyskeskus-, keikka-, johtavan ja tutkijalääkärin työstä. Lisäksi hän toimi silmänpainemittarin kehittämisen alkuvuosina Tiolat Oy:n (nykyisin iCare Finland Oy) toimitusjohtajana ja tuotekehitysjohtajana. Hän ideoi ja kehitti silmänpainemittarin toimiessaan terveyskeskuslääkärinä Tuusulan terveyskeskuksessa. Keksinnön tarve kumpusi käytännön lääkärin kokemuksista.

– Jo nuorempana olin tottunut ideoimaan kaikenlaista. Oli tapaus, jossa dementiapotilaan silmä oli kipeä, ja hänet lähetettiin silmäklinikkaan. Dementian takia silmänpaineen mittaaminen ei onnistunut, ja aloin sitten pohtimaan, miten paineen voisi mitata henkilöltä, joka ei pysy paikallaan. Samaan aikaan kuulin lapsesta, jolla oli silmän kehityshäiriö ja joka sai pitkäaikaisen



rytmihäiriön silmänpaineen mittauksen vuoksi tehdyn anestesian aikana.

Tuotteen kehitykseen kuului useita mielenkiintoisia niin teknisiä kuin tieteellisiäkin vaiheita.

– Vähän ajan päästä keksin ratkaisun ongelmaan. Olin pohtinut vastaavia asioita ennenkin ja päätin, että tehdään nyt kerran elämässä jotain konkreettista. Pyysin anturinäytteitä anturivalmistajilta, tilasin elektroniikkaosia ja mittalaitteita ja ryhdyin töihin. Aikaisemmista epäonnistumisistani oppineena pyrin tekemään kokeet mahdollisimman huolellisesti. Idea näytti toimivan. Esitin tuloksiani silmäklinikan professori Ahti Tarkkaselle, ja hän kannusti jatkamaan työtä ja osoitti sopivat yhteyshenkilöt. Sain keksintösäätiöltä rahoitusta ja eettiseltä toimikunnalta luvan tehdä potilasmittauksia.

Siten sain tehdyksi ensimmäisen silmä lääketieteellisen julkaisuni.

Kaupallisesti tuote ei ollut vielä käyttökelpoinen, eikä siihen saanut enempää julkista rahoitusta. Siksi päädyin itse rakentelemaan laitetta. Opiskelin elektroniikkaa ja mekaniikkaa ja ostin sorvin.

Sitten yhdysvaltalaiset glaukoomatutkijat ottivat yhteyttä. Heillä oli glaukoomahiirikan-toja, ja he kysivät, voisiko laitteella mitata hiiren silmänpainetta. Sähköpostia vaihdeltiin aika paljon ja läheteltiin erilaisia koekappaleita puolin ja toisin. Totesimme, että mittaus edellyttää käytännössä erittäin kevyttä anturia. Ensimmäinen ajatus oli, että sen on oltava vain teräslangapätkä. Kokeilin erilaisia sähkömagneettisia systeemejä, ja pian huomasin, että anturista saatiin signaali ja että sitä pystyi liikuttelemaan. Saimme tehdyksi kolme julkaisua hiiren ja rotan silmänpaineen mittauksesta, ja ne olivat väitöskirjanikin runko.

Sittemmin silmänpainemittari on päätynyt silmätautien erikoislääkärien, optikkojen ja sairaanhoitajien aktiiviseen käyttöön ja kehittänyt lääkärien työtä maailmanlaajuisesti. Mittarin uusimman version avulla on mahdollista seurata silmänpainetta myös kotona.

– Koska idea oli yksinkertainen ja syntyi helposti, uskoin itse, että jokin isompi firma tulee ja tekee paremman. Siksi myin varhaisessa

Opiskelin elektroniikkaa ja mekaniikkaa ja ostin sorvin.

vaiheessa osuuteni yrityksestä. Siinä olin väärässä, sillä laitteita on myyty joka vuosi enemmän ja enemmän, yhteensä jo noin 50 000. Haluan kiittää silmäklinikan johtoa ja lääkäreitä, joiden ansiosta oli mahdollista viedä keksintöprojekti kotiverstaasta FDA:n hyväksymäksi kansainväliseksi tuotteeksi.

Keksijä Kontiola on edelleen. Myönnettyjä patenteja hänellä on kahdeksan kappaletta ja uusia patenteja on haussa.

- Ideoita kaikkeen mahdolliseen tulee jatkuvasti, ja pohdin niitä jonkin verran eteenpäin. Usein idea tulee jostain jo olemassa olevan tekniikan uudesta sovelluksesta. Kynnys ruveta tekemään asiaa käytännössä on kuitenkin aika suuri, kun yksinkertaisetkin rakentelut ja kokeilut vaativat kuukausia aikaa ja kun suurin

osa oivalluksista on lopulta huonoja.

- Luulisin, että kaikki ihmiset saavat melko saman verran ideoita, mutta niiden edistäminen vaatii kriittistä pohdintaa, taustojen selvittämistä ja ennen kaikkea tekemistä. Lisäksi harva uskaltaa tehdä jotain, mitä ei osaa, koska tekeminen on aluksi etenemistä epäonnistumisesta toiseen.

- Sen jälkeen, kun on eri ideoiden kanssa epäonnistunut ja joidenkin kanssa onnistunut, kehittyy pelisilmää ja ideointikyky paranee. Luulen, että olen näissä asioissa nykyisin parempi kuin 20 vuotta sitten. ■

TOIMITUS

Konrad ReijoWaraan palkinto jaetaan vuosittain ensisijaisesti käytännön työtä tekeväille lääkäreille, joka on sekä potilaiden että kollegoiden arvostama. Palkinnon suuruus on 20 000 euroa. Duodecimin sääntöjen mukaan palkitun työtä tulee leimata korkea ammattitaito, ahkeruus, auttamisen halu, rehellisyys ja ystävällisyys.

Äyräpään palkinnon saaja Mikael Knip:

”Tutkimusryhmiin tarvitaan eri vaiheessa olevia ja eri tieteenaloja edustavia tutkijoita.”

Lastentautien professori **Mikael Knip** on vuoden 2017 Matti Äyräpään palkinnon saaja. Hän on tieteellisellä urallaan johdonmukaisesti selvittänyt tyypin 1 diabeteksen syntymekanismeja ja ehkäisykeinoja. Hän on myös ansioitunut kouluttajana ja muun muassa ohjannut 30 väitöskirjaa.

Miksi olisit ryhtynyt, jos et olisi alkanut lääkäriksi?

Arkkitehdin ammatti oli toinen toiveeni. Arvelen kuitenkin, että minusta tuli parempi lääkäri kuin arkkitehti.

Miksi sinusta tuli lastenlääkäri?

Olen aina tullut hyvin toimeen lasten kanssa, joten varsin varhain lastenlääkäriin uramahdollisuus alkoi kiinnostaa.

Ketkä ovat olleet tärkeimmät opettajasi?

Aloitin lääketieteen opinnot Helsingin yliopistossa alkuvuodesta 1971. Siirryin jatkamaan opintojani Oulun yliopistoon syksyllä 1975, kun menin naimisiin ja tulin silloin lastentautien kurssille Oulun uuteen lastenkliniikkaan. Siellä oli professorina Kauko Kouvalainen ja apulaisprofessorina Hans Åkerblom. Molemmilla on ollut merkittävä rooli opettajina ja mentoreina. Kauko oli innostava ja laajatietoinen lastenlääkäri ja Hans oli kannustava ja sitoutunut tutkija, joka jo silloin oli kansainvälisesti verkostoitunut.



Olet työskennellyt lähes kaikissa Suomen yliopistollisissa keskussairaaloissa – eroaako diabeteksen kirjo niissä?

Nähdäkseni lasten diabeteksen kirjo on ollut varsin samanlainen niissä sairaaloissa, joissa olen toiminut. Lapsidiabeettikkojen määrä on 1970-luvun loppupuolelta selkeästi lisääntynyt Suomessa, kun ilmaantuvuus on kaksinkertaistunut.

Entä hoito?

Osallistuin aktiivisesti lapsidiabeettikkojen hoitoon Oulussa jo erikoistumisaikana. Hoito on kehittynyt valtavasti siltä ajalta, jolloin hoitotasapainoa yritettiin arvioida kotona kerättyjen virtsanäytteiden sokeripitoisuuksien perusteella. Eri sairaaloiden hoitolinjat ovat arvioni mukaan

kulkeneet samankaltaisen kehityskaaren läpi. Viime aikoina on alettu kiinnittää huomiota siihen, että hoitotiimi yhdessä sopii hoitoperiaatteista ja -tavoitteista ja että kaikki tiimin jäsenet sitoutuvat niihin.

Suomen lapset ovat maailman terveimpiä – päteekö tämä murrosikäisiin?

Varmasti suomalaiset murkut ovat keskimäärin varsin terveitä, mutta valitettavasti polarisointitakin on selvästi nähtävissä suomalaisessa yhteiskunnassa. Se koskee muun muassa ruokavaliota, harrastuksia, liikuntatottumuksia ja päihteiden käyttöä, eli terveyden kannalta aivan keskeisiä tekijöitä.

Milloin tyypin 1 diabetekseen saadaan rokote?

Asiassa edetään, joten toivon, että rokote olisi käytettävissä viimeistään kahdeksan vuoden kuluttua.

Miksi sen kehittäminen on niin vaikeata?

Ainoa tapa varmistaa tai sulkea pois coxsackie B -virusten merkitys diabetekseen johtavan tautiprosessin käynnistäjänä suurella osalla niistä lapsista, jotka sairas-tuvat diabetekseen, on laajamittaisen satunnaistetun tutkimuksen suorittaminen. Siihen liittyy riskejä, eikä Suomesta ole löytynyt riittävästi riskinottajia, joten olemme joutuneet etsimään niitä muualta.

Lisääkö maidon juominen diabetesriskiä?

On viitteitä siitä, että runsas maidon käyttö (kolme lasillista maitoa tai enemmän päivässä) saattaa lisätä diabetesriskiä jonkin verran, mutta tämä tieto ei ole kiveen hakattu.

Miten diabetesta hoidetaan tulevaisuudessa?

Tulevaisuuden ihannemaailmassa pystyisimme ehkäisemään diabeteksen kehittymisen merkittävälle osalle lapsista. Jo sairastuneita voisimme parantaa muunnetuilla kantasoluilla, jotka tuottavat turvallisesti insuliinia ja jotka lapsen oma immuunijärjestelmä jättää rauhaan.

Miten uudet teknologiat auttavat diabetespotilasta?

Teknologia on selkeästi parantanut edellytyksiä hyvän hoitotasapainon ylläpitämiseen. Nyt lähestytään keinohaimaa hoitomenetelmänä, eli jatkuva glukosipitoisuuden mittaus ihon alta yhdistetään insuliinipumppuun. On kuitenkin muistettava, että tämäkään ei vielä vastaa täysin fysiologista insuliinihoitoa eikä ratkaise kaikkia diabeteksen hoitoon liittyviä ongelmia.

PubMedistä löytyy nimelläsi liki 600 artikkelia – mitä niistä arvostat itse eniten?

Poimin kolme artikkelia: ensiksi New England Journal of Medicine -lehdessä vuonna 1989 julkaistun tutkimuksen, jossa verrattiin vastasairastuneita lap-

sidiabeetikkoja aikuisiin, jotka olivat äsken sairastuneet tyypin 1 diabetekseen. Siinä totesimme, että lapsilla oli voimakkaampi HLA-alttius ja autovasta-aine-vaste kuin aikuisilla, eli lasten tauti on aggressiivisempi. Toiseksi nostan Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism -lehdessä vuonna 2001 ilmestyneen artikkelin, jossa raportoimme, että ensimmäiset autovasta-aineet voivat kehittyä lapselle jo ensimmäisen ikävuoden aikana.

”Tulevaisuuden ihannemaailmassa pystyisimme ehkäisemään diabeteksen kehittymisen merkittävälle osalle lapsista.”

Diabetekseen johtava tautiprosessi saattaa siis käynnistyä jo imeväisiässä. Kolmantena mainitsen Cell-lehdessä viime vuonna julkaistun artikkelin, jossa vertasimme suomalaisten, virolaisten ja Venäjän Karjalan lasten suolen bakteerikolonisaation kehittymistä syntymän jälkeen. Teimme löydöksen, joka saattaa ainakin osittain selittää, miksi suomalaisilla lapsilla on 5–6 kertaa useammin immuunivälitteisiä sairauksia (esimerkiksi tyypin 1 diabetesta ja allergiaa) kuin Venäjän Karjalan lapsilla.

Mitä tutkimustyö parhaimmillaan tuottaa?

Uuden tiedon löytämisen iloa.

Mikä on ollut suurin muutos tutkijan roolissa työurasi aikana?

Tiimityön ja yhteistyön merkitys muiden tutkimusryhmien kanssa on lisääntynyt huomattavasti.

Miten kliininen työ ja tutkimus voitaisiin parhaiten yhdistää?

Molemmille täytyy olla korvaamattomia aikoja. Minusta Pohjois-Amerikan malli, jossa kliinikkolääkäritutkija toimii puolet vuodesta tutkijana ja puolet kliinisenä lääkärinä, on toimiva ratkaisu, etenkin jos jaksojen ajoitus on joustava.

Miten nykyaikainen kliininen tutkimusryhmä kannattaa organisoida, jotta tutkimusrahoituksella saadaan mahdollisimman hyvä tuotos?

Kannattaa rekrytoida mukaan eri vaiheissa olevia ja myös eri tieteenaloja edustavia tutkijoita. Suomen lääketieteellinen tutkimus on edelleen liian väitöskirjatyöpainotteista. Avoimen ilmapiirin ylläpitäminen tutkimusryhmässä on tärkeää.

Mitä teet vapaa-ajallasi?

Kaunokirjallisuus on aina ollut lempiharrastukseni, mutta viime vuosina lukemiseen on jäänyt yhä vähemmän aikaa. Kesällä liikun mielelläni luonnossa, kerään marjoja ja sieniä. Leikkiminen 2- ja 4-vuotiaiden lastenlasten kanssa on varsin rentouttavaa. ■

TOIMITUS



Vauvan punoittava napa



Pikkuvauvan napa oli ruvennut punoittamaan (**KUVA 1**). Napatynkä oli irronnut viikkoa aiemmin. Lapsi tuotiin sairaalaan, jossa aloitettiin kefuroksiimihoito navan alueen infektiin. Sairaalassa iho-oireet lisääntyivät. Iho kuoriutui vatsan, kasvojen ja sukupuolielinten alueelta (**KUVA 2**). Limakalvovaurioita, kuumetta tai tulehdusarvojen suurenemista ei havaittu. Kivunlievitykseksi lapsi sai parasetamolia ja morfiinia.

Navassa kasvoi *Staphylococcus aureus*, mikä vahvisti epäilyä stafylokokki-infektioon liittyvästä vastasyntyneen kesivästä ihottumasta (staphylococcal scalded skin syndrome, SSSS) (1). Kyseessä on toksiinia tuottavan stafylokokin aiheuttama infektio. Toksiinivälitteinen

ihon kuoriutuminen pienenkin mekaanisen vamman seurauksena on tyypillistä taudille (Nikolskyn oire) (2).

Lapsi parani hyvin (**KUVA 3**). Tauti voi olla vaarallinen mutta paranee hoidettuna arpia jättämättä. ■

SONJA STRANG-KARLSSON, LT, erikoistuva lääkäri
HARRI SAXÉN, LKT, lasten infektioautien professori
HYKS, lastenkliniikka

KIRJALLISUUTTA

1. Stanley JR, Amagai M. Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome. *N Engl J Med* 2006;355:1800–10.
2. Bourayou R, Le Sache N, Kone-Paut I. Positive Nikolsky sign due to staphylococcal scalded skin syndrome. *J Pediatr* 2011;159:868.



KUUKAUDEN KUVA -palstalla julkaistaan lukijoiden lähettämiä kuvia. Kuvaehdotuksia voi lähettää osoitteeseen lauri.saarela@duodecim.fi. Kuvan yhteyteen tulee liittää lyhyt teksti (enintään 100 sanaa).



Hampaan juurihoito

Esiintyvyys

Kahdella kolmasosalla hampaallisista suomalaisista aikuisista on vähintään yksi juurihoidettu hammas ja juurihoidon tarvetta on noin 25 %:lla. Usein oireettomien hampaiden juurihoidon tarve todetaan sattumalöydöksenä.

Diagnostiikka ja hoitopäätös

Useimmiten juurihoidon syynä on hammaspulan infektio, syvä reikä hampaassa tai lähelle hampaan ydintä ulottuva paikka. Juurihoidon tarvetta diagnosoidessa yhdistetään potilaan kertomiin esitetoihin kliininen tutkimus, pulpan herkkyyshäiriöt^B ja periapikaali- tai pantomoröntgenkuvaus. Särky on tavallisin hampaan pulpatulehduksen eli pulpiitin ja hampaan nekroosin oire. Juuren kärkialueen tulehduksissa (apikaalinen parodontiitti) voi esiintyä myös paikallista tai diffuusia intra- tai ekstraoraalista turvotusta. Usein apikaalinen parodontiitti havaitaan myös oireettoman hampaan röntgentutkimuksessa juuren kärjen luusulaumana. Paras tapa ehkäistä juurihoitojen tarvetta on kariesin hallinta (ks. Käypä hoito -suositus Karies (hallinta)).

Diagnostiikassa keskeistä on selvittää, onko kyseessä palautuva eli reversiibeli pulpatulehdus, jolloin hammas voidaan useimmiten vielä säilyttää elävänä tekemällä siihen kariesvaurion osittainen tai vaihteellinen poisto^B, niin sanottu lääkepaikkaus. Välitön kattaminen tai osittainen pulpotomia voi tulla kysymykseen lähinnä lapsilla ja nuorilla pysyvissä hampaissa, kun karies on jo edennyt pulpaan mutta tulehtunut alue on pieni ja verenvuoto saadaan hallintaan.

Jos taas pulpatulehdus todetaan palautumattomaksi tai hampaassa on apikaalinen parodontiitti, hammas pitää juurihoitaa tai poistaa. Akuutissa apikaalisessa parodontiitissa ensiapuhoitona on insisio ja tarvittaessa dreneeraus. Antibioottihoidon tulee käyttää vain harkiten. Siitä ei ole lisähyötyä, jos insisiolla saadaan tulehduseksudaatti poistetuksi (ks. Käypä Hoito -suositus Hammasperäiset äkilliset infektiot ja mikrobilääkkeet). Ensivun jälkeen jatkohoito (juurihoito tai poisto) tulisi järjestää 1–2 viikon kuluessa.

Juurihoitopäätöksen tekemiseen vaikuttavat yksittäisen hampaan diagnoosin lisäksi hampaan ennuste, potilaan yleisterveys ja purentaelimistö kokonaisuutena (ks. Käypä hoito -suosituksen Hampaan juurihoito hoitopäätös-kaavio sivustolta www.kaypahoito.fi). Jos hammas päätetään juurihoidon sijasta poistaa, pitää myös harkita, onko se tarpeen korvata ja miten.

Juurihoito ja sen ennuste

Kun juurihoitoon on päädytty, se pyritään tekemään tiiviillä aikataululla osana hampaiston kokonaishoitoa. Aseptisen ja potilasturvallisen juurihoidon perustana on kofferdamin (suojakumi, jolla juurihoidettava hammas eristetään suuontelosta) käyttö^B. Hoidon kulkuun kuuluvat potilaan hyväksyntä juurihoidolle ja restoratiiviselle hoidolle kustannusarvioineen, kemomekaaninen preparointi, desinfiointiaineiden adekvaatti käyttö, juurikanavien täyttö ja restoratiivinen hoito.

On tärkeää, että hoitokäyntiin varataan riittävästi aikaa. Jos hammas on oireeton, kanaavaan ei tule tulehduseritettä apikaalialueelta

ja aikataulu sallii kaikkien vaiheiden asianmukaisen toteuttamisen, juurihoito voidaan viedä loppuun yhdellä hoitokäynnillä ^B. Ellei tämä ole mahdollista, kanava lääkitään kalsiumhydroksidilla ^C ja juurentäyte tehdään seuraavalla hoitokäynnillä, mielellään 1–2 viikon kuluttua. Vaste hoitoon (hampaan oireettomuus, ei tulehduseritettä kanavaan ja mahdollisen fistelin sulkeutuminen) olisi saatava viimeistään kuukauden kuluessa.

Primaarijuurihoidetun hampaan täydellisen paranemisen ennuste on 73–90 % ^B. Apikaali-parodontitiitin vuoksi juurihoidetun hampaan paranemisennuste on noin 10 % heikompi kuin pulpiittisen hampaan ^A. Juuritäyte suositellaan ulotettavan 0–2 mm:n päähän juuren kärjestä ^B. Juurihoidon laatu ja hampaan restaurointi juurihoidon jälkeen ovat tärkeimmät hoitotulokseen vaikuttavat tekijät ^B. Diabeetikoilla paranemistulos saattaa olla terveitä huonompi.

Juurihoidon jälkeen hoitotuloksen seuranta on tärkeää. Ensimmäinen arviointi tehdään viimeistään vuoden kuluttua. ■

Koko suositus on luettavissa:

www.kaypahoito.fi

LEO TJÄDERHANE (pj.), MARJA PÖLLÄNEN, VUOKKO ANTONEN, ANJA KOTIRANTA, MERJA LAINE, NINA MANDELIN, KIRSI MIKKOLA, TUIJA PALINPALOKAS, EVA SIRÉN ja PÄIVI SIUKOSAARI

Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Hammaslääkäriseura Apollonia ry:n asettama työryhmä

Näytön asteen luokitus:

- A = Vahva tutkimusnäyttö
- B = Kohtalainen tutkimusnäyttö
- C = Niukka tutkimusnäyttö
- D = Ei tutkimusnäyttöä

Endodontic treatment

The Finnish guideline on endodontics emphasizes good quality of endodontic treatment and coronal seal of the restoration. For prevention of endodontic treatment need caries control is essential. For deep carious lesions stepwise excavation or partial caries removal are recommended. Partial pulpotomy can be used if bleeding can be controlled. The decision for root canal treatment is based on prognosis, occlusion and general health of the patient. The use of kofferdam is essential in aseptic working. Chemomechanical preparation with NaOCl and root canal filling within 0-2 mm from the apex improve prognosis. Healing should be controlled annually up to four years.



Suolipotilaan sokeutuminen

Viisikymmentävuotiaan naisen ylempi suolilievealtimo oli vaurioitunut oikeanpuoleisen paksusuolisyyvän takia tehdyssä leikkauksessa viisi vuotta aikaisemmin. Tämän seurauksena oli jouduttu laajaan ohutsuoliresektioon. Ohutsuolta oli jäänyt jäljelle vajaat 40 cm ja paksusuolta suurin osa.

Potilaalle kehittyi lyhytsuolioireyhtymä, minkä vuoksi aloitettiin suonensisäinen ravitsemus. Ohutsuolen pidennysleikkauksen avulla ohutsuolen pituudeksi saatiin 70 cm, ja suolen mukautumisen ansiosta päästiin täyteen enteraaliseen ravitsemukseen kolme vuotta syöpäleikkauksen jälkeen. Myöhemmin syövän uusiutumispäilyn vuoksi tehty uusi leikkaus ja akuutti haimatulehdus johtivat kuitenkin uu-

delleen osittaiseen suonensisäiseen ravitsemukseen. Siitä päästiin vähitellen kokonaan eroon, ja suoniyhteys poistettiin. Lääkityksenä potilas käytti tyroksiinia, pantopratsolia ja vitamiiniliisiä. D-, K- ja B₁₂-vitamiinikorvaukset annettiin ruiskeina lihakseen.

Muutamia viikkoja myöhemmin potilas huomasi värinäkönsä muuttuneen, kaikki näytti aniliininpunaiselta. Viikon kuluttua ympäristö alkoi näyttää muutenkin oudolta, eikä potilas pian enää tiennyt, onko huone valaistu vai ei. Silmälääkärin tarkastuksessa ei löytynyt poikkeavaa. Elämä lyhyen suolen kanssa oli ollut hankalaa, ja nyt vielä sokeuskin uhkasi. Mikä neuvoksi? Vastaus sivulla 105.



Kutsu seminaariin:



Sydänpotilaiden kuntoutus Suomessa

**Käypä hoito järjestää seminaarin sydänpotilaiden kuntoutuksesta Suomessa
15.3.2017 klo 12.15–16.00 Tiedekeskus Heurekassa Vantaalla.**

Seminaarin tavoitteena on edistää sydänpotilaiden kuntoutumista ja

- kuvata vaikuttavia kuntoutusmenetelmiä
- edistää oikea-aikaisen ja oikein kohdistuvan kuntoutuksen toteutusta hoitoketjussa sekä
- edistää näyttöön perustuvaa kuntoutuksen arviointia Suomessa.

Kohderyhmät: Perusterveydenhuollon, sosiaalihuollon, erikoissairaanhoidon ja kuntoutuksen ammattilaiset.

Seminaari on osallistujille maksuton ja sisältää kahvitarjoilun.

Tutustu ohjelmaan ja ilmoittaudu:

www.kaypahoito.fi/web/kh/seminaari-2017



LÄÄKÄRISEURA
DUODECIM



DUODECIM
KÄYPÄ HOITO

Kela



Suolipotilaan sokeutuminen

Vaikka ravitsemus- ja vitamiinisuosituksissa muistetaan mainita, että A-vitamiinipuutos voi johtaa hämäräsokeuteen, ilmiötä ei Suomessa juuri tavata. Puutos on sen sijaan suhteellisen tavallinen kehittyvissä maissa. Oireina voivat olla näköongelmien lisäksi kasvuhäiriöt sekä sarveiskalvon ja ihon kuivuus, joka oli kysytässä myös potilaamme oire.

Ahdistunut potilas kutsuttiin saman tien arvioon, ja hänelle annettiin kokemusperäisesti A-vitamiinia 100 000 yksikköä ruiskeena lihakseen. Ennen ruisketta otetusta seeruminäytteestä selvisi myöhemmin, että potilaan A-vitamiinipitoisuus oli selvästi pienentynyt, 0,3 $\mu\text{mol/l}$ (viiteväli 1,0–3,0 $\mu\text{mol/l}$). Potilaan näkö alkoi korjaantua hyvin nopeasti jo saman päivän aikana. Seuraavana päivänä näkö oli jo selkeästi parantunut ja viikon kuluttua täysin palautunut.

A₁-vitamiinia (retinoli) tarvitaan muun muassa silmän verkkokalvon valoistinsolujen aineenvaihduntaan. Sauvasolut ovat herkempiä A-vitamiinin puutteelle kuin tappisolut, ja siksi juuri hämäränäkö on A-vitamiinipuutoksen varhainen oire. A-vitamiinipuutoksessa silmissä voi esiintyä myös kuivumista, punoitusta ja

sarveiskalvon pehmenemistä. Pahimmillaan A-vitamiinin puute voi johtaa jopa pysyvään sokeutumiseen.

A-vitamiini kuuluu D-, E- ja K-vitamiinin ohella keskeisiin rasvaliukoisiin vitamiineihin, joiden imeytymiseen tarvitaan sappea, toimiva haima sekä riittävästi ohutsuolen nukkalisäkkeitä (villuksia). Potilaamme tapauksessa näistä viimeksi mainittujen puute oletettavasti aiheutti suun kautta annetun A-vitamiinikorvauksen riittämättömän imeytymisen. Suonensisäisen ravitsemuksen ja siihen liittyvien vitamiinilisien lopettaminen toi ongelman esille. Mielenkiintoista on, että toisen rasvaliukoisen vitamiinin, E-vitamiinin, pitoisuus seerumissa oli vain lievästi pienentynyt, 11 $\mu\text{mol/l}$ (viiteväli 12–42 $\mu\text{mol/l}$), mikä saattaa johtua näiden kahden vitamiinin osittain erilaisista imeytymisreiteistä. Potilaalle ohjelmoitiin jatkoon säännölliset A-vitamiinipistokset lihakseen. Potilas oli silminnähden huojentunut, ensimmäistä kertaa viiteen vuoteen. ■

FREDRIK ÅBERG, LT, erikoislääkäri

HEIKKI MÄKISALO, dosentti, osastonylilääkäri

Elinsiirto- ja maksakirurgia, Vatsakeskus

Kolmiosairaala

KOULUTUS



Ohjauspaja – työkaluja ja tukea ohjaajalle

1.4., 9.6. ja 23.9.2017

Ohjaatko työssäsi lääkäreitä tai työryhmiä? Oletko kiinnostunut ohjaamisesta? Haluatko vahvistaa osaamistasi tai ylläpitää taitojasi? Ohjauspajassa saat mahdollisuuden perehtyä ohjauksen menetelmiin ja käytäntöihin pienryhmässä asiantuntijoiden ohjauksessa.

Koulutuksessa syvennyttään muun muassa ryhmäohjaukseen, reflektointiin ja palautteen antamiseen sekä itsensä johtamisen menetelmiin. Koulutus sisältää kolme lähitapaamista vuoden aikana: 1.4., 9.6. ja 23.9.2017.



LÄÄKÄRISEURA
DUODECIM

Ilmoittautuminen ja lisätietoja:
www.duodecim.fi/koulutus



Ensimmäiset Vältä viisaasti -suositukset julkaistu

Terveysthuollon vaikuttavuutta, tuottavuutta ja turvallisuutta voidaan parantaa luopumalla näyttöön perustumattomista vanhentuneista käytännöistä systemaattisesti. Tätä voidaan ohjata muun muassa kansallisten hoitosuositusten avulla.

Englannin NICE (National Institute for Health and Care Excellence) on julkaissut omia do-not-do-suosituksiaan vuodesta 2003 alkaen. Yhdysvaltalainen ABIM-säätiö (Advancing Medical Professionalism) on perustanut ”Choosing Wisely” -kampanjan, jonka puitteissa useat erikoislääkäriyhdistykset ovat koonneet listoja tutkimus- ja hoitopäätöksistä, jotka eivät ole perusteltuja.

Olemme Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin Käypä hoito

-yksikössä laatineet mallin sille, kuinka voimme tehdä vastaavia maahamme sopivia suosituksia. Vuodenvaihteessa julkaistiin kahdeksan Vältä viisaasti -suositusta, jotka on kerätty viidestä Käypä hoito -suosituksesta.

Olemme asettaneet Vältä viisaasti -suosituksille useita kriteerejä, joista tärkeimpiä ovat:

- Aiheen tulee olla riittävän tärkeä potilaan tai terveydenhuoltojärjestelmän kannalta.
- Suositus perustuu kriittisesti arvioituun tutkimuskirjallisuuteen.
- Suosituksen laatijalla ja hyväksyjällä ei ole merkittäviä taloudellisia sidonnaisuuksia aiheeseen.
- Aiheesta tulee olla mahdollista antaa kansainvälisten kriteerien (GRADE) mukainen vahva suositus.

- On todennäköistä, että antamalla suositus voidaan vaikuttaa hoitokäytäntöihin.

Vältä viisaasti -suositusten kehittämissuunnitelmaan voi tutustua osoitteessa bit.ly/valtaviisaasti. Tässä vaiheessa ne palvelevat toiminnan kehittämistä mutta eivät varmasti ole merkittävimpiä esimerkkejä vanhentuneista tai vaikuttamattomista hoitokäytännöistä. Käypä hoito -toimitus ottaa mielellään vastaan palautetta suosituksista. Jatkamme Vältä viisaasti -suositusten laatimista niin, että niistä vähitellen muodostuu lääkäreitä ja muita ammattilaisia palveleva tietokanta.



JORMA KOMULAINEN
Käypä hoito -päätoimittaja



@DuodecimFi:

Tupakoinnin vähentyminen säästänyt 20 miljoonaa henkeä vuoden 2008 jälkeen. Tehokkaimpia tupakkaverot ja -lait <http://bit.ly/2hnQcAk>

Niilo-palkinnot jaettu

Iso-Niilo ja Pikku-Niilo -palkinnot jaetaan hyvästä ammattikielen taidosta lääketieteen opiskelijoille. Ne myönnetään kunnianosoituksena suomen kielen uranuurtajan, seuran kunniajäsenen Niilo Pesosen elämäntyölle. Palkinnon saajat valitaan suomen kielellä laaditun kypsyysnäytteen perusteella. Lääketieteellisten tiedekuntien suomen kielen tarkastajat valitsevat ehdokkaiksi lukuvuositain oman tiedekuntansa kypsyysnäytteistä kolme parasta kirjoittajaa. Lääketieteen sanastolautakunta valitsee ehdokkaista lopulliset palkinnon saajat.

Iso-Niilo päätettiin myöntää Julia Virkkuselle Helsingin yliopistosta. Hänen kypsyysnäytteensä aiheena oli Kalsitoniiniin liittyvä peptidi ja sen osuus migreenin patofysiologiassa. Aiheen oli antanut dosentti Mikko Kallela. Pikku-Niilo päätettiin myöntää Mia Jokiselle Turun yliopistosta. Hänen kypsyysnäytteensä otsikko oli Unettomuus vai uniapnea vaiko molemmat – terveyskeskuslääkärin päähkinä? Aiheen oli antanut erikoistutkija Tarja Saaresranta.

Esa Väliaverronen

Geenipuhe tarjoilee kevyttiedettä

Tämä geeni voi tehdä sinusta ikisinkun. Tutkijat löysivät onnellisuusgeenin. Sinussa voi olla tappajageeni.

Uutisotsikot viime kuukausilta kertovat, että yksinkertaisia selityksiä tarjoava geenipuhe on edelleen muodissa. Tällaiset jutut tarjoavat meille kevytversion tieteestä, jonka tulokset olisivat muuten liian raskaita sulateltaviksi. Osa

toimittajista on kirjoittanut ”onnellisuusgeenin” ja ”tappajageenin” lainausmerkkeihin. Tarkoitus on kenties viestiä lukijalle, että ei tässä nyt sentään geneettiseen determinismiin uskota. Tärkeintä on tarjota puheenaiheita työpaikan kahvipöytään tai sosiaalisen median virtuaaliin kahvihuoneisiin.

Kaikille kyse ei ole pelkästä viihteestä. Jotkut vanhemmat ovat huolissaan siitä, ovatko heidän lapsiansa geneettiset lahjat riittävän hyvät menestykseen. Toiset uskovat yhä olevansa luolamiehiä ja hurauttavat paleodieettiin. Jotkut alistuvat geneettiseen kohtaloonsa.

Yksinkertaistava geenipuhe ja muut kevyet tiedeuutiset on helppo panna klikkiotsikoita metsästävien toimittajien syyksi. Näin ajatteli myös Cardiffin yliopiston psykologian professori Petroc Sumner lukiessaan brittiläisten iltapäivälehtien kohuotsikoita. Niissä kerrottiin, että nuoret mellakoivat siksi, että heiltä puuttuu aivoista tietty kemikaali. Hän päätti tehdä tutkimuksen brittiläisestä tiedejournalismista.

Sumner kokosi laajan tutkijaryhmän, joka ryhtyi vertailemaan alkuperäisiä tiedeartikkeleita, niiden pohjalta tehtyjä tiedotteita ja uutisjuttuja brittiläisessä mediassa. Otoksessa oli vajaat 500 biolääketieteellistä artikkelia, niiden pohjalta tehdyt tiedotteet ja uutisjutut.

Tutkimuksen aineisto kerättiin vuonna 2011, ja tulokset julkaistiin 2014 brittiläisessä BMJ-lehdessä. Tulos on hiukan yllättävä. Liioittelu ja epätarkkuudet saivat useimmiten alkunsa tiedotteista. Mitä enemmän tiedotteet liioittelivat, sitä enemmän uutisissa vedettiin mutkia suoriksi.

Tutkimuksen mukaan yli kolmannes tiedotteista sisälsi alkuperäisiin artikkeleihin verrattuna selvää liioittelua ja ylitulkintaa. Useimmi-



ten tiedotteissa liioiteltiin sitä, mitä käytännön hyötyjä tutkimuksen perusteella oli odotettavissa. Seuraavaksi eniten ylitulkintaa oli siitä, miten eläimillä tehtyjen tutkimusten tuloksia voidaan soveltaa ihmisiin. Kolmanneksi eniten liioiteltiin syysuhteita eli annettiin ymmärtää, että tutkimuksessa oli löydetty niitä, vaikka väitteille ei ollutkaan alkuperäisessä tutkimuksessa riittäviä perusteita.

”Ajatellaan, että pelkät faktat eivät myy, joten niitä täytyy tuunata houkuttelevammiksi.”

Tutkimus ei käsitellyt pelkästään geenitutkimusta, mutta eräässä aiemmassa syöpägenetiikkaa käsittelevässä tutkimuksessa havaittiin myös tutkimustiedotteissa monia yksinkertaisuuksia ja liioittelua. Itse tutkin kymmenisen vuotta sitten genetiikkaa käsitteleviä tv-uutisia 1980-luvulta 2000-luvun alkuun. Niissä näkyi, miten muutamat suomalaisetkin tutkijat omaksuivat amerikkalaistyyllisen markkinointipuheen 1990-luvun alussa. Luvattiin uusia lääkkeitä ja hoitoja lähivuosina, ainakin jos tutkimukseen saadaan lisää rahaa. Yleisesti ottaen suomalaistutkijat olivat lupauksissaan tosin melko varovaisia, ainakin tv-uutisissa esiinty-neisiin ulkomaisiin kollegoihinsa verrattuna.

Tavanomainen perustelu liioittelulle ja markkinointihenkiselle tiedottamiselle on se, että näin herätellään median ja toimittajien kiinnostus aiheeseen. Se on myös peruste vaa-

tia tutkimukselle lisää rahoitusta. Ajatellaan, että pelkät faktat eivät myy, joten niitä täytyy tuunata houkuttelevammiksi. Tiedeviestinnän tutkimuksessa on havaittu, että markkinointipuhe on yleistynyt varsinkin geenitutkimuksen ja neurotieteiden piirissä.

Tunnettu brittiläinen tietokirjailija Ben Goldacre kommentoi Sumnerin ja kumppanien tutkimusta BMJ:ssä ja vaati yliopistojen tiedeviestinnältä parempaa läpinäkyvyyttä ja tarkkuutta. Goldacren mukaan myös tiedotteet ovat osa tutkimusta ja tutkijoiden on otettava vastuuta siitä, että he eivät luo potilaille epärealistisia odotuksia tutkimustulosten pohjalta.

Hyvät ja pahat geenit viihtyvät otsikoissa. Perimän pimeä aines, epigenetiikka tai tavanomaiset ruokatottumuksiin ja elämäntapoihin liittyvät selitykset eivät tarjoa yhtä iskeviä metaforia. Siinä onkin haastetta tutkimuksen popularisointiin.

On tärkeää, että myös lääketieteen tutkijat osallistuvat enemmän julkiseen keskusteluun silloin, kun tutkimuksista tehdään turhan yksioikoisia päätelmiä. Nyt kun kriittinen faktantarkistus on toimittajien piirissä yleistynyt ja saanut uusia muotoja, tutkijoiden ja toimittajien yhteistyö on entistä ajankohtaisempaa. ■

ESA VÄLIVERRONEN, viestinnän professori
Helsingin yliopisto



Mediatiedot 2017

LEHDEN JULKAISIJA

Suomalainen Lääkärisseura Duodecim
Kalevankatu 11 A, 00100 Helsinki

ILMOITUSVARAUKSET SEKÄ VIITENUMEROT

Ulla Hackzell-Ilman (ilmoitusvaraukset ja -sopimukset)
Puh. (09) 6188 5205, sähköposti: ullah@duodecim.fi

ILMOITUSHINNAT (paperilehti) 1.1.2017

Etukansi	5 500 €
Takakansi	4 500 €
1/1 s. 4-värinen	3 250 €
1/1 s. mustavalkoinen	2 350 €
1/2 s. 4-värinen	2 100 €
1/2 s. mustavalkoinen	1 350 €
1/4 s. 4-värinen	950 €
1/4 s. mustavalkoinen	850 €

TYÖPAIKKAILMOITUKSET

1/1 s.	2000 €
1/2 s.	1000 €
Kombinaatio lehti + Terveysportti	pyydä tarjous

IRTOLIITTEET LEHDEN VÄLIIN

2 s.	3 900 €
4-6 s.	5 500 €

ILMOITUSHINNAT (verkkolehti) 1.1.2017

Kysy tarjouksia.
Ulla Hackzell-Ilman (ilmoitusvaraukset ja -sopimukset)
Puh. (09) 6188 5205, sähköposti: ullah@duodecim.fi

PAINOPAikka

PunaMusta Oy, www.punamusta.com

PAPERILEHDEN AINEISTO

PDF-aineisto lähetetään: aineisto@duodecim.fi.
Lähetykseen maininta, mihin numeroon aineisto on tarkoitettu. Lisätiedot: Juhani Alho, puh. (09) 6188 5212
juhani.alho@duodecim.fi

VERKKOLEHDEN AINEISTO

Aineisto ja lisätiedot: liisa.jaatinen@duodecim.fi

PAINOSMÄÄRÄ 23 500 kpl

LEHDEN KOKO B5 (176 x 250 mm)

SIDONTA Liimasidonta

ILMOITUSTEN PERUUTTAMINEN

Mikäli peruuttaminen tapahtuu aineiston jättöpäivän jälkeen, veloitamme 20 % ilmoitustilan hinnasta.
Reklamaatiot kirjallisesti 14 vuorokauden kuluessa lehden ilmestymisestä.

MAKSUN SAAJA

Suomalainen Lääkärisseura Duodecim
Tilinho: FI77 127 030 000 16415; BIC-KOODI; NDEAFIHH



Emmi Kähkönen

ILMESTYMS- JA AINEISTOAIKATAULU 2017

Paikkavaraukset viikkoa ennen aineistopäivää.
Lehti ei ilmesty heinäkuussa!

Nro	Ilmestymispäivä	Aineistopäivä
1	11.1.	19.12.2016
2	25.1.	2.1.
3	8.2.	18.1.
4	22.2.	1.2.
5	8.3.	15.2.
6	22.3.	1.3.
7	5.4.	15.3.
8	20.4.	29.3.
9	4.5.	12.4.
10	18.5.	27.4.
11	1.6.	11.5.
12	15.6.	24.5.
13-14	30.6.	8.6.
15	14.8.	27.6.
16	28.8.	7.8.
17	11.9.	21.8.
18	25.9.	4.9.
19	9.10.	18.9.
20	23.10.	2.10.
21	6.11.	16.10.
22	20.11.	30.10.
23	8.12.	17.11. Joulunumero*
24	22.12.	1.12.

*Joulunumeron ilmestymisaikataulu vaihtelee seuran toiminnan mukaisesti.
Ilmestymispäivämäärä varmistuu loppuvuodesta.

ILMOITUSTEN KOOT (marginaaleineen)

1/1 s 176 x 250 mm + 3 mm:n leikkausvarat
1/2 s 176 x 125 mm tai 85 x 250 mm + 3 mm:n leikkausvarat
1/4 s 65 x 103 mm tai 176 x 65 mm + 3 mm:n leikkausvarat

ETUKANSI 176 mm x 150 mm

TAKAKANSI 176 mm x 203 mm

Kannen ja takakannen valmisteyhteenvaltuutetun hennelmän mitat:
176 mm x 80 + 3 mm:n leikkausvarat tai 1/2 sivua

HUOM!

Liimasidonnann vuoksi marginaaliin jätettävä n. 7 mm tyhjää tilaa

Entocort®

budesonidi



Ensilinjan valinta akuutin lievän ja keskivaikean ileohekaalisen Crohnin taudin hoitoon.¹

Käyttöaiheet: Kapseli: Entocort on tarkoitettu remission indusointiin ja ylläpitoon potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen Crohnin tauti ileumissa ja/tai nousevassa paksusuoleissa. *Enema:* Haavainen koliitti peräsuoleessa, paksusuolen loppuosassa ja laskevassa paksusuoleessa. Proktiitti. **Annostus ja antotapa:** Kapselit tulee niellä kokonaisina veden kanssa. Lapset ja aikuiset, joilla on nielemisvaikeuksia voivat avata kapselit ja sekoittaa sisällön ruokalusikalliseen omenasoseetta. On tärkeää, ettei kapselin sisältöä murskata tai pureskella. **Kapseli: Aikuiset** Suositeltava päivittäisannos aktiivissa vaiheessa olevaan tautiin on 9 mg otettuna kerran päivässä aamulla tai 4,5 mg kaksi kertaa päivässä, aamulla ja illalla 8 viikon ajan. Täysi vaikutus saavutetaan tavallisesti 2-4 viikon kuluessa. Pitkäaikaishoitoon, remission ylläpitoon, suositellaan 6 mg:n annosta otettavaksi kerran päivässä aamuisin. **8-vuotiaat ja sitä vanhemmat lapset, joiden paino on yli 25 kg** Suositeltava vuorokausiannos lievän tai kohtalaisen aktiivissa vaiheessa olevan taudin hoidossa on 9 mg otettuna kerran päivässä aamulla tai 4,5 mg kaksi kertaa päivässä, aamulla ja illalla 8 viikon ajan. Täysi vaikutus saavutetaan tavallisesti 2-4 viikon kuluessa. Kun oireet ovat hallinnassa, haetaan kullekin potilaalle pienin riittävän tehokas annos. **Vanhukset** Annostus kuten aikuisille. Tosin Entocortin käytöstä vanhuksille on toistaiseksi vain vähän kokemuksia. Huomaa! Entocort-hoito tulee keskeyttää vähentämällä annosta asteittain. *Enema: Aikuiset* Yksi Entocort-peräruiskeuspensio iltaisin ennen nukkumaan menoa neljän viikon ajan. Täysi vaikutus saavutetaan tavallisesti 2-4 viikon kuluessa. Jos potilaan oireet eivät ole lievittyneet 4 viikon hoidon aikana, voidaan hoitojaksoa pidentää 8 viikoksi. **Pediatriset potilaat** Entocort-peräruiskeuspension käytöstä lapsille on vain vähän kokemuksia. **Vanhukset** Annostus kuten aikuisille. Peräruiskeuspension oikea valmistus ja käyttö tulee ohjeistaa potilaalle ja kehottaa noudattamaan pakkausselosteen ohjeita. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys budesonidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet:** Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä Entocortia potilaille, joilla on sairaus, johon glukokortikosteroidilla saattaa olla haitallisia vaikutuksia. Varovaisuutta on noudatettava siirryttäessä enemmän systeemisiä vaikutuksia omaavasta glukokortikosteroidi-hoidosta Entocort-hoitoon. **Raskaus ja imetys:** Valmisteen käyttö tulee harkita tapauskohtaisesti. **Haittavaikutukset:** Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat erilaiset maha-suolikanavan oireet, ihoreaktiot ja mielialamuutokset. Pitkäaikaisessa käytössä on ilmaantunut kortikosteroidille tunnusomaisia systeemivaikutuksia. **Korvattavuus:** Alempi erityiskorvausryhmä (65 %). Haavainen paksusuolitulehdus, Crohnin tauti (208). **Annosteluohjeet ja tarkemmat tiedot:** ks. Pharmacia Fennica. Tillotts Pharma Ab, Gustavslundsvägen 135, SE-16751 BROMMA, Sweden, puh. +46 8 7047740. **Pakkaukset ja hinnat** (1/2016 ovi + alv.) 3 mg kapseli 100 kpl 127,77 €, 2 mg tabletti ja liuotin 7 x 2 mg 49,69 €.

1. Dignass et al Journal of Crohn's and Colitis (2010) 4, 28–32



TILLOTTS PHARMA

ZERIA GROUP

GI-health is our passion™

ALOITA SILLÄ MIHIN MUUT VAIHTAVAT

Entyvio® on uuden sukupolven
IBD-selektiivinen täsmälääke.

Erinomainen hyöty-haittasuhde:
remissio, joka säilyy hyvin
- haitat lumeen tasolla



Entyvio®
vedolitsumabi

ENTYVIO® 300 mg, kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos. Vaikuttava aine: Vedolitsumabi. **Käyttöaihe:** Entyvio on tarkoitettu keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavien aikuispotilaiden hoitoon silloin, kun vaste tavanomaiseen hoitoon tai tuumorinekroositekijä-alfan (TNF α) estäjään on ollut riittämätön tai se on hävinnyt tai kun potilas ei ole sietänyt näitä hoitoja. **Annoitus:** Entyvio-valmisteen suositusannostus on 300 mg laskimoinfuusiona viikolla nolla, kaksi ja kuusi ja sen jälkeen joka kahdeksas viikko. Remission induktion vaste voidaan arvioida haavaisessa paksusuolitulehduksessa viikolla 10 ja Crohnin taudissa viikolla 14. **Antotapa:** Entyvio annetaan 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. Aktiiviset vaikeat ja opportunistiset infektiot, kuten PML. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet:** Ennen hoitoa potilaat on seulottava tuberkuloosin varalta paikallisen käytännön mukaisesti. Potilaalle on hyvä antaa kaikki nykyisen rokotosohjelman rokotukset ennen Entyvio-hoidon aloittamista. Potilaita on tarkkailtava akuuttien yliherkkyysreaktioiden oireiden varalta kahdella ensimmäisellä kerralla noin kaksi tuntia ja seuraavilla kerroilla noin tunti infuusion lopettamisen jälkeen. Ks. tarkemmat tiedot valmisteyhteenvedosta. **Yhteisvaikutukset:** Tavanomaiseen hoitoon (kortikosteroidit, immunomodulaattorit ja aminosalisylaatit) käytettyjen lääkeaineiden samanaikaisella käytöllä ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta. Muita yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, erityisesti suun kautta annettavia, on käytettävä varoen yhdessä Entyvio-valmisteen kanssa. **Raskaus ja imetys:** Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee käyttää ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 18 viikkoa viimeisen hoitoannoksen jälkeen. Käyttöä ei suositella raskauden tai imetyksen aikana. **Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttöön:** Vaikutus voi olla vähäinen, sillä huimausta on raportoitu pienellä määrällä potilaita. **Haittavaikutukset:** Hyvin yleisiä ($\geq 1/10$) haittavaikutuksia ovat nivelkipu, nasofaryngiitti ja päänsärky. Mahdollisia vakavia haittavaikutuksia ovat mm. infuusioreaktiot, allergiset reaktiot ja infektiot. Infuusioreaktioita on raportoitu 4 %:lla vedolitsumabipotilaista. ▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Ks. tarkemmat tiedot valmisteyhteenvedosta. **Pakkaus ja hinta 1.6.2014 (tmh alv 0 %):** injektiopullo 2 952,00 €. Ei SV-korvattava reseptilääke. **Lisätietoja:** Takeda Oy, www.takeda.fi.

Taina Sipponen

Crohnin tauti

Keskeistä

- Tavallisimpia oireita ovat vatsakipu, ripuli, kuume, laihtuminen ja veriulosteet.
- Oireet alkavat yleensä vähitellen.
- Perusterveydenhuollon tehtävä on havaita Crohnin taudin mahdollisuus ja ohjata potilaat jatkotutkimuksiin.
- Hoidon tavoitteina ovat oireetomuus, remissio ilman glukokortikoidilääkitystä limakalvon paraneminen sekä komplikaatioiden ja uusiutumisen esto.
- Crohnin tautia sairastavaa tulee kannustaa tupakoinnin lopettamiseen.
- Vaikea Crohnin tauti hoidetaan sairauteen hyvin perehtyneessä sairaalassa.

Epidemiologia

- Ilmaantuvuus on Suomessa n. 9/100 000/v ja esiintyvyys 120–200/100 000 asukasta. Esiintyvyys on korkea Pohjoismaissa, Länsi-Euroopassa, Pohjois-Amerikassa ja Australiassa.
- Tupakointi lisää Crohnin taudin puhkeamisriskiä, taudin aktiivisuutta ja leikkaukseen joutumisen todennäköisyyttä.
- Tauti puhkeaa tavallisesti 20–30 vuoden iässä.

- Crohnin tauti voi alkaa jo lapsuusiässä.

Kliininen kuva

- Kliiniseen kuvaan ja komplikaatioiden syntyyn vaikuttavat
 - taudin luonne
 - paikantuminen suolistossa.
- Rajoittuu ohutsuoleen n. 30 %:lla potilaista ja paksusuoleen 25–30 %:lla. 40 %:lla on ileokoolinen tauti.
 - tautimuutoksia voi olla missä tahansa ruuansulatuskanavan osassa.
 - noin kolmanneksella on perianaalisia fisteileitä.
- Osalla potilaista esiintyy suoliston ulkopuolisia ilmentymiä (esim. perifeerinen niveltulehdus, sakroiliitti, kyhmyruusu, uveiitti, episkleriitti, sappitietulehdus).
- Varhainen sairastumisikä, laaja-alainen tulehdus, tupakointi, perianaaliset ongelmat ja glukokortikoidihoidon tarve ovat korkean etenemisriskin ennustekijöitä.
- Oireita
 - Vatsakipu
 - Ripuli
 - Kuumeilu
 - Verenvuoto peräsuolesta
 - Laihtuminen
 - Tihentynyt ulostustarve



- Suolen tukosoireet
- Anaalialueen vaivat
- Lapsilla kasvun hidastuminen
- Kliinisiä löydöksiä
 - Vatsan aristus, resistenssi
 - Perianaalifissuurat ja fistelit
 - Suun aftat
- Tauti luokitellaan tulehdukselliseksi, ahtauttavaksi tai fistuloivaksi, mutta luonne voi vuosien varrella muuttua.
- Komplikaatioina voi kehittyä
 - suolitukoksia
 - absesseja
 - fisteileitä
 - suolistoverenvuotoja.

Diagnostiikka ja tutkimukset

- Tavallisia laboratoriolöydöksiä ovat

- suurentuneet La ja CRP
 - lievä anemia
 - leuko- ja trombosytoosi
 - suurentunut ulosteen kalprotektiini inflammaation merkinä (voidaan määrittää jo perusterveydenhuollossa)
 - S-albumiinitason lasku.
 - Primaaritutkimus on ileokolonoskopia histologianäytteineen.
 - Endoskopiassa todetaan
 - segmentaarinen tai läiskäinen tulehdus
 - limakalvon mukulakivimäisyttä
 - aftamaisia haavoja tai suu-rempiä, usein pitkittäisiä tai fissuuramaisia haavoja
 - ahtautumia.
 - Histologisesti todetaan krooninen syväälle submukoosaan ja jopa suolen seinämän läpi ulottuva tulehdus, granuloomia, joita havaittavissa limakalvobiopsioissa melko harvoin.
 - Ohutsuoli voidaan tutkia kuvantamistutkimuksin, ensisijaisesti magneettikuvauksella.
 - Ohutsuolen tutkimiseen voidaan käyttää myös ohutsuolen kapselikuvauksia, jos potilaalla ei ole ohutsuolen ahtaumaan viittaavia oireita tai kuvantamislöydöksiä.
 - Gastroskopia tehdään ylävatsaoireisille tai taudin laajuutta selvitettyä.
 - 10–15 %:lla ei taudin alkuvaiheessa pystytä tekemään erotusdiagnoosia haavaisen koliitin ja Crohnin taudin välillä (välimuotoinen eli luokittelematon koliitti, IBD unclassified, IBDU).
- Erotusdiagnoosi**
- Haavainen paksusuolitulehdus (colitis ulcerosa)
 - Toiminnallinen ripuli (normaalit tulehdusarvot, normaali F-kalprotektiini)
 - Infektiokoliitti (ulosteväljely, serologiset tutkimukset, tarvittaessa endoskooppinen ja histologinen löydös)
 - Clostridium difficile -koliitti (edeltävä mikrobilääkitys, Cl. difficile osoitus ulosteesta)
 - Suolistotuberkuloosi (anamneesi, tuberkuloosin osoitus limakalvonäytteistä, endoskooppinen ja histologinen löydös)
 - Iskeeminen koliitti (yli 50-vuotiailla, verisuonisairauden riskitekijöitä, endoskooppinen ja histologinen löydös)
 - Säteihoidon jälkeinen koliitti (jopa vuosia hoidon jälkeen, endoskooppinen ja histologinen löydös)
 - Tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat limakalvomuutokset (tulehduskipulääkkeiden

TAULUKKO 1. Crohnin taudin hoidossa tavanomaisesti käytettäviä immuunivasteeseen vaikuttavia lääkkeitä

Lääke	Seurantakokeet	Annos	Käyttöaiheet
Immunosuppressiiviset			
Atsatiopriini	Viikoilla 0, 2, 4, 6 ja 8 ja sen jälkeen 3 kk:n välein: TVK, ALAT, AFOS	2–2.5 mg/kg/vrk	Remission ylläpito, fistelit
6-merkaptopuriini	Viikoilla 0, 2, 4, 6 ja 8 ja sen jälkeen 3 kk:n välein: TVK, ALAT, AFOS	1–1.5 mg/kg/vrk	Remission ylläpito, fistelit
Metotreksaatti	Viikoilla 0, 2, 4, 6 ja 8 ja sen jälkeen 3 kk:n välein: TVK, ALAT, AFOS, Krea	15–25 mg viikossa	Remission ylläpito
Sytokiinivälitteiset			
Infliximabi	TVK, ALAT, CRP ennen jokaista infuusiota	5 mg/kg infuusiona 8 viikon välein induktion (0, 2, 6 viikkoa) jälkeen	Remission induktio ja ylläpito, fistelit
Adalimumabi	0 ja 1 kk: TVK, ALAT, CRP, sitten 3 kk:n välein: TVK, ALAT, CRP	40 mg ihon alle 2 viikon välein induktion (160–80 mg) jälkeen	Remission induktio ja ylläpito, fistelit
Vedolizumabi	TVK, ALAT, CRP ennen jokaista infuusiota	300 mg infuusiona 8 viikon välein induktion (0, 2, 6 viikkoa) jälkeen	Remission induktio ja ylläpito, fistelit

käyttö, muutosten sijainti, histologia)

Hoidon porrastus

- Perusterveydenhuollon tehtävä on todeta Crohnin taudin mahdollisuus ja ohjata potilaat jatkotutkimuksiin.
- Diagnostiikka ja hoito kuuluvat yleensä erikoissairaanhoidon.
- Vaikeaa Crohnin tautia sairastavat hoidetaan sairaalassa, jossa on gastroenterologista asiantuntemusta, riittävät päivystystutkimusmahdollisuudet ja valmius päivystysluonteeseen leikkaushoitoon.
- Rauhallisessa vaiheessa voidaan seuranta toteuttaa myös perusterveydenhuollossa.
 - Erikoissairaanhoidon tulee antaa perusterveydenhuoltoon riittävät ohjeet.

Lääkehoito

- Hoito ei ole parantavaa, mutta oireita ja komplikaatioita voidaan vähentää.
- Hoidon valintaan vaikuttavat taudin paikantuminen, laajuus, vaikeusaste ja luonne.
- Lievän taudin aktiivivaiheen hoitona voidaan käyttää
 - glukokortikoideja remission induktioon (ensisijaisesti budesonidia ileumin loppuosan tai oikeanpuoleisen paksusuolen taudissa)
 - joskus mesalatsiinia^C tai sulfasalatsiinia (teho heikko, eivät estä relapseja).
- Keskivaikean tai vaikean taudin hoitoremision induktioon käytetään budesonidia^A alenevin annoksien alkaen 9 mg/vrk tai prednisolonia

alkaen 40–60 mg/vrk.

- Remission ylläpitoon aloitetaan atsatiopriini tai merkaptopuriini^B.
 - Tiopuriini-intoleranteille metotreksaatti^B
 - Biologisia lääkkeitä^A käytetään remission induktioon ja ylläpitohoitoon keskivaikeassa tai vaikeassa Crohnin taudissa.
- Hoitovaste tulee arvioida (ulos-teen kalprotektiinin määritys, endoskopia tai kuvantaminen) 3–6 kk:n kuluttua immunomodulaatiohoidon aloituksesta.
- Tukihoitoista kuten kalsiumin ja D-vitamiinin riittävästä saannista sekä ileumin tautia sairastaville/ileumleikatuille B12-vitamiinikorvaushoidosta tulee huolehtia.

Leikkaushoito

- Välittömät leikkausaiheet
 - suolen puhkeama ja siihen liittyvä vatsakalvon tulehdus;
 - usein paiseet

- raju suolistovuoto
- perianaalipaiseet (avaus)
- Elektiiviset leikkausaiheet
 - oireita aiheuttavat suoliahtaumat
 - suolifistelit
 - verenvuodosta johtuva jatkuva anemisoituminen
 - perianaalisten fisteleiden hoito (tavallisesti drenageeraavien, ns. Seton-lankojen asetus)
 - dysplasiamuutokset, syöpä
- Tavoite on poistaa pahimmin oireita aiheuttava tautimuutos suolen pituutta säästäen.
 - ohutsuoliahtaamia voidaan hoitaa myös strikturoplastialla
- Paksusuoleen rajoittuneessa taudissa segmenttiresektio on edullisempi kuin subtotaalinen kolektomia.
- Crohnin tautia pidetään yleensä vasta-aiheena ileumsäiliön ja ileoanaaliitoksen rakentamiselle.

Ahtaumien endoskooppinen hoito

- Laajennettavat ahtaumat eivät saa olla komplisoituneita eivätkä yli 4 cm pitkiä.
- Laajennus tehdään pitkänomaisella pallolla.
- Laajentamisen komplikaationa voi ilmaantua suolen puhkeama, sepsis tai verenvuoto.

Tähystysseuranta

- Paksusuolen Crohnin tautia sairastavat kuuluvat tulehduksen aiheuttaman syöpävaaran takia säännöllisen tähystysseurannan piiriin

NÄYTÖN ASTEEN LUOKITUS:

- A = VAHVA TUTKIMUSNÄYTTÖ
- B = KOHTALAINEN TUTKIMUSNÄYTTÖ
- C = NIUKKA TUTKIMUSNÄYTTÖ
- D = EI TUTKIMUSNÄYTTÖÄ

Artikkelin täydellinen versio on luettavissa
Lääkärin tietokannoista
Terveysportista

www.terveysportti.fi

Taina Sipponen
© 2016 Kustannus Oy Duodecim

Kirjallisuutta

1. Van Assche G, Dignass A, Panes J ym. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010;4(1):7-27.
2. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO ym. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010;4(1):28-62.
3. Annese V, Daperno M, Rutter MD ym. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7(12):982-1018.
4. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P ym. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369(8):711-21.
5. Sipponen T ja Färkkilä M. Tulehdukselliset suolistosairaudet. *Gastroenterologia ja hepatologia*. toim. Färkkilä M, Isoniemi H, Kaukinen K, Puolakkainen P. *Duodecim* 2013.
6. Lepistö A. Crohnin taudin leikkaushoito. *Gastroenterologia ja hepatologia*. toim. Färkkilä M, Isoniemi H, Kaukinen K, Puolakkainen P. *Duodecim* 2013.

100

REMSIMA ON SUOMEN EDULLISIN* INFLIKSIMABI

*SAL Taksa 15.12.2016

HEALTHCARE
CELLTRION

 **Remsima**[®]
Infliksimabi

Orion Pharma 12/2016 Lisätietoja valmisteesta sisäsivulla 87.



Orion on
suomalainen
avainlippuyritys.

aesculapius.fi

ORION

Hyvinvointia rakentamassa. Yhdessä.

Onko Duodecim-lehden uutiskirje sinulle tuttu?

 AIKAKAUSKIRJA
DUODECIM

Uusin numero »

Haluamme tällä aikakauskirjan numerolla kutsua uudet opiskelijat mukaan seuran toimintaan ja toivottaa heille opiskelun iloa!

Pääkirjoitus: Synnyttäjien Streptococcus agalactiae –seulonta

Geenimonistustestit helpottavat mikrobilääkeprofylaksin kohdentamista. Kirjoittajat: Verna Björklund ja Harri Saxén

[Lue lisää](#)

Pääkirjoitus: Kalliimmaksi kallis kallistuu – onpa lääkkeellä hintaa!

Nykyään maailman kallein lääke lienee ekulitsumabla sisältävä Soliris. Kirjoittajat: Annikka Kalliokoski ja Miia Turpeinen

[Lue lisää](#)

Pääkirjoitus: Mitä akuutin haimatulehduksen jälkeen?

Runsas alkoholinkäyttö on Suomessa yleisin akuutin haimatulehduksen aiheuttaja. Kirjoittajat: Juhani Sand ja Johanna Laukkanen

[Lue lisää](#)

Alkuperäistutkimus: Nuoren laihuushäiriön hoito ja



Jokaisen numeron ilmestymistä edeltää sähköpostitse kaikille jäsenille lähetettävä uutiskirje.

Mikäli Sinulle ei uutiskirjettä tule, käy päivittämässä tietosi: **oma.duodecim.fi**

Uusi tutkimus. Uusi näyttö. Hoito nikotiiniriippuvuuden ytimeen.³⁻⁴



LAAJA EAGLES-TUTKIMUS* OSOITTI:

CHAMPIX ei lisännyt merkittävien neuropsykiatristen haittatapahtumien riskiä lume-, bupropioni- tai nikotiinikorvaushoitoon verrattuna^{1,4 **}

CHAMPIX oli tehokkaampi kuin bupropioni ja nikotiinilaastari ei-psykiatrisen ja psykiatrisen taustan omaavilla potilailla^{1,4 **}

Hoito nikotiiniriippuvuuden ytimeen.



CHAMPIX®
varenicline tartrate

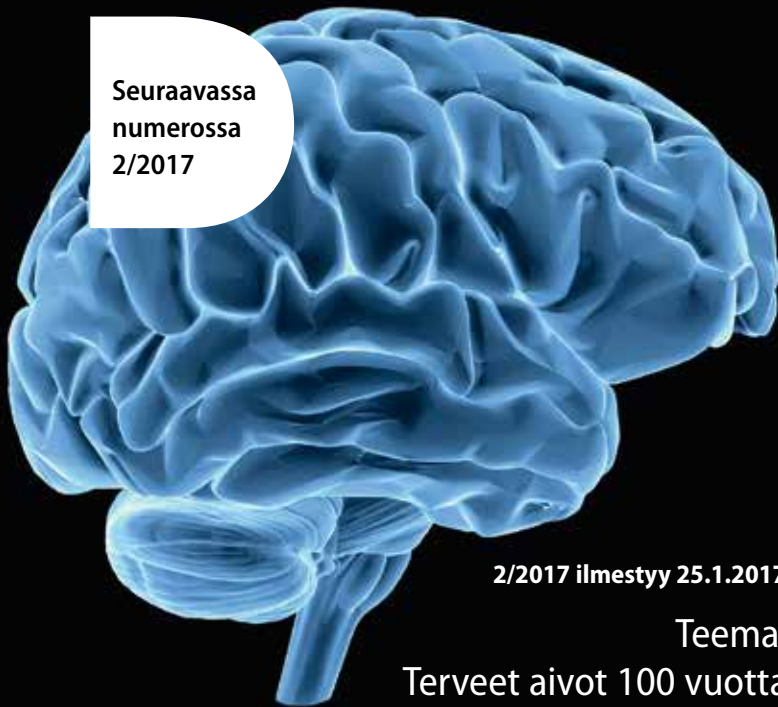
Rajoitettusti peruskorvattava³

*EAGLES-study (Evaluating Adverse Events in a Global Cessation Study): 8144 potilaan kansainvälinen kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus. **Ensisijainen turvallisuuteen liittyvä päätätapahtuma (16 psykiatrista tilaa sisältänyt yhdistelmämuuttuja, seuranta-aika: 12 viikon hoitoaika ja 30 vuorokautta sen jälkeen). Ensisijainen tehon päätätapahtuma jatkuva tupakoinnattomuus viikoilla 9-12 (toissijaisesti viikoilla 9-24). Ensisijaiset vertailut varenikliini vs. lume.

Viitteet: 1. Anthenelli RM et al. Lancet 2016; doi: 10.1016/S0140-6736(16)30272-0 (Epub) 2. Data on file. Pfizer 2016. 3. KELA-tiedote 5/2014. 4. Champix-valmisteyhteenvedo 7/2016.

Vaikuttava aine: Varenikliini. **Käyttöaiheet:** CHAMPIX on tarkoitettu tupakoinnin lopettamiseen aikuisille. **Annostus ja antotapa:** Tupakasta vieroitushoito onnistuu parhaiten silloin kun potilas on motivoitunut lopettamaan tupakoinnin ja hän saa neuvontaa ja tukea. Suositusannostus on 1 mg varenikliiniä kahdesti vuorokaudessa. Suositusannostukseen päästään titraamalla annosta yhden viikon aikana seuraavasti: päivät 1 - 3 annos on 0,5 mg kerran vuorokaudessa, päivät 4 - 7 annos on 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa ja päivä 8 - hoidon loppuun asti 1 mg kahdesti vuorokaudessa. Potilaan tulee päättää päivä, jolloin hän lopettaa tupakoinnin. Käyttö aloitetaan 1 - 2 viikkoa ennen tätä päivämäärää. Jos haittavaikutukset ovat potilaalle hankalia, annos voidaan tilapäisesti tai pysyvästi pienentää 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa. Tabletit niellään kokonaisina veden kera ja ne voi ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Hoito kestää 12 viikkoa. Niille, jotka lopettavat tupakoinnin onnistuneesti viikon 12 loppuun mennessä, voidaan suositella vielä 12 viikon jatkohoitoa annostuksella 1 mg kahdesti vuorokaudessa. Jos potilas ei pysty tai halua lopettaa tupakointia kerralla, voidaan harkita tupakoinnin lopettamista asteittain CHAMPIXin avulla 12 ensimmäisen hoitoviikon aikana. Sitten potilaan tulisi jatkaa CHAMPIXin käyttöä vielä toiset 12 viikkoa. Potilaat, jotka eivät onnistuneet lopettamaan tupakointia aiemman CHAMPIX-hoidon aikana tai jotka aloittivat tupakoinnin hoidon jälkeen uudelleen, voivat hyötyä uudesta lopetusyrityksestä CHAMPIXin avulla. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineista. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet:** Tupakoinnin lopettaminen voi muuttaa joidenkin lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaa tai farmakodynaamiikkaa, ja suurentaa CYP1A2-substraattien tasoa plasmassa. Tupakoinnin lopettamista hoidon avulla tai ilman hoitoa yrittävillä potilailla voi ilmetä kiireellistä hoitoa vaativia neuropsykiatrisia oireita. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on ollut psyykinen sairaus. Jos vakavia neuropsykiatrisia oireita ilmenee varenikliinihoidon aikana, potilaiden on lopetettava hoito välittömästi ja otettava yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen. Hoitotasapainossa olevaa sydän-verisuonisairautta sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa tiedettyä sydän- ja verisuonitapahtumia ilmoitettiin useammin CHAMPIXa saaneilla potilailla. CHAMPIXia käytettäviä potilaita on neuvottava ilmoittamaan lääkärille uusia tai pahenevista sydän-verisuonisairauksiin liittyvistä oireista, ja hakeutumaan kiireellisesti hoitoon, jos heille ilmaantuu sydäninfarktiin tai aivohalvauksen oireita. Valmistetta on käytettävä varoen potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet kouristuskohtauksia tai joilla on alentunut kynnys kouristuskohtauksille. Hoidon yhteydessä on raportoitu yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien angioedeemaa, joiden ilmaantuessa CHAMPIX-hoito on lopetettava ja otettava välittömästi yhteys lääkäriin. Jos hoidon aikana ilmaantuu harvinaisia, vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja erythema multiforme, tulee hoito lopettaa ensimmäisten ihottumien tai ihoreaktion merkkien ilmaantuessa ja otettava välittömästi yhteys lääkäriin. Raskaus ja imetys: Valmistetta ei saa käyttää raskausaikana. Harkittaessa imetyksen jatkamista/keskeyttämistä tai CHAMPIX-hoidon jatkamista/keskeyttämistä, on otettava huomioon imetyksen hyöty lapselle ja hoidon hyöty äidille. **Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn:** CHAMPIXilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, koska se voi aiheuttaa huimauksia ja uneliaisuutta. Potilaasta tulee kehottaa olemaan ajamatta autoa, käyttämättä monimutkaisia koneita tai ryhtymättä mihinkään mahdollisesti riskialttiiseen toimintaan, kunnes yksilöllinen herkkyys tiedetään. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset: Ei ole tiedossa kliinisesti merkittäviä lääketyhteisvaikutuksia, saattaa lisätä alkoholin vaikutuksia. **Haittavaikutukset:** Yleisimmät haittavaikutukset: pahoinvointi, päänsärky, unettomuus ja poikkeavat unet. Gastroesofageaalinen refluksitauti, oksentelu, ummetus, ripuli, vatsan pingotus, vatsakipu, hammassärky, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, suun kuivuminen, rintakipu, väsymys, uneliaisuus, heitehuimaus, makuhäiriö, painonnousu, ruokahalun heikkeneminen tai lisääntyminen, nasofaryngiitti, keuhkoputken tulehdus, sinuiitti, hengenahdistus, yskä, ihottuma, kutina, nivelkipu, lihaskipu, selkikipu, poikkeavat maksan toimintakokeet. Haittavaikutukset ilmenevät yleensä ensimmäisen hoitoviikon kuluessa ja ne ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia. Katso lisätietoa valmisteyhteenvedosta. Reseptilääke. **Pakkaukset ja hinnat** (OVH sis. ALV) 1.6.2014 alkaen: Annoskorttipakkaukset: Aloituspakkkaus 0,5 mg x 11 tabl. + 1 mg x 42 tabl. 99,37 € Ylläpitopakkkaus: 1 mg x 112 tabl. 190,40€. Hinnat eivät sisällä apteekin toimitusmaksua. **Korvattavuus:** Rajoitettusti peruskorvattava reseptimerkinnällä. **Lisätietoja:** Valmisteyhteenvedo ja Pfizer Oy, Tietokuja 4, 00330 Helsinki, puh. (09) 430 040, www.pfizer.fi. Teksti perustuu 7/2016 päivättyyn valmisteyhteenvedoon.

Seuraavassa
numerossa
2/2017

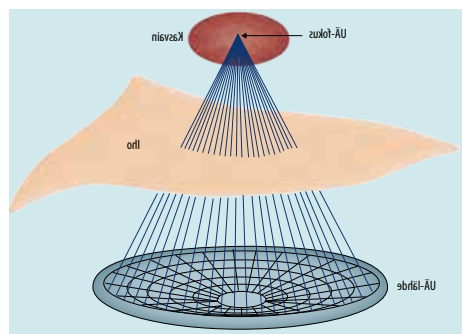


2/2017 ilmestyy 25.1.2017

Teema:
Terveet aivot 100 vuotta



Lasten silmätaudit ja
näkövammaisuus Suomessa



Suurienergiainen kohdennettu ultraääni
(HIFU) kasvainten hoidossa

 AIKAKAUSKIRJA
DUODECIM

JULKAISIJA

Suomalainen Lääkäriseura Duodecim
Käyntiosoite: Kalevankatu 11 A, Helsinki.
Postiosoite: PL 713, 00101 Helsinki
puh. vaihde (09) 618851
faksi (09) 6188 5259
(toimisto avoinna klo 8.30–16.00)

PÄÄTOIMITTAJA

Janne Rapola, puh. (09) 6188 5206
janne.rapola@duodecim.fi

PÄÄTOIMITTAJAN SIHTEERI

Ulla Hackzell-Illman, puh. (09) 6188 5205
ullah@duodecim.fi

TOIMITUSSIHTEERI

Minna Ilmakunnas
minna.ilmakunnas@duodecim.fi

LÄÄKETIETEELLINEN TOIMITUS

Oskari Heikinheimo, Jukka Pekka Jousimaa,
Pekka Lahdenne, Perttu Lindsberg, Seppo Meri,
Tuomas Mirtti, Helka Parviainen, Ville Sallinen,
Jaana Suvisaari, Maija Tarkkanen ja
Tiina Majaja Tuomi

TOIMITTAJAT

Liisa Jaatinen, puh. (09) 6188 5220
Antti Karhuaho, puh. (09) 6188 5428
Eija Rautiainen, puh. (09) 6188 5207
Lauri Saarela, puh. (09) 6188 5405

KIELENTARKISTUS

Antti Karhuaho, Lauri Saarela

TAITTAJAT

Juhani Alho, puh. (09) 6188 5212
Harriet Jaarola, puh. (09) 6188 5240

PIIRROSKUVAT

HumanArt / Helena Schmidt,
puh. 0503467270
helena.schmidt@kolumbus.fi

KÄÄNNÖKSET Ilkka Helander,
www.transland.fi

OSOITTEENMUUTOKSET

Jäsenet: www.duodecim.fi > jäsenyy-
> jäsenyyden muutokset
Osoitteenmuutokset ja tilaukset:
lehtitilaukset@duodecim.fi

ILMOITUSSOPIMUKSET

Aikakauskirja Duodecim
PL 713, 00101 Helsinki
Ulla Hackzell-Illman, puh. (09) 6188 5205

KÄSIKIRJOITUSTEN LÄHETYSOSOITE

lauri.saarela@duodecim.fi

KIRJOITUSOHJEET

www.duodecimlehti.fi > lähetä juttu

TILAUSHINNAT 2017

1/1 vuosikerta 160 €, 1/2 vuosikerta 105 €,
opiskelijat 70 € (kotimaahan),
irtonumero 10 €, yritykset 210 €

PAINOPIIKKA
 punamusta

Kosti Aaltosen tie 9,
80140 Joensuu



ISSN 0012-7183 (Painettu)
ISSN 2242-3281 (Verkkojulkaisu)

www.duodecimlehti.fi



STELARA® (ustekinumabi)

Uusi käyttöaihe Crohnin taudin hoitoon

STELARA® on tarkoitettu kohtalaisesti tai vaikea-asteisesti aktiivisen Crohnin taudin hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta muihin tavanomaisiin hoitoihin tai TNF- α :n estäjiin, joilla vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet tällaista hoitoa tai joille tällaiset hoidot ovat vasta-aiheisia.¹

STELARA, vaikuttava aine ustekinumabi. Injektioneste, liuos 45 mg ja 90 mg, 130 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten. **Käyttöaiheet:** **Läiskäpsoriaasi:** kohtalaisen tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet vastetta muihin systeemisiin hoitoihin, mukaan lukien siklosporiini-, metotreksaatti- tai PUVA-hoito, (psoraleeni-ultraviolettia-A), tai joille nämä hoidot ovat vasta-aiheisia, tai jotka eivät ole sietäneet tällaisia hoitoja. **Pediatristen potilaiden läiskäpsoriaasi:** kohtalaisen tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon vähintään 12-vuotiaalle nuorille, joiden sairaus ei ole riittävässä hoitotasapainossa muilla systeemisillä hoidoilla tai valohoidoilla tai jotka eivät ole sietäneet tällaisia hoitoja. **Nivelpsoriaasi:** yksin tai yhdessä metotreksaatin kanssa aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta aikaisempaan hoitoon ei-biologisilla sairauden alkuihin muuttavilla reumalääkkeillä. **Crohnin tauti:** kohtalaisesti tai vaikea-asteisesti aktiivisen Crohnin taudin hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta muihin tavanomaisiin hoitoihin tai TNF- α :n estäjiin, joilla vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet tällaista hoitoa tai joille tällaiset hoidot ovat vasta-aiheisia. **Annotus:** Käyttö vain psoriaasin, nivelpsoriaasin tai Crohnin taudin diagnosoimiseksi ja hoitoon perehtyneen lääkärin ohjauksessa ja seurannassa. **Aikuisen läiskä- ja nivelpsoriaasi:** STELARA-annostukseksi suositellaan aloitusannoksena 45 mg ihon alle, minkä jälkeen 45 mg annos 4 viikon kuluttua ja ylläpitohoitona 12 viikon välein. Jos potilaan paino on yli 100 kg, aloitusannokset sekä ylläpitoannostelu 90 mg ihon alle. **Pediatristen yli 12-vuotiaiden läiskäpsoriaasi:** Alle 60 kg painoisille suositeltu annos on 0,75 mg/kg, 60 - 100 kg painoisille suositeltu annos on 45 mg ja yli 100 kg painoisille suositeltu annos on 90 mg. Aloitusannostelu viikoilla 0 ja 4, minkä jälkeen ylläpitohoito 12 viikon välein. **Crohnin tauti:** Ensimmäinen STELARA-annos annetaan infuusiona laskimoon (noin 6 mg/kg). Laskimoon annettavan hoidon annostus, ks. STELARA 130 mg infuusiokonsentraatin, liuosta varten, valmisteyhteenvedon kohta 4.2. Ensimmäinen ihon alle annettava 90 mg:n STELARA-annos pitää antaa 8 viikkoa laskimoon annettujen annosten jälkeen. Tämän jälkeen antotavaksi suositellaan 12 viikkoa. Jos potilaan vaste häviää 12 viikon välein annettavan hoidon yhteydessä, potilas saattaa hyötyä antotavan lyhentämisestä 8 viikkoon. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. Kliinisesti merkittävä aktiivinen infektio. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset:** Infektio: Ustekinumabi saattaa lisätä infektiovaaraa ja aktiivista latenttia infektioita uudelleen. STELARA-hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos harkitaan sen antamista kroonista infektioita sairastaville tai toistuvia infektioita aiemmin sairastaneille potilaille. Potilaita on tutkittava tuberkuloosi-infektion mahdollisuus ennen STELARA-hoidon aloittamista. STELARA-hoitoa ei saa antaa, jos potilaalla on aktiivinen tuberkuloosi. Latentti tuberkuloosi-infektion hoito on aloitettava ennen STELARA-valmisteen antamista. Potilasta on neuvotava hakeutumaan lääkäriin, jos hänelle ilmaantuu infektion viittaavia merkkejä tai oireita. **Pahanlaatuiset kasvaimet:** Immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten ustekinumabi, saattavat suurentaa pahanlaatuisien kasvainten riskiä. **Yliherkkyysreaktiot:** Vakavia allergisia reaktioita, jotka joissakin tapauksissa ovat ilmaantuneet useita päiviä hoidon lopettamisen jälkeen, on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Esitetyt ruiskun suojus sisältää luonnokumia, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita luonnokumille yliherkillä henkilöillä. Jos potilaalle ilmaantuu anafylaktinen tai muu vakava yliherkkyysreaktio, STELARA-valmisteen antaminen on lopetettava ja asianmukainen hoito on aloitettava. **Rokotukset:** Eläviä viruksia tai eläviä bakteereja sisältävien rokotteiden (esim. BCG-rokotte) antamista STELARA-hoidon aikana suositellaan välttämään. STELARA-hoitoa saaville potilaille voidaan antaa inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä tai eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita. **Samanaikainen immunsuppressiivinen hoito:** Psoriaasitutkimuksis-

sa ei ole arvioitu STELARA-hoidon tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä immunsuppressiivisten lääkkeiden, mukaan lukien biologiset lääkkeet, tai valohoidon kanssa. Nivelpsoriaasitutkimuksissa metotreksaatin samanaikainen anto ei näyttänyt vaikuttavan STELARA-hoidon tehon tai turvallisuuden. Crohnin taudin hoidossa immunitettia muuntavien lääkevalmisteiden ja/tai kortikosteroidien käyttöä voidaan jatkaa STELARA-hoidon aikana. **Immunoterapia:** STELARA-hoitoa ei ole arvioitu potilaille, jotka ovat saaneet allergian siedätyshoitoa. **Vakavat ihosairaudet:** Psoriaasipotilaille on raportoitu ustekinumabihoidon jälkeen eksfoliativista dermatiittia. Jos oireita ilmaantuu, tarkoituksenmukainen hoito on aloitettava. Jos lääkkeestä aiheutuvaa reaktiota epäillään, STELARA-hoitoa pitää lopettaa. **Erityisryhmät:** **Pediatristen potilaita:** STELARA:n turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten läiskäpsoriaasin hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tutkimuksia alle 18 vuoden ikäisillä Crohn-potilaille ei ole tehty. **Läskäpotilaita (> 65-vuotiaat):** Annosmuutos ei ole tarpeen iäkkäillä potilaille, mutta koska iäkkäillä henkilöillä esiintyy yleensä enemmän infektioita, on näiden potilaiden hoidossa noudatettava varovaisuutta. **Maksan tai munuaisten vajaatoiminta:** Näillä potilaille ei ole tehty erityisiä tutkimuksia. **Yhteisvaikutukset:** Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Vaiheen III tutkimusten populaatiofarmakokineettisessä analyysissä selvitettiin mm. parasetamolien, ibuprofeenin, asetyylisalisyylihapon, metformiinin, atorvastatiinin, levotyroksiinin vaikutusta ustekinumabin farmakokineetiikkaan. Näiden lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä ei havaittu viitteitä yhteisvaikutuksista. Metotreksaatin, tulehduskipulääkkeiden ja suun kautta otettavien kortikosteroidien samanaikainen anto tai aiempi altistus tumorirokotteiksi alfa-n (TNF- α :n) estäjiin ei vaikuttanut ustekinumabin farmakokineetiikkaan nivelpsoriaasia sairastavilla potilaille. Metotreksaatin samanaikainen anto ei myöskään näyttänyt vaikuttavan STELARA-hoidon tehon tai turvallisuuteen. **Hedelmällisyys, raskaus ja imetys:** STELARA-valmisteen käyttöä on varoitettu, koska se voi aiheuttaa raskausa oleville naisille. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 15 viikon ajan hoidon jälkeen. Ei tiedetä, erittykö ustekinumabi ihmisellä äidinmaitoon. Koska ustekinumabi saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia imetettävälle lapselle, päätös imetyksen lopettamisesta hoidon ajaksi ja 15:ksi viikoksi hoidon jälkeen tai STELARA-hoidon lopettamisesta on tehtävä ottamalla huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja STELARA-hoidon hyödyt äidille. Vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. **Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn:** STELARA-hoidolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. **Haittavaikutukset:** Kliinisten psoriaasi- ja nivelpsoriaasi- ja Crohnin tauti tutkimusten kontrolliohjeissa ja kontrollioimattomissa osioissa yleisimpiä haittavaikutuksia (>5 %-lla) olivat nenän ja nielen tulehdus, päänsärky sekä ylähengitystieinfektio. Vakavin STELARA-hoitoa koskeva raportoitu haittavaikutus on vakava yliherkkyysreaktio, anafylaksia mukaan lukien. **Lisätiedot:** Ks. lisätietoja 11/2016 päivitetystä valmisteyhteenvedosta osoitteesta <http://www.janssen.com/finland/luuotteet> **Reseptilääke**, rajoitusti perusorjattava (35%) erilliselvytyksen perusteella sairausnumeroilla 319 (läiskäpsoriaasi) ja 313 (nivelpsoriaasi). Crohnin tauti ei toistaiseksi SV-kovertava. **Pakkaukset ja hinnat 1.12.2016:** STELARA 45 mg ja STELARA 90 mg injektioneste, liuos, 1 esitietty kerta-annosruisku (45 mg/0,5 ml tai 90 mg/1 ml). Alle 60 kg painoisille yli 12-vuotiaalle pediatrialle psoriaasipotilaille injektiopullo, jossa 45 mg ustekinumabi 0,5 ml:ssa injektionestettä. Crohnin taudin indutiohoidossa STELARA 130 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten. TMH: 2850,30€. VMH + ALV: 3489,18€ Janssen-Cilag Oy, Vaisalanantie 2, 02130 Espoo. Puh. 020 753 1300 (Pydy yhdistämään lääketieteelliseen asiakaspalveluun, niin sinut ohjataan oikealle kontaktille henkilölle), sähköposti jac@its.jnj.com **Viite:** 1. SteLara valmisteyhteenvedo. Viimeisin päivitys marraskuun 2016

Janssen-Cilag Oy Vaisalanatie 2, FI-02130 Espoo, Finland, Tel +358 20 7531 300, Fax +358 20 7531 301, www.janssen.com/finland

janssen  Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

 **Stelara®**
(ustekinumabi)



Terveyttä taiteesta -seminaari

18.7.2017 Savonlinna, Ravintola Paviljonki

Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, Tampereen Lääkäripäivät, Itä-Suomen yliopisto, Itä-Savon sairaanhoitopiiri ja Savonlinnan oopperajuhlat järjestävät yhdessä seminaarin, jossa pohditaan kulttuurin merkitystä terveydelle. Seminaarin teemana vuonna 2017 on Terveiden ainekset – perittyä vai perinnettä. Seminaari on tarkoitettu kaikille aiheesta kiinnostuneille.



Seminaaripäivän jälkeen osallistujilla on mahdollisuus nähdä Olavinlinnassa Giuseppe Verdin Rigoletto-ooppera sekä osallistua seuraavan päivän lisäohjelmaan, puolen päivän mittaiselle höyrylaivaristeilylle.

Varaa aika kalenteristasi! Lisätietoa seminaarista ja ilmoittautumisohjeet tulossa, seuraa lehteä sekä some-ilmoittelua.

Tiedustelut: Tanja Koukku,
puh. 09 6188 5273
tanja.koukku@duodecim.fi



LÄÄKÄRISEURA
DUODECIM