



LÄÄKETIETEELLINEN AIKAKAUSKIRJA

7/2022

DUODECIM

138. vuosikerta | www.duodecimlehti.fi | 6.4.2022

Aktiivinen vai
passiivinen
eturauhassyövän
seuranta?

Hormonaalisen
ehkäisynterveys-
vaikutukset

Silmäluomien
korjaava kirurgia

Toiminnallisten
raajapareesien
ja liikehäiriöiden
tutkiminen

teva

UUTUUS

Lenalidomide ratiopharm

- Edullinen lenalidomidivalmiste*
- 5/10/15/20/25 mg kapselit
- Pienikokoiset laktoosittomat kapselit

*lääkevalmisteiden taksa 15.2.2022

Lisätiedot valmisteesta sivu 556.

ratiopharm

VALITSE LIXIANA®

IÄKKÄALLE ETEISVÄRINÄPOTILAALLES*¹

aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn¹

VAIN LIXIANASSA YHDISTYVÄT:

- ✓ Laaja näyttö iäkkäistä potilaista ≥ 75 vuotta^{2,3}
- ✓ Merkitsevästi vähäisempi vakavien verenvuotojen riski verrattuna varfariinihoitoon^{a,2}
- ✓ Yksinkertainen annostelu - kerran päivässä¹

Lixiana on tarkoitettu aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä, kuten kongesttiivinen sydämen vajaatoiminta, hypertensio, ikä ≥ 75 vuotta, diabetes mellitus, aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).

*Tässä ei-läppäperäinen eteisvärinä (NVAF)

ORGANON®
organon.com/finland

Daichi-Sankyo
Product under license of Daiichi Sankyo Europe GmbH

Lixiana®
edoksabaani



a Engage AF-TIMI 48 -tutkimuksen ensisijainen turvallisuuden päätetapahtuma oli vakavien verenvuotojen esiintymistiheys verrattuna varfariinihoitoon.² Verenvuodon päätetapahtumat määriteltiin ISTH:n perusteiden mukaisesti¹. Viitteet: 1. Lixiana-valmisteyhteenveto 08.03.2021. 2. Giugliano et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2013;369(22):2093-2104. 3. Kato et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. J Am Heart Assoc. 2016;5:e003432. 4. Schulman S et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost. 2005;3(4):692-694.

LIXIANA® 60 mg/30 mg/15 mg kalvopäällysteiset tabletit, edoksabaani.

Käyttöaiheet: Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilailla, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä, kuten sydämen vajaatoiminta, hypertensio, ikä ≥ 75 vuotta, diabetes mellitus, aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA). Syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) hoito sekä uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisy aikuisilla (hemodynaamisesti epävakaa keuhkoemboliapotilaat, ks. valmisteyhteenveto). **Annostus ja antotapa:** Laktoositon LIXIANA-tabletti voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman. Tabletin voi myös murskata. Edellä mainittuihin indikaatioihin annostus on 60 mg kerran vuorokaudessa. SLT:n hoidossa on käytettävä edeltävästi parenteraalista antikoagulanttihoitoa vähintään 5 vrk. Annos on 30 mg kerran vuorokaudessa potilaille, joilla on vähintään yksi seuraavista kliinisistä tekijöistä: keskivaikkea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma (CrCl) 15–50 ml/min), pieni elopaino ≤ 60 kg tai seuraavien P-glykoproteiinin (P-gp:n) estäjien samanaikainen käyttö: siklosporiini, dronedaroni, erytromysiini tai ketokonatsoli. 15 mg annosvahuutta tulee käyttää ainoastaan, kun vaihdetaan lääkitys 30 mg edoksabaanista K-vitamiiniantagonistiin. LMWH-valmisteesta ja K-vitamiiniantagonistista vaihdettaessa edoksabaaniin ja päinvastoin: ks. valmisteyhteenveto. Muista suun kautta otettavista antikoagulanteista voidaan siirtyä edoksabaaniin (ja päinvastoin) seuraavasta suunnitellusta annoksesta. **Rytminsiirto (ei-läppäperäinen eteisvärinä):** Edoksabaanihoito voidaan aloittaa tai sitä voidaan jatkaa potilailla, joilla rytminsiirto saattaa olla tarpeen. **Munuaisten vajaatoiminta:** Käyttöä ei suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (CrCl < 15 ml/min) tai jotka saavat dialyysihoitoa. Potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on suuri, edoksabaania tulee käyttää ainoastaan potilaan yksilöllisen tromboembolian ja verenvuodon riskin huolellisen arvioinnin jälkeen (ks. valmisteyhteenveto). **Maksan vajaatoiminta:** Edoksabaania on käytettävä varoen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikkea maksan vajaatoiminta. Edoksabaani on vasta-aiheinen vaikeassa maksan vajaatoiminnassa. **Pediatriset potilaat:** Edoksabaanin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden hoidossa ei ole varmistettu. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. Kliinisesti merkittävät aktiivien verenvuoto. Maksasairaus, johon liittyy hyttymishäiriö tai kliinisesti merkittävä verenvuotoriski. Leesio tai sairaus, jos sen katsotaan olevan merkittävä vakavan verenvuodon riski. Kontrollitoimaton vakava hypertensio. Samanaikaisesti käytetty muu antikoagulantti, paitsi kun suun kautta annettavaa antikoagulanttihoitoa vaihdetaan tietyssä tilanteissa tai kun fraktioimattoman hepariinin vaihtoehtoksi keuhkoemboliapotilaille. Edoksabaanin turvallisuutta ja tehoa aktiivista syöpää sairastavien potilaiden laskimotromboembolian hoidossa ja/tai ehkäisyssä ei ole varmistettu. Edoksabaania ei suositella fosfolipidivasta-aineoreitytymää sairastaville potilaille. **Yhteisvaikutukset:** Annos on pienennettävä 30 mg:aan kerran vuorokaudessa, jos edoksabaania käytetään samanaikaisesti siklosporiinin, dronedaronin, erytromysiinin tai ketokonatsolin kanssa. Jos edoksabaania käytetään samanaikaisesti kinidiinin, verapamiilin tai amiodaronin kanssa, annoksen pienentäminen ei ole kliinisten tietojen perusteella tarpeen. Edoksabaanin samanaikaista käyttöä HIV-proteasain estäjien kanssa ei ole tutkittu. Edoksabaania on käytettävä varoen, kun sitä annetaan samanaikaisesti P-gp:n indusioijien kanssa. NSAID-lääkkeiden pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti edoksabaanin kanssa ei suositella. SSRI- ja SNRI-lääkkeiden kanssa käytettynä verenvuotoriski voi suurentua. Yli 100 mg:n ASA-annoksen saa antaa samanaikaisesti ainoastaan lääkärin valvonnassa. **Haittavaikutukset:** Yleiset: Anemia, huihaus, päänsärky, nenäverenvuoto, vatsakipu, alemman ja ylemmän maha-suolikanavan verenvuodot, suun/nielun verenvuoto, pahoinvointi, veren bilirubiinin kohoaminen, γ -GT:n kohoaminen, ihon pehmytkudoksen verenvuoto, ihottuma, kutina, makroskooppinen verivirtsaisuus/virtsaputken verenvuoto, emätinverenvuoto, pistokohdan verenvuoto, poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa.

Korvattavuus: Rajoitettu perus- ja erityiskorvattavuus. Korvattavuuden tarkemmat edellytykset ja tarvittavat selvitykset: www.kela.fi. Läpipainopakkaukset ja hinnat (VOH+alv 01/2022): LIXIANA 15 mg 10 tabl. 29,44 €, LIXIANA 30 mg 30 tabl. 85,03 €, 100 tabl. 259,28 €, LIXIANA 60 mg 30 tabl. 85,03 €, 100 tabl. 259,28 €. Päiväkustannus potilaalle erityiskorvattuna (65 %): Lixiana 30/60 mg 0,92 €. Päiväkustannus potilaalle peruskorvattuna (40 %): Lixiana 30/60 mg 1,57 €.

Tutustu LIXIANA-valmisteyhteenvetoon ennen lääkkeen määräämistä: www.pharmacafennica.fi

Lisätiedot: Valmisteyhteenveto (tekstin muuttamispäivämäärä 8.3.2021), Pharmaca Fennica tai markkinoija: Organon companies. Finland Oy, Puolitekiä 8, 02230 Espoo, puh. 029-170 3520.

© 2022 Organon group of companies. All rights reserved. Myyntiluvan haltija: Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Germany

FI-OCF-110010 01/2022

DUODECIM

TOIMITUKSELTA

555 Vinkistä vihiä -kuvakilpailu on käynnissä
Aino Kuuliala Mögenburg

PÄÄKIRJOITUKSET

- 557** 3D-biotulostus – bioteknologian uudet tuulet lääketieteen käyttöön
Susanna Miettinen
- 561** Aktiivinen vai passiivinen eturauhassyövän seuranta?
Inari Kalalahti, Tuomas Kilpeläinen ja Antti Rannikko

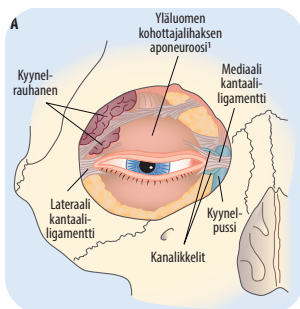
KATSAUKSET



Kuva: iStock

- 575** Hormonaalisen ehkäisyn terveysvaikutukset
Janina Kaislasuo, Kaisu Luuro-Helve ja Oskari Heikinheimo
- 583** Ravinnon proteiinin aiheuttama enterokoliitti – pienten lasten harvinainen ongelma
Tiia Kansanaho, Taina Arvola, Kaarina Kukkonen, Mika Mäkelä ja Kaija-Leena Kolho
- 588** Työikäisen potilaan varttinäluun alaosan murtuman hoito
Markus Pääkkönen

NÄIN HOIDAN



- 597** Silmäluomien korjaava kirurgia
Marita Uusitalo ja Jyrki Vuola
- 605** TAVI-potilaan sepelvaltimotaudin hoito
Heidi Lehtola, Jarkko Piihola ja Matti Niemelä

NÄIN TUTKIN

- 611** Toiminnallisten raajapareesien ja liikehäiriöiden kliininen tutkiminen
Waltteri Nevalainen, Harri Arikka, Miika Suomela ja Waltteri Kaasinen

ALKUPERÄISTUTKIMUS

- 619** Luovuttajan lymfosityytti-infuusiot allogeenisen kantasolujen siirron jälkihoidossa
Pauliina Peltola, Kari Remes, Helena Ollila, Mervi Putkonen ja Maija Itälä-Remes

TAPAUSSSELOSTUS

- 627** Vankomysiini sklerosoivaa sappitie-tulehdusta sairastavan potilaan haavaisten paksusuolitulehduksen hoidossa
Aki Kärjämäki, Märten Lönnqvist ja Christian Nielsen



VERTAISARVIOITU
KOLLEGIALT GRANSKAD
PEER-REVIEWED
www.tsv.fi/tunnus



= Verkossa ensin



= Artikkelit ovat avoimia kaikille



= Toimitus suosittelee erityisesti opiskelijoille



= Artikkelit sisältävät videoaineistoa



= Podcast-tiedosto ladattavissa

ERIKOISLÄÄKÄRIN UUTiset

565 Tieteestä

Marko Salmi

567 Yleislääketiede

Tuomas Koskela

568 Endokrinologia

Sanni Söderlund

569 Lastenkirurgia

Mikko Pakarinen

571 Naistentaudit ja synnytykset

Ilkka Kalliala

573 Syöpätaudit

Annika Pasanen

IN PRESS



631 Uusi verenpaineen säätelyketju

PXR-4β-hydroksikolesteroli-LXR

J Am Heart Assoc



633 Eteisvärinäpotilaan mielenterveyshäiriö

lisää antikoagulaatiohoidon keskeytyksen

riskiä

J Am Heart Assoc

KOLUMNI



634 Psykiatria keskiyöllä – mihin psykiatria

oikein tarvitaan yhteispäivystyksessä ja

muuta ajatuksia päivystämisestä

Lumikukka Socada

DUODECIMIN TOIMINTAA

636 Koulutukset ja muuta ajankohtaista

ILMOITUKSET

560 Kesämentorointi 2022

564 Hetki kirjailijan kanssa -webinaarisarja

582 Onnea uusi lääketieteen opiskelija!



626 Osallistu Vinkistä vihiä -palstan kuva-

kilpailuun!

Flavamed
ambroksoalihydrokloridi

REVITELLE
bilastiini

Kettesse
Deksketoprofeeni trometamoli

Adenuric
febuksostaatti

SKUDEXA
Tramadolihydrokloridi + Deksketoprofeeni 75 mg/25 mg

Priligy
Dapoksetiini

Spedra
avanafiili

Migard
frovatriptaani

Hypoloc
neбиволoli

Hypoloc comp
neбиволoli 5 mg + hydroklooritiatsidi 12,5 mg

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**
FI-BCM-5-2021_V1 9/2021

Toimitukselta

Vinkistä vihiä -kuvakilpailu on käynnissä

Maanantaipäivänä aamulla avaan jälleen sähköpostini ja katson, mitä sieltä löytyy. Yhdessä viestissä näyttää olevan tiedosto, jonka nimi on "kuva". Hetken valmistaudun henkisesti avaamaan tiedoston. En yleensä ole kovin herkkä lääketieteellisiä kuvia katsoessani, mutta jostain syystä ne kuvat, jotka saavat minut parahtamaan, tulevat aina maanantaiaamuisin.

Kun vihdoinkin avasin tiedoston, jäin tuijottamaan kuvaa pitkäksi aikaa. Se oli häkellyttävän hieno. Miten tällainen kuva on edes mahdollinen? Mieleeni tulivat ne kerrat, kun lääkäri on katsonut minusta otettuja kuvantamiskuvia ja ihastellut niitä ääneen. Tältäkö hänestä on tuntunut? Samalla kun minä potilaana ihmettelen, että mikä tuossa nyt on niin ihmeellistä.

Kaikkihan me tunnemme vanhan sanonnan "kuva kertoo enemmän kuin tuhat sanaa". Lääketieteellisten kuvien kohdalla taitaa olla niin, että joskus kuva kertoo sen, mitä mitkään sanat eivät pysty kertomaan. Ne näyttävät ihmisen anatomian jopa solujen tarkkuudella, kertovat jos jokin on vialla ja osoittavat konkreettisesti sen, minkä tunnemme sisäلتäpäin kehostamme. Tämänkin numeron jutuissa on monia laadukkaita kuvia, jotka auttavat ymmärtämään kuvattuja ilmiöitä paremmin.

Lääketieteelliset kuvat ovat olennainen osa artikkeleitamme, ja siksi olemmekin yhdistäneet kuvan ja luetuimman palstamme Vinkistä vihiä. Meneillään on Vinkistä vihiä -kuvakilpailu, johon voit osallistua lähettämällä oman potilastapauksesi kuva-arvoituksen muodossa. Lähetä siis oma kilpailukäsikirjoituksesi 30.4.2022 mennessä – ohjeet löytyvät sivulta 626 sekä verkosta www.duodecim.fi/osallistu-duodecim-lehden-vinkista-vihia-kuva-kilpailuun/



AINO KUULIALA MÖGENBURG

Tätä numeroa tekemässä



Sisätautien ja gastroenterologian erikoislääkäri **AKI KÄRÄJÄMÄKI** työskentelee Vaasan keskussairaalan sisätautiklinikassa mukavien kollegoidensa kanssa ja tekee mahdollisuuksien mukaan tutkimustyötä Oulun yliopiston sisätautien tutkimusyksikköön. Tämän lisäksi hänen neljä lastansa pitävät hänet sopivan kiireisenä. Ajan salliessa Käräjämäki harrastaa liikuntaa eri muodoissa, lähinnä myöhään illalla tai aikaisin aamulla.



JANINA KAISLASUO on Helsingin Naistenklinikalla työskentelevä naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri. Hän on väitellyt nuorten kierukankäytöstä ja jatkanut sen jälkeen työtä ja ammattilaisten kouluttamista perhesuunnittelun ja gynekologisen terveyden edistämisen parissa. Vastuutehtäviin ja mielenkiinnon kohteisiin kuuluu myös alkuraskaus ja sen ongelmat, joihin hän perehtyi postdocina Yalen yliopistossa. Kaislasuon vapaa-aika kuluu ystävien ja perheen harrastusten parissa.



HEIDI LEHTOLA toimii kardiologian erikoislääkärinä Tyks Sydänkeskuksessa ja OYS Sydämessä. Lehtolan kliininen työ koostuu muun muassa sydänsairauksien diagnostiikasta sekä perkutaanisista aorttaläppä- ja sepelvaltimotoimenpiteistä. Lehtola väitteli eteisvärinäpotilaiden aivoverenkiertohäiriöistä, ja tutkimustyö on sen jälkeen jatkunut aorttaläppätoimenpiteisiin liittyen. Hän on Suomen Kardiologisen Seuran Sydäntäni-lehden päätoimittaja. Vapaa-aikalla Lehtola nostaa sykkeitä eri urheilulajeissa.

Lenalidomide ratiopharm 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg ja 25 mg ovat kapselit. Vaikuttava aine: lenalidomidi. Käyttöaiheet: Multippeli myelooma ja follikulaarinen lymfooma. Tarkemmat indikaatioiden kuvaukset, ks. valmisteyhteenvedo. **Annostus ja antotapa:** Hoito tulee antaa syöpähoitoihin perehtyneen lääkärin valvonnassa. Annosta säädetään kliinisten ja laboratoriolöydösten mukaan. Suositellut aloitusannokset, hoitosyklien pituudet sekä annosten muuttamisohjeet, ks. valmisteyhteenvedo. Lääkettä ei pidä käyttää alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon. Kapselit otetaan suunnilleen samaan kellonaikaan hoitoaikataulun mukaisina päivinä. Kapseleita ei saa avata, rikkoa eikä pureskella. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys lenalidomidille tai jollekin apuaineista; raskaus; fertiilit naiset, jos kaikki raskaudenehkäisyohjelman ehdot eivät täyty. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset:** Kun lenalidomidia annetaan yhdistelmän muiden lääkevalmisteiden kanssa, kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvedot on luettava ennen hoidon aloittamista. Lenalidomidiin liittyä raskautta koskeva varoitus, ks. valmisteyhteenvedo. Potilaat eivät saa luovuttaa verta hoidon aikana eikä vähintään seitsemään vuorokautteen lenalidomidihoidon päättymisestä. Terveystarkkailun ammattilaisten ja huoltajien on läpipainolevujä tai kapseleita käsitellessään käytettävä kertakäyttöisiä käsineitä. Valmisteseen kuuluu terveydenhuollon ammattilaisille suunnattu koulutusmateriaali, joka sisältää lisätietoja teratogeenisuudesta. Sydäninfarktia on raportoitu lenalidomidia saavilla potilailla, erityisesti niillä, joilla on tunnettuja riskitekijöitä, ja ensimmäisten 12 kuukauden aikana yhdistelmähoidossa deksametasonin kanssa. Lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmään liittyy multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla laskimo- ja valtimotromboemolian lisääntynyt riski. Tromboemboliariski oli pienempi, kun lenalidomidia annettiin yhdistelmän melfalaanin ja prednisonin kanssa sekä potilailla, jotka saivat lenalidomidimonoterapiaa. Lenalidomidilla hoidettujen potilaiden keskuudessa on raportoitu keuhkoverenpainetautitapauksia, joista osa johti kuolemaan. Lenalidomidin tärkeimmät annosta rajoittavat toksisuudet ovat neutropenia ja trombositopenia. Kilpirauhasen vajaatoiminta- ja liikatoimintatapauksia on raportoitu. Lenalidomidi muistuttaa rakenteeltaan talidomidia, jonka tiedetään aiheuttavan vaikeaa perifeeristä neuropatiaa. Lenalidomidihoidon yhteydessä saattaa esiintyä tuumorilyysioireyhtymän komplikaatioita. Tuumorilyysioireyhtymän ja syöpäoireiden ja -löydösten tilapäisen pahenemisen vaara on potilailla, joiden kasvaintaakka on ollut suuri ennen hoitoa. Lenalidomidihoidoa saaneilla potilailla on raportoitu allergisia reaktioita mukaan lukien angioödeemaa, anafylaktisia reaktioita ja vaikeita ihoreaktioita mukaan lukien SJS, TEN ja DRESS. Aikaisemmin talidomidihoidon aikana allergisia reaktioita saaneita potilaita on tarkkailtava huolellisesti mahdollisen ristireaktion varalta. Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu uusien primaarikasvainten (second primary malignancies, SPM) syntyä lenalidomidihoidoa saaneilla potilailla. Maksan vajaatoimintaa, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu potilailla, jotka saivat lenalidomidia yhdistelmähoidossa. Maksan toimintakokeiden poikkeavia tuloksia raportoitiin yleisesti ja ne olivat tavallisesti oireettomia ja korjautuivat, kun lääkkeen anto keskeytettiin. Lenalidomidi erittyy munuaisten kautta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta tulee säätää niin, ettei hematologisten haittavaikutusten yleistymisriski tai maksatoksisuuden riski lisääny. Multippelia myeloomaa sairastavat potilaat ovat alttiita infektioille. Kaikkia potilaita on neuvotuttava hakeutumaan lääkäriin heti ensimmäisten infektiioireiden (esim. yskä tai kuume) ilmaantuessa. Virusten uudelleen aktivoitumista on raportoitu lenalidomidia saavilla potilailla. Lenalidomidin käytön yhteydessä on ilmoitettu progressiivisia multifokaalisia leukoenkefalopatiatapauksia (PML), joista osa on johtanut kuolemaan. Kaihin esiintyvyyden on ilmoitettu lisääntyneen lenalidomidia yhdistelmänä deksametasonin kans-

sa saaneilla potilailla. **Yhteisvaikutukset:** Erytropoieettisilääke-aineita tai muita tromboosiriskiä suurentavia lääkkeitä, kuten hormonikorvaushoitoa, tulee antaa varoen lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaville multippelia myeloomaa sairastaville potilailla. Monoterapian ei oleteta aiheuttavan hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehon heikkenemistä, mutta deksametasonin tiedetään indusoivan CYP3A4-entsyymiä, minkä vuoksi ehkäisyvalmisteiden tehon heikkenemisen riskiä ei voida pois sulkea. Varfariinipitoisuuden huolellista seuraamista hoidon aikana suositellaan. Digoksiinipitoisuuden seuranta on suositeltavaa lenalidomidihoidon aikana. Statiinien anto lenalidomidin kanssa lisää raskauden riskiä. **Raskaus ja imetus:** Mahdollisen teratogeenisuutensa vuoksi lenalidomidia saa määrätä vain sillä ehdolla, että potilas noudattaa raskaudenehkäisyohjelmaa (ks. valmisteyhteenvedo), ellei ole luotettavaa näyttöä siitä, että potilas ei voi tulla raskaaksi. Jos lenalidomidihoidoa saaneella potilaalla todetaan raskaus, hoito on lopetettava ja potilas on ohjattava teratologiaan erikoistuneelle tai perehtyneelle lääkärille arviointia ja konsultointia varten. Jos miespuolisen potilaan kumppanilla todetaan raskaus, kumppani suositellaan ohjattavan teratologiaan erikoistuneen tai perehtyneen lääkärin luo. Ei tiedetä, erittyykö lenalidomidi rintamaitoon. Rintaruokinta on lopetettava lenalidomidihoidon ajaksi. **Ajaminen ja koneiden käyttö:** Lenalidomidilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, sillä käytön yhteydessä on raportoitu väsymystä, huimausta, uneliaisuutta, kiertohuimausta ja näön sumenemista. **Haittavaikutukset:** Haittavaikutukset ja niiden yleisyys vaihtelevat indikaation ja mahdollisen lääkeyhdistelmän mukaan. Hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat keuhkokuume, ylähengitystieinfektio, neutropeeninen infektio, keuhkotulehdus, influenssa, maha-suolិតulehdus, sivuoteltulehdus, nenänielun tulehdus, nenätulehdus, nielutulehdus, bakteeri-, virus- ja sieninfektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot), syöpäoireiden ja -löydösten tilapäinen paheneminen (tumour flare -reaktio), neutropenia, kuumeinen neutropenia, trombositopenia, anemia, verenvuotohäiriö, leukopenia, lymfopenia, hypokalemia, hyperglykemia, hypoglykemia, hypokalsemia, hyponatremia, dehydraatio, ruokahalun vähentyminen, painon lasku, masennus, unettomuus, perifeerinen neuropatia, parestesia, huimaus, vapina, makuhäiriö, päänsärky, kaih, sumentunut näkö, laskimotromboemoliset tapahtumat, pääasiassa syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia, hypotensio, hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä, ripuli, ummetus, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, dyspepsia, suun kuivuus, suun tulehdus, ALAT-pitoisuuden suureneminen, ASAT-pitoisuuden suureneminen, poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa, ihottuma, kutina, kuiva iho, lihaskrampit, lihasheikkous, lihaskrampit, luukipu, muskuloskeletaaliset sekä sidekudossivut ja -vaivat (mukaan lukien selkäkipu), raajakipu, lihaskipu, nivelkipu, munuaisten vajaatoiminta (akuutti mukaan lukien), väsymys, turvotus (mukaan lukien perifeerinen turvotus), voimattomuus, kuume, influenssan kaltainen sairaus (mukaan lukien kuume, yskä, lihaskipu, kipu luustossa ja lihaksissa, päänsärky ja vilunväristykset) sekä veren alkalisen fosfataasin pitoisuuden suureneminen. Tarkemmat tiedot, ks. valmisteyhteenvedo. **Pakkaukset ja hinnat (vmh sis. alv 10 % 15.2.2022) sekä korvattavuus:** 5 mg 21 kaps. 1834,54 €, 10 mg 21 kaps. 1952,89 €, 15 mg 21 kaps. 2053,55 €, 20 mg 21 kaps. 2290,02 € ja 25 mg 21 kaps. 2321,26 €. Peruskorvattava (PK 40 %) korvausnumerolla 329, ylempi erityiskorvattavuus (YE 100 %) korvausnumerolla 153. Reseptivalmiste. Tutustu valmisteyhteenvedoon ennen lääkkeen määräämistä. **Lisätiedot:** valmisteyhteenvedo, www.terveysportti.fi, infofinland@tevapharm.com, puh. 020 180 5900. Reseptivalmiste. **Markkinoija:** Teva Finland Oy Perustuu 9.4.2021 päivättyyn valmisteyhteenvedoon. MULTI-FI-00584 2/2022

Susanna Miettinen

3D-biotulostus – bioteknologian uudet tuulet lääketieteen käyttöön

Väestömme ikääntyy kiihtyvällä tahdilla (1), ja samalla lisääntyvät ikääntymisen mukanaan tuomat sairaudet ja vaivat, kuten sydän- ja verisuonitaudit, syövät ja osteoporootiset luunmurtumat. Lisäksi uudet taudit, kuten COVID-19, aiheuttavat yhteiskunnalle paineen löytää tehokkaampia keinoja sairauksien hoitoon. Lääketieteen, tekniikan ja biologisten tieteiden yhdistäminen mahdollistaa radikaalisti uusien, biologiaa jäljittelevien ”bioinspiroitujen” ratkaisujen kehittämisen näihin tarpeisiin.

Viime aikoina paljon huomiota saaneet kolmiulotteinen (3D) tulostus ja biotulostus ovat tekniikoita, joilta odotetaan suuria lääketieteen saralla (2,3). Biotulostus on 3D-tulostuksen kaltainen valmistustekniikka, jossa kappaleita tulostetaan digitaalisen mallin mukaan kerros kerrokselta. Toisin kuin 3D-tulostuksessa, biotulostuksessa luodaan elinten ja kudosten kaltaisia rakenteita tulostamalla soluja yhdistettynä biomateriaaleihin. Tulostustekniikoiden etuna on tuotannon nopeus, sillä monimutkaisiakin rakenteita voidaan tulostaa kerralla ja helppo muokattavuus mahdollistaa jopa potilaskohtaisen tulostuksen. On houkuttelevaa ajatella, että 3D-tulostus ja erityisesti biotulostus toisivat osaltaan ratkaisun väestön ikääntymisen mukanaan tuomiin terveydenhoidon haasteisiin.

Lääketieteessä 3D-tulostus on otettu käyttöön useissa eri sovelluksissa. Tekniikkaa hyödynnetään jo runsaasti esimerkiksi leikkausten suunnittelussa, proteeseissa ja potilaalle räätälöityjen hammaskruunujen tuotannossa (4,5).

Implantoitavia tukirakenteita on tulostettu metalleista, mutta biohajoavat implantit tekevät vielä tuloaan laajamittaiseen käyttöön. Lääketeollisuus hyödyntää tekniikkaa lääkkeiden tulostukseen. Tulostuksen avulla voidaan säädellä lääkeaineen vapautumista rakenteen eri osista ja yhdistää eri lääkeaineita omiin osiinsa tablettia (6). Yhdysvaltain lääkevalvontaviranomainen on hyväksynyt ainakin yhden tällaisen 3D-tulostetun lääkkeen epilepsian hoitoon (7).

3D-tulostuksen riemukulun rinnalla biotulostus on siirtynyt lääketieteen käyttöön huomattavasti hitaammin, mikä johtuu sen teknologisesta vaativuudesta. Biotulostuksessa

tulostetaan eläviä, usein melko herkkähipiäisiä soluja. Tutkimuksessa biotulostuksen suosio on kuitenkin kasvanut eksponentiaalisesti. Siirteiden lisäksi kehitetään kudosmalleja lääketut-

kimukseen ja tautimalleiksi, mikä on lisännyt lääketeollisuuden kiinnostusta biotulostusta kohtaan. Kehitteillä on myös futuristisempia sovelluksia, kuten lihassoluja liikkumiseen hyödyntäviä biorobotteja (8). Meillä ja maailmalla on jo tulostettu kudoksia, kuten ihoa, luuta ja sarveiskalvoa, joista ihon biotulostus on ehkä pisimmällä kudossiirteiden kilpajuoksussa (9–13).

Alan toimijat panostavat myös voimakkaasti hyvien tuotantotapojen (good manufacturing practice, GMP) mukaisesti valmistusprosesseihin, jotka ovat ennakkoehto siirteiden potilaskäytölle, sillä biotulostetut siirteet luokitellaan lääkkeiksi ja edelleen kudosmuokkaustuotteiksi. Luokittelun mukanaan tuoma sääntely onkin yksi syy, miksi biotulostettuja siirteitä ei

TIETOLAATIKKO. Biotulostuksen periaatteita.

- 3D-tulostuksessa rakenteita tulostetaan kerros kerrokselta digitaalisen mallin, esimerkiksi potilaan leikekuvauksen mukaan. Tulostuksessa käytetään elottomia materiaaleja, kuten metallia, muoveja tai keraamia.
- Biotulostuksessa kudoksia ja elimiä vastaavia rakenteita tulostetaan 3D:nä biomusteita eli eläviä soluja sisältäviä biomateriaaleja hyödyntäen. Soluina käytetään usein erilaistumiskykyisiä kantasoluja.
- Biomateriaali on luonnollista tai synteettistä materiaalia, jota käytetään biolääketieteessä elävän kudoksen hoitoon, korjaamiseen tai korvaamiseen.
- Luonnollisia biomateriaaleja ovat esimerkiksi kollageeni, hyaluronihappo ja selluloosa, synteettisiä esimerkiksi polykaprolaktoni, hydroksiapatiitti tai metallit, kuten titaani.
- Biotulostuksessa käytetyt tekniikat jaotellaan kolmeen pääryhmään: mustesuihku, suulakepuristus ja laseravusteinen biotulostus.

ihan heti saada markkinoille, vaan ne vaativat pitkäjänteistä tutkimustyötä ja kliinisiä testejä. Implantoitavien (bio)tulostettujen kappaleiden käyttöä ja myyntilupia valvoo Euroopan lääkevirasto (EMA).

Lääketieteen edistämisen lisäksi biotulostukselle on ladattu suuria taloudellisia odotuksia. Vuonna 2017 maailmanlaajuisten biotulostusmarkkinoiden arvioitiin olevan 1,2 miljardia Yhdysvaltain dollaria, mutta markkinoiden oletetaan nousevan 4,2 miljardiin vuoteen 2027 mennessä (14). Kasvun arvioidaan olevan seurausta elinluovuttajapulasta ja ikäänntyvän väestön myötä lisääntyvistä kroonisista sairauksista sekä toisaalta lisääntyvistä tuotekehitysinvestoinneista. Koronaviruspandemia on myös kiihdyttänyt lääkkeiden ja rokotusten testimenetelmien kehitystä prekliinisten testien rinnalle.

Suurista taloudellisista odotuksista ja tutkimuspanostuksista huolimatta biotulostukseen liittyy ongelmia, jotka täytyy ratkaista ennen potilaskäyttöä (2). Tarvitaan uuden sukupolven monitoimisia biomateriaaleja, jotka ovat biologisesti yhteensopivia useiden solutyypien kanssa. Biomateriaalien tulisi myös suojella soluja tulostuksen aikana ja ohjata solujen

kehitystä tulostuksen jälkeen. Tulostettavien materiaalien tulee olla juoksevia, mutta tulostuksen jälkeen materiaalin pitäisi säilyttää kolmiulotteinen rakenteensa. Tätä varten materiaalit käsitellään joko kemiallisesti tai UV-valon avulla, mutta nämä tekniikat voivat aiheuttaa solujen toiminnassa muutoksia, jopa mutaatioita.

Rakenteen säilyminen tulostuksen jälkeen ja solujen heikko elinkyky suurissa tulostetuissa rakenteissa rajoittavat biotulostettujen kappaleiden kokoa. Tutkimusta varten tulostetaan yleensä alle kuutiosenttimetrin kokoisia kappaleita. Suuremmista, kudossiirteissä tarvittavista mitoista puuttuu vielä vahva tutkimusnäyttö.

Materiaalikehityksen rinnalla tarvitaan erotuskyvyltään huomattavan tarkkoja tulostimia, jotta kudosten hienorakenteen toistaminen tulostamalla olisi mahdollista. Tämä tarkoittaa nykyisen satojen mikrometrien tarkkuuden sijasta mikrometrien tarkkuutta. Täytyy myös pitää mielessä, ettei monista solutyypeistä tulostettu kuduskappale ole riittävän kypsä siirrettäväksi potilaaseen, vaan sitä pitää kypsyttää laboratorio-olosuhteissa, jonka jälkeen siirteen pitää säilyä toiminnallisena potilaalla jopa vuosikymmeniä. Kaikki tämä tulee tehdä siten, että valvova viranomainenkin on prosessiin tyytyväinen.

Viimeaikaiset läpimurrot biotulostuksessa antavat aihetta optimismiin. Esimerkiksi ”biokynä” eli kädessä pidettävä biotulostin mahdollistaa laitteen käytön leikkaussalissa ja tulostuksen suoraan vaurioalueelle, kuten rustovaurioon (13). Kiinassa tutkijat ovat kehittäneet jopa endoskopiavälitteistä biotulostusteknologiaa mahahaavan hoitoon (15).

Olemme kokoamassa lääketieteellisen 3D-tulostuksen verkostoa alan edistämiseksi Suomessa. Jotta biotulostukselle asetetut suuret toiveet toteutuisivat ja pääsemme eteneämään tutkimuksesta potilastyöhön, tarvitaan poikkitieteellistä yhteistyötä. Lääkäreiden mukanaolo on ensiarvoisen tärkeää alkuvaiheesta asti, jotta kliininen tarve, käytettävyyden ja potilasturvallisuus osataan ottaa huomioon. Siksi toivonkin verkostoomme aktiivista osanottoa myös lääkärikunnasta. ■

KIRJALLISUUTTA

1. The 2021 Ageing Report. Economic and budgetary projections for the EU member states (2019–2070). European Economy and Financial Affairs institutional paper 148, julkaistu 7.5.2021. https://ec.europa.eu/info/publications/2021-ageing-report-economic-and-budgetary-projections-eu-member-states-2019-2070_en.
2. Sun W, Starly B, Daly AC, ym. The bioprinting roadmap. Biofabrication, julkaistu verkossa 6.2.2020. DOI: 10.1088/1758-5090/ab5158.
3. Xie Z, Gao M, Lobo AO, ym. 3D bioprinting in tissue engineering for medical applications: The classic and the hybrid. Polymers, julkaistu verkossa 31.7.2020. DOI: 10.3390/polym12081717.
4. Yammine K, Karbala J, Maalouf A, ym. Clinical outcomes of the use of 3D printing models in fracture management: a meta-analysis of randomized studies. Eur J Trauma Emerg Surg, julkaistu verkossa 12.8.2021. DOI 10.1007/s00068-021-01758-1.
5. Tian Y, Chen C, Xu X, ym. A review of 3D printing in dentistry: Technologies, affecting factors, and applications. Scanning, julkaistu verkossa 17.7.2021. DOI 10.1155/2021/9950131.
6. Saydam M, Takka S. Improving the dissolution of a water-insoluble orphan drug through a fused deposition modelling 3-dimensional printing technology approach. Eur J Pharm Sci, julkaistu verkossa 1.9.2020. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105426.
7. Okafor-Muo OL, Hassanin H, Kayyali R, ym. 3D printing of solid oral dosage forms: Numerous challenges with unique opportunities. J Pharm Sci 2020; 109:3535–50.
8. Mestre R, Patino T, Sanchez S. Biohybrid robotics: From the nanoscale to the macroscale. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol, julkaistu verkossa 2.2.2021. DOI: 10.1002/wnan.1703.
9. Ojansivu M, Rashad A, Ahlinder A, ym. Wood-based nanocellulose and bioactive glass modified gelatin-alginate bioinks for 3D bioprinting of bone cells. Biofabrication, julkaistu verkossa 26.4.2019. DOI: 10.1088/1758-5090/ab0692.
10. Sorkio A, Koch L, Koivusalo L, ym. Human stem cell based corneal tissue mimicking structures using laser-assisted 3D bioprinting and functional bioinks. Biomaterials 2018;171:57–71.
11. Wang X, Molino BZ, Pitkänen S, ym. 3D scaffolds of polycaprolactone/copper-doped bioactive glass: Architecture engineering with additive manufacturing and cellular assessments in a coculture of bone marrow stem cells and endothelial cells. ACS Biomater Sci Eng 2019;5:4496–510.
12. Manita PG, Garcia-Orue I, Santos-Vizcaino E, ym. 3D bioprinting of functional skin substitutes: From current achievements to future goals. Pharmaceuticals (Basel), julkaistu verkossa 14.4.2021. DOI: 10.3390/ph14040362.
13. Onofrillo C, Duchi S, O'Connell CD, ym. Biofabrication of human articular cartilage: a path towards the development of a clinical treatment. Biofabrication, julkaistu verkossa 21.8.2018. DOI: 10.1088/1758-5090/aad8d9.
14. Global 3D Bioprinting Market Size & Analysis Report, 2020-2027. ReportLinker 2020. https://www.reportlinker.com/p05949273/3D-Bioprinting-Market-Size-Share-Trends-Analysis-Report-By-Technology-By-Application-By-Region-And-Segment-Forecasts.html?utm_source=GNW.
15. Zhao W, Xu T. Preliminary engineering for in situ in vivo bioprinting: a novel micro bioprinting platform for in situ in vivo bioprinting at a gastric wound site. Biofabrication, julkaistu verkossa 12.8.2020. DOI: 10.1088/1758-5090/aba4ff.



SUSANNA MIETTINEN, FT, professori

Aikuisen kantasolujen ryhmäjohtaja
Lääketehteen ja terveysteknologian
tiedekunta, Tampereen yliopisto

SIDONNAISUUDET

Apuraha (Oncopeptides Inc, UPM Biomedicals), luentopalkkio/
asiantuntijapalkkio (Bergen Stem Cell Consortium, Helse Bergen HF),
muut sidonnaisuudet (Biomendex Oy)

Kesämentorointi 2022



Kesämentorointi:

Kesäkandille vertaistukea uran alkutaipaleella – tule mukaan mentorointiryhmään!

Hakuaika:

Ilmoittaudu mentoriksi 14.4. ja aktoriksi 28.4. mennessä

Sisältö:

Duodecim tarjoaa yhdessä Suomen Medisiinariliiton ja Nuorten Lääkärien Yhdistyksen kanssa kesäkandille tukea etänä tapaavien mentorointiryhmien muodossa.

Aktoreiksi eli mentoroitaviksi voivat ilmoittautua 4. ja 5. vuosikurssin opiskelijat. Mentoriksi voi ilmoittautua 5. vuosikurssin kandidaatti tai kuka tahansa lääkäri, joka haluaa tukea, kannustaa ja rohkaista nuorempaa kollegaa.



Lisätiedot ja ilmoittautumiset: duodecim.fi/koulutus



Inari Kalalahti, Tuomas Kilpeläinen ja Antti Rannikko

Kevyempi hoito vähemmin haitoin vaarantamatta syövänhallintaa

Aktiivinen vai passiivinen eturauhassyövän seuranta?

Eturauhassyöpä on yleisin syöpä Suomessa, ja uusia tapauksia diagnosoidaan vuosittain yli 5 000 (1). Eturauhassyövän ärhäkkyys vaihtelee suuresti: on yhtäältä hyvin hitaasti kasvavia syöpiä, jotka eivät uhkaa potilaan henkeä tai aiheuta oireita eivätkä siksi vaadi radikaalihoitoa; toisaalta on ärhäköitä, nopeasti etäpesäkkeiseksi kehittyviä tappavia syöpiä – ja kaikkea siltä väliltä. Myös potilaissa on eroja: yksi eturauhassyöpäpotilas voi harrastaa ultrajuoksua siinä missä toiselle lähikaupassa käynti on liian suuri rasite.

Mikäli eturauhassyövän suhteen päädytään radikaalitavoitteisen hoidon sijaan seurantalinjaan, on vaihtoehtoja kaksi: aktiiviseuranta tai passiiviseuranta.

Aktiiviseurannassa potilaita seurataan säännöllisesti PSA-kokein, eturauhasen tunnuslulla, magneettikuvilla ja kudoksenäytteillä. PSA-mittauksissa käydään tyypillisesti kolmen kuukauden välein ensimmäiset kaksi vuotta ja sen jälkeen kuuden kuukauden välein. Magneettikuvaus ja eturauhasbiopsiat otetaan määrävällein ja aina tarvittaessa. Seurannan aikana on jatkuvasti mahdollisuus edetä radikaalihoitoon tilanteen niin vaatiessa. Aktiiviseurantatutkimuksissa riski syövän etenemiseen etäpesäkkeiseksi tai eturauhassyöpäkuolemaan on ollut erittäin pieni, mutta seuranta-ajat tutkimuksissa ovat olleet lyhyitä, pisimmillään noin kymmenen vuotta (2).

Passiiviseuranta ei ole oikeastaan seurantaa lainkaan, koska potilaita tai mahdollista syövän etenemistä ei tarkkailla. Lääkäriin hakeutuminen jää potilaan varaan. Passiiviseuranta soveltuu potilaille, joilla hoidot arvioidaan turhan raskaiksi iän tai muiden sairauksien ai-

heuttaman kuormituksen vuoksi ja joilla ei ole merkittäviä syövästä aiheutuvia oireita. Potilaila on suurempi riski kuolla muuhun sairauteen, ennen kuin eturauhassyöpä ehtii muuttua tappavaksi ja silloin aktiiviseurantakin on ylimitoitettua. Tällaisilla potilailla paikallisen eturauhassyövän löytämisen voidaankin katsoa olevan lääkäriltä taitovirhe, koska potilas ei hyödy turhasta syöpädiagnoosista. Nämä potilaat eivät hyödy aktiiviseurannasta, koska seurattavat parametrit (PSA-pitoisuus, eturauhasen tunnuslulöydös, kuvauslöydökset) eivät vaikuta hoitolinjaan vaan ainoastaan potilaan mahdolliset oireet. Oireiden ilmaantuessa hoito on palliatiivista eli oireenmukaista. Huonon yleisennusteen potilaila myös ärhäkämässä eturauhassyövässä voidaan päätyä passiiviseurantaan.

Aktiiviseurannassa seuranta-aika voi muodostua hyvin pitkäksi ja aiheuttaa kustannuksia sairaanhoitojärjestelmälle. Seuranta vaatii myös paljon potilaalta, sillä toistuvat kuvaukset, biopsiat, vastaanotot sekä syövän etenemisestä murehtiminen voivat käydä vuosien varrella raskaaksi. Aktiiviseurannasta tehdyt tutkimukset eivät välttämättä kuvaa todellista tilannetta kovin hyvin. Ensinnäkin seuranta-ajat ovat verraten lyhyitä: syövän käyttäytymisen tilastollinen ennustaminen kymmenen vuoden päähän ei välttämättä lohdata miestä, jolla on 20 tai 30 vuotta elinaikaa jäljellä. Toiseksi aktiiviseurantatutkimukset on tehty pääasiassa ennen magneettikuvantamisen aikakautta. Nykyaikana magneettikuvausta pidetään diagnostiikan kulmakivenä ja sitä käytetään yhä enemmän myös seurannassa. On todennäköistä, että moni aktiiviseurantaan päätenyt, vanhalla satunnaiskudoksenäytetekniikalla

todettu pienen riski syöpä on todellisuudessa ollut luultua ärhäkempi tautimuoto (3,4). Silti hyvin harvoilla potilailla on tullut ongelmia taudin etenemisen suhteen. Luultavasti yhä useampi nykyisellä magneettikuvaan ja kohdennettuihin kudoksenäytteisiin perustavalla diagnostiikalla todettu kohtalaisen riskin syöpä sopisi mainiosti aktiiviseurantaan välittömän radikaalihoidon sijaan, mutta asia vaatii lisätutkimuksia.

Vastaanottokäynnillä yksittäisen potilaan elinajan ennustaminen tai yksittäisen syöpäkasvaimen käyttäytymisen ennustaminen on vaikeaa. Aina ei ole selvää, hyötyykö potilas aktiiviseurannasta vai riittäisikö passiiviseuranta. Tavallisesti on käytetty niin sanottua nenänpääindeksiä, joka on parhaimmillaanakin epätarkka ja altis virhelähteille. Hienostuneempiakin indeksejä on kehitetty, esimerkiksi Charlsonin komorbiditeetti-indeksi (CCI) (5). Se kehitettiin alun perin arvioimaan elinajanennustetta vuoden kuluttua sairaalahoitoon joutumisesta. Laajassa 20 000 eturauhassyöpään sairastuneen miehen rekisteriaineistossa todettiin, että miehillä, joilla radikaalitavoitteista hoitoa ei ollut aloitettu kuuden kuukauden aikana diagnoosihetkestä, riippumatta iästä ja syövän ärhäkkydestä kokonaiskuolleisuus oli monisairailta miehillä (CCI-pisteet yli 2) joka tapauksessa erittäin suurta (64–94 %) kymmenen vuoden aikana (6). Myös syöpäsairaal Memorial Sloan Kettering Cancer Centerin verkkosivujen nomogrammilla voi arvioida eturauhassyövän ja liitännäissairauksien aiheuttamaa kuolemanriskiä, mikäli syöpää ei hoideta (7). Nomogrammin mukaan esimerkiksi 77-vuotiaalla miehellä, jolla on eteisvärinä,

tyypin 2 diabetes, kohonnut verenpaine sekä nuorempana tupakkapitoisia vuosia, on keskiriskin eturauhassyövässä (erilaistumisryhmä 2 eli Gleason 3 + 4, PSA 10, tunnustellen kyhmy) hoitamattomana noin 3 %:n riski kuolla eturauhassyöpään seuraavan kymmenen vuoden aikana, mutta 81 %:n riski kuolla johonkin muuhun sairauteen.

Valinta aktiiviseurannan ja passiiviseurannan välillä vaatii tarkkaa punnitsemista, ja toisinaan erikoissairaanhoidossa on viisasta hetken seurata jo kudoksenäytteissä todetun syövän kehittymispotentiaalia esimerkiksi yksinkertaisella PSA-testillä. Erikoissairaanhoidossa kuva potilaan kokonaistilanteesta kuitenkin hämärtyy helposti, kun spesialisti keskittyy sairauteen. Ammattilaisen tulee osata viheltää peli poikki ajoissa ja jättää potilas rauhaan, mikäli näyttää siltä, että potilas ei hyödy aktiiviseurannasta. Erityisesti elämän loppuvaiheessa lääkärin tulee pitää potilaan elämänlaatu ensisijaisesti mielessä. Potilaan hyvin tunteva omalääkäri onnistuu usein parhaiten oireiden seurannassa. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Suomen Syöpärekisteri, Syöpä 2019-raportti <https://syoparekisteri.fi/tilastot/syopa-raportti/>
2. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, ym. Active surveillance for clinically localized prostate cancer—a systematic review. *J Surg Oncol* 2014;109:830–5.
3. Luiting HB, Remmers S, Valdagni R, ym. What is the effect of MRI with targeted biopsies on the rate of patients discontinuing active surveillance? A reflection of the use of MRI in the PRIAS study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021;24:1048–54.
4. Vickers AJ. Effects of Magnetic Resonance Imaging Targeting on Overdiagnosis and Overtreatment of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2021;80:567–72.
5. NCI Comorbidity Index Overview 2021. <https://healthcaredelivery.cancer.gov/seermedicare/considerations/comorbidity.html>
6. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, ym. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1335–41.
7. Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Prostate Cancer Nomograms, Male Life Expectancy Survey <https://www.mskcc.org/nomograms/prostate>

SIDONNAISUUDET

Inari Kalalahti: Ei sidonnaisuuksia

Tuomas Kilpeläinen: Ei sidonnaisuuksia

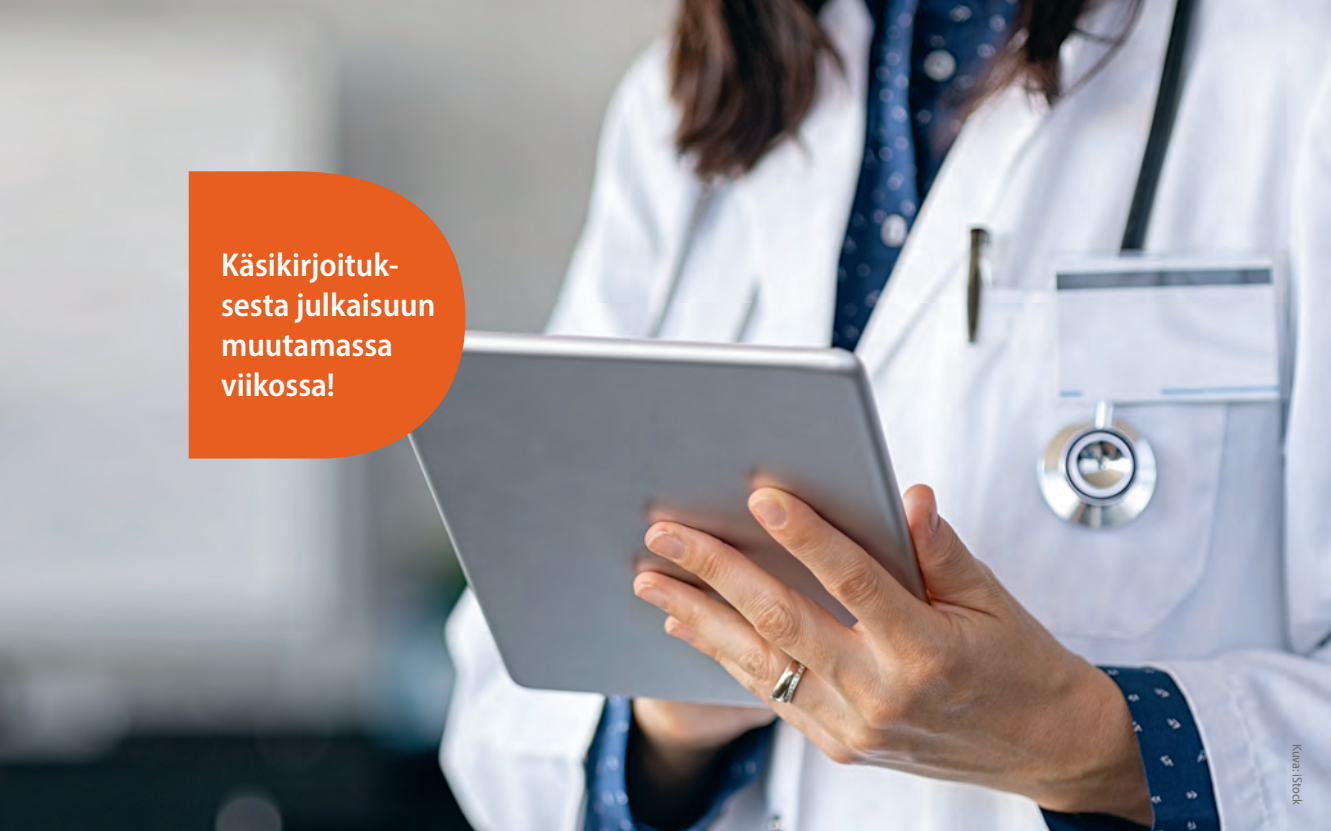
Antti Rannikko: Apuraha (Rho-Vac Oy, Orion Oy, Bayer Oy, Astellas Oy, Pfizer Oy, Janssen Oy), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion Oy), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astellas), luottamustoimet (Ida Montinin säätiö, Orionin tutkimussäätiö), muut sidonnaisuudet (Kaiku Oy, Suunto Oy, Aqsens Oy, Philips, Suomen Urologipalvelu Oy, Bayer Oy, Orion Oy, Janssen Oy)



INARI KALALAHTI, LL, urologian erikoislääkäri
Helsingin yliopisto ja HUS, Hyvinkään sairaala, operatiivinen tulosyksikkö, urologia

TUOMAS KILPELÄINEN, LT, dosentti, urologian erikoislääkäri
Helsingin yliopisto ja HUS, Vatsakeskus, urologian linja @TPKilpeläinen

ANTTI RANNIKKO, LT, apulaisprofessori
Helsingin yliopisto ja HUS, Vatsakeskus, urologian linja @RannikkoAntti



Käsikirjoituksesta julkaisuun muutamassa viikossa!

Verkossa ensin -artikkelit

Muistathan, että Duodecim-lehdessä on nykyään Verkossa ensin -julkaisumahdollisuus. Jos käsikirjoituksen aihe on hyvin ajankohtainen ja sille halutaan erityisen nopea julkaisu, voit ehdottaa artikkelia Verkossa ensin -palstalle.

Hyväksytty artikkeli julkaistaan ensin verkossa ja myöhemmin paperilehdessä. Nopeimmillaan aika käsikirjoituksen jättämisestä julkaisuun on muutama viikko. Käsikirjoitukset käyvät läpi normaalin vertaisarviointi-, kielentarkistus- ja taittoprosessin. Lopullisen päätöksen julkaisusta tekee aina lehden toimitus.

Verkossa ensin -artikkelit löydät www.duodecimlehti.fi etusivulta ja **Verkkoartikkelit-kokoelmasta**.

Hetki kirjailijan kanssa -webinaarisarja



Webinaari:

Ilmoittaudu hyvinvointia tukevaan kirjallisuustapahtumaan ja kasvata kulttuurista tietouttasi

Aika:

Ensimmäinen webinaari 28.4. klo 19

Sisältö:

Duodecimin jäsenille suunnattu maksuton webinaarisarja johdattaa kirjallisuuteen kirjailijan itsensä lukeman tekstiotteen, kirjailijan haastattelun sekä kirjan lukeneiden lukukokemukseen pohjautuvan keskustelun kautta.

Webinaari järjestetään teemalla *Hetki Sirpan kanssa*, jolloin perehdytään Sirpa Kähkösen romaaniin Vihreä sali. Osallistuminen ei edellytä kirjan ennakoon lukemista.



Ilmoittaudu: duodecim.fi/koulutus





Histamiini haittaa syövän immunoterapiaa

Allergian välittäjäaine histamiini heikentää immuuniaktivaation vapauttajalääkkeiden tehoa, ja kokeellisissa malleissa antihistamiinit tehostavat immuunivastetta syöpää kohtaan.

Antihistamiinilääkityksen (histamiinireseptori-1:n (HRH1) salpaajien) käyttö korreloi paremman eloonjäämisen kanssa yhteensä lähes 2000 immunoterapialla (PD1:n tai PD-L1:n salpaaja) hoidetun melanooma- ja keuhkosyöpäpotilaan kohortissa (Li H ym. *Cancer Cell* 2022;40:36). Geenianalyseissa HRH1:n ilmentyminen korreloi T-lymfosyyttien huonoon toimintakykyyn viittaavien muutosten kanssa useimmissa eri syöpätyypeissä.

Syöpäkudoksessa HRH1 ilmentyi erityisesti immunosuppressiivisissa tyypin 2 makrofageissa. Antihistamiinilääkitys edisti makrofagien erilaistumista syöpää tappaviksi M1-tyypin makrofageiksi sekä soluviljelymalleissa että eläinkokeissa. Vaikutusmekanismiksi paljastui se, että HRH1-salpaus vähensi koinhibitorisen, immuunivastetta jarruttavan VISTA-molekyylin ilmentymistä makrofagien pinnalla, jolloin sytotoksisten T-solujen aktivaatio ja tappokyky paranivat. Sekä HRH1:n geneettinen poisto että antihistamiinihoito paransivat immunoterapian tehoa useissa syöpämallissa. Tutkijat osoittivat, että hiiren keuhkoallergiamaallissa lisääntynyt histamiinimäärä heikensi samanaikaisen syövän immunoterapian tuloksia. Veren pieni histamiinipitoisuus korreloi edullisen immunoterapiavasteen kanssa myös PD1:n salpaajalla hoidettujen potilaiden kohortissa.

Tutkijat esittävät, että veren histamiinipitoisuuden merkitystä immunoterapian tehon biomarkerina ja antihistamiinilääkityksen käyttökelpoisuutta syövän immunoterapian parantajana kannattaa tutkia etenevissä kokeissa.

Tyypin 1 diabeteksen ajurilymfosyytti

Haiman paikallisessa imusolmukkeessa olevat kantasolun kaltaiset autoimmunitietin progenitori-CD8-lymfosyytit ovat keskeisiä haiman beetasolujen tuhoon johtavassa tulehdusreaktiossa.

Diabetestutkijat seurasivat haimasolujen autoantigeenia tunnistavien sytotoksisten CD8-T-solujen erilaistumista 25 viikon ajan tyypin 1 diabeteksen hiirimallissa (Gearty SV ym. *Nature*, 2022;602:156). He löysivät haiman imusolmukkeesta uudenlaisen T-solutyyppin, jolla oli kantasolun kaltaisia jakautumisia uudistumisominaisuuksia. Näistä esiastesoluista erilaistui sitten kypsempiä CD8-lymfosyytteja, jotka

kulkivat haimaan aiheuttamaan solutuhhoa. Solusiirtomalleissa nämä kantasolut olivat tuhat kertaa tehokkaampia taudin synnyttämisessä kuin haimasta eristetyt sytotoksiset T-solut.

Tutkijat päättelivät, että diabetogeenisen T-soluvasteen käynnistyminen ja ylläpito vaativat kaksi erilaista CD8-lymfosyyttipopulaatiota. Uudistumiskykyiset, haiman imusolmukkeessa olevat kantasolun kaltaiset lymfosyytit tuottavat jatkuvasti uusia, pidemmälle erilaistuneita, haimaan kotiutuvia ja kohdesoluja tappavia autoimmunitietin suoria välittäjäsoluja. Nyt tunnistetut autoimmunitietin kantasolut edustavat aiemmin tuntematonta T-solun erilaistumisvaihetta, jota ei esiinny pitkäkestoisessa infektiossa tai syövässä. Autoimmunitietin kantasolujen molekulaariset erityispiirteet saattavat selittää, miksi aktivoituneet T-solut eivät muutu uupuneiksi (exhausted) diabeteksessä, vaikka näin usein tapahtuu muissa kroonisissa antigeenialistustiloissa. Kantasolupopulaation tuhoaminen voisi avata uusia mahdollisuuksia sytotoksisten välittäjäsolujen kontrolloimiseksi autoimmunitauksissa.

Ihmissen aivoverisuoniston atlas

Aivoista eristettyjen verisuonten yksisoluanalytiikka paljastaa endoteelisolujen ja niihin liittyvien perisytyttien, sileälihassolujen ja fibroblastien molekyyliprofiilit.

Science-lehdessä (Winkler E ym. doi: 10.1126/science.abi7377) julkaistussa työssä ihmisen isojojen aivojen normaalista kuorikerroksesta eristettiin verisuonten solut yksisolu-RNA-sekvensointia varten viideltä lobektomialla hoidetulta epilepsiapotilaalta. Syntyneestä soluatlaksesta oli tunnistettavissa verisuoniston segmentaatio, uusia merkkimolekyylejä eri solutyypeille ja kokonaan uusi solutyyppi – fibromyosyytti.

Tutkijat tekivät samanlaisen analyysin myös valtimo-laskimoepämuodostumista. Näissä endoteelisoluissa oli rikastuneena monia tulehdusta, verisuonten uudismuodostusta ja läpäisevyyttä lisääviä geenejä. Nämäkin soluatlakset on tallennettu interaktiivisessa muodossa julkiseen verkko-osoitteeseen kaikkien hyödynnettäväksi.



MARKO SALMI
Turun yliopisto



Bannerilla lisää näkyvyyttä!

Banneri Duodecim-verkkolehdestä on tehokas vaihtoehto, olipa tavoitteena tunnettuuden kasvattaminen tai lukijan ohjaaminen tietyille verkkosivuille.

Duodecim-verkkolehden bannerivaihtoehdot ovat

Yläpalkki

- näkyvä paikka verkkolehden etusivulla ja kaikkien sivujen yläreunassa

Artikkeli

- banneri artikkelin yhteydessä tehostaa printtilehden ilmoitusta

Hakuosio

- banneri näkyy valitun hakusanan hakutulosten yhteydessä ja artikkelin avauksen jälkeen artikkelisivulla

Uutiskirje

- suositussa uutiskirjeessä on tiivistetysti uusimman numeron aiheet ja artikkelit
- uutiskirjeeseen sijoitetaan enintään kolme banneria

Erikoisala-banneri

- erikoisalat ja aiheet -osion yhteydessä banneri tavoittaa tehokkaasti valitsemastasi erikoisalasta kiinnostuneet lääkärit.

Tiedustelut: Anne Teeriaho, puh. 09 6188 5225 tai bannerit@duodecim.fi



Etävastaanotot ovat vaikuttavia mutta eivät sovi kaikille

COVID-19 pandemian myötä etävastaanotot ovat yleistyneet perusterveydenhuollossa ympäri maailman. Australialaisessa systemoidussa katsauksessa haluttiin selvittää, mikä on puhelin- ja videovastaanottojen vaikuttavuus ja vaikutus terveyspalveluiden käyttöön perusterveydenhuollossa ja mielenterveyspalveluissa. Katsauksessa keskityttiin tutkimuksiin, joissa oli verrattu etävastaanottoja lähivastaanottoihin. Katsauksen perusteella etävastaanotot olivat yhtä vaikuttavia kuin lähivastaanotot kliinisten päätetapahtumien osalta ja potilaat olivat niihin tyytyväisiä. Etävastaanotot eivät kuitenkaan sovellu kaikille potilaille. Lähivastaanotot soveltuvat paremmin suuren riskin potilaille ja tilanteihin, joissa kliininen tutkimus oli välttämätöntä. Lähivastaanotto soveltuu paremmin myös tilanteihin, joissa potilaan on haastavaa kommunikoida puhelimen tai videon välityksellä. Etävastaanotot voivat soveltua paremmin potilaille, joilla on hyvä terveyslukutaito ja heille, joille lähivastaanotolle matkustaminen on hankalaa. Tutkijoiden mukaan pitkäaikaissairauksien seurantakäynnit voivat soveltua hyvin etävastaanotoille. Etävastaanottojen onnistuneen implementaation edellytys on henkilökunnan koulutus ja toimiva tekniikka. Etävastaanottojen kustannusvaikuttavuudesta tarvitaan lisää tutkimusta. (Carrillo de Albornoz S ym. Fam Pract 2022;39:168)

Etäkanavilla on myös tahattomia seurauksia

Etäkanavilla pyritään parantamaan hoidon saatavuutta ja lisäämään hoidon tehokkuutta. Brittiläisessä laadullisessa tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, millaisia tahattomia seurauksia erilaisilla etäkanavilla on. Tutkimusta varten haastateltiin etäkanavista kokemusta omaavia terveysasemien ammattilaisia sekä potilaita. Tutkimuksen tulosten mukaan osalle potilaista saattaa olla vaikeaa esittää asiansa napakasti digitaalisten työkalujen välityksellä esimerkiksi sähköisiä lomakkeita käytettäessä. Potilaat saattoivat olla myös epävarmoja siitä, kuka heidän sähköisiä yhteydenottojaan käsitteli terveysasemilla. Digitaalisiin työkaluihin koettiin liittyvän potilaiden eriarvoistumisen riski, jos niitä käytettiin ensisijaisena yhteydenotokanavana. Ammattilaiset kokivat digitaalisten työkalujen lisäävän heidän työtään, mikä johtui uusista

työprosesseista ja seurattavista sovelluksista. Nämä saattoivat lisätä myös palveluiden kysyntää. Ammattilaiset kokivat myös eristäytyvänsä omiin huoneisiin aiempaa enemmän prosessoidessaan etäkanavia. Positiivisena tahattomana vaikutuksena nähtiin ammattilaisten välisen moniammatillisen työskentelyn ja ymmärryksen lisääntyminen. (Turner A ym. Br J Gen Pract 2022;72:e128)

Tekoäly diagnosoi päänsäryn yleislääkärinä paremmin

Islantilaisessa tutkimuksessa selvitettiin tekoälysovelluksen kykyä tehdä päänsäryn diagnooseja verrattuna yleislääkärin. Tutkimusta varten kerättiin tiedot potilaskertomuksista edellisen 14 vuoden ajalta neljän tavallisimman primaarisen päänsärkytautiin osalta. Tutkimukseen valikoitui 2 563 potilaskertomuksesta perustuvaa päänsärkytapausta, ja niihin liittyen oli asetettu diagnoosi. Teksteissä kuvatut oireet ja löydökset muutettiin numeerisiksi ja binaarisiksi arvoiksi ja niistä muodostettiin 254 kysymys-vastausparia, jotka annettiin tekoälysovellukselle opetusaineistoksi. Tämän jälkeen tekoälysovelluksen suoritusta sadan päänsärkytapauksen diagnosoinnissa verrattiin yleislääketieteen erikoislääkärin ja erikoistuvaan lääkäriin päättelyyn sekä potilaskertomuksesta ilmenevään päänsärkydiagnoosiin. Tekoälysovellus diagnosoi molempia lääkäriä paremmin päänsäryt. Diagnostiikan tunnusluvut olivat tekoälysovelluksella lääkäriä paremmat lukuun ottamatta spesifisyyttä. Heikompi tarkkuus liittyi lähinnä jännityspäänsäryn diagnostiikkaan. Tekoälysovelluksen ennusteiden SHAP-arvojen perusteella tekoälysovellus näytti tekevän diagnoosinsa samoilla perusteilla kuin lääkärikin. Tutkijat toteavat, että tutkimuksen kautta saadaan tietoa tekoälysovellusten turvallisuudesta ja tarkkuudesta sekä siitä, mihin niiden päättely perustuu. Tämä on niiden hyväksyttävyyden kannalta olennaista. (Ellertsson S ym. Scand J Prim Health Care 2021;39:448)



TUOMAS KOSKELA
Tampereen yliopisto



Pientääkö dapagliflotsiini tyypin 2 diabeteksen ilmaantuvuutta sydämen ja munuaisten vajaatoimintapotilailla?

SGLT2:n estäjät parantavat sydämen ja munuaisten vajaatoimintapotilaiden ennustetta myös henkilöillä, joilla ei ole diabetesta. Voiko SGLT2:n estäjä ehkäistä tyypin 2 diabeteksen puhkeamista näillä potilailla? Tätä selvitettiin analyysissä, jossa yhdistettiin DAPA-CKD (munaisten vajaatoimintapotilaat) ja DAPA-HF (sydämen vajaatoimintapotilaat) tutkimusten aineistot. Yhteensä 35 %:lla DAPA-CKD tutkimuksen 1398 potilaasta ja 65 %:lla DAPA-HF-tutkimuksen 2605 potilaasta ei ollut lähtötilanteessa diabetesta, ja heidät sisällytettiin analyysiin. Mediaaniseuranta-aika oli 21,2 kuukautta, ja tänä aikana tyypin 2 diabetes ilmaantui lumeryhmässä 6 %:lle ja dapagliflotsiiniryhmässä 4 %:lle. Yli 90 %:lla henkilöistä, joille kehittyi tyypin 2 diabetes seuranta-aikana, oli lähtötilanteessa prediabetes (HbA_{1c} 39–46 mmol/mol). Keskimääräinen HbA_{1c} pysyi muuttumattomana tutkimuksen ajan, ja siten tutkijat spekulivat, ettei tulos perustu pelkästään dapagliflotsiinin glykemian biokemialliseen pienentämiseen. Tutkimuksen perusteella ei kuitenkaan voi päätellä, perustuiko tyypin 2 diabeteksen ilmaantuvuuden pieneneminen dapagliflotsiinin mahdolliseen vaikutukseen insuliiniresistenssiin tai beetasolujen toimintaan. Niin ikään tutkimus ei myöskään vastaa kysymykseen, väistyykö dapagliflotsiinin diabeteksen ilmaantuvuutta pienentävä vaikutus, kun lääkkeen käyttö loppuu. (Rossing P ym. Lancet Diabetes Endocrinol 2022;10:24)

Tuloksia akromegalian pitkäaikais-seurannasta ja lääkehoidon uusia tuulia

Akromegalian diagnoosi usein viivästyy oireiden kehittyessä hitaasti, ja tautiin liittyy merkittävää komorbiditeettia muun muassa diabeteksen, kohonneen verenpaineen, uniapnean sekä tuki- ja liikuntaelinten sairauksien muodossa. Akromegalian ensilinjan hoito on aivolisäkeadenooman kirurginen poisto. Lääkehoitoa tarvitaan melko usein toisen linjan hoitona biokemiallisen remission saavuttamiseksi, ja sädehoitoa voidaan käyttää adjuvanttihoitona. Ruotsalainen rekisteritutkimus on seurannut 698:aa akromegaliapotilasta, joiden diagnoosi oli tehty vuosina 1991–2011. Seurantajakson aikana biokemiallisessa remissiossa olevien potilaiden osuus kasvoi, ja tutkijat spekulivat sen heijastelevan endoskooppisen transsfenoidaalisien kirurgian kehittymistä sekä lääkehoidon edistymistä eli pitkävaikutteisten somatostatiinanalogi-

ja pegvisomantin käyttöönottoa. Biokemiallisen remission saavuttaneiden potilaiden kokonaiskuolleisuus ei lisääntynyt seuranta-aikana verrattuna taustaväestöön. Sillä, saavutettiin remissio pelkästään leikkaushoidolla vai tarvittiinko myös lääkettä, ei ollut vaikutusta kokonaiskuolleisuuteen. (Arnardottir S ym. Eur J Endocrinol 2022;186:329)

Akromegalian lääkkehoidon pitkävaikutteisia somatostatiinanalogeja annetaan pistoksina lihakseen tai ihon alle. Osalle potilaista pistohoito on kuormittavaa, ja lääketehtäviin sitoutuminen voi vaikeutua. Yhteensä 36 viikkoa kestäneessä kolmannen vaiheen tutkimusjaksossa todettiin peroraalisen okreotidivalmisteen säilyttävän biokemiallisen remission yhtä hyvin kuin pitkävaikutteisen, pistettävän somatostatiinanalogiin. Gastrointestinaaliset oireet olivat yhtä yleisiä molemmissa hoitomuodoissa. (Fleseriu M ym. Lancet Diabetes Endocrinol 2022;10:102). Osalle potilaista peroraalinen antomuoto saattaisi soveltua paremmin ja vähentää hoitoon liittyvää kuormitusta.

Metabolinen muisti ja diabeettinen jalkahaava

Jo alkuvaiheessa saavutettu diabeteksen hyvä hoitotasapaino ehkäisee mikro- ja makrovaskulaarikomplikaatioita. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) -tutkimuksessa satunnaistettiin tyypin 1 diabetesta sairastavat henkilöt 6,5 vuodeksi joko intensiivisen glykemian hoidon tai tavallisen hoidon ryhmään. Intensiivisen hoidon ryhmässä pyrittiin HbA_{1c} -tasoon < 42,6 mmol/mol, mikäli se oli turvallista saavuttaa. Satunnaistetun hoitojakson jälkeen seuranta jatkettiin 23 vuoteen asti, ja seurannassa havaittiin, että tutkimuksen alkuvaiheessa intensiivisen hoidon ryhmässä olleille henkilöille kehittyi merkittävästi vähemmän diabeettisia jalkahaavoja. Hyperglykemian metabolisen muistin vaikutukset ulottuvat pitkälle ajalle, ja alkuvaiheen intensiivinen glykemian hoito pienentää riskiä myös diabeettisen jalkahaavan kehittymiselle. (Boyko EJ ym. Diabetes Care 2022;45:357)



SANNI SÖDERLUND
HUS Vatsakeskus
Endokrinologian klinikka



Mullistavatko magneetit ruokatorvi-atresian hoidon?

Synnynnäinen ruokatorviatresia hoidetaan yleensä joko oikeanpuoleisen torakotomian kautta tai torakoskoopisestisesti tehdyllä ruokatorven päiden liitoksella. Osalla potilaista ruokatorven päiden välisen pitkän etäisyyden vuoksi liitos ei ole mahdollinen. Tällaiset tapaukset hoidetaan vaihtelevasti joko korvaamalla ruokatorvi ohutsuoella tai mahalaukulla tai ruokatorven päiden venytyksen jälkeisellä myöhäistetyllä liitoksella. Menetelmien yleisin komplikaatio on saumalekaasi. Uusin tulokas hoitovaihtoehtojen arsenaaliin on ruokatorven endoskooppinen magneettiliitos, jossa ruokatorven molempiin umpipusseihin asennetaan taipuisan tähytimen avulla toisiaan puoleensa vetävät erikoisvalmisteiset magneetit. Ruokatorven alaosan umpipussiin päästään mahalaukkuavanteesta, jonka kautta potilasta syötetään hoidon aikana. Magneettien ja ruokatorven päiden lähestymistä seurataan päivittäin röntgenkuvin. Lopulta magneetit puristavat ruokatorven päät yhteen ja liitos syntyy luonnollisen paranemisen kautta. Menetelmästä kuvattiin hiljattain kolmen potilaan sarja, jossa magneettiliitos onnistui kaikissa tapauksissa. Ennen magneettien asettamista kahdella potilaista suljettiin ruokatorven ja henkitorven välinen fisteli torakoskoopisestisesti tai avoimesti kaulalta. Aikaa ruokatorviliitoksen syntymiseen magneettien paikalleen asettamisen jälkeen kului 1–2 viikkoa, ja magneetit poistuivat luonnollista tietä parin viikon kuluessa. Potilaille tehtiin myöhemmin ahtautumisen vuoksi 4–5 ruokatorviliitoksen endoskooppista laajennusta. Potilaita seurattiin 14–18 kuukautta, jona aikana kaikkien mahalaukkuavanne suljettiin ja syöminen onnistui normaalisti. Endoskooppinen magneettiliitos on varteenotettava kekseliäs uusi tekniikka, joka voi tulevaisuudessa mullistaa ruokatorviatresian kirurgisen hoidon. Magneettiliitoksella ja siihen tarvittaessa yhdistetyllä torakoskoopisella henkitorvifistelin sululla on mahdollista välttää monet aiempiin leikkauksimenetelmiin liittyvät komplikaatiot ja ongelmat. (Muensterer OJ ym. *Pediatrics* 2021;148:e2020049627)

Lasten maksansiirtoja 50 vuotta Euroopassa

Euroopan maksansiirtorekisteri raportoi hiljattain lasten maksansiirtojen tulokset vuodesta 1968 lähtien. Viiden vuosikymmenen aikana rekisterin piirissä tehtiin kaikkiaan 16 641 maksansiirtoa 14 515 lapselle. Tuloksia tarkasteltiin kolmessa ajanjaksossa.

Maksansiirteiden viisivuotisennuste oli 65 % ennen vuotta 2000, 75 % vuosina 2000–2009 ja 79 % vuodesta 2010 lähtien. Vastaavina ajanjaksona eläviltä luovuttajilta saatujen siirteiden käyttö lisääntyi huomattavasti. Elävien luovuttajien käyttäminen jakautui Euroopan sisällä epätasaisesti, ja 92 % näistä siirroista tehtiin vain seitsemän eri valtion alueella. Maksansiirteiden ennustetta heikensivät merkittävästi potilaan alle vuoden ikä siirtohetkellä ja yli kuuden tunnin iskemia-aika. Valtaosa siirteistä menetettiin lapsuudessa ja niistä puolet ensimmäisen vuoden aikana elinsiirron jälkeen. Hieman yllättäen teini-ässä tehtyjen siirtojen pitkäaikaisennuste oli muita huonompi, ja 25 % siirteistä menetettiin transition jälkeen aikuisiässä. Maksansiirteiden puoliintumisaika oli koko kohortissa 31 vuotta, mutta 41 vuotta niillä potilailla, jotka selviytyivät vähintään yhden vuoden elinsiirrosta. Lasten maksansiirtojen pitkäaikaistulokset ovat hyvät, mutta tällä vuosituohannella ne ovat kehittyneet vähemmän. Tuloksia on mahdollista parantaa suuntaamalla erityinen huomio alle yksivuotiaisiin potilaisiin sekä teini-ikä ja sen jälkeen transition mukanaan tuomiin haasteisiin. (de Ville de Goyet J ym. *Hepatology* 2021, doi: 10.1002/hep.32223)

Hirschsprungin taudin vaikeuden vaikutus pitkäaikaisennusteeseen

Hollantilaisessa kansallisessa tutkimuksessa vertailtiin Hirschsprungin taudin pitkäaikaistuloksia potilailla, joilta oli poistettu paksusuolen loppuosa, vasen paksusuoli tai koko paksusuoli riippuen aganglionoottisen suolenosan pituudesta. Ryhmien keskimääräinen ikä tutkimushetkellä oli 17, 21 ja 16 vuotta. Yleisesti ottaen ulosteen pidätyskyvyssä ei todettu eroja. Vetsien ulosteen karkailu oli kuitenkin koko paksusuolen poiston jälkeen yleisempää, ja ummetusta esiintyi eniten paksusuolen loppuosan poiston jälkeen. Kokonaiselämänlaatu oli samankaltaista kaikissa ryhmissä, mutta koko paksusuolen poiston jälkeen potilaat arvioivat fyysisen elämän laadun muita huonommaksi. (Verkuilj SJ ym. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021, doi: 10.1097/MPG.0000000000003355)



MIKKO PAKARINEN
Uusi lastensairaala, HUS

Yli 3 vuoden hyöty HRD-positiivisilla potilailla riskiryhmästä riippumatta *

Lynparza yhdessä bevasitumabin kanssa 1L ylläpitohoitona potilailla (FIGO III-IV, HGEOC), joilla on positiivinen HRD status ja hoitovaste platinapohjaiselle solunsalpaajahoidolle.² Mediaani PFS 37,2 kk (vs. bevasitumabi 17,7 kk); HR 0,33 95% CI: 0,25-0,45^{2,3}

* Matalamman riskin potilailla mediaani PFS NR (vs. bevasitumabi 22,1 kk); HR 0,15 95% CI: 0,07-0,30⁴
* Korkeamman riskin potilailla mediaani PFS 36,0 kk (vs. bevasitumabi 16,0 kk); HR 0,39 95% CI: 0,28-0,54⁴

VALMISTEYHTEENVETOLYHENNELMÄ

LYNPARZA (olaparibi) 100 mg ja 150 mg tabletti.
LYNPARZA (olaparibi) 50 mg kapseli.

Tabletin käyttöaiheet: Munasarjasyöpä: Lynparza on tarkoitettu monoterapiana 1) pitkälle edennyt (FIGO-levinneisyysasteet III ja IV) korkean pahanlaatuisuustasteen epiteelistä munasarja-, munanjohdin tai primaaria peritoneaalista syöpää sairastavien aikuispotilaiden ylläpitohoitoon, kun potilailla on *BRCA1/2*-mutaatio (ituradan ja/tai somaattinen) ja potilaiden hoitovaste (täydellinen tai osittainen) on säilynyt ensilinjän platinapohjaisen solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen. 2) uusiutunut platinaherkkää korkean pahanlaatuisuustasteen epiteelistä munasarja-, munanjohdin tai primaaria peritoneaalista syöpää sairastavien aikuispotilaiden ylläpitohoitoon, kun potilailla on hoitovaste (täydellinen tai osittainen) platinapohjaiselle solunsalpaajahoidolle. Lynparza on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä bevasitumabin kanssa: pitkälle edennyt (FIGO-levinneisyysasteet III ja IV) korkean pahanlaatuisuustasteen epiteelistä munasarja-, munanjohdin tai primaaria peritoneaalista syöpää sairastavien aikuispotilaiden ylläpitohoitoon, kun potilaiden hoitovaste (täydellinen tai osittainen) on säilynyt platinapohjaisen solunsalpaajahoidon ja bevasitumabin yhdistelmällä annetun ensilinjän hoidon jälkeen ja potilaiden syöpään liittyy positiivinen HRD-status (homologous recombination deficiency) määriteltynä joko *BRCA1/2*-mutaation ja/tai genomien epävakauden perusteella. **Rintasyöpä:** Lynparza on tarkoitettu monoterapiana aikuispotilailla, joilla on ituradan *BRCA1/2*-mutaatioita ja HER2-negatiivinen paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä. Edellytyksenä on, että potilaat ovat aiemmin saaneet antisykliniä ja taksonia joko (esittään)nnähoitona tai metastasoituneen taudin hoitoon, paitsi jos nämä hoidot eivät ole suoluneet potilaalle. Jos potilaalla on hormonireseptori-positiivinen (HR-positiivinen) rintasyöpä, edellytetään myös, että tauti on edennyt aiemman hormonihoidon aikana tai että potilas ei sovellu saamaan hormonihoitoa. **Haiman adenokarsinoma:** Lynparza on tarkoitettu monoterapiana ylläpitohoitoon aikuispotilailla, joilla on ituradan *BRCA1/2*-mutaatioita ja metastasoitunut haiman adenokarsinoma ja joilla tauti ei ole edennyt ensilinjän solunsalpaajahoidon annettua vähintään 16 viikon pituisen platinahoidon jälkeen. **Eturauhassyöpä:** Lynparza on tarkoitettu monoterapiana aikuispotilailla, joilla on metastasoitunut kastroaioresistentti eturauhassyöpä ja *BRCA1/2*-mutaatioita (ituradan ja/tai somaattisia) ja joilla tauti on edennyt aiemman uutta hormonaalista lääkeainetta sisältäneen hoidon jälkeen. **Kapselin käyttöaihe:** Lynparza on tarkoitettu monoterapiana uusiutunutta platinaherkkää korkean pahanlaatuisuustasteen seroosia epiteelistä munasarja-, munanjohdin tai primaaria peritoneaalista syöpää sairastavien aikuispotilaiden ylläpitohoitoon, kun potilailla on *BRCA* mutaatio (ituradan ja/tai somaattinen) sekä hoitovaste (täydellinen tai osittainen vaste) platinapohjaiselle solunsalpaajahoidolle. **Annostus ja antotapa:** Lynparza hoidon aloittavan ja hoitoa seuraavan lääkärin tulee olla perehtynyt syöpälääkkeiden käyttöön. Lynparza tablettivalmisteen suositeltu annos on 300 mg (kaksi 150 mg:n tablettia) kaksi kertaa vuorokaudessa, mikä vastaa 600 mg:n kokonaisvuorokausiannosta. Lynparza-tablettilääkitystä käyttäville annoksen pienentämistä varten on saatavilla 100 mg:n tabletti. Suositeltu kapseliannos on 400 mg (kahdeksan kapselia) kaksi kertaa vuorokaudessa, mikä vastaa 800 mg:n kokonaisvuorokausiannosta. **Tärkeitä eroja Lynparza-tablettien ja -kapseleiden annostuksessa:** Lynparza-tablettien (100 mg ja 150 mg) sijasta ei pidä käyttää Lynparza-kapseleita (50 mg) suoraan näiden lääkemuojojen sisältämien milligrammamäärien mukaan, koska lääkemuojojen annostukset ja hyötysuodet eroavat toisistaan. Sen vuoksi on noudatettava kummankin lääkemuojojen omia annossuosituksia. Potilaiden, joilla on uusiutunut platinaherkkää (PSR) korkean pahanlaatuisuustasteen epiteelinen munasarjasyöpä, munanjohdinsyöpä tai primaari peritoneaalinen syöpä ja joilla on hoitovaste (täydellinen tai osittainen) platinapohjaiselle solunsalpaajahoidolle, on aloitettava Lynparza hoito viimeistään 8 viikon kuluttua viimeisen platinasta sisältävän hoitoannoksen jälkeen. Hoito voidaan keskeyttää tai annosta pienentää haittavaikutusten vuoksi (ks. tarkemmin valmisteyhteenvedo). Koska ruoka vaikuttaa olaparibi-kapseleiden imeytymiseen, on potilaiden otettava Lynparza aikaisintaan yhden tunnin kuluttua syömisestä ja heidän suositellaan olevan syömättä 2 tuntia lääkkeen ottamisen jälkeen. Lynparza-tabletti voidaan ottaa aterioista riippumatta. Keskiarvoa munaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla annosta on pienennettävä (ks. tarkemmin valmisteyhteenvedo). Lisäksi on potilaiden muutuisten toimintaa ja haittavaikutuksia seurattava tarkasti. Lynparza-valmistetta ei suositella

käytettäväksi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, loppuvaiheen munuais-sairaus tai vaikea maksan vajaatoiminta. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. Imety. **Varoitukset:** Hematologisen toksisuuden. Potilaiden Lynparzaa hoitoa ei saa aloittaa, ennen kuin potilaat ovat toipuneet aiemman syöpähoitoon aiheuttamasta hematologisesta toksisuudesta. Täydellisen veren kuvan tutkimista suositellaan hoidon aloitusvaiheessa ja jatkossa kerran kuukaudesta hoidon ensimmäisten 12 kuukauden aikana sekä tämän jälkeen määräajoin kaikkien parametrien kliinisesti merkittävien muutosten seuraamiseksi. Jos potilaalle kehittyy vaikea hematologinen toksisuus tai riippuvuutta verensiirroista, on Lynparza hoito keskeytettävä. Jos veriarvot ovat edelleen kliinisesti poikkeavia 4 viikon kuluttua Lynparza hoidon keskeyttämisen jälkeen, suositellaan luuydintutkimusta ja/tai veren sytogeneettistä analyysiä. **Myelodysplastinen oireyhtymä / Akutti myeloinen leukemia.** Myelodysplastisen oireyhtymän / akuutin myeloksen leukemian (MDS/AML) kokonaisilmaantuvuus kliinisissä tutkimuksissa Lynparza-monoterapiaa saaneilla potilailla, pitkän aikavälin elossaolosuoranta mukaan lukien, oli < 1,5%. Ilmaantuvuus oli suurempi uusiutunutta platinaherkkää *BRCA*-mutatoitunutta munasarjasyöpää sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet vähintään kahta aiemman linjan platinapohjaista solunsalpaajahoidoa ja joita seurattiin viiden vuoden ajan. Suurin osa näistä tapauksista johti kuolemaan. Epäiltäessä MDS:ää/AML:ää, on potilas ohjattava hematologille jatkokäytökseen. Jos pitkittyneen hematologisen toksisuuden vuoksi tehtävien tutkimusten jälkeen MDS/AML-diagnosi varmistuu, Lynparza-hoito on lopetettava ja potilasta on hoidettava asianmukaisesti. **Pneumoniitti.** Alle 1,0 %:lla potilaista, jotka ovat saaneet kliinisissä tutkimuksissa Lynparza-valmistetta, on ilmoitettu pneumoniittia, kuolemaan johtaneet tapaukset mukaan lukien. Lynparza hoito on keskeytettävä ja tutkimuksen on aloitettava välittömästi, jos potilaalle ilmaantuu uusia tai pahenevia hengitysoireita, kuten hengenahdistusta, yskää ja kuumetta, tai todetaan poikkeava löydös rintakehän radiologisessa tutkimuksessa. Lynparza hoito on keskeytettävä ja potilasta on hoidettava asianmukaisesti, jos pneumoniittidiagnosi varmistuu. **Yhteisvaikutukset:** **Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset.** Myelosuppressiivisen toksisuuden tehostumista ja pitkittymistä on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa olaparibilla yhdistelmän muiden syöpälääkevalmisteiden kanssa, mukaan lukien DNA-ta vaurioittavat aineet. Monoterapiana käytetyn Lynparza valmisteen suositeltu annos ei sovi käytettäväksi yhdistelmähoitona myelosuppressiivisten syöpälääkevalmisteiden kanssa. **Farmakokineettiset yhteisvaikutukset.** Lynparza-valmisteen samanaikaista käyttöä CYP3A -isoentsyymin tunnettujen voimakkaiden tai keskivahvojen induktorien kanssa ei suositella. Lynparza-valmisteen samanaikaista käyttöä CYP3A-isoentsyymin tunnettujen voimakkaiden tai keskivahvojen estäjien kanssa ei suositella. Lynparza-annosta on pienennettävä, jos voimakkaita tai keskivahvoja CYP3A -estäjiä on käytettävä samanaikaisesti (ks. tarkemmin valmisteyhteenvedo). On myös suositeltavaa välttää greippimehun juomista Lynparza-hoidon aikana koska se on CYP3A-estäjä. **Olaparibin vaikutus muihin lääkkeisiin.** Asiaankuuluvaa kliinistä seurantaa suositellaan potilailla, jotka saavat samanaikaisesti olaparibia ja CYP3A-substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen marginaali. Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä, jos niitä käytetään samanaikaisesti olaparibin kanssa. Asiaankuuluvaa kliinistä seurantaa suositellaan potilailla, jotka saavat samanaikaisesti P-gp:n substraatteina toimivia lääkevalmisteita. Varovaisuutta on noudatettava erityisesti, jos olaparibia annetaan yhdistelmänä minkä tahansa statiinin kanssa. Muut, ks. valmisteyhteenvedo. **Raskaus ja imety:** Lynparza valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Lynparza valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana eikä imettäviä saa kuukauteen viimeisen Lynparza annoksen ottamisen jälkeen. **Vaikutus ajokykyyn:** Lynparza vaikuttaa kohtalaisesti kykyyn ajaa autoa ja käyttää koneita. **Haittavaikutukset:** Hyvin yleiset haittavaikutukset: anemia, neutropenia, leukopenia, trombosytopenia, heikentynyt ruokahalu, päänsärky, heitehuumaus, makuuain muutokset, yskä, hengenahdistus, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, dyspepsia, väsymys. Yleiset haittavaikutukset: lymfositopenia, veren kreatiiniarvon suureneminen, ylivätsäkipu, ihottuma, suutulehdus. Ks. tarkemmin valmisteyhteenvedo. **Tabletti pakkaus, hinta ja korvattavuus (vh + alv) 1.4.2022 alkaen:** 100 mg 56 tablettia 2903,75€ ja 150 mg 56 tablettia 2903,75€. Reseptilääke. Rajoitetusti erityiskorvattava ensilinjän ja uusiutuneen munasarjasyövän hoidossa sekä munasarjasyövän yhdistelmäkäytössä (151T). Rajoitetusti peruskorvattava rintasyövässä (389). Ei sv-korvattavuutta eturauhassyövän tai haiman adenokarsinoman hoidossa. Pohjautuu 11.11.2021 päivätyn valmisteyhteenvedon. Lisätietoja: AstraZeneca Oy, Itsehallintokuja 6, 02600 Espoo, puh. 01023 010, www.astrazeneca.fi FI-8528-03-22-ONC



Kannabis ja vastasyntynyt

Raskaudenaikaisen kannabiksen käytön todettiin liittyvän muun muassa pienentyneeseen syntymäpainoon, ennenaikaiseen synnytykseen, vastasyntyneiden pienikokoisuuteen ja tehohoitoon sekä vähäisiin Apgar-pisteisiin.

Lähes 60 000 potilasta ja 16 tutkimusta käsittänyt systemoitu katsaus ja meta-analyysi selvitti äidin raskaudenaikaisen kannabiksen käytön vaikutuksia vastasyntyneisiin lapsiin. Kannabiksen käytön yleisyys vaihtelee maasta ja ikäluokasta riippuen, mutta laillistamisen myötä käytön katsotaan yleistyneen ainakin Yhdysvalloissa myös raskaana olevien keskuudessa. Aiemmissa tutkimuksissa otoskoot olivat usein pieniä ja tulokset kannabiksen raskaudenaikaisen käytön vaikutuksista vastasyntyneisiin epäselviä ja osin vastakkaisia.

Nyt julkaistun katsauksen vahvuudeksi katsottiin, että valtaosa tutkimuksista oli tuoreita ja heijasti nimenomaan nyt markkinoilla olevien kannabistuotteiden vaikutuksia. Katsauksen perusteella tutkijat totesivat raskaudenaikaisen kannabiksen käytön liittyvän merkitsevästi useisiin tutkittuihin haittoihin vastasyntyneille ja uuden ajantasaisen tiedon mahdollistavan osaltaan myös haittojen ehkäisytyötä. (Marchand G ym, JAMA Network Open 2022;5:e2145653, Skelton K ym. JAMA Network Open 2022;5:e2145666)

Munasarjojen poiston vaikutus kokonaiskuolleisuuteen

Munasarjojen ja munajohtimien poiston kohdunpoiston yhteydessä katsotaan vähentävän myöhempää munasarjasyövän riskiä. Toisaalta varsinkin ennen menopaussia toimenpide johtaa munasarjojen hormonituotannon yhtäkkiseen heikkenemiseen ja munasarjojen poisto on liitetty myös suurentuneeseen myöhempään kokonaiskuolleisuuteen. Menopauassin jälkeenkin munasarjat tuottavat yhä androgeeneja, minkä merkitys on edelleen ainakin osin kiistanalainen.

Nyt julkaistussa kanadalaisessa yli 200 000 hyvänlaatuisista syistä 30–70-vuotiaana tehtyä kohdunpoistoa käsittäneessä kohorttitutkimuksessa selvitettiin munasarjojen ja munajohtimien samanaikaisen poiston vaikutusta kokonaiskuolleisuuteen ja syöpäkuolleisuuteen eri ikäryhmissä. Alle 50-vuotiaana tehty toimenpide liittyi merkitsevästi lisääntyneeseen kokonaiskuolleisuuteen, kun taas yli 50-vuotiaana

tehty toimenpide taas näytti jopa vähentävän kokonaiskuolleisuutta.

Päätelmissään kirjoittajat kannustivat varovaisuuteen harkittaessa munasarjojen ja -johtimien poistoa ennen menopaussia, mikäli toimenpiteelle ei ole selvää aiheutta. Tätä vanhemmilla toimenpide sen sijaan ei vaikuttanut kielteisesti kokonaiskuolleisuuteen ja näytti vähentävän selvästi munasarjasyövän riskiä. (Cusimano M ym. BMJ 2021;375:e067528)

Raskaudenaikaisen koronainfektion ajankohdan vaikutus sikiöön

Koronainfektio on liitetty ainakin lisääntyneeseen ennenaikaisen synnytyksen ilmaantuvuuteen sekä ylipäätään suurempaan pre-eklampsian ilmaantuvuuteen – varsinkin oireisissa infektioiden. Sen sijaan oletettava aiemman tai ylipäätään raskauden aikana sairastetun koronainfektion mahdollinen vaikutus raskauteen ja sikiöön on edelleen ainakin osittain epäselvää.

Yhdysvaltalaisia sairaaloiden potilasrekistereitä hyödyntänyt takautuva kohorttitutkimus käsitti noin 900 raskauden eri kolmanneksissa koronainfektion saanutta ja noin 18 000 raskauden aikana ainakin yhden negatiivisen koronanäytteen antanutta. Kukaan tutkittavista ei ollut saanut koronarokotetta. Jo ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikainen koronainfektio näytti liittyvän sekä suurempaan ennenaikaisen synnytyksen että kohtukuoleman riskiin. Suurin osa tutkittavista sairasti infektion lievänä tai keskivaikeana, eikä koronainfektion vakavuudella havaittu yhteyttä raskauden keston. Varhain saatu tartunta sen sijaan näytti voimakkaimmin ennustavan lyhyempää raskauden kestoa.

Kirjoittajat tulkitsivat koronainfektion lisäävän ennenaikaisen synnytyksen riskiä riippumatta kliinisen taudin vakavuudesta ja tulosten yhä korostavan koronarokotuksen tärkeyttä myös raskaana olevilla. (Piekos S ym. Lancet Digit Health 2022;4:e95)



ILKKA KALLIALA
HUS Naistensairaala

ANTAA AIKAA

Edenneen munuaiskarsinooman yhdistelmähoidot



OPDIVO ja YERVOY
yhdistelmähoidona ensilinjan hoidoksi
kohtalaisen/huonon ennusteen
edenneeseen munuaiskarsinoomaan.

OPDIVO yhdistelmähoidona
kabotsantinibin kanssa
ensilinjan hoidoksi edenneeseen
munuaiskarsinoomaan.

OPDIVO + **YERVOY**
(nivolumabi) (ipilimumabi)

OPDIVO + kabotsantinibi
(nivolumabi)

Opdivo monoterapia ja yhdistelmähoido eri syöpätyyppien hoitoon¹



1. linjassa Opdivo + Yervoy kahden platinapohjaisen kemoterapiajakson kanssa etäpesäkkeiseen ei-pieni-soluiseen keuhkosyöpään, kun kasvaimessa ei ole herkistävää EGFR-mutuaatiota tai ALK-translokaatiota.
2. linjassa Opdivo paikallisesti edenneeseen tai etäpesäkkeiseen ei-pienisoluiiseen keuhkosyöpään solunsalpaajahoidon jälkeen.



Opdivo leikkaukseen soveltumattoman, edenneen, uusiutuneen tai etäpesäkkeisen ruokatorven levyepiteelikarsinoomaan aiemman fluoropyrimidiini- ja platinapohjaisen yhdistelmäsolunsalpaajahoidon jälkeen. Ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän liittämissä hoitoon, kun potilaalla on patologista jäännöstautia neoadjuvantti kemoterapian jälkeen.



Opdivo + Yervoy aiemman fluoropyrimidiinipohjaisen yhdistelmäsolunsalpaajahoidon jälkeen etäpesäkkeiseen kolorektaalisyöpään, johon liittyy DNA:n kopiovirheen korjaus- eli MMR-järjestelmän geenien puutteellinen toiminta (dMMR) tai mikrosatelliitti-instabiliteetti (MSI-H)



1. linjassa Opdivo + Yervoy kohtalaisen tai huonon ennusteen edenneeseen edenneeseen munuaiskarsinoomaan ja Opdivo ja kabotsantinibi edenneeseen munuaiskarsinoomaan. 2. linjassa Opdivo edenneeseen munuaiskarsinoomaan aiemman hoidon jälkeen.



1. linjassa Opdivo fluoro-pyrimidiini ja platinapohjaisen yhdistelmäsolunsalpaajahoidon kanssa HER2-negatiiviseen edenneeseen tai etäpesäkkeiseen mahalaukun, ruokatorvi-mahalaukkurajan tai ruokatorven adenokarsinoomaan, kun kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen CPS-pistemäärä on ≥ 5 .



2. linjassa Opdivo paikallisesti edenneeseen leikkaukseen soveltumattomaan tai etäpesäkkeiseen uroteelikarsinoomaan, kun aikaisempi platinaa sisältänyt hoito ei ole tehonnut.



Opdivo imusolmukkeisiin levinneen tai etäpesäkkeisen melanooman liittämissä hoitoon (täydellisen poistoleikkauksen jälkeen). Monoterapiana tai yhdistelmähoidona Opdivo + Yervoy edenneen melanooman hoitoon.



1. linjassa Opdivo + Yervoy leikkaukseen soveltumattoman keuhkopussin pahanlaatuisen mesoteliomaa.



2. linjassa Opdivo uusiutuneen tai refraktarisen klassisen Hodgkinin lymfooman hoitoon autologisen kantasolujen siirron (ASCT) sekä brentuksimabivedotiinihoidon jälkeen.



2. linjassa Opdivo pään ja kaulan alueen uusiutuneeseen tai etäpesäkkeiseen levyepiteelisyöpään platinapohjaisen hoidon jälkeen.



Meta-analyysistä lisävaloa rintasyövän endokriiniseen liittämissähoitoon

Aromataasin estäjien tiedetään olevan tamoksifeenia tehokkaampia postmenopausaalisten rintasyöpäpotilaiden liittämissähoitoon mutta premenopausaalisilla potilailla niitä voidaan käyttää vain yhdistettynä munasarjojen suppressioon. Viimeisen parinkymmenen vuoden aikana useampi tutkimus on pyrkinyt selvittämään, olisiko aromataasin estäjä tehokkaampi kuin tamoksifeeni myös premenopausaalisilla naisilla, kun hoito yhdistetään munasarjasuppressioon mutta tulokset ovat olleet ristiriitaisia.

EBCTCG-työryhmä on tehnyt meta-analyysin, joka käsittelee neljä laajaa satunnaistettua tutkimusta (ABCSG XII, SOFT, TEXT, HOBEO) ja yhteensä 7030 potilasta. Tutkimuksissa potilaat saivat endokriinisenä liittämissähoitona joko aromataasin estäjää tai tamoksifeenia yhdistettynä kemialliseen tai kirurgiseen kastratioon. Tutkimukset erosivat toisistaan muun muassa käytetyn aromataasin estäjän (letrosoli vs anastrotsoli vs eksemestaani), munasarjasuppressiion muodon (gosereliini vs triptoreliini vs kirurgia), ja hoidon keston (5 v vs 3 v) osalta. Kun keskimääräinen seuranta-aika oli kahdeksan vuotta aromataasin estäjähoitoa saaneilla potilailla todettiin vähemmän taudin uusiutumia kuin tamoksifeenihoitoa saaneilla (absoluuttinen riskin vähenemä 3 % viiden vuoden ja kymmenen vuoden kuluttua). Huomattava osa hyödyistä tuli esiin ensimmäisen neljän vuoden aikana, jonka jälkeen ero pysyi samana. Ero nähtiin sekä paikallisuusiutumien että etäpesäkkeiden osalta. Uusia eroja haittavaikutuksissa ryhmien välillä ei havaittu; aromataasin estäjähoitoa saaneilla esiintyi enemmän murtumia, ja tamoksifeeniä saaneilla todettiin enemmän kohdun limakalvon muutoksia kuten polyypppeja.

Vaikka tauti uusiutumien osalta nähtiin eroa, ei rintasyöpäkuolleisuudessa tai kokonaiskuolleisuudessa ollut eroa. Tämä saattaa selittyä vielä verraten lyhyellä seuranta-ajalla huomioiden hormonireseptoripositiivisten rintasyöpien mahdollisuus uusiutua tai levitä pitkänkin seuranta-ajan kuluttua. (EBCTCG-ryhmä Lancet Oncol 2022; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00758-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00758-0))

CAR-T-soluterapiaa jopa intensiivihoidon sijaan?

Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooma paranee valtaosalla potilaista ensilinjan R-CHOP-pohjaisella hoidolla, mutta potilailla, joiden tauti uusiutuu, ennuste on huono. Toisen linjan standardihoitona pidetään

immunokemoterapiahoitoa yhdessä autologisella kantasolusiirrolla tuetun intensiivisen solunsalpaajahoidon kanssa. CAR-T-soluhoito (aksikabtageneeniloleuseeli, tisageenilekuseeli) on aiemmin osoitettu tehokkaaksi uusiutuneen tai aiemmin hoidolle reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa myöhemmissä hoitolinjoissa, joten on ollut odotettavissa, että sen tehoa tutkitaan myös toisen linjan hoitona ja intensiivihoidon verrattuna.

Kolmannen vaiheen ZUMA-7-tutkimuksessa yhteensä 359 potilasta satunnaistettiin saamaan joko edellä kuvattua standardihoitoa tai CAR-T-soluhoitoa (aksikabtageneeniloleuseeli) ilman siltahoitoa. Potilaila oli takana yksi edeltävä hoitolinja, ja tälle hoitolinjalle ei joko saatu hoitovastetta tai tauti oli uusiutunut 12 kuukauden aikana hoidon päättymisestä. Keskimääräinen seuranta-aika oli 24,9 kuukautta. Tauditon aika oli pidempi CAR-T-soluhoitoa saaneilla kuin standardihoitoa saaneilla (8,3 kk vs 2 kk). Välianalyysin perusteella arvioitu kokonaiselossaolo-osuus kahden vuoden kuluttua oli 61 % CAR-T-soluhoitoa saaneilla ja 52 % standardihoitoa saaneilla. Huomiota tutkimuksessa herätti mahdollisuus saada CAR-T-soluvalmiste käyttöön keskimäärin jopa 13 vuorokauden aikana T-solujen keruusta.

Toista hoitolinjaa tarvitsevia potilaita osallistui myös BELINDA-tutkimukseen, jossa hoitona oli joko edellä kuvattu standardihoito tai CAR-T-soluvalmiste (tisageenilekuseeli). Yhteensä 322 potilasta satunnaistettiin, ja CAR-T-soluhoitoa saaneilla siltahoito oli sallittu. CAR-T-soluryhmässä oli standardihoitoryhmää enemmän potilaita, joilla oli aggressiivinen taudinkuva. Kun seuranta-aika oli kymmenen kuukautta, keskimääräinen tauditon aika oli molemmissa ryhmässä kolme kuukautta ja hoitovasteita saavutettiin molemmissa ryhmässä saman verran.

Näiden kahden eri tutkimuksen toisistaan poikkeavien tulosten on arveltu johtuvan muun muassa siltahoidon eroista sekä rekrytoitujen potilaiden erilaisesta tautikuormasta. (Locke F. L. ym. N Engl J Med 2022;640:654, Bishop M. R. ym. N Engl J Med 2022; 629:639)



ANNIKA PASANEN
HYKS Syöpäkeskus

VALMISTEYHTEENVEDON LYHENNELMÄ

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

Käyttöaiheet: OPDIVO on tarkoitettu aikuisille: • edenneen melanooman (jota ei voida kirurgisesti poistaa tai joka on metastasoinut) hoitoon monoterapiana tai yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa • melanooman liittänoishoitoon, kun melanooma on levinnyt imusolmukkeisiin tai kyseessä on metastattinen sairaus ja kun potilaalle on tehty täydellinen poistoleikkaus • paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon monoterapiana solunsalpaajahoidon jälkeen • etäpesäkkeisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon yhdistelmähoitona ipilimumabin ja platinapohjaisen hoidon aikana, kun kasvaimen ei ole herkkävää EGFR-mutaatiota tai ALK-translokaatiota • yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa ensilinjän hoidoksi aikuisille leikkaukseen soveltumattomaan keuhkopussin pahanlaatuisen mesotelioomaan • edenneen munuaissarkinoman hoitoon aiemman hoidon jälkeen • yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa ensilinjän hoidoksi kohtalaisen/huonon ennusteen edenneeseen munuaissarkinomaan • yhdistelmähoitona kabotsantiinin kanssa ensilinjän hoidoksi edenneeseen munuaissarkinomaan • uusiutuneen tai refraktarisen klassisen Hodgkinin lymfooman hoitoon autologisen kantasolun siirron (ASCT) sekä brentuksimabivodotinihoidon jälkeen • edenneen pään ja kaulan alueen uusiutuneen tai etäpesäkkeisen levyteiteisyövän hoitoon kun syöpä etenee platinapohjaisen hoidon aikana tai sen jälkeen • paikallisesti edenneen leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinoman hoitoon silloin, kun aikaisempi platinaa sisältänyt hoito ei ole tehonnut • yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa aiemman fluoropyrimidiinipohjaisen yhdistelmäsolunsalpaajahoidon jälkeen sellaisen aikuisten etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän hoitoon, johon liittyy DNA:n kopiovirheenkorjaus- eli MMR-järjestelmän geenien puutteellinen toiminta (dMMR) tai mikrosatelliitti-instabiilitteetti (MSI-H) • leikkaukseen soveltumattoman, edenneen, uusiutuneen tai etäpesäkkeisen ruokatorven levyteiteelikarsinoman hoitoon aiemman fluoropyrimidiini- ja platinapohjaisen yhdistelmäsolunsalpaajahoidon jälkeen • ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän liittänoishoitoon, kun potilaalla on patologista jäännöstautia aiemman neoadjuvantin kemosaidehoidon jälkeen • yhdistelmähoitona fluoropyrimidiini ja platinapohjaisen yhdistelmäsolunsalpaajahoidon kanssa ensilinjän hoidoksi HER2-negatiivisen edenneen tai etäpesäkkeisen mahalaukun, ruokatorvi-mahalaukkurajan tai ruokatorven adenokarsinomaan, kun kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen CPS-pistemäärä on ≥ 5 . **Ehto:** Hoidon aloittavan ja sitä valovan lääkärin on oltava syövän hoitoon perehtynyt erikoislääkäri. Potilaat valitaan saamaan valmistetta PD-L1-igandin ilmentymisen perusteella, mikäli kyseisessä käyttöaiheessa näin mainitaan. **Annostus:** OPDIVO monoterapiana: Melanooma ja munuaissarkinoma: 240 mg 2 viikon välein tai 480 mg 4 viikon välein. Ruokatorvisyöpä ja ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpä: 240 mg 2 viikon välein tai 480 mg 4 viikon välein ensimmäisten 16 viikon ajan, minkä jälkeen 480 mg 4 viikon välein. Eipienisoluisen keuhkosyövän, klassisen Hodgkinin lymfooman, pään ja kaulan alueen levyteiteisyöpä, uroteelikarsinoma ja ruokatorven levyteiteelikarsinoma: 240 mg 2 viikon välein. OPDIVO yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa: Melanooma: 1 mg/kg yhdessä ipilimumabin kanssa, jota annostellaan 3 mg/kg. Yhdistelmähoitoa annetaan 3 viikon välein 4 ensimmäistä annosta. Tämän jälkeen nivolumabia annostellaan monoterapiana joka 240 mg 2 viikon välein tai 480 mg 4 viikon välein. Keuhkopussin pahanlaatuisen mesotelioma ja MSI-H- tai dMMR-tyyppien kolorektaalisyöpä: 3 mg/kg yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa, jota annostellaan 1 mg/kg. Yhdistelmähoitoa annetaan 3 viikon välein 4 ensimmäistä annosta. Tämän jälkeen nivolumabia annostellaan monoterapiana joka 240 mg 2 viikon välein tai 480 mg 4 viikon välein (vain munuaissarkinoma). Eipienisoluisen keuhkosyövän: 360 mg 30 minuutin kuluessa joka kolmas viikko yhdessä ipilimumabin kanssa, jota annetaan 1 mg/kg 30 minuutin kuluessa joka kuudes viikko, sekä yhdessä platinapohjaisen kemoterapian kanssa, jota annetaan joka kolmas viikko. Kahden kemoterapiajakson jälkeen jatketaan annostuksella 360 mg nivolumabia joka kolmas viikko, sekä ipilimumabia 1 mg/kg joka kuudes viikko. Hoitoa suositellaan, kunnes tauti etenee, ilmaantuu toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä, tai enintään 24 kuukauden ajan potilaille, joiden tauti ei etene. Liittänoishoidossa OPDIVO hoito voi kestää enintään 12 kuukautta. OPDIVO yhdistelmähoitona kabotsantiinin kanssa: Munuaissarkinoma: 240 mg joka toinen viikko (30 minuutin kuluessa) tai 480 mg joka neljäs viikko (60 minuutin kuluessa) yhdessä kabotsantiinin kanssa, jota annetaan 400 mg suun kautta päivittäin. OPDIVO-hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee, ilmaantuu toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä, tai enintään 24 kuukauden ajan potilaille, joiden tauti ei etene. OPDIVO yhdistelmähoitona kemoterapian kanssa: Mahalaukun, ruokatorvi-mahalaukkurajan tai ruokatorven adenokarsinoma: 360 mg 30 minuutin kuluessa yhdessä fluoropyrimidiini- ja platinapohjaisen yhdistelmäsolunsalpaajahoidon kanssa joka kolmas viikko tai 240 mg 30 minuutin kuluessa yhdessä fluoropyrimidiini- ja platinapohjaisen yhdistelmäsolunsalpaajahoidon kanssa joka toinen viikko. Hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee, ilmaantuu toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä, tai enintään 24 kuukauden ajan potilaille, joiden tauti ei etene.

Vasta-aiheet: Yliherkkyyks vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. **Varoitukset:** Immuunivälitteisiä haittavaikutuksia on havaittu enemmän nivolumabi- ja ipilimumabi-yhdistelmähoitoiden kuin nivolumabi-monoterapian yhteydessä. Immuunivälitteisiä haittavaikutuksia on havaittu yhtä paljon OPDIVO-hoidon ja kabotsantiinin yhdistelmähoitoiden kuin nivolumabimonoterapian yhteydessä. Useampaan kuin yhteen elinjärjestelmään vaikuttavia immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia voi ilmetä samanaikaisesti. Yhdistelmähoitossa on potilaita seurattava sydämeen ja keuhkoihin liittyvien haittavaikutusten varalta jatkuvasti sekä elektrokardiografian ja kuivumisen kliinisten merkien ja oireiden sekä laboratorioravintojen huononemisen varalta ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen aikana. Nivolumabi- ja ipilimumabi-yhdistelmähoito tulee keskeyttää, jos hengenvaarallisia tai uusiutuvia sydämeen ja keuhkoihin liittyviä haittavaikutuksia ilmenee. Potilaita on seurattava jatkuvasti (vähintään 5 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen), sillä haittavaikutus voi tulla missä vaiheessa yhdistelmähoitoa hyvänsä tai vasta sen päätyttyä. Haittavaikutuksen vakavuuden perusteella nivolumabihoidon, nivolumabi- ja ipilimumabi-yhdistelmähoito tai nivolumabi-kabotsantiini-yhdistelmähoito on keskeytettävä ja annettava kortikosteroideja. Nivolumabihoidon ja yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi, jos yksikään vakava immuunivälitteinen haittavaikutus uusiutuu tai on hengenvaarallinen. Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu vaikeita infuusioreaktioita nivolumabi-monoterapian tai nivolumabi- ja ipilimumabi-yhdistelmähoitoiden yhteydessä. Vaikeissa tai henkeäuhkaavissa infuusioreaktiotapauksissa nivolumabi-infuusiota tai nivolumabi- ja ipilimumabi-infuusiota täytyy keskeyttää ja antaa asianmukaista lääketieteellistä hoitoa. **Klassinen Hodgkinin lymfoma:** Nivolumabihoidon saattaa lisätä vaikeaa astetta ja akuutin käänneishylynnän ja kuoleman riskiä, jos sitä annetaan ennen allogenista hematopoiettiinien kantasolujen siirtoa tai sen jälkeen. Lääkärien tulee huomioida nivolumabin viivästyntä vaikutuksen alkaminen ennen hoidon aloittamista potilaille, joilla on nopeasti etenevä sairaus sekä potilaille, joilla on huonompi ennuste ja/tai aggressiivinen sairaus tai ruokatorven levyteiteelikarsinoma. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa iäkkäitä potilaita (≥ 65 vuotta). Valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tutkimustiedon puuttuessa nivolumabia ja nivolumabi-yhdistelmähoitoa tulee käyttää varoen erityisyryhmille (ks. valmisteyhteenveto). Ks. valmisteyhteenvetosta indikaatiokohtaiset lisätiedot erityisyryhmistä, joille hoitoa on käytettävä varoen vähäisen tutkimustiedon takia. **Yhteisvaikutukset:** Systemisten kortikosteroidien ja muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttöä ennen nivolumabihoidon 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, erittykö nivolumabi ihmisen rintamaito. Nivolumabin vaikutusta miehen ja naisen hedelmällisyyteen ei tiedetä. **Haittavaikutukset:** Nivolumabihoidon ja nivolumabi- ja ipilimumabi-yhdistelmähoitoin liittyy immuunivälitteisiä haittavaikutuksia. Immuunivälitteiset haittavaikutukset hävisivät useimmissa tapauksissa oikeanlaisella lääkehoidolla. Nivolumabia monoterapiana saaneiden potilaiden hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat: ylähengitystieinfektio, ruokahalun väheneminen, päänsärky, hengenahdistus, yskä, ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatskipu, ummetus, ihottuma (toisinaan rakkulainen), kutina, muskuloskeletaaliset kiput, artralgia, uupumus, pyreksia, lymfosytopenia, hyperglykemia, anemia, lisääntynyt ASAT, hyponatremia, hypoalbuminemia, lisääntynyt alkalinen fosfataasi, lisääntynyt kreatiniini, lisääntynyt ALAT, lisääntynyt lipaasi, hyperkalemia, lisääntynyt amylaasi, hypokalemia, leukopenia, hypomagnesemia, neutropenia, trombosytopenia, hypokalemia, hyperglykemia, hyperkalemia. Nivolumabi- ja ipilimumabi-yhdistelmähoitoa saaneiden potilaiden hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat: ylähengitystieinfektio, kilpirauhasen vajaatoiminta tai liikatoiminta, ruokahalun väheneminen, päänsärky, heitehuimaus, kohonnut verenpaine, hengenahdistus, yskä, koliitti, ripuli, ummetus, oksentelu, pahoinvointi, vatskipu, ihottuma (toisinaan rakkulainen), kutina, kuiva iho, artralgia, uupumus, pyreksia, muskuloskeletaaliset kiput, turvotus (mukaan lukien perifeerinen ödeema), lisääntynyt ASAT, lisääntynyt ALAT, lisääntynyt kokonaiss bilirubiini, lisääntynyt alkalinen fosfataasi, lisääntynyt lipaasi, lisääntynyt amylaasi, lisääntynyt kreatiniini, hyperglykemia, hypoglykemia, lymfosytopenia, leukopenia, trombosytopenia, anemia, hypokalemia, hyperkalemia, hypomagnesemia, hyponatremia. Nivolumabi-kemoterapia-yhdistelmähoitoa saaneiden potilaiden hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat: ylähengitystieinfektio, ruokahalun väheneminen, perifeerinen neuropatia, päänsärky, yskä, ripuli, suulehdus, oksentelu, pahoinvointi, vatskipu, ummetus, käsi-jalkaoireyhtymä, ihottuma, tuki- ja liikuntaelinten kipu, väsymys, kuumuus, turvotus (mukaan lukien perifeerinen ödeema), anemia, trombosytopenia, leukopenia, lymfosytopenia, neutropenia, transaminaasiarvojen suureneminen, lisääntynyt kokonaiss bilirubiini, kohonnut kreatiniini, hyponatremia, hyperkalemia, hypokalemia, hypokalemia, hyperglykemia, hypoglykemia, kohonnut lipaasi, lisääntynyt alkalinen fosfataasi, kohonnut amylaasi. Nivolumabi- ja ipilimumabi-kemoterapia-yhdistelmähoitoa saaneiden potilaiden hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat: kilpirauhasen vajaatoiminta, ruokahalun väheneminen, pahoinvointi, ripuli, oksentelu, ihottuma (toisinaan rakkulainen), kutina, väsymys, anemia, trombosytopenia, leukopenia, lymfosytopenia, neutropenia, lisääntynyt alkalinen fosfataasi, transaminaasiarvojen suureneminen, kohonnut kreatiniini, kohonnut amylaasi, kohonnut lipaasi, hypokalemia, hypomagnesemia, hyponatremia. Nivolumabi-kabotsantiini-yhdistelmähoitoa saaneiden potilaiden hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat: ylähengitystieinfektio, kilpirauhasen vajaatoiminta, kilpirauhasen liikatoiminta, ruokahalun väheneminen, dysgeusia, huimaus, päänsärky, kohonnut verenpaine, dysfonia, dyspnea, yskä, ripuli, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, stomatiitti, vatskipu, dyspepsia, käsi-jalkaoireyhtymä, ihottuma, kutina, muskuloskeletaaliset kiput, artralgia, lihaskouristukset, proteiinivirtsaisuus, väsymys, kuumuus, turvotus, anemia, trombosytopenia, leukopenia, lymfosytopenia, neutropenia, lisääntynyt alkalinen fosfataasi, lisääntynyt ALAT, lisääntynyt ASAT, lisääntynyt kokonaiss bilirubiini, lisääntynyt kreatiniini, lisääntynyt amylaasi, lisääntynyt lipaasi, hypokalemia, hypomagnesemia, hyponatremia, hypokalemia, hyperkalemia, hyperglykemia, hypoglykemia, hypofosfatemia, hyperglykemia, hyperkalemia, hypermagnesemia, hyponatremia, painon lasku. **Muut haittavaikutukset ja lisätiedot:** ks. valmisteyhteenveto.

Pakkaukset ja hinnat: OPDIVO: 4 ml: 591,20 €, 10 ml: 1478,00 €, 24 ml 3547,20 €. YERVOY: 10 ml 4352,28 €; 40 ml 17409,11 €.

Korvattavuus: Ei SV-korvattava.

Lisätiedot: Pharmacia Fennica. Lue valmisteyhteenveto ennen lääkkeen määräämistä. Teksti perustuu valmisteyhteenvetoon (1.2.2022).

Yhteystiedot: Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab, PL 59, 02131 Espoo. Puh. (09) 251 21 230. www.bms.com/fi

Viite: 1. Opdivo valmisteyhteenveto 2022.

Janina Kaislasuo, Kaisu Luiro-Helve ja Oskari Heikinheimo

Hormonaalisen ehkäisyn terveysvaikutukset

Hormonaalinen ehkäisy on ollut käytössä noin 60 vuotta. Perhesuunnittelu on muuttanut maailmaa, koska se on mahdollistanut naisten lisääntymisautonomian ja kouluttautumisen. Ehkäisyn lisäksi valmisteilla on tärkeä asema naisten seksuaaliterveyden ylläpidossa sekä useiden gynekologisten sairauksien ehkäisyssä ja hoidossa. Syöpäsairastavuuden vähenemisen myötä kokonaiskuolleisuus vaikuttaa jopa pienenevän näitä valmisteita käyttävien naisten osalta. Terveyshaitat ovat harvinaisia, sillä riskejä osataan seuloa aktiivisesti. Riskeihin lukeutuvat yhdistelmäehkäisystä johtuva lisääntynyt verisuonitukosriski, jonka hallinnassa korostuu potilasvalinta, sekä kaikkiin valmisteisiin liittyvä käytön aikainen mutta ohimenevä rintasyövän riskin lisääntyminen. Koetut haittavaikutukset, kuten puutteellinen vuotokontrolli, androgeeniset haitat, mielialaoireilu sekä vaikutukset seksuaalisuuteen ovat yleisimpiä. Monipuolistuneen valikoiman myötä valmisteen vaihto on helppoa ja haittavaikutusten hallinta on avainasemassa.

Hormonaalisella ehkäisyllä tarkoitetaan synteettistä estrogeenia ja keltarauhas-hormonia, eli progestiinia sisältäviä yhdistelmävalmisteita sekä pelkkää progestiinia sisältäviä valmisteita. Yhdistelmävalmisteet annetaan joko ehkäisytablettina päivittäin, laastarina viikoittain tai kuukausittain vaihdettavana emätinrenkaana. Progestiini- ja valmisteisiin lukeutuvat päivittäin otettavat minipillerit sekä pitkävaikutteiset 3–6 vuotta vaikuttavat ihonalaiset ehkäisykapselit ja hormonikierukat. Yhdistelmävalmisteita määrätessä yleisen terveydentilan ja tromboosiriskin arviointi korostuu. Mikäli terveys- ja erityisesti tromboosiriski arvioidaan kliinisesti merkittäviksi, valitaan progestiini- ja valmiste. Valmistemuoto on vapaasti valittavissa. Progestiini- ja valmisteiden suosio lisääntyy niiden turvallisuuden ja monipuolistuneen pitkäaikaisia valmisteita sisältävän valikoiman vuoksi.

Ehkäisyhormoneilla terveys- ja haittavaikutuksia

Estrogeenin tehtävänä on parantaa vuotokontrollia ja varmistaa yhdessä progestiinin kanssa ovulaation estyminen. Ehkäisytehon lisäksi

estrogeeneilla on merkitystä useiden hormoni-riippuvaisten gynekologisten sairauksien hoidossa ja ehkäisyssä.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden estrogeeni- na on tavallisesti käytetty synteettistä etinyyli-estradiolia (EE), sillä luonnollisen estradiolin (E2) biologinen aktiivisuus ei suun kautta otettuna riitä ehkäisyvaikutukseen nopean metaboloitumisen vuoksi. EE on estradioliin verrattuna erittäin pitkävaikutteinen hitaan maksametabolian vuoksi. Tämän vuoksi EE on merkittävästi estradiolia tehokkaampi ja sen metaboliset vaikutukset maksassa ovat voimakkaammat. Kliinisesti merkittävin näistä on EE:n vaikutus hyytymistekijöihin. Siten yhdistelmäehkäisyn merkittävät terveysriskit liittyvät ennen kaikkea lisääntyneeseen tromboosiriskiin.

Ehkäisytabletin alkuvuosina EE-annos oli selvästi nykyistä suurempi, 100–150 µg. Lisääntyneen tromboosiriskin seurauksena päivään laskettiin ensin annokseen 50 µg, ja nykyään käytössä on 15–35 µg. Uusimmissa valmisteissa EE-annos on 15–20 µg, ja annoslaskun myötä maksavaikutukset ovat vähenyneet merkittävästi ja käyttöturvallisuus on lisääntynyt. Oikealla potilasvalinnalla tukosriski on nykyvalmisteilla vähäinen (1). Toisaalta

annoslasku saattaa aiheuttaa hypoestrogeenisia haittoja, kuten emättimen limakalvojen kiveytymistä, tiputteluvuotoja sekä vulvodynian riskin lisääntymistä (2).

Estrogeeneilla, myös yhdistelmäehkäisy EE:llä, on ateroskleroosilta suojaavia vaikutuksia verisuonten seinämissä (3). Tromboosi yhdistelmäehkäisyyn käytön aikana näyttää siten olevan akuutti tukostapahtuma, jonka tarkat mekanismit ovat epäselvät ja jonka riski on suurimmillaan valmisteiden käytön alkukuukausina. Käyttötäukojä tulisi tästä syystä välttää (4). Yhdistelmäehkäisy EE lisää ohimenevästi tulehdusmerkkiaineita, mikä yhdessä hyötymistekijöiden lisääntymisen kanssa saattaa se-
littää tromboosiriskin lisääntymisen (5,6). Yhdistelmäehkäisyvalmisteilla on myös vähäinen valmisteerippuvainen epäedullinen vaikutus lipidiprofiiliin (5,7), mutta laajoissa epidemiologisissa tutkimuksissa tällä ei ole ollut kliinistä merkitystä.

EE:n epäedullisia metabolisia vaikutuksia on pyritty kumoamaan kehittämällä metabolisesti neutraaleja estrogeeneja sisältäviä yhdistelmävalmisteita. Uusimmissa valmisteissa on luonnollista estradiolia vastaavia mutta hitaammin metaboloituvia estradiolijohdoksia – estradiolivaleraattia (EV) tai estradiolihemihydraattia (E2H). Näillä valmisteilla on joko vähäinen tai olematon vaikutus veren hyötymistekijöihin, lipideihin ja lievään tulehdukseen (5,6). Vuotokontrollo saattaa olla huonompi näillä valmisteilla heikomman endometriumvaikutuksen vuoksi. Uusin lupaava tulokas on fetaalista alkuperää oleva synteettinen estetroli (E4), joka ei metaboloitu maksassa vaan poistuu elimistöstä virtsan mukana ja siten maksavaikutukset vaikuttavat vähäisiltä (5,8).

Progestiinit ovat heterogeeninen ryhmä steroideja, joiden metaboliset vaikutukset riippuvat molekyylin kyvystä sitoutua paitsi progesteronireseptoriin, myös estrogeeni-, testosteroni- ja mineralokortikoidireseptoreihin. Systemisesti vaikuttavien progestiini-
valmisteiden tavoitellut vaikutukset ovat antigonadotropiipiset (toisin sanoen progestageeniset) ja antiestrogeeniset ja johtavat ovulaation es-

tymiseen. Progestiinit estävät hedelmöittymisen myös muuntamalla kohdun limakalvoa ja kohdunkaulan limaa sekä estämällä solumen-
teerijä toimintaa. Desogestreelia ja drospirenonia sisältävien progestiinitablettien sekä etonogestreelia tai levonorgestreelia vapauttavan ehkäisykapselin ehkäisyvaikutus perustuu sekä ovulaation estoon että paikallisiin kohtuvaikutuksiin. Hormonikierukoiden ja vanhempien pieniannoksisten levonorgestreelia tai noretisteronia sisältävien progestiinitablettien ehkäisyvaikutukset perustuvat paikallisiin kohtuvaikutuksiin, eivätkä ne yleensä estä ovulaatiota.

Vanhemmat progestiinit, erityisesti testosteronijohdokset kuten levonorgestreeli, desogestreeli ja sen aktiivinen metaboliitti etonogestreeli sekä gestodeeni aktivoivat vaihtelevasti androgeeni- tai glukokortikoidireseptoreita. Siten niihin saattaa liittyä androgeenisia haittavaikutuksia, kuten ihon ja hiusten rasvoittumista ja epäsuotuisaa annosriippuvaista vaikutusta lipidiprofiiliin ja glukoosiaineenvaihduntaan, sekä glukokortikoidivaikutuksia, kuten neste-
retentiota ja turvotusta. Vaikutukset lipideihin ja glukoosiaineenvaihduntaan ovat ehkäisyvalmisteissa nykyään käytetyillä annoksilla niin pieniä, ettei niitä laajojen epidemiologisten tutkimusten perusteella pidetä terveillä normaalipainoisilla naisilla kliinisesti merkittävänä (5–7,9).

Haittavaikutukset ja huolet metabolisista pitkäaikaisvaikutuksista ovat edistäneet progesti-
nien kehitystä kohti luonnollisen keltarauhas-
hormonin eli progesteronin kaltaisesti vaikuttavia molekyyliä ja pieniannoksisia kierukoita. Uusimmilla progestiineilla ei ole glukokortikoidi- tai androgeenisia vaikutuksia (norgestrelia-
liasettaatti), tai ne ovat antiandrogeenisia (dienogesti ja drospirenoni). Antimineralokortikoidisen vaikutuksen takia drospirenoni on lisäksi heikko diureetti. Pitkään yhdistelmäehkäisy-
käytössä ollut syproteroniasetaatti on antian-
drogeeniselta vaikutukseltaan samankaltainen kuin drospirenoni.

Androgeenivaikutukset. Kaikki yhdistelmäehkäisyvalmisteet vähentävät kiertävien androgeenien määrää riippumatta estrogeenin

annoksesta tai progestiiniiluokasta. Tämä johtuu suorasta munasarjan androgeenituotantoa vähentävästä vaikutuksesta sekä erityisesti EE:n aiheuttamasta steroidihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) määrän suurenemisesta, jolloin vapaiden androgeenien määrä verenkierrassa pienenee (10). Myös progestiini yksinään voi vaikuttaa SHBG-pitoisuuksiin, mutta vaikutus ei ole kliinisesti kovin merkittävä. Androgeeniset progestiinit (noretisteroni, levonorgestreeli, gestogeeni, desogestreeli, norgestimaatti) vaikuttavat SHBG-pitoisuuteen vähemmän kuin antiandrogeeniset progestiinit. Vähäinen SHBG-vaikutus yhdistettynä androgeenisten progestiinien androgeenireseptorivaikutuksiin selittää progestiiniehkäisyn androgeeniset haittavaikutukset. Yhdistelmäehkäisyssä seerumin vapaat androgeenipitoisuudet pienenevät sitoutuessaan voimakkaasti SHBG:hen, jonka pitoisuutta estrogeeni suurentaa. Vähiten SHBG-pitoisuutta suurentavat pieniestrogeeniset (EE 20–25 µg) valmisteet yhdistettynä toisen sukupolven androgeeniin progestiineihin (levonorgestreeli, norgestreeli) ja EV/E2H-valmisteet sekä uusi estetrolivalmiste (E4/DRSP). Eniten SHBG-pitoisuutta suurentaa EE yhdistettynä uudempimpiin antiandrogeeniin progestiineihin (dienogesti, drospirenoni ja syptoteroniasetaatti). Siten nämä valmisteet sopivat erityisesti aknesta kärsiville potilaille.

Terveysvaikutukset

Gynekologiset sairaudet. Hormonaalisen ehkäisyn lukuisat terveyshyödyt ja hoidolliset mahdollisuudet on kerätty **TAULUKKON 1** (9,11–13). Ehkäisyvalmisteet muodostavat monen gynekologisen sairauden ehkäisyn ja hoidon kulmakiven. Hormonaalisen ehkäisyn käyttö vähentää myös kirurgisen hoidon tarvetta. Valmisteiden käyttömahdollisuuksista gynekologisten sairauksien hoidossa ja oireiden hallinnassa on julkaistu tuoreita artikkeleita kotimaisissa julkaisusarjoissa (14,15).

Hedelmällisyys palautuu hormonaalisen ehkäisyn lopettamisen jälkeen muutaman kuukauden sisällä iänmukaiselle tasolle. Ehkäisyvalmisteita aiemmin käyttämättömistä naisista

TAULUKKO 1. Hormonaalisen ehkäisyn terveyshyödyt.

Sekä yhdistelmäehkäisy että progestiiniehkäisy

Raskaudenehkäisyn näkökulma

- Ei raskauden pelkoa
- Raskaudenkeskeytykset ↓
- Kirurgiset sterilisaatiot ↓
- Kohdunulkoiset raskaudet ↓

Gynekologisten sairauksien ja vaivojen hoito

- Kuukautis- ja ovulaatiokivut
- Endometrioosi
- Runsas kuukautisvuodot
- Vuotohäiriöt

Gynekologisten sairauksien tai vaivojen ennaltaehkäisy

- Endometrioosi
- Kohdun myoomat ja polyyypit
- Sisäsynnytintulehdus
- Toiminnalliset munasarjakystat (ovulaatiota estävät menetelmät)

Kuolleisuuden väheneminen

- Syöpien vähentynyt ilmaantuminen
- Kohtusyöpä –50 %
- Munasarjasyöpä –50 %
- Paksusuolisyöpä –20 %

Yhdistelmäehkäisy lisäksi (estrogeenin tai estrogeenin ja progestiinin yhteisvaikutuksen ansiosta)

Sairauksien ehkäisy ja hoito

- Hirsutismi
- Akne
- Kuukautisia edeltävä oireyhtymä (PMS)
- Hyvänlaatuisten rintamuutosten ehkäisy
- Ateroskleroosin väheneminen?

noin 85 % tulee raskaaksi vuoden sisällä. Osuus on noin 83 % hormonaalisen ehkäisyn lopettamisen jälkeen menetelmästä riippumatta (**TAULUKKO 2**) (16).

Seksuaalisuus. Vaikutukset seksuaalisuuteen ovat pääosin neutraaleja tai positiivisia. Laajassa systemoidussa katsauksessa 64 %:lla naisista seksuaalinen halukkuus pysyi ennallaan yhdistelmäehkäisyn käytön aikana, 22 %:lla halukkuus lisääntyi ja 15 %:lla väheni (17). Seksuaalinen halu on yhdistetty erityisesti androgeenipitoisuuksiin, koska testosteronin tärkeä rooli miehen seksuaalisuudessa on hyvin tunnettu. Sillä vaikuttaa olevan merkitystä myös naisten osalta, kuten tutkimukset iatrogeenisen (kirurgisen) menopaussin jälkeisestä

TAULUKKO 2. Hedelmällisyys eri ehkäisyvalmisteiden käytön lopettamisen jälkeen (16).

	Raskaus vuoden sisällä (%)
Yhteensä	83
Suun kautta otettava yhdistelmävalmiste	79–95
Kuparikirukka	71–84
Levonorgestreelia vapauttava hormonikirukka	79–96
Ehkäisykapseli	84–90*
Injektio	73–83

*Tuloksesta poistettu poikkeuksellisen huonot raskaustulokset raportoinut indonesialainen tutkimus.

testosteronikorvaushoidosta osoittavat. Yhdistelmäehkäisyn aiheuttamalla seerumin vapaan testosteronipitoisuuden pienenemisellä ja seksuaalisella halukkuudella ei ole kuitenkaan voitu osoittaa yhteyttä (17). On tosin mahdollista, että kudosten herkkyys testosteronipitoisuuden pienentymiselle on yksilöllistä. Yhdistelmäehkäisyvalmisteen progestiini-komponentin an-

TAULUKKO 3. Tukosriski yhdistelmäehkäisyn käyttäjillä sekä tukosriskiin vaikuttavien terveysriskien riskikertoimet (1,4,24).

	Laskimotukos	Valtimotukos
Ikä		
20+	6–10/10 000	2/100 000
40+	20/10 000	13/100 000
Terveysriski Riskikerroin		
Painoindeksi 25–30 kg/m ²	1,9	
BMI > 30 kg/m ²	5,1	
Hyytymishäiriö*	2–10	
Tulehdukselliset suolistosairaudet	2	
Reuma/SLE	2	
Tupakointi (> 10/vrk)	1,9	> 10
Aurallinen migreeni		6–9
Auraton migreeni		1–2
Hoitamaton verenpaine		2
Diabetes – riski määräytyy mahdollisten elinkomplikaatioiden ja hoitotasapainon mukaan, itse sairaus ei vaikuta riskiin		

*Perinnöllinen tukostaipumus, esim. FV Leiden, fosfolipidivasta-aineet. Riskin suuruus riippuu hyytymishäiriön tyypistä.

tiandrogeenisuudella tai androgeenisuudella ei myöskään havaittu eroa seksuaalitoimintojen suhteen samassa tutkimuksessa.

Psyykkiset vaikutukset. Mielialavaikutukset askarruttavat hormonaalisen ehkäisyn käyttäjiä ja ovat yleinen käytön lopettamisen syy, vaikka ne menevät yleensä ohi. Lumehaittavaikutuksella on epäilty olevan osuutta – käyttäjät ovat median, huhujen ja huonolaatuisten tutkimusten tukemana oppineet, että tiettyjä haittavaikutuksia esiintyy (18). Tutkimustiedon valossa valtaosalla sekä yhdistelmä- että progestiini-ehkäisyn aloittajista psyykinen vointi säilyy ennallaan tai paranee (19–21). Ehkäisyvalmisteen käyttöaihe on myös merkittävä tekijä, sillä moni ehkäisyvalmisteilla hoidettava sairaus, kuten kuukautiskivut, vuoto-ongelmat, PCOS ja akne altistavat masennusoireilulle (20). Teini-ikäiset vaikuttavat olevan alttiimpia masennus- tai ahdistusoireille ehkäisyvalmisteen tyypistä riippumatta (22,23). Hormonivaihteluiden tasaaminen voi olla hyväksikin, ja ainakin kuukautisia edeltävästä oireyhtymästä (PMS) kärsivät naiset vaikuttavat hyötynvän yhdistelmäehkäisyn aiheuttamasta hormonivaihtelun tasaantumisesta (20).

Tukosriski. Yhdistelmäehkäisy lisää hie-man verisuonitukosten riskiä antomuodosta riippumatta. Terveysten ja sairastuvuuteen vaikuttavat riskitekijät, kuten ylipaino, tupakointi, kohonnut verenpaine tai migreeni nostavat yhdistelmäehkäisyn tukosriskiä (TAULUKKO 3). Ikä on merkittävä tukostaipumuksen riskitekijä, erityisesti valtimotromboosien ilmaantuvuus suurenee selvästi 35 vuoden jälkeen (24).

Nykyiset yhdistelmäehkäisyvalmisteet ovat kaikki vähäestrogenisia, eikä 15–30 µg EE:tä sisältävien valmisteiden välillä ole kovin suurta merkitystä tukosriskin kannalta. Syptoteroniasetaattivalmisteen 35 µg:n EE-pitoisuuden vuoksi sen tukosriski saattaa olla muita valmisteita suurempi, ja siten WHO suositaa sen käytön rajaamista vain aknepotilaille (25). Yhdistelmäehkäisyä käyttävän naisen laskimotukosriski lisääntyy noin kaksin-kolminkertaiseksi, ja vastaa 6–12 tukosta 10 000 käyttäjää kohden (26). Valmisteen progestiini näyttää muokkaavan riskiä (1,26,27). Laajoissa rekisteritutkimuksissa pienien annosten (20 µg EE) ja toisen

TAULUKKO 4. Rinta- ja gynekologisten syöpien ikävakioitu ilmaantuvuus (tapauksia/100 000 naista) 15–49-vuotiaiden tanskalaisnaisten joukossa hormoniehkäisyksen käytön mukaan (34–36).

Hormoniehkäisyksen käyttö	Rintasyöpä	Munasarjasyöpä	Kohdunrunkosyöpä
Ei koskaan	55	7,5	3,3
Joskus (> 12 kk aiemmin)	58	5,0	1,9
Nyt tai hiljattain (< 6 kk)	68	4,0	1,7

polven keltarauhashormonia (levonorgestrelia) sisältäviin yhdistelmätabletteihin on liittynyt pienin laskimotukoksen riski, tosin erot ovat pieniä. Useat kansainväliset hoitosuosituksukset suosittavatkin näitä tabletteja aloitusvalmisteeiksi (28). Suomessa tällaista suositusta ei toistaiseksi ole, sillä absoluuttiset tukosriskien erot ovat pienet ja muilla progestiineilla on hoidollisia etuja, kuten antiandrogenisia vaikutuksia. Myös valtimotukosriski suurenee EE-annoksen myötä, mutta progestiiniavalmisteen tyyppi ei nykykäsitöksen mukaan vaikuta tähän (27,29). Tuoreen epidemiologisen selvityksen mukaan luonnollista estrogeenia sisältäviin yhdistelmävalmisteisiin liittyy samansuuruinen tukosriski kuin EE:tä sisältäviin levonorgestrelivalmisteisiin (30).

Pelkkää progestiinia sisältävien ehkäisy menetelmien käyttöön ei liity tukosriskin lisääntymistä. Siten pelkkää progestiinia sisältäviä ehkäisyvalmisteita voidaan käyttää myös niillä naisilla, joiden tukosriski on suurentunut (31).

Syövät. Hormonaalista ehkäisyä rintasyövän ja muiden hormoniriippuvaisten syöpien mahdollisena riskitekijänä on tutkittu runsaasti. Aihetta on käsitelty myös Aikakauskirjan sivuilla (32). Tutkimusten mukaan hormonaalisen ehkäisyksen käyttöön liittyy joko muuttumaton tai jonkin verran vähentynyt kokonaissyöpäriski (3,33,34). Joidenkin syöpien, erityisesti rintasyövän ilmaantuvuus on hieman suurentunut, kun taas toisten, erityisesti munasarjasyövän ja kohdunrunkosyövän on pienentynyt. Myös paksusuoli- ja verisyöpien ilmaantuvuus näyttää olevan pienentynyt (34).

Gynekologisia syöpiä on tutkittu tarkemmin tuoreissa tanskalaisissa valtakunnallisissa rekisteritutkimuksissa, joissa selvitettiin hormonaalisen ehkäisyksen käyttöön liittyvää rinta- ja gynekologisten syöpien ilmaantuvuutta ja riskejä (35–37). Näissä vuosien 1995–2014 re-

kisteritiedot kattavissa tutkimuksissa seurattiin noin 1,8 miljoonaa hedelmällisessä iässä olevaa naista. Tulokset vahvistavat aiempia käsityksiä (TAULUKKO 4).

Rintasyövän riski lisääntyi hieman hormonaalisen ehkäisyksen käyttöajan mukaan ja oli samanlainen sekä yhdistelmä- että progestiiniehkäisyä käytävillä naisilla. Estrogeenin tai progestiinin tyypillä tai niiden annoksilla ei ollut eroa. Yhden vuoden jatkuvaan hormoniehkäisyksen käyttöön liittyi yksi ylimääräinen rintasyöpä 7 690 käyttäjää kohti (35).

Hormoniehkäisyksen käyttöön liittyi pienentynyt munasarja- ja kohdunrunkosyövän riski. Munasarjasyövän riski pieneni yhdistelmäehkäisyksen käyttöajan mukaan 70 % yli kymmenen vuoden ajan jatkuneessa käytössä. Hormonikierukkaa lukuun ottamatta pelkkää progestiinia sisältävien ehkäisyvalmisteiden käyttöön ei liittynyt munasarjasyövän riskin pienene mistä. Näitä menetelmiä käyttäviä naisia oli kuitenkin vähän, mikä voi vaikuttaa tulosten luotettavuuteen. Myös hedelmällisessä iässä harvinaisen kohdunrunkosyövän ilmaantuvuus väheni merkitsevästi yhdistelmäehkäisyksen ja yli viiden vuoden hormonikierukan mutta ei muun progestiiniehkäisyksen käyttöön liittyen (37). Hormoniehkäisyksen laskettiin estävän 25 % kohdunrunkosyövästä tutkitussa väestössä. Yhdistelmäehkäisyksen hormoniannoksilla tai niiden tyypillä ei ollut vaikutusta munasarja- tai kohdunrunkosyövän riskiin (36,37). Hormonikierukalla on muissa tutkimuksissa ollut jopa 80-prosenttinen suojavaikutus kohdunrunkosyöpää vastaan (38).

Hormonaalisen ehkäisyksen käytön lopettamisen jälkeen rintasyöpäriski palautuu väestötasolle noin 5–10 vuoden kuluessa, kun taas munasarjasyövän pienentynyt riski jatkuu peräti 20–30 vuotta käytön lopettamisen jälkeen (39,40).

Ydinasiat

- ▶ Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet ovat mahdollistaneet lisääntymisen ja seksuaalisuuden erottamisen toisistaan.
- ▶ Hormonaalisilla ehkäisyvalmisteilla voidaan hoitaa ja ehkäistä monia gynekologisia sairauksia.
- ▶ Lisääntyneiden ehkäisyvaihtoehtojen ja potilasseulonnan myötä terveysriskit ovat harvinaisia.
- ▶ Koetut haittavaikutukset ovat melko yleisiä mutta menevät usein ohi, oireiden pitkittyessä vaihdetaan toiseen valmisteeseen.

Elinajan odote. Hormonaalisen ehkäisyyn vaikutuksia kuolemanriskiin on selvitetty Britanniassa ja Pohjois-Amerikassa tehdyissä laajoissa kohorttitutkimuksissa. Näiden yli 35 vuotta jatkuneiden seurantatutkimusten perusteella aiempaan hormonaalisen ehkäisyyn käyttöön liittyvä kokonaiskuolleisuus oli joko pienentynyt tai muuttumaton (3,33). Merkittävimmistä kuolemanluokista kuolleisuus syöpään tai sydän- ja verisuonisairauksiin oli pienentynyt tai muuttumaton (3,33). Väkivaltaisen kuoleman riski oli puolestaan lisääntynyt molemmissa tutkimuksissa.

JANINA KAISLASUO, LKT, osastonlääkäri
Helsingin yliopisto, HYKS Naistenklinikka

KAISU LUIRO-HELVE, LT, osastonlääkäri, vs. klininen opettaja
Helsingin yliopisto, HYKS Naistenklinikka
Twitter: @kaisuluiri

OSKARI HEIKINHEIMO, professori, osastonylilääkäri
Helsingin yliopisto, HYKS Naistenklinikka

Lopuksi

Nykyisestä hormonaalisten ehkäisymenetelmien valikoimasta löytyy lähes jokaiselle sopiva valmiste. Tämän perustana on potilasseulonta, valmisteiden erojen tunteminen ja yksilöllinen valmisteiden valinta käyttäjän tarpeet ja toiveet huomioiden. Haittavaikutuksia kannattaa seuloa aktiivisesti ja tarvittaessa ehdottaa valmisteiden vaihtoa. EE-pitoisuutta, progestiinia tai antomuotoa vaihtamalla voidaan tehokkaasti kumota haittavaikutuksia. Riskit ja haitat ovat hyvin tunnettuja ja harvinaisia nykyisillä vähähormonisilla valmisteilla. Terveystila ja vasta-aiheet tulee kuitenkin selvittää hormonaalista ehkäisyä aloitettaessa ja jokaisella seurantakäynnillä. Työkalut löytyvät Raskauden-ehkäisyyn Käypä hoito -suosituksesta (41).

Ennakkoasenteet ja hormonipelko muodostavat merkittävän terveyshaitan monelle naiselle. Tämä näyttäytyy muun muassa suunnittelemattomina raskauksina ja haluttomuutena ottaa vastaan tehokasta hoitoa hankaliinkin gynekologisiin ongelmiin, kuten anemisoiviin vuotoihin tai toimintakykyyn vaikuttaviin kipuihin. Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden terveyshyödyistä ja tehosta gynekologisten sairauksien hoidossa tulisi aktiivisesti informoida naisia. Mikäli ehkäisyyn sijaan hoidetaan sairautta tai gynekologista kipua tai vuotoa, voidaan puhua hormonaalisesta hoidosta ehkäisyvalmisteiden sijaan. ■

SIDONNAISUUDET

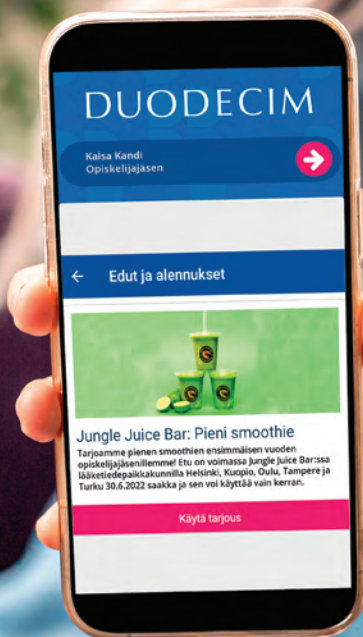
Janina Kaislasuo: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Bayer AG, Exeltis, Gedeon Richter)

Kaisu Luiri-Helve: Apuraha (Tutkimusapuraha: Sigrid Juseliuksen säätiö, Suomen Fertiliteettiyhdistys, Maud Kuistilan muistosäätiö), luottamustoimet (Suomen Gynekologiyhdistyksen sihteeri 2019–2021)

Oskari Heikinheimo: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Bayer AG, Exeltis, Gedeon Richter, MSD/Merck, Sandoz), muut sidonnaisuudet (Osakeomistus OHeikinheimo Consulting Oy)

KIRJALLISUUTTA

- Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, ym. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*, julkaistu verkossa 25.10.2011. DOI: 10.1136/bmj.d6423.
- Greenstein A, Ben-Aroya Z, Fass O, ym. Vulvar vestibulitis syndrome and estrogen dose of oral contraceptive pills. *J Sex Med* 2007;4:1679-83.
- Hannafor PC, Iversen L, Macfarlane TV, ym. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ*, julkaistu verkossa 11.3.2010. DOI: 10.1136/bmj.c927.
- Rabe T, Luxembourg B, Ludwig M, ym. Contraception and thrombophilia – a statement from the German Society for Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine and the Professional Association of German Gynaecologists. *J Reprod Med Endocrinol* 2011;8:178-218.
- Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:13-24.
- Kangasniemi MH, Haverinen A, Luiro K, ym. Estradiol valerate in COC has more favorable inflammatory profile than synthetic ethinyl estradiol: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*, julkaistu verkossa 1.7.2020. DOI: 10.1210/clinem/dgaa186.
- Piltonen T, Puurunen J, Hedberg P, ym. Oral, transdermal and vaginal combined contraceptives induce an increase in markers of chronic inflammation and impair insulin sensitivity in young healthy normal-weight women: a randomized study. *Hum Reprod* 2012;27:3046-56.
- Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, ym. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception* 2020;102:396-402.
- Contraception. Kirjassa: Fritz MA, Speroff M, toim. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8. painos. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2011.
- Zimmerman Y, Eijkemans MJC, Coelingh Bennink HJT, ym. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20:76-105.
- Fraser JS. Non-contraceptive health benefits of intrauterine hormonal systems. *Contraception* 2010;82:396-403.
- Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab* 2013;11:41-7.
- Regidor PA, Schindler AE. Antiandrogenic and antimineralecorticoid health benefits of COC containing newer progestogens: dienogest and drospirenone. *Oncotarget* 2017;8:83334-42.
- Gynekologiset vuotohäiriöt [teemanumero 20/2020]. *Duodecim* 2020;136.
- Uimari O, Terho A, Koivurova S, Niinimäki M. Endometriosin lääkeellinen hoito. *Suom Lääkäril* 2020;75:896-902.
- Girum T, Wasie A. Return of fertility after discontinuation of contraception: a systematic review and meta-analysis. *Contracept Reprod Med* 2018;3:9.
- Both S, Lew-Starowicz M, Luria M, ym. Hormonal contraception and female sexuality: position statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *J Sex Med* 2019;16:1681-95.
- Apter D. Raskauden ehkäisyn vaikutus seksuaalitoimintoihin. Kirjassa: Brusila P, Kero K, Piha J, Räsänen M, toim. Seksuaalilääketiede. Helsinki: Kustannus oy Duodecim 2020, s. 337-44.
- Worly BL, Gur TL, Schaffir J. The relationship between progestin hormonal contraception and depression: a systematic review. *Contraception* 2018;97:478-89.
- Robakis T, Williams KE, Nutkiewicz L, Rasgon NL. Hormonal contraceptives and mood: review of the literature and implications for future research. *Curr Psychiatry Rep*, julkaistu verkossa 6.6.2019. DOI: 10.1007/s11920-019-1034-z.
- Poromaa IS, Segeblad B. Adverse mood symptoms with oral contraceptives. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:420-7.
- Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry* 2016;73:1154-62.
- Zettermark S, Perez Vicente R, Merlo J. Hormonal contraception increases the risk of psychotropic drug use in adolescent girls but not in adults: a pharmacoepidemiological study on 800 000 Swedish women. *PLoS One*, julkaistu verkossa 22.3.2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0194773.
- Farley TM, Meirik O, Chang CL, Poulter NR. Combined oral contraceptives, smoking, and cardiovascular risk. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:775-85.
- Combined hormonal oral contraception and risk of venous thromboembolism (VTE). World Health Organization [viitattu 27.9.2021]. https://www.who.int/reproductivehealth/topics/family_planning/coc/en/.
- Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*, julkaistu verkossa 26.5.2015. DOI: 10.1136/bmj.h2135.
- Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, ym. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ*, julkaistu verkossa 10.5.2016. DOI: 10.1136/bmj.i2002.
- FSRH Guideline (January 2019) Combined hormonal contraception (revision due by January 2024). *BMJ Sex Reprod Health* 2019;45(Suppl 1):1-93.
- Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, ym. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;366:2257-66.
- Reed S, Koro C, DiBello J, ym. Prospective controlled cohort study on the safety of a monophasic oral contraceptive containing norgestrel acetate (2.5mg) and 17β-oestradiol (1.5mg) (PRO-E2 study): risk of venous and arterial thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2021;26:439-46.
- Mantha S, Karp R, Raghavan V, ym. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*, julkaistu verkossa 7.8.2012. DOI:10.1136/bmj.e4944.
- Heikinheimo O, Apter D. Hormonaalinen ehkäisy ja syöpä. *Duodecim* 2018; 134:889-90.
- Charlton BM, Rich-Edwards JW, Colditz GA, ym. Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: prospective cohort study. *BMJ*, julkaistu verkossa 31.10.2014. DOI: 10.1136/bmj.g6356.
- Iversen L, Sivasubramanian S, Lee AJ, ym. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:580.e1-9.
- Mørch LS, Skovlund CW, Hannafor PC, ym. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2017;377:2228-39.
- Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø, ym. Association between contemporary hormonal contraception and ovarian cancer in women of reproductive age in Denmark: prospective, nationwide cohort study. *BMJ*, julkaistu verkossa 26.9.2018. DOI: 10.1136/bmj.k3609.
- Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø, Hannafor PC. Contemporary hormonal contraception and risk of endometrial cancer in women younger than age 50: a retrospective cohort study of Danish women. *Contraception* 2020;102:152-8.
- Jareid M, Thalabard JC, Aarflot M, ym. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial cancer, without increased risk of breast cancer. Results from the NOWAC Study. *Gynecol Oncol* 2018;149:127-32.
- Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, ym. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:1931-43.
- Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, ym. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013;122:139-47.
- Raskauden ehkäisy. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Gynekologiyhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalaisen Lääkäriseura Duodecim 2021 [viitattu 27.9.2021]. www.kaypahoito.fi.



Onnea uusi lääketieteen opiskelija!

Tervetuloa hyvään Seuraan. Lataa Duodecim-sovellus ja hyödynnä smoothie-etusi!

Duodecimin opiskelijajäsenenä saat heti opintojen alusta alkaen käyttöösi jäsenedut ja hyödylliset palvelumme opintojesi tueksi. Tarjoamme kaikille ensimmäisen vuoden lääketieteen opiskelijajäsenillemme opintojen piristykseksi pienen smoothien Jungle Juicesta.

Saat edun käyttöösi lataamalla puhelimeesi Duodecim-sovelluksen. Etu on voimassa lääketiedepaikkakunnilla Helsingissä, Turussa, Tampereella, Kuopiossa ja Oulussa 30.6.2022 saakka.



Lisätietoa: duodecim.fi/opiskelijajasen

Tiia Kansanaho, Taina Arvola, Kaarina Kukkonen, Mika Mäkelä ja Kaija-Leena Kolho

Ravinnon proteiinin aiheuttama enterokoliitti – pienten lasten harvinainen ongelma

Ravinnon proteiinin aiheuttama enterokoliitti (FPIES) on ei-IgE-välitteinen ruoka-ainereaktio, jonka tarkka mekanismi on vielä tuntematon. Kyseessä on tavallisesti yhden ruoka-aineen laukaisema runsasta oksentelua, ripulointia ja kalpeutta aiheuttava reaktio, joka alkaa muutaman tunnin kuluessa altistumisesta. Oireet alkavat tyypillisesti alle vuoden iässä. Vakavissa tapauksissa reaktio voi johtaa vaikeaan nestetasapainon häiriöön tai tajuttomuuteen. Oireet voidaan estää tarkalla välttämisruokavaliolla. Oksentelun aiheuttamaa kuivumista voidaan hillitä nesteytyksellä ja pahoinvointia lievittää pahoinvointilääke ondansetronilla. Oireet ohittuvat itsestään alle vuorokaudessa. Diagnoosi varmistetaan avoimella valvotulla ruoka-ainealtistuksella. FPIES-enterokoliitin ennuste on hyvä, oireet tyypillisesti ohittuvat ja välttämisruokavalio päästään purkamaan kolmen vuoden ikään mennessä.

Ravinnon proteiinin aiheuttaman enterokoliitin (FPIES) patogeneesi on vielä tuntematon, mutta T-solujen osuuden siinä ajatellaan olevan merkittävä. Reaktio ruuan proteiineihin aiheuttaa suolessa tulehdusta, minkä seurauksena kehittyy oksentelua ja ripulua sekä näiden aiheuttaman kuivuman seurauksena jopa sokki. Taudin tarkkaa esiintyvyyttä ei tiedetä, ja tutkimuksia aiheesta on vähän. On kuitenkin arveltu, että jopa 0,7 %:lla alle yksivuotiaista lapsista on oireita, jotka sopivat tähän ongelmaan. Tautia sairastavista 50–60 % on poikia (1–3).

Krooninen FPIES-enterokoliitti on harvinaisempi kuin akuutti muoto. Sen oireita ovat kasvun häiriintyminen, vatsan turvotus, jaksottainen oksentelu ja krooninen ripuli (4). Tässä kirjoituksessa käsittelemme vain akuuttia FPIES-enterokoliittia, johon liittyy tyypillinen oirekuva (TAULUKKO 1).

Oireet

FPIES-enterokoliitti on ei-IgE-välitteinen ruoka-ainereaktio, jolle tyypillisiä akuutteja oireita ovat runsas oksentelu, kalpeus, velttous ja ripulointi. Raju oksentelu saattaa johtaa jopa hen-

keä uhkaaviin tilanteisiin, kuten vaikeaan nestetasapainohäiriöön tai tajuttomuuteen. Oireet alkavat tyypillisesti alle vuoden iässä, ja niiden tavallisimmat aiheuttajat ovat lehmänmaito, soija, riisi ja kaura (1,2). Oman tutkimuksemme mukaan suomalaisille lapsille oireita aiheuttavat yleisimmin lehmänmaito ja kananmuna.

Tärkein FPIES-enterokoliitin oire on 1–4 tunnin kuluessa ruoka-aineelle altistumisesta alkava voimakas oksentelu, jota voivat seurata ripuli, kalpeus ja väsymys. Vakavissa tapauksissa voi kehittyä myös hypovolemia, methemo-

TAULUKKO 1. Ravinnon proteiinin aiheuttaman enterokoliitin (FPIES) tyypillisiä piirteitä.

Tyyppioire	Runsas oksentelu muutaman tunnin kuluessa ruoka-ainealtistuksesta
Alkamisikä	Alle vuoden iässä
Tavallisimmat aiheuttajat	Maito, kananmuna
Akuutin vaikean oireen hoito	Serotoniinin 5-HT ₃ -reseptorin antagonistit (ondansetroni)
Diagnoosi	Altistuskoe allergiayksikössä
Hoito	Laukaisevan oireen aiheuttaneen ruoka-aineen välttäminen
Ennuste	Reaktiot ohittuvat kolmen vuoden ikään mennessä

Ydinasiat

- ▶ FPIES-enterokoliitti on ei-IgE-välitteinen ruoka-ainereaktio, jonka tyypillisimpiä oireita ovat oksentelu, ripuli, kalpeus ja väsymys.
- ▶ Oireet alkavat tyypillisesti alle vuoden iässä ja ohittuvat noin kolmen vuoden ikään mennessä.
- ▶ Oireisiin ei ole spesifistä lääkettä, mutta kuivumista ja pahoinvointia voidaan hoitaa oireenmukaisesti.
- ▶ Ainoa nykyinen hoitokeino on oireita aiheuttavan ruoka-aineen täydellinen välttäminen.

globinemia, hypotermia tai jopa tajuttomuus (1,2,5). Oireet ohittuvat itsestään 24 tunnin kuluessa (2). Suurimmalla osalla yliherkkyysoireita aiheuttavalle ruoka-aineelle väistyy ennen kolmen vuoden ikää (1,2).

Diagnosointi

Diagnoosi on usein asetettu pelkän tyypillisen oirekuvan perusteella, mutta altistuskokeella pyritään varmentamaan taudinkuva. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä (HUS) ja Pirkanmaan sairaanhoitopiirissä (PSHP) on laadittu keskenään samanlainen protokolla altistuskokeelle, jonka mukaan lapselle annetaan oireita aiheuttavaa ruoka-ainetta suurenevina annoksina ruoka-aineen sisältämään proteiini-määrään suhteutettuna.

Proteiinin aloitusannos on pieni, 0,07 g (esimerkiksi 2 ml lehmänmaitoa, 4 ml puuroa, pieni nokare kiinteää ruokaa). Uusi, vähän isompi annos annetaan puolen tunnin välein, yhteensä neljä kertaa (5). Viimeinen proteiiniannos (3 g) vastaa pienen lapsen ateriaa (esimerkiksi 90 ml lehmänmaitoa, 180 ml puuroa). Tämä viimeinen altistusannos jätetään antamatta, jos lapsi on saanut aiemmin rajut oireet pienemmästä annoksesta. Viimeisen altistusannoksen jälkeen lasta seurataan neljän tunnin ajan. Mikäli tyypillisiä oireita ilmenee, altistuskokeen

tulos on positiivinen. Positiivisen altistuskoe-tuloksen jälkeen kyseinen ruoka-aine poistetaan lapsen ruokavaliosta seuraavaan altistuskokeeseen saakka, yleensä 1–2 vuoden ajaksi.

Laboratoriotutkimuksilla ei voida varmentaa FPIES-enterokoliittidiagnoosia, koska sille ei ole spesifistä testiä. Määritelmään kuitenkin kuuluu pieni IgE-vasta-ainepitoisuus, joka olisi hyvä mitata ennen altistuskoea. Erotusdiagnostiikassa tulee huomioida pituuden ja painon kehitys, kehitystaso ja mahdolliset liittännäisoi-reet sekä tapauskohtaisesti harkita täydentävien erotusdiagnostisten tutkimusten tarve.

Hoito

Oireilu aiheutuu tyypillisesti vain yhdestä ruoka-aineesta, ja se voidaan estää tarkalla välttämisruokavaliolla. Mikäli oireita aiheuttavalle ruoka-aineelle kuitenkin altistutaan, voidaan akuuttia tilannetta hoitaa oireenmukaisesti nesteytyksellä ja ondansetronilla (5-HT₃-reseptorin antagonisti) (6). FPIES-enterokoliittiin ei ole spesifistä lääkehoitoa, mutta oireita aiheuttavan ruoka-aineen välttäminen ruokavaliosta estää niiden ilmaantumista.

Vakavissa tapauksissa FPIES-enterokoliitti saattaa johtaa kuivumiseen, jolloin voidaan tarvita suonensisäistä nesteytystä (2,4,5). Suonensisäinen glukokortikoidi vähentää soluvälitteistä tulehdusreaktiota, mutta sen tehoa FPIES-enterokoliittiin ei ole todettu tutkimuk-sissa (5). Takautuvassa tutkimuksessa suonensisäinen tai lihakseen annettu ondansetroni vä-hensi oksentelua akuutin FPIES-enterokoliitin yhteydessä, mutta lumekontrolloitua tutkimus-ta sen tehosta ei ole toistaiseksi julkaistu (6).

Ravitsemusterapeutin antamaa ohjausta tarvitaan, jos lapsen ruokavaliosta joudutaan pois-tamaan ravitsemuksellisesti keskeinen (maito, viljat) tai vaikeasti vältettävissä oleva (kanan-muna) ruoka-aine tai jos perhe kokee ohjeita tarvitsevansa.

Oma tutkimuksemme

Kokosimme tutkimukseen tiedot yhteensä 61:stä vuosina 2016–2018 Tampereen ja Hel-singin yliopistosairaaloissa hoidettavana ollees-

ta lapsipotilaasta, joille tehtiin ruoka-ainealtistus FPIES-enterokoliittiprotokollan mukaisesti tautitilaan sopivan oireilun vuoksi. Tiedot kerättiin potilastietojärjestelmistä. Taustatiedot esitetään **TAULUKOSSA 2**.

Lapsista 75 % oli syntynyt alateitse ja 13 % keisarileikkauksella, 11 %:n syntymätavasta ei ollut potilastietojärjestelmässä tietoa. Suurin osa (92 %) oli täysiaikaisia (raskauden kesto vähintään 37 viikkoa) ja 5 % ennenaikaisia, 3 %:n osalta raskauden kesto ei löytynyt tietoa. Tavanomaisesta poikkeavia tapahtumia synnytyksessä tai neonataalivaiheessa oli ollut 39 %:lla (varhainen tai pitkittynyt sikiökalvojen puhkeaminen, imukuppisynnytys, virvoitus synnytyssalissa tai määrittämätön keltaisuus neonataaliaikana), mutta tieto näistä myös puuttui 39 %:lta (**TAULUKKO 2**).

Lapsista 54 % oli perheen ensimmäisiä lapsia, 28 % toisena syntyneitä ja 3 %:sta tätä tietoa ei löytynyt. Lapset olivat pääosin perusterveitä, mutta 10 %:lla heistä oli jokin pitkäaikainen sairaus tai oireyhtymä (**TAULUKKO 2**). Tampereelta ja Helsingistä kerätyt potilaat eivät eronneet toisistaan lasten syntymäjärjestyksen, oireiden alkamisajan, sukupuolijakauman tai iän osalta. Aiemmissa ruokakokeiluissa tavallisimmat oireet olivat voimakas oksentelu, pahoinvointi, velttous tai vähäinen pulauttelu. Vain kolmen lapsen oireet olivat olleet niin vakavia, että ne johtivat sairaalaseurantaan.

Potilaille oli tehty yhteensä 71 ruoka-ainealtistusta, joista 29 (41 %) oli positiivisia. Eniten positiivisia tuloksia tuli lehmänmaito- ja kananmuna-altistuksista (59 %). Lapsista 19:llä todettiin reaktio lehmänmaitoon, 15:llä kananmunaan, kuudella kalaan (lohi ja turska), viidellä kauraan, kolmella vehnään ja 15:llä muihin ruoka-aineisiin (banaani, pähkinä, avokado, kananliha, soija, peruna, riisi, naudanliha, herne) (**KUVA**).

Yhteensä kahdeksalle lapselle tehtiin kaksi tai kolme ruoka-ainealtistusta. Näistä kaksi oli seuranta-altistuksia samalle ruoka-aineelle, loput eri ruoka-aineille. Näistä tapauksista enintään yksi oli positiivinen.

Positiivisten altistusten yhteydessä yhdelletoista lapselle (38 %) annettiin suonensisäistä nesteytystä, yhdelletoista (38 %) ondansetro-

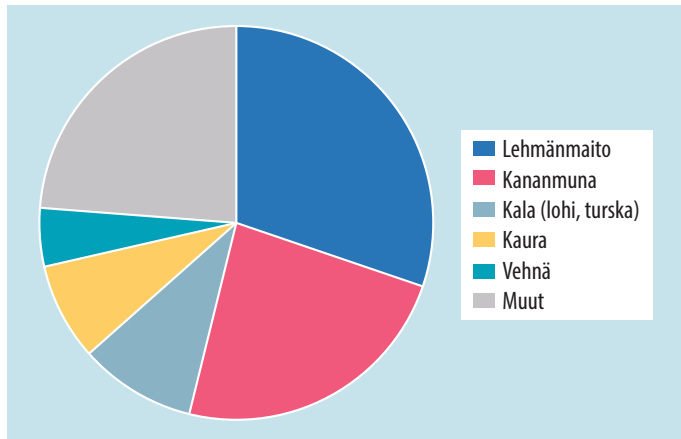
TAULUKKO 2. Oman tutkimuksemme taustatiedot lapsista, joilla epäiltiin ravinnon proteiinin aiheuttamaa enterokoliittia (FPIES).

Taustatiedot	
Potilaiden lukumäärä	n = 61 (Tays 31, HUS 30)
Sukupuoli	Tytöt/pojat 30/31
Syntymäpaino, mediaani (vaihteluväli), g	3 604 (1 260–4 380)
Raskauden kesto, mediaani (vaihteluväli), rv	39 + 0 (29 + 0 – 42 + 2) Täysiaikaisia 56 Ennenaikaisia 3 Ei tiedossa 2
Syntymätapa	Alatiesynnytys 46 Keisarileikkaus 8 Ei tiedossa 7
Synnytyksessä tai neonataalivaiheessa	Poikkeavaa 24 Ei poikkeavaa 13 Ei tietoa 24
Lapsen syntymäjärjestys	Ensimmäinen 33 Toinen 17 Vähintään kolmas 9 Tietoa ei löytynyt 2
Muu diagnoosi	Astma tai astmaepäily 5 Downin oireyhtymä 2 Diabetes 1
Oireiden alkamisikä, mediaani (vaihteluväli), kk	6 (1–60)
Ruoka-aineallergioita vanhemmilla	Äidillä/isällä 13/10 Ei kummallakaan 34, ei tiedossa 5
S-IgE tutkittu	Kyllä/ei 44/16 Negatiivisia 32, ei tietoa 1

rv = raskausviikkoa; S-IgE = seerumin immunoglobuliini E-määritys

nia ja kymmenelle (34 %) molempia. Ennen ruoka-ainealtistusta yhteensä 44 lapselta (72 %) oli otettu seerumin IgE-vasta-aineet. Lapsista 32:n vasta-aineet (73 %) olivat viitealueella, eikä kellään havaittu viitettä IgE-välitteisestä ruoka-aineallergiasta.

Tutkimuksen seuranta-ajan viimeisimmät merkinnät tehtiin viimeisen diagnostisen altistuksen yhteydessä. Lapset olivat tuolloin keskimäärin kolmen vuoden ikäisiä (vaihteluväli 6 kk – 14 v 10 kk). Negatiivisen altistustuloksen jälkeen välttämisruokavalio oli purettu ja positiivisen altistustuloksen jälkeen seuranta-altistustutkimus sovittu 1–2 vuoden päähän.



KUVA. Omassa 61 potilaan tutkimuksessa ravinnon proteiinin aiheuttamaa enterokoliittia (FPIES) aiheuttaneiden ruoka-aineiden osuudet.

Lopuksi

FPIES-enterokoliitin oireet voidaan helposti sekoittaa tavallisen maha-suolikanavainfektion oireisiin, minkä vuoksi diagnoosi usein viivästyy. Mikäli oireilu on voimakasta ja ilmaantuu 1–4 tunnin kuluessa saman ruoka-aineen nauttimisen jälkeen, herää vahva epäily FPIES-enterokoliitista. FPIES-enterokoliittia sairastavien lasten synnytystiedot vertautuivat tutkimuksemme hyvin ikäluokan normaaleihin synnytystietoihin, eikä heillä ollut juurikaan muita pitkäaikaissairauksia.

Mikäli epäily FPIES-enterokoliitista herää, tulee lapselle ohjata tarkka välttämisruokava-

lio oireita aiheuttavan ruoka-aineen osalta, ja lapsen huoltajia neuvotaan korvaamaan tämä ravitsemuksellisesti merkittävä ruoka-aine toisella ruoka-aineella. Kaikki voimakkaasti oireilevat lapset tulisi kuitenkin lähettää allergiakeskukseen altistuskoea varten. Epäselvästi oireilevista lapsista on hyvä konsultoida allergologia ennen lähettämistä.

FPIES-enterokoliitin patogeneesistä tarvitaan tarkempaa tutkimusta. Taustalla olevan mekanismin tunteminen voisi tulevaisuudessa mahdollistaa hoidon paremman kohdistamisen, kun oireet alkavat. ■

TIIA KANSANAHO, LK

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto

TAINA ARVOLA, dosentti, lastentautien erikoislääkäri

TAYS, Allergiakeskus ja Kanta-Hämeen keskussairaala, lasten ja nuorten yksikkö

KAARINA KUKKONEN, dosentti, ylilääkäri

Uusi lastensairaala, HUS

MIKA MÄKELÄ, professori, ylilääkäri

Iho- ja allergiasairaala, Helsingin yliopisto ja HUS

KAIIJA-LEENA KOLHO, professori, ylilääkäri

Lastenlinikka, Helsingin yliopisto ja Uusi lastensairaala, HUS

VASTUUTOIMITTAJA

Otto Helve

SIDONNAISUUDET

Tiia Kansanaho: Ei sidonnaisuuksia

Taina Arvola: Luento-/asiantuntijapalkkio (Suomen Lääkäriliitto, Suomen Gastroenterologiyhdistys, Suomen lastenlääkäriyhdistys), osallistuminen etäkoulutukseen (Abbvie, Takeda), luottamustoimet (Suomen lastenlääkäriyhdistyksen gastroenterologian alajaoksen puheenjohtaja 2019–2021)

Kaarina Kukkonen: Koulutustoiminta (PhadiaThermoFisher)

Mika Mäkelä: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (KAMU Health, Revenio), luottamustoimet (Kelan sosiaalilääketieteellisen neuvottelukunnan jäsen, Sotilaslääketieteen keskuksen tutkimus- ja kehitysosaston johtoryhmän neuvoa antava jäsen)

Kaija-Leena Kolho: Apuraha (Lastentautien tutkimussäätiö; Valtion tutkimusrahoitus, HUS), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbvie, koulutustilaisuuden suunnittelu ja kouluttajana toimiminen; Suomen Gastroenterologiyhdistys, kouluttaja), luottamustoimet (Käypä hoito -suositustyöryhmän jäsen: Keliakia (valmis); Pienten lasten ruoka-allergia (valmis)), muut sidonnaisuudet (Abbvie ja MSD, advisory board; Tillotts Pharma ja Ferring, konsultaatiopalkkio)

KIRJALLISUUTTA

1. Caubet J-C, Cianferoni A, Groetch M, ym. Food protein-induced enterocolitis syndrome. Clin Exp Allergy 2019;49:1178–90.
2. Petrosino MI, Scaparrotta A, Di Filippo P, ym. Food protein-induced enterocolitis syndrome in children: what's known? What's new? Eur Ann Allergy Clin Immunol 2018;50:99–107.
3. Ruoka-allergia (lapset). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Lastenlääkäriyhdistys

ryn asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2019 (julkaistu 8.10.2019). www.kaypahoito.fi.

4. Manti S, Leonardi S, Salpietro A, ym. A systematic review of food protein-induced enterocolitis syndrome from the last 40 years. Ann Allergy Asthma Immunol 2017;118:411–8.
5. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, ym. International consensus guidelines for the diagnosis and management

of food protein-induced enterocolitis syndrome: executive summary-workgroup report of the adverse reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1111–26.

6. Miceli S, Bersani G, Monaco S, ym. Ondansetron in acute food protein-induced enterocolitis syndrome, a retrospective case–control study. Allergy 2017;72:545–51.

Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta.

FI-YUF-21-00011 11/2021

Yufylma (adalimumabi) 40 mg / 0,4 ml injektioneste, liuos esitäytetty kynä, injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku. **Käyttöaiheet:** Nivelreuma: Keskivaikeaa tai vaikeaa, aktiivista nivelreumaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon silloin, kun DMARD lääkkeillä ei ole saatu riittävää vastetta tai vaikean aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla, jotka eivät ole aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa. Yufylman ja metotreksaatin yhdistelmänä tai yksinään, tietyin ehdoin ks. valmisteyhteenveto. Juveniili idiopaattinen artriitti: Aktiivisen polyartikulaarisen juveniili idiopaattisen artriitin hoitoon vähintään 2-vuotiailla potilailla kun yhdellä tai useammalla DMARD lääkkeellä ei ole saatu riittävää vastetta. Yufylma yhdessä metotreksaatin kanssa tai yksinään, tietyin ehdoin ks. valmisteyhteenveto. Aktiivisen entsiiteihin liittyvän artriitin hoitoon 6-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, kun tavanomaisilla hoidoilla ei ole saatu riittävää vastetta tai ne ovat olleet huonosti siedettyjä. Aksiaalinen spondylartriitti: Vaikean aktiivisen selkärankareuman hoitoon aikuisilla, kun potilaan vaste tavanomaisille hoidoille on ollut riittämätön. Psoriasis: Keskivaikean tai vaikean kroonisen läiskäpsoriaasin hoitoon aikuispotilailla, joille harkitaan systeemistä hoitoa. Lasten läiskäpsoriaasi: Vaikean, kroonisen läiskäpsoriaasin hoitoon vähintään 4-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla paikallishoito ja valohoidot eivät ole tuottaneet riittävää vastetta tai joille ne eivät sovellu. Hidradenitis suppurativa (HS-tauti): Keskivaikean ja vaikean aktiivisen HS-taudin hoitoon aikuisille ja nuorille 12 vuoden iästä alkaen, kun tavanomaisella systeemillä HS-hoidolla ei ole saatu riittävää vastetta. Crohnin tauti: Keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin hoitoon aikuisille potilailla, joilla täysimääräinen ja adekvaatti kortikosteroidihoito ja/tai immunosuppressanttihoito ei ole saanut aikaan hoitovastetta, sekä potilailla, jotka eivät siedä tällaisia hoitoja tai ne ovat vasta-aiheisia. Lasten Crohnin tauti: Keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin hoitoon vähintään 6 vuotiailla lapsipotilailla, kun tavanomaisilla hoidoilla ei ole saavutettu riittävää vastetta, ne ovat olleet huonosti siedettyjä tai ovat vasta-aiheisia. Ulsleriatiivinen koliitti: Keskivaikean tai vaikean aktiivisen ulseratiivisen koliitin hoitoon aikuispotilailla, joilla vaste tavanomaisille hoidoille on ollut riittämätön, tai potilailla, jotka eivät siedä tällaisia hoitoja tai joilla on tällaisille hoidoille vasta-aihe. Ulsleriatiivinen koliitti lapsilla: Keskivaikean tai vaikean, aktiivisen ulseratiivisen koliitin hoitoon lapsille 6 vuoden iästä alkaen, kun tavanomaisilla hoidoilla ei ole saatu riittävää vastetta tai ne ovat olleet huonosti siedettyjä tai ovat vasta-aiheisia. Uveiitti: Ei infektioperäisen intermediaarisen, posteriorisen ja panuveiitin hoitoon aikuispotilailla, joilla vaste kortikosteroidille on riittämätön, niiden käyttöä täytyy rajoittaa, tai joille hoito ei sovi. Lasten Uveiitti: Ei infektioperäisen anteriorisen uveiitin hoitoon 2 vuoden iästä alkaen, kun tavanomaisella hoidolla ei ole saatu riittävää vastetta tai hoito on ollut huonosti siedettyä, tai se ei ole tarkoituksenmukaista. **Ehto:** Hoito tulee toteuttaa indikaation mukaisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin aloittamana ja valvonnassa. Silmätautien erikoislääkäreitä kehoitetaan konsultoimaan asianmukaista erikoislääkäriä ennen hoidon aloitusta. Hoitoa saaville potilaille tulee antaa potilaskortti. **Annostus ja antotapa:** Pistoksena ihon alle. Kun potilas hallitsee pistämistekniikan kunnolla, hän voi pistää annoksensa itse, jos lääkäri pitää tätä soveliaana ja seuraa tarvittaessa potilaan tilaa. Nivelreuma: Metotreksaatti hoidon ohella 40 mg kerta annoksena joka toinen viikko. Selkärankareuma, aksiaalinen spondylartriitti ja nivelpsoriaasi: 40 mg kerta-annoksena joka toinen viikko. Psoriasis: Aloitusannos 80 mg, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. HS-tauti: 160 mg päivänä 1, 80 mg päivänä 15 päivänä 29 siirryttään käyttämään 40 mg:n annosta kerran viikossa tai 80 mg:n annosta joka toinen viikko. Crohnin tauti: Aloitusannos 80 mg jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Ulsleriatiivinen koliitti: Aloitusannos 160 mg, 80 mg viikolla 2 ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Uveiitti: Aloitusannos 80 mg, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. Lapsipotilaat: Annos lasketaan painon perusteella ks. valmisteyhteenveto. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. Aktiivinen tuberkuloosi tai jokin muu vakava infektio, kuten sepsis, sekä opportunistiset infektiot. Keskivaikeaa tai vaikeaa sydämen vajaatoiminta. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet:** Annetun lääkevalmisteen nimi ja eränumero tulisi kirjata ylös selkeästi. Ennen hoidon aloittamista tulee kaikki potilaat tutkia sekä aktiivisen että latentin tuberkuloosin varalta sekä HBV-infektion varalta. Potilaat ovat herkempiä vakaville infektioille. Jos potilaalle kehittyy uusi, vakava infektio tai sepsis Yufylman antaminen on keskeytettävä, kunnes infektio saadaan hallintaan. Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä potilailla, joilla on tai on aiemmin ollut keskus- tai ääreishermoston demyelinoiniva sairaus. Lymfoomien, leukemian ja muiden maligniteettien kehittymisriskiä ei voida sulkea pois. Kaikkien lapsipotilaiden kohdalla on suositeltavaa varmistaa, että potilas saa kaikki suositusten mukaiset rokotukset ennen hoidon aloittamista. Muut ks. valmisteyhteenveto. **Yhteisvaikutukset:** Adalimumabin käyttö ilman metotreksaattia lisää vasta-ainemuodostusta, tehosi adalimumabin puhdistumaa ja heikensi sen tehoa. Adalimumabin ja anakinran ja adalimumabin ja abataseptin yhdistämisestä ei suositella. **Raskaus ja imetys:** Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään viiden kuukauden ajan viimeisen Yufylma-annoksen jälkeen. Yufylmaa voi käyttää imetyksen aikana. **Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn:** Yufylmalla saatava olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. **Haittavaikutukset:** Yleisimmän ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat infektiot (esim. nenänielutulehdus, ylähengitystieinfektiot ja sinuiitti), pistoskohdan reaktiot (punoitus, kutina, verenvuoto, kipu tai turvotus), päänsärky ja tuki- ja liikuntaelämistön kipu. Muut ks. valmisteyhteenveto. **Reseptilääke. Pakkaukset ja hinnat:** Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä tai ruisku 1 kpl 181,64 €, 2 kpl pakkaus 346,09 €, injektioneste, liuos, esitäytetty kynä 6 kpl pakkaus 984,12 €. **Korvattavuus:** Rajoitetusti peruskorvattava (313, 319, 326, 380) tai erityiskorvattava (281). **Tutustus valmisteyhteenvetoon ennen lääkkeen määräämistä. Lisätietoja:** Celltrion Healthcare Finland Oy. Mannerheiminaukio 1A, 00100 Helsinki. S-posti: contact_fi@celltrionh.com **Teksti perustuu 11.10.2021 päivättyyn valmisteyhteenvetoon** FI-YUF-21-00003 11/2021.

Markus Pääkkönen

Työikäisen potilaan värttinäluun alaosan murtuman hoito

Värttinäluun murtuma on yläraajan yleisimpiä murtumia. Nuoren aikuisen murtuma johtuu useimmiten suurienergisestä vammasta. Nivelensisäisen dislokoituneen murtuman perusselvittelyyn kuuluu nykyään röntgenkuvan lisäksi usein myös tietokonetomografia (TT). Hyväasentoista murtumaa hoidetaan funktioasentoisella kipsillä 3–4 viikon ajan. Nivelensisäisen murtuman yhteydessä nivelpinnan tarkka reduktio voidaan varmistaa tähytämällä rannenivel murtumaleikkauksen yhteydessä. Tähytys mahdollistaa myös liitännäisvammojen kuten nivelsidevammojen välittömän diagnosoinnin ja hoidon. Mini-invasiivinen volaarinen levytys jättää pienemmän arven verrattuna tavanomaiseen avoleikkaukseen.

Värttinäluun murtumat ovat yleisimpiä murtumia, ja niitä esiintyy kaikissa ikäluokissa. Vaikka yksinkertaisen nivelenulkoisen murtuman konservatiivisen hoidon periaatteet on tunnettu jo yli 200 vuotta, ovat värttinäluun alaosan murtuman hoitomenetelmät kehittyneet huomattavasti vielä viime vuosikymmenien aikana (1–4). Kehonulkoisten kiinnityslaitteiden korvautuminen kehonsisäisellä implantilla (volaarinen levy) on johtanut leikkausten huomattavaan yleistymiseen. Nuorten ja hyvin toimintakykyisten potilaiden murtumien hoidossa yleistyvät uudet mini-invasiiviset menetelmät sekä varhainen mobilisaatio.

Murtuma- ja potilaskohtaiset tekijät

The American Association for Orthopedic Surgeons (AAOS) luokittelee värttinäluun alaosan murtuman saaneet potilaat toimintakykynsä mukaan neljään alaluokkaan (TAULUKKO) (2). Korkea vaatimustaso tarkoittaa sitä, että potilas kohtaa työssään tai harrastuksessaan säännöllistä ranteen toistokuormitusta. Myös kasvuvaiheensa lopussa olevan nuoren merkittävästi virheasentoinen värttinäluun alaosan murtuma ei enää välttämättä täysin korjaudu, joten sallittava virhekulma on jo pienempi kuin

pienää lasta hoidettaessa (3). Värttinäluun alaosan murtuman AO (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen) -luokitus (luokka 23) ja avomurtuman Gustilon luokitus esitetään **TAULUKOSSA**.

Diagnosointi

Tieto potilaan ammatista, harrastuksesta ja kättisyydestä auttaa arvioimaan murtuman paranemisen jälkeisiä käden toiminnalle asetettavia vaatimuksia. Työtapaturmiin ja liikennevahinkoihin liittyvän korvausvastuun vuoksi vammautumishetken ja vammamekanismin tarkka kirjaaminen on erityisen tärkeää. Tieto käden toiminnasta ja mahdollisista aiemmista vammoista kirjataan. Tupakointi ja perussairaudet vaikuttavat murtuman luutumiseen ja ovat tärkeitä anamnestisia tietoja. Ranteen turvotus ja mahdollinen virheasento, ihon kunto, sormien ja ranteen liike ja tunto sekä rannevaltimon syke tutkitaan.

Vammautuneesta ranteesta otetaan röntgenkuva, jos ranteen alueella nähdään turvotusta tai virheasento, todetaan kipua palpoitaessa värttinäluun tai nuuskakuopan aluetta tai jos sisään-uloskierto- eli prosupinaatioliike on kivulias (5). Kartiokeila-TT:n yleistymisen on lisännyt kiinnostusta TT:n käyttöön värttinäluun

TAULUKKO. Hoidon suunnittelussa yleisesti käytetyt väärttinäluun alaosan murtuman luokittelut. Hyvin toimintakykyisten potilaiden väärttinäluun murtuman hoidon tavoite on turvata oireettomuus ranteen toistokuormituksessa tai urheiluharrastuksessa.

Potilaan toimintakyvyn luokitus	
Luokitus	Kuvaus
Kotiin hoidettava	Ei pysty poistumaan kodistaan ilman apua
Itsenäinen	Suoriutuu apuvälineiden avulla
Normaali	Suoriutuu arjessa ilman apuvälineitä
Korkea vaatimustaso	Ranteen kuormitus ja rasitus säännöllistä (kättä kuormittava työ tai harrastus, urheilijat)
Väärttinäluun alaosan murtuman AO-luokitus murtuman suhteesta niveleen	
A	Nivelenulkoinen
B	Murtuma ulottuu nivelpintaan, joka on osittain irrallaan luun diafyysistä
C	Murtuma ulottuu nivelpintaan, joka on kokonaan irrallaan luun diafyysistä
Väärttinäluun avomurtuman Gustilon luokitus	
I	Haava alle 10 mm:n mittainen, ei merkittävää pehmytkudospuutosta
II	Haava yli 10 mm:n mittainen, ei merkittävää pehmytkudospuutosta
III	Pehmytkudospuutos, verisuonivamma, suurienergiainen vamma (esimerkiksi murskavamma)

alaosan murtuman primaaridiagnostiikassa myös Suomessa (6,7).

TT on tarkin menetelmä nivelpinnan pykälän tai diastaasin kuvantamiseen (**KUVA 1**) (8). Toisin kuin natiivikuvaus, TT mahdollistaa väärttinäluun kyynärluuhun niveltyvän osan (sigmoid notch) murtuman tarkan arvion (9). TT näyttää tarkasti väärttinäluun murtuman liitännäisvammassa esiintyvän veneluun tai muun ranneluun murtuman (10). Veneluun ja puolikuuluun välisen kulman (skafolunaarikulma) suureneminen tai näiden luiden erkaantuminen on viite näiden luiden välisen skafolunaarisen nivelsiteen vammautumisesta (11).

Konservatiivinen hoito

Kaikki dislokoituneet väärttinäluun murtumat reponoidaan. Alkujaan hyväasentoiset tai dislokoituneet hyvään asentoon reponoidut murtumat soveltuvat konservatiiviseen hoitoon.

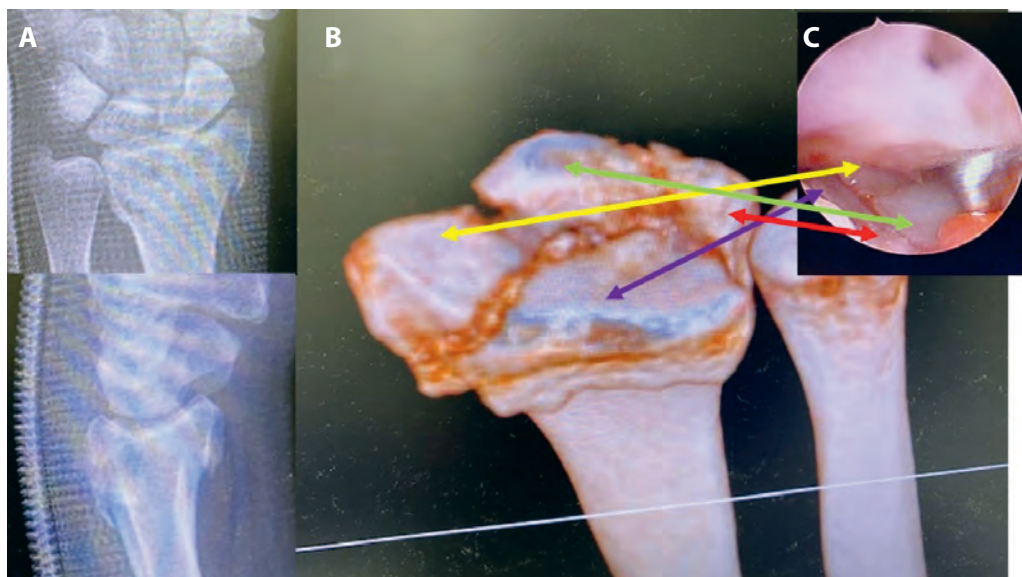
Nykyisin suositeltavin kipsausasento on ranteen funktioasento (4). Yleisesti on suositeltu kipsausta 4–5 viikoksi, mutta satunnaistetussa tutkimuksessa hyväasentoisen murtuman kipsihoidon lyhentäminen kolmeen viikkoon johti samaan toiminnalliseen lopputulokseen kuin viiden viikon kipsihoito (12). Kaikkien konservatiivisesti hoidettavien väärttinäluun murtumien kipsihoidon lyhentämistä kolmeen viikkoon on myös ehdotettu, mukaan lukien dislokoituneiden sekä hyvään asentoon reponoitujen murtumien (13).

Asennon säilyminen varmistetaan viikon ja kahden viikon kuluttua murtumasta kipsin läpi otettavilla röntgenkuvilla. Väärttinäluun kivuttomuus palpaatiossa kipsin poiston jälkeen on kliinikolle merkki murtuman lujittumisesta, ja röntgenkuvalla voidaan varmistaa luun hyväksyttävän asennon säilyminen. Kipsin poiston jälkeen tutkitaan kliinisesti skafolunaarisen nivelen, lunotrikvetraalisen nivelen ja distaalisen radiolunaarinivelen tukevuus. Potilaalle opetetaan ranteen venytys- ja voimistusharjoitukset tai vaihtoehtoisesti tehdään lähete fysioterapiaan.

Leikkaushoito

Työikäisen leikkausaiheet. Murtumahoidossa leikkausaiheet perustuvat ensisijaisesti natiiviröntgenkuvista mitattaviin muutuksiin. Huono murtuma-asento, jossa dorsaalinen kallistuma on yli 15 astetta, alle 15 asteen radiaalinen inkliinaatio (nivelpinnan kallistuminen kyynärluun suuntaan), vähintään 3 mm:n lyhentymä ja nivelpinnassa oleva yli 1 mm:n pykälä tai rako ovat selviä leikkausaiheita (4).

Sallitusta dorsaalisen kallistuman määrästä, kun potilas on nuori ja kuormittaa työssään rannetta toistuvasti, ei vielä ole konsensusa. Dorsaalisen kallistuman lisääntyessä ranneluiden asento (efektiivinen radiolunaarikulma) suhteessa väärttinäluuhun muuttuu (14). Ranteen kuormitus ei enää siirry normaaliin tapaan puolikuuluusta nivelpinnan kautta väärttinäluuhun, vaan kuormitus siirtyy ranteen nivelsiteisiin ja aiheuttaa kipuoireita sekä kykenemättömyyden ranteen toistotyöhön (14). Siksi jo vähäininkin dorsaalinen kallistuma lisää leikkaushoidon to-



KUVA 1. Kuormittavaa työtä tekevän 22-vuotiaan naisen värttinäluun alaosan C-tyyppin murtuma. A. Natiiviröntgenkuva. B. Nivelpinnan merkittävä 3–5 mm:n dislokaatio näkyy parhaiten tietokonetomografiassa. C. Ranteen tähtystysleikkauksessa voidaan varmistaa nivelpinnan eksakti reduktio. Nuolet osoittavat nivelpintaa tietokonetomografia- ja vastaavasti tähtystyskuvassa.

dennäköisyyttä siten, että jokainen dorsaalisen kallistuman lisäaste suurentaa leikkaushoitoon päätyminen todennäköisyyttä 3 % (15).

Galeazzin murtumassa esiintyvä distaalisen radioulnaarinivelen sijoiltaanmeno ei ole hallittavissa pelkästään kipsihoidolla, joten tämä värttinäluun murtuman tyyppi edellyttää yleensä leikkaushoitoa. Toisinaan nivelensisäinen murtuma aiheuttaa ranneluiden muodostamien nivelpintojen eli Gilulan kaarten epätasaisuuden. Yleisimmin skafolunaarisen välin leviäminen nähdään B- tai C-tyyppin murtumissa.

Mikäli liittännäisvamma, esimerkiksi nivelsidevamma kuten skafolunaarisen nivelsiteen tai distaalisten radioulnaaristen nivelsiteiden repeämä tai dislokoitunut veneluun murtuma, edellyttää leikkaushoitoa, pyritään värttinäluun murtuma leikkaamaan samassa toimenpiteessä, ellei kyseessä ole tukeva hyväasentoinen murtuma. Kynäräluun puikkolisäkkeen (processus styloideus ulnae) kärjen murtuma ei vaadi leikkaushoitoa, jos distaalinen radioulnaarinivel on tukeva. Avomurtumat leikataan aina.

Leikkausmenetelmä valitaan vammatyyppin mukaan. Nivelenulkoisten A-tyyppin murtumien hoitoon soveltuu hyvin ranteen volaa-

ri- eli kämmenpuolelle asetettava implantti, volaarinen levy. Nämä murtumat eli Collesin murtuma ja volaarisesti kallistunut tai siirtynyt Smithin murtuma ovat värttinäluun alaosan tyyppimurtumat.

Pitkään käytössä olleen mukaillun Henryn volaarisen avauksen on viimeksi kuluneen vuosikymmenen aikana haastanut 1,5–2 cm:n avauksesta tehtävä mini-invasiivinen leikkaustekniikka (minimally invasive plate osteosynthesis, MIPO) (16–21). Vaikka Suomessa ei ole yleisessä käytössä MIPO-leikkaukseen soveltuvaa levyä, voidaan toimenpide suorittaa noin 2 cm:n ihoavauksesta käyttämällä tavanomaista pientä volaarista levyä (KUVA 2).

Mini-invasiivisen tekniikan käyttö värttinäluun murtumien hoidossa vaatii harjaantuneisuutta. Pienen avauksen käyttäminen ei saa vaarantaa murtuman eksaktia reduktiota, ja tällaista toimenpidettä tekevällä kirurgilla tulee aina olla valmius tarvittaessa laajentaa leikkausavausta, jos olosuhteet sitä vaativat. Erityisen vaikeissa tapauksissa voidaan käyttää laajennettua leikkausavausta (extended flexor carpi radialis approach, eFCR), jossa siksak-mallin leikkausviilto ulottuu peukalopäkiään saakka.

B-tyyppin murtumissa värttinäluun nivelpin-

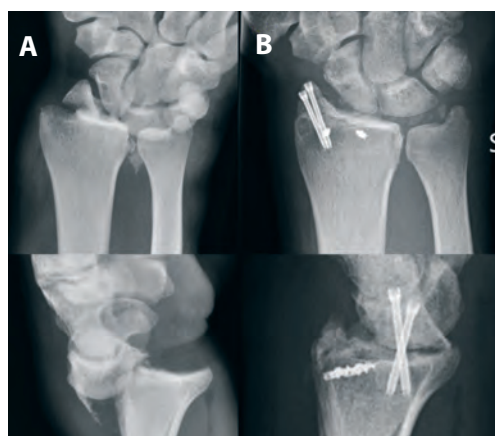


KUVA 2. Värttinäluun murtuman mini-invasiivinen volaarinen levytys tehdään 1,5–2 cm:n avauksesta. Leikkauksesta jäävä arpi on useimmiten siisti ja huomaamaton.

ta on osittain murtunut. Toisinaan tällaiseen murtumaan liittyy rannenivelen sijoiltaanmeno, jolloin murtuman hoito on erityisen vaativaa. Murtumakappaleet kiinnitetään levyin tai ruuvein, ja nivelsiteet korjataan samassa toimenpiteessä (**KUVA 3**). Kämmenpuolen levytys soveltuu hyvin volaaripuolelle dislokoituneen murtuman (volaarinen Bartonin murtuma, AO 23-B3) hoitoon, mutta rystyapuolelle dislokoitunut Bartonin murtuma (AO 23-B2) levytetään rystyapuolelta. B-tyyppin murtumien erityistyyppejä ovat värttinäluun veneluufasetin (Chauffeurin murtuma) ja lunatumfasetin (die punch -murtuma) impaktiomurtumat (4). Näiden murtumien hoidossa nivelpinnan tarkka reduktio on ensisijaisen tärkeää.

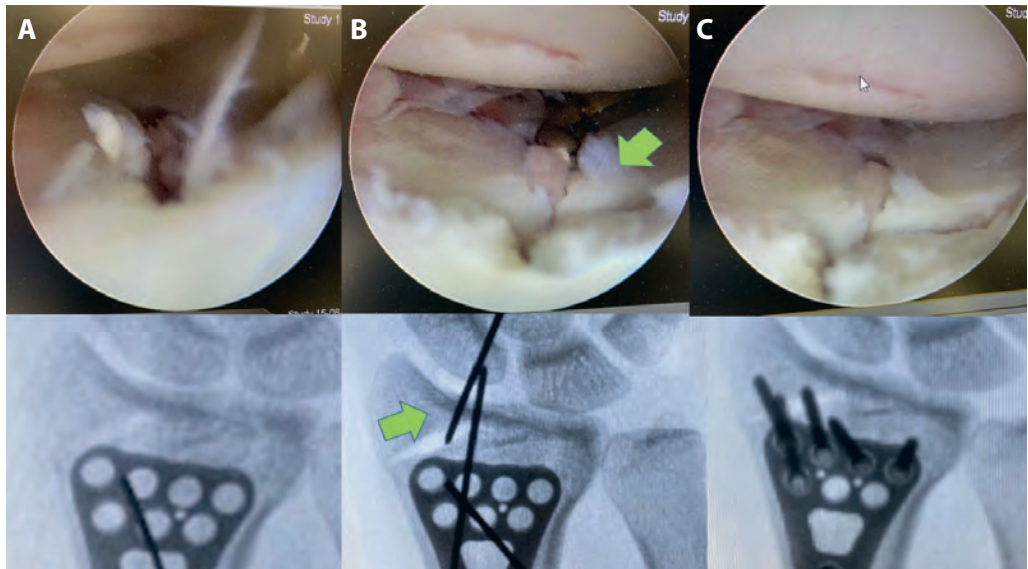
C-tyyppin murtumissa murtuma kattaa nivelpinnan kokonaisuudessaan. Leikkaussuunnitelma on helpointa tehdä TT:n avulla. Hankalien murtumatyyppien yhteydessä voidaan volaarisen levyn lisäksi joutua asettamaan myös dorsaalinen levy ("sandwich"). Fragmenttispesifisessä leikkaustekniikassa voidaan käyttää kolmea pienempää levyä.

Kaikki volaaristen anatomisten levyjen alatyypit (distaalinen, proksimaalinen ja DSS-levy) soveltuvat hyvin tavallisten murtumatyyppien hoitoon. Kaikkien radiuslevyjen (erityi-



KUVA 3. Katolta pudonneen 39-vuotiaan miehen värttinäluun B-tyyppin murtuma. A. Murtumaan liittyy rannenivelen sijoiltaanmeno. B. Fragmenttispesifisessä tekniikassa värttinäluun puikkolisäkkeen (processus styloideus radii) murtuma on kiinnitetty ruuvein. Pienet murtumakappaleet kiinnitettiin tilapäisesti poistettavien Kirschnerin piikein, ja revenneet nivelsiteet ommeltiin tai kiinnitettiin ankkurein. Murtuman luuduttua potilas palasi kirvesmiehen työhönsä ranneluiden kyynärluun suuntaisesta translokaatiosta huolimatta.

sesti distaalisten) asemointiin kuitenkin liittyy subakuutin koukistajajänneaurion riski, kun levy asetetaan värttinäluun anatomisen vedenjakajan päälle tai murtumareduktio jää epätäydelliseksi (22,23).



KUVA 4. Moottoripyöräönnnettomuudessa syntynyt 25-vuotiaan miehen suurienergiainen C-tyylin varttinäluun alaosan murtuma. Vammaan liittyy radiaalisen nivelpinnan painuma. **A.** Läpivalaisun avulla tehdyn reduktion jälkeen ranteen tähytyksessä havaitaan vielä huomattava nivelpinnan dislokaatio. **B.** Nivelpinta redusoidaan tähytysohjatusti (vihreä nuoli), ja murtuma-asento lukitaan tilapäisesti Kirschnerin piikillä. **C.** Murtuma lukitaan lopullisesti hyvään asentoon volaarisella levyllä ja ruuveilla.

Leikkaushoidossa osteosynteesi pyritään suorittamaan riittävän tukevasti, jotta ranne voidaan välittömästi mobilisoida hyvän toiminnallisen tuloksen saavuttamiseksi. Viime vuosien aikana leikkauksen jälkeinen kipsihoito on lyhentynyt tai siitä on jopa kokonaan luovuttu. TT mahdollistaa natiiviröntgenkuvausta tarkemman leikkaustuloksen arvioinnin ja palautteen leikkaukselle lääkäriä (24).

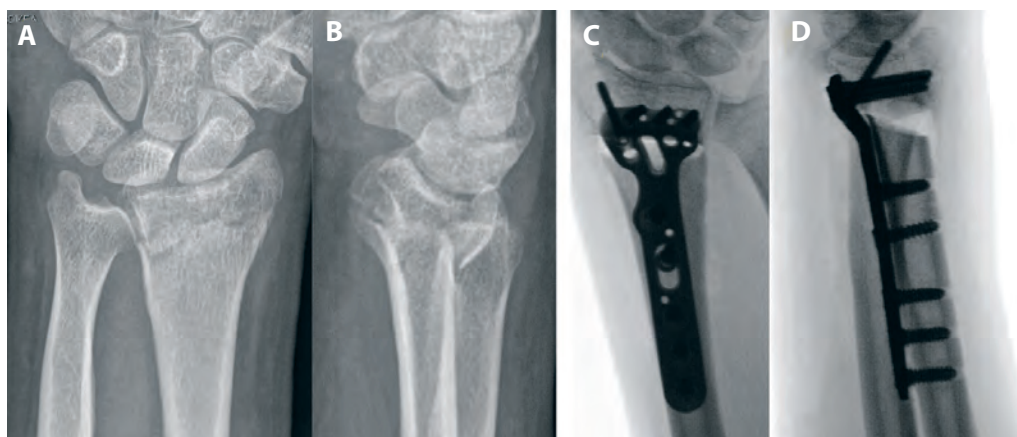
Ranteen tähytys voi olla tarpeen varttinäluun murtuman alaosan leikkauksen yhteydessä. Ranteen vahvat volaariset nivelsiteet ovat erityisen tärkeitä rannenivelen tukevuudelle, mikä käytännössä estää rannenivelen avauksen volaaripuolelta. Nivelensisäisen varttinäluun murtuman reduktio onkin tavanomaisesti tehty manipuloiden nivelpinnan kappaleita läpivalaisuohjauksessa, mobilisoimalla proksimaalinen varttinäluu sisäänkiertoon ja lähestymällä murtumaa intralesionaalisesti tai rystyapuolelta tehdyn nivelen avauksen (artrotomia) kautta.

Nykyisin ranteen tähytystä käytetään yhä enemmän varttinäluun murtumien yhteydessä, jotta saavutetaan nivelpinnan erityisen tarkka reduktio (KUVA 4). Ranteen tähytystä kannattaa harkita ainakin, jos nivelpinnan riittävää

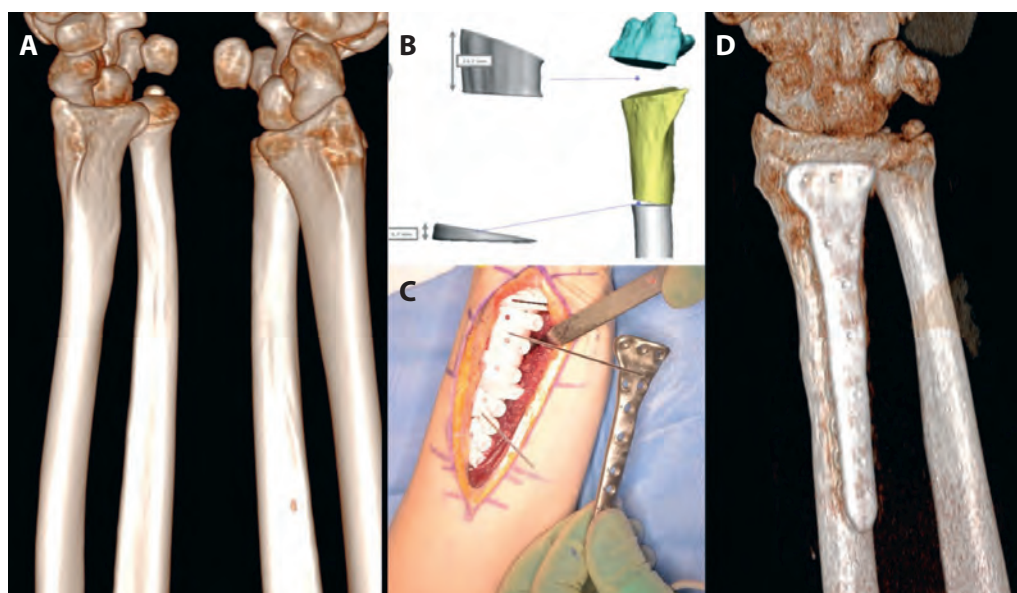
reduktiota ei voida murtumatyyppin vuoksi varmistaa pelkillä läpivalaisukuvilla tai jos kliiniset tai radiologiset löydökset viittaavat merkittävään ranteen epävakauteen (esimerkiksi skafolunaarinivelessä tai distaalisessa radiolunaarinivelessä). Nivelen tähytys saattaa olla erityisen hyödyllinen, jos nivelessä on vapaita rustokappaleita tai kyseessä on lunatumfasetin impaktiomurtuma (25).

Tähytyksellä voidaan havaita mahdolliset leikkaushoitoa vaativat nivelsidevammat ja diagnosoida ne jo ensimmäisessä leikkauksessa (26). Toisena vaihtoehtona on tehdä diagnoosi leikkauksen jälkeen magneettikuvauksella ja mahdollinen leikkaushoito erillisenä toimenpiteenä. Toisin kuin magneettikuvaus, ranteen tähytys mahdollistaa nivelsiteen välittömän toiminnallisen testaamisen eli ranteen nivelten vakauden arvioinnin. Nivelsidevammat, jotka eivät aiheuta nivelen epävakautta, eivät tarvitse leikkaushoitoa, joten potilaalle voidaan heti suunnitella asianmukainen jatkokuntoutus – tarvittaessa fysioterapeuttin ohjaamana.

Jos nivelsidevaman toisaalta havaitaan aiheuttavan merkittävää nivelen epävakautta, joka ei ole konservatiivisesti hallittavissa, voi-



KUVA 5. Vallitsevan oikean ranteen väärtinäluun murtuma 50-vuotiaalla miehellä. Röntgenkuvat konservatiivisen hoidon jälkeen (A ja B). Väärtinäluun 20 asteen dorsaalinen kallistuma aiheutti sisään- ja uloskiertoliikkeen vajuksen (alle 60 astetta). Pysyvän liikerajoituksen vuoksi potilas ei kyennyt suoriutumaan tehdastyössään. Virheasento korjattiin korrekio-osteotomialeikkauksessa (C ja D).



KUVA 6. Kaksi vuotta aiemmin tapahtuneen väärtinäluun alaosan murtuman jälkitila 17-vuotiaalla nuorella. A. Kasvu ei enää korjannut murtumaleikkauksessa jäänyttä virheasentoa. Väärtinäluuhun oli jäänyt dorsaalinen taipuma, joka aiheutti distaalisen radioulnaarinivelen epävakauden ja kyvyttömyyden ranteen toistokuormitukseen. B. Tämäntyyppisen epäsäännöllisen epämuotoisuuden korjaaminen vapaan käden tekniikalla on erityisen hankalaa, joten kahden tason osteotomia suunniteltiin tietokoneavusteisesti. C. Leikkauksessa käytettiin potilas-kohtaista kustomoitua sahaohjainta ja levyä. D. Osteotomia oli luutunut kahden kuukauden kuluttua, ja ranne on tukeva ja oireeton.

daan leikkaushoito toteuttaa samassa toimenpiteessä. Tyypillisiä tällaisia vammoja ovat esimerkiksi vaikea skafolunaarisen nivelsiteen repeämä (vaikeusaste G4, Geisslerin asteikon 1–4 mukaan) tai väärtinä- ja kyynärluun välisen nivelen (DRUJ) vaikea epävakaas, joka ei ole hallittavissa konservatiivisin hoitomenetelmin

(kulmakipsi). Yhdistämällä väärtinäluun murtuman ja nivelsiteen korjausleikkaus voidaan merkittävästi lyhentää työikäisen potilaan sairausloma-aikaa.

Vaikka ranteen tähytys on hyväksi koettu menetelmä työikäisten korkean vaatimustason potilaiden hoidossa, eivät kaikki potilaat hyödy

Ydinasiat

- ▶ Hyväsentoiset väärttinäluun alaosan murtumat hoidetaan 3–4 viikon kipsihoidolla.
- ▶ Volaarinen levytys voidaan tehdä mini-invasiivisella tekniikalla.
- ▶ Ranteen tähytys väärttinäluun murtuman leikkauksen yhteydessä mahdollistaa nivelsidevammojen samanaikaisen diagno-soinnin ja hoidon.
- ▶ Käden hyvää toimintakykyä tarvitsevan työikäisen potilaan väärttinäluun murtuman hoitoperiaatteet poikkeavat iäkkäiden potilaiden hoitolinjasta, joka on yleensä konservatiivinen.
- ▶ Oireilevat, merkittävään virheasentoon luutuneet murtumat korjataan osteotomialeikkauksella.

menetelmän rutiinimaisesta käytöstä (27,28). Nivelrikko on yleinen löydös jo 50–60-vuotiaan potilaan ranteessa. Tällöin nivelsidekorjauksista ei yleensä ole ennusteellista hyötyä. Voimakkaasti dislokoituneissa tai erityisen pirstaleisissa murtumissa ei tähytysleikkauksesta todennäköisesti ole hyötyä lopputuloksen kannalta. Väärttinäluun murtuman hoidon yhteydessä tehtävä rutiinimainen ranteen artroskooppi puhdistus (débridement) ei tuota terveyshyötyä (29).

Komplikaatiot

Väärttinäluun alaosan murtuman yleisimmät komplikaatiot ovat nivelrikko, osteomyeliitti, virheasento, luutumattomuus ja kipuoireyhtymä. Väärttinäluun murtuman luutumattomuus on harvinaista ja liittyy useimmiten suurienergiaisiin murtumiin, infekioon tai merkittävään luupuuutukseen. Viimeksi mainittu korjataan va-paalla tai verisuonitetulla luusiirteellä.

Koukistajajännevarma väärttinäluun murtuman jälkeen syntyy jänneiden hangatessa vasten prominenttia volaarista levyä. Yleinen oire on ranteen volaaripuolelle ilmaantuva kipu sormia koukistettaessa. Epäiltäessä koukistajajän-teiden hankausta lääkäri asettaa sormensa ranteen

volaaripuolelle ja potilas koukistelee sormiaan pumpppaavalla liikkeellä. Kipu ja koukistaja-jän-teissä tuntuva rahina varmistavat jän-teiden ärsytyksen. Potilaasta tehdään sairaalalä-hete levyn poistoa varten, jotta jatkossa kehittyvä koukistajajän-teen repeämä voidaan estää. Useimmin repeävä jän-ne on peukalon pitkä koukistajajän-ne.

Merkittävästi virheasentoon luutunut mur-tuma voidaan korjata leikkauksella varhaisvai-heessa, ja jos virheasento on vähäinen, voidaan odottaa 6–12 kuukautta kudostasapainon pa-lautumista ja potilaan sopeutumista ranteen muuttuneeseen anatomiaan (KUVA 5). Virhe-asennon korjaukseen eli osteotomialeikkaukseen liittyy aikuispotilaiden osalta merkittävien komplikaatioiden riski. Esimerkiksi leikkauk-sen jälkeisen luutumattomuuden riskiä ei kirjal-lisuudessa juurikaan tunneta.

Vähintään kymmenesosa tai pahimmillaan jopa puolet potilaista kärsii merkittävän komp-likaation (infektio, viivästynyt luutuminen tai luutumattomuus, osteosynteetin pettäminen, hermo- tai jännevarma, tai alueellinen kipu-oireyhtymä eli CRPS) (30,31). Komplikaatiot vaikuttavat olevan erityisen yleisiä distraktio-osteotomian yhteydessä. Tässä leikkauksen-metelmässä väärttinäluun pituutta lisätään, jolloin katkaistun luun reunat eivät enää ole suoraan kosketuksessa (30). Jos toimenpide viivästyy, normaalia anatomiaa ei aina saada palautetuksi (31).

Vaikeiden virheasentojen korjausleikkauk-sissa on viime vuosina yleistynyt kolmiulot-teinen suunnittelu, joka mahdollistaa entistä hankalamman virheasennon menestyksekkään korjauksen. Menetelmässä kuvataan potilaan molempien kyynärvarsien kolmiulotteinen TT (KUVA 6). Asettamalla kuvat päällekkäin voi-daan terveestä puolesta mallia ottamalla suun-nitella osteotomiatkohdat ja tuottaa potilasta varten yksilöllinen implantti.

Ennuste

Kun nuoren työikäisen potilaan väärttinäluun murtuma hoidetaan oikein, käsi toipuu useim-miten ennalleen, joskin lopulliseen kuntoutu-miseen saattaa kulua jopa 6–12 kuukautta. Käden

hyvää toimintakykyä tarvitsevan potilaan hoito on kuitenkin vaativaa. Suomalaisessa aineistossa havaittiin, että alle 40-vuotiaiden potilaiden riski saada levyn aiheuttama komplikaatio on erityinen (32). Samassa tutkimuksessa riskitekijäksi havaittiin kirurgin vähäinen kokemus väärtinäluun murtumien leikkaushoidosta (32).

Aiemmin toimeliaalle potilaalle pitkäaikainen kyvyttömyys tehdä omaa työtä aiheuttaa turhautumista ja pahimmillaan kipukatastrofointia, joka puolestaan haittaa toipumista. Työhön paluuta kannattaa alussa pyrkiä tukemaan osa-aikatyöllä tai kevennetyllä työkuualla. Pitkittyvä työkyvyttömyys, ranteen toimintakyvyn heikkeneminen tai pitkäaikainen kipuoire edellyttävät useimmiten erikoissairaanhoidon konsultaatiota. Haitan pysyvyyttä arvioidaan vuoden kuluttua vammasta tai viimeisestä leikkaustoimenpiteestä. C-vitamiinin käyttöä väärtinäluunmurtumapotilaiden kipu-

oireyhtymän ehkäisyssä on tutkittu, mutta vahva näyttö käytön puolesta puuttuu yhä (33).

Lopuksi

Väärtinäluun alaosan murtuman hoito on kehittänyt huomattavasti viimeksi kuluneen vuosikymmenen aikana. TT:n diagnostinen käyttö yleistyy tulevaisuudessaakin. Yksinkertaisten nivelenulkoisten murtumien hoidoksi voidaan harkita mini-invasiivista toimenpidettä. Nivelen sisäisen murtuman hoidossa ranteen tähtäys on mahdollinen menetelmä, jolla voidaan varmistaa nivelpinnan anatominen reduktio sekä tunnistaa ja luokitella murtumaa mahdollisesti komplisoivat nivelsidevammat. Virheasentoon luutuneet murtumat korjataan osteotomialeikkauksessa. Vaikeimpia virheasentoja voidaan korjata menestyksekkäästi kolmiulotteisen suunnittelun avulla. ■

MARKUS PÄÄKKÖNEN, dosentti, käsi- ja yleiskirurgian erikoislääkäri, ylilääkäri, apulaisprofessori (tenure track) Tuki- ja liikuntaelsairauksien toimialue, käsikirurgian yksikkö, Turun yliopistollinen sairaala ja Turun yliopisto

SIDONNAISUUDET

Korvaukset kongressimatkojen kuluista (Stryker Oy, Axogen Oy), asiantuntijapalkkiot (Vakuutusosikeus ja Korkein oikeus, Potilasvahinkolautakunta)

VASTUUTOIMITTAJA
Ville Sallinen

KIRJALLISUUTTA

- Colles A. On the fracture of the carpal extremity of the radius. *Edinb Med Surg J* 1814;10:182–6.
- Murray J, Gross L. Treatment of distal radius fractures. *J Am Acad Orthop Surg* 2013;21:502–5.
- Sinikumpu J-J. Lasten kyynärvarren alaosan murtumat. *Duodecim* 2021;137:193–8.
- Väärtinäluun alaosan murtuma (ranne-murtuma). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Ortopedi yhdistyksen ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2016 (viitattu 18.8.2021) www.kaypahoito.fi.
- Mulders MAM, Walenkamp MMJ, Sosef NL, ym. The Amsterdam Wrist Rules to reduce the need for radiography after a suspected distal radius fracture: an implementation study. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2020;46:573–82.
- Sippo RMJ, Höglund TEK, Waris E. Computer-based three-dimensional measurement of carpal alignment: measurement techniques and normal ranges. *J Hand Surg Eur* 2021;46:1064–71.
- Suojärvi N, Lindfors N, Höglund T, ym. Radiographic measurements of the normal distal radius: reliability of computer aided CT versus physicians' radiographic interpretation. *J Hand Surg Eur* 2021;42:176–83.
- Onishi T, Omokawa S, Shimizu T, ym. Impacted intraarticular fragments of distal radius fractures: a radiographic characterization and analysis of reliability and diagnostic accuracy. *J Orthop Sci*, julkaistu verkossa 8.3.2021. DOI: 10.1016/j.jos.2020.12.029.
- Rozental TD, Bozentka DJ, Katz MA, ym. Evaluation of the sigmoid notch with computed tomography following intra-articular distal radius fracture. *J Hand Surg Am* 2001;26:244–51.
- Fitzpatrick E, Sharma V, Rojoa V, ym. The use of cone-beam computed tomography (CBCT) in radiocarpal fractures: a diagnostic test accuracy meta-analysis. *Skeletal Radiol*, julkaistu verkossa 20.9.2021. DOI: 10.1007/s00256-021-03883.
- Cromhecke M, Vergison L, Benis S, ym. Which fracture types are associated with widening of the scapholunate distance? A CT-scan study of acute intraarticular distal radius fractures. *J Hand Surg Asian Pac* 2021;26:440–4.
- Bentohami A, van Delft EAK, Vermeulen J, ym. Non- or minimally displaced distal radial fractures in adult patients: three weeks versus five weeks of cast immobilization—a randomized controlled trial. *J Wrist Surg* 2019;8:43–8.
- van Delft EAK, van Gelder TG, de Vries R, ym. Duration of cast immobilization in distal radial fractures: a systematic review. *J Wrist Surg* 2019;8:430–8.
- Batra S, Debnath U, Kanvinde R. Can carpal malalignment predict early and late instability in nonoperatively managed distal radius fractures? *Int Orthop* 2008;32:685–91.
- Boersma EZ, Kortlever JTP, Nijhuis-Van Der Sanden MWG, ym. Reliability of recommendations to reduce a fracture of the distal radius. *Acta Orthop* 2021;92:131–6.
- Zemirline A, Naito K, Lebaillly F, ym. Distal radius fixation through a minimally-invasive approach of 15 mm. Part 1: feasibility study. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2014;24:1031–7.
- Lebaillly F, Zemirline A, Facca S, ym. Distal radius fixation through mini-invasive approach. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2014;24:877–90.
- Naito K, Zemirline A, Sugiyama Y, ym. Possibility of fixation of a distal radius fracture with a volar locking plate through a 10 mm approach. *Tech Hand Up Extrem Surg* 2016;20:71–6.

19. Pire E, Hidalgo Diaz JJ, Salazar Botero S, ym. Long volar plating for metadiaphyseal fractures of distal radius: study comparing minimally invasive plate osteosynthesis versus conventional approach. *J Wrist Surg* 2017;6:227–34.
20. Galmiche C, Rodríguez GG, Xavier F, ym. Minimally invasive plate osteosynthesis for extra-articular distal radius fracture in postmenopausal women: longitudinal versus transverse incision. *J Wrist Surg* 2019;8:18–23.
21. Asmar G, Bellity J, Falcone MO. Surgical comfort and clinical outcomes of MIPO with an extra-short plate designed for distal radius fractures. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2021;31:481–90.
22. Kitay A, Swanström M, Schreiber JJ, ym. Volar plate position and flexor tendon rupture following distal radius fracture fixation. *J Hand Surg Am* 2013;38:1091–6.
23. Soong M, Earp BE, Bihsop G, ym. Volar locking plate implant prominence and flexor tendon rupture. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93:328–35.
24. Diong TW, Hafifah NH, Kassim AYM, ym. Use of computed tomography in determining the occurrence of dorsal and intra-articular screw penetration in volar locking plate osteosynthesis of distal radius fracture. *J Hand Surg Asian Pac* 2018;23:26–32.
25. Yao J, Fogel N. Arthroscopy in distal radius fractures: indications and when to do it. *Hand Clin* 2021;37:279–91.
26. Carralata V, Lucas FJ, Miranda I, ym. Arthroscopic reinsertion of acute injuries of the scapholunate ligament technique and results. *J Wrist Surg* 2020;9:328–37.
27. Yamazaki H, Uchiyama S, Komatsu M, ym. Arthroscopic assistance does not improve the functional or radiographic outcome of unstable intra-articular distal radial fractures treated with a volar locking plate: a randomized controlled trial. *Bone Joint J* 2015;97-B:957–62.
28. Doi K, Hattori Y, Otsuka K, ym. Intra-articular fractures of the distal aspect of the radius: arthroscopically assisted reduction compared with open reduction and internal fixation. *J Bone Joint Surg* 1999;81:1093–110.
29. Selles CA, Mulders MAM, Colaris JW, ym. Arthroscopic debridement does not enhance surgical treatment of intra-articular distal radius fractures: a randomized controlled trial. *J Hand Surg Eur* 2020;45:327–32.
30. Haghverdian JC, Hsu J-WY, Harness NG. Complications of corrective osteotomies for extra-articular distal radius malunion. *J Hand Surg Am* 2019;44:987.e1–9.
31. Stirling PHC, Oliver WM, Tan HL, ym. Patient-reported outcomes after corrective osteotomy for a symptomatic malunion of the distal radius. *Bone Joint J* 2020;102-B:1542–8.
32. Sirmö K, Flinkkilä T, Vähäkuopus M, ym. Risk factors for complications after volar plate fixation of distal radial fractures. *J Hand Surg Eur Vol* 2019;44:456–61.
33. Evaniew N, McCarthy C, Kleinlugtenbelt YV, ym. Vitamin C to prevent complex regional pain syndrome in patients with distal radius fractures: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Trauma* 2015;29:e235–41.

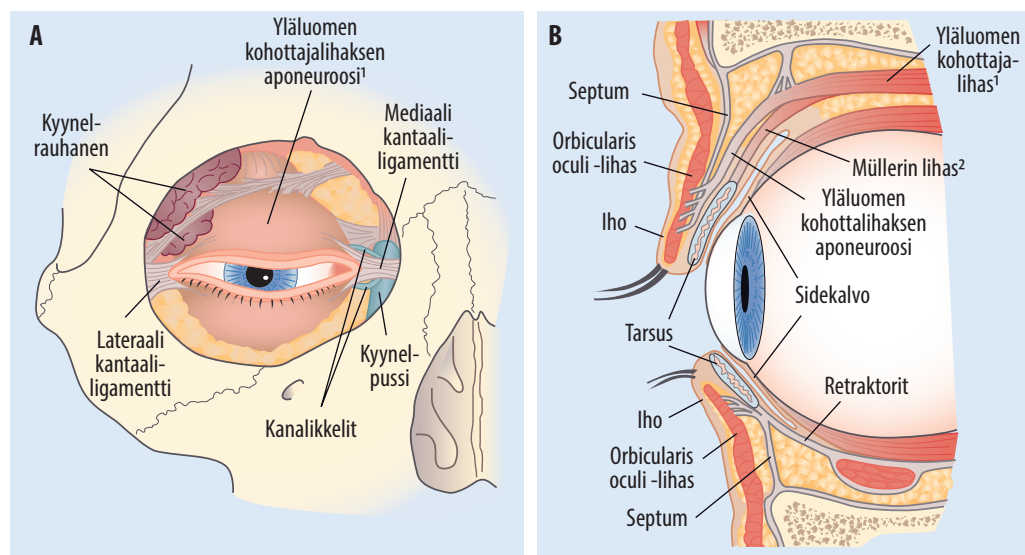
Marita Uusitalo ja Jyrki Vuola

Silmäluomien korjaava kirurgia

Silmäluomien useiden toiminnallisesti tärkeiden rakenteiden moitteeton toiminta on terävän näön edellytys. Monet sairaudet, vammat ja ikääntyminen muuttavat silmäluomien anatomiaa ja toimintaa, joita voidaan usein parantaa korjaavalla kirurgialla. Tämä edellyttää alueen anatomian ja eri rekonstruktio-tekniikoiden hyvää tuntemusta. Kasvainleikkausten jälkeen silmäluomien eri kerrokset voidaan korjata siirteiden ja kielekkeiden avulla. Luomien virheasennot ja raskaat luomet voidaan korjata kiristämällä löystyneitä rakenteita. Silmän sulkeutumista ja luomien vetäytymistä voidaan korjata kirurgisesti. Julkisen terveydenhuollon piiriin kuuluvat vain toiminnallista haittaa aiheuttavat muutokset.

Silmän lähialueet – silmäluomet, kyynel-tiet ja silmäkuoppa sisältöineen – ovat sekä toiminnallisesti että kosmeettisesti keskeinen osa kasvoja (1). Silmäluomet ja kyynelneste ovat näkemisen kannalta tärkeitä: silmäluomet suojaavat silmää, minkä lisäksi ne räpytellessä levittävät kyynelnestekerroksen tasaiseksi pinnaksi, mikä taas mahdollistaa tarkan kuvan muodostumisen. Tämän vuoksi pienetkin häiriöt luomien toiminnassa johtavat näöntarkkuuden huononemiseen.

Silmän alueen korjaava kirurgia käsittää silmäluomien, kyynelteiden, sidekalvon ja silmäkuopan rekonstruktivisen kirurgian sekä kehityshäiriöiden korjaukset. Tässä katsauksessa keskitymme silmäluomien korjaavaan kirurgiaan. Emme käsittele botuliinitoksiinin käyttöä emmekä rasvansiirtoja, joilla on myös oma osansa silmän alueen hoidossa. Tuoreet vammat on asian laajuuden vuoksi myös jätetty pois.



KUVA 1. Silmäluomien anatomiaa.

¹m. levator palpebrae superioris, ²ylempi luomilihas, m. tarsalis superior

TAULUKKO. Keskeiset asiat, jotka on aina huomioitava silmäluomien leikkauksissa.

Luomenreunaan (margo palpebrae) ei saa jäädä pykälää.

Ripset eivät saa jäädä hankaamaan silmää.

Kudokset, erityisesti yläluomen kohottajalihas, asetetaan oikealle paikalleen.

Septumia eli periorbitaalisen rasvapatjan ja orbicularislihaksen välistä kalvoa ei saa ommella.

Silmäluomiin tulee jättää riittävästi ihoa, jotta silmä sulkeutuu leikkauksen jälkeen ongelmitta myös makuulla ja ylöspäin katsottaessa.

Alaluomen kasvaimet poistetaan yleensä vertikaalisesta ihoviillosta ihopoimujen vastaisesti.

Alaluomen leikkauksissa tulee aina tarkistaa horisontaalinen löysyys ja tarvittaessa korjata se.

Kudosdefekteissä tulee aina pyrkiä korjaamaan silmäluomen etu- ja takaosa erikseen: toinen näistä voi olla vapaa kudossiirre, toisen on oltava verisuonitettu kieleke.

Silmäluomien anatomiaa

Silmäluomien iho on vain 0,5 mm paksu, ja välittömästi sen alla sijaitsee rengasmaisen orbicularis oculi -lihas. Sen alla sijaitsee yläluomessa 11 mm:n ja alaluomessa 4 mm:n korkuinen sidekudoksen tukilevy, tarsus, joka kiinnittyy mediaalisesti ja lateraalisesti kantaaliligamenteilla silmäkuopan luukalvoon (2–4).

Silmäluomea nostaa tarsuksen yläosaan aponeuroosilla kiinnittyvä yläluomen kohottajalihas (levator), joka lähtee silmäkuopan takaosasta eli apexista. Avaamistoimintoa tukee levatorin alla oleva Müllerin lihas. Alaluomen vastaavaa rakennetta kutsutaan retraktoreiksi. Luomen sisäpinnan verhoaa sidekalvo, joka jatkuu luomipohjukoiden jälkeen silmämunan pinnalla (**KUVA 1**).

Orbicularislihas saa hermotuksensa korvakäytävän alapuolelta tulevan kasvohermon (VII aivohermo) rungosta, lateraalisesti ja alhaalta. Levatorlihasta hermottaa silmän takaa tuleva silmän liikehermon (oculomotorius, III) haara. Müllerin lihas saa hermotuksensa sympaattisen hermoston rungosta ja silmäluomien ihotunto kolmoishermon (trigemini, V) haaroista.

Luomissa on runsas verisuonitus, joka tulee pääasiassa silmäkuopasta päin sisemmän kaulavaltimon silmävaltimohaaran (a. ophthalmica) kautta. Suonitusta tulee myös ulomman kaula-

valtimon haaroista. Luomien imutiet laskevat korvasylkirauhasen sekä nenän pielen kautta kaulan imusolmukkeisiin.

Korjaavan kirurgian aiheet ja menetelmät

Silmäluomien korjaavaa kirurgiaa tarvitaan hoidettaessa vammoja tai niiden jälkitiloja, korjattaessa kasvainten poiston aiheuttamia kudonsvaurioita sekä minimoitaessa tiettyihin sairauksiin tai kasvohermohalvaukseen liittyviä haittoja. Lisäksi sitä tarvitaan kehityshäiriöiden sekä ikääntymiseen liittyvien muutosten ja silmien alueen leikkauksenjälkeisten tai spontaanien infektioiden korjaamisessa.

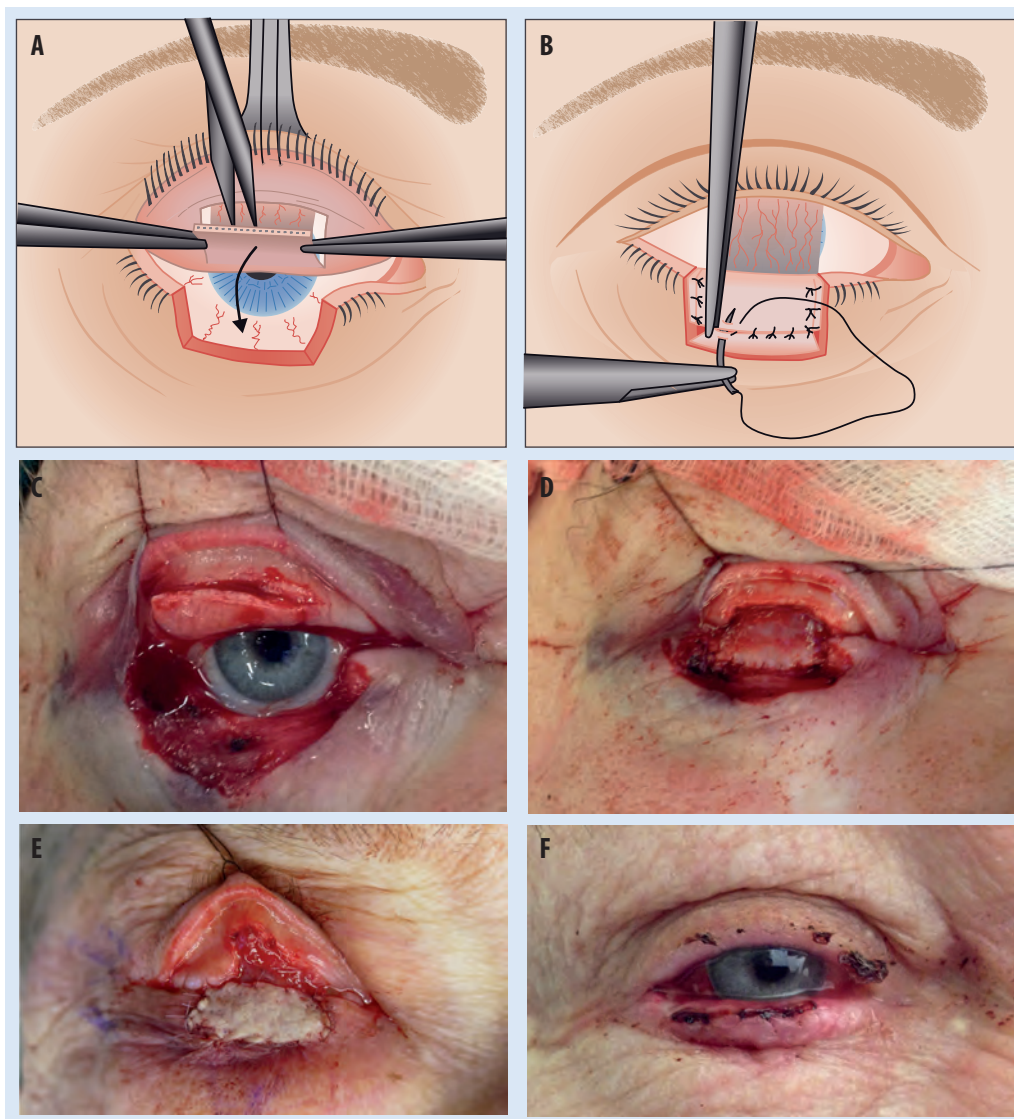
Sairaudet ja arvet aiheuttavat usein toiminnallista haittaa, joka kuuluu julkisen terveydenhuollon piiriin. Sen sijaan yläluomien ikääntymiseen liittyvät muutokset ovat usein kosmeettisia.

Korjaavan kirurgian lopputuloksen kannalta on tärkeää tutkia potilas huolella, ymmärtää alueen anatomia ja toiminta sekä hahmottaa, mistä seikoista ongelma johtuu. Onnistunut ensimmäinen leikkaus on useimmiten tärkein asia hyvän lopputuloksen saavuttamiseksi. Tällöin vältetään iso osa myöhemmän korjaavan kirurgian tarpeesta. Silmäluomien leikkauksissa aina huomioitavat keskeiset asiat esitetään **TAULUKOSSA**.

Silmäluomikasvaimet

Silmän lähialueen kasvainten hoidossa joudutaan toiminnan säilyttämiseksi hyväksymään pienemmät turvamarginaalit kuin muualla. Näistä on äskettäin laadittu Kelpo hoito -ohjeistus, joka noudattaa kansainvälisiä nykyhoito-ohjeita (5). Silmien lähialueiden monimutkaiset rakenteet voivat edellyttää eri erikoisalojen yhteistyöleikkauksia parhaan mahdollisen lopputuloksen saamiseksi. Tällaiset leikkaukset on järkevää keskittää sinne, missä riittävää osaamista ja yhteistyötä on käytettävissä.

Kun silmäluomesta poistetaan ihokasvain, veneviilto tehdään yläluomessa tavanomaiseen tapaan ihopoimujen suuntaan horisontaalisesti. Sen sijaan alaluomessa se tulee tehdä pystyyn,



KUVA 2. Alaluomen rekonstruktio Hughesin kielekkeellä yläluomesta. A. Yläluomi on käännetty, ja sidekalvo sekä osa tarsusta (luomituki) vedetään alas paikkaamaan kudospuutosta. B. Tarsus on edelleen kiinni sidekalvossa, jonka kautta se saa verenkiertoa yläluomesta. Levy ommellaan alaluomen puutoskohtaan, ja se korvaa posteriorisen lamellin. C ja D. Kuvia A ja B vastaavat leikkauks kuvat. E. Kielekkeen päälle on ommeltu vaaleana näkyvä vapaa ihosiirre. F. Kieleke on katkaistu 2–3 viikon kuluttua, ja kuva on otettu viikkoa myöhemmin. Luomen reunassa näkyy paraneva katkaisukohta, jonka alapuolella on jo jonkin verran kutistunut ihosiirre, jota on vaikea erottaa muusta luomen ihosta.

jotta vältetään leikkauksenjälkeinen alaluomen kääntyminen ulospäin.

Pahanlaatuisia kasvaimia hoidettaessa tarvitaan usein luomen läpi ulottuva poisto, mutta tietyissä pinnallisissa tapauksissa jäädytyshoitoa voidaan käyttää leikkauksen sijaan. Mikäli luomessa on riittävästi horisontaalista löysyyttä, se pystytään sulkemaan suoraan. Lateraali-

sen kantaaliligamentin vapautuksella voidaan saada 2 mm lisää kudosta. Ellei tämä riitä, tarvitaan luomen kudosten rekonstruktioita.

Rekonstruktiossa pyritään rakentamaan sekä luomen etu- (iho ja kehälihas eli m. orbicularis oculi) että takalamelli (tarsus ja sidekalvo). Toinen näistä voi olla vapaa siirre, toisen tulee olla verisuonitettu kieleke. Etulamellina voidaan

Ydinasiat

- ▶ Monet sairaudet, vammat ja arvet muuttavat silmäluomien anatomiaa ja voivat estää terävän näkemisen.
- ▶ Silmäluomien normaalin anatomian ja toiminnan tuntemus sekä perusteellinen silmätutkimus ovat edellytyksiä toiminnallisten tapausten onnistuneelle korjaavalle kirurgialle.
- ▶ Erikoisalojen välinen yhteistyö on tarpeellista silmän lähialueen monimutkaisten rakenteiden kirurgiassa.
- ▶ Julkisen terveydenhuollon piiriin kuuluvat ikääntymismuutoksista vain selvää toiminnallista haittaa aiheuttavat muutokset.

käyttää vapaata ihosiirrettä tai vaskulaarista iho-kehälihas- tai iho-subcutiskielekettä. Takalamellin rakentamiseen voidaan käyttää omaa tarsusta, luukalvoa, suulakea, nenän septumia, korvan rustoa tai keinomateriaalia. Joskus omaa sidekalvoa on tarpeeksi korvaamaan puuttuva osa, mutta toisinaan tarvitaan vapaata sidekalvosiirrettä samasta tai toisesta silmästä, limakalvosiirrettä suusta tai amnionkalvosiirrettä.

Hughesin plastia on hyvä alaluomen rekonstruktio (**KUVA 2**) (2,4). Siinä alaluomen takalamelli muodostetaan yläluomesta alaluomeen venytetystä vaskulaarisesta sidekalvo- ja tarsuskielekkeestä, joka väliaikaisesti estää näkemisen. Etulamellin muodostaa vapaa ihosiirre. Kieleke avataan noin 2–4 viikon kuluttua, kun verisuonitus on kasvanut alueelle.

Kudosta voidaan tuoda silmäluomeen silmän lateraalipuolen kudoksista vapauttamalla kudosta subkutaanitasossa ja vyöryttämällä ohimon tai posken kudoksia luomeen. Alaluomeen voidaan tuoda kieleke yläluomesta, nenän pielestä tai poskesta käännettävistä kielekkeistä (**KUVA 3**). Suuri sisempään otsavaltimoon (a. supratrochlearis) perustuva kääntökieleke saadaan otsalta keskiviivan molemmilta puolin (paramediaaninen kieleke), ja sillä voidaan korjata sekä ylä- että alaluomea. Myös kulmakarvan päältä voidaan kääntää ylä- tai alaluomeen kieleke, jonka kanta on silmän ul-

koreunassa ja joka saa verenkiertonsa pinnallisen ohimovaltimon (a. temporalis superficialis) haaroista.

Joskus alaluomen defektialue voidaan jättää paranemaan itsestään, erityisesti jos potilas on iäkäs ja huonokuntainen. Defekti täyttyy vähitellen muutamassa kuukaudessa, joiden aikana täytyy varmistua, että sarveiskalvo ei jää näkyviin ja vaurioitu (6,7).

Silmäluomien kiristävät arvet

Vammojen tai kasvainkirurgian seurauksena luomiin voi jäädä kiristäviä arpia, jotka estävät luomien sulkeutumista tai vetävät alaluomea irti silmämunasta. Alaluomi on erityisen herkkä arpikiristykselle.

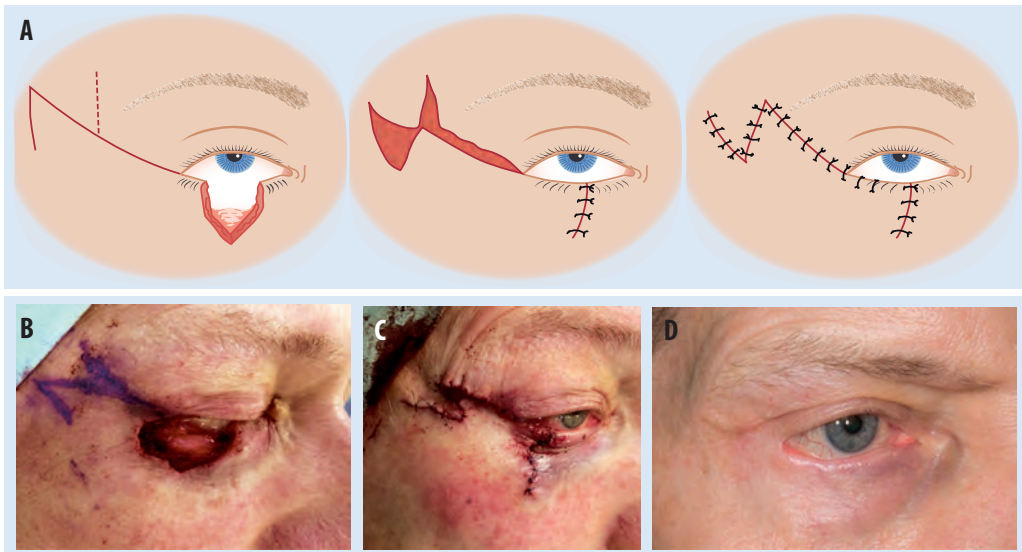
Yksinkertainen tapa vapauttaa arven kiristystä on Z-plastia, jossa arpea pidennetään z-kirjaimen muotoisella kielekeplastialla ja katkaistaan arven kiristysuunta lainaamalla löysemppä naapurikudosta (8.) Tämä toimii erityisesti alaluomessa, jossa on mahdollista tehdä pitempiä z-kirjamia ja pidentää arpea 50–75 % (**KUVA 3**). Se on myös tehokas menetelmä silmän sisänurkan arpipoimun korjauksessa (2,9).

Ihosiirre on hyvä ratkaisu monessa arpikiristyksessä. Joskus tarvitaan toistuvia ihonsiirtoja jo arven varhaisen kontraktiovaiheen aikana, etenkin palovammapotilaille.

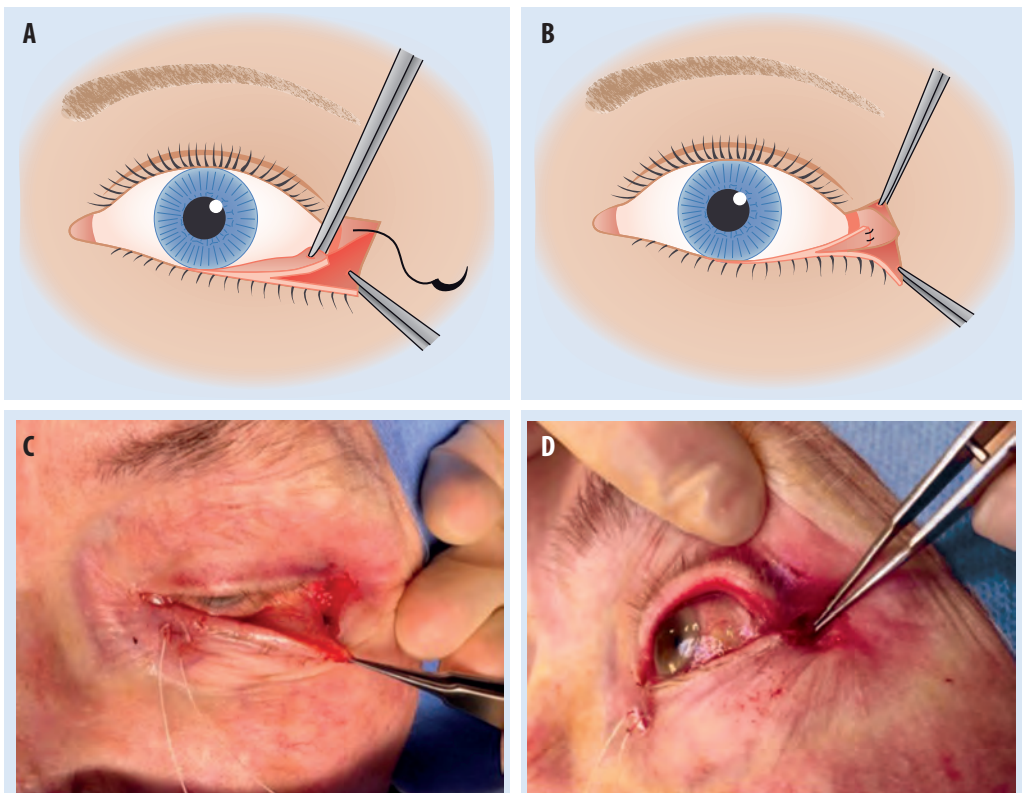
Silmäluomen virheasennot

Silmäluomet voivat kääntyä virheasentoon sisään- tai ulospäin. Syynä on useimmiten iän myötä lisääntyvä kudosten löystyminen. Pieni osa virheasunnoista syntyy kehityshäiriöistä, aiempien vammojen tai toimenpiteiden arvista tai ihokasvaimista.

Olennaista on selvittää, onko virheasennossa olevassa luomessa horisontaalista löysyyttä, onko luomea alaspäin kiristävä rakenne (retraktorit) löystynyt, onko luomessa arpea tai onko kyseessä etulamellin tai takalamellin puutos. Rekonstrukttiivinen leikkaus valitaan ongelman mukaan. Luomea voidaan kiristää horisontaalisesti poistamalla viisikulmainen pala luomea tai kiristämällä lateraalikantaaliligamenttia (**KUVA 4**). Retraktorien löysyyttä korjataan ki-



KUVA 3. A. Z-plastialla saadaan temporaalialueelta vapautetuksi kudosta alaluomen korjaamiseksi (McGregorin plastia). Sama periaate toimii arpinkiristysten laukaisemisessa. B. Kasvain on poistettu ja suunnitellut ihoviillot piirretty. C. Tilanne leikkauksen lopussa. D. Lopullinen tulos.



KUVA 4. Lateral tarsal strip -toimenpide. Löysä alaluomi kiristetään kiinnittämällä tarsus silmäkuopan ulkoreunan luukalvoon. Ihoa on poistettu levyn päältä ja levy on kiristetty luukalvoon (A ja B). Vastaavat leikkauksenaikeiset kuvat (C ja D).



KUVA 5. A. Alaluomen ihokasvaimen poiston primaarikorjauksessa käytetty ihosiirre on kutistunut ja aiheuttanut alaluomen ektropiumin. B. Kiristys on korjattu vapauttamalla arvet ja tuomalla alueelle uusi, korvan takaa otettu ihosiirre. Luomi on kiristetty viikon ajaksi ompeleella otsalle siirteen kutistumisen vähentämiseksi (Frostin ommel). Vanhan ihosiirteen alle siirretään vatsalta rasvaa arven pehmittämiseksi. C. Lopullinen tulos.

ristämällä ne tarsuksen alareunaan. Kaikki virheasentoa aiheuttavat arvet on poistettava ja kudospuutokset korjattava vapailla siirteillä tai kielekkeillä (**KUVA 5**) (2,4,10).

Valikoiduissa tapauksissa voidaan tehdä kasvojen keskiosan kohotustoimenpide, jossa koko pehmytkudosmassa silmän alla ja lateraalisesti nostetaan ylöspäin ja kiinnitetään tarvittaessa vahvoilla langoilla ohimoalueen faskiaan tai silmän ympäristön luuhun tai luukalvoon.

Silmän sulkeutumattomuus (lagofthalmus)

Silmän sulkeutuminen heikkenee, jos ylä- tai alaluomessa on etu- tai takalamellin puutos tai kiristystä aiheuttavia arpia tai jos kasvohermotoiminta heikkenee esimerkiksi kasvohermo- halvauksen tai Meretojan taudin seurauksena. Silmän sulkeutuminen vaikeutuu myös silloin, kun silmä on työntynyt voimakkaasti ulospäin (eksoftalmus) esimerkiksi Basedowin silmäoireyhtymässä tai silmäkuopan kasvainten seurauksena.

Etulamellin puutos voi aiheutua liiallisesta ihopoistosta kasvainkirurgian tai blefaroplastian jälkeen tai vamman tai silmäluomien ihosairauksien, kuten atopian ja kalansuomutaudin eli iktyoosin, seurauksena.

Kiristävät arvet vapautetaan ja ihovaje korjataan vapain ihosiirtein tai paikallisin kielekkein.

Jos kyseessä on kasvohermo- halvaus eikä orbicularislihas enää toimi, silmän sulkeutumista voidaan parantaa tehostamalla yläluomen sulkeutumista luomen sisään ommeltavalla painolla tai nostamalla alaluomen lateraalista kiinnitystä ylöspäin. Joskus ylä- ja alaluomia joudutaan myös ompelemaan reunoiltaan yhteen (tarsorrafia) (2,3).

Ylä- tai alaluomen vetäytyminen eli retraktio

Ylä- ja alaluomi peittävät normaalisti sarveiskalvon ylä- ja alaosan. Retraktio tarkoittaa sitä, että luomi on vetäytynyt taaksepäin. Tällöin silmän valkea kovakalvo näkyy sarveiskalvon ylä- tai alapuolella. Yleisin syy retraktioon on Basedowin silmäoireyhtymä, jossa luomen kohottajalihas arpeutuu tulehdusprosessin seurauksena. Tilannetta pahentaa myös tilaan usein liittyvä silmän työntyminen ulospäin. Retraktio voi myös syntyä kasvainleikkausten ja septumin arpeutumisen seurauksena sekä fibrotisoivien silmäkuopan kasvainten (esimerkiksi rintasyövän etäpesäkkeen) aiheuttamana.

Yläluomen retraktiota voidaan hoitaa heikentämällä yläluomen kohottajalihaksen aponeuroosia, poistamalla Müllerin lihasta ja vapauttamalla sidekalvoa.

Alaluomen retraktiota korjataan kiristämällä ja nostamalla lateraalikantaaliligamenttia ja

asettamalla tarvittaessa retraktoreiden ja tar-
suksen väliin siirre, joka voi olla omaa kudosta
kuten suulakea, nenän septumia, tarsusta, kor-
varustoa tai keinomateriaalia (2).

Raskaat ja roikkuvat luomet

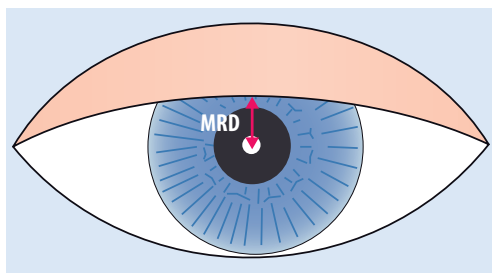
Raskaat yläluomet aiheutuvat luomen ylimää-
räisestä ihosta (lippaluomi), luomen laskeu-
tumisesta (riippuluomi) tai kulmakarvan las-
keutumisesta. Vaivat ovat usein kosmeettisia,
mutta julkisessa terveydenhuollossa korjat-
tava toiminnallinen haitta syntyy, kun iho tai
luomireuna laskeutuu otsan ollessa rentona
alle 2 mm:n päähän silmän optisesta akselista
(**KUVA 6**) (10,11).

Lippaluomi (dermatokalaasi). Kudosten
elastisuus vähenee iän myötä, ja lähes kaikille
kertyy ”ylimääräistä” ihoa yläluomiin. Hyvin
merkittävä tekijä on kulmakarvojen laskeutu-
minen, mikä ahtauttaa yläluomiseutua (12).
Periorbitaalisen rasvan pullistuminen luomille
lisää raskaan luomen vaikutelmaa.

Lippaluomen kirurgia käsittää ylimääräisen
löysän ihon poiston. Lihasta sekä alla olevaa
preseptaalista ja periorbitaalista rasvaa voidaan
poistaa tarvittaessa. Paikallisuudutuksen tur-
vin tehtävän blefaroplastian vaikutus on useim-
miten hyvin suotuisa, vaikkei kulmakarvojen
laskeutumiseen puututtaisikaan (2,10).

Kulmakarvan laskeutuminen (ptoosi).
Kulmakarvojen laskeutuminen johtuu otsan
kudosten löystymisestä iän myötä, ja se on voi-
makkainta kulmakarvojen lateraaliosassa. Mies-
ten kulmakarvat sijaitsevat alempana kuin nais-
ten, eikä niitä tule liian herkästi nostaa kirur-
gisesti. Kirurgiaa mahdollisesti vaativa toimin-
nallinen haitta syntyy silloin, kun kulmakarva
laskeutuu luureunan alapuolelle. Kasvohermon
otsahaaran vaurio vamman, kasvaimen tai Bel-
lin pareesin vuoksi johtaa myös kulmakarvan
laskeutumiseen. Meretojan tautiin kuuluu kas-
vohermohalvauksen lisäksi silmän tunnotto-
muus ja vaikea kuivasilmäisyys (13). Näiden
potilaiden osalta on erityisen tärkeää varmistaa
silmän sulkeutuminen ennen kulmakarvan nos-
toleikkausta.

Tehokkain ja pitkäkestoisin tapa korjata
tämä vaiva on poistaa kulmakarvojen päältä



KUVA 6. Luomen reunan etäisyys valoheijasteesta
(margin to reflex distance, MRD).

kaistale ihoa ja ihonalaista kudosta, jos potilas
hyväksyy arven. Voimakkaasta otsanostotaipu-
muksesta syntyvä päänsärky korjaantuu useim-
miten tällä toimenpiteellä. Mikäli syynä on
hermovaurio, voidaan kudoksesta kiinnittää luukal-
voon, jolloin saadaan erinomainen ja pitkäkes-
toinen nostovaikutus. Jos otsalihas on toimiva,
ei joustamatonta luukalvokiinnitystä kannata
tehdä, jotta potilas pystyy kohottamaan kulma-
karvojaan ilmehtiessään (2,4).

Klassinen otsankohotus on tehokas toimen-
pide. Siinä avataan iho joko hiuspohjassa tai
hiusrajassa koko otsan leveydeltä, kohotetaan
otsan alue ja poistetaan ylimääräinen iho. Arpi
jää hyvin piiloon, mutta kyseessä on yleisanes-
tesiatoimenpide.

Kevyempiä ja arpien suhteen huomaamat-
tomampia ratkaisuja on kehitetty laajan otsan-
kohotuksen sijaan (14). Kulmakarvaa voidaan
tukea yläluomen leikkaushaavasta tai hiusrajan
viillosta asetettavalla ompeleella tai otsanosto
voidaan tehdä endoskooppisesti (15). Näille
menetelmille on yhteistä, etteivät niiden tulok-
set välttämättä ole pitkäaikaisia.

Riippuluomi (blefaroptoosi). Yleisin syy
yläluomen laskeutumiseen on kohottajali-
haksen aponeuroosin venyminen iän myötä.
Aponeuroosi on erittäin ohut ja venyy herkästi
myös mustelmien ja kudosturvotuksen jälkeen.
Se voi myös revetä vammojen yhteydessä tai
venyä silmäleikkausten seurauksena. Riippu-
luomen taustalla voi myös olla hermoperäinen,
lihasperäinen, synnynnäinen tai mekaaninen
syy. Näistä hermoperäiset ja lihasperäiset syyt
on tärkeää diagnosoida, sillä ne saattavat vaatia
joskus pikaistakin muuta hoitoa (10).

Yläluomea voidaan nostaa kiristämällä ko-
hottajalihaksen aponeuroosia tai lyhentämällä

sidekalvoa ja Müllerin lihasta, mikäli kohottajalihas vielä toimii riittävästi. Jos yläluomen kohottajalihaksen hermotus ei toimi, yläluomi voidaan ripustaa joko potilaan omalla lihas-kalvosiirteellä tai keinomateriaalilla otsan kohottajalihakseen. Tällöin potilas avaa ja sulkee luomensa kohottamalla ja rentouttamalla otsaansa tai kulmakarvaansa (2,4).

Alaluomien ylimääräinen iho ja pussit. Ikääntymisen myötä alaluomien iho venyy ja periorbitaalirasva pullistuu luomelle herkästi. Vaiva on yleensä kosmeettinen. Toiminnallinen haitta voi tulla kyseeseen, jos ihopussit estävät silmälasien tai CPAP (continuous positive airway pressure) -maskin käytön. Ihon poistossa tulee olla hyvin maltillinen, ja mahdollinen alaluomen horisontaalinen löysyys tulee aina korjata. Rasvaa voidaan poistaa ihon tai sidekalvon kautta tai sijoittaa sitä uudelleen ja muokata luomen muotoa tasaisemmaksi (12).

Lopuksi

Silmän alueen toiminnalliset haitat aiheuttavat hankalia oireita. Silmässä voi olla jatkuvaa

roskantunnetta, punoitusta ja vetistystä, eikä näkökyky pysy optimaalisena. Silmien alueen muutoksiin kiinnitetään herkästi huomiota. Osa kokee myös ikääntymiseen liittyvät muutokset hankalina ja toivoo niihin korjausta.

Suurinta osaa potilaista pystytään auttamaan merkittävästi, vaikka täydellistä symmetriaa on vaikea saavuttaa. Osalla potilaista on suuret odotukset leikkausten lopputuloksista. Korjausleikkausten riskit, hyödyt ja saavutettavissa oleva lopputulos tulee aina rauhassa keskustella läpi ennen leikkauspäätöstä. Joskus paras hoito potilaalle on tämän leikkaamatta jättäminen.

Silmän lähialueella on monimutkaisia rakenteita, joita hoitavat usean erikoisan lääkärit. Yhteistyö tälläkin alalla parantaa tuloksia. Artikkelin kirjoittajat perustivat useita vuosia sitten HUS:ssa moniammatillisen orbita-kouksen, jossa silmäluomien ja silmäkuopan hankalia ongelmia pohditaan usean erikoisan edustajien kanssa kahdesti kuussa. Yhteistyö diagnosoinnissa ja toimenpiteissä on osoittautunut hyödylliseksi, ja kokouksen käsiteltäväksi voi lähettää potilaskonsultaatioita muistakin sairaanhoitopiireistä. ■

MARITA UUSITALO, dosentti, silmätautien erikoislääkäri, silmäkirurgian erityispätevyys, ylilääkäri
HUS, silmätautien klinikka, Helsingin yliopisto

JYRKI VUOLA, dosentti, (professori h.c.), plastiikkakirurgian erikoislääkäri
HUS, plastiikkakirurgian klinikka, Helsingin yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA
Ville Sallinen

SIDONNAISUUDET

Marita Uusitalo: Luentopalkkio (Santen), luottamustoimet (Silmä- ja kudospankkisäätiön hallintoneuvoston jäsen), muut sidonnaisuudet (osakeomistus, Orion)

Jyrki Vuola: Asiantuntijapalkkio (UPM)

KIRJALLISUUTTA

1. Nguyen HT, Isaacowitz DM, Rubin PAD. Age- and fatigue-related markers of human faces: an eye-tracking study. *Ophthalmology* 2009;116:355–60.
2. Levine MR, Allen RC, toim. *Manual of Oculoplastic Surgery*. Berliini: Springer 2018.
3. Tse DT, toim. *Color Atlas of Oculoplastic Surgery*. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins 2011.
4. Dutton JJ, toim. *Atlas of Oculoplastic and Orbital Surgery*. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins 2013.
5. Hernberg M, Ilmonen S, Juteau S, ym. Kansallinen ei-melanoottisten ihosyöpien hoito-ohjeistus. *Terveysportti, hoitosuosituks* [päivitetty 11.2.2020]. <https://www.terveysportti.fi/apps/ltk/hsu00009>.
6. Mehta HK. Spontaneous reformation of lower eyelid. *Br J Ophthalmol* 1981;65:202–8.
7. Morton JD. Defining the role of secondary intention healing in full-thickness lid margin defects. *Plast Reconstr Surg* 2016;138:95e–103e.
8. Borges AF ja Alexander JE. Relaxed skin tension lines, Z-plasties on scars, and fusiform excision of lesions. *Br J Plast Surg* 1962;15:242–54.
9. Fuente del Campo A. A simple procedure for aesthetic correction of the medial epicanthal fold. *Aesthetic Plast Surg* 1997;21:381–4.
10. Seppänen M, Holopainen J, Kaarniranta K, ym., toim. *Silmätautien käsikirja*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2018.
11. Cahill KV, Bradley EA, Meyer DR, ym. Functional indications for upper eyelid ptosis and blepharoplasty surgery. A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2011;118:2510–7.
12. Chung KC, toim. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. Philadelphia: Wolters Kluwer 2019.
13. Kiuru-Enari S, Haltia M. Perinnöllinen gel-soliiniamyloidoosi – 40 vuotta Meretojan tautia. *Duodecim* 2010;126:1162–71.
14. Knize DM. Lateral open forehead lift. *Aesthet Surg J* 2005;25:169–74.
15. Nahai FR. The varied options in brow lifting. *Clin Plast Surg* 2013;40:101–4.

Heidi Lehtola, Jarkko Pihola ja Matti Niemelä

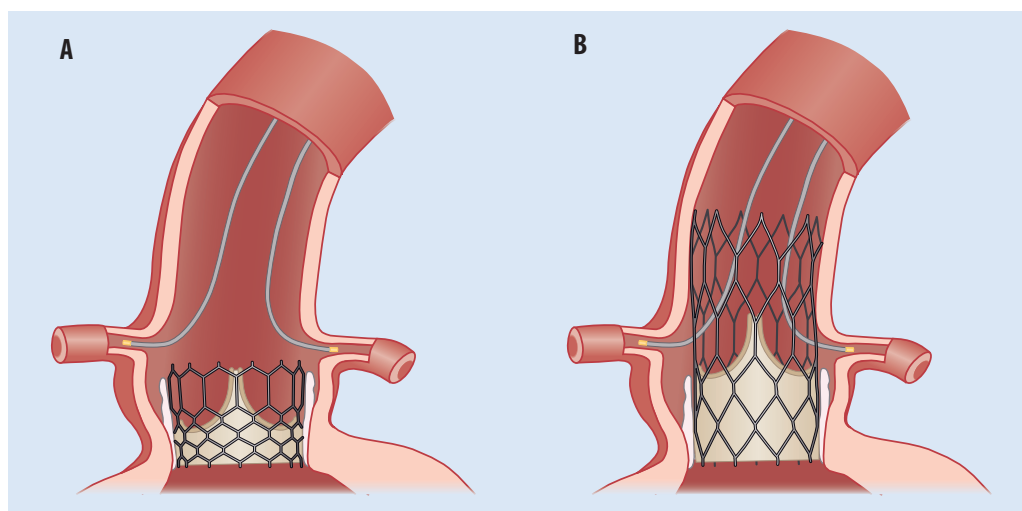
TAVI-potilaan sepelvaltimotaudin hoito

Aorttaläppäahtauman katetriläppähoito (TAVI) on yleistynyt viime vuosina. Osalla aorttaläppäahtaumasta kärsivistä on lisäksi sepelvaltimotauti, jonka pallolaajennushoito voi olla katetriläppän asennuksen jälkeen vaativampaa kuin normaalisti. Merkittävien sepelvaltimoahtaumien pallolaajennus voidaan tehdä joko ennen TAVI-toimenpidettä, sen yhteydessä tai suunnitellusti toimenpiteen jälkeen. Mikäli potilaalla todetaan sepelvaltimotauti, tulee asia huomioida TAVI-läppää valittaessa ja harkita mahdollisten sepelvaltimotoimenpiteiden tarvetta. TAVI-potilaat ovat usein iäkkäitä, ja nykytutkimusten valossa ei vielä tiedetä, hyötyvätkö aorttaläppäahtaumasta ja samanaikaisesta sepelvaltimoahtaumasta kärsivät sepelvaltimoiden pallolaajennuksesta.

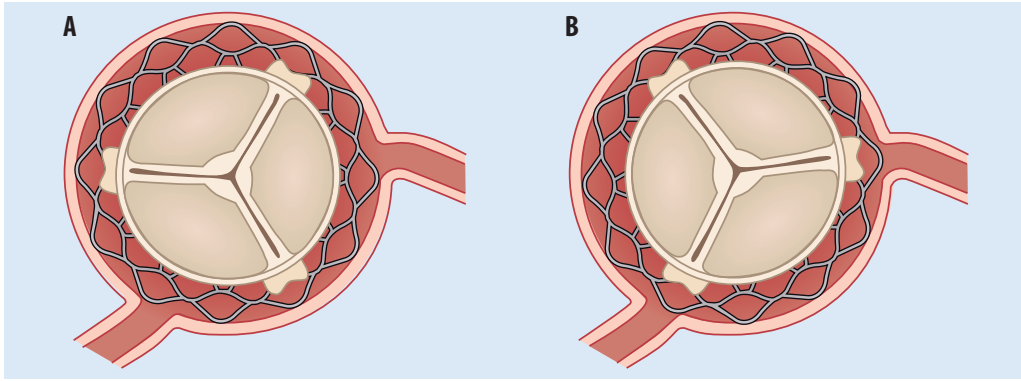
Aorttaläppäahtauman katetriläppähoito eli aorttatekoläppän perkutaaninen asennus (transcatheter aortic valve implantation, TAVI, **KUVAT 1 ja 2**) on yleistynyt viime vuosina (1). Nykyisin hoitoon valikoituvat etenkin iäkkäämmät potilaat, joilla on leikkausriskiä lisääviä liitännäissairauksia. Vuonna 2020 Suomessa tehtiin 1027 TAVI-toimenpidettä. Sepelvaltimotaudin esiintyvyys aorttaläppäahta-

taumapotilaiden joukossa on eri aineistoissa ollut 28–63 % (1–3).

Suomalaisessa aineistossa kajoavaan sepelvaltimotaudin hoitoon oli päätynyt 28 % katetriläppällä hoidetuista ja 45 % kirurgisella aorttatekoläppällä hoidetuista. Kun potilaalla on sekä merkittävä aorttaläppäahtauma että sepelvaltimotauti, on vaativaa arvioida sepelvaltimotaudin osuutta potilaan oirekuvaan. Esitte-



KUVA 1. TAVI-läppämallit. **A.** Matalarunkoinen (intra-annulaarinen) läppä, jonka asentamisen jälkeen sepelvaltimotoimenpiteet yleensä onnistuvat. **B.** Korkearunkoinen (supra-annulaarinen) TAVI-läppä, jonka läpi sepelvaltimotoimenpiteiden tekeminen on yleensä vaativampaa.



KUVA 2. Poikkileikkauskuvassa asennetusta TAVI-läpistä. **A.** TAVI-läpän liuskojen aseointi, jossa läpän tolpat eivät osoita sepelvaltimoiden lähtöaukkojen eteen ja jonka myötä sepelvaltimotoimenpiteet ovat jatkossa helpompia. **B.** TAVI-läpän tolpat ovat sepelvaltimoiden lähtökohtien edessä, jolloin sepelvaltimoihin pääsy voi olla haastavaa.

lemme neljä molempia ongelmia sairastanutta potilasta.

Omat potilaat

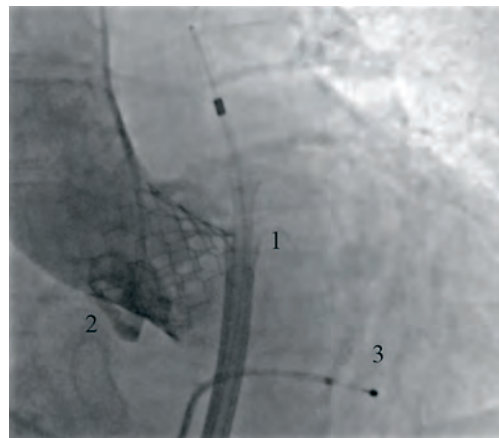
POTILAS 1 on 81-vuotias omatoiminen mies, jolla on sepelvaltimotauti, verenpainetauti ja dyslipidemia. Vuonna 2015 häneltä korjattiin vatsa-aortan aneurysman repeämä proteesilla. Oireena hänellä esiintyi tajunnanmenetyksiä rasituksen yhteydessä mutta ei hengenhädistystä eikä rintakipuoireita. Sydämen kaikukuvauksessa todettiin merkittävä aorttaläppäahtauma (paineero 73/41 mmHg, virtausnopeus suurimmillaan 4,3 m/s, aorttaläppäaukon pinta-ala, AVA 0,7 cm²). Vasemman kammion toiminta ja keuhkoverenkierron paine olivat normaalit.

Sepelvaltimoiden varjoainekuvauksessa ennen läppäasennusta todettiin seinämämuutoksia oikeassa sepelvaltimossa (RCA) sekä merkittävät ahtaumat vasemmassa eteen laskevassa sepelvaltimossa (LAD) ja sen diagonaalihaarassa (**KUVA 3**). Koska rintakipuoireita ei esiintynyt eikä ahtauma ollut LAD:n tyviosassa, jatkettiin sepelvaltimotaudin osalta lääkehoidolla. Aorttaläppäahtauma hoidettiin TAVI-toimenpiteellä vuonna 2019 (**KUVA 4**). Käytetyn läppätyypin takia sepelvaltimoiden lähtökohdat jäävät läppäkehikon yläpuolelle, ja siten sepelvaltimoihin pääsy pallolajennuksen yhteydessä on TAVI-toimenpiteen jälkeenkin yleensä ongelmaton.

Vuoden kuluttua TAVI-toimenpiteestä potilas sairastui akuuttiin alaseinän ST-noususydäninfarktiin. Päivystyksellisessä sepelvaltimoiden varjoainekuvauksessa RCA oli keskiosastaan alkaen tukossa ja vasemman



KUVA 3. Potilaan 1 varjoainekuvassa ennen TAVI-toimenpidettä. Ahtauma vasemmassa eteen laskevassa sepelvaltimossa (LAD, nuoli).



KUVA 4. Potilaan 1 TAVI-läppä asennettuna (Edwards Sapien 3 Ultra -läppä). TAVI-läppäkatetrin (1) lisäksi kuvassa näkyy saparokatetri (2) nousevan aorttan tyvessä ja alhaalla väliaikaisen tahdistimen johto (3) oikeassa kammiossa.

puolen ahtaumat olivat ennallaan (**KUVA 5 A**). RCA hoidettiin kahdella lääkeainetta vapauttavalla verkko-putkella (**KUVA 5 B**). Sydämen kaikukuvauksessa vasen kammio supistui hyvin ja TAVI-läppä toimi normaalisti. Potilas sai sydäninfarktin lopulta eri sepelvaltimoon (RCA) kuin missä todettiin ahtauma ennen TAVI-toimenpidettä (LAD).

POTILAS 2 on 68-vuotias mies. Hän hakeutui tutkimuksiin NYHA-luokkaa 2 vastaavan hengenahdistusoireen takia. Potilaalla oli liitännäissairauksina krooninen eteisvärinä, ylipaino, sepelvaltimotauti ja keuhkoahdautauti. Hän tupakoi edelleen.

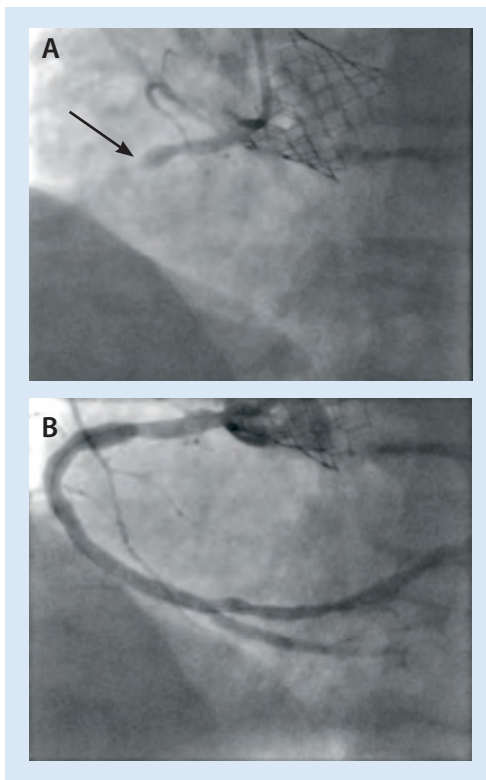
Sepelvaltimoiden varjoainekuvauksessa todettiin vasemman LAD-valtimon keskivaiheilla ahtauma, joka oli painevaijerimittauksen (FFR) perusteella hemodynaamisesti merkittävä. Sydämen kaikukuvauksessa todettiin merkittävä aorttaläppäahtauma (paine-ero 82/40 mmHg, virtausnopeus suurimmillaan 4,5 m/s, AVA 0,9 cm²). Vasen kammio toimi normaalisti (ejektiofraktio, EF 74 %), mutta keuhkoverenkierron paine oli koholla (kolmiliuskaläpän vuoto eli trikuspidaali-insufiensi, TI-gradientti 46 mmHg). Potilas hoidettiin samantyyppisellä katetriläpällä kuin potilas 1.

Vuoden kuluttua seurantakäynnillä potilaalla ei edelleenkään ollut rasisusrintakipu (angina pectoris) -oiretta ja hän jaksoi liikkua paremmin. Sydämen kaikukuvauksessa vasen kammio toimi normaalisti ja TAVI-läppä toimi hyvin (paine-ero 23/13 mmHg, AVA 2,8 cm²). Keuhkoverenkierron paine oli normalisoitunut.

Seurannassa vuoden kuluttua potilas oli oireeton merkittävästä LAD:n ahtaumasta huolimatta, ja sepelvaltimotaudin hoitona jatkettiin optimaalista lääkitystä.

POTILAS 3 on 82-vuotias nainen, jolta oli aiemmin hoidettu peräsuolisyyöpä. Sitten hän oli sairastanut etuseinän ST-nousuinfarktin, joka hoidettiin sepelvaltimon pallolaajennuksella (perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide, PCI). Kolme vuotta myöhemmin potilasta tutkittiin raudanpuuteanemian vuoksi, ja NYHA-luokan 3 hengenahdistusoireen ja vaikean aorttaläppäahtauman (paine-ero 64/49 mmHg, virtausnopeus suurimmillaan 4,0 m/s) vuoksi päädyttiin TAVI-läpän asentukseen (Medtronic Evolut R 34mm). Toimenpidettä edeltäneessä sepelvaltimoiden varjoainekuvauksessa todettiin ahtaumaa vasemmassa diagonaalissa ja lieviä seinämämuutoksia RCA:ssa.

Ensimmäisen kuukauden seurantakäynnillä potilaalla ei ollut rasisushengenahdistusta tai rintakipuoireita ja sydämen kaikukuvauksessa tilanne todettiin hyväksi (virtausnopeus 16/10 mmHg, AVA 2,0 cm², ei paravalvulaarivuotoa). Vuoden kuluttua potilaalla todettiin alaseinä-ST-nousuinfarkti. Päivystysangiografiassa vasemman puolen sepelvaltimoissa ei todettu merkittäviä ahtaumia, mutta oikean sepelvaltimon tukkeutunut distaalinen haara (RPL) hoidettiin lääkeaineverkkoputkella. Antitromboottisena lääkityksenä jatkettiin asetyylisalisyylihappoa (100 mg päivässä) pysyvänä ja tikagreloria



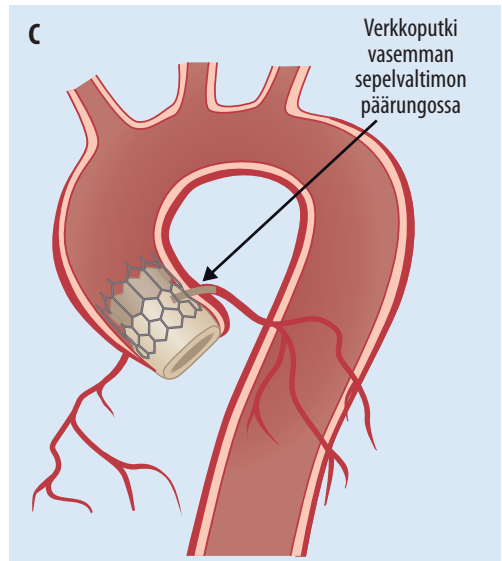
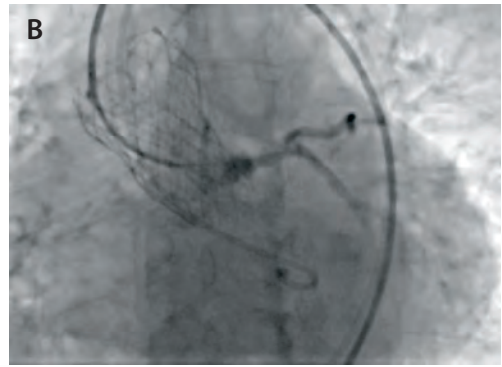
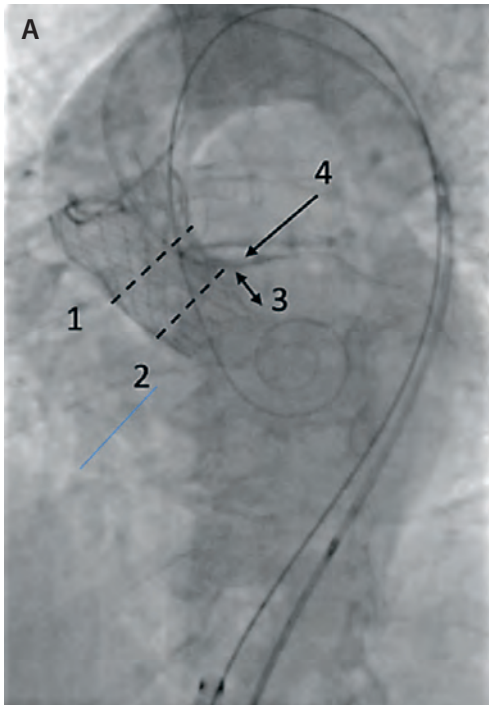
KUVA 5. Potilaalle 1 ilmaantui myöhemmin sydämen alaseinämän ST-nousuinfarkti. **A.** Varjoainekuvauksessa oikea sepelvaltimo oli tukossa B-osastaan alkaen (nuoli). **B.** Oikea sepelvaltimo pallolaajennuksen ja lääkeaineverkkoputken asennuksen jälkeen.

(90 mg kahdesti päivässä) 12 kuukauden ajan toimenpiteestä muun sepelvaltimotautilääkityksen lisäksi.

Potilaan aiempi sydäninfarkti ja PCI olivat jo tiedossa. Tästä huolimatta hänelle valittiin supra-annulaarinen TAVI-läppä (**KUVA 1 B**), koska aortan tietokonetomografiassa (TT) havaittiin vasemman kammion ulosvirtauskanavassa merkittävät kalkkikertymät, jotka pallolla laajennettavan läpän asennuksessa altistavat potilaan aortan repeämälle. PCI saatiin kuitenkin toteutettua ongelmitta ohjainkatetrin jatkeen avulla.

POTILAS 4 on 77-vuotias nainen, jolla on verenpainetauti ja kohtauksittainen eteisvärinä. Hän oli sairastanut aiemmin aivoinfarktin ja toipunut siitä hyvin. Rintasyöpähoitojen yhteydessä hänellä todettiin kriittinen aorttaläppäahtauma (paine-ero 121/85 mmHg, AVA 0,6 cm²). Potilaalla oli NYHA-luokan 3 oireokuva.

Sepelvaltimoiden varjoainekuvauksessa ei todettu merkittäviä sepelvaltimoahtaumia. Aortan TT:ssä todettiin vasemman sepelvaltimon olevan matalalla aorttaläpän annulustasoon (9 mm) nähden. Lisäksi aortan poukaman (sinus aortae, s. Valsalvae) mitat olivat pienet (25 x 25 x 26 mm) ja sinotubulaarijunktio



KUVA 6. Potilaan 4 TAVI-läppä asennettuna. **A.** Aorttografikuva aorttaläpän kalkkiuma painaa vasenta päärunkoa. Sepelvaltimovirtaus uhkasi heikentyä. Lääkeaineverkkoputki avaamattomana päärungon suuntaan (chimney-verkkoputki). Sinotubulaarijunktio (1), aortan poukama (sinus Valsalvae) (2), vasemman päärungon etäisyys annuluksesta (3) ja verkkoputki päärungon suuntaan (4). **B.** Vasemman sepelvaltimon päärunko on matalalla suhteessa aortta-annulustasoon, sinukset ovat kapeat ja TAVI-läpän kehikko täyttää ne lähes täysin. Lääkeaineverkkoputki laajennettiin päärunkoon ja virtaus sepelvaltimoissa korjaantui. **C.** Chimney-lääkeaineverkkoputki (nuoli) vasemmassa päärungon suuntaan.

oli kapea (25 x 25 mm). Tällä perusteella sepelvaltimon tukkeumariski arvioitiin suurentuneeksi katetriäpään asennuksen yhteydessä ja päädyttiin suojaamaan vasenta päärunko lääkeainestentillä TAVI-toimenpiteessä (chimney- eli savupiippustenttausta, **KUVA 6**).

Kotiuttamisvaiheessa sydämen kaikukuvauksessa paine-ero TAVI-läpässä oli 26/13 mmHg (AVA 2,3 cm²) ja potilaan vointi hyvä. Antitromboottisena hoitona jatkettiin apiksabaania annoksella 5 mg kahdesti päivässä, ja sen rinnalle määrättiin lääkeainestenttauksen vuoksi klopidoogreelia 75 mg päivässä kuuden kuukauden ajaksi.

Vuoden kuluttua seurantaikäynnillä todettiin oirekuvan lievittyneen (NYHA-luokka 1) ja sydämen kaikukuvaukslöydöksen perusteella tilanne oli hyvä (paine-ero 20/11 mmHg, AVA 2,0 cm²).

Pohdinta

Sepelvaltimotaudin hoito. Kroonisen sepelvaltimotaudin tärkein hoito on optimaalinen lääkehoito. PCI on kroonisen taudin yhteydessä aiheellinen oireiden helpottamiseksi, mikäli potilaalla on lääkityksestä huolimatta raskasrintakipuoireita ja iskemiasta on näyttöä (raskastuskoe tai painevaijerimittaus). PCI parantaa ennustetta, mikäli ahtaumaa on yli 50 % vasemmassa päärungon suuntaan, LAD:n tyviosassa tai potilaalla on sepelvaltimotaudin aiheuttama systolinen vajaatoiminta (4).

TAVI-läpällä hoidettavat potilaat ovat yleensä iäkkäitä ja monisairaita. Lisäksi iäkkään potilaan sepelvaltimoahtaus on usein vahvasti kalkkiutunut, mikä lisää pallolaajennukseen liittyvää komplikaatioriskiä. Samoin PCI:n jälkeen tehostettu antitromboottinen lääkitys voi

altistaa verenvuotokomplikaatioille. Toisaalta läppäpotilaan hypertrofoitunut vasen kammio saattaa olla herkempi iskemian vaikutuksille.

Toistaiseksi on epäselvää, tuleeko aorttaläppäahtaamaa sairastavan merkittävä sepelvaltimoahtauma hoitaa rutiinimaisesti vai tarpeen mukaan oireiden ja kliinisen kuvan perusteella. Painevaijerimittauksista voidaan käyttää sepelvaltimoahtauman verenkierröllisen merkittävyyden arvioimiseen. Mikäli päädytään kirurgiaan, on angiografiassa havaitut sepelvaltimoahtaukset tavattu hoitaa ohitesuonilla läppäkirurgian yhteydessä.

Nykytieto sepelvaltimotaudin hoidosta aorttaläppäahtauman yhteydessä perustuu suurelta osin satunnaistettujen tutkimusten alaryhmä-analyysihin. SURTAVI-tutkimuksessa verrattiin 1 390:n keskimäärin 80-vuotiaan potilaan aineistossa TAVI-hoitoa tavanomaiseen bioläppäleikkaukseen. Samanaikainen revaskularisaatio arvioitiin tarpeelliseksi viidesosalle potilaista, ja se toteutettiin leikkausryhmässä ohituksella ja katetriläppäryhmässä PCI:llä.

Analyysissä ensisijaisia päätetapahtumia olivat kuolleisuus ja merkittävä aivoverenkiertohäiriö kahden vuoden kuluttua, eikä eroa ryhmien välillä todettu (16 % vs 14 %). Katsausartikkelissa on käsitelty tarkemmin eri TAVI-läppätyyppien ominaisuuksia ja mahdollisia ongelmia sepelvaltimotoimenpiteiden yhteydessä, ja toimenpidekardiologien olisi hyvä nämä tuntea (5).

TAVI-potilaista on vastikään julkaistu yksi tutkimus (ACTIVATION), ja käynnissä on edelleen kaksi muuta satunnaistettua tutkimusta (pohjoismainen NOTION-3 ja COMPLETE TAVR). Niiden tarkoituksena on selvittää, tuleeko merkittävä sepelvaltimoahtauma hoitaa PCI:llä, kun potilaalle on sovittu aorttaläppäahtaumaan TAVI-hoito. ACTIVATION-tutkimuksessa ei todettu eroa kuolleisuudessa tai uusintasairaalahoidotajaksissa yhden vuoden kuluttua, kun potilaita, joille tehtiin PCI ennen TAVI-toimenpidettä, verrattiin potilaisiin, joiden sepelvaltimotaudin lääkehoitoa jatkettiin (6).

PCI:n ajoitus. Nykyisin käytäntönä on, että pallolaajennusta harkitaan, mikäli katetriläpän asennukseen suunnitellulla potilaalla on merkittävä sepelvaltimohaarojen tyviosan tai

Ydinasiat

- » Aorttaläppäahtaumapotilaiden katetriläppätoimenpiteet (TAVI) ovat viime vuosina yleistyneet Suomessa.
- » TAVI-hoitoon päätyvistä 30–63 %:lla on samanaikainen sepelvaltimotauti.
- » Satunnaistettuja tutkimuksia tarvitaan siitä, tuleeko näiden potilaiden sepelvaltimoahtauma hoitaa rutiinimaisesti pallolaajennuksella.

päärungon ahtauma. Pallolaajennuksen sopivimmasta ajankohdasta ei ole vielä selvää tutkimustietoa. PCI voidaan tehdä joko ennen TAVI-toimenpidettä, sen yhteydessä tai sen jälkeen. Havainnoivan tutkimuksen mukaan PCI:n ajoitus ei vaikuttanut sydän- ja verisuoni- tai aivoverenkiertohäiriöpäätetapahtumiin kahden vuoden seurannassa (7).

Käytännössä toimenpidejärjestykseen vaikuttavat muun muassa aorttaläppäahtauman kriittisyys sekä toisaalta sepelvaltimotautitoimenpiteen vaativuus ja anatomiset seikat, kuten sepelvaltimoiden korkeus suhteessa aortta-annulukseen ja valittava TAVI-läppätyyppi (**KUVA 1**). Usein PCI on suoraviivaisinta tehdä ennen TAVI-läpän asennusta. Mikäli aorttaläppäahtauma on kriittinen ja vasemman kamion ejektiofraktio pienentynyt, hemodynaamikka voi muuttua epävakaa PCI:n yhteydessä. Jos aorttaläppäahtauma on tiukka, voikin olla viisainta tehdä TAVI-toimenpide ensin.

Läpän asemoinnissa pyritään supra-annulaaristen läppien osalta nykyään cusp alignment -tekniikkaan, jossa TAVI-läpän korkeammalle nousevat liuskojen eli ”kuspien” liitoskohdat pyritään kääntämään siten, että ne eivät osu sepelvaltimoiden lähtökohdan eteen (**KUVA 2**). PCI:ssä voidaan TAVI-läppäasennuksen jälkeen tarvita ohjainkatetrin jatkoa (extension catheter) välineiden paikalle viemiseksi läpän metalliverkkoarakenteen läpi, kuten potilaan 3 tapauksessa.

Sepelvaltimon suun tukkeutuminen läppäasennuksen yhteydessä on harvinainen komplikaatio. Sen ilmaantuvuus on 0,4–0,5 %, ja

kuolleisuus siihen on suuri, jopa 50 % (6). Sen hoito on välitön PCI. Sepelvaltimon tukkii useimmiten oman aorttaläpän kalkkiuma. Tukkeutumisriski on suurentunut, mikäli sepelvaltimoiden korkeus suhteessa aorttaläppäänulukseen on matala (alle 12 mm), aortan poukamat ovat kooltaan pienet (alle 30 mm) tai kyseessä on aiempaan biologiseen läppään asetettava katetriläppä (valve-in-valve-toimenpide) (8). Nämä kaikki tulee huomioida aortan TT:ssä, kun läppätoimenpidettä suunnitellaan.

Tarvittaessa sepelvaltimo voidaan suojata verkkoputkella TAVI-asennuksen aikana (chimney-toimenpide), ja hyvin valikoiduissa tapauksissa voidaan harkita BASILICA-tekniikkaa (bioprosthetic or native aortic scallop intentional laceration to prevent iatrogenic coronary artery obstruction). Siinä aiempi läppäpurje leikataan halki, mikä pienentää riskiä, että rakenne tukkii sepelvaltimon.

Lopuksi

Vakaaoreisen sepelvaltimotaudin hoito perustuu optimaaliseen lääkehoitoon. Toistaiseksi ei ole vahvaa näyttöä siitä, että TAVI-läpällä hoidettavat potilaat hyötyisivät rutiinimaisesta sepelvaltimotaudin toimenpidehoidosta. Merkitävä aorttaläppäahtauma aiheuttaa yleensä valtaosan potilaan rasitusoireista. Nykyisin pyritään läppäpotilaan yksilöllisten piirteiden mukaan arvioimaan, kannattaako hänelle tehdä PCI-toimenpiteitä ennen TAVI-toimenpidettä. Tarvittaessa oireohjattu PCI voidaan tehdä myös TAVI-toimenpiteen jälkeen. Akuutin sepelvaltimotautikohtauksen yhteydessä TAVI-potilaiden kajoava hoito on usein perusteltua ja määräytyy angiografialöydöksen mukaan. ■

HEIDI LEHTOLA, LT, kardiologian erikoislääkäri
TYKS Sydänkeskus ja Oulun yliopistollinen sairaala

JARKKO PIUHOLA, LT, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri

MATTI NIEMELÄ, dosentti, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri

Oulun yliopistollinen sairaala

VASTUUTOIMITTAJA

Jussi Naukkarinen

SIDONNAISUUDET

Heidi Lehtola: Apuraha (Cardirad), Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Cardirad, Novartis), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Boston Scientific, Edwards Lifesciences, Medtronic), Luottamustoimet (Suomen Kardiologinen Seura, Sydänääni-lehti), Hankkeet (Sepelvaltimotautikohtaus Käypä Hoito -työryhmän jäsen)

Jarkko Piuholo: Tutkimustyötuki (NVT GmbH), luento-/asiantuntijapalkkio (Suomen Kardiologinen seura, Edwards Lifesciences, Medtronic, Boston Scientific), luottamustoimet (Suomen Kardiologisen seuran hallitus)

Matti Niemelä: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Cardi Rad OY, Medtronic Finland, Edwards LifeSciences, Abbott OY), luottamustoimet (Suomen Kardiologinen Seura)

KIRJALLISUUTTA

- Mäkilä T, Jalava MP, Husso A, ym. Ten-year experience with transcatheter and surgical aortic valve replacement in Finland. *Ann Med* 2019;51:270–9.
- Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, ym. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1695–705.
- Reardon MJ, van Mieghem NM, Popma JJ, ym. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376:1321–31.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, ym. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87–165.
- Weferling M, Hamm CW, Kim W-K. Percutaneous coronary intervention in transcatheter aortic valve implantation patients: overview and practical management. *Front Cardiovasc Med*, julkaistu verkossa 4.5.2021. DOI: 10.3389/fcvm.2021.653768.
- Patterson T, Clayton T, Dodd M, ym. ACTIVATION (percutaneous coronary intervention prior to transcatheter aortic valve implantation), a randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:1965–74.
- Ochiai T, Yoon SH, Flint N, ym. Timing and outcomes of percutaneous coronary intervention in patients who underwent transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2020;125:1361–8.
- Ribeiro HB, Rodés-Cabau J, Blanke P, ym. Incidence, predictors, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: insights from the VIVID registry. *Eur Heart J* 2018;39:687–95.

Waltteri Nevalainen, Harri Arikka, Miika Suomela ja Waltteri Kaasinen

Toiminnallisten raajapareesien ja liikehäiriöiden kliininen tutkiminen

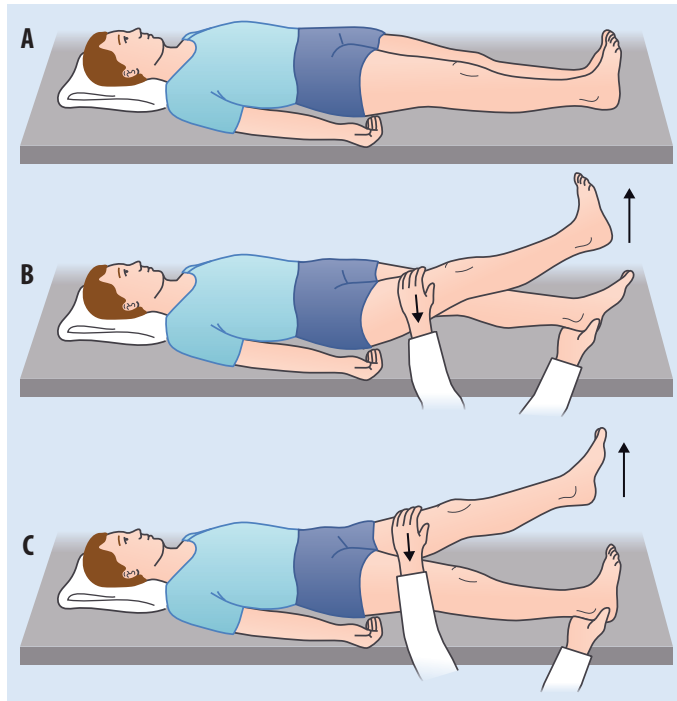
Toiminnallisten neurologisten häiriöiden diagnosointi ja erottaminen muista syistä johtuvista neurologisista häiriöistä on vaikeaa, joten se vaatii sekä kokemusta että osaamista. Diagnoosin tueksi tarvitaan kattavat esitiedot ja neurologinen kliininen tutkimus. Myös psyykkiset asiat huomioidaan tarkasti. Esitiedoissa ja tutkimuksessa tulee kiinnittää huomiota toiminnalliseen syyhyn viittaaviin löydöksiin. Näitä ovat oireiden vaihtelevuus ja äkilliseen psyykkiseen stressiin liittyvä alkua sekä oireiden suggestio- tai häiriöalttius tai ylipäättään niiden sopimattomuus tunnettuihin neurologisiin syihin. Apuna voidaan käyttää myös joitakin kliinisiä testejä, kuten toiminnallisten pareesien yhteydessä Hooverin tai Selkäydinvammakeskuksen testejä. Lisätukea voidaan saada tietyistä kliinisen neurofysiologian tutkimuksista, ja suuntaa antavat myös erotusdiagnostiikan vuoksi tehtävät tutkimukset, joissa ei ilmene selittävää orgaanista tekijää.

Toiminnalliset neurologiset häiriöt ovat ilmiänsänsä monimuotoisia ja vaihtelevia oireyhtymiä, jotka eivät selity orgaanisella tekijällä tai sovi tunnettuihin neurologisiin sairauksiin. Toiminnallisten neurologisten häiriöiden, kuten toiminnallisten liikehäiriöiden ja pareesien, diagnosointi on vaativaa. Tämä johtuu niiden vaihtelevista oireista, epäselvästä etiologiasta sekä liittymisestä niin psykiatriisiin kuin orgaanisiinkin kroonisiin neurologisiin häiriöihin (1).

Oireet voivat olla elämänlaadun kannalta erittäin merkittäviä, mutta potilas voi olla myös täysin välinpitämätön hyvin vakavistakin oireista. Tätä niin sanottua ”suloista välinpitämättömyyttä” (la belle indifférence) on pidetty yhtenä konversiohäiriöllä tyypillisenä piirteinä, tosin sen esiintyvyys on suuri myös orgaanisten häiriöiden yhteydessä (2). Oireiden liioittelu on mahdollista, mutta kliinikon on erotettava teeskentely (diagnoosinnumero F68.1) ja tekosairaus (Z76.5) toiminnallisesta häiriöstä,

TAULUKKO. Toiminnallisten raajapareesien ja liikehäiriöiden kliinisiä piirteitä (12,13,14,21,23).

Oire tai löydös	Toiminnallinen häiriö
Oireiden äkillinen alkua	Kaikki häiriöt
Oireiden vaihtelevuus	Kaikki häiriöt
Suggestioalttius	Erityisesti vapina ja kävelyhäiriöt
Häiriöalttius	Erityisesti vapina ja kävelyhäiriöt
Oireen leviäminen tai siirtyminen	Dystonia, vapina
Spontaani remissio	Erityisesti dystonia, vapina
Liioiteltu ääntely ja ilmeet liikkumisen yhteydessä (huffing and puffing sign)	Kävelyhäiriö
Tonuksen äkillinen katoaminen raajan liikettä vastustettaessa (give-away weakness)	Halvaus
Vapinan siirtyminen toiseen raajaan, kun vapisevaan raajaan tartutaan (whack-a-mole sign)	Erityisesti vapina



KUVA 1. Hooverin testi. **A.** Potilaan alkuasento selinmakuulla, oikea alaraaja on heikko. **B.** Potilasta pyydetään koukistamaan heikkoa alaraajaansa lonkasta. Tutkija vastustaa liikettä ja pitää kättään toisen alaraajan kantapään alla. Orgaanisissa paresissa terve alaraaja painuu kompensatorisesti tutkimuspöytää ja tutkijan kättä vasten (negatiivinen tulos) mutta toiminnallisissa ei (positiivinen). **C.** Potilasta voidaan myös pyytää koukistamaan tervettä alaraajaansa lonkasta vastusta vasten, kun tutkija pitää toista kättään heikon alaraajan nilkan alla. Toiminnallisissa paresissa todetaan kompensatorinen lonkan ojennus heikossa alaraajassa (nilkan alla tuntuu painetta), mutta orgaanisissa paresissa näin ei tapahdu.

ja näiden eroa voi myös korostaa potilaalle.

Toiminnallisia häiriöitä esiintyy kaikissa ikäluokissa. Aikuisten osalta esiintyvyys on suurinta 39–49 vuoden iässä, ja esiintyvyys on suurempi naisilla kuin miehillä, 3–4:1 (3,4). Lapsilla toiminnallisia liikehäiriöitä todetaan harvoin ennen kymmentä ikävuotta, ja keskimääräinen alkamisikä on 12 vuotta (4). Sukupuoliero lasten häiriöiden esiintyvyydessä on mahdollisesti tasoittunut viime vuosikymmenien aikana (5). Toiminnalliset häiriöt ovat etiologialtaan monimuotoisia, ja nykyään niiden kehittymistä edistävät tekijät jaetaan kolmeen luokkaan: altistaviin, laukaiseviin ja ylläpitäviin tekijöihin (1,3).

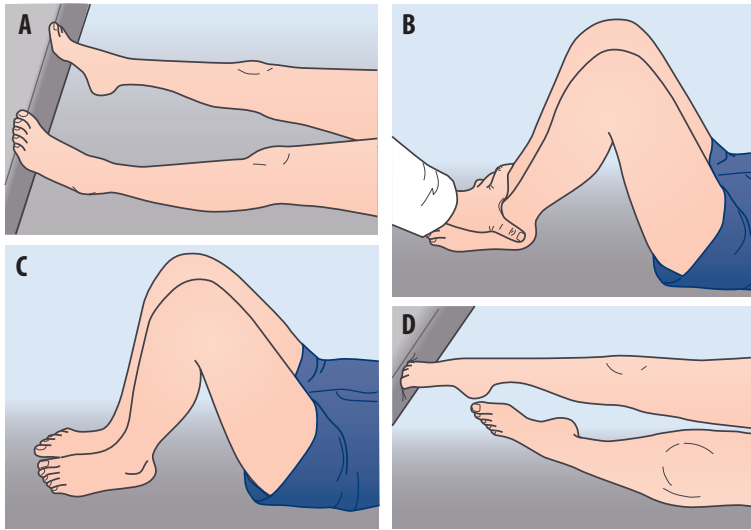
Aiemmin toiminnalliset neurologiset häiriöt nähtiin puhtaasti poissulkudiagnooseina, mutta yhä enemmän korostetaan diagnoosia tukevien positiivisten, toiminnallisten löydösten esiintymistä ja arviointia diagnostiikassa (DSM-5-tautiluokitus). Orgaanisten neurologisten

häiriöiden poissulkeminen vie aikaa, lisää kustannuksia ja voi myös olla epämiellyttävää potilaalle (6).

Toiminnallisen etiologian varhaisella tunnistamisella voidaan välttää väärät hoidot ja katkaista pitkä tutkimuskierre. Varhainen asianmukainen diagnoosi on tärkeä myös hoidon tehon kannalta. Lasten toiminnallisten ongelmien aikaisen tunnistamisen on raportoitu vähentävän merkittävästi oireilua jopa 80–90 %:lla potilaista (7). Poissulkudiagnoosin sijaan pitäisikin pyrkiä tunnistamaan toiminnalliseen alkuperään viittaavia löydöksiä sekä anamneesissa että statuksessa (**TAULUKKO**).

Toiminnallinen raajaheikkous

Hooverin testi suoritetaan potilaan maassa selällään tutkimuspöydällä (**KUVA 1**). Testitulokset positiivinen, kun heikko alaraaja painuu



KUVA 2. Selkäydinvammakeskuksen testi. A. Potilas alkuasennossa selinmakuulla, vasen alaraaja on heikko. B. Alaraajoja koukistetaan passiivisesti polvista 90 astetta, lonkista 45 astetta. C. Jos polvet pysyvät ylhäällä tutkijan irrotettua otteensa, testi on positiivinen ja viittaa toiminnalliseen häiriöön. D. Orgaanisessa pareesissa pareettinen alaraaja putoaa alas tai sivulle, jolloin testitulos on negatiivinen.

voimakkaammin tutkimuspöytää vasten vastustettaessa terveen lonkan koukistusta (crossed extensor reflex) (8). Orgaanisen pareesin yhteydessä testitulos on negatiivinen. Toiminnallisessa pareesissa heikon alaraajan vastustettu koukistus ei aiheuta terveen alaraajan ojennusta (8,9).

Selkäydinvammakeskuksen testillä (Spinal Injuries Center -testi, SIC-testi) voidaan myös saada diagnostista tukea alaraajojen toiminnallisesta pareesista (10). Testin suoritus- tapoja on useita, ja paljon käytetty menetelmä esitetään **KUVASSA 2**. Testiä pidetään herkkänä ja tarkkana osoittamaan alaraajan toiminnallisen heikkous (11).

Abduktiotestit. Alaraajojen abduktiotes- tissä potilas loitonntaa alaraajaansa lonkasta, kun tutkija vastustaa liikettä (**KUVA 3**) (12). Normaalisti alaraajan vastustettu loitonntus aiheuttaa synergistisen samanaikaisen loiton- nuksen vastakkaisessa alaraajassa. Orgaanisessa pareesissa tätä ei tapahdu, jolloin testitulos on negatiivinen. Toiminnallisessa pareesissa liike on havaittavissa, jolloin testi tulkitaan positiiviseksi.

Sormien abduktiotestissä potilas levittää ter-veen yläraajansa sormia, kun tutkija vastustaa liikettä noin kahden minuutin ajan. Tänä aika-

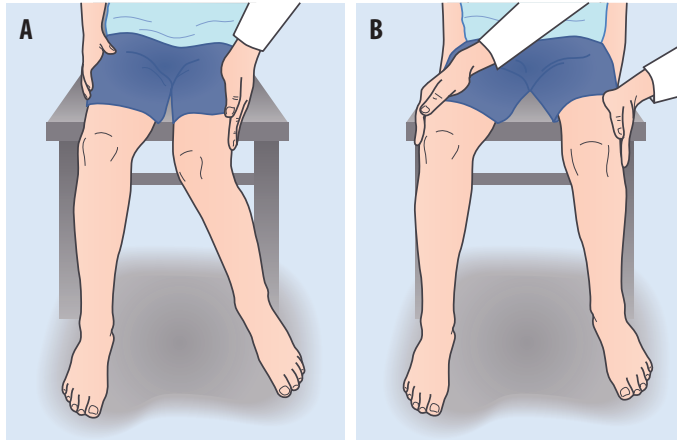
na vastakkaisessa pareettisessa yläraajassa joko ilmenee synergististä sormien loitonnnusta (po- sitiiivinen testitulos viittaa yläraajan toiminnal- liseen häiriöön) tai ei (negatiivinen testitulos viittaa orgaaniseen häiriöön) (13).

Toiminnalliset kävelyhäiriöt

Toiminnalliset kävelyhäiriöt, kuten toimin- nallinen parkinsonismi, ovat etiologialtaan ja diagnostiselta haastavuudeltaan vähintään yhtä hankalia kuin muut toiminnalliset häiriöt ja voivat merkittävästi huonontaa potilaan elä- mänlaatua. Kuten muissakin neurologisissa häi- riöissä, kävelyhäiriön toiminnallisuuteen viit- taavat äkillinen alkua, oireiston ajallinen vaihtelu sekä suggestio- ja häiriöalttius (**TAULUKKO**).

Hyvin usein toiminnalliseen kävelyhäiriöön liittyy muita toiminnallisia liikehäiriöitä, ja vain harvoin eli muutamassa prosentissa tapauksista se on häiriön ainoa ilmentymä (14). Orgaani- sesta häiriöstä poiketen potilaat näkevät enem- män vaivaa kävelynsä eteen, ja liikkeet, eleet, ilmeet ja äännähtely voivat vaikuttaa ylimateito- tulta (huffing and puffing sign) (15).

Tämänkaltaisen toiminta- ja liikuntakyvyn vaihtelu on yleistä muissakin toiminnallisis- sa neurologisissa oireissa. Henkilö kykenee



KUVA 3. Lonkan abduktiotesti. A. Aluksi potilasta pyydetään loitontamaan heikkoa (vasenta) alaraajaansa lonkasta. Sekä organaisessa että toiminnallisessa pareesissa tämä liike on heikko. B. Seuraavaksi potilas loitontaa tervettä alaraajaansa vastusta vasten. Organaisessa pareesissa ei ilmene synergististä heikon alaraajan loitonnusta (negatiivinen testitulos), mutta toiminnallisessa pareesissa se on todettavissa (positiivinen).

esimerkiksi ehostamaan kasvojaan muttei pitämään kädessään lasia, tai hän kävelee odotusaulaan vaivatta muttei kykene kliinisessä tutkimuksessa nostamaan alaraajaansa alustalta. Toiminnallisen kävelyhäiriön tyypillisiä piirteitä ovat merkittävä hidastelu, ajoittainen polven tai polvien nytkähtäminen ja heikon jalan inversio tai eversio kävelyssä organaisessa hemipareesissa esiintyvän lantion kierron sijaan sekä jäällä kävelyä tai nuorallakävelyä muistuttava liikehdintä (15).

Diagnostiikassa voi olla hyötyä toiminnallisten alaraajapareesien testeistä, kuten Hooverin testistä ja abduktiotestistä. Suhteellisen harvinaiseen toiminnalliseen parkinsonismiin viittaavat edellä mainittujen piirteiden lisäksi ekstrapyramidaaliselle häiriölle tyypillisen rigiditeetin puuttuminen ja ristiriita esimerkiksi nopeiden jalan liikkeiden (kuten jalkaterän naputus) ja huomattavan hitaan kävelyn välillä (14).

Lasten toiminnalliset kävelyhäiriöt ovat tyypillisesti hyperkineettisiä, ja kävelyn aikana esiintyy usein useamman raajan sekä vartalon tahattomia liikkeitä. Poikkeavat liikeradat ovat laajoja ja alati muuttuvia, ja lapsen huomion kiinnittyessä muualle tahattomat liikkeet muuttavat helposti muotoaan. Lapsen istuessa tai ollessa makuuasennossa nähdään usein toiminnallista myokloniaa raajoissa, vartalolla ja

olkapäissä sekä niskan alueella. Lasten poikkeavaan liikkumiseen liittyy usein myös muita toiminnallisia neurologisia oireita, kuten tajunnan hämärtymistä ja dystonista kouristelua (7).

Toiminnallinen vapina, dystonia ja myoklonus

Toiminnallinen vapina alkaa tyypillisesti akuutisti ja on pahimmillaan alkamishetkellä, toisin kuin orgaaninen vapina, joka tavallisesti alkaa lievänä ja etenee pahemmaksi (16). Toiminnalliseen vapinaanakin liittyy suggestio- ja häiriöalttiutta sekä poikkeavaa vaihtelevuutta (**TAULUKKO**) (3,16,17).

Suggestioaltis vapina on laukaistavissa tai vaimennettavissa tietyillä orgaaniseen vapinaan liittymättömillä ärsykkeillä, esimerkiksi värähtelevän ääniraudan kosketus saattaa lisätä tai vaimentaa toiminnallista vapinaa olennaisesti (15, **VIDEOLINKKI** viitteen sähköisessä aineistossa).

Häiriöalttiin vapinan taajuus muuttuu tai vapina loppuu, kun potilaan huomio kiinnittyy muualle. Esimerkiksi käden vapina saattaa vaimentua vastakkaisen terveen käden sormien naputtelun aikana (15,16). Sama vaikutus voi tulla esille keskittymistä vaativan kognitiivisen tehtävän aikana, esimerkiksi jos potilas ohjeistetaan luettelemaan aakkosia väärinpäin.

Joidenkin potilaiden oire voi myös kokonaan kadota tai lieventyä, jos he eivät ole tarkkailun-alaisena.

Vaihtelevuudella tarkoitetaan vapinan taa-juuden ja suunnan ajoittaista muuttumista, esimerkiksi pronaatio-supinaatiovapinan muuttuminen fleksio-ekstensiovapinaksi (15). Orgaaniselle vapinalle tyypillisiä ovat tietty taajuus, amplitudi ja lokalisaatio, kun taas toiminnallisessa vapinassa esiintyy ilmiöiden vaihtelua ja vapinan siirtymistä esimerkiksi raajasta toiseen.

Toiminnallisen dystonian erotusdiagnostiikka on erityisen vaikeaa, mutta vihjeitä toiminnalliseen syyhyn antavat etenkin oireiston nopea alkua, fiksoitunut dystonia ja edeltävä akuutti perifeerinen trauma (18–20). Muita mahdollisia toiminnalliseen alkuperään viittaavia piirteitä ovat oireiston vaihtelevuus, dystoniaan liittyvä poikkeuksellinen kipu, hoitoresistenssi, dystonian leviäminen tai siirtyminen toisiin raajoihin sekä oireiston ajoittainen paroneminen ja palaaminen, vaikka näitä voi jossain määrin esiintyä myös orgaanisessa dystoniassa (**TAULUKKO**) (18,19).

Toiminnallinen myoklonus on yleinen toiminnallinen liikehäiriö, joka ilmenee äkillisinä sähköiskumaisina hyperkineettisinä nytkähdyksinä tyypillisimmin vartalolla (21). Toiminnallisuuteen viittaavien tutkimuslöydösten osoittaminen toiminnallisessa myokloniassa on vaikeaa. Kliinisen neurofysiologian tutkimuksista saattaa kuitenkin olla apua erityisesti EEG:n BP (bereitschafts) -potentiaalien osalta, joita on usein osoitettavissa toiminnallisessa mutta ei orgaanisessa myoklonuksessa (21,22). Toiminnallisen myoklonuksen erotusdiagnostiikassa on huomioitava myös Touretten oireyhtymä, johon liittyvät tic-oireet saattavat muistuttaa myokloniaa.

Toiminnallinen vapina lapsilla. Vaikka essentiaalinen vapina on lapsilla melko harvinaisen, on lasten toiminnallinen vapina suhteellisen yleistä. Yleisin lasten toiminnallinen liikehäiriö on kuitenkin dystonia, joka käsittää lähes puolet kaikista lasten toiminnallisista liikehäiriöistä. Usein toiminnallista vapinaa esiintyy lapsilla yhtäaikaaisesti toiminnallisen dystonian ja myoklonioiden kanssa. Lapsille

on tyypillistä, että ballistinen, nopea tahdonalainen vastakkaisen raajan liike lopettaa raajan toiminnallisen vapinan tai myoklonian.

Sekä aikuisilla että lapsilla toiminnallinen liikehäiriö kuten vapina usein vaihtaa paikkaa esimerkiksi raajasta toiseen ("whack-a-mole sign") (7,23). Tällöin yhden raajan vapinan lopettaminen, esimerkiksi ottamalla kiinni raajasta, saa aikaan vapinan siirtymisen toiseen raajaan.

Kuvantamistutkimukset

Rakenteellisia aivojen kuvantamistutkimuksia kuten tietokonetomografiaa ja magneettikuvausta voidaan hyödyntää orgaanisten syiden poissulkuun. Toiminnallisilla kuvantamistutkimuksilla kuten aivojen toiminnallisella magneettikuvauksella (fMRI), yksifotoniemissiotomografialla (SPECT) ja positroniemissiotomografialla (PET) on tutkimuksellisessa käytössä nähty menetelmän ja merkkiaineen mukaan tiettyjen aivoalueiden hyper- tai hypoktivaatiota toiminnallisten häiriöiden yhteydessä. Kliinistä käyttöä näillä menetelmillä toiminnallisten neurologisten häiriöiden tutkimisessa ei kuitenkaan ainakaan vielä ole (22).

Kliinisen neurofysiologian tutkimukset

Myös kliinisen neurofysiologian tutkimukset voivat tähdätä joko häiriön orgaanisen syyn selvittämiseen tai vaihtoehtoisesti liikehäiriön toiminnallisen etiologian osoittamiseen. Esimerkiksi polikliininen EEG, video-EEG tai unipolygrafia saattavat palvella samanaikaisesti kumpaakin tarkoitusta. ENMG, EEG sekä SEP ja MEP (tunto- ja motorinen herätevastetutkimus) voivat olla aiheellisia tarpeen mukaan.

Jos kliinisin perustein epäillään vahvasti toiminnallista liikehäiriötä, voi olla hyödyksi pyrkiä rekisteröimään ilmiöitä, joiden fysiologia on erilainen orgaanisissa sairauksissa ja toiminnallisessa liikehäiriössä. Tutkimukset perustuvat osin samoihin periaatteisiin kuin kliininen tutkimus: toiminnallisia piirteitä pyritään erottelamaan hyödyntämällä fysiologisia ilmiöitä tai häiritseviä tekijöitä sekä tuntemusta

Ydinasiat

- ▶ Toiminnallisen neurologisen häiriön diagnoosi ei ole poissulkudiagnoosi.
- ▶ Häiriöille on tyypillistä suhteellisen äkillinen oireiston alku, suggestio- ja häiriöalttius sekä oireiden vaihtelevuus.
- ▶ Toiminnallisen alaraajaheikkouden diagnostiikassa voidaan käyttää Hooverin testiä ja Selkäydinmakkakeskuksen testiä.
- ▶ Tutkimukset tulee tehdä yhteistyössä potilaan kanssa, ja häntä on informoitava niistä.

organisten sairauksien aiheuttamien liikkeiden fysiologiasta.

Polygrafia- tai polymyografiatutkimuksella tarkoitetaan tässä yhteydessä rekisteröintiä, jossa vapinaa tai myokloniaa rekisteröidään lihasten päältä elektrodeilla tai raajasta kiihtyvyysanturilla (24). Tarkoituksena on lisätä diagnostiikan objektiivisuutta, mahdollistaa tilanteen analysointi jälkikäteen ja erotella tarkemmin hienovaraisempia lihasnykäysten tai vapinan piirteitä ja niiden muutoksia.

Yksittäisiä myokloniamaisia lihasnykäyksiä voidaan tutkia rekisteröimällä premotoristen alueiden tuottamaa tapahtumasidonnaista herätepotentiaalia, BP-potentiaalia tai EEG:n desynkronisoitumista (25). Tutkimuksen tarkoituksena on osoittaa premotoristen aivokuorialueiden osallistuminen liikkeen syntyyn ja tätä kautta varmentaa toiminnallinen etiologia. Polygrafia- ja muiden erikoistutkimusten rooli diagnostiikassa on nykyisin vähäinen, ja niiden saatavuus rajautuu pääasiassa liikehäiriöihin erikoistuneisiin suuriin keskuksiin.

Potilaan rooli diagnostiikassa

Toiminnallisten neurologisten häiriöiden diagnosointi on vaikeaa jo siitäkin syystä, että usein potilailla on toiminnallisen oireistonsa lisäksi muita terveydellisiä ongelmia, jotka sekoittavat toiminnallisen häiriön ilmiä ja vaikeuttavat sen tunnistamista. Kliiniset testit saattavat nopeuttaa diagnosoimista, mutta olennaista on tehdä

tutkimukset yhteistyössä potilaan kanssa ja myös selittää hänelle testitulosten merkitys. Tarkoituksena ei ole toimia potilaan selän takana ja osoittaa mahdollinen simulointi, vaan viedä diagnosointia oikeaan suuntaan yhteisymmärryksessä potilaan kanssa (1,17). Potilaalle voidaan kertoa, että kyseessä on aivojen hermoverkkojen toimintahäiriö ("yhteys pätkii", "ylikuormitus", "ohjelmistovika").

Toiminnalliset oireet ja elämänlaatuun vaikuttava toimintakyvyn heikkeneminen ovat joka tapauksessa potilaalle todellisia. Diagnostiikan läpikäyminen potilaan kanssa on myös hoidollisesti tärkeä askel usein pitkäkestoisen selittämättömän oireilun helpottamiseksi.

Lopuksi

Toiminnallisten häiriöiden yleisyyden takia niiden diagnosointi ja hoito kuuluvat kaikille kliinistä työtä tekeville sekä perus- että erikoissairaanhoidossa. Neurologista toiminnallista häiriötä epäiltäessä neurologin konsultointi on tarpeellista, mikäli diagnosoimista tai hoidon suunnittelusta tai toteutuksesta on epäselvyyttä (1,26).

Lähetteen täytyy pohjautua tutkineen lääkärin tekemiin havaintoihin potilaasta eikä potilaan subjektiivisiin oireisiin, mutta pelkkä epäilyskin toiminnallisesta etiologiasta on hyvä merkitä läheteeseen. Alustavasti voidaan käyttää oirediagnoosia (R), ja kun diagnoosi varmistuu, toiminnalliset häiriöt luokitellaan psykiatrisiksi diagnooseiksi F44-luokkaan. On suositeltavaa välttää vanhoja termejä psykogeeninen ja konversiohäiriö. On myös huomioitava, että oirediagnoosin perusteella potilaalle ei yleensä myönnetä työkyvyttömyyteen liittyviä tai muita sosiaalietuisuuksia. Psykiatrasta konsultaatiota on hyvä harkita jo varhaisessa vaiheessa, mikäli sen aiheet täyttyvät, mutta myös neurologista seurantaa on usein syytä jatkaa.

Hoito porrastuu häiriön vaikeuden mukaan. Lieviä tapauksia hoitavat yleislääkäri ja somaattisen erikoisalalan lääkäri psykoedukaatiolla ja omahoidon ohjauksella (26,27). Hoito onnistuu parhaiten, jos potilas on saman lääkärin seurannassa. Vaikeammat pitkittyneet ja toistuvat häiriöt hoidetaan erikoissairaanhoidossa,

esimerkiksi kognitiivis-behavioraalisen psykoterapian, fysioterapian ja toimintaterapian avulla (26,28). Suomessa hiljattain käynnistynyt

toiminnallisten häiriöiden poliklinikkatoiminta helpottaa jatkossa tämän potilasryhmän diagnostiikkaa ja hoitoa. ■

WALTTERI NEVALAINEN, LK

Turun yliopisto, kliiniset neurotieteet
Tyks, Neurokeskus

HARRI ARIKKA, LL, lastenneurologian erikoislääkäri

Tyks, lasten ja nuorten klinikka

MIIKA SUOMELA, LL, kliinisen neurofysiologian erikoislääkäri

Tyks, kliininen neurofysiologia

VALTTERI KAASINEN, LT, neurologian professori, ylilääkäri

Turun yliopisto, kliiniset neurotieteet
Tyks, Neurokeskus
Twitter: @ValKaasinen

VASTUUTOIMITTAJA

Perttu J. Lindsberg

SIDONNAISUUDET

Waltteri Nevalainen: Ei sidonnaisuuksia

Harri Arikka: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Professio Finland Oy)

Miika Suomela: Ei sidonnaisuuksia

Valtteri Kaasinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Nordic Infucare AB, Abbvie, Lundbeck, Orion Pharma, GE Healthcare, Adamant Health), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Nordic Infucare), luottamustoimet (Liikenne- ja potilasmahdollautakunta)

KIRJALLISUUTTA

1. Carson A, Hallett M, Stone J. Assessment of patients with functional neurological disorders. Kirjassa: Hallett M, Stone J, Carson A, toim. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier Health Sciences 2016, s. 169–88.
2. Stone J, Smyth R, Carson A, ym. La belle indifference in conversion symptoms and hysteria: systematic review. Br J Psychiatry 2006;188:204–9.
3. Perez DL, Aybek S, Popkirov S, ym. A review and expert opinion on the neuropsychiatric assessment of motor functional neurological disorders. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2021;33:14–26.
4. Schwingenschuh P, Pont-Sunyer C, Surtees R, ym. Psychogenic movement disorders in children: a report of 15 cases and a review of the literature. Mov Disord 2008;23:1882–8.
5. Harris S. Psychogenic movement disorders in children and adolescents. Eur J Pediatr 2019;178:581–5.
6. Stephen CD, Fung V, Lungu CI, ym. Assessment of emergency department and inpatient use and costs in adult and pediatric functional neurological disorders. JAMA Neurol 2020;78:88–101.
7. Chouksey A, Pandey S. Functional movement disorders in children. Front Neurol, julkaistu verkossa 1.1.2021.
8. Sekerci R, Sarikcioglu L. Hoover's sign. J Postgrad Med 2013;59:216–7.
9. Mehndiratta MM, Kumar M, Nayak R, ym. Hoover's sign: Clinical relevance in neurology. J Postgrad Med 2014;60:297–9.
10. Yugué I, Shiba K, Ueta T, ym. A new clinical evaluation for hysterical paralysis. Spine 2004;29:1910–3.
11. Lefrance WC. Video Neurolmage: Diagnosing conversion weakness with the Spinal Injuries Center test: when Hoover doesn't help. Neurology, julkaistu verkossa 4.11.2008.
12. Stone J, Aybek S. Chapter 18 – Functional limb weakness and paralysis. Kirjassa: Hallett M, Stone J, Carson A, toim. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier 2016, s. 213–28.
13. Tinazzi M, Simonetto S, Franco L, ym. Abduction finger sign: a new sign to detect unilateral functional paralysis of the upper limb. Mov Disord 2008;23:2415–9.
14. Edwards M. Functional (psychogenic) gait disorder: diagnosis and management. Kirjassa: Day BL, Lord SR, toim. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier 2018, s. 417–23.
15. Thenganatt MA, Jankovic J. Psychogenic (functional) movement disorders. Continuum (Minneapolis) 2019;25:1121–40.
16. Louis ED. Tremor. Continuum (Minneapolis) 2019;25:959–75.
17. Stone J. Functional neurological disorders: the neurological assessment as treatment. Pract Neurol 2016;16:7–17.
18. Schrag A, Trimble M, Quinn N, ym. The syndrome of fixed dystonia: an evaluation of 103 patients. Brain 2004;127:2360–72.
19. Stephen CD, Perez DL, Chibnik LB, ym. Functional dystonia: a case-control study and risk prediction algorithm. Ann Clin Transl Neurol 2021;8:732–48.
20. Ercoli T, Defazio G, Geroin C, ym. Sudden onset, fixed dystonia and acute peripheral trauma as diagnostic clues for functional dystonia. Mov Disord Clin Pract 2021;8:1107–11.
21. Yu XX, Stone J. Functional myoclonus: time to stop jerking around with negative diagnosis. Parkinsonism Relat Disord 2018;51:1–2.
22. Thomsen BLC, Teodoro T, Edwards MJ. Biomarkers in functional movement disorders: a systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020;91:1261–9.
23. Park JE, Maurer CW, Hallett M. The “Whack-a-Mole” sign in functional movement disorders. Mov Disord Clin Pract 2015;2:286–8.
24. Apatis E. Clinical neurophysiology of psychogenic movement disorders: how to diagnose psychogenic tremor and myoclonus. Neurophysiol Clin 2014;44:417–24.
25. Beudel M, Zutt R, Meppelink AM, ym. Improving neurophysiological biomarkers for functional myoclonic movements. Parkinsonism Relat Disord 2018;51:3–8.
26. Sainio M, Vataja R. Toiminnallisten häiriöiden diagnostiikka ja hoito. Kirjassa: Juva K, Hublin C, Kalska H, ym., toim. Kliininen neuropsychiatria. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2021, s. 394–407.
27. Vataja R, Leppävuori A. Konversiohäiriön arviointi ja hoito: psykiatriaa ja neurologiaa kiehtovimmillaan. Duodecim 2012;128:634–41.
28. Nielsen G, Stone J, Matthews A, ym. Physiotherapy for functional motor disorders: a consensus recommendation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86:1113–9.

LAAJENNA TULEVAISUUDENNÄKYMİÄ

Bosulif-hoidon avulla

- 5 vuoden seuranta-ajan tulokset vahvistavat BOSULIFin tehon KML:n ensilinjan hoidossa.^{1,2}
- Pitkän seuranta-ajan tulokset tukevat myös BOSULIFin käyttöä imatinibin jälkeen.^{1,3}

BOSULIFilla on hallittavissa oleva ja muista saman ryhmän lääkkeitä erottuva turvallisuusprofiili, haittavaikutusten ollessa yleensä lieviä tai kohtalaisia^{2,3,4}

RAJOITETUSTI
ERITYIS-
KORVATTAVA
100%
MYÖS ENSILINJAN
HOITON

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta.

BOSULIF (bosutinibi) 100 mg, 400 mg tai 500 mg kalvopäällysteiset tabletit.

Käyttöaihe: Aikuispotilaille äskettäin todetun Philadelphia-kromosomipositiivisen kroonisen myelooisen leukemian (Ph+ KML) kroonisen vaiheen hoitoon sekä Ph+ KML:n kroonisen vaiheen, akseleraatio- ja blastikriisivaiheen hoitoon, kun potilas on aiemmin saanut hoitoa tyrosiinikinaasin estäjällä ja kun imatinibin, nilotinibin ja dasatinibin ei katsota olevan tarkoituksenmukaisia hoitovaihtoehtoja. **Annostus ja antotapa:** Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt KML:n diagnosointiin ja hoitoon. *Äskettäin todetun Ph+ KML:n krooninen vaihe:* 400 mg kerran vuorokaudessa ruoan kanssa otettuna. Keskivaikea munuaisten vajaatoiminta: 300 mg kerran vuorokaudessa. Vaikea munuaisten vajaatoiminta: 200 mg kerran vuorokaudessa. *Ph+ KML:n myöhemmät hoitolinjat:* 500 mg kerran vuorokaudessa ruoan kanssa otettuna. Keskivaikea munuaisten vajaatoiminta: 400 mg kerran vuorokaudessa. Vaikea munuaisten vajaatoiminta: 300 mg kerran vuorokaudessa. Lisätietoa annostusmuutoksista, ks. valmisteyhteenveto. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai valmisteen apuaineille. Maksan vajaatoiminta. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet:** Hoitoon voi liittyä seerumin transaminaasien ja lipaasin kohoamista, ripulia ja oksentelua, myelosuppressiota, nesteen kerääntymistä elimistöön, altistumista bakteeri-, sieni-, virus- tai alkueläininfektioille, QTc-ajan pitenemistä, munuaisten toiminnan heikentymistä, vakavia ihoreaktioita, valoherkkyyttä, tuumori-lyysioireyhtymää, hepatiitti B:n uudelleen aktivoitumista. Ennen hoidon aloittamista rekisteröi EKG, maksan- ja munuaisten toiminta ja täydellinen verenkuva. Hoidon alussa maksan toimintaa ja täydellistä verenkuva on seurattava. Tarkemmat tiedot, ks. valmisteyhteenveto. **Yhteisvaikutukset:** CYP3A:n estäjät ja induktorit. Bosulifin ja protonipumpun estäjien samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta. **Raskaus ja imetys:** Naisia on kehotettava käyttämään tehokasta ehkäisyä bosutinibihoidon aikana ja vähintään 1 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen ja välttämään raskaaksi tuloa hoidon aikana. Ei suositella raskauden aikana. Imettäminen on lopetettava hoidon ajaksi. **Haittavaikutukset:** Yleisimpiä haittavaikutuksia (≥ 20 %): ripuli, pahoinvointi, trombosytopenia, oksentelu suurentunut ALAT, anemia, kuume, suurentunut ASAT, vatsakipu, väsymys, päänsärky. Yleisimpiä vaikeusasteen 3-4 haittavaikutuksia (≥ 5 %): trombosytopenia, suurentunut ALAT, neutropeenia, ripuli, anemia, suurentunut lipaasi, suurentunut ASAT. **Reseptilääke. Pakkaukset ja hinnat (vmh sis. alv, 1.1.2021):** 100 mg 28 tabl. 748,64 €; 400 mg 28 tabl. 2536,07 €; 500 mg 28 tabl. 3446,89 €. **Korvattavuus:** Rajoitetusti erityiskorvattava (170, YE 100%). **Lisätietoja:** Valmisteyhteenveto ja Pfizer Oy, Tietokuja 4, 00330 Helsinki.

Tutustu valmisteyhteenvetoon ennen lääkkeen määräämistä.
Perustuu 22.7.2021 päivättyyn valmisteyhteenvetoon.

1. Bosulif valmisteyhteenveto 22.7.2021
2. Cortes et al. J Clin Oncol. 2018;36:231-237
3. Cortes et al. Blood 2011;118:4567-76. Erratum in Blood 2013;122:2524
4. Gambacorti-Passerini et al. Haematologica 2018;103(8):1298-13071

Pauliina Peltola, Kari Remes, Helena Ollila, Mervi Putkonen ja Maija Itälä-Remes

Luovuttajan lymfosyytti-infuusiot allogeenisen kantasolujen siirron jälkihoidossa

JOHDANTO. Allogeenisen kantasolujen siirron (ASCT) jälkihoidossa luovuttajan lymfosyytti-infuusio (DLI) on mahdollinen hoitokeino pahanlaatuisen veritaudin relapsin ehkäisemiseksi tai hoitamiseksi. Tutkimuksessa selvitettiin DLI-hoidon tehoa Tyksin kantasolujensiirtoyksikössä.

AINEISTO. Tyksissä vuosina 2009–2019 allogeenisen kantasolujen siirron jälkeen DLI:n sai 46 potilasta. Lymfosyytti-infuusioita annettiin ennakkoivasti, kliinisen taudin hoidoksi tai profylaktisesti suuren relapsiriskin pienentämiseksi.

TULOKSET. Ennakoivan hoidon saaneiden elinikä ja taudin etenemättömyysaika olivat merkitsevästi pidemmät kuin kliinisen taudin tai profylaktisen hoidon saaneiden. DLI-hoidon merkittävin riski on kään-teishyljintä. Yli puolelle tutkimuksen potilaista ei ilmaantunut akuuttia tai kroonista kään-teishyljintäreaktiota, mutta toisaalta yksi potilas kuoli akuuttiin ja yksi krooniseen kään-teishyljintäreaktioon.

PÄÄTELMÄT. DLI on keino lisätä siirron jälkeistä graft-versus-leukemia-vaikutusta. Sen hyöty on suurin ennakoivana hoitona vähäisen tautimäärän hoidossa. DLI-hoidon tehoon ja turvallisuuteen voidaan vaikuttaa sopivilla annoksilla ja liitännäishoidoilla.

Allogeeninen kantasolujen siirto (ASCT) on käypä hoito suuren riskin veritau-deissa, erityisesti aikuisten akuutissa myelooisessa leukemiassa (AML) ja mye-lodysplastisissa oireyhtymissä (MDS). Se on myös usein ainoa mahdollisesti parantava hoito (1). Kantasolujen siirtoa varten vieraan luovut-tajan kantasoluja kerätään luuytimeistä tai taval-lisimmin afereesilaitteella ääreisverestä ja anne-taan esihoidon jälkeen potilaalle tarkoituksena korvata sairass luuydin terveellä.

ASCT:n teho perustuu paljolti vieraan siir-teen graft-versus-leukemia (GVL) -ilmiöön, jossa luovuttajan valkosolut, tärkeimpinä T-lymfosyytit ja luonnolliset tappajasolut eli NK-solut, tunnistavat potilaan pahanlaatuiset solut ja tuhoavat ne. Siirretyt T-lymfosyytit voivat myös hyökätä potilaan muita kudoksia vas-taan ja aiheuttaa kään-teishyljintätaudin (graft-versus-host disease, GVHD). Sitä estetään

siirron jälkeisellä immunosuppressiivisella lää-kehoidolla, mutta vaikeana GVHD voi johtaa potilaan menehtymiseen (2).

Usein ASCT:n epäonnistumisen syynä on taudin uusiutuminen. Tärkeä osa kantasolu-jen siirtoa onkin siirron jälkihoitovaihe, jonka tavoitteena on tautirelapsin esto ja tarvittaessa sen hoito. Jo 1970-luvulla havaittiin luovuttajan T-solujen merkitys remission pysyvyydelle, ja 1980-luvulla toteutettiin ensimmäiset DLI-hoi-dot kroonisen myelooisen leukemian (KML) osalta (3,4). DLI:n antileukeeminen teho on osoitettu myelooisissa ja lymfaattisissa syövässä (5). DLI:tä varten lymfosyytit kerätään samalta luovuttajalta kuin kantasolut alun perin. DLI:llä tavoitellaan GVL-vaikutusta, mutta riskinä on vaikea GVHD ja myös luuytimen aplasia.

DLI-hoidot ovat nykyisin tärkeä osa ASCT:n jälkihoitoa ja yksi tehokkaimmista adoptiivisen soluterapian muodoista. Niitä on käytetty klii-

nisen relapsin hoidossa, profylaktisesti kantasolujen siirron jälkeisessä remissiossa, kun taudin uusiutumisen riski on suuri, ja ennakoivasti (pre-emptiivisesti) eli taudin uusiutumisen estoon uusiutumista enteilevissä tilanteissa. Uusiutumista enteilevät kantasolujen siirron jälkeinen molekulaarinen jäännöstauti ja huononeva sekakimerismi. Jälkimmäisellä tarkoitetaan potilaan omien ja luovuttajaperäisten hematopoieettisten solujen suhdetta: kantasolujen siirron tavoitteena on täydellinen luovuttajan kimerismi.

Profylaktisen ja ennakoivan hoidon perusero on, että profylaksi kohdentuu täydellisessä hoitovasteessa oleviin tunnetusti (pääasiassa molekyylogeneettisin perustein) suuren uusiutumisen riskin tauteihin. Ennakoivan hoidon piirissä ovat taudit, joissa jo on uusimista ennakoivia piirteitä (jäännöstauti, sekakimerismi).

Tässä tutkimuksessa selvitettiin Tyksin hematologian klinikan kantasolujensiirtoyksikössä toteutetut DLI-hoidot kymmenen vuoden ajalta, jolloin potilaiden hoito on muutoin ollut varsin vakioitunutta. Erityisen mielenkiinnon kohteina olivat DLI-hoidon käyttö eri aiheisiin – kliinisen tai hematologisen relapsin yhteydessä, ennakoivasti tai profylaktisesti – ja mahdolliset hyötyyn vaikuttavat taustatekijät.

Potilaat ja menetelmät

Potilasaineisto koostui Tyksin siirtoyksikössä vuosina 2009–2019 hoidetuista 46 aikuispotilaasta, jotka saivat ASCT:n jälkeistä DLI-hoitoa. Samana aikana allogeenisella siirrolla hoidettiin kaikkiaan 481 aikuispotilasta. DLI-hoitoon soveltuivat potilaat, joilla ei ASCT:n jälkeen ollut GVHD:ta eikä immunosuppressiivista lääkitystä. DLI:n aiheita olivat siirron jälkeinen kliininen relapsi, ennakoiva käyttö (molekulaarinen jäännöstauti tai huononeva sekakimerismi) tai profylaktinen käyttö pääasiassa molekyylogeneettisesti määriteltäisiin suuren uusimisriskin tauteihin.

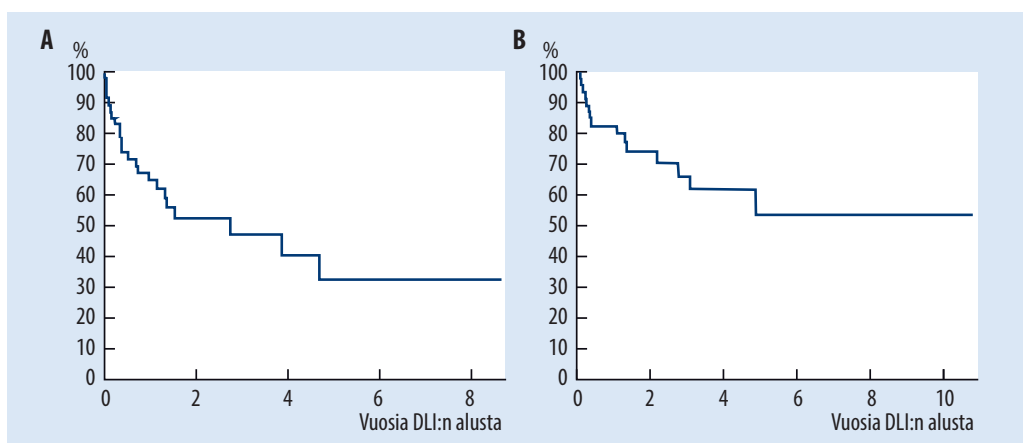
Tiedot kerättiin takautuvasti keskuksen siirtohistoriasta ja potilasasiakirjoista. Tutkimusparametrit taulukoitiin, taajuudet ja mediaanit laskettiin sekä tehtiin asianmukaiset tilastolliset analyysit. Tutkimukseen saatiin Varsinais-

Suomen sairaanhoitopiirin tutkimuslupa, ja se sisältyy Tyksin siirtoyksikön laadunvalvonta-ohjelmaan.

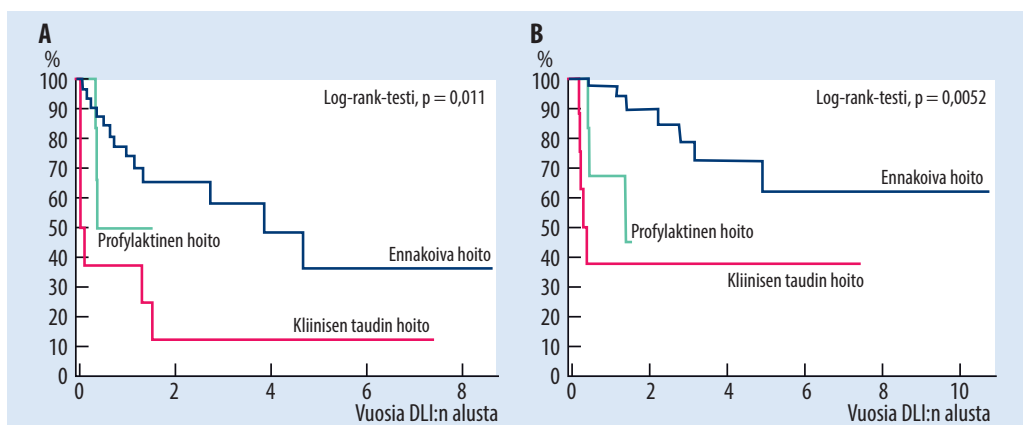
Lymfositit kerättiin leukafereseesiin alkuperäisiltä kantasolujen luovuttajilta omassa yksikössä sisarusluovuttajien ja haploidenttisten (50 %:n HLA-sopivuus, useimmiten käytännössä lähiomainen) luovuttajien osalta tai SPR:n Veripalvelun Kantasolurekisterin kautta (koti- ja ulkomaiset rekisteriluovuttajat). Osa luovuttajien lymfositteista eristettiin runsassoluisesta kantasolusiirteestä ennen siirteen infuusiota. Tyksin hematologian laboratorio jakoi sitten lymfositteita suurenneisiin annoksiin (0,5–1 logaritmin lisääntyminen T-solumäärissä) ja taltioi annokset -196°C :n nestetyyppeeseen, jossa DLI säilyttää immunoreaktiivisuutensa (6).

DLI:n aloitusannos sisarusluovuttajilta oli noin 1×10^6 T-lymfosyyttia saajan painokiloa kohden, rekisteriluovuttajilta noin $1 \times 10^5/\text{kg}$ ja haploidenttisissä siirroissa noin $1 \times 10^4/\text{kg}$. T-soluannokset annettiin 1–3 kuukauden välein niin, että aloitettiin 3–6 kuukautta kantasolujen siirrosta käänteishyljinnän estohoidon loputtua ja annosta lisättiin aina 0,5–1 logaritmillä. Mahdollista akuutin GVHD:n oireistoa (ihottuma, maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen, ripuli) ja sytopenioiden kehittymistä vahdittiin tarkoin, ja vähäinenkin ilmentymä tai merkitävä sytopenia keskeytti DLI-hoidon. Hoitoa seurattiin jäännöstaudin (potilaskohtainen PCR, FISH-tekniikka) ja kimerismin (PCR) määrityksin.

Tilastollisessa käsittelyssä DLI-indikaatio jaettiin kolmiluokkaiseksi muuttujaksi (ennakoiva vs kliinisen taudin hoito vs profylaksi). Kategoristen taustamuuttujien ja DLI:n välistä suhdetta tutkittiin khiin neliö -testillä ja Fisherin testillä. Jatkuvat taustamuuttujat eivät noudattaneet normaalijakaumaa, joten niiden ja DLI-indikaation välistä suhdetta tutkittiin Kruskal–Wallisin testillä. Kaplan–Meierin käyrät (**KUVAT 1 ja 2**) muodostettiin sekä DLI:n alkupäivämäärästä kuolemaan asti (kokonaiselinaika) että alkamispäivämäärästä taudin etenemiseen tai kuolemaan asti (taudin etenemättömyysaika, PFS). DLI:n suhdetta elinaikaan tutkittiin log-rank-testillä. Tilastollisen merkitsevyyden rajaksi asetettiin $p\text{-arvo} < 0,05$.



KUVA 1. Kaikkien luovuttajan lymfosyytti-infuusiolla (DLI) hoidettujen potilaiden taudin etenemättömyysaika (A) ja kokonaiselinaika (B).



KUVA 2. Taudin etenemättömyysaika (A) ja potilaiden kokonaiselinaika (B) luovuttajan lymfosyytti-infuusion (DLI) eri käyttöaiheiden osalta.

Analyysit tehtiin SAS-ohjelmalla, versio 9.4 Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Tulokset

Potilaiden ominaispiirteet esitellään **TAULUKOSSA 1**. Kantasolujen siirron saaneiden keski-ikä oli 49 vuotta. Nuorin potilas oli 19- ja vanhin 69-vuotias. Luovuttajien keski-ikä oli 33,5 vuotta (vaihteluväli 19–63 vuotta). Noin puolella potilaista perussairautena oli AML (48 %). Valtaosa potilaista (70 %) tuli siirtoon remissiovaiheessa. Yleisin siirtotyyppi oli rekisteriluvuttajasiirto, ja neljälle potilaalle tehtiin haploidenttinen siirto. Yli 80 % potilaista sai myeloablatiivisen esihoidon, joko tavanomaisilla solunsalpaajilla siirtoa edeltävällä viikolla

tai sekventiaalisesti, jolloin intensiivistä solunsalpaajahoidoa seurasi muutaman vuorokauden kuluttua varsinainen esihoido.

TAULUKOSSA 2 esitellään DLI:n aiheet, joista yleisin (70 %) oli ennakoiva hoito. **TAULUKOSSA 3** eritellään DLI-hoitojen toteutusta, haittavaikutuksia GVHD:n muodossa ja tehoa. DLI-hoidot aloitettiin keskimäärin kahdeksan kuukauden kuluttua ASCT:stä, ja DLI-infuusioita annettiin keskimäärin kolme. Valtaosa potilaista sai samanaikaista atsesitidiinihoitoa. Puolelle potilaista ei ilmaantunut lainkaan akuuttia käänteishyljintää, ja lievää (gradus 1–2) muutosta esiintyi 39 %:lla.

Viidellä potilaalla (11 %) oli vaikea GVHD, johon yksi heistä menehtyi. Krooninen GVHD oli arvioitavissa 35 potilaalta, joista 37 %:lla

TAULUKKO 1. Luovuttajan lymfositytti-infuusion (DLI) saaneiden potilaiden ominaispiirteet.

Sukupuoli	n	%
Mies	27	59
Nainen	19	41
Ikä		
≥ 60 v	12	26
40–59 v	21	46
< 40 v	13	28
Diagnoosi		
AML	22	48
MDS	4	9
ALL	2	4
Lymfooma	12	26
Multipple myelooma	3	6,5
Muut ¹	3	6,5
Siirtotyyppi		
HLA-identtinen sisarusiirto	16	35
HLA-sopiva MUD	26	57
Haploidenttinen	4	8
ASCT:hen tulleen potilaan tautistatus		
CR, MRD ei tiedossa	11	24
CR, MRD –	9	20
CR, MRD +	12	26
PR	8	17
Kliininen relapsi tai hoitamaton	5	11
Krooninen	1	2
Esihoito		
Myeloablatiivinen	18	39
Sekventiaalinen	20	44
Kevytlesihoito	8	17

ALL = akuutti lymfaattinen leukemia, AML = akuutti myeloidinen leukemia, CR = täydellinen remissio, MDS = myelodysplastinen oireyhtymä, MRD = jäännöstauti, MUD = rekisteriluvuttaja, PR = osittainen remissio

¹Atyyppinen krooninen myeloidinen leukemia, krooninen lymfaattinen leukemia ja myelofibroosi

TAULUKKO 2. Luovuttajan lymfositytti-infuusion (DLI) aiheet.

Aihe	n	%
Ennakoiva ¹	32	70
Kliinisen taudin hoito	8	17
Profylaksi remissiossa (suuri relapsiriski ²)	6	13

¹Molekulaarinen jäännöstauti tai lisääntyvä potilaan omien solujen osuus (sekakimerismi) tai molemmat samanaikaisesti

²Molekyyliogeneettisin perustein

ei ollut tautia. Lievä rajoittunut krooninen GVHD oli noin puolella potilaista ja vain kolmella potilaalla (9 %) oli laaja-alainen tauti, johon yksi heistä menehtyi. Kolmen potilaan krooninen tauti ilmaantui ilman edeltävää akuuttia GVHD:tä. Yhtään luuytimen aplasiaa ei todettu.

Eri käyttöaiheista DLI osoittautui varsin tehokkaaksi sekakimerismin korjaamisessa: kaksi kolmasosaa muuttui täydelliseksi luovuttajan kimerismiksi (**TAULUKKO 3**). Suotuisa hoitoteho havaittiin myös molekulaarisen jäännöstaudin hoidossa: jäännöstauti hävisi pysyvästi 28 %:lta potilaista ja ohimenevästi 28 %:lta. Kuudesta profylaktisen DLI:n saaneesta potilaasta neljän tauti uusiutui, ja kliinisen taudin hoidossa kaksi potilasta kahdeksasta (25 %) hyötyi DLI:stä. Näiden käyttöaiheiden osalta potilaiden pieni määrä estää merkittävien päätelmien tekemisen. Harmillisesti akuuttiin GVHD-tautiin menehtynyt potilas kuului profylaktisen DLI:n saaneiden joukkoon.

KUVASSA 1 esitetään kokonaiselinaika ja etenemättömyysaika kaikille potilaille, **KUVASSA 2** eri käyttöaiheryhmiin jaettuna. Kaikkien potilaiden mediaanielinaikaa DLI:n aloitukselta ei ole saavutettu, etenemättömyysaika oli 2,7 vuotta. Eri käyttöaiheista ennakoivan DLI:n saaneiden elinaika oli pisin (mediaanielossa-oloaika ei ole saavutettu), profylaktisen DLI:n saaneiden 1,3 vuotta ja kliinisen taudin hoidoksi DLI:n saaneiden 0,3 vuotta ($p = 0,0052$). Näissä ryhmissä etenemättömyysaika oli vastaavasti 3,9 vuotta, mediaania ei saavutettu ja 0,1 vuotta ($p = 0,011$). **TAULUKOSSA 4** esitetään DLI:n jälkeiseen elinaikaan vaikuttavia tekijöitä eri käyttöaiheryhmissä.

Pohdinta

ASCT:n epäonnistumisen merkittävin syy on tautirelapse siirron jälkeen, mikä johtaa yleensä kuolemaan. DLI-hoidolla saavutettava GVL-vaikutus voi mahdollistaa relapsin eston ja hoidon. DLI:tä voidaan käyttää profylaktisesti suuren uusiutumisriskin taudeissa remission ylläpitämiseksi tai ennakoivasti molekulaarisen jäännöstaudin tai relapsia ennakoivan sekakimerismin hoidossa.

Selvää näyttöä DLI:n hyödyistä on niukalti, mikä johtuu tutkimusten pienuudesta, heterogeenisuudesta ja potilasvalinnoista. DLI:n laajamittaista käyttöä ovat hillinneet siihen liittyvät vaikean akuutin GVHD:n ja luuytimen aplasian riskit. DLI:n teho heikentyy selvästi taudin edettyä hematologiseen tai kliiniseen relapsiin.

Kirjallisuustietoja vastaavasti oman tutkimuksemme päätulos oli, että DLI näyttää olevan vaikuttava hoitokeino ASCT:n jälkiohoidossa vähäisen tautimassan (molekulaarinen jäännöstauti) sekä sekakimerismin yhteydessä. Myös hoidettavalla taudilla on merkitystä. DLI on erityisen tehokas KML:n hoidossa (5,7). Muiden hematologisten syöpien hoidossa teho on vähäisempi, ja DLI:llä saavutetut remissioluvut ovat ASCT:n jälkeisen relapsin hoidossa olleet 10–50 % (8–10). Uusiutuneen AML:n hoidossa DLI:n teho on vastannut toistetun allogeenisen kantasolujen siirron tehoa (11).

GVL-vaikutus on tehokas allogeenisen siirron jälkeisen kimerismin eli luovuttaja- ja potilasperäisten hematopoieettisten solujen suhteen korjaamisessa, minkä havaitsimme itsekin. Jos täydellistä luovuttajan kimerismia ei saavuteta ASCT:n jälkeen ja potilaan omien solujen osuus lisääntyy, DLI usein korjaa tilanteen ja vähentää relapsiriskiä. Esimerkiksi suuren riskin kroonissa lymfaattisessa leukemiassa sekakimerismin korjaaminen DLI:llä johti taudin neljän vuoden etenemättömyyteen 65 %:lla potilaista (12).

Profylaktinen DLI lanseerattiin osana sekventiaalista luuytimensiirtoa, jossa induktioke-moterapiaa seurasi heti perään kevytesihoidon ASCT, minkä jälkeen taudin uusiutumista estettiin profylaktisella DLI:llä (13). Joissain aineistoissa profylaktisen DLI:n on raportoitu johtaneen pitkäkestoisiin vasteisiin jopa 80 %:lla akuutteja leukemioita sairastaneista (9,14).

Sekä T-solujen poistaminen GVHD-profylaksina että kevennetty esihoito johtavat suurentuneeseen relapsirisktiin ASCT:n jälkeen, jolloin profylaktinen DLI voi olla erityisen hyödyllinen (15,16). Koska profylaktisen DLI:n aiheet ovat vakiintumattomat ja käytäntö on suuntautunut ennakoiviin hoitoihin, omassa aineistossamme profylaktisia DLI-hoitoja sai vain kuusi potilasta.

TAULUKKO 3. Luovuttajan lymfosyytti-infuusioiden (DLI) toteutus, haittavaikutukset (akuutti ja krooninen käänteishyljintä, GVHD) ja teho (luvut mediaaneina vaihteluvälein tai lukumäärinä ja prosenttiosuuksina).

DLI-hoitojen aloitus, kk kantasolujen siirrosta	7,6	3–33
DLI-hoitojen lukumäärä	3	1–7
Infusoidut T-solut, x 10⁶/kg	4,05	0,01–228,5
Atsatiidiini		
Kyllä	34	74
Ei	12	26
Akuutti GVHD		
Ei	23	50
Gradus 1	6	13
Gradus 2	12	26
Gradus 3	3	7
Gradus 4	1	2
Kuolema	1	2
Krooninen GVHD		
Ei/rajoittunut/laaja-alainen	13/19/3	37/54/9
DLI-hoitojen tulokset		
Jäännöstauti hävisi		
Pysyvästi	5	28
Ohimenevästi	5	28
Ei tehoa	8	44
Kimerismi parani		
Pysyvästi	14	64
Ohimenevästi	3	13,6
Ei tehoa	5	23
Profylaksi		
Ei relapsia	4	67
Relapsi	2	33
Kliinisen taudin hoito		
Pysyvästi	1	12,5
Ohimenevästi	1	12,5
Ei tehoa	6	75

Kliinisen relapsin hoidossa DLI:n teho on heikohko, joskaan ei olematon. Euroopan AML-rekisteriaineistossa ASCT:n jälkeisen relapsin hoidossa DLI:n saaneista 21 % oli elossa kahden vuoden kuluttua, DLI-hoitoa saamattomista 9 %. Relapsin hoitotulos oli parempi, jos relapsi ilmaantui yli viiden kuukauden kuluttua allogeenisesta siirrosta, potilas oli alle 37-vuo-

TAULUKKO 4. Luovuttajan lymfosyytti-infuusion (DLI) jälkeiseen elinaikaan vaikuttavat tekijät: vertailu eri käyttöaiheiden välillä. Jatkuvat muuttujat on esitetty mediaaneina (kvartiilit Q1, Q3) ja niiden eroa on tutkittu Kruskal–Wallisin testillä. Luokkamuuttujat on esitetty lukumäärinä (%) ja eroa on tutkittu Fisherin testillä.

	Ennakoiva hoito (n = 32)	Kliinisen taudin hoito (n = 8)	Profylaktinen hoito (n = 6)	p-arvo
Kantasolujen siirron saavan potilaan ikä	49 (36, 60)	51 (46, 56)	35 (20, 63)	0,59
Tauti ei remissiossa kantasolujen siirron yhteydessä ¹	10 (31 %)	3 (38 %)	1 (17 %)	0,78
Akuutti GVHD	16 (50 %)	2 (25 %)	5 (83 %)	0,10
Krooninen GVHD	21 (66 %)	7 (88 %)	5 (83 %)	0,52
Infusoidut T-solut (x 10 ⁶ /kg)	6,6 (1,6, 65,8)	0,1 (0,1, 33,6)	1,6 (0,6, 6,6)	0,056
Taudin eteneminen	12 (38 %)	7 (88 %)	2 (33 %)	0,033
Seuranta-aika vuosina	2,3 (1,1, 4,3)	0,3 (0,1, 3,1)	1,3 (0,4, 1,5)	0,032

¹Niiden potilaiden osuus, jotka eivät olleet remissiossa kantasolujen siirtoon tullessaan

tias ja hoitoon liitettiin DLI. Kirjallisuuden päätelmä on, että kliinisen relapsin hoidossa DLI:n teho ilmenee vain vähemmistöllä potilaista, ja tautitaakan vähentäminen ennen DLI:tä on ilmeisen aiheellista (17). Omassa aineistossamme klinisen relapsin hoitotulokset olivat huonot.

DLI ei ole riskitön hoito. Uusiutuneen taudin hoidossa akuutti GVHD on todettu 40–60 %:lla DLI:n saaneista ja vaikeaa (gradus 3–4) tautia 20–35 %:lla, kun ASCT:n esihoito on ollut myeloablatiivinen. Kevytesihoidoisen siirron jälkeen luvut ovat olleet pienemmät. Krooninen GVHD ilmenee DLI:n jälkeen 30–60 %:lla, ja käänteishyljintään on menehtynyt 6–11 % potilaista (9,14,18).

Ydinasiat

- ▶ Allogeneisen kantasolujen siirron (ASCT) jälkihoito on tärkeä osa siirtoprosessia.
- ▶ Jälkihoidossa voidaan luovuttajan lymfosyytti-infusioiden (DLI) avulla lisätä antileukeemista tehoa pyrittäessä estämään ja hoitamaan tautirelapseja ASCT:n jälkeen.
- ▶ DLI:n teho on hyvä ASCT:n jälkeisen jäänöstaudin häätämiseksi ja sekakimerismin hoidossa pyrittäessä täydelliseen luovuttajan kimerisiin.
- ▶ Kuten ASCT, myös DLI voi laukaista käänteishyljintätaudin.

GVH- ja GVL-vaikutukset korreloivat keskenään, joskin GVL voi ilmetä myös ilman GVHD:tä (5). Selvin elinaikahyöty on liittynyt lieviin GVH-ilmiöihin, koska vaikeisiin liittyy kuolleisuutta (13). GVHD:n ja kliinisen tehon yhteys tuli esiin omassakin analyysissämme, jossa kuolemanriski pieneni merkittävästi, kun potilaalle syntyi millainen tahansa akuutti GVHD.

Vaikean GVHD:n välttämiseksi potilaiden arviointi ennen jokaista DLI-infusiota on oleellisen tärkeää. Akuutti GVHD ilmaantuu yleensä kuukauden kuluessa infusiosta, mutta pieniannoksisen DLI:n jälkeen tähän voi mennä kuukausiakin. GVHD-riskin vuoksi DLI-infusiota annetaan toistuvina suurenevina annoksina 1–3 kuukauden välein. Liian suuri infusoidujen T-solujen määrä ei enää paranna hoidon tehoa mutta lisää GVHD:n esiintyvyyttä (19). DLI:n komplikaationa voi noin 10 %:lle potilaista kehittyä luuytimen aplasia sitä seuraavine sytopenioineen. Muukin lääkäri kuin hematologi voi kohdata DLI-hoidossa olevan potilaan, jolloin ongelmien esiintyessä on tärkeää konsultoida hoitoyksikköä.

DLI:n tehoa voidaan pyrkiä parantamaan ja toksisuutta vähentämään erilaisin siirteen solumanipulaatioin ja liitännäishoidoin (7). Yleistynyt käytäntö on liittää DLI-hoitoon hypometyloiva solunsalpaaja atsasitidiini, jolla on sytoreduktiivisen vaikutuksensa lisäksi GVL:ää tehostava vaikutus (16). Atsasitidiinilla on yksinkin tehoa allogeneisen siirron jälkeen erityisesti molekulaarisessa relapsissa (16). Valtaosa

omistakin potilaistamme sai liitännäishoitona kuukausittaista atsasitidiinihoitoa.

Lopuksi

DLI:n teho on kliinisten relapsien hoidon sijaan parhaimmillaan vähäisen tautitaakan yhteydessä ja vajavaisen luovuttajan kimerismin korjaamisessa. Tämä tuli esiin omassakin tutkimuksessamme, joskin vertailuaineiston puute ja aineiston koko eivät mahdollista syvällisiä päätelmiä.

PAULIINA PELTOLA, LK
Turun yliopisto

KARI REMES, emeritusprofessori, kliinisen hematologian erikoislääkäri

MERVI PUTKONEN, LT, kliinisen hematologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri

MAIJA ITÄLÄ-REMES, professori, kliinisen hematologian erikoislääkäri, ylilääkäri

Tyks, medisiininen toimialue, kliinisen hematologian ja kantasolusiirtojen yksikkö TD7
Turun yliopisto

HELENA OLLILA, FM, biostatistikko
Tyks, tutkimuspalvelut

Lisää tutkimusnäyttöä DLI:n käytöstä kaivataan optimaalisista ajoituksista ja annoksista eri tilanteissa. Tulevaisuutta ovat solumanipulaatiot, joilla pyritään erottamaan GVL ja GVH tehon kärsimättä, sekä erilaiset farmakologiset liitännäishoidot GVL:n tehostamiseksi. DLI:llä on ollut käyttöä myös muutoin allogeeniseen kantasolujen siirtoon liittyvissä tilanteissa, kuten luuytimen vajaatoiminnan, siirron jälkeisen lymfoproliferatiivisen taudin (PTLD) ja virusinfektioiden hoidossa sekä immunologisen toimimisen elvyttäjänä. ■

VASTUUTOIMITTAJA
Maija Tarkkanen

SIDONNAISUUDET

Pauliina Peltola: Ei sidonnaisuuksia

Kari Remes: Ei sidonnaisuuksia

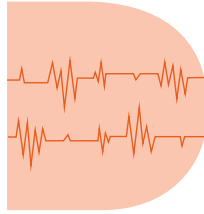
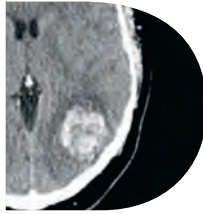
Helena Ollila: Ei sidonnaisuuksia

Mervi Putkonen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Sanofi, BMS/Celgene, Janssen-Cilag, Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (BMS/Celgene, Sanofi), luottamustoimet (Suomen hematologiyhdistyksen alainen myeloomaryhmä)

Maija Itälä-Remes: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Itälä-Remes M, Volin L. Kantasolujen siirron aiheet. Kirjassa: Porkka K, Lassila R, Remes K, ym. Veritaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015, s. 468–9.
2. Itälä-Remes M, Volin L. Kantasolujen siirron (luuytimensiirron) periaate. Kirjassa: Porkka K, Lassila R, Remes K, ym. Veritaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015, s. 466–7.
3. Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, ym. Antileukemic effect of GVHD in recipients of allogeneic marrow grafts. *N Engl J Med* 1979;300:1068–73.
4. Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm C, ym. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990;76:2462–5.
5. Kolb HJ. ASH 50th anniversary review: graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 2008;112:4371–83.
6. Hasskarl J, Zerwek A, Wäscher R, ym. Induction of graft versus malignancy effect after unrelated allogeneic PBSC using donor lymphocyte infusions derived from frozen aliquots of the original graft. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:277–82.
7. van Rhee F, Lin F, Cullis JO, ym. Relapse of chronic myeloid leukemia after allogeneic bone marrow transplant: the case for giving donor leukocyte transfusions before the onset of hematologic relapse. *Blood* 1994;83:3377–83.
8. Nikiforow S, Alyea EP. Maximizing GVL in allogeneic transplantation: role of donor lymphocyte infusions. *Hematology* 2014;570–5.
9. Dickinson AM, Norden J, Li S, ym. Graft-versus-leukemia effect following hematopoietic stem cell transplantation for leukemia. *Front Immunol*, julkaistu verkossa 7.6.2017. DOI 10.3389/fimmu.2017.00496.
10. Schmid C, de Wreede LC, von Biezen A, ym. Outcome after relapse of myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia following allogeneic stem cell transplantation: a retrospective registry analysis on 698 patients by the Chronic Malignancies Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2018;103:237–45.
11. Kharfan-Dabaja MA, Labopin M, Polge E, ym. Association of second allogeneic hematopoietic cell transplantation vs donor lymphocyte infusion with overall survival in patients with acute myeloid leukemia relapse. *JAMA Oncol* 2018;4:1245–53.
12. Richardson SE, Khan I, Rawston A, ym. Risk-adaptive adoptive cellular therapy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2013;160:640–8.
13. Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, ym. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2005;23:5675–87.
14. Marks DI, Lush R, Cavenagh J, ym. The toxicity and efficacy of donor lymphocyte infusions given after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002;100:3108–14.
15. Schmid C, Labopin M, Schaap N, ym. Prophylactic donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation in acute leukaemia – a matched pair analysis by the Acute Leukaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol* 2019;184:782–7.
16. Lee CJ, Savani BN, Mohty M, ym. Post-remission strategies for the prevention of relapse following allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk acute myeloid leukemia: expert review from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2019;54:519–30.
17. Frey NV, Porter DL. Graft-versus-host disease after donor leukocyte infusions: presentation and management. *Best Pract Res Clin Haematol* 2008;21:205–22.
18. Krishnamurthy P, Potter VT, Barber LD, ym. Outcome of donor lymphocyte infusion after T cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:562–8.
19. Chang X, Zang X, Xia CQ. New strategies of DLI in the management of relapse of hematological malignancies after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:324–32.



Osallistu Vinkistä vihiä -palstan kuvakilpailuun!

Kolme parasta palkitaan (palkinnot: 1000, 800 ja 500 €).
Jokainen hyväksytty kirjoitus julkaistaan.

Kuvavinkki voi olla esimerkiksi **valokuva, EKG-nauha, radiologinen kuva** tai **muu lääketieteellinen kuva**. Käsikirjoituksen otsikko on parhaimmillaan lyhyt, sopivan salaperäinen ja arvaamaan houkutteleva. Kuva esitellään enintään 50 sanalla ja siihen liitetään monivalintakysymys lukijan ratkaistavaksi, esimerkiksi "Mistä on kyse?" ja vastausvaihtoehdot (a, b, c, d, jne.), joista yksi on oikea.

Tämän jälkeen kirjoitetaan lyhyt kuvaus (enintään 100 sanaa) oikean vastauksen oleellisista piirteistä. Kuvauksessa voi käyttää kirjallisuusviitteitä.

Katso ohjeemme potilaan yksityisyydestä ja suostumuksesta:

https://www.duodecimlehti.fi/tietoa_lehdesta/ohjeet_kirjoittajalle

Mallia esitystapaan voi katsoa artikkelista "Ei niin viaton käsi-ihottuma"

(<https://www.duodecimlehti.fi/duo16690>) tai vaikkapa NEJM:n Image Challenge -palstasta (<https://www.nejm.org/image-challenge>).

Käsikirjoitukset kuvineen tulee lähettää **viimeistään 30.4.2022** sähköpostin liitetiedostona osoitteeseen lauri.saarela@duodecim.fi. Viestiin liitetään kirjoittajan tai kirjoittajien nimet ja yhteystiedot. Kilpailun ratkettua toimitus ottaa yhteyttä osallistujiin sähköpostitse.

Kilpailun raatina toimii Aikakauskirjan lääketieteellinen toimitus, joka ei kirjoituksia arvioidessaan tiedä niiden kirjoittajia. Lisätietoja kilpailusta saa Lauri Saarelalta.

Aki Käräjämäki, Märten Lönnqvist ja Christian Nielsen

Vankomysiini sklerosoivaa sappitietulehdusta sairastavan potilaan haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa

Vankomysiiniä käytetään suun kautta otettuna lähinnä *Clostridioides difficile* -infektioiden hoidossa. Toisinaan sitä käytetään myös rauhoittamaan sklerosoivaa sappitietulehdusta, haavaiseen paksusuolitulehdukseen läheisesti liittyvää sappitiesairautta. Yksittäisten tapausselostusten perusteella vankomysiini saattaa tämän lisäksi tehosta itsenäisesti myös *Clostridioides difficile* -infektioon liittymättömään haavaiseen paksusuolitulehdukseen. Kuvaamme potilaan, jonka vaikeahoitoinen, aktiivinen suolistotulehdus rauhoittui suun kautta otettavalla vankomysiinilääkityksellä.

Vankomysiini on glykopeptideihin kuuluva mikrobilääke, joka vaikuttaa bakterisidisesti tiettyihin grampositiivisiin bakteereihin. Sitä käytetään suonensisäisesti lähinnä metisilliinille resistenttien stafylokokkikantojen aiheuttamien infektioiden ja suun kautta otettavana *Clostridioides difficile* -infektioiden hoidossa.

Haavainen paksusuolitulehdus on yleisin pitkäaikainen suolistotulehdus, ja noin 5 % sitä sairastavista henkilöistä sairastaa myös primääristä sklerosoivaa sappitietulehdusta (primary sclerosing cholangitis, PSC) (1). Erityisesti molempia tauteja sairastavien potilaiden riski saada sappitiesyöpä ja paksusuolisyöpä on suuri, minkä takia heitä seurataan tiiviisti. Kuvaamme PSC:tä ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastavan potilaan, jonka vaikeahoitoinen, *Clostridioides difficile* -infektioon liittymätön suolitulehdus saatiin remissioon suun kautta otettavalla vankomysiinillä.

Oma potilas

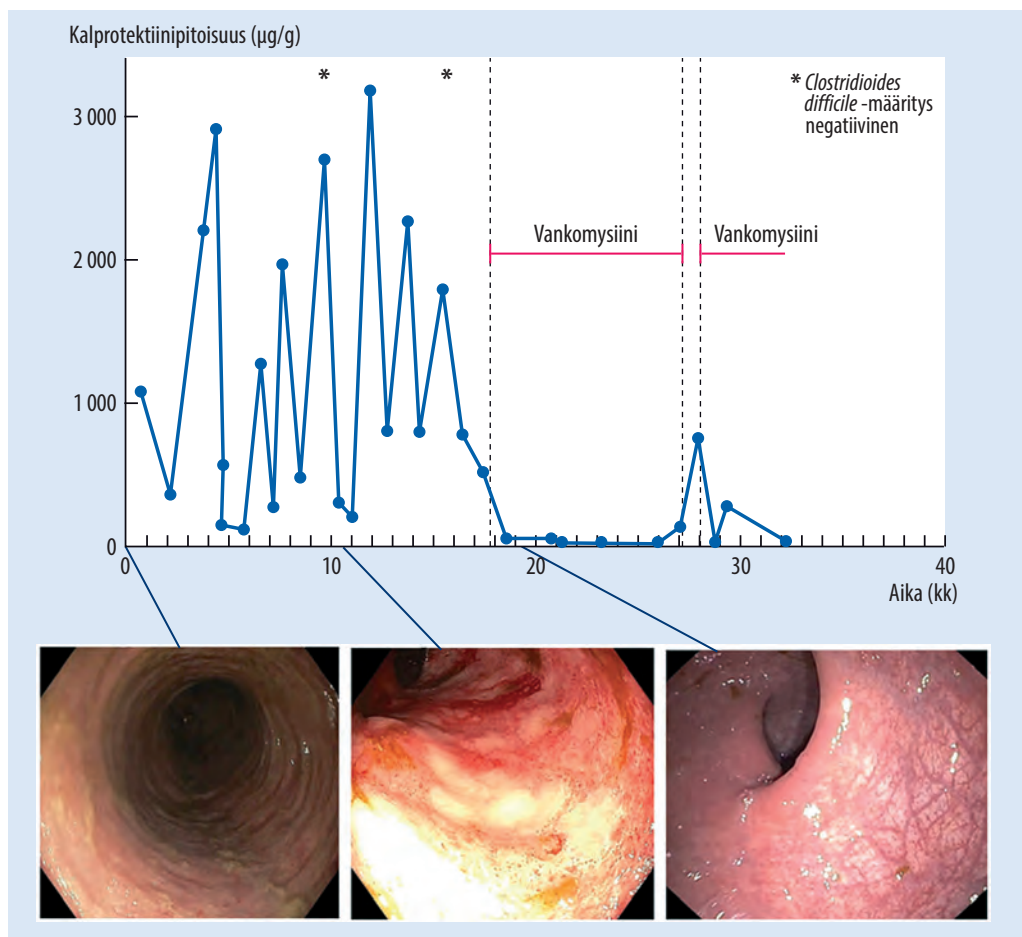
Teini-ikäiselle nuorukaiselle tehtiin paksusuolen tähtystys vatsan kouristusten ja löysyyden takia. Ulosteen kalprotektiinipitoisuus oli ennen tähtystystä 514 µg/g (viitearvo alle 100 µg/g). Ohutsuolen loppuosa todettiin

terveeksi, mutta paksusuoli oli kauttaaltaan tulehtunut, mikä sopi haavaiseen paksusuolitulehdukseen. Patologin mukaan myös kudokset näytteistä tehdyt löydökset viittasivat tähän, ja suolen loppuosasta otettujen näytteiden tulehduksen hän arvioi jopa vaikeaksi.

Hoidoksi potilaalle aloitettiin mesalatsiini. Koska oireisto kuitenkin muutamaa viikkoa myöhemmin pahentui osasto- ja glukokortikoidihoitoa vaativaksi, hoitoon liitettiin atsatiopriini. Samalla kiinnitettiin huomiota plasman alkalisen fosfataasin suurentuneeseen pitoisuuteen, 527 U/l (viitearvo 35–105 U/l), ja potilaalle ohjelmointiin sappiteiden magneettikuvasa sekä kudokset näytteen ottaminen maksasta. Näiden löydöksistä konsulttoitiin yliopistosairaalan kollegoita, minkä jälkeen diagnosoitiin asetettiin PSC. Hoidoksi aloitettiin ursodeoksikoolihappo, jonka annos määritettiin potilaan painon mukaan.

Haavainen paksusuolitulehdus osoittautui valitettavasti jatkuvaa glukokortikoidihoitoa vaativaksi, ja atsatiopriini jouduttiin myöhemmin lopettamaan tehon puutteen sekä lievän lymfosytopenian takia. Koska metotreksaattihoitokaan ei potilasta auttanut, siirryttiin seuraavaksi hoitoon tuumorinekroositekijä alfan (TNF-alfa) estäjällä infliksimabilla, joka hyvistä lääkeainepeitoisuuksista huolimatta osoittautui myöhemmin tehottomaksi.

Välillä lasten gastroenterologit kokeilivat potilaan hoidoksi vielä kolmoismikrobilääkehoitoakin (amoksisilliini-doksisykliini-metronidatsoli), mutta objektiivista tehoa ei saavutettu (2). Subjektivisesti potilas kuitenkin koki tämän hoidon hieman lievittäneen oireitaan, joten



KUVA. Potilaamme suolistotulehdus rauhoittui vankomysiinihoidon aikana. Valokuvat ovat ensimmäisestä ja kahdesta seurantajakson aikana tehdystä paksusuolen tähystyksestä.

kliinisin perustein potilas sai kuureittain metronidatsolia 400–800 mg/vrk seuraavan reilun puolen vuoden aikana. Mesalatsiinihoito päätettiin lopettaa tehottomana.

Kymmenen kuukauden kuluttua diagnoosista potilas kärsi edelleen vatsan löysyydestä, ajoittaisesta veriripulista ja voimakkaasta väsymyksestä. Hänen paksusuolensa tähystettiin uudestaan ja todettiin oikeaan suolenpuoliskoon painottuva, vähintään keskivaikkea koko suolen tulehdus. Tällöin infliksimabi vaihdettiin vedolitsumabiin (alfa-4-beeta-7-integriinin vasta-aine), jonka jäännöspitoisuus ennen kolmatta infuusiota oli 34 mg/l ja myöhemmin ylläpitovaiheessa 24 mg/l. Valitettavasti tästäkään hoidosta potilas ei subjektiivisesti tai objektiivisesti merkittävästi hyötynyt.

Kaiken kaikkiaan potilas käytti glukokortikoidia noin 15 kuukauden ajan osin lääkitystä vaatineen taudinkuvan, osin kehittyneen lisämunuaislaman takia. Sytomegaloviremia ei todettu, ja myös *Clostridioides difficile* -määritykset ulosteesta olivat toistuvasti negatiivisia (**KUVA**).

Vajaat 18 kuukautta diagnoosista oireet jatkuivat, ja kirjallisuudesta löydetyn artikkelin (3) perusteella aloitettiin suun kautta otettava vankomysiinilääkitys annoksella 125 mg neljä kertaa päivässä. Kun potilas kuukauden kuluttua tästä saapui aikaisemmin sovitulle tähystysseurantakäynnille, hän ilmoitti olevansa täysin oireeton. Ulosteen kalprotektiinipitoisuus oli pienentynyt viidessä viikossa arvosta 529 µg/g arvoon 51 µg/g, ja endoskopian perusteella suolitulehduksen todettiin olevan kauttaaltaan remissiossa. Kudosnäytteissä todettiin lähinnä kroonista mutta ei aktiivista tulehdusta.

Vankomysiinia jatkettiin samalla annoksella yhteensä noin kahden kuukauden ajan, minkä jälkeen vuorokausiannosta vähennettiin 125 mg:lla. Tämän jälkeen potilas koki oireidensa pahentuneen, ja hän suurensi omatoimisesti annoksensa takaisin neljään tablettiin päivässä. Vaste tähän oli hyvä. Annosta pienennettiin tämän jälkeen hyvin hitaasti tabletti kerrallaan, kunnes vankomysiini lopetettiin kokonaan noin 28 kuukauden kuluttua diagnoosista.

Kuukauden kuluttua potilas kertoi oireidensa jälleen aktivoituneen. Kalprotektiinipitoisuus oli suurentunut arvoon 762 µg/g, joten vankomysiini aloitettiin uudelleen hoitoannoksella. Potilas parantui oireettomaksi ja kalprotektiinipitoisuuskin normalisoitui, minkä jälkeen vankomysiinia on jatkettu kahden tabletin päiväänokseksi ja potilas on pysynyt kliinisessä remissiossa (KUVA).

Koska vankomysiinilla ei ole virallista käyttöaihetta haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa, olemme toistaiseksi jatkaneet myös vedolitsumabilääkitystä, mutta jatkossa harkitsemme sen vaihtamista ustekinumabiin (interleukiinin 12 ja 23 vasta-aine). PSC on pysynyt kliinisesti arvioiden rauhallisena.

Pohdinta

Haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa käytetään tyypillisesti ennen kaikkea mesalatsiini- ja tiopuriinivalmisteita sekä TNF:n estäjiä (infliksimabi, adalimumabi, golimumabi), vedolitsumabia, ustekinumabia ja tofasitinibia.

Vankomysiinin teho PSC-potilaiden sappitietulehduksen hoidossa on osoitettu satunnaistetussa, lumekontrolloidussa asetelmassa (4). Vankomysiinin tehosta *Clostridioides difficile* -infektioon liittymättömän kroonisen suolitulehduksen pahenemisvaiheessa on myös julkaistu yksi lumekontrolloitu, sokkoutettu tutkimus (5). Tässä tutkimuksessa 18:sta vankomysiinia saaneesta suolitulehdusta sairastaneesta potilaasta kaksi päätyi kolektomiaan, lumeryhmän 15 potilaasta vastaavasti seitsemän. Vaikka tilastollista merkitsevyyttä ei saavutettuakaan, herättää tutkimus mielestämme kuitenkin ajatuksia.

Näyttö vankomysiinin suotuisista vaikutuksista PSC-potilaiden haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa perustuu lähinnä alustavaan näyttöön kontrolloimattomassa lapsipotilasaineistossa, aikuispotilastapauksiin ja yhteen takautuvaan aikuistutkimukseen (3,6–8). Viimeksi mainitussa lumekontrolloimattomassa tutkimuksessa kahdeksan haavaista paksusuolitulehdusta sairastavaa PSC-potilasta, joiden suolitulehdus ei ollut rauhoittunut peruslääkkeillä tai vähintään yhdellä biologisella lääkkeellä, sai suun kautta otettavaa vankomysiinia 125 mg neljä kertaa päivässä 6–8 viikon ajan, minkä jälkeen annosta vähennettiin asteittain pienimpään tehokkaaseen annokseen (3). Yh-

delläkään potilaalla ei ollut *Clostridioides difficile* -infektiota. Viisi potilasta oli aikaisemmin saanut myös maksasiirteen PSC:n vuoksi. Kaikki potilaat hyötyivät selvästi lääkityksestä 9–36 kuukauden seurannan aikana, osa pääsi jopa endoskopiassa todettuun remissioon asti. Tulehdusta kuvaava Mayo-pistemäärä oli ennen lääkitystä 6–11 ja lääkityksen jälkeen 0–2, lääkitystä edeltävään aikaan verrattuna pistemäärä väheni keskimäärin seitsemällä (3).

Myös ranskalaiskollegat ovat raportoineet suotuisia tuloksia kolmesta potilaastaan näiden käytettyä vankomysiinia 500 mg kahdesti päivässä jopa kolmen vuoden ajan (8). Kahden vuoden vankomysiinihoidon aikana 22 lapsipotilaalla ei todettu vankomysiinille resistenttiä enterokokkikantaa (7).

Sitä, miksi vankomysiini näyttäisi lievittävän nimenomaan PSC-potilaiden haavaista suolitulehdusta, ei tiedetä. Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien PSC-potilaiden mikrobikanta, geenien translaatio ja sappihappoaineen vaihdunta näyttäisivät joidenkin tutkimuksien perusteella olevan erilaisia kuin pelkkää suolitulehdusta sairastavien, joskin mikrobikannan osalta on julkaistu toisenlaisiakin tuloksia (9–11).

Bakterisidisen tehonsa lisäksi vankomysiinilla on joka tapauksessa todettu myös immunomoduloivaa vaikutusta suolen limakalvolla, minkä perusteella se voisi eläinmallien mukaan tehotta myös mykofenolaatin aiheuttamaan suolitulehdukseen (12,13). On kuitenkin huomattava, että suoliston immuunisolut sijaitsevat pääosin epiteelikerroksen alla, jonne suun kautta otettava vankomysiini ei huonosti imeytyvässä lääkkeenä merkittävässä määrin päässe.

Lopuksi

Haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa ei yleensä käytetä mikrobilääkkeitä. Tapauselostuksemme kuitenkin osoittaa, että osalla PSC:tä ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastavista potilaista suolitulehdus voidaan saada rauhoittumaan suun kautta otettavalla vankomysiinilla, vaikka *Clostridioides difficile* -infektiota ei olisikaan osoitettu. Tämä hoito voikin toisinaan olla kokeilemisen arvoinen

tässä kohderyhmässä, sillä jokseenkin suolistosta imeytymättömän vankomysiinin haittavaikutusprofiilia voidaan pitää suotuisana. Vankomysiini on lisäksi verraten edullinen hoitomuoto eikä heikennä elimistön yleistä puolustuskykyä, mikä voi olla tärkeää esimerkiksi

maksasiirteen saaneille PSC-potilaille. Hoitomuotoa on kuitenkin pidettävä kokeellisena ennen kuin vankomysiinin teho PSC-potilaiden haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa on osoitettu lumekontrolloidussa asetelmassa. ■

AKI KÄRÄJÄMÄKI, LT, sisätautien ja gastroenterologian erikoislääkäri

Sisätautien klinikka, Vaasan keskussairaala
Sisätautien tutkimusyksikkö, Medical Research Center
Oulu, Oulun yliopisto

MÄRTEN LÖNNQVIST, sisätautien ja gastroenterologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri

Sisätautien klinikka, Vaasan keskussairaala

CHRISTIAN NIELSEN, gastroenterologian erikoislääkäri, gastroenterologian ylilääkäri

Sisätautien klinikka, Vaasan keskussairaala

SIDONNAISUUDET

Aki Käräjämäki: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer, MSD), muut sidonnaisuudet (Orion, Jussi Lallin ja Eeva Mariapori-Lallin säätiö, Vaasan lääketieteellinen säätiö)

Mårten Lönnqvist: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (MSD), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Viatris, Pfizer, Janssen-Cilag, Takeda), muut sidonnaisuudet (Orion Oyj)

Christian Nielsen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Takeda Oy, Janssen-Cilag Oy, Pfizer Oy, Tillotts Pharma Ab)

KIRJALLISUUTTA

1. Saich R, Chapman R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14:331–7.
2. Turner D, Levine A, Kolho KL, ym. Combination of oral antibiotics may be effective in severe pediatric ulcerative colitis: a preliminary report. *J Crohns Colitis* 2014;8:1464–70.
3. Dao A, Abidian M, Lestrang A, ym. Oral vancomycin induces and maintains remission of ulcerative colitis in the subset of patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25:e90–1.
4. Tabibian JH, Weeding E, Jorgensen RA, ym. Randomised clinical trial: vancomycin or metronidazole in patients with primary sclerosing cholangitis - a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:604–12.
5. Dickinson RJ, O'Connor HJ, Pinder I, ym. Double blind controlled trial of oral vancomycin as adjunctive treatment in acute exacerbations of idiopathic colitis. *Gut* 1985;26:1380–4.
6. Tan LZ, Reilly CR, Steward-Harrison LC, ym. Oral vancomycin induces clinical and mucosal remission of colitis in children with primary sclerosing cholangitis-ulcerative colitis. *Gut* 2019;68:1533–5.
7. Balouch F, Burgess CJ, Tan L-Z, ym. Paediatric primary sclerosing cholangitis-ulcerative colitis. Audit of 2 year outcome with oral vancomycin treatment. *Gastroenterology* 2021;160Suppl:S-44.
8. de Chambrun GP, Nachury M, Funakoshi N, ym. Oral vancomycin induces sustained deep remission in adult patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:1247–52.
9. Kummen M, Holm K, Anmarkrud JA, ym. The gut microbial profile in patients with primary sclerosing cholangitis is distinct from patients with ulcerative colitis without biliary disease and healthy controls. *Gut* 2017;66:611–9.
10. Quraishi MN, Acharjee A, Beggs AD, ym. A pilot integrative analysis of colonic gene expression, gut microbiota, and immune infiltration in primary sclerosing cholangitis-inflammatory bowel disease: association of disease with bile acid pathways. *J Crohns Colitis* 2020;14:935–47.
11. Kevans D, Tyler AD, Holm K, ym. Characterization of intestinal microbiota in ulcerative colitis patients with and without primary sclerosing cholangitis. *J Crohns Colitis* 2016;10:330–7.
12. Taylor MR, Flannigan KL, Rahim H, ym. Vancomycin relieves mycophenolate mofetil-induced gastrointestinal toxicity by eliminating gut bacterial β -glucuronidase activity. *Sci Adv*, julkaisu verkossa 7.8.2019. DOI: 10.1126/sciadv.aax2358.
13. Abarbanel DN, Seki SM, Davies Y, ym. Immunomodulatory effect of vancomycin on Treg in pediatric inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *J Clin Immunol* 2013;33:397–406.

Pregnane X receptor - 4 β -hydroxycholesterol axis in the regulation of overweight and obesity-induced hypertension

Roosa Rahunen^{1,2,3}, Outi Kummu^{2,3,4}, Vesa Koivukangas^{3,5}, Heidi Hautajärvi⁶,
Jukka Hakkola^{2,3,4}, Jaana Rysä⁷, Janne Hukkanen^{1,2,3}

J Am Heart Assoc, julkaistu verkossa 1.3.2022,

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.121.023492>

Uusi verenpaineen säätelyketju PXR-4 β -hydroksikolesteroli-LXR

Kohonneen verenpaineen riskitekijöitä ovat liiallinen natriumin saanti, alkoholin käyttö, vähäinen fyysinen aktiivisuus ja perinnöllinen alttius. Myös lihavuus nostaa verenpainetta. Tässä tutkimuksessa löydettiin uusi verenpainetta säätelevä vaikutusketju, joka mahdollisesti selittää osan lihavuuden aiheuttamasta verenpaineen noususta.

Monet lääkkeet, ravinnon ainesosat ja ympäristön kemikaalit aktivoivat maksan pregnaani X -reseptoria (PXR), joka on keskeinen lääkeaineenvaihdunnan säätelijä. Tässä tutkimuksessa osoitettiin PXR:n aktivoinnin nostavan verenpainetta mutta PXR:n säätelämän 4 β -hydroksikolesterolin (4 β HC) mahdollisesti laskevan sitä. 4 β HC:n on entuudestaan tiedetty aktivoivan maksa X -reseptoria (LXR), joka eläinkokeiden perusteella säätelää verenpainetta.

PXR-aktivaation vaikutuksesta rottien systolinen verenpaine nousi ja 4 β HC-pitoisuus lähes yhdeksänkertaistui PXR-agonistin kuuden päivän kestoisen antamisen aikana. PXR-agonistin antamisen jälkeisessä kahdeksan päivän seurannassa, kun suurentunut 4 β HC-pitoisuus vaikutti verenpaineeseen ilman samanaikaista PXR-aktivaatiota, tutkimusryhmän rottien systolinen verenpaine laski verrattuna verrokkirotiin.

Tutkimuksessa yhdistettiin verenpainetiedot neljästä kliinisestä lääketutkimuksesta, joissa oli käytetty viikon rifampisiinikuuria PXR:n aktivointiin. Yhteensä tutkimuksiin osallistui 62 tervettä vapaaehtoista. Rifampisiini nosti systolista verenpainetta 3,1 mmHg, diastolista verenpainetta 1,8 mmHg ja keskivaltimopainet-

ta 2,2 mmHg. Plasman 4 β HC-pitoisuus suureni rifampisiinin vaikutuksesta 3,3-kertaiseksi, ja se korreloi negatiivisesti systolisen verenpaineen kanssa sekä lume- että rifampisiinijakson aikana ($r = -0,45$ ja $r = -0,46$, $p < 0,001$). Rifampisiinin aiheuttama huomattava 4 β HC-pitoisuuden suureneminen ei siis sekoittanut 4 β HC:n ja verenpaineen välistä korrelaatiota.

Terveiden vapaaehtoisten ja lihavuusleikatavien potilaiden aineistossa ($n = 102$) jo lieväkin ylipaino pienensi 4 β HC-pitoisuutta, ja sairaalloisen lihavuuden (painoindeksi yli 40 kg/m²) yhteydessä plasman 4 β HC-pitoisuus oli alle puolet normaalipainoisten pitoisuudesta. Myös tässä aineistossa 4 β HC-pitoisuus korreloi negatiivisesti systolisen, diastolisen ja keski-verenpaineen kanssa ($r < -0,50$, $p < 0,00001$). Regressioanalyysin mukaan 4 β HC oli analysoituista tekijöistä tärkein systolisen verenpaineen selittäjä.

Tämän tutkimuksen ja aiemman tieteellisen tiedon pohjalta verenpainetta säätelää aiemmin osin tuntematon PXR-4 β HC-LXR-vaikutusketju, jossa PXR nostaa verenpainetta ja sen säätelämä plasman 4 β HC mahdollisesti laskee verenpainetta. Pieni 4 β HC-pitoisuus voikenties selittää osan lihavuuden aiheuttamasta verenpaineen noususta. ■

¹Sisätautien tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto; ²Biocenter Oulu; ³Medical Research Center Oulu, Oulun yliopistollinen sairaala ja Oulun yliopisto; ⁴Biolääketieteen tutkimusyksikkö, farmakologia ja toksikologia, Oulun yliopisto; ⁵Kirurgian, anestesiologian ja teuhoidon tutkimusyksikkö, OYS; ⁶Admescope Ltd., Oulu; ⁷Farmasian laitos, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio

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 julkaistavia 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 kirjoittajatietoiheen 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 lääketieteellisen toimituksen 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](http://www.duodecimlehti.fi/kirjoitusohjeet).



Kuva: iStockphoto



AIKAKAUSKIRJA
DUODECIM

Mental health conditions and non-persistence of direct oral anticoagulant use in patients with incident atrial fibrillation: a nationwide cohort study

Konsta Teppo¹, Jussi Jaakkola^{2,3}, Juhani K.E. Airaksinen^{1,2}, Fausto Biancari⁴, Olli Halminen⁵, Jukka Putaala⁶, Pirjo Mustonen^{1,2}, Jari Haukka⁷, Juha Hartikainen^{8,9}, Alex Luojus^{7,10}, Mikko Niemi^{11,12,13}, Miika Linna^{5,8}, Mika Lehto^{7,10,14}

J Am Heart Assoc, julkaistu verkossa 1.3.2022.

Eteisvärinäpotilaan mielenterveyshäiriö lisää antikoagulaatiohoidon keskeytyksen riskiä

Mielenterveyshäiriöt lisäävät eteisvärinäpotilailla aivoinfarktin ehkäisyyn käytetyn suoran antikoagulanttihoidon (DOAC-hoidon) keskeytyksen riskiä.

Mielenterveyshäiriöiden on osoitettu liittyvän eteisvärinäpotilaiden vähäisempään antikoagulanttilääkityksen aloitukseen ja suurempaan aivoinfarktin ilmaantuvuuteen. Mielenterveyshäiriöiden vaikutuksesta antikoagulanttilääkityksen persistenssiin ei kuitenkaan ole ollut aikaisemmin tietoa.

Finnish anticoagulation in atrial fibrillation (FinACAF) -rekisteritutkimus kattaa kaikki suomalaiset diagnosoidut eteisvärinäpotilaat vuosilta 2004–2018. Tässä alatutkimuksessa keskityttiin DOAC-hoidon vuosina 2011–2018 aloittaneisiin 67 503 uuteen eteisvärinäpotilaaseen, joilla oli käyttöaihe pysyväälle antikoagulanttilääkitykselle. Potilaiden keski-ikä oli 75 vuotta, ja heistä 17,8 %:lla oli aiemmin diagnosoitu mielenterveyden häiriö. DOAC-hoito tulkittiin keskeytyneeksi, jos potilas ei hakenut lääkkeitä apteekista vähintään 120 päivään.

Masennusta, ahdistuneisuushäiriötä, kaksisuuntaista mielialahäiriötä, skitsofreniaa ja mitä tahansa mielenterveyden häiriötä sairastavien potilaiden DOAC-hoidon keskeytyksen riski oli vakioinnin jälkeen 16–44 % suurempi kuin mielenterveyshäiriöitä sairastamattomien eteisvärinäpotilaiden. Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien keskeytysriski oli suurin. Usean mielenterveyden häiriön esiintyminen samanaikaisesti oli yleistä.

Potilaat, jotka sairastivat ahdistuneisuushäiriötä ilman toista samanaikaista mielentervey-

den häiriötä, olivat ainoa ryhmä, jonka hoidon keskeytymisen riski ei eronnut mielenterveyshäiriöitä sairastamattomista potilaista. Seuranassa olevista mielenterveyshäiriöitä sairastavista 60,6 % ja mielenterveyshäiriöitä sairastamattomista potilaista 64,4 % käytti lääkitystä säännöllisesti ilman keskeytystä kahden vuoden kuluttua. Mielenterveyshäiriöitä sairastavat potilaat myös aloittivat antikoagulaatiohoidon keskeytyksen jälkeen harvemmin uudelleen.

Tässä tutkimuksessa todettu mielenterveyshäiriöistä kärsivien eteisvärinäpotilaiden pienempi DOAC-hoidon persistenssi voi olla näillä potilailla havaitun iskeemisen aivohalvauksen suuremman ilmaantuvuuden osatekijä. Kliinisessä työssä tulee huomioida tämän suuren ja haavoittuvan potilasryhmän suurempi antikoagulaatiohoidon keskeyttämisen riski. Antikoagulaatiohoitoa saaville eteisvärinäpotilaille suositellaan säännöllistä seurantaa, jonka järjestäminen vaikuttaa mielenterveyshäiriöitä sairastavien hoidon jatkuvuuden varmistamisen kannalta erityisen tärkeältä. ■

¹Turun yliopisto, Turku; ²Sydänkeskus, Turun yliopistollinen keskussairaala; ³Sydänyksikkö, Satakunnan keskussairaala, Pori; ⁴Clinica Montevergine, GVM Care & Research, Mercogliano, Italy; ⁵Aalto-yliopisto, Espoo; ⁶Neurologia, Helsingin yliopistollinen sairaala; ⁷Helsingin yliopisto; ⁸Itä-Suomen yliopisto, Kuopio; ⁹Sydänkeskus, Kuopion yliopistollinen sairaala; ¹⁰Sydän- ja keuhkokeskus, Helsingin yliopistollinen sairaala; ¹¹Kliininen farmakologia, Helsingin yliopisto; ¹²Yksilöllisen lääkehoidon tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto; ¹³Kliininen farmakologia, HUS, Diagnostiikkakeskus, Helsingin yliopistollinen sairaala; ¹⁴Lohjan sairaala, sisätautien toiminta

Psykiatriaa keskiyöllä

– mihin psykiatria oikein tarvitaan yhteispäivystyksessä ja muita ajatuksia päivystämisestä

"Psykiatrian päivystäjä tässä," vastaan illalla puhelimeen. Puhelimessa kerrotaan itsemurhaa yrittäneen potilaan olevan nyt sisätauti-päivystyksen osalta valmis. Tästä alkaa minun osuuteni.

Yhteispäivystyksen outolintuna minä, psykiatri, ihailen somaattisen lääketieteen maailmaa, jonka osa saan taas hetken olla. "Hyvä kun tulit!" huikkaa sairaanhoitaja: "Mitähän me oikein tälle tehtäisiin?" Jos lasken päivystysvuorokauteni yhteen, olen vuodesta 2003 lähtien toiminut psykiatrian päivystäjänä noin kaksi vuotta, Pitkänimellä Muurolaan, Törnävältä Psykiatriakeskukseen ja Meilahteen.

Päivystyksessä hienointa ovat yhteistyö eri alojen välillä, työ konkreettisten asioiden parissa sekä vaihtelevat ja välillä jännittävätkin tilanteet. On hauskaa vaihtaa työn tuoksinassa sanoja sisätauti-, anestesioologi- tai kirurgi-päivystäjien kanssa. Usein keskustelu on lyhyt – onneksi me psykiatritkin osaamme tiivistää – mutta joskus toinen pysähtyy kysyäkseen: "Koetko toivottomuutta, näiden kymmeniä kertoja itsemurhaa yrittäneiden epävakaiden kanssa?" tai: "Miksi nämä viiltävät?" tai "Ettekö te väsy näihin päihdeongelmaisiin?" Yösydän nä on syntynyt kollegoiden kanssa pohdintoja tunne-elämän epävakaudesta, sietämättömästä ahdistuksesta, alkoholismista riippuvuussairautena ja toivon merkityksestä. En kavahda kysymyksiä, mutta ei minulla liioin ole vastauksia.

Masentuneen, itsemurhaa yrittäneen potilaan toivo nousee elämästä, hetkistä, jotka ovat diagnostisen haastattelun tavoittamattomissa. Päivystyksessä lääkäri on tavallaan vuoren hui-pulla suhteessa hoitojärjestelmään, näkee aiemmat merkinnät ja aiemman hoidon sekä vaihtoehdoisia maisemia ja reittejä edessäpäin. Potilaskertomuksia lukiessa ei pääse unohtumaan,

että masennuksen diagnostisia kriteereitä on yhdeksän, samoin tunne-elämän epävakauden, ja että vaikeimmin psyykkisesti sairailta nämä täyttyvät kuukaudesta ja vuodesta toiseen. Potilailta on lukemattomia kertoja kysytty, onko mieliala masentunut ja uni huonoa, uuvuttaako ja onko itsesyytöksiä. Ihminen on kuitenkin muutakin kuin itsemurhaa kolmannenkymmenennenkuudennen kerran yrittänyt epävakaa päihderiippuvainen – ihminen on muuta kuin mielensä sairaus.

"Olenmaisempaa kuin kuinka monta syytä on kuolla, on onko edes yksi syy elää"

Arvioidessani itsemurhariskiä käytän Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) -haastattelua sellaisenaan tai muokattuna. C-SSRS ohjaa kysymään, mikä suoja itsemurhalta ja miten voimakkaasti. Kysyn paitsi sitä, miksi potilas otti yliannoksen lääkkeitä, myös sitä, miksi hän soitti hätäkeskukseen sen jälkeen. Olenmaisempaa kuin laskea, kuinka monta syytä toisella on kuolla, on kysyä, onko edes yksi syy elää.

Vaikeiden aikojen lisäksi melkein kaikilla on joskus, edes hetken, kevyempi olo. Päivystyksessäkin on aikaa kysyä, mitä toinen tekee silloin. Kutooko sukkaa, katsooko televisiota, mikä on lempisarja? Soittaako äidille? Käykö Alepassa? On aikaa myös kysyä mistä haaveili, kun viimeksi voi paremmin – ai siitä on viisi vuotta, no kerro silti! Onko unelma elossa? Arvioin, tavoittaako ihminen jotain merkityksellistä elämästään.



Psykiatrian päivystykset ovat muuttuneet tai sitten päivystän erilaisissa paikoissa kuin aiemmin – ehkä molempia. Mennävuosina olen päivystyksissä hiihtänyt, lukenut romaanin loppuun sekä nukahtanut takapihan keinuun ja polttanut auringossa olkapääni. Nykyisin DVD:t pölyttyvät päivystyskamppien hyllyihin, enkä ole ottanut aikoihin romaaneja päivystykseen. Odottelu on kaikonnut, mutta useimmiten työn ehtii tehdä rauhassa ja riittävän hyvin. Viiden tunnin yöunen saa kerättyä pätkissä, kun nukahtaa helposti.

Päivystykset ovat muuttuneet kiireisemmiksi, potilaat sairaammiksi, avohoito vaikeammin järjestettäväksi. Paljon on osaamista julkisen puolen psykiatrialla – paljon puuttuu henkilökuntaa. Dialektisen käyttäytymisterapian ryhmiin on jonoja tai ne on peruttu. Avohoidon tehostuksen suunnittelu päivystyksessä lähen- telee valetta, johon on yhä vaikeampi itsekään uskoa. On toki poikkeuksia ja toimivia tiimejä – ne ovat todiste hyvän hoidon mahdollisuu- desta!

Jotta minusta psykiatrina on hyötyä päivys- tyksessä, minun pitää päästä puhumaan po- tilaan kanssa. Osassa sairaaloista onkin hyvät olosuhteet psykiatriseen päivystysdiagnosoi- tiin, huolelliseen riskinarviointiin ja jatkohoi- don suunnitteluun – on hyvä kohdata potilas. Osassa sairaaloista psykiatri ohjataan haastatte- lemaan päivystyspotilasta varastoon tai pieneen tutkimushuoneeseen gynekologisen tutkimus- pöydän ja instrumenttikärryn väliin jakkaroille. Olen haastatellut soveltuvan huoneen puut- tuessa paranoidista psykoottista henkilöä tyh- jässä kuuden potilaan huoneessa, jonka valot eivät toimi ja jonka ovesta joku hoitaja välillä kurkisti: ”Ai keitäs te olette?” Tuntuu toisaalta hieman epäsovivalta tiedustella verhojen välis-

sä syitä tappaa itsensä, täynnä potilaita olevassa huoneessa. Päivystyksissä, joista psykiatrin työ- huone puuttuu, myönnän olleeni kateellinen neurologeille, joilla on omat huoneet hienoille tietokonetomografia- ja magneettikuvauslait- teilleen.

Masentuneiden ihmisten syyt olla tiukan paikan tullen tekemättä itsemurhaa saattavat yllättää kokeneenkin haastattelijan. Erään po- tilaan pohdinnan ladut lähenivät filosofi Emil Cioranin ajatusta, ettei itsemurhaa kannata teh- dä, koska sen tekisi kuitenkin aina liian myö- hään. Syntyi keskustelu, keskusteluyhteys, yh- teys. Tutkimusten mukaan yhteyden kokemus vähentää itsemurhariskiä. Vaikka yhteispäivys- tyksessä hätiin ei saa nykyisin filosofia, saa pai- kalle tilattua psykiatrin.

Eräs yön kanssatyön- tekijä päivystyksessä kerran kysyi, missä olisin, jos voittaisin lot- tossa. Vastasin: ”Tääl- lä, mutta harvemmin”. Sielläpä sitten tavataan, sillä minä en lottoa. ■

LUMIKUKKA SOCADA
LL, psykiatrian
erikoislääkäri
HUS



Kuva: Roosa Hallikainen



Hetki kirjailijan kanssa -webinaarisarja koostuu hyvinvointia tukevista kirjallisuustapahtumista. Ensimmäinen webinaari järjestetään to 28.4.

Duodecim lääketietokannasta löydät ajantasaista tietoa joditableteista

Kaliumjodidi eli jodi on noussut Duodecim lääketietokannan haetuimmaksi lääkeaineeksi, ja Jodix-tabletit ovat olleet useimmista apteekkeista loppu. Taustalla on huoli Ukrainan sodasta. Jodix 130 mg -tablettien käyttöaihe on radioaktiivisen jodin kilpirauhasvaikutuksen ehkäisy laskeumatilanteessa. Valmiste otetaan vain viranomaisen kehotuksesta, ja annostuksessa on tärkeää oikea ajoitus: lääke on otettava mahdollisimman pian laskeuman saapuessa. Joditablettien ottaminen on tärkeää erityisesti lapsille ja raskaana oleville naisille.

Joditabletteja on huomattavia määriä varmuusvarastoissa, ja lisäksi Jodix-tabletteja on tulossa apteekkeihin. Viranomaisen pysyvän ohjeen mukaisesti tabletteja tulisi olla kotona, loma-asunnolla, työyhtiöiden väestönsuojissa, työpaikoilla, kouluissa, terveyskeskuksissa, päiväkodeissa ja muissa hoitolaitoksissa. Duodecim lääketietokannasta löydät kattavat tiedot lääkevalmisteista. Hinta potilaalle -kohdasta voit tarkistaa lääkkeen apteekkikohtaisen saatavuuden.

Hetki kirjailijan kanssa -webinaarisarjan ensiesitys 28.4.

Duodecimin jäsenille suunnattu webinaarisarja Hetki kirjailijan kanssa koostuu hyvinvointia tukevista kirjallisuustapahtumista. Ensimmäinen webinaari järjestetään

tään to 28.4. teemalla *Hetki Sirpan kanssa*. Huhtikuun kirjallisuustapahtumassa perehdytään Sirpa Kähkösen *Vihreä sali* -romaanin johdattelemalla osallistujat kirjallisuuden kirjailijan itsensä lukeman tekstiotteen, kirjailijan haastattelun sekä kirjan lukeneiden lukukokemukseen pohjautuvan keskustelun kautta. Webinaarin haastattelijana toimii Kari Hevossaari.

Tapahtuma on maksuton ja osallistuminen ei edellytä kirjan ennakkoon lukemista. Tutustu aiheeseen lisää kotisivuillamme ja ilmoittaudu mukaan 26.4. mennessä!

Terveysfoorumi 2022: Riittävätkö leveämmät hartiat?

Terveysfoorumi kokoaa terveydenhuollon toimijoita ja muita priorisoinnin kehittämisestä innostuneita hybriditilaisuuteen Kuntatalolle 4.5.2022. Voit osallistua myös etänä.

Terveysfoorumeissa tarkastellaan priorisointia hyvinvointialueiden ja sote-integraation aikana. Keynote-esitelmissä Tomi Mäki-Opas käsittelee kokonaisvaltaisen hyvinvoinnin edellytyksiä ja Ilkka Luoma hyvinvointialueiden yhteistä osaamispoolia ja varoja.

Terveysfoorumin ohjelmassa on luvassa pohdintaa sote-integraation mahdollisuuksista monipuolisten asiantuntijoiden kanssa sekä keskustelua resurssien kohdentamisesta vaikuttavasti ”Yhteiset varat”-paneelissa Tiina Merikannon moderoimana.

KOULUTUKSET

Valoa ja virtaa -webinaarisarja 20.4. ja 11.5.2022 Webinaari

Maksuttomien webinaarien avulla voit vahvistaa voimarojasi lääkärin työssä ja arjessa jaksamisessa sekä löytää työkaluja oman itsetuntemuksen kehittämiseen. Osallistu yhdelle tai useammalle webinaarikerralle, luvassa mm. luonteen- vahvuuksien, resilienssin sekä arvojen ja merkityksellisyyden teemoihin syventymistä.

Hyvästä asiantuntijasta vakuuttavaksi esiintyjäksi 29.4.2022

Duodecim, Helsinki

Jännittääkö esiintyminen? Kuinka esiintyä luontevasti ja mielenkiintoa herättävästi? Tuo oma asiantuntijuutesi esille ymmärrettävästi ja uskottavasti – kurssilla harjaannut vaikuttamistaidoissa sekä opit kesyttämään esiintymisjännityksen voimavaraksi!

Tutkimustieto käyttöön 18.–19.5.2022

VALO Hotel & Work Helsinki

Tunnetko lääketieteellisen tutkimuksen keskeiset käsitteet ja ymmärrätkö niiden merkityksen tutkimuksen ja lääkärin työn näkökulmista? Osaatko arvioida näytön varmuuteen vaikuttavia tekijöitä? Kaksipäiväisellä lähiopetuskurssilla opit ymmärtämään potilaan asiantuntijuutta ja ottamaan potilaan mukaan päätöksen tekoon.

Mentoroinnista vertaistukea kesäkandille – ilmoittaudu mentoriksi tai aktoriksi!



Kuva: Emmi Kähkönen

Duodecim haluaa yhdessä Suomen Medisiinariliiton ja Nuorten Lääkärien Yhdistyksen kanssa tukea erityisesti neljännen ja viidennen vuosikurssin kandidaatteja kesälääkärinä toimimisessa.

Vertaistuen rooli on merkittävä, kun kandi toimii ensimmäisiä kesäänsä lääkärinä. Duodecim haluaa yhdessä Suomen Medisiinariliiton ja Nuorten Lääkärien Yhdistyksen kanssa tukea erityisesti neljännen ja viidennen vuosikurssin kandidaatteja kesälääkärinä toimimisessa.

Ilmoittaudu vuoden 2022 kesämentoriksi, jos olet vähintään 5. vuosikurssin kandi tai mieleltäsi nuori lääkäri ja haluat tukea, rohkaista ja kannustaa nuorta kollegaa! Mentoroinnilla ei tarkoiteta lääketieteellisten kysymysten ratkomista, eikä mentorilta edel-

lytetä aikaisempaa ohjaamiskokemusta. Mentorihaku on auki **14.4.** saakka.

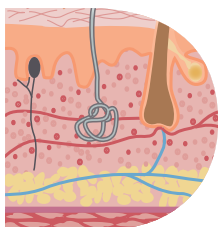
Aktorina eli mentoroitavana saat uusia tuttavuuksia ja pääset jakamaan ajatuksiasi muiden samassa tilanteessa olevien kanssa. Aktoriksi voivat ilmoittautua 4. ja 5. vuoden kandi **28.4.** mennessä. Viidennen vuoden kandi voi toimia sekä mentoreina että aktoreina.

Mentorointi toteutetaan ryhmässä, jotka tapaavat säännöllisesti etäyhteyksin kesän 2022 ajan. Tapaamisissa keskustellaan teemoista, jotka ryhmäläiset ko-

kevat ajankohtaisiksi. Aiheita voivat olla esimerkiksi itsenäinen päätöksenteko, epävarmuuden sietäminen, kuoleman kohtaaminen, hoidonrajaukset ja virheiden tekeminen. Mentorointiryhmät koostuvat kahdesta mentorista ja 4–6 aktorista eli mentoroitavasta. Jokaiseen mentorointiryhmään pyritään saamaan edustus mahdollisimman monesta eri yliopistosta. Kaikki ryhmän aktorit työskentelevät kesänsä samankaltaisessa työympäristössä, kuten terveyskeskuksen vuodeosastolla. Ilmoittaudu mukaan! ■

Aikakauskirja Duodecimin tulevia teemoja 2022

Aikakauskirja Duodecimin teemanumeroissa käsitellään tiettyä lääketieteellistä aihetta kattavasti ja monipuolisesti. Teema muodostuu katsauksista ja muista vertaisarvioituista artikkeleista. Teema voi käsitellä yksittäistä sairautta tai laajempaa kokonaisuutta esimerkiksi jotain lääketieteen erikoisalaa.

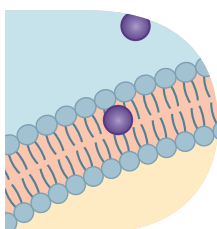
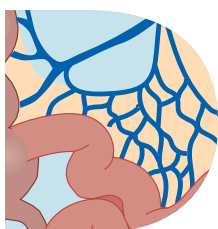


Päivystys- kirurgia

Nro 12

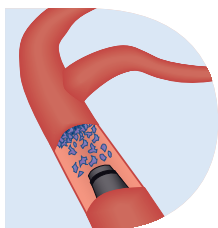
Myrky- tykset

Nro 13



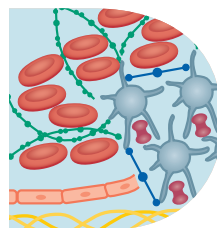
Munuais-, virtsarakko- ja kives- syöpä

Nro 17



Veren- paine

Nro 19



Itse- murhien ehkäisy

Nro 21



Sattuma- löydökset

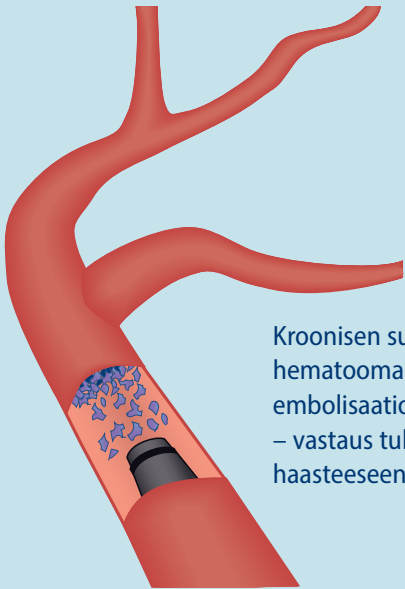
Nro 23



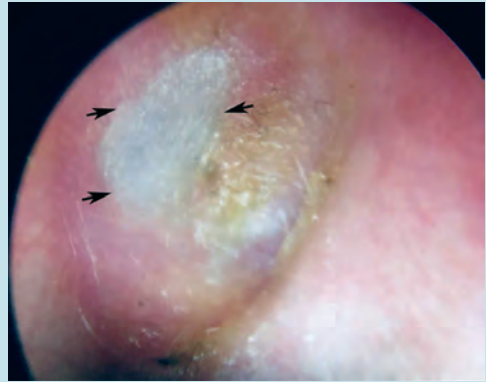
AIKAKAUSKIRJA
DUODECIM

Seuraavassa
numerossa
8/2022

Ilmestyy
22.4.2022



Kroonisen subduraali-
hematooman
embolisaatiohoito
– vastaus tulevaisuuden
haasteeseen?



Korvakäytävän punajakälä – diagnoosiin
varhain kuulon heikkenemisen estämiseksi



Vapaasukeltamisen fysiologiaa 



AIKAKAUSKIRJA
DUODECIM



Duokkari

Kuuntele tämäkin numero
lyhyesti podcastina!

Ilmaiseksi podcast-
sovelluksista tai
www.duodecim.fi.



JULKAISIJA

Suomalainen Lääkäriseura Duodecim
Käyntiosoite: Kalevankatu 11 A, Helsinki.
Postiosoite: PL 713, 00101 Helsinki
puh. vaihde 09 618851

PÄÄTOIMITTAJA

Annika Kalliokoski, puh. +358 9 618851
annika.kalliokoski@duodecim.fi

LÄÄKETIETEELLINEN TOIMITUS

Otto Helve (lastentaudit), Merja Laine (yleislääketiede), Perttu Lindsberg (neurologia), Niina Matikainen (sisätaudit, endokrinologia), Seppo Meri (kliininen mikrobiologia), Tuomas Mirtti (patologia), Jussi Naukkarinen (sisätaudit, kardiologia), Riikka Nevala (syöpätaudit), Helka Parviainen (radiologia), Ville Sallinen (kirurgia), Hanna Savolainen-Peltonen (naistentaudit ja synnytykset) ja Jaana Suvisaari (psykiatria).
Toimituksen sidonnaisuudet
<https://bit.ly/2A4hHYx>

TOIMITUSPÄÄLLIKKÖ

Liisa Jaatinen
liisa.jaatinen@duodecim.fi

ILMOITUSMYYNTIPÄÄLLIKKÖ

Anne Teeriaho, puh. +358 9 6188 5225
anne.teeriaho@duodecim.fi

TOIMITTAJAT

Antti Karhuaho, Aino Kuuliala Mögenburg,
Meri Rapola ja Lauri Saarela

LÄÄKETIETEELLINEN TOIMITTAJA

Heikki Mäkisalo

PODCASTIT

Kari Hevossaari

TOIMITUKSEN KANDIT

Armi Oksa, Helmi Oksa ja Risto Rapola

TAITTAJAT

Harriet Jaarola ja Tiina Laino

Teknisen toimituksen sähköpostiosoite:
etunimi.sukunimi@duodecim.fi

PIIRROSKUVAT

HumanArt / Helena Schmidt,
puh. 050 346 7270
helena.schmidt@kolumbus.fi

OSOITTEENMUUTOKSET

Jäsenet: www.duodecim.fi > jäsenyyden
> jäsenyyden muutokset
Ei jäsenet: Osoitteenmuutokset ja tilaukset:
lehtitilaukset@duodecim.fi

ILMOITUSSOPIMUKSET

Aikakauskirja Duodecim
PL 713, 00101 Helsinki
Anne Teeriaho, puh. +358 9 6188 5225

KÄSIKIRJOITUSTEN LÄHETYSOSOITE

kasikirjoitukset@duodecim.fi

KIRJOITUSOHJEET

www.duodecimlehti.fi > Tietoa lehdestä

TILAUSHINNAT KOTIMAAHAN 2022

Vuosikerta yksityiset 170 €, yritykset 220 €

TILAUSHINNAT ULKOMAILLE 2022

Kestotilaukset (yksityiset/kirjastot) 260 €/vuosi
Kestotilaukset (yritykset/yhteisöt) 310 €/vuosi

YLEISTÄ

Aikakauskirja Duodecim on lääketieteellinen julkaisusarja, joka on ilmestynyt yhtäjaksoisesti vuodesta 1885. Levikki on noin 24 000 kappaletta. Lehti käsittelee laaja-alaisesti lääketieteen keskeisiä ja ajankohtaisia asioita, perustutkimuksesta kliiniseen lääketieteeseen ja kansanterveyteen, unohtamatta yhteiskunnallisia näkökohtia. Lehden ensisijainen kohderyhmä ovat lääkärit ja lääketieteen opiskelijat. Aikakauskirja Duodecim ilmestyy sekä painettuna että verkkoversiona. Verkkoversiossa julkaistaan painetun lehden sisällön lisäksi multimediaa, kuten videoita, podcasteja ja interaktiivisia artikkeleita. Lehti ilmestyy kahdesti kuukaudessa, 24 numerona vuodessa. Yksi lehti on kaksoisnumero.

ARTIKKELITYYPIT

Lehdessä julkaistaan lääketieteellisiä pääkirjoituksia, katsauksia, alkuperäis- tutkimuksia, tapausselostuksia, Näin hoidan-, Näin tutkin -artikkeleita, erikoislääkärin uutisia sekä lyhyitä klinisiä Vinkistä vihiä -tapauksia. Lisäksi julkaisemme Käypä hoito- ja Vältä viisaasti -suositusten lyhennelmiä ja päivityksiä. Verkkolehdestä on myös suora artikkelien arviointi- ja kommentointimahdollisuus.

KÄSIKIRJOITUSTEN ARVIOINTI

Päätoimittaja ja lääketieteellinen toimitus arvioivat kaikki lehdessä julkaistavat artikkelit. Osa pääkirjoituksista ja kaikki katsaukset, alkuperäistutkimukset, tapausselostukset sekä Näin hoidan/tutkin -artikkelit käyvät läpi vähintään kahden toimituksen ulkopuolisen asiantuntijan suorittaman vertaisarvioinnin. Arvioijat antavat arvionsa nimettöminä (yksöissokkoutettu arvio). Lopullisen julkaisupäätöksen tekee lääketieteellinen toimitus. Noudatamme CSE toimituksellisia periaatteita: <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3286>

KIRJOITTAJAT JA SIDONNAISUUDET

Kirjoittajuuden kriteereinä edellytämme ICMJE-kriteerien täyttymistä: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>. Kaikkien kirjoittajien tulee ilmoittaa sidonnaisuutensa kansainvälisten käytäntöjen (ICMJE) edellyttämällä tavalla, ja ne julkaistaan aina kirjoituksen lopussa.

EETTISET NÄKÖKOHdat

Alkuperäistutkimuslta edellytetään sen noudattavan Maailman lääkiliiiton hyväksymiä Helsingin julistuksen kriteerejä: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>. Käsi kirjoituksesta tulee myös käydä ilmi tutkimuksen eettinen hyväksyntä sekä tietoiseen suostumukseen (informed consent), potilasturvallisuuteen ja anonymiteetin varmistukseen liittyvä tieto.

KORJAUKSET JA TAKAISINVEDOT

Mikäli julkaistussa artikkelissa havaitaan virhe, korjataan se verkkoversioon, ja mikäli virhe on vähäistä merkittävämpi, laitetaan tieto oikaisusta myös painettuun lehteen. Mikäli julkaistusta artikkelista paljastuu tieteellinen vilppi tai muu väärinkäytös, käsi kirjoitus poistetaan verkkoversiosta ja arkistosta ja asiasta julkaistaan tiedote myös painatuss lehdessä.

SOSIAALINEN MEDIA

Duodecimin löydät Facebookista, Twitteristä ja Instagramista

TIETOSUOJASELOSTE

<https://www.duodecim.fi/tietosuojaselosteet/duodecim-tili-tietosuojaseloste/>

MATERIAALIN UUELLEENKÄYTTÖ

Aikakauskirja Duodecimilla on julkaisemaansa materiaaliin tekijänoikeudet. Lupa julkaistun aineiston uudelleenkäyttöön ensisijaisesti akateemisiin ja tieteellisiin tarkoituksiin myönnetään tapauskohtaisesti. Pyyntö tulee ensin osoittaa kirjoittajalle varmistaen hänen ja mahdollisen muun kirjoittajakunnan suostumus. Tämän jälkeen pyynnön voi osoittaa toimitussivustojen lopullista lupaa koskien.

PAINOAIKKA

 **painamusta**
Kosti Aaltosen tie 9,
80140 Joensuu



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

Uutta

Terveysportti
tukena läpi
opintojen

D

Opiskelijan hyvinvointi
syntyy eri tahojen
yhteistyönä

Nuoret



Kustantamon uutuudet



Kuva: Vilja Harala

Pekka Mustonen

Toimitusjohtaja,
Kustannus Oy Duodecim

Kustannus Oy Duodecimin tuotteiden esittely on muuttunut irrallisesta Duodecim-lehden mukana lähetettävästä luettelosta osaksi Duodecim-lehteä. Toivomme, että kustantamon uutiset uusista tuotteista ja palveluista tavoittavat seuran jäsenet entistäkin paremmin. Siirtymisellä Duodecim-lehden sisään on myös symboliarvoa. Yhtiön toimintahan on määritelty niin, että se on seuran varsinaista toimintaa, joka on järkevämpi tai pakko toteuttaa liiketaloudellisessa ympäristössä.

Uutuuskattauksen tavoite on pitää seuran jäsenet tietoisina yhtiön toiminnasta ja tiedottaa uusista oppi- ja käsikirjoista, oppaista ja yleisistä tietokirjoista sekä uusista sähköisistä tuotteista. Esittelemme myös kirjojen, tietokantojen, verkkokurssien, webinaarien ja tiedolla johtamisen sovellusten tekijöitä, omien erikoisalojensa huippuosaajia. Uutuuskattaus tulee jatkossa ilmestymään neljä kertaa vuodessa.

Tämän numeron teemana ovat nuoret; esitellyssä mm. Terveysportin uusi tietokanta NEUKO sekä Opiskeluterveys-kirjan uusi painos. Opiskelijat kertovat myös, miten Terveysportti on tukena läpi opintojen.

Neurolat, koulu- ja opiskeluterveys Terveysportissa: NEUKO

Marke Hietanen-Peltola

Ylilääkäri, NEUKO-
tietokanta



Kuva: Joonas Ojala

Terveysportissa on uusi, odotettu tietokanta: äitiys- ja lastenneuvoloiden sekä koulu- ja opiskeluterveydenhuollon ajantasaisen tiedon aarreaitta NEUKO. Uusi palvelu yhdenmukaistaa käytäntöjä ja tukee tärkeää ehkäisevää työtä.

"Intensiivinen rupeama, mutta kyllä kannatti!", iloitsee yksi NEUKO-tietokannan sisältövastaavista, ylilääkäri **Marke Hietanen-Peltola**. Yli 90 asiantuntijan yhteis-
ponnistuksesta on syytä olla ylpeä: äitiys- ja lastenneuvolan sekä koulu- ja opiskeluterveydenhuollon ajantasaiset ohjeet, tiedot, suositukset ja lomakkeet, löytyvät nyt yhdestä paikasta. THL:n tuottaman NEUKOn taustalla on kolme sisältövastaavaa: Marke Hietanen-Peltola, Johanna Jahnukainen ja Tuovi Hakulinen.

Hietanen-Peltola kehittää THL:ssä lasten ja nuorten palveluita. Terveysportti avaa asiantuntijatiedolle suoran väylän käyttäjiin.

"Terveysportti on perusterveydenhuollon toimijoille tuttu ja paljon käytetty. Jos tieto on hajallaan eri paikoissa, ajantasaisen tiedon löytäminen voi olla vaikeaa. NEUKO ratkaisee ongelman: tieto löytyy helposti, ja käyttäjä voi luottaa, että NEUKOssa on aina se tuorein versio."

NEUKO lisää myös ehkäisevien palveluiden läpinäkyvyyttä ja auttaa hahmottamaan, mistä palvelut koostuvat. "Vielä tänäkin päivänä törmää mielikuviin pelkästä mittaamisesta ja punnitsemisesta. NEUKOssa on tehty näkyväksi se ehkäisevä työ, jota näissä palveluissa tehdään. Se on jo itsessään merkittävää."

Terveysportti tukena läpi opintojen

Jasmin Kaislavuo (vas.),
Henrik Wistrand,
Velkko Sainio



Kuva: Joonas Ojala

Opintojen alkuvaiheessa erityisesti Oppiportin tarjoamat oppikirjat ja verkkokurssit ovat hyödyksi tuoreelle medisiinarille. Myöhempiä opintoja varten Oppiportissa on monipuolinen valikoima eri erikoisalojen perusteoksia. Ensimmäisten kahden vuoden aikana erityisesti Farmakologian ja toksikologian sekä Patologian kirja ovat tärkeitä muun kurssimateriaalin ohella.

Opintojen kliinisessä vaiheessa, erityisesti ennen ensimmäistä kesää lääkärin sijaisena, korostuu Terveysportin käytön sujuva hallitseminen. Lääkärin käsikirjasta ja Akuuttihoito-oppaasta löytää nopeasti ja helposti tarvitsemansa tiedon valmiiksi pureskellussa muodossa. Terveysportin tietokantoja on hyvä käyttää jo opintojen aikana, jotta kesälääkärin töitä tehdessä tiedonhaku on sujuvampaa. Lisäksi

Terveysportti.mobia (joka muuten on ilmainen opiskelijaetu!) kannattaa käyttää erityisesti, jos ei ole tietokoneen äärellä, mutta haluaa nopeasti tarkistaa jonkin asian esimerkiksi Lääkärin käsikirjasta.

Kandipäivystyksiä ajatellen tärkeimpiä tietokantoja ovat mm. Akuuttihoito-opas, Päivystyskirurgian opas ja Korva-, nenä- ja kurkkutautien opas. Näissä tieto on saatavilla tiiviissä muodossa tilanteeseen sopien. Lisäksi Terveysportin Röntgen- ja anatomiakuvasto on ollut päivystyksessä hyvänä apuna. Kuvastot löytyvät Terveysportin etusivulta ylä-keskipalkista. Kuvastojen avulla on voinut nopeasti kerrata ja verrata otettuihin röntgenkuviin esimerkiksi luuston anatomiaa tai eri ikäisten lasten normaaleja röntgenkuvia.

Verkko- materiaalit lisääntyvät lääketieteen opetuksessa



Jussi Merenmies, Lääketieteen
koulutusohjelman johtaja

Kuva: Joonas Ojala

Duodecimin oppikirjat ja oppaat ovat kuluneet lääketieteen opiskelijoiden käsissä tenttikirjoina ja opintojaksojen oppimateriaaleina jo pitkään, aiemmin painettuina, nyt lisäksi sähköisinä versioina Oppiportissa ja Terveysportissa. Myös Oppiportin verkkokurssit ovat käytössä omaehtoisessa opiskelussa, ja Potilasturvallisuus-kokonaisuus kuuluu Helsingin lääketieteellisen tiedekunnan opetusohjelmaan. Lääketieteen koulutuk-

sessä on suunniteltu ja tuotettu paljon oppimateriaalia, esimerkiksi tiedekuntien yhteisen MEDigi-hankkeen puitteissa, kertoo Helsingin Yliopiston lääketieteen koulutusohjelman johtaja **Jussi Merenmies**. Videomateriaaleilla ja virtuaalipotilailla on kysyntää, ja niitä onkin tehty runsaasti myös lääketieteen lisensiaatin koulutuksen yli 40 opintojakson puitteissa.



Kuva: Joonas Ojala

Opiskeluterveys-kirjan päätoimittaja LT,
dosentti **Kristina Kunttu**

Opiskelijan hyvinvointi syntyy eri tahojen yhteistyönä

Opiskelijat elävät kehitysvaihetta, joka sisältää tulevaisuuden kannalta tärkeitä biologisia, psykologisia ja sosiaalisia muutoksia. Nuorten lähiyhteisöillä on suuri vaikutus heidän hyvinvointiinsa. Kustannus Oy Duodecimin uusittu painos Opiskeluterveys-kirjasta kertoo, kuinka opiskelijoiden terveyttä, hyvinvointia ja opiskelukykyä tuetaan monialaisesti opiskeluterveydenhuollon, oppilaitosten ja opiskelijajärjestöjen yhteistyönä.

"Opiskelijan voimavaroista tulee pitää huolta ja vahvistaa niitä. Nämä voimavarat tarkoittavat opiskelijan psyykkistä ja fyysistä terveydentilaa, mutta myös opiskelijan identiteettiä, elämäntilannetta ja sosiaalisia suhteita. Opiskeluterveydenhuolto voi ja sen tulee sairauksien tutkimisen ja hoidon lisäksi tukea opiskelijan kehitystä, ohjata terveellisiin totumuksiin ja vaikuttaa opiskeluympäristöön", kertoo Opiskeluterveys-kirjan päätoimittaja LT, dosentti **Kristina Kunttu**. "Terveiden ja opiskelukyvyn edistäminen on myös ehkäisevää mielenterveystyötä. Opiskelijaa tukee turvallinen ja välittävä opiskeluyhteisö, jossa on mahdollista havaita ongelmia ajoissa."

Opiskeluterveys

Kristina Kunttu, Anne Komulainen, Silja Kosola,
Noora Seilo, Tommi Väyrynen (toim.)

2., uudistettu painos 2022
ISBN 978-952-360-161-1
Sh. 62 e / D-jäsen 46,5 e /
D-opiskelija 37,20 e





Heikki Peltola,
infektiotautiopin
professori emeritus



Kahden koronavuoden teesit

Tarkkaavainen infektiolääkäri, professori emeritus, kokoaa kahden koronavuoden tapahtumat 72 teesiksi. Pandemiaa käsitellään kehkeyksenä infektioautien pitkä historia sekä toimet, joilla yhteiskunnat ovat pyrkineet rajoittamaan infektioita. Miten tämä pandemia eroaa aikaisemmista pandemioidista?

Infektiolääkärin korona-saaga – Kun maailma meni sekaisin

Heikki Peltola

1. painos 2022, ISBN 978-952-360-364-6

Sh. / D-jäsen ja -opiskelija 34 e



Kirjan päätoimittaja,
LKT, professori emerita
Maria Arvio



Kehitysvammaisten hoidosta uutta tietoa

Kirjassa vastataan kysymykseen, mitä on kehitysvammaisuus. Siinä kuvataan kehitysvammaoireyhtymiä, kehitysvammaisen yleistä terveyttä ja mielenterveyttä. Myös kehitysvammaisen kuntoutus ja elinkaari ovat oma osionsa. Lisäksi käsitellään edellistä painosta tarkemmin kehitysvammaisuuden syyn tutkimista, genetiikkaa ja harvinaissairauksia yleisesti.

Kehitysvammainen potilaana

Maria Arvio, Seija Aaltonen, Jaana Lähdetie (toim.)

2., uudistettu painos 2022, ISBN 978-952-360-198-7

Sh. 57 e / D-jäsen 42,75 e / D-opiskelija 34,20 e

Uutuuskirjoja



Anestesiologian ja
tehohoidon perusteet

4., uudistettu painos 2022
ISBN 978-952-360-065-2



Anestesiologia, teho-,
ensi- ja kivunhoito

4., uudistettu painos 2021
ISBN 978-951-656-848-8



Keuhkosairaudet -
Diagnostiikka ja hoito

2., uudistettu painos 2021
ISBN 978-951-656-991-1



Peliriippuvuus

1. painos 2022
ISBN 978-951-656-939-3



Ravitsemustiede

8., uudistettu painos 2021
ISBN 978-951-656-798-6



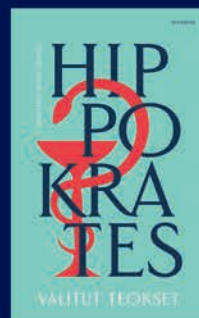
Luja tahtotila - Mikä
meitä motivoi?

1. painos 2022
ISBN 978-952-360-262-5



Joustava mieli ja hyvän
itsetunnon ABC

1. painos 2021
ISBN 978-952-360-216-8



Hippokrates -
Valitut teokset

1. painos 2021
ISBN 978-952-360-227-4

Löydät koko kirjavalikoiman verkkokaupastamme.
Kirjautu sivuille D-tilisi tunnuksilla hyödyntääksesi
jäsenetusi.



verkkokauppa.duodecim.fi



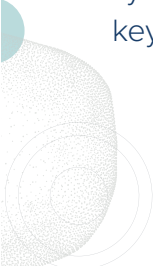
DUODECIM SOMESSA



Creating a future of oncology to help bring more life to people with cancer

Gilead and Kite Oncology are focused on delivering therapies for some of the most difficult-to-treat cancers.

Our medicines aim to change the way cancer is treated by targeting the immune system and evasion pathways, harnessing the power of cell therapy, and blocking key proteins for cancer growth.



ABOUT GILEAD SCIENCES

Gilead Sciences, Inc. is a biopharmaceutical company that has pursued and achieved breakthroughs in medicine for more than three decades, with the goal of creating a healthier world for all people. The company is committed to advancing innovative medicines to prevent and treat life-threatening diseases, including HIV, viral hepatitis and cancer. Gilead operates in more than 35 countries worldwide, with headquarters in Foster City, California.

ABOUT KITE

Kite, a Gilead Company, is a global biopharmaceutical company based in Santa Monica, California, with commercial manufacturing operations in North America and Europe. Kite is engaged in the development of innovative cancer immunotherapies. The company is focused on chimeric antigen receptor and T cell receptor engineered cell therapies.

Gilead Sciences Finland Oy | Karhumäentie 3 | 01530 Vantaa, Finland | Phone: +358 09 4272 6918

Edullisin*
adalimumabi
biosimilaari

30 päivän
säilyvyys
korkeintaan
25 °C:ssa

Ainoa
matalavolyyminen
adalimumabi
biosimilaari

Yuflyma[®]
adalimumabi



Viitteet:

Kela.fi, viittauspäivä 16.11.2021

Yuflyma valmisteyhteenveto 10/2021 sivulla 587.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta.