



LÄÄKETIETEELLINEN AIKAKAUSKIRJA

2/2024

DUODECIM

TEEMA: Bioinformatiikka

140. vuosikerta | www.duodecimlehti.fi | 25.1.2024

Bioinformatiikka bakte-riologiassa

Verensiirto-reaktiot

Urheilijan COVID-19

Sydämen vammojen esiintyvyys ja hoito



ERDOPECT[®]
erdosteini

**Helpottava
Erdopect**[®]

Neljä vaikutusta, yksi päämäärä

- Anti-inflammatorinen
- Mukolyttinen
- Antioksidatiivinen
- Lisää amoksisilliinin vaikutusta

**ORION
PHARMA**

Hyvinvointia rakentamassa



Orion on suomalainen avainlippuyritys.

aesculapius.fi



44. Tampereen lääkäripäivät

TAMPERE-TALOSSA 20.-22.3.2024

KESKIVIKKONA 20.3.2024

Avajaiset

- Mihin rahat riittävät
- Laboratoriodiagnostiikkaa potilastapauksin
- Neuvoja äitiysneuvolaan
- Polvea kolottaa
- Psykiatria perusterveydenhuoltoon
- Ripuli!
- Ajankohtaista keuhkosairauksista
- Diabetes ja sydän
- Lapsen puheesta puhe
- Oikea diagnoosi oikeaan aikaan
- Veressä vikaa
- Väsyttää, väsyttää, väsyttää

TORSTAINA 21.3.2024

- Kun kuolema koskettaa
- Kuvantaminen – mitä, miksi, milloin
- Niskoitteleva niska
- Sairas sydän
- Sairaus, jota en osannut epäillä
- Työikäisen psykiatria
- Epärytmit
- Joka lääkärin vakuutuslääketiedettä
- Kouluikäisen syömisongelmat
- Käytännön gynekologiaa
- Leikatun vatsan vaivoja
- Pysäyttävä aivoverenkiertohäiriö

PERJANTAINA 22.3.2024

- Hukkuuko ihminen
- Järkeä lääkehoitoon
- Merkkejä munuaistaudista
- Muistisairaana monet murheet
- Mun jalat ei toimi, puuduttaa ja pistelee
- Työterveyshuollon työkalut tutuiksi
- Ajoterveys
- Kivaa seksiä kaikille
- Krampeja, puudutteluja ja neurologisia löydöksiä
- Kutinaa, hilsettä, rakkuloita
- Lapsen sydän
- Tunnista vaskuliitti

Osallistumismaksut

1 päivä	140 euroa
2 päivää	160 euroa
3 päivää	180 euroa

29.2.2024 jälkeen em. maksuihin lisätään 30 euroa.

MUISTA ILMOITTAUTUA!

www.tampereenlaakaripaivat.fi



DUODECIM

TOIMITUKSELTA

99 Uutta ja modernia elämämme ylläpitoon
Tuomas Mirtti

PÄÄKIRJOITUKSET



101 Uudet keinot käyttöön RSV:n ehkäisyssä
Santtu Heinonen ja Terho Heikkinen

104 Onko miehille lopulta löytymässä
luotettava lääkkeellinen raskauden ehkäisy?
Antti Perheentupa

KATSAUKSET

113 Modernit 3D-eksoskoopit tuovat
neurokirurgian digiaikakaudelle
Ville Nurminen, Rahul Raj ja Martin Lehecka



121 Verensiirtoreaktiot



Minna Ilmakunnas, Leena Koivusalo ja
Marjatta Okkonen



Kuva: iStock



130 Urheilijan COVID-19



Juho Vanhatalo, Olli J. Heinonen,
Matti Waris ja Olli Ruuskanen



137 Sydämen vammojen esiintyvyys
ja hoito

Jari Laurikka, Antti Impinen ja Otso Järvinen

TEEMA: BIOINFORMATIIKKA

Toimittajat: Sampsa Hautaniemi ja Tuomas Mirtti

PÄÄKIRJOITUS

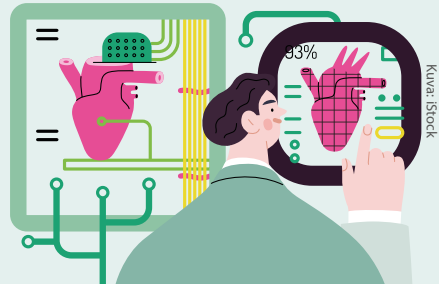
155 Voiko lääketieteellistä tutkimusta ja täsmähoitoja olla olemassa ilman bioinformatiikkaa?
Sampsa Hautaniemi ja Harriet Gullstén

KATSAUKSET

158 Datamassojen hallinta syöpäpotilaiden hoidossa
Oscar Brück ja Kimmo Porkka

165 Bioinformatiikka bakteriologiassa
– lupauksia ja haasteita
Teemu Kallonen ja Antti Hakanen

173 Laajojen kliinisten sekvensointitutkimuksien
bioinformatiikka nyt ja tulevaisuudessa?
Matti Kankainen ja Soili Kytölä



Kuva: iStock



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

106 Psykiatria

Timo Partonen

107 Plastiikkakirurgia

Minna Kelloniemi

109 Hematologia

Kim Vettenranta

111 Pediatria

Maija Katila

KÄYPÄ HOITO -SUOSITUS (Tiivistelmä)

145 Rahapeliongelma

Työryhmä

IN PRESS



147 Työperäisten sairauksien tautitaakka lisääntyy

Scand J Work Environ Health



148 SF-BARI-pisteytys: uusi yhdistelmämittari lihavuuskirurgian hoitotulosten mittaamiseen

JAMA Surgery



149 Suolistomikrobiston koostumuksella yhteys statiinien käyttöön liittyvään diabetesriskiin

Arterioscler Thromb Vasc Biol

AJANKOHTAISTA

150 Duodecim-lehden entisestä päätoimittajasta Annikka Kalliokoskesta vuoden 2023 tiede-editori Toimitus

DUODECIMIN TOIMINTAA

152 Koulutukset ja muuta ajankohtaista

ILMOITUKSET

112 Deehetki-webinaarit

– tutustu kevään aiheisiin

136 Hengityssairauksien tutkimussäätiö jakaa apurahoja

144 Lääkäri, tue ja rohkaise aloittelevaa kollegaa uran ensimetreillä!

II kansi 44. Tampereen lääkäripäivät

III kansi Ehdota Äyräpään palkinnon saajaa 31.1. mennessä!

Invokana[®]
kanagliflotsiini tabletit

 **BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

FI-BCM-3-2023_V1 6/2023

Toimitukselta

Uutta ja modernia elämämme ylläpitoon

Optimistille uuden vuoden alku luo toiveita paremmasta, vaikka vanhan vuoden vitsaukset eivät katso kalenteriin siirtyessään seuraavaan vuoteen. Toimituksemme pyrkii kokoamaan luettavaksenne jatkosakin kirjoituksia aiheista, jotka eivät välttämättä ole kaikille peruskauraa. Toisaalta pyrimme tekemään sen yleislukijan lähtökohdista, kansantajuistaen usein meillekin vaikeita kokonaisuuksia. Itse haluan toivottaa onnea uudelle päätoimittajallemme Jaana Suvisaarelle, joka on siirtynyt niin sanotusta rivitoimittajasta luotsaamaan lääketieteellisen toimituksen kollegojaan. Taival on alkanut hienosti. Kiitos myös Annikka Kalliokoskelle viidestä edellisestä vuodesta.

Käsissäsi tai ruudullasi olevassa Duodecim-lehden numerossa on kaksi mielenkiintoista pääkirjoitusta menetelmistä, joilla pyritään joko estämään uuden elämän syntyä tai säilyttämään olemassa oleva elämä. Antti Perheentupa kirjoittaa uudesta mahdollisuudesta siittiöiden liikuntakyvyn lyhytkestoiseen halvaannuttamiseen entsyymi-inhibitiolla, joka toimisi miehille suunnattuna ehkäisymenetelmänä. Myös RS-viruksen ehkäisyyn on kehitetty vasta-aineita, jotka on tarkoitettu alle yksivuotiaille, joille rokotevasteen aikaansaaminen on haastavaa. Rokotteet tulisi sitten suunnata äideille ja hauraille (Heinonen ja Heikkinen). Toisaalta haitallisia, elämää uhkaavia, vasta-ainereaktioita saattaa joskus liittyä verensiirtoihin (Ilmakunnas ym.). Kuten tiedämme, teknologia on yhä vahvemmin lääketieteen kehityksen ajurina. Neurokirurgiassa uudet 3D-ekskooppit tuovat alalle e-urheilun piirteitä, kirjoittaa Ville Nurminen kollegoineen.

Uuden tiedon hyödyntäminen vaatii yhä useammin laskennallisia keinoja. Taidanpa seuraavaksi blokata adenosiniireseptoreitani kunnollisen kokoisella kupilla kahvia ja syventyä muihin tämän numeron kirjoituksiin, kuten bioinformatiikan teemaan. Bioinformatiikka on teknologian ala, jonka merkitys tekoälyaikakaudelle siirryttäessä tulee entisestään korostumaan myös lääkärin työssä.



Kuva: Emmi Kähkönen

TUOMAS MIRTTI



Duodecim-lehden uusimmassa podcast-jaksossa Kari Hevossaaren vieraana Tuomas Mirtti.

Tätä numeroa tekemässä

TEEMA



Kuva: Ari Aalto

SAMPSA HAUTANIEMI on tekniikan tohtori ja dosentti, joka toimii professorina HY:n lääketieteellisessä tiedekunnassa. Hän on tutkinut koneoppimis- ja tekoälymenetelmien soveltamista syöpätutkimukseen vuodesta 2001 lähtien ja kontribuoinut yli 180 tieteelliseen julkaisuun. Hän johtaa systeemisen onkologian tutkimusohjelmaa ja DECIDER-konsortiota, joka tutkii lääkeresistenssiä munasarjasyövässä. Duodecimin innokkaana lukijana Sampsu on kirjoittanut vuosien varrella useita katsauksia ja in press -artikkeleita. Tässä Bioinformatiikka-teemanumerossa hän hoiti erikoistoimittajan tehtäviä.



FT **MATTI KANKAINEN** toimii bioinformatikkona HUS diagnostiikkakeskuksen genetiikan laboratoriossa ja tutkijana HY:n hematologisessa tutkimusyksikössä. Työssään diagnostiikkakeskuksessa hän ratkoo laboratoriopalveluiden tietojenkäsittelyyn liittyviä haasteita ja kehittää tiedonhallinnan laatua. Tutkimustyössään hän kehittää laskennallisen biologian menetelmiä geneettisten tietoaineistoihin hautautuneiden tiedonjyvien etsintään ja soveltaa näitä löytäkkeeseen sairauksia aiheuttavia, ennustavia ja selittäviä geneettisiä tekijöitä sekä ymmärtääkseen sairauksien solutason toimintamuutoksia. Vapaa-aika kuluu puolison ja kahden pienen pojan kanssa touhussa ja ulkoillessa.



VILLE NURMINEN on neurokirurgian erikoislääkäri, joka työskentelee HUS Siltasairaalaissa. Hänen mielenkiintonsa kohteita ovat mm. aivoaltimosairaudet ja kallospohjakirurgia sekä alaan liittyvä teknologinen kehitys. Uusi sairaala tarjoaakin hienot puitteet viimeisimmän teknologian hyödyntämiseen potilaiden hoidossa. Vapaa-ajalla Nurminen tykkää urheilla ja liikkuu perheensä kanssa. Hän pumppaa usein lasten pallot ja toisinaan solmii myös pelikenttien auenneet nauhat.

Anna hänelle elämä takaisin



Kokonaisvaltaista tehoa ihoon ja niveliins



- iho^{1,2}
- nivelet³
- aksiaaliset oireet⁴
- päänahka¹
- kynnet¹
- daktyliitit³
- entesiitit³

Käyttöaiheet: Keskivaikean tai vaikean läiskäpsoriasisin hoitoon aikuisille, joille harkitaan systeemistä hoitoa. Yksinään tai yhdistelmänä metotreksaatin kanssa aktiivisen nivelpsoriasisin hoitoon aikuisille potilaille, joiden vaste aiempaan taudin kulkuun vaikuttavaan reumalääkkeeseen (DMARD-lääkkeeseen) on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet tällaista hoitoa. **Annostus ja antotapa:** 100 mg injektiona ihon alle viikoilla 0 ja 4, minkä jälkeen hoito jatketaan kahdeksan viikon välein annettavilla ylläpitoannoksilla. Jos nivelpsoriasisipotilaalla on kliinisen arvion perusteella suuri nivelvaurioriski, voidaan harkita 100 mg annoksen antamista neljän viikon välein. Erityiset potilasryhmät: Annoksen muuttaminen iäkkäille (≥ 65-vuotiaat) ei ole tarpeen. Tremfya-valmistetta ei ole tutkittu munuaisten ja maksan vajaatoimintapotilaille. Valmisteen tehoa ja turvallisuutta lapsilla ja nuorilla (alle 18 vuotta) ei ole varmistettu. **Vasta-aiheet:** Vakava yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. Kliinisesti tärkeitä aktiiviset infektiot (esim. aktiivinen tuberkuloosi). **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet:** **Jäljitettävyyks:** Valmisteen kauppanimi ja erännumero pitää kirjata potilastietoihin. **Infektiot:** Jos potilaalla on kliinisesti tärkeä aktiivinen infektio, hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin infektio on parantunut tai sitä on hoidettu riittävästi. Potilaita on tutkittava tuberkuloosi-infektio ennen Tremfya-hoidon aloittamista. **Yliherkkyys:** valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavia yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksiaa. Vakavan yliherkkyysreaktion ilmaantuessa valmisteen antaminen on lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava. **Rokotukset:** Tremfya hoitoa saaville potilaille ei saa antaa samanaikaisesti eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita. Ennen eläviä viruksia tai bakteereja sisältävien rokotusten antamista Tremfya-hoito pitää keskeyttää vähintään 12 viikoksi viimeisestä annoksesta ja hoitoa voidaan jatkaa aikaisintaan 2 viikon kuluttua rokotuksesta. **Yhteisvaikutukset:** Yhteisvaikutukset guselkumabin ja eri CYP-entsyymien substraattien välillä eivät ole todennäköisiä, joten annosmuutokset yhteiskäytössä CYP-substraattien kanssa eivät ole tarpeen. Tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu samanaikaisen immunosuppressiivisen hoidon tai valohoidon yhteydessä. **Hedelmällisyys, raskaus ja imetys:** Vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Käyttöä raskauden aikana on varoitena suositeltavaa välttää. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Tremfya-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille. **Haittavaikutukset:** Yleisin haittavaikutus oli ylähengitysteiden infektio. Muita yleisiä haittavaikutuksia olivat päänsärky, ripuli, nivelkivut, pistospaikan reaktiot, transaminaasien nousu. **Pakkaukset:** Tremfya 100 mg injektioineste, liuos, esitötetty ruisku tai esitötetty kynä. **Hinta (VMH + ALV) 1/2023:** 2 031,19 €. **Korvattavuus:** Reseptilääke, rajoitettu peruskorvattavuus (40%) käyttöaiheissa läiskäpsoriasis (319) ja nivelpsoriaasi (313). Rajoitettu erityiskorvattavuus (65 %) käyttöaiheissa nivelpsoriaasi (281). **Lisätietoja:** Tremfya valmisteyhteenveto www.janssen.com/finland/tuotteet tai Janssen-Cilag Oy, PL 15, 02621 ESPOO, puh. +358 20 7531 300, jacfi@its.jnj.com.

Viitteet: 1. Blauwelt A, ym. Journal of American Dermatology, 2017;76405–417. 2. Reich K, ym. Br J Dermatol. 2021;185(6):1146–1159. 3. McInnes IB ym. Arthritis Rheumatol. 2022;74(3):475–485. 4. Mease PJ ym. Lancet Rheumatol 2021;3(10):e715–e723. 5. Tremfya valmisteyhteenveto.

Janssen-Cilag Oy
PL 15, 02621 Espoo, Finland,
Tel +358 20 7531 300,
www.janssen.com/finland

Janssen  Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

Santtu Heinonen ja Terho Heikkinen

Pitkän odotuksen jälkeen RSV:n ehkäisyyn on vihdoinkin saatu uusia työkaluja

Uudet keinot käyttöön RSV:n ehkäisyssä

Jokatalviset RSV (respiratory syncytial virus) -epidemioiden aiheuttavat huomattavan tautitaakan erityisesti imeväisikäisille lapsille. Joka kolmas lapsi sairastuu RSV-infektioon ensimmäisen elinvuotensa aikana, ja valtaosalle sairastuneista kehittyy jälkitautina mikrobilääkehoitoa vaativa välikorvatulehdus (1). RSV:n aiheuttama alahengitystieinfektio on yleisimpiä alle yksivuotiaan lapsen sairaalahoitoon syytä, ja Suomessa keskimäärin 1,5 % ikäluokasta joutuu RSV-infektion vuoksi sairaalahoitoon (2). Tapausten kasautuminen muutamalle talvikuukaudelle pahentaa edelleen RSV:n terveydenhuoltojärjestelmälle aiheuttamaa kuormitusta. Maailmanlaajuisesti RSV on myös merkittävä lapsikuolleisuuden syy, ja sen on arvioitu aiheuttavan yli 100 000 alle viisivuotiiaan lapsen kuolemaa vuosittain (3).

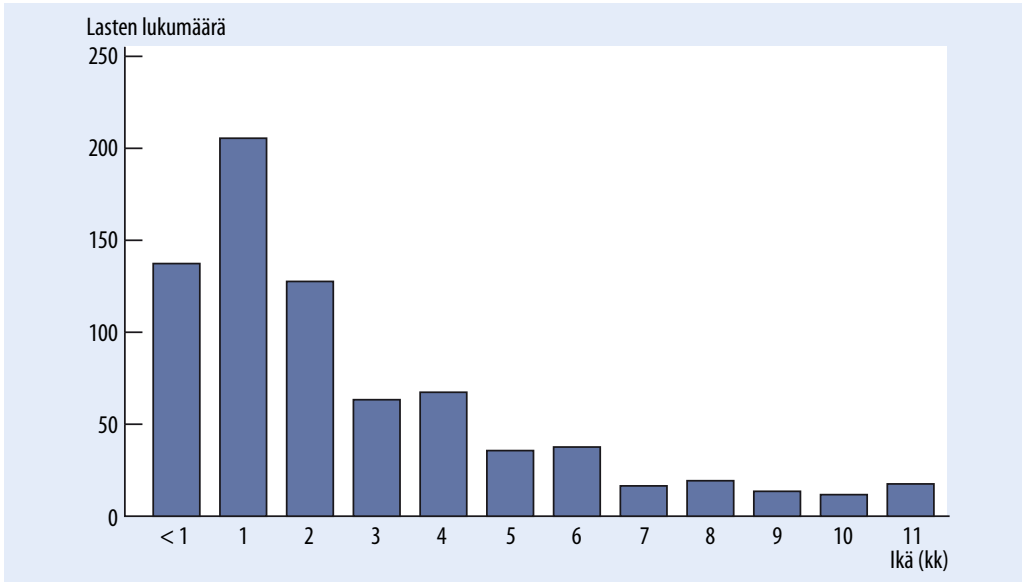
RSV-rokotekehityksen tie on ollut pitkä ja kivinen (4). Merkittävä läpimurto tehtiin kymmenen vuotta sitten, kun viruksen rakenne onnistuttiin vakauttamaan rokotekehitystä varten ja viruksen F-proteiinin prefuusiomuodon (pre-F) merkitys keskeisenä antigeeninä tunnistettiin (5). Tämä avasi uuden aikakauden RSV-profylaksien kehityksessä, ja markkinoille on kuluneen vuoden aikana tullut kaksi rokotetta sekä imeväisikäisille tarkoitettu pitkävaikutteinen monoklonaalinen vasta-aine.

Suurin osa sairaalahoitoon johtavista RSV-infektioista todetaan alle kuuden kuukauden ikäisillä lapsilla (**KUVA**). Tämä on ongelmallista rokotekehityksen kannalta, sillä vastasyntyneiden rokotevasteet ovat heikompia isompiin lapsiin ja aikuisiin verrattuna, ja lisäksi rokotesuojan kehittyminen vie aikaa. Tämän vuoksi pienten imeväisten suojaamiseksi on suoran rokottamisen sijaan etsitty muita lähestymistapoja.

Euroopan lääkeviranomaisen (EMA) syyskuun 2022 hyväksymä nirsevimabi on pitkävaikutteinen monoklonaalinen humaanin pre-F-vasta-aine, joka on tarkoitettu RSV:n profylaksiin alle yksivuotiaalle lapsille. Myyntilupaun johdaneissa tutkimuksissa yksi lihaksensisäinen pistos antoi viiden kuukauden seuranta-aikana lähes 80 %:n suojan niin lääkärikäyntiä vaativaa RSV-alahengitystieinfektioita kuin RSV:n aiheuttamaa sairaalahoitoakin vastaan (6–8). Toistaiseksi suurimmassa, yli 8 000 lasta käsitäneessä sokkouttamattomassa eurooppalaisessa monikeskustutkimuksessa RSV-infektioihin liittyneet sairaalahoitot vähenivät 83 % (9).

Toinen strategia imeväisten suojaamiseksi perustuu raskaana olevan immunisaatioon. Antamalla rokote raskaana olevalle voidaan istukan kautta sikiöön siirtyvillä eväsvasta-aineilla suojata syntyvää lasta ensimmäisten elinkuukausien ajan (10). Kuluneen syksyn aikana EMA hyväksyi raskauden aikana annettavan eli maternaalisen RSV-pre-F-rokotteen syntyvän lapsen suojaamiseksi ensimmäisen RSV-epidemian aikana. Myyntilupaun johtaneessa tutkimuksessa raskausviikoilla 24–36 annetun pre-F-rokotteen suojateho oli kuuden kuukauden ikään asti jatkuneen seurannan aikana 51 % lääkärikäyntiä vaativuutta, 57 % sairaalahoitoa vaativuutta ja 70 % vakavaa RSV-infektioita vastaan (11). Rokotesuoja oli parempi kolmen ensimmäisen kuukauden aikana ja väheni ajan mittaan vasta-ainemäärien vähentyessä.

RSV aiheuttaa merkittävää sairastuvuutta myös iäkkäille, erityisesti jos heillä on muitakin riskitekijöitä. Iäkkäiden RSV:n tautitaakasta on kuitenkin huomattavasti vähemmän tutkimustietoa. Perusterveyden yli 60-vuotiaiden osalta tauti johtaa harvoin sairaalahoitoon,



KUVA. RSV-infektion vuoksi Tyksin lastenkliniikkaan sairaalahoitoon joutuneiden alle yksivuotiaiden lasten määrät syyskuusta 2008 elokuuhun 2018.

mutta perussairaille RSV näyttää aiheuttavan yhtä paljon sairaala- ja tehohoitojaksoja kuin influenssa A -virus (12,13). Suomalaisessa kohorttitutkimuksessa aikuispotilaiden sairaalahoitoa vaatineista hengitystieinfektioista 6 % oli RSV:n aiheuttamia (14).

Kuluneen vuoden aikana myyntiluvan on saanut kaksi eri valmistajien yli 60-vuotiaille tarkoitettua pre-F-rokotetta. Toisessa rokotteen mukana AS01-adjuvantti, ja toinen on sama adjuvantiton valmiste, joka on hyväksytty myös raskaana oleville. Ensimmäisen RSV-kauden käsittäneissä välianalyseissa rokotteen osoittautuivat tehokkaiksi, sillä niiden teho oli päätetapahtuman ja taudin vaikeusasteen mukaan 67–94 % (15,16).

Vuosikymmenten odotuksen jälkeen käytävissä on siis vihdoin työkaluja, joilla RSV:n aiheuttamaa tautitaakkaa voidaan merkittävästi vähentää. Nirsevimabin ja maternaalisen RSV-rokotteen kansanterveydelliset vaikutukset katsottiin etukäteen niin merkittäviksi, että sekä Yhdysvaltojen että Euroopan lääkeviranomaiset arvioivat molemmat valmisteet nopeutetussa käsittelyssä. Toistaiseksi kummallakaan valmisteella ei ole todettu merkittäviä haittavaikutuksia. Kun valmisteet ovat nyt saaneet myyntiluvan, niiden käyttöönottoon tarvittava päätöksen-

tekoprosessi on siirtynyt kansallisille tahoille.

RSV:n iäkkäille aiheuttamasta tautitaakasta ja riskitekijöistä tarvitaan vielä paljon lisää tietoa. Sen sijaan imeväisikäisten tautitaakka on hyvin tunnettu ja kiistaton, ja tulevanakin talvena mitä todennäköisimmin yli 500 alle yksivuotiaasta lasta joutuu Suomessa RSV:n vuoksi sairaalahoitoon. Uusien RSV:n ehkäisymenetelmien kansallinen arviointi sekä päätöksenteko ja suositukset käyttöönotosta ja kohderyhmistä tuleekin toteuttaa viipymättä. ■



SANTTU HEINONEN, LT, lastentautien erikoislääkäri
HUS ja Helsingin yliopisto,
Uusi lastensairaala,
Lastentautien tutkimuskeskus



TERHO HEIKKINEN, lastentautiopin professori
Turun yliopisto ja Tyks

SIDONNAISUUDET

Santtu Heinsonen: Luentopalkkio (MSD Finland; Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab; Edumar Oy), muut sidonnaisuudet (tutkija/asiantuntijalääkäri, Meilahden rokotetutkimuskeskus (MeVac), HUS)

Terho Heikkinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Sanofi, Pfizer, Moderna, MSD, Janssen)

KIRJALLISUUTTA

1. Thomas E, Mattila JM, Lehtinen P, ym. Burden of respiratory syncytial virus infection during the first year of life. *J Infect Dis* 2021;223:811–7.
2. Vartiainen P, Jukarainen S, Rhedin SA, ym. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection during the first year of life: development and validation of a clinical prediction model. *Lancet Digit Health* 2023;5:821–30.
3. Li Y, Wang X, Blau DM, ym. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399:2047–64.
4. Heinonen S. RSV-rokotekehityksen nykytilanne – ratkaisu näköpiirissä? *Duodecim* 2020;136:1813–9.
5. McLellan JS, Chen M, Joyce MG, ym. Structure-based design of a fusion glycoprotein vaccine for respiratory syncytial virus. *Science* 2013;342:592–8.
6. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, ym. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med* 2020;383:415–25.
7. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, ym. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med* 2022;386:837–46.
8. Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, ym. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health* 2023;7:180–9.
9. Drysdale S, Cathie K, Flamein F, ym. Efficacy of nirsevimab against RSV lower respiratory tract infection hospitalization in infants: preliminary data from the HARMONIE phase 3b trial. 41st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, 12.5.2023 Lissabon, Portugal. <https://2023.espidmeeting.org>.
10. Ivaska L, Heinonen S. Raskaudenaikainen rokotus suojaa imeväistä. *Suom Lääkäril* 2023;78:e37494.
11. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, ym. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med* 2023;388:1451–64.
12. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, ym. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005;352:1749–59.
13. Korsten K, Adriaenssens N, Coenen S, ym. Burden of respiratory syncytial virus infection in community-dwelling older adults in Europe (RESCEU): an international prospective cohort study. *Eur Respir J* 2021;57:2002688.
14. Auvinen R, Syrjänen R, Ollgren J, ym. Clinical characteristics and population-based attack rates of respiratory syncytial virus versus influenza hospitalizations among adults - an observational study. *Influenza Other Respir Viruses* 2022;16:276–88.
15. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, ym. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2023;388:1465–77.
16. Papi A, Ison MG, Langley JM, ym. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2023;388:595–608.

Erdopect 300 mg kapseli, kova



Vaikuttava aine: Erdosteini. **Käyttöaiheet:** Hengitysteiden sairaudet, joissa esiintyy ruskas- tai sitkeälimaisia ysköksiä (esim. kroonisen bronkiitin pahenemisvaihe). **Annustus ja antotapa:** Aikuiset: 1 kapseli aamuin illoin. Lääke on tarkoitettu yleensä enintään 10 vuorokautta kestävään käyttöön. Kroonisen keuhkohtaumataudin (COPD) pahenemisvaiheiden yhteydessä 4 viikkoa kestävä lääkitys Erdopectillä voi olla tarpeen. Valmiste ei ole tarkoitettu lapsille. **Vasta-aiheet:** Vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Homokystinuria. Aktiivinen maha- tai pohjukaissuolihaava. Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset:** Suositelluilla annoksilla erdosteiniin GI-siedettävyyden on ollut hyvä. Suuria annoksia käytettäessä (>1200 mg/vrk) vatsavaivat ovat kuitenkin mahdollisia, mikä on syytä ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on aiemmin ollut maha- tai pohjukaissuolihaava. Valmiste ei ole tarkoitettu jatkuvaan käyttöön stabiilissa kroonisessa bronkiitissa. **Yhteisvaikutukset:** Erdosteiniin ei ole tullut esille haitallisia yhteisvaikutuksia muiden hengitystieinfektioiden ja COPD:n hoidossa usein käytettyjen lääkeaineiden kanssa. Erdosteiniin lisää amoksisilliinin pitoisuutta hengitysteissä. **Hedelmällisyys, raskaus ja imetys:** Valmistetta ei tule käyttää raskauden eikä imetyksen aikana. **Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn:** Erdosteiniin vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttöön ei ole tutkittu, mutta todennäköisesti tällaisia vaikutuksia ei ole. **Haittavaikutukset:** Suositelluilla annoksilla ei ole todettu haittavaikutuksia enempää kuin plasebolla. **Pakkaukset ja hinnat** (vmh sis. alv) 1.1.2024: 300 mg 20 kaps. 13,35 €, 60 kaps. 33,97 €. **Korvattavuus:** Ei korvattava. **Reseptilääke. Lisätiedot:** Valmisteyhteenveto. Perustuu valmisteyhteenvetoon 20.8.2021.

Orion Pharma 1/2024



Orion on
suomalainen
avainlippuyritys.



Antti Perheentupa

Onko miehille lopulta löytymässä luotettava lääkkeellinen raskauden ehkäisy?

Maailmassa on 170 miljoonaa naista, jotka haluaisivat ehkäistä raskauden mutta eivät käytä mitään ehkäisy menetelmää. Lisäksi 80 miljoonaa naista käyttää epäluotettavaa menetelmää. Tämän seurauksena maailmassa on arvion mukaan vuosittain noin 100 miljoonaa ei-toivottua raskautta. Näistä 60 % päättyy raskauden keskeytykseen (1).

Varsin monipuolisesta valikoimasta huolimatta kaikille naisille ei löydy sopivaa ehkäisy menetelmää. Miehille ovat ehkäisy muotoina edelleen tarjolla ainoastaan kondomi ja vasektomia. Miehille suunnattua ehkäisy menetelmää on kehitetty vuosikymmenien ajan, mutta toistaiseksi vaatimuksia ei ole saatu täytetyksi.

Uusi erittäin lupaavalta vaikuttava ehkäisy mahdollisuus on nostanut miehen ehkäisyn uudelleen myös maallikoiden kiinnostuksen kohteeksi. Liukoinen adenylaattisyklaasi (sAC) on siittiöiden kypsymisen ja liikkuvuuden kannalta välttämätön. Tämän entsyymin toiminnan estäminen tekee hiiristä hedelmättömiä. Nisäkkäiden kypsät siittiöt säilytetään lisäveksessä, jossa bikarbonaattipitoisuus pidetään alle 5 mM:n. Ejakulaation yhteydessä siittiöt altistuvat siemennesteen huomattavasti suuremmalle bikarbonaattipitoisuudelle (noin 25 mM), mikä saa aikaan sAC:n aktivoitumisen. sAC-riippuvainen syklisen AMP:n pitoisuuden lisääntyminen puolestaan saa aikaan signaaliketjun, jonka seurauksena siittiöt saavuttavat hedelmöittämiskyvylle välttämättömän liikkuvuuden ja kapasitaation. Erityisen

mielenkiintoisen tästä menetelmästä tekee se, että lääke otettaisiin ainoastaan tarvittaessa vain hetki ennen yhdyntää. Hiirien hedelmällisyys palautuu ennalleen jo seuraavana päivänä.

Löydöksen mielenkiintoa entisestään lisää se, että sAC-geenin (*ADCY10*) homotsygottimutaatio on todettu kahdella muuten täysin

terveellä miehellä, jotka olivat kuitenkin steriilejä. sAC:n puuttumisen vähäinen vaikutus miesten terveyteen antaa aihetta olettaa, että lyhytkestoisella entsyymin toiminnan estämisellä tuskin on vakavia

haittavaikutuksia. Tutkimusvaiheessa olevien sAC:n estäjien ei ole todettu vaikuttavan mitenkään hiirten lisääntymiskäyttäytymiseen tai ejakulaatioon. Yksikään paritetuista naarasrotista ei tullut raskaaksi 2,5 tunnin kuluttua aineen antamisesta, sen sijaan kahdeksan tunnin kuluttua 10 % parituksista johti raskauteen. Näistä raskauksista syntyneet koiraat ja naaraat kehittyivät normaaleiksi aikuisiksi (2).

Aiempina vuosina mielenkiinto miehen ehkäisyn osalta on pitkälti keskittynyt hormonaalisten menetelmien tehon optimoimiseen. Yksin testosteronilla saadaan siittiötuotanto estetyksi suurimmalta osalta miehistä. Tämä vaikutus on tunnettu jo 1930-luvulta saakka (3). Vaikutusta voidaan edelleen tehostaa yhdistämällä progestiini testosteroniin. Tehokkailakin hormoniyhdistelmillä siittiötuotannon pysäyttäminen kestää 2–3 kuukautta. Toisaalta hoidon keskeyttämisen jälkeen siittiötuotanto palautuu vasta useiden kuukausien kuluttua. Lupaavista tuloksista huolimatta kehitystyössä

mukana olleet lääkeyhtiöt jäivät pois hormonaalisen ehkäisyn kehittämistä jo vuosittain vaihteessa (4,5). Kehitystyö on jatkunut ei-kaupallisten tahojen tukemana. Tämä on tapahtunut riippumatta siitä, että selvitysten mukaan miehet eri puolilla maailmaa ovat kiinnostuneita käyttämään miehelle suunnattua ehkäisymenetelmää ja toisaalta naiset olisivat valmiita luottamaan miesten käyttämään ehkäisyä (6–8).

Segesteroniasetaatin (Nestorone) ja testosteronin yhdistelmä (NES + TES) on tutkittavista hormoniyhdistelmistä ehkä lupaavin ja mielenkiintoisin. Ihon kautta geelimuotoisena käytettävä yhdistelmä on osoittautunut tehokkaaksi siittiötuotannon pysäyttämässä. Kahdenkymmenen viikon tutkimuksessa yli 88 %:lla miehistä siittiökonsentraatio pieneni alle tavoitearvon (alle 1 miljoona/ml). Gonadotropiini-pitoisuudet pienenevät tehokkaasti jo 20 päivän käytön jälkeen. Laajassa monikeskustutkimuksessa selvitetään NES + TES -yhdistelmän käyttökelpoisuutta pitkäkestoisessa tutkimuksessa, jossa on tarkoitus seurata raskauksien ja luonnollisesti myös haittavaikutusten määrää vuoden ajan (9,10).

Vasektomian suurin ongelma on sen lähtökohtainen peruuttamattomuus. Mahdollisuutta tukkia siemennuorat niin, että ne voitaisiin avata uudelleen, on selvitetty eläinmalleissa useilakin eri aineilla. Siemennuoraan ruiskutettava polymeeri, joka muuttaa siemennuoran pH:n ja estää siittiöiden pääsyn naaraan lisääntymiseliimiin, on osoitettu tehokkaaksi menetelmäksi, jolla aikaansaatu tilanne on myös palautettavissa ennalleen. Hedelmällisyys voidaan palauttaa luottamalla tukos dimetyylisulfoksidin avulla (11,12). Menetelmän osalta huolena on luonnollisesti palautuvuus käytännössä. Ei-hormonaalisten ehkäisymenetelmien etuna on ainakin periaatteessa mahdollisuus välttää testosteronipitoisuuksien muuttumisesta johtuvilta haittavaikutuksilta, esimerkiksi masennukselta ja libidon häiriöiltä. Naisten ehkäisymenetelmiin liitettyjä lukuisia terveyshyötyjä tuskin saadaan aikaiseksi.

Vaikuttaa siltä, että miehen luotettavan ja turvallisen ehkäisyn saavuttaminen on lähellä. Mahtaako olla realistista toivoa, että vuosien

saatossa monesti toistettu arvio miehen uuden ehkäisymenetelmän saamisesta käyttöön viiden vuoden kuluessa saattaisi lopulta toteutua? Ja saammeko markkinoille menetelmän, joka mahdollistaisi miesten osallistumisen raskauden ehkäisyyn nykyistä paremmin? sAC:n estäjien nopea ja toisaalta lyhytkestoinen teho vaikuttaa lähes optimaaliselta. Vasta huolelliset kliiniset tutkimukset osoittavat, onko menetelmä myös haittavaikutustensa ja turvallisuutensa osalta lopulta käyttökelpoinen. ■



ANTTI PERHEENTUPA, LT, dosentti, osastonyliääkäri, lisääntymislääketiede, andrologia, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri
Naistenklinikka, Tyks

SIDONNAISUUDET

Antti Perheentupa: Apuraha (Forendo Pharma Ltd, Organon R&D Finland), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Ferring, Merck, Gedeon Richter), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Gedeon Richter, Ferring, Merck), luottamustoimet (Pohjoismainen Fertiliteetti-yhdistys, International Federation of Fertility Societies (IFFS), Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica), hankkeet (Palkon lisääntymislääketieteen jaosto), muut sidonnaisuudet (Fertia, Olo Health Ltd)

KIRJALLISUUTTA

1. Nearly half of all pregnancies are unintended—a global crisis, says new UNFPA report. United Nations Population Fund 30.3.2022. <https://unfpa.org/press/nearly-half-all-pregnancies-are-unintended-global-crisis-says-new-unfpa-report>.
2. Balbach M, Rossetti T, Ferreira J, ym. On-demand male contraception via acute inhibition of soluble adenylyl cyclase. *Nat Commun* 2023;14:637.
3. Heckel NJ. Production of oligospermia in a man by the use of testosterone propionate. *Proc Soc Exp Biol Med* 1939;40:658–9.
4. Mommers E, Kersemaekers WM, Elliesen J, ym. Male hormonal contraception: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;9:2572–80.
5. Nieschlag E, Nieschlag S. Why we need more methods for male contraception. *Andrology* 2023;11:421–4.
6. Heinemann K, Saad F, Wiesemes M, ym. Attitudes toward male fertility control: results of a multinational survey on four continents. *Hum Reprod* 2005;20:549–56.
7. Glasier A. Acceptability of contraception for men: a review. *Contraception* 2010;82:453–6.
8. Glasier AF, Anakwe R, Everington D, ym. Would women trust their partners to use a male pill? *Hum Reprod* 2000;15:646–9.
9. Anawalt BD, Roth MY, Ceponis J, ym. Combined nesterone-testosterone gel suppresses serum gonadotropins to concentrations associated with effective hormonal contraception in men. *Andrology* 2019;7:878–87.
10. Ilani N, Roth MY, Amory JK, ym. A new combination of testosterone and nesterone transdermal gels for male hormonal contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3476–86.
11. Ansari AS, Hussain M, Khan SR, ym. Relative suitability of DMSO and NaHCO₃ for reversal of RISUG((R)) induced long-term contraception. *Andrology* 2016;4:306–13.
12. Colagross-Schouten A, Lemoy MJ, Keesler RI, ym. The contraceptive efficacy of intravas injection of Vasalgel (TM) for adult male rhesus monkeys. *Basic Clin Androl* 2017;27:7.



Itsemurhat koronaviruspandemian aikana

Lisäkö koronaviruspandemia itsemurhakuolemia? Kansainvälinen tutkijaryhmä vastasi tähän kysymykseen 46 tutkimusta sisältäneen systemoidun integraatiivisen katsauksen tuloksien. Väestötasolla itsemurhakuolemat lisääntyivät keväällä 2020 Meksikossa, Nepalissa, Intiassa, Espanjassa ja Unkarissa sekä kesän 2020 jälkeen Japanissa. Väestönsittain tarkasteltuna itsemurhakuolemat lisääntyivät Yhdysvalloissa useissa etnisissä vähemmistöissä, Japanissa naisilla ja nuorilla aikuisilla, Brasiliassa ja Saksassa vanhoilla miehillä sekä Kiinassa ja Taiwanissa vanhuksilla. (Martínez-Alés G ym. *Curr Psychiatry Rep* 2023;25:283)

Sisäisen kellon jätätys heikentää mielialaa

Yhdysvaltalainen tutkijajari määritti 25 terveeltä koehenkilöltä mielialaa (POMS-B TMD) ja sisäisen kellon vaiheen (DLMO) sekä aikaeron (phase angle difference) DLMO:sta yöunen puoliväliin neljä kertaa seitsemän viikon aikana. Mitä myöhäisempi DLMO oli suhteessa yöunen puoliväliin ajankohtaan, sitä huonompi mieliala oli. Tulos oli siten samanlainen kuin aiemmin on havaittu iltavirkuilla ja päivärytmiväsymyksessä. (Emens JS ym. *Sleep Health*, julkaistu verkossa 30.10.2023)

Unen ankkuroinnilla parempi mieli

Unirytmien säännöllistäminen parantaa unen laatua. Onko sillä mahdollisesti muita myönteisiä vaikutuksia? Ranskalainen tutkimusryhmä osoitti henkilökohtaisia unisuosituksia antavan älypuhelinsovelluksen (KANOPEE) avulla toteuttamassaan interventiossa, että 17 vuorokauden kuluessa keski-ikänsä 51-vuotiaan 732 tutkittavan unirytmien säännöllistyminen lievensi unettomuutta ja masennusoireita. Sovelluksen valikoimassa oli 11 suosittua, joilla pyrittiin muuttamaan unta karkottava käyttäytyminen unta houkuttelevaksi. Sitä vastoin tämä interventio ei auttanut väsymykseen eikä ahdistuneisuuteen. (Coelho J ym. *Sleep* 2023;46:zsad165)

Dopamiini univajeen jälkeen

Univaje ja uni-valverytmin häiriö voivat kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä johtaa maaniseen jaksoon. Uniestolla voidaan toisaalta myös hoitaa potilaan masennusjaksoa. Nyt yhdysvaltalainen tutkimusryhmä analysoi univajeen aiheuttamien käyttäytymismuutosten mekanismeista hiirillä. Akuutti univaje aiheutti

hyperaktiivisuutta, estotonta sosiaalista ja seksuaalista käyttäytymistä sekä vähensi masennusta muistuttavaa käyttäytymistä. Dopamiinin sensorifotometrikan ja hermoratakohtaisen kemogenetiikan mittauksen perusteella nämä muutokset johtuivat dopamiinin tavallista runsaammasta vapautumisesta synapsirakoon. Akuutin univajeen seurauksena dopamiini kasvatti tuojahaarakkeiden tiheyttä ja tehosti spino-geneesia etuotsalohkossa mediaalisesti. Dopamiinin kasvattama hermoverkon plastisuus voitiin purkaa optogenetiikan keinoin, mikä samalla kumosi myös akuutista univajeesta johtuneen antidepressiivisen vaikutuksen. (Wu M ym. *Neuron*, julkaistu verkossa 26.10.2023)

Ei vain määrä tai laatu vaan myös ajoitus ja rytmi

Unen terveysvaikutukset määrittyvät unen määrästä, laadusta ja ajoituksesta. Unen säännöllisyys on neljäs terveysvaikutteinen tekijä. Kansainvälinen tutkijaryhmä analysoi biopankkiaineistosta (UK Biobank) iältään keskimäärin 62-vuotiaan 60 997 henkilön aktigrafiamittaukset viikon ajalta ja määritti niiden perusteella unirytmien säännöllisyyttä ilmaisevan indeksin (sleep regularity index). Keskimäärin runsaan kuuden vuoden seurannan aikana säännöllinen unirytmien ennakoitiin 20–48 % pienempää kuolleisuutta, 16–39 % pienempää syöpäkuolleisuutta ja 22–57 % pienempää sydän- ja verisuonikuolleisuutta. Unen säännöllisyys oli unen pituutta vahvempi kuolleisuutta selittävä tekijä (Windred DP ym. *Sleep*, julkaistu verkossa 21.9.2023). Toinen kansainvälinen tutkijaryhmä vahvisti löydöksen samasta 88 975 potilaan biopankkiaineistosta vuoden pidempään jatkuneessa seurannassa. Indeksien mediaanin suhteen epäsäännöllinen unirytmien lisäsi ja säännöllinen vähensi ennenaikaista kuolleisuutta (Cribb L ym. *Elife* 2023;12:RP88359). Nämä havainnot tukevat tuoretta 12 panelistin konsensusista (National Sleep Foundation, Delphi RAND/UCLA Appropriateness Method). Se totesi, että säännöllinen unirytmien on tärkeää terveydelle, turvallisuudelle ja suorituskyvylle (Sletten TL ym. *Sleep Health* 2023;9:80).



TIMO PARTONEN
THL



Kansainvälisten implanttirekisteritietojen yhdistäminen voi parantaa seuranta- ja päätöksentekoa ja potilasturvallisuutta

Tietoisuus rintaimplanttien haittavaikutuksista on lisääntynyt. Suomessa ei ole yhteistä implanttirekisteriä, mutta maailmalla tällaisia rekistereitä on käytössä. Siltä pohjalta on herännyt ajatus rekisteritietojen kokoamisesta yhteen kattavamman datan saamiseksi.

Tässä tutkimuksessa kerättiin yhteen tietoja neljästä aktiivisesta kansallisesta rekisteristä Australiasta, Hollannista, Ruotsista ja Yhdysvalloista. Aineistoon koottiin vuosina 2015–2018 pysyvän implantin augmentaation tai rintarekonstruktion vuoksi saaneet potilaat. Implanttien määrä oli 111 590 ja potilaiden vastaavasti 57 574. Toimenpiteistä 93 % oli augmentaatioita ja vain 7 % rintarekonstruktioita. Rekonstruktiopotilaat olivat vanhempia (keskimäärin 41–49-vuotiaita) verrattuna augmentaatiopotilaisiin (keskimäärin 31–36-vuotiaita). Implanttien valinnassa oli nähtävissä eroja kansallisuuksien välillä ja ajan saotossa. Uusintaleikkauksia tehtiin enemmän rekonstruktioiden (6–16 %) jälkeen verrattuna augmentaatioryhmään (1–4 %).

Tutkimus osoittaa, että eri maiden rekistereiden tietoja voidaan koota yhteen isommaksi aineistoksi, mikä mahdollistaa entistä paremman seurannan implantteihin liittyvien asioiden osalta. Esimerkiksi edelleen epäselvien rintaimplanttilymfoomien (BIA-ALCL, breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma) taustalla olevien syiden selvittämiseen tämä lähestymistapa voi tarjota paremman keinon. (Becherer BE ym. *Plast Reconstr Surg* 2023;152:307)

Rintarekonstruktio rasvansiirteillä ilman kudoksen venyttämistä on mahdollinen rinnan poiston jälkeen

Suurin osa rintasyövistä voidaan hoitaa rintaa säästävin tekniikoin yhdistettynä adjuvanttihoitoihin. Siitä huolimatta toisinaan täytyy tehdä koko rinnan poisto. Näillä henkilöillä on todettu, että rintarekonstruktio parantaa elämänlaatua. Rasvansiirteitä on käytetty implanttirekonstruktion tai autologisen rekonstruktion lisänä. Jos rekonstruktio on tehty pelkillä rasvansiirteillä, niin ihokuorta on pyritty venyttämään ennen rasvansiirtoja ja niiden jälkeen. Tähän tekniikkaan on liittynyt omat haasteensa.

Tässä tutkimuksessa selvitettiin, miten rasvansiirteillä tehty rintarekonstruktio onnistuu ilman kudoksen laajentamista. Takautuvassa tutkimuksessa

analysoitiin 37 potilaan rasvansiirreteknikoin rinnan rekonstruktion läpikäyneen potilaan tulokset. Rasvansiirrekertojen mediaani oli neljä toimenpidettä ja siirretyn rasvan kokonaisvolyymien mediaaniarvo 690 ml. Rasvan pysyvyyttä ja laatua tutkittiin magneettikuvauksella. Rakennetun rinnan koon mediaani oli 76 % verrattuna terveeseen rintaan ja rasvan säilymisen mediaani 58 %. Potilaat olivat pääosin tyytyväisiä lopputulokseen. Tutkimuksen perusteella rasvansiirteillä tehty rekonstruktio ilman kudoksen venyttämistä on yksi vaihtoehto autologisten rintarekonstruktio tekniikoiden joukossa. (Homsy P ym. *Plast Reconstr Surg* 2023;152:483)

Tarvitaanko DIEP-rintarekonstruktiopotilailla dreenejä?

Dreenien käyttö leikkausalueella voi aiheuttaa kipua, infektoita, rajoittaa liikkumista ja viivästyttää kotiutumista. Ne eivät myöskään estä serooman tai hematooman muodostumista. Tässä tutkimuksessa haluttiin arvioida, voiko dreenin jättää pois turvallisesti ja onko siitä jopa hyötyä. Tutkimuksessa analysoitiin 107 DIEP-potilaan (alavatsakieleke) tuloksia. Osalla potilaista käytettiin dreenejä sekä rinnassa, että vatsan alueella, osalla vain vatsan alueella ja osalla ei ollenkaan. Dreenien jättäminen pois rinnasta tai kokonaan lyhensi kotiutumisaikaa. Komplikaatiot eivät lisääntyneet. Toisaalta kun dreeneriä jätettiin tarkemmin, todettiin, että eritysmäärät olivat isompia, jos painoindeksi oli suuri. Tutkijat totesivat, että dreeneillä jättää turvallisesti pois potilailla, joilla painoindeksi on ≤ 30 kg/m². Tulokset olivat alustavia, ja laajemman aineiston satunnaistettuja tutkimuksia pidettiin tarpeellisina lopullisten päätelmien tekemiseksi. (Evgeniou E ym. *Plast Reconstr Surg* 2023;152:708)



MINNA KELLONIEMI
Tays

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta


CALQUENCE[®]
(akalabrutinibi) 100 mg tablettit

UUTUUS!

CALQUENCE – NYT TABLETTINA

Calquence on nyt saatavana tablettina. Tämä mahdollistaa samanaikaisen käytön mahahapon eritystä vähentävien lääkkeiden (protonipumpun estäjät, antasidit ja H₂-reseptorin salpaajat) kanssa.

Annostus on 100 mg tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa.¹ Tabletti ja kapseli ovat bioekvivalenteja ja vaihtokelpoisia apteekissa.²⁻³

Viitteet: **1.** Calquence (akalabrutinibi) valmisteyhteenveto, www.fimea.fi. **2.** Sharma S, et al. Bioequivalence and relative bioavailability studies to assess a new acalabrutinib formulation that enables coadministration with proton-pump inhibitors. 2022;11(11):1294-307. **3.** https://www.fimea.fi/laakehaut_ja_luettelot/laakevaihto/keskenaan-vaihtokelpoisten-valmisteiden-luettelo, viitattu 20.6.2023
Tuotetiedot ovat sivulla 110.


AstraZeneca

AstraZeneca Oy • Keilaranta 18, 02150 Espoo, puh. 010 23 010 • www.astrazeneca.fi



Rautaista asiaa

Ohutsuolen enterosyytit ottavat talteen ravinnon rautaa käyttäen kahdenarvoisten metallien kuljettaja-proteiinia (DMT1). Tämän jälkeen rauta joko sitoutuu enterosyytin ferritiiniin tai ferroportiini siirtää sen verenkiertoon basolateraalikalvon kautta. Enterosyytin sytosolin labiiliin, sytosoolin raudan määrää säätelevät pelkistetty glutationi sekä poly(rC)-sitojaproteiini-perheen monitoimiset kaitsijavalkuaiset, joista PCBP1 ilmentyy runsaana nisäkässoluissa.

Wang Y ym. (Blood 2023;142:1658) osoittavat sytosolin kaitsijaproteiinin keskeisen aseman ferroportiinin kautta elimistöön virtaavan raudan säätelyssä. PCBP1:n poistaminen johti hiirillä vähäiseen raudan määrään enterosyyteissä ja niiden ferritiinissä sekä edelleen liialliseen raudan siirtymiseen ferroportiinin kautta basolateraalikalvon yli, jolloin niille kehittyi kasvuhäiriö sekä maksan rautakuorma. Mielenkiintoista kyllä, tämä tapahtui huolimatta ferroportiinin vähäisestä määrästä enterosyytissä ja hepsidiinin pitoisuuden lisääntymisestä. Koe-eläintuloksiaan ryhmä täydensi ex vivo käyttämällä PCBP1-depletoituja enteroideja, jolloin PCBP1:n keskeinen asema sytosolin raudan sitomisessa sekä kyky rajoittaa raudan saatavuutta ferroportiinille tulivat vahvistetuiksi. Tulokset tuovat merkittävän lisän tietämukseemme hepsidiinin tavasta säädellä ferroportiinin aktiivisuutta.

Hepsidiini toimii elimistön rautatasapainon keskeisimpänä säätelijänä vaikuttamalla suoraan ferroportiinin määrään enterosyyttien basolateraalikalvolla. Hepsidiinin transkriptionaalisenä säätelijänä toimii ryhmä luun morfogeneettisiä proteiineja (BMP) maksan endoteelisolujen tuottamana sekä osana SMAD-signaalinvälitysjärjestelmää. Hepsidiinin määrä puolestaan vaikuttaa keskeisellä tavalla elimistön rautatasapainon häiriötiloissa, kuten hemokromatoosissa, rautakuorman kertymisessä, tulehduksiin liittyvässä anemiassa tai raudalle reagoimattomassa raudanpuuteanemiassa.

BMP-SMAD-järjestelmä välittää myös erythropoieettisen signaalin eli punasoluesiasteiden erythropoietiniinivaikutuksessa tuottaman erytrotrofinin estävän vaikutuksen hepsidiinin ekspressioon. Xiao X ym. täydentävät tuoreessa julkaisussaan (Blood 2023;142:1312) tietämystämme hepsidiiniin tuotannon säätelystä. He osoittavat, aiemmin tunnettujen BMP2-, BMP6- sekä BMP7-valkuaisten lisäksi, BMP5-proteiinin keskeisen aseman hepsidiiniin tuotannon sekä elimistön rautatasapainon säätelyssä kokonaisuutena.

Kuvamme siitä, miten rautatasapainoa sekä erythropoieesia koskevat signaalit maksassa integroidaan toimivaksi kokonaisuudeksi, on jälleen täydentynyt. Liiallisen hepsidiiniin tuotannon aiheuttamien tautitilojen, kuten krooniseen sairauteen liittyvän anemian, hoitoon saattavat näin tulevaisuudessa laajeta kattamaan muitakin kuin BMP6:een vaikuttavat (Petzer V ym. Blood 2020;136:1080) molekyylit.

Sirppisolutaudin hoito hydroksiurealla ja malaria

Sirppisolutaudin (SCD) vaikeaa muotoa potevia on Suomessakin nykyisin jo kymmeniä. Kaikkiaan sirppisolutauti todetaan vuosittain yli 300 000 vastasyntyneellä, pääosin alueilla, joilla malaria on endeeminen. WHO:n arvion mukaan yksi lapsi kuolee malariaan joka toinen minuutti. Tiedetään, että sekä sirppisolutauti että heterotsygotia tuovat osittaisen suojan *P. falciparum* -malariaa vastaan. Ribonukleotidireduktaasin (RNR) estäjä hydroksiurea on tehokas SCD:hen liittyvien vaso-okklusiivisten vaiheiden ja niiden aiheuttamien kudosaivurioiden ehkäisyssä.

SCD:n hoidossa poikkeavan hemoglobiinin polymerisaation esto hydroksiurealla ei kuitenkaan lisännyt potilaiden malariariskiä, vaan sillä oli mahdollisesti jopa malarian vastaista vaikutusta. (Olupot-Olupot P ym. Blood 2023;141:1402)

Niinpä Safeukui I ym. (Blood Adv 2023;7:5970) selvittivät asiaa hydroksiurean sekä kolmen muun RNR:n estäjän osalta. He osoittivat näiden vähentävän skitsonttien muodostumista jopa 40 %:lla sekä HbAA- että HbSS-punasoluissa. Vaikutus näyttää lisäksi olevan additiivinen yhdessä varsinaisten malarialääkkeiden kanssa käytettynä sekä in vivo että in vitro. Hydroksiurean malarian vastainen vaikutus ei vaikuta olevan kovin voimakas, mutta kirjoittajat esittävät sen mahdollisesti vähentävän resistenssin kehittymisen riskiä.

Perusteet hydroksiurean kaltaisen edullisen ja helposti jaeltavan lääkkeen käytölle sirppisoluanemian vaikeimpien muotojen hoidossa näyttävät siis vahvistuvan, erityisesti kehittyvissä maissa.



KIM VETTENRANTA

Helsingin yliopisto, HYKS LaNu,
SPR Veripalvelu

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta.

Calquence 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaikuttava aine: akalabrutinibi (akalabrutinibimaleaatti)

Käyttöaiheet: Monoterapiana tai yhdistelmänä obinutsumabin kanssa aikuispotilaille aiemmin hoitamattoman kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) hoitoon. Monoterapiana kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat aiemmin saaneet vähintään yhtä hoitoa. **Annoistus ja antotapa:** Hoito Calquencella tulee aloittaa ja toteuttaa syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa. Suositeltu annos on 100 mg akalabrutinibia kaksi kertaa vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 200 mg). Ks. tarkemmat annosohjeet valmisteyhteenvedosta. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille (ks. valmisteyhteenveto). **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet** käytettäessä Calquence-valmistetta monoterapiana tai yhdistelmänä obinutsumabin kanssa: **Verenvuoto:** Merkittäviä verenvuototapahtumia, mukaan lukien keskushermoston ja maha-suolikanavan verenvuotoa, joista osa on johtanut kuolemaan, on ilmennyt hematologisia maligniteetteja sairastavilla potilailla. Antitromboottisia lääkkeitä käyttävillä potilailla saattaa olla suurentunut verenvuotoriski. Varfariinia tai muita K-vitamiiniantagonisteja ei pidä käyttää samanaikaisesti Calquence-valmisteen kanssa. **Infektiot:** Vakavia infektioita (bakteeri-, virus- ja sieni-infektioita), mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapahtumia, on ilmennyt hematologisia maligniteetteja sairastavilla potilailla. **Virusten reaktivaatio:** Hepatiitti B -viruksen reaktivaatiotapauksia on raportoitu Calquence-valmistetta käyttävillä potilailla. Hepatiitti B -viruksen tilanne on selvítettävä ennen Calquence-hoidon aloittamista. Ks. tarkemmin valmisteyhteenvedosta. Etenevän multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) tapauksia, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu Calquence-valmisteen käytön jälkeen. Jos epäillään PML:aa, on tehtävä asianmukaiset diagnostiset arvioinnit. Tavanomaista estohoitoa on harkittava, jos potilaalla on suurentunut opportunististen infektioiden riski. **Sytopeniati:** Hoidosta aiheutuvia asteen 3 tai 4 sytopeniota (mukaan lukien neutropeniaa, anemiaa ja trombosytopeniaa) ilmeni hematologisia maligniteetteja sairastavilla potilailla. Täydellistä verenkuvaa pitää seurata lääketieteellisen tarpeen mukaan. **Sekundaarimaligniteetteja,** mukaan lukien iho- sekä muita syöpäsairauksia, ilmeni hematologisia maligniteetteja sairastavilla potilailla. Potilaiden tilaa on seurattava ihosyöpien ilmaantumisen havaitsemiseksi, ja potilaita on kehoitettava suojautumaan auringolta. **Eteisvärinää/eteislepatusta** ilmeni hematologisia maligniteetteja sairastavilla potilailla. Potilaita on seurattava eteisvärinän ja eteislepatuksen oireiden (kuten sydämentykytyksen, huimauksen, pyörtymisen, rintakivun tai hengenhädistyksen) varalta, ja EKG on otettava lääketieteellisen tarpeen mukaan. Jos potilaalle kehittyy eteisvärinää Calquence-hoidon aikana, tromboembolisen sairauden riski on arvioitava perusteellisesti. Jos potilaalla on suuri tromboembolisen sairauden riski, on harkittava tarkkaan kontrolloitua antikoagulanttihoitoa ja vaihtoehtoisia hoitoja Calquence-valmisteen sijaan. **Muut lääkevalmistet:** Voimakkaiden CYP3A:n estäjien samanaikainen käyttö Calquence-valmisteen kanssa saattaa suurentaa akalabrutinibialtistusta, jolloin vaarana on tehon puute. Jos CYP3A:n estäjiä käytetään lyhytaikaisesti (esimerkiksi infektiolääkkeitä enintään seitsemän päivän ajan), Calquence-hoito on keskeytettävä. Ks. tarkemmin valmisteyhteenvedosta. **Yhteisvaikutukset:** Akalabrutinibi ja sen aktiivinen metaboliitti metaboliittuvat pääasiassa sytokromi P450 entsyymien 3A4 (CYP3A4) välityksellä. Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n/P-gp:n estäjien kanssa on vältettävä. Tämä saattaa suurentaa akalabrutinibin pitoisuutta plasmassa. Jos käytetään lyhytaikaisesti voimakkaita CYP3A:n/P-gp:n estäjiä (kuten ketokonatsolia, konivaptania, klaritromysiinia, indinaviiria, itrakonatsolia, ritonaviiria, telapreviiria, posakonatsolia tai vorikonatsolia), Calquence-hoito on keskeytettävä. Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n toiminnan indusorien (kuten fenytoiinin, rifampisiinin tai karbamatepiinin) kanssa on vältettävä (saattavat pienentää akalabrutinibin pitoisuutta plasmassa). Samanaikainen käyttö keskivahvojen CYP3A:n estäjien kanssa ei vaikuta Calquence-hoitoannokseen, mutta potilaan tilaa seurattava tarkasti haittavaikutusten havaitsemiseksi. Samanaikaista hoitoa mäkikuisimalla on vältettävä, sillä se saattaa ennalta-arvaamattomasti pienentää akalabrutinibin pitoisuutta plasmassa. Akalabrutinibitabletteja voidaan antaa samanaikaisesti mahahapon eritystä vähentävien lääkeaineiden (protonipumpun estäjien, H2-reseptorin salpaajien, antasidien) kanssa. Varovaisuutta on noudatettava, jos käytetään samanaikaisesti akalabrutinibia ja suun kautta otettavia CYP3A4:n substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen alue (esim. siklosporiinia, ergotamiinia tai pimotsidia). Akalabrutinibi saattaa suurentaa altistusta samanaikaisesti käytetyille BCRP:n substraateille (kuten metotreksaatile) estämällä BCRP:ia suolistossa. ACP-5862 saattaa suurentaa altistusta samanaikaisesti käytetyille MATE1:n substraateille (kuten mefloiniinille) estämällä MATE1:tä. Ks. tarkemmin valmisteyhteenveto. **Hedelmällisyys, raskaus ja imety:** Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava välttämään raskaaksi tulemistä hoidon aikana. Calquence-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa. Akalabrutinibin vaikutusta imetykseen ei tunneta. Imettäviä äitejä kehoitetaan olemaan imettämättä Calquence-hoidon aikana ja kahden vuorokauden ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen. **Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn:** Valmisteeilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. **Haittavaikutukset:** Hyvin yleiset haittavaikutukset niillä potilailla, jotka saivat Calquence-hoitoa monoterapiana: Ylihengitystieinfektiot, sinuiitti, sekundaarimaligniteetti, neutropenia, anemia, päänsärky, huimaus, mustelmien muodostuminen, ruhjevamma, pienet verenpurkaukumat, verenvuoto/verenpurkauma, ripuli, pahoinvointi, ummetus, oksentelu, vatsakipu, ihottuma, tuki- ja liikuntaelineräinen kipu, nivelkipu, uupumus, hemoglobiiniarvojen pieneneminen, absoluuttisen neutrofiilimäärän pieneneminen ja verihytalemäärän pieneneminen. Hyvin yleiset haittavaikutukset niillä potilailla, jotka saivat Calquence-obinutsumabi-yhdistelmähoitoa: Ylihengitystieinfektio, sinuiitti, nenänielutulehdus, virtsatieinfektio, keuhkokuume, sekundaarimaligniteetti, neutropenia, trombosytopenia, anemia, päänsärky, huimaus, mustelmien muodostuminen, ruhjevamma, pienet verenpurkaukumat, verenvuoto/verenpurkauma, hypertensio, ripuli, pahoinvointi, ummetus, oksentelu, vatsakipu, ihottuma, tuki- ja liikuntaelineräinen kipu, nivelkipu, uupumus, absoluuttisen neutrofiilimäärän pieneneminen, verihytalemäärän pieneneminen, hemoglobiiniarvon pieneneminen. Muut haittavaikutukset, ks. valmisteyhteenveto. **Pakkaukset ja hinnat (vmh + alv):** 100 mg 60 tablettia 5904,79 €. **Korvattavuus 1.7.2023 alkaen:** Rajoitetusti erityiskorvattava (100%, 1532) kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon, kun potilas on saanut vähintään yhtä hoitoa tai ensilinjaa hoitona, jos potilaalla osoitettu 17p-deleetio tai TP53-mutaatio. Reseptilääke. Pohjautuu 16.8.2023 päivättyyn valmisteyhteenvetoon. **Tutustu valmisteyhteenvetoon ennen lääkkeen määräämistä.** Lisätietoja: AstraZeneca Oy, Keilaranta 18, 02150 Espoo, puh. 010 23 010, www.astrazeneca.fi.

FI-11786-08-23-ONC


CALQUENCE[®]
(akalabrutinibi) 100 mg tabletit

FI-11904-09-23-ONC



Pulssioksimetriaseulonta ja vastasyntyneiden tarkastukset tärkeitä täydentäviä menetelmiä synnynäisten sydänvikojen havaitsemisessa

Takautuvassa väestöpohjaisessa tutkimuksessa Ruotsissa selvitettiin sikiöaikaisen kaikukuvauksen sekä syntymän jälkeen toteutettavien menetelmien suhteellisia osuuksia täysiaikaisena syntyneiden lasten synnynäisten kriittisten sydänvikojen seulonnassa. Tutkijat tunnistivat ruotsalaisista rekistereistä 630 imeväistä vuosien 2014 ja 2019 välillä. Heillä oli synnynäinen kriittinen sydänvika. Kriittisen sydänvikojen esiintyvyys oli 0,91 jokaista tuhatta syntymää kohden. Sikiöaikaisella seulonnalla tunnistettiin 42 % kriittisistä sydänvioista. Pulssioksimetriaan pohjautuvalla menetelmällä huomattiin hieman yli viidesosa vioista, ja neonatologin suorittamalla vastasyntyneen tarkastuksella 14 %. Neljä lasta menehtyi ennen sydänvian diagnosoimista, ja 64 lasta kotiutettiin ilman diagnoosia. Heistä lähes 40 %:lle kehittyi merkittävä verenkiertovaje. Valtaosa ilman alkuvaiheen diagnoosia jääneistä sydänvioista todettiin olevan aortan koarktatioita. Kattavasta seulonnasta huolimatta siis edelleen yksi kymmenestä vastasyntyneiden sydänvioista jää havaitsematta sairaalassa syntymän jälkeen. Tutkimusryhmä pohtiikin, millaisin keinoin jatkossa voitaisiin erityisesti aortankaaren ahtaamaa seuloa entistä tarkemmin. (Lannering K ym. *Pediatrics* 2023, doi: 10.1542/peds.2023-061949)

Midline-katetri toimiva vaihtoehto yli neljä vuorokautta kestävän suonensisäisen hoidon toteuttamiseen

Australiassa vertailtiin keskenään tavanomaisia ääreislaskimoon asetettavia kanyyleja ja midline-katetreja. Jälkimmäiset ovat tavanomaisia kanyyleja pidempiä, ja ne asetetaan yleensä olkavarren laskimoon. Tutkimukseen osallistui 127 alle 18-vuotiaasta lasta, jotka tarvitsivat suonensisäistä hoitoa yli neljän vuorokauden ajan. Satunnaistamisen jälkeen noin puolet potilaista sai suonensisäisen hoidon tavanomaisen ääreislaskimokanyylin kautta, ja loput lapsista päätyivät midline-katetri-ryhmään.

Kaikki midline-katetrit ja hieman yli puolet tavanomaisista kanyyleista asetettiin kaikukuvausavusteisesti. Noin 40 % kaikista katetreista ja kanyyleista asetettiin ilman lapsen lääkkeellistä rauhoittamista. Ääreislaskimokanyyli jouduttiin uusimaan lähes puolella potilaista, kun vain 16 % midline-katetreista lopetti toimintansa seuranta-aikana. Midline-katetrien

asettamiseen tarvittiin merkittävästi vähemmän yrityksiä verrattuna ääreislaskimokanyyleihin. Lapset ja vanhemmat olivat tyytyväisempiä midline-katetreihin, ja niiden käytöllä pystyttiin säästämään myös kustannuksia. Tutkimuksen perusteella midline-kateri vaikuttaa olevan tavanomaista kanyyliä parempi vaihtoehto useamman päivän kestävän suonensisäisen hoidon toteuttamiseen. Mielenkiintoista olisi nähdä, päädyttäisiinkö samankaltaiseen tulokseen vastaavassa tutkimusasetelmassa myös suomalaisessa lastensairaalassa. (Kleidon TM ym. *JAMA Pediatr* 2023 doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.3526)

Sepsiksen alkuhoidon aikana toteutetulla nestehoidolla yhteys elämänlaatuun

Sepsikseen sairastuneet lapset tarvitsevat usein sairauden alkuvaiheessa aggressiivista nestehoitoa. Yhdysvalloissa toteutettiin etenevä, havainnoiva sepsistutkimus 12 lastentehohoito-osastolla. Alkuperäinen tutkimusjoukko koostui 389 alle 18-vuotiaasta lapsesta, ja heistä 78 % hyväksyttiin osioon, jossa arvioitiin lasten nestetasapainoa teho-osastohoidossa päivittäin neljän ensimmäisen hoitovuorokauden aikana. Nestetasapainoa arvioitiin laskemalla yhteen teho-osastolla annetut nesteet, ja summasta vähennettiin potilaan yhteenlasketut nestemenetykset. Tulos suhteutettiin lapsen painoon sairaalaan tullessa.

Myös tässä tutkimuksessa todettiin, että sepsispotilaan optimaalinen nestehoito on vaikeaa. Lähes joka neljännen lapsen nestetasapaino oli liian pieni, kun taas hieman yli kolmasosalla lapsista oli puolestaan liian suuri nestetasapaino. Poikkeavan nestetasapainon havaittiin aiheuttavan yli kaksinkertaisen riskin kuolemaan tai alentuneisiin elämänlaatupisteisiin, kun tilannetta arvioitiin kuukauden kuluttua teho-osastohoidon päättymisen jälkeen. Liian suureen nestetasapainoon liittyi pidempi teho-osasto- ja sairaalahoito. Lisätutkimuksia tarvitaan sen selvittämiseksi, voidaanko sepsikseen sairastuneiden lasten ennusteeseen vaikuttaa nestetasapainon entistä paremmalla optimoimisella sepsishoidon ensimmäisten vuorokausien aikana. (Stenson EK ym. *Pediatr Crit Care Med* 2023 doi: 10.1097/PCC.0000000000003294)



MAIJA KATILA
Tays, Lastenkliniikka

Deehetki-webinaarit – tutustu kevään aiheisiin!



Ota kuppi kuumaa juotavaa, laita päivän päätteeksi luurit korviin ja vietä oma Deehetkesi.



14.2. Kun virhe valvottaa – Tuija Turunen

13.3. Miten tuore kilpirauhasen vajaatoiminnan Käypä hoito -suositus auttaa kilpirauhasen vajaatoiminnan haasteellisissa hoitotilanteissa? – Saara Metso

10.4. Miten hyödynnän tekoälyä työssäni lääkärinä ja tutkijana? – Visa Honkanen

8.5. Hetki kirjailijan kanssa: Sirpa Kähkönen: 36 uurnaa – Väärässä olemisen historia

Deehetket ovat Duodecimin jäsenille suunnattu maksuton webinaarisarja, joka järjestetään joka kuukauden toisena keskiviikkona klo 17–18. Tilaisuuksien jälkitalenteet ovat jäsentemme käytössä ja ne soveltuvat katseltavaksi myös työpaikalla kollegoiden kesken oppimisen ja hyvinvoinnin tukena. Löydät tallenteet osoitteesta duodecim.fi/koulutusmateriaalit.



Ilmoittautuminen: duodecim.fi/deehetki



Ville Nurminen, Rahul Raj ja Martin Lehecka

Modernit 3D-eksoskoopit tuovat neurokirurgian digiaikakaudelle

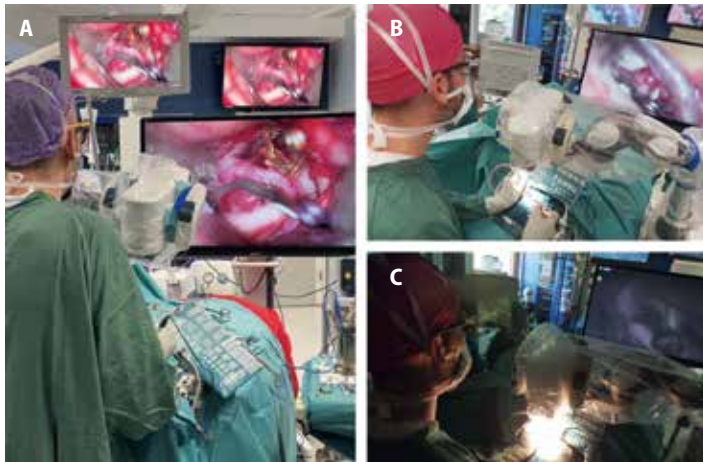
Nykypäivän neurokirurgian mikrokirurgiset standardit edellyttävät leikkauskohteen tarkkaa havainnointia. Optinen leikkausmikroskooppi on pitkään ollut neurokirurgin tärkeimpiä työkaluja. Aivan viime vuosina digitaalisen teknologian kehittyminen on tuonut markkinoille eksoskooppeja (extracorporeal telescope, exoscope). Eksoskooppia käytettäessä kolmiulotteinen (3D) kuvainformaatio sijaitsee okulaarien sijaan suuriresoluutioisella kolmiulotteisella näytöllä, ja kamerayksikön ohjaaminen voi tapahtua esimerkiksi jalkapolkimella, mikä vapauttaa kädet mikrokirurgiaan. Erilaisten eksoskooppien käyttöperiaatteet voi pääasiassa omaksua nopeasti. Raportoidun kokemuksen mukaan eksoskoopit tuottavat erinomaisen kuvan sekä sallivat kirurgille usein ergonomisemman työskentelyasennon, mikä mahdollistaa laadukkaan ja turvallisen kirurgian.

Neurokirurgiassa jo vuosikymmeniä käytetyillä leikkausmikroskoopeilla pieninkin leikkauskohde saadaan tarkasti valaistua ja suurennettua, mikä mahdollistaa rakenteiden erottamisen ja instrumenttien hienovaraisen käsittelyn (KUVA 1 A). Viimeisimpien mikroskooppiversioiden yhteyteen on tullut mahdollisuus viedä kuvasignaalia erilliselle suuriresoluutioiselle 3D-näytölle, jota katsellen kirurgi voi teoriassa suorittaa jopa koko leikkauksen. Tällöin mikroskooppi on muuntunut

käyttötavaltaan eksoskoopiksi, jossa kamera on potilaan ulkopuolella ja kuvainformaatio näytöllä endoskopian tapaan. Tavanomaiset leikkausmikroskoopit ovat tässä sovelletussa käytössä kookkaita sekä herkästi leikkauksentässä kirurgin tiellä. Varta vasten kehitetyt ja kooltaan selvästi pienemmät, digitaaliset 3D-eksoskoopit edustavat uusinta laitekehitystä ja voivat korvata monipuolisesti perinteisen leikkausmikroskoopin.



KUVA 1. Leikkausmikroskooppi ja optinen kamera. **A.** Mikroskoopissa kirurgin okulaarien alle on sijoitettu suuhjaukappale, ja vieressä sijaitsevat myös avustavan kirurgin okulaarit. Optinen kamerayksikkö kiinnittyy tasapainotetun ja nivelletyn kameravarren päähän. **B.** Eksoskoopissa digitaalinen kamerayksikkö sijaitsee motorisoidun kameravarren päässä. Erillinen ja jalustalla liikuteltava näyttö on sijoitettu kuvassa eksoskoopin taustalle. Ohjaamiseen käytettävissä oleva jalkapoljin on asetettu lattialle.



KUVA 2. Aivovaltimopullistumien kirurginen sulkeminen eksoskooppiavusteisesti. Aivovaltimopullistuma on suljettu titaaniklipsillä (A). Sulkutulos pystytään varmistamaan verisuonivärjäyksellä (fluoresenssi-ilmiö), jolloin suljettu aivovaltimopullistuma pysyy värjäyksen aikana näytöllä pimeänä ja kirkkaana näkyvien suonihaarojen avoimuus varmistuu (B ja C).

Modernit 3D-eksoskoopit

Ensimmäiset eksoskooppiersiot olivat kiinteisiin varsiin kiinnitettäviä kamerayksiköitä, ja niiden liikuttaminen perustui manuaaliseen kameravarren nivelien säätämiseen (1). Uudemmat laiteversiot koostuvat lattialla liikuttavasta pääyksiköstä ja motorisoidusta, teollista robottivartta muistuttavasta kameravarresta (2–4). Digitaalinen kamerayksikkö on tyypillisesti kooltaan merkittävästi tavanomaisen leikkausmikroskoopin optista yksikköä pienempi (KUVA 1 B). Kameroissa on pitkä polttoväli, joka vapauttaa tarvittaessa työskentelytilaa kameral ja leikkauskohteen väliin, sekä LED-valonlähde vähentämässä myös lämpövaikutusta leikkausalueella. Eksoskooppeja ohjataan pääasiassa erillisellä jalkapolkimella tai perinteisemmin kamerayksikön käsikahvasta. Myös kokeellisempia liikuttelutapoja on kehitetty, esimerkiksi kirurgin instrumenttien asennon tai pään liikkeiden seuraaminen, mahdollisesti yhdistettynä äänikomenteihin (5–7).

Eksoskooppien täysin digitaalisessa muodossa oleva kuvasignaali mahdollistaa optista kuvaa monipuolisemman kuvan muokkaamisen, esimerkiksi tietyn värimaiseman tai rajapintojen korostamisen taikka muun informaation tuomisen samaan kuvamaisemaan (muun muassa verisuonien tai aivokasvaimien fluoresenssivärjäys) (KUVA 2) (4,8).

Alusta alkaen suunniteltuja, itsenäisiä eri valmistajien 3D-eksoskooppeja on markkinoilla jo useampia eri ominaisuuksin varusteltuna.

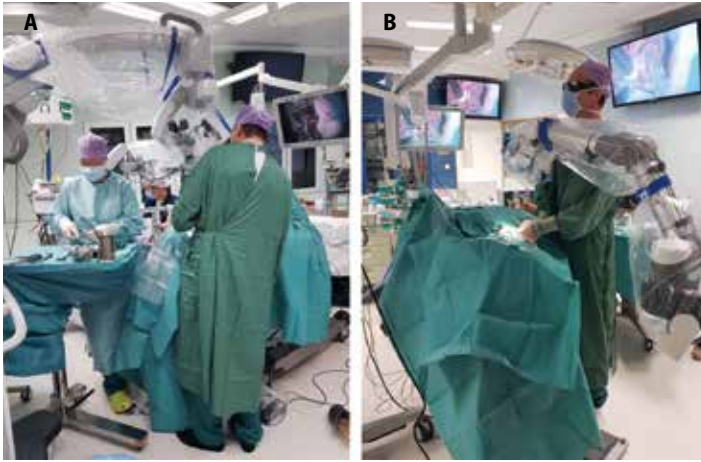
Eksoskooppiteknologiaan ei ole raportoitu liittyvän vikaherkkyyttä esimerkiksi leikkausmikroskooppeihin verrattuna.

Käytettävyys ja työergonomia leikkaussalissa

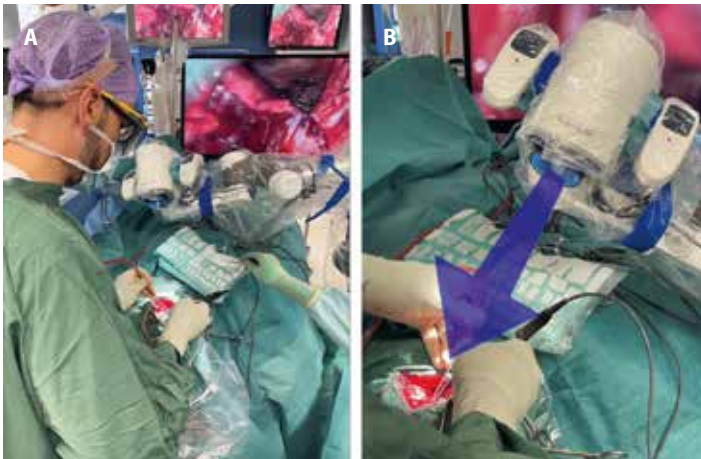
Mikroskooppia käytettäessä kirurgin pään ja kehon asento seuraavat okulaarien ja kameral optiikan liikehdintää ikään kuin palloinnalla leikkauskohteen ympärillä (KUVA 3 A). Kirurgin pään kallistukset antavat proprioseptiivisen palautteen instrumenttien suuntaamiseksi leikkausalueelle. Erityisesti hyvin viistoissa katselukulmissa kirurgi voi kuitenkin ajautua epämiellyttäviin ja staattisiin työasentoihin. Valtaosa neurokirurgeista on kokenut työhön liittyviä tukielinvaivoja, ja työergonomiaa on viime aikoina huomioitu yhä enemmän (7,9).

Eksoskooppia käytettäessä näyttö ja kuva-informaatio sijaitsevat tyypillisesti vakiopisteessä koko leikkauksen ajan. Kirurgin asento ei ole tällöin sidottu kameral liikehdintään, vaan pääasiassa instrumentteja pitelevät kädet kompensoivat mielekkäästi kameral äärimmäisetkin kallistukset ja kierrot, jolloin kirurgi voi säilyttää pystysuoran ja ergonomisen työskentelyasennon joko seistessään tai istuessaan (KUVAT 3 B ja 4) (7,10–13). Mikroskoopin vaatiin asentoihin liittyvät ja yleiset niska- tai selkäkiputunteukset poistuivat kokeneilta eksoskoopin käyttäjiltä käytännössä täysin (7).

Näytöillä toimittaessa instrumenttien vienti leikkauskohteeseen vaatii totuttautumista uu-



KUVA 3. Kaularangan hermojuurivapautus etukautta. A. Leikkausmikroskooppia käytettäessä kirurgi katsoo okulaareihin ja asentoaan taivuttaen suuntaa optiikan viistosti nikamaväliin. B. Eksoskooppia käytettäessä kamera suuntautuu viistosti leikkauskohteeseen, mutta kirurgi katsoo kuvaa näytöltä ja asento säilyy ergonomisena.

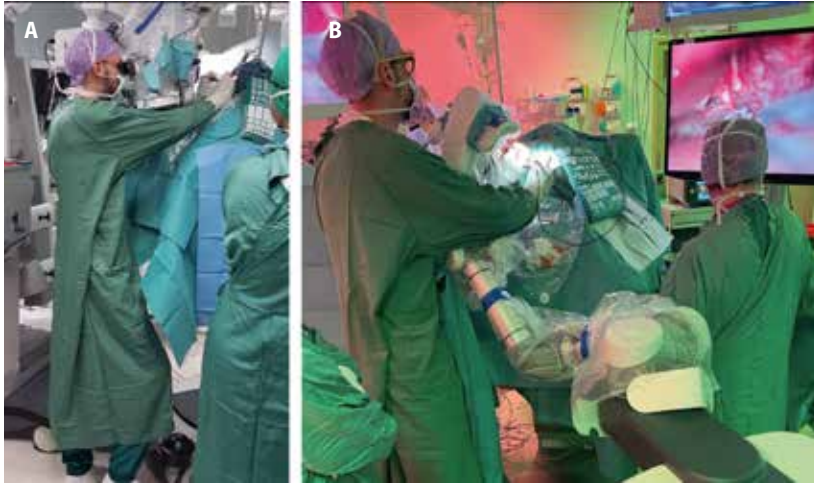


KUVA 4. Eksoskooppia käytettäessä kirurgi katsoo eteen sijoitettua suuriresoluutioista 3D-näyttöä. A. Vapaa tila leikkausalueella mahdollistaa kuitenkin myös kohteen samanaikaisen tarkastelun paljaalla silmällä. B. Kameran liikkeet kompensoidaan käsin asennolla instrumenttien viemiseksi kohteeseen. Eksoskooppi sallii hyvin viistoja mutta yhä ergonomisia työskentelysuuntimia.

denlaiseen suunnistamiseen, kun edellä mainittu proprioseptiivinen pään kallistusten palaute jää pois (10,14,15). Toisaalta esimerkiksi jalkapoljinohjauksen avulla instrumentit voidaan pitää suunnistettaessa leikkauskentässä eikä leikkaus keskeydy liikkeen aikana (4). Aiempi kokemus endoskopiasta tai jalkapolkimen hyödyntämisestä voi helpottaa käyttöönottoa ja tukee kirurgin pääsemistä mukavuusalueelleen (11,16). Myös kokemus videopeleistä saattaa olla eduksi, mutta tutkimusta tältä osin on tehty pääosin muilla kirurgian aloilla (6,17). Puettavilla 3D-laseilla välittyvän kolmiulotteisen kuvan katseluun voi joillakin käyttäjillä liittyä lieviä haittatuntemuksia tai silmien väsymistä, mutta tämäkin on usein tottumiskysymys (7,18). Uusissa leikkaussaleissa voidaan hyödyntää silmäystävällisempää ergonomista valaistusta eri tilanteisiin, jolloin heijastukset

näyttöruuduilta vähenevät ja kuvan kontrastisuuhde paranee (KUVA 5).

Eksoskoopin käyttöönotossa toiminnan mukavuusalue löytyy vähitellen, jolloin laitteen edut pääsevät kunnolla esiin (11,16). Pienen kokeellisen laboratorioharjoitteen perusteella oppimisnopeudessa eksoskoopin tai mikroskoopin välillä ei ollut merkittävää eroa (16). Nykyisin eksoskooppeja kliniseen käyttöön otavilla kirurgeilla on kuitenkin yleensä jo edeltävää käyttökokemusta leikkausmikroskoopeista. Yli 1 500 leikkausta koostaneen katsausartikkelin perusteella kirurgi on hyvin harvoin joutunut leikkauksen aikana enää palaamaan eksoskoopista mikroskooppiin (5,4 %) (19). Oman kokemuksemme mukaan täydellinen adaptoituminen eksoskoopin käyttöön vie kokeneelta mikroneurokirurgilta noin 4–6 kuukautta eli satoja käyttötunteja.



KUVA 5. Potilaan istuvassa asennossa kirurgi leikkaa potilaan takaraivon puolelta. Mikroskooppiin (A) verrattuna eksoskoopin (B) pienempi koko ja jalkapoljiinohjaus mahdollistavat vapaamman ja ergonomisemman asennon sekä työskentelytavan.

Mikäli eksoskooppi on leikkaussalihenkilöstölle vielä uusi laite, kirurgin rooli korostuu laitteiston oikeanlaisessa asettelussa leikkaussalissa (20). Ensisijaista on miettiä, miten kamerayksikön ja näytön halutaan asettuvan suhteessa potilaaseen, leikkaustapaan ja muuhun välineistöön, kuten anestesia-laitteisiin, avustavan hoitajan pöytiin, neuronavigaattoriin ja kuvantamislaitteisiin (21). Lattialla liikuteltavat tai kattoon kiinnitetyt näytöt antavat kirurgille mahdollisuuden myös leikkauksenaikaiseen liikkumiseen tai rintamasuunnan vaihtoon. Leikkaussalihenkilöstön kokemuksen karttuessa ja laitteiston oletussijaintien hienosäädön avulla koko eksoskoopin valmisteluvaihe nopeutuu eikä poikkea vastaavasta mikroskoopin valmisteluajasta (7,21,22).

Katselu ja koulutuskäyttö

Leikkauksissa avustamisessa eksoskooppien olennainen hyöty liittyy siihen, että osallistuvat henkilöt näkevät näytöllä aina täsmälleen saman kolmiulotteisen kuvan kuin varsinainen leikkaava kirurgi, kun taas leikkausmikroskooppia käytettäessä rakenteiden aidot syvyys-suhteet välittyvät kunnolla vain kirurgille itselleen. Leikkausten seuraamisessa ja koulutuskäytössä katselijalla on mahdollisuus ymmärtää muun muassa leikkausteknisiä ratkaisuja ja instrumenttien käsittelyn haasteita paremmin, jolloin oppitapahtuma on mukaansatempaavampi

(23,24). Eksoskoopin liikuteltavia tai kattorakenteisiin nivellettyjä varsinäyttöjä voi sijaita leikkaussalissa useampia, ja tällöin kahden tai jopa kolmen kirurgin suorittamat yhteisleikkaukset ovat mahdollisia (22,25). Leikkauksivideo voidaan tallentaa tai lähettää reaaliaikaisesti leikkaussalista suoraan esimerkiksi koulutus-tilaisuuteen.

Laboratorioharjoitteet eksoskooppiavusteisesti

Visualisointiin liittyvissä koeasetelmissä sekä anatomisen simulaatiomallin että vainajan kal-lonsisäisten rakenteiden hahmottamisessa ja tunnistamisessa eksoskoopin käyttö vertautui vähintäänkin mikroskooppiin, ja parempaa ergonomiaa kehuttiin (26,27). Tarkkaa mikroki-rurgista käden työtä mittaavissa koeasetelmissä käytetty aivovaltimo-ohitteen ompelu eksoskooppiavusteisesti hyvin syvissäkin kohteissa oli laadullisesti mikroskoopilla tehdyn veroinen (28–30). Ylipäätään eri valmistajien hieman toisistaan eroavat eksoskoopit soveltuvat hyvin ohiteharjoitteluun, ja erot ovat usein käyttäjä-mielitymyksiin liittyviä ja edellyttävät siten lai-tekohtaista harjoittelua (3). Eksoskooppia on suotavaa kokeilla ensin laboratorio-olosuhteis-sa, jolloin käyttöliittymään ja liikuteltavuuteen voidaan tutustua rauhallisessa ja riskittömässä ympäristössä ilman aika- tai toistorajoitteita (5).

TAULUKKO. Potilassarjoja, joissa on hyödynnetty eksoskooppeja sekä selkä- että kallonsisäisessä neurokirurgiassa (1,4,5,7,10,13,20,22,31–33,35,36).

Viite	Vuosi	Toimenpiteitä (n)	Selkäkirurgiaa (n)	Kallonsisäistä kirurgiaa (n)	Sairausryhmä	Ekoskooppi	Kritiikki (usein alkuvaiheen käyttöönottoon liittyvää)
(1)	2017	16	11	5	Sekalaista	Vitom	Syvät kohteet, vuoto häiritsevää
(20)	2019	10	10	–	Selkäkirurgiaa	ORBEYE	Oppimisnopeus, laitteiston sijoittelu
(5)	2019	8	4	4	Sekalaista	Modus V	3D:n puute (ensimmäinen Modus-versio)
(35)	2020	26	–	26	Glioblastoomia	Modus V	–
(10)	2020	14	–	14	Takakuoppa-avauksia ¹	ORBEYE	Kudoskontrasti suurella suurennoksella
(33)	2021	296	–	296	Hypofyysikirurgiaa	ORBEYE	–
(31)	2021	21	21	–	Selkäkirurgiaa	Kestrel View II	Oppimisnopeus
(32)	2022	16	4	12	Sekalaista	Aeos	Yksittäisissä tapauksissa kuvanlaatu
(21)	2022	17	17	–	Sekalaista	Aeos	Laitteiston asettelu
(36)	2022	44	–	44	Kallonsisäistä kirurgiaa	ORBEYE	Integroidun navigaation puute, avustaminen
(22)	2023	10	–	10	Epilepsiakirurgiaa	Modus V	–
(7)	2023	155	44	111	Sekalaista	Modus V	–
(4)	2023	27	–	27	Aivoaltimopullistumia	Aeos/ORBEYE	–
(13)	2023	13	–	13	Kuulohermokasvaimia	Aeos/ORBEYE	Oppimisnopeus, pieniä teknisiä seikkoja

¹Retrosigmoid approach

Selkäkirurgiaa ryhdikkäästi

Moderni selkäkirurgia on kehittynyt mini-invasiiviseksi, jolloin ihoavaukset ovat pieniä ja kohdennettuja sekä näkymät leikkauskohteen tunnelimaisia ja kapeita. Selkäkirurgian voi ajatella ensivaiheessa soveltuvan paremmin kokemattomallekin eksoskoopin käyttäjälle, koska kameran liikuttelutarve on tunnelinäkymissä rajatumpaa ja oppiminen tapahtuu nopeasti (20,21). Leikkausnäkyvän syvyysvaikutelma ja pienten rakenteiden erotuskyky on raportoitu mikroskooppiin nähden paremmaksi samoin kuin työergonomia (5,7,20,21,31).

Esimerkiksi yleisimmässä kaularankaleikkauksessa, jossa hermoa lähestytään edestäpäin, eksoskooppi voi sallia kirurgille paremman katselukulman ja miellyttävän asennon muun muassa juurikanavien avartamiseen erittäin viistoissa työskentelykulmissa (**KUVA 3 B**)

(31). Instrumentoidussa luudutusleikkauksessa eksoskooppi voi tarjota myös vapaaman työskentelytilansa puolesta jatkuvan leikkauskohteen havainnoinnin ilman laitteiston syrjään siirtämistä toimenpiteen eri vaiheissa (1,20,21). Lisääntynyt tila sallii myös esteettömämmän leikkauskohteen tarkastelun paljaalla silmällä (**KUVA 4 A**) (20). Selkätoimenpiteissä kahden kirurgin on luontevaa työskennellä vastakkaisilla puolilla kahden näytön avulla (20,21). Eksoskoopeilla toimittaessa kaularankaleikkaukset voivat nopeutua mikroskooppiin verrattuna pienissä potilasaineistoissa (31).

Menestyksellistä eksoskooppiavusteista selkäkirurgiaa on raportoitu muun muassa kulumaperäisten selkäsairauksien ja vaativien luudutusleikkausten sekä selkäydinkanavan kasvaimien ja verisuoniepämuodostumien hoidossa (**TAULUKKO**) (1,5,7,19–21,31,32).

osin vielä käytetään tavanomaisia mikroskooppeja. Tuoreessa kansainvälisessä kyselytutkimuksessa alle neljäsosa (n = 21, 22 %) haastelluista verisuonineurokirurgeista oli joskus käyttänyt eksoskooppia (37). Ensikäyttäjät, niin kutsutut varhaiset omaksujat (early adopters), ovat yleensä uudesta teknologiasta kiinnostuneita, sen kanssa helposti toimeen tulevia ja siten myös avoimia uusille toimintatavoille. He myös pääsevät keskimääräistä helpommin yli alun teknisistä haasteista (**TAULUKOSSA** mainittu kritiikki).

Pitkä kokemus neurokirurgiasta auttaa toisaalta teknisten leikkaustaitojen siirtämisessä eksoskoopin alle mutta edellyttää alkuun astumista epämukavuusalueelle ja poisoppimista mikroskoopeista suokappaleohjauksineen (11). Nuorempien erikoistuvien kirurgien voikin olla otollisempaa koulututtua jo alkuvaiheessa vahvemmin myös eksoskooppien käyttäjiksi.

Leikkausmikroskoopit eivät ole perusominaisuuksiltaan tai fyysiseltä kooltaan merkittävästi kehittyneet enää viime vuosikymmenen aikana. Mikroskooppien optiikan rakentaminen pienempään kokoon ja kuvanlaadun parantaminen on vaativaa. Eksoskoopit ovat tarjonneet täysin uudenlaisen lähestymistavan, ja pelkän liikuteltavuuden lisäksi mahdollisuuksia lisäkehittämiseen on yhä muun muassa kamerayksikön koon, kuvanlaadun sekä ohjelmiston ominaisuuksien ja älykkyyden saralla. Uutuudesta huolimatta eksoskooppien hankintahinta jää yleensä selvästi leikkausmikroskooppeja halvemmaksi, jolloin taloudelliset seikat eivät muodostu esteeksi yleisesti leikkaussalitoimintaa palvelevan uuden teknologian osalta.

Klinikamme edeltävä professori tapasi kuvailla neurokirurgiaa ”kovaksi kontaktuurheiluksi”. Voidaan kysyä, tuovatko nykypäivän eksoskoopit lajiin myös ”elektronisen urheilun” piirteitä. Kirurgille esitettävän informaation määrä leikkausnäkyvässä lisääntyy tulevaisuudessa muun muassa lisätyn todellisuuden sovelusten kautta, ja käyttöliittymä äylaseineen voi lähestyä videopelien tai futurististen elokuvien skenaarioita (38,39). Visioissa kaikista digitaalisten katselulaitteista yhdessä kehittyvä vastavuoroinen assistentti, joka aktiivisesti myös

Ydinasiat

- ▶ 3D-eksoskoopit ovat uusi digiajan kirurgian visualisoinnin teknologia.
- ▶ Leikkausmikroskooppeihin verrattuna eksoskoopit tuovat neurokirurgiassa etuja kuvanlaatuun ja työergonomiaan.
- ▶ Eksoskoopit soveltuvat laaja-alaisesti neurokirurgisten sairauksien hoitoon.
- ▶ Todennäköisesti eksoskoopit syrjäyttävät tulevaisuudessa leikkausmikroskoopit.

analysoi kuvainformaatiota (leikkauksen vaihe, anatomiset rakenteet) ja antaa neuvoja kirurgille tai varoittaa uhkaavista vaaranpaikoista, siten jopa helpottaen kouluttavien seniorien työtä ja parantaen potilasturvallisuutta (40).

Lopuksi

Eksoskooppien käyttöönotto on suhteellisen nopean oppimisjakson jälkeen suoraviivaista. Osin subjektiiviset muuttujat, kuten hyvä kuvanlaatu ja parantunut työergonomia, on raportoitu eksoskoopin eduiksi. Kliinissä potilas-sarjoissa leikkaustulokset vertautuvat laadullisesti ja turvallisuuden kannalta mikroskoopilla toimimiseen, mutta tutkimusta tarvitaan lisää. Jatkossa eksoskooppeja hyödynnetään yhä enemmän neurokirurgiassa ja muillakin kirurgian aloilla. ■

VILLE NURMINEN, LKT, erikoislääkäri
HUS neurokirurgia, Neurokeskus; Helsingin yliopisto

RAHUL RAJ, dosentti, erikoislääkäri
HUS neurokirurgia, Neurokeskus; Helsingin yliopisto

MARTIN LEHECKA, dosentti, osastonylilääkäri
HUS neurokirurgia, Neurokeskus; Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET
Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia.

VASTUUTOIMITTAJA
Tuomas Mirtti

KIRJALLISUUTTA

1. Oertel JM, Burkhardt BW. Vitom-3D for exoscopic neurosurgery: initial experience in cranial and spinal procedures. *World Neurosurg* 2017;105:153–62.
2. Langer DJ, White TG, Schulder M, ym. Advances in intraoperative optics: a brief review of current exoscope platforms. *Oper Neurosurg* 2020;19(1):84–93.
3. Hafez A, Haeren R, Huhtakangas J, ym. 3D exoscopes in experimental microanastomosis: a comparison of different systems. *Life* 2023;13:584.
4. Rossmann T, Veldeman M, Nurminen V, ym. 3D Exoscopes are noninferior to operating microscopes in aneurysm surgery: comparative single-surgeon series of 52 consecutive cases. *World Neurosurg* 2023;170:e200–13.
5. Muhammad S, Lehecka M, Niemelä M. Preliminary experience with a digital robotic exoscope in cranial and spinal surgery: a review of the Synaptive Modus V system. *Acta Neurochir (Wien)* 2019;161:2175–80.
6. Abramovic A, Demetz M, Kriger A, ym. Surgeon's comfort: the ergonomics of a robotic exoscope using a head-mounted display. *Brain Spine* 2021;2:100855.
7. Schupper AJ, Eskandari R, Kosnik-Infinger L, ym. A multicenter study investigating the surgeon experience with a robotic-assisted exoscope as part of the neurosurgical armamentarium. *World Neurosurg* 2023;173:e571–7.
8. Della Pepa GM, Mattogno P, Menna G, ym. A Comparative analysis with exoscope and optical microscope for intraoperative visualization and surgical workflow in 5-aminolevulinic acid–guided resection of high-grade gliomas. *World Neurosurg* 2023;170:133–7.
9. Lavé A, Gondar R, Demetriades AK, ym. Ergonomics and musculoskeletal disorders in neurosurgery: a systematic review. *Acta Neurochir (Wien)* 2020;162:2213–20.
10. Shimizu T, Toyota S, Nakagawa K, ym. Retrosigmoid approach in the supine position using ORBEYE: a consecutive series of 14 cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2020;61:55–61.
11. Gabrovsky N, Petrov M, Ilkov P, ym. Subjective workload measurement of the transition from a conventional operative microscope to a robotic digital microscope. A pilot study. *Brain Spine* 2022;2:100928.
12. Murakami T, Toyota S, Nakagawa K, ym. Midline suboccipital approach to a vertebral artery–posterior inferior cerebellar artery aneurysm from the rostral end of the patient using ORBEYE. *Surg Neurol Int* 2022;13:87.
13. Veldeman M, Rossmann T, Huhtakangas J, ym. Three-dimensional exoscopic versus microscopic resection of vestibular schwannomas: a comparative series. *Oper Neurosurg* 2023;24:507–13.
14. Haeren R, Hafez A, Lehecka M. Visualization and maneuverability features of a robotic arm three-dimensional exoscope and operating microscope for clipping an unruptured intracranial aneurysm: video comparison and technical evaluation. *Opera Neurosurg* 2022;22:28–34.
15. Muscas G, Battista F, Boschi A, ym. A single-center experience with the Olympus ORBEYE 4K-3D exoscope for microsurgery of complex cranial cases: technical nuances and learning curve. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2021;82:484–9.
16. Layard Horsfall H, Mao Z, Koh CH, ym. Comparative learning curves of microscope versus exoscope: a preclinical randomized crossover noninferiority study. *Front Surg* 2022;9:920252.
17. Datta R, Chon SH, Dratsch T, ym. Are gamers better laparoscopic surgeons? Impact of gaming skills on laparoscopic performance in “Generation Y” students. *PLoS One* 2020;15:e0232341.
18. Read JCA, Bohr I. User experience while viewing stereoscopic 3D television. *Ergonomics* 2014;57:1140–53.
19. Montemurro N, Scerrati A, Ricciardi L, ym. The exoscope in neurosurgery: an overview of the current literature of intraoperative use in brain and spine surgery. *J Clin Med* 2021;11:223.
20. Kwan K, Schneider JR, Du V, ym. Lessons learned using a high-definition 3-dimensional exoscope for spinal surgery. *Oper Neurosurg* 2019;16:619–25.
21. Motov S, Bonk MN, Krauss P, ym. Implementation of a three-dimensional (3D) robotic digital microscope (AEOS) in spinal procedures. *Sci Rep* 2022;12:22553.
22. Hines K, Hughes LP, Franco D, ym. Exoscope improves visualization and extent of hippocampal resection in temporal lobectomy. *Acta Neurochir* 2023;165:259–63.
23. Ricciardi L, Chaichana KL, Cardia A, ym. The exoscope in neurosurgery: an innovative “point of view”: A systematic review of the technical, surgical, and educational aspects. *World Neurosurg* 2019;124:136–44.
24. Calloni T, Roumy LG, Cinalli MA, ym. Exoscope as a teaching tool: a narrative review of the literature. *Front Surg* 2022;9:878293.
25. Tamura R, Kuranari Y, Katayama M. A three-surgeon–six-hand operation using a 4K-3D Exoscope for neurological surgery: a case report. *Front Surg* 2022;9:866476.
26. Calloni T, Antolini L, Roumy LG, ym. Exoscope and operative microscope for training in microneurosurgery: a laboratory investigation on a model of cranial approach. *Front Surg* 2023;10:1150981.
27. Herlan S, Marquardt JS, Hirt B, ym. 3D Exoscope system in neurosurgery-comparison of a standard operating microscope with a new 3D exoscope in the Cadaver lab. *Oper Neurosurg* 2019;17:518–24.
28. Hafez A, Elsharkawy A, Schwartz C, ym. Comparison of conventional microscopic and exoscopic experimental bypass anastomosis: a technical analysis. *World Neurosurg* 2020;135:e293–9.
29. Hafez A, Haeren RHL, Dillmann J, ym. Comparison of operating microscope and exoscope in a highly challenging experimental setting. *World Neurosurg* 2021;147:e468–75.
30. Zhang Z, Feng Y, Lu X, ym. Microvascular anastomosis in a challenging setting using a 4 K three-dimensional exoscope compared with a conventional microscope: an in vivo animal study. *Front Surg* 2022;9:1021098.
31. Yao Y, Xiong C, Wei T, ym. Three-dimensional high-definition exoscope (Kestrel View II) in anterior cervical discectomy and fusion: a valid alternative to operative microscope-assisted surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2021;163:3287–96.
32. Keric N, Krenzlin H, Kurz E, ym. Evaluation of 3D robotic-guided exoscopic visualization in microneurosurgery. *Front Surg* 2022;8:791427.
33. Rotermund R, Regelsberger J, Osterhage K, ym. 4K 3-dimensional video microscope system (orbeye) for transsphenoidal pituitary surgery. *Acta Neurochir* 2022;163:2097–106.
34. Rösler J, Georgiev S, Roethe AL, ym. Clinical implementation of a 3D4K-exoscope (Orbeye) in microneurosurgery. *Neurosurg Rev* 2022;45:627–35.
35. Baron RB, Lakomkin N, Schupper AJ, ym. Postoperative outcomes following glioblastoma resection using a robot-assisted digital surgical exoscope: a case series. *J Neurooncol* 2020;148:519–27.
36. Pantel T, Drexler R, Göttische J, ym. Single-center experience using a 3D4K digital operating scope system for aneurysm surgery. *Oper Neurosurg* 2022;22:433–9.
37. Srinivasan VM, Shlobin NA, Karahalios K, ym. Adoption of advanced microneurosurgical technologies: an international survey. *World Neurosurg* 2022;157:e473–83.
38. Boaro A, Moscolo F, Feletti A, ym. Visualization, navigation, augmentation. The ever-changing perspective of the neurosurgeon. *Brain Spine* 2022;2:100926.
39. Matsui C, Banda CH, Okada Y, ym. Shaping the future of microsurgery: combination of exoscope and smart glasses. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2022;75:893–939.
40. Jumah F, Raju B, Nagaraj A, ym. Uncharted waters of machine and deep learning for surgical phase recognition in neurosurgery. *World Neurosurg* 2022;160:4–12.

Minna Ilmakunnas, Leena Koivusalo ja Marjatta Okkonen

Verensiirtoreaktiot

Verensiirron haittavaikutuksessa on useimmiten kyse elimistön reaktiosta vierasta biologista materiaalia kohtaan. Yleisin haittavaikutus on lievä allerginen tai kuumereaktio. Vakavat haitat, erityisesti hengenahdistusreaktiot ja viivästyneet hemolyytit, ovat kuitenkin huomattavasti raportoitua yleisempiä. Haittavaikutukseen sopivat oireet voivat johtua verensiirron sijaan myös potilaan sairaudesta. Toisaalta kaikkien verensiirron aikana tai pian sen jälkeen esiintyvien uusien oireiden yhteydessä tulee pitää mielessä mahdollinen haittavaikutus. Haittoja voi aiheuttaa myös väärä verensiirto, joka johtuu yleensä virheelisistä tai huolimattomasta toiminnasta potilaan tunnistamisessa tai valmisteen tarkistamisessa. Oman sairaalan verikeskus on hoitoyksiköiden ensisijainen yhteistyötaho haittavaikutusten jatkoselvittelyssä. Veripalvelun veriturvatoimisto ilmoittaa vakavat haittavaikutukset ja vaaratilanteet Fimealle sekä laatii haittatapahtumista lausunnot sairaaloille.

Verensiirto poikkeaa merkittävästi läkehoidosta, koska verensiirrossa potilas altistuu yhdestä tai useammasta luovuttajasta peräisin olevalle biologiselle materiaalille. Punasolu- ja trombosyyttivalmisteet sisältävät solujen lisäksi hieman luovuttajien plasmaa. Suomessa käytössä oleva jääplasma OctaplasLG on puolestaan noin tuhannen luovuttajan sekoitetusta plasmasta valmistettu lääkevalmiste. Kaikkien verivalmisteiden siirtoon voi liittyä haittavaikutuksia. Vaikka ne ovat suhteellisen harvinaisia ja yleensä lieviä, niihin tulee aina varautua verensiirron yhteydessä.

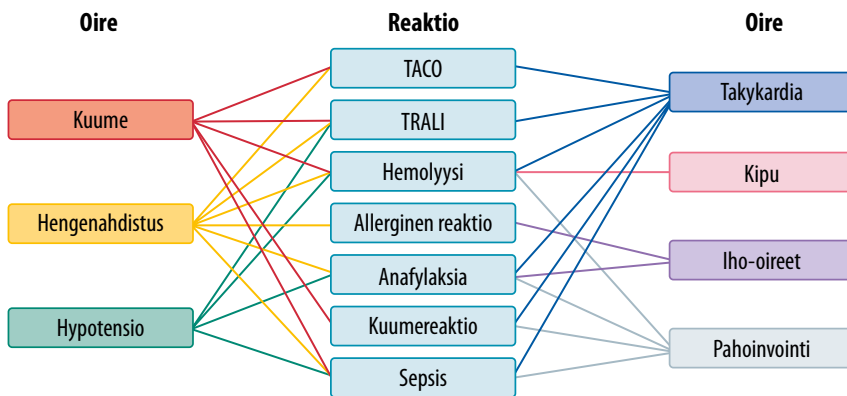
Verensiirtoreaktio eli haittavaikutus tarkoittaa verensiirron yhteydessä syntyvää odottamatonta reaktiota, joka voi vaihdella lievästä vakavaan ja ilmetä välittömästi tai viiveellä (TAULUKKO 1). Verensiirtoreaktioita esiintyy noin 1 %:ssa verensiirroista (1,2). Haittojen mielletään usein liittyvän verivalmisteeseen, mutta valmisteissa on harvoin laadullista vikaa. Veripalvelulaitostoimintaa säädellään ja valvotaan tarkoin valmisteiden laadun takuun saamiseksi. Haittavaikutuksissa onkin yleensä kyse potilaan elimistön reaktiosta vierasta biologista materiaalia kohtaan. Tarkkaa syytä reaktioihin ei useimmiten saada selville, ja haittaoireet liittyvät yleensä yksittäiseen verivalmisteeseen.

TAULUKKO 1. Haittavaikutusten luokittelu (International Society of Blood Transfusion, ISBT).

Lievä	Odottamaton reaktio, joka ei kuitenkaan aiheuta potilaalle hengenvaaraa, uutta sairautta tai muuten pidennä hoitoa
Vakava	Odottamaton reaktio, joka voi johtaa sairaalahoidon pitkittymiseen, sairastumiseen, invaliditeettiin tai työkyvyttömyyteen tai äärimmäisen harvinaisissa tapauksissa olla tappava tai ihmishengen vaarantava
Akuutti	Haitta ilmenee verensiirron aikana tai 24 tunnin kuluessa verensiirrosta
Viivästyntynyt	Haitta ilmenee pääosin muutamien viikkojen kuluessa, mutta harvinaisissa tapauksissa haitta saattaa ilmetä vasta vuosia verensiirron jälkeen

Lisäksi potilaan perussairaudet, lääkitykset ja kliininen tilanne vaikuttavat haittavaikutusten ilmenemiseen.

Välittömästi verensiirron yhteydessä ilmaantuvat haittavaikutukset tunnistetaan varsin hyvin, mutta tuntien viiveellä ilmaantuvat huonommin. Osa haittavaikutuksista jäänee raportoimatta, koska ne saatetaan mieltää ”normaaleiksi” verensiirtoon liittyviksi reaktioiksi. Toisaalta potilaalla voi verensiirron aikaan esiintyä haittavaikutukseen sopivia oireita, jotka saattavat johtua myös muusta sairaudesta (KUV 1). Kaikkien verensiirron aikana tai vuorokauden kuluessa siitä esiintyvien uusien oi-



KUVA 1. Eri oireiden perusteella epäiltäviä verensiirtoreaktioita. TACO = verenkierron ylikuormitus, TRALI = akuutti keuhkovaurio.

reiden taustalta pitää kuitenkin erotusdiagnostisesti huomioida verensiirron haittavaikutus.

Myös erilaiset verivalmisteiden valintaan ja verensiirron toteutukseen liittyvät toimintatapavirheet, kuten väärä verensiirto, voivat aiheuttaa haittavaikutuksen. Haittatapahtumiksi voidaan määritellä myös tilanteet, joissa verensiirto viivästyy, potilas ei saa tarvitsemaansa verensiirtoa tai saa selvästi turhan verensiirron (3). Suomessa näitä toimintatapoihin liittyviä haittatapahtumia ei toistaiseksi seurata systemaattisesti.

Verensiirtoreaktioiden (TAULUKKO 2) ohella verensiirtoihin liittyy muitakin haittoja, kuten lisääntynyt alttius bakteeri-infektioille, eteisvärinälle, laskimotukoksille ja akuutille munuaisvauriolle. Verensiirto on useissa potilasryhmissä sairastavuuden, sairaalahoidon pitkittymisen ja kuolleisuuden itsenäinen riskitekijä (4). Verensiirron tulisikin aina perustua tarkkaan harkintaan. Yhdessä potilaan kanssa tulee punnita, voidaanko anemiaa hoitaa kiireettömässä tilanteessa muilla keinoilla (5).

Vakavat verensiirtoreaktiot ovat harvinaisia

Tyypillisiä haittavaikutuksia ovat erilaiset hengenahdistusreaktiot, hemolyttiset verensiirto-reaktiot ja eritasoiset allergiset ja kuumereaktiot. Yleisin haittavaikutus on lievä allerginen tai kuumereaktio (TAULUKKO 2). Vakavat haittavaikutukset ovat harvinaisia mutta todennäköisesti pitkälti alidiagnostoituja (1). Erityisesti

hengenahdistusreaktiot ja viivästyneet hemolyttiset reaktiot ovat huomattavasti luultua ja raportoitua yleisempiä (6,7). Verensiirtoreaktio johtaa kuolemaan äärimmäisen harvoin (1).

Harvinaisissa tapauksissa verensiirtoon voi liittyä käänteisshyljintäreaktio (TA-GVHD), posttransfuusiopurppura (PTP) tai virusinfektio. Käänteisshyljintäreaktio ja PTP ilmenevät tyypillisesti viikon-kuukauden kuluessa verensiirrosta, erilaiset virusinfektiot vasta vuosienkin päästä. Suomessa ei ole kahteenkymmeneen viime vuoteen todettu yhtään verivalmisteiden välityksellä tarttunutta virusinfektiota (8). Myös toistuviin verensiirtoihin liittyvä rautakuorma ja sen seuraukset voidaan lukea verensiirron myöhäisiksi haittavaikutuksiksi (1).

Vaikka lapsille siirretään verivalmisteita aikuisia harvemmin, sekä punasolu- että trombosyyttisiirtoihin liittyvät haittavaikutukset ovat lapsilla merkittävästi yleisempiä (9). Lapsilla korostuvat erityisesti allergiset ja kuumereaktiot, mutta myös akuutit hemolyttiset verensiirtoreaktiot ovat heillä tavallisempia. Vastasyntyneiden ja erityisesti keskosten verensiirtoihin liittyy myös lisääntynyt nekrotisoivan enterokoliitin (NEC) riski (10).

Hengenahdistusreaktiot

Hengenahdistus voi oireena liittyä lähes kaikkiin haittavaikutusreaktioihin (KUVA 1). Varsinaisia hengenahdistusreaktioita ovat verensiirtoon liittyvä verenkierron ylikuormitus

TAULUKKO 2. Verensiirtoreaktioiden yleisyys (1,7,23).

Tyyppi	Ajallinen yhteys verensiirtoon	Arvioitu yleisyys siirrettyä verivalmistetta kohti
Verenkierron ylikuormitus (TACO)	0–12 t	1:100–1:13 000
Akuutti keuhkovaurio (TRALI)	0–6 t	1:5 000–1:64 000
Hengenahdistus (TAD)	0–24 t	1:14 000–1:23 000
Akuutti hemolyysi	0–24 t	1:12 500–1:500 000
Viivästynyt hemolyysi	1–28 vrk	1:500–1:23 000
Lievä allerginen reaktio	0–4 t	1:300–1:1 500
Voimakas allerginen reaktio tai anafylaksia	0–1 t	1:12 500–1:50 000
Lievä kuumereaktio	0–4 t	1:100–1:1 000
Vaikea kuumereaktio tai epäily verivalmisteperäisestä sepsiksestä	0–4 t	1:20 000–1:500 000
Verenpaineen lasku	0–1 t	1:11 000–1:18 000

TAULUKKO 3. TACO- ja TRALI-kriteerit (11,19).

Verenkierron ylikuormitus (TACO)	Akuutti keuhkovaurio (TRALI)
Oireet alkavat 12 tunnin kuluessa verensiirrosta	Oireet alkavat 6 tunnin kuluessa verensiirrosta
Potilas täyttää kriteerin 1 tai 2 ja lisäksi täyttyy kaksi muuta kriteeriä (3–5). 1. Akuutti tai paheneva hengenahdistus, takypnea ja/tai desaturatio 2. Keuhkopöhö kliinisesti tai radiologisesti 3. Merkit verenkierron ylikuormituksesta (takykardia, hypertensio, kohonnut kaulalaskimopaine, perifeeriset turvotukset, keuhkokuivassa suurentunut sydänvarjo) 4. Merkit nestelastista (positiivinen nestetasapaino, painon lisääntyminen, suotuisa vaste diureettihoitoon) 5. Plasman proBNP-pitoisuuden suureneminen yli 1,5-kertaiseksi verensiirtoa edeltävästä arvosta	Tyyppi I TRALI (kaikkien kohtien tulee täytyä) – Potilaalla ei ARDS:n riskitekijöitä ¹ – Äkillisesti alkanut vaikea hengenahdistus – Hypoksemia (SpO ₂ < 90 % huoneilmalla) – Keuhkokuivassa molemminpuoliset keuhkopöhöön sopivat muutokset – Ei merkkejä verenkierron ylikuormituksesta (tai se ei yksistään selitä hypoksemiaa) Tyyppi II TRALI – Potilaalla ARDS:n riskitekijöitä tai taustalla lievä ARDS, joka pahenee verensiirron jälkeen – Hengitystilanne on ollut stabiili verensiirtoa edeltävät 12 tuntia – Kliiniset löydökset kuten tyyppi I TRALI:ssa
¹ Esimerkiksi pneumonia, sepsis, trauma, pankreatiitti, palovammat	
ARDS = aikuisen hengitysvajausoireyhtymä; SpO ₂ = ääreisveren happikylläisyys	

(transfusion-associated circulatory overload, TACO), akuutti keuhkovaurio (transfusion-related acute lung injury, TRALI) ja tarkemmin määrittelemätön hengenahdistus (transfusion associated dyspnea, TAD) (**TAULUKKO 3**).

TACO liittyy ensisijaisesti verensiirron aiheuttamaan sydämen ja verenkierron ylikuormitukseen, joka johtaa kardiogeeniseen keuhkopöhöön (11–14). TACO:n riskitekijöitä ovat sydämen tai munuaisten vajaatoiminta, verensiirtoa edeltävä nestelasti ja syvä anemia (13,14). Erityisen alttiita ovat iäkkäät ja pienipainoiset potilaat. Myös tulehdusreaktio liittyy TACO:n syntyyn, ja kolmanneksella potilasta keuhkopöhöoireisiin liittyykin kuumeilua

(15,16). Yleensä punasoluvalmisteisiin liittyvä TACO ilmenee jopa joka sadannessa verensiirrosta ja on selvästi alidiagnosoitu (**TAULUKKO 2**) (6).

TRALI:ssa hengenahdistus johtuu tulehdussellisella mekanismilla kehittyvästä keuhkopöhostä. TRALI:n on ajateltu syntyvän, kun verenluovuttajan plasmasta peräisin olevat valkosoluvasta-aineet aktivoivat neutrofiilejä, jotka puolestaan aiheuttavat keuhkovaurion. Nykyisin tunnetaan muitakin mekanismeja (17). TRALI vaatii usein hengityslaittehoitoa, ja siihen liittyy merkittävä kuolleisuus (18). TRALI on TACO:a huomattavasti harvinaisempi.

Sekä TACO:n että TRALI:n syntymekanis-

Ydinasiat

- ▶ Haittojen ehkäisemiseksi jokainen verensiirto on harkittava tarkkaan potilaan kokonaistilanne huomioiden.
- ▶ Samat oireet kuten kuume ja hengenahdistus voivat liittyä useisiin eri hättävaihtuksiin.
- ▶ Hengenahdistusreaktiot ovat luultua yleisempiä ja vaarallisempia hättävaihtuksia.
- ▶ Hättävaihtusten hoito on oireenmukaista.
- ▶ Hättävaihtukset ja vakavat vaaratilanteet ilmoitetaan oman alueen verikeskuksen kautta Veripalvelun veriturvatoimistoon.

mi on nykykäsitteiden mukaan monitekijäinen; potilaan sairaudet ja akuutti tilanne altistavat reaktiolle ja verivalmiste toimii laukaisevana tekijänä (14,17,19). Erotusdiagnosi hengenahdistusreaktioiden välillä voi olla vaikea. Lisäksi verensiirron ajankohtaan osuva hengenahdistus voi johtua muustakin syystä, joten kliinisen tilanteen huolellinen arviointi on tärkeää. TACO ja TRALI ovat yleisimpiä kuolemaan johtaneiden verensiirtoreaktioiden syytä (3).

Hengenahdistusreaktioiden hoito on oireenmukaista keinojen vaihdellessa happiläpistä hengityslaittehoitoon. TACO on ainakin osittain ehkäistävissä. Varsinkin riskipotilaille on tärkeää harkita jokaisen verivalmisteen tarve huolellisesti ja huolehtia riittävän hitaasta infuusionopeudesta. Diureetteja käytetään yleisesti TACO:n ehkäisemiseen, vaikka tutkimusnäyttö profylaktisen diureetin hyödyistä on ristiriitaista (20–22). TACO-epäilyn yhteydessä hyvä vaste diureettihoidon vahvistaa diagnosia (11).

Hemolytyttiset reaktiot

Hemolytyttiset verensiirtoreaktiot jaetaan akuutteihin ja viivästyneisiin (TAULUKOT 2 ja 4). Hemolyysin määrä ja kliiniset seuraukset vai-

televat vasta-aineen tyypin ja plasmapitoisuuden sekä epäsojivien punasolujen siirtomäärän mukaan. Hemolyysi voi tapahtua intravaskulaarisesti tai ekstravaskulaarisesti pernessä, maksassa ja luuytimessä. Intravaskulaarinen hemolyysi on tyyppillisesti akuutti ja aiheuttaa voimakkaat oireet. Ekstravaskulaarinen hemolyysi ilmenee useimmiten viiveellä ja lieväoireisena.

Vakava välitön hemolyysi johtuu yleensä ABO-epäsojivasta verensiirrosta (1,7,23). Viivästyneet hemolytyttiset reaktiot johtuvat puolestaan siitä, että potilaalle on aiemman verensiirron, kantasolusiirron, raskauden tai suonensisäisen huumeiden käytön seurauksena kehittänyt punasoluvasta-aineita, jotka ovat ajan myötä hiipuneet niin, ettei niitä todeta verensiirtoa edeltävässä vasta-aineseulonnessa. Antigeenikontaktin uusiutuminen johtaa immunologisen muistin kautta vasta-ainetuotannon uudelleenkäynnistymiseen ja hemolyysiin viikon–kahden kuluessa verensiirrosta (1,7,23,24). Suomessa verensiirtotiedot eivät toistaiseksi siirry Potilastiedon arkistoon (Kanta), joten tieto aiemmin todetuista punasoluvasta-aineista ei siirry itsestään hoitopaikasta tai tietojärjestelmästä toiseen, eikä verensiirtoon siksi aina välttämättä osata valita oikeanlaisia punasoluja.

Akuuttia intravaskulaarista hemolyysiä hoidetaan nesteytyksellä ja peruselintoimintoja tukemalla. Vähäoireinen viivästynyt hemolyysi vaatii harvoin hoitoa. Vaikeaoireisen viivästyneen hemolyysin hoitoon on käytetty komplementin estäjä ekulitsumabia, glukokortikoideja ja suoneen annettavaa immunoglobuliinia (IVIG) (1,24). Hemolyysin yhteydessä uusiin verensiirtoihin tulee suhtautua pidättäytyvästi hyperhemolyysin välttämiseksi. Hyperhemolyysissä myös potilaan omat punasolut alkavat hajota immunologisella mekanismilla (23,25).

Hemolyysi voi syntyä myös ei-immunologisella mekanismilla (1,7,23). Punasolut voivat hajota, jos niitä säilytetään liian kylmässä tai lämmitetään väärin. Mekaaninen rasitus, esimerkiksi punasolujen infuusoiminen kovalla paineella pienen kanyylin läpi, voi aiheuttaa hemolyysiä. Osmoottisen hemolyysin estämiseksi punasolujen kanssa samaan infuusiolinjaan saa tiputtaa vain isotonisia elektrolyyttiliuoksia.

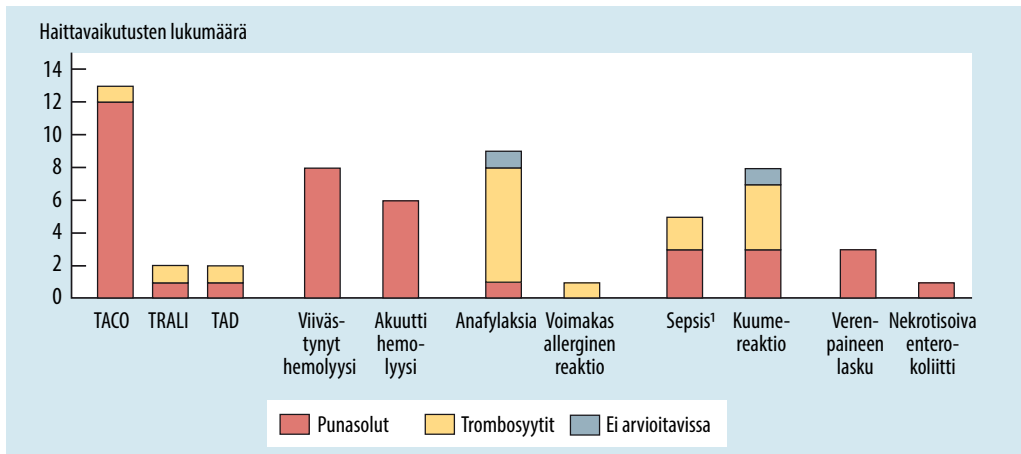
TAULUKKO 4. Toiminta yleisimpien verensiirron haittavaikutuksien yhteydessä.

Tutkimukset sairaalassa	Tutkimukset Veripalvelussa	Vaikutukset ¹
Verenkierron ylikuormitus (TACO)		
B-VsReakt ² Keuhkokuva, tarvittaessa sydämen kaikukuvaus pro-BNP	Verensiirtotutkimukset ³	Harkittava esilääkityksen (diureetti) tarve ennen verensiirtoa.
Akuutti keuhkovaurio (TRALI)		
B-VsReakt ² Keuhkokuva, tarvittaessa sydämen kaikukuvaus	Verensiirtotutkimukset ³ Luovuttajan HLA-vasta-ainetutkimus plasmasta Potilaan HLA-tyypitys DNA-näytteestä	Luovutuskielto verenluovuttajalle, jos löydökset sopivat TRALI:in. Rinnakkaisvalmisteet jäljitetään ja poistetaan jakelusta.
Hengenahdistus (TAD)		
B-VsReakt ² Muiden syiden ja haittavaikutusreaktioiden poissulkeminen	Verensiirtotutkimukset ³	–
Akuutti ja viivästynyt hemolyyysi		
B-VsReakt ² B-PVKT, P-LD, P-Haptog, P-Krea, P-Bil, P-Bil-Kj, P-Hb, U-Hb-O, E-Coomb-O ja hyyytymishäiriötä epäiltäessä P-TT tai P-TT-INR, P-APTT, P-Fibr	Verensiirtotutkimukset ³	Useimmiten jatkossa potilaan fenotyypin mukaiset punasoluvalmisteet.
Lievä allerginen reaktio		
Tutkimuksia ei tarvita	Syitä ei pystytä selvittämään tutkimuksilla	Toistuvien allergisten reaktioiden yhteydessä harkittava esilääkityksen (antihistamiini ja glukokortikoidi) tarve ennen verensiirtoa.
Voimakas allerginen reaktio tai anafylaksia		
B-VsReakt ² P-IgA- tai S-IgA-pitoisuus ennen verensiirtoa otetusta näytteestä. Jos tulos on alle menetelmän toteamisrajan, otetaan näyte IgA-puutostutkimusta varten	Verensiirtotutkimukset ³ Veripalvelu teettää IgA-puutostutkimukset alihankintana	Esilääkitys ennen verensiirtoa. Jos potilaalla toistuvia voimakkaita allergisia reaktioita tai IgA-puutos ja anti-IgA-vasta-aineita, Veripalvelu suosittelee kiireettömiin verensiirtoihin pestyjä verivalmisteita (Huom! pitkä toimitusaika).
Lievä kuumereaktio		
B-VsReakt ²	Verensiirtotutkimukset ³	Näyttö parasetamolien hyödyistä kuumereaktioiden estossa ristiriitaista, voidaan harkita toistuvien kuumereaktioiden yhteydessä.
Vakava kuumereaktio tai verivalmisteperäisen sepsiksen epäily		
B-VsReakt ² B-PVKT, P-CRP, veriviljely	Verensiirtotutkimukset, verivalmisteen bakteeriviljelyt ja tarvittaessa mahdolliset laji- ja resistenssimääritykset sekä muut lisätutkimukset	Rinnakkaisvalmisteet jäljitetään, poistetaan jakelusta ja viljellään. Toistuvien vakavien kuumereaktioiden yhteydessä voidaan harkita HLA-vasta-ainetutkimusta potilaan plasmasta.
Verenpaineen lasku		
B-VsReakt ² Muiden syiden ja haittavaikutusreaktioiden poissulkeminen	Verensiirtotutkimukset ³	–

¹Veripalvelu antaa aina verensiirtosuosituksen osana haittavaikutuslausuntoa. Lausunnon perusteella hoitava lääkäri päivittää verensiirto-ohjeet ja potilastietojärjestelmän riskitiedot, verikeskus päivittää ohjeet verensiirtojärjestelmään.

²B-VsReakt-lyhenteellä tarkoitetaan haittavaikutusnäytteitä eli verensiirron jälkeen otettavia 2 x 7 ml:n EDTA-näytteitä. Tutkimustunnus vaihtelee sairaaloittain: esim. B-Xkompl, B-VsReakt tai B-VaraSPR.

³Veripalvelussa uusittavat verensiirtotutkimukset sisältävät veriryhmätarkistuksen, vasta-aineseulonnan ja tarvittaessa vasta-ainetunnistuksen, sopivuuskokeen verensiirtoreaktion aiheuttaneella punasoluyksiköllä, suorat Coombsin kokeet potilasnäytteestä ja verensiirtoreaktion aiheuttaneesta punasoluyksiköstä. Haittavaikutusilmoitus toimii tutkimusten lähetteenä.



KUVA 2. Punasolu- ja trombosyyttivalmisteiden aiheuttamat vakaviksi luokitellut ja viranomaiselle varmennetut haittavaikutukset valmisteittain vuosilta 2020–2022 (8).

TACO = verenkierron ylikuormitus, TRALI = akuutti keuhkovaurio, TAD = hengenahdistus

¹Sepsiksistä kolme on luokiteltu epätodennäköiseksi ja kaksi mahdolliseksi.

Kuumereaktiot

Lievä kuumereaktio on tavanomaisin verensiirtoihin liittyvä haittavaikutus (**TAULUKKO 2**). Se saattaa johtua esimerkiksi potilaan HLA-vastaaineista. Vakavien kuumereaktioiden yhteydessä tulee muistaa verivalmisteperäisen sepsiksen mahdollisuus (1). Kuumereaktioiden hoito on oireenmukaista. Parasetamolia ei kuitenkaan suositella käytettäväksi rutiinimaiseen kuume-reaktioiden ehkäisyyn (2,7,26).

Kuume voi oireena liittyä lähes kaikkiin haittavaikutusreaktioihin, joten kuumeilun yhteydessä on syytä tarkkailla potilasta muiden oireiden varalta ja sulkea pois vakavammat verensiirtoreaktiot (**KUVA 1**). Tämän vuoksi lievänkin kuumereaktion jälkeen suositellaan haittavaikutustutkimuksien tekemistä (**TAULUKKO 4**).

Allergiset reaktiot

Allergisten reaktioiden kirjo ulottuu lievästä paikallisoireista vaikeisiin anafylaktisiin reaktioihin (**TAULUKKO 2**). Lievän allergisen reaktion aiheuttaja jää useimmiten epäselväksi, mutta allergiset reaktiot ovat yleisempiä potilailla, joilla on atopiatapumus (26,27). Vakavan allergisen reaktion taustalla voivat olla luovuttajan plasman allergeenit tai hajonneiden verisolujen jäänteet. Potilaalla voi myös olla allergisen

reaktion laukaisevia vasta-aineita luovuttajan plasmaproteiineja, esimerkiksi IgA:ta, hapto-globiinia tai komplementtiproteiini C4:ää, kohtaan (1,27).

Allergisten reaktioiden hoito on oireenmukaista. Anafylaksia hoidetaan adrenaliinilla ja parenteraalisella glukokortikoidilla. Allergisten reaktioiden ehkäiseminen rutiinimaisesti annettavalla antihistamiinilla tai glukokortikoidilla on tehotonta (26,28). Toistuvien vakavien allergisten reaktioiden yhteydessä potilas saattaa kuitenkin hyötyä esilääkityksestä tai pestyjen verivalmisteiden käytöstä. IgA-puutoksessa suositellaan pestyjä verivalmisteita vain, kun potilaalla on anti-IgA-vasta-aineita (**TAULUKKO 4**).

Haittavaikutukset Suomessa

Suomen Punaisen Ristin Veripalvelu toimitti vuonna 2022 Suomen sairaaloihin noin 202 000 verivalmistetta; 173 000 punasolu- ja 29 000 trombosyyttivalmistetta. Veripalvelun veriturvatoimistoon ilmoitettiin yhteensä 294 verensiirtoreaktiota (8). Aiempaan tapaan tavallisimpia haittavaikutuksia olivat lievät kuumereaktiot (178 kpl, 60 %) ja lievät allergiset reaktiot (34 kpl, 12 %). Haittavaikutuksista 19 luokiteltiin vakaviksi: TACO (4 kpl), akuutti hemolyyttinen reaktio (4 kpl), viivästynyt

hemolyyttinen reaktio (3 kpl), anafylaksia (2 kpl), TRALI (2 kpl), vakava kuumereaktio (2 kpl), TAD (1 kpl) ja sepsis (1 kpl).

Vuosina 2020–2022 veriturvatoimistoon ilmoitetuista haittavaikutuksista 58 luokiteltiin vakavaksi (KUVA 2). Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia kolmen vuoden seurantajaksolla olivat hemolyytit (akuutit ja viivästyneet yhteensä 14 kpl), TACO (13 kpl) ja anafylaksia (9 kpl).

Veripalvelu toimitti vuonna 2022 sairaaloihin lisäksi noin 28 000 OctaplasLG-jääplasma-valmistetta. Koska kyseessä on lääkevalmiste, OctaplasLG:hen liittyvät haittavaikutukset tilastoi Fimea. OctaplasLG:n aiheuttamia haittoja, pääosin allergisia reaktiota, ilmoitetaan vuosittain kymmenkunta (ylilääkäri Tiina Karonen, henkilökohtainen tiedonanto). Valtaosassa tapauksista potilas on saanut lisäksi muita veri-valmisteita, joten haittavaikutuksen syy-yhteys OctaplasLG:hen jää usein epävarmaksi.

Väärä verensiirto ja verensiirron vaaratilanteet

Väärästä verensiirrosta on kyse, kun verensiirto ei täytä esimerkiksi potilaalle annettuja verensiirtomääryksiä tai potilas saa toiselle potilaalle tarkoitetun valmisteen. Veriturvatoimistoon ilmoitetaan vuosittain useita vääriä verensiirtoja, joista vakavimpia ovat ABO-epäsopivat siirrot. Näissä tapauksissa on käytännössä aina kyse siitä, että potilasta ei ole tunnistettu asianmukaisesti ennen verensiirtoa.

Muita väärän verensiirron syitä ovat esimerkiksi verivalmisteen tai sopivuuskokeen vanheneminen ennen verensiirtoa ja potilaan vasta-aineiden tai erikoisverivalmisteiden tarpeen huomiotta jääminen. Väärä verensiirto ei välttämättä johda haittavaikutusoireisiin, mutta pahimmassa tapauksessa seurauksena voi olla potilaan menehtyminen (29).

Vakava vaaratilanne on mikä tahansa verensiirtoketjussa tapahtunut virhe tai läheltä piti-tilanne, joka olisi voinut toteutuessaan johtaa samanlaisiin seurauksiin kuin vakava haittavaikutus (TAULUKKO 1). Veriturvatoimistoon on ilmoitettu viime vuosina vakavia vaaratilanteita, joissa verensiirtojen lakisäiteinen jäljitettävyy-

(Veripalvelulaki 2005/197) on vaarantunut tai se ei toteudu virheettömästi (Veriturvatoimisto, suullinen tiedonanto).

Lievemmat vaaratilanteet ilmoitetaan ensisijaisesti hoitoyksiköiden omiin järjestelmiin, eikä niiden määrästä ole tarkkaa tietoa. Veriturvatoimiston tiedossa ovat vain yhden alueen HaiPro-ilmoitukset. Hoitoyksiköissä vaaratilanteet liittyivät yleensä puutteelliseen verensiirtoon varautumiseen ja verensiirtotutkimusten tilaamiseen, laboratoriossa puolestaan verinäytteiden käsittelyyn, analytiikkaan ja kuljetukseen (8).

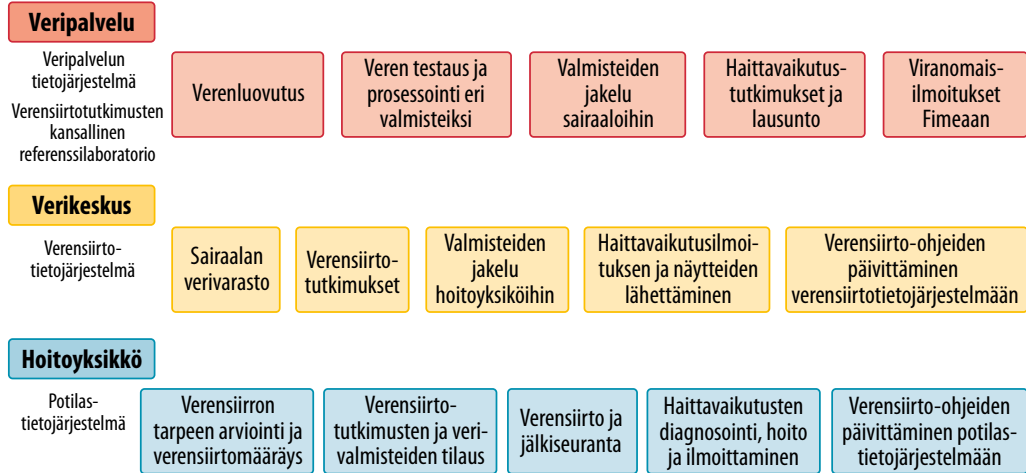
Väärän verensiirron ja vaaratilanteiden juurisyyt on tärkeää selvittää, jotta vastaavat tilanteet voidaan jatkossa välttää. Selvitysten tarkoituksena ei ole etsiä syyllisiä, vaan kehittää toimintatapoja ja parantaa potilasturvallisuutta.

Miten toimia haittavaikutustilanteessa?

Jos potilas alkaa oireilla verensiirron yhteydessä, siirto keskeytetään ja varmistetaan, että valmiste on tarkoitettu kyseiselle potilaalle. Mahdollisesti ristiin vaihtuneen valmisteen siirto toiselle potilaalle estetään.

Hoitavan lääkärin vastuulla on selvittää, mistä haittavaikutuksesta voisi olla kysymys tai liittyvätkö oireet ja löydökset potilaan muuhun sairauteen (KUVA 1 ja TAULUKKO 4). Tapahtuma pitää kirjata potilaskertomukseen. Kirjauksessa on hyvä pyrkiä ottamaan kantaa myös siihen, miten todennäköisesti potilaan oireet liittyvät verensiirtoon.

Sairaalan verikeskus on hoitoyksiköiden ensisijainen yhteistyötaho, joka neuvoo haittavaikutuksen selvittelyssä (KUVA 3). Myös Veripalvelun veriturvatoimistoa tai takapäivystävää lääkärinä voi konsultoida. Ilmoitus verensiirron haittavaikutuksesta kannattaa tehdä mahdollisimman pikaisesti oman sairaalan verikeskukseen, jotta verikeskus pystyy huomioimaan haittavaikutuksen potilaan tulevissa verensiirroissa. Nopeasti toimittaessa myös verensiirtoa edeltävät verinäytteet ja valmiste ovat käytettävissä tarvittaviin jatkotutkimuksiin. Verikeskus toimittaa haittavaikutusilmoituksen edelleen Veripalveluun, missä verenluovuttajan koko-



KUVA 3. Verensiirtoketju.

verestä tehdyt muut valmisteet vedetään tarvittaessa pois potilaskäytöstä. Harvinaisissa tapauksissa verenluovuttajia asetetaan luovutuskieltoon.

Punasoluvalmisteiden aiheuttamissa haittavaikutuksissa verensiirtotutkimukset uusitaan sopivuuskoeinäytteestä, valmisteiden sopivuuskoejäakkeista ja verensiirron jälkeen otetuista haittanäytteistä (TAULUKKO 4). Verensiirtotutkimuksia ei uusita trombosyyttivalmisteisiin liittyvissä haittavaikutuksissa. Korkean kuumeen yhteydessä näytteiden lisäksi verivalmistepussit toimitetaan Veripalveluun mikrobiologisiin tutkimuksiin. Varminta on palauttaa kaikki potilaalle haittavaikutuksen yhteydessä siirretyt valmisteet tai niiden jäänteet verikeskukseen, joka tarvittaessa lähettää ne edelleen Veripalveluun.

Veriturvatoimisto ilmoittaa vakavat haittavaikutukset ja vaaratilanteet veripalvelutoimintaa valvovalle viranomaiselle Fimealle ja laatii kaikista haittatapahtumista lausunnot sairaaloille. Lausunnon perusteella hoitava lääkäri päivittää verensiirto-ohjeet ja potilastietojärjestelmän riskitiedot, verikeskus päivittää ohjeet verensiirtojärjestelmään.

Hoitoyksikössä on syytä pohtia jälkikäteen, ovatko toimintatavat myötävaikuttaneet haittavaikutuksen syntyyn. Olisiko haittavaikutukselta esimerkiksi voitu välttyä siirtämällä potilaalle yksi verivalmiste kahden sijaan? On myös hyvä arvioida, miten tilanteen hoitamisessa kokonaisuutena onnistuttiin.

Lopuksi

Verensiirron aikana tai sen jälkeen ilmaantuvat oireet vaativat aina huomiointia ja syyn selvittämistä. Kyseessä voi olla verensiirron haittavaikutus, mutta yhtä lailla potilaan muut sairaudet voivat aiheuttaa vastaavia oireita, joiden yhteys verensiirtoon on vain ajallinen. Toisaalta potilaan saamat verensiirrot tulisi huomioida uusien oireiden tai löydösten erotusdiagnostiikassa, sillä osa haittavaikutuksista ilmenee viiveellä.

Verensiirtoa käytetään usein rutiinimaisesti laboratoriotuloksen korjaamiseen, vaikka muilla hoitokeinoilla saavutettaisiin potilaan kannalta vähintään yhtä hyvä lopputulos. Varsinaisten haittavaikutusreaktioiden lisäksi verensiirrot altistavat lisääntyneelle sairastavuudelle ja kuolleisuudelle. Tämän vuoksi jokainen verensiirto tulee harkita tarkoin potilaan kokonaistilanne huomioiden. ■

MINNA ILMAKUNNAS, LT, anesthesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri, verensiirtolääketieteen lisäkoulutus
 HUS Leikkaus- ja tehohoitokeskus, Meilahden tornisairaala
 HUS Diagnostiikkakeskus, HUSLAB Meilahden verikeskus
 Suomen Punainen Risti, Veripalvelu

LEENA KOIVUSALO, SH, TtM, tuoteturva-asiantuntija,
 Suomen Punainen Risti, Veripalvelu

MARJATTA OKKONEN, LT, anesthesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri, tehohoitolääketieteen lisäkoulutus, EDIC
 Suomen Punainen Risti, Veripalvelu

VASTUUTOIMITTAJA
 Seppo Meri

KIRJALLISUUTTA

1. Abdallah R, Rai H, Panch SR. Transfusion reactions and adverse events. *Clin Lab Med* 2021;41:669–96.
2. Ackfeld T, Schmutz T, Guechi Y, ym. Blood transfusion reactions – a comprehensive review of the literature including a Swiss perspective. *J Clin Med* 2022;11:2859.
3. Narayan S, Baker P, Bellamy M, ym. The 2021 annual SHOT report. Manchester: Serious Hazards of Transfusion (SHOT) 2022. <https://shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/SHOT-REPORT-2021-FINAL-bookmarked-V3-November.pdf>.
4. Meybohm P, Richards T, Isbister J, ym. Patient blood management bundles to facilitate implementation. *Transfus Med Rev* 2017;31:62–71.
5. Shander A, Hardy JF, Ozawa S, ym. A Global definition of patient blood management. *Anesth Analg* 2022;135:476–88.
6. Hendrickson JE, Roubinian NH, Chowdhury D, ym. Incidence of transfusion reactions: a multicenter study utilizing systematic active surveillance and expert adjudication. *Transfusion* 2016;56:2587–96.
7. Goel R, Tobian AAR, Shaz BH. Noninfectious transfusion-associated adverse events and their mitigation strategies. *Blood* 2019;133:1831–9.
8. Veriturvaraportti 2022. Vantaa: Suomen Punaisen Ristin Veripalvelu 2023. www.veripalvelu.fi/uploads/2023/05/veriturvaraportti-2022.pdf.
9. Wang Y, Sun W, Wang X, ym. Comparison of transfusion reactions in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer* 2022;69:e29842.
10. Khashu M, Dame C, Lavoie PM, ym. Current understanding of transfusion-associated necrotizing enterocolitis: review of clinical and experimental studies and a call for more definitive evidence. *Newborn (Clarksville)* 2022;1:201–8.
11. van den Akker TA, Grimes ZM, Friedman MT. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Am J Clin Pathol* 2021;156:529–39.
12. Bosboom JJ, Klanderma RB, Migdady Y, ym. Transfusion-associated circulatory overload: a clinical perspective. *Transfus Med Rev* 2019;33:69–77.
13. Grey S, Bolton-Maggs P. Pulmonary complications of transfusion: changes, challenges, and future directions. *Transfus Med* 2020;30:442–9.
14. Bulle EB, Klanderma RB, Pendergrast J, ym. The recipe for TACO: a narrative review on the pathophysiology and potential mitigation strategies of transfusion-associated circulatory overload. *Blood Rev* 2022;52:100891.
15. Andrzejewski C Jr, Popovsky MA, Stec TC, ym. Hemotherapy bedside biovigilance involving vital sign values and characteristics of patients with suspected transfusion reactions associated with fluid challenges: can some cases of transfusion-associated circulatory overload have proinflammatory aspects? *Transfusion* 2012;52:2310–20.
16. Parmar N, Pendergrast J, Lieberman L, ym. The association of fever with transfusion-associated circulatory overload. *Vox Sang* 2017;112:70–8.
17. Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2019;133:1840–53.
18. Looney MR, Roubinian N, Gajic O, ym. Prospective study on the clinical course and outcomes in transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med* 2014;42:1676–87.
19. Vlaar APJ, Toy P, Fung M, ym. A consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2019;59:2465–76.
20. Sarai M, Tejani AM. Loop diuretics for patients receiving blood transfusions. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD010138.
21. Photia A, Traivaree C, Monsereenusorn C, ym. Clinical usefulness of furosemide to prevent volume overload among children and young adults with transfusion-dependent thalassemia: a randomized, open-label, crossover study. *J Blood Med* 2020;11:503–13.
22. Klanderma RB, Bosboom JJ, Veelo DP, ym. Prophylactic furosemide to prevent transfusion-associated circulatory overload: a randomized controlled study in rats. *Sci Rep* 2022;12:12127.
23. Panch SR, Montemayor-Garcia C, Klein HG. Hemolytic transfusion reactions. *N Engl J Med* 2019;381:150–62.
24. Hendrickson JE, Fasano RM. Management of hemolytic transfusion reactions. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021;2021:704–9.
25. Jacobs JW, Stephens LD, Allen ES, ym. Epidemiological and clinical features, therapeutic strategies and outcomes in patients with hyperhaemolysis: a systematic review. *Br J Haematol* 2023;201:1025–32.
26. Ning S, Solh Z, Arnold DM, ym. Premedication for the prevention of nonhemolytic transfusion reactions: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2019;59:3609–16.
27. Yasui K, Matsuyama N, Takihara Y, ym. New insights into allergic transfusion reactions and their causal relationships, pathogenesis, and prevention. *Transfusion* 2020;60:1590–601.
28. Yu S, Gao Y, Walline JH, ym. Role of anti-allergic agents on attenuating transfusion reactions in adults: a systematic review and meta-analysis. *Transfus Apher Sci* 2021;60:103041.
29. Hoikka M, Mäenpää S, Koivusalo L, ym. Tieto vasta-aineista ei siirtynyt – vakava hemolyttinen verensiirtoreaktio. *Suom Lääkäril* 2023;78:e36030.

SIDONNAISUUDET

Minna Ilmakunnas: Apuraha (GE Healthcare Finland)

Leena Koivusalo: Ei sidonnaisuuksia

Marjatta Okkonen: Ei sidonnaisuuksia

Juho Vanhatalo, Olli J. Heinonen, Matti Waris ja Olli Ruuskanen

Urheilijan COVID-19

COVID-19-infektio on ollut monenlainen haaste urheilijoille. Tautia ei kuitenkaan ole esiintynyt urheilijoilla enemmän kuin muulla väestöllä. Urheilijan COVID-19-infektio näyttäisi olevan muuhun väestöön verrattuna lievempi, ja vain harva urheilija on joutunut sairaalahoitoon. Riski sairastua COVID-19-infektioon liittyvään myokardiittiin on noin 1 %. COVID-19-infektio saattaa heikentää urheilijan suorituskykyä, mutta vaikutus on lyhytaikainen. Suomessa on noin 60 000 tavoitteellista urheilijaa, joista suuri osa on sairastanut COVID-19-infektion, mutta kirjoittajien tiedossa ei ole COVID-19-infektion takia uransa lopettaneita. Omikronvariantin myötä myös urheilijan COVID-19-infektion taudinkuva on muuttunut muistuttamaan tavallista flunssaa.

Maailman terveysjärjestö WHO:lle raportoitiin joulukuussa 2019 tuntematonta alkuperää oleva keuhkokuumeiden ryväis Kiinan Wuhanissa. Aiheuttajaksi todettiin nopeasti uusi koronavirus, SARS-CoV-2. WHO:lle on kesäkuuhun 2023 mennessä raportoitu 768 miljoonaa tautitapausta. Tautiin on kuollut noin seitsemän miljoonaa ihmistä. On selvää, että todelliset luvut ovat paljon näitä suurempia. Suomessa COVID-19-infektioita on todettu yli 1,4 miljoonaa ja sairauteen on kuollut yli 8 500 ihmistä. Pitkäkestoinen COVID-19 voi kehittyä 10 %:lle avohoidossa infektion sairastaneista, ja siihen on sairastunut Suomessa noin 23 000 potilasta (1).

SARS-CoV-2-infektio on ollut erityinen haaste tavoitteellisille urheilijoille. Pandemian alussa urheilutapahtumat kiellettiin, mikä aiheutti urheilijoille sosiaalisia, fyysisiä, psyykkisiä ja taloudellisia ongelmia. Paluu kilpaurheiluun tapahtui vuoden 2020 loppupuolella vaihtelevissa ”kuplissa”. Urheilijan COVID-19-infektioon liittyy neljä keskeistä kysymystä: onko huippu-urheilija poikkeavan altis koronainfektioille, poikkeako urheilijan COVID-19-infektion taudinkuva normaaliväestöstä, mikä on urheilijan riski sairastua koronainfektioon liittyvään myokardiittiin ja mikä on hänen riskinsä sairastua pitkäkestoiseen COVID-19-tautiin.

Pandemian alussa todetut urheilijoiden myokardiitit olivat erityinen huolenaihe. Pandemian kuluessa on kuitenkin kertynyt näyttöä siitä, että hyvä fyysinen kunto ja aktiivisuus voivat suojata vakavalta COVID-19-taudilta (2). Urheilijan COVID-19-taudin arviointia hankaloittavat urheilun monimuotoisuus sekä taudinkuvan ja tarttuvuuden muuttuminen uusien virusvarianttien ja massarokotusten myötä.

Esiintyvyys

Respiratoriset virukset leviävät uuden tiedon mukaan enimmäkseen ilman kautta aerosoleissa. Aerosolit leviävät sisäilmassa useiden metrien päähän ja voivat leijua tartuttavina ilmassa useita tunteja (3). Virusinfektioita sairastava ihminen tuottaa koko ajan aerosoleja uloshengityksensä mukana. Urheilusuorituksen liittyvä kiihtynyt hengitys, huutaminen ja muu voimakas äänenkäyttö voivat satakertaistaa tartuttavien aerosolien määrän (4). Infektio leviää erityisesti lähikontaktissa ja huonosti ilmastoiduissa sisätiloissa. Lentomatkestäminen, yhteiskuljetukset, yhteisruokailu ja pukukoppikulttuuri ovat urheilijoille riskitekijöitä tartunnan saamiselle (5).

Kontrolloituja tutkimuksia urheilijoiden SARS-CoV-2-infektion esiintyvyydestä muuhun väestöön verrattuna ei ole. Sveitsissä

selvitettiin kyselytutkimuksella maan edustusjoukkueisiin kuuluneiden 1037 urheilijan sairastuminen koronainfektiioon ensimmäisen pandemiavuoden aikana. Huippu-urheilijoista 14,6 % sairasti laboratoriossa diagnosoidun infektion ja 5,4 % epäili sairastaneensa taudin. Esiintyminen tulkittiin suuremmaksi kuin tavallisessa väestössä (6).

Yhdysvalloissa tutkittiin COVID-19-infektion esiintyvyyttä yliopistourheilijoilla akateemisen vuoden 2020–2021 aikana 12 yliopiston julkisista koronatestirekistereistä. Urheilijoita testattiin yleensä 1–2 viikon välein, ei-urheilijoita testattiin vaihtelevasti. Urheilijoilta otettiin 55 372 testiä ja ei-urheilijoita 3 482 845 testiä. Urheilijoiden testipositivisuus oli vain puolet muiden opiskelijoiden testipositivisuudesta (0,44 % vs 0,88 %) (7).

Urheilulajin vaikutus COVID-19-infektion tartuntariskiin voidaan jakaa kolmeen alttiusluokkaan. Tartuntariski on pienin ulkotiloissa kontaktittomissa lajeissa (esimerkiksi alppilajit), keskisuuri ulkotiloissa kontaktilajeissa (esimerkiksi jalkapallo) ja suurin sisätiloissa lähikontaktilajeissa (esimerkiksi paini, jääkiekko, käsipallo) (8,9). Suomalaisjulkaisussa oireeton SARS-CoV-2-positiivinen jääkiekkoilija tartutti 22 joukkueoveriaan ja todennäköisesti 13 vastustajan pelaajaa (10). Yhdysvalloissa tehdyssä tutkimuksessa oli 165 580 nuorta jalkapalloilijaa ja 39 556 nuorta käsipalloilijaa. Jalkapalloilijoilla esiintyminen oli 1,7 tapausta 100 000 pelaajapäivää kohden, lentopalloilijoilla 7,9 ja normaaliväestössä nuorilla 8,1 (11).

Vaikka COVID-19-infektio voi tehokkaasti levitä urheilujoukkueessa, valtaosassa urheilijoiden sairastumisista tartunta on todennäköisesti saatu urheilun ulkopuolisista sosiaalisista kontakteista (11,12). Yhdessä tutkimuksessa Yhdysvalloissa jalkapallon ammattilaisjoukkueen pelaaja matkusti syksyllä 2021 Afrikkaan. Hän pelasi matkan aikana useita pelejä. Lähtöpäivänä Afrikassa pelaajan PCR-testi oli negatiivinen. Tulotesti päivää myöhemmin oli positiivinen. Seuraavan 13 päivän aikana joukkueen kymmenen muuta pelaajaa ja yksi joukkueen muu jäsen tulivat PCR-positiiviksi. Matkustaneen pelaajan SARS-CoV-2 oli koko genomien kartoituksessa delta-AY.36-variantti.

Tämä virus tai pelaaja ei aiheuttanut COVID-19-ryvästä joukkueessa. Genomikartointu paljasti yhden viiden pelaajan AY.4-rypään ja joukon muita erillisiä variantteja. Tutkimus korostaa COVID-19-rypään monia mahdollisia tartuntalähteitä (13).

COVID-19:n esiintyminen siis vaihtelee eri urheilulajeissa, ja tartunnat voivat tulla useasta eri lähteestä. Urheilijoiden sairastumisesta muita herkemmin ei ole näyttöä. SARS-CoV-2-positiivisten urheilijoiden virusmääristä, viruksen erityisajoista ja tartuttavuuden kestosta ei ole tutkimuksia.

Taudinkuva

Koronapandemian alussa COVID-19-infektion klassiset oireet olivat kuume, yskä, väsymys sekä haju- ja makuaistin menetys. Tutkijoille kirkastui nopeasti, että suuri osa (20–40 %) SARS-CoV-2-infektioista oli oireettomia. Vuodesta 2021 alkaen uusien valtavarianttien (alfa, gamma, delta ja omikron) myötä koronainfektion tarttuvuus lisääntyi ja taudinkuva muuttui. Nyt vallalla olevan omikronvariantin taudinkuva on aikaisempia variantteja merkittävästi lievempi ja infektio johtaa harvemmin sairaalahoitoon (14). Omikronvariantin taudinkuva voi usein muistuttaa tavallista flunssaa. Yhdessä tutkimuksessa nuha (73 %), kurkkukipu (71 %) ja yskä (67 %) olivat yleisimpiä oireita (15). Rintakipu (21 %), hengenahdistus (28 %) sekä tyypillinen haju- ja makuaistin heikentyminen (20 %) ovat tulleet harvinaisemmiksi uusien virusvarianttien myötä.

Systemoitu katsaus ja meta-analyysi sisälsi 43 tutkimusta, joissa oli yhteensä 11 518 COVID-19-infektioon sairastanutta urheilijaa. Infektioista 29 % oli oireettomia, 49 % lieviä, 22 % kohtalaisia ja vain 0,2 % (12/5 091) vaikeita (2). Sairaalahoitoon joutuneita urheilijoita on raportoitu harvoin (**TAULUKKO**). Yhdessä tutkimuksessa neljä 3 653:sta (0,1 %) COVID-19-infektion sairastaneesta urheilijasta joutui sairaalahoitoon (16). Toisessa tutkimuksessa yksi 789 urheilijasta (0,1 %) joutui olemaan yön yli sairaalassa (17). COVID-19-infektion aiheuttamia urheilijoiden kuolemantapauksia ei ole raportoitu (16).

TAULUKKO. Alkuperäistutkimuksia urheilijoiden COVID-19-infektioista.

Viite	Urheilijoiden lukumäärä	Yleisimmät oireet	Oireiden voimakkuus	Oireiden kesto	Oireita yli 12 vk
(6)	151	Ei annettu	Oireeton 11 % Lievä 41 % Kohtalainen 22 % Melko voimakas 21 % Voimakas 3 %	Mediaani 10 vrk	6 %
(23)	147	Uupumus 57 % Kuiva yskä 50 % Päänsärky 46 %	Kaikilla oireinen taudinkuva	Mediaani 10 vrk Ei vaikutusta urheiluun	3 %
(40)	111	Uupumus 56 % Haju- ja makuaistin häiriö 56 % Päänsärky 50 %	Oireeton 16 % Lievä 82 % Kohtalainen 2 %	5,0–7,5 vrk	Ei annettu
(28)	3 597	Päänsärky 39 % Haju- ja makuaistin menetys 38 % Kurkkukipu 31 % Tukkoisuus 31 %	Ei annettu	Yli 3 vk 1,2 %:lla Yli 4 vk 0,8 %:lla	0,06 %
(24)	121	Päänsärky 78 % Lihassärky 64 % Yskä 62 %	Oireeton 14 %	4,6 vrk	Ei annettu

Systemoidussa katsauksessa urheilijoiden yleisimmät COVID-19-infektion oireet olivat haju- ja makuaistin heikentyminen (47 %), kuume (39 %), päänsärky (38 %) ja uupumus (37 %) (2). Italiassa 204 urheilijaa sairasti pääasiassa omikronvariantin aiheuttaman COVID-19-taudin. Vakava sairaus todettiin viidellä urheilijalla (2,5 %). Yskä (50 %), lihaskivut (48 %), uupumus (43 %) ja kuume (43 %) olivat yleisimpiä omikronvariantin aiheuttamia oireita (18). Urheilijoiden ja muun väestön mahdollisia oireokuvaeroja on vaikeaa päätellä, koska tutkimusten välillä molemmissa ryhmissä on runsaasti vaihtelua.

Pandemian alussa SARS-CoV-2-infektioon liittyvä myokardiitti oli suuri huolenaihe. Sairaala-aineistossa 392 000:lla 16–39-vuotiaalla COVID-19-potilaalla todettiin 329 myokardiittitapausta. Riski oli seitsenkertainen verrattuna 9,4 miljoonan ihmisen verrokkiaineistoon (19). Myokardiittia on seulottu 12 tutkimuksessa 6 138 urheilijalta. COVID-19-infektioon liittyvä myokardiitti todettiin 1,2 %:lla. Normaaliväestössä 40 tutkimuksessa esiintyminen oli 4,2 %. Urheilijoiden osalta löydökset vaihtelivat 0 %:sta 15 %:iin aineiston suuruuden ja

diagnostiikan mukaan. Sydämen magneettikuvaus lisäsi löydöksiä merkittävästi verrattuna tavanomaisiin tutkimuksiin (EKG, troponiini, sydämen kaikukuvaus) (20). Tätä kirjoitettaessa tietoa omikroninvariantin aiheuttamasta myokardiittiriskistä ei ole. Myokardiitin aiheuttaa tavallisesti virus, yleisimmin parvovirus B19, herpesvirus 6, enterovirus tai adenovirus.

Rintakipu on urheilijan myokardiitin keskeinen oire. Sen lisäksi myokardiittiin viittavia oireita ovat heikentynyt rasiuksensieto ja rytmihäiriötuntemukset (20). Urheilijan myokardiittiriski on otettava huomioon, koska myokardiittiin voi liittyä äkkikuoleman riski, joka tosin on vähäinen. Myokardiitin sairastamisen jälkeen suositellaan urheilusta pidättäytymistä 3–6 kuukauden ajaksi (20–22).

Infektion ja oireiden kesto

Urheilijan tavallinen respiratorinen virusinfektio (flunssa) kestää 5–10 vuorokautta, kuten normaaliväestössäkään (5). Urheilijoiden COVID-19-infektion kestosta ei ole kontrolloituja tutkimuksia. Oireiden kesto on eri tutkimuksissa vaihdellut suuresti. Brittiläisessä

ennen rokotuksia tehdyssä 147 urheilijan tutkimuksessa äkillisten oireiden mediaanikesto oli kymmenen vuorokautta. Harjoittelusta menettiin 18 vuorokautta. Vielä 28 päivän kuluttua oireista kärsi 14 % urheilijoista (23). Tanskalaisessa 121 huippu-urheilijan tutkimuksessa oireiden keskikesto oli 4,6 vuorokautta (24). Molemmat tutkimukset kestivät noin vuoden ja ajoittuivat vuosille 2020–2021.

Omikronvariantin aiheuttaman sairauden kesto on urheilijoillakin todennäköisesti lyhyempi kuin aikaisempien varianttien aiheuttaman (25). Merkittävää eroa oireiden kestossa muiden virusten aiheuttamiin hengitystieinfektioihin verrattuna ei siis näytä olevan. Ei ole näyttöä siitäkään, että urheilijoiden äkillinen COVID-19-infektio eroaisi kestoltaan normaaliväestön COVID-19-infektion kestosta.

WHO on määritellyt pitkäkestoisen COVID-19:n seuraavasti: oireiden jatkuminen tai uusien oireiden kehittyminen kolme kuukautta äkillisen taudin jälkeen ja näiden oireiden kestäminen vähintään kaksi kuukautta ilman muita selittäviä tekijöitä. Esiintymisessä on runsaasti vaihtelua eri tutkimuksissa. Omikronvarianttiin sairastuneiden riski sairastua pitkäkestoiseen COVID-19-tautiin oli merkittävästi pienempi kuin deltavarianttiin sairastuneiden (4,5 % vs 10,8 %) (26).

Joulukuussa 2021 alkaneessa etenevässä 2231 potilaan kontrolloidussa seurantatutkimuksessa ensi kertaa sairastuneista 10 %:lla oli oireita kuuden kuukauden kuluttua sairastumisesta. Tavallisimpia oireita olivat uupumus (38 %), huimaus (33 %), rasituksenjälkeinen pahoinvointi (28 %), vatsavaivat (25 %) ja aivosumu (20 %) (27). Laajassa 3 529 urheilijan rekisteritutkimuksessa 1,2 % urheilijoista ilmoitti kokeneensa sairauden oireita kolmen viikon kuluttua sairastumisesta, ja pitkäkestoisen COVID-19:n esiintyvyys urheilijoilla oli vain 0,06 % (28). Brittiläisessä tutkimuksessa 3 % (5/147) urheilijoista ilmoitti pitkäkestoisen COVID-19:n oireita yli 90 päivän kuluttua sairastumisesta (23). Molemmat tutkimukset sijoittuvat ajalle, jolloin rokotekattavuus oli vähäinen. Pitkäkestoisista oireista urheilijoilla yleisimpinä esiintyivät haju- ja makuaistin heikentyminen (30 %), yskä (16 %), heikotus

Ydinasiat

- ▶ Urheilijan riski sairastua COVID-19-infektioon ei ole suurentunut.
- ▶ Urheilijan COVID-19-infektion oireet ovat yleensä lievät.
- ▶ COVID-19-infektion vaikutus urheilijan suorituskykyyn vaihtelee.
- ▶ Urheilija toipuu COVID-19-infektiosta yleensä täysin.

(9 %) ja rintakipu (8 %) (2).

Pitkäkestoisen koronan esiintyminen urheilijoiden joukossa tuntuu olevan merkittävästi vähäisempää kuin muussa väestössä. Urheilijoiden pitkäkestoisen COVID-19-infektion esiintyvyydestä omikronvariantin aiheuttaman infektion jälkeen ei ole vielä tutkimuksia.

Vaikutus suorituskykyyn

Tavallisten respiratoristen virusinfektioiden vaikutuksesta urheilijan suorituskykyyn ei ole tutkimuksia. Kuumeinen infektio voi aiheuttaa muutoksia lämmön säätelyssä, aineenvaihdunnassa, nestetasapainossa, lihasvoimassa ja kestävyudessa. Muista viruksista poiketen SARS-CoV-2-virus infektioi useita elimiä ja voi heikentää urheilijan suorituskykyä.

Useat suorituskykytutkimukset ovat osoittaneet maksimaalinen hapenottokykyyn ja sydämen sykkeen säätelyn heikentyneen lievästi COVID-19-infektion jälkeen (29). Puolalaisessa 49 urheilijan tutkimuksessa keskimääräinen maksimaalinen hapenotto ennen COVID-19-sairautta oli 48 ml/kg/min ja sairauden jälkeen 45 ml/kg/min (30). Saksalais-tutkimuksessa oli 1 200 urheilijaa, joista 158 oli sairastanut COVID-19-infektion. Infektion sairastaneilla todettiin enemmän rasituksen aiheuttamaa verenpaineen nousua ja maksimaalisen hapenoton heikkenemistä (31). Wuhan-, delta- ja omikronvarianttien vertailussa 220 urheilijalla omikronvarianttiin liittyi vähemmän suorituskykyyn heikkenemistä (25).

Kahdessa tutkimuksessa 5 % urheilijoista (14/298) koki suorituskykynsä olevan hei-

kentynyt 12 viikkoa SARS-CoV-2-tartunnan jälkeen (6,23). Amerikkalaisessa jalkapallossa tutkittiin pelaajien suorituskykyä kahden pelin aikana ennen COVID-19-infektioon sairastumista ja kahden pelin aikana sairauden jälkeen. Infektio vähensi merkittävästi puolustajien ja linjamiesten onnistuneiden aloitusyöttöjen vastaanottojen lukumäärää sekä kokonaisvaltaista suoritusta (32). Infektion sairastaneiden sydämen syke oli belgialaisten ammattijalkapalloilijoiden kestävyyskuntokokeessa (niin sanottu JoJo-testi) merkittävästi tiheämpi kuin sairastamattomien vielä noin 50 vuorokauden kuluttua infektiosta (33).

Monet huippu-urheilijat ovat median mukaan menestyneet koronan sairastamisesta huolimatta. Novak Djokovic voitti tenniksen Australian Openin 2021 muutama kuukausi COVID-19-infektion jälkeen. Lewis Hamilton ajoi Formula 1 -maailmanmestaruuteen vuonna 2020 sairastettuaan SARS-CoV-2-infektion kesken kauden. Veljekset Johannes ja Tarjei Bø ylsivät kaksoisvoittoon ampumahiihdon maailmancupin kilpailussa keväällä 2023, vaikka olivat saaneet aamulla ennen lähtöä tekevästään koronatestistä positiivisen tuloksen. Mahdollinen COVID-19-infektion aiheuttama suorituskyvyn heikkeneminen koskee vain osaa urheilijoista.

Paluu urheiluun

Kuumeeton hengitystieinfektio ei yleensä estä urheilijaa urheilemasta. Kansainvälisen Olympiakomitean asiantuntijaryhmän systemoidussa katsauksessa todettiin, että äkillinen hengitystieinfektio ei aiheuta 80 %:lle urheilijoista yli vuorokauden poissaoloa harjoittelusta tai kilpailuista (34). Kuumeisen tai voimakasoireisen infektion jälkeen asteittainen paluu urheiluun perustuu ”terveeseen järkeen”, mitään tutkimukseen perustuvaa ohjetta ei ole (35). Pandemian alussa ohjeistukset COVID-19-infektion sairastuneille urheilijoille olivat varovaisia ja harjoittelutaot pitkiä pelätyn myokardiittiriskin takia (36). Kolmen vuoden kuluessa on opittu, että mikäli COVID-19-infektion sairastuneella urheilijalla ei ole hengitysvaikeuksia tai myokardiittiin viittäviä oireita

(rintakipu, palpitaatio), harjoittelun voi aloittaa oireiden lievennettyä ilman vaaraa komplikaatioista (20,22,29).

Liikunnan positiivinen vaikutus

Liikunnan hyödyllisten vaikutusten mekanismit tunnetaan huonosti. Vuonna 2016 otettiin käyttöön termi ekserkiini, jolla tarkoitetaan molekyyliä, jotka muuttuvat akuutin tai kroonisen liikunnan seurauksena. Liikunta vapauttaa ekserkiinejä esimerkiksi lihaksista ja ruskeasta rasvasta, ja ne vaikuttavat hyödyllisesti monen elimen toimintaan (37). Liikunnalla on COVID-19-infektioilta suojaava vaikutus. Yli 150 minuuttia viikossa kohtalaisen rasittavaa liikuntaa harrastavien ja kaksi kertaa viikossa lihaskuntoharjoittelua tekevien riski sairastua koronaan on pienempi (2,6 % vs 3,1 %), samoin riski sairastua vakavaan tautimuotoon (0,35 % vs 0,66 %). Liikkuvien kuolleisuus COVID-19-infektioon oli myös merkittävästi vähäisempi (0,08 % vs 0,02 %). Sairaalaan joutuneiden, suositusten mukaan liikkuvien sairaalassaoloaika oli keskimäärin kaksi vuorokautta lyhyempi (38). Urheilijan vakava COVID-19-tauti on erittäin harvinainen (2).

Mielenterveys

Koronapandemian aikainen eristäytyminen vähensi urheilijoiden aktiivisuutta, harjoittelua, järjestelmällistä valmennusta ja sosiaalista tukea. Tartunnan pelko, urheilupaikkojen ja harjoittelumahdollisuuksien puuttuminen, sosiaalisen tuen puute ja tulojen väheneminen lisäsivät psyykkistä stressiä ja masennuksen riskiä. Uniongelmat ja mielenterveysongelmat olivat tavallisia. Mielenterveysongelmien riski oli suurentunut naisilla ja huippu-urheilijoilla (39).

Lopuksi

COVID-19-infektio on aiheuttanut urheilijoille yleensä lievän sairauden, joka ei ole merkittävästi vaikuttanut heidän uraansa. Jos urheilijalla ei ole hengitysvaikeutta tai rintakipua, hän voi SARS-CoV-2-infektion oireiden lievennettyä

palata nopeasti harjoitteluun. Infektio voi heikentää väliaikaisesti suorituskykyä.

On selvää näyttöä, että liikunta vähentää vakavan COVID-19-taudin riskiä sekä riskiä joutua sairaalahoitoon. Havainnot urheilijoi-

den COVID-19-infektioista tukevat tietoa, että kuormittavallakin liikunnalla on terveyttä edistävä vaikutus. ■

Kiitämme Jenny ja Antti Wihurin rahastoa tutkimuksemme tukemisesta.

JUHO VANHATALO, LK

Paavo Nurmi -keskus ja terveystieteiden tutkimuskeskus, Turun yliopisto

OLLI J. HEINONEN, professori, liikuntalääketieteen erikoislääkäri, ylilääkäri

Paavo Nurmi -keskus ja terveystieteiden tutkimuskeskus, Turun yliopisto

MATTI WARIS, FT, dosentti, yliopiston lehtori

Turun yliopisto, biolääketieteen laitos

TYKS, kliininen mikrobiologia

OLLI RUUSKANEN, infektio- ja tartuntatautiopin emeritusprofessori

TYKS, lasten ja nuorten klinikka

TYKS-säätiön tutkimusyksikkö

VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

SIDONNAISUUDET

Juho Vanhatalo: Muut sidonnaisuudet (Terveystalo Oy, osakeomistus)

Olli J. Heinonen: Apuraha (tutkimusapuraha OKM), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Itä-Suomen Lääketiedepäivät, Lakeuden lääkäripäivä), luottamustoimet (Hjärt-Lungfonden, asiantuntijapaneelin puheenjohtaja, Suomen Urheilulääkäriyhdistys, hallituksen jäsen), hankkeet (Valtion liikuntaneuvosto, Koti- ja vapaa-ajan tapaturmien ehkäisyn koordinaatioryhmä (STM)), muut sidonnaisuudet (Kansainvälinen yleisurheiluliitto, tutkimuseettinen asiantuntijatyöryhmä, Kansainvälinen suunnistusliitto, lääketieteellinen asiantuntija, International testing agency (ITA), asiantuntija, Suomen urheilun eettinen keskus, erivapauslautakunta, Suomen Palloliitto, lääkintävaliokunta)

Matti Waris: Apuraha (Labmaster Oy, Jansen Vaccines and Prevention B.V.), luottamustoimet (Sciensano Belgia, THL), muut sidonnaisuudet (PerkinElmer Wallac Oy, Valukumpu Oy, Albiox Oy)

Olli Ruuskanen: Muut sidonnaisuudet (Lunera Oy, osakeomistus, hallituksen puheenjohtaja)

KIRJALLISUUTTA

1. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, ym. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* 2023;21:133–46.
2. Lemes IR, Smaira FI, Ribeiro WJD, ym. Acute and post-acute COVID-19 presentations in athletes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2022;56:941–7.
3. Duval D, Palmer JC, Tudge I, ym. Long distance airborne transmission of SARS-CoV-2: rapid systematic review. *BMJ*, julkaistu verkossa 29.6.2022. DOI:10.1136/bmj-2021-068743.
4. Mutsch B, Heiber M, Grätz F, ym. Aerosol particle emission increases exponentially above moderate exercise intensity resulting in superemission during maximal exercise. *Proc Natl Acad Sci USA*, julkaistu verkossa 23.5.2022. DOI:10.1073/pnas.2202521119.
5. Luoto R, Waris M, Valtonen M, ym. Respiratory viral infections – impact on sport and exercise medicine. *Exerc Immunol Rev* 2023;29:7–21.
6. Schmid MJ, Örencik M, Gojanovic B, ym. Period prevalence of SARS-CoV-2 infections and willingness to vaccinate in Swiss elite athletes. *BMJ Open Sport Exerc Med*, julkaistu verkossa 29.6.2022. DOI:10.1136/bmjsem-2022-001330.
7. Schultz EA, Kussman A, Jerome A, ym. Comparison of SARS-CoV-2 test positivity in NCAA division I student athletes vs nonathletes at 12 institutions. *JAMA Netw Open*, julkaistu verkossa 1.2.2022. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.47805.
8. Roberts WO, Stuart MJ, Lee JA, ym. COVID-19-positive testing in Minnesota high school fall and winter sports: a guide for sports risk. *Clin J Sport Med* 2022;32:283–9.
9. Watson AM, Haraldsdottir K, Biese K, ym. Reported COVID-19 incidence in indoor winter sports among US high-school athletes. *Clin J Sport Med* 2022;32:278–82.
10. Kuitunen I, Uimonen MM, Ponkilainen VT. Team-to-team transmission of COVID-19 in ice hockey games – a case series of players in Finnish ice hockey leagues. *Infect Dis (Lond)* 2021;53:201–5.
11. Biese KM, McGuine TA, Haraldsdottir K, ym. COVID-19 risk in youth club sports: a nationwide sample representing over 200,000 athletes. *J Athl Train* 2021;56:1265–70.
12. Schreiber S, Faude O, Gärtner B, ym. Risk of SARS-CoV-2 transmission from on-field player contacts in amateur, youth and professional football (soccer). *Br J Sports Med* 2022;56:158–64.
13. Carmola LR, Turcinovic J, Draper G, ym. Genomic epidemiology of a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 outbreak in a US major league soccer club: was it travel related? *Open Forum Infect Dis* 2023;10:ofad 235.
14. Esper FP, Adhikari TM, Tu ZJ, ym. Alpha to omicron: disease severity and clinical outcomes of major SARS-CoV-2 variants. *J Infect Dis* 2023;227:344–52.
15. Wang RC, Gottlieb M, Montoy JC, ym. Association between SARS-CoV-2 variants and frequency of acute symptoms: analysis of a multi-institutional prospective cohort study – December 20, 2020 – June 20, 2022. *Open Forum Infect Dis* 2023;10:ofad 275.
16. Bavishi A, Kliethermes SA, Petek B, ym. Clinical spectrum of COVID-19 complications in young adults: combined analysis of the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry and the Outcomes Registry for Cardiac Conditions in Athletes. *BMJ Open* 2023;13:e069943.
17. Martinez MW, Tucker AM, Bloom OJ, ym. Prevalence of inflammatory heart disease among professional athletes with prior COVID-19 infection who received systematic return-to-play cardiac screening. *JAMA Cardiol* 2021;6:745–52.
18. Buonsenso A, Murri A, Centorbi M, ym. Psychological wellbeing and perceived fatigue in competitive athletes after SARS-CoV-2 infection 2 years after pandemic start: practical indications. *J Funct Morphol Kinesiol* 2023;8:1.
19. Boehmer TK, Kompanyets L, Lavery AM, ym. Association between COVID-19 and myocarditis using hospital-based administrative data – United States, March 2020–January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;35:1228–32.
20. Hofbauer T, Humann K, Neidenbach RC, ym. Myocarditis screening methods in athletes after SARS-CoV-2 infection – a systematic review. *Int J Sports Med*, julkaistu verkossa 24.5.2023. DOI:10.1055/a-2099-6725.
21. Petek BJ, Moulson N, Drezner JA, ym. Cardiovascular outcomes in collegiate athletes after SARS-CoV-2 infection: 1-year follow-up from the outcomes registry for cardiac conditions in athletes. *Circulation* 2022;145:1690–2.
22. Mjosund K, Nikus K, Korpi K, ym. Urheilijan myokardiitti – diagnostinen ja hoidollinen haaste lääkärille. *Duodecim* 2021;137:2323–31.
23. Hull JH, Wootten M, Moghal M, ym. Clinical patterns, recovery time and

- prolonged impact of COVID-19 illness in international athletes: the UK experience. *Br J Sports Med* 2022;56:4–11.
24. Rasmussen HR, Aaroe M, Madsen CV, ym. The COVID-19 in athletes (COVA) study: a national study on cardio-pulmonary involvement of SARS-CoV-2 infection among elite athletes. *Eur Clin Respir J* 2023;10:2149919.
 25. Stojmenovic D, Stojmenovic T, Andjelkovic M, ym. The influence of different SARS-CoV-2 strains on changes in maximal oxygen consumption, ventilatory efficiency and oxygen pulse of elite athletes. *Diagnostics (Basel)* 2023;13:1574.
 26. Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, ym. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet* 2022;399:2263–4.
 27. Thaweethai T, Jolley SE, Karlson EW, ym. Development of a definition of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *JAMA* 2023;329:1934–46.
 28. Petek BJ, Moulson N, Baggish AL, ym. Prevalence and clinical implications of persistent or exertional cardiopulmonary symptoms following SARS-CoV-2 infection in 3597 collegiate athletes: a study from the Outcomes Registry for Cardiac Conditions in Athletes (ORCCA). *Br J Sports Med* 2022;56:913–8.
 29. Williams Z, Hull JH. Respiratory complications following COVID-19 in athletic populations: a narrative review. *Scand J Med Sci Sports*, julkaistu verkossa 20.12.2022. DOI:10.1111/sms.14275.
 30. Šliž D, Wiecha S, Gašior JS, ym. Impact of COVID-19 infection on cardiorespiratory fitness, sleep, and psychology of endurance athletes-CAESAR study. *J Clin Med* 2023;12:3002.
 31. Keller K, Friedrich O, Treiber J, ym. Former SARS-CoV-2 infection was related to decreased VO2 peak and exercise hypertension in athletes. *Diagnostics (Basel)* 2023;13:1792.
 32. Walker CR, Belisario JC, Abramoff B. The effect of probable COVID-19 infection on the National Football League players' performance and endurance during the 2020 season. *Cureus* 2023;15:e35821.
 33. Wezenbeek E, Denolf S, Bourgois JG, ym. Impact of (long) COVID on athletes' performance: a prospective study in elite football players. *Ann Med* 2023;55:2198776.
 34. Snyders C, Pyne DB, Sewry N, ym. Acute respiratory illness and return to sport: a systematic review and meta-analysis by a subgroup of the IOC consensus on 'acute respiratory illness in the athlete'. *Br J Sports Med* 2022;56:223–31.
 35. Valtonen M, Luoto R, Gröönroos W, ym. Huippu-urheilijan hengitystieinfektiot ja niiden haitat. *Duodecim* 2021;137:1263–70.
 36. Faghy MA, Ashton REM, Parizher G, ym. COVID-19 and elite sport: cardiovascular implications and return to sport. *Progr Cardiovasc Dis* 2023;76:61–8.
 37. Chow LS, Gerszten RE, Taylor JM, ym. Exerkines in health, resilience and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18:273–89.
 38. Lee SW, Lee J, Moon SY, ym. Physical activity and the risk of SARS-CoV-2 infection, severe COVID-19 illness and COVID-19 related mortality in South Korea: a nationwide cohort study. *Br J Sports Med* 2022;56:901–12.
 39. Jia L, Carter MV, Cusano A, ym. The effect of the COVID-19 pandemic on the mental and emotional health of athletes. *Am J Sports Med* 2023;51:2207–15.
 40. Krzywanski J, Mikulski T, Krysztofciak H, ym. Elite athletes with COVID-19 – predictors of the course of disease. *J Sci Med Sport* 2022;25:9–14.

Hengityssairauksien tutkimussäätiö jakaa apurahoja

Apurahoja myönnetään hengityssairauksien ennaltaehkäisyyn, hoitoon ja kuntoutukseen liittyvään tieteelliseen tutkimustyöhön.

Pääpaino on soveltavan tutkimuksen hankkeissa. Etusijalla ovat väitöskirjatasoiset tutkimukset ja tutkimushankkeet.

Hakuaika 1.–29.2.2024
Hakemus täytetään osoitteessa hes.apurahat.fi

Lisätietoja antaa:
hallinto@hes-saatio.fi



Hengityssairauksien tutkimussäätiö

Jari Laurikka, Antti Impinen ja Otso Järvinen

Sydämen vammojen esiintyvyys ja hoito

Sydänvammat ovat vakavia ja harvalukuisia. Ne aiheutuvat tylpän tai terävän vamman mekanismilla, ja usein mukana on liitännäisiä rintakehävammoja. Sydänvamman varhainen epäily ja todentaminen on tärkeää, koska potilaan kuolemanvaara on suuri akuutisti ja sydänvammat voivat myös aiheuttaa potilaalle viivästyneesti riskin. Esittelemme näiden vammojen tutkimus- ja hoitoperiaatteita ja esitämme Suomessa todetut sydänvammat vuosina 2011–2021 rekisteriaineiston valossa. Lisäksi esittelemme Taysissa hoidetun materiaalin avulla leikkaushoidon mahdollisuuksia ja yleisesti sydänvammojen hoidon ennustetta.

Sydämen vammat ovat harvinaisia mutta vakavia. Ensimmäisestä onnistuneesta sydämen puukotusvamman hoidosta on 128 vuotta. Vasta sydän-keuhkokoneen kehittämisen ja kirurgian muiden tekniikoiden sekä hoidon yleisen kehittymisen myötä on 1950-luvulta alkaen tullut mahdolliseksi korjata laajemminkin sydämensisäisiä vammoja.

Sairaalahoitoa vaativia rintaontelon vammoja on maassamme vuosittain vähän yli 500 potilaalla. Vuonna 2020 näitä oli 527, joista hieman yli puolet työikäisillä (15–64-vuotiailla) (1). Näistä vammoista vain pieni osa kohdistuu sydämeen. Sydänvammat on jaettu vammamekanismin mukaan lävistäviin eli teräviin vammoihin ja tylppiin ruhjeisiin. Osa sydänvammoista liittyy sydämen tai sen lähialueen hoitotoimenpiteisiin. Niiden osuutta Suomessa ei ole kattavasti selvitetty. Vartalon puukotusvammojen hoitoa käsitelleessä aiemmassa Aikakauskirjan artikkelissa on lyhyesti käsitelty sydämen lävistäviä vammoja (2).

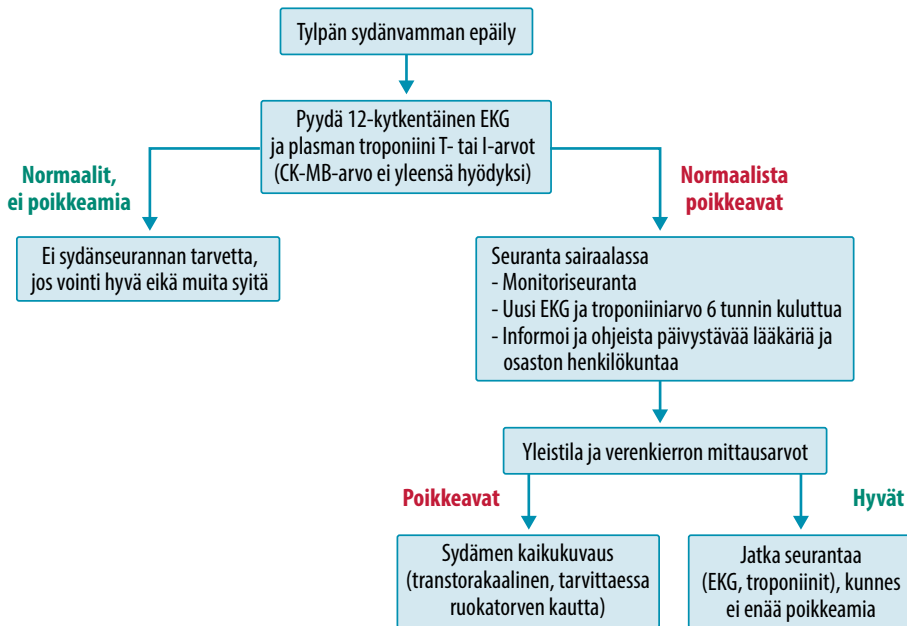
Yhdysvalloissa on arvioitu terävien vammojen esiintyvyyden olevan 1/10⁵ henkilövuotta (3). Aseellisten konfliktien yhteydessä voi syntyä sekä läpäiseviä että tylppiä sydänvammoja. Afganistanissa yhdysvaltalaisten joukkojen vammatyypeissä terävät vammat olivat ylipäättään enemmistönä (76 %) kaikista vammoista (4). Eurooppalaisesta sodasta kerätyssä aineistossa rintaontelon terävistä vammoista suurin

osa (67 %) syntyi sirpalevaikutuksista, vain alle 10 % luotiasevammoista ja vain 5,4 % oli sydänvammoja (5). Tylppien vammojen yleisin aiheuttaja on voimakas hidastumisvoima erityisesti liikennetapaturmissa. Lasten vammat ovat harvinaisia, mutta heidänkin osaltaan liitännäisvammakirjo muistuttaa aikuisten vammoja ja kuolleisuus on suuri.

Terävät vammat

Terävän sydänvamman sisäänmenokohta sijaitsee usein keskisolislinjojen, solistason ja kylkikaaren etualueella. Näissä niin sanotun cardiac box -alueen yksittäin rintaan osuneissa vammoissa on havaittu pistovammoista 14 %:ssa ja ampumavammoista 9 %:ssa osuma myös sydämeen, alueen ulkopuolelta tulleista vammoista vain alle 3 % osui sydämeen (6). Moni-iskuisissa vammoissa tämä ei kuitenkaan välttämättä päde, koska sisäänmeno- ja ulostuloaukkoja voi olla vaikeaa tunnistaa erityisesti ampumavammoissa, joissa projektiilin kimpoilu rintakehässä voi altistaa muiden vammojen ohella myös sydänvammalle.

Yhdysvalloissa kerätyssä aineistossa sydänvammoja oli rintaonteloon ammutuista 21 %:lla, kun kyseessä oli cardiac boxin ulkopuoliselta alueelta tullut vamma, ja 31 %:lla vatsa- ja selkäpuolen cardiac box -alueen läpäisyissä (7). Läpäisevät ampumavammat ovat



KUVA 1. Tylpän sydänvamman diagnosointi.

kuolettavia usein jo tapahtumapaikalla, mutta nopea hoitoon pääsy voi pelastaa pistovammapotilaan hengen. Terävien vammojen yhteydessä tulee arvioida mahdolliset sepelvaltimoiden, läppärakenteiden tai sydämen väliseinien vauriot, koska ne vaativat usein korjausta. Terävien vammojen leikkaushoidossa käytettävistä eri vaihtoehtoista on äskettäin julkaistu hyvä leikkaustekninen katsaus (8).

Tylpät vammat

Tylpät vammat aiheutuvat paine vaikutuksesta ja hidastuvuus- tai ruhjevoimista. Yhdysvalloissa laajassa aineistossa tylpän rintakehävamman saaneista vain alle 2 %:lla todettiin sydänvamma, yleisimmin ruhjevamma (9). Aineistossa muut rintakehän alueen liitännäisvammat olivat tavallisia ja tylpän sydänvamman todennäköisyys liittyi autokolareihin, vanhempaan (yli 65 vuoden) ikään ja verensiirtotarpeeseen akuuttivaiheessa (9). Erityistapauksena oli paikallinen isku (sydämentärähdys, commotio cordis), joka voi tulla iskusta rintaan esimerkiksi pesäpallo- tai kontaktilajeissa. Jos isku sydänalueelle tapahtuu sydänsähkökäyrän varhaisessa nousevassa T-aaltovaiheessa (noin 10–20

millisekunnin aikaikkunassa), voi seurauksena olla kammiovärinä ja sydänpysähdys (10).

Sydänlihaskudoksen vaurioituminen voi aiheuttaa myös ennusteen: sydämen repeytymän yhteydessä varhainen kuolleisuus on hyvin suuri. Oikea kammio on tavallisin repeytymäkohta. Eteisvet voivat revetä paineiskusta (11). Tylppä vammamekanismi voi paine vaikutuksella vaurioittaa myös läppiä. Hiippa- ja kolmiluiskaläppien jännerihmojen tai nystylihashasten vaurioituminen tai aorttaläpän vaurio voi johtaa läppävuotoon. Tylppään vammaan voi liittyä myös sydänpussin repeytymä, joka erityisesti vasemmalla puolella voi altistaa sydämen kiertymälle ja työntymiselle keuhkopussiin. Suurienergisissä vammoissa tulee ottaa huomioon samanaikaiset muut mahdolliset vammat, kuten pallearepeämä, keuhkovammat, aortan katkeaminen ja sepelvaltimoiden repeytymät tai ruhjeet sekä luiset vammat. Tylppäänkin vammaan voi liittyä veren kertyminen sydänpussiin ja sydäntamponaatio.

Sydänvamman tutkimukset

Sydänvammaa tulee epäillä rintaonteloon kohdistuneiden paikallisten tai suurienergiisten

vammojen yhteydessä. Ensiavussa on viivytyksettä arvioitava sydänpussin, keuhkopussin ja vatsaontelon tila. Ensisijainen tutkimusmenetelmä on eFAST-kaikukuvaus (extended focused assessment using sonography in trauma). Vaikka eFAST on nopea tutkimus, sen herkkyyks voi olla pieni, ja siksi se ei aina sulje pois esimerkiksi sydänpussin tamponaatiota. Tilannetta tulee tällöin arvioida kliinisin löydöksin (12). Suurienergiasten vammojen ja monivammojen yhteydessä, kun verenkierto on stabiili, rintakehän varjoainetehostettu tietokonetomografia (TT) on perusteltu. Siinä todettava rintalastan murtuma lisää samanaikaisen sydänvamman riskiä. Hätätilapotilaan leikkaushoitoa ei kuitenkaan pidä viivyttää TT:llä. Rintakehän vierasesineitä ei pidä kuljetuksessa tai edes sairaalan ensiavussaa vielä poistaa, koska seurauksena voi olla hallitsematon verenvuoto.

Tylppää sydänvammaa epäiltäessä tulee myös rekisteröidä tulovaiheessa sydänsähkökäyrä (EKG) ja tarkistaa plasmasta sydänmerkkiaineiden (troponiini T tai I) pitoisuudet. Mikäli EKG-löydös on poikkeava tai merkkiainepitoisuudet ovat suurentuneet, on sydänvamma mahdollinen ja potilasta on seurattava sairaalassa, vaikka potilaan verenkierto olisikin vakaa ja vointi hyvä (KUVA 1). Jos hyvävointisen potilaan EKG-löydös ja troponiiniarvot ovat normaalit, ei sydänvamma ole todennäköinen. Ylipäätään EKG on traumapotilaiden osalta epäherkkä tutkimus (herkkyyks vain 14 %), mutta sen tarkkuus on hyvä (92 %). Herkkä troponiini T-pitoisuus on herkkyydeltään 77 % ja tarkkuudeltaan 100 %, sen sijaan vammapotilaiden kreatiiniinaasin isoentsyymimääritys (CK-MB) jää luotettavuudeltaan troponiinimääritystä heikommaksi (13).

Leikkaushoidon aiheet ja toteutus

Hätäleikkaus (torakotomia) on aiheellinen vamma potilaille, joiden sydän on pysähtynyt ja joiden elvytys on enintään kestänyt terävän vamman yhteydessä 15 minuuttia ja tylpän vamman yhteydessä kymmenen minuuttia. Se on aiheellinen myös potilaille, joilla todetaan elonmerkkejä mutta joiden sokkitila ei korjaudu ja verenpaineen systolinen arvo jää alle luke-

Ydinasiat

- ▶ Sydänvammoihin liittyy merkittävä kuolleisuus.
- ▶ Sydänvammaa arviotaessa oleellisia ovat vammamekanismin tunteminen sekä ensilinjan tutkimuksina erityisesti tylppien vammojen varhainen kaikukuvaus, EKG ja sydänentsyymipitoisuuksien määrittäminen.
- ▶ Terävien rintakehän vammojen yhteydessä huolellinen tilannearvio on tärkeää, jotta huomattaisiin mahdollinen sydänvamma, vaikka osuma-alue ei olisi sydämen kohdalla.
- ▶ Terävän sydänvamman nopea leikkaushoito voi pelastaa potilaan.
- ▶ Sydänvammapotilaan seuranta ja tilan riittävä ennakointi ovat tärkeitä.

TAULUKKO 1. Vammapotilaan hätätorakotomian tavoitteet (17).

1. Sydänpussin veren ja hyytymän aiheuttaman tamponaation poistaminen
2. Sydäimestä tulevan verenvuodon korjaaminen
3. Avoimen sydänhieronnan mahdollistaminen
4. Laskevan rinta-aortan sulkeminen painamalla tai pihdillä
5. Rintaontelossa näkyvien muiden vuotavien vammojen (keuhkot, pallea, rintakehän seinä) sulkeminen

man 60 mmHg. Torakotomialla pyritään ensisijaisesti viiteen tavoitteeseen, jotka on koottu

TAULUKKON 1.

Torakotomian suorittaminen edellyttää kirurgista osaamista. Kokeneen kirurgin tekemä rintalastan pitkittäinen halkaisu (sternotomia) sairaalaolosuhteissa on joskus nopeampi kuin molemminpuolinen rintalastan katkaiseva avaus (niin sanottu clamshell-torakotomia), mutta vammakirjo määrittää avauksen. Pyrkimyksenä on tehdä nopea ja hengen pelastava toimenpide. Toimenpiteen suorittamiseen tarvitaan avustavaa henkilökuntaa, sopiva leikkausvälineistö, riittävä valaistus sekä hyvä imulaitteisto, ja siksi potilaan siirto sairaalassa viivytyksettä leikkaussaliin voi olla hyvä vaihtoehto.

TAULUKKO 2. Suomessa vuosina 2011–2021 todetut sairaalahoitoa vaatineet sydänvammat (ICD-10-koodi S26).

Vuosi	Potilaita, n	Hoitojaksoja, n
2011	9	12
2012	14	17
2013	8	9
2014	9	10
2015	9	9
2016	12	14
2017	7	11
2018	7	10
2019	10	15
2020	12	12
2021	15	20
Yhteensä, n	112	139

TAULUKKO 3. Sydänvammojen hoitojaksojen jakautuminen iän ja sukupuolen mukaan vuosina 2011–2021.

Ikä, v	Mies	Nainen
0–19	9	5
20–29	18	0
30–39	18	0
40–49	14	4
50–59	13	8
60–69	14	8
70–	12	16
Kaikki hoitojaksot	98	41

Sydänkirurgiaan soveltuvassa leikkaussalissa asiaan perehtyneet kirurgit voivat tarvittaessa sydän-keuhkokoneen avulla turvallisemmin ja hallitummin korjata sydämensisäisiä tai sepelvaltimokierron vammoja. Terrorismi- ja kriisitilanteissakin hätätorakotomia on perusteltu, jos indikaattorajoituksia noudatetaan.

Vammojen ennuste

Sydänvammojen ennuste riippuu vammamekanismista, vammojen sijainnista ja potilaan alkutilanteesta vammapaikalla. Tylpän sydänvamman saaneen, elottomana löydetyn potilaan ennuste on erittäin huono, eikä hoitotoimenpiteillä useinkaan pystytä sitä muuttamaan tai takaamaan, että neurologinen lopputilanne ja elämän mahdollistava toipuminen olisivat

riittävät. Kuolleisuus lävistäviin vammoihin on 81 %, mutta sairaalaan asti päässeillä on kuvattu pistovammoissa 53 %:n ja ampumavammoissa 29 %:n eloonjäämismahdollisuuksia (3).

Hätätorakotomian jälkeen elossa olon ennuste on rintakehän tylpissä vammoissa huono (1,6 %) ja terävissä vammoissakin osuus on vain 9,9 % (14). Näissä tilanteissa jokainen eloonjäänyt on kuitenkin käytännössä todennäköisesti pelastunut varmalta kuolemalta. Virolaisessa pitkäaikaisessa aineistossa kuolleisuus pääosin sydämen terävien vammojen leikkausten jälkeen oli tähän verrattuna varsin pieni (22 %), mutta sydänruhjepotilaita ei otettu mukaan aineistoon (15). Yhdysvalloissa kerätyssä aineistossa sydänvamman jälkeinen kuolleisuus oli traumarekisterin mukaan 36 % (16). Terävien vammojen yhteydessä se oli selvästi suurempi (52 %) kuin tylppien (26 %), mikä selvästi eroaa pohjoisen Euroopan aineistoista, joissa on vähemmän ampumavammoja. Esimerkiksi Virossa terävien vammojen osuus sydänvammoista oli 89 %, ja kuolleisuus niihin (14 %) sekä ampumavammojen suhteellinen osuus (3 %) olivat pienempiä kuin Yhdysvalloissa, missä ampumavammat olivat yhtä tavallisia kuin pistovammat (15,16).

Käytettävissä olevista tutkimusmahdollisuuksista kaikukuvaus ja TT antavat lääkärielle mahdollisuuden yrittää nopeasti selvittää tylpän vamman aiheuttamat vauriot. Jos aika ei riitä tarkkaan vammojen määrittämiseen, on nopealla leikkaushoidolla mahdollisuus vakauttaa tilanne ja pyrkiä korjaamaan sydämen vauriot. Ilman sitä potilas ei useinkaan selviä vammasta elossa.

Oma aineisto

Hoitoilmoitusrekisterin aineistosta poimittiin henkilön tunnistetietoja sisältämättömät hoitojaksot, joissa oli päädiagnoosina ICD-10-koodi S26 (sydämen vamma). Säädöksen vuoksi poimintaan ei voitu saada elinaika- ja toimenpidetietoja eikä muitakaan identifioivia tietoja. Valtaosalle oli määritetty tapaturman ulkoisen syyn koodi yhdellä tai useammalla ICD-10-koodilla. Aineiston laadun osalta on pidettävä mielessä, että hoitoilmoitusrekisteritiedot

TAULUKKO 4. Taysin alueen leikkaushoidetut sydänvammat (S26) 1.1.2012–31.12.2022.

Ikä	Sukupuoli	Vamma	Aiheuttaja	Leikkaus	Sydän-keuhkokone	Selviytyminen toimenpiteestä
35	M	Terävä	Työväline	Sternotomia, oikean kammion ja väliseinän suturaatio	Kyllä	Elossa
43	M	Terävä	Ampumavamma	Sternotomia, oikean kammion suturaatio	Ei	Elossa
21	M	Terävä	Ampumavamma	Vasemmanpuoleinen torakotomia ja sydämen suturaatio	Ei	Elossa (kuoli aivovaurioon)
91	M	Terävä	Iatrogeeninen	Koronaaritoimenpiteen perforaatio	Ei	Elossa
86	M	Terävä	Iatrogeeninen	Tahdistintoimenpiteen perforaatio	Ei	Elossa
37	M	Tylppä	Liikenne	Sternotomia, kolmiliuskaläppäkorjaus	Kyllä	Elossa
17	M	Tylppä	Liikenne	Sternotomia, hiippaläppäproteesi ja vasemman kammion paikkaus	Kyllä	Elossa

voivat jäädä vaillinaisiksi eri syistä. Kun aineistoa tarkastellaan, tämä on mahdollista erityisesti hoitoon liittyvien komplikaatioiden osalta. Lisäksi analysoimme aineistoa täydentämään Taysin Sydänkeskuksessa vuosina 2012–2022 hoidetut sydänvamman takia leikatut potilaat.

Suomessa rekisteröitiin sydänvammojen aiheuttamia hoitojaksoja diagnoosilla S26 yhteensä 139 kappaletta 112 potilaalla vuosina 2011–2021. Sydänvammoista aiheutuneiden hoitojaksojen lukumäärän vuotuinen keskiarvo oli 12,6 ja keskimääräinen hoitojakson pituus 5,5 vuorokautta (mediaani 4 vrk, kvartiiliväli 5 vrk) (TAULUKKO 2). Terävien ja tylppien vammojen hoitojaksojen pituuksien keskiarvoissa ei ollut eroa (5,5 vrk). Hoitojaksoista 70 % koski mies- ja 30 % naispotilaita. Ikä- ja sukupuolijakauma esitetään TAULUKOSSA 3. Naisten ja miesten ikäjakaumat erosivat tilastollisesti merkitsevästi (khiin neliö -testi, $p = 0,00\ 012$).

Vammojen ulkoiset pääsyyt oli kuvattu rekisteriin 133 hoitojaksolta. Niiden mukaisesti jaetuna suurimman ryhmän muodostivat väkivalta terävän esineen aiheuttamana (X99.9, X99.8, $n = 21$), määrittämättömät tapaturmat (X59) tai puuttuva tieto ($n = 12$), henkilöautotapaturmat liikennealueella (V49.9, $n = 11$), moottori- pyörätapaturma liikennealueella (V29.9, $n = 5$) ja sydämen katetrisaation aiheuttamat vammat (Y60.5, $n = 5$). Tyypiltään teräväksi vammaksi voitiin määrittää 60,8 % ja tylpäksi 39,2 % sydänvammoista ($n = 97$), joiden vammakuvaus voitiin arvioida koodeista. Hoitoon liittyviä oli

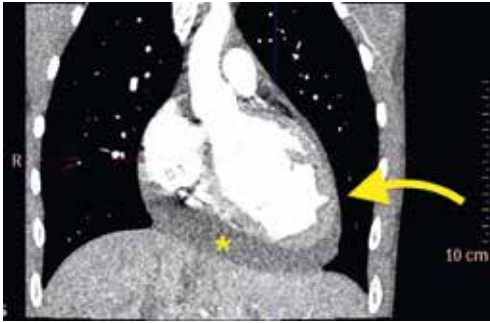
kaikista vammoista 20,9 % ja liikenteeseen liittyviä 24,5 % kaikista sydänvammoista.

ICD-10-luokituksen ulkoisista syistä 16 syytä muodosti 63 % aineistosta, ja lopuissa 37 %:ssa hoitojaksoilla oli eri ulkoisia syitä. Aineistoa arvioitaessa on jopa todennäköistä, että sydänvammojen vammatyypin tarkemmassa kirjaamisessa, erityisesti hoitoon liittyvässä, on valtakunnan tasolla edelleen puutteita ja että komplikaatiokirjausten tehostaminen on aiheellista.

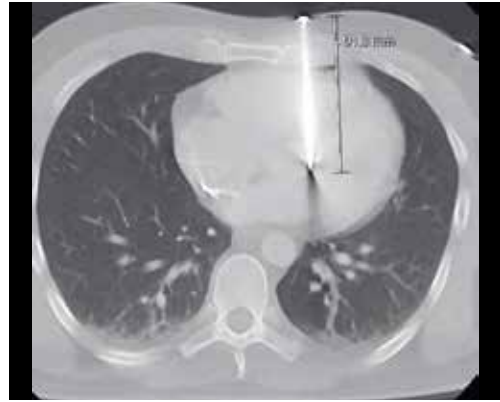
Leikkaushoito Taysissa. ICD-10-diagnosikoodi S26 (sydämen vamma) on Taysissa ollut leikkaushoidon syynä sydänleikkausrekisterissä 1.1.2012–31.12.2022 yhteensä seitsemän kertaa. Potilaiden tapahtumatiedot on koottu TAULUKKON 4. Kolmessa leikkauksessa käytettiin sydän-keuhkokonetta. Kuusi potilaista selviytyi, sokissa ollut terävän vamman saanut potilas menehtyi leikkauksesta huolimatta aivovaurioon.

Esimerkit sydänvammoista

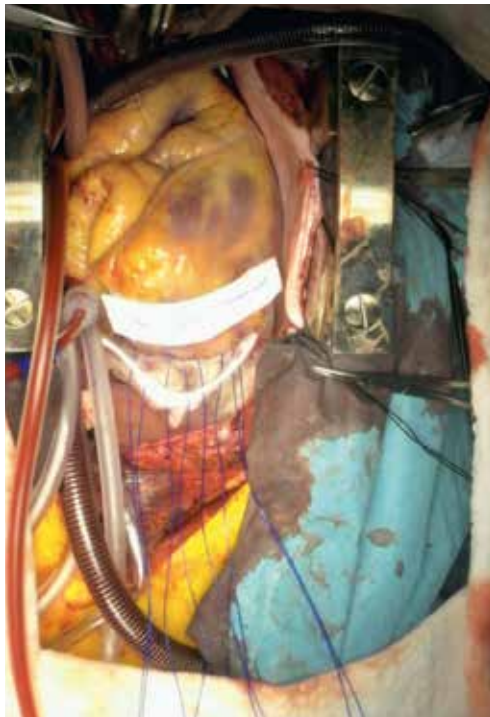
Potilas 1, tylppä vamma. Potilaalla oli moottorijoneuvo-onnettomuuden takia rintakehän ruhjevamma, johon liittyivät keuhkojen ruhjeet ja molemminpuolinen hemopneumothorax (veri-ilmarinta) sekä sokkitila. Tajunta oli tallella. Sokin ensisijaiseksi syyksi paljastui maksan repeytymä ja siitä vatsaonteloon syntynyt verenvuoto, joka välittömästi tukittiin maksavaltimon kautta suonensisäisesti. EKG:ssä



KUVA 2. Tietokonetomografia potilaan 1 tylpistä sydämvammasta. Vasemman kammion seinämässä nähdään osittainen repeytymä ja ohentuma läpän alaisen tukikudoksen repeytymisen vuoksi (nuoli). Verta sydänpussissa (tähti).



KUVA 4. Potilaan 2 sydämen lävistävä työvälineen naula poistettiin leikkauksessa.



KUVA 3. Potilaan 1 sydämen vasemman kammion takaseinän osittainen repeämävamma korjattiin ompelemalla käyttäen ulkopuolista tukinauhaa. Kuvassa lankoja ei ole vielä solmittu. Sydämen kärki on kuvassa nostettuna ylös, ja se peittää aortan (kuvassa ylhäällä).

havaittiin ala- ja lateraalseinään painottuva ST-nousu. Lisäksi laboratoriotutkimuksissa todettiin sydänmerkkiainepitoisuuksien suureneminen (plasman troponiini T -pitoisuus 3 142 ng/l ja plasman kreatiinikinaasipitoisuus 1 181 U/l), arvot tosin pienenevät seurannas-

sa. Ruokatorven kaikukuvauksella todettiin hiippaläpän etuliuskan työntyminen ja vuoto, turvonneet nystylihasrakenteet, nestettä sydänpussissa sekä ohentuma ja pykälä takaosan vasemman kammion sisemmässä sydänlihasosassa (**KUVA 2**).

Sydänleikkaus tehtiin verenvuotojen takia kymmenentenä päivänä vammasta. Leikkauksessa havaittiin 2,5 cm:n paksuudelta paineisesti verta sydänpussissa ja verenpurkaumaa vasemman kammion seinämässä. Leikkauksessa varmistui kummankin nystylihaksen tyven osittainen repeämä sekä siitä johtuva vaikea laaja hiippaläppävuoto ja ohentuma vasemman kammion seinämässä etummaisen nystylihaksen kohdalla. Hiippaläppä korvattiin mekaanisella tekoläpällä. Vasemman kammion takaosan osittainen repeämä suljettiin ulkoapäin 5 cm:n pituisten kahden poikittaisen huopanauhan tukemana neljällä pariompeleella sydäntä nostaten (**KUVA 3**). Potilas toipui leikkauksesta ongelmitta (leikkauksen jälkeinen plasman CK-MB-pitoisuus 97–93 µg/l).

Polikliinisessä jälkitarkastuksessa kuukauden kuluttua havaittiin normaalisti toimiva tekoläppä ja normaalit virtaukset. Alkuvaiheessa potilaalla oli kolkisiinilääkitys lähinnä pleuranesteen muodostumisen vuoksi, joka sitten rauhoittui. Seurantakäynnillä kolmen kuukauden kuluttua leikkauksesta potilaan kliininen tila oli sydämen osalta oireeton. Sydämen kaikukuvauksessa sydänpussissa ei todettu poikkeavaa. Vasen kammio oli pienikokoinen ja hyvin supisteleva, sen poikkimitat olivat 37/27 mm ja vasemman

kammion ejektiofraktio oli 53 %. Kammioväli-seinän paksuus oli 8 mm ja takaseinän 10 mm, eikä seinämän ohenemista enää ollut nähtävissä. Hiippaläppäproteesi toimi hyvin, ja siinä mitattu paine-ero oli vähäinen (11/5 mmHg).

Potilas 2, terävä vamma. Naulain oli osunut tapaturmaisesti potilaan rintakehään. Rintakehän TT:ssä todettiin pitkä ja sydämen lävistävä metallivierasesine (**KUVA 4**). Sydänkirurgisessa valmiudessa leikkaussaliolosuhteissa naula poistettiin ja oikean kammion etuseinä ommeltiin. Sydän-keuhkokonetta apuna käyttäen vasemman kammion ulosvirtauskanavasta poistettiin lihaspeämän kudosta, eikä kammio-

väliseinään jäänyt oikovirtausta. Potilas toipui vammasta ongelmitta.

Lopuksi

Sydämen vammat ovat vammatyypiltään potilaalle vaarallisia ja joskus vaikeita diagnosoida ilman riittävää kokemusta ja diagnostisia välineitä. Rekisteriaineiston perusteella sydänvammoja esiintyy Suomessa merkittävä määrä vuosittain. Sydänvamma tulisi pitää yhtenä vaihtoehtona mielessä, kun potilaalla on suurienergiainen tylppä tai rintakehän alueen lävistävä vamma. ■

JARI LAURIKKA, sydän- ja rintaelinkirurgian professori, thorax- ja verisuonikirurgian erikoislääkäri
Tampereen yliopisto ja Tays Sydänkeskus Oy, Tampere

ANTTI IMPINEN, erikoistutkija
Hyvinvoinnin ja terveyden edistäminen -yksikkö,
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, Helsinki

OTSO JÄRVINEN, sydän- ja rintaelinkirurgian dosentti, thorax- ja verisuonikirurgian erikoislääkäri
Tays Sydänkeskus Oy, Tampere

VASTUUTOIMITTAJA
Jussi Naukkarinen

SIDONNAISUUDET

Jari Laurikka: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Atratech Oy), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Tays Sydänkeskus Oy), luottamustoimet (Pirkanmaan sairaanhoitopiirin hallitus, Pirkanmaan sairaanhoitopiirin eettinen toimikunta), muut sidonnaisuudet (EconMed Oy)

Antti Impinen: Ei sidonnaisuuksia

Otso Järvinen: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Tietokantaraportit. Kuutiot. Helsinki: THL 2023. <https://thl.fi/fi/tilastot-ja-data/tilastot-aiheittain/tietokantaraportit#Erkoissairaanhoidon%20palvelut>.
2. Lyytinen A. Vartalon puukotusvammat. *Duodecim* 2020;136:536–43.
3. Rhee PM, Foy H, Kaufmann C, ym. Penetrating cardiac injuries: a population-based study. *J Trauma* 1998;45:366–70.
4. Kotwal RS, Staudt AM, Mazuchowski EL, ym. A US military Role 2 forward surgical team database study of combat mortality in Afghanistan. *J Trauma Acute Care Surg* 2018;85:603–12.
5. Biocina B, Sutlić Z, Husedzinović I, ym. Penetrating cardiothoracic war wounds. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:399–405.
6. Kim JS, Inaba K, de Leon LA, ym. Penetrating injury to the cardiac box. *J Trauma Acute Care Surg* 2020;89:482–7.
7. Jhunjunwala R, Mina MJ, Roger EI, ym. Reassessing the cardiac box: a comprehensive evaluation of the relationship between thoracic gunshot wounds and cardiac injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;83:349–55.
8. Ball CG, Lee A, Kaminsky M, ym. Technical considerations in the management of penetrating cardiac injury. *Can J Surg* 2022;65:E580–92.
9. El-Qawaqzeh K, Anand T, Richards J, ym. Predictors of mortality in blunt cardiac injury: a nationwide analysis. *J Surg Res* 2023;281:22–32.
10. Maron BJ, Estes Na. *Commotio cordis*. *N Engl J Med* 2010;362:917–27.
11. Gosavi S, Tyroch AH, Mukherjee D. Cardiac trauma. *Angiology* 2016;67:896–901.
12. Kong VY, Oosthuizen G, Sartorius B, ym. Penetrating cardiac injuries and the evolving management algorithm in the current era. *J Surg Res* 2015;193:926–32.
13. Van Lieshout EMM, Verhofstad MHJ, Van Silfhout DJT, ym. Diagnostic approach for myocardial contusion: a retrospective evaluation of patient data and review of the literature. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2021;47:1259–72.
14. Aseni P, Rizzetto F, Grande AM, ym. Emergency department resuscitative thoracotomy: Indications, surgical procedure and outcome. A narrative review. *Am J Surg* 2021;221:1082–92.
15. Einberg M, Saar S, Seljanko A, ym. Cardiac injuries at Estonian major trauma facilities: a 23-year perspective. *Scand J Surg* 2019;108:159–63.
16. Tran HV, Charles M, Garrett RC, ym. Ten-year trends in traumatic cardiac injury and outcomes: a trauma registry analysis. *Ann Thorac Surg* 2020;110:844–8.
17. Boddaert G, Hornez E, De Lesquen H, ym. Resuscitation thoracotomy. *J Visc Surg* 2017;154:S35–41.

Lääkäri, tue ja rohkaise aloittelevaa kollegaa uran ensimetreillä!



Ilmoittaudu
mentoriksi,
aktorihaku
aukeaa pian!

Haemme mentoreita Duodecimin, Suomen Medisiinariliiton ja Nuorten Lääkärien Yhdistyksen kesämentorointiohjelmaan

- Mentoriksi** Tue uraansa aloittelevia lääkäreitä ja ilmoittaudu kesämentoriksi 2024. Mentorointihankkeessa järjestetään etätapaamisia 4–6 henkilön kandidiryhmille. Tavoitteena on tarjota tukea ja ohjausta erilaisten pohdintojen ja epävarmuuden keskellä. Tapaamisia järjestetään säännöllisesti koko kesän ajan. Mentoriksi voit ilmoittautumaan jo nyt, aktorihaku aukeaa pian.
- Ilmoittaudu** Kesämentoriksi voi ilmoittautua 5. vuosikurssin kandidaatti tai lääkäri, joka haluaa tukea, kannustaa ja rohkaista nuorempaa kollegaa. Ilmoittaudu mukaan verkkosivuillamme osoitteessa duodecim.fi/kesamentorointi.





Suositus on julkaistu 28.11.2023



Rahapeliongelma

Määritelmät

- **Tämä suositus käsittelee vain rahapelejä**, joita ovat esimerkiksi internetissä pelattavat rahapelit, lotto, raha-automaattipelit, raaputusarvat ja vedonlyöntipelit. Rahapeleillä viitataan peleihin, joissa voitto tai tappio on rahaa tai rahanarvoista.
- **Rahapeliongelma**-termiä käytetään katoterminä (analogisesti alkoholiongelman kanssa), kun puhutaan rahapeli riippuvuudesta ja riskialttiista pelaamisesta. Rahapeli riippuvuus on rahapeliongelman vakavin muoto.
- **Riskialttiilla pelaamisella** tarkoitetaan sellaista rahapelaamista, joka ei aiheuta pelaajalle merkittäviä haittoja, mutta saattaa aiheuttaa yksittäisiä haittoja tai häiriökäyttäytymisen oireita. Riskialtis pelaaminen saattaa siis edeltää rahapeliongelman kehittymistä, mutta riippuvuutta ei ole vielä kehittynyt.
- **Rahapeli riippuvuus** on tunnistettu toiminnalliseksi riippuvuushäiriöksi, ja sille on olemassa diagnostiset kriteerit. Häiriöön liittyy usein toistuvia henkilön elämää hallitsevia uhkapelajaksoja. Häiriöstä kärsivien ajatuksia hallitsevat pelaamistapahtumaan ja -olosuhteisiin liittyvät mielikuvat. Ne vahingoittavat henkilön sosiaalisia, ammatillisia, aineellisia ja perheeseen liittyviä arvoja ja sitoumuksia.

Esiintyvyys

- Rahapelaaminen on Suomessa yleistä ja rahapelien kulutus on kansainvälisesti verrattuna suurta.
- THL:n arvion mukaan vuonna 2019 rahapeliongelmaa oli ollut edeltävien 12 kuukauden aikana 3 %:lla vastaajista, mikä väestötasolla

tarkoittaa noin 112 000:ta henkilöä.

- Rahapeli riippuvuusdiagnoosin saaneiden määrä vuosittain suhteutettuna keskiikäluokkaan kasvoi 0,005 %:sta (196 henkilöä) 0,018 %:iin (804 henkilöä) vuosina 2011–2020.
- Vaikka diagnoosit ovat lisääntyneet, tulosten valossa näyttää siltä, että rahapeli riippuvuus on edelleen alidiagnostoitu. THL:n toteutetun väestötutkimuksen mukaan vuonna 2019 1,5 %:lla aikuisista suomalaisista eli noin 52 000 henkilöllä oli todennäköinen rahapeli riippuvuus.

Riskitekijät

- Rahapeli riippuvuus on monitekijäinen sairaus, jonka puhkeamiseen voivat vaikuttaa neurobiologisen ja geneettisen alttiuden lisäksi muun muassa sosiaaliset syyt, tietyt persoonallisuuden piirteet ja useat ympäristötekijät.
- Rahapeli riippuvuuden suhteen haavoittuviksi ryhmiksi on tunnistettu muun muassa nuoret, ikääntyneet, vangit ja heikossa sosioekonomisessa asemassa olevat.
- Kolme yleistä riskitekijää ovat useamman kuin kahden eri pelityypin pelaaminen, se että merkittävä osuus pelaajan tuloista kuluu rahapeleihin sekä suuri pelaamistiheys.
- Riskien pienentämiseksi pelaamiseen ei tulisi käyttää enempää kuin 1 %:a kotitalouden tuloista, henkilön ei tulisi pelata useampana kuin 4 päivänä kuukaudessa eikä henkilön tulisi pelata säännöllisesti enempää kuin 2:ta pelityyppiä. Nämä suositukset ovat suuntaa antavia, eikä niiden soveltuvuutta suomalaisen kulttuurikontekstiin ole vielä tutkittu.

Tunnistaminen

- Terveydenhuollon ammattilaiset ovat tärkeässä asemassa usein salatun ja hävetyn rahapeliongelman tunnistamisessa. Se, että rahapelaamisesta kysytään matalalla kynnyksellä, todennäköisesti edesauttaa avun piiriin hakeutumista ja ehkäisee haittojen kehittymistä vakavammiksi.
- Strukturoituja kyselyitä voidaan tarvittaessa käyttää haastattelun tukena tarkentamaan ja helpottamaan haastattelua esimerkiksi oppilas- ja opiskeluterveydenhuollossa ja työterveys- ja ikäryhmätarkastuksissa. Systemaattinen peliongelman seulonta on perusteltua, kun potilas hakeutuu terveydenhuoltoon muun mielenterveys- tai päihdeongelman takia.

Komorbiditeettien hoito

- Rahapeliriippuvuus esiintyy usein liitännäis-oireiden, kuten päihdeongelmien, masennuksen ja ahdistuneisuuden, kanssa. Rahapeliriippuvuuden hoidossa kokonaistilanteen arvioiminen on ensiarvoisen tärkeää, jotta hoito integroituu kokonaisvaltaisesti potilaan tilanteeseen.
- Rahapeliongelma näyttää olevan harvoin ensisijainen hoitoon hakeutumisen syy, ja hoitoon hakeudutaan muiden mielenterveyden häiriöiden tai päihdehäiriöiden takia. Rahapeliongelman systemaattinen seulonta on tarpeen, kun potilas hakeutuu hoitoon muun mielenterveys- tai päihdeongelman takia.
- Psykkiset oireet (kuten masentunut mieliala, unettomuus, ahdistuneisuus, neuropsykiatriset ja persoonallisuushäiriöön liittyvät oireet) on arvioitava ja psykiatriset oheishäiriöt hoidettava huolellisesti rahapeliongelman hoidon yhteydessä. Tämä saattaa edellyttää yhteistyötä psykiatrisen erikoissairaanhoidon ja rahapeliriippuvuuden hoitoa toteuttavan tahon kanssa.

- Parkinsonin taudin ja levottomien jalkojen hoidon yhteydessä tulee kiinnittää huomiota rahapeliongelman kehittymisen tai aktivoitumisen mahdollisuuteen dopamiiniagonistilääkkeiden haittavaikutuksena. Mikäli lääkehaitasta on viitteitä, tulee harkita lääkeannoksen säätämistä tai muuta lääkehoitoa.

Hoito ja kuntoutus

- Psykososiaaliset hoidot ovat vaikuttavia rahapeliriippuvuuden hoidossa verrattuna hoitamatta jättämiseen tai odotuslistalla olemiseen, ja hoitovasteen on osoitettu kestävän 9, 12 ja jopa 24 kuukautta.
- Ensisijaiseksi hoidoksi suositellaan kognitiivista käyttäytymisterapiaa ja motivoivaa haastattelua, joista on vahvin näyttö.
- Internetpohjaisilla hoito-ohjelmilla voidaan todennäköisesti vähentää pelaamiseen liittyvää yleistä oireilua.
- Lievempien oireiden hoidossa voidaan käyttää lyhytneuvontaa ja ohjattua omahoitoa ilman terapeutin kontaktia, mutta riippuvuustasoisten häiriöiden hoidossa tarvittaneen terapeutin kontaktia.
- Rahapelaamiseen ei ole näyttöön perustuvaa lääkehoitoa. Emme suosittele rutiininomais- ta lääkehoitoa potilaille, joilla on rahapeliongelma. Jos lääkehoitoa käytetään tukihoidona estämään retkahduksia, tulee mahdollisia haittoja seurata. Lääkehoitoa aloitettaessa tulee arvioida potilaan kokonaisvaltainen tilanne ja mahdolliset liitännäis- oireet. ■

Koko suositus luettavissa: www.kaypahoito.fi

HANNU ALHO (puheenjohtaja), SARI CASTRÉN (kokoava kirjoittaja), JORMA KOMULAINEN (kokoava kirjoittaja, Käypä hoito -toimittaja), JONNA LEVOLA (kokoava kirjoittaja), AGNES STENIUS-AYOADE (kokoava kirjoittaja), MAURI AALTO, PETRI BEHM, CORINNE BJÖRKENHEIM, PEKKA LAINE ja JUHA PURHONEN
Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Päihdelääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä

Global-, regional- and country-level estimates of the work-related burden of diseases and accidents in 2019

Jukka Takala^{1,2}, Päivi Hämäläinen³, Riitta Sauni⁴, Clas-Håkan Nygård², Diana Gagliardi¹, Subas Neupane²

Scand J Work Environ Health, julkaistu verkossa 12.11.2023, doi:10.5271/sjweh.4132

Työperäisten sairauksien tautitaakka lisääntyy

Työperäisten sairauksien ja työtapaturmien aiheuttama kuolleisuus on lisääntynyt maailmanlaajuisesti 26 %:lla vuodesta 2011 vuoteen 2019 ja 4 %:lla vuodesta 2015 vuoteen 2019. Tutkimuksessa käytetyt luvut perustuvat aikaisempaan ILO-metodologiaan ja kansainvälisten järjestöjen (muun muassa ILO, WHO), tutkimuslaitosten ja julkisten internetsivujen tietoihin eri maiden työllisyydestä, kuolleisuudesta, tapaturmista ja itseraportoiduista työperäisistä sairauksista. Laskelmien riskisuhteet ja väestösyosuudet perustuvat aikaisempiin tutkimuksiin.

Analyysien perusteella vuonna 2019 koko maailmassa 2,9 miljoonaa kuolemantapausta liittyi työhön. Näistä 2,58 miljoonaa johtui työhön liittyvistä sairauksista ja 0,32 miljoonaa työtapaturmista. Suurin työhön liittyvien sairauksien tautiryhmä olivat verenkiertoelinsairaudet, jotka aiheuttivat 912 000 kuolemantapausta maailmanlaajuisesti. WHO:n korkean tulotason maissa, Pohjois- ja Etelä-Amerikan, Itä-Euroopan ja läntisen Tyynenmeren alueilla syöpä kuitenkin nousi suurimmaksi työperäistä kuolleisuutta aiheuttavaksi tautiryhmäksi. Työhön liittyvien menetettyjen terveiden elinvuosien (disability-adjusted life years, DALY) määräksi arvioitiin 180 miljoonaa vuonna 2019 koko maailmassa, mikä merkitsi 47 %:n lisääntymistä vuodesta 2015. Tämä vastaa 5,8 %:a globaalista bruttokansantuotteesta. Vaihtelu maiden ja alueiden välillä oli suurta. Suhteellisesti suurimmat kustannukset koskevat maailman köyhimpiä maita.

Työhön liittyvän kuolleisuuden lisääntymisen kertoo siitä, että tietämys työhön liittyvistä riskeistä, raportointi ja tilastointi ovat kehittyneet. Toinen syy lisääntymiselle on se, että ihmiset elävät ja altistuvat aiempaa pidempään. Elintason koheneminen ei vähennä työperäisten sairauksien määrää, mutta se muuttaa niiden luonnetta. Tartuntataudit ja työtapaturmat vähenevät elintason parantuessa, mutta teollistuminen lisää esimerkiksi syöpiä, sydän- ja verisuonitauteja, tuki- ja liikuntaelämistön sairauksia sekä mielenterveyden ongelmia.

Työperäisten sairauksien tautitaakka on maailmanlaajuinen ja yleistävä terveysongelma. Niiden suunnitelmallinen ehkäiseminen eliminoi tai vähentää yksilön, yhteisön ja yhteiskunnan menetyksiä. Tietoa tarvitaan, jotta työpaikat, työnantajat ja työntekijät yhdessä yhteiskunnan kanssa pystyvät valitsemaan erilaisia työterveyden ja -turvallisuuden ehkäisyn painopistealueita. Lainsäädäntö ja valvonta edellyttävät poliittisia päätöksiä. ■

¹International Commission on Occupational Health (ICOH), Monte Porzio Catone (Rome), Italy; ²Terveystieteiden yksikkö, yhteiskuntatieteellinen tiedekunta, Tampereen yliopisto; ³Sosiaali- ja terveysministeriö, Tampere; ⁴Työterveyshuolto ja työlääkätiede, lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto

Standardized assessment of metabolic bariatric surgery outcomes
- secondary analysis of 2 randomised clinical trials

Ralph Peterli^{1,2,*}, Saija Hurme^{3,4,*}, Marco Bueter^{5,6}, Sofia Grönroos^{4,7}, Mika Helmiö^{4,7}, Paulina Salminen^{4,7}
*Samanarvoinen osuus

JAMA Surgery, julkaistu 6.12.2023

SF-BARI-pisteytys: uusi yhdistelmämittari lihavuuskirurgian hoitotulosten mittaamiseen

Vaikea lihavuus on krooninen sairaus, ja epidemia on maailmanlaajuinen. Vaikean lihavuuden yhteydessä lihavuusleikkaus on osoitetusti hyvään ja pysyvään painon vähenemiseen ja lihavuuden liittännäissairauksien paranemiseen johtava hoitomuoto. Lihavuuskirurgian tutkimustulosten vertailu on vaikeaa, koska laajasti käytettyjä yhdenmukaisia käytäntöjä tulosten raportointiin ei ole. Pelkkä painon väheneminen yksinään ei riittävästi kuvaa leikkaushoidon pitkäaikaistuloksia. Jo pitkään saatavilla ollut BAROS-mittari (Bariatric Analysis and Reporting Outcome System) ei enää juurikaan käytetä aktiivisesti tulosten epätarkan määrittelyn ja vaikeakäyttöisyyden takia.

Tässä tutkimuksessa kehitettiin yhdistelmämittari SF-BARI Score (Swiss-Finnish BARIatric Metabolic Outcome Score), jossa olennaisimmat ja useimmiten käytettävissä olevat hoitotuloksen osatekijät kootaan yhdeksi pistemääräksi. SF-BARI-pisteytyksen kehittämisessä ja arvioinnissa on käytetty kahden suuren satunnaistetun tutkimuksen (suomalainen SLEEVEPASS ja sveitsiläinen SM-BOSS) yhdistettyä viiden vuoden seuranta-aineistoa. Kliinisillä perusteilla mittariin valittiin tärkeimmät leikkauksen onnistumiseen liittyvät muuttujat: painon väheneminen (prosentteina lähtöpainosta), lihavuuden liittännäissairauksien muutos (tyypin 2 diabetes, verenpaine-tauti, hyperkolesterolemia ja uniapnea) sekä leikkaukskomplikaatiot. Mittarista tehtiin myös elämänlaadun sisältävä versio SF-BARI Score QOL, koska tärkeystään huolimatta elämänlaatumieto valitettavan usein puuttuu.

Yhdistetyn aineiston (n = 457) potilaista SF-BARI-pistemäärä oli saatavilla vuoden kuluttua 95 %:lta (n = 435) ja viiden vuoden kuluttua 87 %:lta (n = 398) potilaista. Pistemäärä korreloi voimakkaasti QOL-version kanssa, mikä puoltaa perusversion käyttöä. BAROS-mittariin verrattuna SF-BARI-pisteytys on selvemmin määritelty, korreloi paremmin painon vähenemiseen ja erottelee eri leikkauksien hoitotuloksia paremmin. Aineiston avulla SF-BARI-pisteytykselle muodostettiin viisi luokkaa tulosten tulkinnan helpottamiseksi: erinomainen, erittäin hyvä, hyvä, kohtalainen ja epäoptimaalinen hoitotulos.

Tulosten perusteella SF-BARI-pisteytys on hyvä vaihtoehto lihavuusleikkausten tulosten mittaamiseen sekä kliinisessä käytössä että tieteellisessä raportoinnissa maailmanlaajuisesti. Maksutta saatavilla oleva mittari (<https://sites.utu.fi/sfbariscore/>) on objektiivinen, selvästi määritelty ja helposti käytettävä kaikkien vaikean lihavuuden hoitomuotojen yhteydessä – myös lääkehoidon tulosten arvioinnissa, mikä lisää merkittävästi eri tutkimusten ja hoitotulosten vertailtavuutta. ■

¹Department of Clinical Research, University of Basel, Basel, Switzerland; ²Claraunis, Department of Visceral Surgery, University Centre for Gastrointestinal and Liver Diseases, St Clara Hospital and University Hospital Basel, Switzerland; ³Turun yliopisto ja Tyks, biostatistiikka; ⁴Turun yliopisto, kirurgia; ⁵Department of Surgery and Transplantation, University Hospital Zurich, University of Zurich, Zurich, Switzerland; ⁶Department of Surgery, Mannedorf Hospital, Mannedorf, Switzerland; ⁷Tyks, Vatsaelinkirurgian ja urologian klinikka

The role of gut microbiota in statin-associated new-onset diabetes mellitus
– a cross-sectional and prospective analysis of the FINRISK 2002 cohort

Kari Koponen¹, Oleg Kambur¹, Bijoy Joseph¹, Matti O. Ruuskanen², Pekka Jousilahti¹, Rodolfo Salido^{3,4}, Caitriona Brennan³, Mohit Jain⁵, Guillaume Meric^{6,7}, Michael Inouye^{6,8}, Leo Lahti², Teemu Niiranen^{1,9}, Aki S. Havulinna^{1,10}, Rob Knight^{3,4,11,12}, Veikko Salomaa¹

Arterioscler Thromb Vasc Biol, julkaistu verkossa 16.11.2023

Suolistomikrobiston koostumuksella yhteys statiinien käyttöön liittyvään diabetesriskiin

Suolistomikrobiston koostumus on yhteydessä statiinien käyttöön liittyvään tyyppin 2 diabeteksen ilmaantuvuuden suurentumisen riskiin. Lisäksi tietyt bakteerilajit saattavat lisätä statiinien käyttöön liittyvää diabetesriskiä. Kyseessä on ensimmäinen epidemiologinen tutkimus, jossa on selvitetty suoliston mikrobiston ja statiinien käyttöön liittyvän diabeteksen yhteyksiä.

Rasva-aineenvaihdunnan häiriöiden hoitoon käytettyihin statiineihin on havaittu liittyvän aiempien tutkimusten mukaan 9–45 % suurentunut riski sairastua tyyppin 2 diabetekseen. Suolen mikrobisto on jo aiemmin yhdistetty tyyppin 2 diabeteksen syntyyn koko väestössä. Tässä tutkimuksessa selvitettiin mahdollista yhteyttä tähän havaittuun ilmiöön statiinien käyttäjien osalta.

Tutkimus pohjautuu kansalliseen FINRISKI 2002 -kohorttiin. Aineistoa (n = 5 755) analysoitiin sekä poikittais- että pitkittäisasetelmasa. Seuranta-aika oli pisimmillään yli 17 vuotta. Tilastoanalyysissä huomioitiin iän, sukupuolen, lääkityksen, tupakoinnin, painoindeksin ja yleisten sairauksien vaikutukset. Poikittaisanalyysissä selvitettiin statiinien yhteydet suolistomikrobiston monimuotoisuuteen, koostumuseroihin henkilöiden välillä ja yksittäisten bakteerilajien suhteellisiin osuuksiin näytteissä. Pitkittäisanalyysissä selvitettiin yhteydet tyyppin 2 diabeteksen ilmaantumisen ja statiinien käytön välillä sekä suolistobakteerien suhteellisiin määriin liittyvät erot statiineihin liittyvässä diabetesriskissä.

Aineistossa oli 393 statiinien käyttäjää. Hei-

dän suolistomikrobistonsa havaittiin erilaiseksi kuin statiineja käyttämättömien, ja lisäksi usealla bakteerilajilla oli yhteys tyyppin 2 diabeteksen ilmaantumiseen. Näistä korostui erityisesti *Bacteroides vulgatus* -bakteerin yhteys suurempaan diabetesriskiin. Bakteerilajien [*Ruminococcus*] *torques*, *Blautia obeum*, ja *Blautia sp. KLE 1732* lisääminen malleihin lisäsi statiinien käyttöön liittyvää diabetesriskiä, kun tuloksia verrattiin tilastomalleihin, joissa kyseiset lajit eivät olleet mukana selittävinä tekijöinä.

Tutkimustulokset ovat pitkälti yhtenevät aiemman kirjallisuuden tulosten kanssa. Tulosten perusteella statiinien käyttäjien suoliston mikrobiston koostumuksella on yhteys diabetesriskiin sekä suoraan bakteerien itsensä että välillisesti statiinilääkkeen kautta. Tulosten varmistamiseksi tarvitaan seurantatutkimusta. ■

¹Väestöterveyden yksikkö, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, Helsinki; ²Tietotekniikan laitos, Turun yliopisto; ³Department of Pediatrics, University of California San Diego, La Jolla, USA; ⁴Department of Bioengineering, University of California San Diego, La Jolla, USA; ⁵Department of Medicine and Pharmacology, University of California San Diego, La Jolla, USA; ⁶Cambridge Baker Systems Genomics Initiative, Baker Heart and Diabetes Institute, Melbourne, Australia; ⁷Department of Infectious Diseases, Central Clinical School, Monash University, Melbourne, Australia; ⁸Cambridge Baker Systems Genomics Initiative, Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge, United Kingdom; ⁹Kliininen laitos, Turun yliopistollinen keskussairaala ja Turun yliopisto; ¹⁰Suomen molekyyli- ja lääketieteen instituutti, FiMM-HiLIFE, Helsinki; ¹¹Department of Computer Science & Engineering, University of California San Diego, La Jolla, USA; ¹²Center for Microbiome Innovation, University of California San Diego, La Jolla, USA

Duodecim-lehden entisestä päätoimittajasta Annikka Kalliokoskesta vuoden 2023 tiede-editori

Suomen tiedekustantajien liiton hallitus on valinnut vuoden 2023 tiede-editoriksi Annikka Kalliokosken. Palkinto on tunnustus työstä laadukkaana kotimaisen tiedekustannus- ja julkaisutoiminnan hyväksi, ja se luovutettiin 17.1.

Kalliokoski oli Duodecim-lehden päätoimittajana vuosina 2019–2023. Nykyään hän on Kustannus Oy Duodecimin farmakologinen päätoimittaja ja jatkaa toistaiseksi sivutoimivana Duodecim-lehden lääketieteellisenä toimittajana, ja hänen erityisosaamisalueenaan ovat taittovedostarkistukset.

Kalliokoskea on luonnehdittu tasapuoliseksi ja johdonmukaiseksi editoriksi, joka ei kuitenkaan sorru turhantarkkuuteen. Kalliokosken päätoimittajakauden aikana Duodecim-lehti kehitti entisestään korkeatasoista ja arvostettua kotimaista lääketieteellistä julkaisutoimintaa. Lukijakunnan nuorimpiin ja tulevaisuuden Duodecim-lehden tekijöihin panostettiin erityisesti.

”Palkinto on ennen kaikkea tunnustus Duodecim-lehdelle”, toteaa Kalliokoski. ”Lehden lääketieteellisestä tasosta ei ole tarvinnut murheita. Sen takaa viisas lääketieteellinen toiminta. Meillä on onneksemme taitavia kirjoittajia ja teräviä asiantuntijoita.”

Taustaltaan Kalliokoski on farmakogenetiikan alalta väitellyt kliinisen farmakologian ja lääkehoidon sekä terveydenhuollon erikoislääkäri. Hän oli perustamassa vuonna 2010 Fimean Sic!-lääketietolehteä ja toimi sen lääketieteellisenä päätoimittajana kuuden vuoden ajan. Hän on myös toimittanut Duodecim-lehden kliinisen farmakologian uutisia sekä Lääkäri-lehden Lääkeinfo-palstaa.



Annikka Kalliokoski Everestin alueen maisemissa vuonna 2022.

”Tärkeintä tiede-editorin työssä on sisällöllisesti virheetön kokonaisuus, jonka ymmärtää myös niin sanottu yleislukija eli lääkäri, joka ei ole aiheeseen syvemmin perehtynyt”, pohtii Kalliokoski. ”Toisaalta olen tuntenut vetoa myös teknisen toimitusprosessin virtaviivaistamiseen. Tässä tavoitteena on, ettei turhaa työtä tehdä vaan pistetään paukut järkihommiin.”

Tiede-editoripalkinnon tarkoituksena on parantaa tieteen editorien työn näkyvyyttä ja arvostusta. Palkinnon suuruus on 5 000 euroa. Se jaetaan vuosittain, ensimmäisen kerran vuonna 2020. Palkinnon saaja voi olla kotimaisen tiedelehden tai kirjasarjan toimittaja tai tieteellisiin julkaisuihin erikoistunut kustannustoimittaja.

Kalliokoski lahjoittaa palkintorahansa Kapua-kehitysyhteistyökeräykseen, jolla kavutaan apua Väestöliiton, Kynnys ry:n ja Taksvärkin hankkeille Nepalissa. Osallistujat matkaavat kohdemaahan omakustanteisesti tutustumaan hankkeisiin sekä kiipeämään vuorelle. Keräystavoitteena on vähintään euro per nousometri, tällä kertaa Annapurna circuitin mukaan 5 416 euroa. Kalliokoski oli mukana myös vuonna 2022, jolloin kavuttiin samoille kehitysyhteistyöhankkeille.

”Vuoden 2022 kohdevierailujen aikana etenkin Väestöliiton ja Kynnys ry:n vammaisten seksuaaliterveyttä ja -oikeuksia edistävä hanke jätti lähtemättömän jäljen. Oli hienoa nähdä paikalliset järjestelyt ja ihmiset. En keksi Kapua-keräystä parempaa sijoituskohdetta palkintosummalle”.

Sinäkin voit halutessasi lahjoittaa tähän keräykseen: <https://kapua.fi/osallistuja/anniannikka-kalliokoski/>

TOIMITUS



Aikakauskirja Duodecim luotettava ja tieteellinen – vastuullisesti!

Duodecim-lehden tuotantoprosessissa halutaan huomioida ympäristövaikutukset ja luonnonvarojen kestävä käyttö. Duodecim-lehti on hiilineutraali painotuote. Lue lisää www.duodecimlehti.fi > vastuullisuus.



AIKAKAUSKIRJA

DUODECIM

Lääkärijärjestöt päivittivät suosituksensa – Työnantajan on turvattava lääkärin oikeus riittävään ja jatkuvaan täydennyskoulutukseen

Lääkärin täydennyskoulutus päivät laskivat pandemia-aikana. Myös hyvinvointialueiden säästöpainotukset uhkaavat leikata osansa täydennyskoulutuksesta. Ammattilaisten osaamisen jatkuva kehittäminen on investointi osaamisensäätöön, joka tuottaa kustannustehokasta ja turvallista hoitoa ja parempaa terveyttä.

”Täydennyskoulutus on paitsi lääkärin oikeus myös velvollisuus. Se on koko työuran mittaista oppimista ja ammattitaidon ylläpitoa. Lääketieteellinen tieto kehittyy koko ajan ja potilaan hyvä hoito edellyttää jatkuvaa tietojen päivitystä. Täydennyskoulutus kasvattaa osaamisensäätöä”, toteaa Duodecim koulutusjohtaja **Panu Kiviranta**.

Laadimme yhdessä Suomen Lääkäriliiton ja Finska Läkaresällskapetin kanssa uuden täydennyskoulutussuosituksen. Tutustu suosituksen osoitteessa duodecim.fi.

Päivitetty Käypä hoito -suositus painottaa muistisairauden varhaisen diagnosoinnin tärkeyttä

”Potilaiden ja omaisten näkemykset ovat aivan keskeisiä muistisairauspotilaan tutkimuksessa ja hoidossa”, sanoo suositustyöryhmän puheenjohtaja, professori **Juha Rinne**.

Päivitetty Käypä hoito -suosituksessa on ensimmäistä kertaa otettu huomioon myös muistisairauksia sairastavien ja heidän läheistensä näkemykset hoidosta.

Hoidon tavoitteena on muistisairauden varhainen diagnosointi. Lääkkeetön hoito aloitetaan aina diagnoosin jälkeen, lisäksi potilaan kokonaisvaltaiseen hoitosuunnitelmaan kuuluu spesifinen muistisairauden lääkehoito.

”Muistisairauksien lääkehoidostakin on hyötyä vain silloin, kun se on osa hoidon laajaa kokonaisuutta”, Rinne painottaa. Tutustu suosituksen osoitteessa kaypa.hoito.fi

Tutustu kevään koulutuksiin!



Kuva: Annika Rauhala

Kevään tulevat koulutukset tarjoavat tukea monipuolisesti lääkäreille uran eri vaiheisiin. Mukana on sekä kestosuosikkeja että uusia koulutuksia muun muassa tutkimustyön, hyvinvointiosaamisen sekä kouluttajalääkärityön tueksi.

Myös suositut Deehetket saavat jatkoa! Jäsenille suunnatussa maksuttomassa webinaarisarjassa syvennytään lääkärin työtä helpottaviin ja hyvinvointia tukeviin ajankohtaisiin aiheisiin joka kuukauden toisena keskiviikkona klo 17–18.

Osaan kevään koulutuksista voi jo ilmoittautua. Varmista paikkasi nyt osoitteessa duodecim.fi.

KOULUTUKSET

Deehetki-webinaari: Kun virhe valvottaa, 14.2.2023

Deehetket ovat Duodecim jäsenille suunnattu maksuton webinaarisarja, joka järjestetään joka kuukauden toisena keskiviikkona klo 17–18.

Hallitse stressiäsi – konkreettisia työkaluja kokonaisvaltaisen stressinhallinnan ja resilienssin parantamiseen, Kuopio, 16.2.2023

Koulutuksessa käydään läpi stressin vaikutuksia ihmisen mieleen ja fysiologiaan, sekä opitaan konkreettisia ja helposti sovellettavia keinoja sekä akuutin että kroonisen stressin hallintaan.

Oman mielen johtaminen, Helsinki, 22.3.2023 (lähipäivä) sekä 11.4. ja 25.4.2023 (etäpäivät)

Taitavaa oman mielen johtamista voi kehittää yksinkertaisilla ja helposti käyttöönotettavilla keinoilla. Valmennus yhdistää oman mielen johtamisen parhaita käytäntöjä, aivotyötä tukevia kognitiivisen ergonomian periaatteita ja mindfulness-harjoittelua.

Strategia viitoittaa tietä kohti entistä vahvempaa lääkäriyhteisöä

Miltä kulunut vuosi uuden strategian kanssa näytti koulutustoimintamme näkövinkkelistä? Sen tavoitteiden innoittamana syntyi lukuisia uusia ideoita jäsentemme kouluttamiseen.

Duodecimin valtuuskunta viimeisteli ja hyväksyi uuden viisivuotisstrategian vuosille 2023–2027 melko tarkkaan vuosi sitten. Strategia asetti tiedeseuran toiminnalle entistä selkeämmät tavoitteet: haluamme vahvistaa tutkitun tiedon käyttöä päätöksenteossa, toimia lääkäreiden kollegiaalisena yhteisönä ja varmistaa, että seuran toiminta jatkuu kestävästi tulevaisuudessakin.

Kuluneen vuoden aikana olemme seuran kaikissa yksiköissä työskennelleet ahkerasti strategisten tavoitteiden toteuttamiseksi. Toivomme, että työme myötä strategia konkretisoituu sellaisiksi teoiksi, jotka näkyvät positiivisesti jäsentemme arjessa.

Ajoittain on hyvä tarkistaa, menemmekö oikeaan suuntaan

Kun strategia on laadittu pitkälle ajanjaksolle, on olennaista pysähtyä tarkastelemaan ajoittain, ohjaako strategia toimintaamme oikeaan suuntaan. Pitkällekin aikavälille tehtyä strategiaa täytyy näet voida muokata, jos toimintakenttä ympärillämme muuttuisi olennaisesti. Vuoden vaihtuminen onkin hyvä hetki tarkastella, mitä toimintakaudella olemme saaneet aikaan ja minne suuntaamme nyt.

Strategian ensimmäinen tavoite oli vahvistaa tutkitun tiedon käyttöä päätöksenteossa. Olemme järjestäneet webinaarisarjan tutkitun tiedon merkityksestä hyvinvointialueiden johtajille, jotta myös päätöksenteko johtamisessa voisi tukeutua tutkittuun näyttöön. Tämä kysytty koulutussisältö on jälkittälenteina edelleen jäsentemme käytössä, käypä tsekkaamassa tämä!

Lääkäreiden kollegiaalisena yhteisönä haluamme kohdata ja tukea jäseniemme lääkäriyttä uran kaikissa eri vaiheissa; tukemisen aloitamme jo lääkiksessä, ykköskurssista alkaen. Saman tavoitteen innoittamina käynnistimme syksyllä Deehetki-jäsenwebinaarit. Deehetket tarjoavat jäsenille mahdollisuuden paikasta riippumattomaan oppimiseen ja oman osaamisen kehittämiseen. Webi-

naarien sisältöjä on iloksemme hyödynnetty myös työpaikkojen meeting-koulutuksissa, mikä laajentaa niiden vaikutusmahdollisuuksia ammatillisessa yhteisössämme.

Tavoittelemme myös sitä, että toimintaamme osallistumalla jäsenemme voivat kehittyä ammatillisesti. Olemme käynnistäneet kaikki yliopistopaikkakunnat kiertävän stressinhallintakurssin huomioidaksemme jäsentemme tekemän tärkeän työn ympäri Suomea. Näiden taitojen hiomisesta hyötyy taatusti jokainen kollega, niin töissä kuin muussakin elämässä.

Kolmas tavoitteemme on varmistaa toiminnan kestävä jatkuminen. Lääkärin osaamisen tukemiseksi laadimme ja julkaisimme lääkärijärjestöjen kanssa loppuvuodesta yhteisen koulutussuosituksen, jonka mukaan jokaisen lääkärin tulisi saada vähintään 10 päivää työpaikan ulkopuolista koulutusta vuodessa. Lisäksi suositus korostaa, että jokaisen lääkärin työviikon tulisi sisältää vähintään 5 tuntia ammatillisen kehittymisen elementtejä, kuten meeting-toimintaa tai itsenäistä opiskelua. Myös hyvinvointialueiden käynnistyessä näistä ammatillisen kehittymisen velvollisuuksista on hyvä pitää kiinni.

Tule mukaan jatkamaan matkaa kanssamme

Kun strategiakaudesta on kuljettu viidesosa matkaa, voin todeta, että suuntaviivat näyttävät edelleen oikeilta ja näillä tienviitoilla voimme suunnata hyvillä mielin kohti vaihtuvaa vuotta. Olemme asettaneet vuodelle 2024 monia tavoitteita. Pyrimme laajentamaan Deehetkien tavoitavuutta, jotta mahdollisimman moni jäsenemme voi hyötyä niistä. Samalla suunnittelemme koulutustukipalveluiden uudistamista erikoislääkäriyhdistyksillemme, jotta jäsentemme ammatillisen kehittyminen tukeutuminen koulutuksiin olisi mahdollisimman helppoa.

Strategiakausi on vasta alussa – tule mukaan jatkamaan kanssamme tätä matkaa kohti entistä vahvempaa ja kestävämpää lääkäriyhteisöä. Toivotavasti kohtaamme mahdollisimman monia teistä tulevana vuonna! ■

PANU KIVIRANTA, Lääkäri-seura Duodecimin koulutuspäällikkö



VINKISTÄ VIHIÄ

Vinkistä vihiä on Duodecim-lehden luetuin osasto. Vinkkien ratkominen pitää lääkärin aivoverenkierron kunnossa.

Vinkistä vihiä -kirjoituksen aiheen ei tarvitse olla suuri harvinaisuus, kunhan se tarjoaa oivaltamisen iloa kollegoille. Parhaiden vinkkien taustalta löytyykin usein tavallinen tauti.

Kirjoitukseen kuuluu kysymys- ja vastausosa. Kysymysoosassa tulee olla riittävästi vihjeitä, jotka johdattavat valistuneen lukijan oikeille jäljille. Kirjoitus on tiivistettävä alle 400 sanaan – mitä napakampi, sitä parempi. Otsikkoon sisällytetään ongelman ydin, ja huumorikin sallitaan. Vinkki voi olla myös kuvassa (muista kuvateksti), ja pientä taulukkoakin voi käyttää. Viitteet eivät ole välttämättömiä, mutta vastausosaan voi halutessaan liittää muutaman olennaisen viitteen.

Käsikirjoitus lähetetään sähköpostitse Lauri Saarelalle (lauri.saarela@duodecim.fi).

Kirjoitukset arvioi Duodecim-lehden toimitus, ja julkaistuista kirjoituksista maksetaan palkkio.



Sampsa Hautaniemi ja Harriet Gullstén

Voiko lääketieteellistä tutkimusta ja täsmähoitoja olla olemassa ilman bioinformatiikkaa?

Bioinformatiikka on monitieteellinen tutkimusala, joka kehittää ja soveltaa laskennallisia menetelmiä biologisen ja lääketieteellisen datan jalostamiseksi tiedoksi (1,2). Suurikapasiteettisten mittauslaitteiden, kuten sekvenaattoreiden ja massaspektrometrien, kehittymisen myötä bioinformatiikka on tullut olennaiseksi osaksi lääketieteellistä tutkimusta ja hoitopolkua. Bioinformatiikka kattaa valtaosan määrän sovelluksia alkaen genomisen sekvenssin analysointiin tarvittavista menetelmistä ja tietokannoista päätyen proteiinien rakenteen ennustamiseen ja tuhansien genomien analyysiin (3,4). Bioinformaattinen osaaminen on keskeisessä roolissa kaikissa lääketieteellisissä sovelluksissa, joissa hyödynnetään laajoja dataaineistoja, genomiikkaa tai tehoseulontamenetelmiä.

Bioinformatiikan tärkeyden vuoksi bio- ja lääketieteellisessä tutkimuksessa useissa yliopistoissa on joko kandidaatti- tai maisteritason bioinformatiikan ohjelmia. Esimerkiksi Aalto-yliopistossa on bioinformaatioteknologian TkK/DI-linja ja Helsingin, Oulun ja Tampereen yliopistoista löytyy bioinformatiikan alaan kuuluvia maisteriohjelmia (5–8). Lisäksi monesta yliopistosta löytyy bioinformatiikan suuntautumisvaihtoehtoja, tyypillisesti tietojenkäsittelytieteen ohjelmista. Eri yliopistojen ohjelmat poikkeavat toisistaan huomattavasti, ja ne ovat usein profiloituneet kyseisessä yliopistossa tehtävän tutkimuksen ympärille.

Bioinformatiikka on nopeasti kehittyvä ala, ja opetuksen pitää pystyä vastaamaan tutkimuksen ja yritysten kasvavaan bioinformatiikan osaamistarpeeseen. Karkeasti ottaen bioinformaatikot voidaan jaotella menetelmänkehittäjiin,

jotka tyypillisesti työskentelevät yliopistoissa ja tutkimuslaitoksissa, sekä soveltajiin, jotka analysoivat dataa tutkimusryhmien lisäksi myös sairaaloissa tai yrityksissä. Kummallekin ryhmälle on suuri tarve. Menetelmänkehittäjiä tarvitaan erityisesti uusien mittausteknologioiden hyödyntämisessä, sillä usein näillä teknologioilla tuotetun datan analyysiin ei ole olemassa valmiita laskennallisia menetelmiä. Rutiinikäytössä olevien sekvenssointimenetelmien käyttö ei puolestaan edellytä vahvaa metodikehitystä, vaan osaamista soveltaa olemassa olevia menetelmiä ja kykyä tulkita tuloksia. Siten yhä useampi väitöskirjaa tekevä lääkäri hankkii soveltavan bioinformatiikan perustaidot. Esimerkiksi Helsingin yliopiston lääketieteellisessä tiedekunnassa on valittavissa useita bioinformatiikkajaksoja lääketieteellisellä painotuksella niin lääkäriopiskelijoille kuin erikoistuville lääkäreille.

Yritysmaailmassa bioinformatiikka mahdollistaa suurten tietomäärien käsittelyn, erilaisen tietojen yhdistämisen, tiedon jalostamisen, analysoinnin ja tulosten tulkinnan. Kehitys molekyylibiologisissa ja geneettisissä menetelmissä sekä laitteistoissa, sensoriteknologiassa, tekoälyssä ja digitaalisissa ratkaisuissa on mahdollistanut nämä suunnat. Bioinformatiikan avulla tietomäärien jalostaminen on mahdollista tehdä aivan uudella tasolla, mikä avaa lukuisia sovellusmahdollisuuksia. Bioinformatiikka on jo vakiinnuttanut roolinsa kaupallisten sovelluksien perustökaluna, mikä mahdollistaa lukuisien sovellusten syntymisen.

Bioinformatiikkaan pohjautuvia lupaavia kaupallisia sovelluksia ja terveysalan yrityksiä on syntynyt Suomessa ja maailmalla. Bioinfor-

TAULUKKO. Esimerkkejä bioinformatiikkaa hyödyntävistä suomalaislähtöisistä yrityksistä.

Yritys	Perustamisvuosi	Liikevaihto, € (2022)	Henkilöstö (2022)	Sovellusalue
Aiforia Technologies Oyj	2013	1,4 M	56	Digitaalinen patologia, syväoppiminen, tekoäly
BCB Medical Oy	2003	7,8 M	79	Sovellukset, ohjelmistot
Blueprint Genetics Oy (omistaja Quest Diagnostics)	2008	22,8 M	236	Yksilöllinen profilointi, genomiikka
Biocomputing Platforms Ltd Oy	1997	4,4 M	45	Teknologia-alusta
Combinostics Oy	2014	475 t	14	Kvanttaminen, tekoäly
Euformatics Oy	2010	675 t	12	Teknologia-alusta, integrointi
Genomill Health Oy	2015	-983 t	8	Nestebiopsiaan perustuva diagnostiikka
Genevia Technologies Oy	2011	859 t	11	Bioinformatiikan palvelut
Nightingale Health Oyj	2002	3,7 M	75	Ehkäisevä yksilöllinen verianalyysi
SCellex Oy	2018	Ei saatavilla	3	Yksisoluanalytiikka

matiikka on jo nyt osa yksilöllistä sairauksien ennakoitua, ehkäisyä, riskinarviointia, lääkekehitystä, diagnosointia, hoitoa ja monitorointia. Bioinformatiikkapohjaiset yritykset ovat usein niin kutsuttuja syväteknologiayrityksiä (deep tech), joissa tuotteen tai palvelun kehitystyö, pilotoinnit ja myyntisyklit voivat kestää pitkään. Nuorille startupeille liikevaihtoa ei usein synny nopeasti, mikä edellyttää vahvaa taloudellista pohjaa pitkäjänteiseen kehitystyöhön ja innovaation saattamiseen myyntikuntoon. Esimerkkejä suomalaisia bioinformatiikkaa hyödyntäviä syväteknologiayrityksiä on esitetty **TAULUKOSSA**. Taulukon nuorimmat yritykset ovat vielä tutkimus- ja kehitysvaiheessa, ja kaksi yritystä on listautunut pörssiin.

Yritysmailmassa on kasvava tarve bioinformatiikan osaajille lääketieteen kaupallisissa innovaatioissa. Tulevaisuuden innovaatiot, kuten 6G-sukupolven verkko, luovat lisää hyötyjä ja mahdollisuuksia potilaiden hoitoon. 6G-verkko tulee nopeuttamaan datan siirtoa ja tekemään sen turvallisemmin, kestävämmän sekä ympäristöystävällisemmän ja toimii pohjana uusille innovaatioille.

Bioinformatiikalla on potentiaalia myös muilla kuin tällä hetkellä markkinoita dominoivilla kaupallisesti hyödynnettävillä innovaatioalueilla. Taloudellisen hyödyn lisäksi innovaatioilla voi olla vaikuttavuutta käänteisesti tai

sosiaalisesti. Käänteiset innovaatiot hyödyntävät kehittyvien markkinoiden mahdollisuuksia luomaan ratkaisuja, jotka voivat olla globaalisti hyödyllisiä. Ne eivät usein tuota suoraa kaupallista hyötyä, vaan niiden hyöty tulee näkyväksi esimerkiksi terveydenhuollon kustannussäästöinä tai tehokkaampana potilaan hoitona. Käänteinen innovaatio voi olla jonkin prosessin tai toiminnon nopeuttaminen tai potilaan täsmällisempi hoito. Sosiaalinen vaikuttavuus puolestaan tarkoittaa vastuullisuutta ja kestävästi vaikuttamista, jolla tavoitellaan parempaa hyvinvointia ja tulevaisuutta.

Suomessa bioinformatiikan osaamistarpeeseen on vastattu lisäämällä perus- ja jatkokoulutusta. Tämä on toiminut varsin hyvin, ja bioinformatiikan osaajia on riittänyt yliopistoihin, yrityksiin ja sairaaloihin, joskin useilla aloilla tarve ylittää tarjonnan. Bioinformatiikka-teen katsaukset tässä numerossa tarjoavat useita konkreettisia esimerkkejä siitä, miten bioinformatiikka on tullut osaksi lääketieteellistä tutkimusta ja kliinistä rutiinia. Hätäisimmille lukijoille kerromme kuitenkin oikean vastauksen otsikon kysymykseen jo nyt: se on ei. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Khalid R, Nilanjan D. Translational bioinformatics in healthcare and medicine. Amsterdam: Elsevier 2021.
2. Ardeshir B. Science, medicine, and the future: bioinformatics. BMJ 2002;324:1018–22.
3. Gómez-López G, Dopazo J, Cigudosa J, ym. Precision medicine needs pioneering clinical bioinformaticians. Brief Bioinform 2019;20:752–66.
4. Hirvonen MK, Lietzén N, Bjosale S, ym. Kohti yksilöllistä hoitoa - proteomiikan

näymät diagnostiikassa. Duodecim 2021;137:2027–35.

5. Koulutustarjonta. Bioinformaatioteknologia, tekniikan kandidaatti ja diplomi-insinööri. Espoo: Aalto-yliopisto. www.aalto.fi/fi/koulutustarjonta/bioinformaatioteknologia-tekniikan-kandidaatti-ja-diplomi-insinööri.
6. Degree programmes. Master's programme in life science informatics. Helsinki: Helsingin yliopisto. www.helsinki.fi/en/degree-programmes/life-science-

informatics-masters-programme.

7. Maisteriohjelmat. Laskennallinen biologia ja data-analyysi. Oulu: Oulun yliopisto. www.oulu.fi/fi/hae/maisteriohjelmat/laskennallinen-biologia-ja-data-analyysi. Tutkinto-ohjelma. Bioteknologian ja biolääketieteen tekniikan maisteriohjelma. Tampere: Tampereen yliopisto. www.tuni.fi/fi/tule-opiskelemaan/bioteknologian-ja-biolaaketieteen-tekniikan-maisteriohjelma.
- 8.



Kuva: Ari Aalto

SAMPISA HAUTANIEMI, TkT, dosentti, systeemibiologian professori
Systeemisen onkologian tutkimusohjelma (ONCOSYS)
Lääketieteellinen tiedekunta,
Helsingin yliopisto

SIDONNAISUDET

Sampsa Hautaniemi: Ei sidonnaisuuksia

Harriet Gullstén: Muut sidonnaisuudet (Labsystems Diagnostics: Myyntijohtaja, Pohjois- ja Länsi-Eurooppa Life Technologies: Sales Representative, Suomi Roche Diagnostics: Team Leader, Key Account Manager, Account Manager, Suomi)



HARRIET GULLSTÉN, FT
Projektipäällikkö, Viikin kampuksen innovaatiotoiminnat
Helsingin yliopisto

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta.

AREXVY injektiokuiva-aine ja suspensio suspensiota varten
RSV-rokote (respiratory syncytial virus; rekombinantti, adjuvanttia sisältävä)

Käyttöaiheet: Vähintään 60-vuotiaalle aikuisille aktiiviseen immunisaatioon RS-viruksen (Respiratory Syncytial Virus, RSV) aiheuttaman alahengitystietaudin ehkäisemiseksi. **Annostus ja antotapa:** 0,5 ml:n kerta-annoksena lihakseen. **Vasta-aiheet:** Akuutti kuumetauti. Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai apuaineille. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet:** Rokotetta ei saa antaa suoneen eikä ihon sisään. Rokote on annettava varoen, jos potilaalla on trombosytopenia tai jokin hyuhtymishäiriö. Kuten kaikkia injisoitavia rokotteita käytettäessä, asianmukainen hoitovalmius ja valvonta ovat tarpeen harvinaisten anafylaktisten reaktioiden varalta. Rokotusprosessin yhteydessä esiintyvään pyörtymiseen on varauduttava. Turvallisuudesta ja immunogeenisuudesta immuunipuutteisilla ei ole tietoa. Jos samanaikaisesti annetaan useampi kuin yksi rokote, ne on annettava eri pistoskohtiin. **Yhteisvaikutukset:** Voidaan antaa samanaikaisesti kausi-influenssarokotteen (nelivalenttinen, adjuvantiton, inaktivoitu, tavanomainen annos) kanssa. Samanaikaista antoa muiden rokotteiden kanssa ei ole tutkittu. **Raskaus ja imetys:** Raskauden- tai imetyksenaikaisesta käytöstä ei ole saatavissa tietoa. Jos käyttöä ei suositella raskauden tai imetyksen aikana. **Haittavaikutukset:** Hyvin yleiset: injektiokohdan kipu, väsymys, lihaskipu, päänsärky, nivelkipu. Yleiset: injektiokohdan punoitus tai turvotus, kuume, vilunväristykset. Terveystieteen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus (www.fime.fi). **Toimitusluokitus:** Reseptilääke. Lue valmisteyhteenvedo ennen lääkkeen määräämistä. Valmisteyhteenvedolyhennelmä 16.6.2023. Perustuu valmisteyhteenvedoon 6.6.2023. **Pakkaukset ja hinta 15.8.2023:** 1 x 1 annos 225,30€ (VMH). **Korvattavuus:** Ei korvattava. **Lisätietoja:** Valmisteyhteenvedo, GSK, Porkkalankatu 20 A, 00180 Helsinki, puh 010 3030 30, www.gsk.fi, GSK-tuoteinfo 010 3030 100.

Oscar Brück ja Kimmo Porkka

Datamassojen hallinta syöpäpotilaiden hoidossa

Syöpäkasvainten molekyyli-tason profi-loinnin tuottaman klinisen tiedon määrä lisääntyy nopeasti. Täsmällisen käsityksen muodostaminen potilaan taudintilasta ja sen sovittaminen monimutkaisiin hoito- ja seurantaohjelmiin edellyttää suurten tietomassojen sujuvaa integraatiota ja koneellista päätöksenteon tukea. Eräänä ratkaisuna voidaan hyödyntää hajautettuun laskentaan perustuvia edistyneitä algoritmeja, mikä edellyttää yhteisiä klinisiä tietomalleja ja ratkaisukeskeistä päätöksentekoa lupaprosessien osalta. Uudet teknologiat, kuten konenäköön perustuva kuva-analyysi ja tautiprosessin laaja-alainen ja jatkuva simulaatio tuovat sekä lisähaasteita että mahdollisuuksia yksilöllistetyn syövänhoidon toteutukseen.

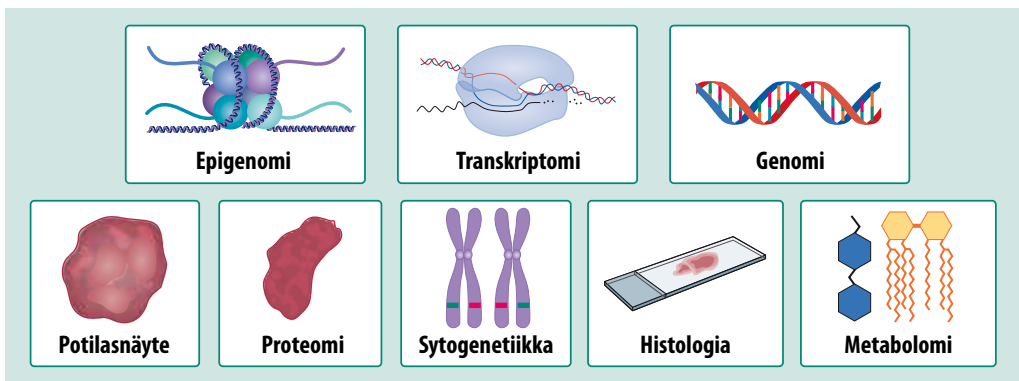
Syöpätauti-en hoitoprotokollat perustuvat pääasiassa ennusteellisiin tilastomalleihin. Yli 70 vuotta julkaisunsa jälkeen TNM-levinneisyysluokitus on edelleen keskeisin apuväline räätälöimään kiinteiden syöpien hoito-ohjelman intensiteettiä. Syöpäsolujen geneettisiä poikkeavuuksia tutkitaan yhä kattavammin, ja esimerkiksi akuuteissa leukemioissa riskiluokitus pohjautuu nykyään tunnettuihin geneettisiin muutoksiin. Toisaalta suurissa aineistoissa kehitetyt tilastolliset mallit soveltuvat vaihtelevalla menestyksellä yksilötasolle. Osaammeko tulkita riittävästi kertynyttä lääketieteellistä profi-lointitietoa, keskiarvoistavatko mallit liikaa tuloksia vai onko tieto yhä liian hajanaista edistyneempien ennustemallien kehittämiseksi?

Syöpäsolujen monet kasvot paljastuvat, mutta identiteetti pysyy piilossa

Hankitut tai periytyvät poikkeamat solujen geneettisessä tiedossa ovat yksi syöpätauti-en klassisista tunnusmerkeistä (1). Yhdysvalloissa käynnistettiin 2000-luvulla kaksi rinnakkaista hanketta, jotka ovat kenties eniten edistäneet ymmärrystämme syövän geneettisestä heterogeenisuudesta. Yhdysvaltojen Broad Institute

ja lääkeyhtiö Novartis karakterisoivat yhdessä noin 1 000 syöpäsolulinjaa 36:sta eri syöpätyypistä, jotka muodostavat The Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE) -tietokannan (2). Yhdysvaltalainen The National Cancer Institute perusti lisäksi The Cancer Genome Atlas -yhteisön (TCGA) kerätäkseen ja analysoidakseen yli 14 000 kliinistä potilasnäytettä useasta sairaalasta. Näytteet kattoivat 33 eri syöpätyyppeä (3). Miltei yhtä merkittävää kuin aineiston keruu, oli tietojen avoin julkaisu tutkimusyhteisön käyttöön, mikä on poikanut useita monitieteellisiä läpimurtoja muun muassa syöpätauti-en, genomiikan ja koneoppimisen aloilla.

Tietokantojen perusteellinen analysointi selvensi, kuinka genomisen DNA:n laajat (sytogeneettiset uudelleenjärjestymät) tai pienet (mutaatiot, deleetiot, insertiot) rakenteelliset muutokset sekä epigeneettiset muutokset koodaavien geenien säätelävillä alueilla vaikuttavat RNA-molekyylien ja niistä tuotettavien proteiinien rakenteeseen, määrään ja toimintaan, sekä viime kädessä syöpäkuoleman metaboliaan, histologiaan, tulehdusvasteeseen ja kliniseen taudinkulkuun (KUVA 1). Multiomiikka (kuten genomiikka, transkriptomiikka, proteomiikka, metabolomiikka) on edistänyt lääketutkimusta monialaisesti ja teknologian kehittyttyä genomilajuisen molekulaarisen informaation lou-



KUVA 1. Potilasnäytteestä voidaan analysoida soluja, niiden osia ja niiden välisiä yhteyksiä erilaisilla multiomian menetelmillä.

hinta on siirtynyt kudostasolta yksisolutasolle (4).

Geneettisen profiloinnin merkityksen korostuessa on kiinnitetty enemmän huomiota toistuvien invasiivisesti otettujen biopsioiden aiheuttamaan kuormitukseen syöpäpotilaille. Kudoshomeostaasissa osa soluista kuolee ja toiset uusiutuvat ja vapauttavat DNA:ta soluvälitilaan, mikä jakaantuu elimistön muihin nestetiloihin kuten verenkiertoon, aivo-selkäydinnesteeseen, virtsaan, askitekseen, pleuranesteseen tai sylkeen (5). Kasvainsoluista vapautuu tihentyneen solukuoleman ja nekroosin seurauksena suuria määriä nukleiinihappoja. Nestebiopsioiden ottaminen on vaivattomampaa sekä näytteenottajalle, potilaalle että näytteen käsittelijälle. Pieniäkin määriä (jopa tasolla 1 per 2 000 000 nukleiinijuostetta) niin sanottua kiertävää kasvain-DNA:ta (circulating tumor DNA; ctDNA) ja näissä esiintyviä muutoksia kuten yhden nukleotidin variantteja (SNV), translokaatioita, indeleitä ja kopiolumuutoksia (CNV) on mahdollista havaita moderneilla sekvensointimenetelmillä (6). Kiertävän kasvain-DNA:n mittaaminen nestebiopsioista onkin herättänyt kiinnostusta muun muassa taudin varhaisen toteamisen, jäännöstaadin mittaamisen, hoitovasteen ennakoimisen sekä taudinseurannan vuoksi (7).

Digipatologia, kuva-analyysi ja konenäkö ovat myös edenneet laajoin harppauksin skannatuista kudosleikkeistä koostuvien sähköisten kuva-arkistojen tultua julkisiksi (8). Tietokoneiden grafiikkaprosessoreita (Graphics Processing Unit; GPU) hyödyntävät ja pitkälti

konvoluutioneuroverkkoihin perustuvat algoritmit kykenevät tunnistamaan tehokkaasti miljardeista pikseleistä koostuvista mikroskooppikuvista soluja, näiden muodostamia kudosalueita sekä solujen välisiä spatiaalisia yhteyksiä (9). Kuvista voi automaattisesti tunnistaa syövän, sen histopatologisen alatyypin ja jopa elossaoloennusteen (10,11). Eräs mielenkiintoinen sovellus on geneettisten muutosten, kuten DNA:n korjausmekanismien häiriöiden seurauksena kehittyvän niin sanotun mikrosatelliitti-instabiliteetin, tunnistaminen patologian leikkeistä konenäön avulla, jolloin tarkentavia sekvensointitutkimuksia ja immunoterapiaa voidaan kohdentaa niistä eniten hyötyville potilaille (12,13).

Molekyyli-tason louhinnasta kliiniseen vasteeseen

BCR-ABL1-fuusiogeneeniä estävät tyrosiini-kinasiin estäjät (TKE) mullistivat kroonista myelooista leukemiaa sairastavien potilaiden hoidon 2000-luvun taitteessa (14). Sittemmin TKE-hoitoa on käytetty menestyksekkäästi muun muassa *KIT*-mutatoituneen gastrointestinaalisen stroomatumorin, sekä *FLT3*-muutuneen akuutin myelooisen leukemian hoidossa (15,16). Täsmälääketieteessä vähintään yhtä merkittävä läpimurto on tapahtunut immuno-onkologiassa. Kroonista myelooista leukemiaa sairastavat potilaat pystyvät todennäköisemmin keskeyttämään päivittäisen TKE-lääkityksen, jos heidän verenkierrössään on suurempi osuus kypsiä NK-soluja (17). Lisäksi puolustusjärjes-

telmän liikasääntelyn, kuten PD-L1-molekyylin liikatuotannon, osoitus immunohistokemiallisesti on yhteydessä suotuisaan hoitovasteeseen immuno-onkologiselle anti-PD1-vasta-aineelle useassa eri kiinteässä kasvaintyyppissä (18). Syöpäsolujen poikkeavuuksien ohella on käynyt ilmeiseksi tarve profiloida entistä kattavammin syövän mikroympäristöä.

HYKS:ssä ja Helsingin yliopistossa selvitetiin hiljattain, kuinka syöpäsoluista kertyvää informaatiotulvaa voisi integroida yksittäisten akuuttia myelooista leukemiaa sairastavien potilaiden hoitoon tapauksissa, joissa muut hoitovaihtoehdot olivat ehtyneet (19). Tutkijoista ja klinikoista muodostuva kasvainryhmä määritteli multiomiikkaa ja funktionaalisista solumaljoilla määritettävistä lääkevasteista hoitoehtoja 37 potilaalle täsmälääketieteen periaatteita noudattaen. Vaikka useilla tutkittavista edeltävät hoitovasteet standardihoitoon olivat jääneet riittämättömiksi tai tauti oli uusiutunut, kolmasosa potilaista sai täydellisen vasteen, mikä mahdollisti muun jatkohoidon. Vastavanlaisia tuloksia syntyi EXALT-lääketutkimuksessa, jossa 143 edennyttä hematologista syöpää sairastavan potilaan näytteitä käsiteltiin solumaljalla ja lääkevasteita analysoitiin laskennallisella kuva-analyysillä (20). Yksilöityyn lääketieteeseen perustuvia tehokkaita hoitoyhdistelmiä on tunnistettu vain rajallisesti, ja niiden tutkimustulokset ovat hankalasti tulkittavissa (21,22). Toisaalta potentiaalistaan huolimatta omiikkaan perustuvat hoidot soveltuvat toistaiseksi vain harvoille potilaille satunnaistettujen kontrolloitujen kolmannen vaiheen tutkimusten, kustannusten ja ennen kaikkea sopivien lääkkeiden puuttumisen vuoksi (23).

Terveysdatan rajallisuudet

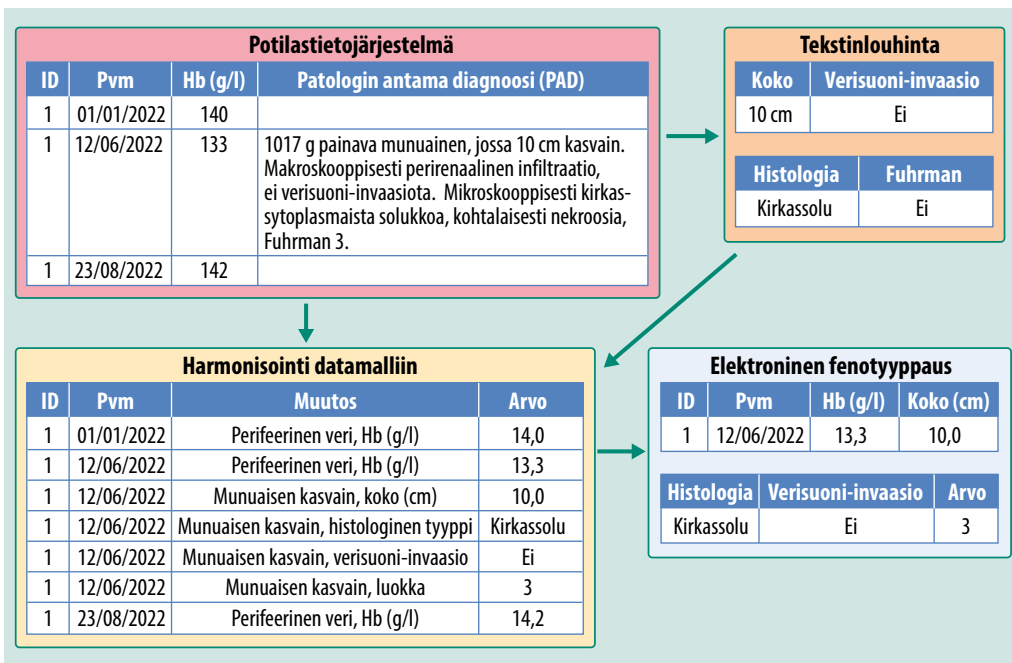
Jotta kalliin lääkekehityksen riskejä saataisiin minimoitua, tutkimuspotilaiden näytteitä kerätään standardoidusti osana lääketutkimuksia. Näytteitä analysoimalla voidaan selvittää tarkemmin lääkeaineen vaikutusmekanismeja sekä tunnistaa tarkasti potilasaloryhmit, jotka hyötyisivät uudesta lääkeaineesta. Akateemiset tutkijat ovat myös aktivoituneet kasvainmerkkiaineiden etsinnässä biopankkien ja yli-

opistojen tutkimuspalvelujen muodostamien infrastruktuurien myötä. Esimerkiksi takautuvassa aineistossa tunnistettu leukemiasolujen ex vivo -vaste kalliille mutta erittäin lupaavalle atsasitidiinin ja venetoklaksin yhdistelmähoidolle on validoitunut myös in vivo -vasteen biomarkkeriksi etenevässä toisen vaiheen tutkimuksessa (24). Vastaavien läpimurtojen myötä hoidon yksilöllistyminen ilmennee myös kansainvälisissä ja kansallisissa hoitosuosituksissa, ja vaikuttavia lääkeaineita voidaan kohdentaa nykyistä biomarkkerivetoisemmin.

Toisaalta kuinka tarkkoja biomarkkereita voimme tunnistaa? Analogiana sateen ennustaminen on mahdollista kohtalaisella todennäköisyydellä muutaman päivän päähän. Toisaalta kaaosteorian mukaisesti sään ennustaminen kahden viikon päähän on hyvin epävarmaa (25). Terveysdataan saatetaan liittää liiankin suuria odotuksia, vaikka useimmat pitävät kasvaimen sisäistä heterogeenisuutta ja ihmisen elimistöä ilmastoja haastavampina systeeminä. Onko siis realistista, että voimme ennustaa potilastarkkuudella lääkkeen tarkkaa hoitovastetta tai jäljellä olevaa elinaikaa kuukausitarkkuudella? Osaamme tulkita kliinisesti vain murto-osaa sekvenssidatata. Lisäksi näyttö eri tasoilla ilmenevien molekyylibiologisten muutosten (epigenetiikka, genomiikka, transkriptomiikka, yms.) hyödyntämisestä puoltamaan yksittäistä hoitoa on vielä rajallista. Keskeisiä datalähtöisiä läpimurtoja on vielä todennäköisesti tunnistamatta, mutta nämä vaativat panostuksia korkealaatuisen datan keräämiseen ja tämän jalostamiseen hyödyttämään kliinistä päätöksentekoa.

Laskennallinen fenotyyppi – portti syöpäpotilaan ja tutkijan välillä

Sähköisten potilastietojärjestelmien tulisi myös taipua moniulotteisen datan hallintaan. Sairaaloiden tietotekniseen ympäristöön on investoitu merkittävästi, ja kertyvää tietovarantoa siirretään jatkuvasti tietoaletaksi kutsuttuihin keskitettyihin tietokantapalvelimiin. Terveysdatan määrä on valtava, mutta merkittävä osa siitä ei ole rakenteisessa muodossa ja vaatii muun muassa tekstinlouhinta-algoritmien käyttöä. Esimerkiksi syöpätutkimuksessa olen-



KUVA 2. Potilastiedon jalostaminen tekstinlouhinnalla, harmonisoimalla kansainväliseen datamalliin ja elektronisella fenotyyppauksella.

naisimpiin tietolähteisiin kuuluvat potilaan histopatologiset ja radiologiset lausunnot sekä potilaan yleiskuntoa kuvaavat mittarit kirjataan vain rajallisesti rakenteisessa muodossa. Lisäksi nykyiset potilastietojärjestelmät eivät juurikaan kannusta rakenteisen tiedon kirjaamisen kliinissä työssä esimerkiksi hyödyntämällä tietoa selkeiden ja informatiivisten potilaskohtaisten näkymien muodostamiseksi. Ohjelmistot voisivat myös muodostaa automaattisesti rakenteista tietoa potilaskertomuksesta tai muuttaa vapaata tekstiä rakenteiseksi kliinikoiden käytänteiden mukaan.

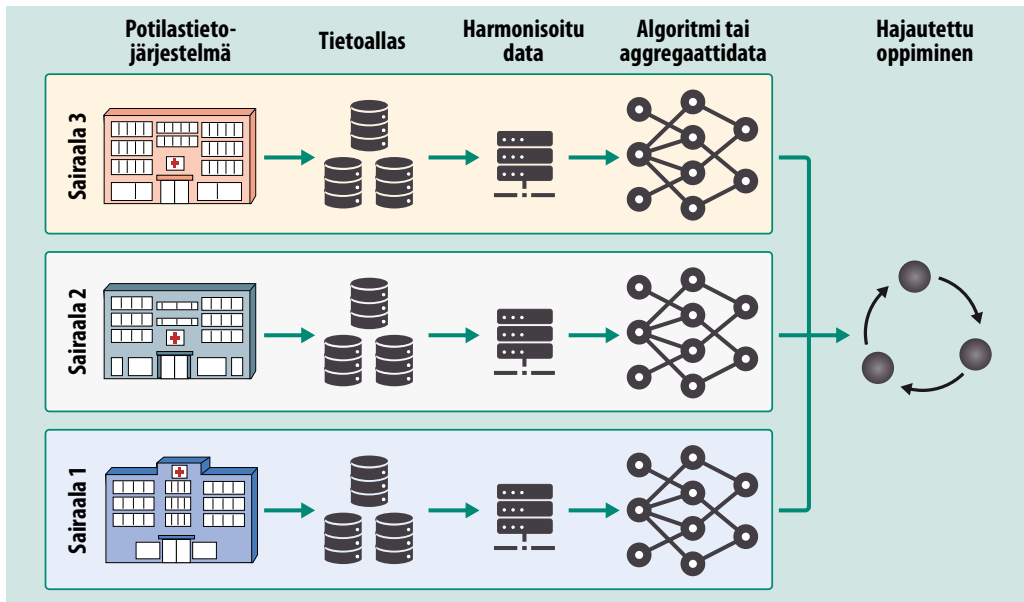
Rakenteinen ja harmonisoitu terveystieto sallisi diagnostiikan, syöpäsairauden etene-
misen ja hoitovasteiden määrittämisen automaattisesti hyödyntäen kansainvälisiä lääketieteellisiä suosituksia, kuten WHO:n tautiluokituksia. Laskennallinen fenotyypin määrittely (digital phenotyping, electronic phenotyping) on perusta usealle potilaskeskeiselle kliiniselle sovellukselle ja hoidon vaikuttavuuden mittaamiselle (26). Tavallisesti tutkimus on nojannut käsin kerättävään terveystietoon ja siitä määritettäviin muuttujiin kuten tautikohtaisiin riskiluokkiin (KUVA 2). Rakenteinen ja harmonisoi-

tu terveystieto sallisi automaattisen potilas- ja tautitaulujen ohjelmoinnin ja tehostaisi merkittävästi kliinistä hoitoa ja tutkimusta. Sairaalatoimintoja voisi seurata lähes reaaliaikaisesti määrittämällä diagnoosikohtaiset suoritteet ja niiden kustannukset ja tutkia kliinisten yksiköiden tietojohdantamista ja resurssien kohdentamista.

HUS:n Syöpäkeskuksessa yhteistyössä TietoEVERY Oy:n kanssa kehitteillä oleva ohjelmisto poimii moniammatillisissa kasvainkouruksissa käsiteltävien potilaiden tiedot interaktiivisiin näkymiin. Automaattinen ja tarkka potilaan terveystilan määrittäminen säästäisi sekä klinikon työaikaa että tehostaisi hoidonohjausta (27).

Yhteistyöstä voimaa

Suomessa on tehty vuosikymmeniä investointeja korkealaatuisten lääketieteellisten rekistereiden rakentamiseksi. FinnGen-hanke ja sen myötä tehdyt tieteelliset havainnot ovat herättäneet globaalia huomiota (28). Sosiaali- ja terveysministeriön kirjoittama laki sosiaali- ja terveystietojen toisiokäytöstä, toisiolakki, on



KUVA 3. Potilastietojärjestelmässä rekisteröityvää henkilötietoa voidaan käsitellä tietoturvallisissa tietoaalassa, harmonisoida yhteiseen datamalliin ja analysoida hajautetulla oppimisella.

kuitenkin hidastanut ja estänyt lääketieteellisen tiedon toissijaista käyttöä (29). Samanaikaisesti riittämättömän julkisen tutkimusrahoituksen myötä kliinisen tutkimuksen tulevaisuus on uhattuna (30).

Sairaaloitten tietoaaltaiden kehittyminen on lähentänyt klinikoita ja tietohallintoa innovoimaan uusia tietoturvallisia ja vaikuttavia ratkaisuja tutkimus- ja kehitystyön ylläpitämiseksi. Terveystietoja on enenevästi harmonisoitu kansainvälisiin, standardoituihin tietomalleihin (common data model). Suomessa yliopistosairaalat ovat käynnistäneet FinOMOP-hankkeen yhdessä THL:n ja FinnGen-hankkeen kanssa kääntääkseen terveystietoja OMOP (Observational Medical Outcomes Partnership) -tietomalliin (31). OMOP on avoimen kehittäjäyhteisön ylläpitämä standardoitu tietomalli, jonka mukaan kliinisiä tietoja kuten lääkityksiä, verikokeiden tuloksia ja kliinisiä käyntitietoja voidaan tallentaa ja hyödyntää tilastollisissa analyyseissa. Harmonisointi perustuu kansallisiin yhtenäisiin koodistoihin (esim. SNOMED, LOINC, RxNORM) (32). Alkuvuoteen 2023 mennessä lähes 200 terveystiedon rekisterinpitäjää on ilmoittautunut virallisiksi dataharmonisointiin osallistuviksi partnereiksi pelkästään EU-alueella (33), ja on ilmeistä, että OMOP-

standardi tulee olemaan terveystietojen sujuvan jakamisen mahdollistaja.

Hajauta ja hallitse

Kun terveystiedot on harmonisoitu yhteiseen tietomalliin, voi tutkija suunnitella ja toteuttaa tilastolliset analyysinsä usealle rekisterille ilman aineistojen siirtämistä, jakamista tai yhdistämistä (hajautettu tai federoitu laskenta). Esimerkkinä havainnoivan tutkimusasetelman menestyksestä on 4,9 miljoonan verenpaine-potilaan OMOP-aineistossa tehty massiivinen propensiteettikaltaistukseen (propensity score) perustuva tutkimushanke, jossa havaittiin tiatsididiureettien suojaavan kardiovaskulaarisilta päätapahtumilta angiotensiinikonvertaasin estäjiä tehokkaammin (34).

Jopa koneoppimismenetelmien hyödyntäminen on mahdollista hajauttamalla algoritmin kehitys rekisterikohtaisesti ja jakamalla vain mallin parametrit iteraatioiden välillä (KUVA 3). Hajautettu laskenta on byrokraattisesti kevyempää koska vältetään raskaat rekisterinomitajien väliset luovutussopimukset. Laskentatapa on sovitettavissa erilaisiin aineistotyyppiin kuten taulukkomuotoiseen terveystietoon tai matriisimuotoiseen kuvadataan. Hajautettu

oppiminen on toistetusti tuottanut yhtä tarkkoja malleja kuin keskittäessä usean rekisterin aineistot samaan tietokantaan analysoitavaksi (35,36). Säilyttämällä tietojoukot alkuperäisissä tietokannoissaan on myös tietomurron riski vähäisempi.

Kliiniset päätöksentekojärjestelmät

Kliiniset päätöksentekojärjestelmät ovat tietokoneohjelmistoja, jotka tukevat yksilöllisesti hoitosuunnitelmien laatimista (37). Yksinkertaisimmillaan järjestelmät ovat ehdollisia, kynnysarvoihin perustuvia varoituksia. Osa nykyisistä potilastietojärjestelmistä muistuttaa jo nyt varmistamaan lääkeannoksen plasman suuren kreatiniinipitoisuuden vuoksi. Terveysdatan ja ennen kaikkea koneoppimiseen perustuvien ennustemallien kehittymisen ja validoinnin myötä kasvaa tarve myös suorittaa vaativampia laskutoimituksia. Esimerkiksi HUS Neurokirurgia ja Tietohallinto ovat yhdessä luoneet ja ulkoisesti validoineet algoritmin traumaattisen aivovamman liittyvän kuolleisuuden ennustamiseksi hyödyntäen tehohoidon monitoreista kertyvää dynaamista dataa (38).

Odotamme kehitystä tapahtuvan diagnostiikan automatisoimisessa. Erityisesti patologian ja radiologian aloilla on lisääntyvästi panostettu kudosnäytteiden taltioimiseen kuviksi, laajojen kuva-aineistojen tallennukseen sekä kuvien tehokkaaseen analytiikkaan. Nykyiset algoritmit eivät kykene ihmisen tavoin vertaamaan röntgenkuvaleikettä potilaasta aiemmin otettuihin kuviin ja muodostamaan diagnoosiehdotusta esitietoja käyttäen. Sen sijaan algoritmit voivat näyttää radiologille alueet kuvaleikkeistä, joissa on viitteitä patologisista muutoksista ja jopa muodostaa löydöksistä automaattisesti radiologisia lausuntoja (39). Hiljattain OpenAI:n kehittämät vapaata tekstiä prosessoivat laajat kielimallit (large language models) kuten GPT-sovellukset ovat saaneet paljon huomiota, koska näitä ei ole kehitetty yhtä rajallista tehtävää varten. Nauhoitetun ja tekstiksi käännetyn potilas-lääkärinäköaloin voisi jonain päivänä kenties tiivistää automaattisesti sairauskertomus-tekstiksi ja jopa tehdä lääketieteellisiä päätelmiä tarvittavista jatkotoimenpiteistä (40).

Ydinasiat

- ▶ Syöpätautien fenotyypin selvittäminen multiomiikalla ja edistyneillä teknologioilla etenee vauhdilla, mutta näyttö yksittäisten hoitopäätösten tueksi on vielä rajallista.
- ▶ Yhteiset tietomallit ja hajautettu laskenta ovat avainasemassa ja saattavat osittain helpottaa vaikuttavaa havainnoivaa tutkimustyötä kiristyneistä tietosuojalajeista huolimatta.
- ▶ Kliiniset päätöksentekojärjestelmät yleistyvät tulevaisuudessa erilaista terveystietoa ja koneoppimismalleja hyödyntäen.

Lopuksi

Yhteisiin tietomalleihin ja hajautettuun laskentaan liittyviä mahdollisuuksia modernisoida potilastietojärjestelmiä ja tehostaa lääketieteellistä päätöksentekoa tulee entisestään kehittää ja ottaa kliiniseen rutiinikäyttöön. Toisaalta matka kohti modernia terveystiedon arkkitehtuuria ja oppivaa terveydenhuoltojärjestelmää vaatii myös kehitystä tukevaa lainsäädäntöä sekä kannustavaa infrastruktuuria innovaatioiden kliiniselle validoinnille. Vaikka potilastyön arjessa multiomiikka ja koneoppivat päätöksentekojärjestelmät saattavat vielä tuntua vierailta, ovat nämä pian keskeisiä työkaluja kohdentamaan viisaammin kalliita hoitoja ja räätälöimään taudinseurantaa syöpäpotilaille. Analogisesti paperiteollisuudelle laadukkaan ja rikkaan systeemilääketieteellisen arvion (”sellun”) tuottaminen nykyaikaisilla menetelmillä onnistuu, mutta tiedon jalostaminen potilasta hyödyttäväksi hoitopäätökseksi (”korkean teknologian tuote”) on vielä lapsenkengissä. ■

OSCAR BRÜCK, tutkimusryhmän johtaja, dosentti
HUS, Syöpäkeskus

KIMMO PORKKA, ylilääkäri, professori
HUS, Syöpäkeskus ja Helsingin yliopisto

TEEMAN TOIMITTAJAT
Sampsu Hautaniemi ja Tuomas Mirtti

KIRJALLISUUTTA

1. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov* 2022;12:31–46.
2. Barretina J, Caponigro G, Stransky N, ym. The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity. *Nature* 2012;483:603–7.
3. TCGA Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 2013;499:43–9.
4. Stuart T, Satija R. Integrative single-cell analysis. *Nat Rev Genet* 2019;20:257–72.
5. Jahr S, Hentze H, Englisch S, ym. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells. *Cancer Res* 2001;61:1659–65.
6. Lauer EM, Mutter J, Scherer F. Circulating tumor DNA in B-cell lymphoma: technical advances, clinical applications, and perspectives for translational research. *Leukemia* 2022;36:2151–64.
7. Isomursu A, Kononen J, Kuopio T. Verenkierron solunulkoinen DNA syövän merkkiaineena. *Duodecim* 2015;131:424–32.
8. Väyrynen J, Väyrynen S, Ollila-Raj H, ym. Immunohistokemialliset monivärjäykset kudostutkimuksessa: diagnostiikan arkipäivää ja tulevaisuutta. *Duodecim* 2023;139:531–40.
9. Schalper KA, Rimm DL. Artificial intelligence in digital pathology — new tools for diagnosis and precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:703–15.
10. Ström P, Kartasalo K, Olsson H, ym. Artificial intelligence for diagnosis and grading of prostate cancer in biopsies: a population-based, diagnostic study. *Lancet Oncol* 2020;21:222–32.
11. Chen RJ, Lu MY, Williamson DFK, ym. Pan-cancer integrative histology-genomic analysis via multimodal deep learning. *Cancer Cell* 2022;40:865–78.e6.
12. Brück O, Lallukka-Brück S, Hohtari H, ym. Machine learning of bone marrow histopathology identifies genetic and clinical determinants in MDS patients. *Blood Cancer Discov* 2021;2:238–49.
13. Kather JN, Pearson AT, Halama N, ym. Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer. *Nat Med* 2019;25:1054–6.
14. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, ym. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031–7.
15. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, ym. Efficacy and safety of Imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347:472–80.
16. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, ym. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med* 2017;377:454–64.
17. Ilander M, Olsson-Strömberg U, Schlums H, ym. Increased proportion of mature NK cells is associated with successful imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2017;31:1108–16.
18. Doroshow DB, Bhalla S, Beasley MB, ym. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18:345–62.
19. Malani D, Kumar A, Brück O, ym. Implementing a functional precision medicine tumor board for acute myeloid leukemia. *Cancer Discov* 2022;12:388–401.
20. Kornauth C, Pemovska T, Vladimer GI, ym. Functional precision medicine provides clinical benefit in advanced aggressive hematologic cancers and identifies exceptional responders. *Cancer Discov* 2022;12:372–87.
21. Sicklick JK, Kato S, Okamura R, ym. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med* 2019;25:744–50.
22. Rodon J, Soria JC, Berger R, ym. Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINTHER trial. *Nat Med* 2019;25:751–8.
23. Middleton G, Fletcher P, Popat S, ym. The National Lung Matrix Trial of personalized therapy in lung cancer. *Nature* 2020;583:807–12.
24. Kuusanmäki H, Kytölä S, Vääntinen I, ym. Ex vivo venetoclax sensitivity testing predicts treatment response in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2023;108:1768–81.
25. Lorenz EN. Deterministic nonperiodic flow. *J Atmos Sci* 1963;20:130–41.
26. Pathak J, Kho AN, Denny JC. Electronic health records-driven phenotyping: challenges, recent advances, and perspectives. *J Am Med Informatics Assoc* 2013;20:e206–11.
27. Peterzens E. Cost-effectiveness potential of a clinical trial matching application in cancer care. Väitöskirja. Helsinki: Aalto University 2021.
28. Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, ym. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population. *Nature* 2023;613:508–18.
29. Sipilä J. Rekisteritutkijan karu todellisuus. *Lääkärilehti* 12.1.2023.
30. Reito A, Sanmark E, Tuovinen T, ym. Toisiolaki – lääketieteellisen tutkimuksen mahdollistaja vai tukahduttaja? *Suom Lääkäril* 2022;78:e30589
31. Laitinen T, Virkki A, Porkka K. FinOMOP: terveystietojen kansainvälinen harmonisointi. *Duodecim* 2022;138:1761–3.
32. Tiedonhallinta sosiaali- ja terveysalalla. Koodistopalvelu. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 3.12.2020.
33. EHDEN. The European health data & evidence network portal. <https://portal.ehden.eu/>.
34. Suchard MA, Schuemie MJ, Krumholz HM, ym. Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line anti-hypertensive drug classes: a systematic, multinational, large-scale analysis. *Lancet* 2019;394:1816–26.
35. Warnat-Herresthal S, Schultze H, Shastry KL, ym. Swarm learning for decentralized and confidential clinical machine learning. *Nature* 2021;594:265–70.
36. Ogier du Terrail J, Leopold A, Joly C, ym. Federated learning for predicting histological response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Nat Med* 2023;29:135–46.
37. Sutton RT, Pincock D, Baumgart DC, ym. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *NPJ Digit Med* 2020;3:17.
38. Raj R, Wennervirta JM, Tjerkaski J, ym. Dynamic prediction of mortality after traumatic brain injury using a machine learning algorithm. *NJP Digit Med* 2022;5:96.
39. Tiu E, Talus E, Patel P, ym. Expert-level detection of pathologies from unannotated chest X-ray images via self-supervised learning. *Nat Biomed Eng* 2022;6:1399–406.
40. Lee P, Bubeck S, Petro J. Benefits, Limits, and risks of GPT-4 as an AI chatbot for medicine. *N Engl J Med* 2023;388:1233–9.

SIDONNAISUDET

Oscar Brück: Apuraha (Gilead Sciences, Pfizer), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Novartis, Sanofi, Astellas Pharma, GSK)

Kimmo Porkka: Apuraha (BMS, Celgene, Incyte, Novartis, Pfizer), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (BMS, Celgene, Novartis, Pfizer), luottamustoimet (Euroopan hematologiyhdistys (EHA), hematologien biopankki FHRB)

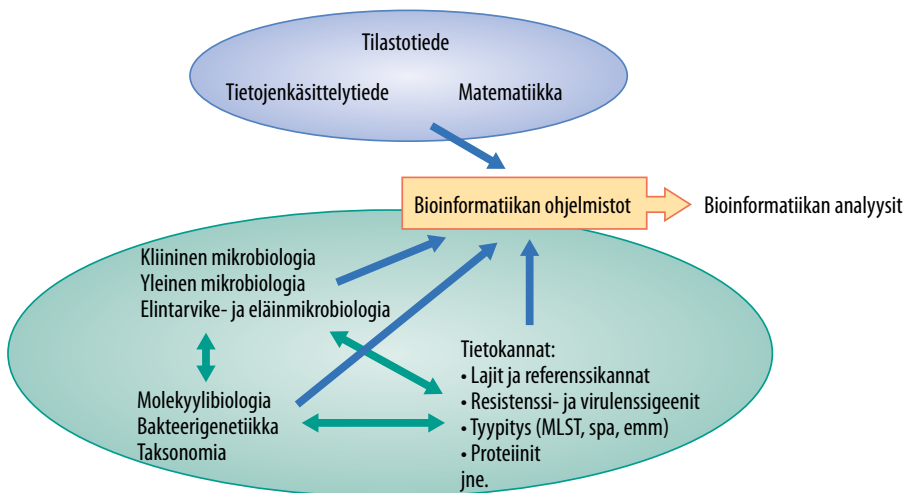
Teemu Kallonen ja Antti Hakanen

Bioinformatiikka bakteriologiassa – lupauksia ja haasteita

Bakteriologiassa bioinformatiikalla pyritään vastamaan usein hyvin tavanomaisiin kysymyksiin, kuten mikä bakteerilaji on kyseessä, onko tutkittu kanta sukua tunnetuille taudinaiheuttajaklooneille tai onko kannalla resistenssi- ja virulenssitekijöitä. Lisäksi se mahdollistaa vastaamisen monimutkaisempiin kysymyksiin, kuten mikä bakteerin geneettinen muutos on assosioitunut potilaan tautitilaan. Bioinformatiikkaa tarvitaan käytettäessä moderneja sekvensointitekniikoita, jotka tuottavat merkittävästi enemmän dataa kuin yleisesti käytössä olleet tekniikat ja siksi vaativat analyysien tekemiseen yleensä tehokkaita tietokoneita ja kehittyneitä analyysiohjelmiä. Näin myös saadaan tarkkoja tuloksia tutkittavista kannoista. Keskitymme tässä katsauksessa bakteerien bioinformaattisiin analyyseihin, mutta osittain samoja työkaluja voidaan käyttää myös muiden domeenien kuten eukaryoottien ja arkkien sekä virusten perimän tutkimiseen.

Bioinformatiikka on kasvava tieteenala lääke- ja biotieteissä (1). Yleisesti sillä tarkoitetaan biologisten ja tässä artikkelissa bakteriologisten aineistojen käsittelyä, organisointia ja analysointia tietojenkäsittelytieteen, matematiikan ja tilastotieteen menetelmin (KUVA 1). Termi ei ole tarkkaan määritelty, ja sen käyttö on laajentunut vasta vuosituhaten vaihteessa. Rajaamme tässä artikkelissa käsiteltävän kokonaisuuden pääasiassa bakteerien kokogenomi-

sekvensien (WGS) analysointiin bioinformaattisin menetelmin. Mikrobistojen analysointia käsittelemme vain lyhyesti. Analyysimenetelmiä on paljon, ne ovat usein samankaltaisia mutta eivät välttämättä silti sovi kaikille mikrobeille ja kaikkiin tilanteisiin. On hyvä tietää käyttämiensä menetelmien erityispiirteet, jotta niitä voi soveltaa oikeisiin kohteisiin. Bakteriologisen bioinformatiikan tärkeimpiä klinisiä sovellusalueita tällä hetkellä on esitetty TAULUKOSSA 1.



KUVA 1. Bakteriologisen bioinformatiikan analyyseihin vaikuttavia tekijöitä

TAULUKKO 1. Bioinformatiikan tärkeimmät kliiniset sovellusalueet bakteriologiassa

Sovellus	Mahdollinen muutos kliinisessä työssä tai muu hyöty
Epidemiaselvitykset	Epidemioiden rajaaminen, potilaiden hoitaminen
Yksittäisen kannan tyyppitys sekä resistenssi- ja virulenssitekijöiden havaitseminen	Oikean mikrobilääkkeen valinta, vaikeiden infektioiden hoito, potilaan eristys
Vakavien, vaikeasti tutkittavien infektioiden diagnostiikka (esim. aivoabsessit)	Mikrobilääkehoidon aloittaminen ja kohdentaminen
Tutkimuksellisten bakteerikantakoelmien analysointi	Tutkimukselliset mahdollisuudet
Mikrobistojen analyysit (lajit ja niiden osuudet, metabolinen potentiaali, jne.)	Ei-tarttuvien tautien diagnostiikka ja uudenlaiset hoidot

Bakteriologisen bioinformatiikan erityispiirteitä

Laboratoriodata-analytiikassa ja varsinkin kliinisessä mikrobiologiassa on aina syytä ottaa huomioon sekä näyttemateriaalin laatu että käytettyjen testausmenetelmien ja analyysityökalujen mahdollisuudet, rajoitukset ja virhelähteet. **TAULUKOSSA 2** on esitetty mikrobiologiseen bioinformatiikkaan liittyviä virhelähteitä.

Kuten yleensäkin mikrobiologian analyysissa näytteen laatu on ensiarvoisen tärkeää myös bakteriologisen bioinformatiikan analyysien kannalta. Huonolaatuisten ja vääränlaisten, kuten kontaminoituneiden näytteiden analysointi on hankalaa ja aikaa vievää, ellei jopa mahdotonta. Esimerkiksi vaikka bakteerin puhdasviljelmässä pitäisi olla vain yhtä bakteerikantaa, siinä voi olla laatupoikkeamana useita saman lajin kantoja, joita ei silmämääräisesti pysty erottamaan toisistaan tai useita toisistaan erottuvia kantoja tai lajeja selvän kontaminaation merkinä. Bakteerien alkuperäiset määräsuhteet mikrobistonäytteissä voivat muuttua kuljetuksessa tai säilytyksessä. Pahimmillaan perimäaines voi hajota ja testitulos siten vääristyä.

Kliinisessä mikrobiologiassa pitää varmistaa tulosten luotettavuus ja toistettavuus myös uusien ohjelmaversioiden kanssa. Myös analyysiparametrien määrittely on oleellista, koska niitä muokkaamalla tulokset voivat muuttua huomattavasti. Esimerkki tällaisesta parametrista on mikrobilääkeresistenssigeenien samankaltaisuus ja se, kuinka suuri osa geenistä pitää löytää. Jos asetukset ovat liian tiukat, tutkittavassa bakteerikannassa olevat resistenssigeenit voivat jäädä virheellisesti löytymättä. Erityisesti kliinisessä laboratoriossa parametrit pitää testa-

ta ja niiden toimintaa seurata, laatu varmistaa esimerkiksi standardoiduilla referenssimateriaaleilla, kuten yleensäkin kliinisen laboratorion validaatioprosesseissa. Toimivat parametrit on hyvä kirjata ja lukita tulosten laadun ja toistettavuuden varmistamiseksi.

Bakteerigenomit ovat huomattavasti pienempiä kuin ihmisgenomi. Näitä voidaan sekvensoida samassa ajossa kymmenistä satoihin. Periytyminen on yksinkertaisempaa, rekombinaatio vähäisempää eikä tekijäinvaihduntaa tapahdu samalla mekanismilla kuin ihmisellä. Erityispiirteitä on taudinaiheuttajien luonne: Tutkittavat mikrobit voivat olla alkuperäisessä näytteessä valtagenomina tai hyvin pahasti normaalimikrobiston peitossa. Myös humaani-genomi on näissä analyysissä ”kontaminatti”. Se voidaan poistaa joko DNA-eristysvaiheessa tai myöhemmin bioinformatiikan keinoin vertaamalla saatuja sekvenssejä ihmisen referenssigenomiin.

Sekvensointiin liittyviä taustatekijöitä

Sekvensointitekniikan ymmärtäminen on oleellista, jotta voidaan valita oikeat bioinformatiikan työkalut. Illumina-yhtiön teknologia on tällä hetkellä yleisimmin käytössä oleva niin sanottu uuden sukupolven sekvensointimenetelmä (NGS, next generation sequencing) maailmalla, mutta myös tavanomaista Sanger-sekvensointia käytetään edelleen. Kaikkien NGS-menetelmien ongelma on ollut sekvenssaattorin tuottamien yksittäisten sekvenssilukujen eli luettujen DNA-sekvenssien lyhyt lukupituus. Tämä aiheuttaa ongelmia esimerkiksi genomien kokoamisessa, koska readit eivät yllä

genomeissa olevien toistojaksojen yli, jolloin yhtenäistä genomia ei saada kootuksi. Varsinkin plasmidien kokoaminen lyhyistä readeista on haasteellista.

Uusimmat pitkän lukupituuden (long-read) sekvensointimenetelmät ratkaisevat lyhyistä readeista aiheutuvan ongelman. Tärkeimmät toimijat tällä alueella ovat Oxford Nanopore (ONP) ja Pacific Biosciences (PacBio). Long-read-teknologioilla voidaan tehdä myös mikrobistoanalyyssejä koko *16S rRNA* -geeni sekvensoimalla. Lyhyillä readeilla tätä ei voida tehdä, vaan sekvensointi pitää kohdentaa lyhyemmille variaabeleille alueille.

DNA:n eristys ja sekvensointi olisi hyvä pyrkiä standardoimaan. Tästä riippumatta sekvenssidatan analyysi on tärkeää aloittaa tarkoilta sekvenssien laatua mittaavilla analyysillä. Sekvenssaattorilta saatujen readien laatua, kuten Q-arvoja, on syytä tarkastella mutta tehdä myös muita menetelmään soveltuvia analyyssejä, kuten kokogenomisekvensoitujen bakteerikantojen tapauksessa tarkastella koonnin (assembly) eli genomien kokoa ja yhtenäisten koottujen DNA-pätkien eli kontigien määrää sekä mahdollisesti myös heterotsygoottisten SNP:iden (single nucleotide polymorphism) määrää. Laaduntarkistukseen voidaan käyttää myös erilaisia ohjelmia kuten fastQC, multiQC tai Quast (2–4).

Bakteerien kokogenomianalyysien aloitus

Bioinformatiikan menetelmiä käyttäviä työkaluja on käytetty DNA-sekvenssien analysoinnissa jo kauan ennen NGS-menetelmien käyttöönottoa. Sekvensointimenetelmien kehittyessä ja sekvenssien määrän lisääntyessä ohjelmat ovat kuitenkin kehittyneet vastaamaan tarpeita, joihin tavanomaiset Sanger-sekvensoinnille suunnitellut ohjelmat eivät voi vastata. **KUVASSA 2** on kuvattu kaksi hieman toisistaan poikkeavaa mutta toisiaan täydentävää analyysilinjaa kokogenomisekvensoiduille kannoille. **TAULUKOSSA 3** on esimerkkejä analyysiohjelmista.

Nykyisillä bioinformatiikan menetelmillä voidaan tehdä monia erilaisia analyyssejä yksittäisen kannan tyyppittämiseksi. Ensimmäi-

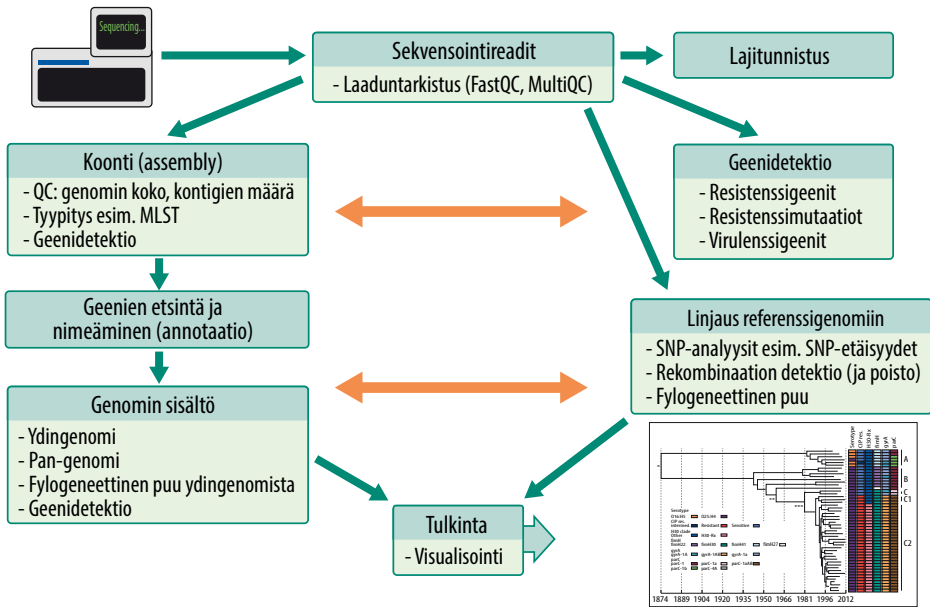
TAULUKKO 2. Mikrobiologiseen bioinformatiikkaan liittyviä virhelähteitä

Mikrobiologinen bioinformatiikka	Virhelähteet
Preanalytiikka	Näytteen otto, kuljetus ja säilytys
	Mahdollisen puhdasviljelmän laatu
Sekvensointi	DNA-eristys ja puhtaus
	Sekvenssin laatu
Bioinformatiikka	Laji- ja referenssikantatietokannat
	Resistenssi- ja virulenssitietokannat
	Kaikki muut tietokannat
	Virheet ohjelmissa
	Väärät asetukset ohjelmissa
	Tulosten väärä tulkinta

seksi on kuitenkin hyvä varmistaa, minkä lajin sekvenssiä tutkitaan. Tämä voidaan selvittää esimerkiksi Kraken-ohjelmalla, joka antaa jokaiselle näytteen readille taksonomisen osoitteen (5). Tällä voidaan varmistaa myös, onko näytteessä kontaminaatioita toisesta lajista, joka voisi hankaloittaa tulosten tulkintaa, sekä varmistaa mahdollinen alustava lajintunnistus.

Analyysi voi lähteä liikkeelle joko suoraan sekvensointilaitteen readeista tai se voidaan aloittaa tekemällä niin sanottu raakaversio (draft) genomista suorittamalla de novo -koonninta (**KUVA 2**). Eri menetelmät aloittavat analyysin erilaisista tiedostoista, joten niiden toiminta poikkeaa jo tästä syystä toisistaan. Yksittäiselle kannalle voidaan tehdä esimerkiksi MLST-tyypitys (multilocus sequence typing) joko tavanomaista seitsemän geenin kaavaa käyttäen tai niin sanottuun ydingenomiin (core-genome) perustuvilla cgMLST-tietokannoilla. Nämä analyysit voivat perustua esimerkiksi sekvenssireadien linjaamiseen (mapping) tai BLAST:iin (basic local alignment search tool). Perinteisen MLST-analyysin voi tehdä esimerkiksi SRST2- tai mlst_check -ohjelmilla (6,7). Yksittäisten kantojen serotyyppi voidaan myös ennustaa sekvenssistä (8).

Joissain tapauksissa uusien kohdegeenien havaitseminen voi olla nopeaa ja helppoa, mutta tämä edellyttää, että vanhoista analyysistä on säilytetty kootut genomit. Kun Kiinasta raportoitiin vuonna 2016 uusi plasmidivälitteinen kolistiiniresistenssiä välittävä geeni (9), jotkut



KUVA 2. Analyysesimerkkejä. Molemmat tavat alkavat sekvensaattorilta saatavista readeista, jotka siis ovat lyhyitä geenisekvenssejä. Nämä ovat yleensä FASTQ-tiedostomuodossa. Yleensä on hyvä tarkastella sekvensoinnin onnistumista esimerkiksi riittävän saannon ja sekvenssien laadun pohjalta. Sen jälkeen voidaan suoraan varmistaa lajitunnistus tai alkaa tunnistaa geneejiä, esimerkiksi resistenssi- tai virulenssigeenejä. Suoraan sekvenssilu- vuista voidaan tehdä myös joitakin tyyppityksiä kuten MLST. Readeista voidaan myös tehdä niin sanottu koonti (assembly), jossa readeista muodostetaan mahdollisimman täydellinen genomi eli niin sanottu draft-genomi. Tästä yleensä myös tunnustetaan ja nimetään automaattisesti geenit (annotaatio). Annotoidusta genomista voi- daan tehdä genomien sisältöön liittyviä analyysejä, kuten ydin- ja pangenomianalyysejä. Ydingenomilinjauksesta voidaan tehdä myös fylogeneettinen puu, johon taas voidaan lisätä esimerkiksi tyyppitystuloksia. Tarkin mahdol- linen fylogeneettinen puu saadaan kuitenkin linjaamalla sekvensointireadit hyvään referenssigenomiin, joka on mahdollisimman läheistä sukua analysoiduille bakteerikannoille. Saadusta sekvenssistä tulee kuitenkin poistaa liikkuvat geneettiset elementit ja rekombinaatio, koska nämä eivät noudata normaalia mendelististä periytymis- tä. Saadusta linjauksesta voidaan sitten luoda fylogeneettinen puu tai tarvittaessa esimerkiksi ajallisesti linjattuja sukupuita.

maat pystyivät tarkistamaan aiemmin sekven- soitujen genomien kokoelmista muutamassa tunnissa, oliko tätä geeniä kantavia bakteeri- ta jo sekvensoitu jossain muussa kontekstissa. Tässä tapauksessa nopea analyysi antoi tiedon näiden maiden tilanteesta tämän potentiaalisesti tärkeän geenin suhteen. Vastaavan analyysin voi tehdä esimerkiksi käyttämällä julkaistuja primer-sekvenssejä ja in silico -PCR:ää (poly- merace chain reaction, polymeerasiketjureak- tio) tallennettujen genomien kanssa.

Bakteerien aiheuttamien epidemioiden analyysit

Epidemioita on tutkittu vertailemalla mahdol- listen epideemisten kantojen lajitunnistus- ja

tyypitystuloksia herkkyysmäärittäytulosten kanssa. WGS antaa mahdollisuuden vertailla kantoja paljon tarkemmin. Sillä voidaan peri- aatteessa havaita yhden SNP:n erot genomeis- sa. Tämä lisää huomattavasti epidemiaselvitys- ten erottelukykyä ja luotettavuutta. Esimerkiksi saman sekvenssityypin (ST) kannoista osa saattaa kuulua epideemiseen klusteriin, mutta toiset eivät. Usein vain SNP- tai cgMLST-ana- lyysi voi erotella suurella varmuudella epidee- miset kannat siihen kuulumattomista kannois- ta. Kokogenomeista voidaan analysoida myös geenisisältöä, joka voi esimerkiksi erotella muuten läheistä sukua olevat kannat toisistaan.

Sairaaloissa leviäviä plasmidiepidemioita on myös voitu osoittaa sekvensoimalla. Tässä tapauksessa normaalit SNP- tai cgMLST-ana-

TAULUKKO 3. Analyysimenetelmiä (5–7,13–16,22–35)

	Sekvensointireadit	Koonti
Koonti (assembly)	Shovil, Unicycler, SPAdes, Velvet (optimizer)	
Geenien etsintä (annotaatio)	Prokka	
Lajinmääritys	Mash, Kraken	
Tyypitys MLST, serotyypitys	MLST (SRST2 ja vastaavat)	Mlst_check (MLST by BLAST)
Resistenssi SNP ja geenit Valitse tietokanta	ARIBA, SRST2, Resfinder ja PointFinder	Resfinder ja PointFinder, AMRFinderPlus, Abriicate
Virulenssi	ARIBA, SRST2	
Fylogenia	Linjaus referenssiin: BWA (bamtools) SNP:t ja variantit: bcftools Rekombinaation poisto: Gubbins Puun rakennus: RAxML, IqTree	Roary: ydingenomi Snp-sites RAxML, FastTree, IqTree

lyysit eivät toimi, sillä niissä ei yleensä analysoida liikkuvaa geneettistä materiaalia, kuten plasmideja. Plasmidiepidemioissa samalla tai toisistaan eroavilla bakteerilajeilla on havaittu sama tai hyvin samankaltainen plasmidi tai resistenssigeenikasetti. Näissä tapauksissa analyysin voi aloittaa resistenssigeenien detektiolla sekä plasmidireplikonin tunnistuksella ja esimerkiksi sekvensoida tämän jälkeen potentiaalisia kantoja long-read-menetelmillä kokonaisten plasmidisekvenssien saamiseksi. Näitä voidaan käyttää myöhemmin referenssiplasmideina uusien kantojen vertailussa, jolloin voidaan saada selville, onko näissä kannoissa samaa tai hyvin samankaltaista plasmidia.

Bakteerikantojen sukulaisuuden analysointi

Kuvaamme kaksi hieman toisistaan poikkeavaa tapaa kokogenomisekvensoitujen bakteerikantojen sukulaisuussuhteiden eli fylogenian analysoimiseksi. Tuloksena syntyviin fylogeneettisiin puihin on hyvä liittää muita tyypitystuloksia ja kliinisiä tietoja. Näillä tiedoilla voidaan arvioida paitsi kantojen sukulaisuutta myös selvittää, ovatko kannat osa epidemiaa. Tulosten visualisointiin on saatavilla monia ilmaisia ohjelmia kuten esimerkiksi iTOL Interactive tree of life, Phandango ja Microreact (10–12).

Linjaus referenssigenomiin vaatii referens-

sigenomisekvenssin. Yleensä referenssiksi on hyvä valita tutkittavan bakteerikannan mahdollisimman läheinen sukulainen. Eri lajeille on valikoitunut referenssikantoja erilaisin perustein ja joillekin on myös omia referenssikantoja tunnetuille sekvenssityypeille. Sekvenssien linjaamisen jälkeen tehdään yleensä fylogeneettinen puu, jollakin siihen tarkoitettulla ohjelmalla. Puun saa rakennettua nopeasti esimerkiksi FastTree2:lla, mutta yleensä luotettava puu tehdään jotain ML-menetelmää (maximum likelihood) käyttävällä ohjelmalla, kuten RaxML:lla tai IqTree:lla (13–15). Luotettava fylogenia vaatii myös, että normaalin periytyksen rikkovat alueet poistetaan tai peitetään (masking) sekvenssistä ennen puun luontia. Tämä tarkoittaa bakteerin tapauksessa liikkuvia geenielementtejä kuten faageja, erilaisia patogeenisuus- ja resistenssisarekkeita ja rekombinaatioalueita. Tähän voi käyttää esimerkiksi Gubbins-ohjelmaa (16). Huolellisesti luodusta linjauksesta on mahdollista tehdä myös ajallisesti linjattuja sukupuita esimerkiksi TempEst-tai BEAST2-ohjelmalla (17,18). Näitä analyysieja tarkastelemalla voidaan havaita esimerkiksi erilaisten patogeenisten bakteerilinjojen eriytyksen ajankohta.

Pangenomianalyysillä voidaan tarkastella bakteerikantojen lähisukulaisuutta myös genomien geenisisällön kautta. Pangenomi tarkoittaa tässä tapauksessa kaikkia kokoelman, esimer-

Ydinasiat

- ▶ Bioinformatiikkaa tarvitaan sekä yksittäisten bakteerien että kokonaisten mikrobistojen sekvenssianalyysiin, mikä avaa uutta aikakautta sekä infektioiden että mikrobistosta ja sen häiriöistä johtuvien terveysvaikutusten tutkimuksessa.
- ▶ Infektioepidemiologia on voimakkaimmin bakteriologisesta bioinformatiikasta hyötyviä aloja.
- ▶ Pitää tuntee käyttämiensä bioinformatiikkaohjelmien ja tietokantojen vaatimukset, mahdollisuudet, rajoitteet ja virhelähteet.
- ▶ Kaupallisia ohjelmia on usein helpompi käyttää kuin avoimen lähdekoodin ohjelmia, mutta niillä tehtävien analyysien yksityiskohdat eivät välttämättä ole käyttäjän saatavilla.

kiksi bakteerilajin, geenejä. Lähisukulaisilla on todennäköisesti samankaltaisempi genomien sisältö kuin kaukaisemmillä sukulaisilla. Tätä eroa ei kuitenkaan voida nähdä, jos tarkastellaan vain ydingenomiam eli geenejä, jotka ovat kaikilla saman lajin edustajilla. Accessory-geenit eli geenit joita ei ole lajin kaikilla kannoilla, voivat kuitenkin paljastaa sukulaisuussuhteita, joita ei havaita ydingenomissa. Näitä voivat olla esimerkiksi plasmidit tai muut geenit, jotka eivät ole kaikille lajin kannoille välttämättömiä. Tätä voidaan tutkia esimerkiksi Roary- tai kehittyneemmällä Panaroo-ohjelmalla (19,20). Myös geenien säätelyalueita voidaan tutkia vastaavasti Piggy-ohjelmalla (21). Nämä menetelmät vaativat yleensä de novo -koonnin ja annotaation eli geenien havaitsemisen ja nimeämisen genomista esimerkiksi Prokka-ohjelmalla (22). Roary-ohjelmalla voidaan luoda myös ydingenomilinjaus, jota voidaan puolestaan käyttää luomaan fylogeneettinen puu, johon voidaan liittää muita pan-genomianalyysillä ja muilla tyyppitysmenetelmillä saatuja tuloksia esimerkiksi epidemioiden selvittämiseksi. Fylogeneettisen puun luominen ydingenomien kautta voi olla nopeampaa kuin readien linjaa-

minen referenssigenomiin, mutta se ei luo yhtä luotettavaa fylogoniaa.

Mikrobistonäytteet

Mikrobistonäytteistä sekvensoidaan esimerkiksi kaikki näytteestä eristetty DNA (shotgun sekvensointi) tai monistetaan bakteereille ominaista DNA-sekvenssiä eli *16S rRNA* -geeniä, joka sekvensoidaan. Näytteen kaikkien organismien DNA:n analyysia kutsutaan metagenomiikaksi. Shotgun-menetelmillä voidaan saada selville näytteen bakteerien, alkueläinten, sienien ja virusten monimuotoisuus ja niiden määrälliset osuudet. Lisäksi voidaan tutkia näytteen ja sen sisältämien bakteerien metabolista potentiaalia, sekä esimerkiksi mikrobilääkeresistenssi- ja virulenssigeenejä.

Niin sanotulla *16S*-sekvenssoinnilla saadaan myös selville bakteerien monimuotoisuus ja määräsuhteet mutta ei tietoa muista bakteerien geneeistä. Sitä voidaan tehdä sekvensoimalla eri variaabeleita alueita kyseisestä geenistä, mutta eri alueet antavat usein huomattavastikin erilaisen tuloksen näytteen lajikirjosta. Menetelmä myös perustuu geenimonistukseen, joka voi aiheuttaa haasteita, koska se monistaa kaiken bakteeri-DNA:n näytteestä, tuli se sitten näytteestä itsestään tai kontaminaationa reagensseista tai ympäristöstä. Shotgun-sekvensointi onkin korvaamassa *16S*-sekvenssointia mikrobistotutkimuksissa.

Analyysien haasteet

Monet analyysit, kuten resistenssi- ja virulenssigeenien detektio, perustuvat tietokantoihin. Yksittäisen bakteerikannan bioinformatiikka-analysoinnissa merkittävin virhelähde voikin olla vertailutietokanta. Osa niistä on yksittäisten tutkimusryhmien ja osa yliopistojen tai kansallisten instituuttien, kuten yhdysvaltalaisen NCBI:n ylläpitämiä. Vaikka monet näistä kehittyvät jatkuvasti, vanhojen tietokantojen ylläpito saattaa loppua yllättäen, eikä niiden laatu välttämättä ole parhaalla mahdollisella tasolla ylläpitäjän taloudellisen tilanteesta riippuen. Joskus onkin hyödyllistä harkita oman tietokannan rakentamista. Tällöin on tarkkaan

tiedossa, millä kriteereillä ja mihin tarkoitukseen se on rakennettu. Lisäksi voidaan olla varmoja, että kaikki tietokannan sekvenssit on tarkistettu ja nimetty oikein. Toisaalta myös oman tietokannan tekeminen ja ylläpitäminen vaatii resursseja kuten aikaa ja rahaa, joita ei usein ole riittävästi saataville.

Bioinformatiikassakin sattuu inhimillisiä virheitä, ja ohjelman tai tietokannan uusi versio voi olla viallinen ja antaa virheellisiä tuloksia. Varsinkin kliinisessä käytössä olevien ohjelmien ja tietokantojen uudet versiot täytyy testata normaaliin tapaan laatujärjestelmien mukaisesti ennen käyttöönottoa.

Muita tietoteknisiä haasteita voivat tuottaa esimerkiksi ohjelmien käyttämät lukuisat eri tiedostomuodot, laitevaatimukset sekä henkilökunnan kokemattomuus Linux- tai Unix-komentorivin käytöstä. Komentorivi on yleensä käytössä varsinkin avoimen lähdekoodin ohjelmissa, mutta kaupalliset ohjelmat käyttävät yleensä graafista käyttöliittymää ja ovat siksi usein helpompia käyttää. Toisaalta kaupalliset ohjelmat eivät aina ole avoimia käytettyjen analyysimenetelmien yksityiskohdista.

Yksittäisten kantojen analyysit eivät ole tietoteknisesti vaativia, ja niitä voi suorittaa ainakin yleensä normaaleilla pöytätietokoneilla. Suurten kokoelmien analyysit taas vaativat huomattavaa panostusta laskentakapasiteettiin ja tallennustilaan. Tätä on kuitenkin saatavilla ainakin yliopistoille ja tutkimuslaitoksille CSC:ltä, Tieteen tietotekniikan keskus Oy:ltä. Tietoteknisiä haasteita voi helpottaa se, että monia työkaluja voi käyttää ilmaiseksi verkossa. Näiden käytettävyyttä voi hankaloittaa se, että analyysija voidaan ajaa usein vain yhdelle tai muutamalle kannalle kerrallaan. Tämä kuitenkin mahdollistaa esimerkiksi lajinmäärityksen sekä resistenssigeenien analyysin ja usein myös muita tyyppitys- ja analyysivaihtoehtoja. Esimerkiksi seuraavilla verkkosivuilla voi tehdä ilmaiseksi analyysija sekvenssoiduille kannoille: www.genomicepidemiology.org/services/, www.pathogen.watch/.

Lopuksi

Bioinformatiikkaa käytetään tällä hetkellä bakteriologisessa tutkimuksessa hyvin monenlaisen sekvensointidatan analytiikassa. Kliinisessä mikrobiologiassa eli mikrobiologisessa potilasdiagnoosiikassa kaikkein lähimpänä rutiinikäyttöä ovat resistenttien bakteerien epidemiaseelvitykset esimerkiksi *Staphylococcus aureus*-bakteerille ja enterobakteereille sekä mykobakteerien herkkyysmääritykset. Mikrobistoja analysoivassa metagenomiikassakin voitaisiin bioinformatiikan osalta tarjota diagnostisia tutkimuksia, mutta ongelmana ovat sekä hinta, diagnostiikan tekniset haasteet että kaikkein eniten löydösten kliinisen merkityksen ymmärtämisen keskeneräisyys. Tässä on paljon työsarkaa monien eri alojen asiantuntijoiden yhteistyölle.

Yhdistettynä muiden omiikoiden, kuten metabolomiikan ja proteomiikan analytiikkaan sekä koneoppimiseen, bioinformatiikka tulee jo lähitulevaisuudessa myös bakteriologiassa avaamassa kokonaan uutta aikakautta. Yksi voimakkaimmin kehittyvä ala on infektioepidemiologia. Lisäksi mikrobistoista ja niiden häiriöistä johtuvien terveysvaikutusten tutkimus ja seuraavassa vaiheessa myös diagnostiikka tuovat uutta näkökulmaa myös monien ei-tarttuvien tautien diagnostiikkaan ja hoitoon. ■

TEEMU KALLONEN, FT, erikoistutkija

ANTTI HAKANEN LT, dosentti, kliinisen mikrobiologian ylilääkäri, tulosryhmäjohtaja

Kliininen mikrobiologia, Turun kliininen mikrobistopankki
Tyks Laboratoriot, Tyks
Mikrobikeskus TY, Varha

TEEMAN TOIMITTAJAT

Sampsu Hautaniemi ja Tuomas Mirtti

SIDONNAISUUDET

Teemu Kallonen: Ei sidonnaisuuksia

Antti Hakanen: Koulutus-, konsultointi- asiantuntijatoiminta (Labquality, BioCodex, MSD ja Pfiser), luottamustoimet (Kliiniset mikrobiologit ry, Puheenjohtaja, Infektiöpäivien järjestelytoimikunta/hallitus, Puheenjohtaja Suomen biopankkien osuuskunta FINBB, Hallituksen jäsen) Terveydenhuollon ohjaukseen pyrkivät hankkeet (FiRe, Suomalainen mikrobilääkeresistenssin tutkimusryhmä (Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance) Koordinaattori 2007–2014, Puheenjohtaja 2014–2023, Hallituksen jäsen 2023-)

KIRJALLISUUTTA

- Christensen H, toim. Introduction to bioinformatics in microbiology. Learning materials in biosciences. New York: Springer 2018.
- Andrews S. FastQC: a quality control tool for high throughput sequence data. Babraham Institute 2010 www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc.
- Ewels P, Magnusson M, Lundin S, ym. MultiQC: summarize analysis results for multiple tools and samples in a single report. *Bioinformatics* 2016;32:3047–8.
- Gurevich A, Saveliev V, Vyahhi N, ym. QUAST: quality assessment tool for genome assemblies. *Bioinformatics* 2013;29:1072–5.
- Wood DE, Salzberg SL. Kraken: ultrafast metagenomic sequence classification using exact alignments. *Genome Biol* 2014;15:R46.
- Inouye M, Dashnow H, Raven LA, ym. SRST2: rapid genomic surveillance for public health and hospital microbiology labs. *Genome Med* 2014;6:90.
- Page AJ, Taylor B, Keane JA. Multilocus sequence typing by blast from de novo assemblies against PubMLST. *J. Open Source Softw* 2016;1:118.
- Epping L, van Tonder AJ, Gladstone RA, ym. SeroBA: rapid high-throughput serotyping of *Streptococcus pneumoniae* from whole genome sequence data. *Microb Genom* 2018;4:e000186.
- Liu YY, Wang Y, Walsh TR, ym. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:161–8.
- Letunic I, Bork P. Interactive tree of life (iTOL) v5: an online tool for phylogenetic tree display and annotation. *Nucleic Acids Res* 2021;49:W293–6.
- Hadfield J, Croucher NJ, Goater RJ, ym. Phandango: an interactive viewer for bacterial population genomics. *Bioinformatics* 2018;34:292–3.
- Argimón S, Abudahab K, Goater RJE, ym. Microreact: visualizing and sharing data for genomic epidemiology and phylogeography. *Microb Genom* 2016;2:e000093.
- Price MN, Dehal PS, Arkin AP. FastTree 2 – approximately maximum-likelihood trees for large alignments. *PLoS ONE* 2010;5:e9490.
- Stamatakis A. RAxML version 8: a tool for phylogenetic analysis and post-analysis of large phylogenies. *Bioinformatics* 2014;30:1312–3.
- Nguyen LT, Schmidt HA, von Haeseler A, ym. IQ-TREE: a fast and effective stochastic algorithm for estimating maximum-likelihood phylogenies. *Mol Biol Evol* 2015;32:268–74.
- Croucher NJ, Page AJ, Connor TR, ym. Rapid phylogenetic analysis of large samples of recombinant bacterial whole genome sequences using Gubbins. *Nucleic Acids Res* 2015;43:e15.
- Rambaut A, Lam TT, Max Carvalho L, ym. Exploring the temporal structure of heterochronous sequences using TempEst (formerly Path-O-Gen). *Virus Evol* 2016;2:vev007.
- Bouckaert R, Vaughan TG, Barido-Sottani J, ym. BEAST 2.5: an advanced software platform for Bayesian evolutionary analysis. *PLoS Comput Biol* 2019;15:e1006650.
- Page AJ, Cummins CA, Hunt M, ym. Roary: rapid large-scale prokaryote pan genome analysis. *Bioinformatics* 2015;31:3691–3.
- Tonkin-Hill G, MacAlasdair N, Ruis C, ym. Producing polished prokaryotic pangenomes with the Panaroo pipeline. *Genome Biol* 2020;2:180.
- Thorpe HA, Bayliss SC, Sheppard SK, ym. Piggy: a rapid, large-scale pan-genome analysis tool for intergenic regions in bacteria. *Gigascience* 2018;7:1–11.
- Seemann T. Prokka: rapid prokaryotic genome annotation. *Bioinformatics* 2014;30:2068–9.
- Seeman T. Shovill 2020. <https://github.com/tseemann/shovill>.
- Wick RR, Judd LM, Gorrie CL, ym. Unicycler: resolving bacterial genome assemblies from short and long sequencing reads. *PLoS Comput Biol* 2017;13:e1005595.
- Bankevich A, Nurk S, Antipov D, ym. SPAdes: a new genome assembly algorithm and its applications to single-cell sequencing. *J Comput Biol* 2012;19:455–77.
- Zerbino DR, Birney E. Velvet: algorithms for de novo short read assembly using de Bruijn graphs. *Genome Res* 2008;18:821–9.
- Ondov BD, Treangen TJ, Melsted P, ym. Mash: fast genome and metagenome distance estimation using MinHash. *Genome Biol* 2016;17:132.
- Hunt M, Mather AE, Sánchez-Busó L, ym. ARIBA: rapid antimicrobial resistance genotyping directly from sequencing reads. *Microb Genom* 2017;3:e000131.
- Bortolaia V, Kaas RS, Ruppe E, ym. ResFinder 4.0 for predictions of phenotypes from genotypes. *J Antimicrob Chemother* 2020;75:3491–500.
- Zankari E, Allesøe R, Joensen KG, ym. PointFinder: a novel web tool for WGS-based detection of antimicrobial resistance associated with chromosomal point mutations in bacterial pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:2764–8.
- Feldgarden M, Brover V, Gonzalez-Escalona N, ym. AMRFinderPlus and the Reference Gene Catalog facilitate examination of the genomic links among antimicrobial resistance, stress response, and virulence. *Sci Rep* 2021;11:12728.
- Seemann T, Abricate 2020. <https://github.com/tseemann/abricate>.
- Li H, Handsaker B, Wysoker A, ym. The sequence alignment/map format and SAMtools. *Bioinformatics* 2009;25:2078–9.
- Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics* 2009;25:1754–60.
- Page AJ, Taylor B, Delaney AJ, ym. SNP-sites: rapid efficient extraction of SNPs from multi-FASTA alignments. *Microb Genom* 2016;2:e000056.

Matti Kankainen ja Soili Kytölä

Laajojen kliinisten sekvensointitutkimuksien bioinformatiikka nyt ja tulevaisuudessa

DNA-sekvensointia hyödyntävät laajat geenitutkimukset ovat yleistyneet terveydenhuollossa viime vuosina. Erytisen tärkeään asemaan nämä pienien emäsmuutoksien määrittämisessä erinomaisesti pärjäävät ratkaisut ovat nousseet syöpätautien ja perinnöllisten harvinaissairauksien diagnostiikassa ja hoidon ohjaamisessa. Viime vuosina tutkimuksia on yhä enemmän käytetty myös laajempien rakennepoikkeamien tunnistamisessa. Sekvensoinnissa tuotettujen valtavien tietoaineistojen tulkinta ja analyysi on kuitenkin monimutkaista, ja tuotetun raakatiedon käsittely hoidollisesti merkittävässä ajassa vaatii tehokasta ja erikoistunutta tietotekniikkaa ja bioinformatiikkaa. Käytettävien tiedontallennus-, laskenta- ja ohjelmistoratkaisujen tulisi myös olla kustannusvaikuttavia ja vikasietoisia sekä geenitiedon arkaluonteisuuden vuoksi mahdollisimman tietoturvallisia kansallisten ja kansainvälisten lakien mukaisesti.

Sekvensointiteknologioiden nopean kehittyamisen myötä perimän luenta on arkipäiväistynyt. Nykymenetelmien avulla henkilön koko perimän tai perimän osan emäsjärjestys voidaan selvittää nopeasti ja vähäisin kustannuksin (1,2). Erytisesti tästä on hyötynyt syöpätautien ja perinnöllisten harvinaissairauksien diagnostiikka. Perimän sekvensoinnissa syntyvä raakatieto on yleensä kuitenkin ihmislukukelvotonta, ja sen käyttökelpoisuus riippuu pitkälti analyyseissa käytettävistä algoritmeista. Esimerkiksi tuhansien referenssistä poikkeavien mutaatioiden havaitseminen miljoonista referenssinmukaisista emäshavainnoista on mahdotonta ilman tehokasta bioinformatiikkaa. Laadullisesti huonot tai tehtävään muuten epäsoivat algoritmit voivat taas sivuuttaa sairauteen liittyviä mutaatioita. KoneoppimISRatkaisujen voidaan olettaa helpottavan tulevaisuudessa sekvensointitutkimuksien nykyistä ongelmakohtaa eli sairauteen tai sen hoitoon liittyvien muutosten erottelua harmittomista (3).

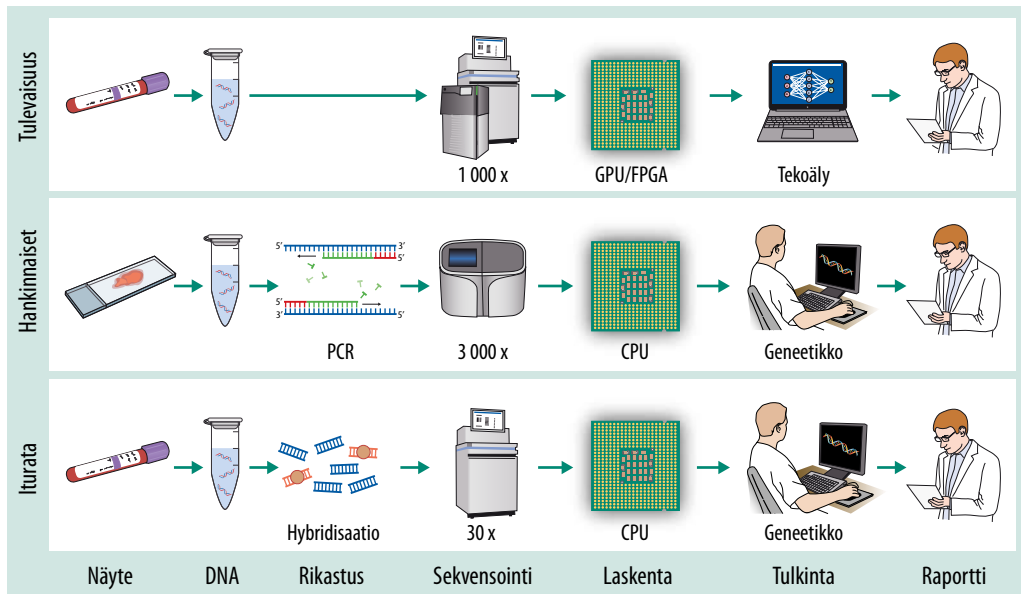
tegiaan ja -teknologiaan perustuvia laajoja DNA-sekvensointitutkimuksia (KUVA 1). Nämä tutkimukset kuuluvat suurimmilta osin testauslaboratorioiden pätevyysalueille ja tehdään usein SFS-EN ISO/IEC 15189:2013 (tai uudemman) standardin vaatimuksien mukaisesti. Pääasiallisesti tutkimuksien teossa käytetään Illuminan ja Ion Torrentin lyhyitä lukuja tuottavia sekvensointiteknologioita. Luonteeltaan tutkimukset ovat lähes poikkeuksetta kohdennettuja. Tutkimuksien kohdennuksissa on kuitenkin eroja, ja tarjolla on niin rajallisia määriä kliinisesti merkittäviä alueita käsittäviä paneelisekvensointitutkimuksia kuin myös lähes kaikki genomien koodaavat alueet sisältäviä eksomitutkimuksia. Esimerkiksi HUS-diagnostiikkakeskuksessa molempia käytetään laajalti. Myös rakennepoikkeavuuksien sisällyttämisissä tutkimuksiin on eroja. Tulevaisuutta silmällä pitäen testauslaboratorioissa on aloitettu kartoittamaan koko genomien sekvensoinnin etuja ja haittoja.

Laajat kliiniset sekvensointitutkimukset

Suomalaisissa kliinisen genetiikan laboratorioissa on tarjolla useaan sekvensointistra-

Laajojen kliinisten sekvensointitutkimuksien bioinformatiikka

Laajoihin geenitutkimuksiin liittyvien bioinformatiivisten analyyseiden tarkoituksena on ja-



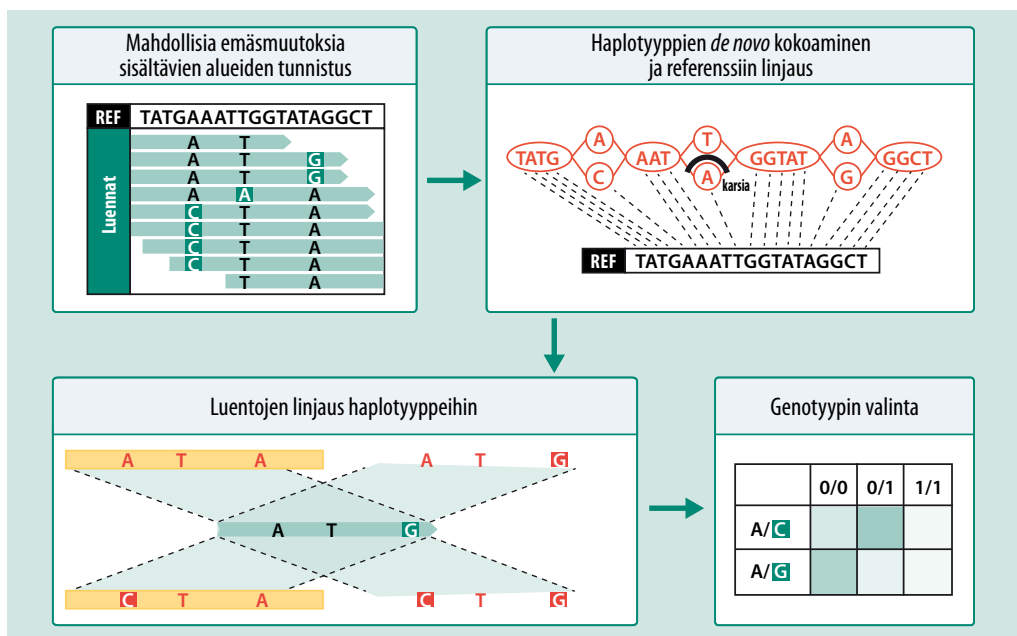
KUVA 1. Laajojen kliinisten DNA-sekvensointitutkimuksien polku näytteestä diagnoosiin. Tutkimuksien edellytyksenä on sairautta edustava ja tarpeeksi hyvälaatuista DNA:ta sisältävä näyte. Näytekäsitelyssä näytteen DNA eristetään ja DNA:han liitetään sekvensointi-, näydetunniste- tai PCR-tunnisteadapterit. Kohdealueet rikastetaan tarvittaessa PCR-monistuksella tai hybridisaatiovalinnalla. Ennen rinnakkaissekvensointia useampi näytekirjasto yhdistetään instrumentin sekvensointikapasiteetin jakamiseksi. Kasvainnäytteiden sekvensoinnissa käytetään usein suurta lukupeittoa (> 3 000 x) kun taas perinnöllisten näytteiden kohdalla käytetään maltillisempaa (~ 30 x) lukupeittoa. Sekvensointi tehdään nykyisin yleensä lyhyitä sekvenssilukuja tuottavilla sekvensointiteknologioilla. Tulevaisuudessa pidempiä sekvenssilukuja tuottavien teknologioiden käyttö sekvensoinnissa todennäköisesti yleistyy. Bioinformatiivisessa analyysissä emäs-

kutsusignaalit muutetaan näytekohtaisiksi sekvenssiedostoiksi, luvuista poistetaan huonolaatuiset- sekä adapteriemäkset, luvut linjataan referenssigenomiin, PCR-monistetut luvut tunnistetaan linjaustietojen tai PCR-tunnisteadapterien avulla, emäskohtaiset laatuarvot arvioidaan uudelleen ja emäsmuutokset tunnistetaan. Analyysissä voidaan käyttää tavanomaisia CPU- tai kiihdytettyjä GPU/FPGA-suorittimia. Tulkinnaissa havainnot luokitellaan tietokoneavusteisesti. Monet työhön soveltuvat ohjelmistot esitäyttävät arvioitava luokittelukohtia tekemiensä tietokantahakujen perusteella. Vaikka arvioitavista 28 kohdasta useimmat ovat esitäytettävissä, luokittelu voi olla työlästä. Tulevaisuudessa syväoppimismenetelmät voivat tehostaa luokittelutyötä. Patogeeniset, todennäköisesti patogeeniset ja merkitykseltään epäselvät muutokset raportoidaan, kun taas todennäköisesti harmittomiksi ja harmittomiksi tulkittuja muutoksia ei raportoida.

lostaa sekvensoinnissa tuotettu massiivinen ja ihmislukukelvoton tieto hyödyllisempään muotoon ja auttaa tulkitsijaa ymmärtämään sitä. Yleensä työvaihe alkaa emäskutsusignaalin muuntamisella sekvenssiluvuiksi ja sisältää eri näytekirjastoihin kuuluvien sekvenssilukujen erottelun toisistaan. Työvaihe tehdään tavallisesti laitevalmistajien ohjelmistoilla, ja sen lopputuloksena on näytekohaiset sekvenssiluvut sisältävä tiedosto. Tallennustilan säästämiseksi tulostiedostot yleensä pakataan. Työvaiheessa yleisesti käytetyt pakkausalgoritmit kuitenkin pakkaavat sekvenssitetiä varsinkin epäoptimaalisesti, ja tarvittaessa tiedostoja voidaan huomattavasti tiivistää lisää esimerkiksi SPRING ja

Original Read Archive (ORA) pakkausmenetelmien avulla (4).

Seuraavaksi tehtävässä linjausanalyysissä selvitetään alkuperäisten tai adapterisekvensseistä ja muista virheistä siivottujen sekvenssilukujen sijainnit referenssigenomissa. Yleensä linjaukset tehdään ultranopeiden Burrows–Wheeler-muunnosta hyödyntävien linjausalgoritmien avulla, vaikkakin myös muunlaisia ratkaisuja on olemassa (5). Nykyalgoritmien linjaustulokset ovat yleensä laadukkaita. Ongelmat liittyvät lähinnä moniselitteisesti ja hankalille genomialueille linjautuviin sekä pitkiä poistuma- ja lisäysmuutoksia (indel) sisältäviin sekvenssilukuihin. Kliinisissä suosituksissa linjauksissa suositel-



KUVA 2. Pienien emäsmuutoksien tunnistus sekvensointitiedosta graafiteorian avulla. Emäsmuutoksien tunnistuksessa potentiaaliset emäsmuutosalueet tunnistetaan linjaustiedon perusteella, potentiaalisten muutosalueille sekä niitä reunustavilla genomialueille linjattujen sekvenssilukujen tukemat haplotyytit rakennetaan De Bruijn kaltaisten graafien avulla ja havaitut haplotyytit linjataan referenssigenomiin aina optimaalisen linjauksen löytävällä Smith–Waterman-algoritmillä. Viimeisessä vaiheessa muutosalueen

sekvenssiluvut linjataan haplotyyppisiin ja haplotyyppien laadut arvioidaan niitä tukevien sekvenssilukujen perusteella. Monissa ohjelmistoissa emäsmuutoshavaintojen herkkyyttä voidaan parantaa tekemällä analyysi yhtäaikaaisesti verrokkipotilaiden tai sukulaishäntteiden kanssa. Menetelmässä lainataan tietoa näytteiden välillä ja hyväksytään heikkolaatuiset emäsmuutokset, jotka on luotettavasti tunnistettu toisissa näytteissä. Kuvan esimerkissä kuvattu GATK-kutsuohjelmiston tapa tunnistaa emäsmuutoksia (9).

laan käytettävään uusimpia referenssigenomeita, joissa on muun muassa paikattu aukkoja ja mahdollista analysoida poikkeaviakin haplotyyppisiä (6). Esimerkiksi uusin T2T-referenssigenomi tarkoittaa emäsmuutoksien tunnistusta lähes puolella aiemmasta (7). Laboratorion lausuntokäytänteiden päivityshankaluuksien vuoksi kliinisessä työssä kuitenkin usein turvaututaan vanhempiin referenssigenomeihin.

Pienien emäsmuutoksien tunnistuksessa pyritään löytämään tutkittavan näytteen ja referenssigenomin väliset pistemutaatiot sekä pienehköt (noin parikymmentä emästä pitkät) indel-muutokset. Koska virheiden seurauksena potilas voi saada väärän diagnoosin tai hoidon, vain tarkimpia kutsuohjelmia tulisi hyödyntää. Nykytietämyksen valossa monet parhaista kutsuohjelmista ovat kaupallisia ja hyödyntävät graafiteoriaa mutaatioiden tunnistamisessa (KUVA 2) (8). Lisäksi monien ohjelmistojen

avulla on mahdollista käsitellä useampia näytteitä yhtäaikaisesti (9). Tämä analysointitapa tarkoittaa tuloksia huonosti katetuilla alueilla ja auttaa todentamaan periytymättömien de novo-mutaatioiden puuttumisen sekvenssoiduista perheenjäsenistä. Koska liian pieni lukupeitto voi estää mutaation havaitsemisen, laboratorioden tulisi määrittää tutkimuskohtaiset lukupeittokriteerit, joiden avulla ne arvioivat saavuttavansa tutkimuksellensa asettamansa suorituskykyvaatimukset. Ihannetapauksissa lukupeittokriteerit huomioivat kohdealueiden ominaispiirteet ja olisivat kohdealuekohtaisia.

Hankitut ja perinnölliset emäsmuutokset tunnistetaan pääpiirteittäin samoin. Koska hankitut emäsmuutokset voivat esiintyä millä tahansa alleelifrekvenssillä 0 ja 100 %:n välillä, somaattisten muutoshavaintojen seassa voi olla runsaastikin sekvenssointi- tai muista virhelähteistä kumpuvia virheitä. Virheiden määrää voi-

daan kuitenkin merkittävästi vähentää hyödyn-
tämällä analyysissa potilaan normaalinäytettä
ja raportoimalla kasvainnäytteille tunnusomai-
set muutokset (10). Monissa kutsuohjelmissa
virheellisiä havaintoja voidaan myös suodattaa
syöpään liittymättömistä normaalinäytteistä
kerättyjen mutaatiohavaintojen avulla. Vaik-
ka suodatus vähentää virheitä, potilaan nor-
maalinäytteen käyttö mahdollistaa tarkemmat
analyysit, minkä vuoksi niiden käyttöä tulisi
näytteenottohankaluuksista huolimatta suosia.
Esimerkiksi HUS-diagnostiikkakeskuksessa
tehdyissä validointikokeissa potilaskohtaisten
normaalinäytteiden avulla voitiin poistaa kol-
mannes eksomitutkimuksessa havaituista ami-
nohappoa vaihtavista emäsmuutoksista. Myös
lukupeitto vaikuttaa suorituskykyyn (11).

Kromosomimuutoksien bioinformatiikka

Pienien emäsmuutoksien lisäksi ihmisgenomi
sisältää tuhansia suuremman kokoluokan ra-
kennepoikkeamia (12). Näiden tunnistamiseen
sekvensointitiedosta on kehitetty useita lasken-
nallisia lähestymistapoja (KUVA 3). Lähesty-
mistavoista erityisesti epätavallisesti linjattuja
parittaisia sekvenssilukupareja ja epäjatkuvasti
linjattuja sekvenssilukuja käyttävät kutsuohjel-
mat tunnistavat laadukkaasti muutoksia koko
genomin sekvensoinnilla tuotetuista sekvens-
sitietoaaineistoista (13). Kohdennetuissa tutki-
muksissa muutoksien tunnistus taas rajautuu
lähinnä lukupeittovertailuun ja kopiolumuu-
toksien havainnointiin. Kopiolukumuutoksien
tunnistuksella voidaan kliinistä vaikuttavuutta
kuitenkin parantaa jopa 5 % (14). Tulokset tu-
lisi tosin virhelöydöksiä suuren määrän vuoksi
varmistaa muilla menetelmillä. Kohdennetuis-
sa tutkimuksissa muiden lähestymistapojen
kompastuskivenä on sensitiivisyys, koska muu-
tosten katkeamiskohdat sijaitsevat harvoin
koodaavilla alueilla, jonka vuoksi negatiivinen
tulos ei sulje pois geneettistä taustaa. Kasvain-
näytteisiin liittyvät rakennemuutokset ennuste-
taan pitkälti kuten ituradalliset. Eroavuudet liit-
tyvät tarpeeseen huomioida kasvaimen osuus
näytteestä ja mahdollinen alikloonaalisuus sekä
tunnistaa heterotsygotian menetykset. Lisäksi

kasvaimille tyypillisten kromosomi- ja käsivar-
sikokoisten poikkeamien tunnistus voi vaatia
erillisten kutsuohjelmien käyttöä.

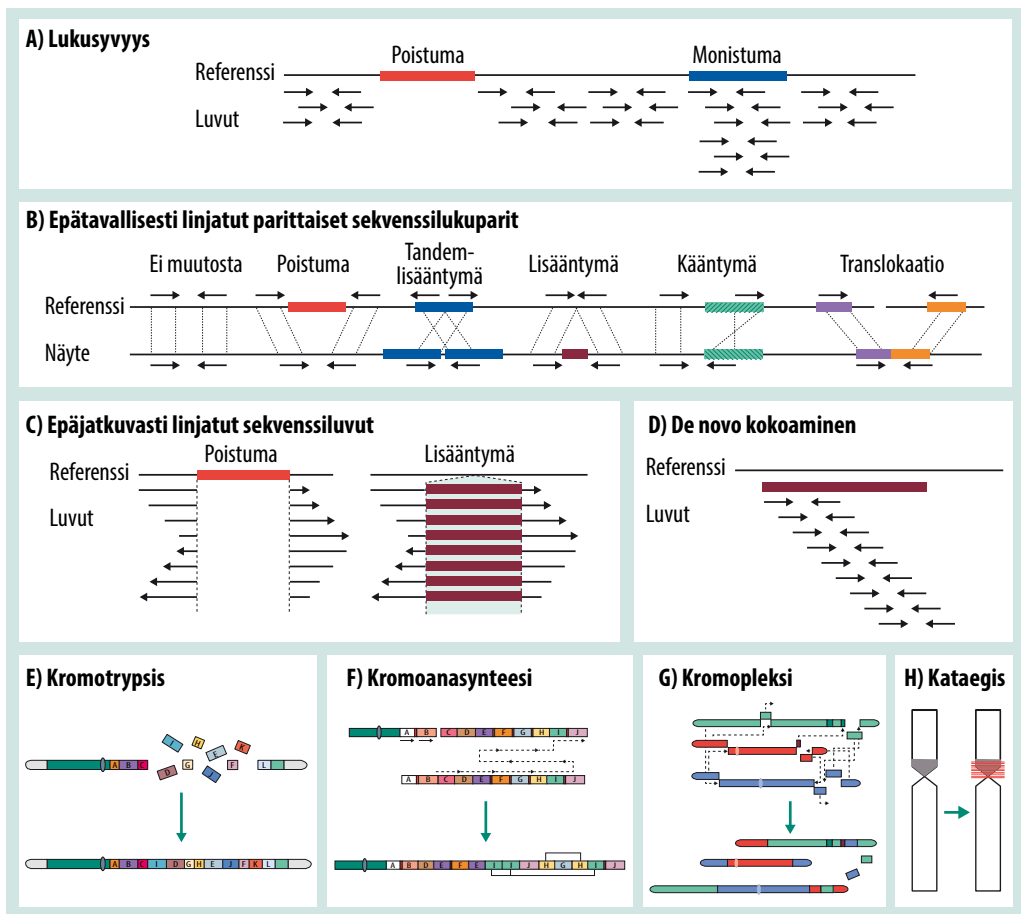
Kompleksisten kromosomipoikkeamien bioinformatiikka

Kromotripsis, kromoanasynteesi ja kromo-
pleksis ovat yksittäisiä katastrofitapahtumia
(KUVA 3), joissa muutama (kromotripsis ja kro-
moanasynteesi) tai useampi (kromopleksis)
kromosomi hajoaa osiksi ja osista muodostuu
kaoottisessa järjestyksessä olevia uusia kro-
mosomeja (15). Niitä voi esiintyä ituradassa,
mutta huomattavasti yleisempiä ne ovat syöpä-
kasvaimissa, vaikkakin näiden kompleksisten
kromosomipoikkeamien roolia syövän kehityk-
sessä ei täysin ymmärretä (16,17). Menetelmäl-
lisesti koko genomin sekvensointi on ylivertai-
nen verrattuna kohdennettuihin tutkimuksiin
sensitiivisyyden vuoksi.

Mutaatiohavaintojen tulkinta

Emäsmuutoksien tulkinnassa harmittomat
emäsmuutokset erotellaan tutkittavaan sairau-
teen tai sen hoitoon liittyvistä keräämällä ja
arvioimalla niihin, sairauteen ja potilaaseen liit-
tyvää tietoa. Tehtävään on useita ohjelmistoja
ja toimintamalleja, ja se on tutkimuksien työ-
läimpiä vaiheita. Erityisesti eksomitutkimuksi-
en, joiden lopputulemana voi olla kymmeniä-
tuhansia havaintoja, tulkinta voi olla työlästä.
Näiden ja muiden tutkimuksien työkuorman
kohtuullistamiseksi tulkintaa voidaan rajata, ja
usein rajataankin, ennalta valittuihin tautigee-
neihin tai oirekuvaan sopiviin geeneihin. Koska
aihetta on käsitelty kattavasti aiemmin, käsitte-
lemme tulkintatyötä seuraavassa yleisluonteis-
emmin (18,19).

Useimmat kliiniset testauslaboratoriot käsit-
televät havaintoja kansainvälisten suositusten
mukaisesti (20–22). Näissä suosituksissa emäs-
poikkeamien patogeneisuuden arviointi perus-
tuu monenlaisiin tietoihin. Esimerkiksi itu-
ratamuutoksien kohdalla luokittelutulokseen
vaikuttaa muutoksen vaikutus (hiljainen, ami-
nohappoa vaihtava ja proteiiniirakennetta rikko-



KUVA 3. Laskennalliset lähestymistavat rakennepoikkeamien etsintään. **A)** Lukepeittovertailussa poistumat ja monistumat tunnistetaan etsimällä genomialueiden tai näytteiden välisiä lukepeittopoikkeamia. Koska saman kopioluvun genomialueet voivat kohdennetussa sekvensoinnissa tulla sekvensoiduksi erilaisilla lukepeitoilla, lukepeittolukuja usein korjataan normalisointi- tai monimuuttujamenetelmillä. Analyysin päätteeksi peräkkäiset ja saman lukepeiton alueet yhdistetään yhtenäisiksi ennustuksiksi. Jos analyysissa käsitellään useampia näytteitä, niiden näytekäsittelyt ja näytetyypit olisi hyvä olla yhteneväiset. **B)** Epätavallisesti linjattuja parittaisia sekvenssilukupareja hyödyntävässä analyysissa rakennepoikkeamat tunnistetaan vertaamalla lukuparien etäisyyksiä ja linjaussuuntia oletettuihin. **C)** Epäjatkuvasti linjattuja ja sekvenssilukuja hyödyntävässä lähestymistavassa etsitään lukuja, jotka ovat linjautuneet epäjatkuvasti

useampaan kohtaan referenssigenomissa. **D)** De novo kokoamisessa sekvenssilukujen tukemat haplotyytit rakennetaan De Bruijn kaltaisten graafien avulla. Toisin kuin pienien emäsmuutoksien kohdalla syötteenä voi tosin olla kaikki luvut. **E)** Kromotrypsiksessä yksi tai muutama kromosomi hajoaa osiksi yksittäisessä katastrofitapahtumassa ja osista muodostuu yhtä monta kaoottisessa järjestyksessä olevaa uutta kromosomia. **F)** Kromoanasynteesissä yhden tai muutaman kromosomin replikaatio epäonnistuu ja synnyttää kromosomaalisia monistumia sekä muita kromosomivirheitä. **G)** Kromopleksissä useampi kromosomi hajoaa osiksi yksittäisissä katastrofitapahtumissa ja osista muodostuu useampi kaoottisessa järjestyksessä oleva kromosomi. **H)** Kataegis kuvaa paikallista hypermutaatiotapahtumaa, missä pienelle DNA-alueelle kohdentuu monia pistemutaatioita.

va emäsmuutos), laskennallisten ennusteohjelmien arviot haitallisuudesta, esiintyvyys väestössä, aiemmat luokittelu- ja patogeenisuusarviot, kirjallisuustieto sekä periytymismalli. Näiden ja muiden olennaisten kuvailutietojen

perusteella genetiikan asiantuntijat luokittelevat havainnot ennalta sovittujen sääntöjen mukaan patogeenisuusluokkiin. Vaikka iturata-tulkintaprosessissa arvioitavista 28 kohdasta 18 on kerättävissä laskennallisesti, luokitusprosessi

Paikallinen	IaaS (Infrastruktuuri palveluna)	PaaS (Palvelualusta palveluna)	SaaS (Ohjelmisto palveluna)	
Sovellukset	Sovellukset	Sovellukset	Sovellukset	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="background-color: #d9e1f2; padding: 2px;">Laboratorion vastuulla</div> <div style="background-color: #c6e0b4; padding: 2px;">Toimittajan vastuulla</div> </div>
Data	Data	Data	Data	
Suoritus aika	Suoritus aika	Suoritus aika	Suoritus aika	
Väliohjelmisto	Väliohjelmisto	Väliohjelmisto	Väliohjelmisto	
Käyttöjärjestelmä	Käyttöjärjestelmä	Käyttöjärjestelmä	Käyttöjärjestelmä	
Virtualisointi	Virtualisointi	Virtualisointi	Virtualisointi	
Palvelimet	Palvelimet	Palvelimet	Palvelimet	
Tallennus alusta	Tallennus alusta	Tallennus alusta	Tallennus alusta	
Verkko	Verkko	Verkko	Verkko	

KUVA 4. Laboratorion omissa tiloissa ja pilvikonesalissa sijaitsevien laskentapalvelimien ja analyysiohjelmistojen ylläpitovastuiden tyypillinen jako. Laboratorion omissa tiloissa olevat palvelimet ovat tyypillisesti laboratorion itsensä tai ulkopuolisen toimittajan ylläpitovastuulla. Vaihtoehdon etuna ovat lyhyet vasteajat ja nopea tiedonsiirto. Ratkaisu ei kuitenkaan skaalauksen mukaan, palvelin- ja ohjelmistoylläpitovastuut voivat olla epäselvät ja testi- ja varaympäristöjen toteutus voi olla puutteellinen. Tallennusratkaisu ei myöskään skaalauksen ja tallenteiden varmuus voi olla hankalasti toteutettavissa. Pilvipalvelujen ylläpito-

vastuu riippuu tuotteesta ja palveluntarjoajan ylläpitovastuu voi rajoittua vain verkko-, palvelin- tai tallennuspalveluihin (IaaS palvelu), ylettyä myös käyttöjärjestelmään ja väliohjelmistoihin (PaaS) tai kattaa kaiken varsinaiseen analysointiohjelmistoon asti (SaaS). Palvelujen etuna on skaalautuvuus, palvelin- ja ohjelmistoylläpitovastuiden selkeys, laitekannan ajantasaisuus ja mahdollisuus maantieteelliseen tai konesalikohtaiseen hajautukseen. Haittana on tiedonsiirron hitaus. Pilvipalvelujen epäoptimaalinen varaus voi myös tuottaa yllättäviä kustannuksia.

on työläs (23). Tulevaisuudessa koneoppimisperusteiset tulkintatyökalut todennäköisesti tehostavat työtä (3).

Yksittäisten kasvainmutaatioiden raportointiin on myös olemassa kansainvälisiä suosituksia (24–26). Useimmissa näistä mutaatiot luokitellaan moniportaisesti huomioiden diagnostinen, ennusteellinen tai hoidollinen merkitys. Tämän lisäksi kasvainanalyysien yhteydessä raportoidaan usein mutaatiohavaintoihin liittyviä tunnuslukuja. Näistä keskeisimpiä ovat mutaatioiden määrää tutkimusalueelta kohden kuvaava mutaatiokuorma, mikä ennustaa immunoterapian hyötyä, sekä mikrosatelliittitoistojaksojen stabiiliutta kuvaavat indeksit (27,28). Rakennemuutoksien jatkoanalyysillä voidaan taas arvioida homologisen rekombinaatioreitin (HR) häiriintymistä ja PARP-estäjien hyötyä hoidossa (29). Koska kasvainten mutageeniset

prosessit synnyttävät niihin tunnusomaisia mutaatioita, kasvainmutaatioiden avulla voidaan tunnistaa kasvaimen vaikuttaneita mutageenisia prosesseja (30). Näitä profiloituanalyyssejä tehdään kuitenkin harvalti vielä diagnostiikkasana. Muiden mainittujen tunnuslukujen raportointi on taas perustoiminto useimmissa kaupallisissa tulkintaohjelmistoissa. Vaihtoehtoisesti tunnusluvut ovat laskettavissa tehtävään suunnitelluilla erillisohjelmistoilla (28,29,31).

Potilaan taudinkuvaan sopivien geenien lisäksi laajoissa sekvensointitutkimuksissa voidaan havaita muihin sairauksiin liittyviä periytyviä geenivirheitä. American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) nykysuosituksessa, jota laajalti noudatetaan myös Suomessa, nämä niin sanotut sivulöydökset tulisi raportoida tutkittavan niin toivoessa vähintään 78 geeniin liittyen (32,33).

Alati kasvava emäsmuutostieto voi muuttaa aiemmin tehtyjä luokituksia ja mahdollistaa ajan saatossa toisenlaisen diagnoosin ja hoitosuosituksen. Tämän vuoksi genetiikan alan useat kansainväliset kattojärjestöt kannustavat analysoimaan uudelleen sekvensointitietoa (34–36). Myös Suomessa useimmat testauslaboratoriot suorittavat tarvittaessa analysointia uudelleen, kuten esimerkiksi HUS-diagnostiikkakeskus.

Geenitietojärjestelmät

Geenidiagnostiikassa käytettävät analyysiohjelmistot ovat yleensä kaupallisia, vaikka lainsäädäntö ei estä omien tai tutkimuksellisten ohjelmistojen käyttöä omavalmisteina, jos potilashoidon tarpeita ei muuten voida täyttää. Koska ohjelmistojen suorittamat analyysit vaativat laskentatehoa, muistia ja tallennuskapasiteettia, analyysit suoritetaan useimmiten laboratorion tiloissa, terveydenhuoltoyksikön konesaleissa tai pilvessä sijaitsevilla teholaskentapalvelimissa. Vaihtoehtoja on omat vahvuutensa ja heikkoutensa, ja useampi voi olla varteenotettava vaihtoehto. Niillä on myös erilaiset palvelumallit (KUVA 4). Mikäli tutkimukset on vastattava nopeasti, GPU- tai FPGA-prosessorit ovat huomionarvoinen vaihtoehto. Näitä resursseja on tosin vähäisesti saatavilla, ja ne ovat kalliita. Kaikki algoritmit eivät myöskään osaa hyödyntää näitä erikoisprosessoreja.

Geenitiedon käsittelyssä käytettävien tietojärjestelmien lainsäädäntö

Useat lait, asetukset, ohjeet ja määräykset säätelevät sekvensointitutkimuksissa tuotetun arkaluonteisen geenitiedon hallintaa ja käsittelyä sekä näiden tietojen käsittelyyn tarkoitettujen tietojärjestelmien toteutusta. Näistä erityismaininnan arvoinen on asiakastietolaki (784/2021). Laki velvoittaa suunnittelemaan ja valmistamaan henkilötietojen käsittelyssä käytettävät tietojärjestelmät tietoturva-, tietosuojaa ja yhteentoimivuutta koskevien lakien, säännösten ja määrittelyjen mukaisesti. Laki

myös velvoittaa terveyspalvelujen tuottajat laatimaan itselleen tietoturvasuunnitelman ja määrittelee miten, milloin ja kuka tietojärjestelmiä ylläpitää ja käyttää. Geenitiedon arkistointia ohjaava potilasasiakirja-asetus (94/2022) määrittää lopullisten laboratorio-tuloksien säilytysajaksi vähintään 12 vuotta ja perinnöllisyyslääketieteellisten yksiköiden tutkimuksissa muodostuvat asiakirjat pysyvässä säilytettäväksi. Henkilötietojen käsittelyä säätelevä EU:n yleinen tietosuojalaki (EU 2016/679) velvoittaa arvioimaan henkilötiedon käsittelytoimien tarpeellisuutta ja oikeasuhteisuutta sekä henkilötiedon käsittelystä aiheutuvia riskejä ja niiden hallintakeinoja. Lisäksi tietojärjestelmien ja niiden valmistajien on täytettävä EU:n IVD-asetuksen (EU 2017/746) ehdot, mikäli valmistaja on tarkoittanut niitä käytettäväksi in vitro -diagnostiikassa. Kaupallisten laitteiden lisäksi IVD-asetus säätelee osaltaan myös terveydenhuoltoyksiköiden omaa laitevalmistusta ja velvoittaa laatimaan omavalmisteille käyttötarkoitusta, suunnittelu- ja valmistusprosessia sekä suorituskykytietoja koskevat asiakirja-aineistot.

Akkreditointialueella käytettävät geenitietojärjestelmät

Laajojen geenitutkimuksien teossa käytettävien tietojärjestelmien on täytettävä laboratorion noudattamien standardien vaatimukset, jos niitä käytetään akkreditoitujen tutkimuksien osana. Tällöin niihin kohdistuu samat vaatimukset kuin muihinkin akkreditointialueen menettelyihin, ja ne on hankittava, dokumentoitava, otettava käyttöön ja ylläpidettävä standardin ja sisäisten menettelytapojen mukaisesti. Ne on myös verifioitava tai validoitava käyttötarkoitukseensa. Suorituskykytavoite voisi esimerkiksi olla tunnistaa verinäytteiden mutaatiot ja indelit 99,5 %:n herkkyydellä ja 99,5 %:n positiivisella ennustearvolla. Lisäksi standardi edellyttää määrittämään hallintavastuut, käytänteet häiriötilanteissa ja menettelyt tallenteiden hallintaan. Standardit myös asettavat vaatimuksia henkilökunnan perehdyttämiseen, pätevyyden valvontaan ja ammattitaidon ylläpitoon.

Useat standardit asettavat omia erityisvaati-

Laaja geenitutkimus tai sekvensointitutkimus: useamman kohdealueen emäsmuutokset tunnistava rinnakkaissekvensointi-instrumenteilla tehtävä DNA-tutkimus.

Pistemuutos (eng. single nucleotide variant): perimäaineksen yksittäisen emäksen vaihtuminen toiseksi emäkseksi.

Insertio-deleetiomuutos (eng. insertion-deletion variant): perimäaineksen poistuma tai lisäys.

Pienet emäsmuutokset (eng. short variant): Emäsmuutosryhmä, joka käsittää yksittäisten emästen pistemuutokset sekä yleisimmin noin parikymmentä emästä pitkät indel-muutokset. Kategoriaan voidaan laskea kuuluvaksi myös pidempiä indel-muutoksia algoritmin mukaan.

De novo -mutaatio (eng. de novo mutation): potilaan ituradan genomissa oleva mutaatio, jota ei ole potilaan vanhempien ituradan genomeissa.

Referenssigenomi (eng. reference genome): useiden eri yksilöiden DNA-sekvensseistä koostettu kuvaus lajin genomista. Uusimmat ihmisreferenssigenomit kuvaavat kunkin alueen yleisintä vaihtoehtoa.

Linjausalgoritmi (eng. read alignment tool): sekvenssilukuja referenssigenomiin vertaileva algoritmi. Algoritmin avulla selvitetään sekvenssilukujen sijainnit referenssigenomissa. Sekvenssiluvut, joiden lähtökohtaa ei voida selvittää yksiselitteisesti saavat huonomman laatuarvon kuin sekvenssiluvut, joiden lähtökohta on yksiselitteinen.

Kutsuohjelma (eng. variant caller): sekvensointitiedon emäshavainnoiksi muuttava algoritmi. Algoritmin avulla voidaan mm. tunnistaa, miltä osin potilas eroaa referenssigenomista.

Emäshavainto (eng. base-call): Emäsmuutoksien kutsussa käytettävän kutsuohjelman ennustus tietyn genomikohdan sisältämistä emäksistä. Tuloksena voi olla referenssin mukainen havainto tai referenssistä poikkeava mutaatiohavainto.

Mutaatiokuorma (eng. tumor mutation burden): hankinnaisten mutaatiohavaintojen lukumäärä per sekvensointitutkimuksen kattaman genomialueen koko kertaa miljoona. Tuloksena voi olla esimerkiksi luku 11 mutaatiota per Mb.

Haplotyyppi (eng.haplotype): isän tai äidin puoleisen kromosomin tietyn (yleensä lyhyehkön) genomialueen sisältämien alleelien yhdistelmä. Alueen alleelit periytyvät usein yhdessä

Sekvenssiluku (eng. read): kuvaus yksittäisen DNA- tai RNA-molekyylin emäsjärjestyksestä. Molekyylin emäsjärjestys voidaan sekvensaattorista riippuen selvittää molekyylin yhdestä tai molemmista päistä. Kun sekvensointi on tehty molemmista päistä, molekyylistä saadut kaksi lukua muodostavat yhdessä parittaisen sekvenssilukuparin (eng. paired-end read).

Rakennepoikkeama (eng. structural variant): perimänaineuksessa oleva laajahko poikkeama. Rakennepoikkeamien koolle ei ole olemassa tarkkaa kokorajaa ja joissain tapauksissa ryhmään on sisällytetty kaikki yli 50 emästä käsittävät poikkeamat. Yleisimmin rakennepoikkeamilla kuitenkin viitataan yli tuhat emästä käsittäviin poikkeamiin. Useimmiten ryhmään on sisällytetty niin poistumat, lisäykset, translokaatiot, kääntymät ja monistumat kuin myös laajat ja monimutkaiset kromosomitason muutokset, mutta tähänkin sääntöön on poikkeuksia.

Epätavallisesti linjattu parittainen sekvenssilukupari (eng. discordantly mapped read-pair): parittainen sekvenssilukupari, jonka sekvenssiluvut linjautuvat oletettua lähemmäksi tai kauemmaksi toisistaan tai epätavallisiin suuntiin referenssigenomissa.

Epäjatkuvasti linjattu sekvenssiluku (eng. split read): sekvenssiluku, jonka linjaus hajautuu eri genomialueille. Esimerkiksi ensimmäiset 40 emästä kattavat referenssikromosomissa alueen 500–540 ja viimeiset 60 emästä alueen 2500–2560.

Henkilötieto: Tieto, mikä liittyy tunnistettuun tai tunnistettavissa olevaan henkilöön (EU 2016/679). Geenitiedot, jotka sisältävät potilaan yksilöiviä mutaatioita tai mutaatioyhdistelmiä, ovat itsestään henkilötietoja. Geneettiset tiedot ovat myös ns. erityisiin henkilötietoryhmiin kuuluvaa henkilötietoa kun niistä selviää yksilöllistä tietoa kyseisen potilaan fysiologiasta tai terveydentilasta

muksia tietojärjestelmille. Standardi SFS-EN ISO/IEC 15189:2013 edellyttää ylläpitämään ohjelmistot ja laitteet valmistajan ohjeistuksen mukaisesti ja varmistamaan muutoksien vaikutukset suorituskykyyn ennen käyttöönottoa. Geenitiedon käsittelyyn tarkoitettujen ohjelmistojen kohdalla tulisi esimerkiksi määrittää, kuka seuraa päivitystiedotteita, miten ja missä päivityksien toimivuus tarkastetaan sekä ketkä vastaavat päivityksien asennuksesta. Standardi

myös velvoittaa toteuttamaan tietojärjestelmät voimassa olevien tietoturva- ja tietosuojalakien mukaisesti sekä varmistamaan toiminnan jatkuvuus häiriötilanteissa.

Kliinisen ja tutkimuksellisen toiminnan eroavaisuudet

Kliiniset ja tutkimustyöhön liittyvät sekvensointitutkimukset eroavat toisistaan tietyiltä

osin. Tieteelliset tutkimukset pyrkivät usein tuottamaan ennennäkemätöntä tietoa tutkittavasta ilmiöstä, mikä monesti onnistuu parhaiten uusimmilla menetelmillä, joita ei ole laajalti käyttöönotettu diagnostiikassa. Samasta syystä tutkimusasetelmissä tosin voidaan myös päätyä käyttämään menetelmiä, joiden soveltuvuutta tutkimuskohteeseen ei ole varmistettu. Eroa on myös mahdollisuuksista käyttää tutkimustyössä erikoisjärjestelyjä näyttemateriaalin keruussa. Tutkimushankkeissa tosin kuin diagnostiikassa voidaan esimerkiksi suunnitella kerättävien useita tuoreinäyteitä kasvaimesta ja viereisestä normaalikudoksesta. Tutkimustyössä usein myös käsitellään potilasjoukkoja, miksi systemaattiset ja satunnaiset tekijät voidaan erottaa tilastotieteen keinoin tulkintatyötä tehostaen. Tutkimustyössä usein myös sallitaan pidempi aikajänne, jolloin tutkimusnäytteet voidaan sekvensoida isoissa erissä ja bioinformatiiviset analyysit räätälöidä tavoitteita vastaavaksi.

Lopuksi

Laajat sekvensointitutkimukset tuottavat valtavia määriä geenitietoa. Tämä geenitieto on ollut avainasemassa sairauksien taustalla olevien geenivirheiden selvittämisessä ja luonut perusteet kliinisille geenitutkimuksille. Kasvaneiden tietomäärien myötä geenitutkimuksista on yhä enemmän myös tullut riippuvaisia niissä käytettävistä bioinformatiivisista ratkaisuista. Koska tulevaisuudessa DNA-sekvensointitutkimukset todennäköisesti tuottavat nykyistä runsaammin geenitietoa, riippuvuus bioinformatiikasta oletettavasti vahvistuu.

Genomitutkimukset ja alati kasvavat tietomäärät asettavat uusia suorituskykyvaatimuksia tulevaisuuden geenitietojärjestelmille. Oletettavasti tulevaisuudessa bioinformatiiviset analyysit tehdään yhä enemmän kiihdytetyillä (grafiikka) prosessoreilla, jotka suoriutuvat minuuteissa analyyseista, joiden tekoon muuten kuluisi päiviä. Tiedon säilytyksessä todennäköisesti nojataan sairaalatietoaltaiisiin tai genomikeskukseen, mikä voi edistää myös geenitiedon tutkimuksellista käyttöä. Aiempaa laajemmin ja syvemmin luettujen näytteiden myötä yhä useammalle potilaalle voidaan myös

Ydinasiat

- ▶ Bioinformatiikka muuntaa laajojen sekvensointitutkimuksien tuottaman tiedon hyödylliseen ja ihmislueettavaan muotoon.
- ▶ Siinä missä pienet emäsmuutokset tunnistetaan laadukkaasti, rakennepoikkeamien tunnistamisessa on vielä työnsarkaa.
- ▶ Kiihdytettyjen prosessorien avulla genomilaajuisetkin tietoaineistot voidaan prosessoida tunneissa päivien sijaan.
- ▶ Tekoälypohjaisten emäsmuutosluokittelutyökalujen esiinmarssin myötä tulkintatyön tehokkuus voi kasvaa merkittävästi.

löytää hoidollisesti merkittävä tulos. Tällöin järjestelmällä on tosin pystyttävä analysoimaan laadukkaasti niin pieniä emäsmuutoksia kuin rakennepoikkeavuuksia.

Geenitiedon käsitellyn eräs suurimmista pullonkauloista on havaittujen muutoksien luokittelu sairauteen liittyviin ja harmittomiin. Ajan saatossa ongelma todennäköisesti ratkeaa tekoälypohjaisten luokittelutyökalujen avulla. Esimakua tulevasta tarjoavat ensimmäiset markkinoille jo tulleet tekoälypohjaiset ratkaisut, jotka muutamassa minuutissa luokittelevat genomilaajuiset ituradan mutaatiot jopa 93 %:n herkkyydellä (37). Kehitystyön edessä ohjelmiston herkkyys luultavasti parantuu ja vapauttaa näin arvokkaita resursseja tärkeämpiin tehtäviin. ■

MATTI KANKAINEN, FT

Genetiikan laboratorio, HUS Diagnostiikkakeskus
Hematologinen tutkimusyksikkö, Helsingin yliopisto

SOILI KYTÖLÄ, FT, Dos.

Genetiikan laboratorio, HUS Diagnostiikkakeskus

TEEMAN TOIMITTAJAT

Sampsa Hautaniemi ja Tuomas Mirtti

SIDONNAISUUDET

Matti Kankainen: Terveydenhuollon ohjaukseen pyrkivät hankkeet (STM, yksilöllistetyn terveydenhuollon ja tutkimuksen kokonaisarkkitehtuurialaryhmän jäsen)

Soili Kytölä: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novartis, Amgen, Astra Zeneca), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Incyte, Astra Zeneca)

KIRJALLISUUTTA

1. Hou YC, Neidich JA, Duncavage EJ, ym. Clinical whole-genome sequencing in cancer diagnosis. *Hum Mutat* 2022;43:1519–30.
2. Hu T, Chitnis N, Monos D, ym. Next-generation sequencing technologies: an overview. *Hum Immunol* 2021;82:801–11.
3. McInnes G, Sharo AG, Koleske ML, ym. Opportunities and challenges for the computational interpretation of rare variation in clinically important genes. *Am J Hum Genet* 2021;108:535–48.
4. Chandak S, Tatwawadi K, Ochoa I, ym. SPRING: a next-generation compressor for FASTQ data. *Bioinformatics* 2019;35:2674–6.
5. Trapnell C, Salzberg SL. How to map billions of short reads onto genomes. *Nat Biotechnol* 2009;27:455–7.
6. Souche E, Beltran S, Brosens E, ym. Recommendations for whole genome sequencing in diagnostics for rare diseases. *Eur J Hum Genet* 2022;30:1017–21.
7. Aganezov S, Yan SM, Soto DC, ym. A complete reference genome improves analysis of human genetic variation. *Science* 2022;376:eabl3533.
8. Olson ND, Wagner J, McDaniel J, ym. PrecisionFDA Truth Challenge V2: calling variants from short and long reads in difficult-to-map regions. *Cell Genom* 2022;2:100129.
9. DePristo MA, Banks E, Poplin R, ym. A framework for variation discovery and genotyping using next-generation DNA sequencing data. *Nat Genet* 2011;43:491–8.
10. Mandelker D, Ceyhan-Birsoy O. Evolving significance of tumor-normal sequencing in cancer care. *Trends Cancer* 2020;6:31–9.
11. Chen Z, Yuan Y, Chen X, ym. Systematic comparison of somatic variant calling performance among different sequencing depth and mutation frequency. *Sci Rep* 2020;10:3501.
12. Collins RL, Brand H, Karczewski KJ, ym. A structural variation reference for medical and population genetics. *Nature* 2020;581:444–51.
13. Kosugi S, Momozawa Y, Liu X, ym. Comprehensive evaluation of structural variation detection algorithms for whole genome sequencing. *Genome Biol* 2019;20:117.
14. Koboldt DC. Best practices for variant calling in clinical sequencing. *Genome Med* 2020;12:91.
15. Pellestor F, Gatinois V. Chromoanagenesis: a piece of the macroevolution scenario. *Mol Cytogenet* 2020;13:3.
16. Bertelsen B, Nazaryan-Petersen L, Sun W, ym. A germline chromothripsis event stably segregating in 11 individuals through three generations. *Genet Med* 2016;18:494–500.
17. Cortes-Ciriano I, Lee JJ, Xi R, ym. Comprehensive analysis of chromothripsis in 2,658 human cancers using whole-genome sequencing. *Nat Genet* 2020;52:331–41.
18. Saarela J, Kettunen K. Kenelle eksomisekvensointi? *Duodecim* 2017;133:481–8.
19. Paakkola T, Keskinen S, Pohjola P, ym. Laajojen geenitutkimusten sivu- ja sattumalöydökset. *Duodecim* 2022;138:2111–7.
20. Richards S, Aziz N, Bale S, ym. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405–24.
21. Houge G, Laner A, Cirak S, ym. Stepwise ABC system for classification of any type of genetic variant. *Eur J Hum Genet* 2022;30:150–9.
22. Masson E, Zou WB, Genin E, ym. Expanding ACMG variant classification guidelines into a general framework. *Hum Genomics* 2022;16:31.
23. Li Q, Wang K. InterVar: clinical interpretation of genetic variants by the 2015 ACMG-AMP guidelines. *Am J Hum Genet* 2017;100:267–80.
24. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, ym. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19:4–23.
25. Horak P, Griffith M, Danos AM, ym. Standards for the classification of pathogenicity of somatic variants in cancer (oncogenicity): joint recommendations of Clinical Genome Resource (ClinGen), Cancer Genomics Consortium (CGC), and Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC). *Genet Med* 2022;24:1991.
26. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, ym. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol* 2018;29:1895–902.
27. Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, ym. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Ann Oncol* 2019;30:44–56.
28. Bonneville R, Krook MA, Chen HZ, ym. Detection of microsatellite instability biomarkers via next-generation sequencing. *Methods Mol Biol* 2020;2055:119–32.
29. Wagener-Rydzek S, Merkelbach-Bruse S, Siemanowski J. Biomarkers for homologous recombination deficiency in cancer. *J Pers Med* 2021;11:612.
30. Alexandrov LB, Kim J, Haradhvala NJ, ym. The repertoire of mutational signatures in human cancer. *Nature* 2020;578:94–101.
31. Islam SMA, Diaz-Gay M, Wu Y, ym. Uncovering novel mutational signatures by de novo extraction with SigProfilerExtractor. *Cell Genom* 2022;2:none.
32. Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, ym. ACMG SF v3.1 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2022;24:1407–14.
33. Green RC, Berg JS, Grody WW, ym. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 2013;15:565–74.
34. Carrieri D, Howard HC, Benjamin C, ym. Recontacting patients in clinical genetics services: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2019;27:169–82.
35. David KL, Best RG, Brenman LM, ym. Patient re-contact after revision of genomic test results: points to consider—a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2019;21:769–71.
36. Loong L, Garrett A, Allen S, ym. Reclassification of clinically-detected sequence variants: framework for genetic clinicians and clinical scientists by CanVIG-UK (Cancer Variant Interpretation Group UK). *Genet Med* 2022;24:1867–77.
37. Nostos Genomics. A clinical validation study of AION on the Genomics England 100,000 Genomes project. Nostos Genomics GmbH 2022.

Seuraavassa
numerossa
3/2024

Ilmestyy
viikolla 6

Oleskeluluvan ja kansalaisuuden hakemiseen
liittyvät lääkärintlausunnot



Kuva: iStock



Kuva: iStock

Gynekologinen syöpä verisen vuodon
taustalla



Kuva: iStock

Pitkäaikainen stressi ja kardiometaboliset
häiriöt

Podcast Duodecim-lehti

Duokkari ja Duokkari ekstra -podcastit yhdistyivät. Luvassa on kiinnostavaa keskustelua Duodecimin uusimmasta numerosta Kari Hevossaaren johdolla. Kuuntele, niin pysyt kartalla siitä, mitä lääketieteessä tapahtuu!



Duodecim-lehden-podcast on kuunneltavissa maksutta yleisimmistä podcast-palveluista, kuten Acast, Apple Podcastit ja Spotify.

JULKAISIJA

Suomalainen Lääkäriseura Duodecim
Käyntiosoite: Kalevankatu 11 A, Helsinki.
Postiosoite: PL 713, 00101 Helsinki
Puh. vaihde 09 618 851
ISSN 0012-7183 (Painettu)
ISSN 2242-3281 (Verkkójulkaisu)

PÄÄTOIMITTAJA

Jaana Suvisaari, puh. +358 9 6188 5368
jaana.suvisaari@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
ja Lauri Saarela

LÄÄKETIETEELLISET TOIMITTAJAT

Annikka Kalliokoski ja Heikki Mäkisalo

PODCASTIT

Kari Hevossaari

VERKKOKEHITTÄJÄ

Meri Rapola

TOIMITUKSEN KANDIT

Armi Oksa ja Helmi Oksa

TAITTAJAT

Harriet Jaarola ja Tiina Laino

Teknisen toimituksen sähköpostiosoitteet:
etunimi.sukunimi@duodecim.fi

PIIRROSKUVAT

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

OSOITTEENMUUTOKSET

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

PAPERILEHDEN TILAUKSEN PERUMINEN

jasenpalvelut@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 2024

Vuosikerta yksityiset 200 €, yritykset 270 €

TILAUSHINNAT ULKOMAILLE 2024

Kestotilaus (yksityiset/kirjastot) 200 €/vuosi
Kestotilaus (yritykset/yhteisöt) 270 €/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 kliinisiä 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

Alkuperäistutkimuselta edellytetään sen noudattavan Maailman lääkirliiton 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 painatussa lehdessä.

SOSIAALINEN MEDIA

Duodecim on löydät Facebookista, Twitteristä ja Instagramista


TIETOSUOJASELOSTE

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

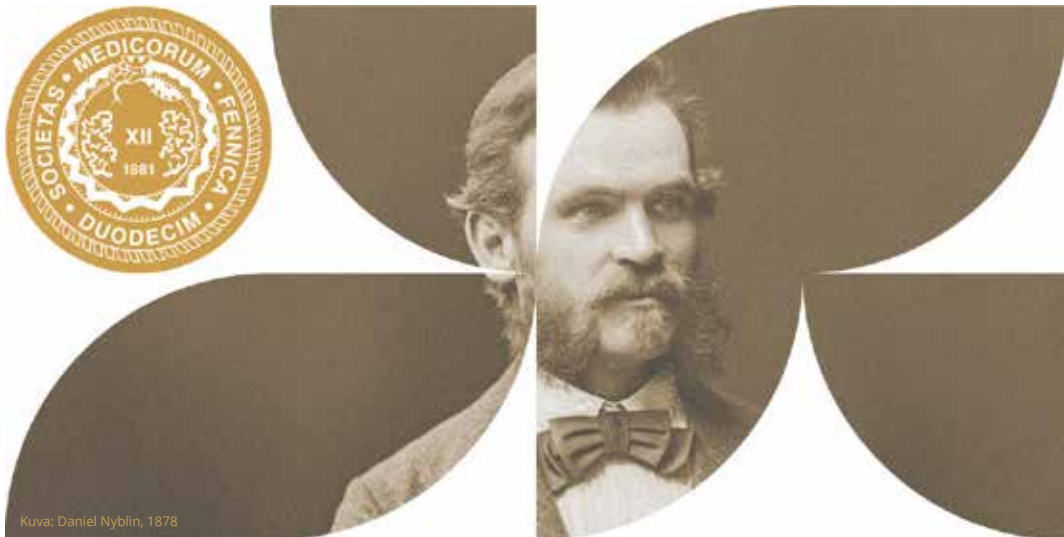
MATERIAALIN UDELLEENKÄYTTÖ

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 päätoimittajalle lopullista lupaa koskien.

PAINOAIKKA

 punamusta
Kosti Aaltosen tie 9,
80140 Joensuu





Kuva: Daniel Nyblin, 1878

EHDOTA ÄYRÄPÄÄN PALKINNON SAAJAA 31.1. MENNESSÄ!

Matti Äyräpään luento

Luennonpitäjäksi valitaan menestyksellistä tutkimustyötä aktiivisesti tekevä suomalainen lääkäri. Duodecim-seura antaa luennon pitäjälle 20 000 euron tunnustusapurahan. Luento pidetään Äyräpää symposiumissa Helsingissä 10.4.2024 ja julkaistaan Aikakauskirja Duodecimissa.

Ehdotuksen tekeminen

Duodecim-seuran jäsenet voivat ehdottaa luennonpitäjää. Ehdotus on voimassa kolme vuotta. Luennoitsijaksi ei valita Duodecim-seurassa työskentelevää tai aktiivisessa luottamustehtävässä toimivaa henkilöä. Lähetä perusteltu ehdotus **31.1.2024 mennessä** osoitteeseen jasenpalvelut@duodecim.fi tai seuran toimistoon, PL 713 (Kalevankatu 11 A), 00101 Helsinki.

Tiedustelut: Tiina Virasjoki, tiina.virasjoki@duodecim.fi



Säännöt: duodecim.fi/palkinnot



RSV -SUOJAUS

RSV on ikääntyville aikuisille
yhtä vakava kuin influenssa²

ALKAA TÄSTÄ

AREXVY estää erittäin tehokkaasti
RSV-infektioita ≥ 60 -vuotiailla

KOKONAISTEHO* RSV:N AIHEUTTAMAA
ALAHENGITYSTIEINFEKTIOTA VASTAAN¹

82,6% ENSISIJAINEN
PÄÄTETAPAHTUMA
(96,95% CI, 57,89-94,08)

TEHO* RSV:N AIHEUTTAMAA
ALAHENGITYSTIEINFEKTIOTA VASTAAN
PERUSSAIRAILLA POTILAILLA¹

94,6% TOISSIJAINEN
PÄÄTETAPAHTUMA
(95% CI, 65,88-99,87)

Hyvin siedetty, hyväksyttävä turvallisuusprofiili:
yleisimpiä (≥ 10 %) haittavaikutuksia olivat pistoskohdan
kipu, väsymys, lihassärky, päänsärky ja nivelkipu.

*Rokote ei välttämättä suojaa kaikkia sitä saaneita¹

[†]Seuratut perussairaudet¹: keuhkohtaumatauti, astma,
krooninen hengitystie- tai keuhkosairaus, krooninen sydämen
vajaatoiminta, tyypin 1 tai 2 diabetes sekä pitkälle edennyt maksa-
tai munuaissairaus.

RSV = RS-virus (respiratory syncytial virus)

Lähteet: 1. Arexvy valmisteyhteenvedo 06/2023 2. Maggi S, Veronese N, Burgio M, et al.
Rate of hospitalizations and mortality of respiratory syncytial virus infection compared
to influenza in older people: a systematic review and meta-analysis. Vaccines (Basel).
2022;10(12):2092. doi:10.3390/vaccines10122092

AREXVY
(RSV-ROKOTE, REKOMBINANTTI,
ADJUVANTTIA SISÄLTÄVÄ)

NYT SAATAVILLA

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta.

GSK, Porkkalankatu 20 A, 00180 Helsinki, puh 010 3030 30, www.gsk.fi, GSK-tuoteinfo 010 3030 100.
GSK-konserni omistaa tavaramerkin, tai se on lisensoitu GSK-konsernille.

© 2023 GSK-konserni tai sen lisenssinantaja. 12/2023, PM-FI-RSA-JRNA-230008 Lisätietoja valmisteeesta sivulla 157.

GSK