



DUODECIM

135. vuosikerta | www.duodecimlehti.fi | 6.2.2019

Huntingtonin tauti

Reumasairaudet raskauden aikana

Naisen tarkkaavuushäiriö

Normaalipaineinen hydrokefalus

Ozempic® kerran viikossa tyypin 2 diabetespotilaalle

Rajoitetusti peruskorvattu
1.1.2019 alkaen

KÄÄNTEENTEKEVÄ UUTUUS



PAREMPI VERENSOKERIA LASKEVA TEHO^{1-5*}



YLIVOIMAINEN JA KESTÄVÄ^{***} PAINON LASKU¹⁻⁶



ESTÄÄ TUTKITUSTI SYDÄN- JA VERISUONITAPAHTUMIA^{1,6****}

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa.

Viitteet: 1. Ozempic® valmisteyhteenveto 2018 2. Pratley RE ym. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(4):275-286
3. Aroda VR ym. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):355-366 4. Ahren B ym. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5: 341-54 5. Ahmann AJ ym. Diabetes Care 2018;41:258-266 6. Marso SP ym. N Engl J Med. 2016;375:1834-1844

*SUSTAIN-tutkimukset: verrattuna sitagliptiini, eksenaatidi LAR, dulaglutidi, glargiini U100

**tutkimuksen keston ajan (2 vuotta)

***SUSTAIN 6 tutkimuksessa tyypin 2 diabetespotillailla, joilla oli kohonnut sydän- ja verisuonisairauden riski, semaglutidi lisätynä standardihoitoon esti merkittävästi ensisijaiseen päätetapahtumaan sisältyneitä vakavia valitmitapahtumia: sydän- ja verisuonikuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohaveri. (HR 0.74; 95% CI 0.58-0.95; p=0.02). Tutkimuksen kesto oli 2 vuotta. Lisäksi semaglutidi vähensi merkittävästi laajempaan sydäntapahtumien kokonaisuuteen sisältyneiden tapahtumien riskiä, joita olivat yllämainittujen lisäksi revaskularisaatio (sepelvaltimoiden tai perifeeristen valtimoiden) sekä sairaalahoitoon johtanut epästabiili angina pectoris tai sydämen vajaatoiminta (HR 0.74; 95% CI 0.62-0.89; p=0.002). Lisätietoja valmisteyhteenvedon kohdassa 5.1.

Ozempic® ja NovoFine® Plus ovat Novo Nordisk A/S:n omistamia tavaramerkkejä.

Valmisteyhteenvedon lyhennelmä s. 231.

KÄÄNTEEN- TEKEVÄ HOITO

Ensilinjassa letrotsoliiniin yhdistettynä
yli 2 vuoden mediaani PFS.¹

Fulvestrantiin yhdistettynä
11,2 kuukauden mediaani PFS
laajassa potilasryhmässä.¹

Ensimmäinen CDK4,6-estäjä HR+/HER2-
paikallisesti edenneen tai metastasoituneen
rintasyövän hoitoon.¹

RAJOITETUSTI
ERITYISKORVATTAVA
100%
1.2.2019 ALKAEN*

PFS = progressiivapaa elinaika, ensisijainen päätetapahtuma

1. Ibrancen valmisteyhteenveto, 29.11.2018, Pfizer Oy

* Kela 3.1.2019, www.kela.fi/ajankohtaista-laakekorvaukset

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta.

IBRANCE (palbosiklibi) 75 mg, 100 mg ja 125 mg, kovat kapselit.

Käyttöaiheet: Hormonireseptoripositiivisen ja HER2-negatiivisen paikallisesti edenneen tai metastasoituneen rintasyövän hoito yhdessä aromataasinestäjän kanssa tai, jos potilas on saanut aiemmin hormonaalista hoitoa, yhdessä fulvestrantin kanssa. Pre- tai perimenopausaalisilla potilailla hormonaalinen hoito on yhdistettävä LHRH-agonistin kanssa. **Annostus ja antotapa:** Hoitavan lääkärin tulee olla perehtynyt syöpälääkkeiden käyttöön. On suositeltavaa, että neutrofiilien absoluuttinen määrä (B-Neut) on $\geq 1,0 \times 10^9/L$ ja verihiutalemäärä $\geq 50 \times 10^9/L$ ennen hoidon aloitusta. Suositeltu aloitusannostus on p.o. 125 mg kerran vuorokaudessa ruoan kanssa 21 perättäisenä päivänä, minkä jälkeen on 7 päivän tauko (3/1 hoito-ohjelma, 28 vrk:n hoitosykli). Annostusta voidaan muuttaa yksilöllisin perustein 100 mg:aan tai 75 mg:aan kerran vuorokaudessa. Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, suositusannos on 75 mg kerran vuorokaudessa 3/1 hoito-ohjelmalla. Hoitoa jatketaan niin kauan kuin potilas hyötyy hoidosta kliinisesti tai kunnes ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävää. Hoidon hallinta saattaa edellyttää annostelun tilapäistä keskeyttämistä tai seuraavan hoitosyklin aloituksen viivästyttämistä. Lisätietoa annosmuutoksista, ks. valmisteyhteenveto. Samanaikaisesti annettava aromataasinestäjä tai fulvestranttia annostellaan ko. valmisteesta annettava suositusta noudattaen. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys palbosiklibille tai valmisteeseen apuaineille. Mäkkikuismaa sisältävien valmisteiden käyttö. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset:** Henkeä uhkaava viskeraalinen metastasointi: Ibrancen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on henkeä uhkaavia sisäelinmetastaaseja. **Hematologinen toksisuus:** Ibrance-hoidon aikana on raportoitu hematologista toksisuutta, tyypillisimmin neutropeniaa. Vaikeusasteen 3 neutropeniaa on raportoitu 55 %:lla ja vaikeusasteen 4 neutropeniaa 10 %:lla potilaista. Kuumeista neutropeniaa on raportoitu n. 2 %:lla potilaista. Täydellinen verenkuvasta tulee määrittää ennen hoidon aloittamista, jokaisen hoitosyklin alussa ja kahden ensimmäisen hoitosyklin aikana myös päivänä 15. Tarvittaessa määrittämiä tulee toistaa tiheämmin. Lisätietoa neutropenian hallinnasta, ks. valmisteyhteenveto. **Infektio:** Ibrance-hoito saattaa altistaa infektioille. Vaikeusasteen 3 infektioita on raportoitu 4,5 %:lla ja vaikeusasteen 4 infektioita 0,7 %:lla potilaista. Potilaista tulee seurata infektio merkkien ja oireiden varalta ja hoitaa asianmukaisesti. Potilaista on kehoitettava ilmoittamaan heti, jos kuumetta ilmenee. **Maksan tai munuaisten vajaatoiminta:** Ibrance-hoitoa tulee antaa varoen potilaalle, jolla on keskivaikea tai vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Toksisuuden merkkejä tulee seurata tarkoin. **Yhteisvaikutukset:** Voimakkaiden CYP3A:n estäjien ja induktoreiden samanaikaista käyttöä tulee välttää. Ellei tämä ole mahdollista, yhteiskäytössä voimakkaan CYP3A:n estäjän kanssa Ibrancen annos tulee pienentää 75 mg:aan. Samanaikaisessa käytössä herkkien CYP3A:n substraattien, joilla on kapea terapeuttinen indeksi, annosta voidaan joutua pienentämään. Ibrance-hoito voi lisätä P-gp:n ja BCRP:n substraattien vaikutuksia tai lisätä altistusta OCT1:n substraateille. Tarkemmat tiedot, ks. valmisteyhteenveto. **Hedelmällisyys, raskaus ja imetys:** Hoitoa ei suositella käytettäväksi raskauden aikana eikä hoidon aikana tule imettää. Hedelmällisessä iässä olevan potilaan ja hänen partnerinsa on käytettävä raskauden ehkäisyä. **Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn:** Ibrance-hoito voi aiheuttaa väsymystä, joten autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on noudatettava varovaisuutta. **Haittavaikutukset:** Yleisimpiä haittavaikutuksia ($\geq 20\%$) ovat neutropenia, infektiot, leukopenia, väsymys, pahoinvointi, suutulehdus, anemia, alopesia ja ripuli. Yleisimmät vaikeusasteen ≥ 3 haittavaikutukset ovat neutropenia (65 %), leukopenia (27 %), infektiot (5,2 %), anemia (4,6 %), väsymys (2,5 %) ja kohonnut ASAT-arvo (2,5 %). Muut, ks. valmisteyhteenveto. **Reseptilääke. Pakkaukset ja hinnat:** 125 mg 21 kaps. 2736,80 €, 100 mg 21 kaps. 2736,80 € ja 75 mg 21 kaps. 2736,80 € (vmh sis. alv 10 %). **Korvattavuus:** Rajoitetusti erityiskorvattava (1501) 1.2.2019 alkaen (YE 100 %). **Lisätietoja:** Valmisteyhteenveto ja Pfizer Oy, Tietokuja 4, 00330 Helsinki, puh. 09 430 040, www.pfizer.fi. **Tämä lyhennelmä perustuu 29.11.2018 päivättyyn valmisteyhteenvetoon.**

IBRANCE
palbosiklibi

DUODECIM

TOIMITUKSELTA

223 Taitelijajuhlan kynnyksellä

Oskari Heikinheimo

PÄÄKIRJOITUKSET

225 Varjoaineen jälkeinen akuutti munuaisvaurio – peikko vailla perustetta?

Satu Mäkelä ja Jussi Pohjonen

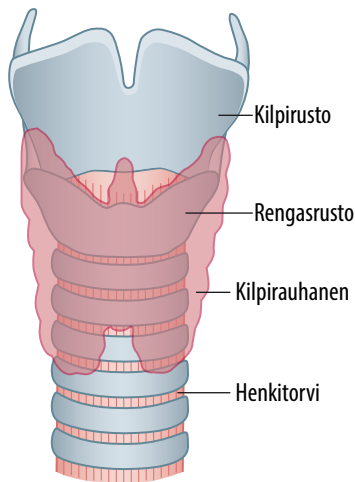
- 227** Päivystysapu 116 117 – kiireellistä hoidon tarpeen arviota ennalta määritellyin kriteerein
Leena Soininen

- 229** Kenelle ORhD-negatiivisia punasoluja?
Minna Ilmakunnas ja Susanna Sainio

KATSAUKSET

239 Eriilaistuneen kilpirauhassyövän invaasio hengitysteihin – kuratiivistavoitteinen hoito

Eero Sihvo, Ilkka Heiskanen, Olli Helminen, Hanna Mäenpää ja Antti Mäkitie



249 Huntingtonin tauti

Jussi O. T. Sipilä, Valtteri Kaasinen, Marja Hietala, Markku Päivärinta ja Kari Majamaa

257 Reumasairaudet raskauden aikana

Susanna Sihvonon ja Marja Pertovaara

265 Normaaliapaiseen hydrokefaluksen kliininen kuva, diagnostiset tutkimukset ja hoito

Ville Leinonen, Antti Junkkari, Tuomas Rauramaa, Juha E. Jääskeläinen, Ritva Vanninen, Sakari Savolainen, Mikko Hiltunen, Anne M. Remes ja Anne M. Koivisto

275 Tutkijalääkäriohjelma tarjoaa nopean alun tutkijanuralle

Katri Vihma, Silja Uusikangas, Paula H. Bergman, Risto Renkonen, Hannu Sariola, Minna Lehtisalo, Mikko Niemi, David P. Rice, Markku Heikinheimo, Ossi Rahkonen ja Antti Mäkitie

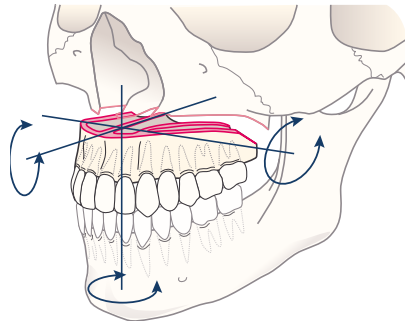
283 Naisen tarkkaavuushäiriö – lapsuudesta aikuisuuteen

Veera Koponen ja Mervi Jehkonen

NÄIN HOIDAN

289 Ortognaattinen hoito obstruktiivisen uniapnean hoitovaihtoehtona

Siiri Kempainen, Tiina Ikävalko, Jari Kellokoski, Juha Seppä ja Jarno Savolainen



Aikakauskirja Duodecim on vertaisarvioitu



= Toimitus suosittelee erityisesti opiskelijoille



= Artikkelin on avoin kaikille



= Podcast-tiedosto ladattavissa



= Artikkelin sisältää videoaineistoa

ERIKOISLÄÄKÄRIN UUTISET

232 Tieteestä

Riitta Luoto

233 Työlääkätiede

Riitta Sauni ja Kirsi Karvala

235 Yleislääketiede

Tero Kujanpää

237 Reumataudit

Jukka Martio

NÄIN HOIDAN

297 Ulkosynnyttinten valkojäkälä

Pia Halonen, Maija Jakobsson ja Eija Hiltunen-Back

IN PRESS

303 Sikiöseulontaohjelma parantaa sydän- vikojen löytymistä raskauden aikana

BJOG

VÄLTÄ VIISAASTI -SUOSITUKSET

305 Kohdunkaulan lievien solumuutosten (LSIL / CIN1) hoito

Marjukka Mäkelä, Maija Jakobsson,
Tanja Laukkala ja Pekka Nieminen

305 Nuorten naisten Papa-näytteet

Marjukka Mäkelä, Karolina Louvanto,
Tanja Laukkala ja Pekka Nieminen

VINKISTÄ VIHÄÄ

307 Miksi hyväkuntonen tahdistinpotilas alkoi hyytyä alkumetreillä?

Markku Ellonen

KÄYPÄ HOITO -SUOSITUS (Tiivistelmä)

310 Käytöshäiriöt (lapset ja nuoret)

Työryhmä

KOLUMNI

312 Rituaalit ilmaisevat sen, mille ei ole sanoja – monikulttuurinen kuolema

Ulla Ullgren

DUODECIMIN TOIMINTAA

314 Lääketieteen termit -sanakirjaan päivitetty satoja uusia hakusanoja

Veijo Saano

ILMOITUKSET

224 Tampereen lääkäripäivät

238 Duodecimin valtuuskunnan vaalit

274 Lääkäri ja tietokantojen osaava käyttö

295 Hengityssairauksien tutkimussäätiö jakaa apurahoja

296 Tutkimustieto käyttöön

304 Paulon säätiön apurahat

306 Äyräpää symposiumi – tiede, tutkimus ja tulevaisuus

III kansi Pohjolan lääkäripäivät

Adenuric (*febuksostaatti*)

Hypoloc (*nebivololi*)

Hypoloc Comp (*nebivololi + HCTZ*)

Flavamed (*ambroksoli*)

Revitelle (*bilastiini*)

Migard (*frovatriptaani*)

Ketesse (*deksketoprofeeni*)

Skudexa (*deksketoprofeeni + tramadoli*)

Spedra (*avanafili*)

Priligy (*dapoksetiini*)



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Toimitukselta

Taiteilijajuhlan kynnyksellä

Kädessäni on tulostinlämmin vuoden 2019 kolmannen numeron taittovedos. Sitä on hienoa hypistellä ja selaila! Sisällysluettelo vilisee tuttuja kirjoittajia ja viime kuukausien aikana tutuksi tulleita artikkeleita.

Kirjoitan tätä merkkipäiväni kynnyksellä, kevään aikana täyttyy yksi "duodecimillinen" Aikakauskirjan toimittajana! Artikkeleiden toimitusprosessi on tullut tutuksi. Tarina alkaa julkaisuharkintaan lähetetystä artikkelista, tai vaihtoehtoisesti ajatus kutsutusta artikkelista jalostuu toimituksen keskinäisen neuvonpidon tuloksena. Seuraa työstövaihe, vertaisarviointi, vastaukset arvioihin ja usein artikkelin hyväksyminen ja viimeistely julkaisukuntoon. Lääkärikunta on hyvin sitoutunut Duodecim-lehteen: perusteelliset artikkelit ja asiantuntijalausunnat saattavat valmistua päivien tai muutamien viikkojen kuluessa. Aikaa on käytetty ja tehtävään paneuduttu. Valtaosa Duodecim-lehden tehtäviin kutsutuista myös ottaa haasteen vastaan. Tilanne on kovin erilainen monissa kansainvälisissä lehdissä. Tällaista prosessia on hieno seurata!

Oma erikoisalani – naistentaudit ja synnytykset – on hyvin edustettuna tuoreessa numerossa. Pia Halonen ym. kuvaavat kattavasti varmasti alidiagnosoidun ja -hoidetun, ulkosynnyntien kutinaa ja kirvelyä aiheuttavan valkojäkälän ja sen hoidon. Hedelmällisessä iässä olevien naisten reumasairaudet eivät ole harvinaisia, ja niiden hoito on kehittynyt nopeasti. Siksi Susanna Sihvosen ja Marja Pertovaaran katsaus näiden sairauksien parantuneista hoidoista raskauden aikana on mitä tervetullein.

Mukana ovat myös ansiokkaat katsaukset harvinaisemmista neurologisista tilanteista – Huntingtonin taudista ja normaalipaineisesta hydrokefaluksesta. Katri Vihma ym. summaavat kokemuksia 25 vuotta täyttävästä Helsingin yliopiston tutkijalääkäriinjusta. Väitöskirjaprojektin loppuun saattaminen on keskimäärin sujuvaa ja tutkijauralle päätyminen nopeutunut. Tutkijalinjalta valmistuneet ovat taatusti myös Duodecim-lehden tulevia aktiiveja!

Kirkkaita talvipäiviä ja antoisia lukuhetkiä toivottaen!

OSKARI HEIKINHEIMO



Tätä numeroa tekemässä



VILLE LEINONEN toimii neurokirurgian professorina Oulun yliopistossa ja neurokirurgian osastonylilääkärinä Oulun yliopistollisessa sairaalassa. Tämän ohessa hän vetää Kuopiossa tutkimusryhmää, jonka päätavoitteena on idiopaattisen normaalipaineisen hydrokefaluksen genetiikan selvittäminen. Leinosen tutkimustyö neurotieteiden parissa huomioitiin vuonna 2015 Duodecimin nuoren tutkijan palkinnolla.



PIA HALONEN viimeistelee naistentautien ja synnytysten erikoislääkäritutkintoa Helsingissä Naistenklinikassa. Jokunen vuosi sitten Halosella heräsi kliinisessä työssä mielenkiinto jäkäläsairauksia kohtaan, ja tuloillaan on väitöskirja valko- ja punajäkälän epidemiologiasta. Tähän numeroon hän on kirjoittanut Näin hoidan -artikkelia ulkosynnyttimien valkojäkälestä. Vapaa-ajallaan Halonen haaveilee joogatunneista ja ihailee metsien jäkäliä perheensä kanssa mökkimaisemissa.



KATRI VIHMA toimii maailmanpolitiikan tutkimuksen tohtorikoulutettavana Helsingin yliopistossa. Hän tutkii väitöskirjassaan globaalin etiikan perustaa ja sen edistämisen edellytyksiä kansainvälisessä politiikassa. Vihma työskenteli Helsingin yliopiston lääketieteellisen tiedekunnan tutkijalääkäriohjelman (TLO) koordinaattorina loppuvuodesta 2016 kesään 2018 saakka, jolloin hän osallistui TLO:n nykytilaa arvioineen selvityksen teettämiseen ja ohjelman kehittämistyöhön.

XL

TAMPEREEN
LÄÄKÄRIPÄIVÄT
TAMPERE-TALOSSA
20.-22.3.2019

ILTAOHJELMAAN VAIN PÄÄSYLIPULLA.
Hae lippusi lippupisteestämme
Tampere-talon ala-aulasta.
Liput noudettavissa
keskiviikkona 20.3. ja
torstaina 21.3. klo 8.30 - 16.00.
Ei ennakkoilmoittautumista.

OHJELMA 21.3. TORSTAINA

- Kihti – muutakin kuin kipeä isovarvas
- Kun lääkahoito ei tehoa tai tehoa liian hyvin
- Lapsen allergia ja astma
- Psykiatria perusterveydenhuoltoon
- Rytmihäiriöt – ratkaisun avaimia
- Vanhus päivityksessä

- lääkkään syöpäpotilaan hyvä hoito
- Nuoruuden kuohuntaa
- Parisuhde ja seksi
- Sydän sakkua
- Työkyky ja vakuutuslääketiede
- Vatsa vaivaa

TORSTAIN ILTAOHJELMA
klo 19.30 alkaen
Tullikamari

Lisätietoja illan ohjelmasta
kotisivuiltamme.

*Osallistujille ja aveceille 15 euroa.
Mukaan mahtuu 1000 ensimmäistä.*



**Tampereen
lääkäripäivät**

Lisätietoja: Kirsi Valli, puh. 09 6188 5452
kirsi.valli@duodecim.fi
www.tampereentaakaripaivat.fi

Satu Mäkelä ja Jussi Pohjonen

Varjoaineen jälkeinen akuutti munuaisvaurio – peikko vailla perustetta?

Suonensisäisesti annosteltavat jodipitoiset röntgenvarjoaineet voivat tunnetusti aiheuttaa akuutin munuaisvaurion (acute kidney injury, AKI). Vaurio on yleensä lievä ja ohimenevä, mutta sillä voi olla epädullisia vaikutuksia potilaan ennusteeseen (1,2). Tilaa on tavanomaisesti kutsuttu varjoainenefropatiaksi, ja se on yleensä määritelty plasman kreatiniinipitoisuuden kasvuksi yli 25 % tai yli 44 $\mu\text{mol/l}$ lähtötasostaan kolmen vuorokauden kuluessa varjoaineen ruiskuttamisesta, jos muuta syytä kreatiniinin suurenemiselle ei ole ollut tiedossa. Sairaalahoidossa olevien potilaiden kreatiniinipitoisuudet voivat kuitenkin suurentua monen syyn vuoksi. Viimeaikaisissa julkaisuissa onkin pohdittu, onko varjoainenefropatian ilmaantuvuutta aiemmin yliarvioitu (3–5).

Tuore eurooppalainen suositus ehdottaa varjoainenefropatia-sanasta luopumista ja kehottaa käyttämään termiä ”varjoaineen jälkeinen akuutti munuaisvaurio” (post-contrast acute kidney injury, PC-AKI) silloin, kun varjoaineen osallisuus AKIn syntyyn on epävarma, ja termiä ”varjoaineen aiheuttama AKI” (contrast-induced acute kidney injury, CI-AKI) silloin, kun varjoaine on osoitettu AKIn aiheuttajaksi kontrolloidussa tutkimusasetelmassa (2).

Varjoaineen ruiskuttaminen supistaa munuaisverisuonia, ja aineet ovat toksisia tubulus-soluille in vitro (6,7). Vaurion riski on hyvin vähäinen (< 1 %) potilailla, joiden munuais-toiminta on normaalia (2). Munuaisten vajaatoiminta hidastaa varjoaineen eliminaatiota munuaisissa ja lisää siten aineen toksisia vaikutuksia (7). AKIn riski suureeneekin sitä mukaa, mitä huonompi munuaistoiminta potilaalla on ennestään (8). Munuaistaudin lisäksi iän, pro-

teinurian ja tiettyjen muiden sairauksien, kuten diabeteksen ja myelooman, on katsottu lisäävän riskiä. Myös annetun varjoaineen laatu ja määrä vaikuttavat. Nykyään käytettävät hypo- ja iso-osmoottiset varjoaineet aiheuttavat vähemmän munuaisvaurioita kuin aiemmin käytetyt hyperosmoottiset aineet (2).

Kirjallisuudessa AKIn ilmaantuvuus varjoaineen annon jälkeen vaihtelee käytetystä määritelmästä ja potilasaineistosta riippuen (2,6,9). Tietokonetomografiassa käytetyn laskimonsisäisen varjoaineruiskutuksen jälkeen AKIn ilmaantuvuus on vaihdellut 2,4–6,4 %, ja sepelvaltimoiden varjoainekuvausten jälkeen 7,1–11 % (9). On myös näyttöä siitä, että varjoaine on saatettu tuomita AKIn aiheuttajaksi, vaikka taustalla on ollut paljon muitakin vauriota aiheuttavia tekijöitä, kuten hypovolemia, heikentynyt sydämen vasemman kammion toiminta tai sepsis (3–5).

AKIn ei ole spesifistä hoitoa, joten tärkeintä on riskipotilaiden ja -tilanteiden tunnistaminen sekä ehkäisy. Tilan syntyä on vuosikymmenten ajan pyritty ehkäisemään suonensisäisellä nesteytyksellä (6,10). Parhaan nesteytyksen valintaa ohjaava tutkimusnäyttö on ollut ristiriitaista. Myös asetyylikysteiniä on käytetty, vaikka tutkimusnäyttö senkin suhteen on ollut vähäistä.

Hiljattain julkaistuun satunnaistettuun PRE-SERVE (Prevention of Serious Adverse Events Following Angiography) -tutkimukseen osallistui kroonista munuaistautia sairastavia potilaita, jotka olivat menossa ennalta suunniteltuun angiografiatutkimukseen (11). Osoittautui, ettei natriumbikarbonaattista ollut hyötyä verrattuna NaCl-liuokseen, eikä asetyylikysteiniä ollut hyötyä lumelääkkeeseen verrattuna, kun

Tärkeintä on riskipotilaiden ja -tilanteiden tunnistaminen

päätetapahtumina tarkasteltiin AKIn ilmaantumista, kuolemia, dialyysihoidon tarvetta tai pysyvää kreatiniinipitoisuuden suurenemista ($\geq 50\%$ lähtötilanteesta) 90 vuorokauden kulluttua kuvauksesta (11).

Mielenkiintoinen oli myös hiljattain julkaistun hollantilaisutkimuksen tulos. Potilaat, joiden laskennallinen glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) oli 30–59 ml/min/1,73 m², satunnaisesti kahteen ryhmään: toisen ryhmän potilaille annettiin 0,9-prosenttista NaCl-liuosta ennen suunniteltua varjoainekuvausta, kun taas toisen ryhmän potilaille ei annettu lainkaan nesteytystä (12). AKIn ilmaantuvuudessa ei ollut eroa ryhmien välillä. Tutkimuksen tulos on herättänyt Suomessakin keskustelua nesteytyksen hyödyllisyydestä. Huomioitavaa kuitenkin on, että tutkimukseen ei osallistunut lainkaan vaikeaa munuaistautia sairastavia potilaita (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). Tuore kansainvälinen suositus ehdottaa nesteytystä ennalta suunnitellun laskimonsisäisen varjoainekuvauksen yhteydessä aina, jos potilaan eGFR on < 30 ml/min/1,73 m², ja esimerkiksi sepelvaltimoiden varjoainekuvauksen yhteydessä, jos eGFR on < 45 ml/min/1,73 m² (10).

AKIn riski suurenee huomattavasti, kun kuvantamiseen joudutaan päivystystilanteissa, jolloin riskiä lisäävät monet muutkin tekijät kuin varjoaineen anto. Silloin arvio tutkimuksen hyödyistä ja haitoista täytyy tehdä aina potilaskohtaisesti ja arvioida, onko mahdollisuutta kuvantaa ilman varjoainetta. On hyvä muistaa, että kreatiniinipitoisuus ja eGFR eivät kuvasta munuaisten toimintaa luotettavasti akuutissa tilanteessa.

On mahdollista, että varjoaineen aiheuttama munuaisvaurion riski on pienempi kuin aiemmin on oletettu. Jos klinikko arvioi, että varjoaineen antaminen kuvantamisen yhteydessä on perusteltua diagnostisista tai hoidollisista syistä, eikä korvaavaa yhtä hyvää menetelmää ole käytettävissä, ei varjoainetta pidä jättää antamatta pelkän munuaisvaurion pelon vuoksi. Riskinä on diagnoosin tai tärkeän toimenpiteen viivästyminen, mikä voi huonontaa potilaan ennustetta paljon enemmän kuin mahdollinen, mutta useimmiten ohimenevä munuaisvaurio. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Terkki R, Metsärinne K, Manner I. Varjoaineet ja munuaisongelmat. Suom Lääkäril 2008;64:591–5.
2. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, ym. Post-contrast acute kidney injury – Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. Eur Radiol 2018;28:2845–55.
3. Ewing MJ, Eidt JF. Con: contrast-induced nephropathy-should we try to avoid contrast media in patients with chronic kidney disease? Nephrol Dial Transplant 2018;33:1320–2.
4. Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, Chertow G. Estimating the risk of radioccontrast-associated nephropathy. J Am Soc Nephrol 2017;28:653–9.
5. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, ym. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. Radiology 2013;267:119–28.
6. Föhling M, Seeliger E, Patzak A, ym. Understanding and preventing contrast-induced acute kidney injury. Nat Rev Nephrol 2017;13:169–80.
7. Windpessl M, Kronbichler A. Pro: Contrast-induced nephropathy-should we try to avoid contrast media in patients with chronic kidney disease? Nephrol Dial Transplant 2018;33:1317–9.
8. McDonald JS, McDonald RJ, Carter RE, ym. Risk of intravenous contrast material-mediated acute kidney injury: a propensity score-matched study stratified by baseline-estimated glomerular filtration rate. Radiology 2014;271:65–73.
9. Azzalini L, Candilio L, McCullough PA, ym. Current risk of contrast-induced acute kidney injury after coronary angiography and intervention: a reappraisal of the literature. Can J Cardiol 2017;33:1225–8.
10. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, ym. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: Risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients: recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. Eur Radiol 2018;28:2856–69.
11. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, ym. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. N Engl J Med 2018;378:603–14.
12. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, ym. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2017;389:1312–22.



SATU MÄKELÄ, dosentti, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri
Munuaisskeskus, sisätautien vastuualue, Tays



JUSSI POHJONEN, LL, sisätautien erikoislääkäri, nefrologiaan erikoistuva lääkäri
Munuaisskeskus, sisätautien vastuualue, Tays

SIDONNAISUUDET

Satu Mäkelä: Luento-/asiantuntijapalkkio (Boehringer-Ingelheim, Vifor Pharma, Novo Nordisk, Astellas Pharma, Baxter, MSD), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astellas Pharma, Baxter, Fresenius Medical Care, Sanofi)

Jussi Pohjonen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Bayer), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Bayer, BMS/Pfizer-allianssi)

Leena Soininen

Päivystysapu 116 117 – kiireellistä hoidon tarpeen arviota ennalta määriteltyin kriteerein

Potilaan hoidon onnistumisen kannalta on olennaista ohjata potilas oikeaan aikaan oikeaan hoitopaikkaan. Tällä hetkellä kiireellisen hoidon tarpeessa olevia potilaita päätyy epätarkoituksenmukaisiin hoitopaikkoihin toimivan ohjaus- ja neuvontamekanismin puuttuessa. Oman alueen ohjeet kiireellisen hoidon saataavuudesta eivät aina ole helposti löydettävissä, ja tiedon löytäminen kuntien internetsivuilta vaatii ajoittain salapoliisityötä.

Päivystysasetuksen mukaan potilas on otettava hoidettavaksi päivystysyksikössä, jos hoitoa ei voi kiireellisyyden vuoksi siirtää seuraavaan päivään tai viikonlopun yli. Potilas voidaan kuitenkin päivystyksen asemasta ohjata terveyskeskukseen tai muuhun hoitoyksikköön virka-aikana, jos käynnin voi siirtää lääketieteellisiin perustein potilaan terveydentilan vaarantumatta (1). Potilas ei osaa tätä arviota välttämättä tehdä itse.

Onnistunut hoidon tarpeen arvio on edellytys oikean hoitopaikan valinnalle. Arvio tulee tehdä yhdessä potilaan kanssa. Moni potilas kaipaakin vain neuvoja tai varmistusta itse arvioimalleen hoitotavalle, eikä tarvetta käynnille terveydenhuollon yksikköön ole. Hoidon tarpeen arviointi on eri asia kuin varsinainen taudinmäärittäminen, jossa lääkäri tai hammaslääkäri päättää potilaan lääketieteellisestä tutkimuksesta, taudinmäärittäyksestä ja siihen liittyvästä hoidosta. Sosiaali- ja terveysministeriö ohjaa valtakunnallisten yhtenäisten lääketieteellisten ja hammaslääketieteellisten hoidon perusteiden toteutumista (2,3).

Kiireellisen hoidon tarpeen arviointi -ohjeistuksen tulee perustua kirjallisiin ohjeisiin

Suomesta on tähän saakka puuttunut muiden kuin hätätilanteiden osalta yhtenäinen kiireellisten tilanteiden neuvonta- ja ohjaustoiminto, mikä on omalta osaltaan johtanut hätänumeron 112 kuormittumiseen. Hätäkeskuslaitoksen 112-numero on laajalti tunnettu palvelu, joka on kuitenkin tarkoitettu vain hätätilanteita varten. Lisäksi 112:ssa riskinarvion tekee hätäkeskuspäivystäjä, jolla ei ole terveydenhuollon ammattihenkilön pätevyyttä.

Päivystysapu 116 117 on uusi, puhelimitse tapahtuva päivystysasioihin keskittynyt ohjaus- ja neuvontapalvelu, jossa kokeneet sairaanhoitajat arvioivat soittajan hoidon tarpeen ja ohjaavat soittajan tarkoituksenmukaisimpaan hoitopaikkaan tai antavat ohjeita itsehoitoon. Palvelun tavoitteena on parantaa asukkaiden saamaa palvelua ja helpottaa ruuhkautuneiden yhteispäivystyspisteiden potilaskuormaa sekä ensihoidon tehtävämääriä (4). Tavoitteena on myös ohjata hätänumeroon kuulumattomat puhelut oikeaan paikkaan. Palvelu täydentää näiltä osin hätäkeskuksen ja ensihoitopalvelun toimintaa.

Viimeaikaisessa keskustelussa on herännyt huoli siitä, pääseekö potilas lääkärin vastaanotolle ohi hoidon tarpeen arviota tekevän sairaanhoitajan (5). Sairaanhoitajan tekemässä hoidon tarpeen arvioissa tulisikin käyttää yleisesti hyväksytyjä kriteereitä, jotka perustuvat tutkittuun lääketieteelliseen näyttöön. Tämän hoidon tarpeen arviointi -ohjeistuksen tulee perustua kirjallisiin ohjeisiin, joista vastaa ter-

veydenhuollon yksikön vastaava lääkäri. Lisäksi toiminta tulisi järjestää siten, että arviota tekevällä hoitajalla on aina mahdollisuus konsultoida riittävät taidot omaavaa lääkäriä. Hoitoon ohjauksen laatua tulisi myös seurata ja huolehtia, että virheellisesti ohjatuista potilaista kertynyt tieto käytetään ohjeistuksen parantamiseen. Sosiaali- ja terveysministeriön linjauksen mukaan tieto tällaisesta puhelimitse tehdystä arviosta tulisi aina kirjata potilaskertomukseen (4). Standardoitu toiminta ja rakenteisesti kirjattu tieto mahdollistavat tulevaisuudessa myös oppivan tekoälyn käyttöä hoidon tarpeen arvioinnissa.

Päivystysapu-palvelu toimii tällä hetkellä puhelimitse 116 117-numerossa. Numeroon soittaminen on soittajalle maksutonta. Asiakkaan omaa päätöksentekoa tukemaan tarvitaan kuitenkin myös helppokäyttöisiä ja saavutettavissa olevia sähköisiä työkaluja. Omat digiajan hyvinvointipalvelut (ODA) -hankkeen Oma olo -oire- ja palveluarviot sekä Virtuaalisairaalan päivystystaloon avattava digitaalinen hoidon tarpeen arviointi -työkalu vastaavat digitaalisesti samoihin ongelmiin kuin 116 117-numero puhelimitse. Aiemmin näitä eri alustoilla toimivia palveluita on kehitetty erillisinä hankkeina, jolloin vaarana on ollut se, että potilas päätyy erilaiseen hoitopaikkaan riippuen siitä, mitä lähestymistapaa (puhelin, digipalvelu) hän on käyttänyt. Kaikkien hoidon tarpeen arviota tekevien toimijoiden tulisikin käyttää yhtenäisiä kriteerejä hoidon ohjaamisen perustana. Tämä yhtenäistämistyö on nyt onneksi käynnissä sosiaali- ja terveysministeriön ohjauksessa. Tulevaisuudessa on myös tärkeä huolehtia siitä, että eri hoidon tarpeen arvio -kanavat ovat jokaisen kansalaisen tavoitettavissa riippumatta siitä, minkä asiointikanavan kokee mieluisammaksi tai parhaimmaksi.

Päivystysapu-palvelu on osa eduskuntaan edennyttä terveydenhuoltolain täydennystä ja soten valmistelua. Eduskunta tekee asiassa päätökset kevään 2019 aikana. Lakiesityksen mukaan maakunnan on järjestettävä kansalliseen toimialan päivystystoiminnan ohjaus- ja neuvontajärjestelmään kuuluva palvelu omalla alueellaan (Timo Kestinen, STM, henkilökohmainen tiedonanto). Toistaiseksi palvelun järjestäminen on sairaanhoitopiirien vastuulla. Sotea odotellessa kannattaa kuitenkin valmistautua tulevaan ja huolehtia siitä, että kansalaisille kuuluvat päivystyksellisten asioiden neuvonta ja ohjauspalvelut ovat omalla alueella järjestetty mallikkaasti ja tutkittuun tietoon perustuvasti. Tämä on ennen kaikkea potilaalle kuuluvaa hyvää palvelua, mutta onnistuessaan se myös kohdentaa terveydenhuollon rajallisia resursseja entistä paremmin. ■



LEENA SOININEN, LT, Dos, eMBA,
yliääkäri
Hus Akuutti

SIDONNAISUUDET

Luento-/asiantuntijapalkkio (Kustannus Oy Duodecim), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sobi Oy)

KIRJALLISUUTTA

1. Valtioneuvoston asetus kiireellisen hoidon perusteista ja päivystyksen erikoisalohtaisista edellytyksistä [583/2017]. www.finlex.fi.
2. Terveydenhuoltolaki [1326/2010]. www.finlex.fi.
3. Hoidon tarpeen arviointi. Valvira 2015. www.valvira.fi/terveydenhuolto/hyva-ammattinharjoittaminen/hoidon_tarpeen_arviointi.
4. Päivystysapu 116 117 – ohjausta ja neuvontaa puhelimen ja digipalvelujen avulla. Valtioneuvosto 2018. <https://alueuudistus.fi/paivystysapu-116117>.
5. Kalso E. Sairaanhoidtaja portinvartijana – kenen on vastuu, jos potilaan hoito viivästyy? Suom Lääkäril 31.8.2018. www.laakarilehti.fi/ajassa/verkkokommentti/sairaanhoidtaja-portinvartijana-ndash-kenen-on-vastuu-jos-potilaan-hoito-viivastyy/.

Minna Ilmakunnas ja Susanna Sainio

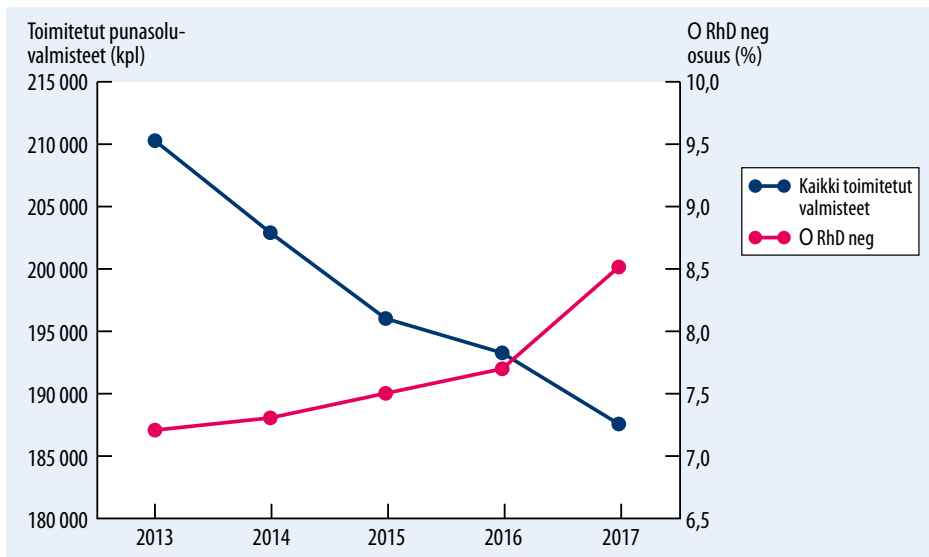
Kenelle O RhD -negatiivisia punasoluja?

Vaikka punasoluvalmisteiden käyttö yleisesti vähenee, O RhD -negatiivisten (O RhD neg) punasoluvalmisteiden kullutus kasvaa (KUVA) (1–3). O RhD neg -veriryhmän osuus väestöstä (potilaat ja verenuovuttajat) on vain 4 % mutta Veripalvelun sairaaloihin toimittamista punasoluvalmisteista 9 %. O RhD neg -punasoluvalmisteista onkin säännöllisesti pulaa, ja ongelma pahentunee tulevaisuudessa, koska luovuttajapooli pienenee aktiivisten verenuovuttajien ikääntyessä.

Sekä Suomessa että kansainvälisesti noin 35–45 % O RhD neg -punasoluvalmisteista siirretään muiden veriryhmien potilaille (2,4,5). Yleisimpiä syitä ovat laajasti eri veriryhmäantigeenien suhteen tyypitettyjen punasoluvalmisteiden tarve veriryhmävasta-aineiden tai hematologisen sairauden vuoksi, vastasyntyneiden verensiirrot, traumapotilaiden massiivisen verensiirron protokollat ja kantasolusiirtopotilaiden verensiirrot (2–4). Suhteellisesti

liian suurien O-veriryhmän punasoluvarastojen vuoksi jopa kolmannes valmisteista siirretään muiden veriryhmien potilaille ainoastaan punasoluyksiköiden vanhenemisen välttämiseksi (1,4). Rungas O-veriryhmän punasoluvalmisteiden yleiskäyttö saattaa johtaa siihen, ettei O RhD neg -potilaille aina löydy oman veriryhmän mukaisia punasoluvalmisteita. Lähes 500 000 verensiirtoa käsittäneessä OPTIMUS-tutkimuksessa O RhD neg -potilaista useammalle kuin joka kymmenennelle jouduttiin antamaan RhD-positiivisia punasoluvalmisteita varastotilanteesta johtuen (5).

Miten O-veriryhmän punasolujen runsaaseen käyttöön voi vaikuttaa? Veripalvelussa harkitaan laajaa veriryhmäantigenityypitystä muiltakin kuin A- ja O-veriryhmien luovuttajilta, jotta tarjolla olisi laajasti tyypitettyjä punasoluja kaikista ABO-veriryhmistä. Pienissä verikeskuksissa tulisi arvioida uudelleen verivaraston tarkoituksenmukaista koostumusta



KUVA. Sairaaloille toimitetut punasoluvalmisteet ja O RhD -negatiivisten valmisteiden osuus niistä vuosina 2013–2017.



ja harkita vanhenemassa olevien punasoluyksiköiden kierrättämistä sairaaloiden välillä varastonhallinnan helpottamiseksi (1–3). Lisäksi klinikoita tulisi kouluttaa erityisesti O RhD neg -punasoluvalmisteiden asianmukaiseen käyttöön: O RhD neg -punasoluvalmisteiden käyttöä yleisverenä kiireettömissä siirroissa pitää välttää, ja hätäverensiirroissakin niitä tulee käyttää harkitusti (1,6–8).

Kansainvälisten hoitosuosituksen mukaan O RhD neg -punasoluvalmisteiden käyttö hätäverensiirroissa on ehdottomasti tarpeen ainoastaan tytöille ja fertiili-ikäisille naisille, joiden veriryhmä ei ole ennestään tiedossa (6,7). Näin voidaan välttää mahdollinen tulevien raskauksien kannalta haitallinen RhD-immunisaatio. Miehillä ja postmenopausaalisisille naisille hätäverenä voidaan käyttää O RhD -positiivisia punasoluvalmisteita (6,7). Valikoimattomassa väestössä aiempi RhD-immunisaatio on varsin harvinainen, joten O RhD pos -punasoluvalmisteiden käyttöä hätäverensiirroissa voidaan pitää turvallisena (9).

Käytettäessä ainoastaan O RhD neg -punasoluvalmisteita hätäverensiirroissa valtaosa valmisteista siirretään RhD-positiivisille potilaille, jotka eivät ole immunisoitumisriskissä (8,10). Etenevässä saksalaistutkimuksessa, jossa hätäverensiirroissa käytettiin ainoastaan O RhD pos -punasoluvalmisteita, RhD-negatiivisia potilaita oli 16 % (Suomessa 13 %) ja hätäverensiirtoa tarvinneiden kuolleisuus lähes 50 %. Lopulta vain 3 % koko tutkimuspopulaatiosta immunisoitui (8). Vastaavasti noin 20–25 % RhD-negatiivisista potilaista immunisoituu saatuaan RhD-positiivisia punasoluvalmisteita muuhun kuin hätäverensiirtoon (7,8). Saksalaistutkimuksessa O RhD neg -punasoluvalmisteiden kulutus väheni noin 10 %, jolloin niitä riitti aiempaa paremmin O RhD neg -potilaiden kiireettömiin verensiirtoihin (8). Väestötasolla O RhD pos -hätäveren käyttö johtaisi siis paitsi O RhD neg -punasoluvalmisteiden kohdistumiseen oikeille potilaille, oletettavasti myös verensiirroista johtuvien RhD-immunisaatioiden kokonaismäärän vähenemiseen.

Suomessa kaikista verensiirroista hätäverensiirtoja on vain noin 0,8 %, eivätkä ne OPTIMUS-tutkimuksessakaan yksin selittäneet

O RhD neg -punasoluvalmisteiden runsasta käyttöä. Lähes 80 % O RhD neg -punasoluvalmisteista käytettiin pääosin kiireettömiin verensiirtoihin poliklinikassa, vuodeosastolla tai teho-osastolla (5). Myös kiireettömissä verensiirroissa tulisi arvioida, onko mahdollisesta RhD-immunisaatiosta potilaalle pitkäaikaista haittaa ja tarvittaessa harkita O RhD pos -punasoluvalmisteisiin siirtymistä. OPTIMUS-tutkimuksessa teho-osastot käyttivät 20 % O RhD neg -punasoluvalmisteista. Teho-osastoilla perussairaudesta johtuen potilaiden immunisoitumisriski on pienempi ja kuolleisuus vuodeosastopotilaita merkittävästi suurempi, ja potilaiden pitkäaikainen verensiirtojen tarve on harvinaista. Jos teho-osastoilla käytettäisiin O RhD pos -punasoluvalmisteita yli 50-vuotiaalle O RhD neg -potilaille, O RhD neg -punasoluvalmisteiden kulutus vähenisi noin 10 % (5).

Entä onko O-veriryhmän punasoluvalmisteiden käytöstä haittaa muiden veriryhmien potilaille? Yli 18 000 potilaan rekisteritutkimuksessa yhdenkin O-veriryhmän punasoluvalmisteen saaneiden A-veriryhmän potilaiden sairaalakuolleisuus vain A-veriryhmän punasoluvalmisteita saaneisiin verrattuna oli 1,8-kertainen mahdollisten sekoittavien tekijöiden, kuten iän, hemoglobiinipitoisuuden ja siirrettyjen punasoluyksiköiden määrän, huomioimisen jälkeenkin (11). Vastaava yhteys kuolleisuuteen on havaittu myös traumapotilailla (12). Vaikka tarkka (todennäköisesti immunologinen) kuolleisuutta lisäävä mekanismi on toistaiseksi tuntematon ja yhteyden vahvistaminen vaatii lisätutkimuksia, ilmiö on väestötasolla merkittävä ja haastaa nykyiset verensiirtokäytännöt.

Verensiirroissa tulisi käyttää ensisijaisesti potilaan ABO- ja RhD-veriryhmien mukaisia (identtisiä) valmisteita, jotta voitaisiin välttää ABO-epäidenttisiin punasolusiirtoihin mahdollisesti liittyvät haitat sekä varmistaa O-veriryhmän valmisteiden riittävyys niitä erityisesti tarvitseville potilasryhmille, kuten hätäverensiirtoihin, vastasyntyneille ja potilaille, jotka tarvitsevat laajasti veriryhmäantigeeniyypitettyjä punasoluvalmisteita. O RhD neg -punasoluvalmisteiden nykykäyttöä on syytä tarkastella kriittisesti sekä verivarastojen hallinnan että erityisesti hätäverensiirtojen osalta. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Beckman N, Yazer M, Land K, ym. Blood banks meet the paradox of Gabriel's Horn: what are the options to maintain supply as demand decreases? *Transfus Med* 2016;26:170–6.
2. Barty RL, Pai M, Liu Y, ym. Group O RBCs: where is universal donor blood being used. *Vox Sang* 2017;112:336–42.
3. Hirani R, Wong J, Diaz P, ym. A national review of the clinical use of group O D-red blood cell units. *Transfusion* 2017;57:1254–61.
4. Zeller MP, Barty R, Aandahl A, ym. An international investigation into O red blood cell unit administration in hospitals: the Group O Utilization Patterns (GROUP) study. *Transfusion* 2017;57:2329–37.
5. Dunbar NM, Yazer MH; OPTIMUS Study Investigators on behalf of the Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative. O- product transfusion, inventory management, and utilization during shortage: the OPTIMUS study. *Transfusion* 2018;58:1348–55.
6. National Blood Transfusion Committee. The appropriate use of group O RhD negative red cells. Watford: NHS Blood and Transplant 2009. www.transfusionguidelines.org/uk-transfusion-committees/national-blood-transfusion-committee/responses-and-recommendations.
7. Callum JL, Waters JH, Shaz BH, ym. The AABB recommendations for the Choosing Wisely campaign of the American Board of Internal Medicine. *Transfusion* 2014;54:2344–52.
8. Selleng K, Jenichen G, Denker K, ym. Emergency transfusion of patients with unknown blood type with blood group O Rhesus D positive red blood cell concentrates: a prospective, single-centre, observational study. *Lancet Haematol* 2017;4:e218–24.
9. Boisen ML, Collins RA, Yazer MH, Waters JH. Pretransfusion testing and transfusion of uncrossmatched erythrocytes. *Anesthesiology* 2015;122:191–5.
10. Meyer E, Uhl L. A case for stocking O D-red blood cells in emergency room trauma bays. *Transfusion* 2015;55:791–5.
11. Pai M, Cook R, Barty R, ym. Exposure to ABO-nonidentical blood associated with increased in-hospital mortality in patients with group A blood. *Transfusion* 2016;56:550–7.
12. Inaba K, Teixeira PG, Shulman I, ym. The impact of uncross-matched blood transfusion on the need for massive transfusion and mortality: analysis of 5,166 uncross-matched units. *J Trauma* 2008;65:1222–6.



MINNA ILMAKUNNAS, LT, erikoislääkäri
Suomen Punainen Risti, Veripalvelu ja Hyks, Leikkaussalit, teho- ja kivunhoito (ATeK), Meilahden sairaala, leikkausosasto

SIDONNAISUDET
Luento-/asiantuntijapalkkio (Clinius Oy)



SUSANNA SAINIO, dosentti, erikoislääkäri
Suomen Punainen Risti, Veripalvelu

SIDONNAISUDET
Ei sidonnaisuuksia

Ozempic® semaglutidi, GLP-1-analogi. **Käyttöaiheet:** Ozempic® on tarkoitettu aikuisille riittämättömässä hoitotasapainossa oleville tyyppi 2 diabetespotilaille ruokavalion ja liikunnan lisäksi 1) monoterapiana, kun metformiiniin käyttöä ei voida pitää tarkoituksenmukaisena intoleranssin tai vasta-aiheiden vuoksi 2) muiden diabeteksen hoitoon käytettävien lääkevalmisteiden lisäksi. Tutkimustulokset eri yhdistelmähoidoista, vaikutuksista glukoositasapainoon ja sydän- ja verisuonitautitapahtumiin sekä tutkimuspopulaatioista ovat luettavissa valmisteyhteenvedon kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1. **Annostus:** Aloitusannos on 0,25 mg semaglutidia kerran viikossa. Neljän viikon kuluttua annos pitää suurentaa 0,5 mg:aan kerran viikossa. Kun annosta 0,5 mg kerran viikossa on käytetty vähintään 4 viikon ajan, annos voidaan suurentaa 1 mg:aan kerran viikossa glukoositasapainon parantamiseksi edelleen. Semaglutidi 0,25 mg ei ole ylläpitoannos. Yli 1 mg:n viikkoannoksia ei suositella. Kun Ozempic® lisätään käytössä olevaan sulfonyyliurealääkitykseen tai insuliiniin, sulfonyyliurea- tai insuliiniannoksen pienentämistä tulee harkita ja verensokerin omaseuranta voi olla tarpeen hypoglykemiariskin pienentämiseksi. Annosta ei tarvitse säätää iän perusteella, eikä myöskään, jos potilaalla on lievä, keskivaikkea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai maksan vajaatoiminta. Semaglutidia ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus ja varovaisuutta on noudatettava vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. **Antotapa:** Annetaan kerran viikossa mihin vuorokaudenaikaan tahansa, aterian kanssa tai ilman. Ozempic® pistetään ihon alle vatsaan, reiteen tai olkavarteen. Valmistetta ei saa pistää laskimoon tai lihakseen. Viikoittaista antopäivää voidaan muuttaa, kunhan kahden annoksen väliin jää aina vähintään 3 päivän (> 72 tunnin) tauko. Kun uusi antopäivä on valittu, jatketaan kerran viikossa tapahtuvaa annostelua. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet:** Ei saa käyttää tyyppi 1 diabetes mellituksen tai diabeettisen ketoasidoosin hoitoon. Semaglutidi ei korvaa insuliinia eikä sitä suositella käytettäväksi NYHA-luokan IV sydämen vajaatoimintapotilaiden hoidossa. Ruoansulatuselimistön häiritsevät vaikutukset on otettava huomioon hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Jos haimatulehdusta epäillään, semaglutidilääkitys tulee keskeyttää. Jos akuutti haimatulehdus varmistuu, lääkitystä ei pidä aloittaa uudelleen. Diabeettisen retinopatian komplikaatioiden kehittymisriskin on todettu suurentuneen diabeettista retinopatiaa sairastavilla, insuliini- ja semaglutidihoitoa saavilla potilaille. Varovaisuutta on noudatettava, kun semaglutidia käytetään diabeettista retinopatiaa sairastaville, insuliinihoitoa saaville potilaille. **Yhteisvaikutukset:** Semaglutidi hidastaa mahan tyhjentymistä ja saattaa vaikuttaa suun kautta samanaikaisesti otettavien lääkkeiden imeytymisnopeuteen. **Raskaus ja imety:** Valmistetta ei pidä käyttää raskauden eikä imetyksen aikana. **Haittavaikutukset:** Yleisimmät: pahoinvointi, ripuli, oksentelu, suurentuneet lipaasi- ja amylaasiarvot, hypoglykemia insuliiniin/sulfonyyliurean kanssa käytettynä sekä diabeettisen retinopatian komplikaatiot. Melko harvinainen: nopeutunut syke. Harvinainen, mutta vakava: anafylaktinen reaktio. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista: www.fimea.fi. **Pakkaukset ja hinnat (vmh + alv):** Ozempic® 0,25 mg injektioneste, esitäytetty kynä 1 x 1,5 ml + 4 NovoFine® Plus -neulaa: 136,05 €, Ozempic® 0,5 mg injektioneste, esitäytetty kynä 1 x 1,5 ml + 4 NovoFine® Plus -neulaa: 136,05 €, Ozempic® 1 mg injektioneste, esitäytetty kynä 1 x 3 ml + 4 NovoFine® Plus -neulaa: 136,05 €. Jokaisesta kynästä saa neljä annosta. Rajoitetusti peruskorvattava (346). **Reseptilääke. Tarkemmat tiedot:** Pharmacia Fennica. Perustuu valmisteyhteenvetoon 10/2018.



Nyhtönäytöstä jokapäiväiseen katsaukseen

Kriittisen tutkimusarvioinnin ”kotipesä” – Cochrane-yhteisö – joutui neljännesvuosisatajuhluvuonnaan kriisiin. Yhteisö erotti jäsenensä Peter Gøtzschen huolimatta hänen järkälemäisistä ansioistaan näyttöön pohjautuvan lääketieteen edistämiseksi. Tapahtunut on puhuttanut sivusta seuranneita, ja mielipiteet vaihtelevat. Tieteen kentillä intohimoa, vallanhalua ja mustavalkoista asenteellisuutta on liikkeellä vähintään yhtä paljon kuin muillakin foorumeilla – todennäköisesti paljon enemmän. Tapahtumassa on kuitenkin muutakin pohdittavaa kuin inhimilliset näkökulmat. Cochrane-toiminnan tukija, Stanfordin yliopiston professori John P. Ioannidis pohtii kriisiä Eur J Clin Invest -lehden sivuilla (doi: 10.1111/eci.13058). Näyttöön perustuva lääketiede ja kriittinen tutkimusarviointi tulisi Ioannidoksen mukaan etäännyttää lääketieteellisuuden ja julkishallinnollisen byrokratian vastakkainasettelusta. Jäitä hattuun, mutta asia ei ole niin yksinkertainen edes Ioannidikselle. Muutama vuosi ennen uusinta kirjoitusta Ioannidis kuvasi itse samassa lehdessä lääketieteellisuuden ”kaapanneen” näyttöön perustuvan lääketieteen (doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.02.012.). Tähän näkemykseen oli perusteena se, että lääketieteen kivijalat, satunnaistetut kokeet, toteutuvat ainakin Yhdysvalloissa enemmän lääketieteellisuuden kuin kansallisen tutkimusrahoituksen turvin. Kansallinen tutkimusrahoitus on kriisissä monessa maassa, Suomi mukaan lukien. Kaappaus tai ei, satunnaistettujen kokeiden tekeminen vaatii merkittäviä rahallisia resursseja. Lääketieteellisuuden tuki on tarpeen myös muissa kuin lääkkeiden vaikuttavuuden tutkimuksissa, kunhan julkaisukriteereistä sovitaan etukäteen niin, että myös merkitsemättömät tulokset julkaistaan.

Ioannidoksen lisäksi myös LE Bothwell ja kumppanit (N Engl J Med 2016;374:2175) pohtivat kultaisen standardin satunnaistettujen kliinisten kokeiden asemaa lääketieteellisen tiedon tuotannossa. Yksilöllinen lääketiede tekee tuloaan ja uhkaa vähentää kliinisten kokeiden tuloksista saatujen päätelmien merkitystä. Katsaukset ovat vakiintuneet yhä suuremmaksi osaksi lääketieteellistä julkaisemista. Samaan aikaan kun katsausten arvostus on Cochrane-yhteisön kehittämien menetelmien myötä noussut, laatu on jäänyt kasvavan lukumäärän jalkoihin. Vuonna 2010 julkaistiin päivittäin 14 kokeellista tutkimusta ja 75 systemoitua katsausta, eikä tahdin arveltu edes tasaantuvan lähi-

vuosina (Bastian ym. PLoS Med 7:e1000326). Uusimpia tietoja ei ole saatavilla, mutta katsausten yleistyminen on helppo huomata ilman bibliometrisia menetelmiä. Muodikasta tutkimusaiheista, kuten varhaisten riskitekijöiden vaikutuksesta myöhempään terveyteen, löytyy merkitsevästi enemmän katsauksia kuin alkuperäistutkimuksia. Valikoiva katsaus voi viedä päätöksentekoa helpostikin väärään suuntaan, eikä lukija enää tiedä, mikä oli alkuperäinen tutkimustavoite – tuloksista puhumattakaan.

Katsausten määrä on lisääntynyt, kuten myös tieteellisten lehtien lukumäärä, ja todennäköisyys saada millä tahansa menetelmällä toteutettu yksittäinen tutkimus julkaistuksi. Nyhtönäyttö, alun perin ”ragged (real world) evidence” (Vandenbroucke JP ym. Int J Epidemiol 2016;45:1776) kuvaa yksittäisiä (poikileikkaus)tutkimuksia ja väestöaineistoihin pohjautuvia selvityksiä, jotka jäävät kultaista standardia edustavan tutkimuksen menetelmälliseen varjoon. Nyhtönäyttö ei nimestään huolimatta ole tarpeetonta, vaan terveystaloudellisen päätöksenteon, hoidon tarpeen arvioinnin sekä sosiaali- ja terveydenhuollon seurannan ja suunnittelun raaka-ainetta. Nyhtönäyttö kaipaa tuekseen ryhdikästä arviointia eli laadukasta systemaattista meta-analyysia, Cochrane-yhteisön ja nykyään monen muunkin tahon kehittämiä laatukriteerejä. Ellei laatua pidetä yllä, moni katsaus päältä kaunis, nyhtönäyttöä sisältä.



RIITTA LUOTO
Kela



Uupumus vaikuttaa monella tasolla

Uupumus voidaan määritellä fysiologiseksi tilaksi, johon liittyy heikentynyt henkinen ja fyysinen suorituskyky, mikä voi johtua unen puutteesta, pitkittyneestä valveillaolosta, häiriintyneestä vuorokausirytmistä tai lisääntyneestä työmäärästä. Tutkijat olivat koonneet kirjallisuuskatsaukseen, mitä tiedetään uupumuksen psykologisista ja fysiologisista vaikutuksista sekä sen vaikutuksista työstä suoriutumiseen.

Yksilötasolla on todettu, että uupumus on yhteydessä kognitiiviseen suoriutumiseen, mielen terveyteen, metaboliisiin riskeihin, kardiovaskulaarisairastuvuuteen, maha-suolikanavan sairauksiin, krooniseen kipuun, neurologisiin sairauksiin, gynekologisiin ja raskauden ajan häiriöihin sekä tiettyihin syöpiin. Uniongelmaisilla on 1,62-kertainen riski joutua työtapaturmaan, ja uupuneet ensiavun lääkärit tekevät kaksi kertaa enemmän virheitä kuin uupumattomat. Uupumus on selvästi yhteydessä ylipainoon, tyypin 2 diabetekseen, kohonneeseen verenpaineeseen, sydämen vajaatoimintaan sekä sydän- ja aivoinfarktiin.

Jos uniaikaa rajoitetaan alle seitsemään tuntiin yössä pitkäaikaisesti, se suurentaa kokonaiskuolleisuutta 12 %. Uupuneet työntekijät ovat tyytymättömämpiä työhönsä kuin muut, ja heillä on suurentunut riski ennen aikaiseen eläköitymiseen. Britanniassa on laskettu, että unen puutteen ja siihen liittyvien terveyshaittojen vuoksi menetetään vuosittain noin 2 % bruttokansantuotteesta. On siis useita syitä suosittella aktiivisia uupumusriskiä vähentäviä toimenpiteitä sekä työssä että henkilökohtaisessa elämässä. (Lock AM ym. *Occup Med* 2018;68:502)

Työterveyshuollon pitkäaikainen runsas käyttö liittyy erityisesti tule-sairauksiin

Työterveyshuollon sairaanhoidon palveluita pitkäaikaisesti paljon käyttävät potilaat kärsivät erityisesti tuki- ja liikuntaelämistön sairauksista. Myös masennus ja mielen terveyden häiriöt liittyvät palveluiden jatkuvaan runsaaseen käyttöön. Naisilla palveluiden pitkäaikainen lukuisa käyttö on yleisempää kuin miehillä. Viidennes suurkuluttajista jatkoi palveluiden runsasta käyttöä kolmena peräkkäisenä vuotena. Tulokset ilmenevät tutkimuksesta, jossa käsiteltiin suuren yksityisen työterveyspalveluyrityksen työterveyden potilaskertomusaineistoa vuosilta 2014–2016. Tutkimuksessa työterveyshuollon palveluiden suurkuluttajiksi määriteltiin 10 % palveluita eniten käyttäneistä potilaista.

Terveyspalveluiden suurkuluttajuus on kansainvälisesti ja kansallisesti merkittävä ilmiö, koska pieni joukko potilaita käyttää huomattavan osan resursseista. Työikäisistä potilaista aiempaa tutkimustietoa on vähän. Tutkimustulosten perusteella työterveyshuollossa tulisi tunnistaa tuki- ja liikuntaelinvaikeuksista kärsivät potilaat. Lisäksi pitäisi arvioida kuntoutuksen ja seurannan tarve, koska nämä sairaudet aiheuttavat paljon toistuvia käyntejä ja myös merkittävän osan sairauspoissaoloista ja työkyvyttömyydestä. (Reho T ym. *BMC Public Health* 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-018-6217-8>)

Näyttöön perustuvaa työhönvalmennusta

Osatyökykyisten työllistymiseen ja työhön paluuseen on viime vuosina etsitty keinoja. IPS (Individual Placement and Support) on Yhdysvalloissa kehitetty menettelytapa, joka perustuu ajatukseen, että jokainen työhaluinen voi oikeanlaisten tukitoimien avulla työllistyä avoimille työmarkkinoille. Norjalainen satunnaistettu kontrolloitu tutkimus osoitti mallin tulokselliseksi myös pohjoismaisessa hyvinvointivaltiossa. Mallin mukaista palvelua saaneet mielen terveyskuntoutujat työllistyivät todennäköisemmin kuin tavanomaisia tukitoimia saaneet.

Mallissa keskeistä on sijoita ja valmenna -lähestymistapa, joka tarkoittaa, että kuntoutuja työllistyy suoraan avoimille työmarkkinoille ja saa tiivistä työaikaista tukea sen sijaan, että ensin selvitettäisiin ja kehitettäisiin työelämätaitoja ja vasta sitten edettäisiin ammatilliseen kuntoutukseen. Palvelua toteutti työhönvalmentaja, joka integroitui osaksi psykiatrista hoitotiimiä. Tuki oli tuloksellista sekä keskivaikeissa että vaikeissa mielen terveyden häiriöissä. Seuraava kohderyhmä ovat krooniset kipupotilaat. Tutkimusprotokolla on jo julkaistu. (Reme SE ym. *Scand J Work Environ Health* 2018, pii: 3753. doi: 10.5271/sjweh.3753. Linnemørken LTB ym. *BMC Musculoskelet Disord* 2018;19:47)



RIITTA
SAUNI
STM



KIRSI
KARVALA
Työterveys-
laitos

VALITSE LIXIANA®

IÄKKÄÄLLE ETEISVÄRINÄPOTILAALLESIS*


Lixiana®
edoksabaani

aivohalvauksen ja systeemisten
embolisten tapahtumien ehkäisyyn

VAIN LIXIANASSA YHDISTYVÄT:

- ✓ Laaja näyttö iäkkäistä potilaista ≥ 75 vuotta^{1,2}
- ✓ Merkitsevästi vähäisempi vakavien verenvuotojen riski verrattuna varfariinihoitoon^{a,1}
- ✓ Yksinkertainen annostelu - kerran päivässä³

*Tässä ei-läppäperäinen eteisvärinä (NVAF)

^a Engage AF-TIMI 48 -tutkimuksen ensisijainen turvallisuuden päätetapahtuma oli vakavien verenvuotojen esiintymistiheys verrattuna varfariinihoitoon. Verenvuodon päätetapahtumat määriteltiin ISTH:n perusteiden mukaisesti⁴

Viitteet:

1. Giugliano et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2013;369(22):2093-2104. 2. Kato et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. J Am Heart Assoc. 2016;5:e003432 doi: 10.1161/JAHA.116.003432. 3. Lixiana-valmisteyhteenveto 3.8.2018. 4. Schulman S & Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost 2005;3:692-4.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista Fimealle: www.fimea.fi.

Tuotetiedot sivulla 248.

 **Daiichi-Sankyo**

Product under license of Daiichi Sankyo Europe GmbH

 **MSD**

CAR-1270783-0000 9/2018



Testien käyttö perusterveydenhuollossa lisääntyne nopeasti

Perusterveydenhuollossa käytettyjen testien määrä on kasvanut 3,3-kertaiseksi 15 vuodessa (2000–2015) Britanniassa. Tämä selvisi takautuvassa kohorttitutkimuksessa, jossa seurattiin perusterveydenhuollon tutkimusverkoston yksiköihin Britanniassa kirjautuneita potilaita yhteensä 71 436 331 henkilövuoden ajalta ja analysoitiin yhteensä 262 974 099 tehtyä tutkimusta. Eniten olivat lisääntyneet laboratoriotutkimukset, joiden vuosittainen kasvu oli ollut 8,7 %. Kuvantamistutkimusten määrä oli lisääntynyt 5,5 % vuodessa. Muiden tutkimusten ryhmässä (esimerkiksi endoskopiat, spirometriat, EKG:t ja papakokeet) vuosittainen kasvu oli 6,3 %. Perusterveydenhuoltoon kirjautuneelle potilaalle tehtiin vuonna 2015 keskimäärin viisi testiä, kun vastaavasti vuonna 2000 tehtiin keskimäärin 1,5 henkilövuotta kohti. Kasvu näkyi molemmilla sukupuolilla ja kaikissa ikäryhmissä, mutta suurinta se oli yli 85-vuotiailla. Eniten tutkimuksia tehtiin kuitenkin 45–64-vuotiaille. Kasvu tutkimusten määrässä on ollut nopeaa, ja tutkijat pohtivatkin tämän merkitystä terveydenhuollon kustannusten ja lääkärin työmäärän kannalta. (O'Sullivan J ym. *BMJ* 2018;363:k4666<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4666>)

Kaikukuvaus tehokas pehmytkudospattien tutkimisessa

Kaikukuvausella tutkittiin yhteensä 2399 potilaan pehmytkudospatti, ja heitä seurattiin vähintään neljän vuoden ajan. Kaikukuvauslöydös oli hyvänlaatuisen 95 %:lla (2271 potilasta) tutkituista eikä 91 % (2069 potilasta) tarvinnut muita tutkimuksia seurannan aikana. Hyvänlaatuisiksi arvioitujen kaikukuvauslöydöksen saaneista 97:ltä otettiin myös histologinen näyte, joista yhdeltä löytyi syöpä ja muilla löydös oli hyvänlaatuisen. Epävarma kaikukuvauslöydös oli 5 %:lla tutkituista (122 potilasta), joista histologinen löydös oli hyvänlaatuisen 40:llä. Syöpä löytyi kymmeneltä tutkitulta. Kaikista tutkituista kuudella (0,2 %) löytyi selvästi syöpä kaikukuvauksessa, ja heillä myös histologinen löydös vahvisti tämän. Syöpät perusterveydenhuollossa tavattavien pehmytkudospattien joukossa ovat harvinaisia, ja kaikukuvaus näyttäytyi tehokkaana tutkimuksena, jonka avulla kyetään vähentämään muita kuvantamisia ja biopsioiden ottamista. (Charnock M ym. *Clinical Radiology* 2018;73:1025)

Hoitosuhteen jatkuvuus yhteydessä kustannuksiin

Perusterveydenhuollon potilas-lääkärisuhteen parempi jatkuvuus on yhteydessä vähäisempiin terveydenhuollon kustannuksiin ja sairaalahoitoihin. Yhdysvalloissa tutkittiin potilas-lääkärisuhteen jatkuvuutta neljää erilaista mittaria hyödyntäen yhteensä 1 448 952 Medicare-ohjelmassa vakuutetun henkilön ja 6 551 lääkärin joukossa. Jatkuvuuden yhteyttä sairaalahoitoon joutumiseen ja terveydenhuollon kustannuksiin analysoitiin niin, että huomioitiin kulut sairaalahoidosta, hoivakodista, lääkärikäynneistä, tutkimuksista ja ehkäisevistä toimista. Kun verrattiin suurimman potilas-lääkärisuhteen jatkuvuuden viidennestä pienimmän jatkuvuuden viidennekseen, sairaalahoitoon jouduttiin harvemmin, ja kustannukset olivat merkittävästi pienempiä. Tällöin jatkuvuus oli suurempi kaikilla neljällä mittarilla analysoitaessa ja myös huomioitaessa mahdolliset sekoittavat tekijät. Kustannukset olivat suurimman jatkuvuuden viidenneksessä 12–16 % pienemmät ja sairaalahoitoon joutuminen 16–17 % vähäisempää kuin heikoimman jatkuvuuden viidenneksessä käytetystä mittarista riippuen. Tutkijat korostavatkin perusterveydenhuollon potilas-lääkärisuhteen jatkuvuuden merkitystä yhtenä seurattavana terveydenhuollon laadun olottuvuutena. (Bazemore A ym. *Ann Fam Med* 2018;16:492)



TERO KUJANPÄÄ
Terveystalo, Seinäjoki

AMGEVITA®

TAKANA VAHVA OSAAMINEN JA VARMISTETTU LAATU

BIOSIMILAARI ADALIMUMABI

ORION
PHARMA

Hyvinvointia rakentamassa

Orion Pharma 1/2019

Amgevita® on rekisteröity tavaramerkki, jonka haltija on Amgen Inc. Orion Oyj on Amgevitän myyntiluvan haltijan Amgen Europe B.V.:n paikallinen edustaja.

AMGEN®

UUTUUS ORIONILTA

AMGEVITA®
adalimumabi

Amgevita 40 mg, liuos, esitötetty ruisku tai kynä. Amgevita 20 mg, liuos, esitötetty ruisku.

Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta

Vaikuttava aine: Adalimumabi. **Käyttöaiheet:** Nivelreuma, yhdistelmänä metotreksaatin kanssa: keskivaikeaa tai vaikeaa, aktiivista nivelreumaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon silloin, kun varsinaisilla taudin kulkuun vaikuttavilla reumalääkkeillä, kuten metotreksaattilla, ei ole saatu riittävää vastetta; vaikean, aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla, jotka eivät ole aiemmin saaneet metotreksaattihoidoa. Yksinään, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai metotreksaattihoidon jatkaminen ei ole tarkoituksenmukaista. Idiopaattinen juveniili polyartriitti: yhdessä metotreksaatin kanssa aktiivisen idiopaattisen juveniilin polyartriitin hoitoon yli 2-vuotiailla potilailla. Yksinään, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai metotreksaattihoidon jatkaminen ei ole tarkoituksenmukaista. **Entesiitteihin liittyvä artriitti:** aktiivisen entesiitteihin liittyvän artriitin hoitoon 6-vuotiailla ja sitä vanhemmilla. **Selkärankareuma:** vaikean aktiivisen selkärankareuman hoitoon aikuisilla, kun potilaan vaste tavanomaisille hoidoille on ollut riittämätön. **Aksiaalinen spondylartriitti:** vaikean aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) hoitoon. **Nivelpsoriaasi:** aktiivisen ja progressiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisilla. **Psoriaasi:** keskivaikean tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuispotilailla, joille harkitaan systeemistä hoitoa. **Läiskäpsoriaasi lapsilla:** vaikean, kroonisen läiskäpsoriaasin hoitoon vähintään 4-vuotiailla lapsilla. **HS-tauti:** keskivaikean ja vaikean aktiivisen hidradenitis suppurativan (taiveaknen) hoitoon aikuispotilaalle. **Crohnin tauti:** keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin hoitoon aikuisille. **Crohnin tauti lapsilla:** keskivaikean tai vaikean, aktiivisen Crohnin taudin hoitoon yli 6-vuotiailla. **Ulseratoriivinen koliitti:** keskivaikean tai vaikean aktiivisen ulseratiivisen koliitin hoitoon aikuispotilaalle. **Uveitti:** ei-infektioeräisen intermediaarisen, posteriorisen ja panuveiitin hoitoon aikuispotilailla, joilla vaste kortikosteroideille on riittämätön, joiden kortikosteroidien käyttöä täytyy rajoittaa tai joille kortikosteroidihoito ei sovi. **Annostus ja antotapa:** Sairaudesta riippuen aloitusannos aikuisilla 40-160 mg adalimumabia, jonka jälkeen 40 mg viikon tai kahden viikon välein. Lapsilla aloitusannos 20-160 mg sairaudesta riippuen, jonka jälkeen 20 mg tai 40 mg kahden viikon välein painon mukaan. Pistetään ihon alle. Hoito tulee toteuttaa indikaation mukaiseen hoitoon perehtyneen lääkärin aloittamana ja valvonnassa. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. Aktiivinen tuberkuloosi tai jokin muu vakava infektio, kuten sepsis, sekä opportunistiset infektiot. Keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA III/IV). **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet:** Ennen Amgevita-hoidon aloittamista tulee kaikki potilaat tutkia aktiivisen tai inaktiivisen tuberkuloosin sekä HBV-infektion varalta. Potilaita tulee seurata huolellisesti infektioiden (mm. tuberkuloosin) varalta ennen Amgevita-hoidon aloittamista, hoidon aikana ja sen jälkeen. Jos potilaalle kehittyy uusi, vakava infektio tai sepsis, hoito on keskeytettävä, kunnes infektio saadaan hallintaan. Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on keskus- tai ääreishermoston myeliinikatosairaus. Intermediaarisen uveiitin ja keskushermoston demyelinoivien sairauksien välillä on tunnettu yhteys. Lymfomien, leukemian ja muiden maligniteettien kehittymisriskiä ei voida sulkea pois TNF-salpaajahoidosta saavilla potilailla. Lapsipotilailla suositellaan ajankohtaisten rokottussuosituksen mukaisten rokottusten saamista ennen Amgevita-hoidon aloittamista. **Yhteisvaikutukset:** Vasta-ainemuodostus oli vähäisempää metotreksaatin kanssa annettuna kuin yksinään. Yhdistämistä anakinran tai abataseptin kanssa ei suositella. **Hedelmällisyys, raskaus ja imetys:** Amgevitän käyttöä raskausaikana ei suositella. Imettämisestä tulee pidättäytyä vähintään viisi kuukautta viimeisen Amgevita-annoksen jälkeen. **Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn:** Amgevita voi vaikuttaa vähäisessä määrin. **Haittavaikutukset:** Hyvin yleiset ja yleiset: infektiot, pistoskohdan reaktiot, päänsärky, tuki- ja liikuntaelämistön kipu. Adalimumabihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia haittavaikutuksia, mm. kuolemaan johtaneita ja henkeä uhanneita infektiota ja eri syöpätauteja. Myös vakavia hematologisia, neurologisia ja autoimmuunireaktioita on ilmoitettu. **Pakkaukset ja hinnat (vmh sis. alv) 1.1.2019:** 20 mg: 1 esitötetty ruisku: 244,87 € 40 mg: 2 esitötettyä kynää: 824,31 € 2 esitötettyä ruiskua: 824,31 €. **Korvattavuus:** 20 mg: Eryityskorvattava (65 %) erilliselvityksen perusteella (281) tai peruskorvattava (40 %) erilliselvityksen perusteella (313, 319, 326). 40 mg: Eryityskorvattava (65 %) erilliselvityksen perusteella (281) tai peruskorvattava (40 %) erilliselvityksen perusteella (313, 319, 326, 380). **Säilytys:** Jääkaapissa. Ei saa jäättyä. Herkkä valolle. **Reseptilääke. Lisätiedot:** valmisteyhteenveto.



Orion on
suomalainen
avainlippuyritys.

aesculapius.fi



D-vitamiinilisien vaikutuksesta luustoon tai liikuntakykyyn ei ole osoitusta

D-vitamiinin saanti on tärkeää, ja suositusten mukaan etenkin iäkkäiden ihmisten pitäisi nauttia vitamiinivalmisteita. Tutkimuksia asiasta on runsaasti, ja niistä on nyt tehty yhteenveto. Siihen koottiin yli 18-vuotiaille tehdyt tutkimukset, joissa D-vitamiinia oli verrattu lumevalmisteeseen tai annettu erisuuruisia D-vitamiiniannoksia. Tulosten selvittelyssä käytettiin luunmurtumien ja kaatumisten määriä sekä luuntiheyden muutoksia. Satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia löytyi 81, joissa oli 53 537 osallistujaa. Murtumia, kaatumista ja luuntiheyttä oli erikseen selvitetty vähintään 37 tutkimuksessa.

Tuloksia yhdistettäessä voitiin todeta, ettei D-vitamiinilisiä vaikuttanut mitenkään murtumien tai kaatumisten määrään. Myöskään luuntiheydessä ei tapahtunut kliinisesti merkittäviä muutoksia mistään kohdasta mitattuna. Annettaessa erisuuruisia vitamiiniannoksia ei eroja tullut esiin. Lonkkamurtumien kohdalla syntyi pieni epäily, että D-vitamiini saattaisi lisätä niitä. (Bolland MJ ym. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:847)

D-vitamiinin vaikutukset ovat kuitenkin sängen monipuoliset, sillä Australiassa tehty kontrolloitu tutkimus osoitti nivelrikkopotilaiden masennuksen paranevan merkittävästi, jos he nauttivat D-vitamiinivalmistetta. (Zheng S ym. J Am Med Dir Assoc, julkaistu verkossa 3.11.2018)

Reumatautien biologinen lääkehoito vähentää sydän- ja verisuonitautien komplikaatioita

Tulehduksellisiin reumasairauksiin liittyy suurentunut sydän- ja verisuonitautien riski. Australiassa tutkittiin, vähentävätkö biologiset lääkehoidot sydän- ja verisuonitaukeista johtuvia akuutteja ongelmia. Potilasrekisteristä koottiin vuosilta 2001–2015 yhteensä 4 140 potilasta (19 627 potilasvuotta), jotka sairastivat nivelreumaa, nivelpsoriaasia tai selkärankareumaa.

Monimuuttuja-analyysin jälkeen todettiin sydän- ja verisuonitauteihin liittyvän riskin pienenevän TNF:n salpaajia käytettäessä (riskisuhde 0,85), muiden biologisten lääkkeiden osalta tilanne oli vielä vähän parempi (0,81). Riski ei pienentynyt, jos biologinen lääkehoito oli aiemmin keskeytynyt tai jos käytettiin muita lääkehoitoja. Tutkittujen reumasairauksien välillä ei esiintynyt eroa. Biologisiin lääkkeisiin joskus liittyvä hyperlipemia ei näytä vähentävän hoidon hyötyjä. (Lee JL ym. Arthritis Res Ther 2018;20:171)

Lonkan ja polven nivelrikko ovat erillisiä diabetekseen sairastumisen riskitekijöitä

Kanadassa seurattiin yli 55-vuotiaita vuodesta 1996 vuoteen 2014. Heistä eroteltiin ne, joilla ei lähtötilanteessa ollut diabetesta. Oireita aiheuttavaa lonkan tai polven nivelrikkoa sairastavia verrattiin muihin. Aineiston 16 362 henkilöstä sairasti 1 637 lonkan ja 2 431 polven nivelrikkoa. Diabetekseen sairastuneita oli seuranta-aikana 3 539 (22 %).

Nivelrikko liittyi merkittävästi diabeteksen kehittymiseen. Jos henkilöllä oli kummankin lonkanivelen nivelrikko, riskisuhde verrokkeihin nähden oli 1,25. Se oli kummankin polven nivelrikkoa sairastavien kohdalla 1,16. Kun erikseen selvitettiin liikuntakykyä, arvioitiin diabetesriskistä kävelyvaikeuksilla selittyvän 37–46 %. Vaikka vain osa diabeteksestä näyttää liittyvän liikuntakykyyn, on kyvyn ylläpitäminen nivelrikkopotilailla tärkeää. (Kendzerska T ym. Diabetologia 2018;61:2290)

Masennus lisää merkittävästi sairastumista SLE-tautiin

Epäilyjä on esitetty masennuksen liittymisestä autoimmuunisairauksien kehittymiseen. Sitä on selvitetty kahdessa laajassa yhdysvaltalaisissa sairaanhoitajia koskevassa terveysseurannassa. Lupus erythematosus disseminatukseen (SLE) sairastuminen tutkittiin pitkäaikaista masennusta potevilla 20 vuoden seuranta-aikana. Masennus määritettiin monilla menetelmillä useaan kertaan. Tuloksien arvioinnissa otettiin huomioon melko tunnettuja SLE:n riskitekijöitä kuten tupakointi, hormonien käyttö ja niin edelleen.

Aineiston 194 483 naisesta sairastui SLE:hen 145. Verrokkeihin nähden masentuneiden sairastumisriski oli 2,67-kertainen. Kun otettiin huomioon ennestään tunnetut SLE:n riskiä lisäävät tekijät, pieneni riskisuhde vain vähän (2,45). Näyttää siltä, että psyykkisillä tekijöillä on aiemmin todettuja asioita selvempi yhteys autoimmuunitautien kehittymiseen. (Roberts AL ym. JAMA Psychiatry 2018;75:1225)



JUKKA MARTIO
Suomen Reumaliitto



**VALITSE
VIISAASTI –
ÄÄNESTÄ JA VAIKUTA!**



Äänestä!



Duodecimin valtuuskunnan vaalit **7.1.–15.2.2019**

Äänestä 7.1.–15.2.2019 vaaleissa ja olet mukana tekemässä tulevaisuuden päätöksiä! Voit äänestää helposti sähköisesti tai perinteisesti postitse.

Tutustu vaalien ehdokkaisiin ja löydä suosikkisi vaalikoneen avulla. Vaalikoneessa voit verrata omia ja ehdokkaiden vastauksia kysymyksiin Duodecimin toiminnasta ja terveydenhuollon ajankohtaisista aiheista.

OPISKELIJAJÄSEN!

Voit äänestää vaaleissa jo toisesta vuosikursista alkaen.

Vaalikone ja äänestysohjeet:
www.duodecim.fi/vaalit



LÄÄKÄRISEURA
DUODECIM

Eero Sihvo, Ilkka Heiskanen, Olli Helminen, Hanna Mäenpää ja Antti Mäkitie

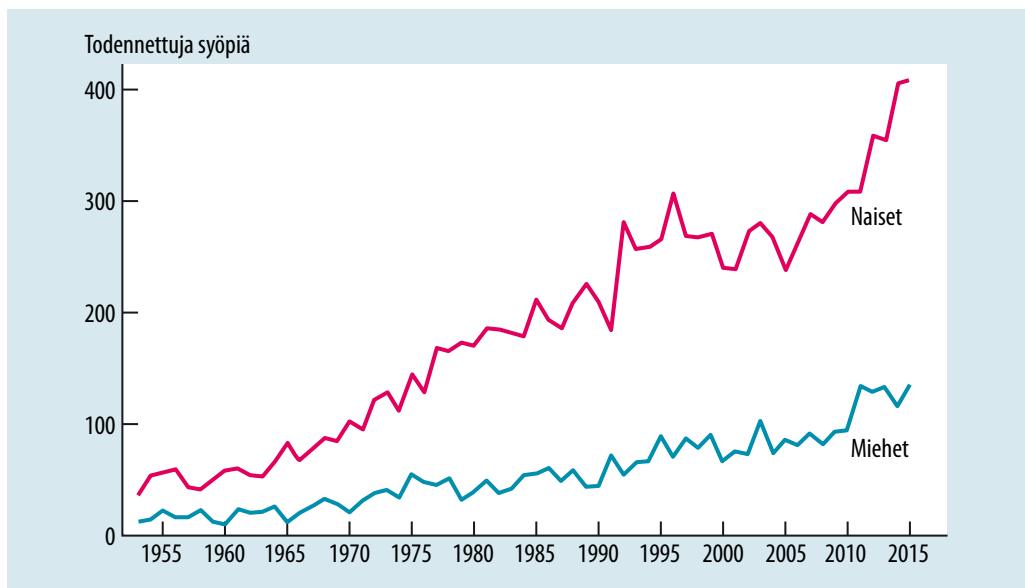
Erilaistuneen kilpirauhassyövän invaasio hengitysteihin – kuratiivistavoitteinen hoito

Yleisimmät kilpirauhassyöpätyypit ovat hyvin erilaistuneet papillaarinen ja follikulaarinen kilpirauhassyöpä, joiden ennuste on erinomainen. Näiden syöpien invaasio henkitorveen liittyy huonompaan elinajan odotteeseen, ja merkittävä osa niiden aiheuttamista kuolemista johtuu paikallisesta uusiutumisesta henkitorvessa. Hoitopäätökset ovat yksilöllisiä, ja ne tulisi tehdä moniammatillisesti. Invaasio hengitysteihin voi ilmetä yllättäen myös tavallisessa kilpirauhassyöpäleikkauksessa. Hoito on tällöin ongelmallista, koska useimmilla leikkauksia tekevästä ei ole kokemusta hengitystiekirurgiasta, mutta diagnoosi ja hoitopäätös on usein tehtävä leikkauksen aikana. Kuratiivisen hoidon tavoitteena on syövän radikaali poisto sekä hengittämisen, puhumisen ja syömisen turvaaminen. Paikka, jossa kilpirauhassyöpä kasvaa hengitystien seinämään sekä invaasion laajuus vaikuttavat valittavaan leikkaustekniikkaan. Keskeisimpiä tekniikoita on neljä, joista jokaiseen voidaan yhdistää myös pelkkä ruokatorven lihaskerroksen resektio tai laajempi resektio. Lähes kaikki potilaat kykenevät leikkauksen jälkeen puhumaan ja syömään ilman merkittäviä vaikeuksia.

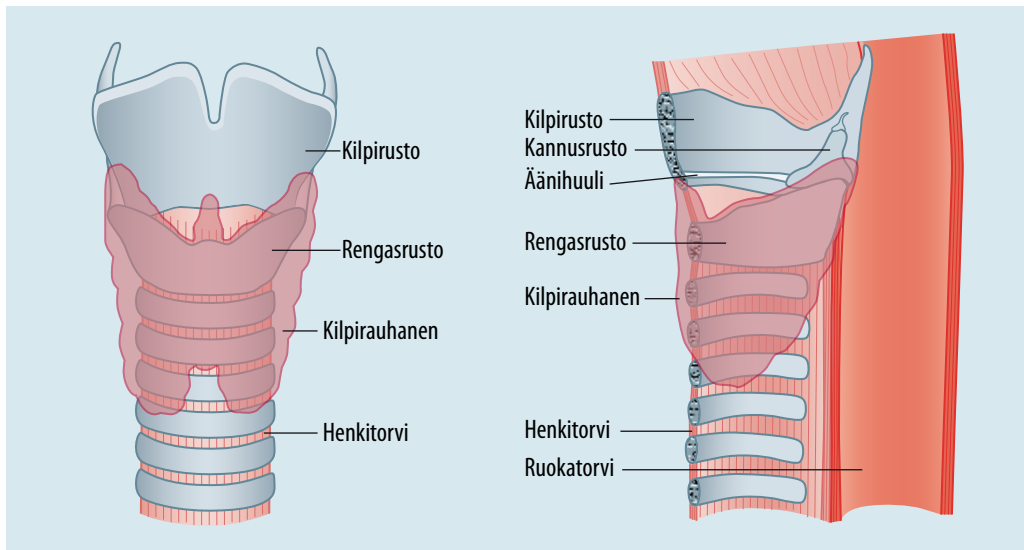
Kilpirauhassyöpä on yleistynyt maailmanlaajuisesti. Taudin ennustetaan lähivuosina olevan Yhdysvalloissa naisten kolmanneksi yleisin syöpä (1). Suomessakin tauti yleistyy voimakkaasti ja on naisilla selvästi yleisempi (KUVA 1). Vuonna 2015 Suomessa todet-

tiin 548 uutta tapausta (2). Ylipäänsä kilpirauhassyövän ennuste on hyvä. Naisten suhteellinen viiden vuoden elossaolo-osuus Suomessa on 96 % ja miesten 88 % (2).

Yleisimmät kilpirauhassyöpätyypit ovat hyvin erilaistuneet papillaarinen ja follikulaarinen



KUVA 1. Kilpirauhassyövän yleisyyden muutokset Suomessa viime vuosikymmeninä (2).



KUVA 2. Kilpirauhasen anatomia ja suhde kurkunpäähän, henkitorveen ja ruokatorveen.

kilpirauhassyöpä. Ne kattavat yli 90 % kaikista kilpirauhassyövistä, ja niiden ennuste on erinomainen. Medullaarinen syöpä on harvinainen alatyyppejä, joka kattaa 1–2 % kilpirauhassyövistä (3). Sitä sairastavista miehistä yli 60 % ja naisista noin 80 % on elossa viiden vuoden kuluttua sairastumisesta (4). Huonoennusteinen, harvoin parannettavissa oleva muoto on anaplastinen kilpirauhassyöpä. Emme käsittele tässä katsauksessa medullaarisen ja anaplastisen syövän hoitoa, joka poikkeaa hyvin erilaistuneen papillaarisen ja follikulaarisen syövän hoidosta.

Hyvin erilaistuneiden kilpirauhassyöpien ennusteeseen vaikuttavat potilaan ikä, syövän histologinen alatyyppejä, kasvaimen koko, kapselin ulkopuolinen kasvu, etäpesäkkeet imusolmukkeissa ja muualla elimistössä sekä leikkauksen radikaalius (5,6). Leikkauksen radikaalius vaikuttaa ennusteeseen, vaikka potilaalla olisi etäpesäkkeitä (5). On esitetty, että jopa yli puolet kilpirauhassyöpäkuolemista johtuu henkitorven alueen paikallisesta uusiutumuksesta aiheutuvasta asfyksiasta, verenvuodosta tai pneumoniasta (7). Kilpirauhassyövän invaasio henkitorveen ja invaasion syvyys liittyvät huonompaan elinajan odotteeseen. Invaasio hengitysteihin on leikkaustilanteessa usein ongelmallista, koska diagnoosi ja oikean

hoitopäätöksen tarve saattavat yllättäen ilmetä tavallisessa kilpirauhassyöpäleikkauksessa, eikä useimmilla leikkauksia tekevästä ole kokemusta hengitystiekirurgiasta.

Erilaistuneen kilpirauhassyövän invaasio hengitysteihin

Kilpirauhassyöpä ja etenkin sen papillaarinen muoto on yleisin henkitorven ulkopuolelta kasvava syöpä. Invaasio todetaan useimmiten vasta kilpirauhasleikkauksen yhteydessä. Kilpirauhassyöpäleikkausten aikana todettujen invaasioiden yleisyydeksi on raportoitu 0,5–1,5 % (7). Papillaaristen ja follikulaaristen kilpirauhassyöpien henkitorveen kasvavat muodot ovat huonommin erilaistuneita (8).

Kilpirauhassyövän invaasio hengitysteihin edellyttää kasvaimen kasvamista suoraan kilpirauhasen tai metastaattisen imusolmukkeen kapselin läpi. Tätä riskiä lisäävät taudin aggressiivisemmän biologian (huonommin erilaistunut syöpä) lisäksi kasvaimen suurempi koko sekä sijainti lähellä kilpirauhasen pintaa hengitysteiden puolella. Kasvaimen yli 4–5 cm:n koko suurentaa paikallisen uusiutumisen, kapselin ulkopuolisen kasvun ja kuolleisuuden riskiä (9,10).

Kasvaimen paikka sekä kilpirauhasen sijainti hengitysteihin ja muihin rakenteisiin nähden vaikuttavat invaasiopaikkaan (KUVA 2). Kilpirauhasen yläsakarot nojaavat kurkunpään, kilpirauhasen kannas (isthmus glandulae thyreoideae) ja alasakarot henkitorveen ja rauhasen takamediaaliset osat äänihuulihermoihin sekä ruokatorveen. Yleisimmin syöpä kasvaa invasiivisesti äänihuulihermoon (33–61 %), henkitorveen (46–60 %), ruokatorveen (9–39 %) ja kurkunpään (24–31 %) (6,11,12). Kasvaimen suora kasvu kaulasuoniin on harvinaisempaa.

Diagnostiikka

Hengitysteiden seinämään kasvava kilpirauhas-syöpä on ongelmallinen diagnosoitava, koska useimmiten kasvu ei alkuvaiheessa aiheuta oireita ja diagnoosi tehdään vasta leikkaus-tilanteessa. On kuitenkin tilanteita, joissa tämän kasvun mahdollisuutta tulisi epäillä. Tällaisia viitteitä ovat iso kasvain ja todettavissa oleva äänihuulihalvaus sekä syövän paikallinen uusiutuminen hengitysteiden ympärillä. Potilaan äänenmuutoksen, hengenahdistuksen, veriyskän tai nielemisvaikeuden taustalla voi olla kasvu hengitysteihin.

On tärkeää, että aina ennen leikkausta arvioidaan kurkunpään tilanne huolellisesti. Kun tutkimukseen liitetään vielä henkitorven yläosan fiberoskopia, on mahdollista löytää selvästi henkitorven sisään kasvavat muutokset. Tällöin kudoksenäyte varmistaa taudin kasvun histologisesti. Ilmateiden tähytyskin auttaa tarvittavan hengitystieresektion laajuuden suunnittelussa. Leikkausta edeltävään radiologiseen diagnostiikkaan tulisi kuulua kaikukuvauksen lisäksi kaulan ja rintaontelon tietokonetomografia (13). Sillä pystytään arvioimaan syövän kasvua kurkunpään, henkitai ruokatorveen. Suonensisäisen varjoaineen sisältämä jodi poistuu elimistöstä 4–8 viikossa, eikä sen antaminen siten vaikuta leikkauksen jälkeiseen radiojodihoidon suunnitteluun (13). Paikallisen kasvun lisäksi tutkimuksella selvitetään myös mahdollisten välikarsinan imusolmukkeiden ja keuhkojen etäpesäkkeiden olemassaolo.

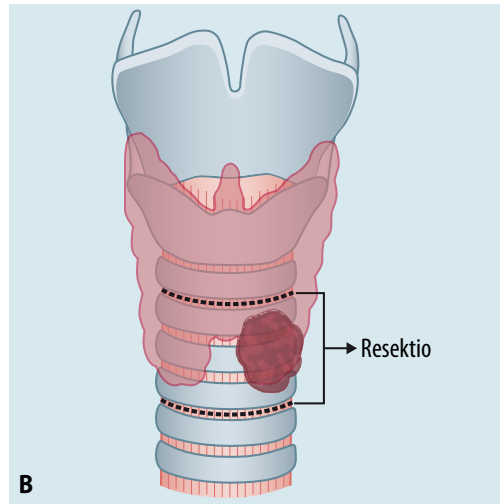
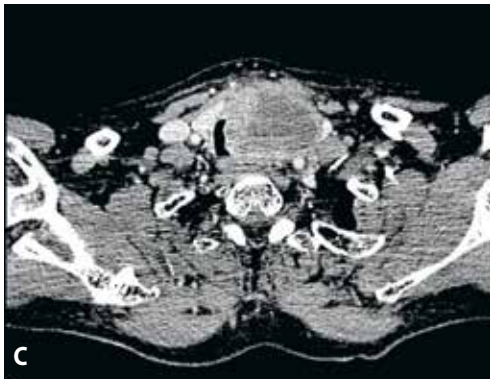
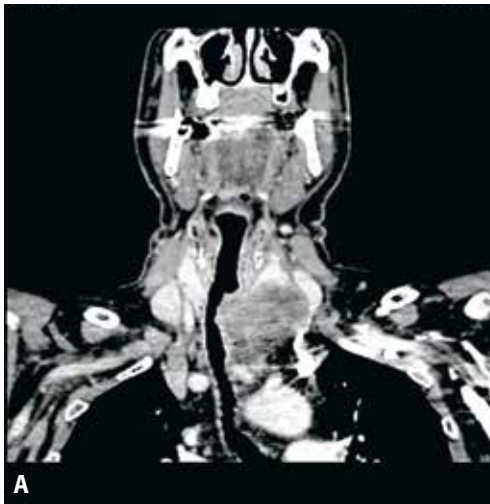
Ydinasiat

- ▶ Jopa yli puolet hyvin erilaistuneen kilpirauhassyövän aiheuttamista kuolemista johtuu paikallisesta uusiutumisesta henkitorven alueella ja siihen liittyvistä komplikaatioista.
- ▶ Invaasio hengitysteihin paljastuu usein ylätyksenä tavallisen kilpirauhassyöpäleikkauksen aikana.
- ▶ Kasvua hengitysteihin tulisi epäillä, kun kasvain on suuri, potilaalla on äänihuulihalvaus, veriyskää tai nielemisvaikeutta taikka syöpä on paikallisesti uusiutunut.
- ▶ Leikkauksen tavoitteena on syövän radikaalin poiston lisäksi hengittämisen, puhumisen ja syömisen turvaaminen.
- ▶ Hengitysteihin tunkeutuvaa kilpirauhassyöpää sairastavien potilaiden viiden vuoden elossaolo-osuus on kuratiivistavoitteen leikkauksen jälkeen 71–86 %.

Hengitystieinvaasion syvyyden perusteella kilpirauhassyöpä voidaan luokitella neljään levinneisyysasteeseen (stage) (14). Levinneisyysasteen I tauti kasvaa kiinni henkitorveen, levinneisyysasteen II rustorenkaiden väliin, levinneisyysasteen III rustorenkaiden välistä limakalvon alle ja levinneisyysasteen IV limakalvon läpi. Luokitus perustuu histologiseen löydökseen ja on siten useimmiten, etenkin levinneisyysasteiden I ja II osalta, tehtävissä vasta leikkauksen jälkeen.

Hoito

Hengitysteiden ja ruokatorven läheisyydessä sijaitsevan syöpäkasvaimen kuratiivisen hoidon tavoitteena on syövän radikaalin poiston lisäksi turvata kyky hengittää, puhua ja syödä. Hoitopäätökset ovat yksilöllisiä, ja ne tulisi tehdä moniammatillisesti niin, että mukana ovat kokenut onkologi, kilpirauhaskirurgi ja hengitystiekirurgi. Leikkauksen päätökseen vaikuttavat potilaskohtaiset leikkauriskin vaikuttavat



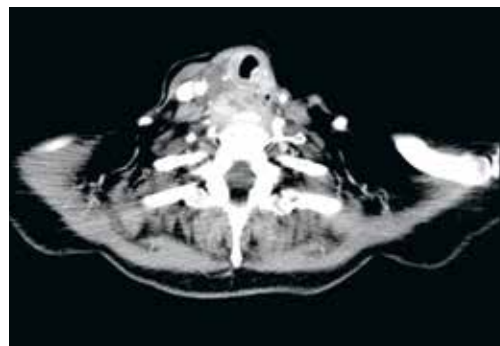
KUVA 3. Potilaalla todettiin taudin diagnosointivaiheessa pitkältä matkalta henkitorveen kasvanut papillaarinen kilpirauhassyöpä (A ja C). Toisessa sairaalassa annetun sädehoidon jälkeen hänelle tehtiin yli 4 cm:n mittainen henkitorven resektio sekä kilpirauhasen poisto (B). Sädehoidon vuoksi potilaalle tehtiin myös vatsapaitakieleke, jolla turvattiin henkitorviliitoksen paraneminen.

tekijät (ikä, liitännäissairaudet, suorituskyky), kilpirauhassyövän histologia, levinneisyys sekä mahdollisen invaasion sijainti, pituus hengitysteissä ja suhde henkitorven pituuteen. Näiden lisäksi turvallisen hengitystieresektion mittaan vaikuttavat kaulan pituus ja liikkuvuus sekä potilaan ikä, paino ja rakenne (15).

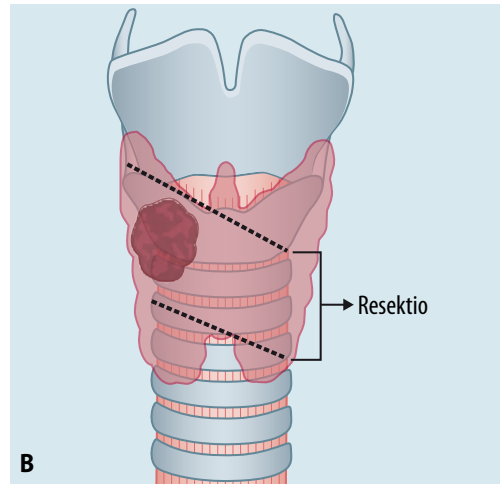
Leikkauskomplikaatiot alkavat lisääntyä, kun hengitystieresektion pituus ylittää 4 cm (16). Jos henkitorvikirurgia katsotaan mahdolliseksi, ei sädehoitoa tule antaa ennen leikkausta suuriin kasvainiin, koska se lisää anastomoosikomplikaatioiden riskiä (KUVA 3) (17). Leikkaukset ovat vaativia ja edellyttävät perehtyneisyyttä hengitystiekirurgiaan.

Pitkälle edenneen taudin tai huonokuntoisen potilaan palliatiivinen hoitovaihtoehto on henkitorviavanne tarvittaessa yhdessä mahalaukkuavanteen kanssa (KUVA 4). Henkitorvi-

stentin asettaminen on toinen palliatiivinen hoitovaihtoehto hengityksen turvaamiseksi, kun kurkunpää on tauditon ja ainakin toinen



KUVA 4. Toisen kerran paikallisesti uusiutunut papillaarinen kilpirauhassyöpä, joka kasvoi laajalti hengitysteihin, ruokatorveen ja kaularankaan. Potilaan hengitys turvattiin henkitorviavanteella ja ravitsemus mahalaukkuavanteella.



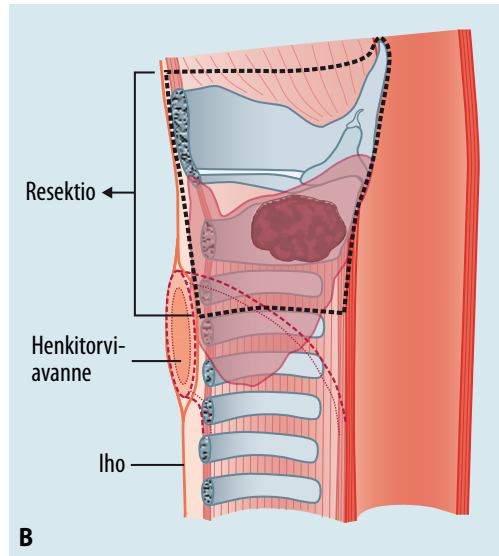
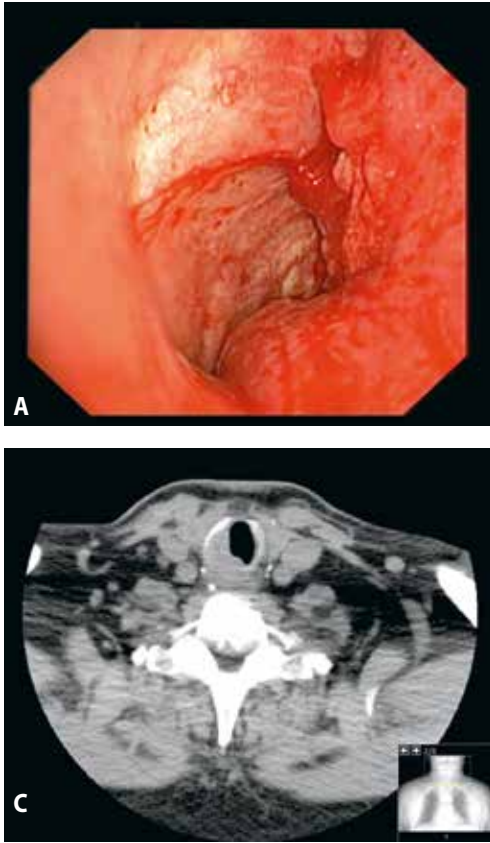
KUVA 5. Potilaalla oli henkitorveen ja rengasruston sisään kasvava uusiutunut papillaarinen kilpirauhassyöpä (A ja C). Hänelle tehtiin henkitorveen ja rengasruston resektio eli niin sanottu laryngotrakeaalinen resektio (B).

äänihuuli toimii. Italialaisessa 95:n hyvin erilaistunutta syöpämuotoa sairastavan potilaan aineistossa yleisimmät hoitomuodot olivat hengitystien stentti (36 %) ja henkitorviavanne (26 %) (18). Potilaista 8 %:lle tehtiin kurkunpään poisto ja 30 %:lle henkitorven resektio (18). On kuitenkin esitetty, että parantavaan hoitoon tähtäävä henkitorvikasvainten kirurgia jää liian usein tekemättä (19). Suomessa tehtyjen toimenpiteiden määrä ei ole tiedossa. On arvioitavissa, että maassamme tulisi tehdä vuosittain 10–20 hengitystieresektiota kilpirauhassyövän vuoksi.

Leikkausvaihtoehdot

Kilpirauhassyövän yhteydessä varhaisvaiheen invaasio hengitysteihin havaitaan usein vasta leikkaustilanteessa, jolloin yleinen toimen-

pide on henkitorven seinämän tangentialinen ”veistäminen”. Tällöin on kuitenkin lähes mahdotonta arvioida leikkausmarginaalien taudittomuutta, jonka on todettu liittyvän taudin paikalliseen uusiutumiseen ja parempaan ennusteeseen (6,20). Eräässä aineistossa todettiin kaikkien potilaiden henkitorven seinämässä mikroskooppista tautia tällaisen leikkauksen jälkeen (21). Veistämistekniikkaa käsitelleessä katsauksessa mikroskooppista tautia katsottiin jäävän henkitorven seinämään yli 40 %:lle (22). Leikkauksen jälkeen annettavasta radiojodihoidosta huolimatta jopa lähes joka kolmannen potilaan kasvain uusiutuu henki- tai ruokatorven seinämässä taikka kurkunpään alueella (21,23). Nykytulosten valossa olisikin suositeltavampaa tehdä henkitorven resektio joko kilpirauhasleikkauksen yhteydessä tai paikallisessa uusintaleikkauksessa (7,24). Vankka



KUVA 6. Potilaalla oli uusiutunut ja oikealle kurkunpään rengasruston sisään kasvava papillaarinen kilpirauhassyöpä (A ja C). Leikkauksessa syöpää todettiin koko rengasruston takaosassa, ja siksi tauditon lopputulos edellytti kurkunpään poistoa (B).

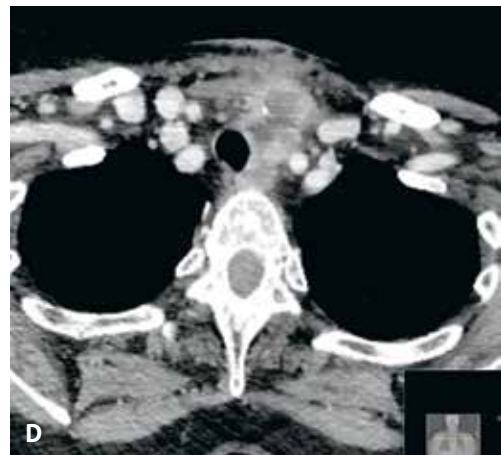
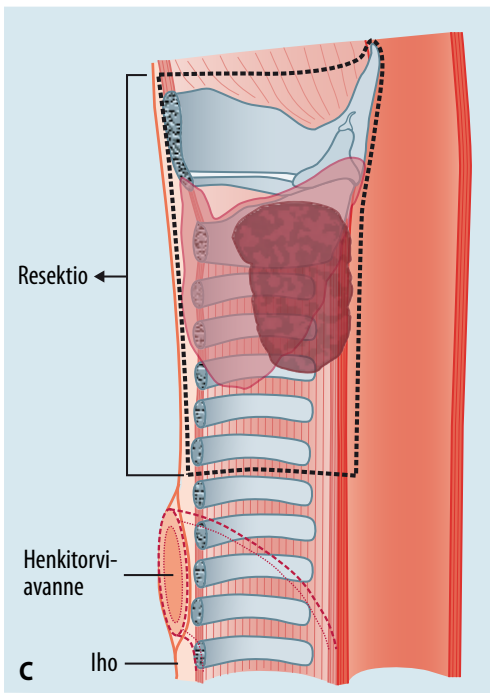
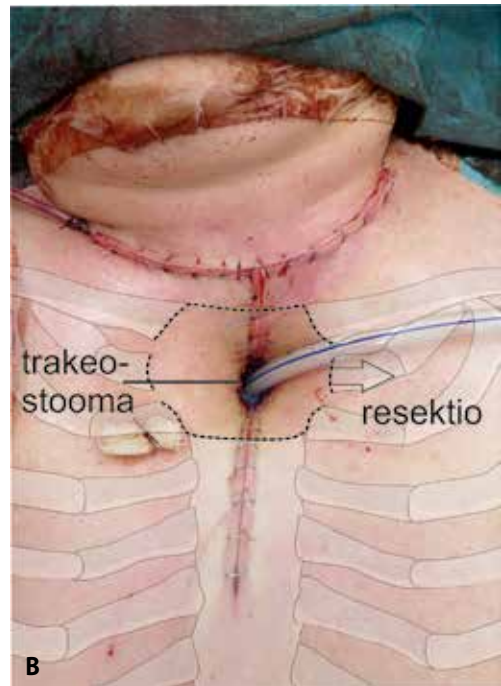
tutkimusnäyttö laajempien resektioiden hyödyistä näiden pinnallisten invaasioiden hoidossa kuitenkin puuttuu.

Ensimmäisen leikkauksen yhteydessä ja paikallisen uusiutumisen jälkeen syövän kasvu henkitorven seinämään tai sen läpi useimmiten tiedetään jo leikkaustilanteesta, ja hengitystieresektio tehdään suunnitellusti. Nykyään henkitorven seinämän resektioissa luukkumaista poistoa ei enää suositella (7). Leikkausmarginaalien taudittomuus ja luotettavampi hengitystien rekonstruktio turvataan paremmin segmentaalaisella hengitystieresektiolla (KUVAT 3 ja 5).

Invaasion laajuus ja paikka, jossa kilpirauhassyöpä kasvaa hengitystien seinämään, vaikuttavat valittavaan tekniikkaan. Keskeisiin neljään leikkaustekniikkaan voi jokaiseen yhdistää myös ruokatorven lihaskerroksen resektion tai laajemman ruokatorviresektion (KUVAT 3 ja 5-7).

Henkitorven resektio. Yksinkertaisin hengitysteihin kohdistuva toimenpide on henkitorven resektio, joka tehdään, kun syöpä kasvaa henkitorven seinämässä ja subglottiset kurkunpään rakenteet ovat taudittomat. Henkitorvi katkaistaan äänihuulihermoja varoen, ja muutosalue resekoidaan niin, että tervettä henkitorvea säästyy mahdollisimman paljon (KUVA 3) (2).

Laryngotrakeaalinen resektio on yleisin resektiotyyppi, jota käytetään, kun syöpä kasvaa toisella reunalla subglottiselle alueelle ja useimmiten rengasrustoon (KUVA 5). Tällä alueella on pystyttävä turvaamaan äänihuulten toiminta ja kurkunpään rakenteellinen eheys (rengasruston ympyränmuotoisuus). Leikkauksessa joudutaan resekoimaan henkitorven lisäksi myös lateraalisesti osa rengasrustoa ja jopa kilpirustoa. Rengasruston takaosaa ei voida resekoida, sillä se on tärkeä rekonstruoitavan ilmatien avoimuuden ja äänihuulten toiminnan turvaamisessa.



KUVA 7. Potilaalla oli kurkunpään rakenteisiin ja henkitorveen laajalti uusiutunut huonosti erilaistunut papillaarinen kilpirauhassyöpä (A ja D). Leikkauksessa poistettiin kurkunpää, henkitorvea sekä ruokatorven etuseinämän lihaskerros pitkältä matkalta (C). Henkitorviavanteen teko edellytti myös rintalastan yläosan poistoa eli potilaalle tehtiin mediastinaalinen trakeostomia (B).

Laryngektomia. Kun syöpä kasvaa tai uusiutuu laaja-alaisesti kurkunpään alueella tai on tuhonnut molemmat äänihuulihermot, laryngektomia on ainoa radikaalin hoitotuloksen mahdollistava kirurginen toimenpide (KUVA 6). Käytännössä koko rengasruston etuosa ja osa takaosastakin voidaan poistaa, mutta tätä laajemmat invaasiot sekä molempien äänihuuli-

hermojen menettäminen edellyttävät kurkunpään poistoa.

Mediastinaalinen trakeostomia. Jos syöpä kasvaa kurkunpään rakenteiden lisäksi pitkältä matkalta henkitorveen, kuratiivistavoitteinen resektio edellyttää kurkunpään poiston lisäksi myös henkitorven pidempää resektiota. Tällöin henkitorviavanne on tuotava rintakehän puo-

lelle, mikä edellyttää myös rintalastan yläosan poistoa. Kyseessä on tällöin mediastinaalinen trakeostomia (KUVA 7).

Kilpirauhassyöpä kasvaa harvoin ruokatorven seinämän läpi. Kun tauti kasvaa hengitysteihin, se ylittää kuitenkin jopa yli puolella potilaista myös ruokatorven seinämään (25). Kahdessa yhteensä 151 potilaan yhdysvaltalaisaineistossa ruokatorven seinämää jouduttiin poistamaan 41 %:lta (25,26). Tällaisissa tapauksissa selvittää taudin kasvutavan mukaan yleensä ruokatorven lihaskerroksen poistolla (68 %) (25,26) (KUVA 7). Vaihtoehtoina ovat paikallinen ruokatorven kaikkien kerrosten resektio (24 %) tai jopa ruokatorven poisto (8 %) (25,26). Kilpirauhassyövän uusiutumisen vuoksi tehtävä toimenpide lisää ruokatorvi-toimenpiteen todennäköisyyden tarvetta. Syöpä kasvaa usein (36–61 %) myös samanpuoleiseen äänihuulihermoon, jolloin kyseinen toimimaton äänihuulihermo on poistettava (25,27).

Hoidon tulokset

Hengitystieresektion jälkeen kolmannekselle potilaista ilmaantuu leikkauksenjälkeisiä komplikaatioita (25,26). Leikkauksuolleisuus on noin 1 %, ja vakavia keuhkokomplikaatioita esiintyy alle 10 %:lla (25,26). Kilpirauhassyöpäleikkauksen, jossa tehdään myös hengitystieresektio, tyypillinen haitta on pysyvä lisäkilpirauhasen vajaatoiminta (8,5–49 %) sekä molemminpuolinen äänihuulihermohalvaus (4,3–10 %) (25,26). Lähes kaikki potilaat kykenevät leikkauksen jälkeen kuitenkin puhumaan (98 %) ja syömään kutakuinkin normaalisti (84 %) (25). Päivittäinen elämä on merkittävästi rajoittunutta vain alle 10 %:lla (25).

Yli 55-vuotiaiden viiden vuoden elossaoloosuus on 60–70 %, kun levinneisyysluokka on T4a (kasvu hengitysteihin, ruokatorveen tai äänihuulihermoon) uuden, kahdeksannen AJCC:n (American Joint Committee on Cancer) ja UICC:n (The Union for International Cancer Control) syöpien levinneisyysluokituksen mukaan (28). Kun potilaalle on tehty hengitystieresektio, julkaistut elossaolo-osuudet ovat paremmat, 71–86 % (25,26,29,30). Julkaistut taudittomat elossaolo-osuudet ovat ol-

leet 50–77 % (21,25,26). Ennustetta huonontavia tai paikalliseen uusiutumiseen vaikuttavia tekijöitä ovat todetut alueelliset tai muut etäpesäkkeet, kasvaimen suuri koko (> 4 cm) sekä epätäydellinen kirurginen resektio (6,20,31). Vasta taudin uusiutumisen yhteydessä tehtävän hengitystieresektion ennuste on myös huonompi kuin ensimmäisen kilpirauhasen poiston yhteydessä tehtävän (26).

Muut hoidot

Yhdysvaltalaisessa hoitosuosituksessa hengitysteihin kasvavan kilpirauhassyövän hoitolinjana on taudin kirurginen poisto yhdellä edellä mainituista tekniikoista yhdistettynä mahdolliseen radiojodi- tai sädehoitoon (13). Suomessa vallitseva käytäntö on ollut antaa papillaarisen ja follikulaarisen syövän yhteydessä aina leikkauksenjälkeinen radiojodihoito, kun syöpä kasvaa kilpirauhasen ulkopuolelle (32). Radiojodi hävittää mikroskooppiset etäpesäkkeet. Hoidonjälkeinen kuvantaminen osoittaa taudin todellisen levinneisyyden, esimerkiksi keuhko-etäpesäkkeet sekä mikroskooppiset imusolmuke-etäpesäkkeet, joita ei muilla keinoilla saada esille. Yhdysvaltalaisuusosuudessa hoito on enemmän harkinnanvarainen ja annetaan leikkauksen jälkeen, kun tiedetään jäännöstaadista tai epäillään sitä (13). Kahdessa isossa yhdysvaltalaisaineistossa radiojodia annettiin vain noin 40 %:lle potilaista hengitystieresektion jälkeen (25,26).

On myös epäselvää, hyödyttääkö leikkauksenjälkeinen sädehoito potilasta, jos leikkauksessa on saavutettu kliinisesti tauditon tilanne (13). Siksi hoitokäytännöt vaihtelevat. Sädehoito on hoitavan keskuksen mukaan annettu joko kaikille leikatuille potilaille tai vain, jos radikaalius on jäänyt epävarmaksi (25,26). Hyksissä sädehoitoa annetaan vain jälkimmäisessä tilanteessa ja silloinkin harkiten ja toipumisajan jälkeen. Paikallisesti etenevän syövän hoitoon on tullut kaksi tyrosiinikinaasin estäjää (lenvatinibi ja sorafenibi). Lenvatinibi on rajoitetusti peruskorvattava ja sorafenibi on erityiskorvattava. Niitä käytetään, kun paikallishoidot ja radiojodi eivät enää tehoa.

Lopuksi

Kilpirauhassyövän invaasio hengitysteihin on harvinainen mutta puutteellisesti hoidettuna kuolemaan johtava tautimuoto. Kuratiivinen leikkaus on usein mahdollinen, mutta leikkaukset ovat vaativia ja edellyttävät perehtyneisyyttä hengitystiekirurgiaan. Potilaat ovat usein saaneet myös sädehoitoa kaulan alueelle, mikä edellyttää kudostietämisen käyttöä parantamisen turvaamiseksi. Yleisimmin kieleke

tehdään joko rintalihaksesta tai mahalaukkuun liittyvästä vatsapaidasta. Mikrovaskulaarisia siirteitä ei yleensä tarvita, mutta nekin voivat erityistapauksissa tulla kysymykseen. Hoidon kokonaisuuden suunnittelu on moniammatillista erityisosaajien yhteistyötä ja saattaa Suomessa edellyttää sairaaloiden välistä konsultaatiomahdollisuutta. Hoidon keskittäminen Suomessa osaamisen mukaan ja jopa pohjoismainen yhteistyökin on perusteltua. ■

EERO SIHVO, thorax- ja verisuonikirurgian erikoislääkäri, dosentti, kirurgian ylilääkäri

Keski-Suomen keskussairaala, kirurgian klinikka

ILKKA HEISKANEN, LT, apulaisylilääkäri

HUS Vatsakeskus

OLLI HELMINEN, dosentti, erikoistuva lääkäri

Keski-Suomen keskussairaala, kirurgian klinikka

HANNA MÄENPÄÄ, dosentti, osastonylilääkäri

HYKS Syöpäkeskus

ANTTI MÄKITIE, professori, ylilääkäri

Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala, pää- ja kaulakeskus, korva-, nenä- ja kurkkutautien klinikka

SIDONNAISUUDET

Eero Sihvo: Ei sidonnaisuuksia

Ilkka Heiskanen: Ei sidonnaisuuksia

Olli Helminen: Ei sidonnaisuuksia

Hanna Mäenpää: Apuraha (AbbVie), luento-/asiantuntijapalkkio (Abbvie, Orion, Ipsen), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Bayer, Pfizer, Sanofi, Roche)

Antti Mäkitie: Luento-/asiantuntijapalkkio (Merck, BMS, Meda, Sanofi Pasteur MSD)

VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

KIRJALLISUUTTA

1. Aschbrook-Kilfoy B, Schechter RB, Shih YC, ym. The clinical and economic burden of a sustained increase in thyroid cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:1252–9.
2. Helminen O, Mrena J, Sihvo E. Near-infrared image-guided lymphatic mapping in minimally invasive oesophagectomy of distal oesophageal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;52:952–7.
3. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet* 2016;388:2783–95.
4. Gatta G, Ciccolallo L, Kunkler I, ym. Survival from rare cancer in adults: a population-based study. *Lancet Oncol* 2006;7:132–40.
5. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, ym. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer* 2006;106:524–31.
6. Wang LY, Nixon IJ, Patel SG, ym. Operative management of locally advanced, differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2016; 160:738–46.
7. Honings J, Stephen AE, Marres HA, ym. The management of thyroid carcinoma invading the larynx or trachea. *Laryngoscope* 2010;120:682–9.
8. Chernichenko N, Shaha AR. Role of tracheal resection in thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2012;24:29–34.
9. Andersen PE, Kinsella J, Loree TR, ym. Differentiated carcinoma of the thyroid with extrathyroidal extension. *Am J Surg* 1995;170:467–70.
10. Lei S, Ding Z, Ge J, ym. Association between prognostic factors and clinical outcome of well-differentiated thyroid carcinoma: a retrospective 10-year follow-up study. *Oncol Lett* 2015;10:1749–54.
11. Kowalski LP, Filho JG. Results of the treatment of locally invasive thyroid carcinoma. *Head Neck* 2002;24:340–4.
12. Nishida T, Nakao K, Hamaji M. Differentiated thyroid carcinoma with airway invasion: indication for tracheal resection based on the extent of cancer invasion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:84–92.
13. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, ym. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26:1–33.
14. Shin DH, Mark EJ, Suen HC, Grillo HC. Pathologic staging of papillary carcinoma of the thyroid with airway invasion based on the anatomic manner of extension to the trachea: a clinicopathologic study based on 22 patients who underwent thyroidectomy and airway resection. *Hum Pathol* 1993;24:866–70.
15. Gaissert HA, Burns J. The compromised airway: tumors, strictures, and tracheomalacia. *Surg Clin North Am* 2010;90: 1065–89.
16. Wright CD, Grillo HC, Wain JC, ym. Anastomotic complications after tracheal resection: prognostic factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128: 731–9.
17. Gaissert HA, Honings J, Gokhale M. Treatment of tracheal tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009;21:290–5.
18. Avenia N, Vannucci J, Monacelli M, ym. Thyroid cancer invading the airway: diagnosis and management. *Int J Surg* 2016; 28(Suppl 1):S75–8.
19. Honings J, Gaissert HA, Verhagen AF, ym. Undertreatment of tracheal carcinoma: multidisciplinary audit of epidemiologic data. *Ann Surg Oncol* 2009;16:246–53.
20. Kim BY, Choi JE, Lee E, ym. Prognostic factors for recurrence of locally advanced differentiated thyroid cancer. *J Surg Oncol* 2017;116:877–83.
21. McCarty TM, Kuhn JA, Williams WL Jr, ym. Surgical management of thyroid cancer invading the airway. *Ann Surg Oncol* 1997;4:403–8.
22. Brauckhoff M, Dralle H. Extrathyroidal thyroid cancer: results of tracheal shaving and tracheal resection. *Chirurg* 2011;82: 134–40.

23. Chow SM, Yau S, Kwan CK, ym. Local and regional control in patients with papillary thyroid carcinoma: specific indications of external radiotherapy and radioactive iodine according to T and N categories in AJCC 6th edition. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:1159–72.
24. Urken ML. Prognosis and management of invasive well-differentiated thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:301–28.
25. Su SY, Milas ZL, Bhatt N, ym. Well-differentiated thyroid cancer with aerodigestive tract invasion: long-term control and functional outcomes. *Head Neck* 2016;38:72–8.
26. Gaissert HA, Honings J, Grillo HC, ym. Segmental laryngotracheal and tracheal resection for invasive thyroid carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1952–9.
27. Nakao K, Kurozumi K, Nakahara M, ym. Resection and reconstruction of the airway in patients with advanced thyroid cancer. *World J Surg* 2004;28:1204–6.
28. Perrier ND, Brierley JD, Tuttle RM. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2018;68:55–63.
29. Segal K, Shpitzer T, Hazan A, ym. Invasive well-differentiated thyroid carcinoma: effect of treatment modalities on outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:819–22.
30. Tsai YF, Tseng YL, Wu MH, ym. Aggressive resection of the airway invaded by thyroid carcinoma. *Br J Surg* 2005;92:1382–7.
31. McCaffrey JC. Aerodigestive tract invasion by well-differentiated thyroid carcinoma: diagnosis, management, prognosis, and biology. *Laryngoscope* 2006;116:1–11.
32. Mäenpää H. Radiojodi erilaistuneen pappilaarisen ja follikulaarisen kilpirauhas-syvän hoidossa. *Duodecim* 2014;130:573–9.

SUMMARY

Well-differentiated thyroid cancer with airway invasion – curative treatment options

Well-differentiated thyroid cancer with limited locoregional disease has an excellent prognosis. Airway invasion is associated with worse outcome, and significant proportion of cancer deaths are related to local recurrence causing bleeding, pneumonia, and asphyxia. In case of airway invasion personalized treatment is assessed by a multidisciplinary team. Airway invasion can be unexpectedly diagnosed during routine thyroidectomy, in which case the surgeon should preferably be able to manage such case in the primary setting. Curative treatment aims for radical resection, along with preservation of ability to breath, speak and eat without restrictions. Optimal surgical therapy is chosen based on the location and extension of tumor invasion. There are four key surgical techniques, which can be accompanied with resection of adjacent structures. The majority of operated patients can speak and eat without significant difficulties.

LIXIANA® 60 mg / 30 mg / 15 mg kalvopäällysteiset tabletit. Vaikuttava aine edoksabaani.

Käyttöaiheet: *Aivohalauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä*, kuten kognetiivinen sydämen vajaatoiminta, hypertensio, ikä ≥ 75 vuotta, diabetes mellitus, aiempi aivohalvauksen tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA), *Syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) hoito sekä uusituvan SLT:n ja KE:n ehkäisy aikuisilla* (hemodynaamisesti epävakaa keuhkoemboliapotilaat, ks. valmisteyhteenveto). Annotus ja antotapa: Laskiostion LIXIANA-tabletti voidaan ottaa nuan kanssa tai ilman. *Ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavalle potilaalle* suositusannos on 60 mg edoksabaania kerran vuorokaudessa. Näillä potilailla LIXIANA-hoidon pitää olla pitkäkaista. *SLT:n ja KE:n hoidossa sekä niiden uusituvan ehkäisyssä* suositusannos on 60 mg edoksabaania kerran vuorokaudessa sen jälkeen, kun parenteraalista antikoagulanttia on käytetty vähintään 5 vuorokauden ajan (ks. valmisteyhteenveto). LIXIANA-valmistetta ja ensimmäistä kertaa annettava parenteraalista antikoagulanttia ei saa antaa samanaikaisesti. Molemmissa käyttöaiheissa LIXIANA-valmisteen suositus annos on 30 mg kerran vuorokaudessa potilaalle, joilla on vähintään yksi seuraavista kliinisistä tekijöistä: keskivaikkea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma (CrCl) 15–50 ml/min), pieni elopaino < 60 kg tai seuraavien P-glykoproteiinin (P-gp:n) estäjien samanaikainen käyttö: siklosporiini, dronedroni, erytromysiini tai ketokonatsoli. 15 mg annosvaihtuvuus on saatavilla. Sillä ei ole monoterapiaindikaatiota, ja sitä tulee käyttää ainoastaan, kun vaihdetaan lääkyksi edoksabaani 30 mg:sta K-vitamiiniantagonistin. Jos LIXIANA-annos unohtuu, se on otettava välittömästi, jonka jälkeen päivittäisen annoksen ottamista jatketaan suositellulla tavalla seuraavana päivänä. Potilaan ei pidä ottaa toista annosta samana päivänä väliin jääneen annoksen korvaamiseksi. Parenteraalisesti annostelluista subkutaaneista antikoagulantteista voidaan siirtyä LIXIANA-valmisteseen (ja päinvastoin) seuraavasta suunnitellusta annoksesta. Laskimonsisäisestä fraktioimattomasta hepariinista vaihdettaessa LIXIANA-hoito tulee aloittaa 4 tuntia infuusion lopettamisen jälkeen. Näitä lääkkeitä ei saa antaa samanaikaisesti. Vaihdaminen K-vitamiiniantagonistista LIXIANA-valmisteseen ja päinvastoin, ks. valmisteyhteenveto. Muista suun kautta otettavista antikoagulantteista voidaan siirtyä LIXIANAan (ja päinvastoin) seuraavasta suunnitellusta annoksesta. *Rytmiinsiirto (ei-läppäperäinen eteisvärinä):* LIXIANA-hoito voidaan aloittaa tai sitä voidaan jatkaa potilailla, joilla rytminsiirto saattaa olla tarpeen. *Munuaisten vajaatoiminta:* Suositusannos keskivaikkea tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaalle (CrCl 15–50 ml/min) on 30 mg LIXIANA-valmistetta kerran vuorokaudessa. LIXIANA-valmisteen käyttöä ei suositella potilaalle, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (CrCl < 15 ml/min) tai jotka saavat dialyysihoidon. Potilaalle, joiden kreatiniinipuhdistuma on suuri, LIXIANAa tulee käyttää ainoastaan potilaan yksilöllisen tromboemolian ja verenvuodon riskin huolellisen arvioinnin jälkeen (ks. valmisteyhteenveto) *Maksan vajaatoiminta:* LIXIANA on vasta-aiheinen potilaalle, joiden maksasairauten liittyy hyttymishäiriö ja kliinisesti merkittävä verenvuotoriski. LIXIANA-valmistetta ei suositella vaikeaan maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. LIXIANA-valmistetta on käytettävä varoen potilaalle, joilla on lievä tai keskivaikkea maksan vajaatoiminta. *Pediatriset potilaat:* LIXIANA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. *Vasta-aiheet:* Yliherkkyyks vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. Kliinisesti merkittävä aktiivinen verenvuoto. Maksasairaus, johon liittyy hyttymishäiriö ja kliinisesti merkittävä verenvuotoriski. Leesio tai sairaus, jos sen katsotaan olevan antettava vakavan verenvuodon riski. Kontrollioimaton vakava hypertensio. Samanaikaisesti käytetty muu antikoagulantti, paitsi kun suun kautta annettava antikoagulanttihoito vaihdetaan tietyissä tilanteissa tai kun fraktioimattomia hepariinia annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitää keskuslaskimo- tai -valtimokatri avoimena (ks. valmisteyhteenveto). Raskaus ja imety. *Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset:* Käytettävä varoen tilanteissa, joihin liittyy suurentunut verenvuotoriski. Iäkkäillä potilailla LIXIANA-valmisteen ja ASA:n samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta mahdollisesti lisääntyneen verenvuotoriskin vuoksi. Verenvuotoriski saattaa suurentua iän myötä. Keskivaikkea tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla LIXIANA-annoksen pienentäminen on tarpeen. Jos antikoagulanttihoito on keskeytettävä verenvuotoriskin pienentämiseksi leikkauksen tai muun toimenpiteen yhteydessä, LIXIANA-hoito pitää keskeyttää mahdollisimman pian, mielellään vähintään 24 tuntia ennen toimenpidettä. Hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä verenvuotoriskiä. LIXIANA-valmistetta ei suositella potilaalle, joilla on tekoläppä tai keskivaikkea tai vaikeaa hiippaläppän ahtauma, sillä sitä ei ole tutkittu näillä potilailla. LIXIANA-valmistetta ei suositella fraktioimattoman hepariinin vaihtohodoksi keuhkoemboliapotilaalle, jotka ovat hemodynaamisesti epävakaita tai jotka voivat saada trombotyisiä hoitoa tai tarvita keuhkoventilator poistoleikkauksen, sillä sen turvallisuutta ja tehoa näissä kliinisissä tilanteissa ei ole vahvistettu. LIXIANA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa aktiivista syöpää sairastavien potilaiden laskimotromboemolian hoidossa ja/tai ehkäisyssä ei ole varmistettu. *Yhteisvaikutukset:* Jos LIXIANAa käytetään samanaikaisesti siklosporiinin, dronedronin, erytromysiinin tai ketokonatsolin kanssa, annos on pienennettävä 30 mg:aan kerran vuorokaudessa. Jos LIXIANAa käytetään samanaikaisesti kiiniidinin, verapamiilin tai amiodaronin kanssa, annoksen pienentäminen ei ole kliinisten tietojen perusteella tarpeen. LIXIANA:n samanaikaisista käyttöä P-gp:n estäjien mukaan lukien HIV-proteasiin estäjien kanssa ei ole tutkittu. LIXIANAan on käytettävä varoen, kun sitä annetaan samanaikaisesti P-gp:n induksioijien kanssa. NSAID-lääkkeiden pitkäkaista käyttöä samanaikaisesti LIXIANA:n kanssa ei suositella. LIXIANA-valmisteen antaminen samanaikaisesti muiden antikoagulanttien kanssa on vasta-aiheista suurentuneen verenvuotoriskin vuoksi. Suuren ASA-annoksen (325 mg) pitkäkaista käyttöä samanaikaisesti LIXIANA:n kanssa ei suositella. SSRI ja SNRI lääkkeiden kanssa käytettävä verenvuotoriski voi suurentua. LIXIANA-valmisteen antaminen samanaikaisesti muiden antikoagulanttien kanssa on vasta-aiheista suurentuneen verenvuotoriskin vuoksi. Suuren ASA-annoksen (325 mg) pitkäkaista käyttöä samanaikaisesti LIXIANA:n kanssa ei suositella. Yli 100 mg ASA-annoksen saa antaa samanaikaisesti ainoastaan lääkärin valvonnassa. *Haittavaikutukset:* *Yleiset:* Anemia, huijaus, päänsärky, nenäverenvuoto, vatsakipu, alemman ja ylemmän maha-suolikanavan verenvuoto, suun/nielun verenvuoto, pahoinvointi, veren bilirubiinin kohoaminen, gammaglutamyltransferaasin kohoaminen, ihon pömytyksien verenvuoto, ihottuma, kutina, makroskooppinen virtausvirus / virtuspatsien verenvuoto, emätinverenvuoto (<50-vuotiailla naisilla), pistokohdan verenvuoto, poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa Korvattavuus: Rajoitetusti erityis korvattava (65%) sairaudessa krooniset sydämen rytmihäiriöt, kun kyseessä on aivohalauksen ja systeemisen embolian ehkäisy ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavilla aikuispotilaille ja potilailla on vähintään keski-suuri tukosriski. Rajoitetusti korvattava (40%) antikoagulanttihoitossa, kun kyseessä on rytminsiirto, SLT:n ja KE:n hoito ja uusiutuminen ehkäisy aikuisilla. Korvattavuuden tarkemmat edellytykset ja tarvittavat selvitykset: www.kela.fi. *Läpipainopakkaukset ja hinnat (VOH+alv 11/2018):* LIXIANA 15 mg 100 tabl. 30,03 €, LIXIANA 30 mg 30 tabl. 86,71 €, 100 tabl. 264,44 €, LIXIANA 60 mg 30 tabl. 86,71 €, 100 tabl. 264,44 €. *Päiväkustannus potilaalle erityiskorvattuna (65 %):* Lixiana 30 / 60 mg 0,93 €. *Päiväkustannus potilaalle peruskorvattuna (40 %):* Lixiana 30 / 60 mg 1,60 €.

Lisätiedot: Valmisteyhteenveto (tekstin muuttamispäivämäärä 3.8.2018), Pharmacia Fenicia tai markkinoija: MSD, Keilaranta 3, 02150 Espoo, puh. (09) 804 650.

Myyntiliuvan haltija: Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Germany

Tutustu LIXIANA-valmisteyhteenvetoon lääkkeen määräämistä, www.parempaalamaa.fi/valmisteyhteenvetot

©Daiichi Sankyo Northern Europe GmbH 2018

Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista Fimealle: www.fimea.fi.

Jussi O. T. Sipilä, Valteri Kaasinen, Marja Hietala, Markku Päivärinta ja Kari Majamaa

Huntingtonin tauti

Huntingtonin tauti on vallitsevasti periytyvä, *HTT*-geenin virheen aiheuttama etenevä hermoston rappeumasairaus. *HTT*-geeni on kehityksellisesti vanhaa perua, ja sillä on useita tehtäviä solussa. Virheellisen geenituotteen toksisuus on taudin synnylle oleellista ja välittyy monien mekanismien kautta. Taudin esiintyvyys on suurinta valkoihoisen väestön joukossa, mutta Suomessa tauti on harvinaisempi kuin muissa länsieurooppalaisperäisissä väestöissä. Suomessa esiintyvyys on 2,12/100 000 henkilöä. Ydin-oireita ovat liikehäiriö, erityisesti korea, kognitiivinen oireisto sekä mieliala- ja käytösoireet. Lapsuus- ja nuoruusiässä ilmenevälle taudille ominaista ovat rigiditeetin ja epileptisten kohtausten yleisyys, kognitiivisen oirekuvan korostuminen sekä korean suhteellinen vähäisyys, ja ilmiäsu poikkeakin aikuisiässä alkavasta taudista. Oireenmukaista hoitoa ohjaava näyttö on vähäistä. Taudin kulkuun vaikuttavaa hoitoa ei ole käytettävissä.

Huntingtonin tauti on vallitsevasti periytyvä hermoston rappeumasairaus, jonka keskeiset kliiniset piirteet George Huntington kuvasi lähes 150 vuotta sitten (1). Taudin aiheuttava mutaatio tunnistettiin vuonna 1993, minkä jälkeen taudista on julkaistu yli 12 000 tutkimusraporttia. Silti taudin kulkuun vaikuttavaa hoitoa ei ole käytettävissä ja sen mekanismeihin, epidemiologiaan, kliiniseen kuvaan ja etenemiseen liittyviä kysymyksiä on yhä ratkaisematta.

Kliininen kuva

Oireet ja löydökset. Huntingtonin taudin oireiden yksilöllinen vaihtelu on huomattavaa. Oireista tunnetaan parhaiten motoristen, kognitiivisten ja psyykkisten oireiden ja löydösten klassinen triadi (**TAULUKKO 1**). Tunnetuin oire on korea eli epärytmiset mutta sujuvat, tanssinomaiset tahattomat liikkeet, jotka ilmenevät vaihtelevasti raajoissa, vartalolla, pään ja kaulan alueella sekä kasvoilla, erityisesti suun seudulla. Ensimmäisenä motorisena oireena havaitaan usein poikkeava kävely ja siihen liittyvä hyvin lievä korea. Myös heikentynyt tasapaino on usein varhainen oire. Tasaisen tahdonalaisen

lihasjännityksen ylläpitäminen vaikeutuu (motorinen imperstanssi), mikä ilmenee muun muassa vaikeutena pitää kieltä ääriasennossa ulkona suusta kymmenen sekuntia.

Kognitiivinen oirekuva saattaa esiintyä ensimmäisenä oireena ja johtaa työkyvyn heikentymiseen. Oireiden tiedostamattomuus on Huntingtonin taudille tyypillinen piirre, joka saattaa vaikeuttaa potilaan tutkimista ja viivästyttää diagnoosia. Taudin edetessä kognitiivisesta oirekuvasta tulee laaja ja dementia-asteinen.

Psykiatriset ja käytösoireet ovat yleisiä kaikissa Huntingtonin taudin vaiheissa, mutta ne korreloivat huonosti taudin etenemiseen, poikkeuksena taudin ydinoireisiin kuuluva apatia (2). Tautiin liittyvä stigma ja sosiaalinen haitta lisäävät psyykkisiä oireita. Psykoottiset oireet ovat harvinaisia, mutta potilailla esiintyy joskus harhaluuloja, aistiharhoja, vainoharhaisuutta ja jopa skitsofreenistyyppistä psykoosia (3). Alkoholismia esiintyy yhtä paljon kuin muussa väestössä. Myös tautiin aiemmin usein liitetty libidon ylikorostuminen vaikuttaa harvinaiselta. Itsemurhat ovat yleisempiä kuin väestössä yleensä ja kattavat 5–13 % Huntingtonin tautia sairastavien kuolinsyistä. Itsemurhia saattaa ilmetä myös sukhistoriassa.

TAULUKKO 1. Huntingtonin taudin klassiset oireet.

Motoriset	Kognitiiviset	Käyttöoireet
Korea	Alkuvaihe	Oirejoukko 1
Kävelyn häiriintyminen	Ajattelun konkretisoituminen, joustamattomuus ja tehottomuus	Apatia
Tasapainovaikeudet	Vaikeus huomioida ja tehdä useita asioita samanaikaisesti	Aktiivisuuden ja energian väheneminen
Dysartria	Suunnittelun ja aloittamisen vaikeus	Kyvttömyys suorittaa tehtäviä
Dystonia	Organisointikyky heikkenee	Tunteiden latistuminen
Rytmisten liikkeiden häiriintyminen	Lieviä muutoksia useilla muistin osaluilla, hahmottamisessa sekä assosioivassa oppimisessa	Heikentynyt kyky huolehtia itsestä
Nopeiden silmänliikkeiden (sakkadien) aloittamisvaikeus	Oman kehon ja sen suhteen ympäristöön hahmottamisen kyky heikkenee	Työn laadun heikkeneminen
Sakkadien hidastuminen	Keskivaihe	Aloitteellisuuden väheneminen
Silmien seurantalikkeiden sujuvuuden ja liikelaajuuden heikentyminen	Heikentynyt toiminnanohjaus	Heikentynyt arvostelukyky
Tasaisen tahdonalaisen lihasjännityksen ylläpitämisen vaikeutuminen (motorinen imperstissenssi)	Heikentynyt sanasujuvuus	Oirejoukko 2
Bradykinesia	Laskenut havaintonopeus	Ärtyvyys
Rigiditeetti	Heikentynyt päättelykyky	Käytöksen joustamattomuus
	Heikentynyt spatiaalinen muisti	Persistentit päänäpintymät
	Pitkäkestoinen muisti heikkenee enemmän kuin lyhytkestoinen muisti	Mielenmaltin heikentyminen
	Loppuvaihe	Sanalliset purkaukset
	Fronto-subkortikaalinen dementia	Fyysinen aggressio
		Oirejoukko 3
		Masennus
		Mielialan ja kognition huononeminen
		Ahdistus
		Itsetuhoinen ajattelu

Nykyisin kansainvälisesti merkittävä mutta vielä monella tapaa epäselvä tutkimusaihe on klassisen triadin ulkopuolinen oireisto (**INTERNETTAULUKKO 1**).

Nuorena tai vanhana alkavat tautimuodot. Juveniilia, ennen 20 vuoden ikää alkavaa Huntingtonin tautia sairastaa 5–10 % potilaista (4). Juveniilin Huntingtonin taudin taudinkuva vaihtelee yksilöllisesti ja eroaa huomattavasti aikuisiän taudista (5,6). Korea saattaa puuttua kokonaan, kun taudinkuva painottuu kognitiivisiin pulmiin, kehityksen viivästymiseen ja käytöshäiriöihin. Motorinen oirekuva on tyypillisesti enemmän akineettisrigidi kuin hyperkineettinen, ja tyypillisiä löydöksiä ovat jäykkyys, bradykinesia, dystonia, myoklonukset, vapina, silmien liikehäiriöt, korea, suun ja nielun toimintahäiriöt, kävelyvaikeudet, kaatumiset ja hienomotoriikan heikentyminen (4). Epileptiset kohtaukset kuuluvat juveniiliin Huntingtonin tautiin, ja niiden esiintyminen korreloi käänteisesti taudin alkamisiän kanssa

(6). Epileptiset kohtaukset voivat olla juveniilin taudin ensioire, ja joskus taudinkuva voi jopa muistuttaa etenevää myoklonusepilepsiaa (5). Mitä nuorempana juveniili Huntingtonin tauti puhkeaa, sitä enemmän diagnoosi viivästyy. Diagnoosi perustuu kliinisiin kriteereihin ja Huntingtonin taudin sukuhistoriaan (7,8).

Myöhäsyntyistä (late-onset), yli 60 vuoden iässä alkavaa Huntingtonin tautia on tutkittu vähän. Sen osuus uusista diagnooseista on kuitenkin lisääntynyt noin 10–20 %:iin (9,10). Huomattavan usein potilailta puuttuu taudin sukuhistoria (9,10). Kliininen kuva ei kiistattomasti eroa aiemmin aikuisiässä alkavasta taudista (10,11). Harvinaisissa tapauksissa myöhäsyntyinen Huntingtonin tauti on ilmentynyt levodopaan reagoivan parkinsonismin tai monijärjestelmäsurkastuman (MSA) taudinkuvaa vastaavana (12).

Vuosina 1987–2010 Suomen 207 Huntingtonin tauti -potilaasta vain yhdellä oli juveniili tauti (13). Suomessa on sittemmin diagnosoi-

TAULUKKO 2. *HTT*-geenin CAG-toistojakson pituus väestössä.

Toistojakson pituus (toistoa)	Merkitys	Taajuus väestössä
7–26	Normaali (yleisimmin 17–20 toistoa)	
27–35	Ei aiheuta Huntingtonin tautia, epävakaa periytyessä (intermediate allele)	4–6 %
36–39	Saattaa aiheuttaa Huntingtonin taudin, penetranssi epätäydellinen (reduced penetrance allele)	0,1–0,25 %
Vähintään 40	Aiheuttaa Huntingtonin taudin, penetranssi täydellinen	

tu uusia juveniilia tautimuotoa sairastavia potilaita, mutta tautimuoto vaikuttaa silti olevan maassamme huomattavasti harvinaisempi kuin muualla. Toisaalta jopa 25 % suomalaisista Huntingtonin tauti -potilaista oli saanut diagnoosinsa yli 60 vuoden ikäisenä, ja 2000-luvulla potilaat saivat diagnoosin keskimäärin 55-vuotiaina (11). Tutkimustulokset viittaavat siis mahdollisiin erityispiirteisiin suomalaisessa Huntingtonin tautia sairastavien joukossa.

HTT-geeni ja sen toistojakson piteneminen

Laajassa kansainvälisessä tutkimushankkeessa löydettiin vuonna 1993 kromosomista 4 valitsevasti periytyvä geenivirhe, joka osoittautui sytosiini-adeniini-guaaniini (CAG) -toistojakson pidentymäksi. Toistojakso sijaitsee *HTT*-geenissä (aluksi *IT15*) eksonissa 1 ja koodaa huntingtiiniproteiinin polyglutamiinijaksoa (**TAULUKKO 2**).

Meioottinen epävakaus ilmenee erityisesti spermatogeneesissä, ja siksi epävakailta toistojaksoilla on varsinkin isältä periytymisen yhteydessä taipumus pidentyä. Epävakaus korreloi toistojakson pituuteen ja toistojakson pituus käänteisesti taudin alkamisikään määräten sen vaihtelusta kaksi kolmasosaa. Siksi spermatogeneesiin painottuva pidentymistäipumus saattaa johtaa tilanteeseen, jossa jälkeläisen tauti ilmenee varhaisemmin kuin isän (paternaalinen antisipaatio) tai jopa kun isä on vielä terve eikä välttämättä edes tiedä olevansa geenivirheen kantaja. Yksilötasolla taudin alkamisikää ei kuitenkaan voida ennustaa.

Valtaosa toistojakson pituudella selittymättömästä alkamisikä vaihtelusta liittyy ympäristötekijöihin, jotka kuitenkin tunnetaan

huonosti (14). Yleisesti katsotaan, että alle 36 toiston pituinen toistojakso ei johda Huntingtonin taudin kehittymiseen. Noin puolella juveniilia tautia sairastavista potilaista on yli 60 CAG-toiston tautialleeli, jonka he ovat yleensä perineet isältään (3,5,7).

HTT-geeni on lajinkehityksen kannalta hyvin vanha, mutta sen arkaaisimmissa muodoissa ei ole CAG-toistojaksoa. Kehittymättömmissä selkärankaisissa *HTT*-homologit ilmentyvät ainoastaan hermoston ulkopuolella, muissa selkärankaisissa ilmentymistä tapahtuu hermostossa yksilönkehityksen ja elämän kaikissa vaiheissa. CAG-toistojakson pituus vaikuttaa korreloivan lajin hermoston kehittäneisyyteen. Tuoreessa tutkimuksessa todettiin terveiden 6–18-vuotiaiden lasten CAG-toistojakson pituuden olevan suorassa yhteydessä älykkyyteen noin 40 toistoon saakka, ja tätä suuremmilla toistojaksopituuksilla yhteys oli käänteinen (15).

Patologia

Huntingtiinia ilmentyy kaikissa kudoksissa, ja se osallistuu moniin solunsisäisiin prosesseihin, kuten neurogeneesiin, endosytoosiin, solunsisäiseen signaalointiin, autofagiaan, energia-aineenvaihduntaan sekä ohjelmoituneelta solukuolemalta ja eksitotoksisuudelta suojaaviin mekanismeihin. Ensisijaista Huntingtonin tautiin johtavaa patogeneettistä mekanismia ei ole pystytty tunnistamaan, mutta merkittävimpiä vaikuttaisivat olevan häiriöt geenien luennassa ja proteiinintuotannossa, solunsisäisessä signaaloinnissa, autofagia- ja ubikitiini-proteasomi-järjestelmän toiminnassa sekä mitokondrioiden toiminnassa (16). Keskeisin patofysiologinen mekanismi lienee virheellisen huntingtiin

Ydinasiat

- ▶ Huntingtonin tauti on perinnöllinen hermoston rappeumasairaus, jonka keskeisimmät oireet ovat motorisia, kognitiivisia ja käytösoireita.
- ▶ Suomessa potilaita on runsaat sata ja tautiin sairastutaan tyypillisesti 30–60 vuoden iässä, mutta jopa joka neljäs saa diagnoosin yli 60 vuoden iässä.
- ▶ Taudin aiheuttaa kromosomin 4 *HTT*-geenin CAG-toistojakson piteneminen, joka johtaa monenlaisiin solunsisäisiin häiriöihin.
- ▶ Hoito koostuu oireenmukaisesta lääkityksestä, fysioterapiasta sekä neuvonnasta ja psykososiaalisesta tuesta.
- ▶ Tulevaisuudessa tautia voidaan mahdollisesti hoitaa suoraan DNA- ja RNA-mekanismiin kohdistuvalla lääkityksellä.

toksinen vaikutus, joskaan homotsygoottinen Huntingtonin tauti ei ole merkittävästi vaikeampi kuin heterotsygoottinen (17).

Huntingtiinilla on yli 200 vuorovaikutuskumppania, ja suuri osa huntingtiin yhteisvaikutusalueista sijaitsee sen N-terminaaliosassa, jossa myös CAG-toistojakso sijaitsee (17). Huntingtonin taudille tunnusomaisia tumman ja soluliman proteiinikertymiä on todettu. Ne sisältävät ainakin huntingtiinia, amyloidia, alfasynukleiinia, kuparia ja rautaa. Näiden kertymien merkitys on epäselvä (16). Viime aikoina on tutkittu huntingtiin N-terminaalisten säikeiden merkitystä, ja niiden onkin todettu olevan toksisempia kuin kokonainen huntingtiini (18). Muita viimeaikaisia havaintoja ovat tau-proteiiniin liittyvien muutosten ilmeneminen Huntingtonin taudissa sekä poikkeavan huntingtiin kyky levitä prionimaisesti solusta toiseen. Lisäksi luonnollisiin antisense-oligonukleotideihin johtavan kaksisuuntaisen transkription, RAN-translaation (repeat-associated non-ATG translation) tuottamien proteiinituotteiden sekä laaja-alaisemman RNA-toksisuuden on raportoitu vaikuttavan taudin kehittymiseen.

Voimakkaimmat patologisanatomiset muutokset havaitaan striatumissa, jonka surkastuma korreloi hyvin laskennallisen geneettisen tautitaakan kanssa mutta huonommin kliinisen kuvan kanssa (19). Striatumin GABAergiset välittäjähermosolut (medium spiny neurons) ovat erityisen alttiita vaurioille, ja niistä jopa 95 % voi tuhoutua. Kolinergisten hermosolujen vauriot sen sijaan ovat huomattavasti vähäisempiä. Taudin aiheuttamaa surkastumaa havaitaan myös isoivojen kuorikerroksella, valkeassa aineessa, hippokampuksessa, talamuksissa, mantelitumakkeessa, tietyissä hypotalaamisissa tumakkeissa ja jopa pikkuaivoissa. Muutokset kuitenkin keskittyvät etuaivoihin (20). Kuvantamistutkimuksissa on havaittu, että aivojen toiminnallisia muutoksia ja niitä kompensoivia mekanismeja esiintyy jo vuosia ennen kliinisten oireiden kehittymistä.

Epidemiologia

Huntingtonin taudin keskimääräinen esiintyvyys valkoihoisessa väestössä on 5,7/100 000, itäaasialaisessa väestössä kuitenkin vain 0,40/100 000 (21). Etniset erot selittyvät ainakin osittain kromosomin 4 suuren Huntingtonin tauti -riskin haplotyyppien esiintyvyyden eroilla näissä väestöissä (22). Huntingtonin taudin esiintyvyyden on havaittu lisääntyneen useissa valkoihoisissa väestöissä viime vuosikymmenten aikana, mutta on epäselvää, missä määrin esiintyvyyden lisääntyminen johtuu esimerkiksi diagnosoinnin aikaistumisesta tai hoidon parantumisesta (23). Monissa viimeaikaisissa tutkimuksissa myöhäsyntyistä Huntingtonin tautia sairastavien potilaiden osuus uusista Huntingtonin tauti -diagnooseista on ollut aiempaa suurempi ja taudin ikävakioidun esiintyvyyden huipun on havaittu siirtyneen myöhemmäksi (8–10,13).

Pohjoismaista on käytettävissä hyvinkin tuoreita tietoja Huntingtonin taudin esiintyvyydestä: Tanskassa se on 5–8/100 000 sekä Ruotsin alueista 22,1/100 000 Jämtlannissa ja 4,9/100 000 Uppsalan alueella (24,25). Ainoastaan Norjan esiintyvyydetiedot (6–7/100 000) ovat ajalta ennen geenitestin käyttöönottoa (26). Vuoden 2010 lopussa Huntingtonin tau-

din esiintyvyys Suomessa oli 2,12/100 000 eli yli nelinkertainen 1980-luvulla raportoituun tietoon nähden (13,27). Silti se oli pienempi kuin muissa länsieurooppalaisissa väestöissä ja Pohjoismaissa lukuun ottamatta Islantia, jossa taudin esiintyvyys on 1,0/100 000 eli Euroopan pienin (23). Suomessa Huntingtonin taudin esiintyvyys on suurin Ahvenanmaalla, 28,6/100 000, mikä johtuu perustajavaikutuksesta (founder effect) (13). Esiintyvyystieto- ja puuttuu yhä hyvin monista maista ympäri maailmaa (23).

Diagnostiikka ja taudin kulku

Diagnoosi on kliininen ja perustuu selvästi havaittaviin ja Huntingtonin tautiin sopiviin motorisiin oireisiin ja löydöksiin (29). Hiljattain on esitetty, että diagnostiseksi kriteeriksi hyväksyttäisiin myös kiistattomien kognitiivisten muutosten toteaminen (30). Objektivistä päätöksentekorajaa motoristen tai kognitiivisten oireiden arvioimiseksi ei kuitenkaan ole, vaan diagnoosi perustuu Huntingtonin taudin hyvin tuntevan lääkärin kliiniseen arvioon. Mikäli potilaalla on tyypilliset motoriset oireet, voidaan geenitestaukseen edetä suoraan. Käytännössä on syytä muistaa, että ohimeneviä motorisia oireita esiintyy ajoittain myös jopa geenivirhettä kantamattomilla sukulaisilla.

Kognitiivisten oireiden arvioinnissa tulee edetä neuropsykologisen asiantuntija-arvion perusteella ja kuvantamalla aivot. Jos löydökset selvästi tukevat Huntingtonin taudin työdiagnoosia, diagnoosi voidaan varmistaa geenitestillä. On huomattava, että Huntingtonin taudin diagnoosi voidaan tarvittaessa tehdä myös oireiden ja sukuhistorian perusteella ilman geenitestiä. On kuitenkin erittäin suositeltavaa, että ainakin yhden suvun jäsenen mutaation olemassaolo varmistetaan. Diagnoosin ei tule perustua psyykkisiin oireisiin ja löydöksiin, ja jos niiden lisäksi ei ole todettavissa motorisia tai kognitiivisia löydöksiä, edetään mahdolliseen geenitestaukseen perinnöllisyysneuvonnan kautta (31). Huntingtonin taudin erotusdiagnostiikka on vaativaa, ja siinä on huomioitava lukuisia geneettisiä, hankinnaisia ja iatrogeenisia syitä (**INTERNETTAULUKKO 2**). Vain pieni osa

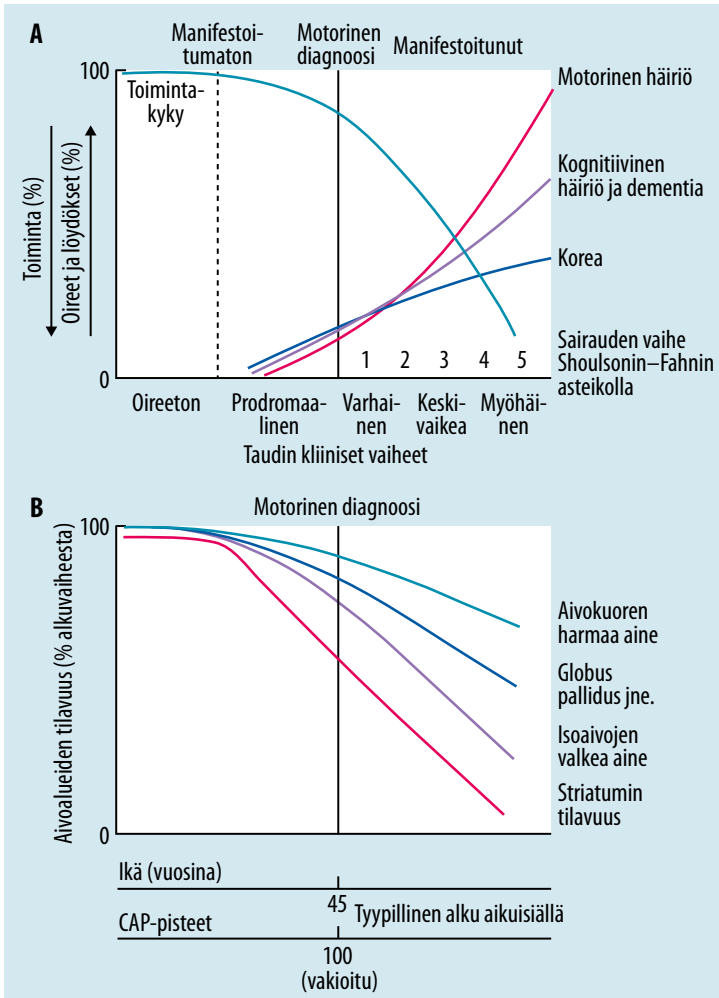
samankaltaisella ilmiöllä ilmenevistä tapauksista pystytään diagnosoimaan tarkemmin. Yleisin geneettinen syy on C9orf72-mutaatio (**INTERNETTAULUKKO 2**) (32).

Kliinisten oireiden ilmaantumista edeltää vuosia kestävä oireeton ja prodromaalinen eli ennevaihe (**KUVA**). Molekyyl- ja solutason muutoksia havaitaan jo oireettomassa vaiheessa, mutta kliinisiä löydöksiä ei ole. Prodromaalivaiheessa esiintyy hyvin lieviä kognitiivisia ja motorisia muutoksia (soft signs) (29). Niiden havaitseminen vastaanotolla on hyvin vaikeaa, mutta ne saattavat tulla haastattelussa esiin esimerkiksi kotitilanteen kiristymisenä, kun potilaan oma käyttäytyminen ja toisten reaktioiden arviointi on puutteellista.

Jos henkilö on kliinisesti löydöksetön mutta hänellä on kantajuuden riski, geneettinen status voidaan tutkia perinnöllisyyslääketieteen yksikössä (33). Enimmilläänkin vain joka viides riskihenkilöstä hakeutuu testattavaksi. Jokaiselle, jolla on kantajuuden riski, tulee tarjota mahdollisuutta perinnöllisyysneuvontaan, vaikka geenitestiä ei tehtäisikään. Ennustavan geneettisen testauksen käytössä kannattaa noudattaa harkintaa, koska taudin kulkuun vaikuttavaa hoitoa ei ole ja tieto kantajuudesta vaikuttaa koko sukuun. Tämä tulee huomioida erityisesti tilanteissa, joissa tutkittavan suvussa ei ole aiemmin diagnosoitu Huntingtonin tautia. Alaikäisiä ei tule testata ennustavasti (33). Yhtenäistä oireettomien kantajien seurantakäytäntöä ei ole.

TIETOLAATIKKO. Videota.

1. Huntingtons disease – patient. University College Dublin 2013. <https://www.youtube.com/watch?v=KleHA0fv0Eg>.
2. Huntington's Disease Center at Johns Hopkins. www.hopkinsmedicine.org/psychiatry/specialty_areas/huntingtons_disease/index.html.
3. Fekete R, Jankovic J. Upper facial Chorea in patients with Huntington's disease. medXclusive Learning 2016. www.youtube.com/watch?v=mV6XfsUkDXU.
4. Involuntary movement disorders (Teva Neuroscience). A patient with HD highlights the severe impact this disease can have on the entire family. https://d811wn2fmez5u.cloudfront.net/Austedo/involuntarymovement.com/HD-40466_Lisa_Mainero_Video_Severe_Impact_on_Patients_Family.mp4.



KUVA. Huntingtonin taudin oireiden ja löydösten eteneminen. Vakioitu CAP-laskuri (CAG age product score) mahdollistaa henkilöiden, joilla on eripituiset CAG-toistojaksot, seurannan esittämisen samalla kuvaajalla. Taudin kliininen alku on keskimäärin CAP-arvon 100 mukainen (tyypillisesti noin 45 ikävuotta), mutta suurta yksilöllistä vaihtelua esiintyy. **A)** Taudin luonnollinen kulku. Manifestoitumaton vaihe on aika ennen diagnosoitavia ilmeisiä oireita ja löydöksiä. Oireettomassa (presymptomaattisessa) vaiheessa ei esiinny todettavissa olevia oireita tai löydöksiä. Prodromaali- eli ennavaiheessa esiintyy hienovaraisia oireita ja löydöksiä. Ilmeistä Huntingtonin tautia luonnehtii motoristen ja kognitiivisten vaikeuksien hidas eteneminen. Korea on ilmeisimmillään taudin alkuvaiheessa ja tasaantuu tai jopa vähenee myöhemmin. Hienomotoriikan häiriöt etenevät tasaisemmin. **B)** Kvantamisbiomarkkerien hypoteettinen eteneminen (käytössä olevan aineiston pohjalta tehty paras arvio: PREDICT-HD- ja TRACK-HD-tutkimuksissa ei seurattu yksilöitä koko taudin kulun ajan). Linssitumakkeen pallo (globus pallidus) on edustava aivokuorenalainen rakenne. Vaikka yleistä harmaan aineen katoa ilmenee myöhäisessä vaiheessa, saattaa kortikaalista tasokohtaista katoa ilmetä aiemmin. Julkaistu aiemmin (29) ja julkaistaan uudelleen Macmillan Publishers Limitedin (Springer Nature) luvalla.

Huntingtonin tauti voi alkaa milloin tahansa ihmisen elinkaaren aikana, tyypillisimmin kuitenkin 30–60 vuoden iässä. Se johtaa kuolemaan keskimäärin 15 vuoden kuluessa oireiden alusta (34). Oireisto etenee tasaisesti, mutta oi-

reiden ja löydösten etenemisnopeus vaihtelee ja oirekuva on yksilöllinen (35). Toimintakyky korreloi motorisen ja kognitiivisen tilan kanssa, ja negatiiviset motoriset muutokset (bradykinesia, rigiditeetti) heikentävät toimintakykyä

enemmän kuin positiiviset muutokset (korea, dystonia). Taudin varhaisvaiheissa motorinen tilanne heikkenee nopeammin kuin kognitiivinen.

Psykiatriset ja käytösoireet vaihtelevat riippumatta taudin muusta kulusta, mutta apatian on todettu poikkeuksetta vaikeutuvan taudin edetessä (2). CAG-toistojakson pituus korreloi heikosti taudin etenemisnopeuteen eikä lainkaan taudin kestoon (34). Naisten elinajan odote vaikuttaa pidemmältä huolimatta mahdollisesta taudin nopeammasta etenemisestä (34). Taudin seurantaan ei ole käytettävissä kliinistä arviota luotettavampia biomarkkereita. Toisaalta esimerkiksi korean vaikeus ei sovi taudin etenemisen mittariksi.

Hoito

Huntingtonin tautiin perehtyneen lääkärin on syytä hoitaa ja seurata sitä. Taudin kulkuun vaikuttavaa hoitoa ei ole käytettävissä. Lupaavimmat hoitotutkimukset perustuvat geeninvaimennukseen, ja loppuvuodesta 2017 ilmoitettiin, että aivo-selkäydinnesteeseen ruiskutettavasta oligonukleotidihoidosta oli saatu erittäin lupaavia tuloksia ensimmäisen ja toisen vaiheen monikansallisessa tutkimuksessa. Nykyinen lääkehoito on oireenmukaista ja tutkimusnäyttö sen tehosta vähäistä (36). Käsitteimme oireenmukaisen lääkehoidon suuntaviivoja hiljattain julkaistussa tutkimusraportissamme Huntingtonin taudin lääkehoidosta Suomessa (37).

Fysio-, toiminta- ja puheterapia ovat Huntingtonin taudin perushoitoja, ja vaikka tutkimustietoa niiden tehosta on vähän, suosittelevat asiantuntijat moniammatillista ryhmätyötä taudin hoidossa (36). Kaatumisriskiä voidaan arvioida, ja sen vähentäminen fysioterapialla ja liikkumisen apuvälineillä on mahdollista. Tämä on tärkeää, kun otetaan huomioon Huntingtonin tautia sairastavien suurentunut riski saada kovakalvonalainen verenvuoto (38). Fysioterapian toteutuksen tueksi on laadittu kliininen hoitosuositus (39). Ravitsemusneuvonta ja ruoan saannista huolehtiminen voivat ehkäistä painon menetystä (40).

Lopuksi

Huntingtonin tauti on monimuotoinen ja heikentää merkittävästi sekä potilaan että läheisten elämänlaatua. Taudin harvinaisuus ja kliinisen kuvan yksilöllinen vaihtelu ovat haaste terveydenhuoltojärjestelmällemme. Taudin hoito on vaativaa ja edellyttää moniammatillisuutta. Tutkimustietoa kaivataan erityisesti taudin etenemiseen vaikuttavista spesifisistä hoidoista, ja tutkimus onkin lisääntynyt voimakkaasti. Jo geenivirheen löytämisessä hyödynnettiin useiden tutkimusryhmien yhteistyötä kilpailuasetelman sijaan, ja ala on edennyt kohti yhä suurempia kansainvälisiä yhteistyöhankkeita. Viimeisimpänä ponnistuksena tutkijat ovat yhdistäneet voimansa maailmanlaajuisesti kerätessään tutkittavia Enroll-HD-rekisteriin, jossa on jo yli 17 000 tutkittavaa 19 eri maasta. Rekisterin tiedot julkistetaan kaikkien Huntingtonin tauti -tutkijoiden käytettäväksi (www.enroll-hd.org). ■

JUSSI O. T. SIPILÄ, LT, VTK, dosentti, neurologian vs. ylilääkäri

Neurologian klinikka, Siun sote, Pohjois-Karjalan keskussairaala
Neurologian oppiaine, kliininen laitos, Turun yliopisto
Neurotoimialue, TYKS

VALTTERI KAASINEN, LT, dosentti, neurologian erikoislääkäri

Neurologian oppiaine, kliininen laitos, Turun yliopisto
Neurotoimialue, TYKS

MARJA HIETALA, LT, dosentti, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri

Kliininen genetiikka, TYKS

MARKKU PÄIVÄRINTA, LL (väit.), neurologian ylilääkäri

Visby Lasarett, Visby, Ruotsi

KARI MAJAMAA, LKT, neurologian professori ja ylilääkäri
Neurotieteen tutkimusyksikkö, neurologia, Oulun yliopisto
Neurologian, ihotautien ja geriatrian vastuualue, OYS

SIDONNAISUUDET

Jussi Sipilä: Luento-/asiantuntijapalkkio (Pfizer, Merck, Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, Boehringer-Ingelheim), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Abbvie, Nordic Lundbeck, Novartis, Merck Serono, Sanquin, Medtronic, Orion), muut sidonnaisuudet (Orion osakkeet, Rinnekoti-säätiö)

Valtteri Kaasinen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Orion Pharma, GE Healthcare, Teva, Abbvie, NordicInfu Care AB, Medtronic), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (NordicInfu Care AB)

Marja Hietala: Ei sidonnaisuuksia

Markku Päivärinta: Luento-/asiantuntijapalkkio (Lundbeck, Orion Pharma)

Kari Majamaa: Luento-/asiantuntijapalkkio (Genzyme), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (TEVA, MSD, Orion Pharma)

VASTUUTOIMITTAJA

Perttu Lindsberg

KIRJALLISUUTTA

1. Sipilä JOT. Huntington's disease in Finland. Epidemiologic, genetic and clinical studies. Väitöskirja. Turun yliopisto 2017. www.utupub.fi/handle/10024/130981.
2. Thompson JC, Harris J, Sollom AC, ym. Longitudinal evaluation of neuropsychiatric symptoms in Huntington's disease. *J Neuropsych Clin Neurosci* 2012;24:53–60.
3. Rosenblatt A. Neuropsychiatry of Huntington's disease. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9:191–7.
4. Ribai P, Nguyen K, Hahn-Barma V, ym. Psychiatric and cognitive difficulties as indicators of juvenile Huntington disease onset in 29 patients. *Arch Neurol* 2007;64:813–9.
5. Chuo YP, Hou PH, Chan CH, ym. Juvenile Huntington's disease presenting as difficult-to-treat seizure and the first episode of psychosis. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2012.02.008.
6. Cloud LJ, Rosenblatt A, Margolis RL, ym. Seizures in juvenile Huntington's disease: frequency and characterization in a multicenter cohort. *Mov Disord* 2012;27:1797–800.
7. Nance MA. Genetic testing of children at risk for Huntington's disease. US Huntington disease genetic testing group. *Neurology* 1997;49:1048–53.
8. Koutsis G, Karadima G, Kladi A, ym. The challenge of juvenile Huntington disease: to test or not to test. *Neurology* 2013;80:990–6.
9. Almqvist EW, Elterman DS, MacLeod PM, ym. High incidence rate and absent family histories in one quarter of patients newly diagnosed with Huntington disease in British Columbia. *Clin Genet* 2001;60:198–205.
10. Koutsis G, Karadima G, Kladi A, ym. Late-onset Huntington's disease: diagnostic and prognostic considerations. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:726–30.
11. Sipilä JOT, Kauko T, Päiväranta M, ym. Comparison of mid-age onset and late-onset Huntington's disease in Finnish patients. *J Neurol* 2017;264:2095–100.
12. Reuter I, Hu MTM, Andrews TC, ym. Late onset levodopa responsive Huntington's disease with minimal chorea masquerading as Parkinson plus syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:238–41.
13. Sipilä JOT, Hietala M, Siitonen A, ym. Epidemiology of Huntington's disease in Finland. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:46–9.
14. Wexler NS, Lorimer J, Porter J, ym. Venezuelan kindreds reveal that genetic and environmental factors modulate Huntington's disease age of onset. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:3498–503.
15. Lee JK, Conrad AL, Epping E, ym. Effect of trinucleotide repeats in the Huntington's gene on intelligence. *EBioMedicine* 2018;31:47–53.
16. Labbadia J, Morimoto RI. Huntington's disease: underlying molecular mechanisms and emerging concepts. *Trends Biochem Sci* 2013;38:378–85.
17. Cattaneo E, Zuccato C, Tartari M. Normal Huntingtin function: an alternative approach to Huntington's disease. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:919–30.
18. Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol* 2011;10:83–98.
19. Pillai JA, Hansen LA, Masliah E, ym. Clinical severity of Huntington's disease does not always correlate with neuropathologic stage. *Mov Disord* 2012;27:1099–103.
20. Waldvogel HJ, Kima EH, Thuc DCV, ym. New perspectives on the neuropathology in Huntington's disease in the human brain and its relation to symptom variation. *J Huntingtons Dis* 2012;1:143–53.
21. Pringsheim T, Wiltshire K, Day L, ym. The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2012;27:1083–91.
22. Warby SC, Visscher H, Collins JA, ym. HTT haplotypes contribute to differences in Huntington disease prevalence between Europe and East Asia. *Eur J Hum Genet* 2011;19:561–6.
23. Rawlins MD, Wexler NS, Wexler AR, ym. The prevalence of Huntington's disease. *Neuroepidemiology* 2016;46:144–53.
24. Gilling M, Budtz-Jørgensen E, Boonen SE, ym. The Danish HD Registry—a nationwide family registry of HD families in Denmark. *Clin Genet* 2017;92:338–41.
25. Roos AK, Wiklund L, Laurell K. Discrepancy in prevalence of Huntington's disease in two Swedish regions. *Acta Neurol Scand* 2017;136:511–5.
26. Saugstad L, Odegård O. Huntington's chorea in Norway. *Psychol Med* 1986;16:39–48.
27. Palo J, Somer H, Ikonen E, ym. Prevalence of Huntington's disease in Finland. *Lancet* 1987;8562:805–6.
28. Sveinsson Ó, Halldórsson S, Olafsson E. An unusually low prevalence of Huntington's disease in Iceland. *Eur Neurol* 2012;68:48–51.
29. Ross CA, Aylward EH, Wild EJ, ym. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nat Rev Neurol* 2014;10:204–16.
30. Reilmann R, Leavitt BR, Ross CA. Diagnostic criteria for Huntington's disease based on natural history. *Mov Disord* 2014;29:1335–41.
31. Craufurd D, MacLeod R, Frontali M, ym. Diagnostic genetic testing for Huntington's disease. *Pract Neurol* 2015;15:80–4.
32. Schneider SA, Bird T. Huntington's disease, Huntington's disease look-alikes, and benign hereditary chorea: what's new? *Mov Dis Clin Pract* 2016. DOI: 10.1002/mdc3.12312.
33. MacLeod R, Tibben A, Frontali M, ym. Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease. *Clin Genet* 2013;83:221–31.
34. Keum JW, Shin A, Gillis T, ym. The HTT CAG-expansion mutation determines age at death but not disease duration in Huntington disease. *Am J Hum Genet* 2016;98:287–98.
35. Dorsey ER, Beck CA, Darwin K, ym. Natural history of Huntington disease. *JAMA Neurology* 2013;70:1520–30.
36. Zielonka D, Mielcarek M, Landwehrmeyer GB. Update on Huntington's disease: advances in care and emerging therapeutic options. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:169–78.
37. Sipilä JOT, Kaasinen V, Majamaa K. Aikuisiällä alkaneen Huntingtonin taudin lääkehoito Suomessa. *Suom Lääkäri* 2018;73:1669–75.
38. Sipilä JOT, Posti JP, Majamaa K. Chronic subdural hematomas in Finnish patients with Huntington's disease. *Acta Neurochir (Wien)* 2016;158:1487–90.
39. Quinn L, Busse M. Physiotherapy clinical guidelines for Huntington's disease. *Neurodegener Dis Manage* 2012;2:21–31.
40. Gil Polo C, Cubo Delgado E, Mateos Cachorro A, ym. Energy balance in Huntington's disease. *Ann Nutr Metab* 2015; 67:267–73.

Laajempi kirjallisuusluettelo internetoheisaineistona.

SUMMARY

Huntington's disease

Huntington's disease (HD) is an autosomally dominantly inherited lethal neurodegenerative disease. It is caused by an elongated CAG tract in the phylogenetically ancient HTT gene that has many interaction partners and tasks in the cell. HD is most prevalent among populations of Caucasian descent, but in Finland it is rarer (2.12/100 000) than in caucasian populations. The disease is characterized by a triad of motor, cognitive and behavioral signs and symptoms. Juvenile onset HD differs from the adult-onset disease in many respects. Disease modifying therapy is not available and studies about symptomatic treatment are scarce.

Susanna Sihvonen ja Marja Pertovaara

Reumasairaudet raskauden aikana

Perhesuunnittelu on keskeistä reumasairauksia sairastaville naisille. Suunniteltujen raskauksien ennuste on useimmiten hyvä. Raskauden suotuisan kulun ja äidin terveyden kannalta olennaisinta on hyvä sairauden hoitotasapaino ennen raskautta ja sen aikana. Ennen raskautta, raskauden ja imetyksen aikana hoidon tulisi olla riittävä pitämään sairaus inaktiivisena ja olla samalla lapselle turvallinen. Nivelreumassa oireet usein helpottuvat raskauden aikana, mutta spondyloartriiteissa rankaoireiden helpottuminen on harvinaisempaa. Systeemisistä sidekudossairauksista erityisesti systeemiseen lupus erythematosukseen (SLE) voi liittyä raskaudenaikaisia riskejä. Raskauden ennuste on yleensä hyvä, mikäli raskaus käynnistyy SLE:n oltua vähintään kuuden kuukauden ajan rauhallisessa vaiheessa. Raskauden suunnittelu ja riskien kartoitus on erityisen tärkeää SLE-nefriitin sairastaneilla, SSA/SSB-vasta-ainepositiivisilla ja fosfolipidivasta-aineoireyhtymässä.

Tulehdukselliset reumasairaudet ja erityisesti systeemiset sidekudossairaudet esiintyvät tyypillisesti naisilla, ja niihin sairastutaan usein nuorena. Näin ollen perhesuunnitteluun liittyvät asiat koskettavat useimpia potilaita. Reumasairaudet ovat nykyään hyvin harvoin este raskauksille, ja raskaudet sujuvat pääosin ongelmitta. Kaikkien reumasairauksia sairastavien potilaiden raskauksien tulisi olla suunniteltuja, koska lääkettä voidaan joutua muuttamaan ennen raskautta sikiölle turvallisesti.

Raskauksien tulisi olla suunniteltuja

Koska raskauksien tulisi olla suunniteltuja, niihin liittyvistä asioista kerrotaan kaikille fertiilikäisille reumasairauteen sairastuville naisille heti diagnoosin vahvistuttua. Potilasta ohjataan raskauden suunnittelussa ja ehkäisyyn valinnassa. Luotettava ehkäisy on välttämätöntä kaikilla potilailla, jos käytössä on raskauden kannalta sopimaton lääkitys (**TAULUKOT 1-3**). Reumasairauksia sairastavat voivat SLE-potilaita lukuun ottamatta käyttää kaikkia tavanomaisia ehkäisy-
muotoja. Turhia pelkoja lääkettä kohtaan pyritään myös hälventämään. Turvallisten lääkkeiden turhaa tauottamista ei suositella edes remissiossa, koska sairauden mahdollinen akti-

voituminen voi vaikeuttaa hedelmöitymistä ja vaikuttaa haitallisesti raskauden kulkuun sekä äidin terveyteen. Kun raskaus on ajankohtainen, arvioidaan sairauden vaikutus raskauden kulkuun, raskauden mahdolliset vaikutukset sairauteen ja tarvittava seuranta ja lääkitys yksilöllisesti. Koska osaan käytetyistä reumalääkkeistä kuitenkin liittyy sikiön kehityshäiriön riski, täytyy lääkemutoksia tehdä hyvissä ajoin raskaussuunnitelmien tultua ajankohtaiseksi. Luotettavaa ehkäisyä jatketaan lääkkeen lopettamisen jälkeen suositeltu varoaika ennen raskauden yritystä (**TAULUKOT 1-3**) (1).

Lääkitystä voidaan joutua muuttamaan raskauden vuoksi

TAULUKOISSA 1-3 (1) on esitetty tarvittavat reumalääkkeiden tautukset raskauden ja imetyksen aikana. Synteettisten reumalääkkeiden suosituksissa ei ole tapahtunut suuria muutoksia. Biologisten lääkkeiden käyttökokemuksen lisääntyessä suositukset ovat muuttuneet erityisesti TNF-alfan salpaajien käytön suhteen. Niitä voidaan käyttää raskauden toteamiseen asti ja valmisteesta riippuen tarvittaessa raskauden aikana, mikäli se on äidin sairauden kannalta tarpeellista (2,3). Muiden biologisten lääkkeiden käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi

TAULUKKO 1. Tavanomaisten reumalääkkeiden käyttö raskauden ja imetyksen aikana (1*).

Lääke	Raskaus	Imetys
ASA, NSAID, Parasetamoli		
ASA (100 mg)	Voi käyttää	Voi käyttää
NSAID	Voi käyttää ¹	Voi käyttää ¹
COX-2:n estäjät	Kielletty	Ei suositella
Parasetamoli	Voi käyttää	Voi käyttää
Glukokortikoidit		
Prednisoloni, metyyliiprednisoloni	Voi käyttää ²	Voi käyttää ²
Synteettiset reumalääkkeet		
Klorokiinivalmisteet	Voi käyttää	Voi käyttää
Aurotiomalaatti	Lopetetaan, kun raskaus todetaan	Voi käyttää
Sulfasalatsiini	Voi käyttää (2 g/pv) ³	Voi käyttää
Solunsalpaajat		
Atsatiopriini	Voi käyttää (2 mg/kg/pv)	Voi käyttää
Leflunomidi	Lopetettava 2 v ennen raskautta ⁴	Kielletty
Metotreksaatti	Lopetettava 3 kk ennen raskautta ³	Kielletty
Mykofenolaatti	Lopetettava 6 vk ennen raskautta	Kielletty
Siklosporiini	Voi käyttää	Voi käyttää ⁵
Syklofosfamidi	Lopetettava 3 kk ennen raskautta	Kielletty

¹Toistuvaa käyttöä vältettävä raskautta suunniteltaessa ja 28. raskausviikon jälkeen. Raskauden ja imetyksen aikana suositellaan lyhytvaikutteisten valmisteiden käyttöä. Indometasiinia ei suositella käytettäväksi raskauden ja imetyksen aikana.

²Raskauden aikana suositellaan käyttämään pienintä mahdollista annosta sairauden aktiivisuuden mukaan. Imetyksessä suositellaan 4 tunnin taukoa lääkkeenoton jälkeen, jos prednisolonin annos on yli 20 mg.

³Raskautta suunnitteleville suositellaan foolihappolisää 1 mg vuorokaudessa. Metotreksaatin lopetuksen jälkeen ja sulfasalatsiinin käyttäjille suositellaan foolihappolisän jatkamista ensimmäisen raskauskolmanneksen loppuun saakka.

⁴Lääkepitoisuutta voidaan vähentää 11 vrk:n kolestyrymiinihoidolla (8 g x 3). Lääkepitoisuus kontrolloidaan hoidon jälkeen 2 kertaa 2 vk:n välein. Raskaus on mahdollinen 2 kk poistolääkityksestä.

⁵Yksittäistapauksissa äidin lääkitys on aiheuttanut terapeuttisen lääkepitoisuuden lapsessa. Lääkehoito ei ole este imettämiselle, mutta lapsen munuaistoiminnan seuranta on suositeltavaa. Haittoja epäiltäessä voidaan määrittää lääkepitoisuus.

ASA = asetyylisalisyylihappo, NSAID = tulehduskipulääke, COX-2 = syklo-oksigenaasi-2

* Terveyskylän reumataloon tehty suositus pohjautuu EULAR:n (2) ja BSR:n (3) suosituksiin pienin muutoksin.

kokemusta, joten lääketauotukset toteutetaan valmistajan suositusten mukaisesti. Mikäli TNF-alfan salpaajia on käytetty raskauden aikana, se tulee huomioida lapsen rokotuksissa. Altistuminen TNF-alfan salpaajille raskauden puolivälin jälkeen voi heikentää vastasyntyneen lapsen immuunivastetta, ja siksi eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antamista tulee siirtää myöhemmäksi (**TAULUKKO 2**) (1,2).

Nivelreuma

Raskauden vaikutukset nivelreumaan. Nivelreuman aktiivisuus heikkenee usein raskauden aikana ja aktivoituu synnytyksen jälkeen.

Seronegatiivista nivelreumaa sairastavilla potilailla oireiden rauhoittuminen näyttää olevan yleisempää kuin seroposiivisilla (4). Oireiden helpottuminen alkaa heti ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ja jatkuu raskauden loppuun saakka. Nykyisiä hoitomahdollisuuksia tehottomampien hoitojen aikana tehdyissä tutkimuksissa muutos oli merkittävämpi; jopa lähes 90 % potilaista raportoi oireiden helpottumisesta raskauden aikana (5). Tuoreemmassa etenevässä tutkimuksessa vain 48 %:lla potilaista todettiin nivelreuman aktiivisuuden vähentyneen raskauden aikana standardoituilla mittareilla arvioiden, ja heistäkin 50 %:lla todettiin aktiivinen sairaus raskauden lopussa (6). Synnytyksen jälkeen sairauden aktivoi-

tuminen tapahtuu noin 40–60 %:lla potilaista (5,6).

Nykypäivän tehokkaan lääkityksen ansiosta nivelreuman aktiivisuus on vähäistä ennen raskautta. Lääkemuutokset pikemmin johtavat sairauden aktivoitumiseen, kun joudutaan luopumaan tehokkaista lääkkeistä, kuten metotreksaatista tai biologisista lääkkeistä (7). Koska sairaus aktivoituu usein myös synnytyksen jälkeen, ei ole suositeltavaa lopettaa turvallista lääkitystä kokonaan raskauden alkaessa. Raskaudenaikainen lääkitys vähentää oireita (7) ja voi lieventää raskauden jälkeen tapahtuvaa aktivoitumista ja parantaa raskauden ennustetta (8).

Nivelreuman vaikutukset raskauteen. Nivelreumapotilaiden raskaus etenee useimmiten normaalisti, ja seuranta voi tapahtua tavanomaiseen tapaan neuvolassa. Raskauksiin ei liity yleensä huomattavia riskejä muihin raskausna oleviin naisiin verrattuna. Kuitenkin nivelreuman aktiivisuus raskauden aikana tai suuret glukokortikoidiannokset voivat vaikuttaa lapsen kokoon ja altistaa ennenaikaisuuteen ja lisätä keisarileikkaustarvetta (8).

Spondyloartriitit

Spondyloartriitteihin luetaan selkärankareuma, nivelpsoriaasi, reaktiivinen artriitti, juveniili spondyloartriitti ja kroonisiin suolistotulehdussairauksiin liittyvät artriitit. Spondyloartriitteihin liittyvät niveltulehdukset voivat rauhoittua raskauden aikana, kuten nivelreumassa (9). Rankaoireiden helpottuminen on harvinaisempaa. Useimmissa tutkimuksissa rangan oireilu on ollut hankalimmillaan toisen raskauskolmanneksen aikana, jolloin oireita todettiin 25–45 %:lla tutkituista (7,10). Synnytyksen jälkeen suurella osalla (60–80 %:lla) oireet aktivoituvat (9).

Tuoreessa norjalaisessa etenevässä rekisteritutkimuksessa aksiaalista spondyloartriittia sairastavilla naisilla sairaus ei ollut kovin aktiivinen ennen raskautta ja pysyi stabiilina raskauden aikana ja vuoden ajan raskauden jälkeen tehokkaan lääkityksen ansiosta (10). Mikäli lääkitystä kevennetään, esimerkiksi tauottamalla TNF-alfan salpaaja, oireiden aktivoitumisen riski kasvaa (7). Turvallisen reumalääkkeen

Ydinasiat

- ▶ Reumasairaudet ovat nykyään hyvin harvoin este raskauksille, ja raskaudet sujuvat pääosin ongelmitta.
- ▶ Raskauden todennäköisyyden ja suotuisan kulun kannalta olennaisinta on hyvä sairauden hoitotasapaino ennen raskautta ja raskauden aikana.
- ▶ Niveltulehdusoireet voivat rauhoittua raskauden aikana, mutta spondyloartriiteissa rankaoireiden helpottuminen on harvinaisempaa.
- ▶ Raskauden suunnittelu on erityisen tärkeää SLE-nefriitin sairastaneilla, SSA/SSB-vasta-ainepositiivisilla diagnoosista riippumatta, fosfolipidivasta-aineoireyhtymässä ja systeemistä skleroosia sairastavilla.

kuten sulfasalatsiinin tauottaminen raskauden vuoksi ei siis ole mielekäästä spondyloartriittipotilaille.

Spondyloartriittia sairastavien raskauksiin ei useimmiten liity erityisiä riskejä terveiden naisten raskauksiin verrattaessa, ja tavanomainen neuvolaseuranta raskauden aikana riittää.

Juveniili reuma

Lapsuuden reumasairaus voi säilyä aktiivisena aikuisuuteen. Useimmiten niveloireet rauhoittuvat raskauden aikana kuten nivelreumassa ja voivat aktivoitua synnytyksen jälkeen (11). Useimmiten raskaudet sujuvat hyvin, mutta tutkimuksia tästä on vähän. Tuoreessa ruotsalaisessa rekisteritutkimuksessa todettiin viitteitä lisääntyneestä ennenaikaisuudesta, pre-eklampsiasta ja sikiön kasvun hidastumisesta ja keisarileikkausten suuremmasta tarpeesta (12).

SLE

SLE:hen liittyy lisääntynyt riski keskenmenoihin, sikiökuolemiin, sikiön kasvun hidastumiseen ja ennenaikaiseen synnytykseen. Myös verenpaineen nousu, pre-eklampsia tai eklampsia

TAULUKKO 2. TNF-alfan estäjien käyttö raskauden ja imetyksen aikana (1*).

Lääke	Raskaus	Imetys
TNF-alfan estäjät		
Adalimumabi	Lopetetaan, kun raskaus todetaan. Tarvittaessa voi käyttää 20. raskausviikolle ¹	Voi käyttää
Etanersepti	Lopetetaan, kun raskaus todetaan. Tarvittaessa voi käyttää 32. raskausviikolle ¹	Voi käyttää
Golimumabi	Lopetetaan, kun raskaus todetaan ^{1,2}	Ei suositella
Infliksiami	Lopetetaan, kun raskaus todetaan. Tarvittaessa voi käyttää 20. raskausviikolle ¹	Voi käyttää
Sertolitsumabi	Lopetetaan, kun raskaus todetaan. Tarvittaessa voi käyttää koko raskauden ajan ¹	Voi käyttää

¹ Eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antamista vastasyntyneelle tulisi välttää 12 kuukauden ikään saakka, mikäli lääkettä on käytetty raskauden aikana, ja erityisesti jos käyttöä on tapahtunut raskauden puolivälin jälkeen. Lapsen lääkepitoisuuden mittaaminen voi olla aiheellista. Sertolitsumabin kohdalla istukkaläpäisevyys on hyvin vähäistä, eikä lääkkeen raskaudenaikaista käyttöä pidetä esteenä lapsen rokottamiselle.

² Koska golimumabin käytöstä raskauden aikana ei ole kokemusta, eikä sen erittymisestä äidinmaitoon ole tutkittua tietoa, tulee sen käyttöä välttää, mikäli on muita vaihtoehtoja.

*Terveyskylän reumataloon tehty suositus pohjautuu EULAR:n (2) ja BSR:n (3) suosituksiin pienin muutoksin.

sekä tromboottiset tapahtumat voivat komplisoida SLE:tä sairastavan potilaan raskautta (13,14).

SLE-potilaan raskauden suunnittelu. Raskauteen liittyvien riskien takia SLE-potilaiden raskaudet on syytä suunnitella etukäteen. Jos SLE on ollut rauhallinen kuuden kuukauden ajan ennen hedelmöitystä, raskauden ennuste on yleensä hyvä (15,16). Jos SLE kuitenkin aktivoituu raskausaikana, on raskaudenaikainen pahenemisvaihe hoidettava aktiivisesti ja viivytyksettä (17).

EULAR:n (European League Against Rheumatism) tuoreessa suosituksessa painotetaan, että riskien kartoitus ja autovasta-aineprofiilin määrittäminen (DNA-vasta-aineet, SSA- ja SSB-vasta-aineet, fosfolipidivasta-aineet mukaan lukien IgG- ja IgM-luokan kardioliipinivasta-aineet, beeta-2-glykoproteiinivasta-aineet ja lupusantikoagulantti) ovat keskeisiä SLE-potilaan raskauden suunnittelukäynnillä. Arvioidaan, onko merkkejä aktiivisesta SLE:stä, erityisesti tieto nykyisestä tai aiemmin sairastetusta SLE-nefriitistä on tärkeä. Aikaisempien raskauksien kulku, aikaisempien verisuonitukosten ja kohonneen verenpaineen esiintyminen sekä käytössä olevat lääkkeet kartoitetaan (17). Teratogeeniset lääkkeet on lopetettava jo raskauden suunnitteluvaiheessa (varoaajat **TAULUKKOISSA 1 ja 3**) ja

siirryttävä sallittuihin, raskauden kannalta turvallisiin lääkityksiin (**TAULUKKO 1**).

SLE:n pahenemisvaiheen esto ja hoito. Nykykäsitys on, että SLE-potilaalta ei tule lopettaa hydroksiklorokiinilääkitystä raskauden käynnistyttyä, sillä lopettaminen voi aktivoida sairauden (17–19). SLE:n pahenemisvaiheen estossa ja hoidossa sallittuja lääkkeitä raskausaikana ovat hydroksiklorokiini, glukokortikoidit, atsatiopriini, siklosporiini ja takrolimuusi. Kohtalaiset ja vaikeat pahenemisvaiheet hoidetaan suuriannoksella glukokortikoidilla, steroidipulssihoidolla, suonensisäisellä immunoglobuliinilla tai plasmafereesillä. Belimumabin käytön riskeistä raskaudessa ei ole riittävää tietoa, eikä sitä pidä käyttää (17).

SLE-potilaan raskauden seuranta. Riski-raskauksien ennustetta parantaa äidin ja sikiön tarkka seuranta. SLE-potilaan raskauden seurannassa olennaista on äidin sairauden aktiivisuuden arviointi, sairauden pahenemisvaiheiden havaitseminen sekä munuaisten toiminnan, DNA-vasta-ainepitoisuuksien ja komplementtipitoisuuksien (C3 ja C4) seuranta (17). Komplementtipitoisuudet suurenevät normaalisti raskauden aikana, ja oleellista onkin niiden muutokset; pienenevät komplementtipitoisuudet viittaavat SLE:n aktivoitumiseen (20–21). Pre-eklampsian erottaminen

SLE-nefriitistä on tärkeää, sillä pre-eklampsian hoito on synnytys, kun taas SLE-nefriitin aktivoituessa tarvitaan immunosuppressiivista lääkitystä. Monitorointi obstetristen riskitilanteiden havaitsemiseksi on oleellinen osa SLE-potilaan raskauden seuranta (17).

SLE ja fosfolipidivasta-aineet. Fosfolipidivasta-aineoireyhtymä on systeeminen autoimmuunihäiriö, jossa esiintyy valtimo- tai laskimotukoksia tai raskauskomplikaatioita ja toistetuksi positiivisia fosfolipidivasta-aineita yli 12 viikon välein tutkittuna. Se esiintyy joko primaarisena (yli 50 %:ssa tapauksista) tai sekundaarisena esimerkiksi muille autoimmuunisairauksille (22,23). Positiivinen lupusantikoagulantti todetaan 20–30 %:lla ja kardioliipiinivasta-aineita 30–40 %:lla SLE-potilaista (16).

Pieniannoksista (100 mg/vrk) asetyylisalisyylihappoa (ASA) voidaan käyttää raskausaikana, jos SLE:hen liittyy pre-eklampsian riski (positiiviset fosfolipidivasta-aineet tai SLE-nefriitti). ASAn ja pienimolekyylisen hepariinin yhdistelmähoitoa profylaktisella annoksella käytetään niillä potilailla, joilla on SLE:hen liittyvä tai primaarinen fosfolipidivasta-aineoireyhtymä (vasta-aineiden lisäksi myös kliinisiä oireita mutta ei tromboosia) ja hoitoannoksella, jos anamneesissa on tromboosi (16,17,23). Valikoituille SLE-potilaille, joilla on refraktaarinen obstetrinen fosfolipidivasta-aineoireyhtymä, voidaan harkita myös prednisolonia ensimmäisellä raskauskolmanneksella (17,24), hydroksiklorokiinia (17,25), suonensisäistä immunoglobuliinia tai plasmafereesia (17). Synnytyksen jälkeen käytetään pienimolekyylistä hepariinia profylaktisin annoksin tilanteen mukaan yhden tai kuuden viikon ajan (16,17,23).

SLE ja raskauden ehkäisy. Raskauden ehkäisy on tärkeää erityisesti SLE:n aktiivivaiheessa, tai kun käytössä on teratogeenisiä lääkkeitä. Ehkäisymenetelmän valinnassa on otettava huomioon sekä yleiset riskitekijät kuten verenpaine, lihavuus ja tupakointi että sairautteen liittyvät riskitekijät eli SLE:n aktiivisuus ja tromboosiriski.

Kohdusisäinen ehkäisy (IUD) sopii SLE-potilaille, jos sen käytölle ei ole gynekologisia vasta-aiheita. EULAR:n suosituksen mukaan kuparikierukka sopii kaikille, mutta hormoni-

kierukka sopii vain, jos sen hyötyjen katsotaan voittavan tromboosiriskin (17). Yhdistelmäehkäisytabletit ja vain progesteronia sisältävät ehkäisytabletit ovat turvallisia inaktiivisessa ja stabiilissa SLE:ssä, jos ei todeta fosfolipidivasta-aineita. Sen sijaan SLE:tä sairastaville naisille, joilla fosfolipidivasta-aineet ovat positiiviset, ei suositella yhdistelmäehkäisyvalmisteita (17).

Sjögrenin oireyhtymä

Sjögrenin oireyhtymä ja raskaus. Sjögrenin oireyhtymän ilmaantuvuus on suurimmillaan perimenopausaalisesti, mutta sitä esiintyy myös nuorilla. Pienissä tapaus-verrokkitutkimuksissa on todettu, että Sjögrenin oireyhtymää sairastavan raskauteen voi liittyä pieni syntymäpaino, korkea äidin ikä tai keisarileikkauksen tarve useammin kuin verrokkien raskauteen (26).

SSA- tai SSB-vasta-aineet ja atrioventrikulaarinen blokki. Keskeinen raskausriski Sjögrenin oireyhtymässä on 1–2 %:ssa SSA- tai SSB-vasta-ainepositiivisten äitien raskauksista esiintyvä sikiön synnynnäinen sydämen johtoratahäiriö (atrioventrikulaarinen blokki). Se kehittyy tavallisimmin 18.–24. raskausviikon aikana mutta voi kehittyä myös myöhemmin. Näihin vasta-aineisiin liittyvä neonataalilupus voi ilmetä myös vastasyntyneen maksa-arvojen suurentumisena ja ihottumana, joka lievittyy kuuden kuukauden kuluttua synnytyksestä (27). Neonataalilupus voi olla ensimmäinen Sjögrenin oireyhtymän tai SLE:n ilmentymä.

SSA- ja SSB-vasta-aineet esiintyvät tyypillisesti Sjögrenin oireyhtymässä, mutta niitä saatetaan tavata myös muissa systeemisissä sidekudossairauksissa kuten SLE:ssä ja sekamuotoisessa sidekudossairaudessa (MCTD). Johtoratahäiriön tai vastasyntyneen lupusihottuman kehittymisen riski liittyy nimenomaan näihin auto-vasta-aineisiin eikä Sjögrenin oireyhtymään sinänsä (27).

SSA- tai SSB-vasta-ainepositiivisen äidin raskauden seuranta ja hoito. Jo kehittynyt AV-blokki on palautumaton tilanne. Sen ehkäisyä ajatellen tärkeintä on sikiön kaikukuvaus-seuranta raskausaikana ja lisäksi sikiön syke-taajuuden seuranta viikoittain raskausviikoilla 16–26 ja tarvittaessa pitempään. AV-blokin uu-

TAULUKKO 3. Muiden biologisten lääkkeiden ja kinaasiestäjien käyttö raskauden ja imetyksen aikana (1*).

Lääke	Raskaus	Imetys
Muut biologiset valmisteet		
Abatasepti	Lopetetaan 3 kk ennen raskautta ¹	Ei suositella ²
Anakinra	Lopetetaan 1 vk ennen raskautta ¹	Ei suositella ²
Belimumabi	Lopetetaan 4 kk ennen raskautta ¹	Ei suositella
Iksekitsumabi	Lopetetaan 10 vk ennen raskautta ¹	Ei suositella
Rituksimabi	Lopetetaan 6 kk ennen raskautta ¹	Ei suositella ²
Sarilumabi	Lopetetaan 3 kk ennen raskautta ¹	Ei suositella
Sekukinumabi	Lopetetaan 20 vk ennen raskautta ¹	Ei suositella
Tosilitsumabi	Lopetetaan 3 kk ennen raskautta ¹ . Tarvittaessa voi käyttää raskauden toteamiseen asti	Ei suositella ²
Ustekinumabi	Lopetetaan 15 vk ennen raskautta ¹	Ei suositella
Kinaasinestäjät		
Barisitinibi	Lopetetaan 1 vk ennen raskautta ¹	Ei suositella
Tofasitinibi	Lopetetaan 4 vk ennen raskautta ¹	Ei suositella
Muut		
Apremilasti	Lopetettava 4 vk ennen raskautta	Ei suositella

¹ Biologisten ja muiden uusien lääkkeiden osalta ohjeet voivat muuttua. Päivitetyt ohjeet ovat saatavissa Hyksin valtakunnallisesta teratologisesta tietopalvelusta, puh: 09 4717 6500 arkisin klo 9–12.

² Imetystä ei suositella lääkityksen aikana. Mikäli lääkkeen käyttö on välttämätöntä, se ei ole ehdoton este imetykselle.

*Terveyskylän reumataloon tehty suositus pohjautuu EULAR:n (2) ja BSR:n (3) suosituksiin pienin muutoksin.

siutumista seuraavien raskauksien yhteydessä on yritetty estää antamalla äidille deksametasonia (erityisesti jos raskauden 16.–24. viikkojen aikana on viitteitä myokardiitista) tai käyttämällä sympatomimeettejä, in utero tahdistusta tai plasmafereesia (27). Suonensisäinen immunoglobuliinihoito annostuksella 400 mg/kg joka kolmas viikko 12.–24. raskausviikoilla ei estänyt AV-blokin kehittymistä avoimissa etenevissä tutkimuksissa (27).

Rekisteriaineistoihin perustuvissa kahdessa takautuvassa SSA- tai SSB-vasta-ainepositiivisten äitien lapsia koskevassa tapaus-verrokkitutkimuksessa on todettu, että hydroksiklorokiinin käyttö vähensi synnyynnäisen AV-blokin ja sen uusiutumisen riskiä (28,29). Hydroksiklorokiinista synnyynnäisen AV-blokin estossa SSA-vasta-ainepositiivisilla äideillä on käynnissä etenevä tutkimus.

Systeminen skleroosi ja raskaus

Systeminen skleroosi ja raskauden suunnittelu. Systeminen skleroosi on harvinainen sairaus, joka puhkeaa yleensä fertiili-ian jälkeen

eli raskaussuunnitelmat tämän reumasairauden yhteydessä eivät kovin usein tule ajankohtaisiksi. Systemisessä skleroosissa raskauden on hyvä olla suunniteltu ja käynnistetty sairauden vakaassa vaiheessa. Raskauden seurannassa tarvitaan moniammatillista tiimiä (30,31).

Keskenmenojen, ennenaikaisen synnytyksen ja sikiön kasvun hidastumisen riski on lisääntynyt systeemistä skleroosia sairastavan raskaudessa (32). Lievässä tai rajoittuneessa systeemisen skleroosin muodossa ei yleensä ole esteitä raskaudelle. Sairauden paheneminen raskauden aikana on mahdollista. Diffuusia systeemistä skleroosia sairastavan potilaan raskaustoiveiden yhteydessä on aiheellista kartoittaa elinkohtaisesti sairauden levinneisyys ja vaikeus (30). Raskaus on vasta-aiheinen, jos esiintyy vaikeita sisäelinmanifestaatioita, kuten vaikea kardiomyopatia (ejektiofraktio alle 30 %), pulmonaalihypertensio, vaikea restriktiivinen keuhkosairaus (nopea vitaalikapasiteetti alle 50 %) tai munuaisten vaikea vajaatoiminta (30). Vakavin uhka raskausaikana on renaalinen sklerodermakriisi, jonka riskiä raskaus sinänsä ei kuitenkaan lisää.

Systeemistä skleroosia sairastavan potilaan hoidossa voidaan raskausaikana tarvittaessa käyttää pieniannoksista glukokortikoidia, hydroksiklorokiiniä tai suonensisäistä immuunoglobuliinihoitoa (33). Refluksioireiden hoitoon voidaan käyttää protonipumpun estäjiä tai H₂-reseptorinsalpaajia ja verenpaineen sekä Raynaud'n oireyhtymän hoitoon kalsiuminsalpaajia (33).

Muut systeemiset sidekudossairaudet

Tutkimustietoa MCTD:stä tai inflammatorisista myosiiteista raskauden aikana on vähän, mikä kuvastaa näiden sairauksien harvinaisuutta. Ennenaikaisuutta ja sikiön kasvun hidastumista on todettu pienissä potilassarjoissa, mutta useimmiten raskaudet ovat olleet komplisoitumattomia (34–36). MCTD:ssä äidin sairauden aktiivisuus raskausaikana on yleensä lievä (35,36).

Synnytys ja imetys

Reumasairaudet eivät vaikuta yleensä synnytystapaan. Ennen suunniteltua alatiesynnytystä arvioidaan lonkkien ja lantion liikkuvuus. Lonkkien vaikea liikerajoitus tai tekonivelet

voivat edellyttää keisarileikkausta. Mikäli systeeminen glukokortikoidi on ollut käytössä pitkään, tarvitaan hydrokortisonilisä synnytyksen käynnistyessä.

Osa reumalääkkeistä ei voida käyttää imeytyksen aikana (TAULUKKO 1-3), jolloin tarvittaessa turvaudutaan glukokortikoidivalmisteisiin paikallishoitoina tai systeemisesti (1–3).

Lopuksi

Reumapotilaiden raskauden ennuste on nykypäivänä hyvä modernin lääkityksen ja hyvän hoitotasapainon ansiosta. Raskauden tullessa ajankohtaiseksi hoito räätälöidään yksilöllisesti potilasta kuunnellen. Tavoitteena on hyvän hoitotasapainon säilyttäminen raskaudesta huolimatta. Uusien biologisten hoitojen suhteen suositukset voivat tulevaisuudessa muuttua käyttökokemuksen karttuessa.

Myös systeemisiä sidekudossairauksia sairastavien potilaiden raskauksien ennuste on huomattavasti parantunut viime vuosikymmeninä. Näiden potilaiden raskauksiin liittyy kuitenkin erityisongelmia, joiden takia raskauden suunnittelu on erityisen tärkeää ja raskaudenaikaisen seurannan ja hoidon on hyvä tapahtua yliopistollisessa tai keskussairaalassa moniammatillista lähestymistapaa käyttäen. ■

SUSANNA SIHVONEN, LT, sisä- ja reumatautien erikoislääkäri
Tays, Sisätautien vastuualue, Reumakeskus

MARJA PERTOVAARA, dosentti, LT, sisä- ja reumatautien erikoislääkäri
Tays, Sisätautien vastuualue, Reumakeskus

SIDONNAISUUDET

Susanna Sihvonen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Roche, UCB), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Novartis, UCB, Abbvie)
Marja Pertovaara: Ei sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Niina Matikainen

SUMMARY

Rheumatic diseases in pregnancy

Family planning and pregnancy are important issues for patients with rheumatic diseases. Planned pregnancies are mostly successful. Adequate disease control before and during pregnancy is crucial to ensure the best fetal and maternal health. Treatment before and during pregnancy and lactation should aim to prevent or suppress disease activity in the mother and not to expose the fetus to any harm. The symptoms of rheumatoid arthritis often improve during pregnancy, but the activity of spondyloarthritis decreases less often. Of the patients with systemic connective tissue diseases, those with SLE may have an increased risk of pregnancy complications. Therefore, pregnancies should be planned, particularly in patients with a history of lupus nephritis, in patients with positive anti-SSA and/or anti-SSB antibodies and in those with positive antiphospholipid antibodies.

KIRJALLISUUTTA

1. Suositus reumalääkkeiden käytöstä raskauden ja imetyksen aikana. www.terveyskyla.fi/reumatolo/ammattilaiselle.
2. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, ym. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795–810.
3. Flint J, Panchal S, Hurrell A, ym. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding – Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1693–7.
4. de Man Y, Bakker-Jonges I, Goorbergh C, ym. Women with rheumatoid arthritis negative for anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. *Ann Rheum Dis* 2010;69:420–3.
5. Hench PS. The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic (infectious rheumatoid) arthritis, fibrositis, and intermittent hydrarthrosis. *Mayo Clin Proc* 1938;13:161–7.
6. de Man Y, Dolhan R, van de Geijn F, ym. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum* 2008;59:1241–8.
7. Van den Brand S, Zbinden A, Baeten D, ym. Risk for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2017;19:64.
8. de Man Y, Hazes J, van der Heide H, ym. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum* 2009;60:3196–206.
9. Ostensen M, Ostensen H. Ankylosing spondylitis – the female aspect. *J Rheumatol* 1998;25:120–4.
10. Ursin K, Lydersen S, Skomsvoll J, ym. Disease activity during and after pregnancy in women with axial spondyloarthritis: a prospective multicentre study. *Rheumatology* 2018. DOI: 10.1093/rheumatology/key047.
11. Ursin K, Lydersen S, Skomsvoll J, ym. Disease activity of juvenile idiopathic arthritis during and after pregnancy: a prospective multicenter study. *J Rheumatol* 2018;45:257–65.
12. Ramaeus K, Johansson K, Askling J, ym. Juvenile onset arthritis and pregnancy outcome: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1809–14.
13. Lateef A, Petri M. Systemic Lupus Erythematosus and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 2017;43:215–26.
14. Marder W, Littlejohn EA, Somers EC. Pregnancy and autoimmune connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30:63–80.
15. Ostensen M, Cetin I. Autoimmune connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2015;29:658–70.
16. Julkunen H. Systeeminen lupus erythematosus. *Duodecim* 2012;128:51–61.
17. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, ym. EULAR recommendations for women’s health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017;76:476–85.
18. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006;54:3640–7.
19. Bermas BL, Kim SC, Huybrechts K, ym. Trends in use of hydroxychloroquine during pregnancy in systemic lupus erythematosus patients from 2001 to 2015. *Lupus* 2018. DOI: 10.1177/0961203317749046.
20. Vuorela P, Joutsu-Korhonen L, Tiippana-Kinnunen T, Hotakainen K. Raskauden aikaiset muutokset laboratoriotuloksissa. *Suom Lääkäril* 2009;64:1127–33.
21. Kim MY, Guerra MM, Kaplowitz E, ym. Complement activation predicts adverse pregnancy outcome in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 2018;77:549–55.
22. Espinosa G, Cervera, R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:586–96.
23. Lassila R, Kaaja R. Tromboottinen ja raskausennustetta heikentävä fosfolipidivasta-aineoireyhtymä. *Duodecim* 2018; 134:545–52.
24. Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, ym. First trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood* 2011;117:6948–51.
25. Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, ym. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: data from a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev* 2015;14:498–502.
26. Hussein SZ, Jacobsson LTH, Lindquist PG, ym. Pregnancy and fetal outcome in women with primary Sjögren’s syndrome compared with women in the general population: a nested case-control study. *Rheumatology* 2011;50:1612–7.
27. Brito-Zeron P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, ym. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:301–12.
28. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, ym. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1827–30.
29. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, ym. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012;126:76–82.
30. Lidar M, Langevitz P. Pregnancy issues in scleroderma. *Autoimmun Rev* 2012;11:A515–9.
31. Tuomikoski P, Tiitinen A. Systeemiset sidekudossairaudet, hedelmällisyys ja raskaus. *Suom Lääkäril* 2016;71:2112–7.
32. Taraborelli M, Ramoni V, Brucato A, ym. Brief report: successful pregnancies but a higher risk of preterm births in patients with systemic sclerosis: an Italian multicenter study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1970–7.
33. Miniati I, Guiducci S, Mecacci F, ym. Pregnancy in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(Suppl 3):iii16–8.
34. Di Martino SJ. Myositis and pregnancy. Kirjassa: Bermas BL, Sammaritano LR, toim. Contraception and pregnancy in patients with rheumatic diseases. New York: Springer 2014, s. 185–97.
35. Chung L, Flyckt RL, Colon I, ym. Outcome of pregnancies complicated by systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Lupus* 2006;15:595–9.
36. Lundberg I, Hedfors E. Pregnancy outcome in patients with high titer ant-RNP antibodies. A retrospective study of 40 pregnancies. *J Rheumatol* 1991;18:359–62.

Ville Leinonen, Antti Junkkari, Tuomas Rauramaa, Juha E. Jääskeläinen, Ritva Vanninen, Sakari Savolainen, Mikko Hiltunen, Anne M. Remes ja Anne M. Koivisto

Normaalipaineisen hydrokefaluksen kliininen kuva, diagnostiset tutkimukset ja hoito

Akuutti hydrokefalus on kaikenikäisille henkeä uhkaava tila. Mikäli epäillään sunttiriippuvaisen potilaan suntin toimintahäiriötä, on pään tietokonetomografia (TT) tai magneettikuvaus tehtävä viipymättä ja tarvittaessa konsultoitava päivystävää neurokirurgista yksikköä välittömästi. Normaalipaineinen hydrokefalus on harvoin päivystyksellinen ongelma, mutta tauti on selkeästi etenevä ja hoidon viivästyminen heikentää ennustetta. Tuoreet tutkimukset avaavat idiopaattisen normaalipaineisen hydrokefaluksen etiologiaa, patofysiologisia mekanismeja ja ennustetta. Aivo-selkäydinnestesuntti voi merkittävästi lievittää valikoitujen potilaiden oireita, erityisesti liikkumisvaikeuksia mutta myös inkontinenssia ja tiedonkäsittelyn ongelmia. Suntista huolimatta tauti pyrkii vuosien myötä etenemään, mikä korostaa seurannan merkitystä. Idiopaattista normaalipaineista hydrokefalusta sairastavilla potilailla ilmenee usein myös samanaikaista verisuoniperäistä kognitiivista heikentymistä, Alzheimerin tautia tai muita aivorappeumasairauksia, jotka on myös diagnosoitava ja hoidettava.

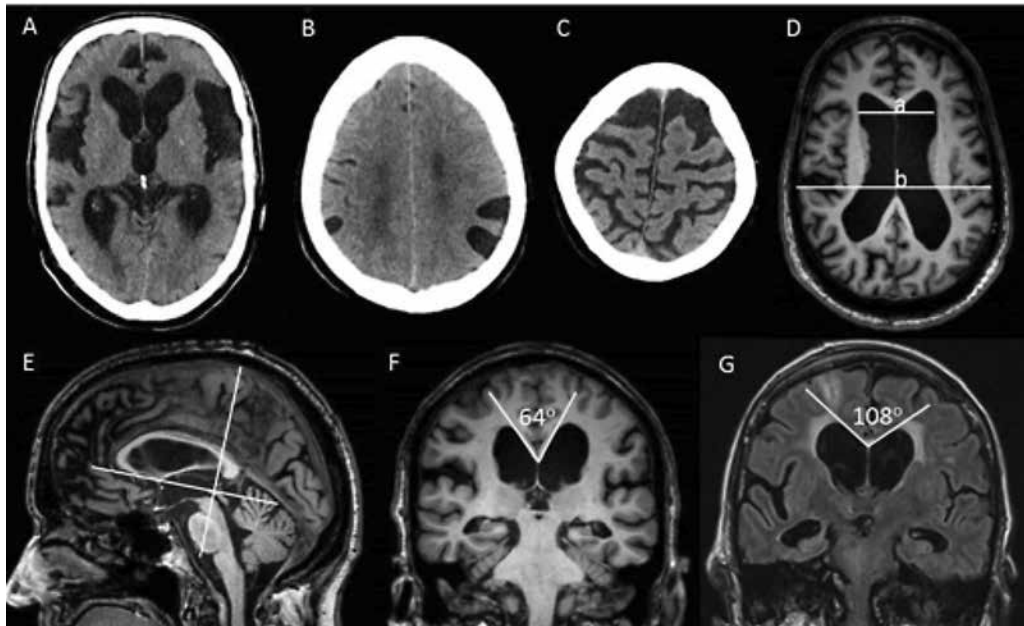
Neurokirurgi Salomón Hakim kuvasi 1960-luvulla kolmella potilaalla normaalipaineisen hydrokefaluksen (NPH) oiretriadin ja sen yhteyden laajentuneisiin aivokammioihin (1). Aivo-selkäydinnesteen painetaso ei välttämättä ole täysin normaali, mutta NPH on terminä jäänyt kuvaamaan kroonista hydrokefalusta erotuksena akuutista aivo-selkäydinnestekierron häiriöstä.

Akuutin hydrokefaluksen klassiset oireet eli päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu sekä mahdolliset näköhäiriöt johtuvat kohonneesta kallonsisäisestä paineesta, joka hoitamattomana lopulta aiheuttaa tajuttomuuden ja kuoleman aivoherniaation seurauksena. Kroonisen hydrokefaluksen oireet kehittyvät yleensä hitaasti, ovat erilaiset kuin akuutin, ja aivopaine voi olla normaalirajoissa.

Kliinisesti merkittävä on myös luokittelu obstruktiivisen (aivokammioiden sisäinen tai välinen virtauseste) ja ahtaumattoman (aivo-selkäydinnesteen virtaus aivokammioiden välillä on esteetöntä, poistumiseste on kammiojärjestelmän ulkopuolella) hydrokefaluksen välillä.

Obstruktiivisen hydrokefaluksen yhteydessä lannepisto on ehdottoman vasta-aiheinen ja suntin sijaan hoito on aina ensisijaisesti tukoksen aukaisu tai ohittaminen (kuten kolmannen aivokammion pohjan puhkaisu). Ahtaumattomaan hydrokefalukseen ei toistaiseksi ole muuta hoitoa kuin suntti.

NPH luokitellaan sekundaariseksi, mikäli potilaalla on aiemmin ollut selkeä aivosairaus, kuten lukinkalvonalainen verenvuoto, vaikea aivovamma, bakteerimeningiitti, ventrikuliitti, tai kallonsisäinen leikkaus (2). Perusterveydenhuollossa ja kuntoutusyksiköissä tulee tiedostaa sekundaarisen hydrokefaluksen riski, jos potilaan kuntoutuminen pysähtyy tai hän alkaa vastoin odotuksia taantua. Sunttiriippuvaisen hydrokefaluksen riski esimerkiksi lukinkalvonalaisen verenvuodon jälkeen on noin 15 % (3). Sekundaarisen hydrokefaluksen yhteydessä akuutin (korkeapaineisen) ja NPH-tyyppisen taudin raja voi olla liukuva ja määrittetty lähinnä oirekuvan perusteella. Samoin voi olla vaikea erotella, johtuuko aivokammioiden laajeneminen NPH:sta vai aivojen rappeumasairauksista.



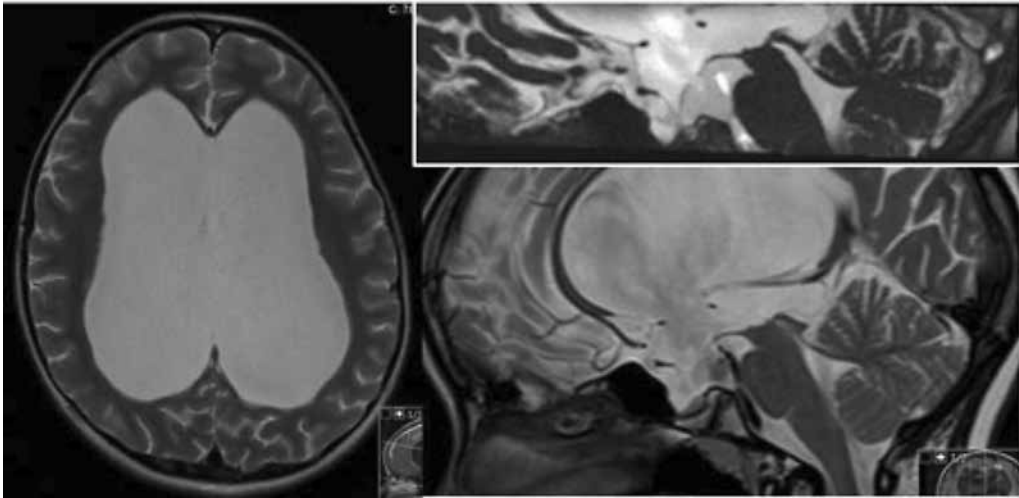
KUVA 1. A) Normaali-paineiselle hydrokefalukselle (NPH) tyypillisesti laajentuneet aivokammiot ja laajentuneet Sylviusen uurteet. TT-kuissa laajentuneita kortikaalisia aivo-selkäydinnestetilöitä ja tiivistyneet parasagittaaliset uurteet (B) erotuksena muille aivorappeumasairauksille tyypillisistä väljistä parasagittaalisista uurteista (C). D) Aivokammioiden laajentumista voidaan arvioida Evansin indeksillä, joka lasketaan jakamalla frontaalisten sivukammioiden suurin leveys (a) kallon sisäisen tilan suurimmalla leveydellä (b). Tällä potilaalla indeksi on noin 0,4. E–G) Aivokammioikulman mittaaminen magneettikuvassa. F) NPH:lle tyypillinen pienentynyt kulma.

Idiopaattisen NPH:n (iNPH) tarkkaa synty-mekanismia ei edelleenkaan tunneta, mutta ky-seessä on itsenäinen monitekijäinen tauti, johon liittyviä geneettisiä variantteja tutkitaan. Useita riskitekijöitä, kuten yleiset (aivo)verisuonitau-tien riskitekijät ja sukurasite, on jo tunnistettu (4–6). Yli puolella potilaista on kohonnut ve-renpaine, kolmasosalla tyypin 2 diabetes ja liha-vuutta (7). Toisaalta iNPH voi ilmaantua ilman tunnettuja riskitekijöitä. Väestön ikääntyessä iNPH:n esiintyvyys todennäköisesti lisääntyy, mutta jää nähtäväksi, väheneekö esiintyvyys edellä mainittuihin riskitekijöihin vaikuttamal-la. Yleisimpiä iNPH-potilaiden kuolinsyitä ovat sepelvaltimotauti ja aivoverenkiertohäiriöt (7).

Mitä ilmeisimmin iNPH:n ilmaantuvuus vaihtelee. Luotettavien lukujen määrittämi-nen on vaativaa, koska oireille on useita (usein yleisempiä) erotusdiagnostisia vaihtoehtoja ja radiologisia löydöksiä todetaan useammin kuin kliinistä tautia. Tauti lienee alidiagnosoitu, koska sunttihoitettuja on noin 1/100 000 vuosittain, mutta ilmaantuvuus väestötutki-

muksissa on noin 5/100 000 ja esiintyvyys muistiongelmiaisten vanhusten joukossa jopa 5 % (8,9). Aivokammioiden laajentuminen lie-nee todettavissa jo vuosia ennen kliinisiä oireita (10). Haaste on tunnistaa potilaat, jotka hyö-tyvät suntista, ja lisäksi jopa puolella potilaista sunttivaste heikentyy seurannassa joko NPH:n etenemisen tai muun aivorappeumasairauden vuoksi (11,12).

Alle 60-vuotiaiden iNPH on erittäin harvi-nainen. Etenkin nuoremmilta tulee sulkea pois sekundaarinen etiologia, ja mikäli aivokam-miot ovat poikkeuksellisen laajat, kyseessä on todennäköisesti aikuisten pitkäaikainen ventri-kulomegalia, LOVA-tauti (long-standing overt ventriculomegaly in adults) (13,14). Erotuk-sena tyypillisestä iNPH:sta aivokammiot ovat huomattavan laajat (KUVAT 1 ja 2). Oirekuvakin on vaihtelevampi lievästä huimauksesta aina akuuttiin päänsärkyyn. LOVA:n syynä voi olla esimerkiksi aivonesteviemäriin ahtauma, jon-ka ensisijainen hoito on, suntin sijaan, endo-skooppinen kolmannen aivokammion pohjan



KUVA 2. Aivonesteviemärin aiheuttama noin kymmenvuotiaan lapsen LOVA-tyyppinen hydrokefalus. Kolmannen aivokammion etuosan puhkaisun jälkeen päänsärky ja huimausoireet helpottuivat mutta aivokammioiden koko ei enää merkittävästi muuttunut.

LOVA = long-standing overt ventriculomegaly in adults

puhkaisu. Nimestään huolimatta LOVA-tyyppinen taudinkuva saatetaan todeta myös lapsilla (**KUVA 2**). Mikäli kyseessä on täysin oireeton magneettikuvauksen sattumalöydös aikuisella, ei neurokirurgista hoitoa nykykäsityksen mukaan tarvita.

Oirekuva

NPH:n tyypillisiä ensioireita ovat tasapaino- ja kävelyvaikeudet, joille kuvaavaa on tunne jalkojen tottelemattomuudesta (15,16). Jalat tuntuvat liimautuvan lattiaan, askel lyhenee ja kävelystä tulee leveäraiteista, joten kävelyn arvio onkin keskeinen osa kliinistä erotusdiagnostiikkaa (17). Lopulta potilas voi joutua täysin autettavaksi. Toinen tyyppioire on kognitiivinen heikentyminen, joka voi olla laaja-alaista ja käsittää tapahtumamuistin ja toiminnanohjauksen häiriöitä. Potilailla esiintyy myös psykomotorista hidastumista (18). Muistihäiriö ensioireena tai selkeästi pääasiallisena oireena viittaa yleensä muuhun muistisairauteen. Oiretriadin kolmas, usein myöhäisin oire on virtsainkontinenssi. Se alkaa tyypillisesti tihentyneenä virtsaamistarpeena tai pakkokarkailuna ja voi paheta lopulta täydelliseksi inkontinenssiksi. Ulosteinkontinenssiakin saattaa esiintyä (19).

NPH:n oirekuva on usein selvästi klassista oiretriadia laajempi ja sisältää muun muassa huimausta, päänsärkyä ja erilaisia psyykkisiä oireita (20). Neuropsykiatriset oireet, kuten masennus ja apatia, ovat varsin yleisiä oheisongelmia eivätkä välttämättä lieivitysunttihoiton myötä (20,21). Skitsofreniapotilaiden joukossa NPH saattaa olla yliedustettuna (22). Heillä oiretriadi voisi liittyä psykoosilääkehoitoon ja aivojen mahdolliseen rappeutumiseen. Mikäli oiretriadi ei lieivity psykoosilääkityksen vähentämisellä eikä sille löydy muuta ilmeistä syytä, aivojen magneettikuvaus ja neurologin konsultaatio voivat olla aiheellisia.

Kuvantaminen

Aivojen magneettikuvaus on diagnostiikan kulmakivi ja TT:hen verrattuna ylivoimainen, sillä se antaa paremman käsityksen myös erotusdiagnostisista sairauksista. NPH:hon viittaavia magneettikuvauslöydöksiä ovat aivokammioiden laajentuminen (Evansin indeksi > 0,3, **KUVA 1D**) (23) ja aivokammioikulman pieneneminen alle 90 astetta koronaalileikkeessä iso-aivojen takaliittimen (commissurae posterioris) kohdalla (**KUVA 1E** ja **F**) tai pieneneminen alle 123 astetta aivokurkiaisien keskikohdassa. Lisäksi

Ydinasiat

- ▶ Lievätkin tasapaino- tai kävelyvaikeudet, kognitiiviset ongelmat tai inkontinenssi voivat olla hydrokefalusoireita, jos niille ei ole muuta ilmeistä selitystä.
- ▶ Potilas lähetetään ensin neurologille tai geriatriille, sillä monet erotusdiagnostiset sairaudet ovat yleisempiä tai esiintyvät samaan aikaan kuin iNPH.
- ▶ Aivojen magneettikuvaus on diagnostiikan kulmakivi.
- ▶ Neurokirurgi asentaa suntin arvioituaan mahdolliset hyödyt riskejä suuremmiksi.
- ▶ Hoitopäätöksen tueksi käytettävistä ennusteellisista testeistä ei ole yksiselitteistä konsensusta.
- ▶ Hyvästäkin sunttihoitovasteesta huolimatta iNPH-potilaille suositellaan elinikäistä seuranta.
- ▶ Epäily suntin toimintahäiriöstä tai komplikaatiosta edellyttää TT:tä tai magneettikuvausta ja tarvittaessa neurokirurgin konsultointia.

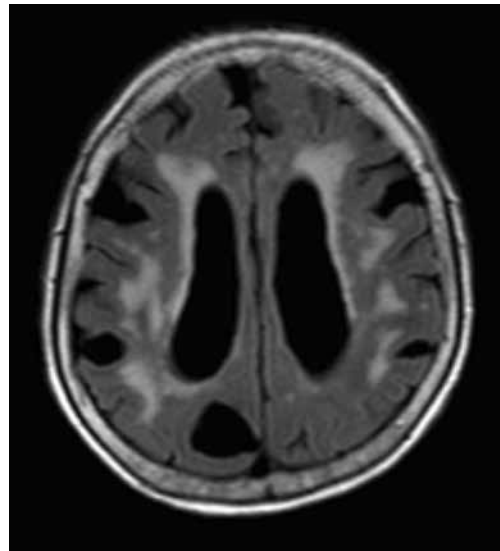
erotuksena muiden aivorappeumasairauksien aiheuttamasta aivojen atrofiasta parasagittaaliset uurteet ovat tiiviit suhteessa aivokammioiden kokoon (KUVAT 1A–C) (24–26).

Laajentuneet Sylviusen uurteet (disproportionately enlarged Sylvian fissures, DESH) ja muut yksittäiset laajentuneet kortikaaliset aivo-selkäydinnestetilat voivat aivoatrofian sijasta liittyä NPH:hon, kun parasagittaaliset uurteet ovat tiiviit (27,28). Kallonsisäisen paineen kohotessa kallonpohjan aivo-selkäydinnestetilat tyypillisesti pienentyvät, mutta NPH:n yhteydessä ne voivat laajentua (26). Jos kliininen kuva ja magneettikuvauslöydökset sopivat NPH:hon, eivät Alzheimerin tautiin viittaava hippokampusatrofia tai verisuoniperäiset rappeumamuutokset sulje pois mahdollisuutta hyötyä sunttihoidosta (26,29). Hydrokefaluksen yhteydessä aivojen sivukammioiden ohimolohkosarvet tyypillisesti laajentuvat ja

voivat antaa virheellisen kuvan hippokampuksen koosta (26). Aivokammioiden viereisten verisuoniperäisten rappeumamuutosten erottaminen hydrokefaluksen aiheuttamasta aivoturvotuksesta voi joskus olla hankalaa, etenkin pelkän TT:n perusteella (KUVA 3).

Diagnostiikan haasteet

NPH:n diagnoosi perustuu tyypilliseen oirekuvaan ja kuvantamislöydöksiin. Kansainvälisen hoitosuosituksen mukaan voidaan käyttää jaottelua epätodennäköiseen, mahdolliseen ja todennäköiseen NPH:hon (30). Oireiden lievittyminen aivo-selkäydinnesteen koepoiston myötä auttaa tunnistamaan sunttihoidosta hyötyviä NPH-potilaita mutta ei korvaa muuta erotusdiagnostiikkaa (TAULUKOT 1 ja 2). Aivo-selkäydinnesteen dynamiikan tutkiminen voi varmentaa diagnoosia ja helpottaa hoitovasteen ennustamista. Testien suorittamisesta ja tulkinasta ei kuitenkaan ole yksiselitteistä konsensusta, ja niiden negatiivinen ennustearvo on rajallinen, joten ne soveltuvat melko huonosti NPH:n poissulkemiseen. Täsmällisten hoitokriteereiden puuttuessa käytännöt vaihtelevat.



KUVA 3. Idiopaattista normaalipaineista hydrokefalusta (iNPH) sairastavan potilaan laaja-alaisia verisuoniperäiseen rappeumaan liittyviä Fazekas-luokan 3 muutoksia, jotka voidaan erottaa aivo-selkäydinnesteen aivokudokseen tiikumisestä aiheuttamista periventrikulaarisista harventumista, jotka painottuvat sivukammioiden etu- ja takasarviin.

TAULUKKO 1. Idiopaattista normaalipaineista hydrokefalusta (iNPH) sairastavan potilaan hoitopolku (44–46).

Yleislääkäri

Perustutkimukset, mukaan lukien CERAD-testi ja arjen toimintakyvyn ADCS-ADL-arviointi.

Lähete neurologille (tai geriatrialle mikäli potilas on yli 65-vuotias ja muistihäiriö pääasiallinen oire).

Huolellinen sukuanamneesi neurologisista ja psyykkisistä sairauksista ja oireista voi nopeuttaa oikeaan diagnoosiin pääsemistä ja auttaa tunnistamaan iNPH:n mahdollisimman varhaisessa vaiheessa.

Neurologi

Erotusdiagnoosi ja aivojen kuvantaminen, ensisijaisesti magneettikuvaus, joka sisältää sagittaalisuunnan T1-painotteiset kolmiulotteiset kuvat ja aksiaalisen T2-painotteisen ja FLAIR-sekvenssin.

Lähete neurokirurgille, mikäli muut oireita selittävät tekijät on suljettu pois, potilaan yleiskunto sallii yleisanestesian ja potilas on halukas mahdolliseen sunttihoitoon.

Neurokirurgi

Arvio sunttihoidon hyödyt ja riskit.

Tarvittaessa tarkentavat tutkimukset¹

Kävelynopeuden tai TUG (Timed "Up and Go") -testituloksen paraneminen vähintään 20 % aivo-selkäydinnesteen kertapoiston (tap-testi: kävelynopeus vähintään kymmenen metrin matkalla tai TUG-testi ennen lannepistoa, jossa otetaan 20–50 ml aivo-selkäydinnestettä ja vähintään tunti sen jälkeen) tai aivo-selkäydinnesteen pidempiaikaisen poiston jälkeen taikka aivo-selkäydinnestedyneamiikan tutkimus (infuusiotesti).

Sunttihoito

Ventrikuloperitoneaalinen, ventrikuloatriaalinen tai lumboperitoneaalinen suntti.

Ensisijaisesti säädettävä sunttiläppä, joka vähentää korjausleikkausten tarvetta ja saattaa parantaa hoitovastetta. Läppää voi säätää myös asiaan perehtynyt neurologi. Yliveto-oireet ovat melko yleisiä, ja toisaalta vuosien varrella hoitovaste usein heikkenee ja potilas saattaa hyötyä alkuvaihetta matalammasta paineasetuksesta.

Erotusdiagnoosin aivobiopsia aivokammioakatetrin punktiopaikasta suositeltava.

Potilaan seuranta

Neurologi, geriatri tai muistisairauksiin perehtynyt yleislääkäri.

CERAD-testiä suositellaan vuosittain.

Mikäli suntista ei ole apua tai oireet alkavat uudelleen vaikeutua, on syytä harkita pään kuvantamisen jälkeen läpän paineasetuksen laskemista tai suntin toiminnan testaamista (esimerkiksi infuusiotesti; "suntografiaa" ei epäluotettavuutensa vuoksi suositella).

iNPH-potilaan aivokammioiden koko ei useinkaan pienene suntin myötä, joten sen perusteella ei välttämättä voida arvioida suntin toimivuutta.

Muut neurodegeneratiiviset oheissairaudet on pyrittävä tunnistamaan mahdollisimman varhain ja hoidettava hoitosuosituksen mukaisesti.

¹Positiivinen testituloks ennustaa suntista hyötymistä, jota negatiivinenkaan tulos ei sulje täysin pois

TAULUKKO 2. Idiopaattisen normaalipaineisen hydrokefaluksen (iNPH) erotusdiagnoosi.

Muut muistisairaudet kuten Alzheimerin tauti, verisuoni-peräinen kognitiivinen heikentyminen, otsa-ohimolohkorappeumat, monijärjestelmäsurkastuma.

Muistiongelmia ensimmäisenä ja pääasiallisena oireena viittaa yleensä muuhun kuin iNPH:hon.

iNPH voi olla osa sekamuotoista dementiaa, ja jotkut potilaat saattavat ainakin lyhytaikaisesti hyötyä suntista huolimatta samanaikaisesta muusta muistisairaudesta.

Laajentuneet Sylviusuksen uurteet voivat viitata aivoatrofian sijasta NPH:hon, mikäli parasagittaaliset uurteet ovat tiiviit.

Spinaalisten oosi ja spinaalinen kasvain

Koko selkärangan magneettikuvaus

Urologiset ja gynekologiset syyt inkontinenssin taustalla

Muut hydrokefaaliset syyt

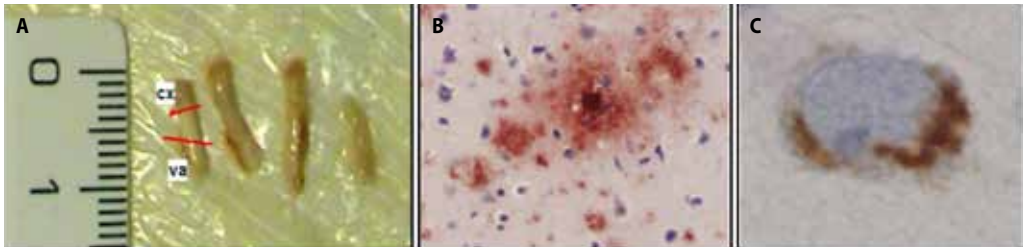
LOVA ja aivonesteviemäriin ahtauma (endoskopia ensisijainen hoito)

LOVA = long-standing overt ventriculomegaly in adults

Hoito

Ainoa tehokkaaksi todettu NPH:n hoito on aivo-selkäydinnestesuntti, josta huolellisesti valituista potilaista jopa neljä viidestä hyötyy merkittävästi (31). Kävelynvaikeudet lievittyvät yleensä eniten, ja parhaimmillaan vuodepotilaskin voi kuntoutua omatoimisesti liikkuvaksi. Virtsainkontinenssi voi parantua lähes täysin. Jos kognitiiviset ongelmat eivät ole liian vaikeita tai johdu muusta aivorappeumasairaudesta, ne voivat korjaantua merkittävästi, ja toipuminen saattaa edistyä usean kuukauden ajan sunttileikkauksen jälkeen (18). Valitettavasti vuosien kuluessa oireisto usein vaikeutuu uudelleen. Hoitovaste on sitä parempi, mitä varhaisemmassa vaiheessa aivo-selkäydinnestesuntti asetetaan. Mitä pidemmälle oireet ovat edenneet, sitä heikommaksi potilaiden tilanne keskimäärin jää (32). Haaste on seuloa suntista merkittävästi hyötyvät NPH-potilaat ja samalla arvioida hoidon riskit.

Tärkein suntin asettamiseen liittyvä riski on usein iäkkään potilaan aivoverenvuoto, joka voi vakavimmillaan johtaa kuolemaan (33). Erityisessä riskissä ovat potilaat, jotka tarvitsevat jatkuvaa antikoagulaatiohoitoa esimerkiksi sydämen tekoläpän vuoksi. Suntti-infektion,



KUVA 4. Diagnostinen aivobiopsia (A) sunttikatettrin punktiokohdasta, josta voidaan rutiinimaisesti tehdä esimerkiksi hematoxyliini-eosiinivärjäys, Alzheimerin taudin riskiin liittyvät beeta-amyloidi- (B) ja tau-värjäykset (C) sekä yleiseen aivorappeumaan liittyvä p62- ja otsa-ohimolohkorappeumapoikkeavuuteen liittyvä TDP-43-värjäys.

TDP-43 = TAR-deoksiribonukleinihappoon sitoutuva 43 kilodaltonin kokoinen proteiini

esimerkiksi meningiitin, ventrikuliitin tai peritoniitin, riski on keskimäärin 2–5 % (34). Suntti-infektio edellyttää kontaminoituneen laitteen poistoa. Krooninen kovakalvonalainen verenpurkauma on melko yleinen komplikaatio, joka kuitenkin yleensä korjaantuu sunttiläpän paineasetusten säädöllä ja jonka riskiä voidaan vähentää sopivalla läppävalinnalla (35). Teknologian kehittyessä muun muassa integroitujen paineantureiden myötä hoitotulokset saattavat edelleen parantua (36).

NPH:n sunttihoiton riskit voivat olla hyötyjä suuremmat, mikä korostaa potilasvalinnan tärkeyttä. NPH-diagnoosia varmentavien testien, kuten aivo-selkäydinnesteen koepoiston, aivo-selkäydinnestepaineen mittauksen aivokammioista tai spinaalikanavasta sekä aivo-selkäydinnestekierron dynamiikkaa tutkivan infuusiotestin, positiivinen ennustearvo on kohtalaisen hyvä. Toisaalta negatiivinen testitulos missään näistä testeistä ei täysin sulje pois suntista hyötymisen mahdollisuutta. Paras ennustearvo lienee pitkäkestoisella, 3–5 päivän mittaisella aivo-selkäydinnesteen poistotestillä, mutta se on myös työläin (15,37). Käytännöllisintä on aloittaa likvorin kertapoistolla (taptesti), ja jos tulos on epäselvä, siirtyä sitten työlämpiin testeihin.

Ennuste ja seuranta

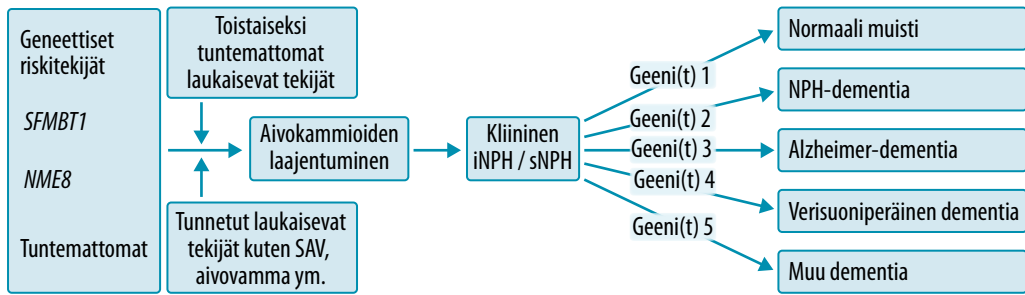
Sunttivasteesta huolimatta iNPH on aivoja rappeuttava etenevä sairaus, johon ei ole parantavaa hoitoa. Suntti voi kuitenkin lievittää oireistoa jopa vuosien ajan, parantaa oleellisesti elämänlaatua ja vähentää avun tarvetta. Toi-

saalta potilas voi kokea, että vaikka suntista on hyötyä, elämänlaatu ei parane, todennäköisesti muiden sairauksien tai toimintakykyä rajoittavien tekijöiden vuoksi (21). Pelkkä iNPH:kin aiheuttaa kognitiivista heikentymistä ja voi johtaa dementoitumiseen. Alzheimerin tauti ja verisuoniperäinen kognitiivinen heikentyminen ovat kuitenkin varsin yleisiä oheissairauksia. Ne voivat osaltaan selittää muistiongelmien etenemistä, kun tiedonkäsittelyn vaikeudet lisääntyvät hoidosta huolimatta enemmän kuin liikkumisvaikeus (11).

Hoitovasteen arvioissa ja seurannassa on kiinnitettävä huomio iNPH:n oirekokonaisuuteen. Jos vaste sunttihoitoon on liikkumisen osalta selkeä mutta kognitiivisten oireiden osalta vaatimaton tai jos liikkumiskyky säilyy mutta muistivaikeus etenee, on todennäköisesti kyseessä samanaikainen muu aivorappeumasairaus, esimerkiksi Alzheimerin tauti, joka on myös hoidettava asianmukaisesti. Erotusdiag-



KUVA 5. Lapsen aivokammiot ennen suntin asettamista ja kaksi vuotta sen jälkeen. Asianmukainen ja riittävän varhainen hoito turvaa osaltaan keskushermoston normaalin kehityksen.



KUVA 6. Normaali-paineisen hydrokefaluksen (NPH) oletettu patofysiologinen kaskadi (41).

iNPH = idiopaattinen NPH, sNPH = sekundaarinen NPH

nostikassa voivat auttaa kliinisen kuvan ja tiedonkäsittelyä kuvaavan testin (CERAD, usein erotusdiagnostiikassa vaaditaan myös neuropsykologinen tutkimus) lisäksi pieni aivokuori-biopsia sunttileikkauksen yhteydessä otettuna tai aivo-selkäydinnesteen Alzheimerin taudin merkkiaineiden tutkiminen (KUVA 4) (4,38).

Kun otetaan huomioon, että motoristen ongelmien lisäksi lähes kaikilla iNPH-potilailla on lievempiä tai vaikeampia kognitiivisia ongelmia ja että sunttihoidosta hyötyneistä lähes puolet dementoituu viiden vuoden seurannassa, suositetaan iNPH-sunttipotilaiden säännöllistä seuranta (11). Asiantuntijalääkärin tulisi seurata potilaita muistipoliklinikassa (TAULUKKO 1). Kyse ei ole kuitenkaan kovin suuresta potilasryhmästä, sillä esimerkiksi Kysin erityisvastuualueella asetetaan noin 50 sunttia vuosittain, ja iNPH:n lisäksi potilailla esiintyy usein muita neurodegeneratiivisia sairauksia, joiden tunnistaminen voi olla vaativaa. Toisin kuin akuutin hydrokefaluksen yhteydessä ja pienillä lapsilla, aivokammio koko ei useinkaan sunttihoidon myötä pienene, vaikka oireet lievitäisivätkin, sillä aivojen komplianssi voi olla jo peruuttamattomasti heikentynyt (KUVA 5). Tämän perusteella ei siis voida välttämättä päätellä, toimiiko suntti vai ei, vaan suntin toiminta voidaan varmistaa esimerkiksi infuusiotestillä (39).

Patofysiologia

NPH:n oletettu patofysiologinen kaskadi esitetään KUVASSA 6. Idiopaattisen NPH:n spesifiseen etiologiaan viittaa se, että noin 15 %:lla

potilaista esiintyy suvussa iNPH:ta tai siihen selkeästi viittaavia oireita ja että tautia esiintyy esimerkiksi identtisillä kaksosilla (6). Japanissa löydetty SFMBT1-geenin toistojaksovariaatio on toistettu suomalaisessa ja norjalaisessa potilasjoukossa (40).

Omassa tutkimuksessamme olemme sekvensoineet tunnetut Alzheimerin taudin riskigeenit, ja niistä NME8-geenin alleelinen variaatio näyttäisi liittyvän iNPH:hon. NME8 voi vaikuttaa värekarvojen toimintaan, ja SFMBT1 ilmenee aivokammioiden seinämissä ja suonipunoksissa (plexus chorioideus) (41). Niiden toiminnan häiriöt saattavat selittää iNPH-potilaiden aivo-selkäydinnestekierron häiriintymistä.

Alzheimerin taudin neuropatologisia muutoksia, etenkin beeta-amyloidin kertymiä, todetaan jopa 50 %:ssa iNPH-potilaiden aivokuori-biopsioista (4). Beeta-amyloidikertymät, etenkin yhdessä fosfo-taun kanssa, ennustavat samanaikaista tai erotusdiagnostista Alzheimerin tautia (4). Toisaalta iNPH saattaa vaikuttaa beeta-amyloidiaineenvaihduntaan, mikä saattaisi selittää Alzheimerin taudin esiintyvyyttä iNPH-potilailla (42). Aivojen glianestekierron häiriö saattaa vaikuttaa iNPH:n syntyyn (43).

Lopuksi

Neurologisen diagnoosin täsmentämiseksi ja iNPH:hon liittyvien neurobiologisten muutosten selvittämiseksi olisi tärkeää tehdä menehtyneille iNPH-potilaille neuropatologisia ruumiinavauksia. Näissä tulisi tehdä systemaattinen aivonäytekeräys, myös aivokalvoilta. Aivobiopsia suntin asettamisen yhteydessä on

muiden mahdollisten samanaikaisten aivorap-
peumasairauksien kannalta ainutlaatuinen tut-
kimusikkuna. Diagnostiset aivobiopsiat tukisi-
vat ainutlaatuisesti biologisesti kohdennettujen
hoitojen kliinisiä tutkimuksia.

Neuropatologisten muutosten kuten beeta-
amyloidikertymien perusteella voidaan valita
juuri oikeat potilaat lääkemolekyyliden testaa-

miseen. Hydrokefaluspotilaiden seurantaa sekä
hoidon kehittämistä ja laadunvarmistamista
varten Suomeen tulisi perustaa Ruotsin ja Bri-
tannian mallin mukaisesti kansallisesti koordi-
noitu hydrokefalusrekisteri. Erityisen tärkeää
olisi, että suntiläpän tyyppi ja sen paineasetuk-
set olisivat potilaan ja hoitavien lääkärin tar-
kastettavissa myös seurannan kuluessa. ■

VILLE LEINONEN, LT, professori, osastonylilääkäri

OYS, neurokirurgia
MRC Oulu
Neurotieteen tutkimusyksikkö, neurokirurgia,
Oulun yliopisto
KYS, neurokeskus, neurokirurgia
Kliininen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio

ANTTI JUNKKARI, LT, erikoistuva lääkäri

KYS, neurokeskus, neurokirurgia

TUOMAS RAURAMAA, LT, erikoislääkäri, yliopistonlehtori

KYS, kuvantamiskeskus, patologia
Kliininen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio

JUHA E. JÄÄSKELÄINEN, LKT, professori, ylilääkäri

KYS, neurokeskus, neurokirurgia
Kliininen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio

RITVA VANNINEN, LT, professori, ylilääkäri

KYS, kuvantamiskeskus, radiologia
Kliininen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio

SAKARI SAVOLAINEN, LT, dosentti, osastonylilääkäri

KYS, neurokeskus, neurokirurgia

MIKKO HILTUNEN, FT, professori

Biolääketieteen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio

ANNE M. REMES, LT, professori, dekaani

Neurotieteen tutkimusyksikkö, neurologia, Oulun yliopisto
OYS, neurologia
MRC Oulu

ANNE M. KOIVISTO, LT, ma. professori, ylilääkäri

KYS, neurokeskus, neurologia
Kliininen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio

SIDONNAISUUDET

Ville Leinonen: Apuraha (Janssen R&D, NeuroVision Imaging LLC),
luento-/asiantuntijapalkkio (BBraun Aesculap), korvaukset koulutus-
ja kongressikuluista (BBraun Aesculap, ZimmerBiomet), muut
sidonnaisuudet (Mediscus Oy osakeomistus)

Antti Junkkari: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Orion)

Tuomas Rauramaa: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (MSD)

Juha E. Jääskeläinen: Ei sidonnaisuuksia

Ritva Vanninen: Ei sidonnaisuuksia

Sakari Savolainen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista
(BBraun Finland)

Mikko Hiltunen: Apuraha (Orion Oyj), luento-/asiantuntijapalkkio
(Orion oyj)

Anne Remes: Ei sidonnaisuuksia

Anne Koivisto: Apuraha (Novartis), luento-/asiantuntijapalkkio
(Allergan, Nutricia), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche,
Nutricia)

VASTUUTOIMITTAJA

Perttu Lindsberg

SUMMARY**Normal pressure hydrocephalus (NPH) – clinical characteristics, diagnosis and treatment**

Acute hydrocephalus is a life-threatening emergency. Primary diagnosis and suspected shunt malfunction require immediate CT or MR imaging and neurosurgical consultation. Normal pressure hydrocephalus (NPH) is a chronic degenerative disease but requires prompt diagnosis and treatment due to its progressive nature. Recent studies indicate apparent specific disease mechanisms of idiopathic NPH including potential genetic risk factors. CSF shunt may significantly improve gait, urinary incontinence and cognitive symptoms in selected patients. It is noteworthy that iNPH seems to progress frequently despite of shunt, emphasizing the need for active follow-up. Recognition and appropriate treatment of potential comorbid neurodegenerative diseases like vascular dementia and Alzheimer's disease are needed in case of cognitive deterioration.

KIRJALLISUUTTA

- Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci* 1965;2:307–27.
- Daou B, Klinge P, Tjoumakaris S, ym. Revisiting secondary normal pressure hydrocephalus: does it exist? A review. *Neurosurg Focus* 2016;41:E6.
- Adams H, Ban VS, Leinonen V, ym. Risk of shunting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a collaborative study and initiation of a consortium. *Stroke* 2016;47:2488–96.
- Leinonen V, Koivisto AM, Savolainen S, ym. Post-mortem findings in 10 patients with presumed normal-pressure hydrocephalus and review of the literature. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012;38:72–86.
- Israelsson H, Carlberg B, Wikkelsö C, ym. Vascular risk factors in INPH: a prospective case-control study (the INPH-CRASH study). *Neurology* 2017;88:577–85.
- Huovinen J, Kastinen S, Komulainen S, ym. Familial idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci* 2016;368:11–8.
- Pyykkö OT. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a study of epidemiology, genetics, and cerebrospinal fluid. *Väitöskirja. Itä-Suomen yliopisto* 2016. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-61-2060-7>.
- Kuriyama N, Miyajima M, Nakajima M, ym. Nationwide hospital-based survey of idiopathic normal pressure hydrocephalus in Japan: epidemiological and clinical characteristics. *Brain Behav* 2017;7:e00635.
- Sundström N, Malm J, Laurell K, ym. Incidence and outcome of surgery for adult hydrocephalus patients in Sweden. *Br J Neurosurg* 2017;31:21–7.
- Iseki C, Kawanami T, Nagasawa H, ym. Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) in the elderly: a prospective study in a Japanese population. *J Neurol Sci* 2009;277:54–7.
- Koivisto AM, Kurki MI, Alafuzoff I, ym. High risk of dementia in ventricular enlargement with normal pressure hydrocephalus related symptoms. *J Alzheimers Dis* 2016; 52:497–507.
- Espay AJ, Da Prat GA, Dwivedi AK, ym. Deconstructing normal pressure hydrocephalus: ventriculomegaly as early sign of neurodegeneration. *Ann Neurol* 2017; 82:503–13.
- Oi S, Shimoda M, Shibata M, ym. Pathophysiology of long-standing overt ventriculomegaly in adults. *J Neurosurg* 2000; 92:933–40.
- Ibáñez-Botella G, González-García L, Carrasco-Brenes A, ym. LOVA: the role of endoscopic third ventriculostomy and a new proposal for diagnostic criteria. *Neurosurg Rev* 2017;40:605–11.
- Williams MA, Relkin NR. Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurol Clin Pract* 2013;3:375–85.
- Leinonen V, Koivisto A. Normaaliaineinen hydrokefalia. Kirjassa: Erkinjuntti T, Remes A, Rinne J, Soininen H, toim. Muistisairaudet. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015, s. 187–93.
- Kaakkola S. Poikkeava kävely. *Duodecim* 2018;134:1017–25.
- Peterson KA, Savulich G, Jackson D, ym. The effect of shunt surgery on neuropsychological performance in normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2016;263: 1669–77.
- Savolainen S. Normaaliaineinen hydrokefalia. *Duodecim* 2008;124:279–83.
- Malm J, Graff-Radford NR, Ishikawa M, ym. Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus – research and clinical care. A report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH. *Fluids Barriers CNS* 2013;10:22.
- Junkkari A. Health-related quality of life in persons with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Väitöskirja. Itä-Suomen yliopisto* 2018. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-61-2713-2>.
- Vanhala V, Junkkari A, Korhonen VE, ym. Prevalence of schizophrenia in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2018. DOI: 10.1093/neuros/nyy147.
- Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, ym. Estimated ventricle size using Evans index: reference values from a population-based sample. *Eur J Neurol* 2017;24:468–74.
- Ishii K, Kanda T, Harada A, ym. Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur Radiol* 2008;18:2678–83.
- Cagnin A, Simioni M, Tagliapietra M, ym. A simplified callosal angle measure best differentiates idiopathic-normal pressure hydrocephalus from neurodegenerative dementia. *J Alzheimers Dis* 2015;46:1033–8.
- Kojoukhova M. Radiological markers in idiopathic normal pressure hydrocephalus – associations with diagnosis, intracranial pressure, brain biopsy findings and mortality. *Väitöskirja. Itä-Suomen yliopisto* 2018 <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-61-2788-0>.
- Kitagaki H, Mori E, Ishii K, ym. CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1277–84.
- Mori E, Ishikawa M, Kato T, ym. Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2012;52: 775–809.
- Tisell M, Tullberg M, Hellström P, ym. Shunt surgery in patients with hydrocephalus and white matter changes. *J Neurosurg* 2011;114:1432–8.
- Relkin N, Marmarou A, Klinge P, ym. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005;57:S4–16.
- Kazui H, Miyajima M, Mori E, ym. Lumboperitoneal shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus (SINPHONI-2): an open-label randomised trial. *Lancet Neurol* 2015;14:585–94.
- Andrén K, Wikkelsö C, Tisell M, ym. Natural course of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:806–10.
- Hou K, Suo S, Gao X, ym. Symptomatic intracerebral hemorrhage secondary to ventriculoperitoneal shunt in adults without bleeding tendency. *World Neurosurg* 2017;106:368–73.
- Reddy GK, Bollam P, Caldito G. Ventriculoperitoneal shunt surgery and the risk of shunt infection in patients with hydrocephalus: long-term single institution experience. *World Neurosurg* 2012;78: 155–63.
- Bozhkov Y, Roessler K, Hore N, ym. Neurological outcome and frequency of overdrainage in normal pressure hydrocephalus directly correlates with implanted ventricular-peritoneal shunt valve type. *Neurol Res* 2017;39:601–5.
- Antes S, Stadie A, Müller S, ym. Intracranial pressure-guided shunt valve adjustments with the miethke sensor reservoir. *World Neurosurg* 2018;109:e642–50.
- Wikkelsö C, Hellström P, Klinge PM, ym. The European iNPH Multicentre Study on the predictive values of resistance to CSF outflow and the CSF Tap Test in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:562–8.
- Seppälä TT, Nerg O, Koivisto AM, ym. CSF biomarkers for Alzheimer disease correlate with cortical brain biopsy findings. *Neurology* 2012;78:1568–75.
- Malm J, Lundkvist B, Eklund A, ym. CSF outflow resistance as predictor of shunt function. A long-term study. *Acta Neurol Scand* 2004;110:154–60.
- Korhonen VE, Helisalmi S, Jokinen A, ym. Copy number loss in SFMBT1 is common among Finnish and Norwegian patients with INPH. *Neurol Genet* 2018;4:e291.
- Leinonen V, Vanninen R, Rauramaa T. Cerebrospinal fluid circulation and hydrocephalus. *Handb Clin Neurol* 2017;145:39–50.
- Laiterä T. Deciphering potential factors affecting β -amyloid pathology in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Väitöskirja. Itä-Suomen yliopisto* 2016. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-61-2296-0>.
- Ringstad G, Vatnehol SAS, Eide PK. Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Brain* 2017;140:2691–705.
- Muistisairaudet. Käypä hoito -suositus. Lääkärisairaudet Duodecim, Societas Gerontologica Fennica, Suomen Geriatri-yhdistyksen, Suomen Neurologisen Yhdistyksen, Suomen Psykiatriksen Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkärisairaudet Duodecim 2017 [päivitetty 27.1.2017]. www.kaypahoito.fi.
- Yamada S, Ishikawa M, Miyajima M, ym. Timed up and go test at tap test and shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Clin Pract* 2017;7: 98–108.
- Timed "Up & Go" -testi. Toimija -tietokanta. Helsinki: Terveystieteiden tutkimuslaitos 2014. www.thl.fi/toimija/tietokanta/mit-tariversio/153.

VERKKOKURSSI



Lääkäri ja tietokantojen osaava käyttö

15.4.–15.6.

Opi hyödyntämään tietokantoja monipuolisesti!

Tietokantojen osaava käyttö -verkkokurssilla voit opetella potilastyössä tarvittavien lääketieteellisten tietokantojen (Terveystieteen tietokannat, Cochrane Library, Medline/PubMed) tehokasta käyttöä ajasta ja paikasta riippumatta.

Verkkokurssi suoritetaan multimedia-aineistojen ja harjoitustehtävien avulla. Osallistujalla on verkkokurssin ajan pääsy kaikkiin Terveystieteen ja Cochrane-kirjaston tietokantoihin. Kurssiin sisältyvät videoluennot ovat käytettävissä 12 kuukauden ajan. Koulutuksen hinta on 270 €.



LÄÄKÄRISEURA
DUODECIM

Lue lisää ja ilmoittaudu:
www.duodecim.fi/koulutus



Katri Vihma, Silja Uusikangas, Paula H. Bergman, Risto Renkonen, Hannu Sariola, Minna Lehtisalo, Mikko Niemi, David P. Rice, Markku Heikinheimo, Ossi Rahkonen ja Antti Mäkitie

Tutkijalääkäriohjelma tarjoaa nopean alun tutkijanuralle

Helsingin yliopiston lääketieteellisen tiedekunnan tutkijalääkäriohjelma on ainoa maassamme toimiva perusopintojen ohella tohtorintutkintoon tähtäävä koulutus. Sen tavoitteena on alentaa väittelyikää verrattuna perustutkinnon jälkeen väitöskirjatutkimuksensa aloittaviin opiskelijoihin. Tarkoituksena on kouluttaa tutkijoita, joilla on valmistuttuaan valmiudet lääke- tai hammaslääketieteellisen tutkimuksen merkittävään edistämiseen. Vuonna 2017 tehdyn tutkijalääkäriohjelman toimintaa arvioivan selvityksen perusteella voidaan todeta, että tutkijalääkäriohjelman toiminnan päämäärät toteutuvat pääpiirteittäin suunnitellun mukaisesti. Ohjelman vahvuudet, kuten alkuvaiheen tutkimusryhmävierailut (rotaatiot) ja tutkimustyöhön tarjottu taloudellinen tuki, auttavat ohjelmalle asetettujen tavoitteiden toteutumista. Tutkijalääkäriohjelmaan liittyy kuitenkin kehittämistarpeita, jotka saattavat tarjota hyödyllisiä työkaluja myös muissa yliopistoissa järjestettävän tutkijalääkäri- ja tohtorikoulutuksen kehittämiseksi. Tutkijalääkärikoulutusta tulee kehittää myös valtakunnallisesti pyrkimällä turvaamaan tutkijalääkärien uramahdollisuudet maassamme.

Suomalaisten yliopistojen lääketieteellisiin tiedekuntiin perustettiin 1990-luvulla niin kutsuttuja tutkijalääkärielinjoja. Niiden tavoitteena on vastata lääketieteen tutkimuksessa tapahtuneisiin merkittäviin muutoksiin ja kannustaa opiskelijoita aloittamaan tutkimustyö jo perusopintojen alkuvaiheessa (1,2). Helsingin yliopiston lääketieteellisessä tiedekunnassa tutkijalääkärielinja (nykyinen tutkijalääkäriohjelma, TLO) aloitettiin vuonna 1994 eli samoihin aikoihin, kun nykykuotoinen tutkijakoulujärjestelmä perustettiin. Opetusministeriön, yliopistojen ja Suomen Akatemian rahoittama tutkijakoulujärjestelmä, vuodesta 2012 lähtien tohtori ohjelmajärjestelmä, pyrki parantamaan tutkijakoulutuksen laatua ja tehokkuutta (3,4). TLO:n tavoitteena puolestaan on alentaa opiskelijoiden väittelyikää varhaisessa vaiheessa perusopintojen ohella aloitetun suunnitelmallisen ja valvotun tutkimustyöhön ohjaamisen kautta. Ohjelma pyrkii kouluttamaan tutkijoita, joilla on valmistuttuaan valmiudet lääke- tai hammaslääketieteellisen tutkimuksen merkittävään edistämiseen.

Kokemukset ja opiskelijapalaute Helsingin yliopiston tutkijalääkäriohjelmasta yli 20 vuoden ajalta ovat olleet pääosin hyvin myönteisiä, ja tiedekunta on pitkäjänteisen rahoituksen myötä varmistanut toiminnan jatkuvuuden. Ohjelman johtoryhmä on vuosien varrella todennut kuitenkin myös kehittämistarpeita, jotka liittyvät opiskelijavalintoihin ja tutkintojen valmistumiseen tavoiteaikataulussa. Tohtoriopintonsa keskeyttäneitäkin on ajoittain ollut huolestuttava määrä. Näiden havaintojen pohjalta ja toiminnan kehittämisalueiden kartoittamiseksi Helsingin yliopistossa tehtiin TLO:n toimintaa koskeva selvitys syksyllä 2017. Suomalaisen tutkijalääkärikoulutuksen arvioiminen on erittäin ajankohtaista, sillä kliinisen tutkimuksen nykytilaan ja tulevaisuuteen liittyvät huolenaiheet ovat herättäneet keskustelua viime vuosina (5,6,7). Onkin syytä kysyä, miten tutkijalääkärikoulutuksen perimmäinen tavoite eli uusien tutkimustyön ammattilaisten koulutus toteutuu. Varhaisessa vaiheessa aloitettua koulutusta voidaan pitää yhtenä tärkeänä edellytyksenä lääketieteellisen tutkimuksen

parantamiseksi, ja siksi myös TLO:n toiminnan arvioiminen on perusteltua.

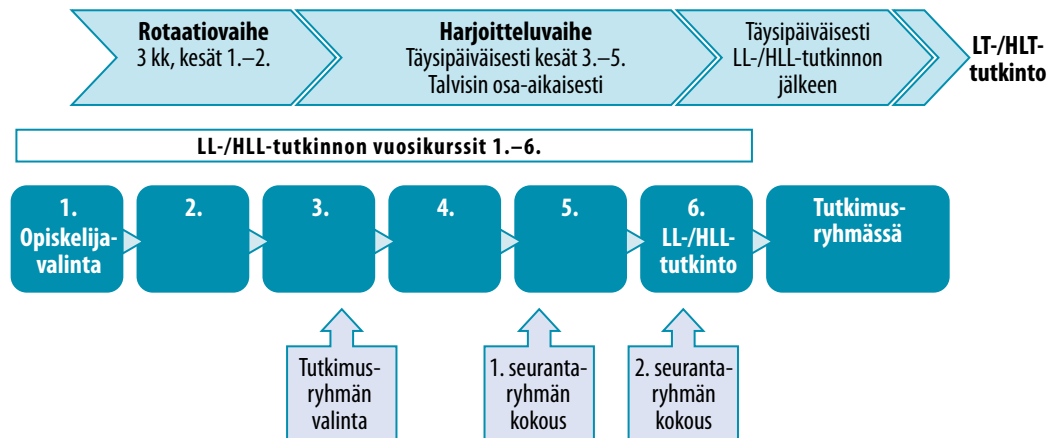
Helsingin yliopiston tutkijalääkäriohjelma

Helsingin yliopiston lääketieteellisen tiedekunnan TLO on ainoa maassamme toimiva perusopintojen ohella tohtorintutkintoon tähtäävä koulutus. Samoihin aikoihin sen aloituksen kanssa Turussa, Oulussa ja Kuopiossa perustettiin omat tutkijalääkärikoulutusjärjestelmät (1). Nämä koulutusohjelmat on suunniteltu kestämään kuitenkin vain perusopintojen ajan ja opettamaan pääasiassa tutkimustyön menetelmiä. Myös Ruotsissa opiskelijoita kannustetaan tutkimuksen pariin jo perustutkintovaiheessa, ja esimerkiksi Tukholmassa toimii TLO:n toiminta-ajatusta mukaileva tutkijakoulutusohjelma. Helsingissä TLO toimi ensin lääketieteellisen tiedekunnan tukemana omana tutkijakoulunaan (1994–1998) ja tiedekunnan ja Helsingin biolääketieteellisen tutkijakoulun yhteisohjelmana (1999–2007).

Vuodesta 2008 alkaen TLO on toiminut tiedekunnan, tohtoriohjelmien sekä tutkimusryhmien yhteisohjelmana. Tutkijalääkärikoulutuksen sisältö vaihtelee maamme eri yliopistoissa, mutta yleinen lähtökohta on, että mahdollisuus saada strukturoitua tutkijakoulutusta perusopintojen alusta lähtien parantaa tutkijakoulutusta (5). On kuitenkin syytä korostaa, että tutkijalääkärikoulutusta voidaan tarjota hyvin

pienelle osalle lääke- tai hammaslääketieteen lisensiaatin opinnot aloittavista opiskelijoista. Helsingin yliopiston TLO:hon valitaan vuosittain enintään kymmenen ensimmäisen vuosikurssin opiskelijaa, mikä on viisi prosenttia kaikista tiedekuntaan hyväksytyistä lääke- ja hammaslääketieteen opiskelijoista.

Tutkijalääkärikoulutettavat työskentelevät tutkimusryhmissä kolme kuukautta viitenä kesänä ennen perustutkinnon valmistumista (KUVA). Lääketieteellinen tiedekunta vastaa työskentelyn rahoituksesta. Kahtena ensimmäisenä kesänä eli rotaatiovaiheessa tutkijalääkärikoulutettavilla on mahdollisuus tutustua 3–4 tutkimusryhmässä eri tutkimusaiheisiin ja -menetelmiin sekä tutkimuksen tekemiseen. Vähintään yhden rotaatiojaksoista tulee tapahtua kliinistä tutkimusta tekevässä lääketieteellisen tiedekunnan tutkimusryhmässä. Kolmantena kesänä eli harjoitteluvaiheen alussa tutkijalääkärikoulutettavat aloittavat väitöskirjaan tähtäävän tutkimuksen valitsemassaan tutkimusryhmässä ja työskentelevät kyseisessä ryhmässä seuraavat kolme vuotta. Tutkijalääkärikoulutettava hakee perusopintojensa aikana tohtorintutkinnon suoritusoikeutta jostakin Helsingin yliopiston lääketieteellisen tiedekunnan tohtoriohjelmasta. Perustutkinnon valmistumista seuraavaa täysipäiväistä työskentelyä varten on mahdollista saada tiedekunnalta korkeintaan 18 kuukauden rahoitus. Tavoitteena on, että väitöskirja ja tohtorintutkintoon vaadittavat teoreettiset opinnot valmistuvat tänä aikana.



KUVA . Tutkijalääkäriohjelman rakenne.

Tutkijalääkäriohjelman arviointi ja urapolkuseelvitys

Helsingin yliopiston TLO:n vuosien 2014–2017 johtoryhmä teki ohjelman toimintaa arvioivan selvityksen syksyllä 2017. Selvityksessä verrattiin ohjelmaan valittujen tohtorikoulutettavien ja muiden lääketieteellisessä tiedekunnassa opiskelleiden tohtorikoulutettavien valmistumisaikoja sekä arvioitiin sitä, miten TLO onnistuu tukemaan opiskelijoitaan perustutkinto- ja tohtorintutkintovaiheessa. Lisäksi selvityksessä kartoitettiin syitä, jotka ovat vaikuttaneet väitöskirjaprojektin loppuun saattamiseen tai keskeytymiseen ja arvioitiin TLO:n vaikutusta ohjelman käyneiden lääketieteen ja hammaslääketieteen opiskelijoiden urapolkuun (8). Selvityksessä hyödynnettiin laajaa opiskelijarekisteriaineistoa sekä entisille ja nykyisille tutkijalääkärikoulutettaville toteutettua kyselyä.

Tavoite aikaisesta tohtorintutkinnon valmistumisesta toteutuu

TLO:n arvioinnissa ja urapolkuseelvityksessä hyödynnetyt opiskelijarekisteriaineisto koostui Helsingin yliopiston lääketieteellisessä tiedekunnassa tohtorintutkinnon suoritusaikeuden vuosina 1994–2017 saaneista opiskelijoista. Kyseisenä ajanjaksona TLO:hon valituista 200 opiskelijasta 127:llä oli tohtorintutkinnon suoritusaikeus selvitystyon aloitushetkellä (18.10.2017). Tästä joukosta muodostettiin tutkimusotos (TAULUKKO 1). Tohtorintutkinnon suoritusaikeuksien melko vähäinen lukumäärä tutkijalääkärikoulutettavien keskuudessa selittyy osin sillä, että tarkasteluhetkellä 52 tutkijalääkärikoulutettavaa suoritti vielä perustutkintoon. Tohtorintutkinnon suoritusaikeutta haetaan vasta lisensiaatintutkinnon loppupuolella. Koko tiedekunnan kattavasta aineistosta rajattiin pois filosofian ja psykologian tohtorintutkinnon suoritusaikeuden saaneet tohtorikoulutettavat.

Opiskelijarekisteriaineiston käytön tarkoituksena oli verrata tutkijalääkärikoulutettavien ja muiden tohtorikoulutettavien valmistumisaikoja sekä ikää väittelyhetkellä. Tohtorintutkinnon suoritusaikeuden myöntämisen ja

TAULUKKO 1. Opiskelijarekisteriaineisto, tavoitetutkinto LT tai HLT (18.10.2017).

Tohtorikoulutettava	Lääketiede	Hammaslääketiede	Yhteensä
Ei-tutkijalääkäri-ohjelma	3 112	189	3 301
Naiset	2 009	126	2 135
Naiset, %	61 %	3,8 %	65 %
Miehet	1 103	63	1 166
Miehet, %	33 %	1,9 %	35 %
Tutkijalääkäri-ohjelma	116	11	127
Naiset	63	6	69
Naiset, %	50 %	4,7 %	54 %
Miehet	53	5	58
Miehet, %	42 %	3,9 %	46 %
Kaikki	3 228	200	3 428

tämän tutkinnon suorittamisen kohdalla on selkeitä eroja, kun tutkijalääkärikoulutettavia verrataan tiedekunnan muihin tohtorikoulutettaviin. TLO:n ulkopuolisten tohtorikoulutettavien tohtorintutkinnon suoritusaikeuden myöntämisen keskimäärin 33,9 vuotta, kun TLO:ssa vastaava ikä on 25,5 vuotta lääketieteen tohtorintutkinnon suoritusaikeuden saaneilla ja 25,9 vuotta hammaslääketieteen tohtorintutkinnon suoritusaikeuden saaneilla (TAULUKKO 2). Tutkijalääkärikoulutettavat aloittavat siis tohtoriopintonsa keskimäärin kahdeksan vuotta nuorempina kuin muut tiedekunnan tohtorikoulutettavat, eli tältä osin ohjelman tavoite täyttyy.

Tutkijalääkärikoulutettavat myös valmistuvat tohtoreiksi 6–9 vuotta nuorempina kuin tiedekunnan muut tohtorikoulutettavat. Lääketieteen tohtorintutkintoa suorittavat tutkijalääkärikoulutettavat valmistuvat keskimäärin 29,7-vuotiaana ja hammaslääketieteen tohtorintutkintoa suorittavat 32,8-vuotiaana. TLO:n ulkopuolisilla lääke- tai hammaslääketieteen tohtorikoulutettavilla vastaavat luvut ovat 38,5 (lääketiede) ja 39,3 (hammaslääketiede) vuotta. Lisäksi tutkijalääkärikoulutettavat näyttävät luopuvan tohtorintutkinnon suoritusaikeudesta harvemmin kuin tiedekunnan muut tohtorikoulutettavat. TLO:hon kuuluva tavoite aikaisesta tohtorintutkinnon valmistumisesta

TAULUKKO 2. Opiskelijarekisteriaineistosta lasketut keskiarvot (18.10.2017).

Tohtorikoulutettava	Ikä LT-tutkinnon suoritusoikeuden myöntöhetkellä	Ikä LT-tutkinnon suoritushetkellä	Tohtorintutkinnon kesto	Tohtorintutkinnon kesto, min.	Tohtorintutkinnon kesto, max.
Ei-tutkijalääkäriohjelma	33,9	38,5	4,7	0,0	21,0
Naiset	33,9	38,5	4,8	0,0	16,3
Miehet	33,8	38,2	4,5	0,0	21,0
Tutkijalääkäriohjelma	25,5	29,7	4,5	0,8	12,2
Naiset	24,6	29,7	5,0	0,8	12,2
Miehet	26,5	29,9	3,6	0,8	8,4
Tohtorikoulutettava	Ikä HLT-tutkinnon suoritusoikeuden myöntöhetkellä	Ikä HLT-tutkinnon suoritushetkellä	Tohtorintutkinnon kesto	Tohtorintutkinnon kesto, min.	Tohtorintutkinnon kesto, max.
Ei-tutkijalääkäriohjelma	33,9	39,3	5,0	0,5	13,7
Naiset	33,9	40,4	5,3	0,5	13,7
Miehet	33,8	36	4,1	0,7	11,0
Tutkijalääkäriohjelma	25,9	32,8	6,4	2,6	9,0
Naiset	25,3	33,5	7,4	4,4	9,0
Miehet ¹	26,5	30	2,6	2,6	2,6

¹Vain yksi valmistunut

siis toteutuu, vaikka ohjelman suorittaneiden väittelyt voisivat olla vieläkin alhaisempia.

Suurin osa tutkijalääkärikoulutettavista vaikuttaa suorittavan tohtorintutkinnon samassa ajassa kuin ohjelman ulkopuoliset tohtorikoulutettavat. Lääketieteen tohtorintutkintoa tekevät tutkijalääkärikoulutettavat saavat tutkintonsa valmiiksi keskimäärin 4,5 vuodessa osittain perusopintojensa ohessa ja pian sen jälkeen, ja hammaslääketieteen tohtorintutkintoa tekevät 6,4 vuodessa. Hammaslääketieteen tohtorintutkinnon suoritusoikeuden saaneita tutkijalääkärikoulutettavia on kuitenkin niin vähän (11 henkilöä), että tuloksesta ei ole perusteltua tehdä päätelmiä. Vaihteluväli tohtorintutkinnon suorittamisen kestossa on heidän keskuudessaan 2,6–9,0 vuotta. Muut lääketieteen tohtorikoulutettavat suorittavat tutkintonsa keskimäärin 4,7 vuodessa ja hammaslääketieteen tohtorikoulutettavat 5,0 vuodessa. Monet heistä tosin suorittavat tohtorintutkintonsa erikoislääkärikoulutuksen ohessa, mikä pidentää tutkinnon kestoja.

Yllä esitellyt tohtorintutkinnon suoritusajat on laskettu LT- tai HLT-tutkinnon suoritusoikeuden myöntöhetken ja tutkinnon valmistumishetken perusteella. Tohtorintutkinnon suoritusoikeuden myöntämiseen liittyvät käytännöt ovat kuitenkin muuttuneet tilastoinnin

aikana, joten myöntämisaikojen ja tohtorintutkinnon valmistumisaikojen välinen jakso ei välttämättä ole todellinen tutkinnon kestoja kuvaava ajanjakso. Tilastointikäytännön muutos saattaa vaikuttaa siten, että tohtorintutkinnon suoritusoikeuden myöntämisen ja tohtorintutkinnon suorittamisen välinen aika on todennäköisesti arvioitu todellista lyhyemmäksi. Koska muutos koskee kaikkia tohtorikoulutettavia, voidaan opintoaikojen kestoja vertaamista toisiinsa kyseisenä tarkasteluajana pitää perusteltuna.

TLO:n ammatillinen hyöty

TLO:n entisille ja nykyisille opiskelijoille suunnattu kertaluonteinen kysely lähetettiin sähköisesti 189 henkilölle (**TAULUKKO 3**), sillä 11 ohjelmaan valittua henkilöä ei tavoitettu. Kyselyyn vastasi sekä henkilöitä, jotka ovat jo valmistuneet ohjelmasta, että niitä, joilla perusopinnot, tohtoriopinnot tai väitöskirja ovat vielä kesken. Vastauksissa oli TLO:n entisiä ja nykyisiä opiskelijoita lähes kaikilta vuosikursseilta. Pienen vastausprosentin (36 %) vuoksi kyselyaineiston perusteella ei voida tehdä kattavia päätelmiä, mutta saadut vastaukset antavat arvokasta tietoa TLO:n ammatillisesta hyödyistä ja kehittämistarpeista.

Kyselytutkimuksessa oli mahdollista kerätä sellaista tietoa, jota opiskelijarekisteristä ei löydy, kuten tutkijalääkärinkoulutettavien omia arvioita TLO:sta ja ohjelman keskeyttämiseen johtaneista syistä. Vastaajamäärät vaihtelivat kysymyksestä riippuen, sillä kaikki kysymykset eivät koskeneet jokaista vastaajaa. TLO:n edut voidaan tiivistää kyselyn perusteella seuraavasti: ohjelman koetaan nopeuttaneen tutkijanuralla päätymistä ja edistäneen väitöskirjaprojektin loppuun saattamista. Erityisesti ohjelman rakenne, opintojen aikana saatu rahoitus sekä mahdollisuus rotaatioihin koettiin vastaajien keskuudessa hyödyllisiksi. Ohjelman aloitusajan ja rotaatioiden määrän nähtiinkin tukevan tohtoriopintojen etenemistä kaikkein eniten.

Se, miten TLO:sta valmistuneiden urapolut eroavat ohjelman ulkopuolisten lääketieteen tai hammaslääketieteen tohtoreiden urapoluista, vaatisi oman selvityksensä verrokkiryhmineen. Avovastauksissa kerrotut TLO:n ammatilliset hyödyt (TAULUKKO 4) liittyivät kuitenkin erityisesti rotaatioihin ja niiden tuomaan laajempaan näkemykseen monenlaisesta tutkimuksesta ja tutkimusryhmistä, rahoitukseen etenkin väitöskirjan tekemisen alkuvaiheessa, ohjelman tarjoamaan tehokkaaseen ja varhaiseen alkuun tutkimustyölle, sisällölliseen hyötyyn sekä kehittyneeseen osaamiseen ja taitoihin, hyötyyn työllistymisessä sekä sosiaalsiin verkostoihin.

TLO:n kehittämistarpeet

Kyselyyn saaduista vastauksista nousi odotetusti esille myös TLO:ta koskevia kehittämistarpeita (TAULUKKO 5). Ne liittyivät etenkin ohjelman joustamattomuuteen ja riittävän tuen tai henkilökohtaisen ohjauksen puuttumiseen. Palautteissa ja avovastauksissa nostettiin esille myös koulutuksellisen ja ammatillisen hyödyn puutteeseen sekä tutkimuksen ja kliinisen työn yhdistävien urapolkujen vähäisyyteen liittyviä seikkoja.

Suurin osa vastaajista ei ollut saanut väitöskirjaansa valmiiksi tavoitteena olevan 18 kuukauden aikana perustutkinnon valmistumisesta. Asiaa käsittelevään kysymykseen vastanneista 53:sta henkilöstä kahdeksan oli teh-

TAULUKKO 3. Tutkijalääkäriohjelmakyselyn vastaajamäärä sukupuolen mukaan. Kysely lähetettiin 189 henkilölle.

	Vastaajamäärä
Nainen	37
Mies	30
Ei halua vastata	1
Yhteensä	68
Vastausosuus	36 %

nyt väitöskirjansa tässä tavoiteaikataulussa, 31 ei, ja 14:llä väitöskirja oli vielä kesken. Yleisin tohtorintutkinnon pitkittymisen syy koski väitöskirjan tekemiseen liittyviä yleisiä haasteita – moni vastaajista esitti useampia syitä. Tohtoriopintojen ohella työskentely ja opintojen sisältöihin sekä tahtiin liittyvät syyt hidastivat tohtorintutkinnon suorittamista. Yksittäisiä mainintoja saivat myös rahoitukseen ja tohtoriopintojen mielekkyyteen liittyvät syyt. Päätelmänä voidaan todeta, että suurimmalle osalle tutkijalääkärinkoulutettavista ei ole realistista saada väitöskirjaa valmiiksi 18 kuukauden kuluessa perustutkinnon päättymisestä.

Tuen puute esiintyi myös merkittävänä TLO:ssa opiskelun keskeyttämiseen johtaneena syynä. Kyselyyn vastasi 11 ohjelman keskeyttänyttä opiskelijaa, joista seitsemän ilmoitti keskeyttäneensä TLO:ssa opiskelun ilman aikomusta palata opiskelemaan ohjelmassa. Neljä vastaajaa ilmoitti, etteivät he osaa sanoa, aikovatko he jossain vaiheessa jatkaa opiskelua TLO:ssa. Yksi vastaaja ilmoitti keskeyttäneensä opinnot toisen ja kolmannen opiskeluvuoden välissä ja muut vastaajat lisensiaatin tutkintoon johtavien opintojen loppuvaiheessa tai hieman niiden päätyttyä. Tuen määrän lisäksi keskeyttämisen syinä korostuivat muun muassa TLO:n toiminnan mielekkyyteen ja opintojen etenemisen tahtiin liittyvät syyt sekä opintojen kuormittavuus. Mainintoja saivat myös kliininen työskentely opintojen ohella ja väitöskirjan tekemiseen liittyneet haasteet. Keskeyttäneet ilmaisivat useita syitä, jotka vaikuttivat samanaikaisesti ja kasautuvasti keskeyttämisspäätökseen. Tämä korostaa sitä, että TLO:n olisi syytä panostaa nykyistä laajempaan tukeen ja joustoon ohjelman aikana.

Ydinasiat

- ▶ Helsingin yliopiston tutkijalääkäriohjelma on Suomessa ainoa jo perusopintojen aikana alkava tohtorikoulutus.
- ▶ Tutkijalääkäriohjelman tavoitteena on alentaa väittelyikää ja kouluttaa uusia lääke- ja hammaslääketieteellisen tutkimuksen ammattilaisia.
- ▶ Ohjelman koetaan nopeuttaneen tutkijanuralle päätymistä ja edistäneen väitöskirja-projektin loppuun saattamista.
- ▶ Tutkijalääkärikoulutettavat valmistuvat tohtoreiksi keskimäärin nuorempina kuin muut Helsingin yliopiston lääke- ja hammaslääketieteen tohtorikoulutettavat.

Päätelmät

Päätelmänä voidaan todeta, että Helsingin yliopiston TLO:n tavoitteet toteutuvat pääpiirteittäin suunnitellun mukaisesti. Tutkijalääkärikoulutettavat aloittavat tohtoriopintonsa keskimäärin kahdeksan vuotta nuorempina ja valmistuvat tohtoreiksi 6–9 vuotta nuorempina kuin tiedekunnan muut tohtorikoulutettavat.

Tutkijalääkärikoulutettavat käyttävät tohtorintutkintonsa suorittamiseen keskimäärin saman verran aikaa kuin tiedekunnan muut tohtorikoulutettavat. Toisaalta tavoite väitöskirjan ja tohtorintutkintoon vaadittavien teoreettisten opintojen valmiiksi saamisesta 18 kuukauden aikana perustutkinnon suorittamisesta toteutuu vain harvoin tässä suunnitellussa aikataulussa.

TLO:n vahvuudet, kuten alkuvaiheen rotaatiot ja ohjelman tarjoama varhainen ajankohta tutkimustyön aloitukselle, edesauttavat ohjelman tavoitteiden toteutumista. TLO:ssa havaituihin kehittämistarpeisiin tulee kuitenkin etsiä ratkaisuja. Erityisesti tuen riittävyys nousi esille entisille ja nykyisille tutkijalääkärikoulutettaville tehdyssä kyselyssä. Tällä hetkellä kullakin TLO:n vuosikurssilla on 2–3 opiskelijatutoria, jotka neuvovat käytännön asioissa ja tarjoavat vertaistukea. Voidaan kuitenkin olettaa, että tutkijalääkärikoulutettaville olisi hyödyksi, jos heille tarjottaisiin nykyistä enemmän tukea ja opinto-ohjausta rotaatioiden sekä väitöskirja-projektin aikana, ja jos ohjelma joustaisi erilaisen elämäntilanteiden kohdalla. Mentorointi myös auttaisi nuorta tutkijalääkärikoulutettavaa sopeutumaan tutkimusmaailmaan. TLO:n vuosien 2018–2021 johtoryhmä hyödyntää selvitystyön tuloksia suunnitellessaan konkreettisia

TAULUKKO 4. Tutkijalääkäriohjelman ammatillinen hyöty. Kyselyaineistoon perustuvia esimerkkejä.

	Tutkijalääkäriohjelman ammatillinen hyöty
Rotaatiot	Väitöskirjatutkimuksen aloittaminen oli helppoa, koska ohjelman puitteissa ohjattiin tutustumaan eri tutkimusryhmiin. Rotaatiot mahdollistivat parhaiten sopivan laboratorion löytämisen. Ilman niitä väitöskirjan hyöty olisi ollut vähäisempi.
Rahoitus	Taloudellinen tuki oli tärkeää etenkin alkuvaiheessa. Rahoituksen avulla oli helpompi saada tehtyä työtä täysipäiväisesti, jolloin projekti eteni huomattavasti nopeammin kuin opiskelujen tai muun työn ohessa tehtynä.
Tehokas alku tutkimustyölle	Tutkijalääkäriohjelma oli mielestäni elinehto sille, että pystyin aloittamaan tutkimuksen ja jatkamaan sitä lääketieteellisen tiedekunnan opintojen aikana. Se oli alku urapolulle, joka mahdollisti tutkimuksen teon. Muuten tutkimus jää helposti kliinisen uran jalkoihin.
Sisällöllinen hyöty, osaamisen ja taidot	Kyky kliiniseen kysymyksenasetteluun ja päätöksentekoon on kehittynyt, kun perusopintojen rinnalla on joutunut kehittämään myös omaa tieteellistä ajattelua, problematisointikykyä ja ilmiöiden käsitteellistämistä.
Hyöty työllistymisessä	Merkittävä hyöty kliinisessä työssä. Ryhmän viikkokokouksissa on ollut aiheita, joista on hyötyä myös tulevaa ammattia ajatellen. Väitöskirjaa arvostetaan sairaalatyössä.
Sosiaalinen merkitys	Verkostoituminen muiden nuorten tutkijoiden kanssa.

TAULUKKO 5. Tutkijalääkäriohjelman kehittämistarpeet. Kyselyaineistoon perustuvia esimerkkejä.

	Tutkijalääkäriohjelman kehittämistarpeet
Tuen määrä	Olisin kaivannut lisää tukea alussa, jotta sopiva tutkimusryhmä löytyy. Väitöskirjatyön edetessä tukea olisi voinut olla enemmän esimerkiksi henkilökohtaisen tutorin tai yhteisen teoreettisen koulutuksen muodossa.
Joustamattomuus	Olisin kaivannut lisää lääketieteellisen tiedekunnan joustoa tutkijalääkäriinjalaisia kohtaan, mikäli halutaan, että tutkijalääkäriohjelman opiskelijat tekevät kunnianhimoista tutkimusta.
Koulutuksellisen hyödyn puute	Koen saaneeni tutkijalääkäriinjalalta merkittävää taloudellista tukea, mutta älyllinen tai koulutuksellinen tuki jäi heikommaksi kuin olisin odottanut.
Ammatillisen hyödyn puute	Kliinisen työn aloittaminen valmiina tohtorina oli ajoittain vaikeaa, koska kandiaikainen työkokemus puuttui. Ammatillisesti olisi ollut hyödyllisempää mennä perustutkinnon aikana normaaleihin klinisiin kesätöihin ja aloittaa väitöskirja vasta valmistumisen jälkeen.
Tutkimuksen ja kliinisen työn yhdistävät urapolut	Valmistuessani ei ollut juurikaan tarjolla urapolkua, jossa olisi yhdistynyt klinikka ja tutkimus.

toimenpiteitä todettiin kehittämistarpeisiin vastaamiseksi ja etsiessään ratkaisuja siihen, miten ohjelman keskeyttäneiden määrää pyritään jatkossa vähentämään. Punnitsemisen arvoisia toimenpiteitä ovat liseniaatintutkinnon suorittamisen joustavuuden ja taloudellisen tuen lisääminen niin, että pidemmät tutkimusjaksot ovat mahdollisia jo perustutkintovaiheessa. Myös sitä, mikä olisi otollisin ajankohta TLO:n opiskelijavalinnalle, ja miten ohjelma voisi tukea käytännön järjestelyiden löytymisessä opiskelijoiden kliinisten taitojen kehittymiseen väitöskirjatyön rinnalla, tulee arvioida.

Lopuksi

Vaikka maamme tutkijalääkärikoulutusten sisällöt vaihtelevat, Helsingin yliopiston TLO:n esille nousseet kehittämistarpeet saattavat tarjota hyödyllisiä työkaluja myös muissa yliopistoissa järjestettävän tutkijalääkärikoulutuksen ja tohtorikoulutuksen kehittämiseksi. Niin ikään kansallisiin kehittämiskohteisiin tulee kiinnittää huomiota. Helsingin yliopiston entisille ja nykyisille tutkijalääkärikoulutettaville toteutetun kyselyn vastauksissa mainittiin, että tohtoriksi valmistumisen hetkellä tutkimuksen ja kliinisen työn yhdistäviä urapolkuja ei juuri ollut. Tämä tukee Renkosen ym. (5) havaintoa siitä, että tutkimuksen jatkaminen väitöskirjatyön jälkeen on haastavaa, ja postdoc-vaiheen

jälkeiseen osa-aikaiseen tutkimustyöhön on Suomessa hyvin rajalliset mahdollisuudet. Helsingin yliopiston lääketieteellisessä tiedekunnassa tutkimustyön edellytyksiä on parannettu vuonna 2016 perustetuilla yliopiston ja Husin yhteisillä vakansseilla, jotka on kohdennettu väitöskirjatutkijoille ja postdoc-kaudelta palaaville (7). Postdoc-kaudelta palaavia tuetaan myös loppukevällä 2018 ensimmäistä kertaa hakuun tulleella oman tutkimusryhmän perustamisrahalla. Lisäksi tutkimusuran enustettavuutta on pyritty lisäämään vuonna 2010 käyttöön otetuilla vakinaistamispoluilla (tenure track), joiden lukumäärä on kasvanut viime vuosina. Työtä tutkijalääkärikoulutuksen kehittämiseksi ja tutkijalääkärien uramahdollisuuksien turvaamiseksi on kuitenkin jatkettava kansallisella tasolla esimerkiksi turvaamalla tutkimusta ohjaaville erikoislääkäreille ja perusterveydenhuollon lääkäreille mahdollisuus käyttää työaika myös tutkimustyön tekemiseen (5). Myös vakinaistamispolkuja tulee varhaistaa, jotta sekä tutkimus- että kliinistä työtä ja translationaalista tutkimusta tekevien lääkärien riittävä määrä on turvattu myös tulevaisuudessa. ■

Kirjoittajat kiittävät TLO:n ensimmäisiä johtajia emeritusprofessori Olli A. Jännettä, professori Jorma Keski-Ojaa ja emeritusprofessori Kimmo Kontulaa sekä ohjelman koordinaattoria Laura Viertolaa käsikirjoituksen kommentoinnista.

KIRJALLISUUTTA

- Jänne OA. Helsingin lääketieteellinen tiedekunta aloittaa uudenlaisen tutkijalääkärinkoulutuksen. Duodecim 1993;109:1017–9.
- Jänne OA, Vuorio E. Tutkijalääkäriinajat ovat toiminnassa. Duodecim 1995;111:1817.
- Tohtorikoulutuksen kehittäminen. Helsinki: Opetusministeriön työryhmämuistioita ja selvityksiä 3/2006. <https://julkaisut.valtioneuvosto.fi/bitstream/handle/10024/80157/tr03.pdf?sequence=1>.
- Helve O, Lauronen J, Remes AM, ym. Tutkijakoulut murroksessa – esimerkkinä Valtakunnallisen kliinisen tutkijakoulun tohtoriohjelma. Duodecim 2013;129:514–20.
- Renkonen R, Björkroth J, Helve O, ym. Riittääkö Suomessa lääkäritutkijoita? Duodecim 2011;127:1003–9.
- Heikinheimo M, Mäki M, Joensuu H. Tämän päivän tutkimus on huomispäivän hoitoa. Duodecim 2012;128:669–70.
- Renkonen R, Kontula K. Pitääkö kliinikon olla kiinnostunut perustutkimuksesta? Duodecim 2018;134:1218–9.
- Uusikangas S. Helsingin yliopiston tutkijalääkäriohjelman arviointi- ja urapolkuseelvitys. Helsingin yliopisto 2017. www.helsinki.fi/sites/default/files/atoms/files/tutkijalaakariohjelman_arviointi-_ja_ura-polkuseelvitys_2017_uusikangas.pdf.

**KATRI VIHMA, VTM, tohtorikoulutettava
SILJA UUSIKANGAS, VTK**
Helsingin yliopisto

**PAULA H. BERGMAN, FM, biostatistikko
RISTO RENKONEN, LKT, dekaani, ylilääkäri**
Helsingin yliopisto ja Hus

**HANNU SARIOLA, LKT, professori, ylilääkäri,
Terveuden tutkimuksen tutkijakoulun johtaja**
Helsingin yliopisto ja HUSLAB

MINNA LEHTISALO, LK, tutkijalääkärinkoulutettava
Helsingin yliopisto

**MIKKO NIEMI, LKT, farmakogenetiikan professori,
ylilääkäri**
Helsingin yliopisto, Kliinisen farmakologian osasto ja HUSLAB

**DAVID P. RICE, FT, hampaiston oikomishoidon professori,
ylihammaslääkäri**
Suu- ja leukasairauksien osasto, Helsingin yliopisto ja Hus

**MARKKU HEIKINHEIMO, LKT, lastentautiopin professori,
ylilääkäri**
Helsingin yliopisto ja Hyks Lastenkliniikka

**OSSI RAHKONEN, VTT, lääketieteellisen sosiologian
professori**
Helsingin yliopisto, kansanterveystieteen osasto

ANTTI MÄKITIE, LKT, professori, ylilääkäri
Helsingin yliopisto ja Hus, Pää- ja kaulakeskus, korva-,
nenä- ja kurkkutautien klinikka

SIDONNAISUUDET

- Katri Vihma:** Ei sidonnaisuuksia
Silja Uusikangas: Ei sidonnaisuuksia
Paula H. Bergman: Ei sidonnaisuuksia
Risto Renkonen: Ei sidonnaisuuksia
Hannu Sariola: Ei sidonnaisuuksia
Minna Lehtisalo: Muut sidonnaisuudet (Orion Oyj:n osakkeenomistaja)
Mikko Niemi: Luento-/asiantuntijapalkkio (Orion Oyj, Dra Consulting Oy)
David P. Rice: Ei sidonnaisuuksia
Markku Heikinheimo: Ei sidonnaisuuksia
Ossi Rahkonen: Ei sidonnaisuuksia
Antti Mäkitie: Luento-/asiantuntijapalkkio (Merck, BMS, Meda, Sanofi Pasteur MSD)

VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

SUMMARY

MD PhD Programme – a stepping stone to a career in research

The MD PhD Programme of the University of Helsinki enables students to begin doctoral research projects alongside their undergraduate studies, with the aim of lowering the age of doctoral candidates and training researchers who can significantly contribute to medical or dental research. The programme meets its aims partly due to its strengths; rotation periods in the beginning of the studies and the provided research funding. In addition, the measures to improve the programme may offer tools for developing doctoral training in general. Furthermore, research training in medical and dental science ought to be developed nationally by securing appropriate career opportunities.

Veera Koponen ja Mervi Jehkonen

Naisen tarkkaavuushäiriö – lapsuudesta aikuisuuteen

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (ADHD) on kehityksellinen neuropsykiatrinen häiriö, jonka ydin-oireita ovat tarkkaamattomuus, impulsiivisuus ja yliaktiivisuus. Tutkimusten mukaan ADHD on pojilla selvästi yleisempi kuin tytöillä. Viime vuosikymmeninä on kuitenkin havahduttu siihen, että häiriön esiintyvyyden sukupuoliero voi johtua tyttöjen ja naisten oireiden alitunnistamisesta ja -diagnosoinnista. Poikien oirehdinnan kuvailuun keskittynyt tutkimuskirjallisuus ei välttämättä täysin tavoita sukupuolen ja iän vaikutusta ADHD:n ilmiösuun. Tytöt oireilevat herkästi kääntymällä sisäänpäin, joten näkyvää häiriökäyttäytymistä ja ylivilkkausta ilmenee poikia vähemmän. Monen naisen ADHD:ta onkin saatettu vuosia hoitaa masennuksena tai ahdistuksena, jolloin oikean diagnoosin löytyminen on viivästynyt. Hoitamaton ADHD voi altistaa toistuville epäonnistumisen kokemuksille ja lisätä psykiatristen häiriöiden ja päihteiden käytön riskiä.

ADHD:ta esiintyy pojilla lähes kolme kertaa useammin kuin tytöillä. Tämä johtuu osittain poikien oireiden helpommasta tunnistamisesta (1). Valtaosa ADHD-kirjallisuudesta on keskittynyt kuvaamaan poikien tarkkaamattomuus- ja yliaktiivisuusoireita, ja diagnostiset kriteerit perustuvat pääosin pojilla tehtyihin tutkimuksiin (2). Vaikka kyse on pohjimmiltaan samasta ilmiöstä, voi tyttöjen oirekuva liitännäishäiriöineen olla hyvin erilainen kuin poikien.

Tyttöjen tyypillisin ADHD-oire on tarkkaamattomuus, yliaktiivisuutta ja ulospäin suuntautuvaa häiriökäyttäytymistä raportoidaan vähemmän kuin pojilla (3). ADHD saattaakin jäädä huomaamatta niiltä lapsilta, jotka eivät aiheuta vaikeuksia kotona tai koulussa. Lisäksi sukupuolirooli-odotukset saattavat vaikuttaa tiedostamatta myös ammattilaisten asenteisiin. Esimerkiksi opettajien on havaittu ohjaavan alakouluikäisiä tyttöjä ADHD-tutkimuksiin harvemmin kuin poikia, ja ilmiö korostuu erityisesti ylivilkkaisten lasten kohdalla (4). Tyttöjen tarkkaavuushäiriö havaitaan yleensä myöhemmin kuin poikien, ja tyttöjen oireet ovat diagnoosivaiheessa jo vaikeampia (3,5,6).

Kiinnostus ADHD:n moninaisuutta kohtaan on lisääntynyt viime vuosikymmenien aikana.

ADHD-tyttöjen ”hiljaisesta vähemmistöstä” kirjoitettiin jo yli 30 vuotta sitten (7). On kuitenkin arvioitu, että kliinisessä työssä tyttöjä ja naisia alidiagnosoidaan edelleen. Lisäksi erityisesti aikuisia ADHD-naisia käsittelevää tutkimuskirjallisuutta on vielä vähän.

ADHD:n Käypä hoito -suosituksessa kaikista ADHD:n esiintymismuodoista suositetaan käytettäväksi diagnoosia aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (F90.0) (8). Käytämme tässä kirjoituksessa myös yleistermiä tarkkaavuushäiriö ja kuvaamme sen esiintymismuodot suosituksen mukaan sanallisesti.

Esiintyvyys ja oireiden pysyvyys

ADHD:n esiintyvyys 6–18-vuotiaiden joukossa on 3,6–7,2 % (8). Diagnoosi on pojilla selvästi yleisempi kuin tytöillä. Kliinikka-aineistoissa tyttöjen ja poikien ADHD:n esiintyvyyksien suhde on ollut jopa 9:1, väestöpohjaisissa aineistoissa 1–5:1 (8). Kliinikka- ja väestöpohjaisten aineistojen ero saattaa viitata siihen, että tyttöjen ADHD jää herkemmin tunnistamatta.

Aikuisten ADHD:n esiintyvyys on 2,5–3,4 % (8). Oireiden pysyvyyden aikuisuuteen saakka on eri tutkimuksissa arvioitu olevan 4–70 %. Yhdentoista vuoden seuranta-aineistossa nais-

ten tarkkaavuushäiriön pysyvyydeksi todettiin 62 % (9). Iän myötä naisten suhteellinen osuus diagnosoiduista näyttäisi suurenevan, vaikka esiintyvyys jää yhä pienemmäksi kuin miehillä. On mahdollista, että naisten ja miesten häiriöiden kehitys on eritahtista. Todennäköisesti ilmiö johtuu kuitenkin diagnostiikasta ja oirekuvan painotuseroista (10). Rauhallisten tyttöjen häiriö tunnustetaan myöhemmin kuin ylivillkkaiden poikien.

Neuropsykologinen oirekuva

Tarkkaavuushäiriön ydinoireiksi määritellään tarkkaamattomuus, ylivillkkkaus ja impulsiivisuus. ADHD-lapsilla ja -aikuisilla on pitkäkestoisia tai pysyviä vaikeuksia säädellä tarkkaavuuttaan, tunteitaan ja omaa toimintaansa. Työskentely voi olla lyhytjänteistä ja häiriöherkkää, ajatukset harhailevat, ajantaju katoaa ja huomio kiinnittyy helposti epäolennaiseen.

Tarkkaavuushäiriön neuropsykologinen oirekuva on laaja ja luonteeltaan epäspesifinen, eikä ADHD:lle ominaista kognitiivista profiilia voida määrittää. Pelkästään neuropsykologisen tutkimuksen avulla ADHD:ta ei voida luotettavasti todentaa tai sulkea pois. Tutkimus toimii kuitenkin erotusdiagnoosiin tukena ja kuntoutuksen suunnittelun apuna. Myös samanaikaisten kognitiivisten häiriöiden vuoksi neuropsykologinen tutkimus voi olla tarpeen, sillä jopa 70 %:lla ADHD-lapsista on myös oppimisvaikeus (11).

ADHD:sta voidaan erotella kolme esiintymismuotoa: pääasiassa tarkkaamaton tyyppi, pääasiassa yliaktiivinen tai impulsiivinen tyyppi sekä näiden kahden yhdistelmä. Vaikka ajatus ”vilkkaista ADHD-pojista ja hiljaisista ADD (tarkkaavuushäiriö ilman ylivillkkautta) -tytöistä” on auttamatta vanhentunut, tytöillä todetaan tarkkaamatonta esiintymismuotoa enemmän kuin pojilla. Kaikkiaan häiritsevää käyttäytymistä sekä ongelmia koulussa ja vapaa-ajalla esiintyy tytöillä vähemmän (4,12).

Kahden meta-analyysin mukaan tytöillä on ADHD:n ydinoireita eli hyperaktiivisuutta, tarkkaavuusongelmia ja impulsiivisuutta vähemmän kuin pojilla (3,5). Muita kognitiivisia vaikeuksia, kuten kielellisen kehityksen viivästyntymistä, todettiin tytöillä enemmän kuin pojil-

la. Suomalaistutkimuksessakin ADHD-tytöillä havaittiin poikia enemmän kielellisiä erityisvaikeuksia (13). Koko väestössä poikien kehitykselliset kognitiiviset oirekuvat ovat kuitenkin yleisempiä kuin tyttöjen (1). ADHD-pojilla on myös tyypillisesti havaittu enemmän oppimisvaikeuksia kuin ADHD-tytöillä (12).

Iän myötä tarkkaavuushäiriön neuropsykologinen oirekuva usein muuttuu hieman, sillä esimerkiksi toiminnanohjauksen vaikeudet korostuvat ympäristön vaatimuksien lisääntyessä. Moni aikuinen myös kuvaa ylivillkkautensa siirtyneen ”pään sisälle”. Tarkkaamattomuusoireet jatkuvatkin aikuisuuteen ylivillkkauksia useammin (14). ADHD:n kognitiivisen ilmiön sukupuolierot saattavat näin aikuisuudessa kaveta. Erään meta-analyysin mukaan aikuisilla ADHD-miehilläkin on lasten tavoin suurempia tarkkaavuuden vaikeuksia kuin ADHD-naisilla (15).

Huomioitavaa on, että suuressa osassa tutkimuksista ADHD-lasten ja erityisesti ADHD-aikuisten sukupuolten väliset kognitiiviset erot jäävät pieniksi, niitä ei löydy lainkaan tai tulokset ovat keskenään ristiriitaisia. Esimerkiksi häiriölle tyypillisten toiminnanohjauksen vaikeuksien määrä ei useimmissa tutkimuksissa ole vaihdellut. ADHD:n neuropsykologisessa oirekuvassa sukupuolten välillä on kaikkiaan enemmän yhtäläisyyksiä kuin eroja.

Aikuisen naisen ADHD

Kiinnostus aikuisten ADHD:ta kohtaan on viime vuosikymmeninä voimakkaasti lisääntynyt. Uusi ADHD:n Käypä hoito -suositus ottaa ensimmäistä kertaa lasten ja nuorten lisäksi huomioon aikuiset (8). Lisäksi vuonna 2013 ilmestynyt psykiatrin tautiluokitus DSM-5 on tuonut kaivattua selkeyttä aikuisten ADHD:n diagnosointiin (16). Tietoa sukupuolen vaikutuksesta aikuisten ADHD:hen on kuitenkin edelleen hyvin rajallisesti.

ADHD-aikuisten sukupuolieroja selvitettiin 73 vertaisarvioidun julkaisun tuloksia käsittelevässä katsauksessa (2). Suurin osa tutkimuksista keskittyy diagnoosiin ja oireiden määrälliseen esiintyvyyteen. Oireiden pysyvyyttä, häiriön vaikeutta, kognitiivista suoriutumista ja hoidon

vaikuttavuutta tarkasteltaessa tulokset osoittautuvat ristiriitaisiksi ja systemaattiset erot sukupuolten välillä pääosin pieniksi.

Vaikka joissakin tutkimuksissa miesten tarkkaavuuden vaikeudet on todettu neuropsykologisilla mittareilla suuremmiksi, naiset vaikuttaisivat kokevan suurempaa tarkkaavuushäiriöön liittyvää subjektiivista haittaa kuin miehet (2,15). Esimerkiksi korkeakouluopiskelijoita käsittelevässä tutkimuksessa ADHD-naiset raportoivat miehiä enemmän tarkkaavuuden säätelyn vaikeuksia ja vaikeutta opinnoissaan, talouden hallinnassaan, sosiaalisessa elämässään ja arkiasuoriutumisessaan (17). ADHD:hen liittyvät haitat näyttäisivät vaikuttavan miehiin ja naisiin eri tavoin, mikä saattaa osin selittyä sosiaalisilla ja yhteiskunnallisilla tekijöillä (2). Sosiaalinen paine muokkaa ADHD:n oireita erityisesti aikuisuudessa, ja naisiin ja miehiin kohdistuvat rooli-dotukset ovat usein hieman erilaisia.

Erityisen hankalassa asemassa vaikuttaisivat olevan naiset, joiden ADHD tunnustetaan vasta aikuisena. Hoitamaton ADHD voi suurentaa psykiatristen häiriöiden, syrjäytymisen ja päihteiden käytön riskiä (8). Vaikutus elämänlaatuun ja toimintakykyyn on usein suuri. Vasta aikuisena diagnosoidut ADHD-naiset saattavat kärsiä psyykkisistä vaikeuksista jopa miehiä enemmän (18).

ADHD:n komorbiditeetti ja psykiatrinen erotusdiagnostiikka

Suomalaistutkimuksen mukaan 77 %:lla ADHD-lapsista on jokin toinen psykiatrinen tai hermoston kehitykseen liittyvä diagnoosi (13). Samaten kolmella neljästä tarkkaavuushäiriöpotilaasta on aikuisena jokin muu psykiatrinen häiriö (19). Kliinisessä työssä onkin yleistä, että erityisesti vanhemmat ADHD-naiset ovat hakeutuneet hoidon piiriin aivan muista psykiatrisista syistä, joten tarkkaavuushäiriöepäily voi tulla yllätyksenä. Taustalla saattaa olla useampia masennusjaksoja, päihdeongelmia sekä työuran ja ihmissuhteiden rikkonaisuutta. ADHD-tytöille onkin usein tehty jokin toinen diagnoosi jo kauan ennen ADHD-tutkimuksiin lähettämistä (20). Joskus ADHD-epäily herää

Ydinasiat

- ▶ Poikien ADHD:ta diagnosoidaan enemmän kuin tyttöjen, mikä saattaa osittain johtua poikien oireiden helpommasta tunnistamisesta.
- ▶ Tytöillä on yleensä vähemmän yliaktiivisuutta ja ulospäin suuntautuvaa häiriökäyttäytymistä kuin pojilla, jolloin oikean diagnoosin löytäminen voi viivästyä.
- ▶ ADHD-tyttöjen päihdeongelmien, itsetuhoisen käyttäytymisen ja seksuaalisesti hyväksikäytetyksi joutumisen riski voi olla suurempi kuin poikien.
- ▶ ADHD:n ilmiöiden sukupuolierot saattavat aikuisuudessa kaveta.
- ▶ ADHD-tyttöjen ja -poikien neurokognitiivisessa ja psykiatrisessa oirekuvassa on kaikkiaan enemmän yhtäläisyyksiä kuin eroja.

vasta kun lähisukulainen, esimerkiksi oma lapsi, saa diagnoosin (**ESIMERKKIPOTILAS**).

Liitännäishäiriöt voivat vaikuttaa toimintakykyyn jopa enemmän kuin itse tarkkaavuushäiriö. Vahva komorbiditeetti liittyy osittain geneettiseen alttiuteen, osittain ADHD-oireiden aiheuttamiin sekundaarisiin ongelmiin ja psykososiaalisiin tekijöihin (1). Vaikka ADHD-tyttöjen ja -poikien liitännäishäiriöiden riskitekijät ovat samankaltaisia, psykiatrinen oirekuva voi olla erilainen. Tytöillä sisänpäin suuntautuneet oireet, kuten masennus ja ahdistus, ovat yleisimpiä, kun taas pojat oireilevat herkästi ulospäin uhmakkuudella ja aggressiivisella käyttäytymisellä. Kliinisessä työssä on huomioitava, että useimmat arviot liitännäishäiriöiden esiintyvyydestä on tehty pojilla (8).

ADHD-tytöillä on ikäryhmäänsä nähden enemmän ahdistus- ja mielialaoireita sekä käytöshäiriöitä (21). Myös syömishäiriöt, erityisesti ahmintahäiriö ja bulimia, ovat ADHD:n diagnoosin saaneilla tytöillä ja naisilla muuta väestöä yleisempiä (9). Suomalaistutkimuksessa todettiin varhaisnuoruuden ADHD-oireiden

TAULUKKO. Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD) erotusdiagnostisia näkökulmia (8,26,27).

	ADHD	Epävakaata persoonallisuus	Kaksisuuntainen mielialahäiriö
Etiologia	Perinnöllisen alttiuden vaikutus suuri	Pitkäaikaiset epäsuotuisat ympäristötekijät altistavat	Perinnöllisen alttiuden vaikutus suuri
Oireet alkavat	Alkavat varhain, havaittavissa selvimmän leikki- ja kouluikässä	Alkaa lapsuudessa, yleistyy nuoruudessa ja varhaisaikuisuudessa	Yleistyy nuoruudessa ja varhaisaikuisuudessa
Oireiston luonne	Pitkäaikainen ja stabiili	Pysyvä, joustamaton käytös malli	Sairausjakso selvä poikkeama aiemmasta mielialasta
Mieliala ja tunteiden säätely	Neutraali: nopeaa, mutta suhteellisen lievää vaihtelua	Mieliala vaihtelee ennalta arvaamatta: voimakkaita, jopa väkivaltaisia tunteenpurkauksia	Masennus- ja mania vaiheet jaksottaisia, mielialavaihtelut voimakkaita
Tyypilliset piirteet	Tarkkaavuuden ja vireyden säätelyn sekä toiminnanohjauksen vaikeudet	Häiriöitä minäkuvassa, identiteetin diffuusio, tyhjyyden tunne ja taipumus itsetuhoiseen käytökseen	Toistuvia mania- tai hypomania- ja masennusjaksoja sekä sekamuotoisia jaksoja
Oireiden kesto	Pitkäaikainen: oireet jatkuvat usein aikuisuuteen	Pitkäaikainen, suhteellisen pysyvä ominaisuus	Jaksojen välissä voi olla oireettomia kausia

lisävän tyttöjen päihteidenkäyttöriskiä jopa enemmän kuin poikien (22). Lisäksi teinikäisillä ADHD-tyttöillä on havaittu enemmän itsetuhoista käytöstä ja itsemurhayrityksiä kuin pojilla (23). ADHD-tyttöjen itsetunnon on todettu olevan heikompi kuin ADHD-poikien tai vertaisryhmänsä tyttöjen (24). Päihteiden käyttö, itsetuhoisen käytös ja huono itsetunto saattavat olla seurausta ADHD-diagnoosin ja hoidon aloittamisen viivästyisestä.

Seurantatutkimuksen mukaan monet tarkkaavuushäiriöön liittyvät ongelmat jatkuvat aikuisikään: ADHD-diagnoosin lapsena saaneilla naisilla todettiin masennusta ja ahdistuneisuushäiriöitä enemmän kuin miehillä (9). Myös persoonallisuushäiriöiden riski on lisääntynyt, ja nuorilla ADHD-naisilla epävakaata ja epäsosiaalista persoonallisuushäiriötä on havaittu jopa enemmän kuin nuorilla ADHD-miehillä (25). Mikäli ADHD-oireisella henkilöllä todetaan masennus, päihde-, ahdistuneisuus- tai persoonallisuushäiriö, se on pyrittävä hoitamaan ensisijaisesti (10,26).

Erotusdiagnostiikassa on huomioitava, että lapsuuden levottomuus ja keskittymisvaikeudet voivat johtua myös univaikeuksista, autismikirjon häiriöistä tai ympäristötekijöistä, kuten stressistä tai muutoksista perhetilanteesta (1). Lisäksi ADHD:n ja traumaperäisen stressihäiriön oireissa on päällekkäisyyttä, ja ne myös esiintyvät usein samanaikaisesti (8).

Jotkin aikuisten naisten epävakaan persoonallisuushäiriön ja kaksisuuntaisen mieliala-

häiriön piirteet, kuten tunteiden säätelyn vaikeudet, impulsiivisuus ja rikkonainen elämänhistoria, saatetaan myös herkästi sekoittaa ADHD-oireisiin (TAULUKKO) (8,26,27). Levottomuutta ja keskittymiskyvyttömyyttä aiheuttavat myös masennus, ahdistuneisuushäiriöt ja unettomuus, jotka ovat naisilla yleisempiä kuin miehillä (10,27). Erotusdiagnostiikassa onkin tärkeää tehdä perusteellinen lapsuusiän anamneesi. Myös kokonaisvaltainen psykiatrinen arviointi on tarpeen (26).

Hoito

ADHD:n hoito suunnitellaan aina yksilöllisesti. Keskeisiä hoitokeinoja ovat ympäristön tukitoimet, psykososiaaliset hoidot ja lääkehoito (8). Myös potilas- ja omaisneuvonta on ensisijaisen tärkeää. Tietoa sukupuolen vaikutuksesta ADHD:n hoitoon on vähän, sillä esimerkiksi lääketutkimusten koehenkilöt ovat yleensä olleet poikia tai miehiä.

Tutkimuksissa ei ole yleensä havaittu sukupuolieroja lasten tai aikuisten stimulanttilääkityksen vaikuttavuudessa, turvallisuudessa tai haittavaikutuksissa (28,29). Tytöille stimulantteja määrätään kuitenkin harvemmin kuin pojille (30). Tuoreen suomalaistutkimuksen mukaan vuonna 2016 pojat käyttivät ADHD-lääkkeitä yli viisi kertaa yleisemmin kuin tytöt (31). Atomoksetiini saattaa hyödyttää ADHD-naisia tunteiden säätelyn ja sosiaalisen toimintakyvyn osalta enemmän kuin miehiä, vaikka

ESIMERKKIPOTILAS

Kolmekymmentäkuusiavuotiaan Annen yhdeksänvuotias poika ohjautui tarkkaavuushäiriötutkimuksiin toistuvien koulunkäyntivaikeuksien takia. Poikaa kotikäynnillä havainnoinut toimintaterapeutti kiinnitti huomiota myös äidin toimintaan. Koti oli sotkuinen ja arkirutiinit hukassa. Annelle oli yrityksistään huolimatta vaativaa sitoutua sovittuihin asioihin pitkäjänteisesti ja muistaa poikansa tutkimusaikoja. Anne kertoi tunteneensa olonsa aina ulkopuoliseksi, oman paikan löytyminen oli ollut elämässä vaikeaa.

Lapsuudestaan lähtien Anne oli innostunut nopeasti uusista asioista, mutta harrastukset ja opinnot olivat jääneet herkästi kesken. Myös parisuhteet olivat olleet lyhytaikaisia, ja joissakin niistä oli esiintynyt väkivaltaa ja päihteiden käyttöä. Peruskoulussa Anne oli pärjännyt hyvin aineissa, joista piti. Puutöiden tekemiseen hän saattoi keskittyä niin, että muu maailma katosi ympäriltä. Lukiossa luokan oppilasmäärä suureni, ja opettajilla oli vähemmän aikaa henkilökohtaiseen opetukseen. Lisäksi itsenäisempi ja oma-aloitteisempi opiskelu tuotti Annelle vaikeuksia. Arvosanat heikkenivät, ja lukio-opinnot jäivät lopulta kesken Annen riitaannuttua ryhmänohjaajansa kanssa.

Rikkonaisen työuran jälkeen Anne oli aikuisena kouluttautunut nuorisiohjaajaksi. Hän nautti nopeatahtisesta ja ihmisläheisestä työstään, mutta aikataulujen hahmottaminen ja tehtävien suunnittelu ja priorisointi tuottivat toistuvasti vaikeuksia. Pitkiksi venyneistä päivistä huolimatta töitä oli välillä vaikeaa saada hoidetuksi. Edellisessä työssään pienyrittäjänä Anne oli kohdannut samankaltaisia vaikeuksia ja sairastunut lopulta työuupumukseen. Masennusoireilua ja univaikeuksia hänellä oli esiintynyt varhaisnuoruudesta lähtien.

Anne hakeutui tarkkaavuushäiriötutkimuksiin ja koki saamansa ADHD-diagnoosin suurena helpotuksena. Hän uskalsi kertoa asiasta myös työpaikallaan, ja työterveyshuollon avulla työnkuvaa mukautettiin selkeämmäksi. Anne hyötyi lääkityksen lisäksi ADHD-aikuisten ryhmäkuntoutuksesta. Psykoedukaation ja vertaistuen avulla hän oppi paremmin ymmärtämään elämänsä aikana kohtaamiaan haasteita ja tunnistamaan uupumukseen johtavia tekijöitä. Toistuvat masennusjaksot saatiin parempaan hallintaan, vaikka lyhytkestoisempaa mielialojen vaihtelua esiintyikin yhä lähes päivittäin.

sen ei olekaan havaittu vaikuttavan ADHD:n ydinoireisiin (2).

Tytöt vaikuttaisivat hyötyvän lääkehoidosta eniten, kun se yhdistetään psykososiaalisiin hoitomuotoihin (32). ADHD saattaa vaikuttaa tyttöjen perhe- ja vertaissuhteisiin negatiivisemmin kuin poikien, joten esimerkiksi sosiaalisen toimintakyvyn kuntoutuksesta voi olla hyötyä (24). Hoitosuhteessa on huomioitava, että ADHD-tyttöjen riski joutua seksuaalisen hyväksikäytön uhriksi on suurempi kuin ADHD-poikien tai vertaisryhmänsä tyttöjen (33). ADHD voi lisätä alttiutta myös muihin traumakokemuksiin (8). Samanaikaiset häiriöt, kuten mahdollinen traumatausta, voivat muokata ADHD-oireiden ilmiä ja vaikuttaa hoitomuodon valintaan.

Lopuksi

Uuden ADHD:n Käypä hoito -suosituksen myötä perusterveydenhuollon diagnostinen ja hoidollinen vastuu sekä tiedon tarve lisääntyvät (8). Kliinisessä työssä on otettava huomioon, että naisten ja miesten tarkkaavuushäiriön oi-

rekuva voi olla erilainen. Naisten sisäänpäin kääntynyt oireilu on yleistä, ja heidän sekundaarinen masennuksensa ja ahdistuksensa kiinnittävät herkästi enemmän huomiota kuin taustalla mahdollisesti oleva tarkkaavuushäiriö. Oikean diagnoosin saaminen saattaa viivästyä. Varhainen tunnistaminen ja hoito vähentävät kuitenkin oireista aiheutuvaa haittaa ja monihäiriöisyyttä (19). Myös itsetunnon kannalta on tärkeää saada vaikeuksille oikea nimi. Monella tarkkaavuushäiriöisellä on takanaan pitkä historia epäonnistumisen kokemuksia, itsesyytöksiä ja ristiriitoja ympäristön kanssa. ■

VEERA KOPONEN, PsM, psykologi

Etelä-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri, neuropsykiatrian poliklinikka, Tampereen yliopisto, yhteiskuntatieteiden tiedekunta, psykologia

MERVI JEHKONEN, PsT, neuropsykologian dosentti

Tampereen yliopisto, yhteiskuntatieteiden tiedekunta, psykologia

SIDONNAISUUDET

Veera Koponen: Ei sidonnaisuuksia

Mervi Jehkonen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Professio Finland Oy)

VASTUUTOIMITTAJA

Jaana Suvisaari

KIRJALLISUUTTA

1. Voutilainen A, Puustjärvi A. Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö. Kirjassa: Pihko H, Haataja L, Rantala H, toim. Lastenneurologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2014, s. 71–82.
2. Williamson D, Johnston C. Gender differences in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a narrative review. *Clin Psychol Rev* 2015;40:15–27.
3. Gershon J. A Meta-analytic review of gender differences in ADHD. *J Atten Disord* 2002;5:143–54.
4. Sciotto MJ, Nolfi CJ, Bluhm C. Effects of child gender and symptom type on referrals for ADHD by elementary school teachers. *J Emot Behav Disord* 2004; 12:247–53.
5. Gaub M, Carlson CL. Gender differences in ADHD: a meta-analysis and critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1036–45.
6. Hindsaw SP, Blachman DR. Attention-deficit/hyperactivity disorder in girls. Kirjassa: Bell DJ, Foster SL, Mash EJ, toim. Handbook of behavioral and emotional problems in girls. Issues in clinical child psychology. New York: Kluwer Academic/ Plenum Publishers 2005, s. 117–47.
7. Berry CA, Shaywitz SE, Shaywitz BA. Girls with attention deficit disorder: a silent minority? A report on behavioral and cognitive characteristics. *Pediatrics* 1985;76: 801–9.
8. ADHD (aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Lastenneurologinen yhdistys ry:n, Suomen Nuorisopsykiatrisen yhdistyksen ja Suomen Lastenpsykiatrisen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2017 [päivitetty 31.5.2017]. www.kaypahoito.fi
9. Biederman J, Petty CR, Fried R, ym. Adult psychiatric outcomes of girls with attention deficit hyperactivity disorder: 11-year follow-up in a longitudinal case-control study. *Am J Psychiatry* 2010; 167:409–17.
10. Leppämäki S. Aikuisen ADHD. Kirjassa: Dufva V, Koivunen M, toim. ADHD diagnosointi, hoito ja hyvä arki. Jyväskylällä: PS-kustannus 2012, s. 253–66.
11. Mayes SD, Calhoun SL, Crowell EW. Learning disabilities and ADHD: Overlapping spectrum disorders. *J Learn Disab* 2000; 33:417–24.
12. Biederman J, Mick E, Faraone SV. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry* 2002; 159:36–42.
13. Joelsson P, Chudal R, Gyllenberg D, ym. Demographic characteristics and psychiatric comorbidity of children and adolescents diagnosed with ADHD in specialized healthcare. *Child Psychiatry Hum Dev* 2016;47:574–82.
14. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 2006;36: 159–65.
15. Bálint S, Czobor P, Komlósi S. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): gender- and age-related differences in neurocognition. *Psychol Med* 2009;39: 1337–45.
16. DSM-5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5. Washington DC: American Psychiatric Association 2013.
17. Fedele DA, Lefler EK, Hartung CM, ym. Sex differences in the manifestation of ADHD in emerging adults. *J Atten Disord* 2012; 16:109–17.
18. Katz LJ, Goldstein G, Geckle M. Neuropsychological and personality differences between men and women with ADHD. *J Atten Disord* 1998;2:239–47.
19. Korkeila J, Leppämäki S, Niemelä A, ym. Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (ADHD). Kirjassa: Juva K, Hublin C, Kalska H, ym, toim. Kliininen neuropsykiatria. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 206–15.
20. Kopp S, Kelly KB, Gillberg C. Girls with social and/or attention deficits: a descriptive study of 100 clinic attenders. *J Atten Disord* 2010;14:167–81.
21. Biederman J, Faraone SV, Mick E, ym. Clinical correlates of ADHD in females: findings from a large group of girls ascertained from pediatric and psychiatric referral sources. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:966–75.
22. Sihvola E, Rose RJ, Dick DM, ym. Prospective relationships of ADHD symptoms with developing substance use in a population-derived sample. *Psychol Med* 2011;41:2615–23.
23. Swanson EN, Owens EB, Hindshaw SP. Pathways to self-harmful behaviors in young women with and without ADHD: a longitudinal examination of mediating factors. *J Child Psychol Psychiatry* 2014; 55:505–15.
24. Ek U, Westerlund J, Holmberg K, ym. Self-esteem in children with attention and/or learning deficits: the importance of gender. *Acta Paediatr* 2008;97:1125–30.
25. Korsgaard HO, Torgersen S, Wentzel-Larsen T, ym. Personality disorders and Axis I comorbidity in adolescent outpatients with ADHD. *BMC Psychiatry* 2016;16: 175–85.
26. Korkeila J, Tani P. Tarkkaavuushäiriö aikuisiässä. *Duodecim* 2005;121:153–60.
27. Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, ym, toim. Psykiatria. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017.
28. Barkley RA. Hyperactive girls and boys: stimulant drug effects on mother-child interactions. *J Child Psychol Psychiatry* 1989;30:379–90.
29. Patterson R, Douglas C, Hallmayer J, ym. A randomized double blind placebo controlled trial of dexamphetamine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33: 494–502.
30. Dalsgaard S, Leckman JF, Nielsen HS, ym. Gender and injuries predict stimulant medication use. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014;24:253–9.
31. Vuori M, Aronen E, Sourander A, ym. Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD) lääkkeiden käyttö on yleistynyt. *Duodecim* 2018;134:1515–2.
32. Molina BSG, Hinshaw SP, Swanson JM, ym. The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined type ADHD in a multisite study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:484–500.
33. Rucklidge JJ, Brown DL, Crawford S. Retrospective reports of childhood trauma in adults with ADHD. *J Atten Disord* 2006;9:631–41.

SUMMARY

ADHD in girls and women

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a common neurodevelopmental disorder characterized by inattention, impulsivity and hyperactivity. According to previous research ADHD is more prevalent in boys than in girls. Gender differences in the rate of ADHD may be explained by differences in the expression of the disorder. In girls, internalizing symptoms are more common while boys are more likely to display disruptive behaviors and hyperactivity. Diagnostic criteria are derived predominantly from male patients, which may leave girls and women underidentified and underdiagnosed. Females often receive the diagnosis significantly later than males, possibly leading to consequences in later occupational and psychosocial functioning.

Siiri Kempainen, Tiina Ikävalko, Jari Kellokoski, Juha Seppä ja Jarno Savolainen

Ortognaattinen hoito obstruktiivisen uniapnean hoitovaihtoehtona

Uniapnea on hengityshäiriö, jossa hengitys estyy unen aikana kokonaan (apnea) tai osittain (hypopnea). Obstruktiivisessa uniapneassa ylähengitystiet painuvat kasaan unen aikana, mikä aiheuttaa hengityshäiriöt. Uniapnea on voimakkaasti alidiagnostoitu tila, jonka esiintyvyys aikuisväestössä on nykytutkimusten mukaan lähes 20 %. Aikuisilla taudin suurin yksittäinen riskitekijä on ylipaino ja tautiin liittyy useita liitännäissairauksia. Uniapnean hoito kohdennetaan sen etiologisiin tekijöihin, ja sitä hoidetaan ensisijaisesti konservatiivisesti ja valikoiduissa tapauksissa kirurgisesti. Kirurgisen hoidon tarkoituksena on suurentaa uniapneapotilaan ylähengitysteiden ilmatilaa joko pienentämällä pehmytkudosrakenteita tai avartamalla ilmatilaa luisia rakenteita siirtämällä. Leukaleikkauksella voidaan saavuttaa jopa taudin pysyvä paraneminen, jos potilaalla on tietynlainen leukaluuston epäsuhta.

Obstruktiivisen uniapnean esiintyvyys aikuisväestössä on 9–24 % (1). Diagnostiikka perustuu oireisiin, kliiniseen tutkimukseen ja unenaikaiseen yö- tai unipolygrafiaan (2,3). Aikuisille tehdään yleensä kotona yöpolygrafia sekä tarvittaessa unipolygrafia, joka sisältää aivosähkökäyränkin. Uniapnean vaikeutta määritellään apnea-hypopneaindeksillä (AHI), joka kuvaa unenaikaisten hengityksen katkosten ja vaimentumien määrää keskimäärin tunnin aikana. Normaaliarvo pidetään AHI-arvoja 0–5. Uniapnea diagnosoidaan, jos AHI-arvo on yli 5 ja potilaalla on oireita, esimerkiksi päiväaikaista väsymystä (3). Diagnostiikassa apuvälineinä ovat lisäksi erilaiset kyselylomakkeet, kuten Epworthin uneliaisuusasteikko (Epworth Sleepiness Scale, ESS) tai Pohjoismainen unikysely eli unihäiriöiden seulontalomake (Basic Nordic Sleep Questionnaire), jossa kartoitetaan muun muassa potilaan päiväaikaista nukahtamistaipumusta sekä yöaikaista heräilyä ja kuorsausta (4).

Yö- tai unipolygrafia ei anna tietoa ilmateitä ahtauttavan rakenteen ja kehityksellisen poikkeaman sijainnista. Siksi diagnostiikassa auttavat nenän ja muiden ylähengitysteiden tähytykset, joilla arvioidaan rakenteita ja mah-

dollisia ilmateiden kokoon painumisen aiheuttajia. Myös muita menetelmiä kuten magneettikuvausta, tietokonekerroskuvausta, kefalometristä analyysiä tai unenaikaista tähytystä voidaan käyttää apuna (5).

Kliinisellä tutkimuksella arvioidaan uniapnean riskitekijöitä, joista tärkein on ylipaino. Jopa 70 % uniapneapotilaista on ylipainoisia, ja ylipainoisista miehistä 40 %:lla puolestaan esiintyy uniapneaa (6). Muita uniapnean riskitekijöitä ovat kasvojen ja ylähengitysteiden luuston poikkeavuudet, kuten kallonpohjaan nähden pieni ja takana sijaitseva ylä- tai alaleuka, nenän väliseinän rakenteen poikkeamat, nenäkuorikkojen liikakasvu sekä nenän ja sivuonteloiden tulehdukset, kasvaimet ja polyyypit (7,8). Riskitekijöihin kuuluu myös kita- tai nielurisojen liikakasvu (7).

Obstruktiivista uniapneaa sairastavilla esiintyy päiväaikaista oireita, kuten väsymystä, päänsärkyä, ärtyneisyyttä ja uupumusta, sekä yöaikaan voimakasta kuorsausta, levotonta unta, lisääntynyttä hikoilua ja tihentynyttä virtsaamisen tarvetta. Uniapnea liitetään lisääntyneeseen alttiuteen sairastua sydän- ja verisuonitauteihin, joista tärkeimpiä ovat sydämen vajaatoiminta ja rytmihäiriöt sekä aivohalvaus. Naisten yleisim-

TAULUKKO 1. Aiheita ohjata uniapneapotilas suu- ja leukakirurgin tai oikomishoidon erikoishammaslääkärin arvioon.

Kliinisesti merkittävä uniapnea (AHI-arvo yli 15)
Konservatiivisesta hoidosta, esimerkiksi CPAP-hoidosta, ei saada haluttua vastetta tai potilas ei sopeudu hoitoon
Henkisesti ja lääketieteellisesti vakaa potilas, joka on halukas ortognaattiseen toimenpiteeseen
Leuan tai leukojen ulkoisesti todettava epäsuhta, distaalipurenta, syväpurenta (alaleuka yläleukaa taaempänä)
Nielun pehmytkudosrakenteiden aiheuttama ilmäteiden kapeus
Kefalometriassa todettu PAS-mitan pienenus

AHI = apnea-hypopneaindeksi, CPAP = continuous positive airway pressure, PAS = nielun etu- ja takaseinämän välinen mitta, posterior airway space

TAULUKKO 2. Lähetä erikoissairaanhoidon sekä kiireettömän ja kiireellisen hoidon kriteerit (3).

Kiireetön lähete edellyttää vähintään kahta seuraavista oireista

Päiväväsytys
Poikkeava nukahtelu
Pitkään jatkunut äänekäs kuorsaus
Toisen henkilön toteamia hengityskatkoksia
Aamupäänsärky (unenaikainen hiilidioksidin kertyminen)
Toistuvat yölliset heräämiset tukehtumisen tunteeseen
Uniapneaan mahdollisesti liittyvä muistihäiriö tai mielialahäiriö
Epäily lihavuuteen liittyvästä keuhkokuuletuksen vajauksesta

Kiireellisen uniapneatutkimusten aiheet

Oireinen potilas työskentelee erityistä vireyttä vaativassa ammatissa (esimerkiksi ammattiautoilijat, veturinkuljettajat, lentäjät tai lennonjohdossa työskentelevät)
Potilaalla on vaikea sydän- tai verisuonitauti
Raskaana olevalla naisella epäillään uniapneaa
Potilaalle on tarkoitus tehdä toimenpide anestesiassa

piä liitännäissairauksia ovat kohonnut verenpaine ja masennus, miesten puolestaan tyyppin 2 diabetes ja iskeeminen sydänsairaus. Hoitamaton sairaus voi lyhentää elinajan odotetta (9).

Hoito

Potilas hakeutuu hoitoon yleensä väsymyksen tai läheisensä havaitsemien yöaikaisten hengityskatkosten ja kuorsauksen vuoksi (6). Lihaville potilaille keskeistä on laihduttaminen,

sillä painon vähentäminen voi parantaa lievän uniapnean (10). Muita konservatiivisia hoitomuotoja ovat CPAP-hoito, joka on keskivaikean ja vaikean uniapnean hoidossa ensisijainen, sekä hammaslääkärin valmistama öisin käytettävä uniapneakisko, jota käytetään normaalipainoisen potilaan lieväoireisen tai keskivaikean uniapnean hoidossa. Lisäksi apuna voidaan käyttää lääkehoitoa (esimerkiksi nenän tukkoisuuteen) tai asentohoitoa, jolla pyritään estämään selällään nukkumista asentoriippuvaisen uniapnean yhteydessä. Lähetehojeet esitetään

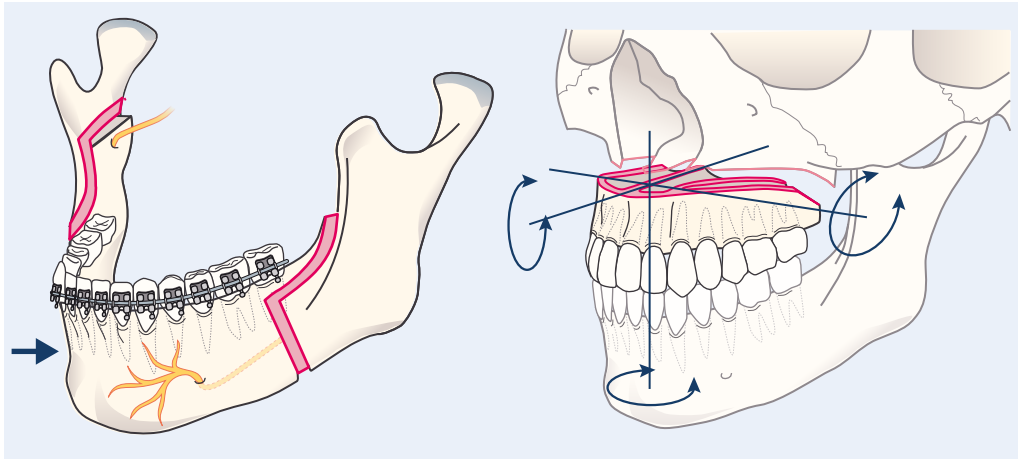
TAULUKOISSA 1 ja 2.

Kirurgista hoitoa voidaan käyttää ensisijaisena vaihtoehtona tilanteissa, joissa potilaalla on merkittävä uniapnealle altistava rakenteellinen haitta. Kirurgisen hoidon päätavoitteena on estää ilmatilan kasaan painuminen, jota esiintyy erityisesti unen aikana. Kirurgisella hoidolla tavoitellaan unen normaalistumista ja sitä kautta AHI-arvon pienenemistä, happikylläisyyden paranemista sekä oireiden vähentämistä.

Ylihengitysteiden ahtaus voi johtua monista tekijöistä, ja kirurgia pyritään kohdistamaan oikealle alueelle. Täydellistä kaikille sopivaa kirurgista hoitomuotoa ei siksi ole, ja lisäksi hoitojen tehokkuus vaihtelee potilaan lähtötilanteen mukaan (5). Yhdistelemällä kirurgisia toimenpiteitä leikkaus voidaan kohdistaa laajemmin kaikkiin ahtauma-alueisiin (monitasokirurgia), jolloin hoito voi onnistua paremmin (5).

Uvulopalatofaryngoplastian (UPPP) ja sen monien muunnelmien tarkoituksena on avartaa suulaen takana sijaitsevaa ilmatilaa poistamalla nielun pehmytkudosrakenteita. UPPP kohdistuu vain yhteen osa-alueeseen osana moniongelmaista ilmäteiden ahtautumista, minkä ajatellaan olevan syynä sen heikkoon onnistumisasteeseen (11). Viime vuosina hoitovaihtoehtoiksi ovat tulleet vähän kajoavat menetelmät kuten radiotaajuuskirurgia ja laserhoito. Näyttö näistä obstruktiivisen uniapnean hoidossa on kuitenkin heikkoa.

Kirurgia voidaan kohdistaa myös nenän alueelle, jolloin pyritään edistämään nenähengitystä esimerkiksi oikaisemalla nenän väliseinää, pienentämällä nenän alakuorikkoja tai



KUVA 1. Sekä alaleuan sagittaali- että yläleuan Le Fort 1 -osteotomialla voidaan tyypillisesti siirtää hampaallisen leuan asemaa vertikaalisesti, sagittaalisesti ja transversaalisesti. Myös kiertoliikkeet ovat mahdollisia.

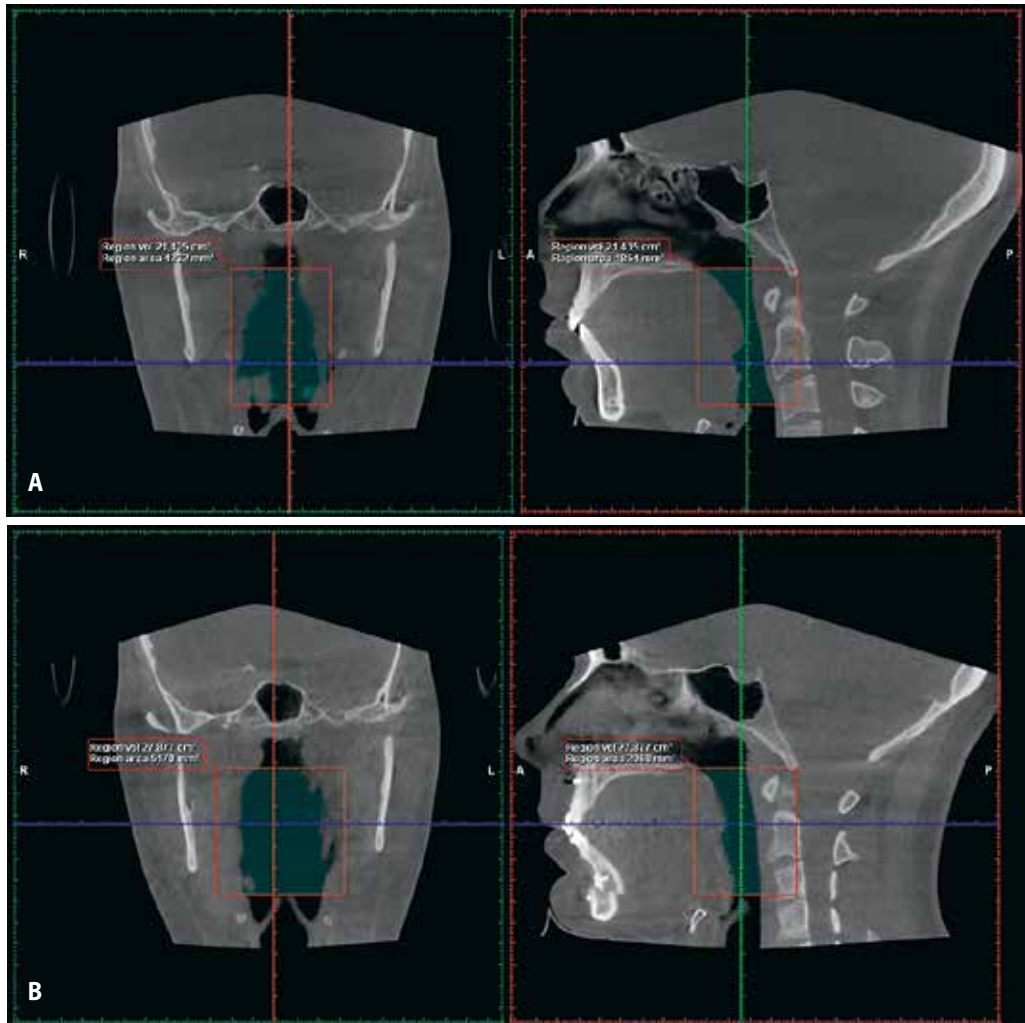
vahvistamalla nenäsiivekkeitä. Nenäkirurgian on todettu parantavan unen laatua sekä kuorsausta ja CPAP-hoitomyöntyvyyttä. Yksistään siitä on kuitenkin harvoin apua obstruktiivisen uniapnean hoidossa (5). Sairaalloisen lihaville potilaille lihavuusleikkaus voi tulla kyseeseen. Kaikkien lihavuusleikkausmenetelmien on todettu vähentävän uniapnean vaikeutta (12).

Ortognaattinen hoito. Keskivaikean ja vaikean uniapnean hoitoon voidaan harkita leukaosteotomioita. Ne ovat aiheellisia, jos muilla hoidoilla ei ole saatu haluttua vastetta, ahtauma on kielen kannan tasolla ja todetaan selkeä uniapnealle altistava leukojen anatominen poikkeavuus (13). Leikkaus on aiheellinen, jos luuston muutoksista aiheutuva haitta on niin suuri, ettei sitä voida konservatiivisesti hoitaa. Jos potilaan mahdollisesta purentavirheestä on muuta haittaa, kuten hampaiston normaalia voimakkaampaa kulumista tai purentavirheestä johtuvaa pää-, niska- tai hartiakipua, lievääkin uniapneaa voidaan hoitaa leukaosteotomioilla. Leikkausvaihtoehtoja ovat esimerkiksi alaleuan pidennys (alaleuan nousevien haarojen sagittaaliosteotomia; bilateral sagittal split osteotomy, BSSO) sekä ylä- ja alaleuan siirto eteenpäin (bimaksillaariosteotomia; maxillo-mandibular advancement, MMA) (KUVA 1). Sekä alaleuan sagittaaliosteotomia että yläleuan I vaikeusasteen Le Fort -murtuman Le Fort -osteotomia tehdään suunsisäisistä limakalvoviilloista. Ala-

leuan sagittaaliosteotomian viillot sijaitsevat molemmin puolin ja ulottuvat nousevan haaran (ramus ascendens) etureunasta alaleuan takahammasalueen poskenpuoleiseen huulipoimuun. Yläleuan Le Fort I -viilto sijaitsee ylähuulipoimussa välihampaiden välisellä alueella noin 15 mm ienrajasta (KUVA 1).

Kolmiulotteinen kuvantaminen ja suunnittelu ovat viime aikoina vakiintuneet ortognaattisten leikkauksien osaksi. Kolmiulotteinen suunnittelu vähentää leikkaukseen tarvittavaa aikaa sekä helpottaa mahdollisten hankaluuksien ja komplikaatioiden ennustamista, jolloin leikkauksen lopputulos paranee. Suunnittelun yhteydessä voidaan valmistaa myös yksilölliset porausohjaimet sekä osteosynteesilevyt.

Ortognaattiseen kirurgiaan liittyy yleensä hampaiston oikomishoito kiinteillä kojeilla sekä ennen leikkaushoitoa että sen jälkeen. Ortognaattisen kirurgian ”surgery first” (SF) -malli esiteltiin kirjallisuudessa vuonna 2009 (14). Siinä hyödynnetään leikkauksenjälkeistä hampaiden nopeutunutta liikkumista (regional acceleratory phenomenon, RAP), jossa leukaluuhun aiheutettu vamma vilkastuttaa myös hampaiden kiinnityskudosten uusiutumiskykyä ja nopeuttaa hampaiden nopeampaa siirtämistä oikomishoidon yhteydessä (15). Leikkausta edeltävä oikomishoito on lyhyempi tai sitä ei tehdä lainkaan, jolloin prosessin kokonaiskestokin lyhentyy huomattavasti.



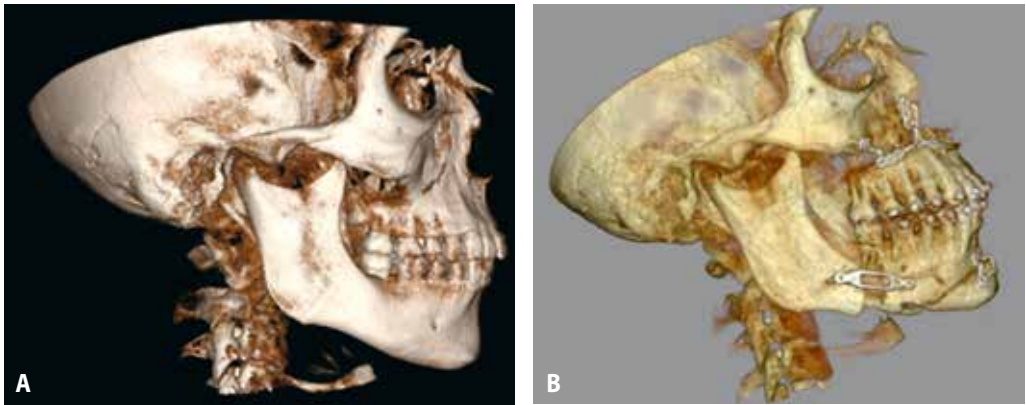
KUVA 2. Potilaan ilmatiet ennen bimaxillaariosteotomiaa (A) ja sen jälkeen (B). Ilmateiden tilavuus oli kolmiulotteisen mittauksen perusteella suurentunut 30 %. Ilmateiden merkittävä suureneminen todettiin sekä sagittaalisesti että transversaalisesti.

Uvenaikaiset hengityshäiriöt ja erityisesti niiden vakavin muoto uniapnea ovat merkittävä SF-mallin indikaatio. Esteettinen ja toiminnallinen lopputulos, potilaiden tyytyväisyys, merkittävästi lyhentynyt hoitoaika ja hoidon kustannusvaikuttavuus puoltavat SF-mallin käyttöä (16). Huomioitavaa kuitenkin on, että hankalimpien luustoon liittyvien purentavirheidensä yhteydessä SF-mallia ei voida toteuttaa.

Tutkimusten mukaan MMA on luotettava ja turvallinen obstruktiivisen uniapnean hoito valikoituissa tapauksissa. Sen on todettu olevan tehokkain ja jopa parantava keskivaikean ja vaikean obstruktiivisen uniapnean kirurginen hoitomuoto

(17). MMA:n seurauksena sekä ylä- että alaleukaan kiinnittyneet lihakset, pehmytkudokset ja kieliluu siirtyvät eteenpäin, mikä suurentaa koko nielun ilmatilaa (13). Alaleuan lihaskiinnikkeitä ei tule irrottaa leikkauksessa, sillä nielun ilmatila suurentuu vain, jos kielen ja suunpohjan lihaksisto pysyy koskemattomana (10).

Obstruktiivisesta uniapneasta kärsivän potilaan ahtauma on usein alanielussa eli kielen kannan tasolla. Syynä tähän voi olla esimerkiksi kieliluun sijainti normaalia alempana tai alaleuan pienuus, jolloin potilas hyötyy alaleuan eteenpäin tuonnista. MMA:n on todettu suurentavan ilmatilaa kolmiulotteisesti kaikkialla



KUVA 3. Leukojen asema (A) ennen leikkausta ja (B) sen jälkeen.



KUVA 4. Potilaan sivuprofiili (A) ennen bimaxillaariosteotomiaa ja (B) sen jälkeen. Kuvat julkaistaan potilaan luvalla.

nielussa, mutta eniten se vaikuttaa juuri kielen- takaiseen ilmatilaan, alanieluun (18). MMA:n on todettu suurentavan poikittaista pinta-alaa koko nielun alueella (13).

Leukojen eteenpäin siirtämisellä voidaan saavuttaa jopa pysyvä paraneminen, ja vaikka kasvojen ulkonäkö usein muuttuu leikkauksen myötä, potilaat kokevat muutoksen myönteiseksi (5). Ylä- ja alaleuan eteenpäin siirto on valikoiduissa tapauksissa todettu yhtä tehokkaaksi uniapnean hoidoksi kuin CPAP-hoito (5). Leikkaukseen liittyy tuntovaurioriskejä lähinnä leuanpäähermon (nervus mentalis) alueella, mutta ne ovat onneksi vähäisiä.

Oma potilas

Kaksikymmentäkuusivuotiaalla perusterveellä miehellä esiintyi ajoittain närästystä. Lähtötilanteessa hänen ongelmanaan oli yöpolygrafialla todettu lievä obstruktiivinen uniapnea, AHI-arvo oli 11,5. Potilaan painoindeksi oli leikkaushetkellä 28,4 kg/m².

Alun perin oireistona oli ollut voimakasta päiväväsymystä ja kertaalleen aiemmin sairastettu sydämen eteisvärinä. Potilaalla oli meneillään hyvävasteinen CPAP-hoito, jonka hän kuitenkin koki rasitteeksi ja josta toivoi pääsevänsä eroon.

Potilaalle tehtiin oikojahammaslääkärin sekä suu- ja leukakirurgin kliinisen tutkimuksen lisäksi kefalometrinen analyysi, jonka perusteella todettiin leukojen retrusivinen (takana sijaitseva) suhde kallon muihin raken-

Ydinasiat

- ▶ Obstruktiivinen uniapnea on voimakkaasti alidiagnosoitu tila, jonka esiintyvyyttä aikuisväestössä on lähes 20 %.
- ▶ Suurin yksittäinen riskitekijä on ylipaino, ja painon vähentäminen on tärkeä osa ylipainoisten ja lihaviiden potilaiden hoitoa.
- ▶ Tietynlaisesta leukaluuston epäsuhdasta kärsivien potilaiden obstruktiivinen uniapnea voidaan jopa parantaa leukoja eteenpäin siirtävällä leikkauksella.
- ▶ Osalle potilaista voidaan tehdä ennen hampaiden oikomishoitoa leikkaus surgery first -mallin mukaan.

teisiin sekä pienentynyt nielun etu- ja takaseinämän välinen mitta (posterior airway space, PAS). Purenta oli ideaalinen (angle 1) molemmin puolin, ja ylipurennat olivat normaalit. Hammaskaarilla ei todettu ahtautta.

Potilas soveltui hyvin SF-periaatteella tehtävään MMA-toimenpiteeseen, jossa hoitosuunnitelmana oli yläleuan 6 mm:n siirto eteenpäin ja alaleuan siirto vastaavasti eteenpäin yläleuan asemaa vastaavaan purentasuhteeseen. Lisäksi hänelle suunniteltiin alaleuan karkiosan muotoilu eli genioplastia, jolla pyrittiin alaskasvokorkeuden 3 mm:n pienemiseen. Hoitosuunni-

telma laadittiin ja leikkaus simuloitiin digitaalisesti kolmiulotteisesti ennen toimenpidettä. Potilaan yläleuan osteotomiaa ja osteosynteesiä varten tilattiin yksilölliset porausohjaimet ja osteosynteesilevy.

Ennen toimenpidettä potilaan hammaskaarille asennettiin kiinteät kojeet. Leikkaus ei aiheuttanut komplikaatioita, ja paraneminen eteni suotuisasti. Potilas oli sairaalassa osastohoidossa kahden päivän ajan leikkauksen jälkeen.

Haalean ja sosemaisien ravinnon nauttiminen on mahdollista heti leikkauksen jälkeen, normaalin ravinnon nauttiminen noin kuukauden kuluttua leikkauksesta. Tyypillinen sairausloma on 4–6 viikkoa potilaan työn rasittavuuden mukaan.

Potilas oli lopettanut CPAP-hoitonsa heti leikkauksen jälkeen. Kahden viikon kuluttua leikkauksesta hänellä ei enää ollut päiväväsymysoireita, ja hän oli hoitokokonaisuuteen erittäin tyytyväinen (KUVAT 3 ja 4). Kaksi kuukautta leikkauksen jälkeen tehdyssä yöpolygrafiassa AHI-arvo oli 1,8 ja painoindeksi 27,2 kg/m². Samoihin aikoihin päästiin poistamaan myös potilaan kiinteät oikomiskojeet.

Lopuksi

Obstruktiivinen uniapnea on laajasti alidiagnosoitu tila ja merkittävä kansanterveydellinen haaste. Ortognaattinen kirurgia ei tarjoa valikoiduille potilaille pelkästään taudin oireita lievittävää hoitoa, vaan pysyvän taudista paranemisen. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Young T, Palta M, Dempsey J. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230–5.
2. Seppä J, Tuomilehto H, Kokkarinen J. Aikuisten obstruktiivisen uniapnean hoito. *Duodecim* 2007;123:88–94.
3. Uniapnea (obstruktiivinen uniapnea aikuisilla). Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Keuhkolääkäriyhdistyksen ja Suomen Unitutkimusseura ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2017 [15.6. 2017]. www.kaypahoito.fi.
4. Partinen M, Gislason T. Basic Nordic Sleep Questionnaire (BNSQ): a quantitated measure of subjective sleep complaints. *J Sleep Res* 1995;4(Suppl 1):150–5.
5. Carvalho B, Hsia J, Capasso R. Surgical therapy of obstructive sleep apnea: a review. *Neurotherapeutics* 2012;9:710–6.
6. Tegelberg Å, Lindberg E. Kuorsaus ja obstruktiivinen uniapnea – diagnostiikka ja hoito yhteistyössä. *Suom Hammaslääkäril* 2015;5:40–9.
7. Barrera JE. Skeletal surgery for obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Clin North Am* 2016;49:1433–47.
8. Mickelson SA. Nasal surgery for obstructive sleep apnea syndrome. *Otolaryngol Clin North Am* 2016;49:1373–81.
9. Mokhlesi B, Ham SA, Gozal D. The effect of sex and age on the comorbidity burden of OSA: an observational analysis from a large nationwide US health claims database. *Eur Respir J* 2016;47:1162–9.
10. Tuomilehto H, Gylling H, Peltonen M, ym. Sustained improvement in mild obstructive sleep apnea after a diet- and physical activity-based lifestyle intervention: postinterventional follow-up. *Am J Clin Nutr* 2010;92:688–96.
11. Bagheri SC, Bell B, Khan HA. Current therapy in oral and maxillofacial surgery. 1. painos. Elsevier 2012.
12. Sarkhosh K, Switzer NJ, El-Hadi M, ym. The impact of bariatric surgery on obstructive sleep apnea: a systematic review. *Obes Surg* 2013;23:414–23.
13. Waite PD, Vilos GA. Surgical changes of posterior airway space in obstructive sleep apnea. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2002;14:385–99.
14. Nagasaka H, Sugawara J, Kawamura H, ym. “Surgery first” skeletal class III correction using the skeletal anchorage system. *J Clin Orthod* 2009;43:97.
15. Verna C. Regional acceleratory phenomenon. *Front Oral Biol* 2016;18:28–35.
16. Hernández-Alfaro F, Guijarro-Martínez R, Peiró-Guijarro MA. Surgery first in orthognathic surgery: what have we learned? A comprehensive workflow based on 45 consecutive cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:376–90.
17. Lye KW, Waite PD, Meara D, ym. Quality of life evaluation of maxillomandibular advancement surgery for treatment of obstructive sleep apnea. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:968–72.
18. Sittitavornwong S, Waite PD, Shih AM, ym. Computational fluid dynamic analysis of the posterior airway space after maxillomandibular advancement for obstructive sleep apnea syndrome. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;71:1397–405.

SUMMARY

Orthognathic treatment – an alternative approach for selected patients with obstructive sleep apnea

Obstructive sleep apnea (OSA) is a sleep-related breathing disorder with apneas and hypopneas during sleep. OSA is a largely undiagnosed disease, and its factual prevalence in the adult population is nearly 20 %. The most important risk factor in adults is obesity, and OSA is further related to many systemic diseases and symptoms. The treatment of OSA is targeted to its etiological factors. The first-line treatment is conservative but can be surgical in selected cases. The aim of surgical treatment is to enlarge the patient's upper airway, either with soft tissue reduction or by widening the airways with bony reconstructions. Even curative treatment can be achieved by maxillo-mandibular advancement (MMA) in certain patients with skeletal malocclusions.

SIIRI KEMPPAINEN, HLL

Suun terveydenhuolto, Kirkkonummen kunta

TIINA IKÄVALKO, kliininen opettaja, HLT, EHL (ortodontia)

JARI KELLOKOSKI, professori, HLT, EHL (suu- ja leukakirurgia)

Hammaslääketieteen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio
Suu- ja leukasairauksien klinikka, KYS

JUHA SEPPÄ, dosentti, LKT, korva-, nenä-, ja kurkkutautien erikoislääkäri

Korva-, nenä-, ja kurkkutautien klinikka, KYS

JARNO SAVOLAINEN, kliininen opettaja, HLT, EHL (suu- ja leukakirurgia)

Hammaslääketieteen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio
Suu- ja leukasairauksien klinikka, KYS

SIDONNAISUUDET

Siiri Kemppainen: Ei sidonnaisuuksia

Tiina Ikävalko: Ei sidonnaisuuksia

Jari Kellokoski: Luento-/asiantuntijapalkkio (Vakuutusyhtiö Turva, Amgen), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Johnson & Johnson, Straumann), muut sidonnaisuudet (Kuopion Hammaskulma Oy, Kuopio Plusterveys Hammaslääkärit, Jyväskylä)

Juha Seppä: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Medtronic Finland Oy), muut sidonnaisuudet (Rinocon Oy hallituksen jäsen)

Jarno Savolainen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Suomen Hammaslääkärisseura Apollonia)

VASTUUTOIMITTAJA

Ville Sallinen

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.

Tänä vuonna teemahakuna on astma ja uudet teknologiat.

Hakuaika 1.–28.2.2019

Hakemus täytetään osoitteessa www.hes-saatio.fi.

Lisätietoja antaa:

Sari Mäki
sari.maki@hengityysliitto.fi



Hengityssairauksien
tutkimussäätiö

ILMOITTAUDU



Tutkimustieto käyttöön

26.–27.3.2019

Kiinnostaako näyttöön perustuvan lääketieteen peruseriaatteen? Osaatko arvioida tutkimuksesta saadun tiedon luotettavuutta ja tulosten merkittävyyttä?

Kurssilla opit arvioimaan tutkimusten sovellettavuutta erilaisille potilasryhmille.



LÄÄKÄRISEURA
DUODECIM

Lue lisää ja ilmoittaudu mukaan:
www.duodecim.fi/koulutus



Pia Halonen, Maija Jakobsson ja Eija Hiltunen-Back

Ulkosynnytinten valkojäkäliä

Valkojäkälä on melko yleinen ihosairaus naisilla ulkosynnyttinalueella. Se aiheuttaa kutinaa sekä kipua ja heikentää potilaiden elämänlaatua. Komplikaatioina todetaan usein arpeutumista ja atrofiaa. Tautia pitäisi epäillä herkästi. Diagnoosi perustuu kliiniseen kuvaan, ja ongelmatilanteissa biopsiasta voi olla apua. Hoito kannattaa aloittaa mahdollisimman varhaisessa vaiheessa ennen komplikaatioiden syntymistä. Valkojäkälää ei pystytä nykyhoidoin parantamaan. Hoidoksi suositellaan erittäin vahvoja glukokortikoidivoiteita, jotka hoitavat oireita ja mahdollisesti estävät komplikaatioiden syntyä. Tautiin liittyy lisääntynyt ulkosynnyttinalueen levyepiteelikarsinooman riski. Pitkäaikainen seuranta perusterveydenhuollossa on tarpeen. Hankalahoitosisa tapauksissa erikoisalojen välinen yhteistyö on tärkeää.

Valkojäkälä (lichen sclerosus) on krooninen tulehduksellinen ihosairaus, jota esiintyy pääasiassa sukuelinten alueella. Tauti syntyy luultavimmin geneettisesti alttiilla henkilöillä autoimmuunimekanismein (1). Taudin patogeneesi ja sille altistavat tekijät tunnetaan puutteellisesti. Valkojäkälää sairastavilla naispotilailla esiintyy joitakin autoimmuunitauteja enemmän kuin väestöllä keskimäärin: näitä ovat kilpirauhassairaudet, pernisiöösi anemia ja pälvikalju (2). Valkojäkälä esiintyy suvuittain erityisesti naisilla (3).

Valkojäkälä on yleisin peri- ja postmenopausaalisisilla naisilla. Sitä tavataan kuitenkin kaikenikäisillä naisilla ja myös miehillä ja lapsilla. Valkojäkälän yleisyydestä väestötasolla ei ole tietoa. Englantilaisessa sairaalassa 0,1–0,3 %:lla kaikista potilaista todettiin valkojäkäliä (4). Tauti on kuitenkin todennäköisesti yleisempi, sillä osalla potilaista sitä ei ole diagnosoitu. Joskus valkojäkäliä voi olla oireeton, ja toisaalta potilas voi kokea oireet niin kiusallisiksi, ettei uskalla ottaa niitä puheeksi lääkärin vastaanotolla. Lisäksi diagnostinen viive on usein pitkä, naisilla jopa viisi vuotta (5).

Valkojäkälän yleisyyttä naisilla on arvioitu muutamassa tutkimuksessa: eräässä israelilaisessa hoitokodissa 3 %:lla naisista todettiin valkojäkäliä (6), kun taas yhdysvaltalaisessa gynekologian poliklinikassa vastaava luku oli 1,7 % (7).

Valkojäkäläpotilas saattaa tulla vaivansa kanssa useamman eri erikoisalalan lääkärin vastaanotolle (yleislääketiede, gynekologia, urologia, ihotaudit, lastentaudit), joten sen taudinkuva, diagnostiikka, hoito ja seuranta on hyvä tuntea.

Taudinkuva

Oireet. Valkojäkälän pääoire on ulkosynnyttinalueen kutina, joka pahenee erityisesti öisin. Usein potilailla on myös erilaisia kipuoireita – arkuutta, polttelua tai pistelyä. Yhdyntäkivut ja muut seksuaalisuuteen liittyvät ongelmat ovat tavallisia. Taudin pitkittyessä voi ilmaantua komplikaationa arpimuodostusta, joka voi aiheuttaa kipua virtsaamisen ja ulostamisen yhteydessä. Toinen tunnettu komplikaatio on ulkosynnyttinalueen neuropaattinen kiputila, vulvodynia (8).

Valkojäkälä on yleensä krooninen sairaus. Tyypillisintä on aaltomainen oireilu parempine ja huonompina jaksoineen.

Löydökset. Valkojäkälä alkaa usein klitoriksen seudusta, ja muutokset leviävät tästä pienten häpyhuulien kautta isoihin häpyhuuliin, välilihalle ja mahdollisesti peräaukon ympärille (1). Kirjallisuuden mukaan valkojäkäliä ei esiinny emättimen limakalvolla, joskin emättimen valkojäkälestä on muutamia tapausselostuksia (9).



Alkuvaiheessa statuslöydökset voivat olla vähäisiä: ulkosynnyttinalueen punoitusta, turvotusta, hentoa jäkälöitymistä ja pienten häpyhuulien epäsymmetrisyyttä. Tyypillisessä taudinkuvassa ulkosynnyttinalueella esiintyy hyperkeratoottisia valkoisia kohoumia, jotka vähitellen yhdistyvät suuremmiksi läiskiksi (KUVAT 1 ja 2). Valkojäkälälle tyypillinen kudosten hauraus aiheuttaa fissuuroita, purppuraa ja verenpurkauksia. Edenneessä taudissa todetaan atrofiaa ja arpikomplikaatioita: pienet häpyhuulet ovat fuusioituneet keskilinjassa tai kokonaan hävinneet, klitoris hautautunut ja emättimen aukko ahtautunut (KUVA 3) (10).

Diagnoosi

Valkojäkälä diagnosoidaan useimmiten anamneesin ja tyypillisen kliinisen kuvan perusteella, eikä biopsiaa aina tarvita.

Biopsia on otettava, jos diagnoosi ei ole selvä kliinisen kuvan perusteella. Tärkeimmät erotusdiagnostiset vaihtoehdot ovat punajäkälä, psoriaasi, ulkosynnyttinsyövän esiastemuu-

tokset ja syöpä (TAULUKKO 1). Biopsian ottoa suositellaan myös, mikäli hoitovaste on huono. Biopsia on aina aiheellinen syöpäepäilyssä (TAULUKKO 2).

Biopsia otetaan ulkosynnyttinalueelta samoin periaattein kuin muualtakin iholta tai limakalvolta. Paikallisuudutuksen jälkeen näytteen voi ottaa stanssilla tai veneviillosta. Ottokohdan suljetaan tarvittaessa sulavalla ompeleella. Laajassa taudissa useat näytteet saattavat olla tarpeen.

Valkojäkälän tyypillinen histologia on kuvattu toisaalla (11) ja on taudille spesifinen. Epäspesifinen histologia ei kuitenkaan sulje pois tautia. Erityisesti varhaisvaiheessa valkojäkälän histologinen diagnoosi on vaikea (10), joten epäily varhaisesta valkojäkälästä kannattaa mainita patologian lähetteessä.

Muut tutkimukset. Valkojäkälä saattaa esiintyä ulkosynnyttinalueen lisäksi myös muualla iholla, joten iho-oireita kannattaa tiedustella. Valkojäkäläpotilailla esiintyy muuta väestöä enemmän autoimmuunitauteja (2), ja myös niiden oireista kannattaa kysyä ja selvittää niitä tarvittaessa tarkemmin. Rutiinimaisia laboratoriotutkimuksia tai muita tutkimuksia ei tarvita.

TAULUKKO 1. Erotusdiagnostiikka.

Erotusdiagnostiikka
Punajäkälä
Psoriaasi
Ulkosynnyttinsyövän esiastemuutokset
histologinen lieväasteinen levyepiteelimuutos (LSIL)
histologinen vahva-asteinen levyepiteelimuutos (HSIL)
differentiated type vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN)
Vulvasyöpä

TAULUKKO 2. Biopsian aiheet.

Biopsian aiheet
Epäselvä diagnoosi
Huono hoitovaste
Epäily syövästä:
Hoitoon reagoimaton
hyperkeratoosi
eroosio
eryteema
kohouma tai syyllämäinen muutos
pigmentoitunut muutos

Hoito

Valkojäkälä on krooninen ihosairaus, jota ei pystytä nykyhoidoin parantamaan. Tauti ei myöskään yleensä parane spontaanisti, mutta tyypilliseen taudinkulkuun kuuluu oireiden aaltoilu. Nykyhoidon tavoitteena on oireettomuus ja komplikaatioiden synnyn esto.

Lääkehoidon kulmakivi on paikallinen glukokortikoidivoide, jonka käytöstä valkojäkälässä on jo lähes 30 vuoden kokemus.

Husin alueella valkojäkälän hoidossa mukailaan vuonna 2015 julkaistua eurooppalaista ja viime vuonna päivitettyä brittiläistä hoitosuosittelusta (8,12). Nämä ohjeistavat käyttämään erittäin vahvaa ryhmän IV glukokortikoidivoideita (0,05 % klobetasoli), koska tästä on vahvin näyttö (8,12). Vahva ryhmän III glukokortikoidivoide (mometasoni) on eräässä tutkimuksessa ollut yhtä tehokas kuin klobetasoli (13), ja sitä ja myös miedompia glukokortikoidivoiteita voidaan käyttää. Voiteen vahvuus ja käyttöaika

tulee arvioida aina yksilöllisesti. Erittäin hyperkeratinisoituneet ja paksuuntuneet ihomuutokset vaativat parantuakseen vahvoja glukokortikoidivoiteita; aluksi jopa kaksi kertaa päivässä. Varhaisvaiheen taudissa, jossa keratinisaatio on vähäistä, miedompi glukokortikoidivoide ja lyhyempi hoitoaika riittää usein.

Hoitosuosituksen perusohjeena on klobetasolivoide kolmen kuukauden hoitokuurina. Antoa harvennetaan kuurin edetessä. Ensimmäisen kuukauden ajan voidetta laitetaan 1–2 kertaa päivässä, toisen kuukauden ajan joka toinen päivä ja kolmannen kuukauden ajan esimerkiksi kaksi kertaa viikossa. Useimmat potilaat tulevat oireettomiksi tällä hoidolla (8,12).

Hoidon yhteydessä tulisi kiinnittää huomiota hyvään potilasohjaukseen: potilaalle tulisi näyttää joko peilin tai kuvan avulla, missä valkojäkälamuutokset ovat ja miltä ne näyttävät. Lisäksi tulisi kertoa, mihin kohtiin hänen tulee laittaa glukokortikoidivoideita ja kuinka paljon kerralla. Yleisohjeena voidaan sanoa, että voidetta laitetaan sormenkärjellinen kerrallaan. Tällöin 30 gramman voidetuubin tulisi riittää kerran päivässä annettuna kolmen kuukauden hoitoon. Vesipitoinen emulsiovoide kirvelee, ja siksi glukokortikoidi kannattaa määrätä mieluummin voiteena (unguentum).

Valkojäkälällä on uusiutumistaipumus, ja uusiutuman yhteydessä potilas tulee ohjeistaa aloittamaan uudelleen glukokortikoidivoidekuuri. Viimeistään toisen hoitokuurin jälkeen on harkittava ylläpitohoitoa (12). Jotta hoito pysyisi mahdollisimman yksinkertaisena, käytetään ylläpito-hoidossa samaa glukokortikoidivoideita kuin aktiivihoidossa (12). Tällöin vältetään tilanne, jossa potilaalla on useita erivahvuisia glukokortikoidivoiteita käytössään. Ylläpito-hoidon annos on yksilöllinen, mutta perusohjeena voisi olla käyttö kaksi kertaa viikossa. Yleensä noin 30–60 g glukokortikoidivoideita riittää vuoden ylläpitohoitoon.

Potilaat – toisinaan lääkärit ja apteekin henkilökuntakin – suhtautuvat varauksella glukokortikoidivoiteiden käyttöön ulkosynnyttinalueella. Ehkä eniten pelätään paikallisen glukokortikoidin aiheuttavan mahdollisesti ihon atrofiaa. Australialaisessa tutkimuksessa valkojäkälpotilaat käyttivät taudin aktiivisuuden

Ydinasiat

- ▶ Valkojäkälä on melko yleinen krooninen ihosairaus, joka esiintyy naisilla pääosin ulkosynnyttimissä.
- ▶ Pääoire on kutina, ja tauti aiheuttaa ulkosynnyttinalueelle valkoisia plakkeja ja pitkittyessään arpikomplikaatioita.
- ▶ Valkojäkälä diagnosoidaan yleensä kliinisesti, ja biopsia otetaan vain epäselvissä tapauksissa.
- ▶ Valkojäkälää hoidetaan glukokortikoidivoitein.
- ▶ Hyvässä hoitotasapainossa olevaa potilasta voidaan seurata perusterveydenhuollossa.

mukaan erivahvuisia glukokortikoidivoiteita keskimäärin 4,7 vuoden ajan (14). Ohjeenmukaisesti voidetta käyttäneiden ryhmässä ihon atrofiaa todettiin 1 %:lla potilaista. Atrofiamuutokset korjaantuivat kaikilla potilailla, kun glukokortikoidivoiteen vahvuutta pienennettiin. Eurooppalaisen hoitosuosituksen mukaan valkojäkälän ylläpitohoitoa glukokortikoidivoiteella voi käyttää hyvinkin pitkiä aikoja turvallisesti (12). Vahvan ja erittäin vahvan glukokortikoidivoiteen turvallisen käytön ylärajana pidetään 30 grammaa voidetta kolmen kuukauden aikana (12).

Valkojäkälää voidaan hoitaa myös paikallisilla kalsineuriinin estäjillä (takrolimuusi ja pimekrolimuusi) 1–2 kertaa päivässä (12), mutta pimekrolimuusin teho on eräissä tutkimuksissa ollut hieman klobetasolia heikompi (15). Voiteiden määrääminen edellyttää perehtymistä valmisteesiin. Toistaiseksi ei ole riittävästi kokemusta niiden pitkäaikaiskäytöstä. Kalsineuriinin estäjää voidaan ainakin harkita silloin, kun glukokortikoidivoideita ei voida käyttää tai potilas ei uskalla sitä käyttää. Tutkimuksissa paras hoitotulos on saatu vasta 8–24 viikon käytön jälkeen (12). Takrolimuusia tai pimekrolimuusia voidaan käyttää myös ylläpito-hoidossa kaksi kertaa viikossa (12).

Muu hoito. Kaikille valkojäkälapotilaille suositellaan perusvoiteiden tai öljyjen käyttöä (12). Postmenopausaalisille naisille paikallis-estrogeenia kannattaa käyttää mieluummin voiteena kuin emätintabletteina myös ulkosynnyntialueelle oireita helpottamaan. Lisäksi on hyvä muistuttaa ulkosynnyntialueen perushoito-ohjeista (pesu lämpimällä vedellä, ei hajuksia tai voimakkaita saippuuita, ei jatkuvaa siteiden käyttöä).

Kirurginen hoito. Valkojäkälässä pienkirurgia voidaan käyttää lähinnä tietyissä arpikomplikaatioissa parantamaan potilaan oireita ja elämänlaatua. Näitä komplikaatioita ovat pienten häpyhuulten adheesio, emättimen aukon ahtautuminen, klororiksen fimoosi ja harvinaisen virtsaputken kurouma (12).

Hoitoresistentti valkojäkäli. Mikäli potilaan oireisto ja löydökset eivät parane hoidolla, on ensin varmistuttava hoitomyyntyvyydestä. Hyvin tavallista on, että glukokortikoidivoideita ei ole uskallettu käyttää riittävästi. Toisinaan potilaan saattaa olla vaikeaa saada voide levitettyä oikeaan paikkaan esimerkiksi heikentyneen näön tai vaikka nivelsairaudesta johtuvan huonon liikkuvuuden takia.

Mikäli potilas on hoitanut tautiaan ohjeen mukaisesti, on diagnoosi viimeistään tässä vaiheessa varmistettava biopsialla. Lisäksi on mietittävä, onko potilaalla valkojäkälin lisäksi jokin tilannetta komplisoiva tekijä: esimerkiksi hankala inkontinenssi, sekundaarinen infektio (hiiva, herpes simplex) tai kontaktiallergia paikallishoitovalmisteille.

Jos potilaan kliiniset löydökset ovat parantuneet, mutta potilas oireilee yhä, voi kyseessä olla valkojäkälin komplikaationa syntynyt neuropaattinen kiputila (vulvodynia) (8). Tähän ei glukokortikoidivoide auta, vaan hoito noudattaa vulvodynian hoitopolkua (16).

Harvinaisissa paikalliselle glukokortikoidivoiteelle resistentissä tautimuodoissa voidaan harkita myös systeemistä lääkehoitoa (metotreksaatti, siklosporiini, retinoidi, glukokortikoidi) (12). Tällöin potilas tulee lähettää asiaan perehtyneen ihotautilääkärin vastaanotolle. Erikoisalojen välinen yhteistyö on muutoinkin suotavaa hankalahoitosisessa valkojäkälässä.

Seuranta

Eurooppalaisessa hoitosuosituksessa suositellaan seurantakäyntiä diagnosoineessa yksikössä noin kolmen kuukauden kuluttua. Tuolloin varmistetaan, onko potilas käyttänyt hoitoa oikein ja varmistetaan hoitovasteesta. Mikäli ongelmia ei ole, ja potilas ymmärtää taudin luonteen ja hoidon, voi jatkoseuranta tapahtua perusterveydenhuollossa (12).

Eurooppalainen ja brittiläinen hoitosuositus suosittavat vuosittaista seurantakäyntiä (8,12), mutta vahvaa tutkimusnäyttöä sen eduista ei ole. Käynnin tarkoituksena on varmistua hoitovasteesta. Lisäksi pyritään havaitsemaan mahdolliset syövän esiastemuutokset hyvissä ajoin. Valkojäkälapotilaan statuslöydökset olisi hyvä dokumentoida jokaisella käynnillä joko valokuvoin tai piirtäen kaavakuvaan, jotta niitä pystytään myöhemmin vertailemaan.

Seurantaa erikoissairaanhoidossa suositellaan vain, mikäli potilaalla on valkojäkälin lisäksi ulkosynnyntialueella jokin syövän esiastemuutos tai syöpä (12). Myös hankalahoidoista, suurta toiminnallista haittaa aiheuttavaa valkojäkäliä on perusteltua seurata ja hoitaa erikoissairaanhoidossa tarvittaessa gynekologin ja ihotautilääkärin yhteistyönä.

Seurantakäynntejakin tärkeämpää on kuitenkin painottaa potilaalle omaseurantaa. Potilaan tulee tietää, miltä muutokset näyttävät ja tarkkailla muutoksia peilin tai vaikka kännykkäkameran avulla. Mikäli potilaalle ilmaantuu ulkosynnyntialueelle kohouma tai huonosti paraneva verta vuotava haava tai oireet eivät hoidosta huolimatta helpotu, potilaan tulee hakeutua viipymättä arvioon (TAULUKKO 3). Tässä on taustalla ajatus syövän kehittymisen mahdollisuudesta. Potilaan kanssa tulee keskustella lisääntyneestä syöpäriskistä (12). Kannattaa kuitenkin painottaa sitä, että uusimpien tutkimusten mukaan syöpäriski saattaa olla vähä-

TAULUKKO 3. Tilanteet, jolloin valkojäkälapotilaan tulee hakeutua lääkärin vastaanotolle.

Oireet eivät helpota hoidolla
Kehittyy kohouma tai haava, joka ei parane hoidolla
Kehittyy uusia oireita

sempi, mikäli valkojäkäliä hoidetaan oireettomaksi (14).

Ennuste

Valkojäkäli on krooninen ja oirekuvaltaan aaltoileva sairaus. Erityisesti hoitamattomaan valkojäkälään liittyy merkittävä arpeutumisen riski, ja pahimmassa tapauksessa koko ulkosynnyntialueen anatomia muuttuu täysin. Arpikomplikaatiot ovat pysyviä muutoksia.

Paikallinen glukokortikoidivoide ohjeen mukaan käytettynä tehoa oireisiin lähes kaikilla potilailla ja mahdollisesti estää komplikaatioiden syntyä (14).

Syöpäriski. Valkojäkälään liittyy suurentunut ulkosynnyntialueen levyepiteelikarsinoman riski. Riskin suuruudeksi arvioidaan alle 5 % (17). Omassa 7 600 valkojäkälää sairastavan naispotilaan rekisteriaineistossamme 160 potilasta sai valkojäkäliädiagnoosin jälkeen ulkosynnyntialueen levyepiteelikarsinoman, ja siten valkojäkäliäpotilaan riski sairastua ulkosynnyntien levyepiteelikarsinomaan oli 40-kertainen verrattuna muun väestön vastaavaan riskiin (18).

Ulkosynnyntinsyöpä on harvinainen sairaus – vuonna 2015 Suomessa diagnosoitiin 94 tapusta (Suomen Syöpärekisteri, Nea Malila, henkilökohtainen tiedonanto). Valtaosa valkojäkäliäpotilaistakaan ei koskaan sairastu syöpään. Toistaiseksi ei valitettavasti ole käytössä keinoja, joilla voitaisiin seuloa valkojäkäliäpotilaiden joukosta ne, jotka ovat suuremmassa syöpäriskissä. On viitteitä siitä, että asianmukaisella glukokortikoidivoidehoidolla syöpäriskiä saadaan pienennettyä (14).

Elämänlaatu. Valkojäkäliäpotilaiden elämänlaatu on tutkimuksissa todettu vain kohtalaiseksi. Erityisen huonosti valkojäkäliäpotilailla menee seksuaalisuutta mittaavien elämänlaatuksymysten osalta (19). Potilailta tulisi aktiivisesti kysyä taudin vaikutuksesta seksuaalisuuteen, ja heidät tulee herkästi ohjata esimerkiksi seksuaaliterapeutin vastaanotolle. Klobetasolihoidon on todettu vähentävän potilaan seksuaalisia oireita jonkin verran (1).



KUVA 1. Lievä valkojäkäli: hyperkeratoottisia valkoisia läiskiä klitoriksen seudussa.



KUVA 2. Vaikea valkojäkäli: hyperkeratoottista muutosta koko ulkosynnyntialueella.



KUVA 3. Valkojäkälin komplikaatio: pienten häpyhuulten yhteenliimautuminen.

Lopuksi

Valtaosa valkojäkälää sairastavista naisista on kärsinyt intiimialueen vaivoista pitkään ja yritännyt hoitaa niitä kotikonstein ja käsikauppalääkkein. Lisäksi potilaille on usein taustalla toistuvia lääkärikäyntejä vaivojen vuoksi. Valkojäkälän näyttöön perustuva hoito pohjaa glukokortikoidivoiteisiin, ja näihin valmistisiin liittyy paljon ennakkoluuloja. Lisäksi valkojä-

kälään liittyy syöpäriski. Kaikki nämä taudin ominaispiirteet tekevät valkojäkälästä kiusallisen sairauden. Varhaiseen diagnoosiin, taudin aktiiviseen hoitoon ja pitkäaikaiseen hyvään potilas-lääkärisuhteeseen tulisi panostaa valkojäkäläpotilaiden hoidossa. Tulevaisuudessa löydetään toivottavasti keino erottaa suuresta potilasjoukosta ne, joilla syöpäriski on suurentunut. ■

PIA HALONEN, LL, erikoistuva lääkäri

MAIJA JAKOBSSON, dosentti, LT, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri

Helsingin yliopisto ja Hyks Naistentaudit ja synnytykset, Naistenklinikka

EIJA HILTUNEN-BACK, dosentti, LT, iho- ja sukupuolitautilien erikoislääkäri

Helsingin yliopisto ja Hyks Tulehduskeskus, Iho- ja allergiasairaala

SIDONNAISUUDET

Pia Halonen: Tutkimusapuraha (Suomen Syöpäsäätiö)

Maija Jakobsson: Luento-/asiantuntijapalkkio (Campus Pharma)

Eija Hiltunen-Back: Luento-/asiantuntijapalkkio (MSD – Advisory board, Orion, Astellas Pharma, Novartis, Labquality)

VASTUUTOIMITTAJA

Oskari Heikinheimo

KIRJALLISUUTTA

1. Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update. *Am J Clin Dermatol* 2013;14:27–47.
2. Cooper SM, Ali I, Baldo M, ym. The association of lichen sclerosus and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol* 2008;144:1432–5.
3. Higgins CA, Cruickshank ME. A population-based case-control study of aetiological factors associated with vulval lichen sclerosus. *J Obstet Gynaecol* 2012;32:271–5.
4. Wallace HJ. Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1971;57:9–30.
5. Cooper SM, Gao XH, Powell JJ, ym. Does treatment of vulvar lichen sclerosus influence its prognosis? *Arch Dermatol* 2004;140:702–6.
6. Leibovitz A, Kaplan VV, Saposhnikov N, ym. Vulvovaginal examinations in elderly nursing home women residents. *Arch Gerontol Geriatr* 2000;31:1–4.
7. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K, ym. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice. *J Reprod Med* 2005;50:477–80.
8. Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS, ym. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus, 2018. *Br J Dermatol* 2018;178:839–53.
9. Longinotti M, Schieffer YM, Kaufman RH. Lichen sclerosus involving the vagina. *Obstet Gynecol* 2005;106:1217–9.
10. Regauer S, Liegl B, Reich O. Early vulvar lichen sclerosus: a histopathological challenge. *Histopathology* 2005;47:340–7.
11. Hiltunen-Back E, Jeskanen L. Ulkosyntyttimien yleisimmät ihosairaudet. *Duodecim* 2012;128:1763–9.
12. Kirtschig G, Becker K, Gunther A, ym. Evidence-based (S3) guideline on (anogenital) lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:e1–43.
13. Virgili A, Borghi A, Toni G, ym. First randomized trial on clobetasol propionate and mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosus: results of efficacy and tolerability. *Br J Dermatol* 2014;171:388–96.
14. Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term management of adult vulvar lichen sclerosus: a prospective cohort study of 507 women. *JAMA Dermatol* 2015;151:1061–7.
15. Goldstein AT, Creasey A, Pfau R, ym. A double-blind, randomized controlled trial of clobetasol versus pimecrolimus in patients with vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:e99–104.
16. Tommola P. Ulkosyntyttimien kiputilat. *Duodecim* 2018;134:927–35.
17. Carlson JA, Ambros R, Malfetano J, ym. Vulvar lichen sclerosus and squamous cell carcinoma: a cohort, case control, and investigational study with historical perspective; implications for chronic inflammation and sclerosis in the development of neoplasia. *Hum Pathol* 1998;29:932–48.
18. Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, ym. Lichen sclerosus and risk of cancer. *Int J Cancer* 2017;140:1998–2002.
19. Van de Nieuwenhof HP, Meeuwis KA, Nieboer TE, ym. The effect of vulvar lichen sclerosus on quality of life and sexual functioning. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2010;31:279–84.

SUMMARY

Vulvar lichen sclerosus

Lichen sclerosus is a common dermatological disease affecting vulvar skin. The main symptom is itch. Scarring and atrophy are possible complications. Early diagnosis is essential and is based on symptoms and typical clinical picture. A confirmatory biopsy is sometimes required. Present treatment of choice, i.e. topical ultrapotent corticosteroid ointment does not cure the disease. However, treatment reduces symptoms and possibly prevents complications. Lichen sclerosus is associated with vulvar squamous cell carcinoma. Long-term follow-up is recommended within primary health care. Multidisciplinary teams should manage patients whose disease responds poorly to treatment.

The implementation of a nationwide anomaly screening programme improves prenatal detection of major cardiac defects: an 11-year national population-based cohort study

Johanna Hautala¹, Mika Gissler^{2,3}, Anukka Ritvanen⁴, Aydin Tekay¹, Olli Pitkänen-Argillander⁵, Vedran Stefanovic¹, Taisto Sarkola⁵, Emmi Helle⁵, Jaana Pihkala⁵, Tommi Pätilä⁶, Ilkka Mattila⁶, Eero Jokinen⁷, Juha Räsänen¹, Tiina Ojala⁵

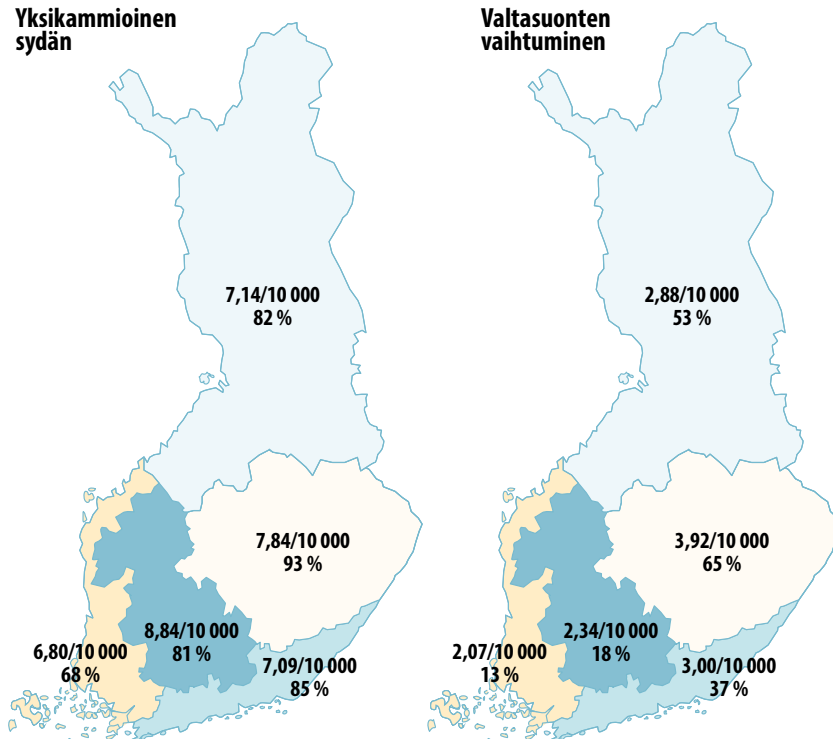
BJOG, julkaistu verkossa 21.12.2018.

Sikiöseulontaohjelma parantaa sydänvikojen löytymistä raskauden aikana

Vuosina 2007–2010 asteittain toimeenpantu kansallinen sikiöseulonta-asetus lisäsi sydänvikojen sikiöaikaista diagnosointia, mutta tulokset vaihtelevat alueittain.

Raskaudenaikaisesta sikiön kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksien seulonnasta on tullut

osa laadukasta terveydenhuoltoon. Erityisesti kriittisten sydämen rakennepoikkeavuuksien sikiöaikainen diagnosointi vaikuttaa imeväiskuolleisuuteen ja syntymänjälkeiseen sairastuvuuteen. Lakisääteisen seulontaohjelman kykyä löytää kaksi merkittävää sydämen rakennevikaa



KUVA. Sikiöaikaisten sydänvikojen löytymisen (%) seulontavaiheessa vuosina 2010–2014 ja alueelliset esiintyvyydet 10 000 syntynyttä kohti.

– yksikkammiainen sydän ja valtasuonten vaihtuminen – selvitettiin valtakunnallisella yhden-toista vuoden takautuvalla aineistolla.

Tapaukset etsittiin viidestä valtakunnallisesta rekisteristä: vuosien 2004–2014 sydänleikkaus-, epämuodostuma-, syntymä-, raskaudenkeskeyttämis- ja kuolemansyyrekistereistä. Aineisto sisälsi kaikki elävänä ja kuolleena syntyneet lapset sekä rakennepoikkeavuuden vuoksi keskeytetyt raskaudet. Seuranta-aika jaettiin kolmeen aikakauteen: asetusta edeltävään (vuodet 2004–2006), siirtymävaiheeseen (2007–2009) ja uuden asetuksen mukaiseen seulontaan (2010–2014).

Yhdenoista vuoden ajalta löytyi 483 yksikkammiosta sydäntä ja 184 valtasuonten vaihtumista. Kansallinen seulontaohjelma lisäsi rakenteellisten sydänvikojen raskaudenaikaisista löytymistä merkittävästi. Raskauden aikana diagnosoitujen yksikkammiosten sydänten

osuus suureni 50 %:sta 83 %:iin ja valtasuonten vaihtumisten osuus 12 %:sta 41 %:iin.

Sikiöaikainen sydänvikojen löytyminen vaihteli kuitenkin merkittävästi maan eri osissa (KUVA). Äidin riskitekijät – lihavuus, diabetes, hedelmöityshoidot ja tupakointi – eivät vaikuttaneet seulonnan osuvuuteen. Kansallisen seulontarekisterin perustaminen olisi tärkeää, jotta alueellisten erojen taustalla oleviin syihin pystyttäisiin puuttamaan. ■

¹HUS, naistensairaala, Helsingin yliopisto; ²THL, tietopalvelut-osasto; ³Karoliininen instituutti, neurobiologian, hoitotieteiden ja yhteiskunnan tiedekunta, Tukholma, Ruotsi; ⁴THL, epämuodostumarekisteri, (eläkkeellä); ⁵HUS, lastensairaala, lasten kardiologia, Helsingin yliopisto; ⁶HUS, lastensairaala, lastenkirurgia, Helsingin yliopisto; ⁷HUS, lastensairaala, Helsingin yliopisto

Stipendiaatti Sapporoon

Sapporo Medical University Japanista tarjoaa yhteistyönä Paulon Säätiön kanssa apurahan 1–2 kuukauden oleskeluun tieteellistä työtä varten Sapporossa.

Valittu stipendiaatti saa itse sopia oleskeluajasta kuitenkin niin, että se tapahtuu 31.3.2020 mennessä. Stipendiaattia varten varataan tarvittaessa perheasunto.

Vaatimuksena on aktiivista lääketieteen tutkimusta harjoittava ansioitunut tutkija.

Pyydämme halukkaita lähettämään sähköpostitse sekä postitse allekirjoitetun englanninkielisen vapaamuotoisen hakemuksen, jonka liitteenä on curriculum vitae ja julkaisuluettelo viimeistään 15.3.2019 mennessä.

Kotisivu: <http://web.sapmed.ac.jp/e/>

Paulon Säätiön kansainvälisen lääketieteen symposium v. 2020

Säätiölle voidaan jättää ehdotuksia koskien joka toinen vuosi järjestettävän Paulon Säätiön kansainvälisen lääketieteen symposiumin aihetta vuonna 2020.

Kyseiset 2–3 päivää kestäneet symposiumit on järjestetty Suomessa, ja ne ovat tarkoitettuja ainoastaan symposium aiheeseen erikoistuneille huippuasiantuntijoille. Niihin on voitu kutsua 10–15 ulkomaista asiantuntijaa.

Vapaamuotoinen hakemus talousarvioineen on lähetettävä viimeistään 15.3.2019 mennessä.

PAULON SÄÄTIÖN HALLITUS, Kappelitie 6 B 1 krs., 02200 Espoo
puhelin: 010 2399 290, sähköposti: toimisto@paulo.fi, kotisivut: www.paulo.fi



Kirjoittajat: Marjukka Mäkelä, Maija Jakobsson, Tanja Laukkala ja Pekka Nieminen

Kohdunkaulan lievien solumuutosten (LSIL / CIN1) hoito



Vältä kohdunkaulan LSIL-muutosten (CIN1) hoitoa, sillä nämä infektiomuutokset paranevat usein itsestään ilman hoitoa muutaman vuoden seurannan aikana.

Kohdunkaulan lievästä, HPV-infektion aiheuttamista LSIL- tai CIN1-tason muutoksista vain pieni osa etenee histologisesti HSIL- tai CIN2+-tasoisiksi syövän esiasteiksi. Yhden vuoden seurannassa muutos palautuu normaaliksi yli puolella naisista ja 2 vuoden seurannassa HSIL/CIN2+ muutos kehittyy vain noin 12 %:lle naisista. ■

LÄHDE:

Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyntinten solumuutokset. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2016 [päivitetty 23.11.2016]. www.kaypahoito.fi

Kirjoittajat: Marjukka Mäkelä, Karolina Louvanto, Tanja Laukkala ja Pekka Nieminen

Nuorten naisten Papa-näytteet



Vältä suuntaamattoman Papa-kokeen ottamista oireettomilta nuorilta (alle 25-vuotiailta) naisilta, sillä kohdunkaulan solumuutokset palautuvat heillä useimmiten itsestään.

Nuorilla, alle 25-vuotiailla naisilla suurin osa HPV-tulehduksista paranee itsestään ilman hoitoa. Kahden seurantalutkimuksen mukaan parantuneita on 12 kuukauden kuluttua 62–81 % ja 3 vuoden päästä 91 %. Uusia infektoita ilmenee seksuaalisesti aktiivisilla naisilla runsaasti. Toistuvat Papa-näytteet voivat siten tuoda esiin uusia, eri virustyyppien aiheuttamia infektoita, jotka saattavat aiheuttaa solumuutoksia, vaikka spontaani paraneminen infektiosta on todennäköistä. ■

LÄHDE:

Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyntinten solumuutokset. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2016 [päivitetty 23.11.2016]. www.kaypahoito.fi

ÄYRÄPÄÄ SYMPOSIUMI

Tiede, tutkimus ja tulevaisuus

11.4.2019 / Finlandia-talo

Tervetuloa ensimmäiseen Äyräpää symposiumiin! Ole mukana tekemässä lääketieteen tutkimuksen tulevaisuutta ja tapaa alan kärkeä.

50 vuotta Äyräpää -palkintoja. Puhujina muun muassa **Juha Kere, Stina Syrjänen ja Aki Linden.**

Lue lisää ja ilmoittaudu:

www.duodecim.fi/ayrapaasymposiumi



LÄÄKÄRISEURA
DUODECIM



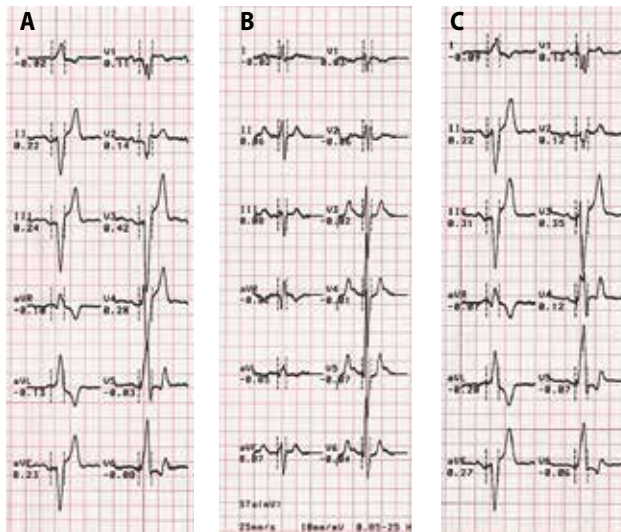
Miksi hyväkuntoinen tahdistinpotilas alkoi hyytyä alkumetreillä?

Hyväkuntoiselle 70-vuotiaalle miehelle oli kolme vuotta aiemmin asennettu sydämentahdistin sairas sinus -oireyhtymän aiheuttamien synkopeekohtausten hoidoksi. EKG:ssä oli sinusrytmi 72/min ja pitkä PQ-aika 242 ms. Eteis- ja kammiojohdon sisältävä fysiologinen tahdistinjärjestelmä asetettiin DDD-moodiin ja sykkeen alarajaksi ohjelmoitiin 40/min. Synkopeekohtaukset väistyivät täysin, ja liikunnallinen elämä jatkui hyvänä.

Sittemmin rasisuskensieto kuitenkin huononi selvästi. Maauimalan allas tuntui liian

pitkältä: ensimmäisten sadan metrin ajan teki mieli lopettaa. Mutta kun potilas pääsi sisulla alkuun, kilometrin loppumatka taittui helposti. Oire muistutti sepelvaltimotaudin lämmittelyilmiötä, jonka takia päädyttiin tekemään rasisus-EKG. Rasisuskokeessa selvisi alkumetreillä hyytymisen syy, joka oli korjattavissa. **KUVA-SA 1** esitetään EKG-nauhoitus rasisuksen alussa (A), maksimaalisessa rasisuksessa (B) ja toipumisvaiheessa (C). Mikä voisi selittää alkumetreillä hyytymisen?

Vastaus sivulla 309.



KUVA 1. EKG-nauhoitus rasisuskokeen alussa (A), maksimaalisen rasisuksen aikana (B) ja palautumisvaiheessa (C). Kuvassa piirtonopeus on 25 mm/s yleisimmin käytetyn nopeuden 50 mm/s sijasta.

VALMISTEYHTEENVETOLYHENNELMÄ



Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta

TAGRISSE, (osimertinibi) 40 mg ja 80 mg kalvopäällysteinen tabletti. **Käyttöaiheet:** TAGRISSE on tarkoitettu monoterapiana: - Ensilinjan hoitoon aikuispotilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastoittainen ei-pienisolainen keuhkosyöpä (NSCLC), jossa on aktiivisia epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) mutaatioita. - Sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on paikallisesti edennyt tai metastoittainen NSCLC, jossa on EGFR:n T790M-mutaatio. **Annostus ja antotapa:** Tagrisso-hoidon aloittaa syöpälääkkeiden käyttöön perehtynyt lääkäri. Suositeltu annos on 80 mg Tagrissoa kerran vuorokaudessa, kunnes tauti etenee tai toksisuus ei ole hyväksyttävissä. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaan iän, painon, sukupuolen, etnisen taustan tai tupakoinnin vuoksi. Hoidon keskeyttäminen ja/tai annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen perustuen potilaan turvallisuuteen ja lääkityksen siedettävyyteen. Jos annoksen pienentäminen on tarpeen, annos on pienennettävä 40 mg:aan kerran vuorokaudessa. Lisätietoja kts. valmisteyhteenveto. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. Mälikuisma. **Varoitukset:** On tärkeää, että EGFR-mutaatiostatusmäärittämisen tulos on positiivinen. Validoitu testi on tehtävä käyttämällä joko kudoksenäytteestä eristettyä kasvaimen DNA:ta tai plasmanäytteestä eristettyä kiertävää kasvain-DNA:ta (ctDNA). Kliinisissä tutkimuksissa TAGRISSE-hoitoa saaneilla potilailla on todettu vaikeaa, hengenvaarallista tai kuolemaan johtavaa interstitiaalista keuhkosairautta (ILD) tai ILD:n kaltaisia haittavaikutuksia (kuten pneumoniittia). Kaikki potilaat, joilla esiintyy äkillinen ja/tai selittämätön hengityselinoireiden (kuten hengenahdistus, yskä, kuume) paheneminen, on huolellisesti tutkittava ILD:n varalta. Hoito tällä valmisteella on keskeytettävä oireiden selvittämisen ajaksi. TAGRISSE-hoito on lopetettava pysyvästi, jos ILD todetaan ja asiaan kuuluva hoito on aloitettava tarpeen mukaan. QTc-ajan pitenemistä on todettu TAGRISSE-hoitoa saaneilla potilailla. QTc-ajan piteneminen saattaa lisätä kammioperäisten takyarytmioiden tai äkillisen kuoleman riskiä. Osimertinibin käyttöä tulisi välttää potilailla, joilla on synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä. EKG:n ja elektrolyyttien säännöllistä seurantaa on harkittava, jos potilaalla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, elektrolyyttihäiriöitä tai jos potilas käyttää lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa. Hoito tulisi keskeyttää, jos potilaalla on yli 500 ms vähintään kahdessa erillisessä EKG:ssä. Hoito tulisi lopettaa pysyvästi, jos potilaalla ilmenee QTc-ajan pitenemistä ja samanaikaisesti jokin seuraavista: käännyvien kärkien takykardia, torsade de pointes, monimuotoinen kammiotakykardia, vakavan arytmioiden merkkejä/oireita. Potilailla, joilla on sydämeen liittyviä riskitekijöitä tai sairaus, joka voi vaikuttaa vasemman kammion ejektiofraktioon, on harkittava sydämen toiminnan seuranta. Jos potilaalle kehittyy merkittäviä sydämeen liittyviä oireita tai merkkejä hoidon aikana, on harkittava sydämen toiminnan seuranta. Potilaat, joilla ilmenee sarveiskalvotulehdukseen viittaavia oireita tai merkkejä, kuten akuutti tai paheneva silmätulehdus, kyynelnesteen erityys, valoherkkyys, näön hämärtyminen, silmäkipu ja/tai silmien punoitus, on ohjattava pikaisesti silmätautien erikoislääkärille. **Ikä ja paino:** lakkäillä (yli 65-vuotiailla) potilailla tai potilailla, joiden paino on pieni (alle 50 kg), vähintään asteen 3 haittatapahtumien riski saattaa olla suurentunut. Tällaisten potilaiden kohdalla suositellaan tarkkaa seuranta. Ei suositella potilaille, joilla vaikea maksan vajaatoiminta. Kts. tarkemmin valmisteyhteenveto. **Muut varoitukset:** Varovaisuutta noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla vaikea ja loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta. Käyttöä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ei suositella. **Yhteisvaikutukset:** Osimertinibin metabolia tapahtuu pääasiassa CYP3A4:n ja CYP3A5:n välityksellä. TAGRISSE-valmisteen samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A-induktorien kanssa tulisi välttää. Keskivahvojen CYP3A4-induktorien käytössä tulisi noudattaa varovaisuutta tai välttää käyttöä mahdollisuuksien mukaan. Potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, jotka ovat osittain riippuvaisia BCRP:stä tai P-gp:stä ja joilla on kapea terapeuttinen indeksi on seurattava huolellisesti. Kts. tarkemmin valmisteyhteenveto. **Raskaus ja imetys:** TAGRISSE-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, jos naisen tila ei vaadi hoitoa osimertinibilla. Rintaruokinta on lopetettava TAGRISSE-hoidon ajaksi. **Haittavaikutukset:** Hyvin yleiset haittavaikutukset: ripuli, suutulehdus, ihottuma, kuiva iho, kynsivallintulehdus, kutina sekä alentunut verihiutaleiden, leukosyyttien, lymfosyyttien ja neutrofiilien määrä. Yleiset: ILD Kts. tarkemmin valmisteyhteenveto. **Pakkaus ja hinta 1.2.2019 (vh + alv):** 80 mg 30 tabl. 7300,32 € 40 mg 30 tabl. 7300,32 € **Korvattavuus 1.2.2019 alkaen:** Rajoitetusti peruskorvattava (40%) erilliselvityksen perusteella (3004) Reseptilääke. **Pohjautuu 31.8.2018 päivättyyn valmisteyhteenvetoon.** Lisätietoja: AstraZeneca Oy, Itsehallintokuja 6, 02600 Espoo, puh. 010 23 010, www.astrazeneca.fi, patientsafety.AZNordicBaltic@astrazeneca.com

FI-4323-01-19-ONC



TAGRISSE[™]
osimertinibi



Miksi hyväkuntonen tahdistinpotilas alkoi hyytyä alkumetreillä?

Rasitus-EKG:ssä havaittiin sinusrytmi, syke oli 66/min. QRS-heilahdus oli vasemman puolen haarakatkoksen (LBBB) tyyppisesti leveä (120 ms), mikä johtui kammiotahdistuksesta. Pienet tahdistinpiikit olivat vaikeita erottaa, mutta löydettävissä (KUVA 2). PQ-aika ylitti tahdistimeen ohjelmoidun rajan, ja tahdistin tahdisti oikeaa kammiota. Potilas jatkoi polkemista, ja kun syke oli tihentynyt yli lukeman 100/min, luontainen eteis-kammiojohtuminen parani eikä kammiotahdistusta enää tullut.

Luontainen johtuminen kavensi QRS-heilahduksen (KUVA 1B), jolloin myös sydämen mekaaninen synkronia parani. Kokeessa päästiin normaaliin suorituskykyyn. Kun syke harveni palautumisvaiheessa alle lukeman 100/min, oikean kammion tahdistus aktivoitui taas ja QRS-kompleksi leveni LBBB-muotoon.

Kammiotahdistuksen ongelmana on, että se saattaa johtaa mekaaniseen dyssynkroniaan, kun kammiot supistuvat vähän eri aikaan. Tästä johtui potilaan kokema huono suorituskyky rasituksen alussa. Sykkeen tihentyessä luontainen johtuminen parani ja kammioiden sähköinen aktivoituminen muuttui normaaliksi, jolloin niin synkronia kuin suorituskykykin paranivat.

Tahdistinpoliklinikassa kardiologi säätö tahdistimen sallimaan hieman pidempää luontaista PQ-aikaa, jolloin eteis-kammiojohtuminen



KUVA 2. EKG-nauhoituksesta tehdyssä osasuurenoksessa näkyy tahdistinpiikki QRS-heilahduksen edessä.

pysyi normaalina ja vältettiin turha oikean kammion tahdistus ja dyssynkronia. Tämä korjasi käynnistymisvaikeuden. ■

MARKKU ELLONEN, yleis- ja sisätautien erikoislääkäri
Huittisten lääkäripalvelu



Käytöshäiriöt (lapset ja nuoret)

Keskeinen sisältö

- Lasten ja nuorten käytöshäiriöt ovat monimuotoisia häiriöitä, joiden pääoireena on pitkäkestoinen ikätasosta poikkeava uhmas, aggressiivinen tai epäsosiaalinen käytös, joka aiheuttaa ongelmia sosiaalisissa suhteissa ja suoriutumisessa.
- Käytöshäiriöihin liittyy usein kehityksellisiä ongelmia, oheissairastavuutta ja psykososiaalista kuormitusta.
- Käytöshäiriöitä voidaan ehkäistä edistämällä lapsen tunne-, vuorovaikutus- ja ongelmanratkaisutaitoja sekä myönteisiä kasvatuskäytäntöjä ja lievittämällä tai poistamalla riskitekijöitä.
- Psykososiaaliset hoitomuodot ovat ensisijaisia.
- Lääkehoitoa harkitaan psykososiaalisten hoitojen lisänä vain, jos asianmukaiset psykososiaaliset hoitomuodot tai oheissairauksien hoito tai edellä mainittujen hoitojen yhdistäminen ei ole riittävää vaikeiden käytösoireiden hallitsemiseksi.
- Hoito toteutetaan yhteistyössä lapsen tai nuoren ja perheen, terveydenhuollon, varhaiskasvatuksen tai koulun ja sosiaalitoimen kesken harkiten yksilöllisesti, minkä tahojen kanssa on tarkoituksenmukaista tehdä yhteistyötä.

Diagnostiikka

- Käytöshäiriöiden diagnoosi edellyttää, että henkilöllä esiintyy vähintään muutamia ICD-10-tautiluokituksen (diagnoosinumero F91) oireita pitkäkestoisesti (yli 6 kuukautta).
 - Käytöshäiriöt (F91) sisältävät uhmakkuushäiriön ja käytöshäiriöt.
- Yksittäisten käytöshäiriöoireiden (esimerkiksi aggressiivisuuden) taustalla saattaa

olla muu hoitoa vaativa häiriö tai psykososiaalinen stressitilanne.

- Käytöshäiriöihin liittyy merkittävää samanaikaissairastavuutta ja kuormittavia olosuhteita.
- Diagnostiikkiin tarvitaan laaja-alaisesti tietoa lapsen tai nuoren kehityshistoriasta, oireista ja toimintakyvystä, elämäntilanteesta ja muista oireisiin vaikuttavista tekijöistä.
- Tietoa kerätään lapselta tai nuorelta itseltään, vanhemmilta ja muilta tarvittavilta tahoilta. Lasta tai nuorta tavataan myös yksilötapaamisilla. Arvioinnin apuna voidaan käyttää strukturoituja haastatteluja ja kyselylomakkeita.

Hoito

Yleiset periaatteet

- Hoito suunnitellaan yksilöllisesti lapsen tai nuoren kokonaistilanne huomioiden ja toteutetaan yhteistyössä lapsen tai nuoren ja perheen sekä tarvittaessa muiden toimijoiden kanssa.
- Psykososiaaliset hoidot ovat ensisijaisia.
- Keskeistä tutkimusnäyttöön perustuvissa interventioissa on lapsen tai nuoren ympäristön muokkaaminen lapsen ja nuoren kehitystä tukevaksi siten, että positiivista käytöstä vahvistetaan ja rajoittamisen keinot ovat rakentavia.
- Hoidon tehoa ja mahdollisia haittoja seurataan haastattelun, kliinisen arvion, kyselylomakkeiden ja tarvittavien muiden testien avulla.

Psykososiaaliset hoidot

- Kognitiivis-behavioraalista teoriaa, sosiaalista oppimista, operanttia ehdollistumista sekä kiintymyssuhdeteoriaa hyödyntävä strukturoitu vanhemmuustaito-ohjaus ja vanhem-

- pi-lapsi-vuorovaikutuksen välitön ohjaaminen vähentää lasten käytösoireita^A.
- Kouluikäisille lapsille tai nuorille yksilöllisesti tai ryhmämuotoisesti suunnattu kognitiivis-behavioraalinen hoito ilmeisesti vähentää käytösoireilua^B.
 - Eri ikäryhmien käytöshäiriöissä toimivat ilmeisesti erilaiset psykososiaalisen hoidon kohdentamistavat. Alle kouluikäisille lapsille tuloksellisinta on vanhempainohjaus, kouluikäisille hoitoon ilmeisesti kannattaa liittää lapselle itselleen suunnattu komponentti ja nuoruusikäisille tuloksellisimpia ovat ilmeisesti nuorille itselleen, heidän vanhemmilleen ja heidän laajeneviin toimintaympäristöihinsä tarveharkitusti suunnatut psykososiaaliset interventiot^B. Yhdistelmä-interventioissa vanhempien ohjaaminen on keskeistä^B.
 - Monimuotoiset systeemiset terapiat ovat käytöshäiriöisten nuorten antisosiaalisen käyttäytymisen vähentämisessä ilmeisesti lyhyessä seurannassa hieman tuloksellisempia kuin muut yksilö- ja perhekeskeiset hoidot tai näiden yhdistelmät^B.
 - Sijaisvanhempien valmennukseen ja vahvaan tukemiseen sosiaalisen oppimisen viitekehyksessä perustuva työtapa vähentää ilmeisesti psykososiaalisesti moniongelmaisten nuorten antisosiaalista käyttäytymistä^B.
- Käytöshäiriöihin liittyvien oheissairauksien asianmukainen hoito, tarvittaessa lääkehoito, on tärkeää. Oheissairauksien hoito voi vähentää aggressiivista käytöstä.
 - Risperidoni ilmeisesti lievittää käytöshäiriöillä oirehtivien lasten ja nuorten käytösoireita ja aggressiivista käyttäytymistä lyhyellä aikavälillä^B.
 - Risperidonin käyttöön liittyvien haittavaikutusriskien vuoksi sen käytön tulisi olla lyhytaikaista. Käyttö edellyttää huolellista psykiatrista, somaattista ja neurologista alkuarviota ja hyötyjen ja haittojen seuranta.
 - Psykostimulantit ilmeisesti vähentävät lyhyellä aikavälillä aggressiivisuutta ja uhmakkuus- ja käytösoireilua lapsilla ja nuorilla, joilla on ADHD tai samanaikainen ADHD ja uhmakkuus-/käytöshäiriö^B.
 - Atomoksetiini ilmeisesti vähentää hieman^B ja guanfasiini saattaa vähentää^C uhmakkuusoireilua lyhyellä aikavälillä lapsilla ja nuorilla, joilla on ADHD tai ADHD ja uhmakkuus- tai käytöshäiriö. ■

Koko suositus luettavissa:

www.kaypahoito.fi

EEVA ARONEN (pj.)
 NINA LINDBERG
 PÄIVI SANTALAHTI
 JORMA FREDRIKSSON
 SAULI HYVÄRINEN
 RIITTAKERTTU KALTIALA-HEINO
 PÄIVI KILPINEN-LOISA
 PIRJO MÄKI †
 JUKKA OLLIKAINEN
 ARTO PITKÄNEN
 ARJA TUUNAINEN (Käypä hoito -toimittaja)
 RIITTA VÄNSKÄ

Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen lastenpsykiatriyhdistyksen, Suomen nuorisopsykiatrisen yhdistyksen ja Suomen Psykiatriyhdistyksen Nuorisopsykiatrian jaoksen asettama työryhmä

Lääkehoito

- Tieto psyykenlääkkeiden tehosta, haittavaikutuksista ja erityisesti pitkäaikaisvaikutuksista lasten ja nuorten käytöshäiriöiden hoidossa on puutteellista.
- Lääkehoitoa ei tule käyttää ensisijaisena hoitomuotona tai rutiiniluontoisesti käytösongelmiin lapsilla tai nuorilla, joilla on uhmakkuus- tai käytöshäiriö.

Current Care Guideline: Conduct Disorders

This guideline covers prevention, diagnosis and treatment of conduct disorders in children and adolescents. Diagnosis is based on long lasting, age inappropriate symptoms of aggression and antisocial behaviour (ICD-10, DSM-5). Psychiatric comorbidity is common. Preventive actions should be implemented. Treatment should be tailored individually to include psychoeducation, psychosocial interventions and support, and rarely medication. Collaboration with family, day-care/school, and social work is essential. Evidence-based psychosocial intervention is parent management training, which may be enhanced by cognitive behavioral intervention on social skills to the child/adolescent. For adolescents, multimodal psychosocial interventions accompanied by medication when needed, have proven most useful.

Rituaalit ilmaisevat sen, mille ei ole sanoja – monikulttuurinen kuolema

”Voisiko tyttäreni ruumis olla tässä huoneessa ainakin kolme päivää, jotta hänen henkensä löytää tien rauhaan?”

Tapasin tämän kysymyksen esittäneen miehen, kun olin 1990-luvun puolivälissä erikoistumassa sairaalapapiksi Stanfordin yliopistollisessa sairaalassa Kaliforniassa. Hänen aikuinen tyttärensä oli juuri kuollut leukemiaan kantasolusiirto-osastolla. Tuo kohtaaminen on jäänyt mieleeni, sillä aloin sen kautta ymmärtää, miten erilaisin tavoin ihmiset hyvästelevät läheisensä ennen kuolemaa ja sen jälkeen.

Näin, miten merkityksellistä ihmiselle on tieto siitä, että kuoleman lähestyessä hänellä ja hänen läheisellään on mahdollisuus noudattaa omaan kulttuuriinsa liittyviä perinteitä. Sillä silloin, kun on vaikeaa löytää sopivaa kuolemasta puhumisen kieltä, rituaalit tekevät mahdolliseksi ilmaista sen, mille ei ole sanoja. Näin rituaalit kannattelevat suuria tunteita ja auttavat jäsentämään niitä. Ne myös vahvistavat yhteisöön kuulumisen ja jatkuvuuden kokemusta. Usein nämä rituaalit ovatkin siirtyneet eteenpäin samanlaisina sukupolvesta toiseen satojen ja tuhansien vuosien ajan. Niihin kuuluu tuttuja, yhteisön jäsenten yhteisesti jakamia ja tunnustamia symboleita ja pyhiä kirjoituksia.

Rituaalien ja perinteiden merkitys korostuu vielä enemmän vieraassa kulttuurissa, sillä ne vahvistavat omaa identiteettiä ja tuovat turvallisuuden ja tuttuuden tunnetta uudessa ympäristössä.

Oivalsin tuon vuoden aikana, ettei minun tarvitse ymmärtää kaikkien rituaalien sisältöä ja merkitystä. Voin silti omalta osaltani luoda tilaa niiden suorittamiselle ottamalla ihmisten toiveet vakavasti ja kuuntelemalla heitä myötätuntoisesti ja kunnioittavasti.

Uskonnosta ja siihen liittyvistä tavoista kysyminen on tärkeää, sillä samaankin uskontoon kuuluu vaihtelevia ja erilaisia opillisia korostuksia, tulkintoja ja toimintatapoja. Ihmisen kansallisuus, äidinkieli tai syntymäkotimaa eivät vielä kerro mitään hänen uskonnostaan. Jokaisesta maasta löytyy kaikkia uskontoja, ja omassa maassaan uskonnolliseen tai kulttuuriseen vähemmistöön kuuluvat ovat usein joutuneet lähtemään turvaan kriisialueilta.

”Ihmisen kansallisuus, äidinkieli tai syntymäkotimaa eivät vielä kerro mitään hänen uskonnostaan.”

Ihmisen kasvuympäristö, koulutus ja ikä vaikuttavat hänen uskonnolliseen käyttäytymiseensä. Lontoossa kasvaneen diginatiivimuslimin käsitys islamista on hyvin erilainen kuin syrjäisestä irakilaisesta kylästä tulevan vanhemman ihmisen.

Maallistuminen on todellisuutta kaikkien uskontojen keskuudessa, joten vaikka ihminen sanoo olevansa muslimi, hän ei välttämättä noudata arjessaan islamin tapoja.

Mietin, millä tavalla näitä uskontoon ja kulttuuriin liittyviä asioita, jotka voivat vaikuttaa potilaan hoitoon, olisi mahdollista kirjata hoitotahtoon tai ottaa esille saattohoitopäätöstä tehtäessä? Tällaisia asioita voivat olla esimerkiksi kipulääkitykseen, puhtauteen, vainajan hyvästelyyn ja ruumiinavaukseen liittyvät periaatteet sekä hengellisen ja psyykkisen tuen tarve.



Kaikkia toiveita ei ole mahdollista ottaa huomioon ja toteuttaa sairaalassa – niin kuin ei alussa mainitsemani isänkään toivetta – mutta niihin voidaan yhdessä etsiä ratkaisua. Suomessa yksi tällainen iso kysymys liittyy muslimien rituaalipesuun. Jokaiselle uskovalle muslimille on tärkeää, että hänet pestään kuoleman jälkeen islamin uskon perinteen mukaisesti, jotta hän on puhdas kohdatessaan jumalansa. Mutta kenen vastuulla on järjestää pesuun tarvittavat tilat – sairaalan, muslimiyhteisöjen vai hautaus-toimen?

Juutalaisille ja muslimeille on tärkeää, että vainaja pestään ja haudataan mahdollisimman pian kuoleman jälkeen. Siksi kuolintodistus ja hautauslupa tarvitaan nopeasti. Jos vainajalle on kuitenkin tehtävä ruumiinavaus joko lääketieteellisistä tai oikeuslääketieteellisistä syistä, rituaalipesu ja vainajan hyvästeleminen tapahtuvat vasta ruumiinavauksen jälkeen. Sillä, onko vainaja esimerkiksi Suomen kansalainen, satunnainen matkailija, turvapaikanhakija tai paperiton, ei ole vaikutusta ruumiinavausprosessiin. Suomessa kaikkien uskontojen ja kulttuurien edustajat hyväksyvät sen, että ruumiinavauksien osalta noudatetaan Suomen lakia ja että ruumiinavaus viivästyttää hautausta. Vastaavasti ruumiinavauksia suorittavilta lääkäreiltä löytyy varmasti ymmärrystä kulttuureista ja uskonnoista nousevia aikataulutoiveita kohtaan, ja ne otetaan huomioon työajan ja -määrän puitteiden mukaan.

Kaikkein hyödyllisimpiä kysymyksiä kohdatessa toisesta kulttuurista olevia ihmisiä on se, miten heillä on tapana tehdä ja mikä auttaa heitä. Tällöin uskonnosta ja kulttuurista voi tulla voimavara potilaan hoidossa ja kuoleman kohdatessa. ■



ULLA ULLGREN, TM, sairaalapastori, työnhajaaja
HUS, syöpäkeskus ja kolmiosairaan infektiio-osastot

Lääketieteen termit -sanakirjaan päivitetty satoja uusia hakusanoja

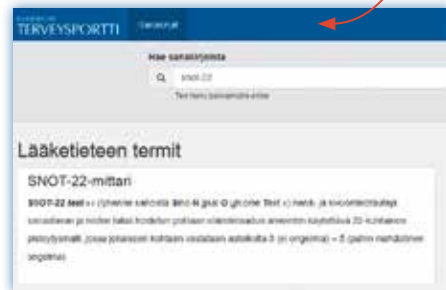
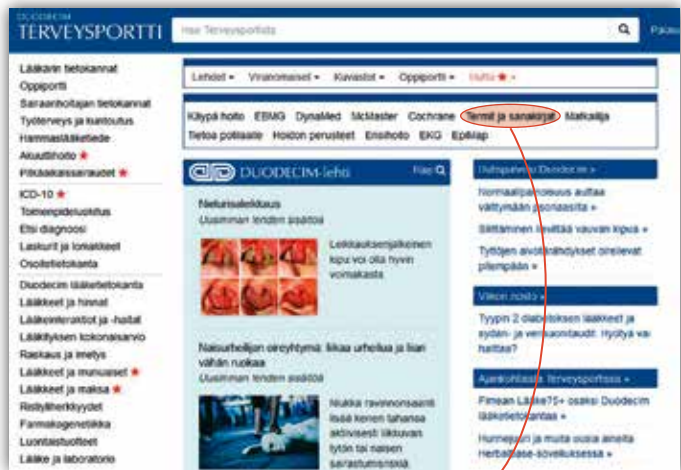
Vuodesta 2017 alkaen Lääketieteen termit -sanakirjan verkkoversiota on päivitetty vuosittain. Tammi-kuun 2019 päivityksessä sanakirjaan tuli yli 600 uutta hakusanaa selittävine sanakirja-artikkeleineen. Lisäksi sanakirjassa jo ennestään olevista sanakirja-artikkeleista lähes 200 päivitettiin.

Päätöittäjän farmakologitautia lienee vaikuttanut siihen, että päivityksessä uudet, myyntiluvan saaneet lääkeaineet (esimerkiksi inotusumabi-otsogamisiini) on pyritty ottamaan kattavasti sanakirjaan, ja lääkemuodot sekä lääkkeiden apuaineet on esitelty aiempaa tarkemmin. Kun verkkosanakirjan laajuudelle ei ole rajoja, on kirjaan otettu myös vanhoja, jo unohtumassa olevia lääketieteen ilmaisuja (esimerkiksi akedia) ja yrttien nimiä (esimerkiksi tähkäkimmikki).

Varsinkin nopeasti kehittyviltä lääketieteen aloilta, kuten kuvantamisesta ja perinnöllisyystieteestä, tulee paljon uusia, englanninkielisiä termejä. Lääketieteen termit -sanakirjan toimituskuntana toimiva Lääketieteen sanastolautakunta pyrkii kehittämään niitä suomen kieleen ja sanakirjaan sopiviksi.

Sanakirjaan on otettu muutamia uusia suomenkielisiä termejä. Esimerkiksi galaktagogin, maidoneritystä lisäävän aineen, suomenkieliseksi vastineeksi tarjotaan sanaa maidonnostatin. Dystonian suomenkielisen vastineen lihasväentö-taudin käyttökin yleistyy.

Joidenkin termien alkuperä yltää kauas historiaan ja jopa satuihin. Esimerkiksi Rapunzelin oireyhtymän nimi tulee Grimmin veljesten



sadusta, joka kertoo pitkähiuksista Tähtäpästä (englanniksi Rapunzel). Oireyhtymässä potilas syö hiuksiaan niin paljon, että niistä muodostuu mahalaukuun tai suoleen tukos.

Kaikille lääketieteen termeille ei ole vakiintunutta suomenkielistä vastinetta. Monia englanninkielisiä termejä on vakiintunut lääketieteen erikoisalojen käyttöön Suomeksi. Usein onkin tyydyttävä suomen kieleen sopivaksi muunnettuun termiin, vaikka sellainen ei välittäisikään englanninkielisen termin kaikkia merkityksiä. Erään nenän ja sivuonteloiden tauteja sai-

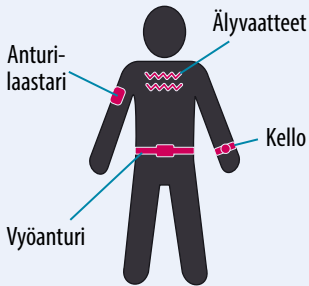
rastavien potilaiden elämänlaadun arviointiin käytettävän 22-osaisen pisteytyksen nimi on SNOT-22-mittari. Nimi tulee sanoista sino-nasal outcome test, mutta se antaa englantia ymmärtävälle vihjeen, että pisteytyksessä liittyy nenän toimintaan (snot = räkä).

Sanakirjassa on nyt lähes 40000 hakusanaa. Niistä useimpiin on myös englannin- ja ruotsinkieliset vastineet, ja monista on selitetty myös etymologia latinasta tai kreikasta. ■

VEIJO SAANO, LKT
Lääketieteen termit -sanakirjan päätöittäjä

Seuraavassa
numerossa
4/2019

Ilmestyy 20.2.2019



Tekoäly ja seuranta-järjestelmät neurologisen potilaan hoidossa



Ilmastonmuutos vaikuttaa globaalisti terveyteen

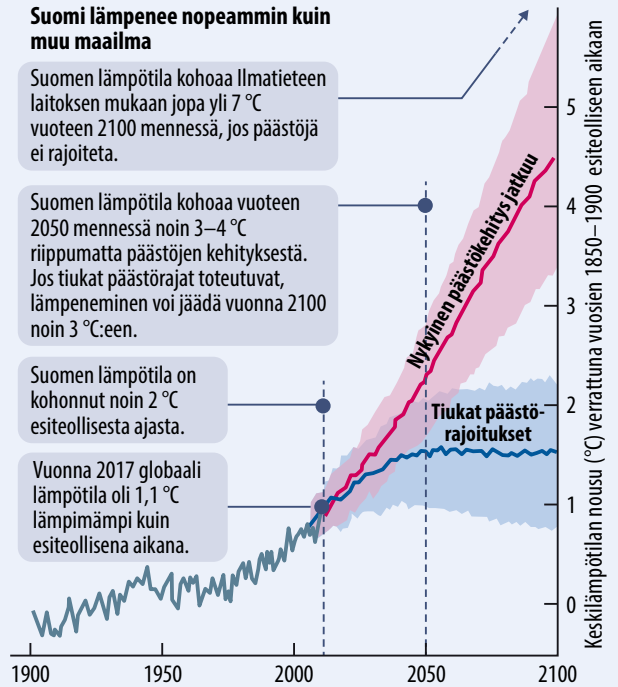
Suomi lämpenee nopeammin kuin muu maailma

Suomen lämpötila kohoaa Ilmatieteen laitoksen mukaan jopa yli 7 °C vuoteen 2100 mennessä, jos päästöjä ei rajoiteta.

Suomen lämpötila kohoaa vuoteen 2050 mennessä noin 3–4 °C riippumatta päästöjen kehityksestä. Jos tiukat päästörajat toteutuvat, lämpeneminen voi jäädä vuonna 2100 noin 3 °C:een.

Suomen lämpötila on kohonnut noin 2 °C esiteollisesta ajasta.

Vuonna 2017 globaali lämpötila oli 1,1 °C lämpimämpi kuin esiteollisena aikana.



PODCAST

Poimintoja lehdestä
äänitiedostoina
www.duodecimlehti.fi

JULKAISIJA

Suomalainen Lääkäriseura Duodecim
Käyntiosoite: Kalevankatu 11 A, Helsinki.
Postiosoite: PL 713, 00101 Helsinki
puh. vaihde 09 618 851

PÄÄTOIMITTAJA

Annikka Kalliokoski, puh. +358 9 618 851
annikka.kalliokoski@duodecim.fi

PÄÄTOIMITTAJAN SIHTEERI

Ulla Hackzell-Ilman, puh. +358 9 6188 5205
ullah@duodecim.fi

TOIMITUSSIHTEERI

Maija Tarkkanen
maija.tarkkanen@duodecim.fi

LÄÄKETIETEELLINEN TOIMITUS

Oskari Heikinheimo (naistentaudit ja synnytykset), Pekka Lahdenne (lastentaudit), Merja Laine (yleislääketiede), Perttu Lindsberg (neurologia), Niina Matikainen (sisätaudit, endokrinologia), Seppo Meri (kliininen mikrobiologia), Tuomas Mirtti (patologia), Helka Parviainen (radiologia), Janne Rapola (sisätaudit, kardiologia), Ville Sallinen (kirurgia), Jaana Suvisaari (psykiatria), Maija Tarkkanen (syöpätaudit).
Toimituksen sidonnaisuudet
<https://bit.ly/2A4hhYx>

TOIMITUSPÄÄLIKKÖ

Liisa Jaatinen, puh. +358 9 6188 5220

TOIMITTAJAT

Antti Karhuaho, Aino Kuuliala ja Lauri Saarela

KIELENTARKISTUS

Antti Karhuaho ja Lauri Saarela

TAITTAJAT

Juhani Alho ja Harriet Jaarola

Teknisen toimituksen sähköpostiosoite:
etunimi.sukunimi@duodecim.fi

PIIRROSKUVAT

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

KÄÄNNÖKSET

Ilkka Helander, www.transland.fi

OSOITTEENMUUTOKSET

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

ILMOITUSSOPIMUKSET

Aikakauskirja Duodecim
PL 713, 00101 Helsinki
Ulla Hackzell-Ilman, puh. +358 9 6188 5205

KÄSIKIRJOITUSTEN LÄHETYSOSOITE

lauri.saarela@duodecim.fi

KIRJOITUSOHJEET

www.duodecimlehti.fi > Tietoa lehdestä

TILAUSHINNAT KOTIMAAHAN 2019

Vuosikerta yksityiset 160 €, yritykset 210 €
1/2 vuosikerta 105 € (kotimaahan)

TILAUSHINNAT ULKOMAILLE 2019

Kestotilaus (yksityiset/kirjastot) 250 €/vuosi
Kestotilaus (yritykset/yhteisöt) 300 €/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, alkuperäistutkimuksia, 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

Päätöittäjä ja lääketieteellinen toimitus arvioivat kaikki lehdessä julkaistavat artikkelit. Osa pääkirjoituksista ja kaikki katsaukset, alkuperäistutkimukset, tapausselostukset sekä Näin hoidan/tutkin -artikkelit käyvät läpi toimituksen ulkopuolisen 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 edellyttämme 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

Alkuperäistutkimukselta edellytetään sen noudattavan Maailman lääkäriiliiton 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 anonymitettiin 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 painetussa lehdessä.

SOSIAALINEN MEDIA

Duodecim on löydät Facebookista, Twitteristä ja Instagramista

TIETOSUOJASELOSTE

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

PAINOPIKKA

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



Painotuotteet
4041-0619

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

www.duodecimlehti.fi

**Pohjolan
Lääkäripäivät
19.–22.2.**

**Tervetuloa
Duodecimin
osastolle!**



Tervetuloa osastollemme Pohjolan Lääkäripäivillä! Esittelyssä Terveysportin ja Oppiportin uutuudet, Akuuttihoiton mobiilisovellus sekä Aikakauskirja Duodecimin verkkolehti.

Messutarjouksena kaikki kirjat vähintään –30 %!

Lataa uusi Duodecim-sovellus AppStoresta tai Google Playsta. Sovellus on enemmän kuin jäsenkortti, sen kautta pääset Duodecimin palveluihin kätevästi puhelimestasi.

Jaamme kaikille sovelluksen ladanneille yllätyslahjan osastollamme.

Messuilla nähdään!

DUODECIM



Lue lisää
mobiilista
jäsenkortista!



Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta


TAGRISSO™
osimertinibi

Nyt rajoitetusti peruskorvattava 1.2.2019 alkaen²



KOHTEENA

EGFR T790M¹

KÄYTTÖAIHE: monoterapiana sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on paikallisesti edennyt tai metastaattinen NSCLC, jossa on EGFR:n T790M-mutaatio

Viite 1: TAGRISSO valmisteyhteenveto

2: https://www.kela.fi/ajankohtaista-laakekorvaukset/-/asset_publisher/Miu6smMhLp41/content/osimertinibi-tagrisso-1-2-2019-alkaen

Valmisteyhteenvetolyhennelmä on sivulla 308.

AstraZeneca 

AstraZeneca Oy, AstraZeneca Nordic-Baltic,
Itsehallintokuja 6, 02600 Espoo. www.astrazeneca.fi