

DUODECIM

TEEMA: Nuorisolääketiede

134. vuosikerta | www.duodecimlehti.fi | 20.4.2018

Legionella
keuhko-
kuumeen
aiheuttajana

Lasten
rinosiniitti

Nuoren viiltely
ja muu itse-
tuhoisin käyt-
täytyminen

Kuinka pitää
syöpä hengissä?

Toimi nyt. Motivoi tuloksiin.

FORXIGA TEHOLLA TULOSSIIN



Merkitsevä HbA_{1c}:n lasku
-0,84%:n lasku vs lähtötilanne^{1,2†}

LISÄHYÖTYINÄ



Merkitsevä painon lasku
-2,9 kg:n lasku vs lähtötilanne^{1,2†}



Verenpaineen lasku
-5,1 mmHg lasku vs lähtötilanne^{1,2†}



forxiga
(dapagliflotsiini)

xigduo
(dapagliflotsiini ja
metformiinihydrokloridi)



AstraZeneca

XIGDUO - KOMBINAATIOVALMISTE T2D-POTILAAN HOITON³

*FORXIGAn ja XIGDUOn käyttöaiheina ei ole ylipainon tai verenpaineen hoito. Painonmuutos oli toissijainen päätetapahtuma klinisissä tutkimuksissa. Verenpaineen laskua tutkittiin kokeellisena toissijaisena tai turvallisuuspäätetapahtumana.

†Data keskimääräisenä muutoksena lähtötilanteesta; P<0.0001 vs plasebo.

13 luvun vertailututkimuksessa dapagliflotsiini 10 mg laski systolista verenpainetta lähtötilanteesta keskim. -3,7 mmHg ja diastolista verenpainetta -1,8 mmHg viikolla 24.

Viitteet: 1. Bailey CJ et al. Lancet 2010;375(9733):2223-33. 2. Forxiga valmisteyhteenveto. 3. Xigduo valmisteyhteenveto.

AstraZeneca Oy, AstraZeneca Nordic-Baltic. Itsehallintokuja 6, 02600 Espoo. Puh. 010 23 010. www.astrazeneca.fi

Valmisteyhteenvetohennelmä sivulla 767.

YHDESSÄ

ITÄ-SUOMEN LÄÄKETIEDE 25.-27.9.2018

Kuopion Musiikkikeskus, Kuopionlahdenkatu 23.

Järjestäjät: Pohjois-Savon Lääkäriyhdistys ry
yhteistyössä Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Itä-Suomen
yliopiston ja Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin kanssa.

TIISTAI 25.9.

- » Pienryhmä klo 10–15: Kriittisesti sairas potilas – simulaatio. KYS simulaatiokoulutuskeskus

AVAJAISET MUSIIKKIKESKUKSELLA KLO 17.30

KESKIVIikko 26.9.

AAMU KLO 7.30–8.15

- » Aamukahvipalaverit Musiikkikeskuksella:
 - » Aivot on aikaa I
 - » Make knee great again

AAMUPÄIVÄ:

- » Yhteistyöllä monisairaana potilaan parhaaksi
- » Päivystystä yli rajojen
- » Uudet lääkkeet ja turvallinen lääkehoito
- » Ylidiagnostiikka ja -hoito
- » Elämän loppuvaiheen hoito – saattohoito ja eutanasia

ILTAPÄIVÄ:

- » Repositiopaja - yleislääkärin jäsenkorjausta
- » Lääkärin hyvinvointi
- » Transsukupuolisuus
- » Sote
- » Lapsena ja nuorena syövän sairastaneiden myöhäisseuranta

ILTAJUHLAT Hotelli Puijonsarvi klo 19.00

- » Esiintyjänä ANNA ABREU

TORSTAI 27.9.

AAMU KLO 7.30–8.15

- » Aamukahvipalaverit Musiikkikeskuksella:
 - » Aivot on aikaa II
 - » Make spine great again

AAMUPÄIVÄ:

- » Parisuhteen ja perheen merkitys sairastaessa
- » Infektiosairauksien arkipäivää
- » Kliinisen ja translationaalisen tutkimuksen katsaus
- » Lasten klinikka
- » Iho- ja systeemisairaudet sekä sukupuolitaudit

ILTA PÄIVÄ:

- » Kun sanat eivät riitä – mieli ja keho aina yhdessä
- » Kandiohjelma: Havainnoimisesta diagnoosiin ja hoitoon
- » Genetiikkaa käytännön lääkäriille
- » Radiologiaa yleislääkärin tarpeisiin
- » EKG kertausta

Yksityiskohtainen ohjelma: www.duodecim.fi/ist

Lisätietoja: raija.kantanen@duodecim.fi, puh. 09 6188 5502

TERVETULOO!

Osallistumismaksut

Lääkärit 160 €/päivä ja 190 €/kaksi päivää. 12.9. jälkeen lisämaksu 25 €.
Lääketieteen opiskelijat 60 € molemmat päivät yhteensä.



LÄÄKÄRISEURA
DUODECIM

DUODECIM

TOIMITUKSELTA

- 763** Kuka on nuori?
Minna Ilmakunnas

PÄÄKIRJOITUKSET

- 765** Tulehdus ja ateroskleroosi
Timo Strandberg ja Mikko Syväne
- 769** Edenneen Parkinsonin taudin hoitoa pitää keskittää ja yhdenmukaistaa
Valtteri Kaasinen ja Eero Pekkonen

KATSAUKSET

- 784** Kuinka pitää syöpä hengissä?
Pauliina M. Munne, Mariel Savelius, Iiris Juopperi, Iiris Rätty ja Juha Klefström

- 793** Eturauhasen näytepalojen ottamisen jälkeiset tulehdukset
Kanerva Lahdensuo, Kaisa Huotari ja Antti Rannikko

- 800** Muistetaanko legionelloja epäillä keuhkokuumeen aiheuttajana?
Outi Lyytikäinen, Sari Jaakola, Jaana Kusnetsov, Pia Räsänen, Piia Airaksinen, Eeva Ruotsalainen, Jari J. Hirvonen, Risto Vuento ja Silja Mentula

- 809** Lapsen rinosiniitti
Sanna Toppila-Salmi, Heikki Rihkanen, Mika Mäkelä ja Tuomas Klockars

- 817** Tulehduksellisten suolistosairauksien hoito – mitä uutta?
Taina Sipponen

TEEMA: NUORISOLÄÄKETIEDE Erikoistoimittajat: Silja Kosola ja Minna Ilmakunnas

- 837** Tavallisten nuorten tavalliset vaivat: kenen niitä tulisi hoitaa ja millä resursseilla?
Silja Kosola

- 841** Mikä ihmeen nuorisolääketiede?
Elina Hermanson

- 843** Nuoruuden kehitys – mitä tapahtuu pinnan alla?
Elina Hermanson ja Nina Sajaniemi

- 851** Hoidon transiiovaihe – hyppy tuntemattomaan?
Anna Kotiranta ja Silja Kosola



- 857** Nuoren viiltely ja muu itsetuhoisen käyttäytyminen
Laura Suomalainen, Noora Seilo, Henna Haravuori ja Mauri Marttunen

- 865** Päihdekokeilut – normaalia nuoruutta vai alkava häiriö?
Silja Kosola, Emma Niemelä ja Solja Niemelä

- 873** Miten nuorten seksuaaliterveyttä edistetään tehokkaimmin?
Marjo Kuortti ja Miila Halonen

Aikakauskirja Duodecim on vertaisarvioitu

= Toimitus suosittelee erityisesti opiskelijoille

= Artikkelin on avoin kaikille

= Podcast-tiedosto ladattavissa

= Artikkelin sisältää videoaineistoa

ERIKOISLÄÄKÄRIN UUTISET

772 Korva-, nenä- ja kurkkutaudit

Karin Blomgren

773 Pediatria

Riitta Ojala

774 Plastiikkakirurgia

Outi Kaarela

775 Psykiatria

Timo Partonen

777 Reumataudit

Jukka Martio

781 Yleislääketiede

Aleksi Varinen

IN PRESS

826 Eturauhassyöpä muovaa sitruunahappo-kiertoa kahdessa eri vaiheessa

Nat Commun

827 Pitkävaikutteisten ehkäisymenetelmien ilmaisjakelu kannattaa

Am J Public Health

828 TIA1 ja SQSTM1 – lihastaudin kaksigeeninen tausta

J Clin Invest

KUUKAUDEN KUVA

830 Normaalialue eksoottisempi matkamuisto

Janne Räsänen ja Rafael Pasternack

VINKISTÄ VIHÄ

831 Selkäydinvamma ja myöhään ilmenevä raajakipu

Taneli Lehto

KOLUMNIT

834 Kuolemaansa lähestyvälle ja hänen perheelleen on hyvä puhua kuolemasta rohkeasti ja lempeästi

Kati-Pupita Mattila

GALLERIA

836 Iisa Maaranen: Tällä kertaa valinta ei kohdistunut sinuun

Maritta Mellais

ILMOITUKSET

764 Suomen Lääketieteen Säätiön apurahat 2018

778 Lääkäri ja tietokantojen osaava käyttö

780 Lääkärinkouluttajien kesäkoulu:

Ohjaaminen muutoksessa vai kaaoksessa?

825 Pohjois-Savon Lääkäriyhdistyksen Martti Hämäläinen -palkinto

840 Taitoni.fi

850 Vältä viisaasti -suositukset

Adenuric (*febuksostaatti*)

Hypoloc (*nebivololi*)

Hypoloc Comp (*nebivololi + HCTZ*)

Flavamed (*ambroksoli*)

Revitelle (*bilastiini*)

Migard (*frovatriptaani*)

Kettesse (*deksketoprofeeni*)

Skudexa (*deksketoprofeeni + tramadoli*)

Spedra (*avanafili*)

Priligy (*dapoksetiini*)

Toimitukselta

Kuka on nuori?

Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Akatemian vuonna 2010 järjestämä konsensuskokous nuorten hyvin- ja pahoinvoinnista määritteli nuoruusikänsä olevan ”elämänkaaressa lapsuudesta aikuisuuteen siirtymisen vaihe, joka alkaa puberteetista ja päättyy vähitellen nuoreen aikuisuuteen.” Samainen konsensuskokous ajoitti nuoruuden ikävuosiin 13–22. Nuorisolain (1285/2016) mukaan nuoria ovat kaikki alle 29-vuotiaat, kun taas vuonna 2013 julkaistun Nuorten vapaa-aikatutkimuksen perusteella nuorten itsensä mielestä nuoruus alkaa jo noin kymmenvuotiaana ja päättyy noin 20-vuotiaana.

Nuoruus on siis noin kymmenen vuoden ajanjakso, jonka aikana ruumiillisen kasvun ja murrosikä kehityksen ohella tunne-elämä, ajattelu ja käyttäytyminen muotoutuvat enemmän tai vähemmän myrskyisästi nuoren aikuisen identiteetiksi. Mitä pinnan alla tapahtuu? Aivojen kehitystä puberteetissa avataan tämän numeron Nuorisolääketiede-teemassa.

Lastentautien ja ”aikuislääketieteen” rajapyykki on tavanomaisesti asetettu 15. ikävuoden loppuun. Tuossa iässä harva kroonista sairautta poteva nuori haluaa tulla enää hoidetuksi lastensairaalaan mutta ei välttämättä vielä pärjää itsenäistä vastuunottoa vaativan aikuispoliklinikan hoidossa. Sen sijaan, että hoito siirtyy aikuispuolelle yksinomaan kalenteri-ikä perusteella, hoidon siirtymisen tulee olla ennalta suunniteltua ja perustua yksilölliseen harjintaan. Teemanumero tarjoaa näkökulmia myös hoidon transiiovaiheeseen.

Duodecimin Nuorisolääketiedettä käsittelevän teemanumeron lisäksi nuorisosta on julkaistu lähiaikoina muutakin mielenkiintoista lukemista. Tasan kuukausi sitten ilmestyi vuoden 2017 Nuorisobarometri, joka paljastaa, mitä nuoret itse ajattelevat tulevaisuudestaan.



MINNA ILMAKUNNAS

Tätä numeroa tekemässä



PAULIINA MUNNE on koulutukseltaan fysiologi, ja hän väitteli tohtoriksi Helsingin yliopistosta kehitysbiologian alalta vuonna 2010. Hän on ollut väitöskirjatutkimuksestaan lähtien kiinnostunut kudoksen kaavoittumisesta ja kehityksestä kudosisäilytyolosuhteissa sekä tekijöistä, joilla kudoksen soluidentiteettiä ohjailaan. Munne työskentelee rintasyöpätutkimuksen parissa Juha Klefströmin tutkimusryhmässä. Tutkimuksen kohteena on elävä rintasyöpäkudos ja sen kasvun mallinnus kudosisäilytyolosuhteissa, ja projektissa on lisäksi mukana tutkijoita Aalto-yliopiston materiaalitieteiden alalta.



Erikoistoimittaja **SILJA KOSOLA** on Suomen ensimmäinen nuorisolääketieteen dosentti. Lisäksi hän on yleislääketieteen erikoislääkäri, joka johtaa Helsingissä lasten ja nuorten lääkäripalveluita ja tekee tutkimustyötä Husin Lastenkliniikassa. Hän pyrkii edistämään nuorison terveyttä ja hyvinvointia niin tavanomaisia tutkimus-, opetus- ja asiantuntijaväyliä käyttäen kuin osallistumalla yhteiskunnalliseen keskusteluun Twitterissä. Vapaa-ajalla hänet voi löytää liikkumassa luonnossa, joskus kamera kaulassa.



MARJO KUORTTI on yleislääketieteen erikoislääkäri ja nuorisolääkäri, joka työskentelee Tampereen Nuorisoneuvolassa. Oman työnsä kysymyksiä selvittääkseen hän teki väitöskirjansa suomalaistyttöjen seksuaaliterveydestä ja -kulttuurista. Työn yhtenä tärkeänä johtotähtenä on olla nuorten asiainajaja, ihan virallisestikin Suomen Nuorisolääkärit ry:n puheenjohtajana. Haasteita ja iloa elämään tuovat runonlausunta ja laulu, rentoutusta ja virkistystä luonnon ihmeet ja taiteen hurmos.



SUOMEN LÄÄKETIETEEN SÄÄTIÖN APURAHAT 2018



Hakuaika 1.-31.5.2018

Suomen Lääketieteiden Säätiön vuoden 2018 apurahat ovat haettavana toukokuussa. Säätiö jakaa apurahoja runsaat kaksi miljoonaa euroa seuraaviin tarkoituksiin:

Eka-apuraha

Tutkimustyötään aloittaville lääketieteen opiskelijoille ja liseniaateille on 2 500 €. Hakemukset arvioi säätiön stipendivaliokunta.

Kannustusapuraha

Tutkimustyöhön lääketieteen opiskelijoille ja liseniaateille on 5 000 €. Hakemukset arvioi säätiön stipendivaliokunta.

Tutkimusapuraha

4, 8 tai 12 kk:n päätoimista tutkimustyötä varten vastaavasti on 9 000 €, 18 000 € tai 27 000 €. Hakemukset arvioi säätiön stipendivaliokunta.

Tohtoritutkijan apuraha vähintään 12 kuukauden tutkimukseen ulkomailla (post doc -poolin erillishaku)

Post doc -tutkimukseen ulkomailla haetaan apurahoja säätiöiden yhteisen apurahapoolin kautta. Poolin (www.postdocpooli.fi) syyshaku järjestetään elo-syyskuussa.

Palaavan tutkijan apuraha

Ulkomailla tehdyn Post doc -tutkimuksen jälkeen Suomeen palaavan tutkijan apuraha on 50 000 €. Hakemukset arvioi säätiön apurahavaliokunta.

Tutkimusryhmän perustajan apuraha

Väitelleiden lääkärin päätoimisen (vähintään 50 % vuotuisesta työajasta) tutkimustyön tukemiseen 175 000 € – 240 000 €. Tavoitteena on erityisesti rohkaista uusien tutkimusryhmien perustamista. Hakemukset arvioi säätiön apurahavaliokunta.

Lisätiedot ja haku:

www.laaketieteensaatio.fi

Timo Strandberg ja Mikko Syväne

Tulehdus ja ateroskleroosi

Vuonna 1999 julkaistiin vaikutusvaltaisen katsaus ateroskleroosista tulehdussairautena (1). Kuten usein käy, tässäkin tapauksessa uusin tieto syrjäytti monien mielessä kaiken aiemman tiedon. Tulehdus sopi hyvin samoihin aikoihin kehitelyihin teorioihin ateroskleroosin infektiotietiologiasta ja helpotti myös sokerin, insuliiniresistenssin ja lihavuuden – ja niiden myötä provosoituvan kroonisen tulehduksen – korostamista valtimotautien synnyssä (2,3). Tulehdusta vaimentavat geneettiset variantit pienentävät valtimotautiriskiä klassisista riskitekijöistä riippumatta (4).

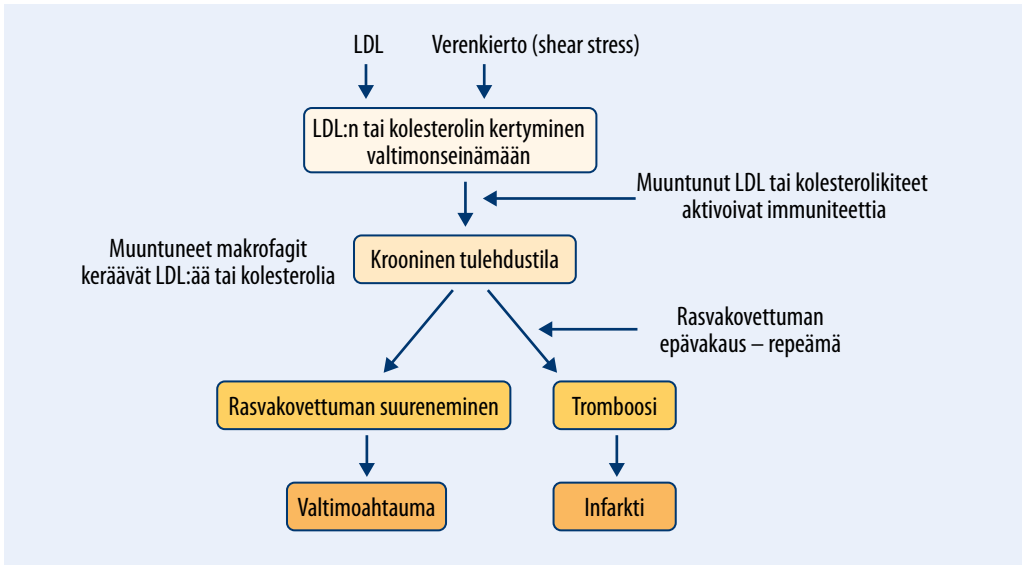
Kokeellinen valtimonseinämän vahingoittaminen aiheuttaa kyllä tulehduksen, muttei ateroskleroosia, eivätkä mikrobilääkehoidokkeet vähentäneet valtimotautitapahtumia (5,6). Lopulta tulehdusteoria sai kuitenkin vahvistusta hoitokokeessa. Vuonna 2017 julkaistu CANTOS-tutkimus osoitti, että valtimotautitapahtumia voitiin vähentää tulehdustilaa hillitsemällä, kun potilaat jo olivat hyvässä statiinihoidossa eivätkä hoitoryhmien LDL-pitoisuudet eronneet (7,8).

Kolesterolin tai sitä pääosin verenkierrossa kuljettavan LDL-hiukkaseen merkitystä ateroskleroosin syytekijänä uusi tulos ei kuitenkaan horjuta, jos kohta prosessin yksityiskohtaisissa mekanismeissa onkin vielä selvitettävää. Jo yli sata vuotta sitten osoitettiin kolesterolin aiheuttavan kaneille ateroskleroosia (5). Vuosikymmenien aikana tämä yhteys on vahvistunut, vuodesta 1994 lähtien etenkin statiinihoitotutkimusten ansiosta (9). Onko kyse kuitenkin kolesterolista vai ennemminkin kolesterolia kuljettavasta LDL-hiukkasesta? Vaikka kumuloituva kolesterolimäärä suurentaa rasvakovettumia, onko kolesteroli lähtötilanteessa vain sivuroolissa ja muuntunut LDL-hiukkanen käynnistää ateroskleroosiprosessin?

Hoitotutkimusten perusteella tätä on ollut vaikea ratkaista, koska esimerkiksi statiinihoito tai proproteiinikonvertaasi-subtilisiini-keksiinin tyyppi 9 (PCSK9) -seriini-proteasin estäjät (evolokumabi, alirokumabi) johtavat verenkierrossa sekä kolesterolipitoisuuden että LDL-hiukkasten määrän pienenemiseen. Ainakaan LDL:n oksidatiivisen muuntumisen estäminen ei kuitenkaan johda toivottuun tulokseen (10). Itse kolesterolin aktiiviseen rooliin viittaa sekin, että kolesteroli voi kiteytyessään laukaista makrofagin inflammasomikompleksien aktivaation kihdin uraattitekiteiden tapaan ja käynnistää tulehdusreaktion ja immunologiset mekanismit (11). Toisaalta jo Anitschkowin kanituttimuk- sissa kolesterolin syötön lopettaminen johti aikaa myöten kolesterolin häviämiseen myös valtimonseinämästä (5).

Tulehdukseen keskittyvä tutkimus saattoi johtaa kolesterolin merkityksen täyteen kieltämiseen (5). Hoitotutkimusten selkeät tuloksetkin oli mahdollista selittää sillä, että tulehdus vähenee statiinin oheisvaikutuksena, ja valtimotautitapahtumat vähenevät sen takia. Jokin kuitenkin aina käynnistää tulehduksen, elimistön puolustusreaktion. *Streptococcus pneumoniae* -bakteeri keuhkoissa tai tikku sormessa johtavat varsin pian tulehduksen klassisiin ilmentymiin. Ensijainen hoito ei kuitenkaan ole tulehduskipulääke vaan mikrobilääke tai vierasesineen poisto! Ateroskleroosissa tikkuun voisivat vertautua kolesterolitekiteet, jotka johtavat inflammasomin aktivaatioon. Tämä tuo paikalle leukosyyttejä verenkierrosta, ne muuttuvat kolesterolia kerääviksi vaahtosoluiksi, ja rasvakovettuman suureneminen alkaa.

Tulehduskipulääkettäkin voidaan kuitenkin tarvita, vaikka tikku on poistettu. Valtimotautien hoidossa tästä saatiin jo aiemmin viitteitä JUPITER-tutkimuksessa, kun ne, joiden



KUVA. Kolesterolin, LDL:n ja tulehduksen yhteispeli ateroskleroottisen valtimotaudin synnyssä ja etenemisessä. Prosessin käynnistyminen edellyttää LDL:ää tai kolesterolia, jotka ovat keskeisiä myös rasvakovettumien suurenemisessa. Ahtauman koko vaikuttaa oireisiin (rasitusrintakipu) muttei infarktiriikkiin.

LDL-pitoisuus oli tavanomainen tai pieni mutta CRP-pitoisuus suurentunut, hyötyivät statiinihoidosta (12). Suorempi näyttö pelkän tulehduksen hoidon hyödystä saatiin siis vuonna 2017 CANTOS-tutkimuksen myötä. Kun statiinihoidossa olevia hoidettiin IL-1β:n monoklonaalisella vasta-aineella kanakinumabilla, tulehdusmerkkiaineiden (CRP ja IL-6) pitoisuudet pienenevät ja myös valtimotautitapahtumat vähenivät 15 % pelkkään statiinihoitoon verrattuna (7).

Mutta kannattaako ja tarvitseeko tulehdustakin hoitaa, jos kolesterolipitoisuus on ollut pysyvästi tai pitkään hallinnassa? Anitschkow tähdensi 1930-luvulla, ettei ateroskleroosia ole ilman kolesterolia (5). Tätä tukevat muun muassa havainnot luonnonmukaisesti elävistä alkuperäiskansoista. Eteläamerikkalaisen Tsimané-heimon jäsenillä krooninen tulehdusrasitus on tavallista heidän alkuperäisessä elinympäristössään, ja heidän herkän CRP:n pitoisuutensa seerumissa on yleensä yli 3 mg/l (13). Klassiset valtimotautien riskitekijät, kuten LDL-kolesterolipitoisuus, ovat kuitenkin vähäiset, eikä valtimotauteja juuri esiinny. Länsimaisen elämäntavan piirissä kolesterolipitoisuus alkaa

suurentua ja valtimotautejakin ilmaantua. Pelkän tulehdusta vähentävän hoidon mahdollinen hyöty ateroskleroosin ja valtimotautitapahtumien estämisessä jää todennäköisesti osoittamatta, koska eettisistä syistä LDL-pitoisuutta ei enää voida hoitokokeissa jättää pienentämättä.

”Proof of concept” -tutkimus on tehty, mutta miten tästä eteenpäin? Onko kymmeniä tuhansia euroja maksava tulehduslääke syytä yhdistää statiiniin? Vai ajaisiko saman asian, jos halpa ja turvallinen statiinihoito aloitettaisiin riskihenkilöille nykyistä aiemmin? PCSK9:n ”loss of function” -geenimutaation kantajien LDL-pitoisuudet eivät ole huomattavan pienet, mutta ne ovat syntymästä saakka pienemmät verrattuna muuhun väestöön, ja heidän valtimotautiriskinsä on selvästi vähentynyt (14).

Tämänhetkinen yksinkertaistettu käsitys LDL:n, kolesterolin ja tulehduksen suhteista ateroskleroosin synnyssä ja etenemisessä on esitetty **KUVASSA** (15). CANTOS-tutkimuksen jälkeenkin tapahtumien kulku on selvä: ateroskleroosin kehityksessä kolesterolin valtimoseinämään kuljettava LDL on syytekijä, tulehdus puolestaan välittävä ja myötävaikuttava tekijä. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26.
2. Leinonen M, Saikku P. Evidence for infectious agents in cardiovascular disease and atherosclerosis. *Lancet Infect Dis* 2002;2:11–7.
3. Sell H, Habich C, Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:709–16.
4. Boekholdt SM, Stroes ESG. The interleukin-6 pathway and atherosclerosis. *Lancet* 2012;379:1176–8.
5. Steinberg D. The cholesterol wars. Oxford: Academic Press 2007.
6. Song Z, Brassard P, Brophy JM. A meta-analysis of antibiotic use for the secondary prevention of cardiovascular diseases. *Can J Cardiol* 2008;24:391–5.
7. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, ym. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119–31.
8. Kesäniemi A. Valtimotauti: kolesterolilainenvaihdunnan häiriö vai inflammatio? *Suom Lääkäril* 2017;72:2721.
9. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, ym. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459–72.
10. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, ym. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017–23.
11. Rajamäki K, Lappalainen J, Öörni K, ym.

- Cholesterol crystals activate NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PLoS One* 2010;5. DOI: 10.1371/journal.pone.0011765.
12. Pentikäinen MO, Mänttari M, Kovanen P. Kautta JUPITERin – LDL vai CRP? *Duodecim* 2009;125:717–9.
 13. Kaplan H, Thompson RC, Trumble BC, ym. Coronary atherosclerosis in indigenous South American Tsimane: a cross-sectional cohort study. *Lancet* 2017;389:1730–9.
 14. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, ym. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264–72.
 15. Hansson GK. Inflammation and atherosclerosis. The end of controversy. *Circulation* 2017;136:1875–7.



TIMO STRANDBERG, LKT, professori
Helsingin ja Oulun yliopistot, Hyks

SIDONNAISUUED

Luento-/asiantuntijapalkkio (Astra Zeneca, Amgen, MSD, Pfizer, Servier, Orion, Novartis, Bayer), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (EUGMS, NGF, SG, SGG), hankeet (Sydänmerkki), muut sidonnaisuudet (Orion, pieni osakeomistus)



MIKKO SYVÄNNE, LT, professori h.c.

SIDONNAISUUED

Luento-/asiantuntijapalkkio (Orion, Lundbeck, Pfizer, Amgen, Medafcon, Mediuutiset, Novartis, MSD), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novo Nordisk), muut sidonnaisuudet (osakeomistus: RemoteA Oy, PlusTerveys Oy)

Forxiga®, dapagliflosiini 5 mg tai 10 mg kalvopäällysteinen tabletti. **Käyttöaiheet:** Forxiga on tarkoitettu tyyppin 2 diabetesta sairastaville yli 18-vuotiaille aikuispotilaille parantamaan glukoositasapainoa: Monoterapiana: Kun ruokavaliolla ja liikunnalla ei saavuteta riittävää glukoositasapainoa potilailla, joilla metformiiniin käyttöä ei voida pitää tarkoituksenmukaisena sietokyvymyöden takia. Yhdistelmähoitona: Yhdistettyä muuhun verensokeria alentaviin lääkevalmisteisiin, mukaan lukien insuliini, kun niiden käytöllä ei yhdessä ruokavaliolla ja liikunnan kanssa saavuteta riittävää glukoositasapainoa. **Annostus ja antotapa:** Suositeltu hoitoannos on 10 mg kerran vuorokaudessa monoterapiana ja yhdistelmähoitossa muiden verensokeria alentavien lääkevalmisteiden kanssa, mukaan lukien insuliini. (Kts yhteisvaikutukset) Potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan 5 mg aloitusannosta. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. **Varoitukset:** Dapagliflosiinin turvallisuutta ja tehoa tyyppin 1 diabetesta sairastavilla potilailla ei ole varmistettu eikä dapagliflosiinia pidä käyttää tyyppin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoitoon. Dapagliflosiiniin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on sairaus, joka saattaa johtaa nestehukkaan, suositellaan nestetasapainon huolellista seurantaa. Käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat loop-diureetteja tai potilaille, joilla on nestehukka. Harvoissa tapauksissa on noudatettava potilaille, joille dapagliflosiini aiheuttaa verenpaineen lasku saattaa olla riski. Harvinaisia diabeettisen ketoasidoosin tapauksia, myös henkeä uhkaavia ja kuolemaan johtaneita, on ilmoitettu potilaille, joita on hoidettu SGLT2:n estäjillä, dapagliflosiini mukaan lukien. Dapagliflosiinihoito on lopetettava välittömästi, jos potilaalla epäillään olevan tai todetaan diabeettinen ketoasidoosi. Diabeettisen ketoasidoosin riski täytyy ottaa huomioon, jos potilaalla on epäspesifisiä oireita, ja potilas on tutkittava tässä tapauksessa ketoasidoosin varalta, vaikka veren glukoosipitoisuus olisi vain jonkin verran koholla. Dapagliflosiinihoito on tilapäisesti keskeytettävä potilaille, jotka joutuvat sairaalahoitoon suuren kirurgisen toimenpiteen tai äkillisen vakavan sairauden takia. Glukoosin erittyminen virtsaan saattaa lisätä virtsatieinfektion riskiä. Hoidon väliaikasta keskeyttämisestä on harkittava hoidettaessa pyelonefriittia tai urosepsia. Kokemusta 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidosta on vähän eikä hoidon aloittamista tälle potilasryhmälle suositella. Kokemusta NYHA-luokkien I-II potilaiden hoidosta on rajallisesti, eikä lainkaan NYHA-luokkien III-IV potilaille. Käyttöä ei suositella samanaikaisesti pioglitasoina saaville potilaille. Dapagliflosiinihoitoon yhteydessä on havaittu hematokriitin suurentumista ja varovaisuutta on noudatettava potilaille, joilla on jo suurentunut hematokriitti. Dapagliflosiiniin toimintamekanismin vuoksi potilaiden virtsan glukoosimääritys on positiivinen. **Yhteisvaikutukset:** Diureettit Dapagliflosiini voi lisätä tiatsidi- ja loop-diureettien diureettisia vaikutuksia, ja nestehukan ja hypotension riski voi kohota. **Insuliini ja insuliiniin erityistä lisäävät lääkeaineet** Insuliini ja insuliiniin erityistä lisäävät lääkeaineet, kuten sulfonyylureat, aiheuttavat hypoglykemiaa. Näiden lääkeaineiden annosta voidaan joutua pienentämään hypoglykemiariskin pienentämiseksi yhdistelmähoitossa dapagliflosiiniin kanssa. **Raskaus ja imety:** Dapagliflosiinihoito on keskeytettävä raskauden havaitsemisen jälkeen eikä sitä tule käyttää rintaruokinnan aikana. **Haittavaikutukset:** Yleisimmän ilmoitetun haittavaikutus oli hypoglykemia, joka oli yleisempää yhdistelmähoitossa sulfonyylurean ja insuliinin kanssa. Muita yleisiä haittavaikutuksia ovat genitaalinfektio, virtsatieinfektio, huimaus, ihottuma, selkäkipu, dysuria, polyuria, pienentyneet kreatiniinin munuaissuuhdistuma, hematokriitin kohoneminen ja dyslipidemia. **Pakkaukset ja hinnat (väh + alv) 1.3.2016 alkaen:** 5 mg 28 tabl. 63,60 €, 98 tabl. 196,32 €, 10 mg 28 tabl. 53,20 €, 98 tabl. 158,64 €. **Korvattavuus 1.1.2017 alkaen:** 10 mg erityiskorvattavuus 65%, diabetes (215), 5 mg ei-SV-korvattava. Kts. tarkemmat tiedot Pharmacia Fennica Forxiga valmisteyhteenvetosta. **Pohjautuu 12.10.2017 päivättyyn valmisteyhteenvetoon. Lisätietoja:** AstraZeneca Oy, Itsehallintokuja 6, 02600 Espoo, puh. 010 23 010, www.astrazeneca.fi. FI-3059

Xigduo®, kalvopäällysteinen tabletti, vaikuttavat aineet dapagliflosiini ja metformiinihydrokloridi 5 mg / 850 mg sekä 5 mg / 1000 mg. **Käyttöaiheet:** Xigduo on tarkoitettu ruokavalioiden ja liikunnan lisäksi parantamaan vähintään 18 vuotiaiden aikuisten tyyppin 2 diabetesta sairastavien glukoositasapainoa, kun hoitotasapaino on riittämätön, vaikka potilas käyttää suurinta siedettyä annosta pelkkää metformiinia tai hän käyttää entuudestaan erillisiä dapagliflosiini- ja metformiinitabletteja. Xigduoa voidaan käyttää myös yhdistettynä muihin verensokeria alentaviin lääkevalmisteisiin, mukaan lukien insuliini. **Annostus ja antotapa:** Jos potilaan hoitotasapaino on riittämätön pelkällä metformiinihoitolla tai metformiiniin ja verensokeria alentavien lääkevalmisteiden, kuten insuliini, yhdistelmähoitolla, sovelletaan Xigduo-annos niin, että dapagliflosiiniin kokonaisvuorokausannos on 10 mg (5 mg kahdesti vuorokaudessa) ja metformiiniannos vastaa entuudestaan käytössä olevaa annosta. Jos potilas käyttää entuudestaan erillisiä dapagliflosiini- ja metformiinitabletteja, molempien lääkeaineiden annokset pidetään ennallaan. Tätä lääkevalmistetta ei suositella käytettävänä potilaille, joiden GFR on < 60 ml/min eikä saa käyttää potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Xigduo otetaan kahdesti vuorokaudessa aterian yhteydessä. Kts. lisätietoja Pharmacia Fennicasta. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai apuaineille, diabeettinen ketoasidoosi, vaikea munuaisten vajaatoiminta, akuutti tila, kuten nestehukka, joka saattaa vaikuttaa munuaisten toimintaan, maksan vajaatoiminta. Kts. lisätietoja Pharmacia Fennicasta. **Varoitukset:** Dapagliflosiiniin turvallisuutta ja tehoa tyyppin 1 diabetesta sairastavilla potilailla ei ole varmistettu eikä dapagliflosiinia pidä käyttää tyyppin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoitoon. Xigduo-valmistetta ei suositella, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Käytettävä varoen iäkkäillä potilaille, ja hoidon aloittamista ei suositella 75-vuotta täyttäneille. Käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat loop-diureetteja tai potilaille, joilla on nestehukka. Nestetasapainon seuranta suositellaan. Varovaisuutta on noudatettava potilaille, joille dapagliflosiini aiheuttaa verenpaineen lasku saattaa olla riski. Harvinaista diabeettista ketoasidoosia on raportoitu SGLT2 estäjillä (myös dapagliflosiinilla, joka on tämän lääkevalmisteen ainesosa). Xigduo on lopetettava välittömästi, jos potilaalla epäillään olevan tai todetaan diabeettinen ketoasidoosi. Diabeettisen ketoasidoosin riski täytyy ottaa huomioon, jos potilaalla on epäspesifisiä oireita, ja potilas on tutkittava tässä tapauksessa ketoasidoosin varalta, vaikka veren glukoosipitoisuus olisi vain jonkin verran koholla. Xigduo on tilapäisesti keskeytettävä potilaille, jotka joutuvat sairaalahoitoon suuren kirurgisen toimenpiteen tai äkillisen vakavan sairauden takia. Maitohappoasidoosi on harvinainen aiheenvaihdunnan häiriö, joka voi aiheuttaa metformiiniin (tämän lääkevalmisteen ainesosan) kertymistä elimistöön. Jos metaboliisia asidoosia epäillään, valmisteen käyttö on lopetettava ja potilas on toimitettava välittömästi sairaalahoitoon. Glukoosin erittyminen virtsaan saattaa lisätä virtsatieinfektion riskiä. Hoidon väliaikasta keskeyttämisestä on harkittava hoidettaessa pyelonefriittia tai urosepsia. Käyttöä ei suositella samanaikaisesti pioglitasoina saaville potilaille. Dapagliflosiinihoitoon yhteydessä on havaittu hematokriitin suurentumista ja varovaisuutta on noudatettava potilaille, joilla on jo suurentunut hematokriitti. Tämän lääkevalmisteen toimintamekanismin vuoksi potilaiden virtsan glukoosimääritys on positiivinen. Kts. lisätietoja Pharmacia Fennicasta. **Yhteisvaikutukset:** Diureettit Tämä valmiste voi lisätä tiatsidi- ja loop-diureettien diureettisia vaikutuksia, ja nestehukan ja hypotension riski voi kohota. **Insuliini ja insuliiniin erityistä lisäävät lääkeaineet** Insuliini ja insuliiniin erityistä lisäävät lääkeaineet, kuten sulfonyylureat, aiheuttavat hypoglykemiaa. Näiden lääkeaineiden annosta voidaan joutua pienentämään hypoglykemiariskin pienentämiseksi yhdistelmähoitossa Xigduon kanssa. Alkoholien ja alkoholia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöä tulee välttää. Xigduo –hoito on keskeytettävä ennen radiologisia tutkimuksia, jissa käytetään jodiväroaineita. **Raskaus ja imety:** Xigduo -hoito on keskeytettävä raskauden havaitsemisen jälkeen eikä sitä tule käyttää rintaruokinnan aikana. **Haittavaikutukset:** Sekä dapagliflosiiniä että metformiinia saaneiden ryhmässä ei todettu enempää haittavaikutuksia kuin oli ilmoitettu yksittäisille aineille. Yleisimmän ilmoitetun haittavaikutuksia olivat hypoglykemia, joka oli yleisempää yhdistelmähoitossa sulfonyylurean ja insuliinin kanssa, virtsatie- ja genitaalinfektio, makuhäiriö, huimaus, ihottuma, selkäkipu, dysuria, polyuria, pienentyneet kreatiniinin munuaissuuhdistuma, dyslipidemia, hematokriitin kohoneminen ja maha-suolikanavaoireet. **Pakkaukset ja hinnat (väh + alv) 15.4.2017 alkaen 5 mg / 850 mg 56 tabl. 53,20 €, 196 tabl. 158,64 € 5 mg / 1000 mg 56 tabl. 53,20 €, 196 tabl. 158,64 €. Korvattavuus 1.1.2017 alkaen:** erityiskorvattavuus 65%, diabetes (215). Kts. tarkemmat tiedot Pharmacia Fennica Xigduo valmisteyhteenvetosta. **Pohjautuu 23.11.2017 päivättyyn valmisteyhteenvetoon. Lisätietoja:** AstraZeneca Oy, Itsehallintokuja 6, 02600 Espoo, puh. 010 23 010, www.astrazeneca.fi. FI-3062

Viitteet: 1. Bailey CJ et al. *Lancet* 2010;375(9733):2223–33 2. Forxiga valmisteyhteenveto 3. Xigduo valmisteyhteenveto
FI-2935-11-17-F0

Orionilla on

Kardopal[®]

levodopa, karbidopa

Comtess[®]

entakaponi

Stalevo[®]

levodopa, karbidopa, entakaponi

**Levodopa/Carbidopa/
Entacapone Orion**

Ropinirol Orion

Pramipexole Orion

Eldepryl[®]

selegiliinihydrokloridi

Valtteri Kaasinen ja Eero Pekkonen

Edenneen Parkinsonin taudin hoitoa pitää keskittää ja yhdenmukaistaa

Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden lukumäärä on selvästi lisääntynyt viime vuosikymmeninä, ja sen ennustetaan edelleen kaksinkertaistuvan maailmassa seuraavien 25 vuoden aikana (1,2). Taudin ilmaantuvuuden lisääntyminen on havaittavissa myös Suomessa, eikä se ole selitettävissä pelkällä väestön ikärakenteen muutoksella.

Erityisesti Parkinsonin tautia sairastavien miesten määrä näyttää lisääntyvän, mikä voi osittain johtua miesten elinajan odotteen kohentumisesta kansantautien parantuneiden hoitotulosten myötä (3). Tulevina vuosina hoitoon tulee joka tapauksessa yhä enemmän Parkinson-potilaita, jotka eivät hyödy riittävästi optimaalisesta lääkehoidosta ja joille siten joudutaan harkitsemaan niin sanottuja laiteavusteisia hoitoja. Nämä hoidot ovat yhteiskunnalle kalliita, ja niihin liittyvät seurannat ja laitteistojen säädöt kuluttavat rajallisia resursseja (TAULUKKO) (4–6). Onkin tärkeää arvioida, onko nykyinen järjestelmä kustannusvaikuttava ja saako potilas aina sen hoidon, joka olisi hänelle kyseisessä tilanteessa soveltuvin.

Edenneen Parkinsonin taudin hoidossa on käytettävissä kolme laiteavusteista hoitomuotoa:

syväaivostimulaatio (deep brain stimulation, DBS) sekä levodopa- ja apomorfiini-infuusiohoidot (7,8). Kaikki Parkinson-potilaat eivät näitä tehokkaita mutta kalliita hoitoja tarvitse tai niihin sovellu. Syväaivostimulaatio on käytetty maassamme vuodesta 1995 lähtien, mutta nykyisenkaltainen potilasseudonta ja leikkauksenjälkeinen ohjelmointi aloitettiin noin kymmenen vuotta myöhemmin. Syväaivostimulaatio on mahdollista aloittaa viidessä yliopistollisessa keskussairaalassa, joissa potilaidenseudonta, leikkaus ja leikkauksenjälkeinen hoito stimulaattorisäätöineen tapahtuvat yhteistyössä neurokirurgian ja neurologian yksiköissä.

Levodopainfuusiohoitoa on Suomessa käytetty vuodesta 2006 yliopistosairaaloiden lisäksi lähes kaikissa keskussairaaloissa ja ainakin yhdessä aluesairaalassa. Apomorfiini-infuusiohoito on Suomessa laitehoidoista uusin, se otettiin kliiniseen käyttöön huhtikuussa 2017. Apomorfiini-infuusiohoitoja on tähän mennessä aloitettu yliopistollisissa keskussairaaloissa ja yhdessä keskussairaalassa, mutta niiden tulevaa määrää suhteessa muihin hoitomuotoihin on vielä vaikea arvioida.

TAULUKKO. Parkinsonin taudin laiteavusteiset hoidot sekä niiden arvioituja kustannuksia joissakin eurooppalaisissa tutkimuksissa. Hoitomuotojen kustannukset ja niiden väliset kustannushyötylaskelmat eivät ole suoraan verrattavissa, koska potilaiden oireet, sairauden vaihe ja ikä eroavat hoitomuodoittain. Lisäksi eri maiden terveydenhuoltojärjestelmien erot vaikuttavat kustannuksiin ja hoidoista saatavaan hyötyyn (4–6).

Hoitomuoto	Potilaita Suomessa vuosittain ¹	Elinaikainen kokonaiskustannus Isossa-Britanniassa (puntaa)	Elinaikainen kokonaiskustannus Saksassa (euroa)	Kustannus / QALY Espanjassa (euroa)	Kumulatiivinen kustannus viiden vuoden aikana Espanjassa (euroa)
Syväaivostimulaatio	70	88 000	106 000	32 000	88 000
Levodopainfuusiohoito	40	130 000	175 000	75 000	234 000
Apomorfiini-infuusiohoito	10	78 000	105 000	38 000	141 000

¹Potilasmäärät vuodelta 2016 ja apomorfiini-infuusion osalta vuodelta 2017, luvut pyöristettyjä. Syväaivostimulaatiotoimenpiteiden ilmoitettu määrä Suomessa koskee vain Parkinsonin taudin indikaatiolla tehtyjä syväaivostimulaatioleikkauksia. QALY = laatu-painotettu elinikä (quality adjusted life-year)

Yksi edenneen Parkinsonin taudin hoidon epäkohta on, että Suomessa on nykyään parikymmentä terveydenhuollon yksikköä, jotka aloittavat laiteavusteisia hoitoja. Esimerkiksi Tanskassa, jossa väestö on lähes samansuuruisen kuin Suomessa, laiteavusteisten hoitojen aloitus on keskitetty kuuteen keskukseseen, joista kaksi huolehtii syväaivostimulaatioista (prof. Karen Østergaard, Århus, henkilökohtainen tiedonanto). Myös Norjassa syväaivostimulaatiokeskuksia on kaksi ja pumppuhoitoja annetaan muutamissa sairaaloissa (prof. Jan Asly, Trondheim, henkilökohtainen tiedonanto).

Suomessa on sairaaloita, joissa infuusiohoitoja ei aloiteta edes joka vuosi ja joissa siitä huolimatta pidetään yllä hoitoketjuja ja koulutetaan henkilökuntaa. Kun tulevana vuosina lisääntyvä potilasmääräkin otetaan huomioon, tarvitaan keskittämistä ja yhtenäiset potilasvalintakriteerit hoidon laadun ja kustannusvaikeuttavuuden varmistamiseksi.

Erityisosaamisen keskittäminen on terveydenhuollon nykypäivää, mutta se ei ole vielä ulottunut edenneen Parkinsonin taudin hoitoon. Elokuussa 2017 julkaistussa valtioneuvoston asetuksessa erikoissairaanhoidon työnjaosta ja keskittämisestä todetaan, että viiteen yliopistolliseen sairaalaan tai erityisistä syistä muuhun vastaavan tasoiseen sairaalaan tulee koota vaativat leikkaukset ja toimenpiteet, joita tehdään valtakunnallisesti vähemmän kuin noin 200 kappaletta vuodessa sekä menetelmät ja hoidot, jotka edellyttävät vaativaa osaamista tai voimavaroja (9). Parkinsonin taudin laitehoitoja ei asetuksessa ole mainittu, mutta siinä linjataan myös, että sellaiset leikkaukset, hoidot ja toimenpiteet, joita tehdään valtakunnallisesti vähemmän kuin noin 50 kappaletta vuodessa, tulee koota vähempään kuin viiteen yliopistolliseen sairaalaan. Esimerkiksi levodopainfuusiohoitoja aloitetaan Suomessa vuosittain noin 40 potilaalle.

Toinen epäkohta on hoitomenetelmien vaihtelu sairaaloiden välillä (10). Tietyt yksiköt suosivat infuusiohoitoja, kun toisaalla valitaan usein syväaivostimulaatio. Stimulaattoreihin liittyy vielä oma erityisongelmansa, sillä käytettävissä on kolmen valmistajan laitteita, joiden valinnasta kukin yliopistosairaala on teh-

nyt itsenäisiä päätöksiään. Kaikissa yliopistoklinikoissa on jo nyt käytössä kahden eri valmistajan stimulaattoreita, joiden käyttö vaatii erityisosaamista.

Nykyisin yliopistosairaalat käyttävät eri valmistajien elektrodeja, joiden stimulaatioparametrien säätäminen vaatii laitekohtaiset ohjelmointilaitteet. Tämä tarkoittaa käytännössä sitä, että mikäli syväaivostimulaattoripotilas muuttaa toisen yliopistosairaalan erityisvastuualueelle, muuttopaikkakunnan yliopistoklinikka ei välttämättä kykene säätämään hänen stimulaattoriaan. Voidaankin kysyä, voiko yksittäinen syväaivostimulaatiokeskus saada riittävästi kokemusta kolmesta eri laitteesta ja hallita niiden käytön riittävästi.

Parkinsonin taudin laiteavusteiset hoidot ovat niin monimutkaisia ja kalliita, että tarvitaan keskittämistä ja kansallista koordinaatiota. Yksi vaihtoehto voisi olla hoitojen keskittäminen yksiköihin, joissa voidaan tarjota kaikkia kolmea laiteavusteista hoitoa. Tämä tosin saattaisi johtaa yliopistoklinikoiden jonojen piteneeseen ja lisäresursointitarpeeseen. Näin ehkä kuitenkin vältettäisiin hoidonvalinnan mahdolliset paikalliset vinoumat ja turvattaisiin yksiköille riittävän suuret hoitomäärät. Toinen vaihtoehto on, että yliopistoklinikoiden lisäksi infuusiohoitoja voisivat aloittaa ne keskussairaalat, jotka voivat osoittaa hoitavansa riittävän määrän potilaita laadun ylläpitämiseksi. Kolmas, radikaalein vaihtoehto on kaikkien edenneen Parkinsonin taudin hoitojen keskittäminen vain joihinkin yliopistosairaaloihin.

Syväaivostimulaatiolaitteiden hankintapäätökset kannattaisi tehdä yhdessä ja kilpailuttamalla. Olisi myös tarpeellista järjestää liikehäiriöneurologien ja stimulaattoreita asentavien neurokirurgien säännöllisiä kokouksia, joissa päivitetäisiin ja yhtenäistettäisiin edenneen Parkinsonin taudin hoitovalintoja valtakunnallisesti. Edenneen Parkinsonin taudin hoitoon tulee löytää maassamme tasapainoinen ratkaisu, jossa huomioidaan kustannusten ja keskusten lukumäärän lisäksi potilaan parantuva elämänlaatu ja liikuntarajoitteisen, usein iäkkään potilaan toiveet saada hoitoa lähellä kotipaikkakuntaansa (11). ■

KIRJALLISUUTTA

1. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol* 2017;16:877–97.
2. Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson pandemic – a call to action. *JAMA Neurol* 2017; 75:9–10.
3. Kaasinen V, Vahlberg T, Suominen S. Increasing age-adjusted male-to-female incidence ratio of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:286–8.
4. Walter E, Odin P. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease in the UK and Germany. *J Med Econ* 2015;18:155–65.
5. Vivanco-Matellano F, Garcia-Ruiz AJ, Garcia-Agua Soler N. Pharmacoeconomic study of the treatment of advanced Parkinson's disease. *Rev Neurol* 2016;63: 529–36.
6. Valldeoriola F, Puig-Junoy J, Puig-Peiró R, ym. Cost analysis of the treatments for patients with advanced Parkinson's disease: SCOPE study. *J Med Econ* 2013;16:191–201.
7. Parkinsonin tauti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologisen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2015 [päivitetty 10.4.2017]. www.kaypahoito.fi.
8. Kaasinen V, Kärppä M, Lyytinen J, ym. Kajoavat hoidot Parkinsonin taudissa – kenelle ja milloin? *Suom Lääkäril* 2015;70: 1077–80.
9. Valtioneuvoston asetus erikoissairaanhoidon työnjaosta ja eräiden tehtävien keskitämisestä [582/2017]. www.finlex.fi.
10. Pursiainen V, Pekkonen E. Levodopainfuusion käyttö edenneen Parkinsonin taudin hoidossa Suomessa vuosina 2006–2010. *Duodecim* 2012;128:1707–15.
11. Kale R, Menken M. Who should look after people with Parkinson's disease? *BMJ* 2004; 328:62–3.



VALTTERI KAASINEN, neurologian dosentti, neurologian erikoislääkäri, kliininen opettaja
Turun yliopisto, neurologian oppiaine
Neurotoimialue, TYKS



EERO PEKKONEN, neurologian dosentti, neurologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
Neurologian klinikka, Neurokeskus, HYKS

SIDONNAISUODET

Valtteri Kaasinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbvie, Lundbeck, Zambon, Medtronic, Orion-Pharma, Nordincifu Care AB, GE Healthcare), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Abbvie, Nordincifu Care AB, Lundbeck, Medtronic)

Eero Pekkonen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Nordincifu Care AB, Abbott, Zambon, Medtronic, Abbvie), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Abbott, Abbvie, Boston Scientific, Medtronic, Nordincifu Care AB)



Kuvan juccapalmu ei liity tapauksiin.
Kuva: Laura Tapiovaara

Juccapalmut aiheuttavat pysyviä sisäkorvavaurioita

Juccapalmujen taipuisat terävät lehdet aiheuttavat helposti tärykalvoperforaation, mutta sisäkorvavauriotkaan eivät ole tavattomia. Melbournen yliopistosairaalan korvayksikössä hoidettiin kuuden vuoden aikana peräti 28 juccapalmun aiheuttamaa vammaa, joista vain kolme oli lievää. Kaikilla muilla potilailla todettiin

vähintään tärykalvoperforaatio. Neljällä potilaalla palmunlehti oli tunkeutunut joko pyöreän tai soikean ikunan kautta aina sisäkorvaan asti.

Kaikilla sisäkorvavaurion saaneilla potilailla todettiin huimausta ja sisäkorva- tai sekatyypinen kuulonheikkenemä. Oikeaa diagnoosia hidasti fistelikokeen negatiivisuus, eli ilman pumpaaminen välikorvaan ei aiheuttanut silmävärrettä. Sisäkorvavauriot eivät myöskään näkyneet aina tietokonekuvin. Yhdellä potilaalla oli hyvänlaatuisen asentohuimauksen taudinkuva, jonka syyksi selvisi tasapainoelimeen pääsyt ilmakupla. Vaikka sisäkorvan nestevedot lopulta korjattiin, kaikkien neljän potilaan kuulo jäi huonoksi.

Sisäkorvavauriota on syytä epäillä, mikäli korvaan tunkeutunut vierasesine on aiheuttanut tärykalvon takaosan perforaation, potilasta huimaa ja kuulonheikkenemä ei ole täysin johtumistyyppinen. Normaali kuvantamistulos ja silmävärveen puuttuminen eivät saisi hidastaa vaurion ripeää kirurgista korjaamista. (Vartanyan M ym. Clin Otolaryngol 2018, doi: 10.1111/coa.13049)

Hajuharjoittelu lisää aivojen harmaata ainetta

Kun ylähengitystieinfektion jälkeistä kadonnutta hajuaistia kuntoutetaan hajuharjoittelulla, näkyvät harjoittelun tulokset myös aivojen magneetikuvassa. Dresdenin hajuryhmä tutki jälleen hajuharjoittelun tehoa ja tällä kertaa myös aivoissa näkyviä muutoksia 30 potilaalla ja verrokiryhmäläisellä. Hajuharjoittelu kesti 12 viikkoa, ja sen päätyttyä 16 potilaan (53 %) hajujen tunnistaminen, erottelukyky ja havaintokynnyks oli parantunut kliinisesti merkittävästi. Aiemmista tutkimuksista tiedetään, että noin kolmannes tällaisista potilaista paranee spontaanisti.

Ennen hajuharjoittelun aloittamista potilasryhmässä havaittiin harmaan aineen tilavuuden pienentyneen etenkin hippokampusalueella. Muutokset olivat samanlaisia riippumatta hajumenetyksen kestosta. Hajuharjoittelun jälkeen harmaan aineen tilavuus oli kasvanut hippokampusuksessa, talamuksessa ja pikkuaivoissa, mutta vain potilailla, joiden hajumenetyksestä oli alle kaksi vuotta aikaa. Eniten harjoittelusta hyötyneillä nähtiin muutoksia myös frontaalikorteksilla.

Tulokset vahvistavat hajuharjoittelun asemaa entisestään ja korostavat sen mahdollisimman pikaisen aloittamisen tärkeyttä. Suomenkieliset hajuharjoitteluohteet löytyvät Terveyskirjastosta. (J Gellrich ym. Laryngoscope 2018, DOI: 10.1002/lary.27045)

Itsestään tyrehtyneen nielurisaleikkauksen jälkivuodon seuranta tai aktiivihoido on tarpeetonta

Lasten nielurisaleikkauksen jälkivuoto on usein tyrehtynyt jo itsestään siinä vaiheessa, kun potilas ehtii sairaalaan. Osassa korvayksiköistä potilaita pidetään varmuuden vuoksi seurannassa seuraavaan aamuun, osassa vuotokohtaa yritetään löytää ja hoitaa yleisanestesiassa, ja joissakin yksiköissä hyväkuntoiset lapset kotiutetaan suoraan päivystyksestä.

Turvallisen ja järkevän hoitolinjan löytämiseksi Pittsburghin lastensairaalaossa käytiin läpi lähes neljäntuhannen nielurisaleikkauksessa käyneen lapsen sairauskertomustiedot. Leikatuista potilaista 7,4 % sai jälkivuodon, joka alkoi keskimäärin kuudentena leikkauksen jälkeisenä päivänä. Vuodon uusiminen ei ollut yhteydessä päivystyksessä tehtyyn hoitopäätökseen: Pelkässä seurannassa olleista 13 % ja yleisanestesiassa tehdyn tarkastuksen jälkeen 14 % potilaista sai uuden jälkivuodon. Jos nielurisakuopassa oli nähty verihyytymä, uusintavuodon sai vastaavasti 17 % ja 16 % lapsista. Koska sairaalaseurantaan otetuista lapsista vain 6 % sai jälkivuodon seurannan aikana, ei sen enempää rutiinimainen seuranta kuin yleisanestesiassa tehty leikkauksen tarkistaminenkaan vaikuta tarkoituksenmukaiselta. Potilaille ja heidän vanhemmilleen on kuitenkin syytä kertoa vuodon uusimisen mahdollisuudesta. (Whelan RL ym. Laryngoscope 2018, doi: 10.1002/lary.27076.)



KARIN BLOMGREN
HYKS Korvaklinikka

Syntymänjälkeisen sytomegaloinfektion ennuste keskosella

Syntymän jälkeen sairastettu sytomegaloinfektio ei vaikuta ennenaikaisena syntyneen lapsen neurologiseen kehitykseen kuuden vuoden iässä, todetaan alankomaalaisessa kohorttitutkimuksessa.

Tutkimukseen osallistui 462 ennen 32. raskausviikkoa syntynyttä lasta, joiden syntymänjälkeinen sytomegalovirusstatus selvitettiin lasketussa ajassa tehdyllä virtsan sytomegalovirustutkimuksella (PCR). Synnynnäisen infektoitumisen mahdollisuus suljettiin pois viikon iässä otetulla PCR-näytteellä. Syntymänjälkeinen sytomegalovirusinfektio todettiin 74 lapsella, heistä neljällä oli myös klinisiä oireita. Lasten neurologinen kehitys tutkittiin 16 ja 24–30 kuukauden sekä kuuden vuoden iässä.

Syntymän jälkeen sytomegaloinfektion sairastaneiden lasten liikunnalliset taidot olivat jopa paremmat kuin ei-sairastaneiden lasten taidot 16 kuukauden iässä. Tutkimuksissa, jotka tehtiin 24–30 kuukauden iässä, ei ryhmien välillä todettu eroa. Kuuden vuoden iässä tehdyssä kognitiivisia kykyjä mittaavassa testissä infektoituneiden lasten pisteet olivat normaali-alueella, joskin kauttaaltaan hieman pienemmät kuin ei-infektoituneiden lasten. Ainoastaan kielellisessä osiossa ryhmien välillä todettiin merkitsevä ero. Liikunnallisissa taidoissa ei ryhmien välillä todettu eroja, eikä yhdelläkään sytomegalovirusinfektion syntymän jälkeen sairastaneista lapsista todettu sensorineuraalista kuulonheikkenemää. (Gunkel J ym. Pediatrics 2018;141: DOI:10.1542/peds.2017-0635)

Hengitettävän budesonidin pitkäaikaisvaikutukset keskosella

Eurooppalaisessa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa selvitettiin syntymän jälkeen annettavan hengitettävän budesonidin pitkäaikaisvaikutuksia ennenaikaisesti syntyneillä lapsilla.

Tutkimukseen osallistui 836 raskausviikolla 23–27 syntynyttä hengitystukihoitoa saavaa lasta, joille alle vuorokauden iässä aloitettiin budesonidi- tai lumelääkeinhalaatiot. Lääkitystä jatkettiin niin kauan, kuin lapsi tarvitsi hengitystukihoitoa, kuitenkin enintään 32 viikon kypsyysikään asti. Kehitysseurantatiedot saatiin yhteensä 629 lapsesta. Ryhmien välillä ei todettu eroa neurologisessa vammautumisessa (CP-, kehitys-, näkö- tai kuulovamma) 18–22 kuukauden kehitysiässä tutkittuna. Sen sijaan budesonidia saaneiden lasten kuolemanriski oli 1,4-kertainen verrattuna lumelääkettä saaneisiin lapsiin (Bassler D ym. N Engl J Med 2018;378:148)

Kurkunpäämaskin kautta annettu surfaktantti – tehokasta ja turvallista

Surfaktantin anto vähemmän kajoavasti ohuen katetrin kautta hyaliinimembraanitautia sairastavalle, ennenaikaisesti syntyneelle, itse hengittävälle lapselle parantaa lapsen pitkäaikaisennustetta. Ohuen katetrin paikalleen viemisessä äänihuulten läpi voi kuitenkin olla omat tekniset haasteensa, jotka voivat aiheuttaa toimenpiteen pitkittymisen. Yhdysvaltalaiskollegat raportoivat tuoreessa tutkimuksessaan vaihtoehtoisen tavan surfaktantin vähemmän kajoavaan antoon hieman isommille keskosille.

Tutkimukseen osallistui 103 raskausviikolla 28–35 syntynyttä vähintään 1 250 grammaa painavaa alle 1,5 vuorokauden ikäistä ylipainehoidossa olevaa vastasyntyntä. Lapsista puolet satunnaistettiin saamaan surfaktantti kurkunpäämaskin kautta. Ennen kurkunpäämaskin paikalleen asettamista lapsille annettiin 24-prosenttista glukosia suuhun ja atropiinia suonensisäisesti, nenä-mahaletku poistettiin mahan sisällön tyhjentämisen jälkeen. Surfaktantin annon yhteydessä lasta ventiloitiin manuaalisesti kurkunpäämaskin kautta. Ylipainehoittoa jatkettiin surfaktantin annon jälkeen ja lapsille laitettiin uudestaan nenämahaletku. Verrokkiryhmän lapset eivät saaneet surfaktanttia.

Kurkunpäämaskin kautta annettu surfaktantti vähensi myöhemmän intubaation ja hengityskonehoidon tarvetta verrokkiryhmän lapsiin nähden (38 % vs 64 %), mikä ei yllätä tutkimusasetelma huomioiden. Surfaktantin annon ja nenä-mahaletkun uudelleenlaiton jälkeen tutkimusryhmän lasten mahansisältö tyhjennettiin: lapsista 26 %:lla ei mahansisällössä todettu surfaktanttia lainkaan, 46 %:lla lapsista mahansisällössä todettiin alle 10 % ja 18 % yli 50 % annettusta surfaktantista. Kurkunpäämaskin käytöstä surfaktantin annon apuna ei todettu olevan haittavaikutuksia. (Roberts KD ym. J Pediatr 2018;193:40)



RIITTA OJALA
TAYS



Abdominoplastia parantaa alaselän kipua ja virtsankarkailua

Selkävivun ja virtsan karkailun esiintymistä tutkittiin etenevässä monikeskustutkimuksessa synnyttäneillä, joille tehtiin abdominoplastia. Selvitetiin, kuinka paljon oireet helpottivat toimenpiteellä. Tutkimuksessa käytettiin validoituja kyselylomakkeita selkävivun ja virtsankarkailun selvittämiseen. Ne täytettiin ennen leikkausta, kuuden viikon ja kuuden kuukauden kuluttua leikkauksesta.

Tiedot saatiin yhdeksästä keskuksesta 214 potilaasta. Potilaiden keski-ikä oli 42,1 vuotta, synnytysten keskiarvo 2,5 ja painoindeksi keskiarvo 26,3 kg/m². Leikkauksessa poistettiin vatsan ihoa ja pehmytkudosta keskimäärin 1222 g, imettiin rasvaa 795 ml, ja suorien vatsalihasten venyttyneen lihaskalvon leveys oli 4,5 cm. Kaikilta korjattiin venyttynyt lihaskalvo. Kyselylomakkeiden perusteella keskiarvo oli ennen leikkausta oli 21,6 %, eikä 8,8 %:lla esiintynyt selkäkipua. Keskiarvo toimenpiteen jälkeen kuuden viikon kuluttua oli 8 % ja 3,2 % kuuden kuukauden kuluttua. Tulos parani toimenpiteellä merkittävästi. Virtsankarkailukyselyn pisteytys ennen leikkausta oli keskimäärin 6,5, eikä arvioiduista potilaista 27,5 %:lla esiintynyt virtsankarkailua. Pisteytys oli 1,6 jo kuuden viikon ja edelleen sama kuuden kuukauden kuluttua.

Ennen leikkausta selkävivulle altistavina olivat painoindeksi yli 25 kg/m² ja napatyrä. Virtsankarkailulle puolestaan altisti yli 40 vuoden ikä ja alatiesynnytykset. Mitään ennustavia tekijöitä ei leikkauksenjälkeiselle selkävivulle ollut tai virtsankarkailun paranemiselle kuuden kuukauden kuluttua. Käytetyllä abdominoplastiamenetelmällä ei ollut merkitystä.

Abdominoplastia yhdessä venyttyneen lihaskalvonkorjauksen kanssa osoitti merkittävän paranemisen alaselän kivuissa ja virtsankarkailutaipumuksessa. Kirjoittajien mielestä palauttamalla ennen synnytystä oleva vatsanseinämän muoto, voidaan parantaa myös toimintaa. (Taylor DA ym. Plast Reconstr Surg 2018; 41:637)

Korjaavaa mikrokirurgiaa pyoderma gangraenosumin hoitoon

Pyoderma gangraenosum (PG) on harvinainen autoimmuunisairaus, joka aiheuttaa eteneviä haavaumia. Usein sitä ei todeta heti, vaan haavaa on hoidettu konservatiivisesti. Kirjoittajat kuvaavat kahdeksan tapausta, joissa viidellä PG-potilaalla alaraajan haavaumia peitettiin mikrovaskulaarisilla kielekkeillä.

Tutkimus tehtiin takautuvasti. Potilaiden keski-ikä oli 60 vuotta. Seitsemän defekteistä suljettiin vaapaalla gracilis-lihassirteellä, yhdelle potilaalle tehtiin anterolateraalinen reisikieleke. Kudospuutoksen keskimääräinen koko oli 93 cm². Yhtään kieleketä ei menetetty. Kaikilla potilailla oli laajakirjoinen mikrobilääke- ja glukokortikoidihoito sekä kahdella inflitsimabi. Kirjoittajat toteavat, että PG-epäilyissä hoito tulee arvioida moniammatillisesti ja tapauskohtaisesti. Kirurgiset toimenpiteet tehdään vain immunosuppressiohoidon suojaamina, ja defektin koko ja paikka määräävät käytettävän korjausmenetelmän. Jos mikrokirurgista kielekettä tarvitaan, se voidaan tehdä riskeistä huolimatta. (Schwaiger K ym. J Plast Reconstr Aesth Surg 2018;71:44e52)

Lankakohotusompeleet: Ovatko kohotusta?

Vuonna 2006 julkaistiin kirjallisuuskatsaus lankakohotusompeleiden käytöstä kasvojen kohotuksissa, jossa todettiin, että niiden käyttöön liittyy mahdollisuuksia. Nyt kirjoittajat tekivät uuden systemoidun kirjallisuuskatsauksen ja meta-analyysin laajasti erilaisilla kasvojen kohotukseen liittyvillä hakusanoilla käyttäen PubMedin tietokantaa lähteenään.

Alustava haku löysi 188 artikkelia, joista poistettiin kahteen kertaan löytyneet ja avoimet toimenpiteet, jolloin jäi 41 artikkelia. Niiden karsimisen jälkeen jäi jäljelle 12 artikkelia, eli lopulta seitsemän uutta aiempien viiden lisäksi, joita oli referoitu edelliseen artikkeliin vuonna 2006.

Kyseisten artikkelien pohjalta kirjoittajat toteavat, että kymmenen viime vuoden aikana on saatu – hyvin vähän jos lainkaan – uutta näyttöä lankakohotuksen turvallisuudesta ja tehosta. Kaikki kirjallisuudessa mukana olleet artikkelit, kahta lukuun ottamatta, osoittivat parhaimmillaankin hyvin rajallisen keston kohotukselle. Positiiviset kaksi tutkimusta (Contour Threads ja Silhouette sutures), olivat kohotuslankoja valmistavien firmojen sponsoroimia. Kirjoittajien käsityksenä oli kohotuslankojen vähäinen suora kohotusvaikutus ja kohotuksen lyhyt kesto. (Gülbitti HA ym. Plast Reconstr Surg 2018;141:341e)



OUTI KAARELA
OYS



Masennustila on hyvin yleistä

Masennus on kansansairaus, mutta kuinka yleistä se on?

Yhdysvaltalaiset tutkijat haastattelivat aikuisväestöä edustavaan otokseen 36 309 henkilöä ja arvioivat diagnoosiluokituksen (DSM-5) mukaisesti vakavan masennustilan yleisyyden. Tutkittavista oli haastateltuaan edeltäneen vuoden aikana sairastanut vakavaa masennustilaa 3 963 (10,4 %) ja elämänsä aikana 7 432 (20,6 %). Vakava masennustila oli naisilla kaksi kertaa yleisempi kuin miehillä. Se kulkee tavallisimmin käsi kädessä yleistyneen ahdistuneisuushäiriön, epävakaan persoonallisuushäiriön, traumaperäisen stressihäiriön tai paniikkihäiriön kanssa. (Hasin DS ym. JAMA Psychiatry, julkaistu verkossa 14.2. 2018)

Lomake unettomuuden seulontaan

Unettomuus on kansansairaus, mutta miten sitä arvioitaisiin?

Englantilainen tutkimusryhmä yhdessä yhdysvaltalaisen terveysalan yrityksen kanssa analysoi 200 000 henkilön kahdeksaan unikysymyksen antamat vastaukset. Tutkittavat vastasivat diagnoosiluokituksen (DSM-5) mukaisen unettomuushäiriön kriteerejä vastaaviin kysymyksiin. Tieto kerättiin kolmen uniaiheisen internetsivuston kautta ja otanta satunnaistettiin. Naiset nukkuivat miehiä huonommin, ja tämä ero korostui entisestään 36 ikävuoden jälkeen. Tämä uusi lomake (Sleep Condition Indicator, SCI) osoittautui tutkijoiden mielestä psykometrisiltä ominaisuuksiltaan luotettavaksi. He esittivät lomakkeen pisteytykselle myös iän ja sukupuolen mukaiset viitearvot. (Espie CA ym. J Sleep Res, julkaistu verkossa 29.11. 2017)

Sosiaalinen jetlag masentuneilla

Sosiaalinen aikaerorasitus tarkoittaa, että henkilö nukkuu arkiönä huomattavasti erilaisen aikataulun mukaan kuin vapaapäivinä.

Alankomaalaiset tutkijat selvittivät, onko vakavasti masentuneilla suurempi sosiaalinen aikaerorasitus kuin terveillä. Yhteensä 1 469 tutkittavaa haastateltiin (CIDI), ja täyttivät kronotyypikyselyn (MCTQ). Heistä 1 084 oli joskus sairastanut vakavan masennustilan, ja 210 sairasti vakavaa masennustilaa, kun heidät haastateltiin. Ajankohtaisesti masentuneilla sosiaalinen aikaerorasitus oli terveitä suurempi, mikä johtui heidän myöhäisemmästä nukahtamisajankohdastaan. (Knapen SE ym. Chronobiol Int 2018;35:1)

Mitä opimme saalistajakustantajista?

Coloradon yliopiston kirjaston informaattikko Jeffrey Beall kirjoitti blogiaan (Scholarly Open Access) saalistajakustantajista ja heidän julkaisuistaan vuosina 2012–2017. Blogiin sisältyi paitsi naurua kutkuttavia kertomuksia myös niin kutsuttu musta lista. Beall havaitsi ensimmäiset merkit saalistajakustantajista vuonna 2008 ja kertoo nyt omin sanoin, mitä hän oppi asiasta. Liiketaloudellisen voiton tavoittelulle saalistajakustantajat uhraavat niin kaupankäynnin, tutkimuksen kuin julkaisemisen etiikan. Blogi on vaiennettu, mutta musta lista löytyy uudesta osoitteesta: <https://beallist.weebly.com/>. (Beall J. Biochem Med 2017;27:273)

Apinan aikabiologinen geeniatlas julkaistiin

Sisäisen kellon molekyylimekanismin avanneet kolme tutkijaa palkittiin vuoden 2017 lääketieteen Nobel-palkinnolla. Nyt on jälleen saavutettu eräs virstanpylväs. Siinä kansainvälinen tutkijaryhmä analysoi perintötekijöiden luennan (transkription) tulokset näytteistä, jotka oli kerätty oliivipaviaaneilta (*Papio anubis*) ympäri vuorokauden kahden tunnin välein 64 eri kudoksesta mukaan lukien 22:lta eri aivoalueelta. Kaikista geeneistä 66 % ja 82 % proteiinia koodaavista geeneistä kopioituivat vuorokausirytmien mukaan ainakin yhdessä tutkituista kudoksista. Tutkijat myös vertasivat näitä tuloksia hiirilta (*Mus musculus*) 12:sta eri kudoksesta saatuihin tuloksiin. (Mure LS ym. Science, julkaistu verkossa 8.2.2018)



TIMO PARTONEN
THL

Miellyttävämpi ja yksinkertaisempi annostelu lapsipotilaille

UUSI VAHVUUS
**HUMIRA
20 mg**
esitötetty ruisku

**HUMIRAn tunnettu
teho ja siedettävyyys**

Sama koostumus ja apuaineet
kuin 40 mg ja 80 mg vahvuuksissa.

Korvattavuus 1.4.2018 alkaen; Aptekeissa 16.4.2018

HUMIRA 20 mg on erityiskorvattava (65 %) erilliselityksen perusteella (281) tai peruskorvattava (40 %) erilliselityksen perusteella (313, 319, 326).

abbvie

 **HUMIRA**
adalimumabi

HUMIRA 40 mg / 0,8 ml injektioneste, liuos lapsille. HUMIRA 40 mg, esitötetty ruisku tai kynä. Humira 20 mg, esitötetty ruisku. HUMIRA 80 mg, esitötetty kynä. Adalimumabi. **Käyttöaiheet:** **Nivelreuma:** Yhdessä metotreksaatin kanssa keskivaikean tai vaikean, aktiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla*, tai 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. **Selkärankareuma:** Vaikean, aktiivisen selkärankareuman hoitoon aikuisilla*. **Aksiaalinen spondylartriitti:** Vaikean aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) hoitoon*. **Juveniili idiopaattinen polyartriitti:** Yhdessä metotreksaatin kanssa aktiivisen idiopaattisen juveniili polyartriitin hoitoon 2 vuoden iästä alkaen*. Yksinään, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai metotreksaattihoidon jatkaminen ei ole tarkoituksenmukaista. **Entesiitteihin liittyvä artriitti:** Aktiivisen entesiitteihin liittyvän artriitin hoitoon 6 vuoden iästä alkaen*. **Uveitti:** Ei-infektioperäisen intermediaarisen, posteriorisen ja panu-veilitin hoitoon aikuisilla, joilla vaste kortikosteroidille on riittämätön, joiden kortikosteroidien käyttöä täytyy rajoittaa, tai joille kortikosteroidihoito ei sovi. **Pediatrinen uveitti:** Pediatrisen kroonisen ei-infektioperäisen anteriorisen uveitin hoitoon 2 vuoden iästä alkaen yhdessä metotreksaatin kanssa*. **Psoriaasi:** Keskivaikean tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisilla, joilla harkitaan systeemistä hoitoa. **Nivelpsoriaasi:** Aktiivisen ja progressiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisilla*. **Psoriaasi lapsilla:** Vaikean, kroonisen läiskäpsoriaasin hoitoon 4 vuoden iästä alkaen*. **HS-tauti:** Keskivaikean tai vaikean aktiivisen hidradenitis suppurativan (taiveaknen) hoitoon 12 vuoden iästä alkaen*. **Crohnin tauti:** Keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin hoitoon*. **Crohnin tauti lapsilla:** Keskivaikean tai vaikean, aktiivisen Crohnin taudin hoitoon 6 vuoden iästä alkaen*. **Ulsertatiivinen koliitti:** Keskivaikean tai vaikean aktiivisen ulsertatiivisen koliitin hoitoon*. **Annostus:** Aikuisilla aloitusannos 40–160 mg, jonka jälkeen 40 mg kerran viikossa tai joka toinen viikko riippuen sairaudesta. Lapsilla aloitusannos 20–160 mg riippuen sairaudesta, jonka jälkeen annos 20 tai 40 mg joka toinen viikko painon mukaan. **Antotapa:** Ihon alle. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle. Aktiivinen tuberkuloosi, muu vakava infektio, opportunistiset infektiot. Sydämen vajaatoiminta (NYHA III/IV). **Varoitukset:** Käyttöä on harkittava potilailla, joilla on ollut toistuvia infektiota tai perussairaus tai lääkitys, joka altistaa infektiolle. Hoito on keskeytettävä, mikäli potilaalle kehittyy vakava infektio, kunnes infektio saadaan hallintaan. Potilaat tulee tutkia tuberkuloosin ja B-hepatiittiviruksen kantajuuden suhteen ennen hoidon aloittamista. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on myeliinikatoa aiheuttava sairaus tai joille kehittyy lupuksen kaltaisen oireyhtymään viittaavia oireita. Intermediaarisen uveitin ja keskushermoston demyelinoivien sairauksien välillä on tunnettu yhteys. Muuttanutta lymfomien tai muiden maligniteettien kehittymisriskiä ei voida poissulkea TNF-estäjähoidon aikana. Lapsipotilaiden on suositeltava saada ajankohtaisten rokotussuosittelusten mukaiset rokotukset ennen Humira-hoidon aloittamista. **Yhteisvaikutukset:** Vasta-ainemuodostus vähäisempää metotreksaatin kanssa annettuna kuin yksinään. Yhdistämistä anakinran ja abataseptin kanssa ei suositella. **Raskaus ja imetys:** Käyttöä ei suositella. Imettämisestä tulee pidättäytyä vähintään viisi kuukautta viimeisen Humira-annoksen jälkeen. **Haittavaikutukset:** Yleisimmät: infektiot, pistoskohdan reaktiot, päänsärky ja tuki- ja liikuntaelämistön kipu. Käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavia haittavaikutuksia, mm. kuolemaan johtaneita ja henkeä uhanneita infektiota ja eri syöpätauteja. Myös vakavia hematologisia, neurologisia ja autoimmuunireaktioita on ilmoitettu. **Reseptilääke. Pakkaukset ja hinnat (04/2018, vnmh sis. alv):** **20 mg:** 2 esitötettyä ruiskua: 662,53 €, **40 mg:** 2 esitötettyä ruiskua: 1160,30 €. 2 esitötettyä kynää: 1160,30 €. 2 kerta-annosinjektiopulloa: 1160,30 €. **80 mg:** 1 esitötetty kynä: 1104,30 €. **Korvattavuus: 20 mg:** Erityiskorvattava (65 %) erilliselityksen perusteella (281) tai peruskorvattava (40 %) erilliselityksen perusteella (313, 319, 326). **40 mg:** Erityiskorvattava (65 %) erilliselityksen perusteella (281) tai peruskorvattava (40 %) erilliselityksen perusteella (313, 319, 326, 380). **80 mg:** Peruskorvattava (40 %) erilliselityksen perusteella (313, 319, 326, 380). Tutustu valmisteyhteenvetoon ennen lääkkeen määräämistä. **Lisätietoja:** AbbVie Oy 010 2411 200. (Humira 02.2018)

*kun tavanomaisilla hoidoilla ei ole saatu riittävää vastetta, ne ovat olleet huonosti siedettyjä tai vasta-aiheisia.



Puutteellinen magnesiumin saanti lisää kipua ja heikentää toimintaa nivelrikossa

Magnesiumilla on merkitystä myös tulehduksen ja kivun välityksessä. Yhdysvalloissa selvitettiin nivelrikopotilaiden seurannassa, vaikuttaako magnesiumin saanti polven nivelrikkoa sairastavien oireisiin. Selvä radiologisesti todettu nivelrikko oli 2548 potilaalla. Heidän magnesiumin saantiaan seurattiin 48 kuukauden ajan.

Tutkitut saivat magnesiumia keskimäärin noin 300 mg/vrk. Miehistä 68 % ja naisista 44 % sai arvion mukaan liian vähän magnesiumia. Kun magnesiumia oli ravinnossa riittämätön määrä, polvi oli kipeämpi ja sen toiminta erittäin merkitsevästi huonompi kuin muilla. Tilanne ei juuri muuttunut, kun potilaiden ravinto, ikä, fyysinen aktiivisuus, tupakointi ynnä muut otettiin huomioon. Kuitenkin vähäinen kuidun määrä ruokavaliossa lisäsi vielä lähes merkitsevästi enemmän kivun määrää ja heikensi toimintaa. (Shmagel A ym. Osteoarthritis Cartilage, julkaistu verkossa 15.2.2018)

Tupakointi lisää riskiä sairastua dsDNA-vasta-ainepositiiviseen SLE-tautiin

Lupus erythematosus disseminatus (SLE) on heterogeeninen autoimmuunisairaus, johon sairastumiseen tupakoinnin vaikutus on ollut epäselvä. Yhdysvalloissa selvitettiin kahdessa laajassa sairaanhoitajia koskevassa seurantatutkimuksessa sairastumista SLE-tautiin. Kaikkiaan mukana oli 238 131 naista. Jossakin vaiheessa tupakoineita oli 45 %. Noin 30 vuoden seuranta-aikana sairastui 286 naista. Heistä 42 % oli dsDNA-vasta-ainepositiivisia.

Tupakointi ei yleensä merkitsevästi lisännyt sairastumista SLE-tautiin eikä erikseen dsDNA-vasta-ainenegatiiviseen tautimuotoon. Ero oli huomattava dsDNA-vasta-ainepositiivisten kohdalla. Kokonaan tupakoimattomiin verrattuna tupakointi lisäsi sairastumista 1,86-kertaisesti. Riski oli suurin runsaasti tupakoineilla. Osaan SLE:stä tupakoinnilla on siis patogeeniteettistä merkitystä. (Barbhaiya M ym. Ann Rheum Dis 2018;77:196)

Kalsiumin ja D-vitamiinin nauttiminen eivät auta murtumien ehkäisyssä

Luuston aineenvaihdunnassa kalsium ja D-vitamiini ovat tärkeitä. Silti on epäselvää, onko niiden nauttimisesta lisäravinteina hyötyä luunmurtumien kannalta.

Tutkijat hakivat tietokannoista murtumariskistä selvittäneet satunnaistetut tutkimukset, joissa oli verrattu kalsiumia, D-vitamiinia tai niiden yhdistelmää käyttäneitä lumehoitoon tai hoitamattomiin. Yli 50-vuotiaisiin kohdistuneita tutkimuksia löytyi 33, osallistujia oli 51 145.

Lonkkamurtumien suhteen vähäistä hyötyä lisäravinteista oli, mutta ero hoitamattomiin ei ollut merkitsevä. Hyödyttömin oli kalsiumin ja D-vitamiinin yhdistelmävalmiste. Kun erikseen katsottiin selkärangan, raajojen ja yleensä murtumien esiintymistä, mitään hyötyä lisäravinteista ei ollut. Tarkemmassa selvittelystä ei tullut esiin iän, sukupuolen, ravinnon ynnä muiden seikkojen suhteen ryhmiä, jotka hoidosta hyötyisivät. Ehkä silti voi arvostella tutkijoiden näkemystä, ettei kalsium- tai D-vitamiinivalmisteiden nauttiminen ikääntyneiden kohdalla yleensä ole perusteltua. (Zhao JG ym. JAMA 2017;318:2466)

Moni reumasairaus vaikuttaa dementiaan sairastumiseen

Dementian kehittymisen ja eri reumasairauksien yhteyttä on tutkittu Taiwanissa. Laajasta terveysseurannasta poimittiin vuodesta 2000 alkaen 10 180 dementiaan sairastunutta ja jokaiselle kuusi vastaavaa verrokkaa. Sjögrenin oireyhtymää ja nivelrikkoa sairastavat saivat merkitsevästi verrokkeja useammin dementiaa. Näin kävi myös SLE:n osalta naisten kohdalla ja nivelpsoriaasin osalta miehillä. Syytä havaintoon on vaikeata arvioida, mutta tutkijat arvelevat yhteyden voivan johtua tulehduksesta tai lääkehoidoista. (Chen KT ym. Int J Rheum Dis 2018;21:373)

Toisessa tutkimuksessa selvitettiin primaarin Sjögrenin oireyhtymän ja Alzheimerin taudin yhteyttä. Seurantaan tuli 4463 Sjögrenin oireyhtymää sairastavaa ja heille 22 315 verrokkaa. Kymmenen vuoden seurannan aikana 20 sai Alzheimerin taudin. Riski Sjögrenin oireyhtymää sairastavilla oli 2,7-kertainen verrattuna muihin. (Liliang PC ym. Clin Rheumatol, julkaistu verkossa 14.12.2017)



JUKKA MARTIO
Suomen Reumaliitto

VERKKOKURSSI

Lääkäri ja tietokantojen osaava käyttö

Opi hyödyntämään tietokantoja monipuolisesti!

Tietokantojen osaava käyttö -verkkokurssilla voit opiskella potilastyössä tarvittavien lääketieteellisten tietokantojen tehokasta käyttöä ajasta ja paikasta riippumatta.

Verkkokurssi suoritetaan multimedia-aineistojen sekä harjoitustehtävien avulla. Osallistujalla on verkkokurssin ajan (maks. 2 kk) pääsy kaikkiin Terveystieteen ja Cochrane-kirjaston tietokantoihin. Kurssiin sisältyvät videoluennot ovat käytettävissä 12 kuukauden ajan.

Kurssille on myönnetty erikoistumispisteitä 14 tuntia hallinnolliseen koulutukseen kaikille aloille. Koulutuksen hinta on 270 €.



LÄÄKÄRISEURA
DUODECIM

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



8 viikkoa

9 mg annoksella ennen annoslaskua¹



42 %:a enemmän potilaita remissiossa 8 viikon
9 mg hoidon jälkeen verrattuna 4 viikon hoitoon.²

*Lievän tai keskivaikean Crohnin taudin, joka sijaitsee ileumissa ja/tai nousevassa paksusuolella, hoitoon.

Viitteet: 1. Entocort® 3 mg depotkapseli valmisteyhteenveto 24.01.2017. 2. Greenberg et al, N Engl J Med. 1994 Sep 29;331(13):836-41.

Pakkoteksti Entocort Käyttöaiheet: *Kapseli:* Entocort on tarkoitettu remission indusointiin ja ylläpitoon potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen Crohnin tauti ileumissa ja/tai nousevassa paksusuolella sekä remission indusointi potilaille, joilla on aktiivinen mikrokooppinen koliitti. *Enema:* Haavainen koliitti peräsuolella, paksusuolen loppuosassa ja laskevassa paksusuolella. **Proktiitti. Annostus ja antotapa:** Kapselit tulee niellä kokonaisina veden kanssa. Lapsat ja aikuiset, joilla on nielemisvaikeuksia voivat avata kapselit ja sekoittaa sisällön ruokalusikalliseen omenasosesta. On tärkeää, ettei kapselin sisältöä murskata tai pureskella. *Kapseli: Crohnin tauti: Aikuiset* Suositeltava päivittäisannos aktiivisissa vaiheissa olevaan tautiin on 9 mg otettuna kerran päivässä aamulla tai 4,5 mg kaksi kertaa päivässä, aamulla ja illalla 8 viikon ajan. Täysi vaikutus saavutetaan tavallisesti 2-4 viikon kuluessa. Pitkäaikaishoitoon, remission ylläpitoon, suositellaan 6 mg:n annosta otettavaksi kerran päivässä aamuisin. *8-vuotiaat ja sitä vanhemmat lapset, joiden paino on yli 25 kg* Suositeltava vuorokausiannos lievän tai kohtalaisen aktiivisissa vaiheissa olevan taudin hoidossa on 9 mg otettuna kerran päivässä aamulla tai 4,5 mg kaksi kertaa päivässä, aamulla ja illalla 8 viikon ajan. Täysi vaikutus saavutetaan tavallisesti 2-4 viikon kuluessa. Kun oireet ovat hallinnassa, haetaan kullekin potilaalle pienin riittävän tehokas annos. *Vanhukset* Annostus kuten aikuisille. Tosin Entocortin käytöstä vanhuksille on toistaiseksi vain vähän kokemuksia. Huomaa! Entocort-hoito tulee keskeyttää vähentämällä annosta asteittain. *Aktiivi mikrokooppinen koliitti: Aikuiset mukaan lukien vanhukset* Suositusannos on 9 mg päivässä aamuisin (vastaa 3 kapselia). Hoidon pituus tulisi rajoittaa 8 viikon kestoiseksi. Hoidon lopetusvaiheessa annosta tulisi alentaa viimeisten 2-4 viikon aikana. *Lapsat ja nuoret* Valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu lasten ja nuorten mikrokooppisen koliitin hoidossa. *Enema: Aikuiset* Yksi Entocort-peräruiskesuspensio iлтaisin ennen nukkumaan menoa neljän viikon ajan. Täysi vaikutus saavutetaan tavallisesti 2-4 viikon kuluessa. Jos potilaan oireet eivät ole lievittyneet 4 viikon hoidon aikana, voidaan hoitajaksoa pidentää 8 viikoksi. Annosteltaessa potilaan tulee olla vasemmalla kyljellä ja sen jälkeen pysyä vatsallaan makuulla 5 minuuttia. Liuosta tulisi pitää peräsuolella mahdollisimman pitkään, mieluiten yön yli. *Pediatriset potilaat* Entocort-peräruiskesuspension käytöstä lapsille on vain vähän kokemuksia. *Vanhukset* Annostus kuten aikuisille. *Ohjeet Entocort-peräruiskesuspension oikealle käytölle* Entocort-peräruiske on yhdistelmävalmiste, joka sisältää liukenevan tabletin ja liuotimen. *Huom. On tärkeää ohjeistaa valmisteen käyttö potilaalle:* Pakkausselosteen lukeminen huolellisesti. Pakkausseloste on jokaisessa lääkepakkauksessa. • Peräruiskeen valmistus juuri ennen käyttöä varmistaa, että tabletti on kokonaan liuenut. • Annostelu illalla ennen nukkumaanmenoa. *Vasta-aiheet:* Yliherkkyys budesonidille tai kohtaus 6.1 mainituille aineille. *Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset:* Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä Entocortia potilaille, joilla on sairaus, johon glukokortikosteroidilla saattaa olla haitallisia vaikutuksia. Varovaisuutta on noudatettava siirryttäessä enemmän systeemisiä vaikutuksia omaavasta glukokortikosteroidi-hoidosta Entocort-hoitoon. *Raskaus ja imetys:* Valmisteen käyttö tulee harkita tapauskohtaisesti. *Haittavaikutukset:* Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat erilaiset maha-suolikanavan oireet, ihoreaktiot ja mielialamuutokset. Pitkäaikaisessa käytössä on ilmaantunut kortikosteroidille tunnusomaisia systeemivaikutuksia. *Korvattavuus:* Alempi erityiskorvausryhmä (65 %). Haavainen paksusuolitulehdus, Crohnin tauti (208). *Annosteluohjeet ja tarkemmat tiedot:* ks. Pharmacia Fennica. Tillotts Pharma Ab, Gustavslundsvägen 135, SE-16751 BROMMA, Sweden, puh. +46 8 7047740. **Pakkaukset ja hinnat** (1/2017 ovt + alv.) 3 mg kapseli 100 kpl 127,77 €, 2 mg tabletti ja liuotin 7 x 2 mg 49,69 €.



Läärikouluttajien KESÄKOULU

Ohjaaminen muutoksessa vai kaaoksessa?
Anttolanhovi, Mikkeli 8.–10.8.2018

Ilmoittaudu
mukaan!

Lääkärin työ ja toimintaympäristö ovat jatkuvassa muutoksen tilassa. Miltä muutoksessa tuntuu? Miten ohjata kaaostilanteessa? Miten kestää epävarmuutta ja miten viestiä muutoksesta?

Tervetuloa mukaan Läärikouluttajan kesäkouluun pohtimaan yhdessä suhtautumista muutokseen, saamaan tukea ja vahvistamaan valmiuksia muutostilanteissa ohjaamiseen. Samalla pääset verkostoitumaan muiden ohjaamisen parissa työskentelevien kanssa.

LUE LISÄÄ: www.duodecim.fi/kesakoulu2018



LÄÄKÄRISEURA
DUODECIM



YHTEISTYÖSSÄ:
Lääketieteen koulutuksen yhdistys





Huimaus perusterveydenhuollossa

Huimaus on varsin tavallinen syy hakeutua yleislääkärin vastaanotolle. Sen taustalla saattaa piillä lukuisia erilaisia aiheuttajia. Huimauksen yleisyydestä, etiologiasta ja ennusteesta on kuitenkin varsin vähän tutkimustietoa perusterveydenhuollon toimintaympäristössä. Systemoidussa katsauksessa tutkijat kävivät läpi 31 aiheesta tehtyä tutkimusta. Tutkimuksista 14 käsitteli huimauksen syitä, ja 13:ssa niistä oli käytössä luokitus, jossa spesifistä diagnoosia ei pystytty asettamaan. Peräti 80 % potilaista kuului tähän kategoriaan. Muita yleisimpiä tekijöitä olivat sydän- ja verenkiertoelämistön liittyvät sekä korvaperäiset syyt. Sydänperäiset syyt eivät kuitenkaan selittäneet kierto- huimausta. Huimauksen ennusteen suhteen tutkimusnäyttö oli heikkoa, mutta suurin osa tutkimuksista raportoi huimauksen helpottaneen vain vähän seuranta-aikana. (Bösner S ym. BMC Fam Pract <https://doi.org/10.1186/s12875-017-0695-0>)

Lasten ruoka-aineallergiaoireilla yhteys äidin terveyteen ja sosioekonomiseen tilanteeseen

Lasten ruoka-aineallergiat ovat lisääntyvä ongelma niin kehittyneissä kuin myös kehittyvissä maissa. Lapsen fyysisen ja psyykkisen terveyden lisäksi ne vaikuttavat elämänlaatuun ja myös perheen talouteen. Chilessä tehtyyn tutkimukseen osallistui 101 äitiä ja lasta, joilla oli IgE-välitteinen ruoka-aineallergia. Tavoitteena oli selvittää lasten iho-, vatsa- ja hengitystieoireiden yhteyttä äidin ahdistukseen, masennukseen, tukiverkostoihin sekä sosioekonomiseen tilanteeseen. Tutkijat totesivat äidin ilmoittamalla lapsen iho- ja suolioireilla olevan yhteyksiä niin äidin psyykkiseen vointiin, univaikeuksiin, taloudelliseen tilanteeseen kuin sosiaalisiin suhteisiin. Hengitystieoireilla ei vastaavia yhteyksiä havaittu. Yhteenvedossa tutkijat toteavat jo aiemmin tiedetyn, että lapsen oireet vaikuttavat äidin vointiin. Toisaalta tutkijat esittävät äidin biopsykososiaalisten tekijöiden vaikuttavan myös lapsen allergiaoireisiin, ja tämä olisi syytä huomioida myös allergian hoidossa. (Cortes A ym. J Psychosom Res 2018, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.11.009>)

Miksi ihmiset eivät osallistu terveystarkastuksiin

Englannissa käynnistyi vuonna 2009 hanke, jossa 40–74-vuotiaita alettiin kutsua terveystarkastuksiin, joiden tavoitteena oli arvioida erilaisten elintapa-

sairauksien riskiä ja pyrkiä myös vaikuttamaan niihin. Osallistumisaktiivisuudeksi oletettiin noin 75 %, mutta todellisuudessa luku on ollut 48,5 %. Tutkijat päättivät toteuttaa systemoidun katsauksen aiheesta laadituista laadullisista tutkimuksista selvittääkseen syitä osallistumattomuuteen NHS:n tarjoamiin terveystarkastuksiin Britanniassa.

Yhdeksän tutkimusta täytti sisäänottokriteerit, ja tutkijat etsivät niistä toistuvia teemoja. Niitä löytyi kuusi, ja ne olivat tietämättömyys terveystarkastuksista, niiden tarkoituksen väärinymmärtäminen, vastahakoisuus sairauden ehkäisyyn, kiire sekä vastaanotolle hakeutumisen hankaluus. Muualla kuin lääkärin vastaanotolla tehtyihin terveystarkastuksiin liittyi myös yksityisyyteen ja potilastietojen luottamuksellisuuteen kohdistuvia huolia. Tutkijat toteavat yhteenvedossaan, että huolimatta siitä, että seulon- taohjelma on ollut pitkään toiminnassa, monet kansalaiset olivat edelleen tietämättömiä siitä tai olivat ymmärtäneet sen tavoitteet väärin. Myös joustaville vastaanottoajolle ilmeni tarvetta, ja lisäksi seulontaohjelmasta tiedottamiseen on syytä kiinnittää huomiota. Vaikka tutkimukset kohdistuivat ainoastaan brittien terveydenhuoltojärjestelmään, saattaa siitä olla kuitenkin opittavaa myös Suomen oloissa. (Harte E ym. Br J Gen Pract 2018 <https://doi.org/10.3399/bjgp17X693929>)



ALEKSI VARINEN
Tampereen yliopisto

KUN

Voltaren Forte 23,2 mg/g geeli. Vaikuttava aine: diklofenaakkidietyyliamiini 23,2 mg/g vastaa 20 mg/g diklofenaakkinatriumia. Käyttöaiheet: Aikuiset ja 14 vuotta täyttäneet nuoret: Nyrjähdyksistä, venähdyksistä, urheiluvammoista tai liikarasituksen ta johtuvan lihas- ja nivelkivun lyhytaikainen paikallishoito. Aikuiset (18 vuotta täyttäneet): Nivelrikosta johtuvan kivun lyhytaikainen paikallishoito. Annostus ja antotapa: Aikuiset ja 14 vuotta täyttäneet nuoret: Kivuliaan alueen laajuudesta riippuen hierotaan 2–4 g (5–10 cm) geeliä ihoon 2 kertaa päivässä 12 tunnin välein (mieluiten aamulla ja illalla). Hoidon kesto riippuu käyttöaiheesta ja kliinisestä vasteesta. Itsehoidossa Voltaren Forte -geeliä ei pidä käyttää nyrjähdyksistä, venähdyksistä, urheiluvammoista tai liikarasituksesta johtuvan lihas- ja nivelkivun hoitoon yli 2 viikon ajan, eikä nivelrikosta johtuvan kivun hoitoon yli 3 viikon ajan, ellei lääkäri toisin määrää. Jollei kiputila parane tai se pahenee 7 päivän itsehoitokäytön jälkeen, suositellaan kääntymistä lääkärin puoleen. Peditriset potilaat: Tehoa ja turvallisuutta alle 14-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Iäkkäät potilaat: Annossuositus sama kuin aikuisille. Vasta-aiheet: Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin geelin apuaineelle. Potilaat, jotka ovat saaneet asetyylisalisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käytön yhteydessä astma-, urtikaria- tai akuutin riniittikohtauksen. Raskauden viimeinen kolmannes. Alle 14-vuotiaat. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet: Systeemisten haittavaikutusten mahdollisuutta ei voida sulkea pois, jos Voltaren Forte -geeliä käytetään suhteellisen suurille ihoalueille tai kauan. Mahdolliset systeemiset haittavaikutukset ovat samankaltaisia kuin systeemisesti käytettävän diklofenaakin käytön yhteydessä esiintyvät. Geeliä tulee käyttää vain terveelle iholle eikä sitä tule sivellä vaurioituneelle iholle tai avohaavoihin. Geelin joutumista silmiin tai limakalvoille tulee välttää, eikä sitä saa koskaan ottaa suun kautta. Hoito on lopetettava, jos valmisteen käytön jälkeen kehityy ihottumaa. Geeliä ei pidä käyttää ilmatiiviin okklusiositeen kanssa. Valmistes sisältää propyleeniglykolia, joka saattaa aiheuttaa lievää, paikallista ihoärsytystä. Valmistes sisältää myös butyylihydroksitolueenia, joka voi aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita tai ärsyttää silmiä ja limakalvoja. Yhteisvaikutukset: Yhteisvaikutukset ovat hyvin epätodennäköisiä, koska diklofenaakin systeeminen imeytyminen iholle annettaessa on vähäistä. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys: Diklofenaakkia ei pidä käyttää ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Jos nainen käyttää diklofenaakkia yrittäessään tulla raskaaksi tai ensimmäisen tai toisen raskauskolmanneksen aikana, annoksen tulee olla mahdollisimman pieni ja hoidon keston mahdollisimman lyhyt. Diklofenaakki on vasta-aiheinen kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Diklofenaakki erittyy pieninä määrinä rintamaitoon. Hoitoannoksiin käytetty Voltaren Forte ei todennäköisesti kuitenkaan vaikuta imetettävään lapseen. Valmistetta saa käyttää imetyksen aikana vain, jos terveydenhuoltohenkilöstö neuvoo potilasta tekemään niin. Tällöin valmistetta ei saa levittää imettävien naisten rinnolle eikä laajoille ihoalueille, eikä sitä saa käyttää pitkiä aikoja. Haittavaikutukset: Yleisyyden ja elinryhmien mukaan. Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$); tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Infektiot: Hyvin harvinainen: Pustuloosi ihottuma. Immuunijärjestelmä: Hyvin harvinainen: Yliherkkyys (urtikaria mukaan lukien), angioedeema. Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: Hyvin harvinainen: Astma. Iho ja ihonalainen kudos: Yleinen: Ihottuma, ekseema, eryteema, dermatiitti (mukaan lukien kosketusdermatiitti), kutina. Harvinainen: Rakkulaihottuma. Hyvin harvinainen: Valoherkkyysreaktio. Raportoi epäillyt haittavaikutukset Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen (www.fimea.fi). Lue huolella valmisteyhteenveto. Valmisteyhteenvetolyhennelmä 28.2.2017. Perustuu 28.12.2016 päivättyyn valmisteyhteenvetoon. Pakkaukset ja hinnat 1.1.2018 (voh+alv): Itsehoitopakkaukset: Tuubi 50 g (16,90 €), 100 g (23,55 €) ja 120 g (27,60 €). Reseptipakkaus: Tuubi 180 g (28,33 €). Eivät kuulu korvausjärjestelmän piiriin. Lisätiedot: GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Finland Oy, Piispansilta 9 A, 02231 Espoo, puh. 0800 77 40 80, s-posti: scanda.consumer-relations@gsk.com. Tavaramerkit ovat GSK-konsernin omistamia tai sille lisensoituja. ©2017 GSK-konserni tai lisenssinhaltija.

Panadol Forte 1 g tabletti, kalvopäällysteinen. Vaikuttava-aine: Parasetamoli. Käyttö-aihe: Päänsärky, lihassärky, hammassärky, kuukautiskivut, artroosi, kuume- ja särkytilat vilustumissairauksien yhteydessä, influenssa, kuume. Annostus ja antotapa: Aikuisille ½-1 tablettia 4-6 tunnin välein, enintään x 4/vrk. Jatkuvaan käyttöön vain lääkärin ohjeen mukaan. Ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille. Vasta-aihe: Yliherkkyys parasetamolille tai apuaineille. Varoitukset: Parasetamolien käytön yhteydessä on esiintynyt vaikutusta maksaan runsaan alkoholin käytön yhteydessä. Pitkäaikaiskäytössä munuaisvaurion riski on mahdollinen. Muita parasetamolia sisältäviä valmisteita ei saa käyttää samanaikaisesti. Yhteisvaikutukset: Metoklopramidi voi nopeuttaa imeytymistä ja kolestyramiini vähentää sitä. Oraalisten antikoagulanttien teho voi kasvaa pitkäaikaisen päivittäisen käytön yhteydessä, joten jos parasetamolia käytetään jatkuvasti päivittäin yli 2 g, on INR-arvoja hyvä seurata. Antiepileptit vaikuttavat eliminaatioon. Parasetamoli voi vaikuttaa kloramfenikolin kineetikkaan. Raskaus ja imetys: Raskaudenaikaiseen käyttöön ei tiedetä liittyvän riskejä. Panadol – valmisteita voi käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen. On kuitenkin käytettävä pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa ja mahdollisimman harvoin. Erityy äidinmaitoon, mutta on epätodennäköistä, että vaikuttaisi lapseen. Haittavaikutukset: Voi aiheuttaa hyvin harvoin allergisia reaktioita, ihottumaa, verenkuvamuutoksia ja maksan toimintahäiriötä, ks. valmisteyhteenveto. Pitkäaikaiskäytössä saattaa olla munuaisvaurioiden mahdollisuus. Runsas yliannostus voi johtaa maksanekroosiin. Hyvin harvoin on raportoitu vakavia ihoreaktioita. Reseptilääke. Raportoi epäillyt haittavaikutukset Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen (www.fimea.fi). Huom.: Lue valmisteyhteenveto ennen lääkkeen määräämistä. Korvattavuus: Peruskorvattava. Pakkaus ja hinta: 100 tabl VMH (6,71 alv). Lisätiedot: GlaxoSmithKline, Piispansilta 9 A, 02231 Espoo, puh: 080 077 40 80, s-posti: scanda.consumer-relations@gsk.com. Valmisteyhteenvetolyhennelmä 7.7.2015. Perustuu 9.4.2015 päivättyyn valmisteyhteenvetoon.

Viittaukset: 1. <http://www.kaypahoito.fi>

1/2018 CHF/CHVOLT/0008/18



LIIKE ON PARASTA LÄÄKETTÄ



Liikunta ja tiedon jakaminen ovat tärkeitä asioita, kun tavoitteena on ylläpitää ja lisätä potilaan fyysistä toimintakykyä. Tämän avulla voidaan myös hallita ja lievittää kipua¹. Kalvopäällysteinen ja helposti nieltävä Panadol Forte 1 g tabletti tarjoaa lievitystä kiputiloihin. Voltaren Forte 23,2 mg/g geeli lievittää paikallisia kipuoireita, hoitaa tulehdusta ja nopeuttaa parantumista.

Hyvä yhdistelmä määrättäväksi, kun haluat auttaa potilastasi liikkumaan.



Älä anna kivun estää potilaita liikkumasta.

Pauliina M. Munne, Mariel Savelius, Iiris Juopperi, Iiris Rätty ja Juha Klefström

Kuinka pitää syöpä hengissä?

Syöpäsoluviljelmällä tarkoitetaan tavanomaisesti petrimaljan muovipohjan tarjoamaan kaksiulotteiseen pintaan ja vasikan seerumin ravintoaineisiin sopeutunutta syöpäsolukloonaa. Luonnottomassa muovimaljajämpäristössä kasvavat solut eivät kuitenkaan pysty lähimainkaan jäljittelemään aidon syöpäkudoksen toimintoja tai lääkevastetta. Syöpätutkimus tarvitsee siksi kiireesti syöpäkudoksen biologian ja monimuotoisuuden paremmin säilyttäviä kudosviljelymalleja. Leikkauksista saatava elävä syöpäkudoksesta saatu yksilöllinen tieto syöpäkasvaimesta tuo myös uusia mahdollisuuksia hoidon räätälöimiseksi. Tuoreen syöpäkudoksen kasvattaminen ja tutkiminen laboratorioissa ei kuitenkaan ole helppoa. Se pitää pystyä pitämään hengissä. Esittelemme syöpäkudoksen kolmiulotteisia viljelymalleja ja pohdimme, miksi potilasperäiset elävät syöpänäytteet ovat tärkeitä kehitettäessä uusia syöpähoitoja.

Syöpäsolulinjan ja syöpäkudoksen erojen pohtiminen kannattaa, jotta ymmärrettäisiin, miksi tavanomaiset syöpäsolulinjat eivät mallinna riittävän hyvin syöpäkudoksen toimintoja tai lääkevastetta. Solulinjat ovat lähöisin syöpäkudoksesta, joka on ensin mekaanisesti ja entsymaattisesti pilkottu yksittäisiksi soluiksi. Solut levitetään petrimaljoille ja päälle kaadetaan ravintoaineliuosta, jossa on noin kymmenesosa vasikan seerumia tai vastaavaa kasvutekijälientä. Uusi ympäristö aiheuttaa soluille sokin, jonka seurauksena niistä valtaosa kuolee tai lakkaa kasvamasta. Jotkin solut pärjäävät ja alkavat jakaantua. Solulinja koostuu näiden selviytyjien jälkeläisistä. Klonaalisissa solulinjoissa kaikki solut ovat yhden selviytyjäsolun jälkeläisiä eli perimältään homogeenisia. Uusien tutkimusten valossa tosin edes klonaalisissa solulinjoissa kaikki solut eivät ole ilmiänsul-taan keskenään identtisiä (1).

Solulinja ei ole kuitenkaan koskaan vastaavalla tavalla geneettisesti heterogeeninen solupopulaatio kuin syöpäkudoksesta. Vaikka maljalla esiintyisikin useampia solupopulaatioita, tämän monimuotoisuuden aiheuttaneet valintapaineet muovimaljalla ovat hyvin erilaisia kuin ne, joita elimistössä muhiva syöpäkudoksesta kasvaessaan kohtaa. Syöpäkudoksen heterogeenisuuden

taustalla on mikroevoluutiivinen ohjelma, jota ei maljalla pystytä jäljittelemään. Syöpäkudoksesta ei myöskään koostu pelkästään transformoituneista epiteelisoluista, vaan niiden seasta löytyy syövälle ominaista verisuonitusta, immuunisoluja, rasvasoluja ja sidekudosta (2,3).

Eri alkuperää edustavat elimistön terveet solut ovat jatkuvassa vuorovaikutuksessa kasvainkudoksen kanssa, ja nämä vuorovaikutukset säätelevät kasvainsolujen geenien ilmentymistä ja kasvaimen biologiaa. Paradoksaalisesti tämä kasvainsolujen ja elimistön terveiden solujen keskinäinen viestintä lopulta edesauttaa syövän kasvua (4). Solulinjat antavat siis hyvin vaillinaisen ja usein riittämättömän kuvan monimuotoisesta ja mikroympäristön kanssa rikkaassa vuorovaikutuksessa elävästä oikeasta syövästä.

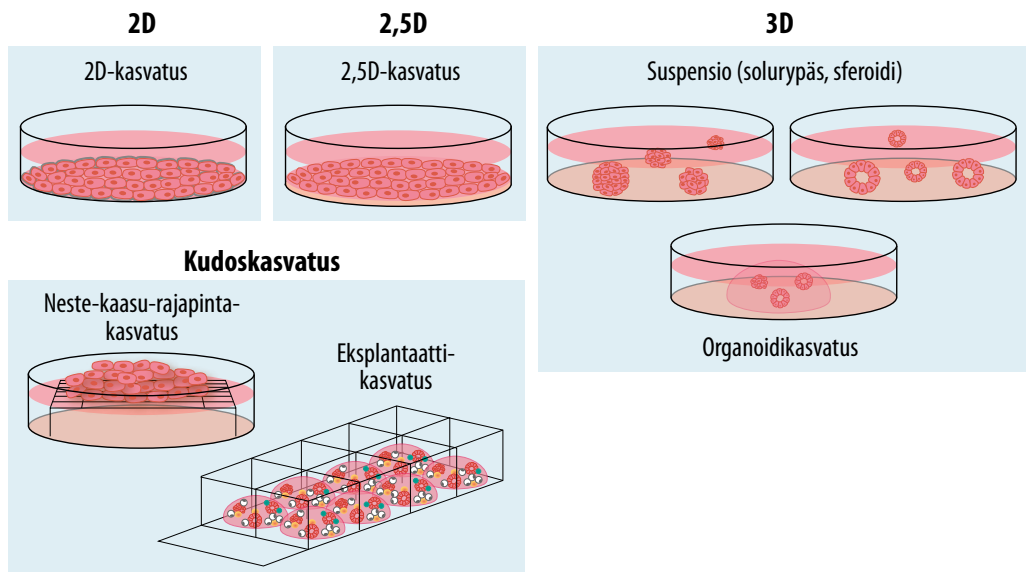
Syövän solumallien puutteisiin on jo pitkään kiinnitetty huomiota, mutta kehitys kohti monimutkaisempia syöpämalleja oli pitkään melko hidasta. Tärkeä sysäys soluviljelytekniikoiden mullistukselle tuli lääketeollisuuden piiristä. Lääkeyrityksissä nimittäin herättiin siihen, että lääketestauksen prekliinisessä vaiheessa lääkekehityspotket olivat vielä pullollaan aihio-lääkkeitä, jotka tehokkaasti niittivät syöpäsolut kuoliaaksi petrimaljalla tai siirtoistutteissa.

Samojen aihiolääkkeiden teho riitti kuitenkin vain harvoin nujertamaan syövän kliinisissä kokeissa (5,6). Epäonnistuneiden onkologisten lääkekokeiden kustannukset ovat vuosittain miljardeja euroja, ja syövän aihiolääkkeistä yli 90 % epäonnistuu kliinisen vaiheen testauksessa. Pahimmassa tapauksessa näin suuri epäonnistumisprosentti voi tehdä syöpälääkekehityksestä taloudellisesti kannattamatonta liiketoimintaa.

Yksi tekijä syövän aihiolääkkeiden epäonnistumisen taustalla on, että prekliinisen tutkimusvaiheen solu- ja eläinkokeet lupailevat tehoja, joita potilaissa ei sitten havaitakaan (7). Tähän ongelmaan on viime aikoina herätty Euroopassa ja Yhdysvalloissa, ja uusien syöpälääkkeiden testaamiseen soveltuvien ”ennustavien” kudosmallien kehittämiseen on panostettu merkittäviä resursseja esimerkiksi eurooppalaisessa lääkeyritysten ja yliopistojen yhteisessä Innovative Medicines Initiativen PREDECT-ohjelmassa (www.predect.eu) tai Yhdysvalloissa käynnissä olevassa Stand Up To Cancer -hankkeessa (8).

Mikä sitten olisi paras syöpäkudostusmalli? Syöpäkudostus on monimutkaisten vuorovaikutusten muodostama kokonaisuus, ja niinpä paras syövän kudostusmalli olisi eittämättä potilaan alkuperäinen syöpä sitä ympäröivän kudoksen ja fyysisen rakenteen kera. Siirtogeeniset syövät jyrksijämalleissa ovat tietyin rajoituksin erittäin hyviä syöpämalleja, mutta tässä katsauksessa keskitymme ihmisen syöpäsoluihin perustuviin laboratorion soluviljelykaapissa kasvatettaviin kudostusmalleihin. Näiden mallien syöpäkudostusmallien koon rajat määrittää kaasujen, aineenvaihduntatuotteiden ja ravinteiden kulkeutuminen solukkaan ja solukosta pois. Liian paksussa näytteessä kudoksen sisäosiin muodostuu ravinne- ja happivaje, joka on jo pienenäkin voimakas soluviestinnän muokkaaja ja suurempana aiheuttaa kudostusmalleissa kuolion.

Suuren kudospalan viljelemiseen liittyviä ongelmia voidaan ratkoa kahdella tavalla – joko rekonstruoidaan soluista riittävän pieniä kudostusmalleja tai pilkotaan (dekonstruoidaan) alkuperäisestä syöpäkudoksesta sen kokoisia



KUVA 1. Solulinjoista kudokasvatukseen. Kaksiulotteisissa (2D) kasvatuksissa solut kasvavat muovilla ja kaksi- ja puolikulotteisissa (2,5D) kasvatuksissa ohuen soluväläinematon päällä. Kolmiulotteisissa (3D) kasvatuksissa solut muodostavat ryppäitä tai sferoideja suspensiokasvatuksessa tai organoideja kasvatusmatriksissa. Potilasperäisissä syöpäkudostusmalleissa säilyy osa syövän monimuotoisesta kudostusympäristöstä, jossa sekä saman- että erityyppiset solut ovat jatkuvassa vuorovaikutuksessa keskenään.

TIETOLAATIKKO. Kolmiulotteinen matriksikasvatus (9–13).

Kolmiulotteisessa matriksikasvatuksessa epiteelisolut muodostavat epiteelirakenteita, joissa solut kykenevät luomaan autenttisia adheesiokontakteja naapurisolujen ja soluväliaineen kanssa. Kasvatusmatriksissa solut muodostavat usein alkuperäiselle kudokselle tyypillisiä toiminnallisia rakenteita. Matriksit ovat eräänlaisia geelejä, jotka jäljittelevät tai koostuvat normaaleista tyvikalvon tai sidekudoksen komponenteista kuten kollageenista, laminiinista tai erilaisista tyvikalvon johdannaisista (9). Kasvatusmatriksina on käytetty myös luonnosta löytyvien (kitosaani, hyaluronihappo, silkki) tai täysin synteettisten polymeerien muodostamia hydrogeelejä (9).

Matriksin valinnassa on huomioitava mallinnettavan solurakenteen mikroympäristö. Esimerkiksi jos mallinnetaan basaalisten epiteelisolujen vuorovaihtusta tyvikalvon kanssa, ovat laminiinipohjaiset geelit oiva valinta. Sidekudokseen tunkeutuvien syöpäsolujen lähiympäristöä puolestaan mallinnetaan kollageenipohjaisilla geeleillä (10). Hiiren Engelbreth–Holm–Swarmin sarkoomakasvaimesta eristetty matrigeeli (tai vastaavat tuotteet Cultrex ja Geltrex) on yksi yleisimmistä laminiinipohjaisista kasvatusgeleistä (11).

Matriksin hiirikasvainalkuperän vuoksi geeli ei kuitenkaan ole optimaalinen ihmisen kudoksen kasvun ja ilmiäsuun kannalta. Yksi tulevaisuuden edistysaskelista saattaa olla siirtyminen ihmisen kasvaimista eristettyihin matrikseihin, joista hyvä esimerkki ovat Suomessakin kehitettävät hyvänlaatuisista myoomista lähtöisin olevat kasvatusmatriksit (12,13).

paloja, jotka säilyttävät osia alkuperäisestä monimuotoisuudesta mutta säilyvät elinkykyisinä diffuusion kautta saatavalla ravinne- ja happimäärällä. Esittelemme molempiin lähestymistapoihin perustuvia kudosisviljelytekniikoita ja kuvaamme, kuinka niitä nykyään hyödynnetään syöpätutkimuksessa.

Kudosisviljelyä kolmessa ulottuvuudessa

Uudet kudosisviljelytekniikat perustuvat ajatuksen, että kudoksen biologia tapahtuu kolmessa ulottuvuudessa. Kolmiulotteisissa kudosisviljelyissä solut tarttuvat petrimaljan pohjamuovin sijaan toisiinsa soluihin tai soluväliaineeseen, jolloin ne kykenevät paremmin keskinäiseen

vuorovaikutukseen. Soluja voidaan kasvat-
taa kolmiulotteisesti soluryppäinä ravintoliu-
oksessa tai geelimäisessä soluväliaineessa eli
solunulkoisessa matriksissa (**KUVA 1** ja **TIETOLAATIKKO**) (9–13). Kolmiulotteisessa geelissä voidaan rekonstruoida soluista syöpäkudosta tai dekonstruoida isommasta syöpäkappaleesta pieniä syöpäeksplantaatteja tai syöpäviipaleita.

Solurypäskasvatukset. Tavanomaisissa kaksikulotteisissa petrimaljakasvatuksissa epiteelisolut tai epiteeliperäiset syöpäsolut tarttuvat kiinni petrimaljan pohjaan. Jos soluja kuitenkin estetään tarttumasta maljan pohjaan, esimerkiksi mekaanisen liikkeen tai viljelymaljan pohjan pinnoituksen avulla, ne alkavat muodostaa aggregaatteja eli soluryppäitä. Ensimmäiset kolmiulotteiset soluviljelymallit olivat juuri tällaisia solurypäskasvatuksia, joissa soluja kasvatettiin pisarakasvatuksena (hanging drop) (**KUVA 2**) (14).

Syöpäsoluja kasvatettiin 1960-luvulla yleisesti Mosconan tekniikalla, jossa solut kasvavat ravistelijassa keikkuvassa erlenmeyerpullossa (15). Pian huomattiin, että näissä solususpensiokasvatuksissa solut muodostavat erilaisia rypäitä, esimerkiksi pallomaisia rakenteita, joissa solut ovat liittyneinä toisiinsa samantyyppisillä solu-soluliitoksilla kuin alkuperäisessä kudoksessa. Näitä solupallukoita, jotka ovat rakenteeltaan symmetrisiä, alettiin yleisesti kutsua sferoideiksi (**KUVA 1**) (16). Sferoideihin liittyvä termistö on kuitenkin melko kirjavaa, ja sanaa on toisinaan käytetty kirjallisuudessa kuvaamaan mitä tahansa kolmiulotteista viljelmää. Sferoidirakenteilla voi olla erillisiä kerroksia tai ne voivat olla sisältä onttoja. Syöpäsolulinjoista tehtyjä sferoideja kutsutaan kasvainsferoideiksi (17). Etenkin vähäravinteisissa olosuhteissa kasvatettuihin sferoideihin voi rikastua soluja, joissa on syövän kantasolujen piirteitä (17).

Sferoidimalleilla ei välttämättä pyritäkään aina jäljittelemään alkuperäisen kasvainkudoksen rakenteita, vaan sferoidiviljelmien avulla voidaan yksinkertaisesti pitää viljeltyjen solujen uusiutumiskykyä paremmin yllä kuin kaksikulotteisissa kasvatuksissa. Solurypäskasvatuksilla voidaan siis jossain määrin rekonstruoida syöpäkudoksen piirteitä, ja varsinkin syövän kantasolujen mahdollinen rikastuminen viljel-

missä tekee rypäskasvatuksista mielenkiintoisia syöpämalleja.

Organoidit. Syöpä ei ole pelkästään virheellisen geenitoiminnan tuotos, vaan kasvainsolujen toimintaa ohjaa myös mikroympäristö. Se käsittää kasvainsolujen yhteisvaikutukset muiden solujen ja ympäröivän soluväliaineen kanssa sekä kasvaimeen kohdistuvat fysikaaliset tekijät.

Mikroympäristön merkitys syövän ilmi-
asuun valkeni Mina Bissellin pioneiritutkimus-
ten myötä. Hänen kuuluisa toteamuksensa on,
että kasvaimen fenotyyppi hallitsee genotyyppiä.
Tämän päätelmän Bissell teki osoitettuaan,
että sopivassa matriksiympäristössä kasvatettu
rintasyöpäkudos kykenee järjestäytymään
normaalin näköiseksi rinnan rauhasrakenteeksi
huolimatta syöpäsolujen viallisesta genomista
(18). Hän osoitti myös, että tyvikalvoa mallin-
tavissa geeleissä maitorauhasen solut kykenevät
muodostamaan onttoja rinnan rauhasrakkuloita
muistuttavia rakenteita. Kun viljeltyjä kolmi-
ulotteisia rauhasrakkuloita käsiteltiin maidon
tuottamista stimuloivilla laktogeenisilla hormo-
neilla, nämä rakenteet alkoivat tuottaa esi-
kuvansa rintarauhasen tavoin maitoproteiineja
(19). Tähän eivät petrimaljalla kasvatetut rinta-
epiteelisolut kykene.

Kolmiulotteisilla rauhasrakkuloilla tehdyt ko-
keet tuottivat omissakin tutkimuksissamme yl-
lätyksen vuonna 2007, kun osoitimme, että kol-
miulotteisia rauhasrakkuloita ympäröivä tyvi-
kalvo pystyy taltuttamaan jopa vahvan MYC-
syöpägeenin mitoosia lietsovat vaikutukset
(14,20). Bissellin provokatiiviseen toteamuk-
seen fenotyypin dominanssista on siis helppo
yhtyä, ja samalla tällaiset löydökset painottavat
sitä, kuinka tärkeä elementti kudostympäristö
onkaan solidien syöpäkasvainten biologialle.

Matrigeelikasvatuksista alkunsa saaneet or-
ganoidiviljelmät käynnistivät 2000-luvulla ko-
konaan uuden aikakauden soluviljelyssä (21).
Organoideiksi luetaan tyypillisesti biologisissa
matrikseissa (geeleissä) kasvatetut soluryppäät,
joissa esiintyy kudostyypillisiä rakenteita
(esimerkiksi rauhasrakkulat) ja kudostyypillisiä
toimintoja (esimerkiksi maitoproteiinien syn-
teesi). Organoidi voi saada alkunsa kudoksen
kantasoluista, indusoiduista pluripotenteista

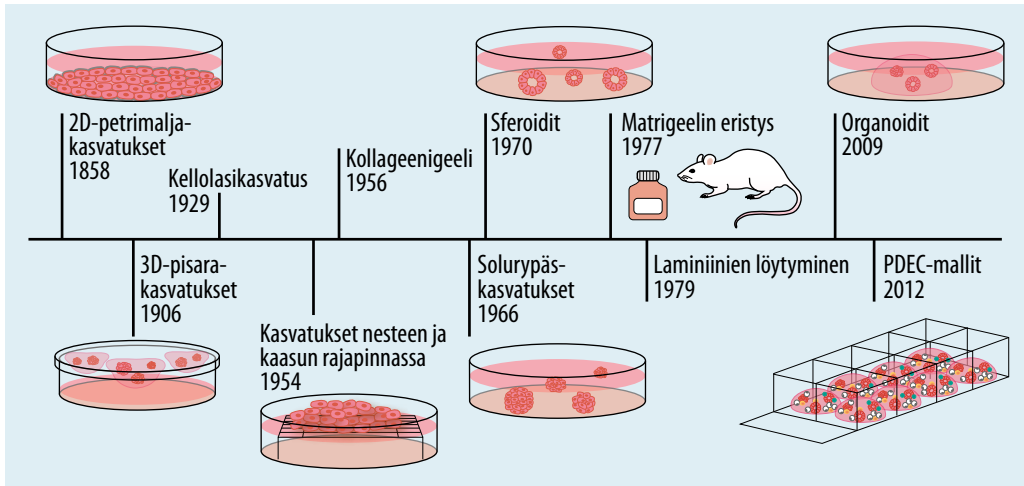
kantasoluista taikka normaalin tai kasvainku-
doksen soluista.

Organoidit ovat paljastaneet kantasoluis-
ta muodostuvien kudosten hämmästyttävän
omatoimisuuden kudostekniikan muodostu-
misen ja monimutkaisten erilaistumisprosessi-
en kannalta. Hyvän esimerkin tarjoaa merkki-
paalututkimus vuodelta 2009, jossa osoitettiin
yksittäisten LGR5-positiivista merkkiproteiinia
ilmentävien suolen kantasolujen kykenevän
tuottamaan geelikasvatuksessa eräänlaisen mi-
nisuolen (22). Nykyään kantasoluihin perus-
tuva organoidimenetelmä soveltuu mitä eri-
laisempien kudostekniikoiden kasvattamiseen,
minihaimasta aina silmän rakenteisiin asti (23).

Lisäksi syöpäsolujen organoidiviljelmät tuo-
vat kuvaan mukaan monet fysikaaliset muuttu-
jat ja syöpäsolujen monimutkaisen kommuni-
koinnin toisten syöpäsolujen, soluväliaineen ja
tyvikalvon kanssa (14). Tutkimuksen näkökul-
masta organoideista liikkeelle lähtenyt soluvil-
jelytekniikoiden raju kehitys on melkein pä-
rättävissä vuosituhatien vaihteen genomii-
kan vallankumoukseen. Viljelyssä kasvainorganoi-
deissa on kuitenkin yksi puute, syöpäsolut ovat
nimittäin niissä keskenään miltei yksin.

Potilasperäiset syöpäkudostekniikat. Mitäpä
olisi syöpä ilman sidekudossolujen tuottamia
kasvutekijöitä, proteaaseja ja sytokiineja? Tai
syöpä vailla sille ärhenteleviä T-soluja ja luon-
nollisia tappajasoluja? Tai syöpä ilman makro-
fagien ja säätelijä-T-solujen immuunipuolus-
tuksen äkäisyyttä toppuuttelevia vaikutuksia?
Ei se olisi syöpä ollenkaan. Miten sitten saa-
daan nämä syövän olemassaolon kannalta kes-
keiset muut kuin syöpäsolut malliin mukaan?

Viljelyssä kasvavaa homogeenista syöpä-
solukkoa voidaan toki yrittää rikastaa ulkoa-
päin tuoduilla sidekudossoluilla ja valkosoluilla
(co-culture models), mutta silloin yhteiselon
taustalta puuttuu yhteinen evoluutio ja koke-
muspohja. Syövän biologian ymmärtämisen
kannalta näillä väkiväisillä yhteiskasvatusmal-
leilla saadut tulokset voivat olla pahimmassa ta-
pauksessa jopa harhaanjohtavia. Siksi on pyrit-
ty kehittämään erilaisia dekonstruktio-
malleja, joissa elimistöä irrotettu syöpäpala pyritään
saattamaan sellaiseen muotoon, että se säilyt-
tää elinkykynsä ex vivo -viljelmänä. Ex vivo



KUVA 2. Satakaksikymmentä vuotta soluviljelystä (14). Aikajanaalla solu- ja kudosisviljelytekniikan kehityksen historiallisia virstanpylväitä. Kudosisviljelyn pioneerina pidetään saksalaista embryologia Wilhelm Rouxia. Hän kasvatti 1800-luvun loppupuolen kokeissaan kanan alkion osia lämpimässä isotonisessa suolaliuoksessa. Kudospalat pysyivät muutaman päivän hengissä maljan pohjalla, ja kudosisviljely sai alkunsa (14). PDEC = patient-derived explant cultures

-kudospalain historia juontaa juurensa viime vuosisadan alun pisaraviljelymenetelmiin tai myöhempiin kellolasikasvatuksiin, joissa kyettiin kasvattamaan aivan pieniä sikiökausia elimiä tai elinten osia (KUVA 2) (14,25,26).

Viime vuosisadan puolessa välissä kudosisviljelyn mahdollisuuksia edistettiin kehittämällä nesteen ja kaasun rajapinnan mallinen kudosisviljelytekniikka (KUVA 2) (14). Tässä menetelmässä kudosisviljelyä tehdään ja viipaleet asetetaan huolellisesti kellumaan silikonilla päällystetyn tai huokoisen suodatinpaperin päälle. Viipaleet voidaan myös asetella lepäämään metalliverkosta tehdyn kehikon pinnalle (27,28).

Viipalekasvatusta on käytetty muun muassa keuhko-, rinta- ja eturauhassyöpätutkimuksessa (29). Huolimatta mallin tehostetusta kaasuvaihdosta näidenkin viipalekasvatusten haasteena voi olla kudospalan keskelle muodostuva nekroottinen alue. Menetelmällä kasvatetaan kudosten lisäksi myös soluaggregaatteja, joko suodatinpaperin päällä tai upotettuna soluväliaineeseen kuten kollageeniin (30). Esimerkiksi epidermaaliset keratinosyytit muodostavat nesteen ja kaasun rajapinnassa kasvatettaessa kasvualustalleen aluksi yhden solukerroksen. Kasvun edetessä kaasun ja nesteen rajapinnassa alkaa muodostua erilaistuneita solukerroksia,

jotka muistuttavat normaalia ihon kerrostunutta rakennetta. Näin saadaan normaalille tai neoplastiselle ihokudokselle histologisesti oikeasuuntainen malli, jota voidaan käyttää esimerkiksi mallintamaan ihon, suun tai nielun alueen rakenteita (31).

Viipaloimisen vaihtoehtoinen menetelmä on pilkkoa kasvain riittävän pieniksi paloiksi ex vivo -kasvatuksiin. Tuore kasvainkudos paloitellaan pilkkomalla se ensin mekaanisesti leikkausveitsellä ja viimeistelemällä hienonnuksen entsymaattisella kollageenaasikäsittelyllä. Näin saadut pienet kasvainfragmentit siirretään geelikasvatuksiin. Kasvatusgeeleinä voidaan käyttää soluväliaineesta eristettyjä komponentteja tai synteettisiä hydrogeelejä (17).

Potilaan kasvaimesta tuoreena saaduille ex vivo -viljelmille ei ole vielä vakiintunutta nimeä, mutta viime aikoina niitä on alettu kutsua PDEC-viljelmiksi (patient-derived explant cultures). PDEC-viljelmien kasvainfragmentit ovat läpimitaltaan noin 60–200 µm, ja omien havaintojemme mukaan eksplantaatit kasvavat sopivassa kasvatusliuoksessa ja geeliympäristössä jopa kuukausia. Rintasyövän eksplantaattiviljelmissä esiintyy kasvainsolujen lisäksi kasvaimen sidekudossoluja, rasvasoluja ja immunisolujia (KUVA 1).

Havainnot eri solutyypin läsnäolosta ja toiminnoista PDEC-viljelmissä ovat mielenkiintoisia, mutta vastauksia ollaan vasta hake-massa sellaisiin kriittisiin kysymyksiin, kuten kuinka autenttisia kasvainsolujen ja muiden solutyypin yhteisvaikutukset ovat eksplantaateissa tai pystytäänkö nämä vuorovaikutukset ottamaan huomioon tutkittaessa lääkevasteita eksplantaateilla. Tutkimusta tarvitaan vielä paljon lisää. Parhaassa tapauksessa PDEC-viljelmät kuitenkin toiminevat ikään kuin ikkuna yksilöllisen syöpäkuudoksen lääkevasteisiin. Tätä tietoa voidaan käyttää hyväksi esimerkiksi pyrittäessä löytämään uusia syöpälääkkeen tehoa ennustavia biomarkkereita.

Diagnostiikasta yli jäävät syöpä-näytteet yksilöllistetyn lääketieteen työkaluiksi

PDEC-viljelmät taipuvat kaksiulotteisten soluviljelmien tapaan helposti laboratorio-olosuhteissa tehtävään kokeelliseen tutkimukseen, niissä on paikallisesti edustettuna kunkin spesifisen syöpätapausten heterogeeninen kasvainsolukirjo ja vielä osa kasvaimen alkupe-raisestä mikroympäristöstä. Luonnollisesti on otettava huomioon, että PDEC-viljelmissä kasvainkudos ei ole fysiologisessa ympäristössään, joten happi, ravinteet tai vaikkapa lääkeaineet eivät kulkeudu kasvaimen systeemisesti. Myös kaasujen tai aineiden pitoisuudet eksplantaateissa voivat vaihdella koon mukaan ja eri viljelmien välillä.

Monia keskeisiä syöpätoimintojakaan, esimerkiksi angiogeneesiä, leviämistä tai metastasointia, ei voida suoraan tutkia eksplantaattiviljelmissä. Näistä puutteista huolimatta PDEC-viljelmätekniikoiden yleistyminen kokeellisessa syöpätutkimuksessa tekee laboratoriolöydöksistä kliinisesti merkittävämpiä. Tutkimuskohteenahan on solulinjan sijaan autenttinen, yksilöllinen ja aidon kasvainmikroevoluution läpikäynyt kasvainkudos. Lähtökohdat siihen, että PDEC-mallit ennustaisivat aitoja kasvainvasteita tai vasteeseen liittyviä biomarkeriprofileja paremmin kuin reduktionistiset soluviljelymallit, ovat siis melko hyvät.

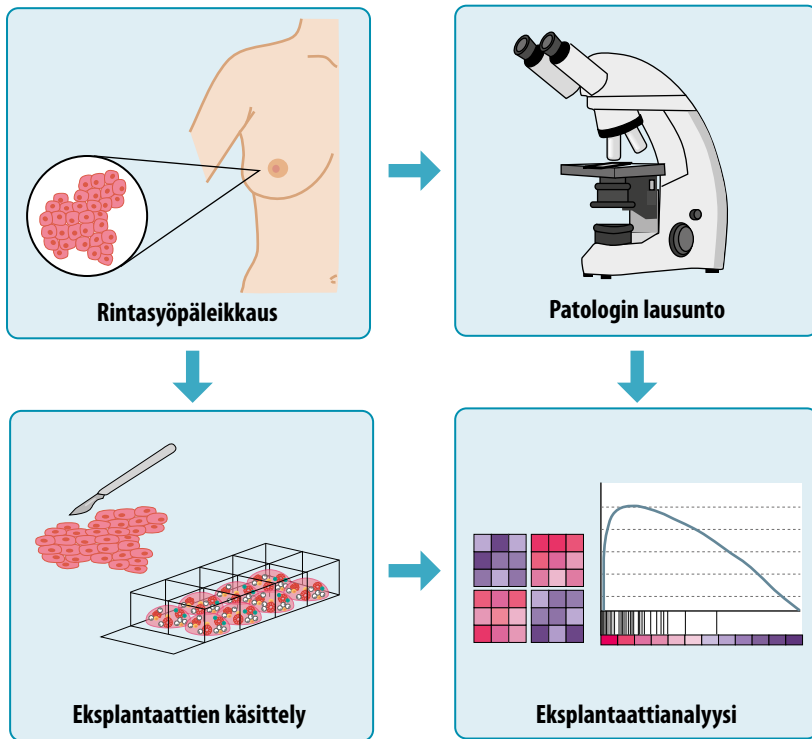
Ydinasiat

- ▶ Kolmiulotteiset solu- ja kudosisviljelykasvatukset mallintavat syöpäkuudosta paremmin kuin tavanomaiset petriimaljalla kasvavat solulinjat.
- ▶ Potilasperäisillä PDEC-kudiskasvatuksilla pyritään säilyttämään sekä syöpäsolujen keskinäinen että syöpäsolujen ja mikroympäristön solujen vuorovaikutus mahdollisimman autenttisinä.
- ▶ PDEC-mallit luovat uusia mahdollisuuksia kehittää yksilöllisiä hoitoja sairaaloiden ja tutkimuslaitoksen yhteistyöhankkeissa.
- ▶ PDEC-mallit saattavat ennustaa muita solumalleja paremmin lääkevasteita ja uusien mahdollisten lääkeaineiden tehoa kliinisissä kokeissa.

Argumentin tueksi vaaditaan kuitenkin vielä paljon lisää kriittistä empiiristä tutkimusta.

On tärkeää huomioida, että jo PDEC-mallien kehittäminen on translationaalista tutkimusta. Niillä tehtävät tutkimukset vaativat saumatonta yhteistyötä syöpiä leikkaavan kirurgin, näytteitä analysoivan patologin ja laboratoriotutkimuksen suorittavan syöpäbiologin kesken. Lääkekokeiden suunnittelun kannalta on myös oleellista käydä säännöllistä vuoropuhelua syöpäpotilaita hoitavan onkologin kanssa (KUVA 3).

PDEC-koejärjestelyt muodostavat tavallaan kokonaisen tutkimusohjelman, jossa sekä logistiikan että tiedonvälityksen kannalta yhteydenpito eri sidosryhmien kesken on ensiarvoisen tärkeää. Projekti, joka tuo klinikon, kirurgin, patologin ja solubiologin yhteen, usein myös materiaalitutkimuksen insinöörin ja bioinformaatikon, ei sisällä pelkästään näytelogiikan suunnittelua. Saman pöydän ääressä suunnitellaan myös kokeita, analysoidaan tuloksia ja vaihdetaan tutkimusideoita. Työskentely eri alojen ammattilaisten kanssa on mielekästä, kun selkeänä yhteisenä päämääränä on tuoda uusia tehokkaampia yksilöllistettyjä hoitomuotoja syöpäpotilaiden ulottuville.



KUVA 3. Elävän kasvainnäytteen matka sairaalasta laboratorioon. Kirurgisella leikkauksella poistetusta kasvaimesta otetaan näytepala patologin tutkittavaksi. Jäljelle jäävä osa toimitetaan jäässä elävänä tutkimuslaboratorioon. Tutkimuslaboratoriossa näyte pilkotaan mekaanisesti ja entsymaattisesti pienemmiksi paloiksi, jotka siirretään matriksikasvatukseen. Näin tuotettujen PDEC-viljelmien avulla voidaan selvittää lääkevasteita ja niiden yhteyttä erilaisiin biomarkkeriprofiileihin. Alkuperäisen kasvainnäytteen diagnoosi saadaan patologilta ja huomioidaan tulkittaessa PDEC-viljelmistä saatuja tutkimustuloksia.

Onko PDEC-projektin ja siihen liittyvän logistiikan pystyttäminen monimutkaista? Potilaan suostumus tutkimukseen toki tarvitaan, mutta sen jälkeen elävän näytteen tuottaminen laboratoriotutkimuksiin ei juuri vaadi sairaalalta erityisjärjestelyjä. Kun kirurgi poistaa leikkaamalla syövän, siitä otetaan edustava näyte toimitettavaksi patologin mikroskoopin alle. Yli jäävä syöpäkudos päätyi aiemmin jätteisiin. Jäteastia parempi osoite on kuitenkin tutkimuslaboratorio, jossa on valmiudet hyödyntää elävää syöpäkudosta vaikkapa yksilöllisten lääkevasteiden selvittämiseksi.

Lopuksi

Vanha vitsi kertoo katuvalon alla toikkaroivasta humalaisesta, joka pyytää sattumoisin paikalle tulleelta poliisilta apua hukassa olevien

kotiavaintensa etsimiseen. Poliisi tiedustelee, katosivatko avaimet varmasti juuri tässä kohdassa? Humalainen vastaa, että hän kadotti avaimet tuonne puistoon, mutta eihän niitä siellä pimeässä näe etsiä. Vitsillä on syvempikin merkitys, joka liittyy tieteellisen tutkimuksen tulosten tulkintaa vinouttavaan katuvalovaikutukseen (streetlight effect). Sillä tarkoitetaan vastauksien etsimistä alueelta, jolla erotuskyky on hyvä, vaikka tiedetään tutkittavan ilmiön puuttuvan valokeilasta.

Reduktionistisilla solulinjoilla toteutettu syöpätutkimus säilyttää paikkansa tulevaisuudessaakin, mutta uudet syöpätutkimuksen kudosisviljelymallit tuovat tutkimuksen valokeilaan ilmiöitä, joita ei ole aiemmin voitu suoraan tutkia. Tässä katsauksessa olemme esittäneet, että varsinkin potilaasta lähtöisin oleva elävä kasvainmateriaali avaa uusia näkymiä yksilöl-

listen hoitojen testaamiseen ja kehittämiseen. Tulevaisuudessa eksplantaattikasvatuksia voidaan ehkä tuottaa leikatun primaarikasvaimen ja biopsioiden lisäksi myös potilaan verinäytteestä kalastetuista kiertävistä kasvainsoluista, jolloin saataisiin informaatiota esimerkiksi metastaatitien syövän ominaispiirteistä (32).

Toisaalta rintasyövän etäpesäkkeiden geenien ilmentymisprofiili on osin sen mukainen, mihin kohdekudokseen syöpäsolut ovat vaeltaneet (33). Tämän vuoksi yksi tulevaisuuden haaste on oppia mallintamaan etäpesäkkeiden kohteena olevien kohdekudosten erityispiirteitä. PDEC-viljelmissä majoilevat mikroympäristön, etenkin immuunipuolustuksen solut tarjoavat houkuttavia mahdollisuuksia selvittää, kuinka aktivoida työn väsyttämää immuunipuolustusta (exhausted immune cells).

Immuunihoido on yksi lupaavimmista syövän hoitomuodoista, mutta syövällä näyttäisi olevan keinonsa karata tältäkin hoitomuodolta. Im-

muunihoidon yhdistäminen täsmälääkkeisiin voi kuitenkin osoittautua keinoksi ajaa syöpä ahtaalle (34). Jos pystymme samanaikaisesti selvittämään viljelyolosuhteissa uusien täsmälääkityksen ja immuunihoidon yhdistelmien vaikutuksia sekä syöpäkudokseen että syöpään tunkeutuneiden TIL-solujen (tumor infiltrating lymphocytes) aktiivisuuteen, saatamme löytää hoitomuotoja, jotka tuhoavat syöpäkudosta ilman immunosuppressiivisia vaikutuksia.

Tie uusiin syöpätutkimuksen läpimurtoihin ei kuitenkaan käy yksinomaan uusien syöpämallien kautta, vaan oleellista on PDEC-malleja hyödyntävän projektin aikana tapahtuva yhteistyö ja tiedonkulku sairaalan ja tutkimuslaitoksen välillä. Potilaista peräisin olevan kasvainkudoksen hyödyntäminen uusien lääkevasteita ennustavien biomarkkereiden löytämiseksi tarjoaa esimerkiksi erinomaisen liitännäisohjelman adaptiiviseen kliiniseen lääketutkimukseen (35). ■

PAULIINA M. MUNNE, FT, post doc -tutkija
MARIEL SAVELIUS, biotekniikan maisteriopiskelija
IIRIS JUOPPERI, lääketieteen opiskelija
IIRIS RÄTY, lääketieteen opiskelija
JUHA KLEFSTRÖM, tutkimusjohtaja

Lääketieteellinen tiedekunta, tutkimusohjelmayksikkö,
translationaalisen syöpäbiologian tutkimusohjelma,
Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Pauliina Munne, Mariel Savelius, Iiris Juopperi, Iiris Räty:

Ei sidonnaisuuksia

Juha Klefström: Apuraha (Orion Pharma, AbbVie), luento-/asiantuntijapalkkio (Orion Pharma, Biomedicum Genomics)

SUMMARY

3D models in cancer research

Traditional two-dimensional cell line cultures are the oldest and still the most commonly used method in cancer research. However, the cell culture as a preclinical model of cancer has been criticized for its poor predicting capability of the drug responses in clinical trials. Patient-derived tumor explant cultures (PDEC) offer a new intriguing advancement over traditional two-dimensional clonal cancer cell cultures. PDECs are cultured in three-dimensional matrices, instead of petri dish, to preserve the cellular heterogeneity and cellular contacts with other cells and the extracellular matrix. These new tumor explant models are expected to be more authentic than petri dish cultures with regards to molecular mechanisms of cancer and the personalized drug responses. Here, we discuss the strengths and weaknesses of new 3D culture methods, including PDECs, in cancer research and drug discovery.

KIRJALLISUUTTA

1. Sato S, Rancourt A, Sato Y, Satoh MS. Single-cell lineage tracking analysis reveals that an established cell line comprises putative cancer stem cells and their heterogeneous progeny. *Sci Rep* 2016;6:23328.
2. Pattabiraman DR, Weinberg RA. Tackling the cancer stem cells – what challenges do they pose? *Nat Rev Drug Discov* 2014;13:497–512.
3. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med* 2013;19:1423–37.
4. Klefström J. Miksi syöpä leviää, voiko sitä estää? *Duodecim* 2012;128:1830–2.
5. Arrowsmith J. Trial watch: phase II failures: 2008–2010. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10:328–9.
6. Printz C. Failure rate: why many cancer drugs don't receive FDA approval, and what can be done about it. *Cancer* 2015; 121:1529–30.
7. Collier R. Rapidly rising clinical trial costs worry researchers. *CMAJ* 2009;180:277–8.
8. Stand Up To Cancer. Entertainment Industry Foundation (EIF). www.standup2cancer.org.
9. Caliri SR, Burdick JA. A practical guide to hydrogels for cell culture. *Nat Methods* 2016;13:405–14.
10. Cheung K J, Padmanaban V, Silvestri V, ym. Polyclonal breast cancer metastases arise from collective dissemination of keratin 14-expressing tumor cell clusters. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:E854–63.
11. Orkin RW, Gehron P, McGoodwin EB, ym. A murine tumor producing a matrix of basement membrane. *J Exp Med* 1977;145:204–20.
12. Abberton K M, Bortolotto S K, Woods AA, ym. Myogel, a novel, basement membrane-rich, extracellular matrix derived from skeletal muscle, is highly adipogenic in vivo and in vitro. *Cells Tissues Organs* 2008;188:347–58.
13. Salo T, Sutinen M, Hoque Apu E, ym. A novel human myoma tissue derived matrix for cell culture studies. *BMC Cancer* 2015;15:981.
14. Partanen JI, Nieminen AI, Mäkelä TP, ym. Suppression of oncogenic properties of c-Myc by LKB1-controlled epithelial organization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:14694–9.
15. Halpern B, Pejsachowicz B, Febvre HL, ym. Differences in patterns of aggregation of malignant and non-malignant mammalian cells. *Nature* 1966;209:157–9.
16. Inch WR, McCredie JA, Sutherland RM. Growth of nodular carcinomas in rodents compared with multi-cell spheroids in tissue culture. *Growth* 1970;34:271–82.
17. Weiswald LB, Bellet D, Dangles-Marie V. Spherical cancer models in tumor biology. *Neoplasia* 2015;17:1–15.
18. Bissell MJ, Hines WC. Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nat Med* 2011;17:320–9.
19. Streuli CH, Bailey N, Bissell HJ. Control of mammary epithelial differentiation: basement membrane induces tissue-specific gene expression in the absence of cell–cell interaction and morphological polarity. *J Cell Biol* 1991;115:1383–95.
20. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646–74.
21. Debnath J, Brugge JS. Modelling glandular epithelial cancers in three-dimensional cultures. *Nat Rev Cancer* 2005;5:675–88.
22. Sato T, Vries RG, Snippert HJ, ym. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature* 2009;459:262–5.
23. Willyard C. The boom in mini stomachs, brains, breasts, kidneys and more. *Nature* 2015;523:520–2.
24. Butcher D T, Alliston T, Weaver VM. A tense situation: forcing tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2009;9:108–22.
25. Harrison RG. Observations on the living developing nerve fiber. *Exp Biol Med* 1906; 4:140–3.
26. Fell HB, Robison R. The growth, development and phosphatase activity of embryonic avian femora and limb-buds cultivated in vitro. *Biochem J* 1929;23:767–84.
27. Trowell OA. The culture of mature organs in a synthetic medium. *Exp Cell Res* 1959; 16:118–47.
28. Saxén L. The effect of tetracyclin on osteogenesis in vitro. *J Exp Zool* 1966;162:269–94.
29. Davies EJ, Dong M, Gutekunst M, ym. Capturing complex tumour biology in vitro: histological and molecular characterisation of precision cut slices. *Sci Rep* 2015;5:17187.
30. Nurmenniemi S, Sinikumpu T, Alahuhta I, ym. A novel organotypic model mimics the tumor microenvironment. *Am J Pathol* 2009;175:1281–91.
31. Horch RE, Kopp J, Beier J, ym. Tissue engineering of cultured skin substitutes. *J Cell Mol Med* 2005;9:592–608.
32. Yu M, Bardia A, Aceto N. Cancer therapy. Ex vivo culture of circulating breast tumor cells for individualized testing of drug susceptibility. *Science* 2014;345:216–20.
33. McBryan J, Fagan A, McCartan D, ym. Transcriptomic profiling of sequential tumors from breast cancer patients provides a global view of metastatic expression changes following endocrine therapy. *Clin Cancer Res* 2015;21:5371–9.
34. Kersten K, de Visser KE, van Miltenburg MH. Genetically engineered mouse models in oncology research and cancer medicine. *EMBO Mol Med* 2017;9:137–53.
35. Tenhunen O, Turpeinen M, Kurki P. Kliinisen lääketutkimuksen uudet tutkimusasetelmat. *Duodecim* 2017;133:599–605.

Kanerva Lahdensuo, Kaisa Huotari ja Antti Rannikko

Eturauhasen näytepalojen ottamisen jälkeiset tulehdukset

Urologit ottavat Suomessa useita tuhansia eturauhasen neulanäytteitä vuosittain. Peräsuolen kautta tehtävään toimenpiteeseen liittyy verenvuodon ja tulehdusten riski. Tulehduskomplikaatiot ovat usein vakavia, sillä niihin liittyy monesti bakteremia ja sepsis, ja potilaat voivat ajautua nopeasti huonoon kuntoon. Vakavat tulehdukset ovat lisääntyneet 2000-luvun alusta alkaen, mikä liittyy samanaikaiseen suolistobakteerien, erityisesti *Escherichia colin*, lisääntyvään fluorokinoloniresistenssiin. Terveyskeskus- ja sairaalapäivystäjien tulisi muistaa bakteeriemisen tulehduksen mahdollisuus, kun hoitoon hakeutuu mies, jonka eturauhasesta on otettu näyte. Empiirinen mikrobilääkehoito on suunniteltava siten, että se kattaa mahdolliset fluorokinoloneille vastustuskykyiset bakteerit. Kehitteillä on yksilöllisemmin suunniteltava mikrobilääkeprofylaksi ennen näytteenottoa ja muita keinoja vakavien tulehdusten ehkäisemiseksi, ja niiden käyttöönottoa pitää harkita yksikkökohtaisesti.

Eturauhassyöpäepäilyyn takia peräsuolen kautta tehtävä eturauhasen neulanäytteiden ottaminen on yksi yleisimmistä urologisista toimenpiteistä (**KUVA 1**). Neulanäytteitä otetaan runsaasti myös osana jo aikaisemmin todetun hyväennusteisen eturauhas-syövän aktiiviseurantaa (1). Pelkästään Husissa otetaan eturauhasen neulanäytteet noin 2 000 potilaalta vuosittain. Näytteet voivat aiheuttaa monenlaisia haittoja, kuten kipua, hematuriaa, peräsuolen verenvuotoa ja siemennesteen verisyyttä, mutta bakteeritulehdukset ovat haitoista vakavimpia (2). Tulehdukset ovat myös yleisin sairaalahoidon syy toimenpiteen jälkeen.

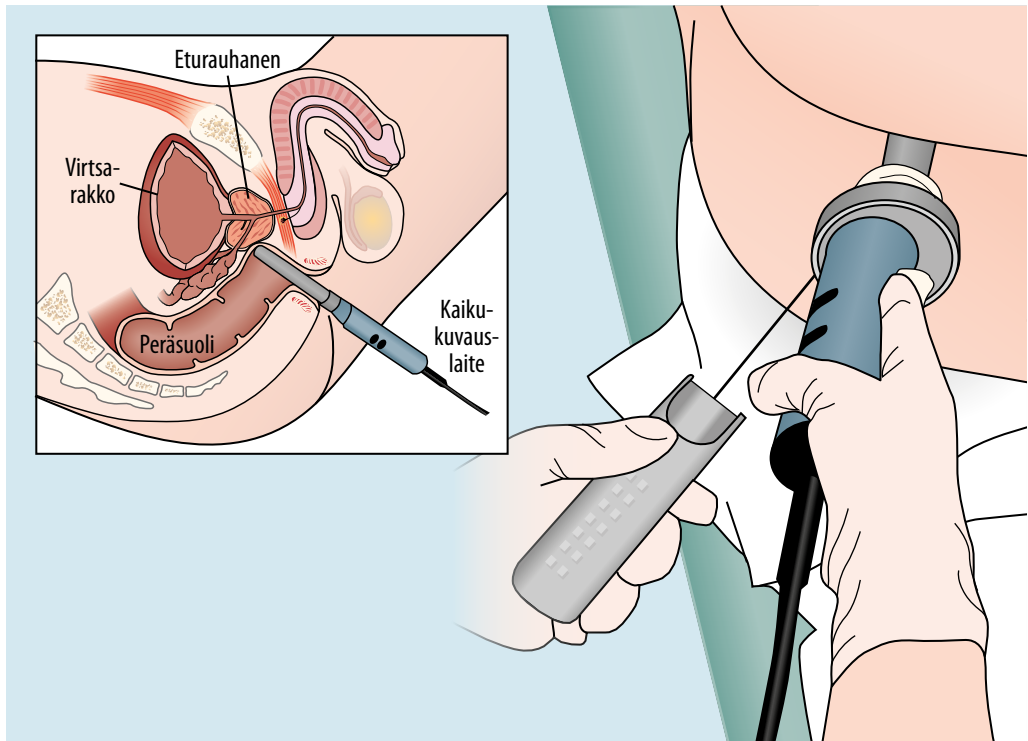
Viime vuosina on maailmanlaajuisesti kiinnitetty huomiota näytteiden ottamiseen liittyvien tulehdusten määrän jyrkkään lisääntymiseen (3–7). Tulehdusten määrä on lisääntynyt 2000-luvun alusta lähtien ja liittyy samanaikaiseen suolistobakteerien, erityisesti *E. colin*, lisääntyvään fluorokinoloniresistenssiin (5,6). Tämän resistenssin yleistymisen kymmenen viime vuoden aikana on Suomessakin ollut selvää. **KUVASSA 2** esitetään *E. coli*-kantojen mikrobilääkeresistenssin kehitys miesten virtsanäytteissä Suomessa (8).

Mikrobilääkeprofylaksi

Vakiintunut käytäntö on jo pitkään ollut antaa potilaalle fluorokinoloniryhmään kuuluva mikrobilääke ennen eturauhasen neulanäytteen ottamista ehkäisemään tulehduksia. Tämä perustuu fluorokinolonien helppoon ottamiseen suun kautta ja niillä saavutettavaan hyvään lääkepitoisuuteen eturauhaskudoksessa. Fluorokinolonin valinta ja annostelu vaihtelevat maailmanlaajuisesti ja kansallisestikin (9).

Hyksin urologian klinikalla alueella fluorokinoloneille vastustuskykyisten bakteerien osuus näytteidenottoon tulevien potilaiden suolistofloorassa on toistaiseksi ollut maltillinen. Näin ollen klinikassamme potilaille annetaan yleensä siprofloksasiinia 750 mg:n kerta-annos suun kautta 1–2 tuntia ennen toimenpidettä. Kerta-annoksen käyttö perustuu Cochrane-katsaukseen, jossa ei pystytty osoittamaan useampien annosten olevan kerta-annosta tehokkaampia tulehdusten ehkäisyssä (10).

Vuodesta 2013 lähtien klinikassamme on lisäksi huomioitu potilaan matkailuhistoria. Mikäli potilas on matkustanut kolmen edeltävän kuukauden aikana Itä- tai Etelä-Euroopassa,



KUVA 1. Eturauhasen neulanäytteet otetaan polikliinisenä toimenpiteenä paikallispuudutuksessa. Koska toimenpide tehdään peräsuolen kautta, siihen liittyy ulostekontaminaation riski. Toimenpide tehdään aina mikrobi-lääkesuojassa. Tavallisesti otetaan 12 neulanäytettä.

Aasiassa, Lähi-Idässä tai Afrikassa, annetaan siprofloksasiinin sijasta 3 g:n kerta-annos fosfomysiiniä suun kautta kaksi tuntia ennen toimenpidettä. Tällä menettelyllä pyritään kattamaan mahdolliset fluorokinoloneille vastustuskykyiset suolistobakteerit, joita matkailijat voivat tuoda mukanaan (11). Fosfomysiini on vanha mikrobilääke, jota on nykyisin saatavissa määräaikaaisella erityislupamenettelyllä. Fosfomysiini erittyy hyvin virtsaan, tunkeutuu myös eturauhaseen ja tehoaa esimerkiksi moniin fluorokinoloniresistentteihin *E. coli* -kantoihin (12,13).

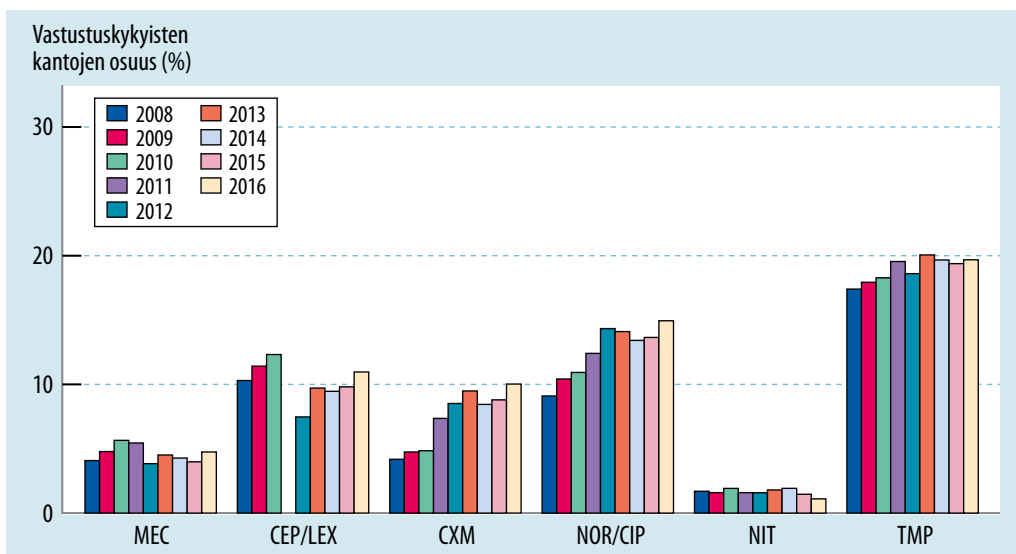
Tulehdushaitat

Neulanäytteiden ottamiseen peräsuolen kautta liittyy 2–7 %:n tulehdusriski (3,7,9,14). Aiheuttajabakteeri on valtaosassa tapauksista *E. coli*, seuraavaksi yleisimpiä ovat klebsiellat. Selvästi harvinaisempia ovat *Pseudomonas aeruginosa* ja muut suolistobakteerit (3,5,6,

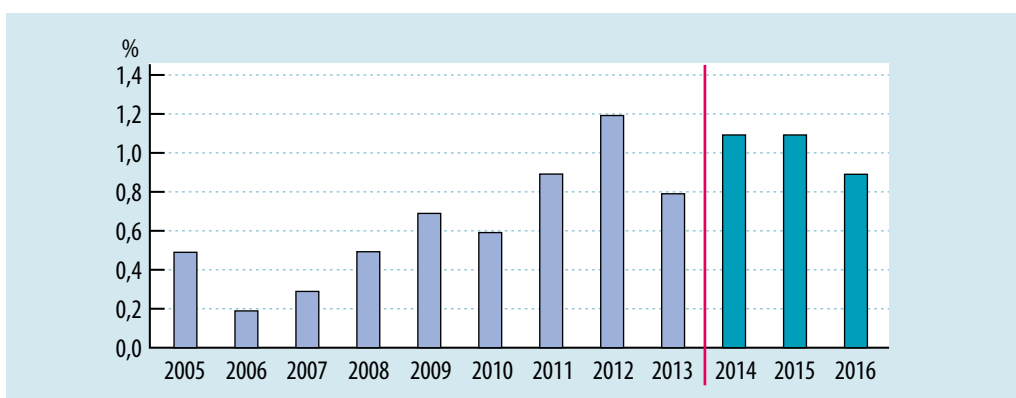
9,14,15). Vakavimpien bakteeriemisten tulehduskomplikaatioiden esiintyvyys on 0,2–2,8 % (6,16). Husin piirissä esiintyvyys oli vuosina 2005–2013 keskimäärin 0,7 %, mutta suureni tutkimusjakson aikana ja oli 1,2 % vuonna 2012 (KUVA 3) (5). Bakteremiat ovat hälyttävän usein, jopa 77–91 %:ssa tapauksista, fluorokinoloneille vastustuskykyisten bakteerien aiheuttamia (5,6,14,15). Samanaikaista vastustuskykyä muitakin mikrobilääkkeitä vastaan esiintyy (14).

Eturauhasbiopsiassa ollut tulehdusoireinen potilas

Koska eturauhasen neulanäytteiden ottamiseen liittyy selvä bakteremian riski, potilas ohjeistetaan hakeutumaan lääkärin arvioon välittömästi, mikäli hänelle ilmaantuu tulehdusoireita, kuten kirvelyä virtsatessa tai kuumetta. Rajut tulehdukset, joihin liittyy bakteerien esiintyminen veressä, alkavat usein muutaman päivän



KUVA 2. Miesten virtsanäytteistä eristettyjen *Escherichia coli* -kantojen mikrobilääkeresistenssin kehitys Suomessa vuosina 2008–2016 (8). MEC = mesillinaami, CEP/LEX = kefalotiini tai kefaloksiini, CXM = kefuroksiimi, NOR/CIP = norfloksoasiini tai siprofloksasiini, NIT = nitrofurantoiini, TMP = trimetopriimi.



KUVA 3. Verilyjelypositiivisten infektioiden ilmaantuvuus eturauhasen näytepalojen ottamisen jälkeen Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä. Vuosien 2005–2013 luvut takautuvasta analyysistä Husin aineistosta (5). Vuodesta 2014 alkaen tiedot Husin hoitoon liittyvien infektioiden seurantajärjestelmästä.

kuluessa kuumeella ja voinnin heikkenemisellä. Alkuvaiheen selvittelyihin kuuluu yleistilan ja elintoimintojen arviointi sepsiksen varalta. Tärkeimpiä laboratoriotutkimuksia ovat virtsanäyte ja kuumeilevalta potilaalta verilyjelyiden ottaminen.

Kuumeiselle tai heikkovointiselle potilaalle on syytä aloittaa suonensisäinen mikrobilääkehoito viivytyksettä. Hoitoa ei suositella aloitettavaksi fluorokinoloneilla, koska on todennäköistä, että aiheuttava bakteeri on niille

vastustuskykyinen (6,14,15). Alkuvaiheen mikrobilääkevalinta riippuu paikallisesta mikrobilääkeresistenssistä. Husin alueella vakiintunut käytäntö on aloittaa hoito kefuroksiimin sijasta ertapeneemillä, koska joinakin vuosina jopa 40 % oman seuranta-aineistomme eturauhasnäytteiden jälkeisistä bakteremioista on ollut kefuroksiimille vastustuskykyisten bakteerien aiheuttamia. Herkkyysvastausten valmistuttua mikrobilääkehoito kohdennetaan todettuun aiheuttajabakteeriin.

Rajuihin septisiin tulehduksiin liittyy tehostetun hoidon tarve, ja komplikaatioina voi esiintyä syviä tulehduspesäkkeitä eri elimissä, esimerkiksi nikamissa, nikamävälilevyissä, nivelissä tai sisäelimissä. Syvät tulehduspesäkkeet hoidetaan asianmukaisin keinoin, tarvittaessa kirurgisin toimenpitein, ja mikrobilääkehoito on syytä suunnitella yhteistyössä infektiolääkärin kanssa. Myös ilman bakteremiaa ilmenevien tulehdushaittojen hoidossa fluorokinoloni-resistenssi on haaste, kun hyvin eturauhaseen tunkeutuvaa fluorokinolonia ei voida käyttää. Näiden infektioiden yhteydessä voi kehittyä syviä tulehduspesäkkeitä esimerkiksi eturauhaseen, kiveksiin tai lisäkiveksiin. Eturauhaseen vähintään kohtalaisesti tunkeutuvia suun kautta otettavia mikrobilääkevaihtoehtoja ovat trimetopriimi yksinään tai yhdessä sulfan kanssa sekä fosfomysiini (13,16).

Tulehdusriskiä lisääviä tekijöitä

Lukuisissa tutkimuksissa on pyritty löytämään etukäteen tunnistettavissa olevia tekijöitä, jotka suurentavat eturauhasen neulanäytteiden ottamiseen liittyvää tulehdusriskiä. Yksi selvä riskiä lisäävä tekijä on potilaan matkailu 3–6 edeltävän kuukauden aikana alueella, jolla suolistobakteerien vastustuskyky fluorokinoloneille on yleisempää kuin Suomessa (14,17). Myös potilaan hiljattain sairastamat virtsatietulehdukset ja hänen muista syistä syömänsä mikrobilääkekuurit, erityisesti fluorokinolonikuurit, suurentavat tulehdusriskiä (6,13,17–19). Hiljattainen matkailu ja mikrobilääkkeiden käyttö voivat kumpikin väliaikaisesti muuttaa potilaan suoliston mikrobistoa niin, että vallalla voivat olla fluorokinoloneille vastustuskykyiset kannat, jolloin toimenpiteen jälkeisen tulehduksen riski lisääntyy.

Diabeteksen merkitys tulehduksen riskitekijänä on toistaiseksi epäselvä. Suurten potilasaineistojen monimuuttuja-analyseissä diabeteksen yhteys tulehduksen kehittymiseen on ollut tilastollisesti sekä merkityksetön että merkitsevä (3,6,7,19,20). Toisaalta diabeteksen esiintyvyyksikin on länsimaissa lisääntynyt jatkuvasti, joten on vaikea sanoa, onko havaitun yhteyden taustalla syysuhdetta. Virtsakatetrin käytön on osoitettu liittyvän tulehdukseen,

mutta lähinnä pienehköissä potilassarjoissa ja ilman monimuuttuja-analyysiä (21,22).

Urologit ovat myös pitkään taittaneet peistä siitä, liittyykö uusintänäytteenottoihin suurempi tulehdusriski kuin ensimmäiseen näytteenottokertaan. Alkaa olla yhä enemmän vankkaa näyttöä siitä, että riski ei suurene uusien näytepalojen ottamisen myötä (7,18,23). Tämä on helpottava tieto, sillä eturauhassyöpää todetaan paljon myös hyväennusteisena ja varhaisessa vaiheessa, jolloin ensisijainen hoitomuoto on aktiivinen seuranta, joka edellyttää uusintänäytteiden ottamista seurannan aikana.

Tulehdusten ehkäiseminen

Potilaan tullessa eturauhasen näytepalojen ottoon pitää aina arvioida hänen riskiään saada tulehdus toimenpiteen jälkeen. Oleellimmat esitiedot eli matkustushistoria ja hiljattaiset mikrobilääkekuurit kannattaakin kysyä viimeistään, kun potilaille ollaan antamassa mikrobilääkeprofylaksia. Mikäli tällainen riskitekijä käy ilmi, voidaan vielä antaa fluorokinolonin sijasta muu tilanteeseen paremmin soveltuva mikrobilääke, kuten fosfomysiini. Omassa yksikössämme hiljattaisen matkailun rajana on pidetty edeltävää kolmea kuukautta, mutta kuuden kuukauden aikarajallekin olisi perusteita (14,18). Tulehduksen ehkäisytoimenpiteitä ja -käytäntöjä kannattaa jokaisessa urologisessa yksikössä suunnitella paikallisesti.

Näytepalojen ottamisen jälkeiset tulehdukset lisääntyvät samanaikaisesti taustalla olevan *E. colin* fluorokinoloniresistenssin kanssa (5,6). Tämän vuoksi on esitetty, että mikäli taustalla oleva *E. colin* fluorokinoloniresistenssi ylittää 20 %, pitäisi luopua fluorokinolonien automaattisesta antamisesta kaikille potilaille (6,24). Seuraamalla toimenpiteen jälkeisiä tulehdushaittoja – niiden ilmaantuvuutta ja aiheuttajabakteerien vastustuskykytilannetta – saadaan arvokasta tietoa tulehdusten ehkäisyyn tueksi. Urologien kannattaa keskustella aiheesta aktiivisesti oman alueensa infektiolääkäreiden ja mikrobiologien kanssa. Tulehdustilastoja tarkasteltaessa voi nousta esiin puutteita muun muassa riskitekijöiden kartoituksessa tai mikrobilääkeprofylaksin toteuttamisessa.

Kohdennettu mikrobilääkeprofylaksi

Viime vuosina on julkaistu useampi katsaus ja ainakin yksi meta-analyysi kohdennetusta mikrobilääkeprofylaksista, jossa potilaille annetaan peräsuolesta otetun bakteeriviljelynäytteen perusteella räätälöity suojaava mikrobilääke (24–27). Jos potilaalla todetaan fluorokinolonille vastustuskykyisiä bakteerikantoja peräsuolesta, hänelle määrätään fluorokinolonin sijasta jokin soveltuvampi, herkkyysmääritysten mukainen mikrobilääke. Vuonna 2014 julkaistussa 2 541 potilaan meta-analyysissä fluorokinolonin antamisesta seurasi tulehduksia 3,3 %:lle mutta kohdennetun mikrobilääkityksen saaneista vain 0,3 %:lle (27).

Ulosteviljelynäytteiden kerääminen ja kohdennetun mikrobilääkeprofylaksin suunnittelu jokaiselle näytepalojen ottoon tulevalle potilaalle on kuitenkin merkittävä logistinen haaste ja kohtalaisen työlästä toimenpiteitä tekeville yksiköille. Kohdennettu mikrobilääkeprofylaksi voisi kuitenkin olla vaihtoehto valikoiduille potilaille, joiden näytepalojen ottamisen jälkeisen tulehduksen riskin arvioidaan olevan suurentunut, mutta toistaiseksi on epäselvää, mitkä potilasryhmät tästä hyötyisivät. Vielä ei ole käytettävissä tuloksia etenevistä tutkimuksista, joissa kohdennettua mikrobilääkeprofylaksia olisi käytetty vain esiseulotuissa riskiryhmissä.

Myös ulosteviljelytekniikka asettaa omat vaatimuksensa. Fluorokinolonipitoisella elatusalustalla löydetään selvästi vastustuskykyiset bakteerit, mutta on saatu viitteitä siitä, että suolistobakteerien fluorokinoloniherkkyden vähentymisestä seuraa jo lähellä pienimpiä raja-arvoja herkemmin tulehduksia kuin bakteerikantojen ollessa täysin herkkiä (4,28).

Vaihtoehtoisia näytteenottokeinoja

Toistaiseksi harvinainen kliininen ongelma on lukuisille mikrobilääkkeille vastustuskykyisten bakteerien, kuten CPE:n eli karbapeneemeillekin vastustuskykyisten enterobakteerien, esiintyminen potilaiden suolistofloorassa. Mikäli tällaiselta potilaalta on tarpeellista ottaa eturauhasen neulanäytteet, voidaan toimenpide

Ydinasiat

- ▶ Eturauhasen neulanäytteiden ottaminen peräsuolen kautta on yksi yleisimmistä urologisista toimenpiteistä.
- ▶ Vakavat bakteeremiset tulehdukset näytteenoton jälkeen ovat 2000-luvulla jyrkästi lisääntyneet.
- ▶ Tulehdusten lisääntyminen liittyy samanaikaiseen suolistobakteerien fluorokinoloniresistenssin lisääntymiseen.
- ▶ Fluorokinoloniin ei voida enää entiseen tapaan luottaa mikrobilääkeprofylaksina.
- ▶ Tärkeimmät tulehduksen riskitekijät ovat 3–6 edeltävän kuukauden aikana tapahtuneet ulkomailla matkailu ja mikrobilääkkeiden, erityisesti fluorokinolonien, käyttö.
- ▶ Oman yksikön resistenssitilanteen ja infektioriskin tunteminen sekä profylaksin ja infektioiden hoitojen räätälöiminen paikallisen tilanteen mukaan on tärkeää.

harkita tehtäväksi myös transperineaalisesti eli välilihan kautta. Tämä tavallista näytteenottoa raskaampi toimenpide edellyttää useimmiten joko yleisanestesiaa tai spinaalipuudutusta. Toimenpiteeseen liittyy transrektaalista näytteenottoa suurempi virtsaummen riski, mutta se on merkittävästi turvallisempi vaihtoehto tulehduksia ajatellen. Koska toimenpiteessä ei läpäistä peräsuolen limakalvoa, siinä ei tapahdu ulostekontaminaatiota. Toimenpidevalmisteluihin kuuluu myös välilihan ihon aseptinen puhdistus niin, että ihon bakteerifloora saadaan minimoitua. Bakteremian esiintyvyys toimenpiteen jälkeen on lähes 0 %, ja virtsatietulehduksiakin on raportoitu vain 2,8–3,1 %:lla potilaista (2,29–31).

Yksi mahdollinen keino vähentää näytepalojen ottamiseen liittyviä haittoja on ottaa niitä vähemmän eli siirtyä kohdennettuihin näytepaloihin. Tämä edellyttää ensin eturauhasen magneettikuvausta, jolla arvioidaan, onko eturauhasessa syöpään viittaavia pesäkkeitä. Näytteenotto kohdistetaan vain epäilyttäviin alueisiin

TAULUKKO. Mahdollisia toimenpiteitä näytepalojen ottamisen jälkeisten tulehdushaittojen vähentämiseksi.

Yksikkökohtaisesti tarkistettavia asioita	Ehdotettu toimenpide
Toteutuuko potilaiden mikrobilääkeprofylaksi oikea-aikaisesti?	Potilasohjauksen tarkistus ja henkilökunnan ohjeistus
Ongelmia tai puutteita näytteidenottovälineistön steriloinnissa?	Avustavan henkilökunnan (hoitajat, välinehuoltajat) ohjeistus
Muita mahdollisia bakteerilähteitä, esim. kontaminoituneita kaikkukuvausgeelipulloja?	Välineiden ja tilojen puhdistus
Paikalliset <i>E. colin</i> resistenssitilastot?	Jos fluorokinoloniresistenssin yleisyys yli 20 %, harkittava rutiinimaiselle fluorokinolonille vaihtoehtoisia estolääkestrategioita
Potilaskohtaisesti arvioitavia riskitekijöitä	Ehdotettu toimenpide
Matkailu ulkomailla edeltävien 3–6 kk:n aikana? Missä?	Harkinnan mukaan fluorokinolonin sijasta vaihtoehtoinen mikrobilääkeprofylaksi, kuten fosfomysiini
Mikrobilääkkeiden, erityisesti fluorokinolonien käyttö edeltävien 3–6 kk:n aikana?	
Tiedossa oleva laajakirjoista beetalaktamaasia (ESBL) tuottava bakteerikanta peräsuoleessa?	Vaihtoehtoinen mikrobilääkeprofylaksi, esim. fosfomysiini tai karbapeneemi
Tiedossa oleva CPE-kanta peräsuoleessa?	Harkinnan mukaan transperineaalinen näytteidenotto

CPE = carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, karbapenemaasia tuottavat enterobakteerit

eli niin sanottuja satunnaisnäytepaloja ei oteta lainkaan. Kun magneettikuvauslöydös on ”puhdas” (noin kolmasosa potilaista) ja näytepalat jätetään ottamatta, ei infektioriskiä luonnollisesti ole (32). Sen sijaan on epäselvää, vähentääkö tämä tekniikka tulehdushaittoja näytteenottokertaa kohden, sillä kudoslieriöitä otetaan tyypillisesti 2–4 eli merkittävästi vähemmän kuin tavanomaisessa 12 lieriön näytteenotossa. Toistaiseksi tulehdushaittoja näyttäisi julkaisujen perusteella kuitenkin aiheutuvan yhtä usein kuin tavanomaisellakin näytteenotolla (33,34).

TAULUKOSSA esitetään mahdollisia keinoja näytepalojen ottamisen jälkeisten tulehdusten vähentämiseksi.

Lopuksi

Vaikka viime vuosilta on lukuisia raportteja eturauhasbiopsioiden tulehdushaittojen lisääntymisestä, on mikrobilääkeresistenssi Suomessa kuitenkin vielä kohtalaisen maltillista, vaikka vaatiikin erityistä huomiota. Niin omassa aineistossamme kuin muissakin julkaisuissa on havaittu, ettei tulehdusten ilmaantuvuus ole huippuvuosien 2012–2013 jälkeen enää lisääntynyt (**KUVA 3**) (5–7). Tämä selittyyneen urologien tilanteeseen havahtumisella ja aktiivisella pyrkimyksellä pysäyttää tulehdusten

lisääntyminen. Vaikka avoimia kysymyksiä on vielä paljon, kuten se, ketkä potilaat saattaisivat hyötyä ulosteviljelynäytteistä ja kohdennetusta mikrobilääkeprofylaksista, on viime vuosina kuitenkin jo opittu tunnistamaan useita ratkaisevan tärkeitä tulehduksen riskitekijöitä, kuten hiljattainen ulkomaanmatkailu ja mikrobilääkkeiden käyttö.

Ennen eturauhasen neulanäytteiden ottamista on pysähdyttävä miettimään, onko potilaalla sellaisia riskitekijöitä, jotka edellyttäisivät muuta mikrobilääkeprofylaksia kuin fluorokinolonia. Tulehdushaittoja ja resistenssitilannetta tulee seurata aktiivisesti, ja urologien on syytä tarkastella paikallisia tulehdustilastoja ja keskustella infektio lääkärien ja mikrobiologien kanssa, jotta mikrobilääkeprofylaksi ja tulehdusten hoito voidaan toteuttaa asianmukaisesti. ■

KANERVA LAHDENSUO, LT, urologian erikoislääkäri
HUS Vatsakeskus, urologian linja

KAISA HUOTARI, LT, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri
HUS Tulehduskeskus, infektiosairauksien linja

ANTTI RANNIKKO, professori, osastonyliääkäri
HUS Vatsakeskus, urologian linja
Helsingin yliopisto, Clinicum

KIRJALLISUUTTA

1. Bruinsma SM, Bangma CH, Carroll PR, ym. Active surveillance for prostate cancer: a narrative review of clinical guidelines. *Nat Rev Urol* 2016;13:151–67.
2. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, ym. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013;64:876–92.
3. Carignan A, Roussy JF, Lapointe V, ym. Increasing risk of infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: time to reassess antimicrobial prophylaxis? *Eur Urol* 2012;62:453–9.
4. Nam RK, Saskin R, Lee Y, ym. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2013;189: S12–8.
5. Lahdensuo K, Rannikko A, Anttila V, ym. Increase of prostate biopsy-related bacteremic complications in southern Finland, 2005–2013: a population-based analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19:417–22.
6. Saade EA, Suwantarant N, Zabarsky TF, ym. Fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* infections after transrectal biopsy of the prostate in the veterans affairs healthcare system. *Pathog Immun* 2016;1:243–57.
7. Halpern JA, Sedrakyan A, Dinerman B, ym. Indications, utilization and complications following prostate biopsy: New York State analysis. *J Urol* 2017;197:1020–5.
8. Finres-raportit. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos 2017. www.finres.fi.
9. Wagenlehner FM, van Oostrum E, Tenke P, ym. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol* 2013;63:521–7.
10. Zani EL, Clark OAC, Rodrigues Netto Jr N. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD006576.pub2.
11. Woerther PL, Andreumont A, Kantele A. Travel-acquired ESBL-producing enterobacteriaceae: impact of colonization at individual and community level. *J Travel Med* 2017;24:S29–34.
12. Lista F, Redondo C, Meilan E, ym. Efficacy and safety of fosfomycin-trometamol in the prophylaxis for transrectal prostate biopsy. Prospective randomized comparison with ciprofloxacin. *Actas Urol Esp* 2014;38:391–6.
13. Gardiner BJ, Mahony AA, Ellis AG, ym. Is fosfomycin a potential treatment alternative for multidrug-resistant gram-negative prostatitis? *Clin Infect Dis* 2014;58:e101–5.
14. Anderson E, Leahy O, Cheng AC, ym. Risk factors for infection following prostate biopsy – a case control study. *BMC Infect Dis* 2015;15:580.
15. Marino K, Parlee A, Orlando R, ym. Comparative effectiveness of single versus combination antibiotic prophylaxis for TRUS-biopsy. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:7273–5.
16. Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis* 2010;50:1641–52.
17. Patel U, Dasgupta P, Amoroso P, ym. Infection after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: increased relative risks after recent international travel or antibiotic use. *BJU Int* 2012;109:1781–5.
18. Bruyere F, Malavaud S, Bertrand P, ym. Probiotics: a multicenter, prospective analysis of infectious complications after prostate biopsy. *J Urol* 2015;193:145–50.
19. AbuGhosh Z, Margolick J, Goldenberg SL, ym. A prospective randomized trial of povidone-iodine prophylactic cleansing of the rectum before transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2013;189:1326–31.
20. Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, ym. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol* 2012;61:1110–4.
21. Simsir A, Kismali E, Mammadov R, ym. Is it possible to predict sepsis, the most serious complication in prostate biopsy? *Urol Int* 2010;84:395–9.
22. Eruz ED, Yalci A, Ozden E, ym. Risk factors for infection development after transrectal prostate biopsy and the role of resistant bacteria in colonic flora. *J Infect Dev Ctries* 2017;11:188–91.
23. Bokhorst LP, Lepistö I, Kakehi Y, ym. Complications after prostate biopsies in men on active surveillance and its effect on receiving further biopsies in the Prostate Cancer Research International: Active Surveillance (PRIAS) study. *BJU Int* 2016;118:366–71.
24. Liss MA, Ehdäie B, Loeb S, ym. An update of the American Urological Association white paper on the prevention and treatment of the more common complications related to prostate biopsy. *J Urol* 2017. DOI: 10.1016/j.juro.2017.01.103.
25. Cussans A, Somani BK, Basarab A, ym. The role of targeted prophylactic antimicrobial therapy prior to transrectal ultrasound (TRUS) guided prostate biopsy in reducing infection rates: a systematic review. *BJU Int* 2016;117:725–31.
26. Van Besien J, Uvin P, Van den Abeele AM, ym. Prevalence, risk factors, and clinical relevance of fluoroquinolone-resistant organisms in rectal cultures: should we target antibiotic prophylaxis prior to prostate biopsy? *Adv Urol* 2016;2016:5392107.
27. Roberts MJ, Williamson DA, Hadway P, ym. Baseline prevalence of antimicrobial resistance and subsequent infection following prostate biopsy using empirical or altered prophylaxis: a bias-adjusted meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43:301–9.
28. Kalalahti I, Huotari K, Lahdensuo K, ym. Rectal *E. coli* above ciprofloxacin ECOFF associate with infectious complications following prostate biopsy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, julkaistu verkossa 2.3.2018. DOI: 10.1007/s10096-018-3217-7.
29. Pepe P, Aragona F. Prostate biopsies: results and advantages of the transperineal approach – twenty-year experience of a single center. *World J Urol* 2014;32:373–7.
30. Huang H, Wang W, Lin T, ym. Comparison of the complications of traditional 12 cores transrectal prostate biopsy with image fusion guided transperineal prostate biopsy. *BMC Urol* 2016;16:68.
31. Pepdjonovic L, Tan GH, Huang S, ym. Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single-dose cephalosporin prophylaxis. *World J Urol* 2017;35:1199–203.
32. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, ym. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med*, julkaistu verkossa 18.3.2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1801993.
33. Egbers N, Schwenke C, Maxeiner A, ym. MRI-guided core needle biopsy of the prostate: acceptance and side effects. *Diagn Interv Radiol* 2014;21:215–21.
34. Overduin CG, Fütterer JJ, Barentsz JO. MRI-guided biopsy for prostate cancer detection: a systematic review of current clinical results. *Curr Urol Rep* 2013;14:209–13.

SIDONNAISUUDET

Kanerva Lahdensuo: Luento-/asiantuntijapalkkio (Sandoz), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novartis)

Kaisa Huotari: Luento-/asiantuntijapalkkio (MSD), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (MSD)

Antti Rannikko: Luento-/asiantuntijapalkkio (Duodecim, Orion, Netmedi Oy), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astellas, Ferring, Sanofi, Orion), muut sidonnaisuudet (tutkimuspalkkio: Astellas, Medivation, Orion)

SUMMARY

Inflammations secondary to prostate biopsies

Several thousands of transrectal prostate biopsies are performed annually in Finland. These may cause complications such as bleeding and infections. The latter are often accompanied by bacteremia, and the last 15 years have seen a rise in the incidence of these serious infections. There is also a concurrent rise in the rates of fluoroquinolone resistance of enteric bacteria, especially *Escherichia coli*. If a patient seeks emergency care after prostate biopsy, the possibility of a bacteremic infection must be considered. Empirical antibiotic treatment should be aimed at putative fluoroquinolone-resistant causative bacteria. Ways to prevent infections following prostate biopsy are actively being developed.

Outi Lyytikäinen, Sari Jaakola, Jaana Kusnetsov, Pia Räsänen, Piia Airaksinen, Eeva Ruotsalainen, Jari J. Hirvonen, Risto Vuento ja Silja Mentula

Muistetaanko legionelloja epäillä keuhko-kuumeen aiheuttajana?

Legionellat, tavallisimmin *Legionella pneumophila* -bakteerilajin seroryhmä 1, voivat aiheuttaa keuhko-kuumeen eli legionelloosin tai influenssaa muistuttavan Pontiac-kuumeen ja joskus harvoin keuhkojen ulkopuolisia infektoita. Suomessa todetaan vuosittain parikymmentä legionelloositapausta ja lähes joka vuosi muutama potilas menehtyy. Tauti on hyvin todennäköisesti alidiagnostoitu. Tartunta saadaan hengitettäessä legionelloja sisältävää aerosolia. Legionelloja esiintyy yleisesti luonnonvesissä. Ongelma terveydelle muodostuu, kun bakteerit lisääntyvät ja leviävät erilaisissa vesijärjestelmissä, joiden asianmukainen ylläpito bakteerikasvun minimoimiseksi on avainasemassa taudin ehkäisyssä. Sairastuneiden nopea tunnistaminen ja raportointi on tärkeää, jotta hoito kohdistetaan heti oikein ja jotta rypäät havaitaan nopeasti ja voidaan ehkäistä niihin liittyvät uudet tapaukset.

Legionellabakteerin aiheuttaman infektion eli legionelloosin taudinkuva vaihtelee lievästä hengitystieinfektiosta henkeä uhkaavaan keuhkokuumeeseen (1,2). Taudin kliininen kuva ei eroa muista keuhkokuumeista. Legionelloja esiintyy tyypillisesti kerrostalojen, hotellien, sairaaloiden ja laivojen suurissa vesija jäähdytysjärjestelmissä sekä teollisuuden prosessi- ja jätevesissä. Legionellatartunnan voi saada muun muassa suihkujen, porealtaiden, suihkulähteiden, jäähdytysjärjestelmien lauhduttimien, lämminvesisäiliöiden tai ilmastuslaitaiden välityksellä, ja se voi liittyä matkailuun, tavalliseen arkeen, työntekoon tai terveydenhuollossa altistumiseen. Riskiryhmien tunnistaminen vaatii valppautta ja diagnoosi spesifisen, erikseen pyydettyä laboratoriotestin. Riskiryhmiä ovat yli 50-vuotiaat, tupakoivat ja henkilöt, joilla on perussairaus tai jotka ovat immuunipuutteisia.

Mikrobiologia

Legionellat tunnistettiin taudinaiheuttajiksi, kun vuonna 1976 Philadelphiassa 182 sotaveteraanien (American Legion) kokoukseen osallistunutta sairastui keuhkokuumeeseen (1). Tauti

nimettiin legioonalaistaudiksi ja aiheuttajabakteeri *Legionella pneumophilaksi*.

Legionellat ovat aerobisia, gramnegatiivisia, erityiselatusaineen vaativia sauvabakteereita, joilla on siima (flagellum). Ne tuottavat beeta-laktamaasia ja useita potentiaalisesti sytotoksisia eksoproteaaseja sekä nukleaaseja, lipaaseja ja fosfataasia. Legionellat jaotellaan seroryhmiin soluseinän lipopolysakkaridien (LPS) mukaan. Kliinisessä näytteessä bakteerisolut ovat lyhyitä kokkobasilleja, puhdasviljelmästä värjättäessä solut ovat pitkiä sauvoja. Legionellat infektoivat fagosytoivia soluja, erityisesti keuhkojen alveolaarisia makrofageja, joissa ne ehkäisevät fagosomi-lysosomifuusiota ja välttyvät siten solunsisäiseltä tuhoutumiselta. Solunsisäinen lisääntyminen suojaa niitä myös useiden mikrobilääkkeiden vaikutukselta. Isäntäsolun kuollessa bakteerit vapautuvat solusta.

Tällä hetkellä *Legionella*-sukuun kuuluu 61 lajia, joista 28:n on kuvattu aiheuttaneen infektion ihmiselle. Legionellat eivät kuulu ihmisen normaalimikrobistoon. Virulentin ja ylivoimaisesti yleisin taudinaiheuttaja on *L. pneumophilan* seroryhmä 1, joka aiheuttaa muista kuin hoitoon liittyvistä tapauksista noin 90 %. Yli puolet sairaalatartunnoista aiheuttavat muut



seroryhmät (3, 5 tai 6) tai muut *Legionella*-lajit. Muita *L. pneumophila* -seroryhmiä on 14, ja muita kliinisesti merkittäviä lajeja ovat muun muassa *L. migdadei*, *L. bozemanii*, *L. domoffii* ja *L. longbeacheae*.

Legionellojen lisääntymistä vesijärjestelmissä edistävät sopivan lämpötilan (20–45 °C) ohella veden vähäinen vaihtuvuus sekä putkistojen korroosio, sakat, biofilmi ja puutteellinen lämmöneristys. Biofilmi, alkueläimet ja muu mikrobisto tarjoavat legionelloille suotuisan kasvuympäristön ja suojaavat niitä virtauksilta ja desinfektioaineiden vaikutuksilta.

Esiintyvyys

Legionelloosi on harvinainen tauti, joka kattaa eurooppalaisen tutkimuksen mukaan 2–5 % sairaalahoitoa vaatineista keuhkokuumeista (1). Eurooppalaisessa seurannassa 70 % tapauksista on yksittäisiä yhdyskuntalähtöisiä sairastumisia, reilut 20 % liittyy matkustamiseen ja alle 10 % hoitolaitoksiin (3). Sairastuneista yli 80 % on yli 50-vuotiaita ja yli 70 % miehiä. Asianmukaista hoitoa saaneiden kuolleisuus legionelloosiin on 8–12 %, hoitamattomien tai tehottomilla mikrobilääkkeillä hoidettujen 16–30 % ja sairaalainfektioiden yhteydessä 15–34 % (1).

Taudin ilmaantuvuus on Euroopassa keskimäärin 14 tapausta miljoonaa asukasta kohden (vuonna 2015 yli 7 000 tapausta). Ilmaantuvuus on lisääntynyt mutta vaihtelee huomattavasti maittain (0,1–51/miljoona asukasta) (3). Suomessa ilmaantuvuus on pysynyt pienenä (3/miljoona asukasta) (4). Legionellaan viittaavia laboratoriolöydöksiä ilmoitetaan vuosittain 15–30, joista varsinaisiksi legionelloositapauksiksi keuhkomuutoksineen varmistuu noin 10–20. Ruotsissa määrät ovat lähes viisinkertaisia ja Norjassa lähes nelinkertaisia (3). Legionelloosi lieneekin meillä selvästi alidiagnosoitu.

Tartuntatavat ja altistavat tekijät

Tartunta tapahtuu yleensä hengittämällä legionelloja sisältävää aerosolia, harvemmin vettä henkeen tai suorasta kontaktista esimerkiksi haavan kautta (1). Tartuttava aero-

soli voi kulkeutua satoja metrejä, suotuisissa olosuhteissa jopa kilometrejä, ja sairastuttaa perusterveitäkin henkilöitä. Muista legionelloista poiketen *L. longbeacheae* -tartunnat liittyvät pääasiallisesti multaan. Epidemioiden yhteydessä on havaittu, että alle 5 % altistuneista sairastuu legionellakeuhkokuumeeseen (5). Legionelloosi ei tartu henkilöstä toiseen (1).

Heikentynyt vastustuskyky (syöpä, elinsiirrot, solunsalpaaja-, glukokortikoidi- tai TNF-salpaajahoido), perussairaudet (sydämen, keuhkojen tai munuaisten vajaatoiminta, diabetes), vanhuus ja tupakointi lisäävät sairastumisen sekä vakavan taudin riskiä (1,6).

Taudinkuvat

Legionelloosin taudinkuva voi vaihdella oireetomasta infektiosta vaikeaan hengityskonehoitoa vaativaan keuhkokuumeeseen ja monielinvaurioon (**TAULUKKO 1**) (1,2,6). Keuhkokuumeen itämisaika on 2–10 vrk, joskus pidempi. Sen oireita ovat usein korkea kuume ja kuiva yskä, jolloin ysköstä on vaikea saada. Muita oireita ovat päänsärky, sekavuus, lihaskivut, vatsakivut ja ripuli sekä kuumeeseen nähden hidas syke eli relatiivinen bradykardia.

Röntgenkuivissa nähdään usein keuhkokuumeeseen sopivat molemminpuoliset tiivistymät. Lievät maksa- ja munuaisvaurion merkit paljastuvat laboratoriotutkimuksissa. Legionella-epäilyn herättää myös vaikea, korkeakuumeinen tauti, johon liittyy keskushermosto-oireita, hyponatremia ja suuri laktaattidehydrogenaasipitoisuus. Taudinkuvan ja radiologisten löydösten perusteella sitä ei kuitenkaan pysty erotta-

TIETOLAATIKKO. Lisätietoa tarjoavia verkkosivuja.

Terveystieteiden tutkimuskeskuksen legionella-verkkosivut

<https://thl.fi/fi/web/infektioaudit/taudit-ja-mikrobit/bakteeritaudit/legionella>

Euroopan legionelloosiverkosto

<https://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/eldsnet>

Euroopan legionelloositilastot

<http://atlas.ecdc.europa.eu/Public/Index.aspx>

Yhdysvaltojen tautikeskuksen legionellaverkkosivut

<https://www.cdc.gov/legionella/index.html>

TAULUKKO 1. Legionelloosin ja Pontiac-kuumeen kliinisiä eroja.

	Legionelloosi	Pontiac-kuume
Kliiniset oireet ja löydökset	Kuume, lihaskivut ja yskä sekä hengitysvaikeus, päänsärky, sekavuus, pahoinvointi ja ripuli	Influenssan kaltainen tauti (kuume, vilunväreet, lihaskivut, huonovointisuus)
Keuhkokuume	Kyllä	Ei
Patogeneesi	Aiheuttajabakteerin replikaatio	Mahdollisesti endotoksiinin aiheuttama tulehdus
Itämisaika	2–10 päivää, keskimäärin 5–6 päivää	5–78 tuntia, yleensä 24–48 tuntia
Taudin saavien osuus epidemialähteelle altistuneista	alle 5 %	yli 90 %
Hoito	Uudet makrolidit tai fluorokinolonit	Oireenmukainen (paranee itsestään)
Aiheuttajabakteerin eristäminen	Mahdollista	Ei koskaan
Seuraukset	Sairaalahoidon tarve yleistä Kuolleisuus 10 %, hoitoon liittyvissä infektioissa 25 %	Ei sairaalahoidon tarvetta Kuolleisuus 0 %

maan muista bakteerien aiheuttamista keuhkokuumeista. Se voi muistuttaa esimerkiksi pneumokokkipneumoniaa. Legionelloosia tulee epäillä erityisesti, jos muita taudinaiheuttajia ei löydy, potilaalta tunnustetaan legionelloosin riskitekijöitä (matkustustausta, vesiaerosoli- tai multa-altistus, immuunipuutos) tai tauti ilmenee epidemiana.

Pontiac-kuume (itämisaika 5 t–3 vrk, yleensä 24–48 t) on usein joukkosairastumisena ilmenevä, nuorempien potilasryhmien muuttamassa päivässä spontaanisti paraneva lievempi legionelloosi. Taudin tarkkaa mekanismia ei tunneta, mutta sitä pidetään lähinnä suurten legionellamäärien (kuolleista soluista vapautuneiden endotoksiinien) aiheuttamana myrkytyksenä tai yliherkkyysoireena (1). Nopea alku, sairautentunne, lihaskivut, kuume, vilunväristykset, päänsärky ja kuiva yskä ovat taudille tyypillisiä, tauti muistuttaa influenssaa. Keuhkokuumeita ei esiinny, eikä tauti vaadi mikrobilääkehoitoa. Pontiac-kuume diagnosoidaan yleensä vain seerumin legionellavastainepitoisuuksien suurentumisen perusteella.

Legionellan aiheuttamat keuhkonulkoiset infektiot ovat harvinaisia. Legionelloosin mahdollisuus tulee pitää mielessä esimerkiksi huonokuntoisten potilaiden laajojen kirurgisten toimenpiteiden jälkeisissä infektioissa. Legionellan aiheuttamia keuhkonulkoisia infektioita voivat olla muun muassa märkäpesäke, peri-

kardiitti, endokardiitti, peritoniitti, pankreatiitti, pyelonefriitti tai haavainfektiot. Jätevedet ja puutarhamulta voivat olla tartunnanlähteitä myös haavainfektioissa (7,8).

Laboratoriodiagnostiikka

Legionellainfektion voi diagnosoida viljelyllä, virtsan antigeenitestillä, nukleinihapon osoituksella, immunofluoresenssiväryksellä ja vasta-aineiden määrittämisellä seerumista (**TAULUKKO 2**) (1).

Viljelemällä legionella löytyy useimmin alahengitystie-eritteistä (bronkoalveolaarinen huuhtelunäyte, keuhkobiopsia, imulima) tai ysköksestä, vain harvoin keuhkonulkoisista näytteistä, esimerkiksi haavaeritteestä. Viljelyn herkkyys riippuu näytelaadusta ja laboratorion teknisestä osaamisesta. Viljely kestää 3–5 vrk. Sen eduksi katsotaan herkkyden lisäksi se, että sillä löydetään kaikki, myös harvinaiset *Legionella*-lajit ja seroryhmät. Lisäksi se mahdollistaa tarkemman tyyppityksen ja potilas- ja ympäristökantojen geneettisen vertailun tartunnanlähteen selvittämiseksi.

Virtsan antigeenitesti on käytetyin menetelmä. Se on nopea ja herkkä *L. pneumophila*-seroryhmälle 1. Muille seroryhmille ja lajeille sen herkkyys on kuitenkin huonompi ja vaihtelee testin mukaan. Antigeenin erityis virtsaan alkaa aikaisintaan 3 vrk:n kuluttua oireiden alkami-

TAULUKKO 2. Legionelladiagnostiikassa käytettävien testien herkkyys ja tarkkuus.

Menetelmä	Herkkyys (%)	Tarkkuus (%)	Edut	Haitat	Kommentti
Viljely	< 10–80	Lähes 100	Tunnistaa kaikki lajit ja seroryhmät Kantavertailu mahdollista Useat näytelaadut	Teknisesti vaativa Hidas (3–5 vrk)	Kultainen standardi
Virtsan antigeeni-määritys	70–90	95–100	Nopea, teknisesti helppo Herkkä <i>L. pneumophila</i> -seroryhmälle 1 Näytteenotto helppoa Säilyy positiivisena mikrobi-lääkehoidon alettua	Muiden seroryhmien ja lajien osalta herkkyys huonompi	Herkkyys paranee, kun näyte konsentroidaan
Nukleiini-hapon osoitus	30–100	95–100	Herkkä, tarkka, nopea Tunnistaa kaikki lajit ja seroryhmät Useat näytelaadut	Vaatii osaamista ja laitteiston Muiden kuin hengitystienäytteiden osalta herkkyys huono	Herkkyys ja tarkkuus riippuvat testin parametreista ja näytteen laadusta
Seerumin vasta-ainepitoisuus	40–80	95–100	Edullinen Tukee jälkepäin kliinistä diagnoosia, jos muuta diagnostiikkaa ei ole tehty Sopii epidemiologiseen seurantaan ja joukkotutkimuksiin	Vasta-aineiden muodostuminen ja serokonversio hitaita tai puuttuvat Tarvitaan useita näytteitä Ristireaktiot	Osalla potilaista vaste puuttuu Menetelmää ei saatavilla Suomessa kaikille lajeille ja seroryhmille
Immuno-fluoresenssi-värijäys	25–75	95–100	Nopea, edullinen Useat näytelaadut	Vaatii kokeneen mikroskopijan Ristireaktiot	Väistyvä menetelmä

sesta ja voi jatkua pitkään infektion jälkeen, eikä aloitettu mikrobilääkehoito haittaa määritystä. Koska immuunipuutteisille potilaille kaikki legionellat ovat mahdollisia taudinaiheuttajia ja sairaalainfektion aiheuttaakin useammin muu kuin *L. pneumophila* -seroryhmä 1, suositellaan näille potilasryhmille antigeenitestin rinnalle toista diagnostista menetelmää.

Nukleiinihappomääritykset ovat herkkiä, tarkkoja ja nopeita, etenkin alahengitystienäytteiden osalta, ja säilyvät positiivisina viljelyä pidempään, vaikka mikrobilääkehoito olisi aloitettu. Muiden näytelaatujen osalta herkkyys on huonompi. Nukleiinihappomenetelmillä voidaan tunnistaa kaikki patogeeniset *Legionella*-lajit ja seroryhmät. Positiiviset nukleiinihappolöydökset olisi kuitenkin hyvä varmistaa toisella diagnostisella menetelmällä. Hengitystienäytteiden suoran immunofluoresenssi-värijäyksen käyttö on viime aikoina vähentynyt. Immunofluoresenssi-värijäys on nopea menetel-

mä, mutta sen tulkinta vaatii kokeneen mikroskopijan.

Serologia perustuu legionellaspesifisten vasta-aineiden osoitukseen seerumista. Serologinen vaste (4–8 päivää) ja serokonversio (viikkoja) ovat hitaita tai voivat puuttua. Serologia ei sovellu akuutin taudin diagnostiikkaan. Se voi täydentää muuta diagnostiikkaa ja sitä voidaan käyttää epidemiologisessa seurannassa ja joukkotutkimuksissa.

Legionellakantojen lajitunnistuksessa ja tyyppityksessä asiantuntijalaboratorioissa käytetään monoklonaalisiin vasta-aineisiin perustuvia menetelmiä (agglutinaatio, ELISA), joita täydennetään muun muassa koko genomin sekvensoinnilla. Myös MALDI-TOF-massaspektrometriatekniikalla on mahdollista tunnistaa yleisimmät *Legionella*-lajit. Potilaan hoidon kannalta lajitason tunnistus tai herkkyysmääritys eivät ole kriittisiä, koska eri lajit eivät eroa keskenään mikrobilääkeherkkydeltään.

Ydinasiat

- ▶ Legionellatartunnan lähteitä voivat olla suihkut, porealtaat, kostuttimet ja jäähdytysjärjestelmät.
- ▶ Suurin osa terveistä legionellabakteereille altistuneista ei sairastu.
- ▶ Riskiryhmiä ovat yli 50-vuotiaat ja tupakoivat sekä henkilöt, joilla on perussairaus tai jotka ovat immuunipuutteisia.
- ▶ Kliininen kuva ei eroa muista keuhkokuumeista.
- ▶ Riskiryhmien tunnistaminen vaatii valpautta ja diagnoosi spesifisen, erikseen pyydettyä laboratoriotestin.

Hoito

Legionellakeuhkokuume vaatii aina spesifistä mikrobilääkehoitoa, usein myös sairaalahoitoa. Useimmat *Legionella*-lajit ovat vastustuskykyisiä penisilliineille ja kefalosporiineille (1,2,6). Vakavan taudin hoidoksi tai immuunipuutteiselle potilaalle suositellaan suoneen annettavaa fluorokinolonia tai makrolidia, erityisesti levofloksasiinia tai atsitromysiiniä. Lievempien infektioiden hoitovaihtoehtoja ovat klaritromysiini, atsitromysiini, tetrasykliini, levofloksasiini, siprofloksasiini tai moksifloksasiini (suun kautta). Fluorokinolonien ja makrolidien kliininen teho perustuu niiden kykyyn tunkeutua ja konsentroitua alveolaaristen makrofagien sisään. Hoidon kesto on lääkkeen mukaan 5–14 vrk, immuunipuutteisilla 10–21 vrk.

Epidemiat

Legionellakeuhkokuume-epidemiat voivat olla nopeasti eteneviä kymmeniä tai satoja tapauksia käsittäviä joukkosairastumisia tai hitaampia peräkkäisiä sairastumisia käsittäviä ketjuja (1). Euroopassa suurimmat raportoidut epidemiat ovat liittyneet muun muassa tehtaiden jäähdytystorneihin ja porealtaisiin (TAULUKKO 3) (9–16). Eniten sairastuneita (yli 800) oli Mur-

ciassa Espanjassa vuonna 2001 ja eniten menehtyneitä (23) Alankomaiden kukkamessuilla vuonna 1999 (9,10). Suomessa keuhkokuumerypäät ovat liittyneet laivan ja rivitalokiinteistön vesijärjestelmiin ja Pontiac-kuumerypäät jätevedenpuhdistamoon ja porealtaisiin (4). Suomessa on raportoitu yksi *L. pneumophilan* seroryhmä 5:n aiheuttama sairaalaepidemia (17,18).

Seuranta Suomessa ja Euroopassa. Aktiivinen seuranta on keskeinen osa legionella-infektioiden ehkäisyä. Legionelloositapauksissa sekä laboratorio että hoitava lääkäri tekevät ilmoituksen. Laboratorio muistuttaa lääkäriä ilmoituksen tekemisestä. Kun legionelloosi todetaan yhdellä potilaalla, tulee etsiä muita tapauksia, joiden tartunnanlähde saattaa olla yhteinen. Hoitava yksikkö selvittää alustavasti potilaan mahdolliset tartunnanlähteet (esimerkiksi kotimaan- tai ulkomaanmatka) yhteistyössä sairaanhoitopiirin infektioleäkärin tai THL:n tartuntatautilääkärin kanssa. Tässä yhteydessä sovitaan, haastatteleeko potilaan tarkemmin hoitava lääkäri, sairaalan infektioitiimin jäsen, kunnan tartuntataudeista vastaava lääkäri tai tartuntatautihoitaja vai THL. Vesinäytteiden ottoon ja analysointiin terveydensuojeluviranomaiset saavat apua THL:stä.

THL ilmoittaa matkailuun liittyvät legionellatapaukset Euroopan tautien ehkäisy- ja -valvontakeskuksen (ECDC) koordinoimaan seurantaverkkoon (European Legionnaires' Disease Surveillance Network, ELDSNet). Sen tavoitteena on kerätä tietoa matkailuun liittyvistä legionelloositapauksista ja havaita samaan majoituspaikkaan liittyvät eri maiden kansalaisilla todetut tapaukset. Vuonna 2015 Euroopassa todettiin yli 1 000 matkailuun liittyvää legionelloositapausta, jotka muodostivat lähes 170 ryvästä, kussakin 2–12 tapausta. Tapauksista 60 % liittyi majoituspaikkaan (3).

Seurantatuloksia. Vuosina 2014–2016 legionellalöydöksiä kertyi Suomessa 70. Jatko selvityksissä ilmeni, että 42 sairastuneen keuhkojen röntgenkuvassa oli keuhkokuumeeseen sopivia muutoksia. Diagnostisina menetelminä olivat virtsan antigenein osoittaminen (79 %), bakteerikannan viljely (33 %), nukleinihapon osoitus yskösnäytteestä (17 %) ja serologia

TAULUKKO 3. Euroopan maista vuosina 1999–2014 raportoituja laajoja legionelloosiepidemioita (9–16).

Maa (viite)	Ajankohta	Aiheuttaja	Tapaukset	Kuolemat	Tartunnanlähde	Tapahtumapaikka
Alankomaat (9)	1999	<i>L. pneumophila</i> -seroryhmä 1	188	23	Poreamme	Kukkamessut
Espanja, Murcia (10)	2001	<i>L. pneumophila</i> -seroryhmä 1	Yli 800, varmistettuja 449	6	Jäähdytystorni	Sairaalan ympäristö kaupungin keskustassa
Iso-Britannia, Barrow-in-Furness (11)	2002		498, varmistettuja 170	5	Jäähdytystorni	Julkinen kulkuyäly
Ranska, Pas-de-Calais (12)	2003–2004	<i>L. pneumophila</i> -seroryhmä 1	86	18	Jäähdytystorni ja jäteveden ilmastusallas	Petrokemiantehtaan ympäristö (6 km:n säteellä)
Norja, Fredrikstad ja Sarpsborg (13)	2005	<i>L. pneumophila</i> -seroryhmä 1	56	10	Pesuri/jäteveden ilmastusallas	Puukemikaaleja tuottavan tehtaan ympäristö (10 km:n säteellä)
Saksa, Ulm ja Neu-Ulm (14)	2009–2010	<i>L. pneumophila</i> -seroryhmä 1	64	5	Jäähdytystorni	
Saksa, Warstein (15)	2013	<i>L. pneumophila</i> -seroryhmä 1	159, varmistettuja 78	1	Jäähdytystornit	Teollisuuden jätevedenpuhdistamo, jäähdytystorneissa ja alajuoksun jokivedessä suuria legionellapitoisuuksia
Portugali, Vila Franca de Xira (16)	2014	<i>L. pneumophila</i> -seroryhmä 1	418, varmistettuja 334	10	Jäähdytystorni	Jäähdytystorni teollisuusalueella todennäköinen tartuntalähde

(7 %). Sairastuneiden iän mediaani oli 61 vuotta (vaihteluväli, 17–87 vuotta), ja heistä 71 % oli miehiä. Sairastuneista 36 %:lla oli elimistön puolustuskykyä heikentävä perussairaus ja 31 % tupakoi. Kaksi sairastuneista menehtyi tautiin (5 %).

Puolet sairastuneista oli saanut tartunnan ulkomaanmatkalla ja puolet kotimaassa. Yleisimpiä matkustusmaita olivat Thaimaa (5), Italia (3), Espanja (2) ja Kroatia (2). Muita maita olivat Kreikka, Portugali, Tšekki, Turkki, Unkari ja Kiina. Yksi tapauksista liittyi syksyllä 2016 alkaneeseen Dubaissa matkanneiden epidemiaan, jossa sairastuneita eurooppalaisia on tähän mennessä todettu yli 70. He olivat majoittuneet eri puolilla Dubaita, eikä yksittäistä, kaikkia tapauksia yhdistävää tartunnanlähdetä ole toistaiseksi tunnistettu (19).

Suomessa 21:n keuhkokuumeeseen sairastuneen potilaan tartunnanlähteitä selvitettiin tarkemmin ottamalla ympäristönäytteitä. Neljässä tapauksessa potilaan tartunnanlähteeksi varmistui koti tai lähiympäristö (koti, mökki,

nurmikkomulta), yksi potilas sai tartunnan sairaalan vesijärjestelmästä (TAULUKKO 4). Kaksi potilasta sairastui samassa kiinteistössä. Kuiden muun sairastuneen todennäköinen tartunnanlähde oli koti. Kahdeksan potilaan kotoa, työpaikalta tai sairaalasta otetuista näytteistä legionelloja ei havaittu, ja heistä kolme oli myös matkustanut.

Keväällä 2017 Lapissa hotellissa yöpyneitä henkilöitä sairastui kuumetautiin: kolmen taudinkuva sopi keuhkokuumeeseen ja neljän Pontiac-kuumeeseen. Kaikki sairastuneet olivat oleskelleet huoneistossa, jossa oli poreamme. Sairastuneiden legionellainfektio ei varmistunut, sillä yhden potilaan legionellavasta-ainepitoisuuden lisääntyminen oli vain vähäistä ja toisen vasta-ainepitoisuus oli jo lähtötilanteessa suurentunut. Vesinäytteissä todettiin kuitenkin runsaasti legionelloja muun muassa poreammeesta (*L. pneumophila* -seroryhmä 6, 1 200 000 pesäkkiä muodostavaa yksikköä/litra).

TAULUKKO 4. Vuosien 2014–2016 kotimaiset legionelloositapaukset ja tartunnanlähteet, joista tutkittu vesi- ja ympäristönäytteitä.

Sukupuoli ja ikä (v)	Riskitekijät	Diagnoosin varmistus	Kodin vesinäytteet	Muut vesi- ja ympäristönäytteet	Kommentti
Mies, 49	Hyvänlaatuisen kasvain ja glukokortikoidilääkitys, tupakointi	Viljely: L. p. 1 Serologia	Lämmin vesi (52–60 °C): L.p. 1 (530 000 pmy/l) Poreamme: L.p. 1 (45 pmy/l)	Sairaalan vesi: L. p. 5	Potilaan ja kodin veden kannat samanlaisia (WGS:ssä 100 %), sairaalan erilaisia
Nainen, 55	Astma, tupakointi	Virtsan antigeenitesti	Lämmin vesi (50–52 °C): L. p. 1 (1 500 pmy/l)		Potilaan virtsan antigeeni- löydös positiivinen (L. p. 1) ja kodin vedessä samaa sero- ryhmää
Nainen, 60	Astma, reuma, tupakointi	Virtsan antigeenitesti	Lämmin vesi (52–54 °C): L. p. 1 (22 000–45 000 pmy/l), myös kylmässä vedessä legionelloja		Potilaan virtsan antigeeni- löydös positiivinen (L. p. 1) ja kodin vedessä samaa sero- ryhmää
Nainen, 66	Syöpä ja sen hoidot	Virtsan antigeenitesti	Keittion kylmä vesi (30 °C): L. p. 1 (230 000 pmy/l), myös muualla kerrostalossa legio- nelloja	Sairaalan ja hotellin vesi: ei legionelloja	Potilaan virtsan antigeeni- löydös positiivinen (L. p. 1) ja kodin vedessä samaa sero- ryhmää
Nainen, 63	Ei	Virtsan antigeenitesti	Lämmin vesi (50 °C): L. p. 1 (15 000 pmy/l), muita legio- nelloja (176 000 pmy/l), myös kylmässä vedessä legionelloja		Potilaan virtsan antigeeni- löydös positiivinen (L. p. 1) ja kodin vedessä samaa sero- ryhmää
Mies, 54	Tupakointi	Virtsan antigeenitesti	Ei legionelloja	Muun asuinpaikan kylmä vesi: L. p. 1 (180 pmy/l), muita legionelloja (230 000 pmy/l)	Potilaan virtsan antigeeni- löydös positiivinen (L. p. 1) ja asuinpaikan vedessä samaa seroryhmää
Nainen, 59	Immuunivajavuus	Viljely ja PCR: <i>L. anisa</i>	Ei tutkittu	Mökin kylmä vesi (15 °C): <i>L. anisa</i> (18 000 pmy/l) ja lämmin vesi (40 °C): <i>L. anisa</i> (5 500 pmy/l) Sairaalan vesi: ei legionelloja	Potilaan ja mökin veden kannat samanlaisia (WGS:ssä 6 alleelin ero, 6/2 859)
Mies, 87	Ei	Viljely: L. p. 1 Virtsan antigeenitesti	Kostutin: L. p. 1 (3 300 000 pmy/l) Taloystiön suihku (56 °C): L. p. 1 (500 pmy/l)	Ei muita kohteita	Potilaan ja kostuttimen kannat samanlaisia (WGS:ssä 100 %)
Mies, 75	Systeeminen sidekudossairaus	Viljely: <i>L. longbeacheae</i>	Ei legionelloja	Painepesuri: ei legio- nelloja Puutarhamulta: <i>L. longbeacheae</i> (1 000 000 pmy/g) ja <i>L. bozemanii</i> (1 000 000 pmy/g)	Potilaan ja mullan kannat samankaltaisia (WGS:ssä 298 alleelin ero, 298/3 100)
Mies, 70	Tupakointi	Viljely: L. p. 5 PCR	Ei tutkittu	Sairaalan vesi: L. p. 5 (510–1 000 pmy/l) ja L. p. 6 (410– 15 000 pmy/l), myös muita legionelloja	Potilaan ja suihkuveden kannat samanlaisia (WGS:ssä 6 alleelin ero, 6/1 443)
Mies, 56	Hematologin syöpä	Virtsan antigeenitesti	Suihkun lämmin vesi (53– 55 °C) ja kylmä vesi: L. p. 1 (2 000 pmy/l)	Sairaalan vesi: ei legionelloja	Potilaan virtsan antigeeni- löydös positiivinen (L. p. 1) ja asuinpaikan vedessä samaa seroryhmää

WGS = koko genomin sekvensointi, L. p. 1, 5 ja 6 = *Legionella pneumophila* -seroryhmät 1, 5 ja 6, pmy/l = pesäkkeitä muodostavia yksiköitä litraa kohden

Ympäristön legionellariskien torjunta

Vaikka legionellojen pääsyä vesijärjestelmiin on vaikeaa estää ja niiden täydellinen häätäminen sieltä vaikeaa, legionellapitoisuuksia pienentämällä infektoriskiä voidaan vähentää merkittävästi (20). Torjunnan kulmakiviä ovat vesijärjestelmien säännöllinen käyttö, huolto ja puhdistus sekä käyttämättömien putkiston osien poisto ja oikeat lämpötilat. Legionellat eivät pääse merkittävästi lisääntymään, kun lämmin käyttövesi on kaikkialla vesijärjestelmässä vähintään 50–55 °C:n, mieluummin 55–65 °C:n lämpöistä, kun kylmän veden lämpötila on korkeintaan 20 °C tai kun vapaan kloorin pitoisuus allasvesissä on 0,3–1,2 mg/l. Legionellojen torjumiseen on lisäksi käytetty muun muassa suodattimia, veden ”sokkikloorausta” (1–30 mg/l), UV-säteilyä ja hopea-kupari-ioneja tuottavaa laitteistoa.

Vesijohtoveden käyttöä riskipotilaiden ja vakavasti sairaiden hoitotoimenpiteissä tulisi välttää, samoin käyttöä hengitystieimuhuutteena ja lääkeainesumuttimissa. Myös hammashoitokoneet, joissa veden vaihtuvuus on hyvin pieni, ovat alttiita legionellakasvulle ja saattavat tarvita erillistä desinfiointia.

Jäähdytys- ja prosessivesijärjestelmien legionellariskiä torjutaan biosideilla ja vähentämällä aerosolinmuodostusta teknisillä ratkaisuin. Pore-, suihku- ja koristealtaiden sekä sumutuslaitteiden ylläpitoon tulisi kiinnittää erityistä huomiota ja niiden tarpeellisuutta harkita. Jätevedenpuhdistamoilla legionellapitoisuus voi allasvedessä ja

TAULUKKO 5. Potilaat, joiden osalta legionelloosin mahdollisuus on syytä muistaa.

Potilaat, joiden yhteiskuntalähtöiseen keuhkokuumeeseen tavanomainen mikrobilääke (penisilliini tai kefalosporiini) ei tehoa

Potilaat, joilla on vakava keuhkokuume, erityisesti jos tehohoito tarpeen

Immuunipuutteinen keuhkokuumeipotilas

Potilaat, jotka ovat matkustaneet sairastumistaan edeltävien 10 vrk:n kuluessa

Potilaat, joilla on hoitoon liittyvä keuhkokuume (sairaalat tai pitkäaikaishoitolaitokset)

lietteessä olla hyvin suuri, ja pitoisuutta on hankalaa pienentää häiritsemättä mikrobien avulla tapahtuvaa jäteveden puhdistamista. Tällöin taruntoja ehkäistään hengityksensuojaimilla.

Lopuksi

Kotimaisten legionelloositapausten havaitsemiseen ja hoitoon tarvitaan valppautta ja ymmärrystä siitä, että legionelloosit eivät liity vain matkailuun, vaan ne voivat liittyä myös sairaala- ja laitoshoitoon, työntekoon ja tavalliseen kodin arkeen. Kliinistä työtä tekevien on hyvä muistaa legionelloosin mahdollisuus vaikean keuhkokuumeen diagnostiikassa, kun potilaalla on perussairauksia (**TAULUKKO 5**). Virtsan anti-geenitesti ja hengitystie-eritteiden legionellaviljely yhdessä ovat paras menetelmä legionelloosin diagnosoimiseksi. Viljely mahdollistaa legionellakantojen vertailun, ja ympäristönäytteitä tutkimalla voidaan selvittää tartunnanlähde ja ehkäistä uusia sairastumisia. ■

* * *

Kiitämme HUSLABin Anne Jääskeläistä ja Satu Kurkelaa sekä muita paikallisia ja alueellisia toimijoita yhteistyöstä.

SUMMARY

Legionella – do we remember it as a cause of pneumonia?

Legionella, most often *Legionella pneumophila* serogroup 1, can cause pneumonia (i.e., Legionnaires' disease), Pontiac fever or sometimes extrapulmonary infections. About 20 cases of Legionnaires' disease are annually reported in Finland and almost every year a couple of patients die from it. The disease is very likely underdiagnosed. *Legionella* is transmitted via inhalation of aerosolized water containing *Legionella*. *Legionella* is found naturally in freshwater environments. It can become a health concern when it grows and spreads in human-made water systems. Keeping *Legionella* out of water systems in buildings and minimizing its growth is the key to preventing infection. Rapid identification of those who get ill and timely reporting are important to correct focusing of antimicrobial treatment, detecting clusters quickly and preventing further cases.

KIRJALLISUUTTA

1. Phin N, Parry-Ford F, Harrison T, ym. Epidemiology and clinical management of Legionnaires' disease. *Lancet Infect Dis* 2014;14:1011–21.
2. Cunha BA, Burillo A, Bouza E. Legionnaires' disease. *Lancet* 2016;387:376–85.
3. Beauté J. Legionnaires' disease in Europe, 2011 to 2015. *Euro Surveill* 2017;22. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.27.30566.
4. Tartuntatautirekisterin vuosiraportit ja tilastotietokanta. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. www.thl.fi/ttr/.
5. Brown CM, Nuorti JP, Breiman RF, ym. A community outbreak of Legionnaires' disease linked with hospital cooling towers: an epidemiologic method to calculate dose of exposure. *Int J Epidemiol* 1999;28:353–9.
6. Edelstein PH, Craig RR. Legionnaires' disease and Pontiac fever. Kirjassa: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, toim. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone 2015, s. 2633–44.
7. Kusnetsov J, Neuvonen LK, Korpio T, ym. Two Legionnaires' disease cases associated with industrial waste water treatment plants: a case report. *BMC Infect Dis* 2010;10:343.
8. Mentula S, Pentikäinen J, Perola O, Ruotsalainen E. Case report: Legionella longbeachae infection in a persistent hand wound after gardening accident. *JMM Case Reports* 2014;1. DOI: 10.1099/jmmcr.0.004374.
9. Den Boer JW, Yzerman EPF, Schellekens J, ym. A large outbreak of Legionnaires' disease at a Flower Show, the Netherlands, 1999. *Emerg Infect Dis* 2002;8:37–43.
10. García-Fulgueiras A, Navarro C, Fenoll D, ym. Legionnaires' disease outbreak in Murcia, Spain. *Emerg Infect Dis* 2003;9: 915–21.
11. Telford D, Partridge S, Cumming I, ym. The legionnaires' outbreak in Barrow-in-Furness, summer 2002. *J Epidemiol Community Health* 2006;60:464–6.
12. Nguyen TM, Ilef D, Jarraud S, ym. A community-wide outbreak of legionnaires disease linked to industrial cooling towers – how far can contaminated aerosols spread? *J Infect Dis* 2006;193:102–11.
13. Nygård K, Werner-Johansen Ø, Rønsen S, ym. An outbreak of Legionnaires disease caused by long-distance spread from an industrial air scrubber in Sarpsborg, Norway. *Clin Infect Dis* 2008;46:61–9.
14. Essig A, von Baum H, Gonser T, ym. Microbiological diagnosis and molecular typing of Legionella strains during an outbreak of legionellosis in Southern Germany. *Int J Med Microbiol* 2016;306:109–14.
15. Maisa A, Brockmann A, Renken F, ym. Epidemiological investigation and case-control study: a Legionnaires' disease outbreak associated with cooling towers in Warstein, Germany, August–September 2013. *Euro Surveill* 2015;20. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.46.30064>.
16. Shivaji T, Sousa Pinto C, San-Bento A, ym. A large community outbreak of Legionnaires disease in Vila Franca de Xira, Portugal, October to November 2014. *Euro Surveill* 2014;19:20991.
17. Perola O, Kauppinen J, Kusnetsov J, ym. Nosocomial Legionella pneumophila serogroup 5 outbreak associated with persistent colonization of a hospital water system. *APMIS* 2002;110:863–8.
18. Perola O, Kauppinen J, Kusnetsov J, ym. Persistent Legionella pneumophila colonization of a hospital water supply: efficacy of control methods and a molecular epidemiological analysis. *APMIS* 2005;113:45–53.
19. Dabrera G, Brandsema P, Lofdahl M, ym. Increase in Legionnaires' disease cases associated with travel to Dubai among travellers from the United Kingdom, Sweden and the Netherlands, October 2016 to end August 2017. *Euro Surveill* 2017;22:pii=30618.
20. Bartram J, Chartier Y, Lee JV, ym, toim. Legionella and the prevention of legionellosis. Geneva: World Health Organization 2007.

OUTI LYYTIKÄINEN, dosentti, infektiosairauksien erikoislääkäri, tutkimusprofessori

SARI JAAKOLA, terveydenhoitaja

JAANA KUSNETSOV, erikoistutkija

PIA RÄSÄNEN, tutkija

PIIA AIRAKSINEN, tutkija

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL), terveysturvallisuus-osasto

EEVA RUOTSALAINEN, LT, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri, apulaisylilääkäri
HYKS Tulehduskeskus, epidemiologinen yksikkö

JARI J. HIRVONEN, sairaalamikrobiologi

RISTO VUENTO, dosentti, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, ylilääkäri

Fimlab Laboratoriot Oy

SILJA MENTULA, erikoistutkija

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL), terveysturvallisuus-osasto

SIDONNAISUUDET

Outi Lyytikäinen: Ei sidonnaisuuksia

Sari Jaakola: Ei sidonnaisuuksia

Jaana Kusnetsov: Apuraha (STM, Suomen Akatemia), luento-/asiantuntijapalkkio (KYS, THL, tutkimusrahoitus, yhteisrahoitteinen projekti), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (ECDC, European Legionnaires' Disease Surveillance Network)

Pia Räsänen: Apuraha (STM, Suomen Akatemia), luento-/asiantuntijapalkkio (Vesilaitos yhdistys, KYS ja THL:n yhteisrahoitteinen projekti), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (ECDC)

Piia Airaksinen: Apuraha (STM, Suomen Akatemia)

Eeva Ruotsalainen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (MSD, Pfizer)

Jari Hirvonen: Ei sidonnaisuuksia

Risto Vuento: Luento-/asiantuntijapalkkio (Pfizer, MSD)

Silja Mentula: Luento-/asiantuntijapalkkio (Filha ry)

Sanna Toppila-Salmi, Heikki Rihkanen, Mika Mäkelä ja Tuomas Klockars

Lapsen rinosinuiitti

Rinosinuiitti on nenän ja sivuonteloiden äkillinen tai krooninen tulehduksellinen sairaus. Lapsilla viruksen aiheuttama äkillinen ylähengitystietulehdus ja siihen liittyvä äkillinen virusperäinen rinosinuiitti ovat yleisiä. Niihin riittää oireenmukainen hoito. Äkillinen bakteerin aiheuttama rinosinuiitti ja krooninen rinosinuiitti ovat lapsilla harvinaisia. Niille altistavia tekijöitä ovat muun muassa altistuminen tupakansavulle, astma, immuunipuolustuksen häiriö ja rakenteelliset tekijät. Rinosinuiitti todetaan esitietojen ja kliinisen tutkimuksen avulla. Kuvantamista ei suositella. Äkillistä bakteerin aiheuttamaa rinosinuiittia ja kroonista rinosinuiittia hoidetaan muun muassa mikrobilääkkeillä, nenään annosteltavalla glukokortikoidisumutteella ja tukihoidolla, kuten nenään annosteltavilla dekonjestanteilla ja nenän suolavesihuuhtelulla. Kitarisan leikkauksen hyödyllisyydestä kroonisen rinosinuiitin ja toistuvien äkillisten rinosinuiittien hoitona on jonkin verran tutkimusnäyttöä. Lapsen rinosinuiitti voi edetä ja komplisoitua nopeasti. Vaikea rinosinuiitti hoidetaan erikoissairaanhoidossa muun muassa lavaation, leikkauksen tai tehostetun lääkehoidon avulla.

Nenän sivuonteloista poskiontelot, otsaontelot ja etummaisat seualokerot avautuvat kesikäytävään keskikuorikon alle ja muodostavat rinosinuiitin syntymekanismien kannalta tärkeän rakenteellisen ja toiminnallisen ostiomeetaalisen yksikön. Takimmaisat seualokerot ja kitaluun ontelot avautuvat yläkuorikon alle. Seualokerot ja poskiontelot ovat jo vastasyntyneellä, otsa- ja kitaontelot kehittyvät vasta syntymän jälkeen. Sivuontelot muotoutuvat lapsen kasvaessa. Lasten seualokerot ja poskiontelot saavuttavat lopullisen kokonsa 12–13 vuoden iässä, minkä jälkeen niitä voidaan periaatteessa hoitaa ja tutkia kuten aikuistenkin. Otsaonteloiden laajeneminen jatkuu pituuskasvun päättymiseen saakka (1,2). Sivuonteloiden merkitystä ei täysin tunneta.

Rinosinuiitilla tarkoitetaan nenän ja sivuonteloiden äkillistä tai kroonista tulehduksellista sairautta. Rinosinuiitti-termin rinnalla käytetään myös sivuontelotulehdus-nimitystä. Lapsen äkillinen virusperäinen ylähengitystietulehdus ja siihen liittyvä rinosinuiitti ovat hyvin yleisiä. Ne paranevat ilman lääkehoitoa. Bakteerin aiheuttama äkillinen rinosinuiitti tai krooninen tulehdus ovat lapsuusiässä harvinaisia. Kliinikon olisi hyvä osata tunnistaa ja hoitaa nämä harvinaisemmat rinosinuiittimuodot.

Äkillinen viruksen aiheuttama ylähengitystietulehdus

Äkillinen viruksen aiheuttama ylähengitystietulehdus eli flunssa on lasten yleisin sairaus. Sen oireet kestävät yleensä alle 10 vrk:n ajan. Flunssaa aiheuttavia viruslajeja tunnetaan yli 200, joista tavallisin on rinovirus. Yhden ja kolmen ikävuoden välillä lapsilla esiintyy vuosittain keskimäärin noin 3–8 virusperäistä ylähengitystietulehdusta, murrosikäisillä ja aikuisilla 2–4 (3). Toistuvat flunssat altistavat äkillisen ja kroonisen rinosinuiitin syntymiselle ja voivat pahentaa lapsen kroonista rinosinuiittia (3,4). Altistuminen tupakansavulle on äkillisen rinosinuiitin riskitekijä (4–6).

Äkillinen rinosinuiitti

Sekä virus- että bakteeriperäinen rinosinuiitti aiheuttaa lapselle vähintään kaksi seuraavista oireista: nenäerite, tukkoisuus ja sekä päivällä että yöllä esiintyvä yskä (4,7). Viruksen aiheuttamalle tulehdukselle on tyypillistä 24–48 tunnin kuumeinen vaihe, jota seuraavat voimistuvat ylähengitystieoireet, nenäeritteen paksuuntuminen ja nenän tukkoisuus. Oireet helpottavat vähitellen 10–14 vrk:n kuluessa (7).

Toistuvassa äkillisessä rinosinuiitissa esiintyy välillä oireettomia jaksoja (4).

Arviolta 2–13 % akuuteista virusperäisistä tulehduksista kehittyy bakteerin aiheuttamaksi rinosinuiitiksi (3,8). Sen todennäköisyys lisääntyy iän myötä. Esiintyvyys 0–4-vuotiailla on 2/1 000, 5–14-vuotiailla 5/1 000 ja 12–17-vuotiailla 18/1 000 (4,9). Tyypilliset aiheuttajabakteerit ovat *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ja anaerobit (10).

Bakteerin aiheuttaman lapsen rinosinuiitin diagnosointi perustuu oireisiin ja kliiniseen tutkimukseen. Sitä on syytä epäillä, jos taudinkuva on voimistuva tai voimakasoireinen ja lapsella esiintyy vähintään kolme seuraavista oireista tai löydöksistä: limainen, värillinen tai märkäinen erite, paikallinen kipu (usein toispuolisesti pahempi), yli 38 °C:n kuume, suurentunut CRP-arvo tai lasko tai yli 10 vrk kestävät oireet (4,7) (**KUVA 1**). Rinosinuiitille tyypillisiä löydöksiä ovat nenän limakalvoturvotus, värillinen tai märkäinen erite ja nielun takaseinämää pitkin valuva limavana (4).

Nenäeritteen bakteeriviljely ei kuulu lasten rinosinuiitin ensilinjan diagnostiikkaan, koska patogeenisten bakteerien (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) kantajuus on lapsilla yleistä (9). Jos ensimmäinen mikrobi-lääkekuuri ei tehoa tai bakteerin aiheuttaman rinosinuiitin epäillään uusiutuvan 4 kuukauden kuluessa, voi nenän tai nenänielun bakteeriviljelystä olla hyötyä lääkkeen valinnassa ja taudinaiheuttajan dokumentoinnissa. Lapsilla nenän ja sivuonteloiden kuvantamislöydöksiä esiintyy usein pelkän virusperäisen hengitystietulehduksen aikana tai jopa silloin, kun hengitystietulehdusta ei ole (11,12). Sivuonteloiden röntgenkuva aiheuttaa tämän vuoksi tarpeettoman säderasituksen, eikä sitä suositella (9,13). Kaikukuvauksen käytöstä lasten rinosinuiitin diagnostiikassa on vähän tutkittua tietoa, mutta todennäköisesti sitä koskevat samat erotusdiagnostiset ongelmat kuin muutakin kuvantamista.

Mikäli epäillään bakteerin aiheuttamaa äkillistä märkäistä rinosinuiittia, on mikrobi-lääkitys perusteltu. Ensimmäisenä lääkkeenä käytetään amoksisilliiniä (40 mg/kg/vrk) tai amoksisilliini-klavulaanihappoa. Toissijaisia vaihtoehtoja

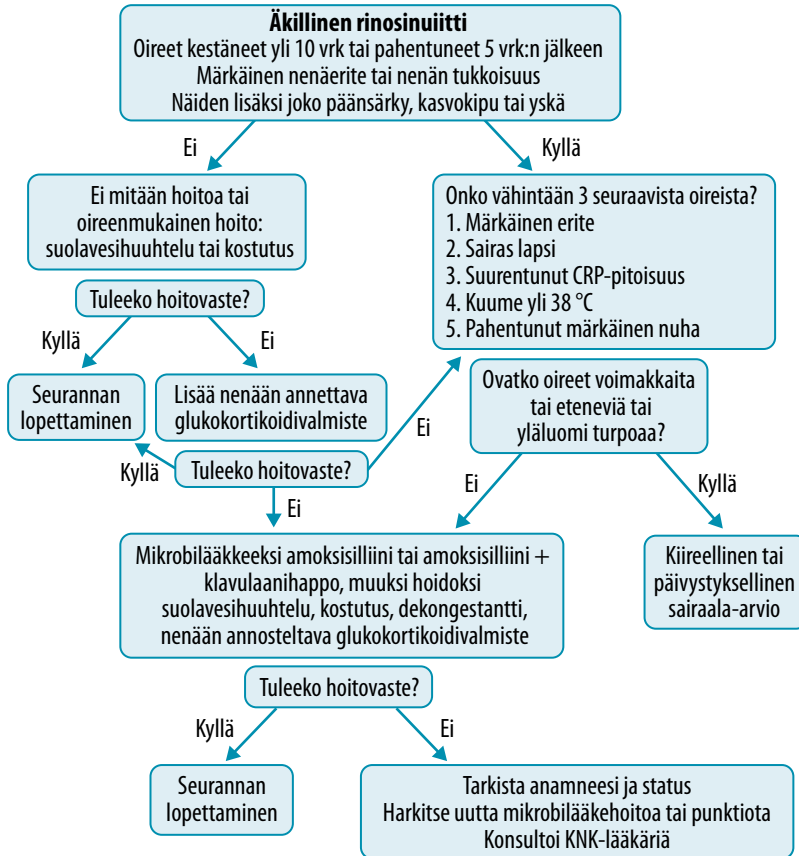
ovat kefaklori, kefuroksiimiaksetiili, sulfa-trimetopriimi tai yli kahdeksanvuotiaille myös doksisyksiini (4,7,9). Satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset ja meta-analyysit osoittavat, että mikrobi-lääkitys on yhteydessä vähäiseen mutta tilastollisesti merkitsevään oireiden paranemiseen viikon–kahden kuluessa (4,14–16).

Riippumatta äkillisen rinosinuiitin etiologiasta voidaan hoitona käyttää glukokortikoidinena-sumutetta, limakalvoja supistavia nenän paikallisvalmisteita ja nenän suolavesihuuhte-luita (4,9). Nenään annettava glukokortikoidi-valmiste suuriannoksisena yksilääkehoitona tai yhdistettynä mikrobi-lääkkeeseen saattaa vähentää ainakin yli 13-vuotiaiden oireita jonkin verran tehokkaammin kuin pelkkä mikrobi-lääke (4,17–20). Keittosuolatipat ja -huuhtelut ovat oireenmukaisia hoitokeinoja flunssaiselle lapselle ja helpottavat tukkoisuutta ja nenähengitystä (21). Limakalvoja supistavia nenäsumutteita tulisi käyttää korkeintaan 10 vrk:n ajan, eikä niiden tehosta ole varmaa osoitusta. Antihista-miini-pseudoefedriinivalmisteet soveltuvat 12 vuotta täyttäneiden käytettäväksi korkeintaan 10 vrk:n ajan ja saattavat helpottaa tukkoisuutta, vaikka ei olekaan tutkimustietoa, joka osoittaisi niiden nopeuttavan paranemista (18,19).

Krooninen rinosinuiitti

Lapsen kroonisella rinosinuiitilla tarkoitetaan vähintään 12 viikkoa jatkunutta nenä- ja sivuonteloiden tulehdusta (4). Diagnoosi edellyttää vähintään kahta seuraavista oireista: nenän tukkoisuus tai nenäerite, kasvojen kipu, paineen tunne tai yskä (4) (**KUVA 2**). Oireista vähintään yhden on oltava tukkoisuus tai nenäerite (4). Diagnoosi perustuu oireisiin ja löydöksiin. Löydöksiä ovat märkäinen erite ja limakalvoturvotus etenkin keskikäytävässä.

Lapsen krooninen rinosinuiitti on moniteki-jäinen sairaus, jonka esiintyvyyden arviointia haittaa luotettavien ja turvallisten diagnostisten menetelmien puuttuminen. Pienten lasten kroonisesta rinosinuiitista on hyvin vähän tutkimuksia, minkä vuoksi katsauksemme kuvaa parhaiten nuorten tai nuorten aikuisten tautia. Ruotsalaisessa syntymäkohorttitutkimuksessa 16-vuotiaiden kroonisen rinosinuiitin esiinty-



KUVA 1. Äkillisen rinosiniitin hoidon porrastus (4). Pienten lasten äkillisestä märkäisestä rinosiniitista on hyvin vähän tutkimustietoa, minkä vuoksi suositus on sovellettavissa lähinnä kouluikäisiin lapsiin tai nuoriin.

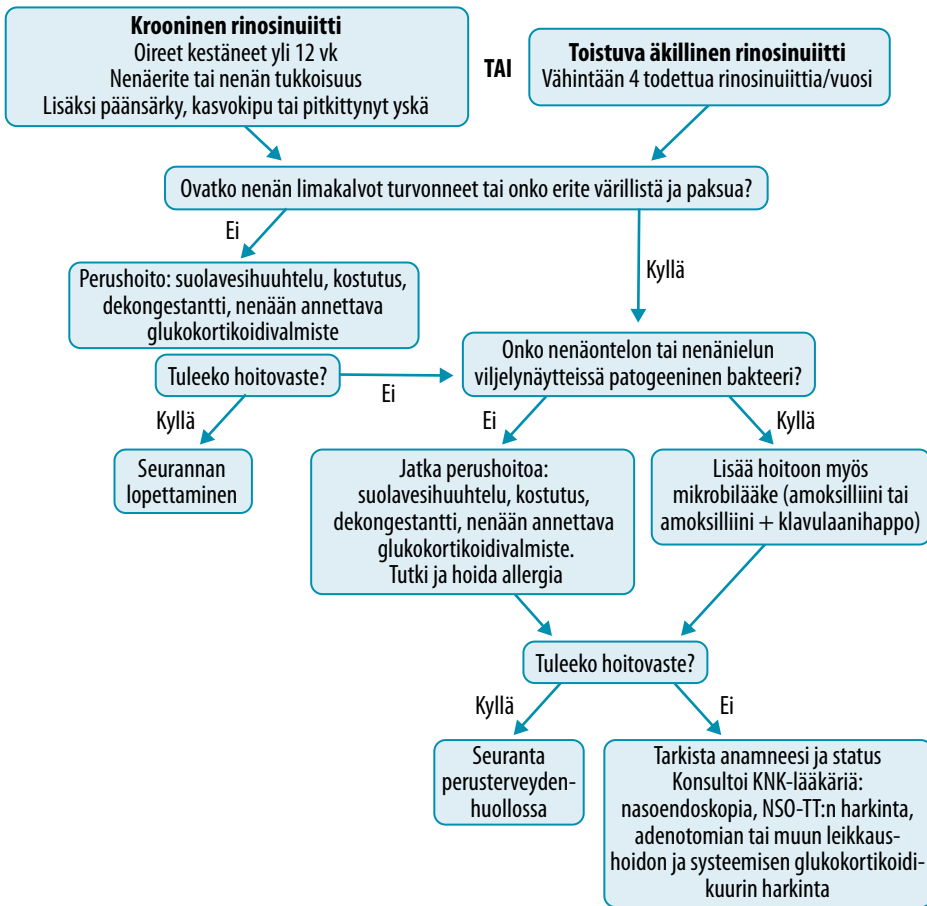
vytydeksi arvioitiin 0,3–1 % ja taudin osoitettiin huonontavan elämänlaatua merkittävästi (22). Perimä vaikuttaisi olevan merkittävä riskitekijä, sillä potilaiden sisarustenkin kroonisen rinosiniitin riski on suurentunut (23). Natriumkanavien säätelyyn osallistuvan *KCNMA1*-geenin polymorfismin ja lasten kroonisen rinosiniitin välillä on todettu yhteys (24).

Krooninen rinosiniitti on yhteydessä muun muassa allergeeneille herkistymiseen ja seerumin kolekalseroli- eli D_3 -vitamiinipitoisuuden pienenemiseen (3,25,26). Kroonista rinosiniittia sairastavilla lapsilla on havaittu esiintyvän usein sivuontelotulehduksen rakenteellisia poikkeavuuksia, kuten lokeroituneita tai poikkeavan muotoisia kuorikoita, toistuvan tai kroonisen sivuontelotulehduksen yhteydessä (4,27,28). Tietoa siitä, altistavatko nämä rinosiniitille, ei ole.

Lapsen kroonisen rinosiniitin polypoottinen alamuoto on erittäin harvinainen. Lapsen

kroonista rinosiniittia tai sen polypoottista alamuotoa saattaa esiintyä harvinaisten yleissairauksien, kuten värekarvojen synnynnäisen toimintahäiriön, kystisen fibroosin tai primaarisen immuunipuutoksen yhteydessä. Kystistä fibroosia sairastavilla lapsilla kroonisen rinosiniitin esiintyvyys on 20–100 %, ja näistä 7–48 % on polypoottista alamuotoa (29–31). Kystisen fibroosin lisäksi agammaglobulinemian tai muun primaarisen immuunipuutoksen, esimerkiksi yleisen vaihtelevan immuunipuutoksen (CVID), on havaittu liittyvän tietokonetomografiassa todettuihin limakalvonpaksuuntumalöydöksiin (4,32). Toistuva bakteerin aiheuttama rinosiniitti saattaa olla ensimmäinen immuunipuutoksen merkki (28).

Lapsen kroonisen rinosiniitin hoidosta on vain vähän näyttöön perustuvaa tietoa. Nenään annettavan glukokortikoidivalmisteen teho ja turvallisuus on lasten osalta osoitettu



KUVA 2. Kroonisen tai toistuvan äkillisen rinosinuiitin hoidon porrastus (4). Pienten lasten kroonisesta tai toistuvasta äkillisestä rinosinuiitista on hyvin vähän tutkimustietoa, minkä vuoksi suositus on sovellettavissa lähinnä kouluikäisiin lapsiin tai nuoriin. NSO-TT = nenän ja sivuonteloiden tietokonetomografia

ainoastaan allergista nuhaa sairastavassa väestössä (33–35). Meta-analyysin perusteella nenäglukokortikoidi ei aiheuta glaukoomaa tai muita silmäriskejä (36). Keskvaikeaa tai vaikeaa kroonista rinosinuiittia sairastavaa lasta tai säännöllisesti nenään annettavaa glukokortikoidia käyttävää lapsipotilasta on hyvä seurata säännöllisesti. Mikäli lapsi käyttää esimerkiksi astman vuoksi säännöllisesti glukokortikoidilääkitystä, on nenäglukokortikoidiannos pidettävä mahdollisimman pienenä ja lääke pyrittävä antamaan jaksoittaisesti.

Perheelle on hyvä antaa kirjalliset ja suulliset ohjeet pahenemisvaiheiden hoidosta, kuten nenäglukokortikoidiannoksen kaksinkertaistamisesta. Pahenemisvaiheiden hoidoksi voi-

daan lisäksi ohjeistaa käyttämään limakalvojen turvotusta supistavaa suihketta korkeintaan 10 vrk:n ajan, suolavesihuuhteluja sekä allergikoille myös antihistamiinitabletteja. Nenään annettavan valmisteen ja suolavesihuuhtelun käyttöä voidaan alkaa harjoitella leikki-ikästä alkaen. Huoltajalle annetaan ohjeeksi seurata valmisteen säännöllistä ja oikeaoppista käyttöä. Tutkimustieto nenään annettavan mikrobilääkkeen hyödystä on puutteellista (4).

Pitkäkestoisen atsitromysiinin, klaritromysiinin ja roksitromysiinin on osoitettu olevan suhteellisen tehokkaita ja turvallisia kystistä fibroosia sairastavien lasten kroonisen rinosinuiitin hoidossa (4). Muiden lasten osalta pitkien mikrobilääkekuurien tehosta on vain vähän

tutkittua tietoa. Pitkään kestävä mikroöbilääkehoidon aikana suositellaan seuraamaan nenän limanäytteistä resistenttien bakteerikantojen kehittymistä sekä huomioimaan muut haittavaikutukset, esimerkiksi vaikutukset suoliston mikrobiomiin.

Äkillinen ja krooninen rinosinuiitti erikoissairaanhoidossa

Sekä äkillinen että krooninen rinosinuiitti hoidetaan erikoissairaanhoidossa taudin vaikeuden mukaan. Mikäli epäillään lapsen akuutin bakteeritaudin komplisoitumista tai kroonisen rinosinuiitin hoitotasapaino on huono, kuvanetaan sivuontelot käyttämällä pieniannoksista tietokonetomografiaa (esimerkiksi kartiokeila-TT) tai magneettikuvausta. Systeemistä mikroöbilääkehoitoa käytetään, jos rinosinuiitti on märkäinen tai komplisoitunut, esimerkiksi silmäkuopan selluliitti tai paise. Jälkimmäinen tarvitsee joskus kiireellisen kirurgisen avauksen (ks. kappale Kiireellinen erikoissairaanhoido).

Systeeminen glukokortikoidilääkitys. Vaikean tai etenevän yleisoireisen rinosinuiitin hoidoksi voidaan erikoissairaanhoidossa harkita systeemistä glukokortikoidikuuria. Tutkimusnäyttö tehosta ja haitoista on vähäinen. Systeemisestä glukokortikoidilääkityksestä on vain yksi lumekontrolloitu etenevä 45 potilaan tutkimus, jossa potilaiden keski-ikä oli kahdeksan vuotta. Siinä havaittiin, että mikroöbilääkehoitoon yhdistettyä glukokortikoiditablettihoitoa saaneen ryhmän potilaiden oireet ja TT-löydökset paranivat tilastollisesti merkitsevästi enemmän (37).

Tutkimustuloksen kliinisen merkityksen arviointia haittaavat muun muassa bakteeriviljelytuloksien puuttuminen, lyhyt seuranta-aika (30 vrk) ja haittavaikutusten seurannan puute (näytön aste 1 b).

Muiden lastensairauksien hoidosta on raportoitu pitkäaikaisten tai toistuvien systeemisten glukokortikoidikuurien haittavaikutuksia, kuten painonnousua, Cushingin oireyhtymän oireita muistuttavia piirteitä, kasvun hidastumista ja infektiolttiutta. Siksi glukokortikoidien käyttö tulee rajata vain tarkoin punnittuihin indikaatioihin (38). Lasten astmaan liittyvien

Ydinasiat

- ▶ Vain harva lapsen äkillinen ylähengitystietulehdus etenee äkilliseksi märkäiseksi tai krooniseksi rinosinuiitiksi.
- ▶ Siluonteloiden röntgenkuvausta ei suositella rinosinuiitin rutiinidiagnostiikkaan.
- ▶ Bakteerin aiheuttaman rinosinuiitin erotusdiagnostiikka perustuu oireisiin ja löydöksiin eli pahenevaan nenän tukkoisuuteen, eritteeseen ja yskään.
- ▶ Bakteerin aiheuttama äkillinen märkäinen rinosinuiitti hoidetaan mikroöbilääkekuurilla ja limakalvojen paikallishoidolla.
- ▶ Tutkimusnäyttö lasten kroonisen rinosinuiitin hoidosta on vähäistä.

tutkimusten perusteella yksittäinen lyhytkestoinen, 3–5 vrk:n systeeminen glukokortikoidikuuri on suhteellisen turvallinen muuhun hoitoon reagoimattoman kroonisen rinosinuiitin hoitona (39,40).

Leikkaushoido. Kitarisan leikkaushoidon hyödyllisyydestä kroonisen rinosinuiitin ja toistuvien äkillisten rinosinuiittien hoitona keskustellaan. Tutkimuksia haittaa se, että kitarisatulehduksen ja rinosinuiitin erotusdiagnostiikka on vaativaa ja diagnoosit jossain määrin subjektiivisia. Kitarisan patogeenisen bakteerikasvun ja biofilmin muodostumisen on todettu liittyvän radiologisesti varmennettuun krooniseen rinosinuiittiin, mutta kitarisan koko ei sen sijaan ollut yhteydessä sivuontelotulehduksiin (41). On saatu viitteitä siitä, että kitarisan poistoleikkauksella voidaan vaikuttaa lapsen toistuvaan bakteerin aiheuttamaan tai krooniseen rinosinuiittiin. Poistoleikkausta suositellaankin yleisesti ensisijaiseksi hoitomuodoksi lapsille ennen varsinaisia sivuonteloleikkauksia, ja arviolta 70–80 % potilaista saa apua oireisiinsa (41). Poistoleikkaus vaikuttaisi tehoavan huomommin nuoriin lapsiin ja astmaatikoihin (8,42).

Mikäli krooninen rinosinuiitti oireilee hyvästä lääkehoidosta ja kitarisaleikkauksesta huolimatta, voidaan harkita nenän sivuonte-

laiden täyhystyskirurgiaa (ESS) (8). Leikkaus ei kuitenkaan ole vaihtoehto konservatiiviselle hoidolle, vaan sitä harkitaan konservatiivisen hoidon tukena. Kirurgian avulla parannetaan sivuonteloiden ilmastoitumista. Aikuisväestössä toimenpiteellä on osoitettu olevan muun muassa elämänlaatua parantava ja jopa astman puhkeamiselta suojaava vaikutus (43,44).

Kontrolloituja, eteneviä satunnaistettuja lapsiväestön tutkimuksia on tehty erittäin vähän, ja toimenpiteen tulisi aina perustua tarkkaan yksilölliseen harkintaan. Suomessa tehdään runsaat sata lasten ESS-toimenpidettä vuodessa, niistä noin 60 % teini-ikäisille ja runsas puolet yksityissektorilla (45). Sivuonteloiden palloaajennusta voidaan käyttää yli kaksivuotiaille lapsille, mutta vertaileva tutkimustieto on yhä puutteellista (46).

Kiireellinen erikoissairaanhoito. Äkillinen fulminantti rinosinuiitti on hyvin harvinaisen, eikä sen esiintyvyydestä ole tietoa. Se voi edetä seuralokeroista nopeasti silmäkuopan selluliitiksi ja paiseeksi. Brasiliaistutkimuksessa silmän seudun komplikaatioiden osuus erikoissairaanhoidon kaikista rinosinuiittipotilaista oli noin 6 % (47). Näistä potilaista noin kolme neljäsosaa oli lapsia. Heillä esiintyi preseptaalista selluliittia (81 %) ja silmäkuopan selluliittia (19 %), joiden ennuste oli tutkimuksen mukaan hyvä (47). Kiireellinen lähete erikoissairaanhoitoon on tarpeen, mikäli lapsella esiintyy toispuolista turvotusta silmänympäryskudoksessa, eteneviä voimakkaita yleisoireita (kuume, pahoinvointi) tai neurologisia oireita. Viimeiseksi mainitut voivat olla merkkejä tulehduksen leviämisestä kallon sisälle.

Lopuksi

Ympäristön riski- ja suojatekijöistä on kroonisen rinosinuiitin osalta vähän tietoa. Aikuisväestössä tupakansavu ja työperäinen altistus lisäävät kroonisen rinosinuiitin oireita ja tihentävät uusintaleikkaustaajuutta (48,49). Kroonista rinosinuiittia sairastavan tai leikkausharkinnassa olevan lapsen elinympäristön altisteet, kuten altistuminen tupakansavulle, tulisi selvittää huolella haastatteleamalla, ja niiden karsimiseen tulisi kannustaa. Väestökohorttitutkimuksiin tulisi jatkossa lisätä krooninen rinosinuiitti, jotta saataisiin tarkempaa tietoa sen riskitekijöistä ja ehkäisemisestä. ■

SANNA TOPPILA-SALMI, dosentti, korva-, nenä- ja kurkkutautien erikoislääkäri

Haartman instituutti, Helsingin yliopisto
Helsingin yliopistollinen sairaala, Iho ja allergiasairaala ja Helsingin yliopisto

HEIKKI RIIHKANEN, dosentti, ylilääkäri (eläkkeellä)

Helsingin yliopistollinen sairaala, Pää- ja kaulakeskus, korva- nenä ja kurkkutautien linja
Helsingin yliopisto

MIKA MÄKELÄ, professori, vastaava ylilääkäri

Helsingin yliopistollinen sairaala, Iho ja allergiasairaala ja Helsingin yliopisto, Helsinki 2

TUOMAS KLOCKARS, dosentti, kliininen opettaja, korva-, nenä- ja kurkkutautien erikoislääkäri

Helsingin yliopistollinen sairaala, Pää- ja kaulakeskus, korva- nenä ja kurkkutautien linja
Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Sanna Toppila-Salmi: Apuraha (Tampereen Tuberkuloosisäätiö, Väinö ja Laina Kiven säätiö), luento-/asiantuntijapalkkio (Biomedical Systems)

Heikki Riihkanen: Ei sidonnaisuuksia

Mika Mäkelä: Luento-/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Orion Pharma, ALK, Mylan)

Tuomas Klockars: Ei sidonnaisuuksia

SUMMARY

Pediatric rhinosinusitis

Pediatric viral upper respiratory tract infection is common and does not need medical treatment. Acute bacterial rhinosinusitis (ARS) is rare, and is caused by *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *M. catarrhalis*. Bacterial ARS is suggestive when the signs and symptoms (purulent secretion, pain, fever) are severe. Pediatric chronic rhinosinusitis (CRS) is defined by the presence of two or more symptoms, one of which should be either nasal blockage/obstruction/congestion or nasal discharge with/without facial pain/pressure with/without cough lasting for at least 12 weeks. Exposure to smoke, immunodeficiency or other severe diseases may predispose to ARS/CRS. ARS/CRS are treated with nasal corticosteroids and additional antibiotics. A patient with uncontrolled CRS or ARS is referred to an otorhinolaryngologist, who considers low radiation dose computed tomography or magnetic resonance imaging. There is lack of knowledge on the effect of adenoidectomy or systemic corticosteroids as a treatment of severe ARS/CRS. Acute fulminant ARS may quickly lead to orbital complications and thus requires urgent referral to an otorhinolaryngologist.

KIRJALLISUUTTA

- Spaeth J, Kruglestein U, Schlondorff G. The paranasal sinuses in CT-imaging: development from birth to age 25. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997;39:25–40.
- Wolf G, Anderhuber W, Kuhn F. Development of the paranasal sinuses in children: implications for paranasal sinus surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102:705–11.
- Hamilos DL. Pediatric chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:414–20.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, *ym.* European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50:1–12.
- Bonham GS, Wilson RW. Children's health in families with cigarette smokers. *Am J Public Health* 1981;71:290–3.
- Eyigor H, Basak S. Evaluation of predisposing factors and bacteriological agents in pediatric rhinosinusitis. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2005;15:49–55.
- Wald ER, Applegate KE, Bordley C, *ym.* Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics* 2013;132:e262–80.
- Brietzke SE, Shin JJ, Choi S, *ym.* Clinical consensus statement: pediatric chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;151:542–53.
- Hytönen M, Nokso-Koivisto J, Huovinen P, *ym.* Siuventelotulehdus. *Duodecim* 2013; 129:2294–5.
- Shahid SK. Rhinosinusitis in children. *ISRN Otolaryngol* 2012;2012:851831.
- Kristo A, Uhari M, Luotonen J, *ym.* Paranasal sinus findings in children during respiratory infection evaluated with magnetic resonance imaging. *Pediatrics* 2003;111:e586–9.
- Glasier CM, Ascher DP, Williams KD. Incidental paranasal sinus abnormalities on CT of children: clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1986;7:861–4.
- Luukkainen AT, Markkola A, Hytönen M, *ym.* Siuventeloiden natiiviröntgenkuvia otetaan liikaa. *Suom Lääkäril* 2017;11:697.
- Falagas ME, Giannopoulos KP, Vardakas KZ, *ym.* Comparison of antibiotics with placebo for treatment of acute sinusitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008;8:543–52.
- Wald ER, Nash D, Eickhoff J. Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children. *Pediatrics* 2009;124:9–15.
- Poachanukoon O, Kitcharoensakkul M. Efficacy of cefditoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of pediatric patients with acute bacterial rhinosinusitis in Thailand: a randomized, investigator-blinded, controlled trial. *Clin Ther* 2008;30:1870–9.
- Barlan IB, Erkan E, Bakir M, *ym.* Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:598–601.
- Meltzer EO, Orgel HA, Backhaus JW, *ym.* Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:812–23.
- Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, *ym.* Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:630–7.
- Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1289–95.
- Chirico G, Quartarone G, Mallefet P. Nasal congestion in infants and children: a literature review on efficacy and safety of non-pharmacological treatments. *Minerva Pediatr* 2014;66:549–57.
- Westman M, Stjerne P, Bergstrom A, *ym.* Chronic rhinosinusitis is rare but bothersome in adolescents from a Swedish population-based cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:512–4.
- Orb Q, Curtin K, Oakley GM, *ym.* Familial risk of pediatric chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2016;126:739–45.
- Purkey MT, Li J, Mentch F, *ym.* Genetic variation in genes encoding airway epithelial potassium channels is associated with chronic rhinosinusitis in a pediatric population. *PLoS One* 2014;9:e89329.
- Sedaghat AR, Phipatanakul W, Cunningham MJ. Characterization of aeroallergen sensitivities in children with allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. *Allergy Rhinol (Providence)* 2014;5:143–5.
- Lill C, Loader B, Seemann R, *ym.* Milk allergy is frequent in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:e221–4.
- Sivasli E, Sirikci A, Bayayzt YA, *ym.* Anatomic variations of the paranasal sinus area in pediatric patients with chronic sinusitis. *Surg Radiol Anat* 2003;24:400–5.
- Al-Qudah M. The relationship between anatomical variations of the sino-nasal region and chronic sinusitis extension in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:817–21.
- Beule A. Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, comorbidities, and economic burden. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2015;14. DOI: 10.3205/cto000126.
- Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy Asthma Proc* 1996;17:231–6.
- Chaaban MR, Kejner A, Rowe SM, *ym.* Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: a comprehensive review. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27:387–95.
- Kainulainen L, Suonpaa J, Nikoskelainen J, *ym.* Bacteria and viruses in maxillary sinuses of patients with primary hypogammaglobulinemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:597–602.
- Gawchik S, Goldstein S, Prenner B, *ym.* Relief of cough and nasal symptoms associated with allergic rhinitis by mometasone furoate nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90: 416–21.
- Ratner PH, Meltzer EO, Teper A. Mometasone furoate nasal spray is safe and effective for 1-year treatment of children with perennial allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:651–7.
- Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, *ym.* Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics* 2000;105:E22.
- Ahmadi N, Snidvongs K, Kalish L, *ym.* Intranasal corticosteroids do not affect intraocular pressure or lens opacity: a systematic review of controlled trials. *Rhinology* 2015;53:290–302.
- Ozturk F, Bakirtas A, Ileri F, Turktaş I. Efficacy and tolerability of systemic methylprednisolone in children and adolescents with chronic rhinosinusitis: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:348–52.
- Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Long-course oral corticosteroid toxicity in children. *Arch Dis Child* 2016;101:e2.
- Tse SM, Kelly HW, Litonjua AA, *ym.* Corticosteroid use and bone mineral accretion in children with asthma: effect modification by vitamin D. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:53–60.
- Kelly HW, Van Natta ML, Covar RA, *ym.* Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study. *Pediatrics* 2008;122:e53–61.
- Shin KS, Cho SH, Kim KR, *ym.* The role of adenoids in pediatric rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:1643–50.
- Neff L, Adil EA. What is the role of the adenoid in pediatric chronic rhinosinusitis? *Laryngoscope* 2015;125:1282–3.
- Alakarppa AI, Koskenkorva TJ, Koivunen PT, *ym.* Quality of life before and after sinonasal surgery: a population-based matched cohort study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274:795–802.
- Hopkins C, Andrews P, Holy CE. Does time to endoscopic sinus surgery impact outcomes in chronic rhinosinusitis? Retrospective analysis using the UK clinical practice research data. *Rhinology* 2015;53:18–24.
- Somaattinen erikoissairaanhoido 2016. Tilastoraportti 45/2017. Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitos 2017 [päivitetty 30.11.2017].
- Soler ZM, Rosenbloom JS, Skarada D, *ym.* Prospective, multicenter evaluation of balloon sinus dilation for treatment of pediatric chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:221–9.
- Al-Madani MV, Khatatbeh AE, Washdeh RZ, *ym.* The prevalence of orbital complications among children and adults with acute rhinosinusitis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2013;79:716–9.
- Gao WX, Ou CQ, Fang SB, *ym.* Occupational and environmental risk factors for chronic rhinosinusitis in China: a multicentre cross-sectional study. *Respir Res* 2016;17:54.
- Hox V, Delrue S, Scheers H, *ym.* Negative impact of occupational exposure on surgical outcome in patients with rhinosinusitis. *Allergy* 2012;67:560–5.



It
Began With...
ENTYVIO

Ainutlaatuisen kattava suomalainen IBD-rekisteritutkimus on nyt julkaistu:
High treatment persistence rate and significant endoscopic healing among
real-life patients treated with vedolizumab – a Finnish Nationwide Inflammatory
Bowel Disease Cohort Study (FINVEDO)¹

1. Ylisaukko-oja ym. Scand J Gastroenterol. 2018, 53(2):158-167



Entyvio *BEGIN THE CHANGE*
vedolizumab

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta.

ENTYVIO® 300 mg, kuiva aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Vaiikuttava aine: Vedolizumabi. **Käyttöaihe:** Entyvio on tarkoitettu keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavien aikuispotilaiden hoitoon silloin, kun vaste tavanomaiseen hoitoon tai tuumorinekroositekijä alfan (TNF α) estäjään on ollut riittämätön tai se on hävinnyt tai kun potilas ei ole sietänyt näitä hoitoja. **Annostus:** Entyvio-hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata haavaisen paksusuolitulehduksen tai Crohnin taudin diagnosoimiseksi ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa. Entyvio valmisteen suositusannostus on 300 mg laskimoinfuusiona viikolla nolla, kaksi ja kuusi ja sen jälkeen joka kahdeksas viikko. Remission induktion vaste voidaan arvioida haavaisessa paksusuolitulehduksessa viikolla 10 ja Crohnin taudissa viikolla 14. **Antotapa:** Entyvio annetaan 30 minuuttia kestävässä infuusiona laskimoon. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. Aktiiviset vaikeat ja opportunistiset infektiot, kuten PML. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet:** Ennen hoitoa potilaat on seulottava tuberkuloosin varalta paikallisen käytännön mukaisesti. Potilaalle on hyvä antaa kaikki nykyisen rokotosohjelman rokotukset ennen Entyvio-hoidon aloittamista. Potilaita on tarkkailtava akuuttien yliherkkyysreaktioiden oireiden varalta kahdella ensimmäisellä kerralla noin kaksi tuntia ja seuraavilla kerroilla noin tunti infuusion lopettamisen jälkeen. Ks. tarkemmat tiedot valmisteyhteenvedosta. **Yhteisvaikutukset:** Tavanomaiseen hoitoon (kortikosteroidit, immunomodulaattorit ja aminosalisylaattit) käytettyjen lääkeaineiden samanaikaisella käytöllä ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta. Muita yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, erityisesti suun kautta annettavia, on käytettävä varoen yhdessä Entyvio-valmisteen kanssa. **Raskaus ja imety:** Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee käyttää ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 18 viikkoa viimeisen hoitoannoksen jälkeen. Käyttöä ei suositella raskauden tai imetyksen aikana. **Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttöön:** Vaikutus voi olla vähäinen, sillä huimausta on raportoitu pienellä määrällä potilaita. **Haittavaikutukset:** Hyvin yleisiä ($\geq 1/10$) haittavaikutuksia ovat nivelkipu, nasofaryngiitti ja päänsärky. Mahdollisia vakavia haittavaikutuksia ovat mm. infuusioreaktiot, allergiset reaktiot ja infektiot. Infuusioreaktioita on raportoitu 4 %:lla vedolizumabipotilaita. Ks. tarkemmat tiedot valmisteyhteenvedosta. **Pakkaus ja hinta 1.1.2018 (vmh sis. alv:n):** injektioipullo 2 952,00 €. Ei SV-korvattava reseptilääke. **Lisätietoja:** Takeda Oy, www.takeda.fi. Tämä lyhennelmä perustuu 9.2.2018 päivättyyn valmisteyhteenvedot.

Taina Sipponen

Tulehduksellisten suolistosairauksien hoito – mitä uutta?

Tuumorinekroositekijä (TNF) alfan estäjät olivat parin vuosikymmenen ajan ainoa kroonisiin tulehduksellisiin suolistosairauksiin tehoava biologinen lääkeryhmä. Pitkän käyttökokemuksen, koetellun tehon ja biosimilaarivalmisteiden tuoman kustannusedun vuoksi TNF-alfan estäjät säilyttävät toistaiseksi ykkösasemansa. Kiivaan lääkekehityksen tuloksena tätä asemaa kuitenkin haastavat lähivuosina useat uudet, eri mekanismein vaikuttavat lääkkeet. Uusia biologisia valmisteita on jo saatu käyttöön tavanomaisiin hoitoihin ja TNF-alfan estäjiin puutteellisesti vastanneiden tai vasteen menettäneiden potilaiden hoitoon. Myös pienimolekyylisiä tablettimuotoisia lääkkeitä kuten januskinaasin estäjiä on tulossa. Uusien lääkehoitojen lisäksi erityisen kiinnostavaa on suoliston mikrobiomin muuntaminen ulosteensiirrolla, joskin tutkittavaa riittää vielä ennen sen kliinistä soveltamista.

Jo noin 50 000 suomalaista sairastaa kroonisia tulehduksellisia suolistosairauksia (1). Potilasmäärän lisääntyessä tarvitaan remission saavuttamiseksi yhä useammin TNF-alfan estäjiä, jotka vuosia olivatkin ainoa tulehduksellisten suolistosairauksien biologinen hoitovaihtoehto. Biosimilaarivalmisteiden myötä infliksimabihoidon kustannukset ovat merkittävästi pienentyneet, ja samansuuntaista kustannuskehitystä odotetaan myös lähiaikoina käyttöön tulevilta adalimumabin biosimilaareilta. TNF-alfan estäjien asema ensisijaisena biologisena valmisteena tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa säilyy toistaiseksi, mutta primaarinen TNF-alfan estäjän tehon puuttuminen ja hoidon aikainen, yleensä lääkevasta-aineiden muodostumisesta aiheutuva tehon menetys asettavat haasteita hoidolle.

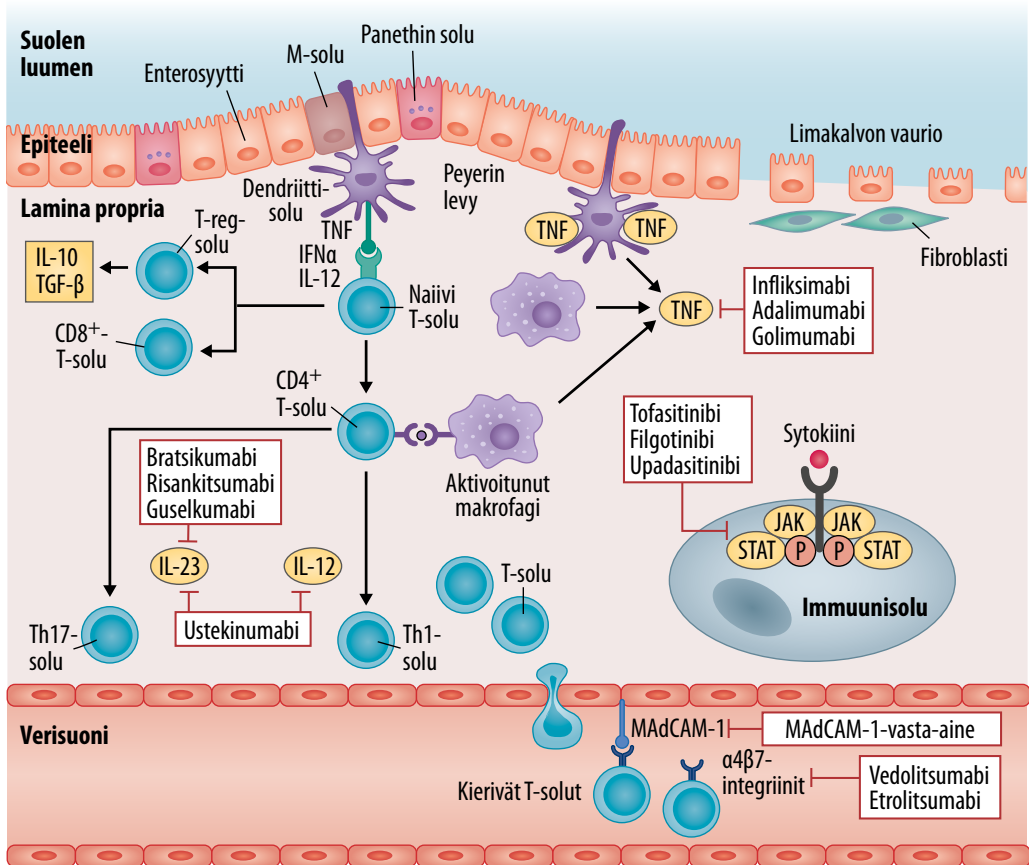
Integriinin estäjä vedolitsumabi ja interleukiinien (IL) 12 ja 23 salpaaja ustekinumabi ovat jo kliinisessä käytössä TNF-alfan estäjiin vastaamattoman taudin hoidossa. Vedolitsumabi ja ustekinumabi tarjoavat tulehduksellisten suolistosairauksien hoitoon uusia tulehdusreaktiota vaimentavia vaikutusmekanismeja, joskin kumpikin lääke tehoaa paremmin poti-

laille, jotka eivät ole aiemmin saaneet biologista lääkettä. Suoria vertailututkimuksia TNF-alfan estäjistä ja näistä uusista biologisista valmisteista ei toistaiseksi ole. Seuraavaksi odotetaan kliiniseen käyttöön tablettimuotoista januskinaasin estäjää tofasitinibia. Laajoissa tutkimusohjelmissa on lisäksi useita muita kiinnostavia valmisteita.

Valkosolujen kulkeutumisen estäminen

Vedolitsumabi. Suolistoselektiivinen alfa-4-beeta-7-integriinin estäjä vedolitsumabi estää aktivoituneiden valkosolujen kotoutumista suolen limakalvolle (**KUVA**) (2). Valmiste on ollut nelisen vuotta kliinisessä käytössä etenkin TNF-alfan estäjähoitoon vastaamattoman haavaisen koliitin ja Crohnin taudin hoidossa (**TAULUKKO 1**) (3–10). Lääkkeen teho alkaa TNF-alfan estäjiä hitaammin, ja vaste kannattaa arvioida vasta 12–14 viikon kuluttua hoidon aloituksesta (11).

Vedolitsumabin pitoisuuden määrittämisestä saattaa olla hyötyä alkuannoksen riittävyden arvioinnissa. Takautuvassa tutkimuksessa po-



KUVA. Tulehduksellisten suolistosairauksien tulehdusreaktio (2). Käytössä ja tutkimusvaiheessa olevien lääkkeiden vaikutuskohteita.

JAK = januskinaasi; MAdCAM-1 = mucosal vascular addressin cell adhesion molecule; STAT = signal transducer and activator of transcription; TGF-β = transforming growth factor β; Th-solu = auttaja-T-solu; T-reg-solu = säätelijä-T-solu, CD8⁺-T-solu = tappaja-T-solu

tilaat, joiden vedolitsumabipitoisuus oli kuusi viikkoa hoidon aloituksesta alle 19 µg/ml, saavuttivat kliinisen remission ylimääräisen alkuanoksen ja annosvälin tihentämisen myötä (12). Vasta-ainemuodostus vedolitsumabia vastaan on vähäistä (13).

Induktiolla saavutettu hoitovaste näyttää säilyvän sekä haavaisen koliitin että Crohnin taudin hoidossa, eikä yllättäviä haittavaikutuksia ole ilmennyt (14,15). Crohnin taudissa huonoa vedolitsumabin hoitovastetta näyttävät ennustavan tupakointi, perianaalialueen tauti, vaikea tulehdus ja jo mainittu aiempi TNF-alfan estäjien käyttö (16). Vedolitsumabihoidon tuloksia on selvitetty myös suomalaisessa takautuvassa FINVEDO-tutkimuksessa. Siinä vedolitsumabia saaneista 247 potilaasta kol-

me neljästä Crohnin tautia ja kaksi kolmesta haavaista koliittia sairastavasta jatkoi edelleen vedolitsumabihoidoa puolen vuoden kuluttua aloituksesta (17).

Pitkäaikaiseurantatuloksia alkaa olla käytettävissä limakalvoparanemisestakin, ja limakalvo näyttää paranevan muutaman vuoden seurannan perusteella noin puolella haavaista koliittia ja kolmasosalla Crohnin tautia sairastavista (18). Käynnissä olevan vertailevan tutkimuksen tuloksia haavaisen koliitin adalimumabi- ja vedolitsumabilääkityksistä sekä ihon alle annettavan vedolitsumabin tehosta odotetaan.

Etrolitsumabi. Beeta-7-integriinin salpaaja etrolitsumabi estää alfa-4-beeta-7-integriinin lisäksi T-solujen retentiota sitoutumalla suolen epiteelisolujen E-kadheriiniin (**KUVA**) (2). Laa-

TAULUKKO 1. Keskeisiä tutkimustuloksia valkosolujen kulkeutumisen estoon vaikuttavista lääkkeistä tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa (3–10).

Lääke (viite)	Sairaus	Tutkimus, vaihe, potilasmäärä	Annos	TNF-alfan estäjää aiemmin saaneita (%)	Ensisijainen päätemuuttuja	Ensisijaisen päätemuuttujan erotus aktiivisen ja lumelääkkeen välillä (%)
Vedolitsumabi (3–5)	Haavainen koliitti	GEMINI I, vaihe III, 895	Alkuannos: 300 mg suoneen viikoilla 0 ja 2 tai lume	41	Kliininen vaste viikolla 6	21,7 ¹
	Crohnin tauti	GEMINI II, vaihe III, 1 115	Vasteen saaneille ylläpitohoito: 300 mg suoneen 4 tai 8 viikon välein tai lume	61,8	Kliininen remissio ja kliininen vaste viikolla 6	7,7 ¹ ja 5,7
	Crohnin tauti	GEMINI III, vaihe III, 416	300 mg suoneen viikoilla 0, 2 ja 6 tai lume	76	Kliininen remissio viikolla 6 Kliininen remissio viikolla 10 ²	6,9 ¹ 15,7 ¹
Etolitsumabi (6)	Haavainen koliitti	EUCALYPTUS, vaihe II, 124	100 mg viikoilla 0, 4 ja 8 ihon alle (lume viikolla 2) tai 420 mg viikolla 0 + 300 mg viikoilla 2, 4 ja 8 ihon alle tai lume	64	Kliininen remissio viikolla 10	21 ¹ ja 10 ¹
AJM 300 (7)	Haavainen koliitti	vaihe IIa, 102	Tabletti, 960 mg x 3/vrk tai lume	Ei tietoa	Kliininen vaste viikolla 8	37,2 ¹
PF-00547659 (8,9)	Haavainen koliitti	TURANDOT, vaihe II, 357	7,5 mg/22,5 mg/75 mg/225 mg ihon alle tai lume viikoilla 0, 4 ja 8	57,4	Kliininen remissio viikolla 12	8,6 ¹ /14 ¹ /12,8 ¹ /3
	Crohnin tauti	OPERA, vaihe II, 265	22,5 mg/75 mg/225 mg tai lume ihon alle viikoilla 0, 4 ja 8	95	Kliininen vaste viikolla 12	3,4/6,1/-1
Otsanimodi (10)	Haavainen koliitti	TOUCHSTONE, vaihe III, 197	0,5 mg/vrk, 1 mg/vrk tai lume	18,2	Kliininen remissio viikolla 8	8 ¹ ja 10 ¹

¹Luvut tilastollisesti merkitseviä (p < 0,05) lumelääkeryhmään verrattuna

²Keskeinen toissijainen päätemuuttuja

jan, käynnissä olevan kolmannen vaiheen tutkimusohjelman tulokset kiinnostavat erityisesti, koska ohjelma sisältää suorat etrolitsumabia infliksimabiin ja adalimumabiin vertailevat tutkimukset. Toisen vaiheen tutkimuksissa etrolitsumabikin tehosi paremmin niiden potilaiden haavaiseen koliittiin, jotka eivät olleet aiemmin saaneet TNF-alfan estäjiä (6).

Crohnin taudin osalta on hiljattain julkaistu alustavia tuloksia limakalvoparanemisesta. Valtaosa (73 %) Crohnin tautia sairastavista 300 potilaasta oli aiemmin saanut TNF-alfan estäjähoitoa. Etrolitsumabi-induktioidon myötä limakalvo oli 14 viikon kuluttua hoidon aloituksesta parantunut merkitsevästi (yli 50 % lähtötasosta) 21 %:lla pienempää (105 mg ihon alle 4 viikon välein) ja 17,4 %:lla suurempaa (210 mg ihon alle viikoilla 0, 2, 4, 8 ja 12) annosta saaneista sekä 3,4 %:lla lumelääkettä saaneista. Ylähengitystieinfektioita oli tilastollisesti merkitsevästi enemmän etrolitsumabia

saaneilla, muutoin haittavaikutuksissa ei ollut eroa ryhmien välillä (19).

Addressiinin esto. Aktivoituneiden valkosolujen pääsyä limakalvolle voidaan estää myös salpaamalla alfa-4-beeta-7-integriinin ligandi, endoteelin adheesiomolekyyli 1 (mucosal vascular addressin cell adhesion molecule, MAdCAM-1) (**KUVA**) (2). Toisen vaiheen lyhyessä 12 viikon induktiotutkimuksessa ihmisen monoklonaalinen MAdCAM-1:n estäjä PF-00547659 tehosi keskivaikeaan tai vaikeaan haavaiseen koliittiin, mutta Crohnin tautia koskevassa tutkimuksessa tehoa ei havaittu (**TAULUKKO 1**) (8,9). Tehon puute selittyy osin tutkimuksen huomattavan suurella lumelääkevasteella (58,6 %). Haavaisen koliitin ylläpito-ohjotutkimustuloksia ei ole vielä julkaistu.

Otsanimodi on uusi, vielä tutkimusvaiheessa oleva oraalinen, selektiivinen sfingosini-1-fosfaattireseptorien 1 (S1P1) ja 5 (S1P5) muuntaja. S1P-reseptorien muuntamisen

myötä autoreaktiivisten T- ja B-lymfosyyttien poistuminen imusolmukkeista ja siten pääsy kohdekudokseen estyy. Veren lymfositiväärä pienenee hoidon aikana mutta palautuu lääkähoidon päättymisen jälkeen. Lääkkeen tehoa MS-tautiin ja tulehduksellisiin suolistosairauksiin tutkitaan.

Otsanimodi on selektiivisempi S1P-reseptorimodulaattori kuin MS-taudin hoidossa jo käytössä oleva fingolimodi, joka vaikuttaa S1P1:n ja S1P5:n lisäksi myös S1P3- ja S1P4-reseptoreihin ja saattaa aiheuttaa muun muassa bradykardiaa tai maksa-arvojen suurentumista. Toisen vaiheen otsanimoditutkimuksessa haavaista koliittia sairastavien kahdeksan viikon induktiovaste oli 10 % parempi kuin lumelääkettä saaneiden (10).

Induktiohoidon aikana veren lymfositiväärä pieneni noin puoleen lähtötilanteesta. Tutkimus jatkui 32 viikkoa, ja sen päättyessä kliinisessä remissiossa oli 21 % 1 mg:n ja 26 % 0,5 mg:n annosta saaneista sekä 6 % lumelääkettä saaneista. Tavallisimmat haittavaikutukset olivat anemia ja päänsärky. Otsanimodia saaneista neljän potilaan (3 %) maksa-arvojen havaittiin suurentuneen ja yhdelle kehittyi ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos.

Tutkimuksen 92 viikon avoimen vaiheen alustavien tulosten mukaan teho näyttää vasteen saaneilla säilyvän eikä uusia haittavaikutuksia ole havaittu (20). Haavaista koliittia koskeva kolmannen vaiheen tutkimus valmistunee noin vuoden kuluttua. Keskivaikean tai vaikean Crohnin taudin osalta raportoitiin hiljattain alustavat avoimen 12 viikon tutkimuksen tulokset. Kliinisen remission saavutti 1 mg:n vuorokausiannoksella noin puolet potilaista, ja noin kolmasosan limakalvo parani merkitsevästi (21).

Interleukiini 23:n ja Th17-solujen välittämän tulehdusreitin salpaus

Ustekinumabi. IL-23- ja Th17-lymfositiväälitteistä tulehdusreittiä tutkitaan laajasti, ja tutkimus on jo tuottanut lääkkeitä kliiniseen käyttöön (KUVA). Aiemmin jo psoriaasin ja psoriaasiartriitin hoitoon käytetty IL-12:n ja IL-23:n yhteisen alayksikön p40:n salpaaja

ustekinumabi saatiin Crohnin taudin hoitoon alkuvuodesta 2017. Käyttöönotto perustui laajoihin satunnaistettuihin, lumekontrolloituihin induktio- ja ylläpitotutkimuksiin (TAULUKKO 2) (22–24).

Ylläpitotutkimukseen satunnaistettiin induktiohoitoon vastanneet potilaat saamaan 90 mg ustekinumabia ihon alle joko kahdeksan tai 12 viikon välein, ja 44 viikon kuluttua hoidon aloituksesta ustekinumabia saaneet olivat kliinisessä remissiossa merkitsevästi useammin kuin lumelääkettä saaneet (TAULUKKO 2) (22–24). Ryhmien haittavaikutukset eivät eronneet merkitsevästi.

Ustekinumabia käytetään nykyisin TNF-alfan estäjiin reagoimattomien, niihin vasteen menettäneiden tai TNF-alfan estäjähoitoon soveltumattomien keskivaikeaa tai vaikeaa Crohnin tautia sairastavien potilaiden hoitoon. Ustekinumabi voi olla hyvä hoitovaihtoehto myös TNF-alfan estäjistä psoriaasin kaltaisen ihotuman saaneille Crohnin tautia sairastaville. Hoito aloitetaan yhdellä suoneen annettavalla potilaan painon mukaisella alkuannoksella. Ihonalainen 90 mg:n annos annetaan kahdeksan viikon ja vaste arvioidaan yleensä noin 16 viikon kuluttua hoidon aloituksesta. Vasteen saaneiden hoitoa jatketaan ihon alle annettavin ruiskein 8–12 viikon välein. Kela on myöntänyt lääkkeelle rajoitetun peruskorvattavuuden Crohnin taudin hoitoon. Sen tehoa haavaiseen koliittiin tutkitaan myös.

Selektiivisellä IL-23:n salpauksella pyritään kohdentamaan lääkevaikutus tarkemmin Th17-välitteiseen tulehdukseen (KUVA). IL-23:n alayksikön p19:n estäjät guselkumabi ja tildrakitsumabi lähestyvät jo kliinistä käyttöä psoriaasin hoidossa. Risankitsumabin ja bratsikumabin osalta toisen vaiheen tutkimukset keskivaikean tai vaikean Crohnin taudin hoidosta osoittivat kliinistä tehoa, ja kolmannen vaiheen tutkimuksetkin ovat käynnissä (TAULUKKO 2) (23,24).

On mielenkiintoista, että läiskäpsoriaasin hoidossa tehokkaat IL-17A:n estäjä sekukinumabi ja IL-17-reseptorin estäjä brodalumabi osoittautuivat Crohnin taudin hoitoa koskeissa tutkimuksissa joko tehottomiksi tai oireita pahentaviksi, ja toisen vaiheen tutkimukset keskeytettiin (25). Onkin havaittu, että

TAULUKKO 2. Keskeisiä tutkimustuloksia IL-23:n estäjistä Crohnin taudin hoidossa (22–24).

Lääke (viite)	Vaikutusmekanismi	Satunnaistettu tutkimus, vaihe, potilasmäärä	Annos	TNF-alfan estäjää aiemmin saaneita (%)	Induktio: ensisijainen päätemuuttuja	Ensisijaisen päätemuuttujan erotus aktiivisen ja lumelääkkeen välillä (%)
Ustekinumabi (22)	IL-23:n ja IL-12:n alayksikön p40:n esto	UNITI 1, vaihe III, 741	130 mg tai noin 6 mg/kg suoneen tai lume	100	Kliininen vaste viikolla 6	12,8 ¹ ja 12,2 ¹
		UNITI 2, vaihe III, 628		32,1	Kliininen vaste viikolla 6	23 ¹ ja 26,8 ¹
		UNITI-IM, vaihe III, 397	90 mg ihon alle 8 tai 12 viikon välein tai lume	61	Kliininen remissio viikolla 44	17,2 ¹ ja 12,3 ¹
Risankitsumabi (23)	IL-23:n alayksikön p19:n esto	vaihe II, 121	200 mg tai 600 mg suoneen viikoilla 0, 4 ja 8 tai lume	93	Kliininen remissio viikolla 12	9 ja 20,9 ¹
Bratsikumabi (24)	IL-23:n alayksikön p19:n esto	vaihe IIa, 119	700 mg suoneen viikoilla 0 ja 4 tai lume Ylläpitohoito (avoin haara): 210 mg ihon alle 4 viikon välein, viikot 12–112	100	Kliininen vaste viikolla 8	22,5 ¹

¹Luvut tilastollisesti merkitseviä (p < 0,05) lumelääkeryhmään verrattuna

IL-17A:lla on suolen epiteelisoluja suojaavaa vaikutusta.

Januskinaasin estäjät

Usean eri tulehduksellisen suolistosairauden tulehdusreaktiota voimistavan sytokiinin vaikutus soluihin välittyy JAK-STAT-signaalintireitin kautta (**KUVA**) (2). Tablettimuotoiset pienimolekyyliset januskinaasin (JAK) estäjät salpaavat useita sytokiiniireittejä samanaikaisesti ja saavat aikaan laaja-alaisen vaikutuksen tulehdusreaktioon. JAK:n estäjä tofasitinibia ja barisitinibia käytetään jo kliinisesti nivelreuman hoidossa. Tulehduksellisten suolistosairauksien osalta tofasitinibi on useasta tutkimuksissa olevasta JAK:n estäjästä pisimmälle ennättänyt. JAK:n estäjän tofasitinibin vaikutus kohdistuu etenkin JAK1:een ja JAK3:een.

Kolmannen vaiheen tutkimukset tofasitinibista haavaisen koliitin hoidossa julkaistiin vuonna 2017 (26). Osallistuneista potilaista noin puolet oli saanut aiemmin TNF-alfan estäjää. Kahdessa eri kahdeksan viikon kestoisessa induktiotutkimuksessa kliininen vaste saavutettiin merkitsevästi useammin tofasitinibilla kuin lumelääkkeellä (**TAULUKKO 3**) (26–29). Myös limakalvoparanemisessa ero lumelääkeryhmään oli merkitsevä.

Ylläpito tutkimuksessa vuoden kuluttua hoidon aloituksesta sekä 10 mg että 20 mg tofasitinibia vuorokaudessa saaneet olivat useammin kliinisessä remissiossa kuin lumelääkettä saaneet (34,3 % ja 40,6 %, lume 11,1 %, p < 0,001). Tofasitinibivaste ilmeni nopeasti, ja limakalvo parani yhtä hyvin riippumatta siitä, oliko potilas saanut aiemmin TNF-alfan estäjää vai ei. Tavallisimmat raportoidut haittavaikutukset haavaisen koliitin pahenemisen lisäksi olivat nasofaryngiitti sekä nivel- ja päänsärky.

Tofasitinibihoidon aikana etenkin vyöruusua aiheuttavan vesirokkoviruksen aktivoitumisriski on suurentunut. Hoidon aikana saatetaan myös havaita veren lymfosyytti- ja neutrofilimäärien pienenemistä ja annosriippuvaista, hoidon päätyttyä palautuvaa veren lipidipitoisuuksien tai seerumin kreatiniinikinaasipitoisuuksien suurentumista. Reumatutkimuksissa on raportoitu maha-suolikanavan puhkeamisia. Kahdesta haavaisen koliitin induktiotutkimuksesta toisessa todettiin yksi puhkeama tofasitinibia saaneella ja toisessa yksi lumelääkettä saaneella.

Ylläpitohoitotutkimuksen aikana puhkeamia ei esiintynyt (26). Haavaisen koliitin hoitotuloksista poiketen tofasitinibi ei jostain syystä tehonnut Crohnin tautiin toisen vaiheen tutkimuksessa (27). Sen sijaan JAK1:n estäjä filgotinibi näyttää tehoavan myös Crohnin tautiin,

TAULUKKO 3. Keskeisiä hoitotuloksia januskinaasin estäjistä tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa (26–29).

Lääke (viite)	Sairaus	Tutkimus, vaihe, potilasmäärä	Annos	TNF-alfan estäjää aiemmin saaneita (%)	Induktio: ensisijainen pääte-muuttuja	Ensisijaisen pääte-muuttujan erotus aktiivisen ja lume-lääkkeen välillä (%)
Tofasitinibi (26,27)	Haavainen koliitti	OCTAVE 1, vaihe III, 598	Tabletti 10 mg x 2/vrk tai lume	46,7	Kliininen remisio viikolla 8	10,3 ¹
		OCTAVE 2, vaihe III, 541		44,8	Kliininen remisio viikolla 8	13 ¹
		OCTAVE SUSTAIN, vaihe III, 593	Induktiovasteen saaneiden ylläpitohoito: 5 mg x 2/vrk, 10 mg x 2/vrk tai lume	52,3	Kliininen remisio viikolla 52	23,2 ¹ ja 29,5 ¹
	Crohnin tauti	Vaihe IIb, 280 Vaihe IIb, 180	Induktiohoito: Tabletti 5 mg x 2/vrk, 10 mg x 2/vrk tai lume	77	Kliininen remisio viikolla 8	6,8 ja 6,3
75				Kliininen vaste tai remissio viikolla 26	1,4 ja 17,7	
Filgotinibi (28)	Crohnin tauti	FITZROY, vaihe II, 174	Tabletti, 200 mg/vrk tai lume Induktiovasteen saaneiden ylläpitohoito: 100 mg/vrk tai 200 mg/vrk tai lume viikoilla 10–20	19,5	Kliininen remisio viikolla 10	24 ¹
Upadasitinibi (29)	Crohnin tauti	CELEST, vaihe II, 220	3 mg x 2, 6 mg x 2, 12 mg x 2, 24 mg x 2 tai 24 mg x 1 12 viikon ajan		Kliininen remisio viikolla 16 ja endoskooppinen remissio viikolla 12 tai 16	2, 16 ¹ , 0, 11 ja 13

¹Luvut tilastollisesti merkitseviä (p < 0,05) lumelääkeryhmään verrattuna

mutta sekin tehosi paremmin niihin, jotka eivät olleet aiemmin saaneet TNF-alfan estäjiä (**TAULUKKO 3**) (28). Filgotinibin lisäksi JAK1:n estäjän upadasitinibin on alustavien tulosten perusteella havaittu tehoavan sekä kliinisesti että limakalvoja parantavasti Crohnin tautiin (29). Tutkimukset ovat käynnissä haavaisen koliitin osalta. Edellä mainittujen lääkkeiden lisäksi muitakin JAK:n estäjiä tutkitaan tulehduksellisten suolistosairauksien hoidoksi.

Mongerseeni ja MMP-9:n esto petymyksiä

Oraalisen, solunsisäiseen SMAD7-signaalointiin vaikuttavan antisense-oligonukleotidi mongerseenin lupaavat tulokset Crohnin taudin hoidossa hämmästyttivät gastroenterologiyhteisöä muutama vuosi sitten (30). Mongerseenin jatkotutkimukset Crohnin taudin hoidossa kariutuivat kuitenkin tehon puuttumiseen, ja tutkimusohjelma on keskeytetty. Myös matriksin metalloproteiinaasi 9 (MMP-9) -vasta-aine

andekalixsimabi osoittautui tehottomaksi sekä haavaisen koliitin että Crohnin taudin hoidossa (31).

Kantasoluhoitoa fisteleihin

Yli kolmasosalla Crohnin tautia sairastavista esiintyy perianaalifisteleitä, joiden hoito on usein vaativaa. Rasvakudoksesta saadut allogeeniset mesenkymaaliset kantasolut (Cx601, darvadstroseli) ovat uusi innovaatio perianaalifisteleiden paikallishoitoon (32). Kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa 212 potilasta kävi toimenpiteessä, jossa perianaalifistelikanava puhdistettiin, sen sisäsuu ommeltiin kiinni ja fistelikanavan seinämiin ruiskutettiin joko 24 ml keittosuolaliuosta tai 120 miljoonaa Cx601-solua. Koska kantasoluoksen ulkonäkö poikkesi keittosuolaliuoksesta, ei kirurgi toimenpiteen tehtyään osallistunut muulla tavoin potilaan hoitoon, vaan hoitovastetta arvioivat sokkoutetusti gastroenterologi ja radiologi.

Hoitovaste eli erittäneiden fisteleiden sulkeutuminen ja magneettikuvauksessa yli 2 cm:n nestekertymien puuttuminen tarkastettiin 24 viikkoa toimenpiteen jälkeen. Tämän yhdistelmävästean saavutti 51 % kantasoluhoidoa saaneista ja 36 % lumehoidoa saaneista ($p = 0,024$). Haittavaikutuksia, joista tavallisia olivat anaalipaise ja peräsuolen seudun kipu, esiintyi useammin lumehoidoa saaneilla. Fistelitoimenpiteen jälkeen vuoden seurannassa pahenemisvaiheita oli merkitsevästi vähemmän kantasoluhoidoa saaneilla kuin lumehoidoa saaneilla (75 % ja 56 %) (33). Darvadstroselin odotetaan saavan myyntiluvan lähiaikoina.

Ulosteensiirto

Suoliston mikrobiomiin vaikuttaminen on monen sairauden kannalta kiivaan tutkimuksen kohteena. Terveen luovuttajan ulostetta mikrobeeineen voidaan siirtää potilaalle tähyysteitse ulosteensiirrolla. Ulosteensiirto on *Clostridium difficile*n aiheuttaman toistuvan paksusuolitulehduksen kliinistä rutiinihoitoa, joka perustuu muun muassa suomalaistutkimukseen (34). Ulosteensiirto on kiinnostanut useita tulehduksellisten suolistosairauksien tutkijoita eri puolilla maailmaa, ja tähän mennessä julkaistuista tutkimuksista on jo tehty meta-analyysikin (35). Siihen otetusta 53 tutkimuksesta 41 käsitteli haavaista koliittia, yksitoista Crohnin tautia ja neljä ileoanaalisen pussin tulehdusta. Näistä tutkimuksista satunnaistettuja ja kontrolloituja oli vain neljä, joissa oli yhteensä 140 haavaista koliittia sairastavaa, luovuttajalta ulosteensiirron saanutta potilasta.

Meta-analyysin mukaan ulosteensiirto lisäsi erityisesti toistettuna ja perä- tai paksusuoleen annettuna haavaisen koliitin remission mahdollisuutta. Ylläpitohoitotuloksia ei ollut käytettävissä. Crohnin taudin hoidosta ei ollut satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia, ja meta-analyysin päätelmät olivat sen osalta varovaisempia. Vaikka kliinistä vastetta olikin havaittu, oli endoskooppista vastetta tutkittu vain yhdessä tutkimuksessa, jossa ulosteensiirrolla ei saavutettu limakalvoparanemista. Ulosteensiirtoon tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa liittyy vielä lukuisia avoimia kysymyksiä,

Ydinasiat

- ▶ Tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa käytettävä biologisten lääkkeiden valikoima on laajentunut.
- ▶ Lähivuosina on luvassa pienimolekyylisiä tablettihoitoja, jotka perustuvat januskiinaasin estoon tai sfingosini-1-reseptorin muuntamiseen.
- ▶ Suoliston mikrobiomin muuntamista ulosteensiirrolla tutkitaan laajasti, ja haavaisen koliitin osalta hoitotulokset näyttävätkin myönteisiltä.

siä, kuten mitä mikrobeja siirteen pitäisi sisältää sekä kuinka usein ja missä sairauden vaiheessa siirto tulisi suorittaa.

Uudet lääkkeet vuonna 2018

Vedolitsumabin ja ustekinumabin etuja ovat siedettävyys, hoitovastean säilyminen ylläpito-hoidon aikana ja vähäinen lääkevästa-aineiden muodostuminen. Vedolitsumabia voidaankin harkita ensilinjan biologiseksi lääkkeeksi tilanteissa, joissa suolistoselektiivisyydestä on erityistä etua eikä haluta TNF-alfan estäjien systeemistä puolustusvastetta vaimentavaa vaikutusta. Tällaisia potilaita ovat esimerkiksi iäkkäät ja aiemmin syövän sairastaneet.

Ustekinumabi puolestaan tulee kyseeseen ensilinjan biologisena valmisteena keskivaikean tai vaikean Crohnin taudin hoidossa, kun TNF-alfan estäjä on vasta-aiheinen ja halutaan nopeaa tehoa. Vastean nopeus ja tehon parempi dokumentaatio nostaa ustekinumabin toisen linjan biologiseksi valmisteeksi Crohnin taudin hoidossa.

Uusien valmisteiden hintakin vaikuttaa niiden sijoittumiseen. Esimerkiksi oraalisen januskiinaasin estäjän tofasitinibin hinta on suunnilleen sama kuin biologisten lääkkeiden, vaikka tofasitinibi voisi kohtalaisen siedettävyytensä ja tehonsa perusteella tulla jo melko varhain kyseeseen haavaisen koliitin lääkityksessä. Kustannuksilla on merkitystä, sillä lääkityksiä jou-

dutaan jatkamaan pitkään. Vaikka limakalvoparaneminen onkin asetettu nykyiseksi tulehduksellisten suolistosairauksien hoidon tavoitteeksi, pääsee tavoitteeseen nykyisillä valmisteilla vain pieni osa potilaista. Osittaiseen vasteeseen ja oireettomuuteen joudutaan yhä tyytymään.

On mahdollista, että biologisten lääkkeiden eri vaikutusmekanismeja yhdistämällä päästään hoitotavoitteeseen paremmin. Hyvin vaikeahoitoista Crohnin tautia sairastavien potilaiden yhdistelmähoidoista onkin julkaistu tapauselostuksia. Tällainen yhdistelmähoito voi tulla kyseeseen tarkkaan harkituissa erityistilanteissa. Kliiniseen käyttöön kaivataankin luotettavia

biologisia merkkiaineita, joiden avulla voitaisiin räätälöidä todennäköisimmin ja parhaimmin tehoava lääke kullekin potilaalle.

Lopuksi

Tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa eletään mielenkiintoista aikaa, sillä useita uusia hoitoja on luvassa lähivuosina etenkin haavaiseen koliittiin. Lääkkeiden vaikutusmekanismeissa on entistä enemmän valinnanvaraa, ja hoitavat lääkärit tarvitsevatkin ajantasaista immunologista osaamista uusien lääkkeiden hallitsemiseksi. ■

TAINA SIPPONEN, LT, dosentti, gastroenterologian ja sisätautien erikoislääkäri
HYKS, Vatsakeskus, gastroenterologia

SIDONNAISUUDET

Apuraha (Takeda), luento-/asiantuntijapalkkio (Abbvie, Janssen-Cilag, Pfizer, Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Ferring, Shire)

KIRJALLISUUTTA

- Suomen lääketilasto 2016. Helsinki: Fimea 2017. www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/135599/Suomen_laaKetilasto_2016.PDF.
- Neurath MF. Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:269–78.
- Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, ym. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699–710.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, ym. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711–21.
- Sands B, Feagan BG, Rutgeerts P, ym. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014;147:618–27.
- Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, ym. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2014;384:309–18.
- Yoshimura N, Watanabe M, Motoya S, ym. Safety and efficacy of AJM300, an oral antagonist of a4 Integrin, in induction therapy for patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015;149:1775–83.
- Vermeire S, Sandborn WJ, Danese S, ym. Anti-MAdCAM antibody (PF-00547659) for ulcerative colitis (TURANDOT): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:135–44.
- Sandborn WJ, Lee SD, Tarabar D, ym. Phase II evaluation of anti-MAdCAM antibody PF-00547659 in the treatment of Crohn's disease: report of the OPERA study. *Gut* 2017. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313457.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DG, ym. Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2016;374:1754–62.
- Rosario M, French JL, Dirks NL, ym. Exposure-efficacy relationships for vedolizumab induction therapy in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2017;11:921–9.
- Williet N, Boschetti G, Fovet M, ym. Association between low trough levels of vedolizumab during induction therapy for inflammatory bowel diseases and need for additional doses within 6 months. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1750–7.
- Rosario M, Dirks NL, Milch C, ym. A review of the clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunogenicity of vedolizumab. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:1287–301.
- Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, ym. Long-term efficacy of vedolizumab for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2017;11:400–11.
- Vermeire S, Loftus EV Jr, Colombel JF, ym. Long-term efficacy of vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2017;11:412–24.
- Dulai PS, Singh S, Jiang X, ym. The real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-severe Crohn's disease: results from the US VICTORY consortium. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1147–5.
- Ylisaakko-oja T, Aaltonen J, Nuutinen H, ym. High treatment persistence rate and significant endoscopic healing among real-life patients treated with vedolizumab – a Finnish nationwide inflammatory bowel disease cohort study (FINVEDO). *Scand J Gastroenterol* 2018;53:158–67.
- Norman M, Ferrante M, Bisschops R, ym. Vedolizumab induces long-term mucosal healing in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2017;11:1085–9.
- Sandborn WJ, Panés J, Jones J, ym. Etrolizumab as induction therapy in moderate to severe Crohn's disease. Results from BERGAMOT cohort 1. Abstracts LB03. 25th United European Gastroenterology Week, 28.10.–1.11.2017, Barcelona, Spain.
- Sandborn WJ. Ozanimod maintains efficacy and safety up to 2 years in moderate to severe ulcerative colitis. Abstract 14. World Congress of Gastroenterology 13–18.10.2017, Orlando, USA.
- Feagan B, Sandborn WJ, D'Haens G, ym. Endoscopic and clinical efficacy demonstrated with oral ozanimod in moderately to severely active Crohn's disease. OP009. 25th United European Gastroenterology Week 28.10.–1.11.2017 Barcelona Spain.
- Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink D, ym. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946–60.
- Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, ym. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2017;389:1699–1709.
- Sands BE, Jingjing C, Feagan BG, ym. Efficacy and safety of MEDI2070, an antibody against interleukin 23, in patients with moderate to severe Crohn's disease: a phase 2a study. *Gastroenterology* 2017;153:77–86.
- Abraham C, Dulai PS, Vermeire S, ym. Lessons learned from trials targeting cytokine pathways in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017;152:374–88.

26. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, ym. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017;376:1723–36.
27. Panes J, Sandborn WJ, Schreiber S, ym. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut* 2017;66:1049–59.
28. Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, ym. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389: 266–75.
29. Sandborn WJ, Feagan BG, Panes J, ym. Safety and efficacy of ABT-494 (upadacitinib), an oral JAK1 inhibitor, as an induction therapy in patients with Crohn's disease: results from CELEST. *Gastroenterology* 2017;152(Suppl 1):1308–9.
30. Monteleone G, Neurath M, Ardizzone S, ym. Mongersen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. *N Engl J Med* 2015;372:1104–13.
31. Schreiber S, Siegel C, Friedenberg K, ym. Andecaliximab (Anti-MMP9) induction therapy for Crohn's disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. P0400, 25th United European Gastroenterology Week 28.10.–1.11.2017, Barcelona, Spain.
32. Panes J, García-Olmo D, Van Assche G, ym. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet* 2016;388:1281–90.
33. Panes J, García-Olmo D, Van Assche G, ym. Long-term efficacy and safety of Cx601, allogeneic expanded adipose-derived mesenchymal stem cells, for complex perianal fistulas in Crohn's disease: 52-week results of a phase III randomised controlled trial. OP009, 12th Congress of European Crohn's and Colitis Organisation 15.–18.2.2017 Barcelona Spain.
34. Mattila E, Uusitalo-Seppälä R, Wuorela M, ym. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2012;142:490–6.
35. Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, ym. Faecal microbiotransplantation for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohn's Colitis* 2017;11:1180–99.

SUMMARY

Treatment of inflammatory bowel disease – what's new?

During the last two decades TNF-alpha inhibitors have been the only biologicals available for treatment of inflammatory bowel disease. However, strong development of new medicines during the last years provides new possibilities to treat TNF-alpha inhibitor refractory or intolerant patients or those losing response. Because of long treatment experience and efficacy and also decreasing costs in the era of biosimilars, TNF-alpha inhibitors are still the first biological option in IBD. In the coming years, however, this position may be challenged by several new medications with different mechanisms of action. Besides new medications, the modification of gut microbiome by fecal transplantation has potential that still requires further research.



Pohjois-Savon Lääkäriyhdistyksen Martti Hämäläinen -palkinto

Pohjois-Savon Lääkäriyhdistys jakaa joka syysy Itä-Suomen Lääketiedetapahtuman avajaisissa professori Martti Hämäläisen nimeä kantavan ansiotuneen nuoren tutkijan tunnustuspalkinnon. Palkintosumma on 5 000 euroa. Palkinnon saajaksi esitetyn pitää olla alle 40-vuotias Pohjois-Savon Lääkäriyhdistyksen jäsen. Dosenttuuri ei ole este. Palkintoesityksiä voivat esittää yhdistyksen toimialueen sairaalat, laitokset ja klinikat. Myös yhdistyksen jäsenet voivat tehdä palkintoesityksiä.

Vapaamuotoiset esitykset palkinnon saajaksi perusteluineen osoitetaan P-SLY:n hallitukselle ja ne tulee lähettää **31.5.2018 mennessä** osoitteella:
Duodecimin toimisto/Pohjois-Savon Lääkäriyhdistys, PL 1199, 70211 Kuopio.

Lisätietoja antaa tarvittaessa yhdistyksen puheenjohtaja Antti Sandén
(psly.puheenjohtaja@gmail.com).

Palkinnon säännöt: www.psy.fi/martti-hamalainen-palkinto/

Integrative proteomics in prostate cancer uncovers robustness against genomic and transcriptomic aberrations during disease progression

Leena Latonen^{1,2}, Ebrahim Afyounian^{1,*}, Antti Jylhä^{3,*}, Janika Nättinen^{3,*}, Ulla Aapola³, Matti Annala¹, Kati K. Kivinummi¹, Teuvo T. L. Tammela⁴, Roger W. Beuerman^{3,5-8}, Hannu Uusitalo^{3,9}, Matti Nykter^{1,10}, Tapio Visakorpi^{1,2}

Nat Commun, julkaistu verkossa 21.3.2018

Eturauhassyöpä muovaa sitruunahappokiertoa kahdessa eri vaiheessa

Proteomiikkaprofiloinnilla löydettiin useita signaalintireittejä, jotka ovat muuntuneita eturauhassyövässä. Erityisesti sitruunahappokierron tasapaino muuttuu eturauhassyövän kehityksen aikana – eikä ainoastaan kerran, vaan kahdesti.

Eturauhassyövässä yleisesti esiintyvät geneettiset ja epigeneettiset muutokset tunnetaan jo varsin hyvin. Sen sijaan kokonaiskuva proteiinien muutoksista on puuttunut. Tässä tutkimuksessa tunnistettiin näitä muutoksia käyttämällä laajan skaalan massaspektrometriaa. Tutkimuksessa analysoitiin potilaista otettuja näytteitä, jotka edustivat eturauhasen hyvänlaatuisista liikkasvua, diagnoosivaiheen syöpää ja endokriinisen hoidon aikana uusiutunutta syöpää eli kastroaatioresistenttiä syöpää. Proteiiniprofiloinnin lisäksi näytteet tutkittiin DNA:n kopiolumäärän ja metylaatiomuutosten sekä transkription kannalta käyttämällä rinnakkaissekvensointimenetelmiä, ja tulokset integroitiin keskenään.

Osittain oletustikin korrelaatio proteiinien ja lähetti-RNA:n (mRNA) ilmentymisen osalta oli rajallista. Siinä missä mRNA:n ilmentymisen sekä geenien kopiolumäärän ja metylaation muutokset korreloivat hyvin keskenään, proteiini-ilmentyminen ei korreloinut näihin muutoksiin varsinkaan kastroaatioresistentissä taudissa. Tutkimuksessa tunnistettiin myös useita mikro-RNA:n (miRNA) hiljentämisen proteiini-kohteita, joiden mRNA-pitoisuuden miRNA:t eivät vaikuttaneet. Tulokset osoittavat, että herkällä massaspektrometriaan perustuvalla proteomiikalla voidaan löytää syöpämuutoksia, joita esimerkiksi mRNA:n ilmentymisen perusteella ei havaita.

Proteomiikan avulla löydettiin aiemmin tuntemattomia häiriöitä muun muassa proteiini-degradaatio-, solukierto- ja aineenvaihdunta-reiteissä. Aiemmin on tiedetty, että sitruunahappokierron tasapaino muuttuu eturauhassyövässä. Tässä tutkimuksessa havaittiin, että muutoksia onkin kaksi: ensimmäinen syövän kehittyessä ja toinen kastroaatioresistenssin muodostumisen aikana. Tutkimuksessa löydettiin ryhmä sitruunahappokierron proteiineja, jotka säätyvät syövässä posttranslatoionaalisesti ja joiden potentiaalia hoitokohteina voidaan nyt jatkotutkimuksin selvittää. Löydökset ovat merkittäviä etenkin kastroaatioresistentin syövän kannalta, johon tarvitaan uusia ja täsmällisempiä hoitomuotoja.

Tutkimus osoitti, että on tärkeää tutkia DNA- ja RNA-muutosten lisäksi proteiineja. Ne paljastavat uusia tautimekanismeja, joita sekvensoinnilla ei havaita. Lisäksi muuntuneet proteiinit voisivat toimia aggressiivisenkin eturauhassyövän biomarkkereina. ■

¹Eturauhassyövän tutkimuskeskus, lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta ja BioMediTech-instituutti, Tampereen yliopisto; ²Fimlab-laboratoriot, Tays; ³Silmätautien yksikkö, lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta, Tampereen yliopisto; ⁴Urologian yksikkö, Tampereen yliopisto ja Tays; ⁵Singapore Eye Research Institute, Singapore; ⁶Duke-NUS Neuroscience, Singapore; ⁷Duke-NUS Medical School Ophthalmology and Visual Sciences Academic Clinical Program, Singapore; ⁸Ophthalmology, Yong Loo Lin Medical School, National University of Singapore, Singapore; ⁹Tays, Silmäkeskus; ¹⁰Tays, Tiedekeskus

*samanarvoinen osuus

Long-acting reversible contraception free of charge, method initiation, and abortion rates in Finland

Frida Gyllenberg^{1,2}, Mikael Juselius³, Mika Gissler^{4,5}, Oskari Heikinheimo^{1,6}

Am J Public Health, julkaistu verkossa 22.2.2018

Pitkävaikutteisten ehkäisymenetelmien ilmaisjakelu kannattaa

Pitkävaikutteisten ehkäisymenetelmien ilmaisjakelu lisäsi Vantaalla näiden menetelmien aloitusta kaikissa ikäryhmissä. Samalla alle 25-vuotiaiden naisten raskaudenkeskeytysten määrä pieneni merkittävästi.

Ehkäisymenetelmien ilmaisjakelu Vantaalla laajeni tammikuussa 2013 koskemaan jokaisen vantaalaisnaisen ensimmäistä pitkävaikutteista ehkäisymenetelmää – hormoni- ja kuparirikettä tai ehkäisykapselia. Tässä väestötason rekisteritutkimuksessa verrattiin aikasarja-analyysillä pitkävaikutteisten ehkäisymenetelmien aloituslukuja ja raskaudenkeskeytyslukuja kolmessa ikäryhmässä (15–19-, 20–24- ja 25–44-vuotiaat) ennen pitkävaikutteisten ehkäisymenetelmien ilmaisjakelun alkua sekä sen jälkeen.

Aikasarjamenetelmä huomioi ilmaisjakelua edeltävän ajan lukuja ja myös mahdollisen kehityssuunnan, mikä on tärkeää, sillä raskaudenkeskeytysten määrä on Suomessa pitkään vähentynyt. Tuloksia vakioitiin heikon koulutus- ja tulotason ja työttömyyden sekä naapurikunnan Espoon raskaudenkeskeytyslukujen suhteen.

Pitkävaikutteisten ehkäisymenetelmien aloitukset lisääntyivät Vantaan perhesuunnittelu-neuvoloissa heti ilmaisjakelun laajenemisen jälkeen kaikissa ikäryhmissä. Raskaudenkeskeytysmäärien pitkän ajan keskiarvo pieneni selvästi 15–19-vuotiaiden ikäryhmässä. Raskaudenkeskeytysten määrä väheni 36 %. Lähtötilanteessa tehtiin 1,3 keskeytystä kuukaudessa tuhatta naista kohden, ilmaisjakelun jälkeen enää 0,8.

Vastaavasti 20–24-vuotiaiden ikäryhmässä määrä väheni 14 %, lähtötilanteen 2,0 keskeytyksestä ilmaisjakelun käynnistämisen jälkeiseen 1,7:ään. Kolmannessa, vanhimmassa ikäryhmässä ei havaittu merkitsevää muutosta, vaikka ehkäisymenetelmien menekki lisääntyi-kin tässä ikäryhmässä eniten.

Tutkimuksessa tarkasteltiin myös ilmaisjakelun kustannusvaikuttavuutta vertaamalla ehkäisymenetelmien hintaa raskaudenkeskeytysten vähenemisestä saatuihin säästöihin. Vaikka tämä niin sanottujen suorien kustannuksien vertaaminen onkin pinnallinen menetelmä eikä huomioi pitkäaikaiskustannuksia, havaittiin, että 15–19-vuotiaiden osalta ilmaisjakelu jopa säästi rahaa eikä 20–24-vuotiaiden osalta lisännyt kustannuksia.

Onkin ilmeistä, että Vantaalla oli raskauden ehkäisyn osalta tyydyttämätön tarve, jota pitkävaikutteisten ehkäisymenetelmien ilmaisjakelu pystyi osittain täyttämään. ■

¹Helsingin yliopisto, Naistenklinikka, ²Vantaan kaupunki; ³Suomen Pankki, Helsinki; ⁴Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitos, Helsinki; ⁵Karoliininen instituutti, Tukholma, Ruotsi; ⁶HUS, Kättilöopiston sairaala, Helsinki

TIA1 variant drives myodegeneration in multisystem proteinopathy with SQSTM1 mutations

YouJin Lee¹, Per Harald Jonson², Jaakko Sarparanta², Johanna Palmio³, Mohona Sarkar⁴, Anna Vihola²,
Anni Evilä², Tiina Suominen³, Sini Penttilä³, Marco Savarese², Mridul Johari², Marie-Christine Minot⁵,
David Hilton-Jones⁶, Paul Maddison⁷, Patrick Chinnery^{8,9}, Jens Reimann¹⁰, Cornelia Kornblum^{10,11},
Torsten Kraya¹², Stephan Zierz¹², Carolyn Sue¹³, Hans Goebel¹⁴, Asim Azfer¹⁵, Stuart H. Ralston¹⁵,
Peter Hackman², Robert C. Bucelli¹, J. Paul Taylor^{4,16}, Conrad C. Wehl¹, Bjarne Udd^{2,3,17}

J Clin Invest, julkaistu verkossa 19.2.2018

TIA1 ja SQSTM1 – lihastaudin kaksigeeninen tausta

Solun stressijyvästen proteiini TIA1:n variantti muokkaa autofagia-soviteproteiini SQSTM1:n (p62) geenivirheiden tuottamaa ilmiä lihastaudin suuntaan. Tutkimuslöydös antaa harvinaisen esimerkin kaksigeenisestä periytymisestä ja valottaa monijärjestelmä-proteinopatiana (multisystem proteinopathy, MSP) tunnetun tautikirjon genetiikkaa ja syntymekanismeja.

Monijärjestelmäproteinopatioissa vallitsevasti periytyvät geenivirheet johtavat proteiini-kertymäpoikkeavuuksiin ja kliinisiin oireisiin useissa eri kudoksissa. Ilmenemismuotoja ovat yksinään tai yhdistelminä esiintyvät Pagetin luutauti, reunusrakkulamyopatia, amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS) ja otsa-ohimolohkodementia. Näiden tautifenotyyppien taustalta tunnetaan geenivirheitä toisaalta autofagia-koneiston komponenteista kuten SQSTM1:stä ja toisaalta prioninkaltaisia domeeneja sisältävistä proteiineista.

Epätäydellinen penetranssi ja samojen geenivirheiden vaihtelevat ilmiä ovat vihjanneet geneettisten tekijöiden muokkaavan monijärjestelmäproteinopatian ilmenemistä. Tähän saatiin vahvistus, kun suunnatulla eksomisekvensoinnilla löydettiin useilta potilailta sekä SQSTM1-geenivirhe että normaaliväestössä harvinaisena esiintyvä TIA1:n polymorfismi p.N357S. Kyseisiin SQSTM1-geenivirheisiin tyypillisesti liittyvän Pagetin taudin sijasta geeniyhdistelmän kantajat kärsivät distaalisesta myopatiasta.

TIA1 on stressijyvästen – solustressin aikana lähetti-RNA:sta ja proteiineista solulimassa syntyvien pisaramaisten rakenteiden – pääkomponentteja. Stressijyvästen muodostumisesta vastaa TIA1:n ja useiden muiden RNA:ta sitovien proteiinien sisältämien prioninkaltaisten domeenien hallittu ja palautuva aggregaatio.

Vuonna 2013 TIA1-geenivirhe tunnistettiin Welanderin distaalisen myopatian aiheuttajaksi, ja geenivirheiden on sittemmin havaittu aiheuttavan myös ALS:ää ja otsa-ohimolohkodementiaa. Näiden geenivirheiden tavoin TIA1:n prioninkaltaisessa domeenissa sijaitseva p.N357S-variantti lisää stressijyvästen muodostumista ja hidastaa niiden poistumista stressin päätyttyä.

Tutkimuksessa osoitettiin ensi kertaa SQSTM1:n merkitys stressijyvästen poistumisessa. Oletettavasti viallisen SQSTM1:n aiheuttama väärin laskostuneiden proteiinien lisääntyminen johtaa yhdessä TIA1-variantin kanssa stressijyvästen dynamiikan häiriintymiseen, mikä edistää muiden proteiinien aggregaatiota ja siten johtaa proteiinikertymätautiin.

Löydös avaa uusia kysymyksiä monijärjestelmäproteinopatian saralla, sillä tunnistamistään odottavat taudin ilmiä muihin suuntiin muokkaavat geenit. Toisaalta TIA1-p.N357S-variantilla näyttää olevan laajempi merkitys lihastautien synnyssä, sillä variantin todettiin olevan ylliedustettu myös distaalista myopatiaa sairastavien joukossa ilman SQSTM1-mutatioita. ■

KANDIN KULMA

Aikakauskirja julkaisee Kandin kulma -pals-
taa eli tiivistelmiä opiskelijoiden ansiok-
kaista syventävien opintojen tutkielmista.

Ohjaaja: jos opiskelijasi syventävien opin-
tojen työ on laadukas, pyydä häntä läh-
tämään se kokonaisuudessaan osoitteeseen
kandin.kulma@duodecim.fi.

Kandi: kun olet saanut hyvän arvosanan sy-
ventävien opintojen opinnäytteestäsi, kes-
kustele ohjaajasi kanssa mahdollisuudesta
lähettää se palstalle (em. osoitteeseen).

Lähetetyt tutkielmat arvioi Aikakauskirjan
lääketieteellinen toimitus. Mikäli toimitus
hyväksyy tutkielman palstalle, kandia pyy-
detään kirjoittamaan siitä 250 sanan tiivis-
telmä.

Tarvittaessa lisätietoja voi kysyä toimittaja
Lauri Saarelalta (lauri.saarela@duodecim.fi).

 AIKAKAUSKIRJA
DUODECIM

¹Department of Neurology, Hope Center for Neurological Diseases, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA; ²Folkhälsanin tutkimuskeskus ja lääketieteellisen genetiikan osasto, Helsingin yliopisto; ³Lihastautien tutkimuskeskus, TAYS ja Tampereen yliopisto; ⁴Department of Cell and Molecular Biology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee, USA; ⁵Neuromuscular Competence Center, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rennes, Rennes, France; ⁶Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; ⁷Department of Neurology, University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom; ⁸MRC-Mitochondrial Biology Unit, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom; ⁹Department of Clinical Neurosciences, Cambridge Biomedical Campus, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom; ¹⁰Department of Neurology, University Hospital of Bonn, Bonn, Germany; ¹¹Centre for Rare Diseases Bonn (ZSEB), Department of Neurology, University Hospital of Bonn, Bonn, Germany; ¹²Department of Neurology, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle/Saale, Germany; ¹³Department of Neurogenetics, Kolling Institute of Medical Research, Royal North Shore Hospital and University of Sydney, St Leonard's, New South Wales, Australia; ¹⁴Department of Neuropathology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ¹⁵Centre for Genomic and Experimental Medicine, MRC Institute of Genetics and Molecular Medicine, University of Edinburgh, Western General Hospital Edinburgh, United Kingdom; ¹⁶Howard Hughes Medical Institute, Chevy Chase, Maryland, USA; ¹⁷Vaasan keskussairaala, lääketieteellinen vastualue, neurologia





Normaalia eksoottisempi matkamuisto

Ihotautien klinikkaan tuli läheteellä 60-vuotias mies oikean olkavarren hoitoresistentin paiseen vuoksi. Mies oli ollut matkalla Costa Ricassa ja Suomeen palattuun huomannut oikeassa olkavarressaan kipeän paiseen, jonka keskellä oli märkää erittävää fisteliaukko. Paisetta oli kahden kuukauden ajan hoidettu kefaleksiini- ja klindamysiinikuureilla ilman vastetta,

ja se oli myös kertaalleen yritetty viiltää auki. Viikkoa ennen ihotautipoliklinikkakäyntiä potilas oli puristanut paisetta, jolloin ulos oli purkautunut paksu keltainen toukka.

Potilas oli saanut matkamuistoksi loiskärpäsen munan iholleen eli myiaasin (1). Kuvan perusteella kyseinen kärpäslaji oli *Dermatobia hominis* (2). ■



KUVA. A) Paise olkavarren iholla. Huomaa pieni aukko, jonka kautta toukka hengittää. B) Paiseen jälkitila, ympäröivällä iholla ekseemaa. C) Ulos purkautunut toukka.

KIRJALLISUUTTA

1. Singh A, Singh Z. Incidence of myiasis among humans-a review. *Parasitol Res* 2015;114:3183–99.
2. Failoc-Rojas VE, Molina-Ayasta C, Salazar-Zuloeta J, ym. Case report: myiasis due to *Cochliomyia hominivorax* and *Dermatobia hominis*: clinical and pathological differences between two species in Northern Peru. *Am J Trop Med Hyg* 2018;98:150–3.

JANNE RÄSÄNEN, LL, erikoistuva lääkäri

RAFAEL PASTERNAK, LT, erikoislääkäri

Tampereen yliopistollinen sairaala, keuhko-, iho- ja allergiasairauksien vastuualue, ihotautien klinikka



Selkäydinvamma ja myöhään ilmenevä raajakipu

Viisissäkymmenissä oleva mies sai vapaa-ajan tapaturmassa rintaniikamamurtuman ja selkäydinvamman. Murtuma hoidettiin primaarisesti fiksaatiolla. Potilaalla oli erityisesti pystyasennossa ilmeneviä alaraajoireita, joista hän kuitenkin toipui vuoden kuntoutuksen jälkeen erittäin hyvin ja palasi työelämään. Selkäydinvammasta pysyväksi oireeksi jäi virtsarakon toimintahäiriö. Muina sairauksina potilaalla oli astma ja tulehduksellinen suolistosairaus. Potilas käytti testosteronikorvaushoitoa. Hän ei tupakoinut ja käytti alkoholia kohtuullisesti.

Noin kaksi vuotta vamman jälkeen vasempaan pohkeeseen alkoi ilmaantua kipua ja lihaskouristuksia erityisesti kävellessä. Kipua tuntui myös alaselässä, ja se säteili vasempaan takareiteen ja nilkan etupuolelle. Jalka ei tuntunut toimivan kunnolla. Varpaat puutuivat ja pohkeen ulkosyrjä tuntui tunnottomalta. Työssä pärjääminen vaikeutui.

Vaivaa selviteltiin työterveyslääkärin, ortopedin, neurologin ja fysiatriin vastaanotoilla useilla erillisillä käynneillä. Tutkimuksina teetettiin

rinta- ja lannerangan magneettikuvaus sekä rintakehän tietokonetomografia. Leikatulla murtuma-alueella ei todettu selkäytimen ahtautumaa, eikä lannerangassakaan ollut oireen selittäviä hermorakenteiden ahtaumia. Vasemman alaraajan elektroneuromyografia oli normaali. Neuropaattisen kivun lääkkeitä tai baklofeenista ei ollut apua. Muutaman vuoden aikana oireisto paheni, ja potilaan kävelykyky lyheni alle sataan metriin.

Kuntoutusta oli tarkoitus jatkaa säännöllisellä fysioterapialla, ja potilas lähetettiin fysiatrian poliklinikkaan, jotta voitaisiin hakea Kelan kustantamaa vaikeavammaisen kuntoutusta. Lähetteen perusteella pohdittiin somatosensorisen herätepotentiaalilin (SEP) tutkimista tilanteen selventämiseksi. Poliklinikkakäynnillä ei kuitenkaan kirjoitettu lausuntoa kuntoutuksesta eikä ohjelmoitu SEP-tutkimusta, vaan päätettiin tehdä vielä eräs muu jatkotutkimus kliinisen statuksen perusteella. Mikä statuslöydös johdatti alaraajakivun syyn jäljille? Vastaus on sivulla 833.



VINKISTÄ VIHIÄ

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

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

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

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

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



Kuva: iStockphoto



AIKAKAUSKIRJA

DUODECIM



Selkäydinvamma ja myöhään ilmenevä raajakipu

Statuksessa huomiota kiinnitti se, että oireisessa alaraajassa ei tuntunut sykettä polvitaipessa eikä siitä distalisemmin, vaikka toisessa jalassa syke tuntui hyvin. Potilaan nilkka-olkavarsipainesuhde mitattiin rasituksessa, ja löydös oli selvästi poikkeava. Alaraajojen magneettiangiografiassa todettiin vasemmalla puolella reisivaltimon tukos, joka hoidettiin pallolaajenuksella. Lääkitykseksi aloitettiin atorvastatiini ja asetyylisalisyylihappo.

Kolme kuukautta toimenpiteen jälkeen potilas kertoi, ettei kävelyä rajoittavaa kipua esiintynyt enää lainkaan. Pohkeen ulkosyrjä tuntui edelleen poikkeavalta, mutta potilas muisteli tuntemuksen jatkuneen alkuperäisestä tapaturmasta lähtien.

Jälkikäteen ajateltuna potilaan oire oli hyvin tyypillinen verenkiertoperäinen klaudikaatio-oire. Yleiset sairaudet ovat yleisiä selkäydinvamman sairastaneillakin, ja alaraajojen valtimoahtaumatauti voi kehittyä työikäiselle ja tupakoimattomallekin. Muitakaan valtimotautien riskitekijöitä ei tullut esiin, sillä kolesterolin, verenpaineen ja verensokerin olleet aiemmin normaalit eikä lähisukulaisien tiedetty sairastavan valtimotauteja.

Tiedossa oleva aiempi selkäydinvamma vaikutti alaraajaoireen ilmeiseltä syyllä ja ohjasi ajattelua toistuvasti väärään suuntaan. Kliininen tutkiminen osoitti jälleen arvonsa, ja lopulta päästiin oikeaan diagnoosiin. ■

TANELI LEHTO, LL, erikoistuva lääkäri
HYKS, fysiatrian poliklinikka
HUS

Kuolemaansa lähestyvälle ja hänen perheelleen on hyvä puhua kuolemasta rohkeasti ja lempeästi

Elämisen voima kasvaa, kun kuolemastakin voidaan puhua. Näin on, koska se, mikä on mutta mistä pitää vaieta, sitoo ihmisen ajatuksia ja voimavaroja.

Kuolemasta puhuminen saa uudenlaisen kouriintuntuvuuden, kun puhutaan tietyn ihmisen lähiaikoina tapahtuvasta kuolemasta. Puhuminen tukee kuolemaa lähestyvän ihmisen kokonaisvaltaista elämää. Hänen elämässään on monia merkityksellisiä asioita. Hänellä on sairaus, joka kuljettaa häntä kohti kuolemaa. Hänellä on ehkä perhe ja yhteinen eletty elämä, jonka läpikäyminen ja muistelu sekä joiltakin osin sovinnon tekeminenkin ennen kuolemaa on merkityksellistä. Hän haluaa ehkä pohtia tärkeitä ajatuksia toisten kanssa ja tehdä iloa tuottavia asioita.

Kuolemaansa lähestyvän ihmisen koko elämä liittyy kuolemaan – mutta koko elämä ei ole kuolemaa. Siltä voi kuitenkin tuntua, jos kuolemasta pitää vaieta. On vaikea puhua mistään muustakaan, jos pitää vältellä kuolemasta puhumista. Elämän tärkeistä asioista puhuminen tuo mieleen lähestyvän kuoleman, josta pitää vaieta. Koko elämä on silloin kuoleman perspektiivissä. Kun ihminen saa puhua kuolemasta, hän voi puhua myös koko elämästä, johon liittyy kuolema. Silloin kuolema onkin elämän perspektiivissä.

Lääkäri on asiantuntija, jonka antamaan tietoon potilas ja hänen perheensä ovat oikeutettuja. Kuoleman ajankohdan osalta on hyvä tuoda esiin, että tieto on luonteeltaan arviota. Jos potilas on jo hyvin heikko ja lähellä kuolemaa,

ei kuitenkaan pidä puhua siihen tapaan, että ”kyllähän se sitä saattaa merkitä” tai ”katsotaan kuinka tässä käy”. Asianosaisille on parempi antaa mieluummin aiemmin kuin myöhemmin tieto, josta he ymmärtävät olevan hyvästien aika. Kukaan ei pahastu siitä, jos yhteistä aikaa onkin vähän enemmän, mutta moni suree, ettei ymmärtänyt ajan loppuvan niin pian.

”Lääkäri ei harjaannu kuolemasta puhumiseen opettelemalla ulkonaisia tapoja tai fraaseja”

Jos perheessä ei ole puhuttu lähestyvästä kuolemasta, hoitava lääkäri voi ehdottaa potilaalle ja omaisille yhdessä puhumista. Ehkä he eivät ole löytäneet sanoja tai ovat arastelleet kyyneleitä. Lääkäri voi toimia sillanrakentajana. On toki mahdollista, että perheen kulttuurissa kuolemasta ei puhuta. Sitä täytyy kunnioittaa. Se on kuitenkin hyvä kuulla potilaalta ja perheeltä eikä vain olettaa.

Lähestyvästä kuolemasta puhumisessa, kuten muissakin vaikeissa aiheissa, olennaista on toisen ihmisen arvostaminen ja sellainen lääkärin nöyryys, joka nousee ymmärryksestä, että kuolema koskee kaikkia. Tästä kumpuaa myös myötätunto, joka jokaisessa vaativassa tilanteessa auttaa muistamaan, miten ainutkertaisesta ja merkittävästä asiasta kuoleman lähestymisessä on potilaan ja hänen läheistensä kannalta kysymys.



Lääkäri ei harjaannu kuolemasta puhumiseen opettelemalla ulkonaisia tapoja tai fraaseja. Harjaantumisen perusta on, että ymmärtää oman kuolevaisuutensa ja uskaltaa myös ajatella sitä. Korvaamattoman tärkeää on myös vahvistaa itsessään rohkeaa mutta lempeää puhetapaa. Jos on pelkästään rohkea, puhuu kovuudella eikä tavoita myötätuntoa. Jos on vain lempeä, ei uskalla puhua asioista selkeästi eikä uskalla kertoa sitä, miten asiantuntijana näkee elämän voiman heikentyneen ja jäljellä olevan ajan lyhyeksi. Rohkeus ja lempeys ovat tinki-mättömän tärkeitä yhdessä.

Oman kuolemansa tiedostaminen herättää ihmisessä olemassaolon ahdistuksen. Se ei kehity siitä, että lääkäri puhuu hänen kanssaan kuoleman lähestymisestä. Olemassaolon ahdistus on jo hänessä. Kuolemasta puhuminen antaa ahdistukselle mahdollisuuden tulla esiin. Sairastavan ihmisen kannalta tämä on hyvä. Hän työstää sitä omassa mielessään, mutta saa tehdä sen pohtimalla ääneen olemassaoloon liittyviä kysymyksiään. Hän ei kaipaa toisten valmiita vastauksia, mutta tarvitsee sitä, että joku kuulee kysymykset ja pysyy vierellä.

Viipyminen on tärkeä taito, joka auttaa kuolemasta puhumisen ja muiden vaikeiden asioiden äärellä. Viipyminen ydin on olemiseen asettumisessa. Se on tarkoituksellista pysähtymistä, vähäeleistä mutta aktiivista. Silloin ei paeta mihinkään toimintaan – ei lakanoiden oikomiseen, tipan laittoon tai lääkelistan tarkasteluun. Istutaan ammattilaisena ja ihmisenä ihmisen viereen eikä kiirehdiä pois.

Vierellä viivytettäessä on hyvä puhua potilaan ja omaisen kanssa potilaan heikosta voinnista, ja jos näin on, kuoleman lähestymisestä. Tällöin ei ole kiire toimittaa vaikeaa viestiä yhdessä lauseessa. Rauhallisella vuoropuhelulla voidaan kulkea kohti tietoa, että kuolema on lähellä.

Viipyminen vahvistaa potilaan toivoa. Kuolema ei ole niin pelottava, että kaikki vaikenisivat, yrittäisivät peitellä tulevaa ja lähtisivät karkuun. Kuolema on merkityksellinen, ja ihminen tarvitsee tukea kulkiessaan sitä kohti. Myös elämä on merkityksellinen, eikä kuolema tee elämää elämättömäksi. ■



KATI-PUPITA MATTILA, TT, LL,
palliativisen lääketieteen erityispätevyys
Espoon sairaalan saattohoito-osasto Villa Glimsin lääkäri

Iisa Maaranen:

Tällä kertaa valinta ei kohdistunut sinuun



2017; tempera ja öljy kankaalle; 170 x 205 cm. Kansallisgalleria/Kiasma. Kuva: Kansallisgalleria, Petri Virtanen ©

Iisa Maaranen (s. 1987) on valmistunut taidemaalariksi Kuvataideakatemiasta vuonna 2017. Aiemmat opinnot Vapaassa taidekoulussa ovat osaltaan antaneet varmuutta työskentelyyn. Maalauksen olemuksen pohdinta, sommittelu ja valon käyttö osoittavat Maaranen syventymistä välineen mahdollisuuksiin. Hän on kertonut olevansa kiinnostunut öljyväriä kevyemmästä temperasta ja mahdollisuuksista valmistaa värejä itse luonnon pigmenteistä.

Kiasman kokoelmiin hankittiin vuoden 2017 loppuyönäyttelystä Maaranen teos *Tällä kertaa valinta ei kohdistunut sinuun*. Se on kiinnostava esimerkki nykyisestä maalaustaiteestamme. Maisemallisen kuva-

aiheen geometrisista muodoista, suorakaiteista ja ympyröistä, kehkeytyy esiin ratagolfia muistuttava pelikenttä. Teoksen tyhjä tunnelma on kuva-aihetta jännittävämpi ja avaa yhdessä teoksen nimen kanssa tulkintaa. Teoksesta välittyy arjen todellisuus, kuvaus kilpailuyhteiskunnasta, jossa muut päättävät osallistujista. Elämän realiteetit näyttävät tyhjänä kenttänä ja öisenä maisemana. Maaranen on hienosti ja osoittelematta kutonut arkisen todellisuuden maalauksen pintaan. Nuorena tekijänä hän on kuitenkin liittännyt mukaan myös ripauksen itseironiaa ja huumoria. Toisella kerralla sitten.

MARITTA MELLAIS

Silja Kosola

Tavallisten nuorten tavalliset vaivat: kenen niitä tulisi hoitaa ja millä resursseilla?

Nuoret ovat vaikutuksille alttiissa iässä; hyvässä ja pahassa. He arvioivat – usein kriittisestikin – vanhempiansa toimintaa ja valitsevat elämäntyylin ja -tavat, jotka usein leimaavat loppuelämää. Lancetin mukaan nuorison terveyteen ja hyvinvointiin panostaminen voi parhaimmillaan johtaa kolminkertaisiin tuottoihin, kun huomioidaan toiminnan 1) välittömät vaikutukset nuoruusiässä, 2) vaikutukset nuorison vointiin aikuisiässä ja 3) vaikutukset seuraavan sukupolven terveyteen ja hyvinvointiin (1). Suomessa on sadan viime vuoden aikana satsattu systemaattisesti lapsiin ja nuoriin, mutta hyvinvointihaasteiden muutuksessa myös järjestelmän on uudistuttava.

Tavalliset nuoret eivät ole vielä kovin kokeneita terveyspalveluiden käyttäjiä. Heille on erityisen tärkeää, että palvelut ovat helposti saavutettavissa ja eri alojen ammattilaisten yhteistyö sujuvaa. Jotta terveydenhuollon ammattilaiset olisivat helposti nuorten ulottuvilla, monissa vauraisissa maissa on päädytty erilaisiin kouluterveydenhuollon järjestelmiin (2). Tutkittua tietoa kouluterveydenhuollon vaikuttavuudesta on vain vähän, mutta koulussa tarjottavat palvelut helpottavat hoitoon hakeutumista ja voivat vähentää riskikäyttäytymistä (3). Suomessa koulu- ja opiskeluterveydenhuollon potentiaalia ei kuitenkaan ole täysimittaisesti hyödynnetty, sillä 15–21 % palvelun tarpeesta olevista nuorista arvioi koululääkärin vastaanotolle pääsyn olevan vaikeaa (4). Koulu- ja

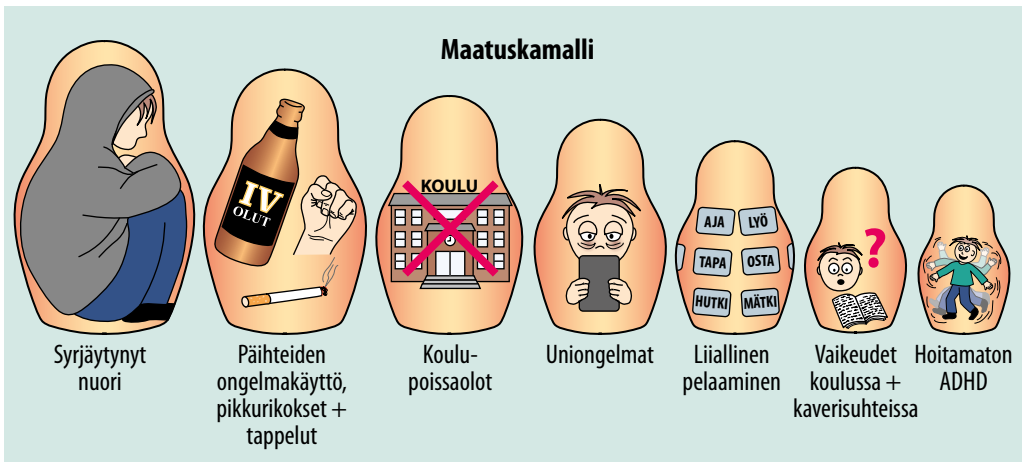
Nuorison terveydenhuolto on aina myös suurempien ongelmien ehkäisyä

opiskeluterveydenhuollon tehtävät on lainsäädännössämme tarkkaan määritelty, ja niitä ovat määrääjain tehtävät terveystarkastukset sekä todettuun tuen tarpeeseen vastaaminen (5). Valitettavasti muiden mittareiden puuttuessa päähuomio on monessa kunnassa kiinnittynyt terveystarkastusten toteutumiseen, minkä seurauksena tukea tarvitsevat nuoret ovat voineet jäädä apua vaille.

Tavallisten nuorten tavalliset vaivat eivät vaa- di säännöllisesti raskaita erityistason palveluita, mutta joitakin erityistaitoja kylläkin. Suomessa nuorten parissa työskennellessä päivittäisiä

pulmia ovat masennus, ahdistus ja syömishäiriöt, uniongelmat, keskittymis- ja koulunkäynti- vaikeudet, kivut ja kolotukset sekä puberteettikehityksen poikkeavuudet (6,7). Nuorison terveydenhuolto on aina myös

suurempien ongelmien ehkäisyä. Ehkäiseviä toimia suunniteltaessa on tunnistettava vahingollisesta kehityksestä kertovat tunnusmerkit ja puututtava rohkeasti niihin. Tilanteen hahmottamiseen voi käyttää maatuskanukkemallia, jossa pieneen oireeseen puuttumisesta voi seurata kauaskantoisia hyötyjä (**KUVA**). Tällaisia tulevaisuudessa tuottoa tuovia tilanteita ovat vakavien mielenterveysongelmien ehkäisy, lihavuuden ja sen seurausten ehkäisy, teiniraskauksien ja sukupuolitautien ehkäisy, ADHD:n seurausten ehkäisy sekä päihdehäiriöiden ja syrjäytymisen ehkäisy. Missään näissä toimissa terveydenhuolto ei voi toimia tehokkaasti yksin vaan aina osana suurempaa kokonaisuutta.



KUVA. Maatustkaa ”kuoriessa” voi päästä kiinni tapahtumaketjuihin ja juurisyihin, jotka ovat johtaneet syrjäytymiseen. Hoitamaton ADHD on yksi esimerkki tilanteesta, johon puuttumalla haitallisen tapahtumaketjun voisi ehkäistä.

Siksi tiedonkulku eri ammattiryhmien ja toimipisteiden välillä on varmistettava, ja tietojärjestelmien on tuettava yhteisiä tavoitteita. Sote-myllerrys tarjoaa mahdollisuuden nuorison kohtaamiseen ja nuorten pärjäämisen edistämiseen aivan uudella tavalla, kunhan sosiaali-, terveys- ja koulutusalojen ammattilaisten välille ei rakenneta rajamuuria.

Sote-uudistuksen alkuperäisten tavoitteiden mukaisesti nuoret tarvitsevat vahvat perustason palvelut. Koulu- ja opiskeluterveydenhuolto täyttää yleensä nuorisoystävällisen terveydenhuollon tunnusmerkit (8): se on lähellä nuorten arkea, tottunut yhteistyöhön nuorten lähipiirin ja opettajien kanssa eikä siihen liity leimautumisen pelkoa. Tämä palvelu tulisi ulottaa myös opintojen ulkopuolella oleville nuorille perustamalla toimipiste esimerkiksi sosiaalipalvelujen yhteyteen. Nuorten kanssa työskentelevien ammattilaisten tulisi lisäksi saada systemaattista täydennyskoulutusta nuorten kohtaamiseen, luottamuksellisen hoitosuhteen luomiseen, terveyttä vaarantavien tilanteiden tunnistamiseen ja herkistä aiheista puhumiseen. Nuorison terveydenhuollossa on uskallettava etsiä tasapainoa universaalien seulon-tojen ja nuorten tarpeisiin vastaamisen välillä. Valtaosa nuorista on osallistunut seuntoihin

ja tarkastuksiin lähes hedelmöitymishetkestä lähtien. Siksi tuntuu erikoiselta, ettei vielä nuoruusiässäkään hyödynnetä aiemmin kerättyä tietoa ja pätevän opettajan ja terveydenhoitajan tuntumaa – puhumattakaan näiden tietojen täydentämisestä digitaalisilla seulon-takyselyillä. Lain vaatimushan on, että kahdeksannella vuosiluokalla ja toisen asteen toisena opiskeluvuonna jokaisen nuoren terveystarkastukseen tilanteestaan riippumatta osallistuu terveydenhoitajan lisäksi myös lääkäri. Näin toimitaan, vaikka se vaikeuttaisikin tukea tarvitsevien tukemista ja aiheuttaisi lähetevyöryn erikoissairaanhoidon (9). Järkeä tässä toiminnassa on vaikea nähdä. Jos joka viides nuori ilmoittaa kärsineensä masennuksen tunteista, heitä kaikkia ei mitenkään voi hoitaa nuorisopsykiatrian poliklinikassa. Eivätkä nuoret taitaisi sitä itsekään toivoa. Vahvat peruspalvelut ja ketterät konsultaatiomahdollisuudet tuottaisivat todennäköisesti enemmän terveyttä ja hyvinvointia pienemmin kustannuksin.

Terävä lukija lienee havainnut, että yhtä sote-uudistuksen näkökulmaa en saanut tähän utopiaan ututettua. Kilpailu ja valinnanvapaus eivät edistä nuorten terveyttä ja hyvinvointia, sillä nuoret tarvitsevat sirpaleiden sijasta ehjän peilin, josta nähdä oma valoisa tulevaisuutensa. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Patton GC, Sawyer SM ym. Our future: a Lancet commission on adolescent health and wellbeing. Lancet 2016;387:2423–78.
2. Baltag V, Levi M. Organizational models of school health services in the WHO European Region. J Health Organ Manag 2013;6:733–46.
3. Mason-Jones AJ, Crisp C, Momberg M, ym. A systematic review of the role of school-based healthcare in adolescent sexual, reproductive, and mental health. Syst Rev 2012;1:49–61.
4. Opiskeluhoollon saavutettavuus. Valta-kunnallinen arviointi. Aluehallintovirasto 2015. www.patio.fi/web/pepa-2015-valtakunnallinen/opiskeluhoollon-saavutavuus.
5. Valtioneuvoston asetus neuvolatoiminnasta, koulu- ja opiskeluterveydenhuollosta sekä lasten ja nuorten ehkäisevästä suun terveydenhuollosta 6.4.2011/338. www.finlex.fi.
6. Marttunen M, Huurre T, Strandholm T, ym, toim. Nuorten mielenterveyshäiriöt – opas nuorten parissa työskenteleville aikuisille. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2013.
7. Kipu. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin, Suomen Anestesiologiyhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2015 [päivitetty 22.8.2017]. www.kaypahoito.fi.
8. Ambresin AE, Bennett K, Patton GC, ym. Assessment of youth-friendly health care: a systematic review of indicators drawn from young people's perspectives. J Adol Health 2013;52:670–81.
9. Jaskari K. Psykiatrian lähetteet lisääntyneet rajusti ympäri Suomea – asiantuntijat eivät löydä ilmiölle selitystä. Yle Uutiset 2.8.2017. <https://yle.fi/uutiset/3-9751611>.



SILJA KOSOLA, dosentti, LT, yleislääketieteen erikoislääkäri, nuorisolääketieteen erityispätevyys

Johtava ylilääkäri, Lasten ja nuorten lääkäripalvelut, Helsingin kaupunki
Kliininen tutkija, HUS Lastenkliniikka ja Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Apuraha (Orionin tutkimussäätiö), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion, Abbvie)

FLUTIFORM 50 mikrog/5 mikrog/annos, 125 mikrog/5 mikrog/annos, 250 mikrog/10 mikrog annos Inhalaatiosumute, suspensio.
Vaikuttavat aineet: Flutikasonipropionaatti ja formoterolifumaraatti. **Käyttöaiheet:** Astman säännöllinen hoito, kun yhdistelmävalmisteen käyttö on tarkoituksenmukaista. Flutiform 50 mikrog/5 mikrog/annos sekä 125 mikrog/5 mikrog/annos on tarkoitettu aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille, 250 mikrog/10 mikrog/annos on tarkoitettu vain aikuisille. **Annostus ja antotapa:** Inhalaatioon. Kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa. Jos annosten välillä ilmenee astmaoireita, niiden välittömään lievitykseen käytetään inhaloitavaa, lyhytvaikutteista beeta2-agonistia. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai apuaineille. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet:** Flutiformia ei tule käyttää ensilinjalla hoitona astmaan eikä sitä ole tarkoitettu akuuttien astma-kohtausten hoitoon. Flutiformia ei pidä aloittaa astman pahenemisvaiheen aikana. Valmistetta ei tule määrätä keuhkohtaumataudin hoitoon. Muita pitkävaikutteisia beeta2-agonisteja ei pidä käyttää Flutiformin kanssa samanaikaisesti. Tarkemmat tiedot varoituksista ja käyttöön liittyvistä varoimista; ks. valmisteyhteenveto. Yhteisvaikutukset: ks. valmisteyhteenveto. **Fertiliteetti, raskaus ja imetys:** Käyttöä ei suositella raskauden aikana, ja käyttöä tulisi harkita vain, jos hoidosta oletettava hyöty äidille ylittää sikiöön kohdistuvat mahdolliset riskit. **Haittavaikutukset:** Melko harvinaisia: Unihäiriöt, päänsärky, vapina, heitehuimaus, sydämentykytys, kammiolisälyönnit, astman paheneminen, dysfonia, kurkun ärsytys, suun kuivuminen, ihottuma. Muut haittavaikutukset: ks. valmisteyhteenveto. **Pakkaukset ja hinnat 7/2017** (vmh. sis. alv): 120 annosta/inhalaattori: 50 mikrog/5 mikrog/annos 37,54 €, 125 mikrog/5 mikrog/annos 51,24 €, 250 mikrog/10 mikrog/annos 66,11€. **Korvattavuus:** SV-perus- ja erityiskorvattu. Reseptilääke. Huom! Tutustu valmisteyhteenvetoon ennen lääkkeen määräämistä. Tämä teksti perustuu valmisteyhteenvetoon, joka on päivätty 5.6.2015. **Lisätiedot:** Pharmacia Fennica ja Mundipharma Oy. FLT-2017-03-MAR **Mundipharma Oy** Rajatorpantie 41 B 01640 Vantaa +358 9 8520 2065 www.mundipharma.fi **Viitteet:** 1. Johal B et al. Comp Prod Ther. 2013;3:39-51.

* Vapauttaa saman määrän (noin 40%) alle 5 µm:n partikkeleita sekä 28,3 l/min:ssa, että 60 l/min:ssa virtausnopeudella (in vitro)



EI LÄHELLE, VAAN PERILLE



flutiform®

flutikasoni- / formoteroli-
propionaatti / fumaraatti

MITÄ SINÄ OPIT TÄNÄÄN?

Suunnittele, dokumentoi ja
arvioi oppimistasi.

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

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

Elina Hermanson

Mikä ihmeen nuorisolääketiede?

Maassamme on tällä hetkellä 101 kollegaa, jolle on myönnetty nuorisolääketieteen erityispätevyys. Nuorisolääkärit eivät milloinkaan tule riittämään jokaiseen tilanteeseen jokaiselle nuorelle, mutta ei se ole tarpeenkaan. Nuorisoon voi opetella suhtautumaan avoimesti ja ennakkoluulottomasti kuka tahansa.

Mainitsen esimerkin. Kun nuori tuodaan päihtyneenä päivystykseen, selvitetään, mitä päihteitä nuori on käyttänyt. Oireita hoidetaan tilanteen mukaan. Jos kyseessä on alaikäinen, vanhempia informoidaan ja tehdään lastensuojeluilmoitus. Kun nuori on selvinnyt päihtymyksestään, hänet kotiutetaan.

Nuoruutta tunteva lääkäri tekee kuitenkin enemmän. Hän tajuaa, että nuori ihminen on elää intensiivistä jaksoa, jolla on ratkaiseva merkitys loppuelämälle. Päihtynyt nuori on tullut jostain, ja hän on matkalla johonkin.

Myös täysi-ikäinen nuori on nuori, vaikkei enää pääsisikään lastenkliniikkaan. Persoonallisuuden on pitkään tiedetty vakiintuvan vasta noin 22-vuotiaana (1). Nykyisin tiedetään, että aivojen kypsyminen jatkuu 24–25 ikävuoden tienoille (2, Hermanson ja Sajaniemi, tässä numerossa). Täysi-ikäisyyden saavuttanut nuori voi ollakin kaikkein heikoimmilla: hukassa uusien oikeuksiensa kanssa, jotka riistävät häneltä oikeuden tulla suojelluksi.

Nuoren toimintaan, ratkaisuihin ja lääketieteellisiin oireisiinkin vaikuttavat aina paitsi nykyteknologialla havaittavat fysiologiset tai pa-

tologiset toiminnot, myös hänen perhe- ja muu sosiaalinen tilanteensa sekä hänen psykologinen, hormonaalinen ja aivobiologinen kypsytensä. Yksi kaikkia nuoria koskeva aspekti on nuoren sisäsyntyinen pyrkimys kohti autonomiaa. Pitkästi kasvuolosuhteista riippuu, mihin asti nuori on aidosti autonomiassaan päässyt, kun täysi-ikäisyyttä merkitsevää syntymäpäivää vietetään.

Nuori on yleensä myös koululainen tai opiskelija. Sen muistaminen on tärkeää, koska koulupoissaoloilla on huomasti kauaskantoisempia negatiivisia vaikutuksia kuin työikäisten sairauslomilla. Nuoren kehityksen ja esimerkiksi opiskelun tukemisen terveydenhuollon kontekstissa on nuorisolääketiedettä.

Nuorisolääkäri pyrkii ymmärtämään, miten kuhunkin tilanteeseen on jouduttu. Hän ymmärtää olevansa pieni mutta merkittävä osa turvaverkkoa nuoren ympärillä. Vaikka päihtynyt nuori on päivystyksessä ehkä vain yksi tapaus monista, päivystyskäynti voi merkitä käännekohtaa nuoren elämässä. Jos lääkäri ei henkilökohtaisesti pysty tapaamaan nuorta päivystystilanteen jälkeen, hänen tulee varmistaa, ettei auttajien ketju tahattomasti katke.

Kaikessa, mitä nuorisolääkäri tekee, on ehkäisevä komponentti. Nuoren ajatukset voivat olla aidosti sekaisin, vaikkei hän olisi psykoottinen eikä ajatuksia olisi päihteillä sekoitettu. Nuorta on vaikea opettaa, mutta helpohkoa auttaa. Usein riittää, että hän saa luottamusta omaan kelpaavuuteensa. Vasta, kun nuori alkaa

Ripaus nuorisolääketieteellistä osaamista tekisi hyvää joka lääkärille

pitää itseään arvossa, hän voi haluta apua. Moralisointi ei pelasta ketään.

Nuorisolääkäreillä on muutamia keskeisiä toimintatapoja, jotka sietäisivät tulla laajemminkin käytetyiksi. Yksi niistä on akronyymien HEADSS (home, education, activities, drugs, sex, suicide) mukainen haastattelumalli, joka auttaa sukeltamaan nuoren psykososiaaliseen kontekstiin (3, Kosola ym., tässä numerossa). Kirjainlyhenne antaa eväitä tilanteisiin, joihin etenkin aikuislääkärit eivät ole varautuneita. HEADSS muistuttaa nuoren elämän keskeisiä elementeistä: kodista, koulusta, kavereista, vapaa-ajasta sekä nuorten yllättävistä ja vaihtelevista asenteista, joista nuori ei kerro, ellei kysytä. On muistettava, ettei koulumenestys ole sama kuin koulun maailmassa pärjääminen. Koteja voi olla kaksi, ja ”ruutuajan” rajoittaminen voi vaarantaa yhteydenpidon kavereihin.

Nuoren elämässä kaikki liittyy kaikkeen. Esimerkiksi päivystykseen vieneen humalan taustalla voi olla hyvinkin yllättäviä tapahtumia. Lääkärin ei tarvitse ymmärtää tilannetta tuomitukseen, vaan auttaakseen. Haastattelu on diagnostiikkaa ja samalla interventio. Haastateltu nuori saattaa saada uuden näkökulman ja lisäksi tunteen siitä, että hänen elämänsä kiinnostaa aikuista.

Nuoren elämäntilanne, kokemusmaailma ja kypsyyssaste poikkeavat mitä todennäköisimmin lääkärin kokemusmaailmasta, ja niinpä

myös nuoren arvot ja tavoitteetkin todennäköisesti poikkeavat lääkärin omista tavoitteista. Jos onnistuu kääntämään omat ennakkoluulonsa uteliaisuudeksi, saa kuulla tajuntaa laajentavia tarinoita. Voi melkein kuulla, kuinka oman kuplan ääriiviivat venyvät.

Erityisen kipeästi kaivattaisiin pääasiassa aikuisia hoitavia erikoislääkäreitä, jotka osaisivat suhtautua nuoren keskeneräisyyteen myötätunnolla ja ymmärtäen. Esimerkiksi kaveripiiri voi vaikuttaa täysi-ikäisenkin nuoren ratkaisuihin enemmän kuin lääkärin selitykset vammautumisen tai kuoleman uhasta.

Lastenpsykiatri Jukka Mäkelä on verrannut nuoruutta ratapihaan. Raiteet vievät jonnekin, mutta ennen kuin ne vievät minnekään, ne risteävät useita kertoja. Nuoren on tehtävä valintoja, mutta valinnan peruuttaminenkin on vielä mahdollista. Kun ratapihamaailma on käynyt yhä sekavammaksi, nuori tarvitsee ja ansaitsee kaiken mahdollisen tuen tehdäkseen oikeita valintoja – myös meiltä lääkäreiltä. Hienoa olisi, jos jokaisella lääkärillä olisi hippu nuorisolääketieteellistä osaamista hyppysissään. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Aalberg V, Siimes MA. Lapsesta aikuiseksi. Nuoren kypsyminen naiseksi tai mieheksi. Jyväskylä: Kustannusosakeyhtiö Nemo 1999.
2. Sawyer SM, Azzopardi PS, Wickremaratne D, ym The age of adolescence. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2:223–8.
3. Goldenring, J, Cohen, E. Getting into adolescents heads. *Contemporary Pediatrics* 1988;75–80.



ELINA HERMANSON, LT, lastentautien erikoislääkäri, nuorisolääketieteen erityispätevyys

Lasten ja nuorten lääkäriasema Pikkujätti

SIDONNAISUDET

Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Peditri Oy)

Elina Hermanson ja Nina Sajaniemi

Nuoruuden kehitys – mitä tapahtuu pinnan alla?

Nuoruus on aivojen kehityksen toiseksi tärkein vaihe varhaisvaiheiden jälkeen. Harmaiden aivosolujen määrä alkaa vähetä samalla, kun myelinisaatio kiihtyy ja tapahtuu synaptista karsiutumista. Hippokampuksen ja mantelitulmakkeen tilavuudet kasvavat. Limbiset alueet kypsyvät nopeammin kuin hermoverkot, jotka hoitavat yhteyksiä aivokuorelle. Mielihyväkeskus reagoi jännitykseen ja palkintoihin voimakkaammin ja etuotsalohkojen kontrollialueet heikoimmin kuin samat aivoalueet aikuisilla ja lapsilla. Tunteita käsittelevät aivoalueet aktivoituvat sosiaalisissa tilanteissa erittäin voimakkaasti, ja mantelitulmake on syttymisherkkä. Nuoret on tehty havaitsemaan, reagoimaan ja toimimaan ilman liian pitkällistä harkintaa. Pitkäaikainen stressi vahingoittaa kuitenkin kehittyviä aivoja vaarallisemmin ja pysyvämmiin kuin aikuisten aivoja. Toisaalta aivojen kehityksellinen plastisuus antaa mahdollisuuksia myös hyvään suunnanmuutokseen.

Yhdysvaltalaiset autonvuokrausyritykset totesivat jo vuosikymmeniä sitten, ettei ihan nuorille kannata vuokrata autoja. Tämän päivän tiede voi kiteyttää autonvuokraajien havainnot yhteen virkkeeseen. Vasta 24–25-vuotias on kykenevä hillitsemään impulssejaan, toimimaan järkevästi ja minimoimaan riskit.

Puberteetin eli murrosiän aikana lapsi kasvaa fyysisesti lisääntymiskykyiseksi. Aivolisäkkeen gonadotropiinien, follikkeleita stimuloivan hormonin (FSH) ja luteinisoivan hormonin (LH) eritykset kiihtyvät. Gonadotropiinit saavat poikien testosteroni- ja tyttöjen estrogeenierityksen käynnistymään.

Lisääntymiskyvyn saavuttaminen on kuitenkin vain osa nuoruusiän eli adolesenssin kehitystä: kun puberteetti on ohi 2–5 vuodessa, aikuisuuteen tarvittavat nuoruusiän psykiset ja psykoneurologiset muutokset vievät ihmiseltä toistakymmentä vuotta (1).

Viime vuosikymmenten aikana on saatu enemmän tietoa aivojen kypsymisestä nuoruusiän aikana. Uusin tieto yhdistää puber-

teetin hormonaaliset muutokset aivojen kehitykseen. Nuoruusikä on ihmisen elinkaaressa tärkein aivojen varhaiskehityksen jälkeinen hermostollinen tapahtuma. Nuoren aivoissa pyörivät myllerrykset näkyvät aika ajoin tempoilevana käytöksenä, joka hämmäntää nuoria ja heidän lähipiiriään.

Nuoruusiässä keskeisten aivojen osien tehtäviä on kuvattu **TAULUKOSSA**.

Hormonit heilahtelevat niin rotilla kuin ihmisilläkin

Myös jyrksijöillä voidaan erottaa nuoruusikä, kun se määritellään vaiheeksi, jolloin saavutetaan sekä seksuaalinen kypsyys että aikuisuustyyppinen käyttäytyminen. Rottakokeissa nuoruusikäiseksi rotiksi määritellään 30–60 päivää vanhat yksilöt. Tämän ikäiset rotat eroavat sosiaaliselta käyttäytymiseltään niin nuoremista kuin vanhemmistakin rotista: niiden leikki, parisuhdekäyttäytyminen ja aggressioiden osoittaminen kehittyvät pikkuhiljaa aikuisuuskäyttäytymiseksi. Nuoruusikäiset jyrksijät ovat myös ute-

TAULUKKO. Nuoruudessa keskeisten aivonosien tehtäviä. Limbiseen järjestelmään lasketaan tunteiden kokemiseen ja säätelyyn liittyviä aivo-osia kuten mantelimumake, hippokampus ja hypotalamus. Kuvaus on viitteellinen; todellisuudessa aivot toimivat aina kokonaisuutena.

Etuosalahkon kuorikerros
Toiminnan suunnittelu ja ohjaus
Päätöksenteko ja arvottaminen
Tarkkaavuus
Tunteiden säätely
Impulssikontrolli
Mantelimumake (amygdala)
Pelko, pelon prosessointi, joka johtaa joko taistele tai pakene -vasteeseen
Ilmeiden tunnistaminen
Nucleus accumbens eli mielihyvakeskus
Motivaatio
Mielihyvä
Palkitseminen
Riippuvuuksien kehittyminen
Vapauttaa dopamiinia ja serotoniinia
Hippokampus
Uusien muistojen muodostumien
Episodinen muisti
Semanttinen muisti
Kognitiivinen kartta ympäristöstä

liaampia ja ottavat käyttäytymisessään isompia riskejä kuin nuoremmat tai vanhemmat. Tiedetään myös, että tämän ikäisten rottien aivojen harmaan ja valkean aineen määrät muuttuvat kuten ihmislapsillakin niin, että vähitellen ne saavat aikuisen muotonsa (2).

Jyrsijöitä tutkimalla on nuoruudessa tapahtuvista aivomuutoksista voitu oppia paljon. Myös magneettikuvauksesta kehitetty diffuusiونتensorikuvaus ja toiminnallinen magneettikuvaus (fMRI) ovat auttaneet aivojen kypsymisen tutkimista vuosituhannen taitteesta lähtien.

Kun tavaraa tulee lisää, epäjärjestys lisääntyy

Nuorten aivot muovautuvat uudelleen voimakkaasti rakenteellisesti ja toiminnallisesti erityisesti limbisillä ja kortikaalisilla alueilla. Puberteetin alkaessa hippokampuksen ja mantelimumakkeen tilavuus kasvaa. Harmaan aineen

kokonaistilavuus lisääntyy puberteettiin asti ja alkaa vähentyä sen jälkeen (3). Harmaata ainetta häviää ensin primaarilta sensomotoriselta aivokuorelta. Ohimo- ja otsalahkon etuosissa ohentuminen jatkuu aina varhaiseen aikuisuuteen saakka. Hermosolujen määrässä tapahtuvien muutosten lisäksi hermosolut kasvavat suuremmiksi, ja valkea aine lisääntyy lineaarisesti iän myötä (4). Tämä merkitsee myeliniisaatiota, joka nopeuttaa informaation siirtymistä solusta toiseen. Tiedon siirto tehostuu, ja yhteydet eri aivoalueiden välillä selkeytyvät (5).

Hermosolujen määrän lisääntyminen aiheuttaa olemassa olevissa hermoverkoissa epäjärjestystä. Solumäärän lisääntymisen jälkeen kestää aikansa, ennen kuin hermosolujen väliset yhteydet järjestyvät uudestaan. Toiminnallisella magneettikuvauksella on osoitettu, että kognitiivisten suoritusten aikana lasten ja nuorten hermosoluaktivaatio leviää laajasti otsalahkon alueilla. Mitä vanhempi ihminen on, sitä kohdentuneempaa on otsalahkoaktivaatio (6). Laajalle leviävä aktiiviteetti siirtää tietoa tehotomasti ja epätäsmällisesti. Se saattaa olla myös aivojen energiatalouden kannalta huonompi vaihtoehto kuin kohdentunut aktiiviteetti. Nuorten aivot voivat väsyä kognitiivisten suoritusten aikana nopeammin kuin aikuisten etenkin, jos siihen liittyy unen puutetta, vähäistä liikuntaa ja yksipuolista ravintoa.

Hermoverkkojen toiminnan tehostuminen tapahtuu turhia yhteyksiä karsimalla. Synapsien määrä saavuttaa huippunsa kahden vuoden ikään mennessä, jolloin lapsen aivoissa on 50 % enemmän synapseja kuin aikuisen aivoissa. Synaptista karsiutumista tapahtuu keskinuoruuteen asti, synapsien kehityksellinen organisoituminen sen sijaan jatkuu aikuisuuteen. Synapsien karsiutuminen kestää pisimpään etuosalahkoissa (7). Organisoitumisprosessi vakiintuu aikuisuuden tasolle vasta kolmannella vuosikymmenellä. Ennen vakiintumista aivot ovat herkistyneet ympäristön mahdollisille haitallisille vaikutuksille, ja haavoittuvuuden kausi onkin paljon pidempi kuin aikaisemmin on ajateltu (8).

Aivojen kehitysaikataulussa on sukupuolen välisiä eroja. Harmaa aine saavuttaa maksiminsa keskimäärin 10–12 vuoden iässä. Työillä maksimi saavutetaan pari vuotta poikia

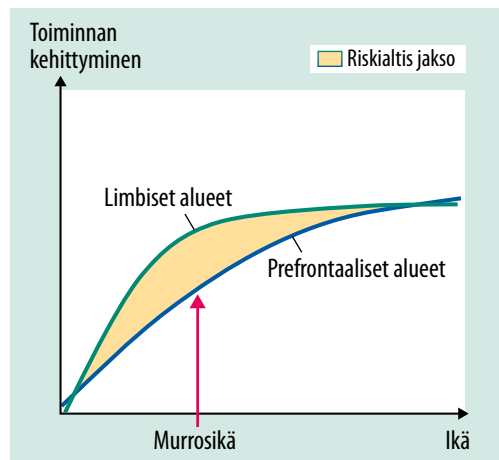
aikaisemmin (9). Synaptinen karsiutuminen näyttäisi olevan pojilla hitaampaa kuin tytöillä (10). Myös myelinisaatioprosessissa on eroja: valkean aineen määrä lisääntyy tytöillä keskinuoruuteen asti ja pojilla myelinisaatioprosessi kestää ohi nuoruusvuosien (11). Eroja on myös mantelitumakkeen ja hippokampuksen kypsymistahdissa (12). Erot aivojen etuotsalohkojen ja tärkeiden tumakkeiden kypsymistahdissa voivat aiheuttaa sen, että tyttöjen ja poikien vaste esimerkiksi tämän päivän koulumaailman vaatimuksiin poikkeaa toisistaan.

Riskinotto palkitsee tarpeettomastikin

Nuoruudelle on tyypillistä tehdä epäoptimaalisia valintoja, jotka johtavat tarpeettomaan riskinottoon. Riskinotossa ei aina ole kyse impulsiivisuudesta, eikä se ei yksin selity etuotsalohkojen hitaalla kypsymisellä, koska lapset toimivat paljon turvallisuushakuisemmin kuin nuoret. Uskottavampi selitys on se, että nuoruusiässä limbinen järjestelmä toimii tehokkaammin kuin etuaivokuori, sillä limbinen järjestelmä kypsyy valmiiksi paljon etuotsalohkoja nopeammin (KUVA) (6). Nuorten on vaikea jarruttaa reaktioitaan, ja he joutuvat tavallista helpommin tunnekaappauksen valtaan, kuten arkihavainnot niin hyvin osoittavat.

Aivojen terve kehitys edellyttää optimaalista vuorovaikutusta aivojen neurobiologiseen kehitykseen vaikuttavien välittäjäaineiden, sukupuolihormonien ja stressihormonien välillä (13). Hormonien ja välittäjäaineiden, etenkin dopamiinin, perusmäärissä ja ärsykeisiin liittyvässä erityksessä tapahtuu nuoruusvuosina suuria muutoksia, joilla on merkitystä tunteiden hallinnalle, sosiaaliselle toiminnalle ja oppimiselle (14). Kehitys on häiriintynyt herkästi ja ohjelmoituu haitalliseen suuntaan. Riski esimerkiksi skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja masennusoireyhtymän puhkeamiselle on suurentunut nuoruusvuosina. Sukupuolierot ovat myös selkeät. Pojat ovat alttiimpia skitsofrenialle ja tytöt masennukselle (15).

Niin eläinkokeiden kuin toiminnallisten magneettikuvausten perusteella näyttää siltä, että syvällä aivoissa sijaitseva mielihyvakeskus



KUVA. Nuorten riskikäyttäytymistä voidaan selittää sillä, että aivojen limbiset alueet, erityisesti mantelitumake ja mielihyvakeskus, kypsyvät etuotsalohkoja varhaisemmin (6).

reagoi jännitykseen ja palkintoihin voimakkaammin ja etuotsalohkojen kontrollialueet heikoimmin kuin samat aivoalueet aikuisilla ja lapsilla (6). Ilmiö liittyy dopamiinituotannon ja dopamiinireseptorien määrän lisääntymiseen nuoruudessa. Aivorungon ja limbisen järjestelmän dopamiiniherkät tumakkeet kypsyvät ennen etuotsalohkoja. Lisääntynyt dopamiinituotanto suuntaa etsimään yhä uusia voimakkaan palkitsevuuden lähteitä ympäristöstä. Uutuuteen suuntautuva käyttäytyminen näyttäisi lisääntyvän nuoruudessa etenkin pojilla (14). Etuotsalohkolla tapahtuva synapsien karsiutuminen aiheuttaa epätasapainoa toimintaa edistävien ja estävien hermosolukytkentöjen säätelyssä, mikä aiheuttaa dopamiinin ajoittaista yliannostusta, jolloin etuotsalohkojen kyky jarruttaa nopeaa ja vahvaa palkitsevuutta etsivää käyttäytymistä edelleen vähenee (14).

Terveeseen kehitykseen kuuluu kasvava kyky vastustaa reaktiivisuutta. On opittava harkitsemaan ja punnitsemaan vaihtoehtoja ennen välitöntä toimintaa ja pystyttävä viivästyttämään mielihyvää. Useissa tutkimuksissa on todettu, että mielihyvän viivästyttämisen taito ennakoiti työuralla menestymistä, terveyttä ja hyvinvointia (16). Palkitsemisjärjestelmän kiihkeän kehityksen aikana nuorten on ehkä vaikea vastustaa digimaailman ja monella tavalla yltäkylläisen ympäristön houkutus.



Kuva: iStock

Kehitykseen voi vaikuttaa: ne hermoradat vahvistuvat, joita käytetään.

Oikutteleva mantelitulmake ja kömpelö tunteiden käsittely

Emotionaalisesti merkittävät, oletettuun uhkaan liittyvät ärsykkeet aktivoivat mantelitulmakeen ja käynnistävät biologisen valpastumisjärjestelmän. Elimistö valmistautuu taistelemaan, pakenemaan tai jähmettymään. Biologisen valpastumisjärjestelmän käynnistymissä on suuria, synnynnäisiä eroja. Toiset reagoivat nopeasti ja ovat heti valmiita taistelemaan tai pakenemaan. Nopeasti syttyviä reaktioita opitaan säätelemään kehityksen myötä, ja säätelemättöminä ne haittaavat oppimista, sosiaalista kanssakäymistä ja terveyden kannalta suotuisien valintojen tekemistä. Nuoruusiässä reaktiivisuus voimistuu ja tarve säätelyyn kasvaa. Säätelyn kannalta välttämättömät etuotsalohkon alueet eivät ole valmiit suoriutumaan tästä tehtävästä kaikilta osin mallikkaasti, ja se näkyy nuorten usein herkästi syttyvänä, harkitsemattomana käytöksenä.

Mantelitulmakeessa on runsaasti testosteronireseptoreja, ja tumakkeen kypsytminen kestää pojilla pidempään kuin tytöillä (14). Testosteroni ilmeisesti heikentää etuotsalohkojen ja mantelitulmakeen välisiä yhteyksiä ja voimistaa mantelitulmakeen reaktioita (17), mistä

syystä jotkut pojat saattavat vaikuttaa erityisen impulsiivisilta ja taisteluvalmiilta. He ovat voimistuneesti biologiansa armoilla ja tarvitsisivat paljon enemmän ohjaavaa tukea kuin ymmärtävät pyytää.

Toisten asemaan asettuminen on nuoruudessa tilapäisesti vaikeaa. Etuotsalohkon sisäpinnan alueet aktivoituvat nuorilla voimakkaasti heidän yrittäessään ymmärtää toisen ihmisen näkökulmaa, vaikka he suoriutuvat tätä mittaavissa tehtävissä aikuisia heikommin (18). Myös kasvojen ilmeitä käsittelevien aivoalueiden toiminta hidastuu ja häiriytyy tilapäisesti. Erityisesti pelokkaiden kasvojen tunnistaminen sujuu nuorilta hitaammin kuin aikuisilta; heidän mantelitulmakeensa sen sijaan reagoi voimakkaasti (19). Etuotsalohkojen aktiivisuus kasvaa ilmeidentunnistamistehtävässä iän mukana. Näyttää siis siltä, että mitä paremmin etuotsalohkot toimivat, sitä tehokkaammin yksilö kykenee arvioimaan toisen ilmeitä ja sopeuttamaan käytöstään muihin (20).

Sosiaalista kömpelyyttä aiheuttavien aivomuutosten lisäksi nuorten aivot ovat ylivalpastuneet sosiaalisen torjunnan ja hyväksynnän viesteille, ja tunteita käsittelevät aivoalueet aktivoituvat sosiaalisissa tilanteissa erittäin voimakkaasti (21). Kokiessaan olevansa muiden tarkkailun kohteena etuotsalohkon keskiosan tunteita käsittelevät alueet aktivoituivat paljon voimakkaammin kuin lapsilla tai aikuisilla

(22). Sosiaalisen arvioinnin pelko ja kielteinen tunneilmapiiri vähentävät samalla aktiiviteettia niillä etuotasan alueilla, joita tarvitaan kognitiivisen toiminnan ohjaamisessa. Vielä 18–21-vuotiaanakin nuoret pärjäsivät vanhempia heikommin kognitiivisessa tehtävässä, jos tunneilmapiiri oli negatiivinen (23).

Stressillä voi olla kohtalokkaita seurauksia

Noin kolme neljästä aikuisen mielenterveyshäiriöstä alkaa ennen 24 vuoden ikää (24). Nuorten ahdistus- ja mielialahäiriöt ovat tavallisia, ja yhteiskunnallamme on niistä kasvava, aiheellinen huoli. On näyttöä siitä, että nuoren aivot vaurioituvat herkemmin stressistä kuin aikuisen aivot (2,25).

Biologinen valpastumisjärjestelmä aktivoituu mahdollisen uhan edessä, ja elimistö valmistautuu taistelemaan, pakenemaan tai jähmettymään. Aktivoitumisen ollessa toistuvaa, hallitsematonta ja elimistöä kuormittavaa, puhutaan stressistä. Monimutkaiseen tapahtumaketjuun kytkeytyvät niin mantelimumake, hypothalamus-aivolisäke-lisämunaaisakseli (HPA) ja autonominen hermosto kuin immunologia ja metaboliakin. Aivoalueista erityisesti hippokampus, etuotsalohkot ja mantelimumake ohjaavat järjestelmää. Mantelimumake sytyttää stressijärjestelmän, ja hippokampus ja etuotsalohkot jarruttavat sen toimintaa (26). Valpastuminen on välttämätöntä kaiken toiminnan käynnistymisessä – ilman sitä ei voi tapahtua esimerkiksi oppimista. Välitöntä toimintavalmiutta on kuitenkin opittava jarruttamaan, koska läheskään aina ei kannata reagoida välittömästi. Pitää myös kyetä pysähtymään ja punnitsemaan vaihtoehtoja.

Stressihormonin eli kortisolin perusmäärä elimistössä lisääntyy ikävuosien 9–19 välillä. Nuoruusvuosina stressivasteet ovat myös voimakkaampia (2,27). Voimakas stressivaste lisää dopamiinieritystä etuotsalohkon alueilla, jolloin käyttäytyminen suuntautuu välittämän palkitsevuuden etsimiseen. Samanaikaisesti muisti- ja etuotsalohkon toiminnat heikkenevät (28).

Sekä estrogeeni- että testosteronin määrän lisääntyminen vaikuttaa mantelimumakkeeseen,

Ydinasiat

- ▶ Nuoren kyky käyttäytymisen säätelyyn ja ilmeiden tulkintaan on heikompaa kuin aikuisella, koska hermoverkot toimivat vielä tehottomasti.
- ▶ Nuoruusikäisen mantelimumake syttyy herkästi ja mielihyvakeskus reagoi voimakkaasti jännitykseen.
- ▶ Sosiaaliset tilanteet saavat tunteita käsittelevät aivoalueet toimimaan kiihkeästi.
- ▶ Nuoren aivot reagoivat stressiin voimakkaammin ja ne vahingoittuvat helpommin kuin aikuisella.
- ▶ Nuoren aivot ovat hyvin plastisia: ne hermoradat vahvistuvat, joita käytetään.

HPA-aktivaatioon ja kortisolin määrään. Vaikutukset ovat monimutkaisia ja osittain epäselviä. Ilmeisen varmaa kuitenkin on, että muutokset lisäävät stressihaavoittuvuutta sekä tytöillä että pojilla. Stressihaavoittuvuus on puolestaan yhteydessä nuorten lisääntyviin mielenterveyshäiriöihin. (29). Tämän ymmärtäminen on välttämätöntä nuorten syrjäytymiskehityksen pysäyttämisessä.

Sekä ihmisiä että jyrsijöitä koskevissa tutkimuksissa on havaittu, että mantelimumakkeen koko kasvaa puberteetin alkuvaiheessa (2). Tämä saattaa lisätä stressihaavoittuvuutta. Eläinkokeissa on lisäksi osoitettu, että sekä prepubertalisilla että keskinuoruutta elävillä eläimillä stressivasteen palautuminen normaalitasolle kestää kaksi kertaa niin kauan kuin saman lajin aikuisilla yksilöillä. Kun stressi kesti kolme viikkoa, aikuisten rottien paino laski 10 %, nuoruusikäisten rottien paino 30 %. Myös hippokampuksen koko ja toiminta heikkenivät pitkäkestoisen stressin vaikutuksesta nuoruusikäisillä rotilla. Ainakaan rotilla ei esiintynyt eroa, oliko stressin aiheuttaja fyysinen vai sosiaalinen (2). On myös viitteitä siitä, että vaikka stressin aiheuttamat aivomuutokset palautuvat aikuisilla, nuoruusikäisen etuotsalohkoihin voi syntyä pysyviä vaurioita (2).

Kyky kehittyä tarkoittaa kykyä korjata

Jos rotan mediaalinen preoptinen tumake tuhotaan, sen pariutumiskäyttäytyminen muuttuu pysyvästi. Kokeellisesti on kuitenkin osoitettu, että jos trauma aiheutetaan ennen puberteettia ja nuoruusikä järjestetään optimaaliseksi (runsaasti sosiaalisia kontakteja), rotta pystyy aikuisena toimimaan aivan normaalisti. Myös muiden varhaislapsuuden stressivaikutusten on todettu väistyvän, mikäli nuoruus sujuu hyvin (2). Aivojen kehityksen plastisuus ei siis ole vain riski vaan suuri mahdollisuus.

Lopuksi

Nuoria koskeva aivotutkimus on saanut aikaan ainakin muutaman merkittävän muutoksen. Yhdysvaltain korkein oikeus päätti vuonna 2005 luopua alaikäisten kuolemanrangaistuksista. Vuonna 2010 se päätti, ettei alaikäisiä pidä tuomita elinikäiseen vankeuteen, ellei kyse ole murhasta. Päätökset perustuivat tieteellisesti todistettuihin tietoihin siitä, etteivät nuoren aivot ole vielä täysin kypsät ja että niillä on kapasiteettia muutokseen (30).

Aivojen näkökulmasta on helppo ymmärtää, miksi nuorten ajatukset lähtevät herkästi harhailemaan ja tarkkaavuus poukkoilee. Hermostolliset edellytykset suurien asiakokonaisuuksien hahmottamiselle, kaukonäköisyydelle ja harkinnalle eivät todellakaan ole parhaat mahdolliset.

Nuoren aivot toimisivat erittäin tarkoituksemukaisesti, jos maailma olisi sellainen kuin

se on tuhansia vuosia ollut. Jotta ihmiskunta on voinut selvitä vaihtelevissa, yllätyksellisissä ympäristöissä, on tarvittu ihmisiä, jotka ovat valmiita valvomaan, havaitsemaan, reagoimaan ja toimimaan ilman liian pitkällistä harkintaa. Nuoren ihmisen elimistö on viritetty tähän: aistit toimivat valppaasti, lihakset räjähtävät toimintaan nopeasti eikä nuorta väsytä, kun häntä tarvitaan.

Nykypäivän aistipommitus ei ole rasahdus hiljaisessa metsässä. Ärsykeitä tulee kaikkien aistien kautta jatkuvasti ja ristiriitaisesti, mutta villieläimet tai viholliset eivät odota seuraavan nurkan takana. Todelliset uhkatekijät ovat näkymättömiä. Niiden tuhot lankeavat vasta pitkällä tähtäimellä, jos nuori ei jaksa ponnistella kohti päämääriä. Nopeasti syttyvän toiminta-voimien sääteleminen on elämän hallinnan kannalta välttämätöntä mutta nuorille vaikeaa, koska toimintaa pitkällä tähtäimellä suunnittelevat otsalohkot ovat vasta kypsyssä.

Niin kauan kuin kehitys on kesken, aivot ovat herkistyneet kehitystä vaarantaville ja onneksi myös sitä suojaaville tekijöille. Nuori tarvitsee paljon enemmän ymmärrystä, ohjausta ja välittämistä kuin käyttäytymisen perusteella voisi olettaa. Nuoruus on ajanjakso, jossa kehitys voi ohjelmoitua uudelleen – kohti kasvavaa kaaosta ja syrjäytymistä tai kohti joustavaa mielen hallintaa ja uusia mahdollisuuksia. Aivoissa vahvistuvat ne hermosolujen väliset yhteydet, joita käytetään. Tärkeintä on saada nuoret käyttämään aivojaan kaikkea hyvää rikastuttavalla tavalla. ■

ELINA HERMANSON, LT, lastentautien erikoislääkäri, nuorisolääketieteen erityispätevyys
Lasten ja nuorten lääkäriasema Pikkujätti

NINA SAJANIEMI, FT, kehitysneuropsykologian dosentti, yliopistonlehtori
Helsingin yliopisto, kasvatustieteiden osasto

SIDONNAISUUDET

Elina Hermanson: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Peditri Oy)

Nina Sajaniemi: Luento-/asiantuntijapalkkio (Aivoiliitto, Suomen nuorisolääkärit ry)

KIRJALLISUUTTA

1. Aalberg V, Simmes MA. Lapsesta aikuiseksi. Nuoren kypsyminen naiseksi tai mieheksi. Helsinki: Nemo 2007.
2. Eiland L, Romeo RD. Stress and the developing adolescent brain: literature review. *Neurosci* 2013;249:161–71.
3. Fuhrmann D, Knoll LJ, Blakemore SL. Adolescence as a sensitive period of brain development. *Trends Cogn Sci* 2015; 19:558–66.
4. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, ym. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:8174–9.
5. Parker AG, Hetrick SE, Jorm AF, ym. The effectiveness of simple psychological and physical activity interventions for high prevalence mental health problems in young people: a factorial randomized controlled trial. *J Affect Disord* 2016; 196:200–9.
6. Casey BJ, Jones RM, Hare TA. The adolescent brain. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1124:111–26.
7. Andersen SL, Thompson AT, Rutstein M, ym. Dopamine receptor pruning in prefrontal cortex during the periadolescent period in rats. *Synapse* 2000;37:167–9.
8. O'Mahony SM, Clarke G, Dinan TG, ym. Early-life adversity and brain development: Is the microbiome a missing piece of the puzzle? *Neuroscience* 2017;342:37–54.
9. Pfefferbaum A, Rohlfing T, Pohl KM, ym. Adolescent development of cortical and white matter structure in the NCANDA sample: role of sex, ethnicity, puberty, and alcohol drinking. *Cereb Cortex* 2016; 26:4101–21.
10. Giedd JN. The teen brain: insights from neuroimaging. *J Adolesc Health* 2008; 42:335–43.
11. Ingahalikar M, Smith A, Parker D, ym. Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:823–8.
12. Goddings AL, Mills KL, Clasen LS, ym. The influence of puberty on subcortical brain development. *Neuroimage* 2014;88:242–51.
13. Schulz KM, Sisk CL. The organizing actions of adolescent gonadal steroid hormones on brain and behavioral development. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;70:148–58.
14. Wahlstrom D, White T, Luciana M. Neurobehavioral evidence for changes in dopamine system activity during adolescence. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:631–48.
15. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2010;22:417–28.
16. Moffitt TE, Houts R, Asherson P. Is adult ADHD a childhood-onset neurodevelopmental disorder? Evidence from a four-decade longitudinal cohort study. *Am J Psychiatry* 2015;172:967–77.
17. Spielberg JM, Forbes EE, Ladouceur CD, ym. Pubertal testosterone influences threat-related amygdala-orbitofrontal cortex coupling. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2015;10:408–15.
18. Thomas LA, De Bellis MD, Graham R, ym. Development of emotional facial recognition in late childhood and adolescence. *Dev Sci* 2007;10:547–58.
19. Boyle EA, Connolly TM, Hainey T, ym. Engagement in digital entertainment games: a systematic review. *Computers in Human Behavior* 2012;28:771–80.
20. Hare TA, Tottenham N, Galvan A, ym. Biological substrates of emotional reactivity and regulation in adolescence during an emotional go-nogo task. *Biol Psychiatry* 2008;63:927–34.
21. Dalgleish T, Walsh ND, Mobbs D. Social pain and social gain in the adolescent brain: a common neural circuitry underlying both positive and negative social evaluation. *Sci Rep* 2017;7:42010.
22. Somerville LH. The teenage brain: sensitivity to social evaluation. *Curr Dir Psychol Sci* 2013;22:121–7.
23. Cohen AO, Breiner K, Steinberg L, ym. When is an adolescent an adult? Assessing cognitive control in emotional and nonemotional contexts. *Psychol Sci* 2016;27:549–62.
24. Dunn V, Goodyer IA. Longitudinal investigation into childhood- and adolescence-onset depression: psychiatric outcome in early adulthood. *Br J Psychiatry* 2006; 188:216–22.
25. Karlsson L, Melartin T, Karlsson H. Lap-suuden stressi uhkaa aikuisiän terveyttä. *Suom Lääkäril* 2007;62:3293–9.
26. Hovatta I. Ahdistuneisuuden biologiaa. *Suom Lääkäril* 2011;66:2585–90.
27. Sinclair D, Purves-Tyson TD, Allen KM, ym. Impacts of stress and sex hormones on dopamine neurotransmission in the adolescent brain. *Psychopharmacology* 2014; 231:1581–99.
28. McCormick CM, Mathews IZ. Adolescent development, hypothalamic-pituitary-adrenal function, and programming of adult learning and memory. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34:756–65.
29. Romeo RD. The impact of stress on the structure of the adolescent brain: implications for adolescent mental health. *Brain Research* 2017;1654:185–91.
30. Miller G. Brain science a factor in supreme court decision on juvenile crimes. *Science* 17.5.2010. www.sciencemag.org/news/2010/05/brain-science-factor-supreme-court-decision-juvenile-crimes.

SUMMARY

Development in adolescence – what's happening beneath the surface?

After the perinatal period, adolescence is the second most important period of life for the brain. The number of grey brain cells starts to decrease while myelination increases and synapses are eliminated. The volumes of hippocampus and amygdala grow. The limbic areas mature faster than the neural circuits that are responsible for communication with the cortex. Risk taking is associated with an increase in accumbens and amygdala activity that are exaggerated in adolescents, relative to both children and adults. The brain regions associated with emotions show exaggerated activation in response to diverse signals of social inclusion and social exclusion. Young people are made to perceive, react, and act without hesitation. Adolescent brain may be particularly sensitive to stress-induced neurobehavioral dysfunction, and stress may cause long-standing damage. On the other hand, the developmental plasticity provides opportunities for environmental interventions.



*Potilaan
parhaaksi
– viisaasti
välttään*

VÄLTÄ VIISAASTI -suositukset

Selkeät ohjeet toimenpiteistä, joista tutkimus-
tiedon perusteella tulisi luopua kokonaan tai
tietyn potilasryhmän kohdalla.

Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin Käypä hoito -toimitus laatii
Vältä viisaasti -suosituksia terveydenhuollon tutkimus- ja hoitopäätösten
tueksi. Niiden tavoitteena on parantaa terveydenhuollon vaikuttavuutta,
tuottavuutta ja turvallisuutta.

Tutustu Vältä viisaasti -suositukseen: www.kaypahoito.fi/web/kh/valta-viisaasti



LÄÄKÄRISEURA
DUODECIM



DUODECIM
KÄYPÄ HOITO



Anna Kotiranta ja Silja Kosola

Hoidon transitiovaihe – hyppy tuntemattomaan?

Lasten vakavien somaattisten sairauksien hoitotulokset ovat Suomessa erinomaisia, ja täten kasvava määrä nuoria potilaita siirtyy lastensairaalaista aikuisten hoitoyksikköön. Transitiovaihe tarkoittaa usean vuoden suunnitelmallista hoidonsiirtoprosessia hoitovastuun siirtävän yksittäisen lähetteen sijasta. Transitiovaihe koostuu kolmesta osasta: hoidon siirtymisen valmistelusta lastensairaalaissa, konkreettisesti hoidon siirtymisestä sekä sopeutumisvaiheesta aikuisten maailmaan. Vaikka transition käsite esiteltiin jo 25 vuotta sitten, tutkimustietoa onnistunutta transitiovaihetta ennustavista tekijöistä on vielä kovin vähän. Useiden lääkärijärjestöjen suositukset hoidon transitiovaiheesta ovat kuitenkin varsin yksimielisiä monista huomioitavista seikoista. Tällaisia ovat nuoren ja vanhempien valmistelun vaatima aika, nuoren kehitystason ja elämäntilanteen huomiointi, hoidon siirtymisen yksilöllinen ajoitus ja pyrkimys pitkäkestoiseen hoitosuhteeseen myös aikuisten hoitoyksikössä.

Maamme korkeatasoinen lääketieteellinen hoito turvaa sen, että suurin osa kroonisesti sairaista tai vakavan sairauden ennen täysi-ikäisyyttä sairastaneista nuorista elää aikuiseksi (1). Samaan aikaan joidenkin sairauksien – kuten diabeteksen ja tulehduksellisten suolistosairauksien – ilmaantuvuus lapsilla ja nuorilla on lisääntynyt (2). Kun nyt yli 10 %:lla nuorista on pitkäaikaista hoitoa ja seurantaa vaativa somaattinen sairaus, järjestelmämme kohtaa uuden haasteen: yhä useampien nuorten hoidon pitäisi siirtyä nuorten aikuistuuksessa lastensairaalaista aikuislääkärille.

Valmistelematon hoidon siirtyminen lastenlääkäriltä aikuispuolelle on kuin ”hyppy tuntemattomaan”. Hoidon transitiovaihe puolestaan tarkoittaa hoidon siirtymisen suunnitelmallista prosessia. Iän karttuessa nuoren itsemääräämisoikeus ja autonomia lisääntyvät ja suojelun ja huolenpidon tarve vähenevät, mutta kehitys on yksilöllistä ja harvoin suoraviivaista. Siksi nuoren valmistelussa hoidon siirtymiseen tarvitaan aikaa ja yksilöllistä harkintaa. Myös aikuispuolella toimivien lääkkeiden sekä muiden terveydenhuollon ammattilaisten on tärkeää ymmärtää nuorten keskeneräisyyttä. Seurannasta puuttaminen on nimittäin tutkimusten perusteella

yleisintä juuri hoidon siirtymisen jälkeen (3), mikä näkyy peruuttamattomina poisjäänteinä vastaanotolta, päivystyskäyntien lisääntymisenä, lääkeshoidon keskeytymisenä ja pahimmillaan menehtymisenä sairauteen.

Pitkäaikaisen sairauden ja transition merkitys nuoruudessa

Pitkäaikainen sairaus nuoruudessa vaikuttaa sekä puberteetin aikatauluun, psykologiseen kehitykseen että itsenäistymiseen (4). Näitä teemoja on käsitelty myös edellisessä nuorisolääketieteen teemanumerossa Makkosen ja Pynnösen katsauksessa (5). Murrosiän alku määräytyy pitkälti geneettisesti, vaikka ravitsemus- ja liikuntatottumukset voivatkin aikaistaa tai myöhentää murrosiän ajankohtaa. Puberteetti ei ole sairaus, eikä ole olemassa tyyppillistä nuorta. Tietyt kehitysvaiheet niin fyysisten, psyykkisten kuin emotionaalisten ominaisuuksien sekä taitojen kohdalla tulisi käydä läpi tasapainoisen aikuisuuden saavuttamiseksi. Nuoren tulisi selvittää, kuka hän on, mistä pitää ja mitkä asiat ovat hänen elämässään tärkeitä ja samalla sopeutua muiden ihmisten kanssa toimeen tulevaisuuteen yhteiskunnan jäseneksi. Oikeuksien

Ydinasiat

- ▶ Onnistunut hoidon transitio vaatii suunnitelmallisuutta, valmistelua ja johdonmukaisuutta.
- ▶ Transitiovaiheessa on huomioitava sekä nuoren potilaan että vanhempien tarpeet.
- ▶ Nuorten kohtaaminen ja hoitomotivaation tukeminen vaativat taitoja ja koulutusta.
- ▶ Transitiovaiheen sujuvalla hoidolla varmistetaan lapsuudessa saavutettujen hoitotulosten pysyvyys ja voidaan saavuttaa myös merkittäviä kustannussäästöjä.

lisäksi nuoren aikuisen tulee ymmärtää myös velvollisuutensa kanssaihmisii ja itseäänkin kohtaan. Velvollisuuksiin sisältyy myös pitkäaikaisen sairauden omahoidon hyväksyminen.

Aivojen kehitys on murrosiässä kiivaimmillaan sitten ensimmäisten elinvuosien ja jatkuu yli 20-vuotiaaksi asti. Yhteiskunnan muuttuessa yhä monimutkaisemmaksi, yksinkertaisen fyysisen työn vähentyessä ja vaativan aivotyön lisääntyessä nuoruuden merkitys on jatkuvasti korostunut ja kypsytymisen itsenäiseen elämään pidentynyt. Suunnitelmallisuus ja syy-suhteiden ymmärtäminen kehittyvät nuoren aivoissa viimeisenä, noin 20–25-vuotiaana ja ovat heikoimmillaan keskinuoruudessa (Hermanson ja Sajaniemi, tässä numerossa). Jos pitkäaikaisen sairauden hoito siirtyy totunnaiseen tapaan 16-vuotiaana, transitio osuu herkkään kehitysvaiheeseen, jolloin kavereiden merkitys on suurimmillaan ja syy-suhteiden ymmärtäminen ja impulssien hallinta heikoimmillaan. Lisäksi transition kanssa samaan aikaan monien nuorten elämässä tapahtuu muitakin suuria muutoksia: siirtyminen peruskoulusta lukioon tai ammattikouluun ja työelämään, pitkäaikaisen seurustelusuhteiden aloittaminen ja osalla muutto lapsuudenkodista omaan asuntoon.

Kasvaessaan nuori haluaa tehdä itsenäisiä päätöksiä ja murtaa huoltajien asettamia rajoja tunteakseen kasvavansa riippumattomaksi.

Pitkäaikainen sairaus ja sen vaatima jatkuva seuranta ovat ristiriidassa tämän nuoruuden kehitystehtävän kanssa. Nuorten käsitys riskeihin liittyvistä todennäköisyyksistä (kuten raskaaksi tuleminen suojaamattomassa yhdynnässä tai kolari kovaa ajettaessa) on usein optimistinen, eikä nuori usko huonon onnen osuvan omalle kohdalleen. Tämä johtaa ajoittain riskikäyttäytymiseen, joka näyttäytyy aikuisille typeryytenä tai uhkarohkeutena. Elämyshakuisuus yhdistää nuoria omaksi ryhmäkseen, ja ryhmään kuulumisen on erittäin tärkeää vanhemmista irtautumisessa. Pitkäaikaisraajat nuoret eivät poikkea näissä piirteissä muista nuorista. Kroonisesti sairaat nuoret ottavat vielä terveitä ikätovereitaankin suurempia riskejä nuoruuden aikana. He muun muassa tupakoivat useammin ja aloittavat seksisuhteet aiemmin kuin terveet nuoret (6–8). Lisäksi riskikäyttäytymisellä voi olla kroonisesti sairaille nuorille vakavimmat seuraukset kuin terveille. Sairauden hoidon laiminlyönti vaarantaa nuorten hyvinvoinnin. Myös itsetuhoisesti oireilevien nuorten joukossa kroonisesti sairaiden nuorten riski menehtyä tapaturmaisesti tai itsemurhan kautta on jopa kolminkertainen muihin nuoriin verrattuna (9). Nuorille on haaste hyväksyä itsensä erilaisena, ehkä jollakin elämän alueella haavoittuvampana ihmisenä kuin muut, ja silti arvostaa itseään ainutlaatuisena olentona. Arvostuksen tunteen muodostumisessa ympäröivät aikuiset ovat nuorelle tärkeä ”peili”, eikä siten ole yhdentekevää, miten ammattilaiset kohtaavat nuoren potilaan.

Tieteellinen näyttö: mikä toimii?

Transition tavoitteena on taata kroonisen sairauden kanssa eläville nuorille kehitystason huomioiva saumaton hoitoketju. Vaikka transitiosta on puhuttu viime vuosina paljon ja useat lääkärijärjestöt ovat julkaisseet transitiota koskevia suosituksia (10,11), tutkittua tietoa tehokkaista toimintatavoista on vielä varsin vähän.

Ensimmäisissä laadullisissa haastattelututkimuksissa nuoret kuvasivat aikuisten palvelujärjestelmää persoonattomaksi, ”nopeaksi ja likaiseksi”. Nämä tarinat kuvastavat, kuinka

heikosti valmistautuneita nuoret olivat uudelleen hoitokulttuuriin. Sittemmin transiiovalmiuden arviointiin on kehitetty kymmeniä erilaisia kyselyitä, joista yhdenkään ennustearvoa onnistuneelle transitiolle ei ole osoitettu (12). Myöskään transition onnistumiselle ei ole ollut kaikki diagnoosiryhmät kattavia yhtenäisiä kriteereitä (13). Yleensä tutkimusten päätemuuttujina on käytetty tavanomaisia karkkeita mittareita kuten kuolemia tai elinsiirteen menetyksiä. Prior ym. ehdottivat käytettäväksi Institute for Healthcare Improvementin suosituksen mukaista kolmijakoista viitekehystä, jossa arvioitavana ovat perinteiset sairauskohtaiset mittarit (esimerkiksi HbA_{1c} diabeetikoilla), potilaiden arvioimat hoitokokemukset (esimerkiksi kuinka hyvin he ymmärsivät saamansa hoito-ohjeet) ja hoidon vältettävissä olevat kustannukset (14). Nuoria hoitavien ammattilaisten konsensus on, että onnistuneen transition mittaristossa pitäisi lisäksi huomioida myös elämänlaatu, potilaiden ymmärrys omasta sairaudestaan ja sen hoidosta ja potilaiden sosiaalinen tilanne, esimerkiksi ystäväpiiri (**TAULUKKO 1**) (15,16). Tuon sosiaalisen ulottuvuuden voi ajatella kuvastavan sitä, kuinka sinut potilas on itsensä ja sairautensa kanssa.

Tuoreen systemoidun katsauksen mukaan valtaosa julkaistuista transiiovaiheen tutkimuksista on edelleen laadultaan heikkoja, eikä kustannusvaikutuksia ole useinkaan pyritty arvioimaan (17). Tutkimusasetelma on useimmiten takautuva, potilasmäärät ovat pieniä ja tutkimuksen kohteena on vain yksi sairausryhmä kerrallaan. Yhteenvetona voidaan silti todeta, että selkeästi jäsenneily ja suunnitelmallinen transiiovaiheen hoito on kannattavaa sekä sairauden hoitotulosten että kustannusten kannalta. Kohtuullisen vahvaa näyttöä on potilaiden valmennuksesta kohti täyttä omahoitoa sekä erityisistä transiiovastaanoitoista, joissa joko lastenlääkäri ja aikuislääkäri pitävät yhteisvastaanottoa tai aikuispuolella hoidosta vastaa erityisesti nuorten hoitoon perehtynyt lääkäri (18). Heikompi näyttö tukee myös aikuislääkärin tapaamista ennen hoidon virallista siirtymistä aikuisten hoitoyksikköön sekä moniammatillisen tiimin osallistumista transiioon (19). Sen sijaan satunnaistettuja tutkimuksia

TAULUKKO 1. Onnistuneen transition indikaattorit (16).

Säännölliset seurantakäynnit
Ei peruuttamattomia vastaanottoaikoja
Ei pitkäaikaiseen sairauteen liittyviä päivystyskäyntejä
Nuoren lisääntyvä vastuu omasta hoidosta
Hoitotasapaino ennallaan tai parantunut
Potilas ja perhe tyytyväisiä sairauden hoitoon

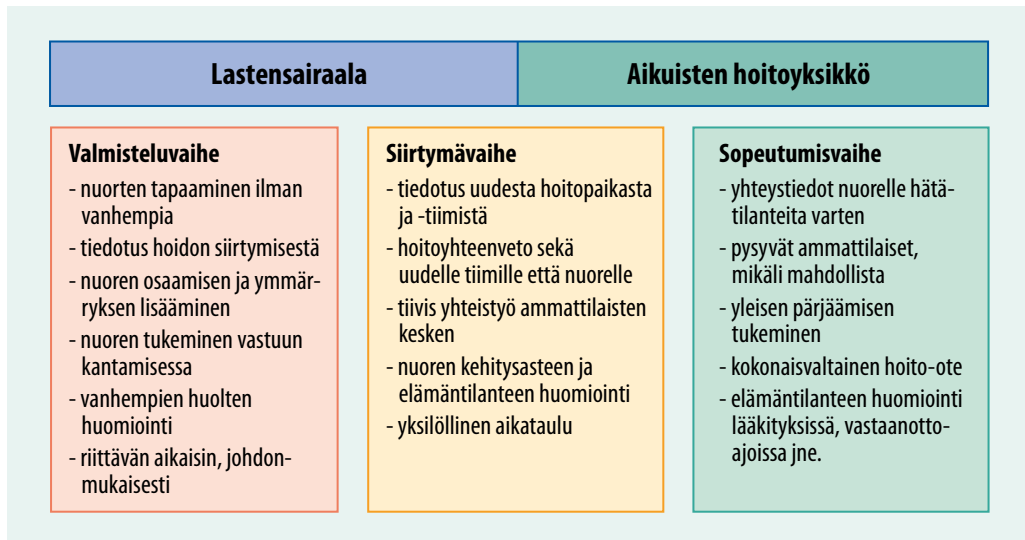
parempaan lopputulokseen johtavista hoidon siirtymävaiheen interventioista on julkaistu vain muutama (20). Niiden ainoa merkittävä havainto on, ettei yksittäinen kahden päivän valmennussessio ole riittävä nuorten potilaiden transiiovalmiuden kannalta.

Nuorten potilaiden onnistunut hoito vaatii sekä lastenlääkäreiltä, aikuisia hoitavilta lääkäreiltä että muulta hoitohenkilökunnalta perehtyneisyyttä nuoruusiän kehitykseen ja nuorten kohtaamiseen. Nuoret näyttävät sitoutuvan erityisen hyvin hoitoon, jos he tuntevat tulewansa kuulluiksi vastaanotolla ja jos myös vaikeista asioista kuten päihteistä ja seksuaalisuudesta voidaan keskustella avoimesti (21).

Huomioitavaa käytännön työssä

Yhdistävä tekijä transiiovaiheen hoidosta julkaistuille suosituksille on, että nuoria potilaita on alettava valmentaa hyvissä ajoin ja johdonmukaisesti tulevaan muutokseen ja lisääntyvään vastuuseen (**KUVA**) (10,21–23). Yleisesti ottaen lastenlääkärin tulisi tavata jokainen nuori myös ilman vanhempia 12 vuoden iästä lähtien (23). Tämä on linjassa myös Suomen lainsäädännön kanssa, sillä potilaan oikeuksista säättävän lain mukaan 12-vuotiasta tulee kuulla hoitopäätöksiä tehtäessä, ja tästä iästä ylöspäin nuorella on myös oikeuksia sen suhteen, ketkä hänen hoidostaan tietävät ja päättävät.

Nuorten hoito vaatii ammattilaisilta aivan erilaista otetta kuin pienten lasten tai vanhempien aikuisten hoitaminen (**TAULUKKO 2**) (10,20,21,23). Hoitosuhteessa on oltava valmis työskentelemään sekä nuoren että hänen vanhempiansa kanssa, ymmärrettävä luottamuksellisuuden ja vaitiolovelvollisuuden rajojen siirtyminen nuoren kehitysasteen myötä ja



KUVA. Hoidon transition kolme vaihetta erityispiirteineen (10,21–23).

huomioitava monia kaikkien nuorten yleiseen terveyteen vaikuttavia seikkoja, kuten mielialan vaihteluita, päihdekokeiluja ja seksuaaliterveyttä (22). Nuori tarvitsee ammattilaisen tukea ja kannustusta hoitomotivaation kehittämiseen ja ylläpitoon sekä vähitellen lisääntyvään vastuunottoon omasta lääkityksestä ja hoidosta. Positiivisen kehityksen korostaminen ja siitä kiittäminen sekä nuorten voimavarojen tunnistaminen ovat omiaan voimistamaan suotuisaa suuntaa ja lisäämään onnistumisia (24).

Käytännön työssä on tärkeää huomioida myös pitkäaikaisessa nuoren vanhemmat. Vanhemmat ovat kokeneet vuosien aikana mahdollisesti useita tilanteita, joissa heidän lapsensa on ollut välittömässä hengenvaarassa. Silloin nuoren itsenäistyminen ja hänen omiin taitoihinsa luottaminen on vanhemmillekin erityinen haaste terveiden lasten vanhempiin verrattuna. Joskus huolestuneen vanhemman ahdistus ja ripustautuminen nuoreen voivat muodostua esteeksi sekä nuoren itsenäistymiselle että vastuun ottamiselle nuoren oman sairautensa hoidosta (10). Toisaalta on myös tilanteita, joissa vuosien ajan sairaan lapsen oikeuksia ajaneet vanhemmat väsyvät vastuuseensa ja haluaisivat päästää nuoresta irti, ennen kuin nuori on siihen valmis. Jotta transitiosta muodostuisi sujuva prosessi, myös vanhemmat on saatava vakuuttumaan siitä, että heidän kasvattinsa on

riittävän kypsä pitämään itsestään huolta ja että sairautensa hoito jatkuu asianmukaisesti myös aikuisten hoitoyksikössä. Tätä luottamuksen tunnetta voimistaa näkyvä yhteistyö lastensairaalan ja aikuisten hoitoyksikön välillä, mikä voi osittain selittää lastenlääkärin ja aikuislääkärin yhteisvastaanottojen yhteyden parempiin hoitotuloksiin.

Luottamuksellisen hoitosuhteen syntyminen vaatii aikaa. Hoitosuhde ei muodostu potilaan ja kasvottoman organisaation välille, vaan kahden ihmisen välille. Siksi hoitoon sitoutuminen yleensä vaatii, että potilas tapaa toistuvasti samoja ammattilaisia (21). Tämä näkemys korostuu nuorten potilaiden hoidossa, koska heillä on usein takanaan vuosien mittainen kiinteä hoitosuhde lastensairaalan henkilökunnan kanssa. Aikuisten hoitoyksikössä tulisi olla ammattilaisia, jotka ovat valmiita kulkemaan nuorten rinnalla ainakin muutaman vuoden ajan hoidon siirtymisen jälkeen. Sen jälkeen nuori olisi todennäköisesti valmiimpi huolehtimaan itsenäisesti ajanvarauksista ja muista käytännön velvollisuuksista.

Nuoruuteen kuuluvilla muutoksilla opintojen, työelämän ja itsenäisen asumisen suhteen on nuorille huomattavia taloudellisia seurauksia. Sairauden seurantakäynnit ja lääkitykset aiheuttavat pitkäaikaissairaille nuorille lisäkustannuksia ja tuen tarvetta terveisiin ikätoveri-

hin verrattuna. Aina ei ole yksinkertaista selvittää, millaiseen tukeen he ovat esimerkiksi Kelasta oikeutettuja, miten oma ikä ja mahdolliset ansiotulot tukiin vaikuttavat ja miten tuollaisia tukia haetaan. Lisäksi vanhempien tulotaso voi vaikuttaa nuoren saamaan tukeen, vaikka hän ei enää asuisikaan lapsuudenkodissa. Onnistuneen transitiiovaiheen aikana on varmistettava, ettei nuorten taloudellinen tilanne muodostu esteeksi pärjäämiselle. Nuoruusikäisten asioihin perehtynyt sosiaalityöntekijä onkin keskeinen jäsen transitiiovaiheen tukijoukoissa.

Nuoria aikuisia hoitavien lääkärin tulisi muistaa, ettei täysi-ikäisyys tarkoita aikuisuutta. Lain mukaan täysi-ikäinen saa päättää ilman huoltajia kaikesta itseään koskevasta hoidosta, vaikka tutkimukset osoittavat, että aikuistason kyky tehdä päätöksiä ja ohjata omaa toimintaa kypsyy useimmilla nuorilla vasta yli 20-vuotiaana (25). Osa nuorista tarvitsee ”saattajaa” pitkään vielä täysi-ikäisenäkin. Joidenkin nuorten kohdalla tämä saattaja voi olla oma vanhempi, kun taas toisen kohdalla itenäistymistä tukee paremmin ammattilaisen toimiminen tukihenkilönä. Hoidon siirtymistä käsittelevien suositusten mukaan erikoissairaanhoidossakaan ei riitä, että huolehditaan vain yksittäisen sairauden hoitovastuun siirtämisestä toisen yksikön kollegalle. Moniammatillisessa työryhmässä pitäisi huolehtia myös opiskelu- ja työkyvystä sekä yleiseen terveyteen ja sosiaaliseen tilanteeseen liittyvistä tarpeista, sillä ne kaikki vaikuttavat pitkäaikaisesti sairaiden nuorten myöhempään pärjäämiseen (22).

Lopuksi

Hoidon siirtyminen lastensairaalaan aikuisten hoitoyksikköön on monille nuorille toistaiseksi ”hyppy tuntemattomaan”. Sen ei kuitenkaan tarvitse olla niin, vaan suunnitelmallisella otteella, yhteistyöllä ja nuorten kehityksen ja tarpeet huomioimalla transitiio voi sujua sulavasti. Syksyllä 2017 avautui valtakunnallisen virtuaalisairaalan Terveyskylään nuorten talo (26), jonka kohteena ovat transitiiovaiheessa olevat nuoret, heidän vanhempansa ja heitä hoitavat ammattilaiset. Ammattilaisosiossa on tarjolla yksityiskohtaiset lomakkeet eri-

TAULUKKO 2. Pitkäaikaissairaana nuoren kohtaamisessa huomioitavaa (10,20,21,23).

Nuoren tapaaminen kahden kesken viimeistään 12 vuoden iästä lähtien
Nuoren yksityisyyden ja vaihtolovelvollisuuden kunnioitus
Nuoren arvojen ja mielipiteiden kunnioitus
Nuoren elämäntilanteen huomiointi (hoitokustannukset jne.)
Itsenäistymisen, omahoidon ja vastuun ottamisen tukeminen
Avoimet kysymykset
Tilaisuus nuoren omien kysymysten esittämiseksi
Ymmärrettävän (yleis-)kielen käyttö
Tiedon toistaminen tarvittaessa
Lyhyen aikavälin hoitotavoitteet nuoren arvot huomioiden
Yksinkertaisin hoitomuoto, haittavaikutusprofiili
Hoidon räätälöinti nuoren elämään sopivaksi, mikäli mahdollista
Perusteltu, positiivinen palaute
Hoidon siirtyminen yksilöllisen aikataulun mukaan
Mahdollisimman pysyvät hoitosuhteet

ikäisten nuorten kohtaamisen tueksi. Jatkossa tuohon taloon liitettäneen myös virtuaalinen hoitopolku, jonka kautta tunnistautumalla potilaat voivat olla yhteydessä hoitavaan tahoon. Virtuaalisen hoitopolun vaikutusta nuorten hoitokokemuksiin ja arvioihin transitiiovaiheen sujuvuudesta on tarkoitus seurata alusta lähtien myös tieteellisesti ja hyödyntää näin saatua tietoa hoitopolun kehittämisessä.

Virtuaalimaailman kehityksestä huolimatta nuorten perustarpeet säilyvät: heidän on tultava kohdatuksi ja tunnettava, että heistä välitetään. Kokonaisvaltaisesti transitiiovaihetta voisi sujuvoittaa kaikki erikoisalajat kattava transitioklinikka. Transitioklinikan henkilökunta voisi tukea sekä siirtymävaiheessa olevia nuoria että sairautta hoitavia klinikoita ja olla tarvittaessa yhteydessä myös nuorten opiskelupaikan opiskeluhuollon ammattilaisiin (terveydenhoitaja, lääkäri, kuraattori ja psykologi) nuorten pärjäämisen edistämiseksi. Melbournen Royal Children’s Hospitalissa ja Toronton SickKids-sairaalaan moniammatillisesta transitioklinikasta ja transition tukipalveluista on myönteisiä kokemuksia. Suunnitteilla on myös kattavia tutkimuksia näiden mallien vaikuttavuudesta.

Terveystuhoitojärjestelmämme panostaa merkittäväällä tavalla lasten ja nuorten terveyteen. Neuvola ja kouluterveydenhuolto toimivat kattavammin kuin missään muualla maailmassa, ja lasten erikoissairaanhoidon

hoitotulokset kestävät vertailun kansainvälisiin huippuyksiköihin. Tällaisen järjestelmän velvollisuus on huolehtia myös siitä, että lap-suudessa saavutetut erinomaiset hoitotulokset säilyvät aikuisuuteen. ■

ANNA KOTIRANTA, LT, lastenlääkäri, nuorisolääketieteen erityispätevyys
HUS Lastenlinikka, Nuorisovastaanotto

SILJA KOSOLA, dosentti, LT, yleislääketieteen erikoislääkäri, nuorisolääketieteen erityispätevyys
Helsingin kaupunki, Lasten ja nuorten lääkäripalvelut kliininen tutkija
HUS Lastenlinikka ja Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Silja Kosola: Apuraha (Orionin tutkimussäätiö), luento-/asiantuntijapalkkio (Orion, Abbvie)

Anne Kotiranta: Luento-/asiantuntijapalkkio (Pfizer)

KIRJALLISUUTTA

1. Raissadati A, Nieminen H, Jokinen E, ym. Progress in late results among pediatric cardiac surgery patients. A population-based 6-decade study with 98% follow-up. *Circulation* 2015;131:347–53.
2. Lehtinen P, Ashorn M, Iltanen S, ym. Incidence trends of pediatric inflammatory bowel disease in Finland, 1987–2003, a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1778–83.
3. Andreoni KA, Forbes R, Andreoni RM, ym. Age-related kidney transplant outcomes: health disparities amplified in adolescence. *JAMA Intern Med* 2013;173:1524–32.
4. Stam H, Hartman EE, Deurloo JA, ym. Young adult patients with a history of pediatric disease: impact on course of life and transition into adulthood. *J Adol Health* 2006;39:4–13.
5. Makkonen, Pynnönen. Pitkäaikaissairaus ja nuoruus – haastava yhtälö. *Duodecim* 2007;123:225–30.
6. Sawyer SM, Drew S, Yeo MS, ym. Adolescents with a chronic condition: challenges living, challenges treating. *Lancet* 2007; 369:1481–9.
7. Suris JC, Michaud PA, Akre C, ym. Health risk behaviors in adolescents with chronic conditions. *Pediatrics* 2008;122:e1113–8.
8. Kosola S, Lampela H, Lauronen J, ym. General health, health-related quality of life and sexual health after pediatric liver transplantation – a nation-wide study. *Am J Transplant* 2012;12:420–7.
9. Herbert A, Gilbert R, Cottrell D, ym. Causes of death up to 10 years after admissions to hospitals for self-inflicted, drug-related or alcohol-related, or violent injury during adolescence: a retrospective, nationwide, cohort study. *Lancet* 2017;390:577–87.
10. Bell LE, Bartosh SM, Davis CL, ym. Adolescent transition to adult care in solid organ transplantation: a consensus conference report. *Am J Transplant* 2008;8:2230–42.
11. Peters A, Laffel L, the American Diabetes Association Transitions Working Group. Diabetes care for emerging adults: recommendations for transition from pediatric to adult diabetes care systems. *Diabetes Care* 2011;34:2477–85.
12. Schwartz LA, Daniel LC, Brumley LD, ym. Measures of readiness to transition to adult health care for youth with chronic physical health conditions: a systematic review and recommendations for measurement testing and development. *J Ped Psychol* 2014;6:588–601.
13. Davis AM, Brown RF, Taylor JL, ym. Transition care for children with special health care needs. *Pediatrics* 2014;134:900–8.
14. Prior M, McManus M, White P, ym. Measuring the “triple aim” in transition care: a systematic review. *Pediatrics* 2014;134: 1648–61.
15. Fair C, Cuttance J, Sharma N, ym. International and interdisciplinary identification of health care transition outcomes. *JAMA Pediatr* 2016;170:205–11.
16. Suris JC, Akre C. Key elements for, and indicators of, a successful transition: an international Delphi study. *J Adolesc Health* 2015;56:612–8.
17. Gabriel P, McManus M, Rogers K, ym. Outcome evidence for structures pediatric to adult health care transition interventions: a systematic review. *J Pediatr* 2017;188: 263–9.
18. Crowley R, Wolfe I, Lock K, ym. Improving the transition between paediatric and adult healthcare: a systematic review. *Arch Dis Child* 2011;96:548–53.
19. Bloom SR, Kuhlthau K, Van Cleave J, ym. Health care transition for youth with special health care needs. *J Adol Health* 2012;51:213–9.
20. Campbell F, Biggs K, Aldiss SK, ym. Transition of care for adolescents from paediatric services to adult health services (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4. DOI: 10.1177/1367493517753330.
21. Ambresin AE, Bennett K, Patton GC, ym. Assessment of youth-friendly health care: a systematic review of indicators drawn from young people’s perspectives. *J Adol Health* 2013;52:670–81.
22. Rosen DS, Blum RW, Britto M, ym. Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions. Position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adol Health* 2003;33:309–11.
23. Cooley WC, Sagerman PJ. Clinical report – supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics* 2011;128:182–200.
24. Tornivuori A, Kasen A, Kosola S. On siistiä saada enemmän vastuuta. *Suom Lääkäril* 2014;46:3095–8.
25. Giedd JN. The teen brain: insights from neuroimaging. *J Adolesc Health* 2008;4:335–43.
26. Nuortentalo. Terveyskylä.fi. www.terveyskyla.fi/nuortentalo.

SUMMARY

Transition of care in adolescence – a leap into the unknown?

Successes in pediatric practice have led to an increasing number of adolescents whose care is transferred to adult healthcare services. The planned process of transferring care is called transition. Transition consists of three phases: preparation at the pediatric hospital, actual transfer of care and adaptation to adult services. Although transition was conceptualized 25 years ago, solid evidence on factors predicting transition success is still limited. Recommendations of various medical associations agree on several important aspects, including consistent preparation of adolescents and their parents, consideration of the adolescents’ developmental phase, individualized timing and long-lasting doctor-patient relationships in adult services.

Laura Suomalainen, Noora Seilo, Henna Haravuori ja Mauri Marttunen

Nuoren viiltely ja muu itsetuhoisen käyttäytyminen

Viiltelyn taustat voivat olla hyvin monimuotoiset ja viittaavat nuoren keinottomuuteen säädellä tunteita. Viiltelevän nuoren itsekritiikki, syyllisyys ja häpeä vaikeuttavat avun pyytämistä. Viiltelevä nuori tulisi tunnistaa mahdollisimman varhain ja ohjata yksilöllisen arvion jälkeen tarvittavan tuen piiriin. Aikaisempi itseä vahingoittava käyttäytyminen suurentaa merkittävästi itsemurhayritysten riskiä. Vastaavasti aikaisemmat itsemurhayritykset ennustavat lisääntyntä itseä vahingoittavaa käyttäytymistä. Itsetuhoisen käyttäytyminen tulee arvioida mahdollisimman moniulotteisesti; jatkumona ja osana nuoren kokonaistilannetta. Itsetuhoiseen käyttäytymiseen tulee puuttua mahdollisimman varhain, ja hoitopolku perusterveydenhuollosta erikoissairaanhoidon on pidettävä selkeänä. Viiltelyn ja itsetuhoisuuden ehkäisyssä keskeistä on varhainen tunnistaminen sekä psykoedukaatio mielenterveyden tukemisesta.

Viiltely aiheuttaa huolta, pelkoa ja hätää sekä nuoren lähipiirissä että terveydenhuollon henkilöstöllä. Suomalaisessa poikittaistutkimuksessa 13–18-vuotiaista nuorista 11,5 %:n todettiin elämänsä aikana viillelleen itseään ainakin kerran, ja muulla tavalla itseään oli vahingoittanut 10,2 % (1). Viiltely voi olla kertaluonteista kokeilua, mutta se voi liittyä myös vakaviin kasvun ja kehityksen ongelmiin, kaltoinkohteluun, traumatisoitumiseen ja riskikäyttäytymiseen. Koska syyt ovat moninaiset, viiltelevä nuori tulee aina arvioida yksilöllisesti. Toistuvasti itseään viiltelevä nuori tarvitsee yleensä erikoissairaanhoidon arviota.

Itsemurha on maailmanlaajuisesti toiseksi yleisin kuolinsyy 15–29 vuotiaitten keskuudessa (2). Vaikka nuorten itsemurhakuolleisuus Suomessa on vähentynyt yli 40 % vuodesta 1990, se on edelleen kansainvälisesti arvioituna suuri. Itsemurha-ajatukset ja yritykset ovat tytöillä yleisempiä kuin pojilla. Kuitenkin itsemurhista poikien tekemiä on 75–80 %. Vain alle neljännes itsemurhan tehneistä ja noin puolet itsemurhaa yrittäneistä nuorista on saanut edeltävästi psykiatrista hoitoa (3,4).

Itsetuhoisen käyttäytymisen tulee arvioida jatkumona, mahdollisimman moniulotteisesti ja osana nuoren kokonaistilannetta

Yleensä nuori viiltää tai vahingoittaa itseään helpottaakseen oloaan. Taustalla on harvoin halu kuolla, mutta toistuva viiltely lisää selvästi myöhemmän itsemurhayrityksen ja itsemurhan riskiä (4–6). Yleensä nuoruusikäisen itsetuhoisen käyttäytyminen liittyy mielenterveyden häiriöön, kuten ahdistukseen, masennukseen, psykoottisuuteen, kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön, päihdeongelmiin, käytöshäiriöihin ja tunteiden säätelyn häiriöihin (3). Pitkäaikainen riskikäyttäytyminen ilman selkeää itsensä vahingoittamista tai kuoleman päämäärää voi liittyä esimerkiksi fyysisten sairauksien hoidon laiminlyömiseen, päihteen käyttöön tai muuhun oman terveyden ja turvallisuuden kohtuuttomaan vaarantamiseen. Epämääräinen ja ulkonaisesti vaarattomaltakin vaikuttava itsemurhayritys on aina vakava viesti siitä, että nuori ei ole hallinnut tunteitaan tai on keinoton haastavassa elämäntilanteessaan. Mikäli itsetuhoisiin ajatuksiin liittyy voimakas kuoleman halu tai itsemurhasuunnitelma, on nuori todennäköisessä vaarassa yrittää itsemurhaa.

TAULUKKO 1. Itsetuhoisuuden riskitekijöitä ja suojaavia tekijöitä.

Riskitekijöitä	Suojaavia tekijöitä
Perheeseen liittyvät tekijät	
Vanhemman mielenterveyshäiriö	Läheiset välit perheeseen
Avioero	Läheiset sisarusuhteet
Kuolema	Vanhemman välittävä huolenpito
Vaikeat, riitaiset vuorovaikutussuhteet perheessä	Lapsen huomiointi
Lähiomaisen itsetuhoisuus	Vastavuoroisuus
Elämäntapahtumat	
Varhaisen vuorovaikutuksen haasteet	Sosiaalisen verkoston tuki
Seksuaalinen ja fyysinen kaltoinkohtelu	Kyky hakea apua kriisitilanteessa
Ihmissuhdevaikeudet	Vakaat elinolosuhteet
Koulukiusaaminen	Itsensä tarpeelliseksi tunteminen
Mielenterveyshäiriöt	
Masennushäiriöt	Kokemus siitä, että voi vaikuttaa elämäänsä
Ahdistushäiriöt	Kyky tukeutua tarjottuun apuun
Tunnesäätelyn häiriöt	Hyvä olemassa oleva hoitosuhde
ADHD	Hyvät kokemukset aikaisemmista hoidoista
Käytöshäiriöt	
Päihdehäiriöt	
Psykoottisuus	
Persoonallisuustekijät	
Impulsiivisuus	Optimistinen elämänsen
Toivottomuus	Avoimuus
Huono itsetunto	Hyvä itsekontrolli
Heikot ongelmanratkaisutaidot	Impulssien sietokyky
Perfektionismi	Hyvät sosiaaliset valmiudet
	Itsearvostus
	Itseluottamus
	Uskonnollisuus
	Kuolemanpelko
Koulutustason ja sosioekonomiseen tasoon liittyvät tekijät	
Miessukupuoli	
Alhainen sosioekonominen taso	
Alhainen koulutustaso	

Mielenterveydenhäiriöt itse-tuhoisen käyttäytymisen taustalla

Nuoruusikä alkaa psyykkisten ja fyysisten muutosten jaksosta, puberteetista ja ajoittuu suurin piirtein ikävuosiin 13–22. Nuoruudessa mielialojen vaihtelu, itsetietoisuus, itsekritiikki, riskialis käytös ja omien rajojen koettelu lisääntyvät. Tiettyyn rajaan saakka riskialtis käyttäytyminen, satunnaiset päihdekokeilut ja käyttäytymisen äkkivääryys voidaan tulkita

nuoruusiän kehitykseen kuuluvaksi. Kuitenkin esimerkiksi pitkäkestoiset mielialavaihtelut, voimakas ahdistuneisuus, paniikkikohtaukset, sosiaalinen eristyneisyys, ja toimintakyvyn lasku koulussa, kotona tai harrastuksissa ovat asioita joista nuoruusikäisen kohdalla tulee huolestua (7). Psykkisen pahoinvoinnin tunnistaminen voi olla haastavaa erityisesti nuorilla, jotka eivät oireile ulospäin, vaikka ajatukset ja toiminta voivat viestittää neuvottomuutta ja toivottomuutta.

Masennustilat, joiden yleisyys nuoruudessa on noin 10 %, lisäävät itsemurhariskiä merkittävästi. Masennustilojen yleisyys eri tutkimuksissa on ollut 40–80 % itsemurhayrityksen tehneillä nuorilla. Masennustilojen liitännäissairaudet, kuten ahdistuneisuus, tunne-elämän säätelyn vaikeudet ja päihdehäiriöt lisäävät edelleen itsemurhayrityksen ja itsemurhan riskiä (3).

Tunnesäätelyn haasteet ovat nuoruusiässä tavallisia. Pitkäkestoisina tunnesäätelyn haasteet ovat kuormittavia, aiheuttavat nuorelle kärsimystä ja heikentävät toimintakykyä. Kun tunnesäätelyn vaikeudet tunnistetaan pysyväksi osaksi nuoren persoonallisuutta ja toimintakykyä, puhutaan persoonallisuushäiriöistä (8). Nuoruusikäisten persoonallisuushäiriöistä tavallisin on epävakaata persoonallisuushäiriö. Tunne-elämän epävakauteen liittyvät impulsiivinen käyttäytyminen ja voimakkaat tunteet, joita nuoren on vaikea tunnistaa ja nimetä. Epävakaan nuoren itseä vahingoittava käyttäytyminen kuten viiltely, aggressiivisuus, humalahakuinen juominen, holtiton seksuaalinen käyttäytyminen, huumeiden käyttö ja lääkeyritykset ovat kehittämättömiä keinoja hallita esimerkiksi hylkäämiskokemuksia ja niiden laukaisemaa ahdistusta (9).

Päihteiden väärinkäyttö liittyy usein masennukseen ja epäsosiaalisuuteen. Mitä nuorempana päihdekokeilut ovat alkaneet, sitä todennäköisemmin päihteiden käytön taustalla on yritys hallita eri syistä aiheutuvaa psyykkistä kipua. Suurin osa nuorten itsemurhayrityksistä on tekohetkellä impulsiivisia, ja ne tehdään päihtyneenä.

Noin 5 % skitsofreniaa sairastavista potilaista kuolee itsemurhan vuoksi. Keskeiseksi riskitekijäksi tunnistetaan sairauteen liittyvä stigma ja eristäytyneisyyden kokemukset. Psykoottiset jaksot lisäävät merkittävästi itsetuhoisten ajatusten ja itsemurhayritysten riskiä (10).

Itsemurha-ajatukset ja itsensä vahingoittaminen

Yleensä itsemurha-ajatukset liittyvät tavoitteen kontrollon pitkä jatkunutta, tuskallista olotilaa. Itsemurha-ajatusten taustalla voi olla

mielialaoreita, elämänhallinnan haasteita, ristiiriitoja ihmissuhteissa, somaattisia kiputiloja tai pitkään jatkunutta päihteiden käyttöä. Yhdysvaltalaisessa haastattelututkimuksessa 13–18-vuotiaiden nuorten elämän aikaisten itsemurha-ajatusten yleisyys oli noin 12 %, itsemurhasuunnitelmien 4 % ja -yritysten noin 4 % (9).

Aikaisemmat itsemurhayritykset ja itseä vahingoittava käyttäytyminen lisäävät itsemurhayrityksen riskiä merkittävästi. Vastaavasti aikaisemmat itsemurhayritykset ennustavat lisääntyntä itseä vahingoittavaa käyttäytymistä. Toistuva itsensä vahingoittaminen pienentää itsemurhayritysten kynnystä – todennäköisesti altistamalla nuorta sietämään itsemurhayritykseen liittyvää fyysistä kipua ja pelkoa (6). Suurin osa itsemurhan tehneistä nuorista on aikaisemmin uhannut itsemurhalla tai puhunut siitä lähipiirilleen. Kolmannes itsemurhan tehneistä on yrittänyt itsemurhaa aikaisemmin. Psykiatrisen hoidon piirissä olevilla nuorilla itsetuhoisuus on yleistä erityisesti potilailla, joilla on todettu masennuksen tai päihdeongelmien lisäksi tunnesäätelyn häiriöitä tai muita persoonallisuushäiriön piirteitä, kuten estyneen, epäsosiaalisen tai epäluuloisen persoonallisuushäiriön piirteitä. Näistä nuorista noin 85 %:lla todetaan itsetuhoisuutta (9,11).

Viiltely

Viiltely on yritys selviytyä psyykkisesti sietämättömästä olost, eikä siihen yleensä liity suunnitelmaa itsensä tappamisesta. Nuori voi kuvata viiltelevänsä, jotta kykenisi tuntemaan edes tuskaa muuten tyhjässä olotilassaan. Viiltely voi olla keino hallita itseä, rankaista itseä tai kokea kontrollin tunnetta kaoottisessa elämäntilanteessa (12). Viiltelemällä nuori pyrkii hallitsemaan psyykkistä kipua keskittämällä ajatuksensa fyysiseen kipuun. Se kertoo keinotomuudesta ilmaista pahaa oloa tai tunnistaa negatiivisia tunteita. Nuoren kokema itsekritiikki, syyllisyys, häpeä ja viha voivat vaikeuttaa avun hakemista. Viiltely tulee aina arvioida jatkumona, toistuva tai jatkuva viiltely voi edetä itsemurhayritykseen (13).

Yleensä viiltely tapahtuu yksin ja salassa, mutta voi myös olla julkista joko yksin tai ryh-

TAULUKKO 2. Asteittain vakavoituviin itsemurha-ajatuksiin käyttäytymiseen liittyy suurempi itsemurhan riski.

Epäsuora itsetuhoisen käyttäytyminen	Pitkäaikaisen sairauden hoidon laiminlyönti, riskialtis käyttäytyminen, kuten päihteiden käyttö tai runsaat seksikumppanit
Epäspesifiset kuoleman toiveet	”Olisi ehkä helpompaa olla kuollut” ”En jaksa enää elää”
Epäspesifiset itsemurha-ajatukset ilman intentiota	”Haluan kuolla” ”Voisin tehdä itsemurhan”
Itsemurha-ajatukset ja itsemurhaintentio	”Aion tappaa itseni ottamalla yliannoksen minulle määrättyjä lääkkeitä”
Itsemurhayritys jossa mukana itsemurhaintentio Kartoita myös keskeytyneet tai keskeytetyt aikaisemmat yritykset	Lääkkeiden yliannostus, hukuttautumisyritys, hirttäytymisyritys, korkealta paikalta hyppääminen, itsen vahingoittaminen itsemurhatarkoituksessa

mässä. Viiltely voi aiheuttaa riippuvuutta, ja sen on huomattu tarttuvan käyttäytymismallina esimerkiksi koulussa oppilaalta toiselle tai sosiaalisesta mediasta haetun vahvistuksen, tuen ja hyväksynnän kautta (14). Nuori voi viiltää itseään ympäri kehoa joko näkyvästi tai vaatteilla piilotettaviin paikkoihin. Muihin kuin näkyviin paikkoihin viiltelyn on osoitettu liittyvän tunne-elämän ongelmiin, dissosiativisiin oireisiin ja itsemurha-ajatuksiin (12).

Itseään vahingoittavat nuoret voidaan karkeasti jakaa kokeilijoihin, lievästi itseään vahingoittaviin ja vakavasti itseään vahingoittaviin, jolloin viiltelystä on tullut automatisoitunut tapa hallita negatiivisia tunteita ja rentoutua (15).

Viiltely voi siis olla kertaluonteinen kokeilu, mutta se voi liittyä myös vakaviin kasvun ja kehityksen ongelmiin, kaltoinkohteluun, traumatisoitumiseen ja riskikäyttäytymiseen, kuten tupakointiin, päihteiden käyttöön ja muihin elämän hallinnan haasteisiin. Moni viiltelyyn turvautuva on kokenut lapsuudessaan laiminlyöntiä, väkivaltaa ja turvattomuutta (16). Vakavimmillaan viiltely liittyy syömishäiriöihin, masennukseen, persoonallisuushäiriöihin, käytöshäiriöihin, traumaperäiseen oireiluun ja psykoottisiin häiriöihin (12). Viiltelyn moninaisten syiden vuoksi toistuvasti itseään viiltelevän nuoren hoidon tarve tulisikin arvioida erikoissairaanhoidossa tai sen tuella mahdollisimman varhaisessa vaiheessa.

Itsetuhoisen käyttäytymisen arviointi

Itsetuhoisuus tulee arvioida jatkumona ja osana nuoren kokonaistilannetta (TAULUKKO 2 ja 3). Itsetuhoisten ajatusten tai viiltelyn puheeksi ottaminen ei lisää itsemurha-ajatusten tai -yritysten riskiä. Päinvastoin, nuori kokee tavallisesti helpottavana sen, että työntekijä ottaa ne puheeksi (17).

Keskeistä on selvittää aikaisempi itsetuhoisen käyttäytyminen tai viiltely, riskitekijät sekä altistavat tekijät (TAULUKKO 1). Tyypillisimpiä itsetuhoisuutta laukaisevia tekijöitä ovat riidat läheisissä ihmissuhteissa, esimerkiksi vanhempien tai ystävien kanssa. Seurustelusuhteen kriisit ovat laukaisevana tekijänä jopa puolessa nuorten itsemurhista (18). Turvallinen, johdonmukainen vanhemmuus, lähipiirin tuki ja persoonan joustavuus suojaavat nuorta itsetuhoisuudelta, vaikka riskitekijät olisivatkin kasautumassa (19,20).

Oppilas- ja opiskelijahuoltolain (1287/2013) mukaan kiireellisessä tapauksessa, kuten nuoren oireillessa itsetuhoisesti, on hänelle järjestettävä mahdollisuus keskusteluun psykologin tai kuraattorin kanssa samana tai seuraavana päivänä. Näissä tilanteissa yhteistyö opiskeluterveydenhuollon ja opiskeluhuollon psykologien ja kuraattorien kesken olisi oltava mahdollisimman avointa ja joustavaa. Tämä on erityisesti huo-

mioitava tulevaisuudessa opiskeluterveydenhuollon siirtyessä maakuntien liikelaitoksiin ja muiden opiskeluhoollon palvelujen jäädessä kuntiin. Edelleen itsetuhoisen nuoren hoitopolku opiskeluterveydenhuollosta psykiatriseen erikoissairaanhoidon on välttämätön.

Mikäli koulussa havaitaan esimerkiksi viiltelyä usealla oppilaalla samaan aikaan, yksilöllisen arvioinnin ja tunnistamisen lisäksi tärkeätä on pyrkiä helpottamaan muiden oppilaiden, vanhempien ja henkilökunnan huolta antamalla psykoedukaatiota mielenterveyden tukemisesta, psyykkisen kuormittumisen tunnistamisesta ja erilaisista tunnesäätelyn ja ahdistuksen hallinnan keinoista (20).

Itsemurhariskin arviointi

Vaikka itsemurhan toteutumista ei voi ennustaa, tulee jokaisen psyykkisestä syystä vastaanotolle tulleen nuoren itsemurhariski arvioida (TAULUKKO 2 ja 3). Keskeistä on pohtia, ovatko itsetuhoiset ajatukset tai viiltely olleet reagointia sietämättömään elämäntilanteeseen, keino ilmaista paha oloa, yritystä saada pahaan oloonsa apua vai onko kyse itsemurhasuunnitelmasta (21).

Itsemurha-ajatusten ja viiltelyn vakavuus vaihtelee, ja vastaavasti riskitekijöillä on erilainen painoarvo. Esimerkiksi impulsiiviselle itsemurhayritykselle on tyypillistä, että sitä edeltää jonkinlainen ristiriitatilanne ihmissuhteissa, joka aiheuttaa voimakasta hallitsematonta ahdistuneisuutta. Toisaalta masentunut nuori on voinut viillellä ja suunnitella itsemurhaa pitkään (19,20).

Akuutista itsemurhavaarasta viestivät toivottomuus, näköalattomuus ja ympäristön turvattomuus. Aikaisemmat itsemurhayritykset, itsemurhasta puhuminen, masennus, voimakas ahdistuneisuus, psykoottisuus, päihteiden käyttö, välinpitämättömyys itseä kohtaan, tunnesäätelyn vaikeudet ja selkeä toimintakyvyn heikkeneminen liittyvät suurentuneeseen itsemurhavaaraan (15). Hoitosuhteen katkokset ja pettymykset hoitavaan tahoon lisäävät itsetuhoisuuden riskiä. Itsemurhaa yrittäneen nuoren arvioissa yrityksen impulsiivisuus ja suunnitelmallisuus, kuolemantoiveen voimak-

TAULUKKO 3. Johdonmukaisen itsetuhoisuuden arvioimisen ydinasioita.

Ajankohtainen kuormitus
Ristiriidat kaverisuhteissa
Kriisit seurustelusuhhteissa
Sairastuminen
Taloudelliset menetykset
Mielenterveyshäiriöt ja -ongelmat
Masennus
Kaksisuuntainen mielialahäiriö
Runsas päihteiden käyttö
Psykoottisuus
Nykyinen ja aikaisempi toimintakyky
Koulumenestys
Harrastaminen
Muutokset sosiaalisissa suhteissa
Perhetilanne
Perheen sisäiset vuorovaikutussuhteet
Vanhempien voimavarat
Vanhempien sairastuminen
Vanhempien päihteidenkäyttö
Perheenjäsenten mielenterveysongelmat
Menetykset
Vanhempien suhtautuminen tilanteeseen
Itsetuhoisen käyttäytyminen
Aikaisemmat itsetuhoiset ajatukset
Aikaisempi itseä vahingoittava käyttäytyminen
Aikaisemmat itsemurhayritykset
Itsemurhayritykset tai itsetuhoinen käyttäytyminen perheessä tai muussa lähipiirissä
Itsemurhayrityksen ja itsetuhoisten ajatusten laatu
Itsemurhayrityksen suunnitelmallisuus
Itsemurha-ajankohdan suunnittelu ja valmistelu
Itsemurhasuunnitelmista kertominen muille
Itsemurhavälineiden saatavuus
Toivottomuus
Onko itsemurhavaara edelleen olemassa?

kuus ja pysyvyys sekä arvio siitä, onko nuori helpottunut yrityksen epäonnistumisesta, auttavat hoitosuunnitelman sekä uusiutumisen arvioinnissa. Itsemurhariskin arvio tulee aina dokumentoida potilasasiakirjoihin.

TAULUKKO 4. Viiltelyn arvioinnin ja hoidon keskeiset tavoitteet.

Potilaan inhimillinen kohtaaminen ja hoidon ripeä aloittaminen viiltelyn syytä riippumatta

Välitön fyysisen ja psyykkisen hoidontarpeen kiireellisyysarvio

Potilaslähtöinen psykososiaalinen arvio, riskitekijöiden ja suojaavien tekijöiden sekä liitännäissairauksien kartoittaminen

Kivun, epämukavuuden ja pitkän sekä lyhyen aikavälin haittojen vähentäminen

Potilaan ja omaisten sitouttaminen hoitoon

Tarvittaessa ripeä lähettäminen perusterveydenhuollosta erikoissairaanhoidon

Ripeä psykiatrisen ja psykososiaalisen hoidon käynnistäminen erikoissairaanhoidossa ja selkeä työnjako eri toimijoiden välillä

Integroitu ja johdonmukainen hoitopolku perusterveydenhuollon, erikoissairaanhoidon ja kolmannen sektorin toimijoiden välillä

TAULUKKO 5. Keskeisiä tavoitteita masentuneen nuoren itsetuhoisuuden hoidoissa.

Toivon herättäminen

Itseymmärryksen ja hyväksymisen lisääntyminen

Ikätasoisien toimintakyvyn ja kehityksen palautuminen

Aktiivisen toimijuuden vahvistaminen

Ahdingsietotaitojen, sosiaalisten taitojen ja tunnesäätelytaitojen vahvistaminen

Perheen tuen ja ymmärryksen lisääminen

Ruuhallinen vuorovaikutus ja huoltajan mukaanotto

Nuoren itsetuhoisten ajatusten ja käyttäytymisen toteamisen yhteydessä joudutaan pohtimaan vaitiolovelvollisuuden suhdetta alaikäisen etuihin. Usein nuoren edun mukaista on toimia tilanteessa mahdollisimman läpinäkyvästi. Rauhallinen, ennakoiva vuorovaikutus ja huoltajan mukaanotto vahvistavat itsetuhoisen nuoren tilanteen vakautumista ja hoidon onnistumista, vaikka nuori aluksi vastustaisikin huoltajan läsnäoloa (22). Vaikka nuorelle voi olla tärkeää kertoa tilanteestaan ensin ammattilaiselle, alaikäisen nuoren etu tavallisesti on, että huoltajat ovat tietoisia nuoren itsetuhoisuudesta. Koska vanhempien on vaikea arvioida realistisesti nuoruusikäisen lapsensa psyykkistä oireilua,

on kiinnitettävä huomiota huoltajien riittävään psykoedukaatioon ja tarvittaessa rauhoittamiseen. Täysi-ikäisen nuoren primaarinen tuki voi olla puoliso, jonka psykoedukaatio ja mukaanottaminen hoitosuunnitelman tekoon yleensä auttaa toipumista.

Haastattelussa tulee pyrkiä avoimuuteen ja johdonmukaiseen esitietojen kartoittamiseen sekä nuorelta että huoltajalta tai puolisoilta yhdessä ja erikseen. Itsetuhoajatuksista tulee kysyä nuorelta itseltään suoraan, mahdollisimman avoimesti. Kaikkiin viittauksiin itsemurhasta tulee suhtautua vakavasti. Viiltelystä ja muusta itsetuhoisesta käyttäytymisestä tulee kysyä erikseen ja kartoittaa, mihin nuori viiltelyllä pyrkii (23).

Koulu- ja opiskeluterveydenhuollon terveystarkastuksissa viiltelyjäljet on mahdollista havaita. Myös opettajat ja nuoren kaverit voivat huolestua viiltelyjäljistä. Opiskeluterveydenhuolto ja opiskeluhuollon psykologit sekä kuraattorit ovat keskeinen tuki itsetuhoisesti oireilevan nuoren arjessa. Nuoren ollessa erikoissairaanhoidossa, on tärkeää sopia työnjaosta opiskeluterveydenhuollon, muun opiskeluhuollon ja erikoissairaanhoidon välillä (24). Tärkeys korostuu hoidon siirtymävaiheissa erikoissairaanhoidon ja perusterveydenhuollon välillä sekä hoidon siirtyessä nuorisopsykiatriasta aikuispsykiatriaan (TAULUKKO 4).

Itsetuhoisen nuoren hoito

Itsetuhoisen käyttäytyminen on tunnistettava mahdollisimman varhain esimerkiksi oppilaitoksissa. Nuorelle on tarjottava asianmukaista tukea opiskeluhuollossa sekä terveydenhuollon eri tasoilla mukaan lukien päivystystilanteet (TAULUKKO 5). Nuorisopsykiatrisen erikoissairaanhoidon konsultoinnissa tulee olla aktiivinen potilaan kokonaistilanteeseen sopivan hoitopolun suunnittelemiseksi. Itsemurhayrityksen tehneet tulee aina ohjata erikoissairaanhoidon arvioon päivystyksellisesti tai kiireellisenä mikäli ajankohtaista psykiatrista hoitoa ei ole tiedossa. Vakavasti itsetuhoisen nuori tulee ohjata mahdollisimman nopeasti psykiatriseen jatkohoitoon ja mahdollisuuksien mukaan varmistaa, että nuori on päässyt

ajalleen. Vastaavasti perustason hoitavia työntekijöitä tulee informoida nuoren luvalla erikoissairaanhoidon jatkohoitosuunnitelmasta. Akuutin kriisivaiheen jälkeen nuoren oirekuva, ajankohtainen diagnostiikka ja kokonaistilanne arvioidaan tutkimusjaksolla. Kokonaistilanteen vakauduttua nuoren soveltuvuus, halukkuus ja oikea-aikaisuus erilaisiin psykoterapeuttisiin interventioihin selvitetään. Osana itsetuhoisuuteen liittyvän mielenterveyshäiriön hoitoa arvioidaan psykenlääkehoidon tarve. Hoitomuodot, hoitopaikka ja hoidon kesto ratkaistaan yksilöllisesti, ja ne määräytyvät useiden eritekijöiden vaikutuksesta (25).

Sairaalahoitoa voidaan tarvita, jos itsemurhan riskitekijöitä todetaan enemmän kuin suojaavia (TAULUKKO 1) eikä sairaalahoito ole nuoren oirekuvan ja kokonaistilanteen kannalta vasta-aiheista. Esimerkiksi tunne-elämältään epävakaisten nuorten pitkällä sairaalahoidolla ei yleensä saavuteta itsemurhalla suojaavaa vaikutusta, vaikka he voivatkin hyötyä lyhyestä, strukturoidusta kriisihoitokäytöstä sairaalassa. Sen sijaan psykoottisilla ja vakavasti masentuneilla nuorilla sairaalahoitokäytös on usein välttämätöntä suurentuneen itsemurhariskin vuoksi. Lisäksi nuori voi tarvita sairaalahoitoa, vaikka akuutti itsemurhavaara olisikin väistymässä, jos läheisten aikuisten tai muun verkoston tuki ei riitä turvaamaan lähipäivien tilannetta.

Lopuksi

Viiltely ja muu itsetuhoisen käyttäytyminen on merkki nuoren kuormittuneisuudesta ja keinottomuudesta säädellä tunteita, ja siihen tulee aina ripeästi ja myötätuntoisesti puuttua. Itsetuhoisuutta tulee arvioida kaikilta psykiatrisesti oireilevilta nuorilta, vaikka itsetuhoisuus ei olisikaan ensisijainen psykiatrisen tutkimuksen syy. Toistuvat itsemurha-ajatukset tai itseä vahingoittavat teot ovat aina merkki siitä, että nuori voi pahoin ja että tavanomainen nuoruuskehitys on häiriintynyt. Vaikka itsemurhaa ei voi ennustaa, johdonmukainen itsemurhariskin arviointi auttaa välittömän hoidon ja jatkohoidon suunnittelussa, potilasturvallisuuden parantamisessa, nuoren, huoltajien ja läheisten osallistamisessa ja toivon ylläpitämisessä. Itse-

Ydinasiat

- ▶ Viiltely ja muu itsetuhoisen käyttäytyminen tulee ottaa aktiivisesti puheeksi, ja siihen tulee aina puuttua.
- ▶ Viiltelyn ja muun itsetuhoisen käyttäytymisen syyt ovat moninaiset, ja ne tulee arvioida jatkumona.
- ▶ Perheen mukaan ottaminen itsetuhoisen käyttäytymisen arvioon ja hoitoon parantaa ennustetta.
- ▶ Itsetuhoisen käyttäytymisen riskiä suurentavat erityisesti masennushäiriöt ja -oireet, päihteiden käyttö, psykoottiset häiriöt ja oireet, sekä tunne-elämän epävakaus.
- ▶ Itsetuhoisen käyttäytymisen ehkäisyssä keskeistä on psykoedukaatio.

tuhoisen käyttäytymisen ehkäisyn keskiössä on turvallisen ja iänmukaisia haasteita ja onnistumisen kokemuksia tarjoavan arjen turvaaminen. Mielenterveyttä tukevia keinoja ja taitoja on mahdollista vahvistaa esimerkiksi Nuorten mielenterveystalon tarjoaman nettipalvelun ja kouluissa toteutettavien tunne- ja vuorovaikutustaitojen opetusohjelmien käyttöä lisäämällä. ■

LAURA SUOMALAINEN, LT, nuorisopsykiatrian erikoislääkäri, psykoterapeutti (KAT), ylilääkäri
Hyks Psykiatria, nuorisopsykiatrian linja

NOORA SEILO, LL, nuorisolääkäri, yhteisöterveyden ylilääkäri
Ylioppilaiden terveydenhoitosäätiö

HENNA HARAVUORI, LT, nuorisopsykiatrian erikoislääkäri, vs. osastonylilääkäri
Hyks Psykiatria, nuorisopsykiatrian linja

MAURI MARTTUNEN, LT, professori
Helsingin yliopisto ja Hyks, nuorisopsykiatria

SIDONNAISUUDET
Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Laukkanen E, Rissanen M L, Honkalampi, ym. The prevalence of self-cutting and other self-harm among 13- to 18-year-old Finnish adolescents. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2009;44:23–8.
2. World Health Statistics 2014. Geneva: World Health Organization 2014. www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2014/en/.
3. Pelkonen M, Karlsson L, Marttunen M. Adolescent suicide: epidemiology, psychological theories, risk factors, and prevention. *Current Pediatric Reviews* 2011;7:52–67.
4. Renaud J, Berlim MT, Séguin M, ym. Recent and lifetime utilization of health care services by children and adolescent suicide victims: a case-control study. *J Affect Disord* 2009;117:168–73.
5. Asarnow JR, Porta G, Spirito A, ym. Suicide attempts and nonsuicidal self-injury in the treatment of resistant depression in adolescents: findings from the TORDIA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50:772–80.
6. Wilkinson P, Kelvin R, Roberts C, ym. Clinical and psychosocial predictors of suicide attempts and non-suicidal self-injury In the Adolescent Depression Antidepressants and Psychotherapy Trial (ADAPT). *Am J Psychiatry* 2011;171:1–7.
7. Aalto-Setälä T, Marttunen M. Nuoren psyykkinen oireilu – häiriötä vai ei? *Duodecim* 2007;123:207–13.
8. Fonagy P, Speranza M, Luyten P, ym. ESCAP expert article: borderline personality disorder in adolescence: an expert research review with implications for clinical practice. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015;24:1307–20.
9. Nock, MK Green JG, Hwang I, ym. Prevalence, correlates, and treatment of lifetime suicidal behavior among adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *JAMA Psychiatry* 2013;70:300–10.
10. Cassidy RM, Yang F, Kapczinski F, ym. Risk factors for suicidality in patients with schizophrenia: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of 96 studies. *Schizophr Bull* 2017. DOI: 10.1093/schbul/sbx131.
11. Goldstein TR, Brent DA. Adolescent suicide and suicidal behavior. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:372–94.
12. Laukkanen E, Rissanen M L, Honkalampi K, ym. Adolescent self-cutting elsewhere than on the arms reveals more serious psychiatric symptoms. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2013;22:501–10.
13. Nock MK, Joiner Jr TE, Gordon KH, ym. Non-suicidal self-injury among adolescents: diagnostic correlates and relation to suicide attempts. *Psychiatr Res* 2006;144:65–72.
14. Marchant A, Hawton K, Stewart A, ym. A systematic review of the relationship between internet use, self-harm and suicidal behaviour in young people: the good, the bad and the unknown. *PLOS One* 2017;12. DOI: 10.1371/journal.pone.0181722.
15. Klonsky ED, Olino TM. Identifying clinically distinct subgroups of self-injurers among young adults: a latent class analysis. *J Consult Clin Psychol* 2008;76:22–7.
16. Hirvonen R, Kontunen K, Amnell G, ym. Itseään viiltelevä nuori. *Duodecim* 2004;120:944–50.
17. Gould MS, Marrocco FA, Kleinman M, ym. Evaluating iatrogenic risk of youth suicide screening programs: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1635–43.
18. Marttunen M, Laukkanen E, Kumpulainen K, ym. Itsetuhokäyttäytyminen. Kirjassa: Kumpulainen E, Aronen H, Ebeling E, ym, toim. Lastenpsykiatria ja Nuorisopsykiatria. 1. painos. Tallinna: Kustannus Oy Duodecim 2016:392–404.
19. Shaffer D, Pfeffer C. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with suicidal behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:245–51S.
20. Self-harm [QS34]. National Institute of Health and Care Excellence (NICE) Guidance 2013. www.nice.org.uk/guidance/qs34.
21. Lönnqvist J, Henriksson M, Isometsä E, ym. Itsetuhokäyttäytyminen. Kirjassa: Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, ym, toim. Psykiatria. 12. painos. Tallinna: Kustannus Oy Duodecim 2017:586–603.
22. Aggarwal S, Patton G. Engaging families in the management of adolescent self-harm. *Evid Based Ment Health* 2018;21:16–22.
23. Shain BN, the Committee on Adolescence. Suicide and suicide attempts in adolescents. *Pediatrics* 2007;120.
24. Haravuori H, Muinonen E, Kanste O, ym. Mielenterveys- ja päihdetyön menetelmät opiskeluterveydenhuollossa. Opas arviointiin, hoitoon ja käytäntöihin. Ohjaus 20/2016. Helsinki: Terveyden ja Hyvinvoinnin laitos 2017.
25. Strandholm T, Ranta K, Gergov V, ym. Nuorten itsetuhoisuuden ja epävakaiden piirteiden psykoterapeuttisten hoitomuotojen vaikuttavuus: systemaattiseen hakuun perustuva kirjallisuuskatsaus. *Suom Lääkäril* 2016;71:717–23.

SUMMARY

Cutting and suicidal behavior in adolescents

The background of cutting is very complex and refers to the inability of the adolescent to regulate emotions. Self-judgment, guilt and shame often discourage the adolescent from seeking help. One should strive for recognizing these adolescents as early as possible and guide them, via individual examination, to adequate support and care. Previous episodes of self-harm increase the risk of attempting suicide. Furthermore, adolescents with earlier suicide attempts have a higher risk of more severe and more frequent attempts of harming themselves. Therefore suicidal behavior should be evaluated broadly, as a continuous process. Early interventions, treatment pathways and collaboration between primary and secondary care must be clear. For prevention of suicidal behavior, one should focus on strengthening the mental health through different means of psychoeducation.

Silja Kosola, Emma Niemelä ja Solja Niemelä

Päihdekokeilut – normaalia nuoruutta vai alkava häiriö?

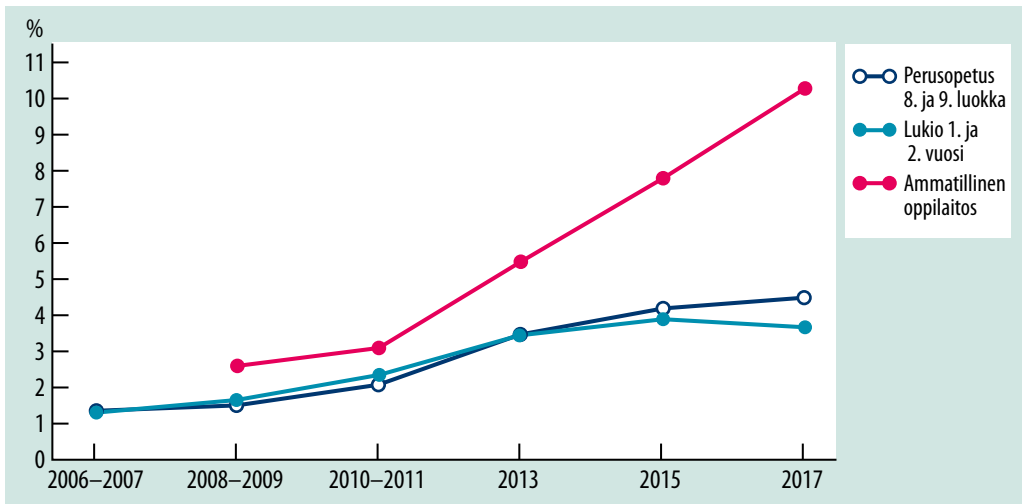
Suomen nuoriso on viime vuosina raitistunut ja lykännyt päihdekokeiluja myöhemmäksi kuin aiemmin. Nuoriso ei kuitenkaan ole yhtenäinen ryhmä, vaan myös päihteiden käytön osalta on havaittavissa polarisoitumista. Ammattilaisten on tärkeää erottaa nuoruuteen kuuluvat päihdekokeilut nuorten hyvinvointia vaarantavasta päihdehäiriöstä. Päihdehäiriön riski on suurentunut nuorilla, joiden vanhemmilla on päihdehäiriö, joilla itsellään on mielenterveysongelmia, jotka eivät saa positiivista palautetta koulunkäynnistä ja jotka aloittavat päihdekokeilut varhain. Voimakkaasti päihtynyt nuori päivystyksessä kuuluu riskiryhmään, jonka kohdalla mielenterveyspalveluiden ja lastensuojelun tarve on arvioitava perusteellisesti. Päihdehäiriöiden ehkäisyssä tehokkaimpia toimia ovat vanhemmuuden tuen lisäksi panostukset koulunkäyntiin, liikuntaan ja muihin harrastuksiin.

Kokeilut – niin pukeutumistyylin kuin elintapojenkin suhteen – kuuluvat olennaisena osana nuoruuteen ja minäkuvan rakentumiseen. Osa kokeiluista vakiintuu pysyviksi terveystottumuksiksi tai käyttäytymismalleiksi. Nuoret eivät elä erillään muusta yhteiskunnasta, vaan yleisesti havaittavat muutokset esimerkiksi terveellisempien elämäntapojen arvostuksessa heijastuvat myös nuorisoon. Myös päihdepoliittisilla muutoksilla voi olla suoria vaikutuksia päihteiden saatavuuteen sekä nuorison ja heidän vanhempiansa päihdekäyttöön ja siten nuorten elinolosuhteisiin ja terveystottumuksiin. Vaikka suurin osa nuoruusiässään päihteitä kokeilleista pärjää elämässään varsin hyvin, osa heistä ajautuu myöhemmin päihteiden ongelmakäyttäjiksi. Nuoruusiässä säännöllistyvän päihdekäytön tiedetään lisäävän riskiä myöhemmille päihde- ja mielenterveysongelmille sekä syrjäytymiselle (1). Tässä ryhmässä päihdekäyttöön liittyvät terveydelliset sekä sosiaaliset ongelmat aiheuttavat paitsi yksilölle ja hänen läheisilleen inhimillistä kärsimystä myös kansantaloudellisesti merkittäviä suoria sekä epäsuoria kustannuksia.

Yläkoululaisten ja lukiolaisten päihdekokeilujen ja päihteiden käytön muutoksia on Suomessa kartoitettu noin 20 vuoden ajan valtakunnallisella Kouluterveyskyselyllä (2). Ammatillisessa koulutuksessa olevilta nuorilta tietoja on kerätty lähes kymmenen vuoden ajan. Lisäksi Suomenkin 15-16-vuotiaat ovat mukana eurooppalaisessa ESPAD-tutkimuksessa (3). Tässä katsauksessa käsittelemme päihdekokeilujen viimeaikaisten muutosten lisäksi myös tapoja, joilla päihdekokeilujen vakavuutta voi arvioida, ja millaisia vaikuttavia interventioita nuorten päihteiden käyttöön puuttumiseksi on tarjolla.

Päihdekokeilujen esiintyvyys nuoruusiässä

Ensimmäiset päihdekokeilut tehdään yleensä 10–15-vuotiaana (4,5). Päihdekokeilut ja päihteiden käyttö lisääntyvät iän karttuessa. Tyypillisesti ensimmäiset kokeilut tehdään tupakkatuotteilla, yleisimmin savukkeilla, mutta nykyään yhä enemmän myös nuuskalla, sähkötupakalla, vesipiipulla tai nikotiinikorvaustuotteilla (6).



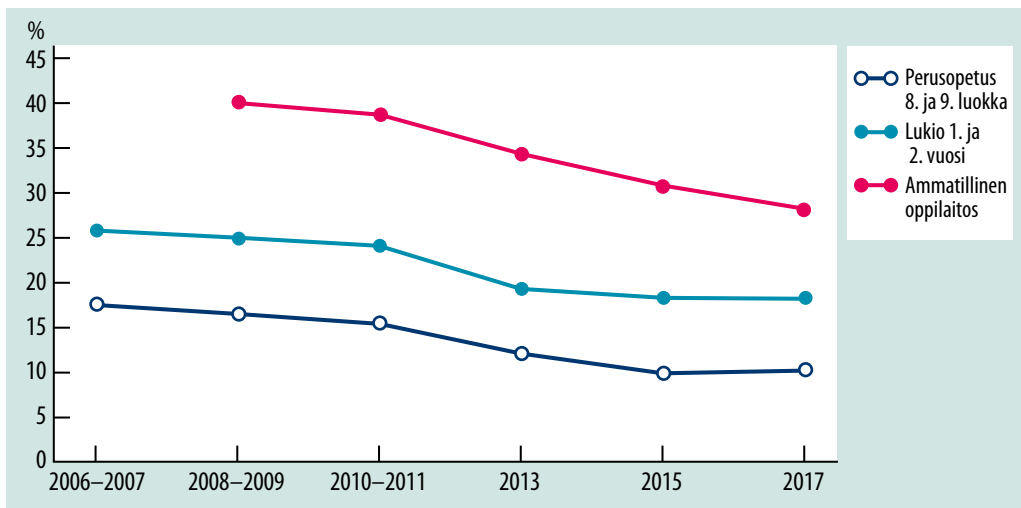
KUVA 1. Käyttää nuuskaa päivittäin, % (2).

Koska nuorten tupakointi on vähentynyt, ensimmäiset päihdekokeilut tehdään alkoholilla. Raittiiden nuorten osuus on kasvanut vuosien 1999 ja 2015 välillä 10 %:sta 25 %:iin (2,7). Valtaosa suomalaisnuorista (75 % pojista ja 72 % tytöistä) on kuitenkin kokeillut alkoholia yhdeksänteen luokkaan mennessä (2,7). Suurin osa heistä ei ajaudu päihdeongelmiin. Toistuva ja runsas alkoholinkäyttö sen sijaan on huolestuttavaa nuorison aivojen kehityksen kannalta (Hermanson ja Sajaniemi, tässä numerossa), sillä varhaisen alkoholin käytön on todettu johtavan sekä aivojen rakenteellisiin että toiminnallisiin muutoksiin (1,8). Käypä hoito -suositus määrittelee alle 18-vuotiaiden alkoholinkäytön aina riskikäytöksi (9).

Laittomista huumausaineista ensimmäisenä kokeillaan yleensä kannabista, useimmiten 15. ikävuoden jälkeen (10). Yläasteikäisistä arviolta 8 % on kokeillut kannabista (2). Kannabistuotteiden käyttö yleistyy 20. ikävuoden jälkeen ja on runsainta 25–34-vuotiaana. Tästä ikäryhmästä noin 35 % on kokeillut kannabista (7,10). Kannabiskokeilut lisääntyivät 2000-luvun alkuvuosina mutta näyttävät tasaantuneen 2010-luvulla. Toisaalta nuorten asenteet kannabista kohtaan ovat muuttuneet viime vuosina sallivammiksi (7). Kannabiskokeilut vaihtelevat myös merkittävästi alueellisesti. Esimerkiksi Uudellamaalla kokeiluja on kaksinkertainen määrä Etelä-Pohjanmaahan verrattuna (2).

Muiden huumausaineiden (amfetamiini, opioidit, muuntohuumeet) kokeileminen alkaa yleensä vasta lähempänä täysi-ikäisyyttä, mutta alaikäistenkin nuorten kohdalla käytön mahdollisuus on otettava huomioon.

Edeltävän parin vuosikymmenen aikana tupakkakokeiluiden ja etenkin säännöllisesti tupakoivien nuorten osuus on merkittävästi vähentynyt. Vaikka säännöllisesti tupakoivien nuorten ja viikoittain itsensä humalaa juovien nuorten osuudet ovatkin pienentyneet, kehitys ei ole ollut pelkästään myönteistä. Samalla, kun nuorten tupakointikokeilut ja päivittäinen tupakointi ovat vähentyneet, sähkötupakka on pienentänyt nuorten kynnystä kokeilla nikotiinituotteita (6), ja pojat käyttävät entistä useammin nuuskaa sekä peruskoulun yläluokilla että ammatillisessa koulutuksessa (KUVA 1) (2). Lisäksi ero ammatillisessa koulutuksessa olevien ja lukiolaisten välillä on kasvanut entisestään. Humalahakuinen juominen on vähentynyt kaikilla koulutusasteilla (KUVA 2) (2), mutta viikoittain alkoholia käyttävien nuorten osuus on lisääntynyt taas uudestaan useamman vuoden myönteisen kehityksen jälkeen (KUVA 3) (2). Kannabiskokeilut puolestaan ovat merkittävästi yleisempiä niiden nuorten joukossa, jotka käyttävät myös runsaasti alkoholia. Lisäksi viitteitä terveyserojen kasvusta antaa Nuorten terveystapatutkimuksessa tehty havainto: vaikka nuorten humalajuominen on yleisellä tasolla



KUVA 2. Todella humalassa vähintään kerran viikossa, % (2).

vähentynyt, se on lisääntynyt niillä masentuneilla nuorilla, joiden vanhemmat ovat vähän koulutettuja ja työttömiä (11).

Päihteiden käytölle altistavat ja siltä suojaavat tekijät

Päihteiden ongelmakäyttäjänuoret voidaan karkeasti jakaa kahteen ryhmään: 1) nuoriin, joiden ongelmat liittyvät lähinnä humalajuomiseen ja mahdollisiin huumeekokeiluihin ja 2) nuoriin, joilla päihteidenkäyttö on osa laajaa psykososiaalisten ongelmien vyyhtiä, joka on usein alkanut jo varhaislapsuudessa tai jopa ennen syntymää. Ymmärrettävästi ryhmät tarvitsevat hyvin erilaisia tukimuotoja ja ratkaisumalleja tulevien haittojen pienentämiseksi ja pärjäämisen edistämiseksi.

Ikä. Mitä nuorempana päihdekokeilut aloitetaan, sitä suurempi riski on, että kokeilut johtavat ongelmakäyttöön. Päihteiden käytön kehitys ongelmataiseksi vie alkoholin kohdalla noin kolme vuotta ensimmäisestä kokeilukerrasta, kun taas nikotiinin ja huumeiden käyttö muuttuu säännölliseksi tai ongelmataiseksi selvästi nopeammin (4,9).

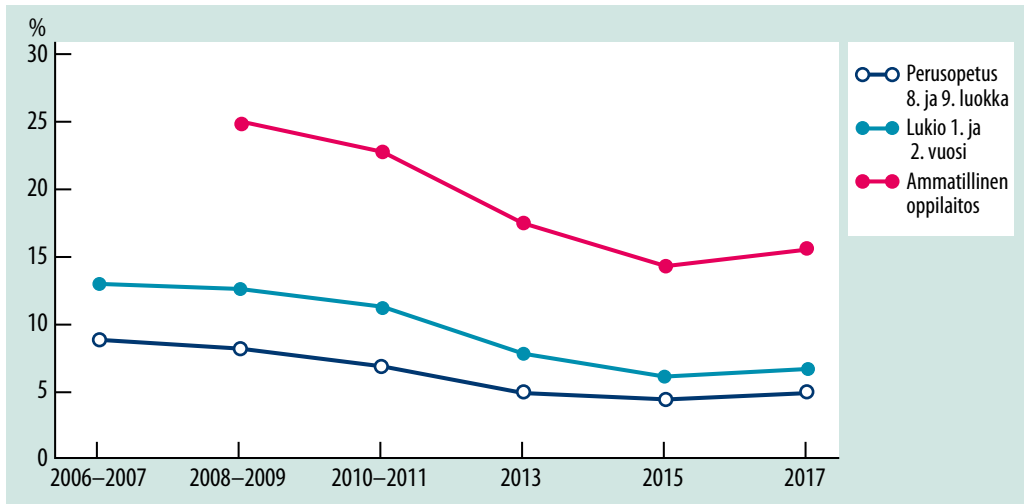
Persoonallisuuspiirteet. Impulsiivisuus, elämyshakaisuus, ulospäinsuuntautuneisuus, herkkyys ahdistuksen tunteille, toivottomuus ja suurpiirteisyyt (tunnollisuuden vastakohtana) ovat piirteitä, joihin liittyy lisääntynyt riski

humalahakuiseen juomiseen (12). Vastaavasti maltillisuus ja harkitsevaisuus monilla elämän osa-alueilla suojaavat runsaalta päihteidenkäytöltä. Nämä persoonallisuuspiirteet eivät kuitenkaan automaattisesti johda päihdeongelmiin, sillä nuorten kohdalla persoonallisuuteenkin on mahdollista vaikuttaa opettamalla tunteiden tunnistamista ja hallintaa, päätöksen tekoa ja sosiaalisia taitoja.

Mielenterveys. Lapsuuden käytös- tai umakuushäiriö ja ADHD lisäävät hoitamattomina nuorena tehtyjen päihdekokeilujen ja myöhempien päihdeongelmien riskiä (13). Vaikuttaa kuitenkin siltä, että molempien häiriöiden tehokkaalla ja ajoissa aloitetulla hoidolla päihdehäiriön kehittymisen riskiä on mahdollista vähentää (9). Myös lapsuus- tai nuoruusiän masennuksen on todettu lisäävän riskiä erilaisille päihdehäiriöille (13), ja riski on mahdollisesti suurempi tytöillä (1). Ahdistuneisuushäiriöiden osalta vastaavaa yhteyttä ei tuoreessa meta-analyysissä havaittu (13).

Pitkäaikainen sairaus. Nuoret, joilla on säännöllistä hoitoa vaativa pitkäaikainen sairaus, käyttävät usein päihteitä vähintään yhtä paljon kuin terveet ikätoverinsa. Heillä päihteiden käytön aiheuttamat riskit voivat lisäksi olla korostuneita (Kotiranta ja Kosola, tässä numerossa).

Perhe. Heikot vanhemmuustaidot, erityisesti valvonnan puute ja epäjohtonmukaisuus kurinpidossa, sekä perheriidat ja vuorovaiku-



KUVA 3. Käyttää alkoholia viikoittain, % (2).

tusongelmat voivat lisätä nuorten päihteiden käytön riskiä (14,15). Erityisen suuri riski on niillä nuorilla, joiden vanhemmat tai isommat sisarukset käyttävät runsaasti päihteitä (1). Mallioppimisen myötä suhtautuminen päih-teisiin voi tällöin olla myönteisempää, ja lisäksi päih-teitä voi olla helpommin saatavilla. Perhe toimii päihdekokeiluilta ja -ongelmilta suojaavana tekijänä, jos suhteet vanhempiin ovat läheiset, vuorovaikutus on lämmintä ja toimivaa, ja jos vanhempien asenne alaikäisten päih-teiden käyttöön on kielteinen (15).

Harrastukset ja kaveripiiri. Sekä harrastuksilla että kavereilla voi olla joko päihdehäiriön riskiä lisäävä tai siltä suojaava vaikutus – tilanteesta riippuen. Nuoret käyttävät yleensä päih-teitä porukassa, ja siksi kaveripiirin asenteilla ja yleisellä suhtautumisella sääntöihin on merkitystä sekä päihdekokeilujen että häiriöriskin kannalta. Yläasteiässä urheiluharrastus vähentää huumekekokeiluiden riskiä mutta voi lisätä alkoholin käyttöä (16). Vaikka urheilevat nuoret tupakoivat vähemmän, nuuskan käyttö on heillä muita nuoria yleisempää (17). Nuuskan käyttö vaikuttaisi olevan erityisen yleistä joidenkin joukkuelajien, kuten jääkiekon, parissa.

Päihdehäiriön tunnistaminen

On tärkeää muistaa, että nuorison päihdekokeilujen yleisyydestä huolimatta valtaosalle ei

kehity päihderiippuvuutta tai -ongelmaa. Siksi nuorten elämäntilannetta on arvioitava kokonaisvaltaisesti ennen pikaisia päätöksiä tai hoitoonohjausta. Koulu- ja opiskeluterveydenhuollossa nuorten elämäntapojen ja päih-teiden käytön arviointi ja ennaltaehkäisevä työote ovat arkipäivää. Tilanteesta riippuen luontevin taho arviota varten voi olla jokin muukin, esimerkiksi nuorisopsykiatria, jos hoitosuhde on jo olemassa. Nuorten kokonaisvaltaiseen arviointiin kuuluu haastattelu HEADS-mallin mukaan (TAULUKKO 1) (18,19). Tällöin syntyy jo varsin kattava kuva nuoren tilanteesta. Haastattelua voi tarvittaessa täydentää lyhyellä masennuskyselyllä (R-BDI) ja nuorten päihdemittarilla (ADSUME; 20). Joskus nuoren merkitsemät kirjalliset vastaukset eivät ole totuudenmukaisia, vaan samoja kysymyksiä kannattaa käydä läpi myös keskustellen. Päih-teiden, erityisesti alkoholin, aiheuttamat terveyshaitat ilmenevät yleensä pidempään kestäneen käytön jälkeen, ja siksi laboratorikokeista ei juuri ole hyötyä nuorten kohdalla (9). Poikkeuksena ovat huumeuseulat, joihin koulutuksen järjestäjä voi velvoittaa erityistä tarkkuutta tai harkintakykyä edellyttävän alan opiskelijan osallistumaan, jos on perusteltua aiheita epäillä opiskelijan olleen huumeiden vaikutuksen alaisena esimerkiksi työharjoittelussa (21).

Koulunkäynti. Satunnaiset päihdekokeilut eivät sotke nuoren arkipäivää tai johda arvosa-

TAULUKKO 1. Nuorten psykososiaalisen haastattelun teemat (HEADS).

Lyhenne	Merkitys	Sisältö
H	Home	Kotiolot: asumisjärjestelyt, suhteet perheenjäseniin
E	Education & Employment	Koulu: menestys, viihtyminen, tukitoimet, poissaolot Työ: työaika, pärjääminen, toiveammatti
E	Eating	Ravitsemus: ruokavalio ja -rytmi, kehonkuva
A	Activities	Vapaa-aika: harrastukset, kaverit, liikunta, luovuus, netti
D	Drugs	Lääkkeet: lääkärin määräämät ja itsehoitovalmisteet Päihteet: Päihdekokeilut ja käyttö, kysytään eritellysti
S	Sexual health	Seksi ja seurustelu: sukupuoli-identiteetti, aktiivisuus, ehkäisy
S	Sleep	Uni: määrä ja laatu
S	Safety	Turvallisuus: liikenne, väkivaltakokemukset, riskit ja rikollisuus
S	Suicide & Mental health	Mielenterveys: masennus, ahdistus, itsemurhariski

Alkuperäinen versio: (18). Suomeksi (19).

nojen heikkenemiseen. Siksi nuoren toimintakyky koulussa, opinnoissa tai työharjoittelussa on tärkeä mittari myös arvioitaessa, onko kyse nuoruuteen kuuluvista päihdekokeiluista vai vakavammasta ongelmasta. Runsaat myöhästelyt, poissaolot (mistä tahansa syystä) ja heikkenevä koemenestys kielivät toimintakykyä uhkaavista ongelmista, jolloin nuoren tilannetta on perusteltua arvioida myös terveydenhuollon näkökulmasta eikä vain pedagogisena tai kurinpidollisena ongelmana (**TAULUKKO 2**) (1,22).

Sosiaaliset suhteet. Lisääntynyt päihteiden käyttö voi nuorilla olla seurausta harrastuksen lopettamisesta tai riidoista kavereiden kanssa. Vähintään yhtä yleistä kuitenkin on, että runsas päihteiden käyttö johtaa ongelmiin sosiaalisissa suhteissa. Nuoren tilannetta kartoitettaessa onkin tärkeää selvittää, kenen kanssa nuori vapaa-aikaansa viettää ja onko kaveripiirissä tapahtunut suuria muutoksia (23).

Riskikäyttäytyminen. Nuoret, jotka juovat toistuvasti humalahakuisesti, ottavat muussakin toiminnassaan ikätovereita suurempia riskejä. Varsinkin tähän ryhmään kuuluvat pojat sortuvat usein laittomuuksiin (esimerkiksi näpistyksiin, varkauksiin, pahoinpitelyihin; 12, 24). Humalahakuisesti juovien nuorten joukossa suojaamaton seksi, useat seksikumppanit sekä katumusta aiheuttavat seksikontaktit ovat yleisempiä kuin muilla nuorilla. Lisäksi ensimmäinen yhdyntä tapahtuu nuorempana kuin

raittiilla ikätovereilla. Myös useiden päihteiden samanaikainen käyttö on tyyppillistä päihdeongelmallisille nuorille.

Kokeiluihin suhtautuminen ja hoitoon ohjaus

Kokeiluihin on tärkeää suhtautua asiallisesti ja kielteisesti, jotta nuori saa johdonmukaisesti saman viestin kaikilta. Samalla on syytä huolehtia hyvän hoitosuhteen säilymisestä, ettei nuori poistu terveyspalveluiden piiristä. Kasvotusten toteutetut lyhytinterventiot näyttäisivät vähentävän nuorten alkoholin käyttöä ja alkoholin käyttöön liittyviä ongelmia (9). Haasteena kuitenkin on, että motivoivasta haastattelusta ja lyhytinterventioista saatava hyöty voi jäädä vähäiseksi lähempänä täysikäisyyttä (25). Jos elämänhallinta on kunnossa ja arki sujuu,

TAULUKKO 2. Selvittämistä vaativia merkkejä, joiden takana voi olla päihde- tai mielenterveysongelma (1,22).

- Äkillisesti alkaneet rajut riidat kotona
- Käytös muuttuu salailevaksi
- Kaveripiiri vaihtuu
- Kouluarvosanat romahtavat
- Poissaolot koulusta yleistyvät
- Kiinnostus harrastuksiin katoaa
- Vuorokausirytmi häiriintyy
- Rahan kulutus lisääntyy

Ydinasiat

- ▶ Valtaosa nuorista käyttää päihteitä vähemmän kuin aiemmat ikäpolvet, mutta osalla nuorista päihdehäiriön riski on merkittävä.
- ▶ Nuoren elämäntilanteen, sosiaalisten suhteiden ja psyykkisen voinnin kokonaisvaltaisella arviolla on mahdollista tunnistaa päihdehäiriön riskissä olevat nuoret.
- ▶ Päihtynyt nuori päivystyksessä edustaa riskiryhmää, jossa on syytä arvioida sekä lastensuojelun että mielenterveyspalveluiden tarve.

mitään järeitä jatkotoimenpiteitä ei tarvitse suunnitella.

Nuorten päihdekokeilut painottuvat viikonloppuiltoihin, kouluvuoden päättymiseen sekä suuriin juhlapyyhiin. Jos nuori tuodaan päivystykseen vahvan päihtymyksen vuoksi, somaattisen voinnin seurannan lisäksi tulee kartoittaa myös hänen ajankohtaista elämäntilannettaan. Suositeltavaa on, että ainakin suurimmissa päivystyspisteissä olisi käytettävissä sosiaalityöntekijä tai psykiatrinen sairaanhoitaja, joka voisi tehdä päivystyksellisen tilannearvion. Tavallisesti tällaisissa tilanteissa tulee tehdä ilmoitusvelvollisuuden mukaisesti alle 18-vuotiaista lastensuojeluilmoitus. Kokonaisvaltainen tilannearvio on kuitenkin perusteltu myös täysikäisille nuorille ainakin 24 ikävuoteen asti. Vanhempien informoimisessa tulee huomioida nuoren itsemääräämisoikeus ja selvittää alaikäisen oma suostumus tietojen antoon ja hoitoon. Yli 15-vuotias pystyy tavallisesti ymmärtämään hoitoaan siinä määrin, että hän voi päättää siitä itse. Tarkkoja ikärajoja ei voida kuitenkaan asettaa, vaan jokaisen nuoren kohdalla arvio kehitystasosta suhteessa hoitotilanteeseen on tehtävä erikseen. Jos 15 vuotta täyttänyt päihtynyt kieltää asiasta ilmoittamisen vanhemmille, kieltä on yleensä noudatettava. Lisäksi ammattilaisten pitää huomioida mahdollisuus, että vanhemmille ilmoittaminen saattaa uhata nuoren turvallisuutta. Lastensuojeluilmoituk-

sen tekeminen ei kuitenkaan edellytä nuoren suostumusta, joten tilanne tulee ennemmin tai myöhemmin huoltajien tietoon (26).

Suurimmalla osalla nuorista vahva päihtymys tai alkoholimyrkytys selittyy kokemattomalla käytöllä ja kehittymättömällä alkoholitoleranssilla. Tällaisessa tilanteessa nuori on yleensä hätäntynyt ja katuvaainen. Mikäli perheen tuki vaikuttaa riittävältä ja nuoren elämänhallinta koulun, kaverisuhteiden ja harrastusten osalta on kunnossa, pidempään seurantaan on tuskin tarvetta. Jos päihtymys johtuu sekakäytöstä tai niin sanottujen kovien huumeiden, kuten amfetamiinin, opioidien tai muuntohuumeiden käytöstä tai päivystyksellisiä käyntejä päihtymyksen takia esiintyy toistuvasti, on todennäköistä, että nuorella on kehittyvän päihdeongelman rinnalla muitakin merkittäviä ongelmia. Tällöin kokonaisvaltaisen arvion tekeminen mielenterveysongelmien, itsetuhoisuuden ja psykososiaalisten ongelmien kartoittamiseksi on erityisen tärkeää. Nuoren päihtymystila ei saa estää tarvittavan psykiatrisen arvion tekemistä, eikä psykiatrinen sairaala voi kieltäytyä ottamasta vastaan potilasta päihtymyksen perusteella tai käyttää promillerajoja hoitoon pääsyn kriteereinä, mikäli nuoren tilanne vaatii päivystyksellistä reagoitua (26). Mikäli kokonaisvaltaisempaa arviota ei ole mahdollista tai mielekäästä tehdä päivystysaikana, lastensuojeluilmoituksen tekemisen jälkeen arvion voisi tehdä virka-aikana yhteistyössä sosiaalitoimen tai esimerkiksi koulu- ja opiskeluterveydenhuollon psykiatristen sairaanhoitajien tai lääkäreiden kanssa. Turussa on käytössä hoitomalli, jossa esimerkiksi poliisin kaupungilla tavoittamat, vahvasti päihtyneet alaikäiset nuoret ohjataan selviämisasemalle, heistä tehdään lastensuojeluilmoitus ja heidät ohjataan Lasten ja nuorten poliklinikan päihdetyöryhmän arvioon.

Lopuksi

Kaiken kaikkiaan nuorten päihteidenkäytössä on havaittavissa paljon puhuttua polarisoitumista. Samaan aikaan kun osa nuorista voi yhä paremmin, ongelmat kasaantuvat osalle nuorista. Ammattioppilaitoksessa opiskelevat nuoret erottuvat Kouluterveyskyselyn perusteella

edelleen enemmän päihteitä käyttävänä ryhmänä peruskoulua ja lukiota käyviin nuoriin verrattuna, ja joidenkin päihteiden osalta ero on jälleen lisääntymässä.

Nuoruudessa vastakkainasettelut vanhempien kanssa, tilapäiset arvosanojen laskut koulussa ja satunnaiset sekoilut päihteiden kanssa ovat yleisiä ilmiöitä. Yksin esiintyessään mikään niistä ei johda toimintakyvyn heikkeneemiseen eikä pitkäaikaisiin ongelmiin. Nuori tarvitsee ymmärtävistä, johdonmukaista tukea opetellessaan kantamaan vastuuta omasta elämästään ja valinnoistaan. Jos nuorella alkaa kuitenkin esiintyä ongelmia useilla elämän osa-alueilla tai vaikeuksia kokonaisvaltaisessa pärjäämisessä, tai jos hän ottaa terveyttään ja kehitystään vaarantavia huomattavia riskejä, tilanteeseen on syytä puuttua määrätietoisesti.

Suomessa kouluterveydenhuollon roolia tulisi arvioida myös alkoholiongelmiin ehkäisyssä. Vuonna 2011 suomalaisista 12–18-vuotiaista nuorista neljäsosa oli kokenut haittoja kotinsa aikuisten alkoholinkäytöstä (9). Tuoreen systemoidun katsauksen mukaan kohdentamaton terveystarve ei vähennä nuorten päihteiden käyttöä (27). Myöhäisnuoruudessa lyhytinterventioista saatavat hyödyt ovat usein vähäisiä (25). Sen sijaan vanhemmuuden tukeminen lapsuudessa ja varhaisnuoruudessa on vaikuttavaa (9,25). Koska yläkouluun siirtyminen on yleisin aika nuorten

päihdekokeiluille, viidennen luokan terveystarvemuutos on oiva tilaisuus keskustella vanhempien kanssa päihdekokeiluille altistavista tekijöistä, muun muassa alkoholin tarjoamisesta alaikäiselle.

Yhteiskunnallisella tasolla päihdeongelmienkin ehkäisy voisi olla tehokkainta, jos terveys huomioitaisiin kaikessa päätöksenteossa (Health in all policies). Esimerkiksi Islannissa nuorten päihteiden käyttö ja lihominen on saatu vähenemään tarjoamalla kaikille nuorille mahdollisuus mielekkäisiin harrastuksiin (28–30). ■

SILJA KOSOLA, dosentti, LT, yleislääketieteen erikoislääkäri, nuorisolääketieteen erityispätevyys, johtava ylilääkäri

Helsingin kaupunki, Lasten ja nuorten lääkiripalvelut
Kliininen tutkija
Hus Lastenkliniikka ja Helsingin yliopisto

EMMA NIEMELÄ, LL, nuorisopsykiatrian erikoislääkäri, päihdelääketieteen erityispätevyys

Espoon nuorisopoliklinikka Nupoli, Attendo

SOLJA NIEMELÄ, psykiatrian dosentti, päihdelääketieteen erityispätevyys, työelämäprofessori (psykiatria ja päihdelääketiede)

Neurotieteen tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto
Ylilääkäri, Psykiatrian tulosalue, Lapin sairaanhoitopiiri

SIDONNAISUUDET

Silja Kosola: Apuraha (Orionin tutkimussäätiö), luentopalkkio/ asiantuntijapalkkio (Orion, Abbvie)

Emma Niemelä: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Attendo Oy), korvaukset koulutus- ja kongressikulusta (Attendo Oy)

Solja Niemelä: Ei sidonnaisuuksia

SUMMARY

Experimentation with drugs – normal adolescence or incipient problem with substance abuse?

Finnish adolescents engage in substance use and experimentation less frequently than before. However, also these positive developments exhibit significant polarization, with some adolescents being at risk of substance use disorder. It is important that professionals are able to distinguish between harmless experimentation and substance use disorder. This disorder is unlikely if an adolescent's family and peer relationships, academic performance and general conduct are satisfactory. When an adolescent presents with acute intoxication, her/his mental health status and need for child protection services must be assessed. Effective preventive strategies include positive parenting as well as education and recreational sectors.

KIRJALLISUUTTA

1. Gray KM, Squeglia LM. Research review: what have we learned about adolescent substance use? *J Child Psychol Psychiatry* 2017. DOI: 10.1111/jcpp.12783.
2. Kouluterveyskyselyn 2017 tulokset. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2017. www.thl.fi/fi/tutkimus-ja-asiantuntijatyto/vaestotutkimukset/kouluterveyskysely.
3. ESPAD report 2015 – results from the European School Survey Project on alcohol and other drugs. Luxembourg: The ESPAD Group 2015. www.espad.org/sites/espad.org/files/TD0116475ENN.pdf.
4. Wittchen HU, Behrendt S, Höfler M, ym. What are the high risk periods for incident substance use and transitions to abuse and dependence? Implications for early intervention and prevention. *Int J Methods Psychiatr Res* 2008;17:516–29.
5. Kinnunen JM, Pere L, Raisamo S, ym. Nuorten terveystapatutkimus 2017: nuorten tupakkatuotteiden ja päihteiden käyttö sekä rahapelaaminen. Sosiaali- ja terveysministeriön raportteja ja muistioita 2017:28. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-00-3878-6>.
6. Dutra LM, Glantz SA. E-cigarette and national adolescent cigarette use: 2004–2014. *Pediatrics* 2017;139. DOI: 10.1542/peds.2016-2450.
7. Haravuori H, Raitasalo K. Nuorison päihdeikäikäntrendit 2000-luvulla. *Suom Lääkäril* 2017;34:1782–7.
8. Cservenka A, Brumback T. The burden of binge and heavy drinking on the brain: effects on adolescent and young adult neural structure and function. *Front Psychol* 2017. DOI:10.3389/fpsyg.2017.01111.
9. Alkoholi-ongelmaisen hoito. Käypä hoito-suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Päihdelääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2015 [päivitetty 4.11.2015].
10. Hakkarainen P, Karjalainen K. Pilvee, pilvee – kannabiksen käyttötavat, käyttäjät ja poliittiset mielipiteet. Yhteiskuntapolitiikka 2017;82:19–32.
11. Torikka A, Kaltiala-Heino R, Luukkaala T, ym. Trends in alcohol use among adolescents from 2000 to 2011: the role of socioeconomic status and depression. *Alcohol* 2017;52:95–103.
12. Adan A, Forero DA, Navarro JF. Personality traits related to binge drinking: a systematic review. *Front Psychiatry* 2017;8:134. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.00134.
13. Groenman AP, Janssen TWP, Oosterlaan J. Childhood psychiatric disorders as risk factor for subsequent substance abuse: a meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017;56:556–69.
14. Yap MBH, Cheong TWK, Zaravinos-Tsakos F, ym. Modifiable parenting factors associated with adolescent alcohol misuse: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Addiction* 2017; 112:1142–62.
15. Ryan SM, Jorm AF, Lubman DI. Parenting factors associated with reduced adolescent alcohol use: a systematic review of longitudinal studies. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44:774–83.
16. Kwan M, Bobko S, Faulkner G, ym. Sport participation and alcohol and illicit drug use in adolescents and young adults: a systematic review of longitudinal studies. *Addict Behav* 2014;39:497–506.
17. Ruokolainen O, Raitasalo K. Tupakkatuotteiden ja sähkösavukkeiden kokeilun aloitusikä ja taustatekijät peruskoulun yhdeksäsluokkalaisilla. *Yhteiskuntapolitiikka* 2017;82:322–31.
18. Goldenring JM, Cohen E. Getting into adolescent heads. *Contemporary Pediatrics* 1988. <http://contemporarypediatrics.modernmedicine.com/contemporary-pediatrics/content/tags/adolescent-medicine/getting-adolescent-heads>.
19. Haravuori H, Muinonen E, Kanste O, ym. Mielenterveys- ja päihdetyön menetelmät opiskeluterveydenhuollossa. Opas arviointiin, hoitoon ja käytäntöihin. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen ohjaus 20/2016.
20. Lomakkeet koulu- ja opiskeluterveydenhuoltoon [verkkoisivu]. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2018 [päivitetty 2.2.2018]. www.thl.fi/fi/web/lapset-nuoret-ja-perheet/tyon_tueksi/lomakkeet/lomakkeet_koulu_ja_opiskeluterveydenhuoltoon.
21. Laki ammatillisesta koulutuksesta annetun lain muuttamisesta [951/2011]. www.finlex.fi.
22. von der Pahlen B, Lepistö J, Marttunen M. Päihteiden käyttö ja päihdehäiriöt. Kirjassa: Marttunen M, Huurre T, Strandholm T, ym, toim. Nuorten mielenterveyshäiriöt. Opas nuorten parissa työskenteleville aikuisille. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2013.
23. Hawkrigg S, Payne DN. Prolonged school non-attendance in adolescence: a practical approach. *Arch Dis Child* 2014; 99:954–7.
24. McArdle P. Alcohol abuse in adolescents. *Arch Dis Child* 2008;93:524–7.
25. Stockings E, Hall WD, Lynskey M, ym. Prevention, early intervention, harm reduction, and treatment of substance use in young people. *Lancet Psychiatry* 2016;3:280–96.
26. Päihtyneen henkilön akuuttihoito: sosiaali- ja terveysministeriön ohjeet. Sosiaali- ja terveysministeriön selvityksiä 2006:65. Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriö 2006.
27. Webb MJ, Kauer SD, Ozer EM, ym. Does screening for and intervening with multiple health compromising behaviours and mental health disorders amongst young people attending primary care improve health outcomes? A systematic review. *BMC Family Practice* 2016;17:104.
28. Nutrition, physical activity and obesity, Iceland. Geneva: World Health Organization regional office for Europe 2013. www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0015/243303/Iceland-WHO-Country-Profile.pdf?ua=1.
29. ESPAD report 2015 – results from the European School Survey project on alcohol and other drugs. Luxembourg: The ESPAD Group 2015. www.espad.org/sites/espad.org/files/ESPAD_report_2015.pdf.
30. Mikkonen M. Islannin nuorisooi joi vielä 1990-luvulla eniten Euroopassa, nyt lähes kaikki ovat raittiita – Hurjaan muutokseen ei tarvittu valistusta vaan kotiintuloajat ja tekemistä. *Helsingin Sanomat* 28.11.2017. www.hs.fi/ulkomaat/art-2000005466772.html.

Marjo Kuortti ja Miila Halonen

Tietoa, taitoa, arvoja, asenteita!

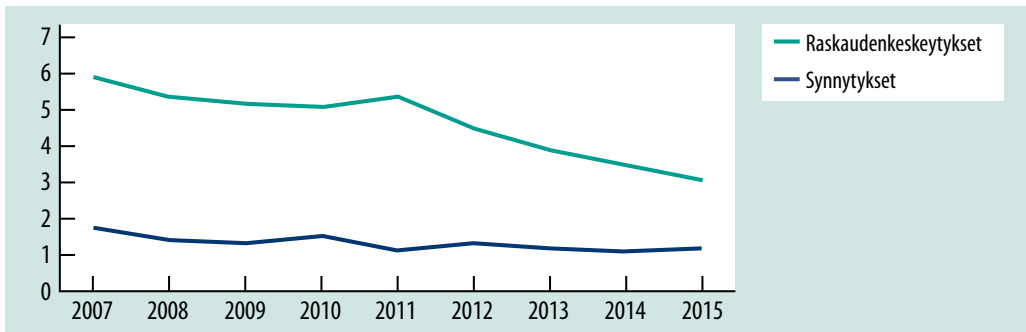
Miten nuorten seksuaaliterveyttä edistetään tehokkaimmin?

Nuorella on oikeus parhaaseen mahdolliseen seksuaaliterveyteen. Sen toteutuminen vaatii monen osa-alueen onnistumista. Voidakseen pitää itsestään huolta, nuori tarvitsee hyvää, oikeisiin kysymyksiin oikealla tavalla vastaavaa seksuaalikasvatusta ja laadukkaita, nuorisolle ystävällisiä terveyspalveluita. Yhteiskunnan tehtävä on varmistaa, että nuorilla on periaatteessa samat edellytykset ja mahdollisuudet, eivätkä sosioekonomiset tai kulttuuriset erot määritä mahdollisuuksia huolehtia terveydestään. Vaikka suomalaisnuorten seksuaaliterveys on parempi kuin koskaan, keskittyvät ongelmat entistä tiiviimmin osalle nuorista. Vaikka riskien kartoittaminen ja varhainen puuttuminen huolten herättyä ovatkin tärkeitä nuorten hyvinvointia lisääviä tekijöitä, jo nuorten voimavaroja tukevat yhteiskunnalliset ehkäisevät ratkaisut tuottavat parhaan tuloksen nuorten seksuaaliterveyden edistämiseksi.

Seksuaaliterveydellä tarkoitetaan seksuaalisuuteen liittyvää fyysisen, emotionaalisen, psyykkisen ja sosiaalisen hyvinvoinnin tilaa (1). Suomalaisen nuorten seksuaaliterveyttä voidaan yleisesti ottaen pitää varsin hyvänä ja sen kehitystä positiivisena. Raskaudenkeskeytysten sekä alaikäisenä synnyttäneiden määrät ovat vähentyneet vuosikymmenen aikana (KUVA 1) (2). Kaikista ikäryhmistä alle 19-vuotiaiden raskaudenkeskeytykset ovat vähentyneet nopeimmin. Viime vuosina alle

19-vuotiaana raskaudenkeskeytykseen tulevista 10–13 % on tehnyt keskeytyksen myös aiemmin. (2,3).

Tartuntatautirekisteriin ilmoitettavista seksiteitse tarttuvista taudeista klamydia on yleisin. Vuosittaisista tautitapauksista alle 20-vuotiaiden osuus on noin 20 % ja alle 25-vuotiaiden osuus 60 %. Muita seksitauteja, kuten tippuria, kuppaa tai HIV-infektiota, esiintyy alle 20-vuotiaiden ryhmässä vain vähän (TAULUKKO) (4).



KUVA 1. 13–17-vuotiaiden raskaudenkeskeytykset ja synnytykset /1000 vastaavanikäistä tyttöä kohti vuosina 2007–2015 (2).

TAULUKKO. Todetut seksitautitapaukset vuosina 2007–2016 iältään 15–19-vuotiaiden ryhmässä. Tartuntatauti-rekisteri (4).

	Klamydia	Tippuri	Kuppa	HIV
2007	3412	5	2	3
2008	3551	18	4	2
2009	3395	25	3	4
2010	3170	37	1	5
2011	3352	20	2	4
2012	3226	25	2	4
2013	2984	20	1	–
2014	2684	17	5	–
2015	2658	9	9	2
2016	2646	30	3	–

THL:n Kouluterveyskyselyn mukaan yläkoululaisista 20 %, lukiolaisista 38 % ja ammatin opiskelevista 56 % on harrastanut yhdyntää (5). Yhdyntään aloituksissa ei ole isoja muutoksia viimeisen kahdenkymmenen vuoden ajalta (KUVA 2) (5).

Ehkäisyä suomalaisnuoret käyttävät hyvin. Viimeisimmässä yhdyntässä oli ehkäisyn laiminlyönyt kokonaan noin 11 % peruskoululaisista, noin 5 % lukiolaisista ja noin 8 % ammattioppilaitoksen oppilaista. Käytetyin ehkäisykuoto peruskoululaisilla on kondomi, hormonaalisen ehkäisyn käyttö yleistyy toiselle asteelle siirryttäessä (5).

Uusimman kouluterveyskyselyn (5) tulosten mukaan muuksi kuin heteroseksuaaliksi itsensä määrittää lukiolaisista ja ammattikoululaisista liki 11 %. Peruskoululaisista lähes 6 %, lukiolaisista reilu 3 % ja ammattiopiskelijoista 5 % ilmoitti kokevansa sukupuolensa muulla tavalla, kuin se oli virallisesti määriteltä.

Seksuaaliterveyden edistäminen

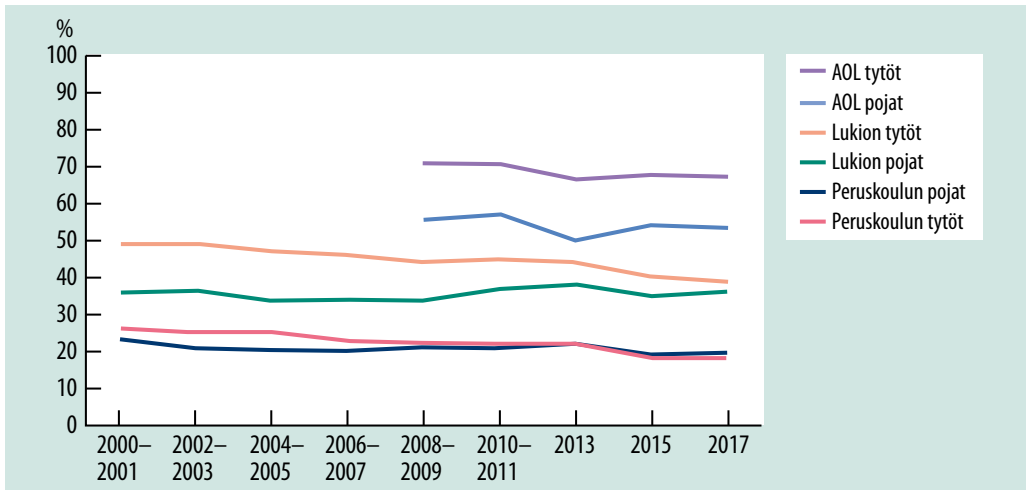
Raskauden ja seksitautien ehkäisy. Suunnittelemattomien raskauksien ja seksitautien ehkäisyyn vaikuttavat riittävän aikaisin (jo alakoulussa) aloitettu seksuaalikasvatus, aktiivinen ohjaus, säännölliset kontrollit ja ehkäisyyn liittyvien esteiden huomioiminen (huolet, ennakkoluulot, haittavaikutukset). Nuorten kannalta tärkeitä ehkäisymenetelmään liittyviä tekijöitä ovat helpokäyttöisyys, luotettavuus

ja suotuisat vaikutukset elämänlaatuun, kuten ihoon ja kuukautisiin. Käytettävyyden näkökulmasta keskeistä on tietää, mistä ehkäisyn voi hankkia, miten sitä käytetään ja mitä pitää tehdä, jos tulee ongelmia (6–9).

Niin THL:n seksuaali- ja lisääntymisterveyden toimintaohjelma (10) kuin Käypä hoito-suosituskin (11) ovat esittäneet maksutonta ehkäisyä alle 20-vuotiaille nuorille. Tosin raskaudenkeskeytystilastojen valossa maksuttoman raskauden ehkäisyn ikäraja tulisi nostaa 25 vuoteen, kuten muun muassa Väestöliitto linjaa. Nykyisin ehkäisyvälineiden ilmaisjakelukäytännöt ovat hyvin vaihtelevia eri kunnissa, jopa terveyskeskusten sisällä (12,13). Tehokas raskauden ehkäisy tulisi olla helposti saatavilla niille, jotka sitä haluavat. Toisaalta joillekin nuorille varhainen vanhemmuus on tietoinen valinta, jota yhteiskuntakin voisi tukea (14,15).

Seksitautien seulonta, diagnostiikka ja hoito tulisivat olla mahdollisimman helposti saatavilla – lähellä ja leimaamatta – koulu- ja opiskeluterveydenhuollon yhteydessä, mutta myös erillisissä toimipisteissä, joissa on nuorten kohtaamiseen koulutettuja ja motivoituneita ammattilaisia (16). Maksuton klamydian ja tippurin kotitestaushetimitus tuo oivan lisän pienen kynnyksen palveluihin (17). HPV-rokotukset parantavat nuorten seksuaaliterveyttä, ja asiallista keskustelua rokotusten tehosta ja turvallisuudesta tulee jatkaa.

Seksuaalinen häirintä ja väkivalta. Kun kouluterveyskyselyssä ensimmäisen kerran vuosina 2010–2011 kysyttiin seksuaalisesta väkivallasta, monia aikuisia yllätti tai jopa epäilytti väkivallan yleisyys. Vuoden 2017 kouluterveyskyselyssä (5) seksuaalista väkivaltaa viimeisen vuoden aikana kertoi kokeneensa yläkoululaisista 6,5 %, lukiolaisista 5,5 % ja ammattioppilaitoksissa opiskelevista 7,5 %. Seurustelusuhhteessa tapahtuva seksuaalinen väkivalta jää usein pimentoon häpeän vuoksi tai siksi, ettei väkivaltaa tunnusteta rikokseksi, sillä usein nämä nuoret kohtaavat väkivaltaa myös muilla elämänalueilla (18). Lämpimät perhesuhteet, yhteisöllinen tuki, nuoren arvot ja kokemus elämänhallinnasta suojaavat nuorta seksuaaliselta väkivallalta, kuten myös monelta muultakin riskiltä (19). Seksuaalista väkivaltaa



KUVA 2. Yhdyntäessä olleet sukupuolittain ja koulutusasteittain. Peruskoulu = 8.- ja 9.-luokkalaiset, lukio ja AOL = 1. ja 2. vuosikurssin opiskelijat lukiossa ja ammattioppilaitoksessa. THL, kouluterveyskysely (5).

kokeneiden nuorten elämässä oli ollut toisia nuoria useammin muitakin riskeinä pidettyjä tekijöitä, kuten nuorena aloitettuja yhdyntöjä, monia seksikumppaneita, päihteitä ja mielen- terveyden ongelmia (20,21).

Seksuaalisen väkivallan ehkäisy alkaa jo lapsuudessa, jolloin lapselle opetetaan omien rajojen tuntemusta ja turvataitoja niin kotona kuin päivähoitossa (22). Neuvoloilla, varhaiskasvatuksella ja kouluilla on merkittävä rooli oikean tiedon jakamisessa ja asenteiden muokkaamisessa. Kaikkien nuorten parissa työskentelevien ammattilaisten velvollisuutena tulisi olla koulutustua käsittelemään näitä arkaluonteisiksi ja vaikeiksikin koettuja asioita.

Seksuaaliterveystilanteeseen vaikuttavia yhteiskunnallisia tekijöitä

Seksuaalikasvatus. Seksuaaliopetus alkaa alakoulussa integroituna eri oppiaineisiin. Yläkoulussa terveystieto sisältää myös seksuaaliterveysteemoja. Kuten muussakin opetuksessa, seksuaalikasvatuksen sisältö ja laatu riippuvat opettajan motivaatiosta ja osaamisesta. Jotkut pojat kokevat opetuksen tyttökeskeiseksi, jolloin opetus ei vastaa hengeltään tai sisällöltään heidän kysymyksiinsä (23). Nuoret toivovat saavansa tietoa muun muassa siitä, miten seksin yhteydessä toimitaan (24), mihin opetus

harvoin pystyy vastaamaan. Jäädessään tietoa vaille nuoret saattavat käyttää vastauksen löytämiseen epävirallisia tietokanavia, kuten pornoa. Olennaista on kehittää koulujen seksuaalikasvatusta sellaiseksi, että se reagoi hyvin ajan ilmiöihin ja tunnistaa nuorten tietotarpeet.

Koulu- ja opiskeluterveydenhuolto. Niin koulu- kuin opiskeluterveydenhuollossa tulee sosiaali- ja terveydenhuoltoalan ammattilaisten ottaa puheeksi seksuaalisuuteen liittyvät asiat terveystarkastuksissa ja tarvittaessa myös sairaanhoidossa. Seksuaalisuuteen liittyvää opetusta tulee olla riittävästi terveydenhuollon ja lääketieteen peruskoulutuksessa ja mahdollisuus syventää oppejaan jatko-opinnoissa. Terveystarkastuksen henkilöstöllä on vastuu seksuaalisuuden puheeksi ottamisesta ja tähän tarvitaan konkreettisia apuvälineitä ja yhteistyötä muiden nuorten parissa toimivien tahojen kanssa.

Koulu- ja opiskeluterveydenhuollon määrärahaistarkastuksissa tavoitetaan kaikki opiskelevat nuoret, jolloin on mahdollista nuoren kanssa käsitellä seksuaaliterveyteen liittyviä tekijöitä kokonaisvaltaisesti. Niiden nuorten, jotka eivät opiskele, tavoittaminen on selvästi vaikeampaa. Nuorisotyö ja kolmannen sektorin toimijat voisivat olla merkittäviä yhteistyökumppaneita näiden nuorten kohdalla. Jo nykyisin, mutta erityisesti tulevaisuudessa, erilaiset mobiililaitteisiin saatavat sovellukset voivat olla tärkeitä

Ydinasiat

- ▶ Nuorten seksuaaliterveyttä edistetään kohdistamalla toimenpiteitä yksilötasolta yhteiskuntaan asti.
- ▶ Nuorten eriarvoistuminen näkyy myös seksuaaliterveystilanteessa; ongelmat keskittyvät pienelle joukolla nuoria.
- ▶ Riskien kartoitusta unohtamatta on panostettava nuoren resurssien tukemiseen.
- ▶ Seksuaalikasvatuksen ydintehtävänä on nuorten haastaminen pohtimaan omia ja toisten arvoja, asenteita, seksuaalioikeuksia ja oikeutta itsemäärättelyyn.

nuorten seksuaaliterveyden parannuskeinoja, vaikkakaan kansainvälisen tutkimuksen perusteella eivät ainakaan vielä ole kovin tehokkaita (25,26).

Media. Pornoistumisella tarkoitetaan 1990-luvulta lähtien tapahtunutta pornoteollisuuden kasvua, jonka yhtenä piirteinä on kulttuurin yleinen seksualisoituminen, mikä näkyy esimerkiksi mediakuvastossa (27,28). Osa lapsista ja nuorista altistuu keskeneräisinä tälle seksuaalisuuden maailmalle. Lähes kaikki pohjoismaiset nuoret ovat nähneet pornoa 20 ikävuoteen mennessä, ja vaikka porno nähdäänkin epätohdellisenä, merkittävä osa nuorista etsii tietoja ja taitoja pornon avulla (29). Internet – muun muassa Väestöliiton ja Mannerheimin lastensuojeluliiton kyselypalstat – on nykykuorten tärkein seksuaalitiedon lähde, mutta tietoa etsitään edelleen myös nuorten lehdistä (30). Sosiaalinen media voi olla nuorelle identiteetin rakentamisen väline ja keino löytää vertaisryhmiä. Sosiaalinen media voi myös lisätä nuorten paineita esimerkiksi ulkonäköön liittyen. Median luomien kuvien ja mallien kriittinen tarkastelu on olennainen osa seksuaaliopetusta. Tietoisuus mediailmioista on hyödyksi myös nuorten kanssa työskentelevälle terveydenhuollon ammattilaiselle.

Nuorisokulttuurit. Seurustelukulttuuri kuuluu jo varhaisnuorten vertaisperinteeseen, ja suurin osa suomalaisista on kokenut suuren

ensirakkautensa nimenomaan varhaisnuoruudessa (31). Nuoret elävät ennennäkemättömien mahdollisuuksien, mutta samalla pakkovalintojen, maailmassa. Terveystaju ohjaa nuoren tekemiä valintoja. Terveystajulla tarkoitetaan terveyttä koskevan tiedon ja taidon oppimis- ja omaksumisprosessia sekä käyttäytymistä ohjaavia tulkintoja ja valintoja, jotka eivät liity ainoastaan yksilöön vaan myös sosiaaliseen ympäristöön. Nuoren terveyskäyttäytyminen rakentuu siis lähiyhteisön, nuorisokulttuurien ja yhteiskunnan arvojen vuorovaikutuksessa. Esimerkiksi se, mikä ammattilaiselle näyttää riskinä, voi nuorelle olla kokeilua, nautintoa tai ryhmään kuulumista (32). Nuorten kanssa toimivien tulisi siis tuntea nuorten maailmaa ja käyttää tätä osaamista voimavaranaan.

Monikulttuurisuus. Romaneja on vuosisatoja asunut Suomessa. Romanikulttuurissa seksuaalisuuteen liittyvät asiat ovat tabuja, eikä niitä käsitellä romanien keskuudessa eri sukupolvien välillä. Näin ollen romanilapsille ja -nuorille on erityisen tärkeää neuvoloiden, varhaiskasvatuksen ja koulun antama seksuaalikasvatus.

Maahanmuuttajataustaiset nuoret edustavat monia kulttuureja ja uskontoja, joihin sisältyy erilaisia seksuaalisuuteen liittyviä rajoituksia ja painotuksia. Islam on monisyinen siinä missä kristinuskokin, mutta islamiin liittyy voimakkaammin tyttöjen esiaviollisen neitsyyden ideaali ja erityiset käyttäytymis- ja pukeutumissäännöt. Koska nämä nuoret ovat ristiriitaisessa tilanteessa kahden kulttuurin välissä ja heidän seksuaaliterveystietonsa ovat usein huonommat kuin kantasuomalaisilla (33), tarvitsevat he erityistä tukea oman seksuaalisuutensa halluunotossa. Tämä vaatii yhteistyötä nuorten, heidän perheidensä, opettajien, nuorisotyön, koulu- tai opiskeluterveydenhuollon sekä muiden sosiaali- ja terveyspalveluiden kanssa.

Eriarvoistuminen. Ylisukupolvien ulottuva huono-osaisuus on tämän päivän Suomen merkittävä yhteiskunnallinen ongelma (34). Peruskoulun jälkeinen tutkinto puuttuu noin 14 %:lta alle 25-vuotiaista. Koulutustausta vaikuttaa merkittävästi myös seksuaaliterveyteen. Peruskoulun varaan jääneistä alle 25-vuotiaista viidesosalla on todettu klamydiainfektio, kun vastaava osuus korkeakoulututkinnon suoritta-



Kuva: iStock

neista on alle kymmenesosa. Alle 25-vuotiaista vain peruskoulun käyneistä naisista joka kolmannella on ollut raskaudenkeskeytys, kun puolestaan korkeakoulun käyneistä vain noin 5 % oli kokenut raskaudenkeskeytyksen. (35).

Lähes joka kolmas nuori suomalainen on 25 ikävuoteen mennessä saanut psykiatrasta erikoissairaanhoidon tai lääkitystä mielenterveysongelmiinsa (35). Seksuaalinen riskikäyttäytyminen, kuten varhain aloitettu seksi ja ehkäisyn käytön laiminlyönti, liittyvät usein mielenterveysongelmiin, eritoten masennukseen (36). Riskitaustan omaavien nuorten seksuaaliterveyden tukeminen on erityisen perusteltua. Toisaalta seurustelu tukee mielenterveyttä ja hyvinvointia (37). Nuorten mielenterveyden ja käyttäytymisen häiriöihin ovat yhteydessä niin lähielinympäristö kuin yhteiskunta laajemminkin. Heikko itsetunto altistaa mielenterveyden häiriöille (38). Itsetuntoa kohottavilla toimilla voidaan parantaa myös nuorten seksuaaliterveyttä.

Yhteiskunnallinen asenneilmapiiri. Hyvä seksuaaliterveys edellyttää positiivista ja kunnioittavaa asennetta seksuaalisuuteen ja seksuaaliin suhteisiin (1). Yhteiskunnissa, joiden arvo-

ja asennepohja ovat nuorten seksuaalisuuden hyväksyviä, usein myös seksuaaliterveystilanne on muita parempi. Arvot vaikuttavat esimerkiksi opetussisältöihin, terveyspalveluiden ja ehkäisyn saatavuuteen sekä suhtautumiseen seksuaalisuuden ja sukupuolen moninaisuuteen. Erityisesti sukupuolivähemmistöihin kuuluvat nuoret kokevat psyykkistä kuormitusta ja altistuvat koulukiusaamiselle ja itsemurhayrityksiin muita nuoria useammin (39,40).

Vuoden 2017 alussa päivitetyn nuorisolain henki kehottaa kunnissa osallistamaan ja kuulemaan nuoria aiempaa paremmin heitä koskevassa päätöksenteossa (41). Seksuaaliterveyden edistämistyöhön nuorten aktiivinen mukaan ottaminen esimerkiksi heille suunnattujen terveyspalveluiden tai koulun seksuaaliopetuksen kehittämisessä tuo esiin arvokkaita, aikuisille usein uusia näkökulmia ja ideoita.

Lopuksi

Tehokkaimmat tavat vaikuttaa nuorten seksuaaliterveyteen ovat laajat toimenpiteet, joissa huomioidaan niin yksilö, perhe, koulu kuin yhteiskunta asenteineen ja palveluineen.

Nuorten luottamus omaan tulevaisuuteen ja mahdollisuus vaikuttaa siihen on heikentynyt, koulutukseen ei takaa (toivottua) työtä. Ne, joiden voimavarat ja mahdollisuudet sekä lähiyhteisön tuki ovat pienimmät, ovat riippuvaisimpia yhteiskunnan palveluista. Palveluiden rajallisuus vaikuttaa voimakkaimmin niihin nuoriin, jotka näitä palveluita eniten tarvitsevat. Nuorten hyvinvoinnin jakautuminen näkyy myös seksuaaliterveydessä. Hyvinvointikuilun kaventaminen ja eriarvoistumiskehityksen pysäyttäminen on itsessään myös nuorten seksuaaliterveyden edistämistä.

Tämän päivän nuorten elämän toimintaympäristö on globaali, informaatiotäyteinen, monikulttuurinen ja moninainen. Myös seksuaaliopetuksen on vastattava tätä päivää. Nuoret toivovat seksuaaliopetuksen olevan toiminnallista, konkreettista ja kannustavan itsenäiseen tiedonhakuun (42). Nuoren on välttämätöntä ymmärtää omat arvonsa, tarpeensa, toiveensa ja huolensa, jotta pystyy tekemään tietoisia valintoja. Yhtenä keinona voisivat olla koulujen teemapäivät, esimerkiksi Sepäse – seksuaalisuus- ja päihdeseikkailupäivän tavoin (43). Opetuksen tulee olla sellaista, että jokainen nuori voi kokea sen koskevan myös itseään. Sekä enemmistöihin että vähemmistöihin kuuluvien nuorten tulee saada tarvitsemansa tiedot.

Arvoilmapiiri on muuttunut maailmalla aiempaan vanhoillisemmaksi. Tällaisina aikoina

seksuaalioikeuksien toteutuminen on vaarassa. Asenteet esimerkiksi raskaudenkeskeytystä, ehkäisyä sekä seksuaali- ja sukupuolivähemmistöjä kohtaan voivat kiristyä. Siksi on tärkeää, että nuorten oikeutta seksuaaliterveyteen puolustetaan julkisessa puheessa ja eritoten vähemmistöjen oikeuksia pidetään vahvasti esillä.

Oikeiden toimintatapojen löytämiseksi tarvitaan nuorten seksuaalisuutta koskevaa tutkimusta ja yhteistyötä nuorten parissa toimivien tahojen kanssa, jotta rajalliset resurssit osataan kohdentaa oikein. Totunnaisesti palvelujärjestelmässämme on nuorten hyvinvointia lähestytty yksilö- ja ongelmakeskeisesti, rajoitteiden ja riskien kautta (44). Ehkäisevän työn johtajatuksena on ollut oireiden mahdollisimman varhainen tunnistaminen ja hoitaminen. Tämä on tärkeää ja välttämätöntäkin, mutta vielä tuloksettaampaa voisi olla huomion siirtäminen riskeistä resursseihin, huolista ja haitoista hyvinvointiin sekä yksilöstä yhteisöihin (45). Terveyden suorittamisesta olisi suotavaa siirtyä hyvinvoinnin tukemiseen. ■

MARJO KUORTTI, LT, yleislääketieteen erikoislääkäri, nuorisolääkäri

Tampereen kaupunki, Nuorisoneuvola

MIILA HALONEN, LL, nuorisolääkäri

Väestöliitto ry

SIDONNAISUUDET

Marjo Kuortti: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (MSD Finland Oy, Gedeon Richter Nordics AB)

Miila Halonen: Ei sidonnaisuuksia

SUMMARY

How to promote young people's sexual health most effectively?

Young people have a right to the best possible sexual health. Attaining it requires success on many different fields. In order to be able to take care of themselves, young people need high-quality, youth-friendly healthcare services and sexuality education. The government must ensure that all young people have the same preconditions and opportunities to take care of their health without socio-economical or cultural barriers. Although sexual health among young Finns is today mostly better than ever, the problems and risks are more concentrated on some young people. Preventive methods that support the young person's own resources will provide the best result in promoting the sexual health of young people.

KIRJALLISUUTTA

1. Defining sexual health. Report of a technical consultation on sexual health 28–31 January 2002, Geneva. Geneva: World Health Organisation 2006. www.who.int/reproductivehealth/publications/sexual_health/defining_sexual_health.pdf.
2. Raskaudenkeskeytykset. Tilastoraportti 40/2017. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2017 [päivitetty 10.11.2017]. www.thl.fi.
3. Perinataalitalasto – synnyttäjät, synnytykset ja vastasyntyneet 2016. Tilastoraportti 37/2017. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2017 [päivitetty 1.11.2017]. www.thl.fi.
4. Tartuntatautirekisteri. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2017 [päivitetty 20.10.2017]. www.thl.fi/fi/web/infektio-taudit/seuranta-ja-epidemiatautirekisteri.
5. Kouluterveyskyselyyn tulokset nuorilla 2017. Indikaattori: sukupuoliyhdyntässä olleet, %, Perusopetus 8. ja 9. luokka, lukio, ammatillinen oppilaitos 2017. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2017. https://sampo.thl.fi/pivot/prod/fi/ktk/ktk1/summary_perustulokset?alue_0=87869&mittarit_0=187209&mittarit_1=200280&mittarit_2=199315&vuosi_2017_0=v2017#.
6. Jackson C, Geddes R, Haw S, ym. Interventions to prevent substance use and risky sexual behaviour in young people: a systematic review. *Addiction* 2012; 107:733–47.
7. Potter J, Santelli JS. Adolescent contraception: review and guidance for pediatric clinicians. *Minerva Pediatr* 2015; 67:33–45.
8. Sedleky K, Stankovic Z. Contraception for adolescents after abortion (review). *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2016; 21:4–14.
9. Denford S, Abraham C, Campbell R, ym. A comprehensive review of reviews of school-based interventions to improve sexual-health. *Health Psychol Rev* 2017; 11:33–52.
10. Klemetti R, Raussi-Lehto E. Edistä, ehkäise, vaikuta – seksuaali- ja lisääntymisterveyden toimintaohjelma 2014–2020. Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen opas 33/2014.
11. Raskauden ehkäisy. Käypä hoito -suositus. Suomen Gynekologiyhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2017 [päivitetty 27.04.2017]. www.kaypahoito.fi.
12. Sannisto T, Mattila K, Kosunen E. Raskauden ehkäisyneuvonta terveyskeskuksissa. Kyselytutkimus TAYS:n vastuualueella. *Suom Lääkäril* 2007;62:2185–92.
13. Lindfors P, Kosunen E, Rimpelä A. Nuorten tyttöjen ehkäisy pillerit – suositus maksuttomuudesta toteutuu huonosti. *Sosiaalilääk Aikak* 2015;52:144–8.
14. Hirvonen E. Raskaus nuoren valintana. Etnografia alle 18-vuotiaiden nuorten raskaudesta, tulevasta vanhemmuudesta ja elämäntilanteesta sekä äitiysneuvola-käynneistä. Väitöskirja. Tampere: Tampereen yliopisto 2000.
15. Kelhä M. Vääränikäisiä äitejä? Ikä ja äitiyden yhteiskunnalliset ehdot. Kasvatustieteen laitoksen tutkimuksia 223. Helsingin yliopisto 2009.
16. Lehtinen M, Apter D, Kosunen E, ym. Nuorten seksitautien ehkäisy. *Duodecim* 2007;123:2999–3007.
17. Jokiranta S, Valtonen K, Kutvonen H, ym. Klamydian ja tippurin internetpohjaisen kotinäytteenotto palvelun tulokset Vantaalla. *Suom Lääkäril* 2017;72:419–24.
18. Niemi J. Seurusteluvälikvalta ja muut väkivaltakokemukset – tutkimus yhdeksäsluokkalaista nuorista. Nuorisotutkimus 2011;29:26–44.
19. Joronen K. Adolescents' subjective well-being in their social contexts. Väitöskirja. Tampere: Tampereen yliopisto 2005.
20. Makkonen K, Mäkelä-Bengs P, Sajantila A, ym. Millaista akuutti- ja jatkohoitoa saa seksuaalisesti hyväksikäytetty nuori? *Suom Lääkäril* 2005;45:4639–43.
21. Manganello JA. Teens, dating violence, and media use: a review of the literature and conceptual model for future research. *Trauma Violence Abuse* 2008;9:3–18.
22. Ingman-Friberg S, Cacciatore R, toim. Keho on leikki – avain luonnolliseen seksuaalikasvatukseen alle kouluikäisissä. 1.–2. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016.
23. Kontula O, toim. Mitä pojat todella haluavat tietää seksistä: tehoa poikien seksuaaliopetukseen. PoikaS -hanke. Väestöntutkimuslaitoksen julkaisusarja D 55/2012. Helsinki: Väestöliitto 2012.
24. Rinkinen T. Nuorten kysymyksiä seksuaaliterveydestä Väestöliiton internetpalvelussa. Väestöntutkimuslaitoksen julkaisusarja D 54/2012. Helsinki: Väestöliitto 2012.
25. Selin H. Internet varhaisnuorten seksuaaliterveystiedon lähteenä. Pro gradu. Jyväskylän yliopisto 2009. www.jyu.fi/sport/opiskelu/opinnaytet/gradut/terkas.
26. Badawy SM, Kuhns LM. Texting and mobile phone app interventions for improving adherence to preventive behavior in adolescents: a systematic review. *JMIR Mhealth Uhealth* 2017;5. DOI:10.2196/mhealth.6837.
27. Laamo M. Tumma(n) houkutus – porno, kannibalismi ja postikolonialismi deodoranttimainonnassa. Nuorisotutkimus 2009;27:91–101.
28. Parviainen M. "Porno on pop." Kaalimadon ja BB:n yhteistyö esimerkkinä populaarikulttuurin pornoistumisesta. Nuorisotutkimus 2009;27:83–90.
29. Rinkinen T, Miettinen A, Halonen M, ym. Tyttöjen tunnekokemuksia ja mielipiteitä pornografiasta: hämmennystä, mielihyvää vai inhoa? Nuorisotutkimus 2012;30:39–50.
30. Tormulainen A. Seksuaalisuuden käsittely Demi-lehdessä: ihastumista, rakastumista ja heterouden horjuttamista. Nuorisotutkimus 2012;30:25–38.
31. Anttila A. Tytöt tykkää pojista. Nuorisotutkimus 2010;28:71–5.
32. Puuronen A. Nuorten terveys on sidoksissa sosiokulttuurisiin ryhmiin. *Suom Lääkäril* 2009;64:1002–3.
33. Klemetti R, Seppänen J, Matikka A, ym. Ulkomaalaistaustaisten nuorten seksuaali- ja lisääntymisterveydetietämys Kouluterveyskyselyssä 2015. *Sosiaalilääk Aikak* 2017;54:209–25.
34. Paananen R, Ristikari T, Merikukka M, ym. Lasten ja nuorten hyvinvointi Kansallinen syntymäkohortti 1987 -tutkimusaineiston valossa. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen raportti 52/2012.
35. Ristikari T, Törmäkangas L, Lappi A, ym. Suomi nuorten kasvuympäristönä – 25 vuoden seuranta vuonna 1987 Suomessa syntyneistä nuorista aikuisista. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen raportti 9/2016.
36. Savioja H, Sumia M, Kaltiala-Heino R. Seksuaalikeskustelut ja mielenterveysnuoruusiässä. *Suom Lääkäril* 2015;70:309–14.
37. Korkiamäki R, Ellonen N. Ikätoverisuhteet sosiaalisina resursseina yläkouluikäisissä. Nuorisotutkimus 2010;28:18–35.
38. Väänänen JM, Isomaa R, Kaltiala-Heino R, ym. Decrease in self-esteem mediates the association between symptoms of social phobia and depression in middle adolescence in a sex-specific manner: a 2-year follow-up of a prospective population cohort study. *BMC Psychiatry* 2014;14:79.
39. Kaltiala-Heino R, Sumia M, Työläjärvi M, ym. Two years of gender identity service for minors: overrepresentation of natal girls with severe problems in adolescent development. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2015;9:9.
40. Sumia M, Savioja H, Lindberg N, ym. Seksuaali- ja sukupuoli vähemmistöihin kuuluvien nuorten mielenterveys. *Suom Lääkäril* 2015;70:1919–25.
41. Nuorisolaki [1285/2016]. www.finlex.fi.
42. Kolari T. Nuorten kokemuksia kouluterveydenhoitajan toteuttamasta seksuaalikasvatuksesta. Pro gradu. Tampereen yliopisto 2007. <http://tampub.uta.fi/handle/10024/94142>.
43. SEPÄSE – seksuaalisuus- ja päihdeseikkailu. Teemapäivä 8-luokkalaisten. www.innokyla.fi/web/malli2959863.
44. Kuortti M. Suomalaisen tyttöjen seksuaaliterveys ja -kulttuuri. Arvot, riskit ja valinnat. Väitöskirja. Tampereen yliopisto 2012.
45. Häkli J, Kallio KP, Korkiamäki R, toim. Myönteinen tunnistaminen. Nuorisotutkimusverkosto/Nuorisotutkimusseura, verkkojulkaisuja 90. Helsinki: Nuorisotutkimusverkosto 2015.

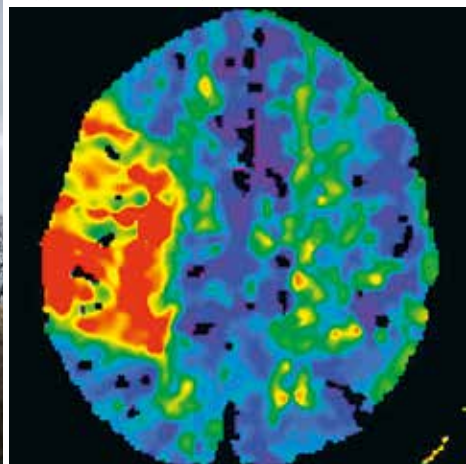
Seuraavassa
numerossa
9/2018

Ilmestyy 4.5.2018

Säteilyvamma ja säteilysairaus



Syntymän vaikutus lapsen
psykkiseen kehitykseen



Nuoren aivoinfarkttipotilaan erityispiirteet

AIKAKAUSKIRJA DUODECIM

JULKAISIJA

Suomalainen Lääkäriseura Duodecim
Käyntiosoite: Kalevankatu 11 A, Helsinki.
Postiosoite: PL 713, 00101 Helsinki
puh. vaihde (09) 618851
faksi (09) 61885259
(toimisto avoinna klo 8.30–16.00)

PÄÄTOIMITTAJA

Janne Rapola, puh. (09) 61885206
janne.rapola@duodecim.fi

PÄÄTOIMITTAJAN SIHTEERI

Ulla Hackzell-Illman, puh. (09) 61885205
ullah@duodecim.fi

TOIMITUSSIHTEERI

Minna Ilmakunnas
minna.ilmakunnas@duodecim.fi

LÄÄKETIETEELLINEN TOIMITUS

Oskari Heikinheimo, Pekka Lahdenne, Merja Laine, Perttu Lindsberg, Niina Matikainen, Seppo Meri, Tuomas Mirtti, Helka Parviainen, Ville Sallinen, Jaana Suvisaari ja Maija Tarkkanen

TOIMITTAJAT

Liisa Jaatinen, puh. (09) 61885220
Antti Karhuaho, puh. (09) 61885428
Aino Kuuliala, puh. (09) 61885207
Lauri Saarela, puh. (09) 61885405

KIELENTARKISTUS

Antti Karhuaho, Lauri Saarela

TAITTAJAT

Juhani Alho, puh. (09) 61885212
Harriet Jaarola, puh. (09) 61885240

Teknisen toimituksen sähköpostiosoitteet:
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 > jäsenyyden
> jäsenyyden muutokset
Ei jäsenet: Osoitteenmuutokset ja tilaukset:
lehtitilaukset@duodecim.fi

ILMOITUSSOPIMUKSET

Aikakauskirja Duodecim
PL 713, 00101 Helsinki
Ulla Hackzell-Illman, puh. (09) 61885205

KÄSIKIRJOITUSTEN LÄHETYSOSOITE

lauri.saarela@duodecim.fi

KIRJOITUSOHJEET

www.duodecimlehti.fi > ohjeet kirjoittajalle

TILAUSHINNAT 2018

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

PAINOPAIKKA
 punamusta

Kosti Aaltosen tie 9,
80140 Joensuu



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

www.duodecimlehti.fi



Lääkäriksi kasvaminen ja lääkärinä jaksaminen XXIV OSAAMISEN KEHITTÄMISEN SEMINAARI

**Miten mentorointi toteutuu omassa yliopistossasi?
Mitä mentorointi voisi olla parhaimmillaan?
Tarvitsetko tukea mentoritoimintaan?**

Mentorointi – lääkäriksi kasvaminen ja lääkärinä jaksaminen -seminaari järjestetään
26.4.2018 KILTA-SALISSA HELSINGISSÄ.

Tule oppimaan mentoroinnin menetelmistä ja tavoitteista,
jakamaan kokemuksia ja innostumaan mentoroinnista!

Lue lisää seminaarista: www.duodecim.fi/oks

Ilmoittaudu mukaan!



LÄÄKÄRISEURA
DUODECIM

flutiform[®] vie astman hoidon perille asti

flutiform[®] vapauttaa hengitysteihin suuren määrän hienojakoisia partikkeleita sisäänhengitysvirtauksesta riippumatta*1.



EI LÄHELLE, VAAN PERILLE



flutiform[®]

flutikasoni-
propionaatti / formoteroli-
fumaatti

Tuotetiedot sivulla 839.