



DUODECIM

140. vuosikerta | www.duodecimlehti.fi | 19.9.2024

Lasten
elimelliset
unihäiriöt

Nettiterapiat
syöpään
sairastuneen
tukena

Potilaan ja
luovuttajan
välinen kudus-
sopivuus

Uneton
yleislääkärin
vastaanotolla

MERCK

Valitse MAVENCLAD®

uudelle tai hoidon tehostamista tarvitsevalle MS-potilaalle
aaltoilevan erittäin aktiivisen MS-taudin hoitoon¹



**YLI 15 VUODEN
TURVALLISUUSSEURANTA!**^{1,2,12-14}

TEHOKAS

- Korkeatehoinen[†] relapseihin ja MK-muutoksiin^{1-5,15}
- RWE-tutkimuksessa tehokkaampi kuin tablettimuotoiset verrokivalmisteet^{16*}

NOPEA

- Teho voidaan todeta MK:ssa jo **1. kuukaudesta eteenpäin**^{6**}

PITKÄKESTOINEN

- 58,1 % potilaista ei tarvinnut muuta MS-hoitoa **yli 10 vuoden**[§] seuranta-aikana¹⁷

HELPPO

- **Kotona annosteltava** tablettihoito¹
- Mahdollisuus joustavaan perhesuunnitteluun ja rokottamiseen^{1,8-11}

Tutustu valmisteyhteenvetoon ennen lääkkeen määräämistä.

RWE=Real World Evidence, *GLIMPSE[®], aika ensimmäiseen relapsiin ja ARR. MAVENCLAD[®] (n=633), fingolimodi (n=1195), teriflunomidi (n=735), dimetytylfumaratti (n=912)

**CJA-leesioiden merkittävä väheneminen 1. kk ja T1 Gd+ sekä aktiivisten T2 -leesioiden kokonaismäärän merkittävä väheneminen 2. kk kohdalla vs lähtötilanne (baseline)[§]

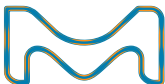
[§] mediaani 10,9 vuotta (range 9,3–14,9 vuotta)

[†] Lääke voidaan luokitella korkeatehoiseksi, jos sen voidaan odottaa vähentävän pahenemisvaiheita vähintään 50 % ja MK:ssa nähtäviä

uusia tai tehostuvia muutoksia vähintään 70 % lumeeseen verrattuna¹⁵

FI-MAV-00451 09/2024 Kohderyhmä: lääkärit

Valmisteyhteenveto on sivulla 1475.



MAVENCLAD[®]
cladribine tablets



FINGENIOUS®

Your Gateway to Finnish Biobanks
and Biomedical Research

LUOKKANSA
PARAS PALVELU
EUROOPASSA



Tutkija, rekisteröidy palveluun:
www.fingenious.fi



DUODECIM

TOIMITUKSELTA

- 1467** Harvinainen ja tavallinen
– yhtä kiinnostavaa
Niina Matikainen

PÄÄKIRJOITUKSET

- 1469** Mielenterveys osana työkykyä
– työ osana mielenterveyttä
Helka Raivio ja Kaija Appelqvist-Schmidlechner



Kuva: iStock

- 1473** Voiko flunssaisena urheilla?
Maarit Valtonen, Olli J. Heinonen ja Olli Ruuskanen

KATSAUKSET

- 1481** Lasten elimelliset unihäiriöt
– yhteistyötä ja osaamista tarvitaan
terveydenhuollon eri tasoilla
Sari-Leena Himanen, Anja Kärki, Anna-Liisa Satomaa,
Maija Katila, Saara Markkanen ja Outi Saarenpää-
Heikkilä



Kuva: iStock

- 1488** Nettiterapiat syöpään sairastuneen
tukena
Jan-Henry Stenberg, Ville Ritola, Anne Haikola,
Eero-Matti Gummerus ja Karri Budde

- 1495** Perinnölliset feokromosytooma-
paraganglioomaoyhtymät
Sanni Söderlund, Marianna Viukari, Helena Leijon,
Veera Ahtiainen, Kristiina Aittomäki ja
Camilla Schalin-Jäntti

- 1506** Suolistomikrobiston syntetisoima
indolipropionihappo metabolisissa
sairauksissa
Marjo Tuomainen, Matti Uusitupa, Ville Männistö,
Jaana Lindström, Jaako Tuomilehto
ja Kati Hanhineva

- 1517** Potilaan ja luovuttajan välinen kudosisopivuus elinten ja kantasolujen siirroissa
Jukka Partanen, Tiina Linjama, Kati Hyvärinen,
Jarmo Ritari, Juha Peräsaari ja Jouni Lauronen

NÄIN HOIDAN

- 1527** Uneton yleislääkärin vastaanotolla
Elina Bergman ja Ansa Rantanen

TAPAUSELOSTUS



- 1534** Eteis-kammiokatkos primaarisen
sydänlymfooman manifestaationa
Heikki Mäkynen ja Marko Virtanen

ERIKOISLÄÄKÄRIN UUTISET

1476 Oikeuslääketiede

Antti Sajantila

1477 Neurologia

Perttu J. Lindsberg ja Pentti Tienari

1478 Työlääketiede

Riitta Sauni ja Kirsi Karvala

1479 Geriatria

Ulla Aalto ja Hanna Öhman

1480 Yleislääketiede

Tero Kujanpää

IN PRESS



1539 Normaalipaineisen hydrokefaluksen uudet geneettiset riskivariantit

Neurology



1540 Työikäisten muistisairausmäärä luultua pienempi Suomessa

Neurology



1541 LATE-aivorappeumasairaus on iäkkäillä erittäin yleinen

Brain



1542 Imatinibista ei välttämättä hyötyä COVID-19:n sairaalahoidossa

J Infect

VINKISTÄ VIHÄ

1545 Purkista tai ruoasta

Maria Alander-Pekkarinen

KUUKAUDEN KOLLEGA

1546 Terveyttä, toivoa ja toipumista

Jaana Suvisaari

DUODECIMIN TOIMINTAA

1548 Koulutukset ja muuta ajankohtaista

ILMOITUKSET

1468 Valtuuskunnan vaalit lähestyvät

– tutustu vaalisivuihin!

III-kansi Tukea tutkimustyöhön Duodecimin koulutuksilla!

IV-kansi Kirjoita kokemuksistasi – millaista on olla lääkäri?

Flavamed®

ambroksolihydrokloridi

Toimitukselta



Harvinainen ja tavallinen – yhtä kiinnostavaa

Harvinaissairauden kliinisen diagnoosin selvittäminen on lääkärin uran tähtihetkiä. Feokromosytooman löytäminen kuuluu näihin, koska tautiin liittyy dramaattisia ilmenemisen variaatioita ja paljon edeltäviä virhediagnooseja. Tästä tautiklassikosta ilmestyy tässä lehdessä Sanni Söderlundin ym. katsaus, jossa kuvataan feokromosytoomien ja paragangliomien geneettinen tausta ja täsmähoitoa helpottavat signaalireitit.

D-lehden hakukoneen perusteella feokromosytooma on esiintynyt kolmen viime vuosikymmenen aikana tapausselostuksen aiheena kuudesti ja Vinkistä vihiä -palstan arvuutettavana viisi kertaa. Olen itsekin Ville Sallisen ja Teija Niemisen kanssa yhden tällaisen vinkin kynäillyt numeroon 19/2022.

Mielenkiintoisin otsikointi on numerossa 19/1997 julkaistussa vinkissä: Motivaatiotetaan työrajoitteinen infarktipotilas. Siinä kuvataan itseironisella otteella mainiosti potilaan ja terveydenhuollon näkemysten ristiriitaa kaivurinkuljettajan työkyvyttömyydestä. Harvinaissairauksiin liittyy pitkä diagnoosiviive, ja osa niistä jää edelleen tunnistamatta. Tämän ”ongelmapotilaan” tarinan loppu oli onnellinen.

Harvinaissairauspähkinöiden vastapainona joka toisella perusterveydenhuollon potilaalla on unettomuushäiriö. Tilanteen selvittäminen vaatii syvällistä perehtymistä, ja Elina Bergmanin ja Ansa Rantasen katsaus aiheesta varmasti kiinnostaa montaa lukijaa. Sairauksiin ja elämänvaiheisiin liittyvän toiminnallisen unettomuuden luonteen ymmärtäminen ja alkuvaiheen itsehoito olisivat tärkeitä kansalaistaitoja jokaiselle. Moni suosii tylsähköä kirjallisuutta unilukemisenä, joten valitettavasti tämä sisällöltään mielenkiintoinen ja jännittävä D-lehti ei välttämättä tarjoa apua lievään nukahtamisvaikeuteen.

Ja lopuksi juonipaljastus: tämän numeron vinkin vastaus ei ole feokromosytooma!



Kuva: Emmi Kähkönen

NIINA MATIKAINEN



Duodecim-lehden uusimmassa podcast-jaksossa Kari Hevossaaren vieraana Niina Matikainen.

Tätä numeroa tekemässä



SARI-LEENA HIMANEN on kliininen neurofysiologi ja fysiologian professori, jolla unenaikeinen aivosähkötoiminta ja hengitys ovat olleet erityisen mielenkiinnon kohteena. Nykyään hänen tutkimustyönsä keskittyy pitkälti lasten unihäiriöihin. Vastuualuejohtajan työ yliopistosairaalassa vaihtui hänellä yliopisto-opettajan työhön 15 vuotta sitten ja prekliinisen opetuksen kehittäminen on tuntunut hänestä mielekkäältä. Himanen tekee vapaa-aikana käsitöitä, remontoit ja opiskelee italiaa.



FT **MARJO TUOMAINEN** toimii projektitutkijana Itä-Suomen yliopistossa kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikössä. Hän työskentelee nestekromatografia-massaspektrometriaan pohjautuvan metabolomiikan parissa. Hänen kiinnostuksen kohteinaan ovat elintapojen, erityisesti ravitsemuksen ja täysjyvätuotteiden käytön yhteydet elimistön hyvinvointiin sekä suolistomikrobiston rooli vaikutusten välittäjänä ja muokkaajana. Tuomaisen vapaa-aikaan kuuluu oleellisena osana ulkoilu.



ELINA BERGMAN on yleislääketieteen erikoislääkäri ja kliininen opettaja Turun yliopistossa. Yleislääketieteessä häntä kiehtoo alan monipuolisuus ja toisaalta inhimillisuus. Kandien opettamisesta hän pitää erityisen paljon. Tutkimusmielessä häntä kiinnostavat unenlaatu, unettomuus ja sen hoito, sekä elämänlaatu, jota myös hänen väitöskirjansa käsittelee. Vapaa-ajallaan Bergman harrastaa enimmäkseen musiikkia, mutta koittaa löytää aikaa myös lukemiselle ja liikunnalle.

Hyvät
päätökset
tarvitsevat
tekijöitä



Valtuuskunnan vaalit lähestyvät – tutustu vaalisivuihin!

Vaalisivut:

Duodecimin valtuuskunnan vaalit lähestyvät. Asetu ehdolle 1.10. alkaen. Lisätietoa vaaleista saat vaalisivuiltamme! Löydät sieltä myös ehdokkaaksi ilmoittautumiseen tarvittavat lomakkeet ja ohjeet vaalien eri vaiheisiin. Vaaliasiakirjat julkaistaan myös Duodecim-lehden numerossa 19.

Laita muistiin:

Muista nämä tärkeät päivämäärät:

- Vaalisivusto aukeaa **23.9.2024**. Löydät sieltä tarkempaa tietoa valtuuskunnan vaaleista sekä loppusyksystä avautuvan vaalikoneen, joka auttaa sinua löytämään itsellesi sopivan ehdokkaan.
- Vaalien ehdokasasettelu alkaa tiistaina **1.10.2024** ja päättyy perjantaina **8.11.2024**. Ehdokkaaksi voivat asettua kaikki seuran äänioikeutetut jäsenet.
- Vaalien äänestysaika on **7.1.–14.2.2025**.



duodecim.fi/vaalit



Helka Raivio ja Kaija Appelqvist-Schmidlechner

Mielenterveys osana työkykyä – työ osana mielenterveyttä

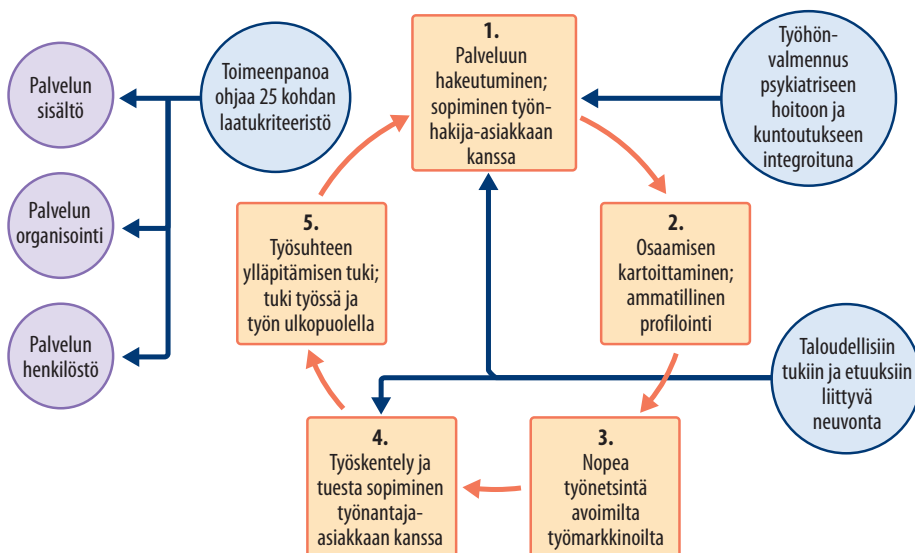
Mielenterveyden häiriöt kuuluvat maailmanlaajuisesti yleisimpiin pitkien sairautslomien, työkyvyttömyyseläkkeelle siirtymisen, katkonaisen ja epävakaa työuran sekä työmarkkinoilta syrjäytymisen syihin (1–3). Vakavaan mielenterveyden häiriöön sairastuneiden työllistyminen on erityisen haasteellista.

Skitsofreniaa sairastavien työllisyysasteen on Suomessa arvioitu olevan vain 7 %, kun koko väestön työllisyysaste on 78 % (4,5). Kansainvälisesti tuoreimmat arviot skitsofreniaan sairastuneiden työllisyysasteesta ovat eri tutkimuksissa vaihdelleet 30 %:sta 36 %:iin (6). Työelämästä syrjäytymisen katsotaan johtuvan vaikeiden oireiden lisäksi myös siitä, ettei psykiatrisessa hoitojärjestelmässä ole kiinnitetty tarpeeksi huomiota tämän kohderyhmän ammatilliseen kuntoutukseen ja työllistymisen edistämiseen (7,8). Mielenterveyden häiriöistä ei kuntouduta yhteiskuntaan riittävän tehok-

kaasti, mikä lisää tarvetta uudenlaisten kuntouttavien toimintojen käyttöönottoon mielenterveyspalveluissa.

Vahvaan tutkimusnäyttöön ja kansainvälisiin laatukriteereihin perustuva IPS-toimintamalli on kehitetty 1990-luvulla Yhdysvalloissa tukemaan vakaviin mielenterveyden häiriöihin sairastuneiden henkilöiden työllistymistä (9). Lyhenne IPS tulee englannin kielen sanoista Individual Placement and Support, suomeksi Sijoita ja valmenna. Toimintamalli on levinnyt myös Euroopassa, ja esimerkiksi Norjassa malli on ollut käytössä vuodesta 2012. Muista työllistymisen tuen ja ammatillisen kuntoutuksen palveluista IPS-toimintamalli eroaa siten, että työhönvalmentajat työskentelevät osana psykiatrista hoitoa ja kuntoutusta.

IPS-mallissa lähtökohtana on henkilön ripeää työllistymisen avoimille työmarkkinoille ilman valmentavia välivaiheita, kuten työllistymisedellytyksiä mittaavia arviointeja (KUVA). Työn



KUVA. IPS-työhönvalmennuksen ydinominaisuudet ja prosessi (10).

etsintä perustuu vapaaehtoisuuteen sekä asiakkaan omiin toiveisiin, tavoitteisiin, tarpeisiin ja voimavaroihin. Toimintamallissa asiakkaita ovat myös työnantajat, joiden kanssa työhönvalmentajat tekevät tiivistä yhteistyötä. Näin varmistetaan työnhakijalle sopiva työn kuormitus ja työnantajalle hänen tarpeisiinsa sopiva työntekijä. IPS-työhönvalmennus ei pääty työllistymiseen, vaan jatkuu niin kauan kuin asiakas katsoo sitä tarvitsevansa.

THL:n koordinoimassa IPS-kehittämishankkeessa (2020–2023) viisi alueellista IPS-kokeilua otti IPS-työhönvalmennuksen käyttöön osana omia psykiatrisen hoidon ja kuntoutuksen palvelujaan. Tammikuussa 2024 julkaistun THL:n arviointitutkimuksen mukaan IPS-toimintamalli on tuloksellinen myös Suomessa (10). Tarkasteluaikana tutkimukseen osallistuneista IPS-työhönvalmennuksen asiakkaista 49 % työllistyi avoimille työmarkkinoille vähintään kerran. Työsuhteista 78 % oli osa-aikaisia ja 66 % määräaikaisia. Syntyneissä palkkatyösuhteissa keskimääräinen viikkotyöaika oli 22 tuntia. Vuoden seurannassa 44 % valmennettavista oli edelleen työssä käyviä, 55 % joko työssä tai opiskelemassa.

Hyvien työllistymistulosten lisäksi IPS-palveluun osallistuneiden psykososiaalinen hyvinvointi vahvistui tutkimuksen seuranta-aikana. Muutos parempaan oli havaittavissa erityisesti niiden osalta, jotka työllistyivät tai siirtyivät opintoihin. Vuoden seurannassa tutkimukseen osallistuneiden tilanne oli muuttunut positiiviseen suuntaan itse arvioidun terveyden, itsetunnon, osallisuuden ja arvostuksen tunteen sekä psyykkisen oireilun osalta. Työhönvalmentajat arvioivat, että IPS-työhönvalmennus soveltui heidän valmennettaviensa tarpeisiin erittäin hyvin 40 %:ssa ja melko hyvin 26 %:ssa tapauksista. IPS-työhönvalmennukseen osallistuneista 60 % oli erittäin ja 30 % melko tyytyväinen työnhakuun saamaansa tukeen.

IPS-toimintamalli on liitetty Käypä hoito-suositukseen skitsofreniapotilaiden työllistymistä tukeväksi menetelmäksi (11). Sen on todettu olevan yli kaksi kertaa vaikuttavampi menetelmä vakavaan mielenterveyden häiriöön sairastuneiden työllistämiseksi ammatilliseen kuntoutukseen verrattuna (12). Vahvasta vai-

kuttavuusnäytöstä huolimatta laajempi käytönotto on Suomessa jäänyt toteutumatta (13).

Ajatus psyykkisesti oireilevasta henkilöstä työssä saattaa tuntua vieraalta. Läheiset saattavat pelätä työelämään pyrkimisen luovan sairastuneelle epärealistisia toiveita ja pettymyksiä. Hoitotahon huoli voi liittyä työstä johtuvan kuormituksen aiheuttamaan oireilun lisääntymiseen ja muutoksiin hoitotasapainossa. Työnantajilla voi olla henkilön työ- ja toimintakykyyn liittyviä ennakoasenteita tai yleisempää huolta siitä, miten henkilö työyhteisössä pärjääsi ja miten häneen siellä suhtauduttaisiin.

Työ näyttää kuitenkin tukevan mielenterveyshäiriöstä toipumista. Se kiinnittää henkilön osaksi yhteiskuntaa, minkä lisäksi työllistyminen on yhteiskunnallisesti kannattavaa. Yhdenvertainen oikeus opintoihin, työhön, toimeentuloon ja sosiaaliseen osallisuuteen sisältyvät myös mielenterveysoikeuksiin (14). Sopivassa työssä meistä jokainen on työkykyinen.

IPS-työhönvalmennus laajentaa psykiatrisen hoidon näkökulmaa sairauskeskeisestä kokonaisvaltaisempaan. Se kääntää katseen asiakkaan työelämätavoitteisiin, jolloin oireiden ja rajoitteiden sijaan näkyviin nousevat hänen ammatilliset toiveensa, voimavaransa ja potentiaalinsa. Valmennettava hahmottaa itsensä myös työnhakijana, valmennuksen edetessä ja onnistuessa edelleen työntekijänä. Toipumisorientaatiolle ominaisen (elämän)toivon vahvistuminen tukee myös asiakkaan kuntoutumista.

Vuosina 2020–2023 IPS-toimintamallia pilotoinneista viidestä alueesta neljä on jatkanut toimintaa hankekauden jälkeen, mikä osoittaa, että toimintamalli on nähty erikoissairaanhoidossa hyödyllisenä. Keväällä 2023 IPS-toiminta laajeni THL:n koordinoimana uusille hyvinvointialueille. Toistaiseksi IPS-toimintamallia on Suomessa pilotoitu vakaviin mielenterveydenhäiriöihin sairastuneiden henkilöiden palveluissa. Kansainvälisten kokemusten mukaan mallista hyötyvät myös lievempiin mielenterveydenhäiriöihin sairastuneet henkilöt. Toimintamalli on ollut vaikuttava myös muun muassa päihdekuntoutuksessa sekä kipupotilaiden, syrjäytymisvaarassa olevien nuorten ja maahanmuuttajien kannalta (15–19). ■

KIRJALLISUUTTA

1. Mattila-Holappa P. Mental health and labour market participation among young adults. *Studies in social security and health* 152. Helsinki: Kela 2018. <https://helda.helsinki.fi/items/ca78c145-6242-428e-9a69-e9317d39e136>.
2. Hakulinen C, Elovainio M, Arffman M, ym. Mental disorders and long-term labour market outcomes: nationwide cohort study of 2 055 720 individuals. *Acta Psychiatr Scand* 2019;140:371–81.
3. Blomgren J, Perhoniemi R. Increase in sickness absence due to mental disorders in Finland: trends by gender, age and diagnostic group in 2005–2019. *Scand J Public Health* 2022;50:318–22.
4. Perälä J, Saarni SI, Ostamo A, ym. Geographic variation and sociodemographic characteristics of psychotic disorders in Finland. *Schizophr Res* 2008;106:337–47. doi: 10.1016/j.schres.2008.08.017.
5. Työllisten ja työvoiman määrä väheni heinäkuussa 2023 vuoden takaiseen verrattuna. Tilastokeskuksen tiedote 22.8.2023. <https://www.stat.fi/julkaisu/cl89xgj6rtbb90cvvvf7iml2f>
6. Majuri T. Occupational and other outcomes in schizophrenia and other psychoses. Väitöskirja. Oulun yliopiston 2023.
7. Rosenheck R, Leslie D, Keefe R, ym. Barriers to employment for people with schizophrenia. *The Am J Psychiatry* 2006;163:411–7.
8. Sailas E, Selkama S, Joffe G. Työ tekijäänsä kiittää – tuettu työllistyminen osana skitsofreniapotilaiden kuntoutumista. *Duodecim* 2007;123:2083–90.
9. Drake RE, Bond GR, Becker DR. Individual placement and support: an evidence-based approach to supported employment. Oxford University Press 2012. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199734016.001.0001>.
10. Sipilä N, Appelqvist-Schmidlechner K. IPS Sijoita ja valmenna -työhönvalmennus mielenterveyden häiriöön sairastuneiden työllistymisen tukena. Arviointitutkimus toimintamallin käyttöön otosta, soveltuvuudesta ja koetusta vaikuttavuudesta. Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen raportti 1/2024. <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-408-240-2>
11. Oksanen J. Skitsofreniapotilaiden tuettu työllistyminen. Näytönastekatsaus. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2020. <https://www.kaypahoito.fi/nak02842>.
12. Modini M, Tan L, Brinchmann B, ym. Supported employment for people with severe mental illness: systematic review and meta-analysis of the international evidence. *Br J Psychiatry* 2016;209:14–22. doi: 10.1192/bjp.bp.115.165092.
13. Harkko J, Lehto S, Pitkänen S, ym. Selvitys sijoita ja valmenna -mallin (IPS-mallin) tuloksista ja toimeenpanosta. Kuntoutussäätiön työselosteita 55/2018.
14. Oikeus mielenterveyteen. Mielenterveyspooli [viitattu 7.3.2024]. <https://mielenterveyspooli.fi/oikeus-mielenterveyteen/>.
15. de Winter L, Couwenbergh C, van Weeghel J, ym. Who benefits from individual placement and support? A metaanalysis. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2022;31:e50.
16. Bond GR, Drake RE, Pogue JA. Expanding individual placement and support to populations with conditions and disorders other than serious mental illness. *Psychiatr Serv* 2019;70:488–98. doi: 10.1176/appi.ps.201800464.
17. Sveinsdottir V, Lie SA, Bond GR, ym. Individual placement and support for young adults at risk of early work disability (the SEED trial). A randomized controlled trial. *Scand J Work Environ Health* 2020;46:50–9.
18. Probyn K, Engedahl MS, Rajendran D, ym. The effects of supported employment interventions in populations of people with conditions other than severe mental health: a systematic review. *Prim Health Care Res Dev* 2021;22:e79. doi: 10.1017/S1463423621000827.
19. Harrison J, Krieger MJ, Johnson HA. Review of individual placement and support employment intervention for persons with substance use disorder. *Subst Use Misuse* 2020;55:636–43.



HELKA RAIVIO, VTM,
kehittämisspäälikkö
Terveiden ja hyvinvoinnin laitos



KAIJA APPELQVIST-SCHMIDLECHNER, FT,
dosentti, tutkimuspäälikkö
Terveiden ja hyvinvoinnin laitos

SIDONNAISUDET

Helka Raivio: Ei sidonnaisuuksia

Kaija Appelqvist-Schmidlechner: Ei sidonnaisuuksia

JOKAISEN „ HENKÄYS MERKITSEE

ABRYSVO® on ainoa rokote,
joka suojaa sekä vauvoja
että 60 vuotta täyttäneitä
RSV:ltä

 **ABRYSVO™**
RSV-rokote (bivalentti, rekombinantti)

PP-AIG-FIN-0080_08/2024

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta.

ABRYSVO INJEKTIOKIIVA-AINE JA LIUOTIN. RSV-rokote (bivalentti, rekombinantti), 1:1 RSV-alaryhmä A:n stabiloitu prefuusio-F-antigeeni sekä RSV-alaryhmä B:n stabiloitu prefuusio-F-antigeeni. Käyttöaiheet: Suojaamaan imeväistä passiivisesti RS-viruksen aiheuttamaa alahengitystieinfektiota vastaan syntymästä 6 kuukauden ikään asti immunoisoimalla äiti raskauden aikana. Aktiiviseen immunisaatioon 60 vuotta täyttäneille ja sitä vanhemmille henkilöille RS-viruksen aiheuttaman alahengitystieinfektion ehkäisemiseksi. **Annoistus ja antotapa:** Injektiona olkavarren hartiaalihakseen. Raskaana olevat henkilöt: Yksi annos raskausviikkojen 24–36 aikana. 60 vuotta täyttäneet ja sitä vanhemmat henkilöt: Yksi annos. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai valmisteeseen apuaineille. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet:** Rokotusta on siirrettävävõtvoäläksi suositellaan vähintään kahta viikkoa. 60 vuotta täyttäneet ja sitä vanhemmat henkilöt: Abrysvo-rokote voidaan antaa samanaikaisesti kausi-influenssarokotteen kanssa. Rokotetta ei saa sekoittaa muiden rokotteiden tai lääkevalmisteiden kanssa. Raskaus ja imetys: Valmiste voidaan antaa raskauden aikana ja sen ei ole osoitettu vaikuttavan haitallisesti rokotuksen saaneiden naisten imettämiin vauvoihin. **Haittavaikutukset:** Raskaana olevat henkilöt: Hyvin yleinen: Päänsärky, lihassärky, pistoskohdan kipu. Yleinen: pistoskohdan punoitus ja/tai turvotus. 60 vuotta täyttäneet ja sitä vanhemmat henkilöt: Hyvin yleinen: pistoskohdan kipu. Yleinen: pistoskohdan punoitus ja/tai turvotus. Muut, ks. valmisteyhteenvedo. Säilytys: jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäättyä. **Reseptivalmiste.** Pakkaus ja hinta: 1 x 10,5 ml:n injektiokiiva-aine ja liuotin 225,30 € (vmh). Ei-korvattava. Lisätiedot: valmisteyhteenvedo. Pfizer Oy, Tietokuja 4, 00330 Helsinki, puh. (09) 430 040. www.pfizer.fi. Teksti perustuu 17.7.2024 hyväksyttyn valmisteyhteenvedon.



Lue lisää RSV:stä
[Pfizerpro.fi](https://www.pfizer.fi)

Maarit Valtonen, Olli J. Heinonen ja Olli Ruuskanen

Urheilu flunssan aikana – aika tarkastella totuttuja käytäntöjä

Voiko flunssaisena urheilla?

Flunssa on viruksen aiheuttama äkillinen hengitystieinfektio, jonka oireet ovat kurkkukipu, nuha, nenän tukkoisuus ja yskä (1). Flunssa on urheilijan yleisin sairaus. Tutkimuksessamme hiihtourheilun MM-kilpailuissa urheilijoiden riski sairastua flunssaan oli seitsemänkertainen verrokkiryhmään nähden (2). Flunssan aikana urheilijoita on totunnaisesti neuvottu välttämään fyysistä rasitusta ja heille on suositeltu lepoa. Rasituksen on ajateltu lisäävän flunssan oireita ja lisäävän riskiä sairastua flunssan bakteerikomplikaatioihin kuten sivuontelotulehdukseen ja keuhkokuumeeseen (1). Kummastakaan riskistä ei ole kuitenkaan tutkimusnäyttöä eikä kliinistä kokemusta (3,4). Myokardiitti eli sydänlihastulehdus on flunssan pelätyin komplikaatio.

Yli 50 vuotta sitten hiiritutkimuksissa todettiin rasituksen lisäävän myokardiitin riskiä coxsackievirus B3:lla aiheutetuissa kokeellisissa infektioissa. Kun infektoituneita hiiriä uitettiin 30 minuuttia aamulla ja 30 minuuttia iltapäivällä, 50 % niistä kuoli kardiomyopatiaan. Verrokkihiiristä kuoli infektioon 5 % (5). Havainnot loivat opin, että virusinfektion aikana rasitus lisää myokardiitin riskiä.

Myokardiitti on yleensä lievä ja paranee useimmiten itsestään, mutta aiheuttaa 3–6 kuukauden tauon urheiluun, sillä rasitus myokardiitin aikana voi lisätä rytmihäiriöiden riskiä (6). Myokardiittia esiintyy yleisimmin 20–40-vuotiailla miehillä, 5–10 tapausta 100 000 miestä kohden vuodessa. Parvovirus B19 ja herpesvirus 6 ovat myokardiitin yleisimmät aiheuttajat, mutta kannattaa muistaa, että nämä virukset eivät aiheuta flunssaa (7). Flunssaa aiheuttavat tavallisimmin rinovirukset ja kausikoronavirukset

(8). Näiden virusten ei tiedetä aiheuttavan myokardiittia.

Ennen COVID-19-pandemiaa urheilijoiden myokardiittien esiintymisestä ja etiologiasta oli vähän tietoa. Urheilijan COVID-19-infektioon liittyy myokardiitti useammin kuin muihin virusinfektioihin. Kaksitoista tutkimusta ja 6 138 urheilijaa sisältänyt analyysi osoitti, että urheilijoiden COVID-19-infektioon liittyy myokardiitti 1,2 %:ssa tapauksista, kun normaaliväestössä osuus oli 4,2 %. Myokardiitin taudinkuva oli pääosin lievä, ja urheilijat palasivat normaaliin harjoitteluun 3–6 kuukauden kuluttua sairastumisestaan (9). Kun 3 675:tä urheilijaa seurattiin vuoden ajan, kaikki 21 (0,6 %) myokardiittiin sairastunutta olivat palanneet takaisin harjoitteluun (10).

Myokardiitti on sydänperäisen äkkikuoleman syy 6–10 %:ssa tapauksista. Sydänperäisen äkkikuoleman ilmaantuvuus nuorten urheilijoiden (alle 35-vuotiaat) joukossa on 0,24–2,28/100 000 henkilövuotta (11). Systemoituun katsaukseen koottiin 15 tutkimusta, jotka sisälsivät yhteensä 347 092 437 henkilövuotta. Myokardiitin aiheuttama äkkikuoleman ilmaantuvuus oli 0,047/100 000 henkilövuotta tai yksi kuolema 2,3 miljoonaa henkilövuotta kohden (12).

Brittitutkimuksessa analysoitiin vuosien 1994–2022 aikana 756 sydänperäistä nuoren aikuisen äkkikuolemaa, ja näistä tapauksista 128 koski kilpaurheilijoita. Myokardiitti oli kuolinsyyinä 30 (4 %) tapauksessa, eikä yksikään näistä kuolleista ollut urheilija. Näissä tapauksissa 29 kuolemaa tapahtui levossa ja yksi fyysisen kuormituksen aikana (13). Toisessa brittitutkimuksessa selvitettiin 7 702 sydänperäistä äkkikuolemaa, joista 82 tapauksessa

Lievien infektioiden ei tarvitse aina johtaa harjoitustaukoon.

(1,1 %) kuolinsyy oli myokardiitti. Viidestä (11 %) urheilun aikana kuolleesta kaksi oli urheilijoita (14). Nykytiedon mukaan myokardiitti on harvinainen sydänperäisen äkki-kuoleman syy. Riski on suurin miesurheilijoilla, mustaihosisilla urheilijoilla, miesten koripallossa, miesten jalkapallossa ja amerikkalaisessa jalkapallossa (15,16).

Paluu harjoitteluun -ohjeet flunssan jälkeen perustuvat asiantuntijoiden mielipiteisiin (3). Kuumeen jälkeen yksi ohje suosittelee harjoittelusta yhden päivän lepoa ja toinen ohje yhtä viikkoa. Koronapandemian aikana tuotettiin lukuisia paluu harjoitteluun -ohjeita, jotka pyrkivät pienentämään myokardiitin riskiä. American College of Cardiology -yhdistyksen ohje suosittelee harjoittelutaukoa akuuttien oireiden väistymiseen saakka silloin, kun potilaalla ei ole myokardiittiin viittaavia oireita, kuten rintakipua, hengitysvaikeutta, palpitaatiota tai synkopeeta (17).

Harjoittelun ja kilpailemisen rajoittamisen tulee edelleen perustua ”terveeseen järkeen” eli siihen, mikä on urheilijan vointi ja miten asteittain alkava harjoittelu vaikuttaa vointiin. Lievien infektio-oireiden ei tarvitse aina johtaa harjoitustaukoon. Asteittainen kuormituksen lisäys kevyestä liikunnasta aloittaen ja kontrolliharjoituksista vastetietoa keräten johtaa taval-

lisesti harjoitteluun paluuseen ilman ongelmia. Valmennuksellisesti pitää tarkastella, voiko väsynyt ja huonovointinen urheilija saavuttaa toivottua harjoitusvastetta tai kilpailutulosta. Liikunnan ja urheilun kieltäminen voi toisaalta johtaa fyysisen kunnon ja suorituskyvyn heikkenemiseen sekä myös huippu-urheilijan kilpailullisiin ja taloudellisiin tappioihin.

Flunssan oireet ovat urheilijoilla yleensä lieviä, ja urheilijat harjoittelevat ja kilpailevat usein flunssaisina, kuten vastikään Pariisin olympialaisissa havaitsimme (2,18–20). Flunssan aikana urheilemisen ei tiedetä lisäävän flunssan bakteerikomplikaatioiden tai myokardiitin riskiä. Päätös urheilla flunssaisena on kuitenkin aina yksilöllinen. Päätökseen vaikuttavat flunssan etiologia, oireiden laatu, urheilulaji ja kilpailun tärkeys. Influenssa-, SARS-CoV-2-, entero- ja adenovirusinfektiot olisi hyvä diagnosoida, sillä ne ovat mahdollisia myokardiitin aiheuttajia, jolloin niiden aiheuttamien infektioiden yhteydessä pitäisi olla tavallista varovaisempi (4). Markkinoilla on uusia antigenitestejä ja multiplex-PCR-vieritestejä, jotka ovat kokemuksiemme mukaan käyttökelpoisia urheilijoiden hengitystieinfektioiden diagnosoimisessa (2,18,21,22). ■

Kiitämme Jenny ja Antti Wihurin rahastoa tutkimuksemme tukemisesta.



MAARIT VALTONEN, dosentti, liikuntalääketieteen erikoislääkäri, Suomen olympiakomitean ylilääkäri
Huippu-urheilun instituutti KIHU, Jyväskylä

OLLI J. HEINONEN, professori, liikuntalääketieteen erikoislääkäri, ylilääkäri
Paavo Nurmi -keskus ja terveystieteiden tutkimuskeskus, Turun yliopisto

OLLI RUUSKANEN, infektio- ja tartuntatautiopin emeritusprofessori
Tyks, lasten ja nuorten klinikka, TYKS-säätiön tutkimusyksikkö

SIDONNAISUUDET

Maarit Valtonen: Luottamustoimet (Konsensusryhmän asiantuntija, Kansainvälinen Olympiakomitea)

Olli J. Heinonen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Itä-Suomen Lääketiedepäivät, Lakeuden lääkäripäivät, Suomalainen Lääkäriseura Duodecim), luottamustoimet (Hjärt-Lungfonden, asiantuntijapanee- lin puheenjohtaja; Suomen Urheilulääkäriyhdistys, hallituksen jäsen), hankkeet (Koti- ja vapaa-ajan tapaturmien ehkäisyn koordinaatio- ryhmä, STM), muut sidonnaisuudet (Kansainvälinen yleisurheiluliitto, tutkimuseettinen asiantuntijaryhmä; Kansainvälinen suunnit- tusliitto, lääketieteellinen asiantuntija; International testing agency, ITA, asiantuntija; Valtion liikuntaneuvosto, Suomen urheilun eettinen keskus, erivapauslautakunta; Suomen palloliitto, lääkintävaliokunta)

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

KIRJALLISUUTTA

1. Puhakka T, Pitkäranta A, Ruuskanen O, Flunssa ja sen komplikaatiot. *Duodecim* 2000;116:39–45.
2. Valtonen M, Grönroos W, Luoto R, ym. Increased risk of respiratory viral infections in elite athletes: a controlled study. *PLoS One*, julkaistu verkossa 4.5.2021. DOI:10.1371/journal.pone.0250907.
3. Ruuskanen O, Luoto R, Valtonen M, ym. Respiratory viral infections in athletes: many unanswered questions. *Sports Med* 2022;52:2013–21.
4. Ruuskanen O, Valtonen M, Waris M, ym. Sport and exercise during viral respiratory illness – time to revisit. *J Sport Health Sci*, julkaistu verkossa 9.12.2023. DOI:10.1016/j.jshs.2023.12.002.
5. Gatmaitan BG, Chason JL, Lerner AM. Augmentation of the virulence of murine coxsackievirus B-3 myocardiopathy by exercise. *J Exp Med* 1970;131:1121–36.
6. Mjösund K, Nikus K, Korpi K, ym. Urheilijan myokardiitti – diagnostinen ja hoidollinen haaste lääkärille. *Duodecim* 2021;137:2323–31.
7. Basso C. Myocarditis. *N Engl J Med* 2022;387:1488–500.
8. Luoto R, Waris M, Valtonen M, ym. Respiratory viral infections – impact on sport and exercise medicine. *Exerc Immunol Rev* 2023;29:7–21.
9. Hofbauer T, Humann K, Neidenbach RC,

- ym. Myocarditis screening methods in athletes after SARS-CoV-2 infection – a systematic review. *Int J Sports Med* 2023;44:929–40.
10. Petek BJ, Moulson N, Drezner JA, ym. Cardiovascular outcomes in collegiate athletes after SARS-CoV-2 infections: 1-year follow-up from the outcomes registry for cardiac conditions in athletes. *Circulation* 2022;145:1690–2.
 11. Han J, Lalario A, Merro E, ym. Sudden cardiac death in athletes: facts and fallacies. *J Cardiovasc Develop Dis* 2023;10:68.
 12. Quinn R, Moulson N, Wang J, ym. Sports related sudden cardiac death attributable to myocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2022;38:1684–92.
 13. Finocchiaro G, Radaelli D, D'Errico S, ym. Sudden cardiac deaths among adolescents in the United Kingdom. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:1007–17.
 14. Bhatia RT, Finocchiaro G, Westaby J, ym. Myocarditis and sudden cardiac death in the community: clinical and pathological insights from a national registry in the United Kingdom. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, julkaistu verkossa 11.8.2023. DOI:10.1161/CIRCEP.123.012129.
 15. Harmon KG. Incidence and causes of sudden cardiac death in athletes. *Clin Sports Med* 2022;41:369–88.

16. Parikka H. Urheilijoiden sydänperäiset äkkipölköleumat. *Duodecim* 2013;129:1536–43.
17. Kluckman TJ, Bhavne NM, Allen LA, ym. 2022 ACC expert consensus decision pathway on cardiovascular sequelae of COVID-19 in adults: myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1717–56.
18. Valtonen M, Waris M, Vuorinen T, ym. Common cold in team Finland during 2018 Winter Olympic Games (PyeongChang): epidemiology, diagnosis including molecular point-of-care testing (POCT) and treatment. *Br J Sports Med* 2019;53:1093–8.
19. Snyders C, Pyne DB, Sewry N, ym. Acute respiratory illness and return to sport: a systematic review and meta-analysis by a subgroup of the IOC consensus on acute respiratory illness in the athlete. *Br J Sports Med* 2022;56:223–32.
20. Vanhatalo J, Heinonen O, Waris M, ym. Urheilijan COVID-19. *Duodecim* 2024;140:103–6.
21. Waris M, Ruuskanen O, Oksi J, ym. Multiplex-PCR-virusdiagnoositiikan kliininen käyttö hengitystieinfektioissa. *Duodecim* 2017;133:1991–8.
22. Lindblad N, Hänninen T, Valtonen M, ym. Influenza outbreaks in two professional ice hockey teams. *Viruses* 2023;14:2730.

Korkeatehoinen[†] MAVENCLAD[®] (kladribiinitabletit) erittäin aktiivista, aaltomaista MS-tautia sairastaville potilaille.¹

MAVENCLAD[®] (kladribiini) 10 mg tabletti

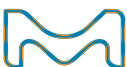
Käyttöaiheet: erittäin aktiivista, aaltomaista MS-tautia (multipplekleroosia) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon. **Ehto:** hoidon aloittavalla ja hoitoa valvovalla lääkärillä on oltava kokemusta MS-taudin hoidosta.

Annustus: Suositeltu kumulatiivinen MAVENCLAD[®]-annos on 3,5 mg/kg (kehon paino) kahden vuoden kuluessa. Potilaille annetaan yksi 1,75 mg/kg:n (kehon paino) annostelujakso kerran vuodessa. Jokainen annostelujakso koostuu kahdesta hoitajaksosta, joista ensimmäinen on ensimmäisen kuukauden alussa ja toinen saman annosteluvuoden toisen kuukauden alussa. Toisen vuoden annostelujaksoa voidaan lykätä korkeintaan 6 kuukauteksi, jos se on lääketieteellisesti tarpeen (esim. jotta lymfosyyttimäärä toipu). Jokainen hoitajakso koostuu 4:stä tai 5:stä päivästä jolloin tarvittavat tabletit otetaan samanaikaisesti. Näiden kahden annostelujakson jälkeen MAVENCLAD[®]-hoitoa ei tarvitse antaa vuosina 3 ja 4. Hoidon aloittamista uudelleen vuoden 4 jälkeen ei ole tutkittu. **Antotapa:** Suun kautta, veden kanssa. Tabletit nieltävä puuskelematta. Ei tarvitse ottaa ruokailun yhteydessä. Tabletit pitää niellä välittömästi pakkauksesta ottamisen jälkeen, eikä niitä saa jättää paljaana esille tai käsitellä pidempään kuin mitä annostelun kuluu. Tabletin kanssa mahdollisesti kosketuksiin joutunut alue on puhdistettava huolellisesti. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille, HIV-infektio, aktiivinen krooninen infektio (tuberkuloosi tai hepatiitti), kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min), raskaus ja imetyks, aktiivinen syöpä ja kladribiinihoidon aloittaminen potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt, mukaan lukien potilaita, jotka saavat hoidon aloitushetkellä immuuniospressiivista tai myelosuppressiivista hoitoa.

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet: Kladribiiniin vaikutusmekanismi aiheuttaa lymfosyytien määrän vähenemisen, joka on annosriippuvainen. Lymfosyyttimäärä on mitattava ennen hoidon aloittamista molempina annosteluvuosina sekä 2 ja 6 kuukauteksi annostelun aloittamisen jälkeen molempina annosteluvuosina. Ennen hoidon aloittamista potilailta on otettava perusteelliset esitiedot muiden lääkekeiden aiheuttamista maksavaurioista tai piilevistä maksasairauksista. Potilaan seururin aminotransferaasi-, alkalinen fosfataasi- ja kokonaisbilirubiinipitoisuudet on määritettävä ennen hoidon aloittamista vuonna 1 ja vuonna 2. Hoidon aikana maksasentymiarvojen ja bilirubiiniarvon seurannan tulee perustua kliinisiin merkkeihin ja oireisiin. Kladribiini voi heikentää elimistön immuunipuolustusta ja hoidon yhteydessä on otettu vakavia, vaikeita ja opportunistisia infektioita. HIV-infektio, aktiivinen tuberkuloosi ja aktiivinen hepatiitti on suljettava pois ennen hoidon aloittamista. Piilevät infektiot, mukaan lukien tuberkuloosi tai hepatiitti, voivat aktivoitua. Suositellaan latenttien infektioiden, etenkin tuberkuloosin ja hepatiitti B- ja C -infektioiden seulontaa ennen hoidon aloittamista.

Yhteisvaikutukset: MAVENCLAD[®] sisältää hydroksipropylibetadeksia, joka saattaa johtaa kompleksien muodostumiseen muiden lääkevalmisteiden kanssa, mikä voi aiheuttaa tällaisen valmisteen hyötösäuden suurenemisen. On suositeltavaa, että muiden suun kautta otettavien lääkevalmisteiden annon välillä on vähintään 3 tuntia. MAVENCLAD[®]-hoitoa ei saa aloittaa 4–6 viikon kuluessa elävää tai elävää heikennettyä viruksia sisältävään rokotteeseen saamisen jälkeen aktiivisen infektion riskin vuoksi. **Heikentämisyys, raskaus ja imetyks:** Ennen hoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, sekä miehille, jotka voivat mahdollisesti hedelmöittää naisen, on kerrottava sikiöön kohdistuvan vakavan riskin mahdollisuudesta sekä tehokkaan ehkäisyyn tärkeydestä. Raskaus on ehkäistävä käyttämällä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Miespotilaiden on noudatettava varoitimenpiteitä kumppaninsa raskauden ehkäisemiseksi hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Ei tiedetä, erittykö kladribiini ihmisen rintamaitoon. Rintamaitoa on vältettävä vastasyntyneiden hoitoon. **Haittavaikutukset:** Hyvin yleinen: Lymfopenia. Yleinen: Suun alueen herpes, väryys, neutrofiilien määrän väheneminen, yliherkkyys, ihottuma, alopecia. Melko harvinaisen: Maksavauriot. Muut ja lisätietoja: ks. valmisteyhteenveto. **Pakkaukset ja hinta 01.10.2023 alkaen:** 1 tabletti 2204,64 €, 4 tablettia 8211,64 €, 6 tablettia 12216,31 € (VMH +alv). Rajoitettu erityiskorvattavuus (100 %). Korvauksioikeus 164. Reseptilääke. Ehto: ks. ylempänä. Lisätietoja: Merck Oy, Keilaranta 6, 02150 Espoo, puh. (09) 8678 700. Perustuu heinäkuussa 2024 päivitettyyn valmisteyhteenvetoon. **Tutustu valmisteyhteenvetoon ennen lääkkeen määräämistä.**

1. MAVENCLAD[®]-valmisteyhteenveto 2. Giovannoni G et al. *N Engl J Med* 2010; 362:416-426 3. Giovannoni G et al. *Mult Scler* 2018; 24(12):1594–1604. 4. Comi G et al. *Ther Adv Neurol Disord* 2018 Jan 23;11:1756285617753365. doi:10.1177/1756285617753365 5. Giovannoni G et al. *Mult Scler*. 2019;25(6):819-827 (and suppl). 6. De Stefano N, et al. *Neuro Immunol Neuroinflamm* 2022;9:e1187. doi:10.1212/NXI.0000000000001187 7. Comi G et al. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;29: 168–174 8. Achiron A et al. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:1-8; 9. Achiron A et al. *J Neuroimmunol*. 2021 Dec 15; 361: 577746 10. Sormani MP et al. *EBioMedicine*. 2021 Oct;72:103581. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103581 11. Disanto G et al. *JAMA Neurol*. 2021 Dec 1;78(12):1529-1531. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.3609 12. PREMIERE clinical trials registry. (Accessed Feb 17th 2023.) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01013350> 13. Cook S et al. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;29:157–167 (and suppl). 14. Leist T et al. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Nov;46:102572. doi:10.1016/j.msard.2020.102572. 15. Filippi M, Amato MP, Centonze D et al. *J Neurol* 2022;269(10):5382-5394. 16. Selman T. et al. *Mult Scler*. 2023 Feb;29(2):221-235. doi:10.1177/13524585221137502. 17. Giovannoni G, Boyko A, Correale J, et al. *Mult Scler J*. 2023;29(6):719-730. doi:10.1177/13524585231161494



[†]Lääke voidaan luokitella korkeatehoiseksi, jos sen voidaan odottaa vähentävän pahenemisvaiheita vähintään 50 % ja MK:ssa nähtäviä uusia tai tehostuvia muutoksia vähintään 70 % lumeseen verrattuna[§]
FI-MAV-00451 09/2024 Kohdeyhmä: lääkärin

MAVENCLAD[®]
cladribine tablets



Jätevesien huumeet ennakoivat huumausainekuolemia

THL:n oikeustoksikologit selvittivät, miten amfetamiinin, metamfetamiinin ja MDMA:n käyttö näkyi jätevedessä ja onko tällä yhteyttä aineiden myrkytyskuolleisuuteen. Tutkimuksessa käytettiin vuosien 2012, 2016, 2016, 2018 ja 2020 käyttöä jätevedestä ja verrattiin tätä samojen vuosien myrkytyskuolemiin. Tutkimus osoitti tilastollisesti merkitsevän yhteyden jätevesien perusteella arvioidusta käytön määrästä kyseisten huumeiden myrkytyskuolemiin. Kuolemaan johtava toksisuus, laskettuna kuolleiden määränä per miljoonan käyttöannosta, osoitti amfetamiinin, metamfetamiinin ja MDMA:n olevan samantasoisia kuolleisuuden aiheuttajia. Tutkimus on ensimmäinen, jossa amfetamiinin ja sen johdosten aiheuttamia kuolemia arvioitiin kvantitatiivisesti suhteessa jätevesitutkimukseen perustuvaan aineiden käyttöasteeseen. Menetelmä on huumeiden aiheuttaman yhteiskunnallisen haitan uusi arviointikeino. (Kriikku P ym. Drug Test Anal 2024;16:641)

Uivatko hait kokaiinipäissään Rion edustalla?

Kun suomalaistoksikologit tutkivat huumeita jätevesistä, olivat brasilialaiskollegat vesinäytteiden kimpussa Atlantilla Rio de Janeiron edustalla. He löysivät kokaiinia ja sen aineenvaihduntatuotetta, bentsoyyliekgoniinia nenähaista (*Rhizoprionodon lalandii*). Kokaiinia oli kolminkertaisesti lihaksessa maksaan verrattuna ja myös aineenvaihduntatuotteeseen nähden. Yllättäen naaraspuolisten lihaskokaiinipitoisuus oli suurempi kuin uroshaiden, tosin urokset olivat nuorempia kuin naaraat. Haaviin osui myös raskaana olleita naaraita, ja näiden lihaksissa kokaiinipitoisuudet olivat suuremmat kuin ei-raskaana olevilla. Mistä sitten hait ovat saaneet kokaiininsa? Varmaa vastausta ei ole, mutta ainakin Rion lahteen laskevat jätevedet ja todennäköisesti myös huumeiden salakuljetus ovat ilmiön taustalla. Salakuljetuksessa veteen jätetty ja myöhemmin poimittavaksi tarkoitettu lasti voi päätyä haiden ravinnoksi. Tutkimus on ensimmäinen, jossa on todettu huumausaineita haiden elimistössä. Aikaisemmin kokaiinin on todettu aiheuttavan ankeriaalla ja seeprakaloilla ihomuutoksia, hormonitoiminnan häiriöitä ja proteiinitason muutoksia elimistössä. Ei ole tiedossa, mitä kokaiini aiheuttaa haille mutta se tiedetään, että hait päätyvät Etelä-Amerikan rannikolla ihmisten ruokapöytään erityisenä herkkuna. (de Farias Araujo G ym. Sci Total Environ 2024;948:174798)

Lisävaloa Pompeijin uhrien kuolinsyistä

Vesuviuksen purkautuminen vuonna 79 jaa. tuhosi Pompeijin ja Herculaneumin ja vaati arviolta noin 2000 ihmishuhria. Aiemmat tutkimukset ovat viitanneet siihen, että uhrit kuolivat tulivuoren purkauksen ja sitä seuranneen pyroklastisen virran (tuhka- ja kaasuvyöry) seurauksena joko hapenpuutteeseen, kaasujen myrkyvaikutuksesta tai kuumuuteen. Vesuviuksen purkausta on arvioitu uudelleen ja otettu huomioon purkausta edeltävät ja sen aikaiset maanjäristykset. Pompeijin keskustassa meneillään olevassa tutkimuksessa löydettiin talon sisältä kaksi luurankoa, jotka olivat jääneet hajoavan rakennelman alle ja joissa ei ollut merkkejä tuhasta. Molemmilla on sarjakylkiluun, lantion ja raajojen sekä kallon luiden ja kallon pohjan murtumat. Toisella uhreista oli myös merkkejä vanhoista kylki- ja ranneluiden murtumista. Tutkijoiden mukaan kuolemat ovat vammoista päättellen tapahtuneet äkillisesti, joskin toinen yksilö on ilmeisesti tajunnut maanjäristyksen vaaran ja yrittänyt nostaa päälleen pyöreän esineen suojaksi. Tutkimus osoittaa luonnonkatastrofen analysoimisessa tarvittavan monipuolista menetelmäarsenaalia, tässä tapauksessa vulkanologian, seismologian, arkeologian ja oikeusantropologian asiantuntijoita. (Sparice D ym. Front Earth Sci 2024;12:1386960)

**ANTTI SAJANTILA**

Oikeuslääketieteen osasto, Helsingin yliopisto



Virusten yhteisvaikutusta MS-taudin kehittämisessä

Epstein–Barrin virusinfektio (EBV) tiedetään MS-taudin merkittävimmi riskitekijäksi. EBV on yleinen; noin puolet viisivuotiaista ja 96–97 % 40-vuotiaista suomalaisista on saanut infektion. Virus jää sen jälkeen pysyvästi pieneen osaan B-soluista. Miten voidaan selittää, että näin yleinen virus voi aiheuttaa suhteellisen harvinaisen sairauden? Tähän tarvitaan useita muuttujia, muun muassa geneettisiä tekijöitä, mahdollinen viruskannan vaihtelu ja EBV-infektion ajankohta.

Yksi vaihtoehto on myös yhteisvaikutus muiden virusten kanssa. Tällä tavalla tulehduksellinen stimulaatio saadaan voimakkaammaksi. Jo 1940–1950-luvulla Elvin Kabat havaitsi, yrittäessään indusoida demyelinaatioautia koe-eläimiin, että tarvittiin useita injektioita myeliini preparaattia (ja adjuvanttia) ennen kuin autoimmuunitauti saatiin puhkeamaan.

Tällaisesta ilmiöstä näyttää olevan kyse myös MS-taudissa. Peter Sundströmin ryhmä Uumajan yliopistossa on tuoreeltaan osoittanut, että toinen herpesvirus (HHV6A, Human Herpesvirus-6A) toimii vuorovaikutuksessa EBV:n kanssa ja lisää MS-taudin riskiä. Virusvasta-aineita tutkittiin biopankeista kerätyistä näytteistä 670 henkilöltä, jotka olivat näytteen antamisen jälkeen sairastuneet MS-tautiin ja yhtä monelta verrokilta. Suurentuneet vasta-ainemäärät sekä EBV:tä (EBNA1 antigeeni) että HHV6:ta vastaan lisäivät merkittävästi tulevan MS-taudin puhkeamisen riskiä. Suuri-HHV6A vasta-ainemäärä käytännössä kaksinkertaisti EBV-vasta-ainetasoon liittyvän riskin. Tulos sopii yhteen aiempien tutkimusten kanssa, joissa HHV6A on yhdistetty MS-taudin riskiin, nyt uutena löydöksenä tuli esiin vuorovaikutus EBV:n kanssa. (Grut V ym. *Ann Neurol* 2024;96:302)

Antikoagulaatio eteisvärinäperäisessä aivoinfarktissa

Eteisvärinäperäisen iskeemisen aivotapahtuman jälkeen antikoagulaatiota on tavallisesti viivästetty oireiden vaikeuden mukaan 1–14 päivää lähinnä verenvuotosriskin varalta, eritoten suurissa aivoinfarkteissa. Aiemmissä tutkimuksissa ilmeni, että varhaisempi aloittaminen voi olla turvallista, lievissä ja keskivaikeissa infarkteissa kahden ja vaikeissa 6–7 päivän sisällä. Tuore ELAN-tutkimuksen (Fischer U ym. *N Engl J Med* 2023;388:2411) jälkianalyysi 1962 potilaalla osoittaa, että pidempään viiveeseen nähden varhaisemman suoran antikoagulantin aloituksen jälkeen

uusintainfarktien tai vakavien vuotojen määrä ei ollut suurentunut alkuperäisen infarktin kuvantamisella määritetystä koosta riippumatta. Jää selvittäväksi, olisiko myös laajoissa infarkteissa turvallista aloittaa lääkitys jo 48 tunnin aikana. (Goeldlin MB ym. *JAMA Neurol* 2024;81:693)

Varhemminko CGRP:n estäjiin?

Tuore tutkimus viittaa, että aloittamalla episodisen migreenin estohoito jo ensimmäisten epäspesifisten migreenin estolääkejaksojen epäonnistumisen jälkeen tuottaa pysyvämmän läkehoitoon sitoutumisen ja pienemmän migreenipäiväkuorman.

APPRAISE-tutkimuksessa (rahoittajana Novartis) satunnaistettiin 413 vähintään neljä migreenipäivää kuukaudessa ainakin vuoden ajan kokenutta, 1–2 epäonnistuneen oraalisen estolääkekokeilun läpikäynyttä potilasta erenumabipistoshoitoon ja 208 edelleen oraaliseen estolääkekokeiluun. Kahdentoista kuukauden seurannassa edellisessä ryhmässä 56 % saavutti myönteisen päätemuuttujan (lääkehoidon jatkaminen vähintään 50 % kohtaustajuuden vähenemällä), kun jälkimmäisessä osuus oli vain 17 % (OR 6,48; 95 %:n LV, 4,28–9,82, $p < 0,001$). Tulokset eivät puolla useamman kuin yhden tai kahden tavanomaisen estolääkekokeilun läpikäyntiä ennen CGRP:n estolääkehoidon aloitusta. (Pozo-Rosich P ym. *JAMA Neurol* 2024;81:461)

Aikaikkunat kaleidoskoopissa

Pitkän linjan ”strokologi” Louis Caplan (87 v) Bostonista on kirjoitellut harvakseltaan kriittisiä näkökulmiaan rekanaaliohoitojen venyvien ja paukkuvien aikaikkunaperiaatteiden soveltamisesta päivystykseen saapuvilla potilailla. Hän korostaa tuiki yksilöllistä harkintaa mahdollisimman penetroivien verenkiertokuvantamisen jälkeen. Kiinnostuneiden kannattaa lukaista hänen pari oivallista kontribuutiotaan. ”Patients do not change from queens to pumpkins at the strike of any time on the clock.” (Caplan LR *Arch Neurol* 2008;65:1017, *JAMA Neurol* 2024;81:685)



PERTTU J. LINDBERG
HYKS,
neurologian
klinikka ja
HY



PENTTI TIENARI
HYKS,
neurologian
klinikka ja HY



Työpäivien univelka on yhteydessä presenteeismiin

Presenteeismi tarkoittaa sairaana työssä käyntiä. On arvioitu, että presenteeismistä johtuvat taloudelliset menetykset työpaikoille ovat vähintään yhtä suuret kuin sairauspoissaolojen aiheuttamat. Sekä keskimääräistä enemmän että vähemmän nukkuvilla on todettu suurempi riski presenteeismiin. Toisaalta tiedetään, että vapaapäivinä nukutaan yleensä enemmän kuin työpäivinä. Japanilaisessa tutkimuksessa todettiin, että alle kuuden tunnin unijaksot sekä vapaapäivinä että työpäivinä olivat yhteydessä presenteeismiin. Lyhyiden yönien aiheuttamaa presenteeismiriskiä ei kompensoinut se, että työpäivien univelkoja nukuttiin lyhyiden vapaajaksojen aikana. Univelan korjautumiseen tarvitaan jopa 4–5 päivää. Olisi siis tärkeää terveyden ja toimintakyvyn kannalta, että nukkuisimme riittävästi joka yö ja että unirytmisi olisi säännöllinen. (Takano Y. ym. *Occup Med*2024;74:283)

Työn psykososiaaliset tekijät vaikuttavat masennukseen ja koronaarisairastavuuteen

Psykososiaalinen kuormitus voi vaikuttaa ei ainoastaan henkiseen jaksamiseen tai stressaantumiseen, vaan myös fyysisiin sairauksiin. Työn psykososiaalisia riskitekijöitä ovat muun muassa työkuorma, työssä ponnistelun ja palkitsevuuden epäsuhta, työn epävarmuus, pitkät työajat ja työpaikkakiusaaminen. Näiden viiden tekijän yhteyttä masennukseen ja sepelvaltimotautisairastavuuteen tutkittiin 35 eurooppalaisessa maassa. Psykososiaalisten tekijöiden väestöosuus masennuksessa oli keskimäärin 26 %, Suomessa 22 %. Vastaavasti sepelvaltimotautisairastavuudesta työn psykososiaaliset tekijät selittivät keskimäärin noin 8 %, Suomessa noin 6 %. Eri maiden tai miesten ja naisten välillä ei todettu merkitseviä eroja. Tämä oli ensimmäinen eurooppalaiseen työolotutkimukseen pohjautuva tutkimus, jossa pystyttiin tutkimaan useiden työn psykososiaalisten tekijöiden yhteyttä sairastavuuteen. (Niedhammer I ym. *Int Arch Occup Environ Health* 2024;97:569)

Tunnekuorma työssä lisää työkyvyttömyysriskiä

Kun työ sisältää hankalia, tunteita herättäviä vuorovaikutustilanteita, voi syntyä tunnekuormitusta. Asiakas-, potilas- ja opetustyö ovat esimerkkejä tällaisista aloista. Aikaisemmin on osoitettu, että tunnekuorma työssä lisää sairauspoissaoloriskiä, mutta nyt tanska-

laisessa rekisteritutkimuksessa todettiin myös pysyvän työkyvyttömyyseläkkeen riskin olevan suurentunut. Tutkimuksessa seurattiin Tanskan koko työikäistä väestöä kymmenen vuotta, ja työn tunnekuormaa arvioitiin työaltistematriisin avulla. Suurentunut riski jäädä työkyvyttömyyseläkkeelle todettiin sekä naisilla että miehillä, joilla esiintyi tunnekuormitusta ja lisäksi havaittiin annos-vastesuhde. Tunnekuormaa aiheuttavat tilanteet työssä tulisi tunnistaa, ja ottaa käyttöön sekä työpaikan että työntekijän omat keinot hallita kuormitusta. Ihmisten kanssa työskenteleviä jo ilmiön tiedostaminen saattaa auttaa. (Framke E ym. *Occup Environ Med* 2024;81:262)

Naisten hukatut työvuodet

Norjalaisessa väestötutkimuksessa seurattiin viiden eri ikäkohortin (20, 30, 40, 50 ja 60 vuotta tietynä ajanjaksona täyttäviä) osallistumista työelämään kymmenen vuoden ajan. Äitiysvapaa laskettiin työsäoloksi. Havaittiin, että jokaisessa kohortissa naiset osallistuivat työelämään keskimäärin vuoden vähemmän kuin miehet. Nuorimmassa kohortissa (20–30-vuotiaat) syynä oli naisten miehiä pidempi kouluttautuminen. Kolmessa vanhimmassa ikäkohortissa naiset olivat miehiä enemmän poissa työelämästä sairausperäisistä syistä (40–50-vuotiaana sairauspoissaolojen takia ja 50–60-vuotiaana sekä 60–70-vuotiaana työkyvyttömyyseläköitymisen takia). Korkeammin koulutetut osallistuivat enemmän työelämään ja olivat vähemmän sairausperusteisesti poissa työstä kuin vähemmän koulutetut. Koulutustason vaikutus tuli esille erityisesti vanhimmissa ikäkohorteissa ja naisilla. Kirjoittajat pohtivat, että jo työuran varhaisessa vaiheessa tulisi naisille ja matalasti koulutetuille suunnata toimia, jotka ehkäisisivät syrjäytymistä työelämästä. (Merkus SL ym. *Scand J Work Environ Health*, 2024 doi: 10.5271/sjweh.4166)



RIITTA SAUNI
Tampereen yliopisto



KIRSI KARVALA
Varma

Lonkkasuojaimista hyötyä lonkkamurtuman estossa

Kuusi meta-analyysia käsittävä sateenvarjokausus kokoaa yhteen aiemmat tutkimukset lonkkasuojainten vaikutuksesta kaatumisiin ja lonkkamurtumiin. Katsauksen mukaan lonkkasuojaimista ei ole hyötyä kotona asuvilla, mutta laitoksissa asuvien lonkkamurtumia suojaimet estivät ja vähensivät. Kaatumisilta ne eivät kuitenkaan oletetusti suojanneet kummassakaan ryhmässä. Kaiken kaikkiaan sitoutuminen lonkkasuojainten käyttöön on huonoa, mikä johtuu muun muassa suojainten pukemisen hankaluudesta tai niiden kalliista hinnasta. Nämä seikat oletettavasti osataan selittää huonoja tuloksia kotona asuvilla. (Da Q ym. BMC Geriatr 2024;24:514)

Oliiviöljyä aivoterveuden puolesta

Yhdysvaltalaiset tutkijat ovat selvittäneet oliiviöljyn yhteyttä dementiakuolleisuuteen yhdysvaltalaisessa väestössä, jossa niin sanottu Välimeren ruokavalio ei ole yleinen. Etenevässä tutkimuksessa oli 92 383 tutkittavaa, joista 66 % oli naisia ja seuranta-aika 28 vuotta. Ruokailutottumuksia, mukaan lukien oliiviöljyn käyttöä kartoitettiin neljän vuoden välein lähetettävällä laajalla kyselyllä. Päivässä oliiviöljyä vähintään 7 g eli puoli ruokalusikallista käytävillä todettiin 28 % vähäisempi muistisairauteen liittyvän kuoleman riski verrattuna heihin, jotka käyttivät oliiviöljyä vain harvoin tai ei lainkaan. Tulos säilyi muun nautitun ruokavalion laadusta riippumatta. Yhtenä tärkeimpänä syynä tuloksille tutkijat arvelivat oliiviöljyn myönteiset vaikutukset verisuoniterveyteen, jonka tiedetään liittyvän vahvasti muistisairauksien kehittymiseen. (Tessier AJ ym. JAMA Netw Open 2024;7:e2410021)

lääkään potilaan näkö tulisi tutkia säännöllisesti

Ikääntyminen rappeuttaa somatosensorista ja vestibulaarista järjestelmää, jolloin näköaistin merkitys tasapainon säilymisessä korostuu.

Eurooppalaisessa monikeskustutkimuksessa hyväkuntoisten, kotona asuvien yli 70-vuotiaiden kaatumisia seurattiin kolmen vuoden ajan. Heikentyneen näöntarkkuuden ryhmällä (paremman silmän näöntarkkuus alle 1,0 lasikorjattuna) oli 20 % suurempi riski kaatua kuin niillä, joiden näöntarkkuus oli normaali. Myös vammriski kaatuessa oli heikkonäköisillä merkittävästi suurempi. Näöntarkkuuden todettiin olevan itsenäinen, muista tärkeistä riskitekijöistä, kuten iästä ja aikaisemmasta kaatumisesta riippumaton

riskitekijä. Tutkijat muistuttavat säännöllisten silmätutkimusten ja näön tarkkuuden tutkimisen merkityksestä kaatumisen ehkäisyssä myös terveillä ja aktiivisilla iäkkäillä. (Wieczorek M ym. J Am Med Dir Assoc 2024;25:789)

Hoitosuosituksista käytäntöön diabeteksen hoidossa

Tiukka veren glukoosipitoisuuden tavoite yhdistettynä suuren riskin diabeteslääkkeisiin (insuliini, insuliinierityksen lisääjät) altistaa iäkkään, monisairaana potilaan hypoglykemiaa ja lisää riskiä muun muassa kaatumisille ja kognition heikentymiselle. Uusimmat hoitosuositukset ohjaavatkin keventämään veren glukoosipitoisuuden tavoitetta tässä potilasryhmässä.

Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa selvitettiin yli 75-vuotiaiden, diabetesta ja vähintään yhtä muuta pitkäaikaisaairautta sairastavien veren glukoosipitoisuuden tavoitetta ja diabeteslääkkeiden muutoksia vuosien 2017 ja 2022 välillä. Riskilääkkeitä käyttävien potilaiden, joiden HbA1c oli alle 53 mmol/mol, määrä pieneni 19 % viidessä vuodessa. Tiukka veren glukoosipitoisuus ja riskilääkitys oli kuitenkin edelleen joka kuudennella potilaalla. Yleisempää se oli potilailla, joilla oli sydämen tai munuaisten vajaatoiminta, sydäninfarkti tai paksusuolisyöpä. Insuliinin ja sulfonyyliureoiden käyttö väheni, GLP-1:n analogit ja SGLT-2:n estäjät yleistyivät, eli lääkevalintojen suunta oli suotuisa kohti iäkkäälle turvallisempia valmisteita. (Zhang J ym. J Am Geriatr Soc 2024, doi: 10.1111/jgs.19060.)



ULLA AALTO
HUS Geriatria



HANNA ÖHMAN
HUS Geriatria



Masennuslääkkeen lopetukseen kaivataan tietoa ja tukea

Masennuksesta toipuneet potilaat odottavat lääkityksen lopettamiselta haittaoireiden väistymistä, kokemusta toipumisesta ja riippumattomuutta lääkkeestä. Kuitenkin moni myös pelkää oireiden palaamista, lopetusoireita ja pettymystä epäonnistuneesta tai hankalasta prosessista. Saksalaisessa tutkimuksessa tarkasteltiin sisällön analyysillä semistrukturoituja puhelinhaastatteluja 32:lle masennuksesta toipuneelle henkilölle, joilla masennuslääke oli jäänyt pitkään käyttöön. Tavoitteena oli tunnistaa masennuslääkkeen lopettamista tukevia ja estäviä tekijöitä sekä potilaiden odotuksia ja kokemuksia lääkkeen lopettamisesta. Useimmat olivat kokeneet masennuslääkkeestä hyötyä mutta moni myös haittaoireita. Aiemmat negatiiviset kokemukset lääkkeen lopetuksesta ruokkivat negatiivisia odotuksia lopetukseen liittyen. Potilaat kokivat saaneensa niukasti tietoa lääkkeen lopetuksesta. Lääkityksen lopetukseen kaivattiin rakenteellista kehystä, tietoa lääkityksen hyödyllisestä käyttäjästä riittävän varhain ja tukea lopetuksen toteuttamiseen. (Meißner C ym. Br J Gen Pract 2024;DOI:https://doi.org/10.3399/BJGP.2023.0020)

Palaute vähensi yleislääkäreiden mikrobilääkemääräyksiä

Yleislääkäreille postitettu palaute heidän mikrobilääkereseptien määrästä suhteessa kollegoihin vähensi lääkkeiden käyttöä. Satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa Kanadassa 4 041 yleislääkäriä osallistui interventioon, jossa heille postitettiin tiedot heidän tekemistään suun kautta otettavien mikrobilääkkeiden määräyksistä yli 65-vuotiaille potilaille edellisen kolmen vuoden aikana suhteutettuna tietoon keskimääräisestä mikrobilääkereseptien määrästä. Reseptien määrää seurattiin kuuden ja 12 kuukauden ajan palautteen jälkeen. Reseptimäärien kehitystä verrattiin 1 005 lääkäriin, joille palautetta ei lähetetty. Palautteen saaneilla lääkäreillä oli puolen vuoden seurannassa potilaskäyntiä kohden verrokkiryhmään nähden 5 % vähemmän mikrobilääkemääräyksiä, 11 % vähemmän diagnoosikoodin perusteella tarpeettomaksi arvioituja mikrobilääkemääräyksiä, 15 % vähemmän yli viikon mittaisia mikrobilääkemääräyksiä ja 6 % vähemmän laajakirjoisia mikrobilääkemääräyksiä. Interventoryhmässä neljännes lääkäreistä sai lisäksi tietoja mikrobilääkkeiden haitoista, neljännes suhteelliset mikrobilääkemäärät mukautettuna hoidettujen potilaiden ominaisuuksiin, neljännes mo-

lemmat nämä lisätiedot ja neljännes ei kumpaakaan näistä lisätiedoista. Nämä lisätiedot eivät kuitenkaan muuttaneet tuloksia merkittävästi. Tulokset myös pysyivät samankaltaisina 12 kuukauden seurannassa. (Schwartz K ym. BMJ 2024;385:e079329)

Tarpeettoman kuvantamisen välttämiseksi kaivataan kommunikaatiota yleislääkärin ja radiologien välille

Yleislääkäreistä 91 % myönsi lähettävänsä potilaita joskus kuvantamistutkimuksiin, vaikka eivät näkisi sitä hyödylliseksi. Radiologeista puolestaan 60 % totei työpaikallaan tehtävän tarpeetonta kuvantamista. Silti lähes kaikki radiologit (97 %) ja yleislääkärit (100 %) kokivat tarpeettoman kuvaamisen välttämisen keskeiseksi tehtäväkseen. Norjalaiseen kyselytutkimukseen osallistui koulutustapahtumasta rekrytöitynä 58 yleislääkäriä ja 40 radiologia, jotka vastasivat avoimeen kysymykseen oikeutetusta tutkimuksesta ja monivalintakysymyksiin läheteprosessista, asenteista ja vastuista. Vapaisissa vastauksissa useimmat pitivät oikeutettuna tutkimusta, jolla on kliinistä merkitystä tai lääketieteellinen käyttöaihe. Riskien punninta ei näkynyt avoimissa vastauksissa. Useimmat (80 % radiologeista ja 76 % yleislääkäreistä) näkivät tutkimuksen oikeutuksen punninnan radiologin ja kliinikon yhteiseksi vastuuksi. Yleislääkäriin yleisimmät syyt kyseenalaiseen tutkimukseen lähettämisessä olivat potilaan tahto, potilaan vakuutus ja aikataulupaineet. Radiologien yleisimmät syyt hyväksyä tällaisia läheteitä olivat vaikeus tavoittaa kliinikkoo, kliinisten lisätietojen saamisen vaikeus ja aikataulupaineet. Kolmannes radiologeista ja neljännes yleislääkäreistä koki myös epäselvien ohjeiden vaikeuttavan kieltäytymistä. Radiologeista 97 % ja yleislääkäreistä 76 % kaipasi enemmän keskinäistä keskustelua läheteprosessissa. Tutkimuksiin lähettäminen koettiin helpoksi, mutta niistä kieltäytyminen vaikeammaksi. Tutkijat peräänkuuluttavatkin enemmän keskustelua, parempia läheteitä ja selkeämpiä ohjeita tarpeettoman kuvantamisen välttämiseksi.

(Kjelle E ym. Scand J Prim Health Care 2024; DOI 10.1080/02813432.2024.2366247)



TERO KUJANPÄÄ
Terveystalo

Sari-Leena Himanen, Anja Kärki, Anna-Liisa Satomaa, Maija Katila, Saara Markkanen ja Outi Saarenpää-Heikkilä

Lasten elimelliset unihäiriöt – yhteistyötä ja osaamista tarvitaan terveydenhuollon eri tasoilla

Lasten päivävyämys ja monet muut päiväaikaiset oireet selittyvät usein unenpuutteella, jonka taustalla voi olla niin huonoja nukkumistottumuksia kuin varsinaista unettomuuttakin. Oireiden taustalla voi kuitenkin olla myös uneen liittyvä elimellinen sairaus, kuten unenaikainen hengityshäiriö, parasomnia, narkolepsia, liikehäiriö tai uni-valverytmin häiriö. Kaikilla näillä on omat erityispiirteensä, joiden ymmärtäminen auttaa jäsentämään uniongelmiä syitä ja joiden avulla unihäiriön tunnistaminen perusterveydenhuollossa on mahdollista. Unihäiriöiden lopullinen diagnosoiminen ja hoito tapahtuvat unihäiriön mukaan perusterveydenhuollossa tai erikoissairaanhoidossa. Erityisesti unenaikaiset hengityshäiriöt ja narkolepsia ovat aina erikoissairaanhoidon porrastuvia sairauksia, muiden unihäiriöiden hoitopaikka määräytyy oireen tai vaikeuden mukaan.

Useimmiten lapsen tai nuoren väsymyksen aiheuttaa liian vähäinen unen määrä, joka johtuu elintavoista tai unettomuushäiriöstä. Asiaa selvitetessä on kuitenkin muistettava muidenkin unihäiriöiden mahdollisuus oireiden taustalla. Elimellisiä unihäiriöryhmiä ovat unenaikaiset hengityshäiriöt, parasomniat, narkolepsia, liikehäiriöt ja uni-valverytmin häiriöt, joista kuvaamme tässä katsauksessa keskeisimpiä. Lasten unihäiriöiden varhainen tunnistaminen on tärkeää, sillä ne voivat altistaa mieliala- ja ahdistusongelmille sekä johtaa käytöshäiriöihin ja huonoon koulumenestykseen (1). Hoitamattomalla unihäiriöllä voi siis olla merkittävä vaikutus jopa lapsen loppuelämän kulkuun. Varhainen diagnoosi mahdollistaa oikean hoidon ja parhaassa tapauksessa ehkäisee tai vähentää edellä mainittuja oireita. Hoito toteutetaan joko perusterveydenhuollossa tai erikoissairaanhoidossa.

Unettomuushäiriöt, mukaan lukien uniassosiaatio-ongelma ja imeväisikäisten unihäiriöt, jäävät katsauksen ulkopuolelle. Imeväisikäisten unihäiriöiden tutkimus ja hoito kuuluvat aina erikoissairaanhoidon. Lapsen unihäiriön tunnistaminen voi olla vaativaa, ja katsauksemme

tarkoituksena on lisätä tietoa lasten ja nuorten elimellisistä unihäiriöistä. Ryhmittelemme katsauksessamme unihäiriöt kansainvälisen unihäiriöluokituksen mukaan (2).

Lapsen unen arviointi vastaanotolla

Haastattelu. Väsymys ja muut päiväoireet, kuten ylivilkkaus ja keskittymiskyvyn heikkous, voivat johtua liian lyhyestä uniajasta, joten unen määrä on selvitettävä. Koska lasten unentarpeessa on suurta yksilöllistä vaihtelua, on uniajan riittävyyden arvioiminen vaativaa. Uniaikasuositusten vaihteluvälit ovat laajoja (TAULUKKO 1) (3,4). Unen määrää ja unirytmää kannattaa selvittää myös unipäiväkirjalla.

TAULUKKO 1. Lapsen suositeltu uniaika vuorokaudessa (3,4).

Ikä	Uniaika
4–12 kk	12–16 tuntia, sisältää päiväunet
1–2 v	11–14 tuntia, sisältää päiväunet
3–5 v	10–13 tuntia, sisältää päiväunet
6–12 v	9–12 tuntia
13–18 v	8–10 tuntia

TAULUKKO 2. Lapsen tai nuoren unenhuolto (5).

Säännöllinen nukkumaanmeno- ja heräämisaika (enintään tunnin ero päivien välillä)
Tunti ennen nukkumaanmenoa rauhoitetaan – ei aktivoivaa tekemistä
Ei rankkaa liikuntaa 2–3 tuntia ennen nukkumaanmenoa
Nälkä voi estää nukahtamista, mutta raskas ateria juuri ennen nukkumaanmenoa voi haitata unensaantia
Vältä kofeiinia esim. virvoitusjuomissa, teessä ja energiajuomissa
Ulkoliikunta ja luonnonvalo voivat tahdistaa unirytmisiä; aamulla ja päivällä kannattaa hakeutua valoon
Lapsen makuuhuone kannattaa yöllä pimentää, ellei lapsi pelkää pimeää – tarvittaessa himmeä yövalo
Lapsen makuuhuoneen lämpötilan pitäisi olla sopiva ja mukava
Lapsen makuuhuonetta ei pidä käyttää rangaistustilana
Ei sosiaalisen median välineitä makuuhuoneeseen

Unenhuoltoon liittyvät asiat selvitetään, koska kaikki lapset, mutta etenkin unihäiriöiset lapset, hyötyvät hyvästä unenhuollosta (**TAULUKKO 2**) (5). Rauhoittavat iltarutiinit ovat suositeltavia, koska stimuloiva tekeminen voi haitata nukahtamista. Liikunta yleensä parantaa unen laatua ja kohentaa mielialaakin (6), mutta liian myöhäinen liikunta voi aiheuttaa univaikeuksia. Unihäiriön öinen pääoire saattaa johtaa selvitykset heti oikeaan suuntaan (**TAULUKKO 3**).

Kliinisellä tutkimuksella voidaan löytää merkkejä unihäiriöstä. Haukottelu tai levottomuus sopivat väsymykseen. Unenaikaista hengityshäiriötä sairastava lapsi saattaa hengittää suun kautta, ja kita- ja nielurisat ovat usein suurentuneet. Korkea suulaki, pieni leuka ja purentavirheet liittyvät myös hengityshäiriöihin. Ylipaino, huono kasvu ja korkea verenpaine voivat liittyä uniapneautiin. Mahdolliset merkit hermostolihassairauksista tulee myös huomioida (7,8).

Lasten unenaikaiset hengityshäiriöt

Jonkinasteisesta ahtaavasta unenaikaisesta hengityshäiriöstä kärsii 5–15 % lapsiväestöstä ja obstruktiivisesta uniapneasta 1–5 % (9,10). Yleisin lasten ylähengitystiehtauman aiheuttaja on kita- ja nielurisojen liikakasvu, mutta ahtaus voi johtua myös luisista ja pehmytkudosrakenteista (11). Ylipainon osuus uniapnean riskitekijänä korostuu iän myötä (12).

TAULUKKO 3. Somaattisen unihäiriön öinen pääoire lapsen tai huoltajan kertomana.

Pääoire	Mahdollinen selittävä unihäiriö
Nukahtamisvaikeus	Levottomat jalat Vuorokausirytmien häiriöt Unettomuus
Unessa pysymisen vaikeus, heräily	Unenaikaiset hengityshäiriöt Narkolepsia Jaksoittainen jalkaliikehäiriö Unettomuus
Kuorsaus, muu hengitysvaikeus	Unenaikaiset hengityshäiriöt
Poikkeava liikehdintä	Parasomniat Jaksoittainen jalkaliikehäiriö Levottoman unen oireisto Heijaus ja päänhakkautus

Ylähengitystiehtauman oireina esiintyy kuorsausta, hengityskatkoksia ja suuhengitystä. Lapsi voi nukkua pää takakenossa, ja yökastelua voi esiintyä. Päiväaikaisina oireina saattaa olla väsymystä, ylivilkkausta, keskittymishäiriöitä sekä huonompaa suoriutumista kognitiivisissa testeissä ja koulussa. Lisäksi on havaittu viitteitä sydän- ja verisuonielimistön rasituksesta, ja etenkin nuorilla tila liittyy myös metaboliseen oireyhtymään.

Ylähengitystieinfektioiden yhteydessä ja niiden jälkeen kuorsaus on tavallista eikä vaa di toimenpiteitä. Tieto pidempään jatkuneesta kuorsauksesta vähintään kolmena yönä viikossa, etenkin jos lapsella on päiväoireita ja jatkuvaa suuhengitystä, on erikoissairaanhoidon lähettämisen aihe. Lapsen unenaikaisen hengityshäiriön aste voidaan luotettavasti määrittää vain laajalla unipolygraafialla, ja tutkimuksen tarpeellisuus tulee arvioida. Lapsilla uniapneadiagnoosi voidaan asettaa jos, kun apnea-hypopneaindeksi (hengityskatkojen tai -vaimentumien keskimääräinen määrä tunnissa) on vähintään yksi. Lisäksi ylähengitystiehtauma voi lapsilla esiintyä myös pitkäkestoisena ylähengitystiehtaumana ilman hengityskatkoja (obstruktiivinen hypoventilaatio). Siinä unenaikainen hengitystyö lisääntyy, ilmavirtaus rajoittuu ja elimistön hiilidioksidipaine nousee (2). Pelkkä hengityskatkojen määrä ei siis määrittele ylähengitystiehtauman vaikeusastetta. Toisaalta jo pelkän kuorsauksenkin on

osoitettu liittyvän käytöksen ja tarkkaavuuden häiriöihin (13,14).

Unipolygrafiaa ei voida tehdä kaikille kuor-
saaville lapsille. Sen vuoksi muuten terve, vau-
vaikäähän lapsi, jonka oireet sopivat ylä-
hengitystieahtumaan ja jolla todetaan oireet
selittävä risahypertrofia, voidaan hoitaa ilman
unitutkimusta. Tavanomaisin ja usein riittävä
toimenpide on kita- ja nielurisakirurgia (15).
Lievemmissä tilanteissa voidaan käyttää ne-
nästeroideja ja montelukastia kahdeksan viikon
ajan. Purentahäiriöt hoidetaan tarvittaessa.
Suun ja kasvojen alueen lihasharjoitteita (myo-
funktionaalinen terapia) ei Suomessa toistai-
seksi juuri käytetä. Joskus tarvitaan myös unen-
aikaista hengitystukihoitoa (15).

Pitkäaikaissairaiden lasten (muun muassa
lihastaudit, anatomiset poikkeavuudet) diag-
nosointi ja hoito kuuluvat aina erikoissairaan-
hoitoon, yhteistyössä näitä sairauksia hoitavan
yksikön kanssa (16).

Useimmiten oireiden häviäminen on riittä-
vä osoitus hyvästä hoitovasteesta. Perhettä on
kuitenkin hyvä muistuttaa vaivan uusiutumisen
mahdollisuudesta ja uudelleen hoitoon hakeu-
tumisesta tarvittaessa. Jos oireet jatkuvat ensi-
linjan hoidon jälkeen, on hyvä tehdä unipoly-
grafia ennen uusia hoitoyrityksiä.

Sentraalinen uniapnea (CSA) aiheutuu
hengityksen säätelyn häiriöstä, joka voi olla
primaarinen tai tavallisemmin aiheutua muus-
ta hengityksen säätelyyn vaikuttavasta sairau-
desta, kuten Chiarin tyyppin II epämuodostu-
masta, sydänsairauksista tai neurogeneettisistä
ja neuromuskulaarisista oireyhtymistä. Sen
esiintyvyys unipolygrafiaan lähetetyillä lapsilla
(poislukien vastasyntyneet) on alle 5 %. CSA
voi olla oireeton, tai siinä voi esiintyä osin sa-
mantyyppisiä oireita kuin obstruktiivisessa
uniapneassa: kuorsausta, hengityskatkoja, hen-
gen haukkomista, levotonta yöunta, heräilyä ja
päiväväsymystä (17). Potilaat tutkitaan ja hoi-
detaan erikoissairaanhoidossa, ja unipolygrafia
on tarpeen.

Parasomniat

REM- eli vilkeunesta alkavat parasomniat ovat
lapsilla harvinaisia lukuun ottamatta painajai-

TAULUKKO 4. Lasten havahtumisparasomnioita ja
niiden tyyppioireita (2).

Unikauhu- kohtaus	Nousee usein vuoteessa istumaan, silmät auki Huutaa, kirkuu äkillisesti ja peloissaan Olemus kuvastaa kauhua Ei tule kontaktiin tai vaikea herättää Autonomisen hermoston oireet: mydriaasi, takykardia, takypnea
Sekavuus- havahtu- minen	Pysyy yleensä vuoteessa, nousee istumaan Olemus hämmentynyt Puhuu, sopertaa, mahdollisesti epäselvästi Katselee ympärilleen silmät auki Ei tule kontaktiin tai vaikea herättää Epäasianmukainen tai puuttuva reagointi kommunikaatioyrityksiin
Unissa- kävely	Voi alkaa sekavuushavahtumisena Poistuu sängystä, joskus juostenkin Olemus hämmentynyt, epäasianmukaista reagointia Silmät auki, voi vastailia, usein puhe sekavaa, mutta keskustelukin voi onnistua Ei tule kontaktiin tai vaikea herättää Toiminta epäasianmukaista, sopimatontakin tai näennäisesti tavoitteellista Joskus rutiinimaista, normaalia toimintaa

sia. Sen sijaan jopa 5–10 %:lla lapsista esiintyy
toistuvia NREM- eli perusunen havahtumispa-
rasomnioita. Niissä osa aivoista havahtuu syvän
unen aikana noin puolentoista tunnin kuluttua
nukahtamisesta, mikä johtaa oireeseen (18).
Havahtumisparasomniassa lapsella on taval-
lisesti useampia erityyppisiä oireita (**TAULUK-
KO 4**). Kohtaukset ovat usein lyhyitä, eikä lapsi
yleensä reagoi herättelyyn, mutta jos hänet saa-
daan hereille, hän saattaa olla desorientoitunut.

Havahtumisparasomniataipumus on pe-
rinnöllinen, altistavana tekijänä on usein liian
vähäinen tai rikkonainen uni, kuumetauti tai
stressi. Unipäiväkirja voi paljastaa univajeen tai
epäsäännöllisen unirytmän, ja diagnoosin apu-
na voi käyttää kotona kuvattuja videoita. Ensi-
sijainen hoito on säännöllinen ja riittävä yöuni,
hyvä unenhuolto ja havahtumisia aiheuttavien
sairauksien, esimerkiksi uniapnean hoitaminen.

Erikoissairaanhoidon tutkimuksia tarvitaan,
jos epäillään, että parasomnian syynä on jokin
muu unihäiriö, esimerkiksi uniapnea tai raaja-
liikehäiriö tai jos oireita esiintyy joka yö. Las-
tenneurologia konsultoidaan, jos epilepsian

Ydinasiat

- ▶ Lasten elimelliset unisairaudet ovat yleisiä mutta monimuotoisia, ja niiden tunnistaminen ja diagnosointi voi olla vaativaa.
- ▶ Tietoisuutta lasten elimellisistä unisairauksista tulisi lisätä etenkin neuvoloissa ja kouluterveydenhuollossa.
- ▶ Vakiintuneita, yhtenäisiä työkaluja lasten elimellisten unisairauksien seulontaan ei nykyisin ole Suomessa juurikaan käytössä.

poissulku on tarpeen eli jos kohtauksia esiintyy muutoinkin kuin alkuyöstä tai niihin liittyy hyvin stereotyyppistä liikehdintää.

Narkolepsia

Narkolepsian esiintyvyydeksi on arvioitu 0,025–0,05 % (19). Suurin osa sairastuu ennen 20 vuoden ikää. Tyypin 1 narkolepsian (NT1) ajatellaan johtuvan autoimmuunireaktion pohjalta syntyvästä hypotalamuksen oreksiinisolujen tuhosta. Tyypin 2 narkolepsiassa (NT2) oreksiinipitoisuuden pienenemistä ei yleensä havaita, ja sen tautimekanismi on tuntematon. Narkolepsia voi myös puhjeta aivosairauden yhteydessä (esimerkiksi traumat, kasvaimet). Narkolepsia on elinikäinen sairaus, mutta se ei etene tai lyhennä elinikää.

Narkolepsian pääoire on poikkeuksellinen väsymys. Potilaat nukahtelevat herkästi tylsissä tilanteissa, kuten autossa matkustaessaan tai lukiessaan, mutta toisinaan myös kesken aktiivisen toiminnan (syöminen, puhuminen). NT1:een kuuluu myös katapleksiaoire, jolla tarkoitetaan lihasjänteiden menetystä voimakkaan tunnereaktion yhteydessä (nauru, suuttumus, pelästyminen). Lihasjänteiden menetys tapahtuu asteittain ja nopeahkosti, mutta potilas kuitenkin yleensä ehtii kaatua hallitusti. Lapsilla katapleksia voi ilmetä vain pään alueella, jolloin pää voi retkahtaa, luomet lurpsua tai kieli työntyä ulos suusta. Katapleksia-kohtauksen aikana tajunta säilyy, mutta sen loputtua potilas joskus vaipuu uneen. Katapleksiaa ei esiinny NT2:ssa.

Muita narkolepsiaoireita ovat unen rikkonai-

suus, painajaiset, nukahtamis- ja heräämisvaiheen aistiharhat sekä unihalvaukset. NT1:ssä lihominen on yleistä. Murrosikä tulee monesti ennenaikaisesti. Myös aggressiivisuutta ja depressiota voi esiintyä. Lisäksi on esitetty, että ADHD:tä esiintyisi narkolepsiaa sairastavilla tavallista enemmän.

Narkolepsiaan liittyvä väsymys naamioituu lapsilla ja nuorilla usein keskittymiskyvyttömyyden ja levottomuuden taa. Väsymyksen myötä koulumenestys yleensä kärsii, vaikka kognition heikkenemistä ei narkolepsiaan liitykään. Väsymys haittaa myös kaverisuhteita ja harrastuksia, ja pahimmillaan nuori vetäytyy ikäistensä seurasta.

Koska murrosikä on epäsäännöllisen ja viivästyneen vuorokausirytmien aikaa (20), on nuoren narkolepsiaoireet helppo ohittaa vain huonojen elintapojen seurauksina. Diagnostinen viive ja virheelliset diagnoosit ovatkin narkolepsian yhteydessä tavallisia. Jos lapsella ilmenee yhtäkkiä alkanutta nukahtamistaipumusta, joka ei selity univajeella, on lähete erikoissairaanhoidon aiheellinen. Diagnostiikkiin tarvitaan unipolygrafia ja seuraavana päivänä univiiwetesti (MSLT). Liikeaktiivisuusseurannalla (aktigrafia) voidaan arvioida edeltävä unirytmien ja mahdollinen unenpuute. Jos selvää katapleksiaa ei ole, mitataan usein aivoselkäydinnesteen oreksiinipitoisuus. Arvo on NT1:ssä pienentynyt, mutta NT2:ssa yleensä normaali. NT1:ssä on lähes aina taustalla *HLA-DQB1*06:02*-haplotyyppi, joka tosin on muutenkin yleinen suomalaisväestössä.

Narkolepsian hoito on lääkehoitoa, hyvää unenhuoltoa ja päiväunia. Myös ruokailun laadulla ja säännöllisyydellä voidaan vaikuttaa oireisiin. Lääkityksenä käytetään modafiniilia, metyyliifenidaattia, natriumoksibaattia ja venlafaksiinia, mutta lääkähoidosta huolimatta narkolepsia heikentää usein elämänlaatua.

Liikehäiriöt

Liikehäiriöiden tutkimus ja hoito sopii usein perusterveydenhuoltoon. Jos oire on vaikea tai siinä on epilepsiaan sopivia epätyypillisiä piirteitä, on lähete erikoissairaanhoidon aiheellinen.

Heijaus ja päähakkaus ovat rytmisiä unenaikaisia liikkeitä, joita pidetään poikkeavina, jos niistä seuraa vammoja, unen rikkonaisuutta tai päiväaikaisia oireita (21). Häiriön esiintyvyydestä tai patofysiologiasta ei ole tietoa. Muuten terveiden lasten ohella oireita esiintyy Downin oireyhtymän ja ADHD:n yhteydessä (21). Hoito on oireenmukaista, ja vaikeampien tapausten hoito kuuluu erikoissairaanhoidon. Diagnoosissa videounipolygrafia ja epilepsian poissulku ovat tarpeen.

Levottomien jalkojen (restless legs syndrome) esiintyvyys lasten ja nuorten joukossa on noin 2 % (22). Häiriö on yleinen etenkin ADHD:n, ahdistuneisuushäiriön ja masennuksen yhteydessä (23). Levottomien jalkojen diagnoosi on kliininen (**TAULUKKO 5**) mutta joskus vaativa, koska lapsi ei välttämättä osaa kertoa jalkavaivastaan. Erotusdiagnostisesti pitääkin ottaa huomioon muun muassa kasvukivut. Levottomat jalat esiintyvät usein yhdessä unenaikaisen jaksoittaisen raajaliikeoireyhtymän (PLMD) kanssa.

PLMD:n esiintyvyydeksi lapsilla on esitetty jopa 12 % (24). Tyypillisesti 20–40 sekunnin välein toistuvat lyhyet, rytmiset ja stereotyyppiset liikkeet esiintyvät jaloissa, harvemmin käsissä. PLMD:tä ei pidä sekoittaa uneenvaipumishätkähdykseen tai REM-unen säpsähtelyihin, jotka ovat normaaleja ilmiöitä. Uneenvaipumishätkähdykset esiintyvät nukahtamisvaiheessa yksittäisenä isona vartalon tai raajojen hätkähdyksenä. REM-unessa puolestaan esiintyy joskus runsaitakin pieniä paikkaa vaihtavia säpsähdyksiä, mutta ne eivät toistu rytmisesti.

Anamneesissa olevien levottomien jalkojen lisäksi PLMD-diagnoosiin tarvitaan unirekisteröinti, jossa todetaan jaksoittaisia jalkaliikkeitä ja rikkonainen uni. Liikehäiriön pitkäaikaisseuraukset eivät ole täysin tiedossa, mutta häiriöön voi liittyä muun muassa verenpaineen kohoamista.

Rauta on tärkeää aivojen dopamiiniaineenvaihdunnalle. Vaikka anemiaa ei olisikaan, voi keskushermostossa olla puute raudasta, mikä altistaa jalkaoireille ja -liikkeille (25). Sen vuoksi ferritiinipitoisuuden mittaaminen on tärkeää, ja jos se on alle 50 µg/l, kannattaa selvästi oireilevalle lapselle aloittaa rautalääkitys.

TAULUKKO 5. Levottomat jalat -oireyhtymän diagnostiset kriteerit (2).

Lapsen kuvaamat epämiellyttävät tai kivuliaat jalkatuntemukset

- Tuntemuksien vuoksi on tarve liikutella jalkoja
- Tuntemukset esiintyvät lähinnä levossa
- Oireet lievittyvät, kun jalkoja liikuttaa
- Oireet esiintyvät lähinnä illalla tai yöllä

Oireistoon ei liity muu unen häiriö, sairaus tai oiretta aiheuttava lääkitys

Vaivasta aiheutuu huolta, levotonta unta, nukahtamisvaikeutta tai muita subjektiivisia oireita

Aikuisten hoidossa käytetään myös dopamiiniaineenvaihduntaan vaikuttavia lääkeaineita, mutta niitä ei ole lasten osalta tutkittu eikä niitä voida lapsille suositella. Jalkojen hieronta voi auttaa, myös liikunta ja hyvä unenhuolto ovat tärkeitä (6). Vaikeissa tapauksissa hoito tapahtuu erikoissairaanhoidossa.

Hampaiden narskutusta esiintyy jopa 30 %:lla kuusivuotiaista lapsista (26). Se voi liittyä uniapneaan (Kati Hagström, henkilökohtainen tiedonanto), ja se on yleistä muun muassa Downin oireyhtymän yhteydessä. Narskutusta voi rikkoa unen rakennetta, kuluttaa hampaita ja aiheuttaa leukaniveloireita. Diagnoosi tehdään purentaään, hammastutkimuksen ja parentalihasoireiden perusteella, unitutkimusta ei yleensä tarvita. Hoitona käytetään purentakiskoa.

Levottoman unen oireisto (restless sleep disorder) on hiljattain lapsilla kuvattu unihäiriö, jonka esiintyvyys ei ole tiedossa. Oireiston runsaat, isot unenaikaiset liikkeet eivät selity muulla unihäiriöllä. Diagnoosiin tarvitaan lapsen kokemus tai esimerkiksi huoltajan havainto levottomasta unesta ja lisäksi päiväaikaisia oireita. Videounipolygrafiassa todetaan levoton uni ja liikkeet. Häiriön patofysiologia on epäselvä, mutta varastoraudan puutteen yhteydessä rautahoidon on todettu vähentävän oireita (26).

TAULUKOSSA 6 esitetään liikehäiriöiden diagnostiikkaa.

Uni-valvertymin häiriöt

Joskus ilta- tai aamutyypisyys on niin voimakasta, että se muuttuu uni-valvertymin häiriök-

TAULUKKO 6. Unenaikaisten liikkeiden diagnostiikka.

	Levottomat jalat	PLMD	Levottoman unen oireisto	REM-unen aikaiset säpsähdykset
Oire	Jalkavaiva	Voi olla jalkaoiretta	Levoton uni	Ei kliinistä haittaa
Diagnosi-menetelmä	Kliininen: anamneesi	Laaja unipolygrafia	Laaja unipolygrafia videolla	Kliininen
Diagnosi-kriteeri	Jalkavaiva ja muu oire (ks. TAULUKKO 5)	PLM-indeksi yli 5 ja muu oire	Ikä yli 6 v, vähintään 5 isoa liikettä tunnissa ja levoton uni	Normaali ilmiö
Liikkeet	Valveen aikana	Pieniä rytmisiä jalkaliikkeitä unessa	Vartalon tai raajojen isoja liikkeitä unessa	Nopeita pieniä säpsähdyksiä
Univaihe	Valve	NREM	NREM tai REM	REM

NREM = perusuni; PLMD = jaksoittainen raajaliikeoireyhtymä; REM = vilkeuni

si eli aiheuttaa päiväaikaisia oireita. Unirytm voi myös olla viivästyvä tai aikaistuva eli siirtyä jatkuvasti myöhäisemmäksi tai aikaisemmaksi. Unipäiväkirja paljastaa nukkuma-ajan muutokset usein hyvin. Uni-valverytmien häiriöiden ensisijainen hoito on säännölliseen unirythmiin pyrkiminen unenhuollon keinoin.

Viivästyneen unirythmin esiintyvyys on 1,1–4 % (27). Siihen liittyy aamuhäämisen vaikeutta, ja hoidoksi voidaan kokeilla aamun kirkasvalohoitoa. Pieni melatoniiniannos noin tuntia ennen nukkumaanmenoa voi toimia lisäapuna vaikeimmissa tapauksissa, kun unenhuolto on kunnossa. Mikäli ongelmana on unirythmin aikaistuminen, saattaa illan kirkasvalo hoito auttaa. Erotusdiagnoosissa on huomioitava unettomuushäiriöt ja haluttomuus käydä nukkumaan. Erikoissairaanhoidon tutkimuksia (esimerkiksi aktigrafia) tarvitaan, jos oireet eivät lievi tavanomaisin keinoin.

Lopuksi

Koska lasten elimelliset unihäiriöt ovat varsin yleisiä, tulee niitä osata epäillä jo perusterveydenhuollossa ja tarvittaessa lähettää lapsi jatkotutkimuksiin. Paikallisista käytännöistä riippuu, mille erikoisalalle potilas lähetetään. Osa unihäiriöistä on hoidettavissa perusterveydenhuollossa, mutta sitä varten tarvitaan lisää koulutusta, osaamista ja työkaluja perustasolle. Kun unipolygrafian saatavuus ja kustannukset lisäksi huomioidaan, tarvitaan innovatiivista laitetutkimusta, jotta hengityshäiriöiden ja liikehäiriöiden diagnosointi yksinkertaistuisi.

Sosiaali- ja terveysministeriö on antanut Tyksille velvoitteen kansallisesta unihäiriöiden diagnostiikan ja hoidon koordinaatiotyöstä, ja unihäiriöiden diagnostiikan ja hoidon järjestämiseksi on perustettu useampia valtakunnallisia alaryhmiä suunnittelemaan tätä työtä ja lisäämään tietämystä unihäiriöistä. Koordinaatioryhmä julkaisee verkossa myös tietoja ammattilaisille (28). ■

SARI-LEENA HIMANEN, fysiologian professori, kliinisen neurofysiologian erikoislääkäri

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto ja Kuvantamiskeskus, verisuonitoimenpiteet ja apteekkipalvelut, kliininen neurofysiologia, Tays, Pirkanmaan hyvinvointialue

ANJA KÄRKI, LT, kliinisen neurofysiologian erikoislääkäri

Kuvantamiskeskus, verisuonitoimenpiteet ja apteekkipalvelut, kliininen neurofysiologia, Tays, Pirkanmaan hyvinvointialue ja lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto

ANNA-LIISA SATOMAA, LT, kliinisen neurofysiologian erikoislääkäri

Kuvantamiskeskus, verisuonitoimenpiteet ja apteekkipalvelut, kliininen neurofysiologia, Tays, Pirkanmaan hyvinvointialue

MAIJA KATILA, LT, lastentautien erikoislääkäri

Lasten ja nuorten sairaalapalvelut, Tays, Pirkanmaan hyvinvointialue ja lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto

SAARA MARKKANEN, LT, korva-, nenä- ja kurkkutautien erikoislääkäri

Korva- ja suusairauksien vastuualue, Tays, Pirkanmaan hyvinvointialue

OUTI SAARENPÄÄ-HEIKKILÄ, dosentti, lastenneurologian yleislääkäri

Lasten ja nuorten sairaalapalvelut, Tays, Pirkanmaan hyvinvointialue ja lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA

Tuomas Mirtti

KIRJALLISUUTTA

1. Combs D, Goodwin JL, Quan SF, ym. Insomnia, health-related quality of life and health outcomes in children: a seven year longitudinal cohort. *Sci Rep* 2016;6:27921.
2. Sateia M, toim. International classification of sleep disorders. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine 2014.
3. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, ym. Recommended amount of sleep for pediatric populations: a consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2016;12:785–6.
4. Paavonen EJ, Saarenpää-Heikkilä O, Morales-Munoz I, ym. Normal sleep development in infants: findings from two large birth cohorts. *Sleep Med* 2020;69:145–54.
5. Mindell J, Owens J. Sleep hygiene: healthy sleep habits for children and adolescents. Kirjassa: A clinical guide to pediatric sleep. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2009.
6. McManama Aukerman M, Aukerman D, Bayard M, ym. Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2006;19:487–93.
7. Gipson K, Lu M, Kinane TB. Sleep-disordered breathing in children. *Pediatr Rev* 2019;40:3–13.
8. Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudeuwyns A, ym. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016;47:69–94.
9. Liukkonen K, Virkkula P, Aronen ET, ym. All snoring is not adenoids in young children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:879–84.
10. Bixler E, Vgontzas A, Lin H, ym. Sleep disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors. *Sleep* 2009;32:731–6.
11. Arens R, Marcus CL. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective. *Sleep* 2004;27:997–1019.
12. Hakim F, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obesity and altered sleep: a pathway to metabolic derangements in children? *Semin Pediatr Neurol* 2015;22:77–85.
13. Hagström K, Saarenpää-Heikkilä O, Himanen SL, ym. Neurobehavioral outcomes in school-aged children with primary snoring. *Arch Clin Neuropsychol* 2020;35:401–12.
14. Biggs SN, Nixon GM, Horne RSC. The conundrum of primary snoring in children: what are we missing in regards to cognitive and behavioural morbidity? *Sleep Med Rev* 2014;18:463–75.
15. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, ym. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2012;130:714–55.
16. Ylijoki M, Vieira P, Saarenpää-Heikkilä O. Unihäiriöinen lapsi. Kirjassa: Renko M, Niinikoski H, Palmu S, toim. Lastentaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2023, s. 561–5.
17. Gurbani N, Velhurst S, Tan C, ym. Sleep complaints and sleep architecture in children with idiopathic central sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2017;13:777–83.
18. Castelnuovo A, Lopez R, Proserpio P, ym. NREM sleep parasomnias as disorders of sleep-state dissociation. *Nat Rev Neurol* 2018;14:470–81.
19. Plazzi G, Clawges HM, Owens JA. Clinical characteristics and burden of illness in pediatric patients with narcolepsy. *Pediatr Neurol* 2018;85:21–32.
20. Carskadon MA, Acebo C, Richardson GS, ym. An approach to studying circadian rhythms of adolescent humans. *J Biol Rhythms* 1997;12:278–89.
21. Gwyther ARM, Walters AS, Hill CM. Rhythmic movement disorder in childhood: an integrative review. *Sleep Med Rev* 2017;35:62–75.
22. Picchietti MA, Picchietti DL. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in children and adolescents. *Semin Pediatr Neurol* 2008;15:91–9.
23. DelRosso LM, Mogavero MP, Ferri R. Restless sleep disorder, restless legs syndrome, and periodic limb movement disorder – sleep in motion! *Pediatr Pulmonol* 2022;57:1879–86.
24. Crabtree VM, Ivanenko A, O'Brien LM, ym. Periodic limb movement disorder of sleep in children. *J Sleep Res* 2003;12:73–81.
25. Niemi K, Tuisku K, Norrniivilä A, ym. Aivojen raudanpuute levottomat jalat -oireyhtymässä. *Suom Lääkäril* 2022; 77:389–92.
26. Petit D, Touchette E, Tremblay RE, ym. Dyssomnias and parasomnias in early childhood pediatrics 2007;119:1016–25.
27. Reynolds AM, Spaeth AM, Hale L, ym. Pediatric sleep: current knowledge, gaps, and opportunities for the future. *Sleep* 2023;11:46.
28. Tietoa ammatillisille Uni- ja hengityskeskuksesta. Tyks 2024. www.tyks.fi/tietoa-tyksista/tyksin-organisaatio/huippuosaamisyksikot/tyks-uni-ja-hengityskeskus/tietoa-ammattilaisille-uni-ja-hengityskeskuksesta.

SIDONNAISUDET

Sari-Leena Himanen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Nukute Oy), luottamustoimet (Suomen Kliinisen neurofysiologian yhdistyksen hallituksen puheenjohtaja, STM:n nimittämän kansallisen unihäiriöiden koordinaatioryhmän jäsen, Uniapnean Käypä hoito -työryhmän jäsen), muut sidonnaisuudet (Neurotest Tampere Oy, osakeomistus)

Anja Kärki: Ei sidonnaisuuksia

Anna-Liisa Satomaa: Ei sidonnaisuuksia

Maija Katila: Hankkeet (Kansallinen suositus lasten pitkäaikaisesta hengitystukihoidosta 2021, työryhmän jäsen)

Saara Markkanen: Ei sidonnaisuuksia

Outi Saarenpää-Heikkilä: Luottamustoimet (Suomen Lastenneurologisen Yhdistyksen hallituksen puheenjohtaja, Unilääketieteen erityispätevyystoimikunnan jäsen, STM:n nimittämän kansallisen unihäiriöiden koordinaatioryhmän jäsen, Unettomuuden Käypä hoito -työryhmän jäsen, Lastentautien Tutkimussäätiön apurahatoimikunnan jäsen)

Jan-Henry Stenberg, Ville Ritola, Anne Haikola, Eero-Matti Gummerus ja Karri Budde

Nettiterapiat syöpään sairastuneen tukena

Syöpään sairastuminen yleensä järkyttää ja mullistaa potilaan elämän. Syövän hoitamisessa pelkkä somatiikan huomioiminen ei riitä, vaan sairastumiskriisiin tarvitaan myös psykososiaalista tukea. Hyvä tuki auttaa potilasta sekä selviämään arjestaan että sitoutumaan sairauden hoitoon. Psykososiaalisen tuen saatavuus vaihtelee alueittain, ja tätä vajetta paikkaamaan HUS on kehittänyt sairastumiskriisiin liittyvän terapeutin tukeman digitaalisen hoito-ohjelman. Terapeutin tukemia digitaalisia hoito-ohjelmia on Suomessa kutsuttu nettiterapioiksi. Niillä on laajan tutkimusnäytön mukaan hyvä vaikuttavuus yleisiin mielenterveyden häiriöihin, ja kansainväliset tutkimukset puoltavat syöpään sairastuneille kohdennettuja nettiterapioita. HUS:n syöpään sairastuneen nettiterapia laajentaa terveydenhuollon palveluvalikoimaa ja tuo laaja-alaisemmin tarjolle psykologista tukea. Jatkossa hoidon tehoa arvioidaan ja hoitoa kehitetään.

Syöpäsairaudet voivat aiheuttaa moninaisia muutoksia niin kehossa kuin mielessäkin. Syöpä koettelee monia, ja tulevaisuudessa syöpien ennustetaan lisääntyvän (1). Syövän hoitaminen vaatii yhä enemmän resursseja terveydenhuollossa. Syöpäsairauksien yhteydessä usein ilmenevä hätä ja kuolemanpelko ilmentävät sitä, että keskittyminen pelkkään syövän somaattiseen hoitoon ei riitä. Potilaat tarvitsevat tukea uuteen elämäntilanteeseen sopeutumiseen ja hoitotoimiin sitoutumiseen. Tähän tarpeeseen voivat osaltaan vastata syöpäsairaille kohdennetut psykologiset nettiterapiat, joissa ammattilainen tukee potilasta ja auttaa tätä käsittelemään uutta elämäntilannetta.

Syöpään sairastuminen on kriisi

Psykologiset interventiot syöpään sairastuneille voivat vähentää sairastumisen, taudin ja hoidon kielteisiä seurauksia. Ne saattavat parantaa emotionaalista sopeutumista ja elämänlaatua sekä tukea immuunipuolustusta. Interventiot tukevat sopeutumista hankalaan tilanteeseen ja parantavat hoitoihin sitoutumista (2,3). Somaattisesti sairastuneiden psykososiaalisen hoidon tarpeen tunnistaminen ja hoidon saatavuus ovat näkemyksemme mukaan tervey-

denhuollossa aliresursoituja. Lisäksi vaikeisiin somaattisiin sairauksiin, kuten syöpiin, liittyy hankaluus käydä psykologisissa hoidoissa muiden hoitojen ohessa.

Nykyinen tukirakenne

Psykososiaalisen tuen järjestäminen syöpään sairastuneille on hyvinvointialueiden vastuulla. Tukirakenteet vaihtelevat paljon, ja sovittuja kansallisia käytäntöjä ei ole. Sairaaloissa on kuitenkin yleissairaala- tai konsultaatiopsykiatriset palvelut, jotka voivat vastata vakavimpiin sairastumiskriiseihin. Vain yksittäisillä hyvinvointialueilla on erillinen yksikkö psykososiaalisen tuen kohdennettua tarjoamista ja palveluohjausta varten. Esimerkiksi HUS:ssa on psykososiaalisen tuen yksikkö, jossa on mahdollisuus päästä psykologin tai seksuaalineuvojan tukea antavalle hoitajaksolle tai psykiatrin arvioon, jos kriisi muuttuu sairaustasoiseksi oireiluksi. Tukikontaktit järjestetään yleensä lyhytjaksoisesti 3–5 käyntikerran mittaisina. Tärkeä osa toimintaa on jatkohoitoon ohjaus tilanteissa, joissa intensiivisempi hoito on tarpeen.

Vaikka yksilökäynteihin perustuvat tukikäyntijaksot ovat tärkeä osa tukea antavaa hoitoa, ne ovat yksinään usein riittämättömiä

ja vaikeita järjestää suurelle potilasmäärälle. Pelkistä yksilökäynneistä muodostuva tuki on useimmiten porrastamatonta, altista ruuhkautumiselle ja heikosti saavutettavissa. Ryhmämuotoista tukitoimintaa taas järjestetään julkisessa terveydenhuollossa liian vähän, ja sitä koskee sama saavutettavuuden haaste. Varsinkin syöpähoitoihin liittyy usein haittavaikutuksia, joiden aikana aikataulutetut fyysisistä siirtymistä ja osallistumista vaativat tukihoidokäynnit voivat olla hankalia järjestää.

Vertaistuki- ja ryhmätoiminnassa korostuu arvokas kolmannen sektorin merkitys. Sekä alueelliset että sairauskohtaiset syöpäjärjestöt ovat jo pitkään tehneet arvokasta työtä ja julkaisseet sekä painettuja että digitaalisia oppaita sairastuneiden tueksi. Erilaiset neuvontapalvelut, kurssit, yksilötason työ ja vertaistukiryhmät tarjoavat parhaimmillaan kattavasti apua hyvinvoinnin tueksi. Näiden palvelujen saataavuus riippuu kuitenkin potilaan asuinpaikasta, kyvystä etsiä apua ja hakeutua itselleen sopivan tuen pariin, järjestöjen saamasta avustus- tai projektirahoituksesta sekä juuri sillä hetkellä järjestettävän toiminnan luonteesta. Näin tuki osuu osalle sairastuneista todella hyvin, kun taas osa ei löydä etsimäänsä tukea sitä tarvitseensa.

Kaikki syöpään sairastuneet eivät halua käydä terveydenhuollon tai järjestöjen toteuttamilla tapaamisilla. Osalle omatoiminen työskentely ja tiedonhaku sopivat parhaiten, ja toisaalta kaikilla ei ole mahdollisuutta osallistua lähi-toimintaan heikentyneen jaksamisensa vuoksi. Järjestöillä on tällaisiin tilanteisiin myös verkkokursseja. Julkinen terveydenhuolto ei kuitenkaan ole toistaiseksi tarjonnut kattavaa ajasta ja paikasta riippumatonta laadultaan vakioitua tukea syöpään sairastuneelle.

Hoitojen porrastus ja nettiterapiat

Valtaosa sairastuneista selviää omin ja läheistensä avuin. Lisäksi somaattisissa yksiköissä on kokemusta potilaiden ahdingon huomioimisesta. Psykososiaalisten palvelujen porrastuksen perusajatus on, että palvelut järjestetään jatkumoksi. Ensimmäisellä portaalla ovat matalan kynnyksen hoidot, ja mitä korkeammalle

TAULUKKO 1. Nettiterapian istuntokohtaiset pääteemat.

Istunto	Istunnon pääteema
1	Alkujärkytyksen käsittely (sisältää hoidon aloittamisen, etenemisen ja käytännön asiat)
2	Sairastumisen tuomat muutokset ja niiden käsittely
3	Sairastumiseen liittyvät tunteet ja ajatukset sekä niiden yhteys hyvinvointiin
4	Epävarmuuden sietäminen ja ahdistuksen laannuttamisen taidot, rentoutusharjoittelu
5	Läsnäolo, huolien hyväksyminen ja itsemöytätunto
6	Huolien haastaminen sekä meihin vaikuttavat uskomukset ja ajatusväristymät
7	Eväitä jatkoon: huolien kanssa pärjääminen tulevaisuudessa
Seuranta	Seurantaistunto, kertausta

portaalle edetään, sitä monimutkaisempiin ja yleensä erikoistuneempiin tilanteisiin hoito on tarkoitettu ja sitä intensiivisempää tarjottu hoito on. Ensisijaisesti tarjotaan sellaista näyttöön perustuvaa hoitoa, joka kuormittaa sekä avun saajaa että palvelujärjestelmää mahdollisimman vähän. Suurelle osalle apua tarvitsevista riittää nopeasti alkava lyhyt interventio, joka voi olla esimerkiksi digitalisoitu terapeutin tukema hoito, kuten nettiterapia. Tällöin resursseja riittää myös intensiivisempiä ja pidempiä hoitoja tarvitseville.

Nettiterapia on internet- tai mobiilivälitteinen, tietotekniikka-avusteinen, osittain automatisoitu, mutta ammattilaisen tukema terapia (**TAULUKKO 1**) (4,5). Suomessa sen on kehittänyt ja kansallisesti tuottaa HUS-yhtymän digitaalisten ja psykososiaalisten hoitojen linja. Hoitoon pääsee kenen tahansa lääkärin läheteellä mistä vain Suomesta ilman maksusitoumusta. Nettiterapia on toistaiseksi ollut potilaille ilmaista, ja lasku hoidosta ohjautuu potilaan hyvinvointialueelle. Hoidon kesto on noin 2–4 kuukautta. Vuositasolla nettiterapiaa käy noin 20 000 henkilöä (vuoden 2023 määrä).

Nettiterapia on matalan kynnyksen hoitoa, joka voidaan tyypillisesti aloittaa nopeasti tarpeen ilmetessä, jopa noin viikossa. Nettiterapiaa on tarjolla yleisimpiin mielenterveyden häiriöihin, esimerkiksi masennukseen, eri ahdistuneisuushäiriöihin, ADHD:hen, syömis-

Ydinasiat

- ▶ Syöpään sairastuneiden psykososiaalisen tuen saatavuus vaihtelee alueittain, ja valtakunnallisesti tuki on painottunut kolmannen sektorin toimintaan.
- ▶ Terapeutin tukemista nettiterapioista on kertynyt vakuuttavaa näyttöä niin yleisten mielenterveyden häiriöiden kuin syöpään sairastuneiden psykologisen tukemisenkin osalta.
- ▶ Nettiterapia laajentaa merkittävästi palveluvalikoimaa ja lisää hoitoja.
- ▶ HUS käynnisti alkuvuodesta 2024 syöpään sairastuneiden nettiterapian, jossa ammattilainen tukee potilaan osittain automatisoitua hoitoa ja etenemistä.

häiriöihin, käytös- ja hillitsemishäiriöihin sekä erilaisiin elämäntilanteisiin jäsenyviin häiriöihin. Nettiterapia sopii hyvin myös muiden hoitojen kanssa samanaikaiseksi lisähoidoksi.

Nettiterapia pohjautuu itsenäiseen työskentelyyn tietoturvalisessä oppimisympäristössä, jossa työskentelään hoidon kohteen mukaisia sisältöjä nettiterapeutin tuella. Hoidossa edetään istunto kerrallaan ja opitaan uusia toimintamalleja tietosisältöjen, videoiden ja harjoitteiden avulla.

Digiavusteinen tuki ja näytön taso

Vuodesta 2020 lähtien on julkaistu useampia meta-analyyssejä, jotka näyttäisivät viittaavan siihen, että digitaalisia tukihaittoja voidaan soveltaa menestyksekkäästi myös syöpään sairastavien hoidossa. Merkittävä osa maailmalla käytössä olevista syöpään sairastavien digitaalisista tukihaittoista on liikuntaan, painonhallintaan ja elintapoihin kohdistettuja, mutta psykologisia interventioitakin on saatavilla (6,7). Näistä suurin osa perustuu kognitiiviseen käyttäytymisterapiaan (KKT), ja tietoisuustaitoihin pohjautuvia tukihaittojakin löytyy (7–9).

Hoidot tähtäävät yleisimmin masennus- ja

ahdistusoireiden helpottamiseen. Osassa päätavoite on elämänlaadun parantaminen. Hoitoja on kohdennettu erityisesti rintasyöpään sairastuneille mutta myös laajemmin eri syöpätauteihin. Kohdennusta tehdään myös syövän hoitovaiheen ja levinneisyyden mukaan.

Nettiterapioiden tehokkuudesta on kertynyt vahvaa näyttöä yleisten mielenterveyshäiriöiden osalta jo vuodesta 2012 lähtien, ja nykytutkimuksen perusteella ne vaikuttavat vastaavan oiretehokkuudeltaan kasvokkaisia vastineitaan (10,11). Nettiterapiat on otettu mukaan muun muassa Depression, Ahdistuneisuushäiriöiden ja Pakko-oireisen häiriön Käypä hoito -suositukseen (12–14).

Syöpään sairastavien osalta vakuuttavin näyttö on kertynyt KKT-pohjaisista nettiterapioista, joita edeltää vahva näyttö KKT-pohjaisista yksilö- ja ryhmäterapiasta (15). Nettiterapiat ovat helpottaneet syöpään sairastuneiden ahdistusta, masennusta ja hätää sekä parantaneet heidän elämänlaatuaan (6,7,16–18). Verrattuna geneerisempiin hoitoihin KKT-pohjaiset interventiot ovat vaikuttaneet tehokkaammilta (17).

Tunnistimme kirjallisuudesta yhteensä 28 nettiterapian kaltaista ohjelmaa käyttänyttä tutkimusta, joissa oli yhteensä 5707 osallistujaa 15 maasta. Ammattilaisten tukemat hoidot, joita löysimme 12, kuvataan tarkemmin **TAULUKOSSA 2**.

Hoitojen ominaisuuksilla on myös huomattu olevan systemaattisia vaikutuksia niiden toimivuuteen. Ammattilaisen tuki on osoittautunut tärkeäksi komponentiksi digitaalisessa hoidossa, sillä se on parantanut hoitoihin sitoutumista ja tuloksellisuutta verrattuna täysin itsenäisesti tehtyihin hoitoihin (7,16,19). Tuki on yleisimmin viestiyhteydellä toteutettua kirjallista henkilökohtaista palautetta potilaan etenemisestä ja tallennetuista tehtävistä. Muista hoitojen ominaisuuksista parempiin tuloksiin on johtanut 6–12 viikon kesto (vaihteluväli 2–24 viikkoa) (1,7,16). Hoidot jakautuvat tyypillisesti istuntoihin, jotka ovat omaksuttavia asiakokonaisuuksia, hoitomodulleita, joiden määrää vertailtaessa viiden tai useamman moduulin määrä on osoittautunut suppeampia ohjelmia vaikuttavammaksi, kun vaihtelua on ollut kolmen ja kuudentoista hoitomodulin välillä (7).

TAULUKKO 2. Nettiterapian kaltaiset tasojen I–III syöpäpotilaille kohdennetut hoidot (27–39).

Ohjelma, maa (viite)	Kohderyhmä ja tukimuoto	Laajuus	Tulos	Vertailu
iCanADAPT Early Australia (27)	Useita syöpiä, aktiivinen hoito Puhelu ja sähköposti	16 vk, 8 moduulia	Vähensi masennus- ja ahdistusoireita, hätää ja taudin uusiutumisen pelkoa	Tavallinen hoito
Alankomaat (28)	Rintasyövän hoidosta 3 kk Kasvokkain kolmasti, sähköposti, puhelu tai videopuhelu	6 kk, 8 moduulia	Vähensi väsymystä ja hätää, paransi toimintakykyä ja elämänlaatua	Tavallinen hoito
Alankomaat (29)	Rintasyövän hoidosta 3 kk – 5 v Viesti viikoittain	9 vk, 6 moduulia	Vähensi unettomuutta	–
Alankomaat (30)	Rintasyövän hoidosta 6 kk – 5 v Kaksi puhelua	10 moduulia	Paransi kehonkuvaavaa ja seksuaalista toimintakykyä	Odotuslista
eMBCT Alankomaat (31)	Kaikki syövät, kaikki vaiheet Sähköpostiviesti viikoittain	8 vk ja moduulia, hiljainen päivä	MBCT vähensi hätää ja taudin uusiutumisen pelkoa yhtäläisesti kasvokkaisen version kanssa ja enemmän kuin tavallinen hoito	Tavallinen hoito tai MBCT kasvokkain
STREAM Saksa, Itävalta, Sveitsi (32)	Useita syöpiä, hoidon alusta < 3 kk Viesti viikoittain	8 vk, 8 moduulia	Paransi elämänlaatua ja vähensi hätää muttei masentuneisuutta	Tavallinen hoito
EVA-Online Alankomaat (33)	Rintasyöpä remissiossa, ≤ 50-vuotiaat, menopausin oireita Viesti viikoittain	6 vk, 6 moduulia	Vähensi oireiden häiritsevyyttä ja unen laatua	Tavallinen hoito
StressProffen Norja (34,35)	Useita syöpiä, hoidossa tai < 1 v hoidosta Kaksi puhelua, kasvokkainen esittely	10 moduulia	Tilanne stressin, masennusoireiden, väsymyksen ja elämänlaadun osalta parempi vielä vuoden kuluttua hoidosta	Tavallinen hoito
iCAN-DO Ruotsi (36)	Useita syöpiä, diagnoosista < 6 kk tai uusiutunut Viestiyhteys, moderoitu vertaisfoorum, tarvittaessa viesti viikoittain	Ensin 16 moduulin kirjasto käytössä 1 kk:n jälkeen, tarvittaessa myös 10 viikon nettiterapia 15 lisämoduulilla	Vähensi masennusoireita	Tavallinen hoito
FoRtitude Yhdysvallat (37)	Rintasyövän hoidosta 1–10 v Puolella puhelintuki enintään neljästi viikossa 15 min	4 vk	KKT-komponenteilla ei eroa terveysneuvontaan Puhelintuki lisäsi sitoutumista kaikissa ryhmissä	Yksi kolmesta KKT-komponentista vs terveysneuvonta Puhelintuella tai ilman
Yhdysvallat (38)	Useita syöpiä, vaiheet I–III, hoidossa tai ≤ 6 kk hoidosta Vertaisten virtuaalinen ilmoituslusta	10 moduulia	Masennus- ja ahdistusoireiden väheneminen	Terveysneuvontasovellus (Sham app)
Iso-Britannia (39)	Rintasyövän hoidon jälkeen, ei aikarajaa Viesti viikoittain	7 moduulia, 8 vk	Vähemmän masennus- ja ahdistusoireita vielä 2 kk hoidon jälkeen	Tavallinen hoito

MBCT = mindfulness-pohjainen kognitiivinen terapia, KKT = kognitiivinen käyttäytymisterapia

Tutkimus antaa myös viitteitä tehokkuuden rajoista ja aiheita jatkotutkimukselle. Nettiterapian kaltaisten ohjelmien tehokkuus vaikut-

taa heikentyvän levinnyttä tai parantumatonta syöpää sairastavilla, joille vertailuhoidot olivat yhtä tehokkaita (20).

Alustavasti voitaisiin päätellä, että nettiterapian kaltaiset tukihoidot kannattaneet aloittaa, kun hoidoilla on vielä selkeästi kuratiivinen tai ainakin pitkä jarruttava tavoite. Elämänsä loppua kohti kulkeville tarkoitettu tuki tulee räätälöidä tarkasti, ja siinä on omat erityispiirteensä. Suomessa tätä on toteutettu Sinua varten -hankkeen kautta, jossa palliatiivisiin keskuksiin on järjestetty tieto- ja taitopohjaista koulutusta.

Lasten, nuorten ja nuorten aikuisten osalta näytön taso on vaihtelevaa. Tutkimukset ovat pitkälti keskittyneet liikuntainterventioihin, ja vain muutamassa on ollut ammattilaisen tuki (21,22). Syövän uusiutumisen pelon vähentämisen osalta on näyttöä, että digitaaliset interventiot voivat olla yhtä tehokkaita kuin kasvokkaisetkin, mutta tulosten vaihtelevuuden takia päätelmää tulee pitää alustavana (23).

HUS:n syöpään sairastuneen nettiterapia

HUS on julkaissut vuonna 2024 syöpään sairastuneen nettiterapian (HUS SySa). Tämän katsauksen kirjoittajat ovat laatineet ohjelman sisällöt. Hoidon tarkoitus on tukea potilasta sairastumisen käsittelyssä ja uuteen elämäntilanteeseen sopeutumisessa. Hoito sopii tilanteisiin, joissa syöpätauti hoidetaan aktiivisesti. Palliatiivisiin tilanteisiin ja aggressiivisesti eteneviin sairauksiin hoito ei sovi. Hoitoon voidaan ohjata yli 16-vuotias, jolla on tarve ja motivaatio oman sairastumiskriisinsä käsitteilyyn. Lähetekriteerejä on kuvattu tarkemmin nettiterapiat.fi-sivustolla.

Nettiterapiassa on seitsemän istuntoa, jotka potilas käy omatoimisesti itselleen sopivassa tahdissa enimmillään 12 viikon aikana. Etenemistä tukee nettiterapeutti, jolta potilas voi pyytää palautetta, tukea ja kommentteja. Kun hoito alkaa, nettiterapeutti tukee potilaan aloittamista viestein ja tarvittaessa soitoin. Terapian edetessä nettiterapeutti seuraa potilaan etenemistä ja tuottaa ja ottaa niihin tarvittaessa kantaa ja neuvoa hankalissa tilanteissa. Potilas voi aina myös laittaa terapeutille kysymyksiä viestitoiminnon kautta. Reaaliaikaisia istuntoja ei terapeutin kanssa ole, vaan hoito perustuu

itsenäiseen etenemiseen ja tarvittavaan viestitukseen. Nettiterapeutit ovat sairastumisen käsittelyyn perehtyneitä terveydenhuollon ammattilaisia, useimmiten psykologeja mutta myös terapiakoulutettuja sairaanhoitajia. Hoitoon pääsee lääkärin läheteellä ilman maksusitoumusta, ja se on potilaalle maksutonta.

Nettiterapiassa potilas saa tietoa mielen reaktioista sairastumiskriisissä. Potilas tutustuu hoidossa muun muassa siihen, miten sairastumisen aiheuttama järkytys vaikuttaa mielen toimintaan, miten sairastuminen voi muuttaa elämän prioriteetteja ja miten hankalienkin ajatusten ja tunteiden käsittelyä voi harjoitella. Hoito pohjautuu KKT:hen sekä hyväksymis- ja omistautumisterapiaan (24,25). Sisällöt perustuvat ajatukseen siitä, että sairastumiseen liittyvä kuormitus ilmenee erilaisina tunteina, ajatuksina, käyttäytymisenä ja fyysisinä tuntemuksina. Nettiterapiassa potilas pääsee opettelemaan näiden yhteyksien tunnistamista sekä harjoittelemaan huolien hyväksymistä, epävarmuuden sietämistä, vaivaavien ajatusten käsittelyä ja nykyhetken keskittymistä. Vertaistukea käyttäjä saa videoitujen ryhmäkeskustelujen kautta, joissa syöpään sairastuneet keskustelevat kokemuksistaan.

Hoitoa tukeva nettiterapeutti seuraa hoidon etenemistä ja oireiden – sekä mielialaoireiden – että syöpään liittyvien henkisten vaikeuksien – muutoksia. Lisäksi syöpäsairauteen liittyvää psyykkistä ahdinkoa arvioidaan eri julkaistusta mittareista kootulla kymmenen kysymyksen kokoomakyselyllä PSYSO10, joka löytyy kaikille terveydenhuollon ammattilaisille avoimesta Mielenterveystalon ammattilaisten osion mittarit-kohdasta. Kyselyn ovat koostaneet psykologit Jan-Henry ja Johanna Stenberg professori Sauli Vuotin vetämässä Sitran rahoittamassa rintasyöpätutkimushankkeessa, joka pyrkii poistamaan kliinisiin lääketutkimuksiin ja potilaiden hoitoon liittyvää eriarvoisuutta (FinBCC). PSYSO10 sisältää kysymyksiä muun muassa keskittymiskyvystä ja toivottomuudesta. Kyselyn avulla voidaan laskea esimerkiksi masennus- ja ahdistuneisuusseula PHQ-4:n tulos. Syövän haittojen hyväksymistä koskevalla Acceptance of Illness Scale (AIS) -kyselyllä taas seurataan potilaan sopeutumisprosessia

sairastumiskriisistä kohti sairauden kanssa elämistä (26).

Lopuksi

HUS:n kehittämä ja kansallisesti tuottama syöpään sairastuneiden nettiterapia lisää merkittävästi syöpäpotilaiden psykologisen tukihoidon saatavuutta ja täydentää nykyistä sairas-

tumiskriisin tukivalikoimaa. Hoidon toimivuudesta aloitetaan tutkimus, ja hoitoa muokataan tarvittaessa kokemusten myötä. Tulevaisuudessa nettiterapian osana voisi olla esimerkiksi klinisen tarpeen mukaan täydentyviä lisäosia, kuten videovälitteisiä keskustelutapaamisia tai ilmenneisiin oireisiin kohdennettuja hoitomuotoja. ■

JAN-HENRY STENBERG, FT

Helsingin yliopisto ja HUS Aivokeskus, psykiatrian toimiala

VILLE RITOLA, PsM

Helsingin yliopisto ja HUS Aivokeskus, psykiatrian toimiala

ANNE HAIKOLA, PsM

Helsingin yliopisto ja HUS Aivokeskus, psykiatrian toimiala

EERO-MATTI GUMMERUS, PsM

Helsingin yliopisto ja HUS Aivokeskus, psykiatrian toimiala

KARRI BUDDÉ, PsM

Helsingin yliopisto ja HUS Aivokeskus, psykiatrian toimiala

VASTUUTOIMITTAJA

Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET

Jan-Henry Stenberg: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Biogen, Brightlife, Bristol Myers Squibb Oy, Ferring Oy, H. Lundbeck Ab, Professio Oy, Sanofi Oy)

Ville Ritola: Apuraha (HUS), Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Oulun yliopisto)

Anne Haikola: Ei sidonnaisuuksia

Eero-Matti Gummerus: Ei sidonnaisuuksia

Karri Budde: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, ym. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–49.
2. Andersen BL. Biobehavioral outcomes following psychological interventions for cancer patients. *J Consult Clin Psychol* 2002;70:590–610.
3. Meyer TJ, Mark MM. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments. *Health Psychol* 1995;14:101–8.
4. Ritola V, Lipsanen JO, Pihlaja S, ym. Internet-delivered cognitive behavioral therapy for generalized anxiety disorder in nationwide routine care: effectiveness study. *J Med Internet Res*, julkaistu verkossa 24.3.2022. DOI:10.2196/29384.
5. Stenberg JH, Ritola V, Joffe G, ym. Effectiveness of mobile-delivered, therapist-assisted cognitive behavioral therapy for insomnia in nationwide routine clinical care in Finland. *J Clin Sleep Med* 2022;18:2643–51.
6. Bunevicene I, Mekary RA, Smith TR, ym. Can mHealth interventions improve quality of life of cancer patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;157:103123.
7. Liu T, Xu J, Cheng H, ym. Effects of internet-based cognitive behavioral therapy on anxiety and depression symptoms in cancer patients: a meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2022;79:135–45.
8. Fan M, Wang Y, Zheng L, ym. Effectiveness of online mindfulness-based interventions for cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2023;53:1068–76.
9. Matis J, Svetlak M, Slezackova A, ym. Mindfulness-based programs for patients with cancer via eHealth and mobile health: systematic review and synthesis of quantitative research. *J Med Internet Res* 2020;22:e20709. DOI:10.2196/20709.
10. Hedman E, Ljótsson B, Lindefors N. Cognitive behavior therapy via the Internet: a systematic review of applications, clinical efficacy and cost-effectiveness. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2012;12:745–64.
11. Hedman-Lagerlöf E, Carlbring P, Svärdman F, ym. Therapist-supported Internet-based cognitive behaviour therapy yields similar effects as face-to-face therapy for psychiatric and somatic disorders: an updated systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2023;22:305–14.
12. Depressio. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2023 [päivitetty 29.5.2024]. www.kaypahoito.fi/
13. Pakko-oireinen häiriö. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2023 [päivitetty 24.1.2023]. www.kaypahoito.fi
14. Ahdistuneisuushäiriöt. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Psykiatriyhdistys ry:n ja Suomen Nuorisopsykiatrisen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalaisen Lääkäriseura Duodecim 2019. www.kaypahoito.fi
15. Zhang T, Wakefield CE, Ren Z, ym. Effects of digital psychological interventions on physical symptoms in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2023;84:47–59.
16. Yu S, Liu Y, Cao M, ym. Effectiveness of internet-based cognitive behavioral therapy for patients with cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Nurs, julkaistu verkossa 8.8.2023*. DOI:10.1097/NCC.0000000000001274.
17. Qin M, Chen B, Sun S, ym. Effect of mobile phone app-based interventions on quality of life and psychological symptoms among adult cancer survivors: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Med Internet Res* 2022;24:e39799. DOI:10.2196/39799.
18. Gyawali B, Bowman M, Sharpe I, ym. A systematic review of eHealth technologies for breast cancer supportive care. *Cancer Treat Rev* 2023;114:102519.
19. Akdemir A, Smith AB, Wu VS, ym. Guided versus non-guided digital psychological interventions for cancer patients: a systematic review and meta-analysis of engagement and efficacy. *Psychooncology* 2024;33:e6290.
20. Kamalumpundi V, Saeidzadeh S, Chi NC, ym. The efficacy of web or mobile-based interventions to alleviate emotional symptoms in people with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2022;30:3029–42.

21. Chandeying N, Thongseiratch T. Online interventions to improve mental health of pediatric, adolescent, and young adult cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry* 2021; 12:784615.
22. Cheng L, Duan M, Mao X, ym. The effect of digital health technologies on managing symptoms across pediatric cancer continuum: a systematic review. *Int J Nurs Sci* 2020;8:22–9.
23. Kang N, Yu ES. Is digital intervention for fear of cancer recurrence beneficial to cancer patients?: a systematic review and meta-analysis. *Psychooncology* 2023; 32:1348–58.
24. A-Tjak JGL, Davis ML, Morina N, ym. A meta-analysis of the efficacy of acceptance and commitment therapy for clinically relevant mental and physical health problems. *Psychother Psychosom* 2015;84:30–6.
25. Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJJ, ym. The efficacy of cognitive behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Cognit Ther Res* 2012;36:427–40.
26. Chabowski M, Polański J, Jankowska-Polanska B, ym. The acceptance of illness, the intensity of pain and the quality of life in patients with lung cancer. *J Thorac Dis* 2017;9:2952–8.
27. Murphy M, Newby J, Butow P, ym. Randomised controlled trial of internet-delivered cognitive behaviour therapy for clinical depression and/or anxiety in cancer survivors (iCanADAPT Early). *Psychooncology* 2020;29:76–85.
28. Abrahams HJG, Gielissen MFM, Donders RRT, ym. The efficacy of internet-based cognitive behavioral therapy for severely fatigued survivors of breast cancer compared with care as usual: a randomized controlled trial. *Cancer* 2017;123:3825–34.
29. Dozeman E, Verdonck-de Leeuw IM, Savard J, ym. Guided web-based intervention for insomnia targeting breast cancer patients: feasibility and effect. *Internet Interventions* 2017;9:1–6.
30. Hummel SB, van Lankveld JJDM, Oldenburg HSA, ym. Efficacy of internet-based cognitive behavioral therapy in improving sexual functioning of breast cancer survivors: results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2017;35:1328–40.
31. Compen F, Bisseling E, Schellekens M, ym. Face-to-face and internet-based mindfulness-based cognitive therapy compared with treatment as usual in reducing psychological distress in patients with cancer: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2413–21.
32. Urech C, Grossert A, Alder J, ym. Web-based stress management for newly diagnosed patients with cancer (STREAM): a randomized, wait-list controlled intervention study. *J Clin Oncol* 2018;36:780–8.
33. Atema V, van Leeuwen M, Kieffer JM, ym. Efficacy of internet-based cognitive behavioral therapy for treatment-induced menopausal symptoms in breast cancer survivors: results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2019;37:809–22.
34. Børøsund E, Ehlers SL, Varsi C, ym. Results from a randomized controlled trial testing StressProffen; an application-based stress-management intervention for cancer survivors. *Cancer Med* 2020;9:3775–85.
35. Børøsund E, Ehlers SL, Clark MM, ym. Digital stress management in cancer: testing StressProffen in a 12-month randomized controlled trial. *Cancer* 2022;128:1503–12.
36. Hauffman A, Alfnsson S, Bill-Axelsson A, ym. Cocreated internet-based stepped care for individuals with cancer and concurrent symptoms of anxiety and depression: results from the U-CARE AdultCan randomized controlled trial. *Psychooncology* 2020;29:2012–8.
37. Wagner LI, Tooze JA, Hall DL, ym. Targeted eHealth intervention to reduce breast cancer survivors' fear of recurrence: results from the ForTitude Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2021;113:1495–505.
38. Zion SR, Taub CJ, Heathcote LC, ym. Effects of a cognitive behavioral digital therapeutic on anxiety and depression symptoms in patients with cancer: a randomized controlled trial. *JCO Oncol Pract* 2023;19:1179–89.
39. Akkol-Solakoglu S, Hevey D. Internet-delivered cognitive behavioural therapy for depression and anxiety in breast cancer survivors: results from a randomised controlled trial. *Psychooncology* 2023;32:446–56.

Sanni Söderlund, Marianna Viukari, Helena Leijon, Veera Ahtiainen,
Kristiina Aittomäki ja Camilla Schalin-Jäntti

Perinnölliset feokromosytooma- paraganglioomaoireyhtymät

Feokromosytoomat ja paraganglioomat (PPGL) ovat harvinaisia neuroendokriinisia kasvaimia, joiden taustalta löytyy usein perinnöllinen alttius. Noin 40 %:lla potilaista voidaan todeta ituradan patogeeninen variantti kasvaimille altistavassa geenissä. Mikäli variantti todetaan, pitkäaikainen seuranta on aiheellista leikkaushoidon jälkeen taudin uusiutumiskisken vuoksi. Potilaat ohjataan perinnöllisyysneuvontaan. Potilaiden ja heidän patogeenista varianttia kantavien oireettomien sukulaistensa seuranta suunnitellaan yksilöllisesti. PPGL-kasvaimen taustalla oleva geeni ja sen variantti vaikuttavat taudin kliiniseen kuvaan kuten kasvainten lukumäärään, sijaintiin, hormonaaliseen aktiivisuuteen ja metastasointiriskiä. Geenin ja siihen liittyvän patogeneesin perusteella kasvaimet voidaan luokitella pseudohypoksiseen ryhmään, kinaasisignaalintiryhmään ja Wnt-signaalintiryhmään. Levinneen taudin hoito voidaan tulevaisuudessa räätälöidä yhä tarkemmin kysymyksessä olevan geneettisen taustan mukaan.

Feokromosytoomat ja paraganglioomat (PPGL) ovat harvinaisia neuroendokriinisia kasvaimia, joista osa voi erittää katekoliamiineja ja siten aiheuttaa sydän- ja verenkierokomplikaatioita. Paraganglioomat saavat alkunsa sympaattisista paraganglioista, joita on esimerkiksi retroperitoneumissa sekä vatsa- ja rintaontelon alueella, tai parasympaattisista paraganglioista, joita on ensisijaisesti pään ja kaulan alueella. Feokromosytoomaksi kutsutaan sympaattista paraganglioomaa, joka saa alkunsa lisämunuaisen ytimen kromaffinisoluista. PPGL:n vuosittaiseksi ilmaantuvuudeksi on arvioitu 0,4–9,5 uutta tapausta miljoonaa henkilöä kohti (1).

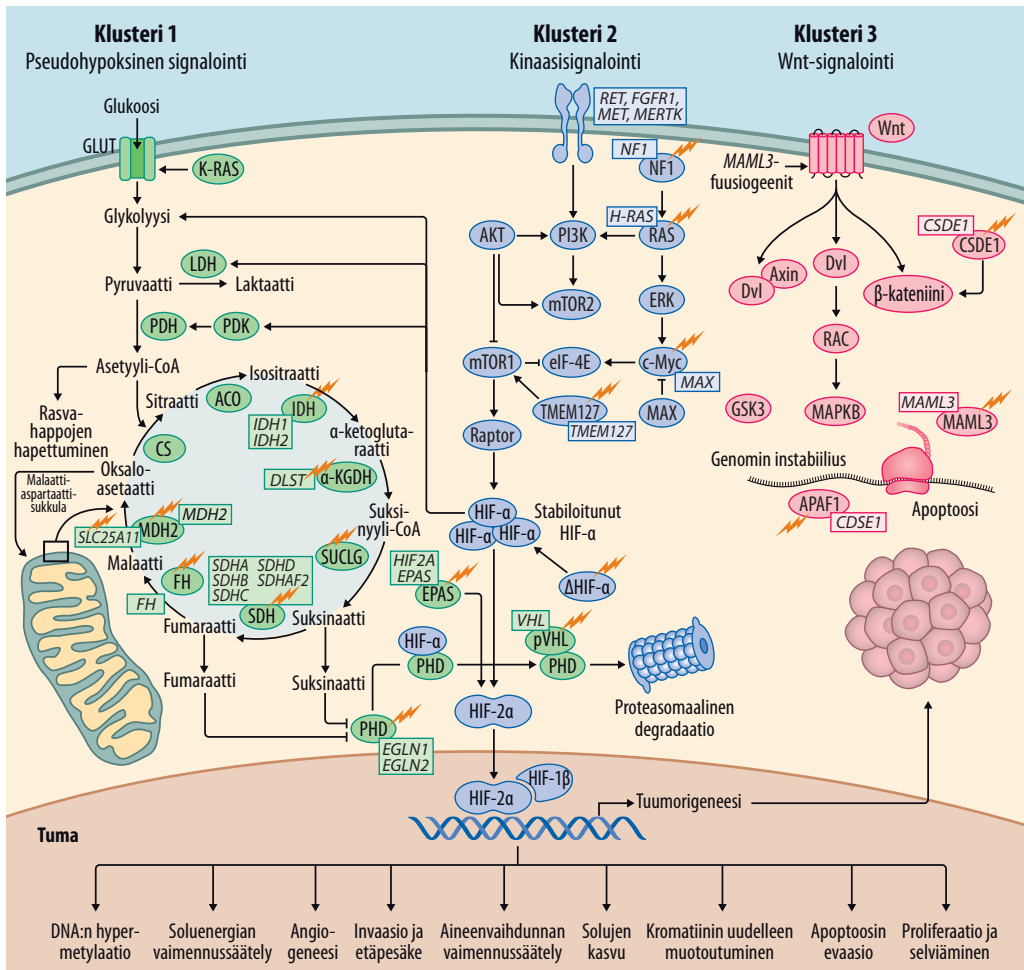
Geenimuutosten merkitys kasvaimen synnissä

PPGL-kasvainryhmään liittyy vahva geneettinen tausta: nykyään noin 40 %:ssa tapauksista voidaan todeta ituradassa patogeeninen variantti jossain tunnetussa PPGL-oireyhtymälle altistavassa geenissä (2–4). PPGL:n geneettinen tausta on monimuotoinen: kasvaimen syn-

nyn ajurina voi toimia ituradan patogeeninen variantti, somaattinen patogeeninen variantti tai geenifusio. Vähintään 20 PPGL:ään liittyvää alttiusgeeniä, 20 ajurigeeniä ja 12 geneettistä oireyhtymää on tunnistettu. Hyvin tunnettujen ajurigeenien lisäksi tunnetaan useita taudinkuvaa muokkaavia geenejä.

Kasvaimen geneettinen tausta vaikuttaa kliiniseen kuvaan, kuten kasvainten lukumäärään, sijaintiin, hormonaaliseen aktiivisuuteen sekä kasvainten kykyyn lähettää etäpesäkkeitä (4,5). Kasvaimet voidaan jakaa samankaltaisen patogeneesin ja biologian perusteella kolmeen ryhmään eli klusteriin, jotka ovat pseudohypoksinen ryhmä, kinaasisignaalintiryhmä ja Wnt-signaalintiryhmä (**KUVA 1**) (5).

Pseudohypoksisen ryhmän kasvainten kehittämisessä keskeistä on patologinen hypoksinen vaste, jossa hypoksian indusoima tekijä (HIF) stabiloituu hapekkaissa olosuhteissa ja HIF:n kohdegenit aktivoituvat, mikä altistaa kasvaimen synnylle (6). Pseudohypoksinen ryhmä voidaan jakaa kahteen alaryhmään, joista toisessa patogeeninen variantti esiintyy sitruunahappokiertoon liittyvässä geenissä ja



KUVA 1. Feokromosytoomien ja paragangliomien geneettinen tausta ja signaalireitit. Geenit on ryhmitelty kolmeen ryhmään eli klusteriin. Klusterin 1 PPGL:t, pseudohypoksiaryhmä, sisältää patogeenisia variantteja muun muassa geneeissä *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*, *FH*, *VHL* ja *EPAS1*. Klusterin 2 PPGL:t, kinaasisignaloitiryhmä, sisältää patogeenisia variantteja geneeissä *RET*, *NF1*, *TMEM127*, *MAX* ja *H-RAS*. Klusteri 3, Wnt-signaloitiryhmä, sisältää patogeenisia variantteja geenissä *CSDE1* ja *UBTF-MAML3*-geenifuusion.

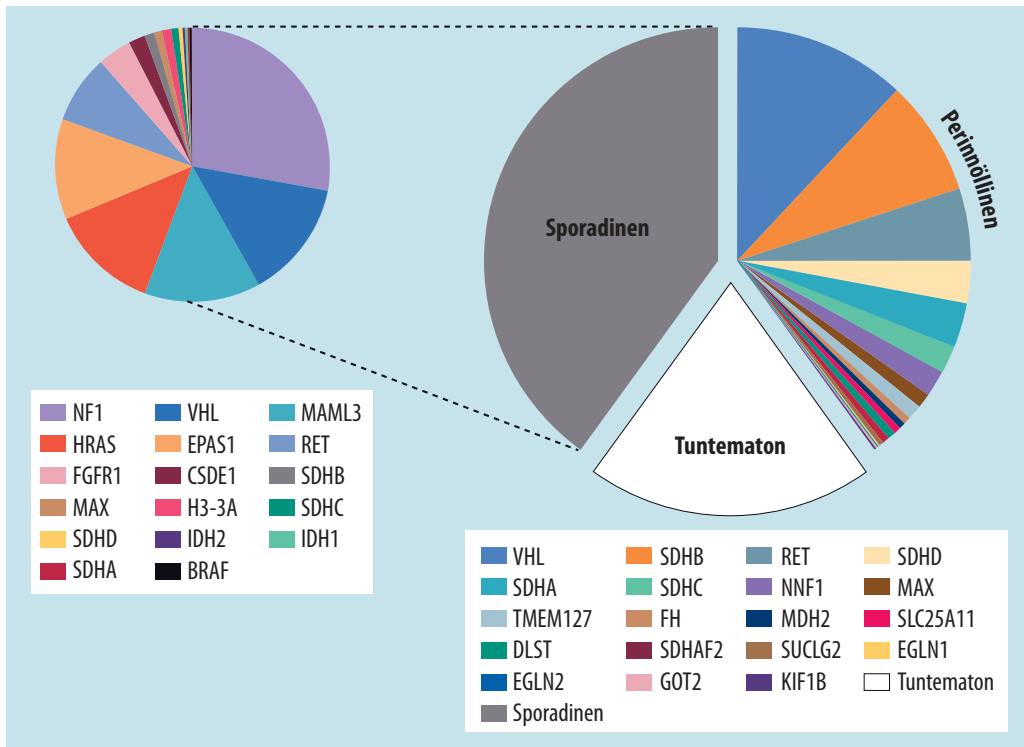
toisessa hypoksiasignaaliireittiin liittyvässä geenissä (2,7,8).

Sitruunahappokierron mitokondriaalisessa suksinyylidehydrogenaasientsyymikompleksissa (SDH), jolla on alayksiköt *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* sekä kokoamistekijä *SDHAF2*, saattaa esiintyä ituradan patogeenisia variantteja ja harvoin myös somaattisia patogeenisia variantteja (KUVA 1). PPGL on liitetty myös patogeeneisiin variantteihin sitruunahappokierron entsyymeissä *FH* (fumaraattihydrataasi), *MDH2* (malaattidehydrogenaasi) ja *IDH* (isositraattidehydrogenaasi). Sitruunahappokiertoon liittyvissä PPGL:issä esiintyy pseu-

dohypoksisen transkriptioprofiilin ja angiogeneesisignoinnin lisäksi usein laajaa DNA:n hypermetylaatiota.

Pseudohypoksisen ryhmän toisen, hypoksiasignaaliireittiin liittyvän alaryhmän taustalla ovat *VHL*:ään (von Hippel–Lindau) ja *EPAS1*:een (endothelial PAS domain containing protein 1, tunnetaan myös nimellä *HIF2α*) liittyvät somaattiset ja ituradan patogeeniset variantit. Mutatoitunut *VHL*-geeni ei tuota toimivaa *VHL*-proteiinia, jonka puuttuessa *HIF* ei hajoa normaalisti vaan stabiloituu, mikä aiheuttaa pseudohypoksisen vasteen (7,9).

Kinaasisignaloitiryhmään sisältyvät pato-



KUVA 2. Patogeenisten varianttien jakautuminen PPGL-alttiusgeeneissä. PPGL-potilaista 40 %:lla on patogeeninen variantti ituradassa. PPGL:istä 30 % on sporadisia ja sisältää somaattisia patogeenisia variantteja, ja 30 %:lla potilaista ei ole patogeenista varianttia missään tunnetussa geenissä.

geeniset variantit aiheuttavat onkogeenisten kinaasisignaalireittien, kuten RAS/RAF/ERK:n ja P13Kinase/AKT/mTOR:n aktivoitumisen. Tavallisin perinnöllinen kasvaintautioireyhtymä tässä ryhmässä on MEN2 (tyypin 2 multipeli endokriininen neoplasia), jossa *RET*-esisyöpägeenissä (*RET*) on aktivoiva patogeeninen variantti. Myös *NF1*:n (neurofibromiini 1), *MAX*:n (*MYC*-geeniin liittyvä tekijä X), *TMEM127*:n (transmembraaniproteiini 127) ja *KIF1B*:n (kinesiiniperheen jäsen 1 B) patogeeniset variantit sisältyvät tähän ryhmään (2,7,9). Onkogeenisten kinaasisignaalireittien aktivoituminen edistää solujen jakaantumista, eloonjäämistä ja kasvua ja voi johtaa PPGL:n kehittymiseen (7).

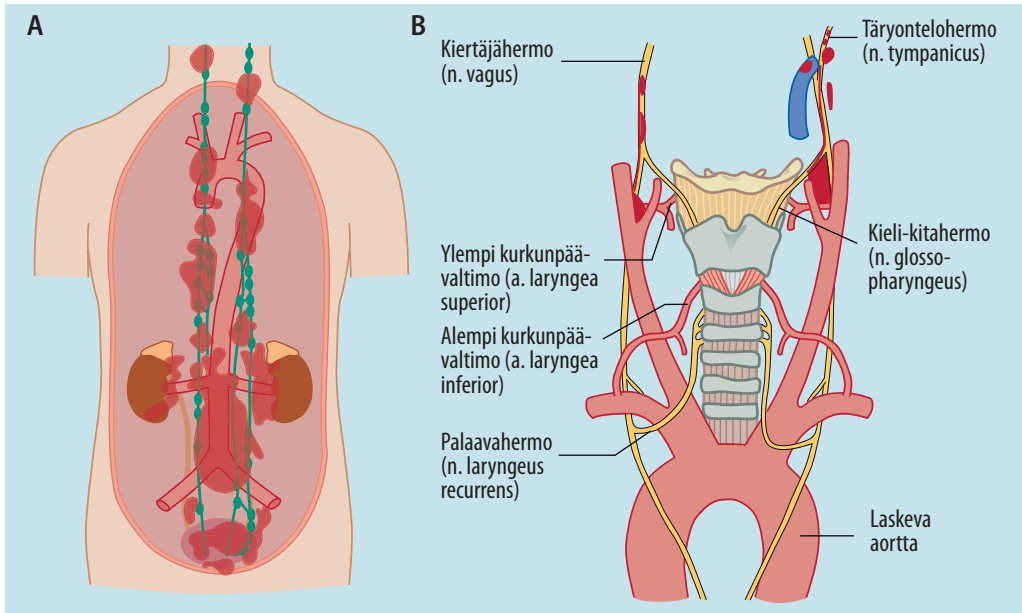
Wnt-signalointiryhmä sisältää ainoastaan somaattisia patogeenisia variantteja ja sporadista PPGL:ää. Ryhmään kuuluvat *CSDE1*-geenin (cold shock domain containing E1) patogeeniset variantit ja geenifuusio *UBTF* (upstream binding transcription factor)- *MAML3* (mas-

termind-like transcription coactivator 3), jotka johtavat Wnt- ja Hedgehog-signalireittien aktivoitumiseen (2,10). *UBTF-MAML3*-geenifuusio on yhdistetty suurentuneeseen etäpesäkkeiden riskiin.

Somaattisia patogeenisia variantteja on tunnistettu samoissa geeneissä, jotka aiheuttavat ituradassa periytyvän PPGL-kasvainoireyhtymän, esimerkiksi *RET*, *NF1*, *MAX*, *VHL* ja *EPAS1* (KUVA 2).

Oireet ja diagnostiikka

PPGL:n klassiseen kohtaukselliseen oireistoon kuuluvat päänsärky, hikoilu, takykardia ja verenpaineen kohoaminen. Diagnostiikka perustuu katekoliamiinien ylimääräisen erityksen osoittamiseen sekä kasvaimen anatomiseen paikantamiseen kuvantamalla (3). Feokromosytoomat ja muut sympaattisista ganglioista lähtöisin olevat kasvaimet ovat tyypillisesti hormonaalisesti aktiivisia, parasympaattisista ganglioista lähtö-



KUVA 3. Paragangliomat ovat lähtöisin sympaattisista tai parasympaattisista paraganglioista. Feokromosytoomaksi kutsutaan sympaattista paragangliomaa, joka saa alkunsa lisämunuaisen ytimen kromaffinisoluista. Feokromosytoomat ja muut sympaattisista ganglioista alkunsa saavat kasvaimet (A) ovat usein hormonaalisesti aktiivisia, kun taas parasympaattisista ganglioista lähtöisin olevat pään ja kallonpohjan kasvaimet (B) ovat usein hormonaalisesti toimimattomia.

sin olevat pään ja kallonpohjan kasvaimet sen sijaan pääosin toimimattomia (**KUVA 3**).

Etiologiset selvittelyt käynnistyvät nykyään usein myös kuvantamistutkimuksissa todetuista kasvainmuutoksista tai multippeleista kasvaimista, joiden radiologiset piirteet antavat aiheen epäillä PPGL:ää. Hoito on lähtökohtaisesti aina leikkaushoito, ellei siitä potilaan kokonaistilanteen vuoksi luovuta. Jos jo lähtötilanteessa todetaan metastasoinut tauti, radikaali leikkaushoito ei yleensä ole mahdollinen (**POTILASTAPAU 1**).

Ennen hormonaalisesti aktiivisten PPGL:ien leikkaushoitoa tarvitaan 7–14 vuorokauden pituinen alfasalpaushoito leikkauksenaikaisten hemodynaamisten ongelmien ehkäisemiseksi (3,11). Feokromosytooman diagnostiikkaa ja hoitoa on käsitelty tarkemmin viimeaikaisissa kotimaisissa katsausartikkeleissa (11,12).

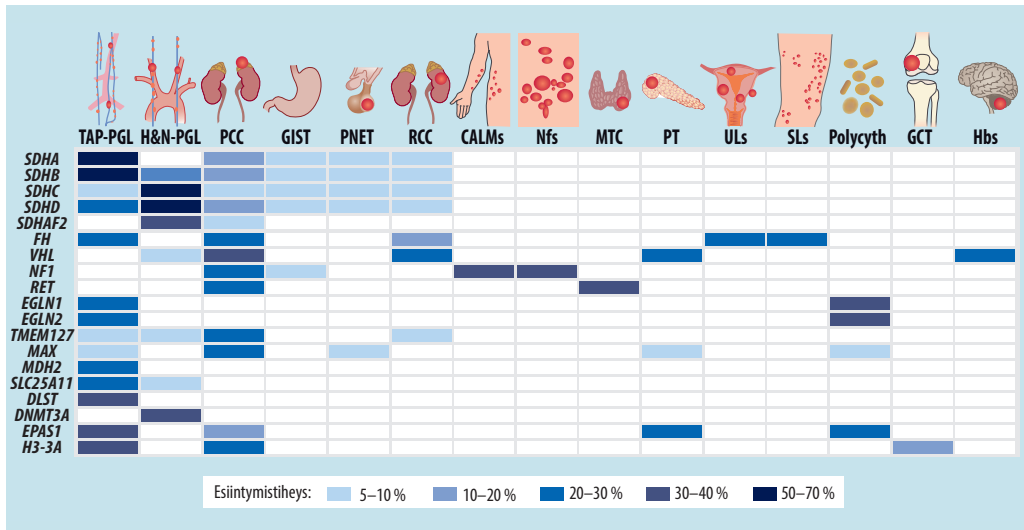
Ituradan patogeenisen variantin selvittämisen lisäksi nykyään suositellaan myös kasvainkudoksen molekyylogeneettistä karakterisointia, joka levinneen taudin yhteydessä voi mahdollistaa yksilöllisesti räätälöidyn systeemihoidon (4,13,14). Tutkimus ei kuitenkaan toistaiseksi ole kliinisessä käytössä.

PPGL-kasvaimiin liittyvät oireyhtymät perinnöllisyyslääkärin näkökulmasta

Perinnöllisyyslääkärin kliinisessä työssä PPGL-kasvaimille altistavat oireyhtymät voidaan jakaa kolmeen ryhmään. Ensimmäiseen liittyy monielinoireisto ja merkittävä kasvainriski muissakin kudoksissa kuin autonomisessa hermostossa (**KUVA 4**). Näitä oireyhtymiä ovat MEN2, VHL ja NF1. MEN2- ja tyypin 2 VHL-oireyhtymissä PPGL kehittyy noin 50 %:lle potilaista. Neurofibromatoosin yhteydessä alle 5 % sairastuu PPGL:ään. VHL-oireyhtymässä PPGL voi kehittyä varhain ja olla ensimmäinen VHL:n monista oireista (**POTILASTAPAU 2**) (15).

Toisen ryhmän muodostavat varsinaiset paraganglioomaoireyhtymät 1–5, joihin tosin harvinaisesti liittyy muutamia muita kasvaimia, kuten munuaissyöpä tai ruuansulatuskanavan stroomakasvain (GIST) (**KUVA 4** ja **TAULUKKO**). Näiden oireyhtymien taustalla ovat *SDHx*-geenit.

Kolmantena on ryhmä viimeisimpiä tunnistettuja PPGL-geenejä. Näiden osalta ei voida



KUVA 4. Feokromosytooma-paraganglioomakasvaimille altistavat kasvainalttuisoireyhtymät ovat geneettiseltä taustaltaan hyvin erilaisia. Kyseisen patogeenisen variantin mukaan oireyhtymään voi liittyä riski muidenkin elinten kasvaimiin.

CALMs = maitokahviläiskät; GCT = luuston jättisolukasvain; GIST = ruuansulatuskanavan stroomakasvain; Hbs = hemangioblastooma; H&N PGL = pään ja kaulan paragangliooma; MTC = medullaarinen kilpirauhassyöpä; Nfs = neurofibroomat; PCC = feokromosytooma; PNET = pituitaarinen neuroendokriininen kasvain, Polycyth = polysyttemia; PT = haimakasvain; RCC = kirkassolulinen munuaissyöpä; SLs = ihon leiomyoomat; TAP-PGL = thorax-abdominaalialueen paragangliooma; ULS = kohdun leiomyoomat

varmasti tietää, onko patogeneisiin variantteihin liittyvä kasvainkirjo vielä tullut kuvatuksi kokonaisuudessaan vai liittyykö niihin toistaiseksi tunnistamattomia kasvainalttiuksia.

Kaikki nämä oireyhtymät ovat vallitsevasti periytyviä. Geneettiset tutkimukset ovat siksi tarpeellisia paitsi potilaiden itsensä myös heidän lähisukulaistensa ja erityisesti lasten, joilla on 50 %:n riski sairastua, tilanteen selvittämiseksi. Perheessä tunnistetun patogeenisen variantin tutkimusta suositellaan ensimmäisen asteen sukulaisille. *SDHD*- ja *SDHAF2*-varianttien yhteydessä laajempi sukulaisten tutkimus voi olla tarpeen, koska näihin geeneihin saattaa kohdistua maternaalinen leimautuminen (imprinting), jolloin geenivariantti aiheuttaa sairauden vain isältä periytyessään (16).

Sairauden riskiä arvioitaessa on huomioitava PPGL-geenien variantteihin liittyvä vajaa penetranssi ja oireyhtymien erilaiset alatyypit. Kun PPGL:n tai sen riskin aiheuttavan variantin kantajuus todetaan nuorella aikuisella, on perinnöllisyysneuvonnassa yleensä tarpeen pohtia myös perheen perustamisen vaihtoehtoja.

Geneettisen etiologian selvittämistä suositellaan nykyisin kaikille PPGL-potilaille (17). Iäkkäämpienkin, 70–90-vuotiaiden joukosta noin 20 % on ituratavariantin kantajia, mikä on peruste myös heidän geneettisille tutkimuksilleen ainakin, jos heillä on jälkeläisiä tai suvussa on tiedossa muita PPGL-tapauksia. Sukuhistorian selvittäminen on tärkeää, mutta negatiivinen selvitystulos ei sulje pois perinnöllisen PPGL:n mahdollisuutta oireyhtymiin liittyvän vajaan penetranssin ja uuden, de novo -muutoksen mahdollisuuden vuoksi.

Bilateraalinen PPGL johtuu käytännössä aina perinnöllisestä alttiudesta, sillä ituramuutos todetaan jopa 96 %:lla potilaista. Yli puolella taustalla on *RET*-variantti, ja kolmasosalla *VHL*-muutos (3). Näiden potilaiden osalta tulee aina pohtia sekä potilaan että ensimmäisten asteen sukulaisen seuranta, vaikka ituramuutosta ei löydetäisikään.

Potilaiden ja heidän patogeenista varianttia kantavien sukulaisensa ennuste on parantunut geneettisen seulonnan myötä. Asianmukaisen seurannan ansiosta kasvaimet löytyvät varhaisessa vaiheessa, eikä hoito pääse viivästymään.

TAULUKKO. Feokromosytoomia ja paragangliomia (PPGL) aiheuttavat patogeeniset variantit ja niihin liittyvät oireyhtymät (3–4,8,33–34).

Geeni	Oireyhtymä	Periytymistapa	Tavallisin PPGL-tyyppi	Penetranssi	PPGL:n metatasoitumisriski	Muut kasvaimet
<i>SDHA</i>	Paraganglioma-oireyhtymä 5	Autosomaalinen dominantti	Paraganglioma	10 %	30–66 %	Kirkassoluinen munuaissyöpä, GIST
<i>SDHB</i>	Paraganglioma-oireyhtymä 4	Autosomaalinen dominantti	Paraganglioma	30 %	35–75 %	Kirkassoluinen munuaissyöpä, GIST
<i>SDHC</i>	Paraganglioma-oireyhtymä 3	Autosomaalinen dominantti	Pään ja kaulan paraganglioma	8 %	Ei tietoa tai pieni	GIST
<i>SDHD</i>	Paraganglioma-oireyhtymä 1	Autosomaalinen dominantti, maternaalinen leimautuminen	Pään ja kaulan paraganglioma	86 %	15–29 %	Kirkassoluinen munuaissyöpä, GIST
<i>SDHAF2</i>	Paraganglioma-oireyhtymä 2	Autosomaalinen dominantti, maternaalinen leimautuminen	Pään ja kaulan paraganglioma	Tuntematon	Ei tietoa	–
<i>VHL</i>	Tyyppin 2 von Hippel–Lindaun oireyhtymä	Autosomaalinen dominantti	Feokromosytooma	20 %	5–8 %	Keskushermoston ja retinan heman-gioblastoomat, kirkassoluinen munuaissyöpä, haiman NET
<i>RET</i>	MEN2 (tyypin 2 multipple endokriininen neoplasia) -oireyhtymä	Autosomaalinen dominantti	Feokromosytooma	50 %	< 5 %	Medullaarinen kilpirauhassyöpä, primaarinen hyperparatyreoosi
<i>NF1</i>	Tyyppin 1 neurofibromatoosi	Autosomaalinen dominantti	Feokromosytooma	0,1–5,7 %	2–12 %	Neurofibroomat, pahanlaatuiset hermotuppi kasvaimet, rintasyöpä
<i>MAX</i>	Ei nimeä	Autosomaalinen dominantti	Feokromosytooma	Tuntematon	Noin 10 %	Munuaiskasvaimet, useita endokriinisiä kasvaimia raportoitu
<i>TMEM127</i>	Ei nimeä	Autosomaalinen dominantti	Feokromosytooma	Tuntematon, epätäydellinen	< 5 %	–
<i>FH</i>	Leiomyomatoosi ja kirkassoluinen munuaissyöpä -oireyhtymä (HLRCC)	Autosomaalinen dominantti	Harvinaisia	Tuntematon	Ei tietoa	Leiomyoomat ja leiomyosarkoomat, kirkassoluinen munuaissyöpä

GIST = ruuansulatuskanavan stroomakasvain; NET = neuroendokriininen kasvain

Geneettisen tiedon merkitys seurannan suunnittelemisen kannalta

Ituradan mahdollinen patogeeninen variantti selvitetään rinnakkaissekvensointimenetelmään (NGS) perustuvan geenipaneelitutkimuksen avulla. Kliinikon tulee tietää, mitä geneejä geenipaneeli sisältää, sillä ne vaihtelevat eri

laboratorioissa. Esimerkki nykyisistä PPGL-geenipaneeliin sisältyvistä geeneistä esitetään **TAULUKOSSA**. Geneettisen tiedon lisääntyessä geenipaneeleita muokataan sisältämään uusia geneejä, ja yksittäisille potilaille tulee harkita täydentäviä tutkimuksia, jos geneettinen etiologia on jäänyt avoimeksi. Yhteistyö genetiikan laboratorion kanssa on tärkeää.

Potilaan seuranta suunnitellaan mahdolli-

sen geenivariantin tyyppin mukaan, ja seuranta räätälöidään aina yksilöllisesti (18,19). Laaja-alaisten kasvainalttiusoireyhtymien kokonais-seurannan vastuu voi olla joko yhdellä erikoisalalla tai monien erikoisalojen yhteistyönä, kuten esimerkiksi VHL-oireyhtymän osalta. Lisäksi tulee huomioida eurooppalaisten osaa- misverkostojen (Endo-ERN ja ERN Genturis) suositukset ja mahdollisuus kansainvälisten asiantuntijoiden konsultaatioon vaativien kliinisten kysymysten kohdalla (20,21).

Jos potilaalta on leikattu PPGL ja altistava patogeeninen variantti löytyy (TAULUKKO; yleisimmät patogeeniset variantit ovat SDHB ja VHL), käytännössä elinikäinen seuranta on tarpeen. Somatostatiinireseptorien positroniemissiotomografia-tietokonetomografialla (SSTR-PET-TT) voidaan selvittää, onko leikkaus ollut radikaali vai löytyykö muualta PPGL-kasvaimia. Seuranta räätälöidään yksilöllisesti potilaan iän, penetranssin ja mahdollisten jo todettujen kasvainmuutosten perusteella. Esimerkiksi SDHD-patogeenisen variantin penetranssi on suuri (TAULUKKO), ja aggressiivisesti käyttäytyviä kasvaimia voidaan todeta sekä nuorilla että iäkkäämmillä (22).

Kuvantamistutkimusväliä pyritään dynaamisesti pidentämään, mikäli kasvainmuutoksia ei ilmene. Magneettikuvaus soveltuu nuorten VHL- ja MEN2-potilaiden lisämunaisten sekä pään ja kaulan alueen PPGL-kasvain- seurantaan SSTR-PET-TT:n lisäksi. Iäkkäämpiä tutkittaessa voidaan hyödyntää vartalon TT:tä (SDHA, -B ja -D, harkinnan mukaan vHL).

Oireettomien patogeenisen variantin kantajien seuranta

Oireettomien patogeenisen variantin kantajien seuranta järjestetään taustalla oleva patogeeninen variantti huomioiden (8,16,23,24). Seurannan suunnittelussa huomioidaan muun muassa kantajan ikä, missä iässä sukulaisen manifestaatio on todettu ja taustalla olevan patogeenisen variantin penetranssi. Seerumin metanefriini- ja normetanefriinipitoisuuden (S-MetNor) määrittäminen sopii biokemialliseksi seulontatutkimukseksi, ellei kysymyksessä ole hormonaalisesti mykkä, tyyppillisimmin pään ja

Ydinasiat

- ▶ Feokromosytoomien ja paraganglioomien (PPGL) taustalta löytyy usein kasvaimille altistava ituradan patogeeninen variantti.
- ▶ Geenitutkimukset ovat tarpeen kaikille potilaille, joilla todetaan feokromosytooma tai paragangliooma.
- ▶ Todettu patogeeninen variantti ohjaa potilaan seuranta- ja hoitoa.
- ▶ Lisääntynyt tieto PPGL:n molekyyli-geeneistä taustasta ja siihen perustuva luokittelu kolmeen patogeneettiseen ryhmään luo mahdollisuuksia levinneen kasvaimen yksilöllisesti kohdennettaville onkologisille hoidoille.

kaulan parasympaattisista ganglioista lähtenyt kasvain (KUVA 3). SSTR-PET-TT on ensisijainen koko kehon seulontatutkimus. Seurannassa käytetään lisäksi edellä esitetyn mukaisesti magneettikuvausta ja iäkkäämpien osalta myös vartalon TT:tä. Oireettomien patogeenisen variantin kantajien seuranta suunnitellaan yksilöllisesti. Kuvantamisseuranta tapahtuu 3–5 vuoden välein, ja seurannan päättämistä voidaan harkita noin 75–80 vuoden iässä.

Levinneen PPGL:n hoito

Etäpesäkkeet ovat osoitus PPGL:n pahanlaatuisuudesta. Metastasoitinta voidaan osoittaa kuvantamistutkimuksilla, jotka osaltaan myös ohjaavat hoidon valintaa (25). Pahanlaatuisen taudin hoidon tavoitteena on etenemisen hidastaminen ja oireiden lievittäminen.

Vaihtoehtoisia lähestymistapoja ovat seuranta ja oireiden hoito, paikallisesti kohdennettavat hoidot ja toimenpiteet, kuten debulking-kirurgia tai ulkoinen sädehoito, radioaktiiviset lääkehoidot ja solunsalpaajahoidot. Täsmälääkehoidona klusterin 2 kasvaimien hoidossa voidaan käyttää tyrosiinikinaasin estäjiä (TKI-lääkkeet), ja lisäksi voi olla mahdollista ottaa potilas kliiniseen lääketutkimukseen

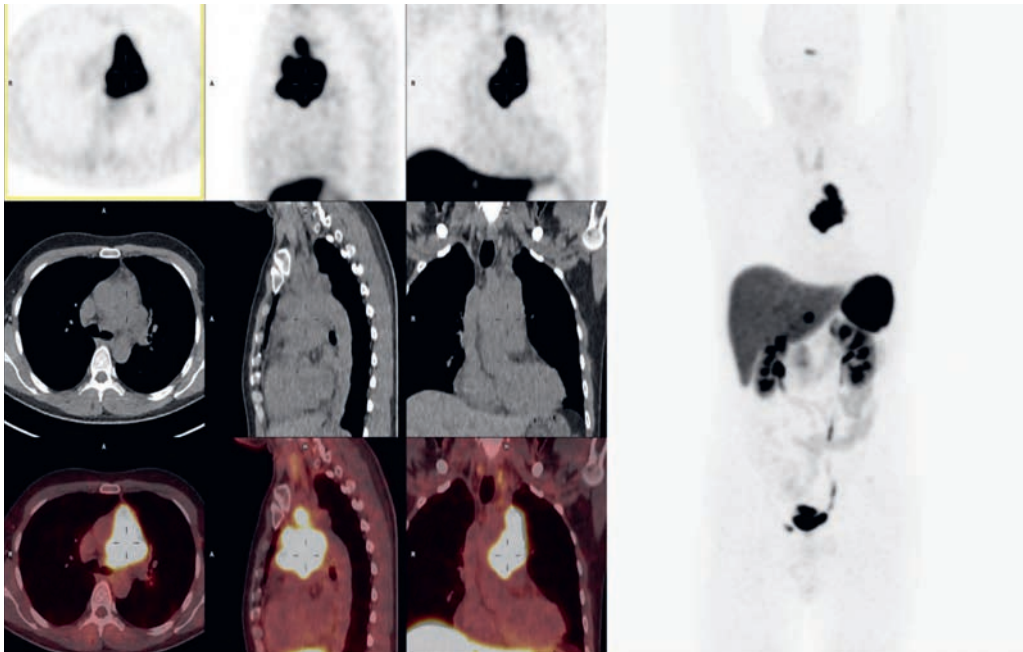
(3,8,12,26–29). Potilaskohtaisen hoitopäätöksen käsittelyä moniammatillisessa kasvainryhmässä suositellaan, sillä hoidon suunnittelussa on huomioitava kasvaimen molekyylogeeniset ominaisuudet, kasvutaipumus ja potilaan kliininen tilanne, joilla voi olla merkitystä valitun hoidon odotettavissa olevaan vasteeseen (8). Lisäksi PPGL:n harvinaisuuden vuoksi näyttö kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista puuttuu tai perustuu takautuviin pienten potilassarjojen tuloksiin käytössä olevien hoitovaihtoehtojen osalta.

Voimakasoireisen ja nopeasti etenevän levinneen taudin yhteydessä kasvaimen hallintaan pyritään tyypillisesti ensivaiheessa systeemisillä lääkehoidoilla, kuten solunsalpaajahoidoilla ja niiden yhdistelmillä tai TKI-lääkkeillä. Radioaktiiviset lääkehoidot, kuten $[^{177}\text{Lu}]$ -lutetium-oktreotaattihoito tai $[^{131}\text{I}]$ -MIBG, soveltuvat parhaiten hitaasti etenevien ja pienemmän kasvaintilavuuden tautien yhteyteen, jopa toistettuina hoitosarjoina. SSTR-PET-TT osoittaa taudin laajuutta, kudoksen merkkiainekertymää ja soveltuvuutta $[^{177}\text{Lu}]$ -lutetium-oktreotaattihoitoon. Kromaffiinkudoksen ja adrenergisen kudoksen kuvantamiseen voidaan

käyttää myös $[^{123}\text{I}]$ jodi-123-isotoopilla leimatua MIBG-tutkimusainetta (metajodibent-syyliguanidiini), joka osoittaa sekä paikallisen että etäpesäkkeitä lähettäneen PPGL:n, ja sen avulla voidaan seuloa potilaita, jotka hyötyvät ^{131}I -MIBG:n käytöstä hoidossa (30–32). Kun $[^{177}\text{Lu}]$ -lutetium-oktreotaattihoitoon suotuisampi haittavaikutusprofiili ja hoidon toteutus sekä $[^{131}\text{I}]$ -MIBG-hoitoon liittyvät riskit ja haittavaikutukset, kuten hypertensiivinen kriisi ja luuydintoksisuus on huomioitu, $[^{131}\text{I}]$ -MIBG-hoidosta on pitkälti luovuttu.

Potilastapaukset

POTILAS 1. Aiemmin terve, yli 30-vuotias tupakoinmaton mies otettiin sisätautiosastolle tutkimuksiin pitkittyneen epäselvän kuumeilun ja yskän vuoksi. Todettiin lievähköä leukosytoosia ($9,5 \times 10^9/l$), ja CRP-pitoisuus oli suurentunut (137 mg/l). Sydänkeuhkokuivassa ei todettu selvää poikkeavaa. Vartalon TT:ssä nähtiin välikarsinan yläosassa 7,8 cm:n kokoinen kiinteä, epätarkkarajainen kasvainmassa ja sydänpussissa nestettä. Erotusdiagnostisina vaihto-



KUVA 5. Potilaan 1 SSTR-PET-TT:ssä välikarsinan kasvainmassassa todettiin voimakas merkkiaineenotto. Selvä kertymä havaittiin myös 12. rintanikamassa ja hennempi oikeassa yläramuksessa.

ehtoina pidettiin muun muassa lymfoomaa ja tuberkuloosia. Luustossa havaittiin etäpesäkkeiksi sopivat skleroottiset muutokset Th12-nikamassa, lantiossa ja vasemmassa reisiluussa.

Välikarsinan kasvaimesta otettiin paksuneulanäyte, jonka histologinen löydös sopi yllättäen paraganglioomaan. Sittenmitatut seerumin metanefriini-, normetanefriini- ja MTA-arvot olivat viitealueella eli kasvain oli biokemiallisesti toimimaton. SSTR-PET-TT:ssä todettiin selvät kertymät välikarsinassa ja 12. rintanikamassa sekä hennempi oikeassa yläramuksessa (**KUVA 5**).

Välikarsinan paraganglioomaa resekoitiin sternotomiateitse mahdollisimman paljon (debulking-leikkaus). Patologin tutkimuksessa kasvaimen MIB-1-proliferaatioindeksi oli 5–7 % ja immunohistokemiallinen SDHB-värjäys jäi negatiiviseksi, mikä viittasi SDH-ryhmän geenin patogeeneeseen varianttiin. Leikkauksen jälkeisessä TT:ssä kasvainta oli jäljellä henkitorven ja aortankaaren alapuolella. Taudin etenemisen jarruttamiseksi annettiin neljästi Lu-177-oktreetaattihoito aktiivisuudella 7,4 GBq (**KUVA 6**). Luustoetäpesäkkeiden hoidoksi annettiin tsolendronaatti-infuusio.

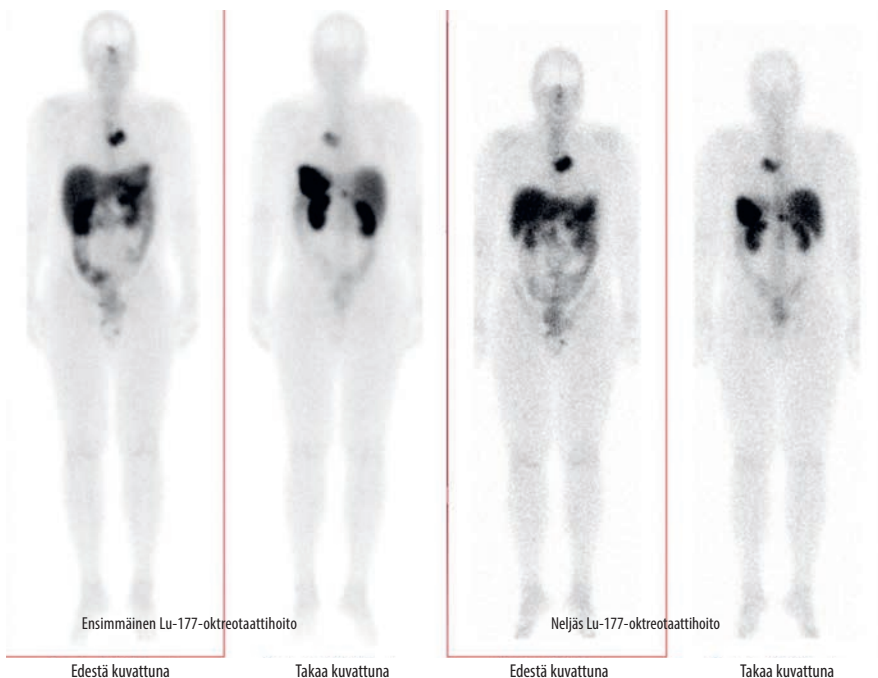
Perinnöllisyyslääketieteellisissä tutkimuksissa todettiin *SDHA*-geenin deleetio (seq[GRCh37] del(5) (p.15.33), chr5:g.140326_240652del), joka katsottiin

todennäköisesti tautia aiheuttavaksi, koska kyseisen geenin ja taudin välillä on osoitettu yhteys, variantti on harvinainen verrokkiaineistoissa ja tyypiltään kookas deleetio. Potilaan lähisukulaisilla ei ollut tiedossa paragangliomia tai feokromosytoomia. Heille suositeltiin kohdennettua geenitestausta.

Kahden vuoden seurannassa radioisotoppihoidon jälkeen välikarsinan kasvainmassassa ja oikean yläramuksen etäpesäkkeessä havaittiin TT:ssä vähäistä kasvua. Potilas voi hyvin, ja taudin osalta edetään toistaiseksi seurantalinjalla.

POTILAS 2. Vanhemmat toivat 11-vuotiaan lapsensa tutkimuksiin pari päivää kestäneen lämpöilyn, väsymyksen ja vatsakivun vuoksi. Hikisen potilaan syke oli jopa 200 lyöntiä minuutissa, kuumetta mitattiin 38 °C ja verenpaine oli 161/122 mmHg. Vatsan palpaatiossa tuntui vasemmalla resistenssi ja maksan seudussa täyteläisyyttä.

Laboratoriotutkimuksissa todettiin pienentynyt hemoglobiinipitoisuus (84 g/l) ja suuri CRP-pitoisuus (320 mg/l). Vatsan kaikukuvauksessa havaittiin molempien munuaisten yläpoolien vieressä 6 cm:n ja 5 cm:n kokoiset massat, jotka magneetikuvauksen perusteella sopivat nekroottisiksi, lisämunuaislähtöisiksi kasvaimiksi. Kaikukuvauksessa havaittiin sydänlihaksen hypertrofiaa. Seerumin metanefriini-



KUVA 6. Potilaan 1 kasvaimen osittaisen poiston jälkeen hänelle annettiin lutetium-177-oktreetaattihoito neljästi. Oktreetaatti vie beetasäteilylähteen Lu-177:n kasvainkudokseen.

määrittäviä ei ollut tuohon aikaan saatavilla, joten tutkimukset tehtiin virtsasta. U-Normet oli selvästi suurentunut (147 µmol/l; viiteväli 1–10 µmol/l) ja U-Metnef taas pieni (0,2 µmol/l, viiteväli 1–10 µmol/l).

SSTR-PET-TT:ssä lisämunuaiskasvainten reunaosat keräsivät merkkiainetta. Haimassa nähtiin kolme poikkeavaa kertymäpesäkettä, ja vatsan magneettikuvausta jälkikäteen tarkasteltaessa havaittiin niitä vastaavat kasvainmaiset muutokset.

Alfasalpausten jälkeen molemmat lisämunuaiset poistettiin ja haimakasvaimesta otettiin kudospäyte. Pysyvät lisämunuaisihormonien korvaushoidot aloitettiin hydrokortisonilla ja fludrokortisonilla. Potilaan vointi koheni nopeasti ja verenpaine laski normaalille iänmukaiselle tasolle. Metanefriiniarvot normalisoituivat ja hypertrofia suljettiin sydänlihaksesta.

Patologin tutkimuksessa lisämunuaiskasvaimien osalta diagnoosiksi varmistui bilateraalinen feokromosytooma, jossa MIB-1-proliferaatioindeksi oli paikoin yli 5 %, p53-värjäyksessä oli korostumista ja todettiin niukka verisuoni-invaasio. Haiman muutos todettiin erilliseksi graduksen 2 neuroendokriiniseksi kasvaimeksi, jonka MIB-1-proliferaatioindeksi oli 5–10 %.

Perinnöllisyyslääketieteen tutkimuksissa todettiin *VHL*-geenin patogeeninen variantti (c.245G>T). Vanhemmilla vastaavaa ei todettu, eli kysymyksessä oli de novo -variantti. Diagnoosiksi asetettiin von Hippel–Lindaun oireyhtymä.

Potilas käy säännöllisessä seurannassa endokrinologian, neurokirurgian ja silmätautien poliklinikoissa. Feokromosytooma ei kahdeksan vuoden seurannassa ole uusiutunut. Haimakasvaimien kasvun vuoksi tehtiin haimaresektio, jonka jälkeen uusia haimamuutoksia ei ole ilmaantunut. Muita oireyhtymän manifestaatioita ei ole toistaiseksi todettu.

SIDONNAISUODET

- Sanni Söderlund:** Luottamustoimet (Tyypin 2 Diabetes, Käypä hoito -päivystysryhmän jäsen; Suomen ateroskleroosiyhdistys ry:n hallituksen jäsen; European Atherosclerosis Society (EAS) kongressitoimikunnan jäsen ja varapuheenjohtaja sekä EAS kongressin tieteellisen ohjelmatoimikunnan jäsen; Diabetesliiton Diabeteksen hoidon kehittäminen -asiantuntijaryhmä), muut sidonnaisuudet (Amgen, Novo Nordisk: osallistuminen kliiniseen lääketutkimukseen).
- Marianna Viukari:** Luento-/asiantuntijapalkkio (Medtronic), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Medtronic)
- Helena Leijon:** Luento-/asiantuntijapalkkio (Labquality)
- Veera Ahtiainen:** Apuraha (Suomen Onkologiyhdistys ry, tutkimusapuraha Helsingin yliopisto, matka-apuraha HUS Syöpäkeskus, tutkimusapuraha), muut sidonnaisuudet (Bayer Oy, MSD: kliininen lääketutkimus)

Lopuksi

Onkologiset hoidot ja odotukset uusista kliinisistä lääketutkimuksista nojaavat yksilöllisesti räätelöityihin ja kohdennettuihin yhdistelmähoitoihin, koska PPGL:ään liittyvistä perinnöllisistä oireyhtymistä ja niiden patogeenisista varianteista tiedetään jo runsaasti. Toiveissa on, että tulevaisuudessa hoito pystytään entistä paremmin kohdentamaan sen mukaan, mihin koltimesta patogeneettisestä ryhmästä PPGL kuuluu. Tyrosiinikinaasin estäjät ovatkin jo käytössä klusteriin 2 kuuluvan levinneen PPGL:n hoidossa. HIF2:n estäjä belsutifaania tutkitaan klusteriin 1 kuuluvan levinneen PPGL:n hoidossa (12). ■

SANNI SÖDERLUND, LT, dosentti, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri

Endokrinologia, HUS, Vatsakeskus, Meilahden sairaala ja Helsingin yliopisto, ENDO-ERN (European Reference Network on Rare Endocrine Conditions)

MARIANNA VIUKARI, LL, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri

Endokrinologia, HUS, Vatsakeskus, Meilahden sairaala ja Helsingin yliopisto, ENDO-ERN (European Reference Network on Rare Endocrine Conditions)

HELENA LEIJON, LT, patologian erikoislääkäri ja kliininen opettaja

Patologia, HUSLAB Meilahti ja Helsingin yliopisto

VEERA AHTIAINEN, LL, erikoislääkäri

Syöpätaudit, HUS Syöpäkeskus ja Helsingin yliopisto

KRISTIINA AITTO MÄKI, emeritaprofessori, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri

Helsingin yliopisto

CAMILLA SCHALIN-JÄNTTI, dosentti, ylilääkäri

Endokrinologia, HUS, Vatsakeskus, Meilahden sairaala ja Helsingin yliopisto, ENDO-ERN (European Reference Network on Rare Endocrine Conditions)

Kristiina Aittomäki: Luottamustoimet (Valtakunnallisen lääketieteellisen tutkimuseettisen toimikunnan (Tukija) erillinen lääketieteellisen tutkimuksen eettisen arvioinnin muutoksenhakujaosto (muutoksenhakujaosto) jäsen)

Camilla Schalin-Jäntti: Luento-/asiantuntijapalkkio (Ipsen Nordic, Recordati Rare Dis), luottamustoimet (HUS Harvinaissairauksien (HAKE) johtoryhmän jäsen, EndoERN_FIN consortiumin vetäjä (aikuisendokrinologia), Endo-ERN Steering Committee jäsen, Education&Training WP Co-chair, ECE 2022 POC member)

KIRJALLISUUTTA

1. Al Subhi AR, Boyle V, Elston MS. Systematic review: incidence of pheochromocytoma and paraganglioma over 70 years. *J Endocr Soc* 2022;6:bvac105.
2. Crona J, Taieb D, Pacak K. New perspectives on pheochromocytoma and paraganglioma: toward a molecular classification. *Endocr Rev* 2017;38:489–515.
3. Neumann HPH, Young WF Jr, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med* 2019;381:552–65.
4. Cascón A, Calsina B, Monteagudo M, ym. Genetic bases of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Mol Endocrinol* 2023;70:e220167.
5. Jhawar S, Arakawa Y, Kumar S, ym. New Insights on the genetics of pheochromocytoma and paraganglioma and its clinical implications. *Cancers (Basel)* 2022;14:594.
6. Jochmanova I, Zelinka T, Widimský J, ym. HIF signaling pathway in pheochromocytoma and other neuroendocrine tumors. *Physiol Res* 2014;63(Suppl 2):S251–62.
7. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, ym. Updates on the genetics and the clinical impacts on pheochromocytoma and paraganglioma in the new era. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;100:190–208.
8. Nörling S, Bechmann N, Taieb D, ym. Personalized management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Rev* 2022;43:199–239.
9. Tischler AS, de Krijger RR, Gill A. Tumours of the adrenal medulla and extra-adrenal paraganglia. Kirjassa: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, toim. WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs. 4th edition. Geneva: WHO 2017, s. 179–95.
10. Fishbein L, Leshchiner I, Walter V, ym. Comprehensive molecular characterization of pheochromocytoma and paraganglioma. *Cancer Cell* 2017;31:181–93.
11. Jokiniitty A, Huttunen T, Metso S. Hormonaalisesti aktiivisen lisämunuaiskasvaimen diagnostiikka ja perioperatiivinen hoito. *Duodecim* 2022;138:485–92.
12. Immonen H, Soinio M. Feokromosytooma – harvinainen ja yllätyksellinen lisämunuaiskasvain. *Suom Lääkäril* 2019; 74:2928–34.
13. Zethoven M, Martelotto L, Pattison A, ym. Single-nuclei and bulk-tissue gene-expression analysis of pheochromocytoma and paraganglioma links disease subtypes with tumor microenvironment. *Nat Commun* 2022;13:6262.
14. Toledo RA, Jimenez C, Armaiz-Pena G, ym. Hypoxia-inducible factor 2 alpha (HIF2a) inhibitors: targeting genetically driven tumor hypoxia. *Endocr Rev* 2023;44:312–22.
15. Maher ER, Neumann HP, Richard S. von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2011;19:617–23.
16. Muth A, Crona J, Gimm O, ym. Genetic testing and surveillance guidelines in hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *J Intern Med* 2019;285:187–204.
17. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, ym. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2016;174:G1–G10.
18. Toledo RA, Burnichon N, Cascon A, ym. Consensus statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:233–47.
19. Horton C, LaDuca H, Deckman A, ym. Universal germline panel testing for individuals with pheochromocytoma and paraganglioma produces high diagnostic yield. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e1917–23.
20. Endo-ERN network [verkkoisuus]. <https://endo-ern.eu/>
21. Genetic Tumour Risk Syndromes (ERN GENTURIS) [verkkoisuus]. <https://genturis.eu/?lang=Home.html>
22. Taieb D, Wanna GB, Ahmad M, ym. Clinical consensus guideline on the management of pheochromocytoma and paraganglioma in patients harbouring germline SDHD pathogenic variants. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11:345–61.
23. Binderup M, Smerdel M, Borgwadt L, ym. von Hippel-Lindau disease: updated guideline for diagnosis and surveillance. *Eur J Med Genet* 2020;65:104538.
24. Amar L, Pacak K, Steichen O, ym. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17:435–44.
25. Patel M, Jha A, Ling A, ym. Performances of functional and anatomic imaging modalities in succinate dehydrogenase A-related metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Cancers (Basel)* 2022;14:3886.
26. Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network 2022.
27. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, ym. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:1476–90.
28. Nörling S, Ullrich M, Pietzsch J, ym. Current management of pheochromocytoma/paraganglioma: a guide for the practicing clinician in the era of precision medicine. *Cancers (Basel)* 2019;11:1505.
29. Baudin E, Goichot B, Berruti A, ym. ENDOCAN-COMETE; ENSAT Networks. Sunitinib for metastatic progressive pheochromocytomas and paragangliomas: results from FIRSTMAPP, an academic, multicentre, international, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet* 2024;403:1061–70.
30. Gedik GK, Hoefnagel CA, Bais E, ym. 131I-MIBG therapy in metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:725–33.
31. Grünwald F, Ezziddin S. 131I-metaiodobenzylguanidine therapy of neuroblastoma and other neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2010;40:153–63.
32. van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM, ym. (131I)-MIBG therapy for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80:487–501.
33. Amodru V, Taieb D, Guerin C, ym. MEN2-related pheochromocytoma: current state of knowledge, specific characteristics in MEN2B, and perspectives. *Endocrine* 2020;69:496–503.
34. Seabrook A, Harris J, Velosa S, ym. Multiple endocrine tumors associated with germline MAX mutations: multiple endocrine neoplasia type 5? *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:1163–82.

Marjo Tuomainen, Matti Uusitupa, Ville Männistö, Jaana Lindström, Jaakko Tuomilehto ja Kati Hanhineva

Suolistomikrobiston syntetisoima indolipropionihappo metabolisissa sairauksissa

Suolistomikrobit valmistavat metaboliitteja eli aineenvaihduntatuotteita, jotka voivat imeytyä systeemiin verenkiertoon ja kulkeutua muualle elimistöön. Näitä metaboliitteja ovat esimerkiksi haihtuvat rasvahapot ja useat indolijohdokset, kuten indolipropionihappo (IPA), jolla on raportoitu yhteys myönteisiin terveysvaikutuksiin. Pääasiassa väestötutkimuksien mukaan suuret veren IPA-pitoisuudet liittyvät pienempään tyypin 2 diabeteksen riskiin sekä vähäisempään maksan rasvoittumiseen ja fibroosiin. Eläinmalleissa IPA on yhdistetty muun muassa hermoston palautumiseen ja suoliston terveyteen. Runsaasti kuitua, kasviksia ja täysjyväviljaa sisältävä ruokavalio ehkäisee useita kroonisia sairauksia samalla kun se kytkeytyy veren suurempaan IPA-pitoisuuteen. Terveyttä edistävän ravinnon ja suolistomikrobiston yhteydestä elimistön hyvinvointiin on paljon näyttöä, ja tutkimukset IPA:n aineenvaihdunnallisesta merkityksestä ja mekanismeista tässä yhteydessä ovat käynnissä.

Tutkimus suolistomikrobiston yhteydestä aineenvaihdunnallisiin sairauksiin ja niiden ehkäisyyn on ollut vilkasta viime aikoina (1–5). Suolistomikrobisto muun muassa tuottaa verenkiertoon biologisesti aktiivisia aineenvaihduntatuotteita, joilla on systeemi-vaikutuksia useissa elimissä. Näitä metaboliitteja ovat muun muassa haihtuvat rasvahapot, kuten butyraatti, tietyt sappihapot ja haaraketjuiset aminohapot. Kiinnostuksemme indolipropionihappoon (IPA) heräsi vuonna 2017, kun analysoimme suomalaisen tyypin 2 diabeteksen (T2D) ehkäisy tutkimuksen (Diabetes Prevention Study, DPS) osa-aineiston näytteitä metabolomiikka-analytiikalla (6). Seerumin IPA-pitoisuus oli yhteydessä pienempään T2D-riskiin ja parempaan insuliinineritykseen (6,7).

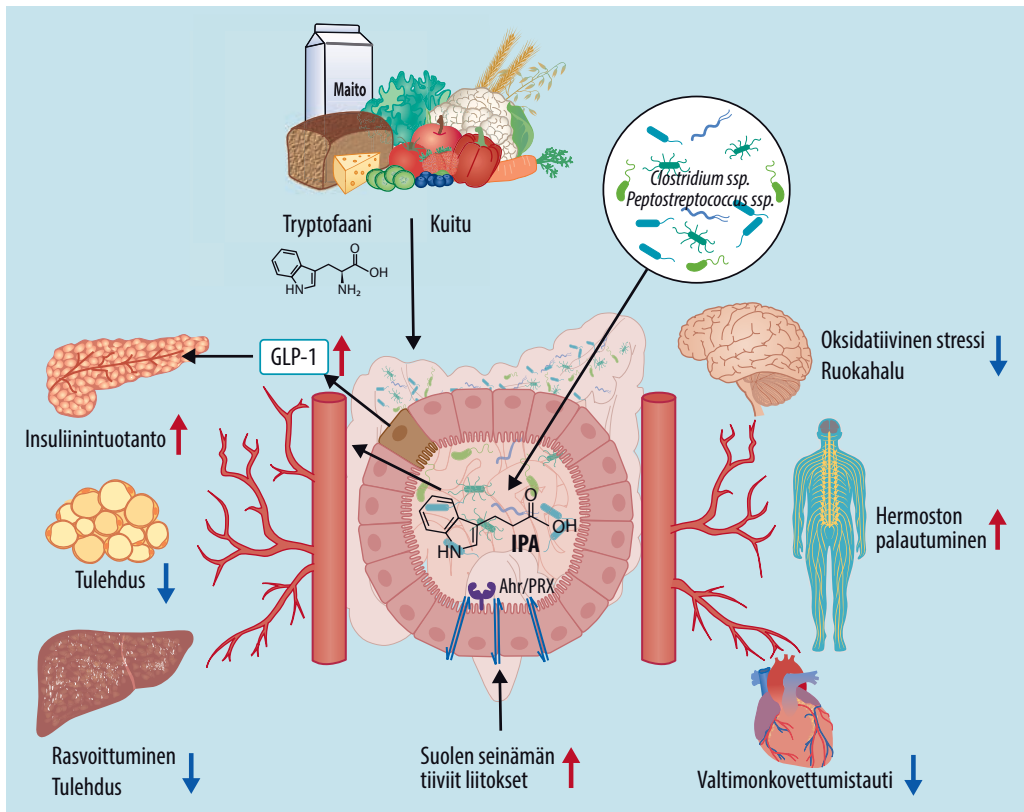
IPA on elimistölle välttämättömän, ravinnosta saatavan aminohapon tryptofaanin metaboliitti, jota tuottavat yksinomaan suolistomikrobit (KUVAT 1 ja 2). IPA löydettiin vuonna 1923, mutta se ei ole juuri kiinnostanut tutkijoita ennen 2000-lukua, jolloin se patentoitiin Alzheimerin taudin hoitoon. Viime vuosina IPA:han liittyvien tutkimusraporttien määrä on lisää-

tynyt merkittävästi. Suurempi veren IPA-pitoisuus on väestöaineistoissa liitetty pienemmän T2D:n riskin ohella muun muassa pienempään lihavuuden, metabolisen oireyhtymän, valtimonkovettumistaudin ja maksasairauksien riskiin (TAULUKKO) (1,3,4).

Eläinmalleissa IPA:han on yhdistetty muun muassa suolen seinämää suojaavia ja ääreishermoston vaurioiden korjaantumista edistäviä ominaisuuksia (1,3,4,8). Lisäksi in vitro- ja eläinkokeet ovat antaneet viitteitä yhdisteen antimikrobisista, antioksidatiivisista ja tulehdusta hillitsevistä ominaisuuksista (1,3,4). Käsittelemme katsauksessamme IPA:n aineenvaihduntaa, yhteyttä ruokavalioon ja suolistomikrobiston koostumukseen sekä metabolisiin sairauksiin.

IPA:n aineenvaihdunta ja yhteys suolistomikrobistoon

Suolistomikrobit paksusuolella valmistavat IPA:ta ravinnon kautta saatavasta tryptofaanista. Suurin osa, yli 95 %, ohutsuolesta imeytyneestä tryptofaanista ohjautuu pääosin mak-



KUVA 1. Indolipropionihapon (IPA) synteesi ravinnon tryptofaanista suolistossa sekä kirjallisuudessa raportoidut aineenvaihdunnalliset ja mekaaniset yhteydet (1,3,4,8). Suolistobakteerit valmistavat IPA:ta ohutsuolesta imeytymättömästä, ravinnosta saatavasta välttämättömästä aminohaposta tryptofaanista (**KUVA 2**). Pelkästään proteiiniin tai tryptofaanin suuren saannin ei ole havaittu suoraan vaikuttavan seerumin IPA-pitoisuuteen. Ruoan tryptofaani voi suurentaa IPA-pitoisuutta, jos kuidun saanti ruokavaliosta on runsasta (12,13). Alkuperäinen kuva luotu BioRender.com, Itä-Suomen yliopiston lisenssi.

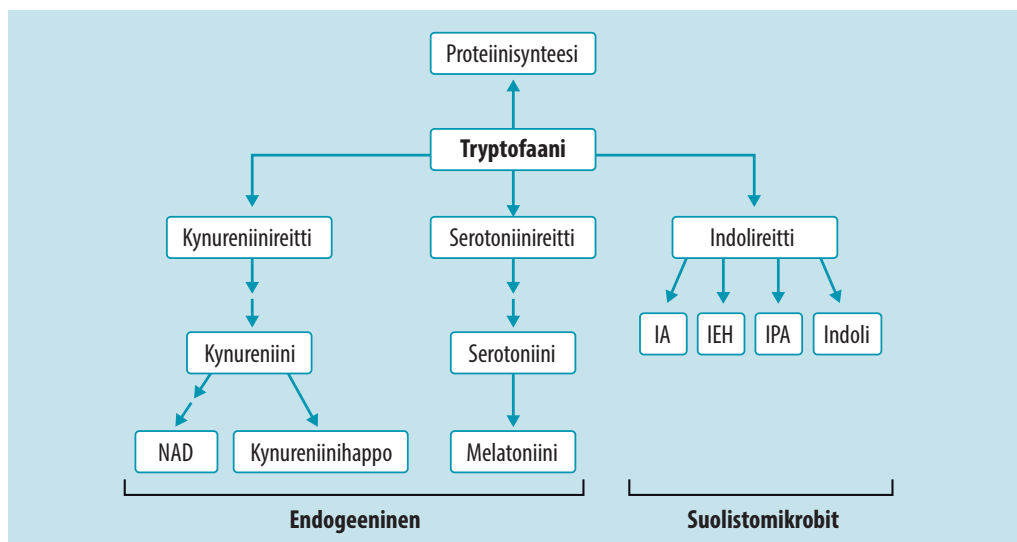
↑ = kiihdyttävä, ↓ = hillitsevä, Ahr = aryylihiilivetyreseptori, GLP-1 = glukagoninkaltainen peptidi 1, PRX = pregnaani x -reseptori

sassa mutta myös suolen soluissa ja aivoissa tapahtuvalle kynureniinin aineenvaihduntareitille, jossa tuotetut bioaktiiviset yhdisteet toimivat muun muassa puolustusvasteen ja suoliston toiminnan säätelyssä, hermovälittäjäaineina ja energia-aineenvaihdunnassa (**KUVA 2**) (9). Epätasapaino reitin säätelyssä on yhdistetty useisiin sairauksiin, muun muassa syöpiin ja neurologisiin häiriöihin (9). Osa imeytyneestä tryptofaanista suuntautuu niin ikään suolen soluissa ja aivoissa toimivalle serotoniinin aineenvaihduntareitille, jossa tuotetaan muun muassa hermovälittäjäaineita, ja osa käytetään proteiinisynteesiin kudoksissa (**KUVA 2**) (9). Suolistomikrobien käytettäväksi jää imeytymätön tryptofaani, josta ne valmistavat IPA:ta ja muita, muun muassa mikrobien väliseen viestintään osallistuvia ja an-

timikrobisia, indoli-johdoksia (**KUVA 2**) (9,10).

Joidenkin firmikuuttien pääjaksoon kuuluvien *Clostridium*- ja *Peptostreptococcus*-sukujen bakteerien on in vitro -kokeissa raportoitu kykenevän IPA:n valmistukseen (**KUVA 1**) (3,4,10,11). Ulostenäytteistä tehtyjen geneettisten tutkimusten pohjalta myös joidenkin muiden bakteerien on osoitettu olevan yhteydessä veren IPA-pitoisuuteen (12–14). IPA imeytyy suolen seinämän läpi ja päättyy verenkiertoon (3,4,10,11). IPA poistuu elimistöstä maksassa ja munuaisissa tapahtuvan vierasainemetabolian seurauksena (3).

IPA:n määrittäminen biologisista näytteistä voidaan tehdä nestekromatografia-massaspektrometrianalyysillä (LC-MS) (**TAULUKKO**). Tulos saadaan menetelmästä riippuen joko tarkkana



KUVA 2. Tryptofaanin pääasialliset aineenvaihduntareitit. Ohutsuoesta imeytynyt ravinnon tryptofaani käytetään elimistössä kynureniiniin (yli 95 %) ja serotoniinin aineenvaihduntareiteillä sekä proteiinisynteesiin (9). Suolistobakteerien käyttöön jää imeytymätön tryptofaani, josta bakteerit valmistavat erilaisia indolijohdoksia (9). Alkuperäinen kuva luotu BioRender.com, Itä-Suomen yliopiston lisenssi.

IA = indolialdehydi, IEH = indolietikkahappo, IPA = indolipropionihappo, NAD = nikotiiniamidiadeniinidinukleotidi

(kvantitatiivinen analytiikka) tai suhteellisenä pitoisuutena (”kohdentamaton” metabolomiikka) (6,7). Juuri metabolomiikkaa käyttämällä IPA:n alkuperä yhdistettiin suolistomikrobeihin, kun vertailtiin toisiinsa steriileissä ja tavanomaisissa olosuhteissa kasvatettujen hiiren plasmanäytteitä (11).

Ruokavalion merkitys

Ravinnolla on yhteys suolistomikrobiston laatuun, määrään ja aktiivisuuteen ja siten myös veren IPA-pitoisuuteen (TAULUKKO) (2). Runsaasti kuitua, kasviksia ja täysjyvävalmisteita sisältävän ruoan on havaittu olevan yhteydessä suurempaan IPA-pitoisuuteen veressä tai ulosteessa (3,4,6,7,12,13). Maitovalmisteiden käytön ja veren IPA-pitoisuuden välillä on havaittu käänteinen yhteys (12). Toisaalta henkilöillä, joiden laktoosin sieto on heikentynyt, runsaamman maidon käytön on havaittu liittyvän suurempaan veren IPA-pitoisuuteen, mikä saattaa johtua laktoosia käyttävistä bifidobakteereista, jotka tuottavat IPA:n synteesireitin välituotetta, indolilaktaattia (4,13).

Pelkästään ruoan proteiinin tai tryptofaanin

määrällä ei ole havaittu suoraa vaikutusta, ja runsas lihan syönti on jopa yhteydessä pienempään veren IPA-pitoisuuteen (12,13). Ruoan tryptofaani voi suurentaa veren IPA-pitoisuutta, jos kuidun saanti ruokavaliosta on runsasta (12,13). Tämä voi johtua joko siitä, että suoliston mikrobiston monimuotoisuus lisääntyy, tai siitä, että kuidun merkitys liittyy sen kykyyn ehkäistä tai hidastaa tryptofaanin imeytymistä ohutsuolessa ja edistää ohjautumista paksusuolessa olevien bakteerien käyttöön (KUVA 2) (12,14). Kuitu ja suolistomikrobien siitä muodostama butyraatti voivat myös vaimentaa suolessa tapahtuvan kynureniinin aineenvaihduntareitin toimintaa (12). On myös mahdollista, että haihtuvat rasvahapot muokkaavat suolistomikrobiston koostumusta ja edesauttavat IPA:n synteesiin osallistuvien bakteerien kasvua ja siten vahvistavat IPA:n tuotantoa (12).

IPA, metabolinen oireyhtymä ja T2D

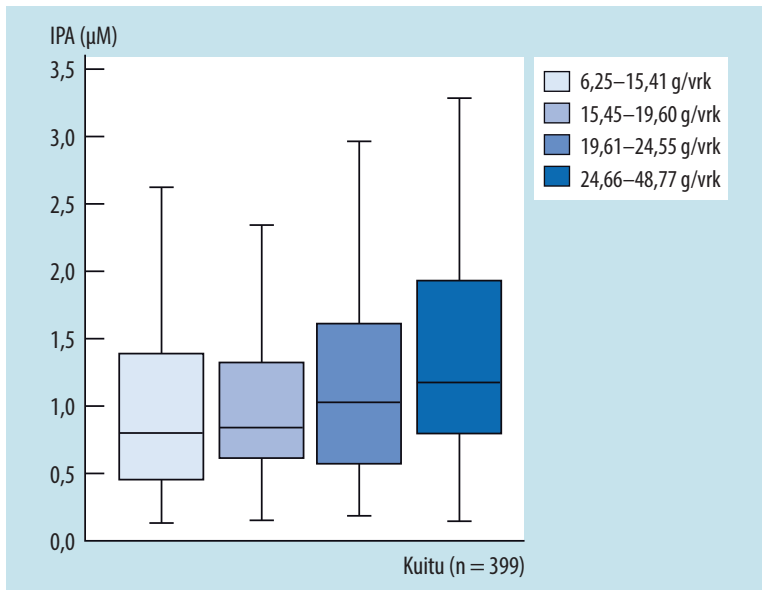
Analysoimme suomalaisessa DPS-tutkimuksessa seerumin metabolomiikkaa käyttäen metaboliittien yhteyksiä sekä diabeteksen ilmaantumukseen että insuliinineritykseen ja

TAULUKKO. Indolipropionihapon (IPA) yhteydet aineenvaihdunnallisiin häiriöihin tai kroonisiin sairauksiin, niihin liittyviin tutkimuslöydöksiin ja ravitsemukseen.

Tutkimuskohde (sairaus tai oire) (viite)	Aineisto (n)	Näytemateriaali/ mittausmenetelmä	Havainnot ¹
T2D, heikentynyt glukoosinsieto (6,7)	n = 200 (6) n = 415 (7)	Seerumi / kohdentamaton LC-MS (6) Kohdennettu LC-MS (7)	+ Kuitu ↑ Insuliinineritys ↓ T2D-riski ↓ Lievä tulehdus (CRP)
T2D (13)	n = 9 180 (viisi eri kohorttitutkimusta)	Seerumi / kohdentamaton LC-MS	+ Kuitu tai sitä sisältävät ruoka-aineet (vihannekset, hedelmät, täysjyväviljavalmisteet) + Maito heikosti laktoosia sietävillä henkilöillä – Punainen liha, valkoinen vilja ↓ T2D-riski ↓ Painoindeksi ↓ Jotkin sydänsairauksien riskitekijät 2 821 henkilöllä, joilla ei T2D:tä
T2D (12)	Kaksi eri tutkimusta: a) n = 287 miestä b) n = 13 032	Plasma / kohdentamaton LC-MS	+ Ruoan laatu (kuitu, kasvikset, täysjyvä) (a) + Fyysinen aktiivisuus (a) + Ravinnon tryptofaani yhdessä kuidun lähteiden kanssa (a) – Ravinnon tryptofaani yhdessä eläinproteiinin kanssa (a) ↓ Ylipaino (a) ↓ T2D-riski (b)
Metabolinen oireyhtymä (21)	n = 5 181 perustasolla, 7,4 vuoden seurannan jälkeen n = 4 851	Plasma / kohdentamaton LC-MS	↑ Insuliiniherkkyys, insuliinineritys ↓ T2D-riski ↓ Verenglukoosin paastoarvo ja kahden tunnin arvo glukosirasituskokeessa
Metabolinen oireyhtymä (39)	n = 676	Plasma / kohdennettu LC-MS	+ Kasvispainotteinen ruoka ↓ Metabolinen oireyhtymä ↓ Sydänsairauksien riskitekijät
Kaksostutkimus (ei keskittymistä tiettyyn sairauteen) (14)	n = 1 018 naista	Seerumi / kohdentamaton LC-MS	+ Kuidun saanti ↑ Suolistomikrobiston monimuotoisuus ↓ Sisäelinrasva ↓ Insuliiniresistenssi ↓ Verenglukoosin paastoarvo ↓ Valtimojäykkyys
Lihavuus tai ylipaino T2D (23)	n = 18 (9 ylipainoista lihavuusleikkaukseen osallistuvaa, joilla T2D; 9 laihaa)	Plasma / kohdentamaton LC-MS	↓ Ylipaino henkilöillä, joilla T2D
Maksan rasvoittuminen, lihavuus tai ylipaino (22)	n = 233 ylipainoista lihavuusleikkaukseen osallistuvaa	Seerumi / kohdentamaton LC-MS	↓ Maksatulehdus ja fibroosi, erityisesti, jos ei T2D:tä
Valtimonkovettumistauti (40)	n = 122 (22 verrokia, 100 operoitua valtimonkovettumistautia sairastavaa)	Plasma / kohdennettu LC-MS	↓ Valtimonkovettumistauti ↓ CRP

¹Ravitsemuksellinen yhteys IPA-pitoisuuteen: +/-, suora/käänteinen, IPA-pitoisuuden metabolinen yhteys ↑/↓; suora/käänteinen

LC-MS = nestekromatografia-massaspektrometrianalyysi; T2D = tyypin 2 diabetes



KUVA 3. Suomalaisessa tyypin 2 diabeteksen ehkäisy tutkimuksessa (DPS) ensimmäisen seurantavuoden kohdalla mitatut seerumin IPA-pitoisuudet (μM) kuidun saannin (g/vrk) mukaan ryhmiteltynä (6,7). Vertailuksi suomalaisten kuidun saanti on keskimäärin 20 g/vrk, kun kuidun saannin väestösuositus naisille on vähintään 25 g/vrk ja miehille vähintään 35 g/vrk (16,17).

insuliiniherkkyyteen (6,15). Tutkittavilla oli ylipainon ohella heikentynyt glukoosinsieto ja suurimmalla osalla (63 %) myös metabolinen oireyhtymä. Seerumin suurempi IPA-pitoisuus oli yhteydessä pienempään riskiin sairastua T2D:hen. IPA liittyi myös parempaan insuliinineritykseen. Primaarihavaintomme varmistettiin kahdessa riippumattomassa tutkimusaineistossa (6).

Mittasimme seuraavaksi IPA-pitoisuuden ja analysoimme sen yhteyttä diabetesriskiin kaikkien DPS-tutkimukseen osallistuneiden osalta, joiden seurantanäytteet olivat saatavissa (n = 415, joista 209 kuului tehostettua elintapaohjausta saaneiden ryhmään ja 206 vertailuryhmään) (7). Tutkimushenkilöiden seerumista mitattu pitoisuus oli keskimäärin 1,1 μM , ja se vaihteli paljon (7). Myös tässä tutkimuksessa suurempi IPA-pitoisuus liittyi pienempään T2D-riskiin ja lähes merkitsevästi myös parempaan insuliinineritykseen. Lisäksi IPA:lla oli käänteinen yhteys herkän CRP:n pitoisuuteen. IPA-pitoisuus oli myös suurempi, kun kuidun saanti oli vähintään 20 g/vrk (**KUVA 3**) (vertailuksi suomalaisten keskimääräinen kuidun saanti on 20 g/vrk sekä kuidun saannin väestö-

suositus naisille vähintään 25 g/vrk ja miehille vähintään 35 g/vrk (16,17)).

IPA:n yhteys parempaan insuliinineritykseen saattaa selittyä sen kykyyn lisätä in vitro -kokeissa osoitetun indolin tavoin suoliston L-solujen inkretiinin eli glukagoninkaltaisen peptidin 1 (GLP-1) eritystä (7,18). GLP-1 tehostaa haiman beetasolujen insuliinineritystä ja saattaa suojata niitä vaurioitumiselta. IPA:n mahdolliset tulehdusta ja oksidatiivisia vaurioita ehkäisevät ominaisuudet voivat myös suojata beetasoluja (1,7). IPA:n suoria vaikutuksia glukosiaineenvaihduntaan on tutkittu rotilla, joilla IPA-päiväannos 27 mg/kg liittyi pienempään verenglukoosin paastoarvoon (keskimäärin 0,42 mmol/l) ja parempaan insuliiniherkkyyteen mutta ei kuitenkaan insuliinineritykseen (19).

Sittemmin IPA:n yhteys T2D:hen on vahvistettu useissa väestötutkimuksissa. Suurimmassa meta-analyysissä oli yli 70 000 tutkittavaa, joista 16 %:lla oli diabetes. Yhden standardipoikkeaman lisäys veren IPA-pitoisuudessa pienensi diabetesriskiä noin 18 % (20). Yli 5 000 miestä käsittäneessä METSIM-tutkimuksen osaineistossa suurempi plasman IPA-pitoisuus oli

yhteydessä pienempään diabetesriskiin ja pienempiin glukoosipitoisuuden paasto- ja kahden tunnin arvoihin glukoosirasituskokeessa 7,4 vuoden seurannassa. IPA ennusti myös parempaa insuliinineritystä (21).

Suuressa yhdysvaltalaisessa seurantatutkimuksessa seerumin IPA-pitoisuus oli käänteisesti yhteydessä diabetesriskiin siten, että riski oli pienentynyt noin 30 % henkilöillä, joiden pitoisuus oli suurin verrattuna pienemmän pitoisuuden viidennekseen (12). Tryptofaaniin saanti ruoasta ja sen suuri pitoisuus seerumissa liittyivät suurempaan riskiin sairastua diabetekseen, kun taas runsas kuidun saanti oli keskeinen IPA-pitoisuutta suurentava tekijä (12).

Pienempi seerumin IPA-pitoisuus on raportoitu metabolisen oireyhtymän yhteydessä ja ylipäänsä lihavilla, ja se liittyy erityisesti vatsaontelon sisälle kertyvään rasvaan (**TAULUKKO**) (14). Kuopiolaisessa KOBStutkimuksen lihavuusleikkauspotilasaineistossa (n = 233) seerumin IPA-pitoisuuden ja paastoglukoosin välillä havaittiin käänteinen yhteys (**TAULUKKO**) (22). Laihdutus ja mahalaukun ohitusleikkaus Roux-en-Y-tekniikalla suurensivat seerumin IPA-pitoisuutta (**TAULUKKO**) (23).

IPA ja valtimonkovettumistauti

Runsas kuidun saanti ja täysjyväviljavalmisteiden käyttö vähentävät sekä T2D:n että sepelvaltimotaudin riskiä (24). Runsaaseen kuidun saantiin liittyvillä suolistoperäisillä metaboliiteilla on ajateltu olevan merkitystä myös valtimonkovettumistaudin synnyssä.

Tuoreessa julkaisussa on kuvattu mekanismeja, joiden kautta IPA voisi liittyä valtimonkovettumistaudin perusmekanismeihin (25). Tutkimuksessa seerumin pieni IPA-pitoisuus liittyi vahvasti sepelvaltimotautiin. Tutkijat osoittivat IPA:n syöttämisen apolipoproteiini E-puutoshiirille (ApoE^{-/-}) suojaavan niitä valtimoiden kovettumiselta. Mekanismiksi ehdotettiin, että IPA lisää makrofagien kolesterolin takaisinkuljetusta valtimoseinämän kolesterolikertymästä kiihdyttämällä kuljetukseen osallistuvan proteiinin signaaliereittä. Näin valtimonkovettumistautia voitaisiin estää nauttimalla suun kautta IPA:ta tai lisäämällä IPA:n tuottoa

muuntamalla suoliston mikrobistoa (25). Toisaalta yhdysvaltalaisessa seurantatutkimuksessa plasman IPA-pitoisuuden ei havaittu liittyvän sepelvaltimotautiin, joten lisätutkimuksia tarvitaan (12).

IPA maksan rasvoittumisessa ja fibroosissa

Suoliston mikrobiston epätasapainoon liittyy muutos sen tuottamissa metaboliiteissa, jotka päätyvät vaurioituneen suolen seinämän kautta porttilaskimoon ja edelleen maksaan, ja nämä tapahtumat on liitetty maksasairauksien kehittymiseen (3). Suoli-maksa-akselin muuttunut toiminta on liitetty myös metaboliisiin häiriöihin liittyvään rasvamaksatautiin (MASLD, aiemmin NAFLD), steatohepatiittiin eli rasvamaksatulehdukseen (MASH, aiemmin NASH) ja maksasolusyöpään (26). Tiedetään, että suolistomikrobiston koostumus on muuttunut henkilöillä, joilla on rasvamaksa tai maksasolusyöpä (26–28). Suolistobakteerien tuottamat metaboliitit, niiden vaikutukset elimistössä ja yhteydet maksasairauksiin ovat uusi mielenkiintoinen tutkimuslinja (29).

Osoitimme KOBStutkimuksessa, että seerumin pieni IPA-pitoisuus liittyi maksan tulehdukseen ja fibroosiin. Yhteys oli jopa vahvempi henkilöillä, joilla oli T2D (**TAULUKKO**) (22). Erityisen mielenkiintoista oli IPA:n yhteys maksan tähtisolujen aktivaatioon liittyvien geenien ilmentymiseen. IPA:n vaikutusta tutkittiin myös LX-2-tähtisolumallissa, jossa IPA vähensi solujen adheesiota ja migraatiota. Tähtisolujen aktivaatio on olennainen vaihe maksan fibroosin kehittämisessä. Siten IPA näyttäisi suojelevan maksakudosta (22). Havaintoa tukee myös rotilla tehty tutkimus, jossa suun kautta annettu kahdeksan viikon IPA-hoito vaikutti suoliston bakteerikoostumukseen ja korjasi runsasrasvaisen ruokavalion aiheuttaman lisääntyneen *Firmicutes-Bacteroidetes*-suhteen (30). Hoito vähensi myös suolistoperäistä endotoksemiaa sekä maksan rasvoittumista, tulehdusta ja fibroosia (30).

IPA:n yhteys maksan terveyteen voi välittyä myös kolesteroliaineenvaihdunnan kautta. Tutkimme asiaa pienessä osa-aineistossa, jos-

Ydinasiat

- ▶ Indolipropionihappo (IPA) on suolistomikrobien tuottama, ravinnosta saatavan tryptofaaniaminohapon aineenvaihduntatuote.
- ▶ Pääasiassa väestöpohjaisten seurantatutkimusten perusteella IPA on yhteydessä pienempään tyyppiin 2 diabeteksen riskiin.
- ▶ Väestöaineistoissa IPA on liitetty myös pienempään ylipainon, lievän tulehduksen ja valtimonkovettumistaudin riskiin sekä parempaan maksan terveyteen.
- ▶ Runsaskuituinen, kasviksia ja täysjyväviljaa sisältävä ruokavalio liittyy veren suurempaan IPA-pitoisuuteen, mikä edelleen puoltaa kasvikkunnan tuotteiden lisääntymää käyttöä ravinnon lähteenä.

sa IPA:lla oli merkitsevä yhteys sitosterolin ja kampesterolin pitoisuuksiin seerumissa. Vaikka DPS-aineistossa IPA:lla ei ollut yhteyttä seerumin kokonaiskolesteroli- tai kasvisterolipitoisuuksiin, yhteyden löytyminen painavampien ja todennäköisesti maksansa osalta merkittävästi sairaampien potilaiden joukossa herättää ajatuksen IPA:n roolista kolesteroliaineenvaihdunnan säätelyssä (3). Kolesterolin ja lipidien kertyminen maksaan aiheuttaa oksidatiivista vauriota ja maksan tähtisolujen aktivoitumista (31). In vitro -tutkimuksessa on osoitettu, että IPA estää kolesterolin aiheuttamaa lipidien kertymistä ja solujakautumista (32).

IPA:n merkitys suolistosairauksissa

Tulehdukselliset suolistosairaudet ovat yleistyneet huomattavasti viime vuosikymmeninä. Ne liittyvät länsimaiseen elintapaan ja ruokavalioon (33). Koska IPA on suolistobakteerien tuottama metaboliitti, on mielenkiintoista selvittää sen yhteyttä myös suolistosairauksiin. Suolistosta lähtöisin oleva, endotoksemian aiheuttama lievä tulehdus on liitetty T2D:hen, MASLD:hen sekä sydän- ja verisuonitauteihin (34). Tämä voisi viitata IPA:n myönteiseen

rooliin edellä mainittujen sairauksien ehkäisyssä nimenomaan suoliston terveyden kautta.

Aktiivista tulehduksellista suolistosairautta sairastavilta potilailta ja hiiriltä on mitattu pienempiä seerumin IPA-pitoisuuksia kuin verrokeilta (35). Hiirten pienempiä IPA-pitoisuuksia ei selittänyt pienentynyt paksusuolen tryptofaanipitoisuus, sillä se oli itse asiassa suurempi niillä hiirillä, joilla oli paksusuolitulehdus (35). Kyseisessä tutkimuksessa osoitettiin myös, että hiirille suun kautta annettu IPA vähensi tulehdusta kemiallisesti aikaansaadussa suolitulehdusmallissa.

IPA:n tehoa suolitulehdukseen on tutkittu myös rotilla. Kun IPA-molekyyliin lisättiin GPR109-agonisti, 5-aminonikotiinihappo, se tehoi tulehdukseen paremmin kuin sulfasalatsiini (36). IPA toimii aryylihiilivetyreseptorin (AhR) ja pregnaani X -reseptorin (PXR), ligandina, mitä kautta se voi säädellä suoliston tulehdusta ja läpäisevyyttä (KUVA 1) (1). Hiirimallissa osoitettiin, että indometasiinilla aikaansaadun suolitulehduksen yhteydessä IPA vähentää enterosyyteissä TNF-alfa-tulehdussytokiinin ilmentymistä ja lisää suolen limakalvon liitosproteiinien tuotannosta vastaavien geenien ilmentymistä (37). Tollin kaltaisen reseptorin 4 (TLR4) rooli paksusuolitulehduksessa on merkittävä, sillä se säätelee tulehdussytokiinin vapautumista. Koska PXR säätelee TLR4-reittiä, on ehdotettu, että IPA:n vaikutuskohteena oleva PXR voisi olla uusi tulehduksellisten suolistosairauksien hoitokohde (38).

Lopuksi

Suolistomikrobiston tuottamilla metaboliiteilla on merkittäviä terveysvaikutuksia. Kasvispainotteinen ruokavalion koostumus monipuolistaa suoliston mikrobistoa tuottamaan terveyttä edistäviä yhdisteitä. Tryptofaanin suolistoperäisestä metaboliitista, IPA:sta, on viime vuosina tullut yksi mielenkiintoisimmista bakteerien tuottamista yhdisteistä, jonka on useissa väestöpohjaisissa seurantatutkimuksissa havaittu liittyvän pienempään riskiin sairastua T2D:hen ja muihinkin kroonisiin tauteihin. IPA:lla on käänteinen yhteys maksasairauksiin, jotka kulkevat käsi kädessä metabolisen oireyhtymän

ja T2D:n kanssa. IPA on yhdistetty myös pientyneeseen valtimonkovettumistautiriskiin. IPA:n yhteyttä tulehduksellisiin suolistosairauksiin tutkitaan edelleen, ja sen käyttöä yhtenä hoitomuotona selvitetään.

Tulevaisuudessa tarvitaan lisää perustutkimusta IPA:n syysuhteen ja biologisten toimintamekanismien selvittämiseksi sekä hyvin kontrolloituja ravitsemusinterventioita, jotka liittyvät muun muassa IPA:n ja glukoosiaineenvaihdunnan yhteyksiin. Saatu tieto tukisi paitsi elintapainterventioiden kohdentamista myös mahdollista lääkekehitystyötä ja yhdisteen

käyttöä bioindikaattorina useiden kroonisten sairauksien ehkäisyssä.

Nykyisen tutkimusnäytön perusteella ruokavaliokokonaisuus, joka sisältää runsaasti ravintokuitua täysjyväviljan ja kasvien muodossa, suurentaa veren IPA-pitoisuuksia, monipuolistaa suoliston mikrobistoa ja on yhteydessä pienempään riskiin sairastua useisiin kroonisiin sairauksiin. Siten kestävä kehityksen periaatteen mukainen lisääntyvä kasvikkunnan tuotteiden käyttö ravinnon, myös proteiinien ja tryptofaanin, lähteenä on perusteltua tästäkin näkökulmasta. ■

MARJO TUOMAINEN, FT, projektitutkija

Itä-Suomen yliopisto, lääketieteen laitos, kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö

MATTI UUSITUPA, LKT, emeritusprofessori, sisätautien erikoislääkäri

Itä-Suomen yliopisto, lääketieteen laitos, kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö

VILLE MÄNNISTÖ, LT, dosentti, sisätautien ja gastroenterologian erikoislääkäri

Itä-Suomen yliopisto, lääketieteen laitos, kliinisen lääketieteen yksikkö
Medisiininen keskus, Kuopion yliopistollinen sairaala

JAANA LINDSTRÖM, FT, professori

Terveiden ja hyvinvoinnin laitos, väestöterveysyksikkö
Itä-Suomen yliopisto, lääketieteen laitos, kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö

JAAKKO TUOMILEHTO, LKT, VTK, emeritusprofessori

Kansanterveystieteen osasto, Helsingin yliopisto
Terveiden ja hyvinvoinnin laitos, väestöterveysyksikkö

KATI HANHINEVA, FT, professori

Turun yliopisto, bioteknologian laitos, elintarviketieteiden yksikkö
Itä-Suomen yliopisto, lääketieteen laitos, kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö

VASTUUTOIMITTAJA

Niina Matikainen

SIDONNAISUUDET

Marjo Tuomainen: Ei sidonnaisuuksia

Matti Uusitupa: Muut sidonnaisuudet (Orion, osakeomistus)

Ville Männistö: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Advisory board Ipsen), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (UEGW-kongressi 2023, AbbVie), luottamustoimet (Gastroenterologiyhdistyksen hepatologia-alajaoksen jäsen, European Board of Gastroenterology and Hepatology, Suomen jäsen), hankkeet (Maksakirroosin Käypä Hoito -suositus, työryhmän jäsen)

Jaana Lindström: Apuraha (Suomen Akatemia, Euroopan komissio), hankkeet (HUS:n Hyvä kierre -hanke; HYTE-toimintamallien arvioinnin ohjausryhmä, THL; Tyypitkaksi-hanke, Munuais- ja maksaliitto)

Jaakko Tuomilehto: Luottamustoimet (World Community for Prevention of Diabetes, President), muut sidonnaisuudet (osakeomistus: Orion Oyj, Oriola Oyj, Aktivolabs LTD, Digostics LTD)

Kati Hanhineva: Luottamustoimet (Afekta Technologies, hallituksen puheenjohtaja; Metabolomics Society, hallituksen jäsen)

KIRJALLISUUTTA

1. Konopelski P, Mogilnicka I. Biological effects of indole-3-propionic acid, a gut microbiota-derived metabolite, and its precursor tryptophan in mammals' health and disease. *Int J Mol Sci* 2022;23:1222.
2. Pajari A-M, Kolehmainen M, Laatikainen R, ym. Ravitus ja suolistomikrobit ruoansulatuskanavan ja metabolisen terveyden ylläpitäjänä. *Duodecim* 2023;139:1465–71.
3. Sehgal R, de Mello VD, Männistö V, ym. Indolepropionic acid, a gut bacteria-produced tryptophan metabolite and the risk of type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2022;14:4695.
4. Zhang B, Jiang M, Zhao J, ym. The mechanism underlying the influence of indole-3-propionic acid: a relevance to metabolic disorders. *Front Endocrinol* 2022;13:841703.
5. Zhu T, Goodarzi MO. Metabolites linking the gut microbiome with risk for type 2 diabetes. *Curr Nutr Rep* 2020;9:83–93.
6. de Mello VD, Paananen J, Lindstrom J, ym. Indolepropionic acid and novel lipid metabolites are associated with a lower risk of type 2 diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Sci Rep* 2017;7:46337.
7. Tuomainen M, Lindström J, Lehtonen M, ym. Associations of serum indolepropionic acid, a gut microbiota metabolite, with type 2 diabetes and low-grade inflammation in high-risk individuals. *Nutr Diabetes* 2018;8:35.
8. Serger E, Luengo-Gutierrez L, Chadwick JS, ym. The gut metabolite indole-3 propionate promotes nerve regeneration and repair. *Nature* 2022;607:585–92.
9. Xue C, Li G, Zheng Q, ym. Tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Metab* 2023;35:1304–26.
10. Roager HM, Licht TR. Microbial tryptophan catabolites in health and disease. *Nat Commun* 2018;9:3294.
11. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, ym. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *PNAS* 2009;106:3698–703.
12. Hu Y, Li J, Wang B, ym. Interplay between diet, circulating indolepropionate concentrations and cardiometabolic health in US populations. *Gut* 2023;72:2260–71.
13. Qi Q, Li J, Yu B, ym. Host and gut microbial tryptophan metabolism and type 2 diabetes: an integrative analysis of host genetics, diet, gut microbiome and circulating metabolites in cohort studies. *Gut* 2022;71:1095.
14. Menni C, Hernandez MM, Vital M, ym. Circulating levels of the anti-oxidant indolepropionic acid are associated with higher gut microbiome diversity. *Gut Microbes* 2019;10:688–95.
15. Lindström J, Uusitupa M, Eriksson J, ym. Mitä suomalaisen tyypin 2 diabeteksen ehkäisy tutkimus DPS on opettanut? *Duodecim* 2021;137:2399–406.
16. Schwab U. Kuidun saannin lisääminen ravintoon. Käypä hoito. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2020. www.kaypahoito.fi/nix02535.
17. Blomhoff R, Andersen R, Arnesen EK, ym. Nordic nutrition recommendations 2023. Integrating environmental aspects. Kööpenhamina: Nordic Council of Ministers 2023.
18. Chimere C, Emery E, Summers DK, ym. Bacterial metabolite indole modulates incretin secretion from intestinal enteroendocrine L cells. *Cell Rep* 2014;9:1202–8.
19. Abildgaard A, Elfving B, Hokland M, ym. The microbial metabolite indole-3-propionic acid improves glucose metabolism in rats, but does not affect behaviour. *Arch Physiol Biochem* 2018;124:306–12.
20. Morze J, Wittenbecher C, Schwingshackl L, ym. Metabolomics and type 2 diabetes risk: an updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care* 2022;45:1013–24.
21. Vangipurapu J, Fernandes Silva L, Kuulasmaa T, ym. Microbiota-related metabolites and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2020;43:1319–25.
22. Sehgal R, Ilha M, Vaitinen M, ym. Indole-3-propionic acid, a gut-derived tryptophan metabolite, associates with hepatic fibrosis. *Nutrients* 2021;13:3509.
23. Jennis M, Cavanaugh CR, Leo GC, ym. Microbiota-derived tryptophan indoles increase after gastric bypass surgery and reduce intestinal permeability in vitro and in vivo. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30. DOI: 10.1111/nmo.13178.
24. Veronese N, Solmi M, Caruso MG, ym. Dietary fiber and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Am J Clin Nutr* 2018;107:436–44.
25. Xue H, Chen X, Yu C, ym. Gut microbially produced indole-3-propionic acid Inhibits atherosclerosis by promoting reverse cholesterol transport and its deficiency is causally related to atherosclerotic cardiovascular disease. *Circ Res* 2022;131:404–20.
26. Pan X, Wen SW, Kaminga AC, ym. Gut metabolites and inflammation factors in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2020;10:8848.
27. Ruuskanen MO, Åberg F, Männistö V, ym. Links between gut microbiome composition and fatty liver disease in a large population sample. *Gut Microbes* 2021;13:1–22.
28. Kang Y, Cai Y, Yang Y. The gut microbiome and hepatocellular carcinoma: implications for early diagnostic biomarkers and novel therapies. *Liver Cancer* 2022;11:113–25.
29. Anand S, Mande SS. Host-microbiome interactions: gut-liver axis and its connection with other organs. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2022;8:89.
30. Zhao ZH, Xin FZ, Xue Y, ym. Indole-3-propionic acid inhibits gut dysbiosis and endotoxin leakage to attenuate steatohepatitis in rats. *Exp Mol Med* 2019;51:1–14.
31. Chen Z, Tian R, She Z, ym. Role of oxidative stress in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med* 2020;152:116–41.
32. Zhang X, Coker OO, Chu ES, ym. Dietary cholesterol drives fatty liver-associated liver cancer by modulating gut microbiota and metabolites. *Gut* 2021;70:761–74.
33. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18:56–66.
34. Mohammad S, Thiemeermann C. Role of metabolic endotoxemia in systemic inflammation and potential interventions. *Front Immunol* 2020;11:594150.
35. Alexeev EE, Lanis JM, Kao DJ, ym. Microbiota-derived indole metabolites promote human and murine intestinal homeostasis through regulation of interleukin-10 receptor. *Am J Pathol* 2018;188:1183–94.
36. Lee H, Park S, Ju S, ym. Preparation and evaluation of colon-targeted prodrugs of the microbial metabolite 3-indolepropionic acid as an anticolic agent. *Mol Pharm* 2021;18:1730–41.
37. Venkatesh M, Mukherjee S, Wang H, ym. Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4. *Immunity* 2014;41:296–310.
38. Cheng J, Shah YM, Gonzalez FJ. Pregnane X receptor as a target for treatment of inflammatory bowel disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2012;33:323–30.
39. Lanuza F, Merono T, Zamora-Ros R, ym. Plasma metabolomic profiles of plant-based dietary indices reveal potential pathways for metabolic syndrome associations. *Atherosclerosis* 2023;382:117285.
40. Cason CA, Dolan KT, Sharma G, ym. Plasma microbiome-modulated indole- and phenyl-derived metabolites associate with advanced atherosclerosis and post-operative outcomes. *J Vasc Surg* 2018;68:1552–62.



KuvasiStock

Ehdota aihetta

Mistä aiheesta haluaisit lukea Duodecim-lehdestä? Toivoisitko enemmän artikkeleita tietyiltä erikoisaloilta, haluaisitko lukea suomeksi siitä, mitä kansainvälisessä tutkimusmaailmassa tapahtuu, vai onko jokin potilastapaus jäänyt erityisesti mieleesi?

Käy ehdottamassa toimituksellemme aihetta verkkosivuillamme www.duodecimlehti.fi. Ehdottaminen on helppoa ja nopeaa, ja samalla voit vaikuttaa tulevaisuuden sisällönsuunnitteluunne!

Symposium 31.10.2024:
Elinsiirtopotilas ja ylipaino

**Ilmoittautuminen
on auki**

Tule mukaan symppariin – seuraa linkin kautta tai saavu paikan päälle Helsinkiin!

TX-akatemia Symposium torstaina 31.10.2024 klo 16-21

*Teemana on elinsiirtopotilaan ylipaino,
diabetes ja metabolinen oireyhtymä*

Puheenjohtajina Ilkka Helanterä ja Fredrik Åberg

- Ylipaino ja elinsiirto – endokrinologin näkökulma
Eeva Ryhänen, HUS
- Ylipaino ja elinsiirto – kirurgin näkökulma
Kaisa Ahopelto, HUS
- Update on treatment of post-transplant diabetes
Adnan Sharif, Birmingham
- Metabolinen rasvamaksa – yleistyvä maksansiirron syy
Panu Luukkonen, HUS
- Illallinen noin klo 19.40 Sandozin puheenvuoron jälkeen

Tilaisuus pidetään Helsingin keskustassa ja se alkaa klo 16 kahvitarjoilulla ja päättyy noin klo 21.

Ilmoittautumiset sähköpostitse

osoitteeseen emilia.sotkasiira@sandoz.com viimeistään 28.10.2024. Vastauksena viestiin lähetetään tarkempi ohjelma ja aikataulu.

Tervetuloa syksyn mielenkiintoisimpaan elinsiirtoalan seminaariin!



TX ACADEMY
Facts and Future in Transplantation

Liity TX-akatemiaan listalle

Sandozin ylläpitämä tietopalvelu TX-akatemia kokoaa lääketieteen ammattilaisten tuottamat kongressiraportit, tieteelliset uutiset ja verkkoluennot yhteen, jotta sinun olisi helppo päivittää tietosi alan uusimmista kuulumisista. Liity TX-akatemiaan postituslistalle, niin kuulet tuoreimmat päivitykset ensimmäisten joukossa.



Skannaa koodi
ja rekisteröidy

Jukka Partanen, Tiina Linjama, Kati Hyvärinen, Jarmo Ritari, Juha Peräsaari ja Jouni Lauronen

Potilaan ja luovuttajan välinen kudossopivuus elinten ja kantasolujen siirroissa

Ihmisen immunologinen puolustusjärjestelmä tunnistaa toiselta henkilöltä siirretyn kudoksen tai elimen vieraaksi ja pyrkii tuhoamaan sen. Hyljintä ja käänteishyljintä ovat edelleen vakavia siirron komplikaatioita. Keskeisin kudosten sopivuutta määrittävä tekijä on geneettisesti erittäin vaihteleva HLA-geenijärjestelmä. Tavoitteena ennen elin- ja kantasolusiirtoja on varmistaa vastaanottajan ja luovuttajan mahdollisimman hyvä HLA-geenien samankaltaisuus, usein vaaditaan myös ABO-veriryhmien sopivuus. Laajentamalla kudossopivuuden arviota kattamaan yhä useampia immunogeneettisiä tekijöitä voidaan tulevaisuudessa todennäköisesti ennustaa nykyistä luotettavammin siirtoihin liittyvien komplikaatioiden riskejä ja jopa vähentää niitä. Toisaalta siirteiden manipulaatiot ja uudet lääkähoidot ovat mahdollistaneet HLA- ja ABO-tekijöiden osalta epäsopevien siirtojen onnistumisen. Vasta kauempana tulevaisuudessa hämöttää aito immunologinen toleranssi siirteelle.

Kun soluja, kudoksia tai elimiä siirretään kahden eri henkilön välillä, seuraa immunologisia haasteita, joiden taustalla ovat vastaanottajan ja luovuttajan väliset yleensä perinnölliset molekyylitason erot. Näitä eroja vastaan henkilölle usein kehittyy siirron seurauksena immuunivaste. Immunologinen puolustusjärjestelmämme tunnistaa toisen yksilön solujen ja kudosten rakenteita vieraaksi vastaavasti kuin tunnistamme vaikkapa mikrobit vieraiksi. Saman lajin yksilöiden välistä immuunivastetta kutsutaan alloimmuunireaktioksi. Solu- ja kudossiirtojen luovuttajan ja vastaanottajan välisen sopivuuden keskeisin immunologinen järjestelmä on ihmisen HLA-kudostyyppijärjestelmä. Sen merkitys selkeytyi 1940-luvulta lähtien ensin syöpätutkimuksen yhteydessä, ja se osoittautui lopulta kudossiirtojen onnistumisen edellytykseksi (1). Solujen, kudosten ja elinten siirtoja voidaankin pitää ensimmäisinä yksilöllisinä hoitomuotoina, joissa täytyy ottaa huomioon sekä vastaanottajan että luovuttajan perinnölliset tekijät ja niiden yhteisvaikutus.

Kudossopivuuden merkitys elin- ja kantasolusiirroissa

Kiinteiden elinten siirroissa kudossopivuuden kannalta keskeistä on siirteiden vastaanottajan vahingollinen immuunivaste siirrettyä kudosta kohtaan ja siitä johtuva siirteiden hyljintä. Suomessa noin 15 %:ssa munuaisensiirroista ja noin 30 %:ssa maksansiirroista todetaan akuutti hyljintä (dosentti Ilkka Helanterä, suullinen tiedonanto), joka kuitenkin vain erittäin harvoin johtaa siirteiden menetykseen. Vastaanottajalle on voinut jo etukäteen kehittyä alloimmuunivaste siirteessä olevia molekyylitason rakenteita kohtaan tai vaste kehittyy vasta siirron jälkeen. Veren kantasolujen siirroissa, jossa vastaanottajan luuydin korvataan luovuttajan terveillä veren kantasoluilla, tilanne on päinvastainen: siirteiden sisältämät immuunisolut tunnistavat vastaanottajan kudokset vieraiksi ja pyrkivät tuhoamaan niitä – tällöin puhutaan käänteishyljinnästä.

Kantasolusiirtoja edeltävän esihoidon tavoitteena on pahanlaatuisten solujen mahdollisim-

TAULUKKO 1. Kymmenen yleisintä suomalaisissa verenluovuttajissa esiintyvää HLA-haplotyyppiä eli samassa kromosomissa esiintyvien HLA-alleelien yhdistelmää. Nämä HLA-alleelien yhdistelmät kattavat yli 20 % suomalaisten HLA-yhdistelmistä (Tammi S, Clancy J, Hyvärinen K, ym, julkaisematon havainto). Katso myös **TAULUKKO 2.**

#	A	C	B	DRB1	DQA1	DQB1	DPB1	Yleisyys (%)
1	03:01	04:01	35:01	01:01	01:01	05:01	04:02/02:01/04:01	8,0
2	01:01	07:01	08:01	03:01	05:01	02:01	01:01/04:01	4,0
3	03:01	07:02	07:02	15:01	01:02	06:02	04:01	2,5
4	02:01	06:02	13:02	07:01	02:01	02:02	04:01	1,6
5	02:01	03:04	15:01	04:01	03:01	03:02	04:01	1,5
6	02:01	02:02	27:05	08:01	04:01	04:02	03:01	1,5
7	31:01	07:01	18:01	15:01	01:02	06:02	04:01	1,2
8	02:01	15:02	51:01	09:01	03:02	03:03	04:02	1,0
9	03:01	07:02	07:02	13:01	01:03	06:03	04:01	1,0
10	02:01	07:02	07:02	15:01	01:02	06:02	05:01	0,9

man kattava tuhoaminen jo etukäteen. Hoidon tehon kannalta on kuitenkin välttämätöntä, että siirteen immuunisolut tappavat viimeisetkin pahanlaatuiset solut. Siirteen puhdistaminen immuunisoluista toki voisi siis estää käänteishyljinnän, mutta samalla se poistaisi tärkeän graft versus leukemia -vaikutuksen. Käänteishyljinnän lisäksi kantasolusiirroissa vastaanottajalle kehittyvät HLA-vasta-aineet lisäävät siirteen hyljintäriskiä.

Alloimmuunivastetta pyritään minimoimaan immunosuppressiivisella lääkityksellä, johon kuitenkin liittyy monia haittavaikutuksia. Lisäksi syöpä- ja infektoriskit suurenevat. Hyvä kudosten välinen sopivuus voi parhaimmillaan johtaa siirteen elinikäiseen immunologiseen hyväksyntään, toleranssiin, mitä voidaan pitää haluttuna päämääränä. Mahdollisimman hyvään kudossopivuuteen pyrkiminen ja alloimmunisaation välttäminen helpottavat myös tapauksissa, joissa potilas tarvitsee uuden siirteen – munuaisensiirroista noin 10–20 % tehdään aiemmin siirteen saaneelle potilaalle. Potilaalle kehittyneet HLA-vasta-aineet siirrettä kohtaan voivat käytännössä estää uusintasiirron.

HLA-kudossopivuus määritetään nykyään geenien sekvensoinnilla

Nykyisessä kudossopivuuden määrittämisessä on kolme eri tasoa: ensiksi vastaanottajan ja luovuttajan HLA-kudostyyppin ja ABO-veriryhmien yhteensopivuus, toiseksi vastaanottajan HLA-vasta-aineiden määrittäminen ja sopivuusko-

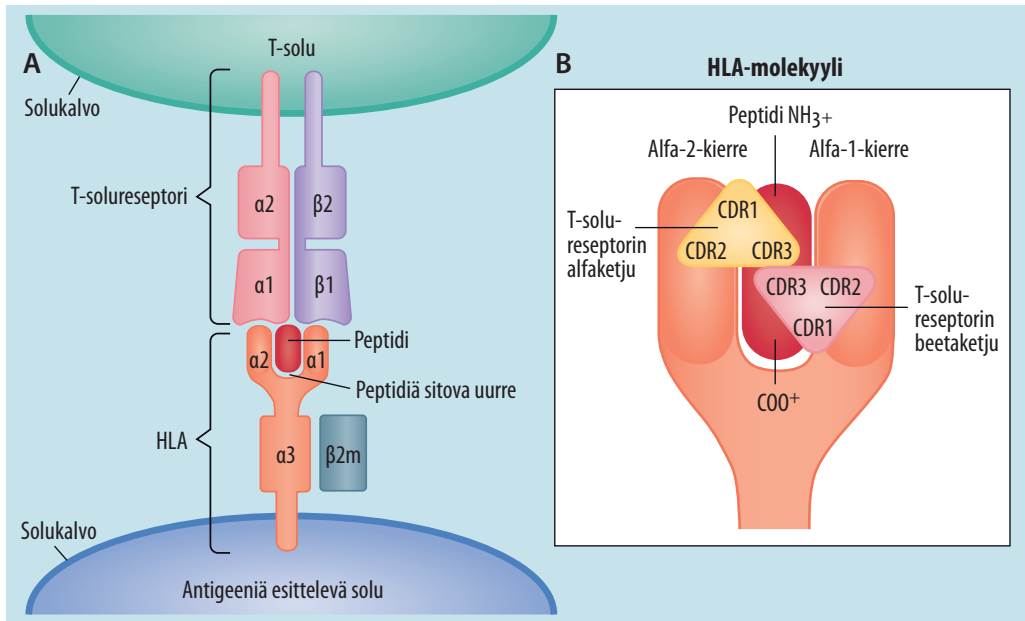
keet sekä kolmanneksi muut sopivuuteen vaikuttavat tekijät. Suomessa luovuttajien ja vastaanottajien kudossopivuuden määrittäminen on keskitetty Veripalveluun. Ohjeistus tutkimuksiin löytyy Veripalvelun verkkosivuilta (2).

HLA-kudostyyppin määrittämisessä on siirrytty DNA-sekvenssin analyysiin. Nykyään voidaan määrittää HLA-geenien DNA-emäsjärjestys käyttämällä CE-hyväksytyjä reagensseja ja tulosten tulkintaohjelmia. HLA-geenien sekvensointi on paljastanut suuren alleelisen vaihtelun: IMGT-tietokanta sisältää 37 500 sekvenssiltään erilaista HLA-alleelia (3). Suurin osa näistä on harvinaisuuksia, ja kussakin väestössä niistä esiintyy käytännössä vain pieni osa.

Suomessa havaitaan yli prosentin frekvenssillä yhteensä noin 80 HLA-A-, -B-, ja -C- sekä DRB1- ja DQB1-geenien alleelia. HLA-geenit periytyvät yhtenä kromosomin blokkina ja monet HLA-alleelit havaitaan väestössä lähinnä vain tietyissä yhdistelmissä eli HLA-haplotyypeissä, mikä vähentää vaihtelua (**TAULUKKO 1**). Elinsiirtoimmunologian kehitys ja yhä tehokkaammat ja tarkemmat immuunialpaajat ovat toisaalta luomassa käytäntöjä, joissa täydellistä HLA-kudossopivuutta ei enää tarvita: hyvä esimerkki tästä ovat kantasolusiirrot sukulaisilta, jotka eroavat toisen HLA-haplotyyppin osalta.

HLA-molekyylit käynnistävät soluvälitteisen immuunivasteen

HLA-molekyyliden fysiologinen tehtävä on toimia hankinnaisen immuunivasteen käynnistä-



KUVA 1. HLA-luokan I molekyyli yhdessä siihen sitoutuneen peptidin kanssa tunnistetaan T-lymfosyyttien T-solureseptorilla (A). T-solureseptori tunnistaa sekä peptidin että osia HLA-molekyylistä ja sitoutuu peptidiin (B). HLA-alleelien erot ovat rikastuneet peptidiä sitovaan uurrerakenteeseen, joten HLA-molekyylit eroavat hienorakenteeltaan ja sen osalta, mitä peptidejä ne pystyvät sitomaan (14).

jänä (4). Molekyylit ilmenevät solujen pinnalla, ja niiden erityisenä piirteenä on molekyylin distaaliosassa oleva uurre, joka sitoo 8–12 aminohapon pituisen peptidin. Eri HLA-alleelit eroavat aminohappojärjestykseltään ja siten hienorakenteeltaan peptidiä sitovan uurteen kohdalta, joten ne sitovat erilaisia peptidejä. HLA-molekyyliin sitoutuva peptidi voi olla peräisin henkilön omista proteiineista, mikrobeista tai viruksista.

T-lymfosyytit tunnistavat HLA-molekyylin ja peptidin muodostaman rakenteen T-solujen antigeenireseptorillaan (KUVA 1). T-lymfosyyttien kypsyessä kateenkorvassa T-lymfosyyttikloonit, jotka tunnistavat henkilön omia peptidejä, kuolevat tai muuttuvat toimimattomiksi – näin estetään autoimmuunireaktioita. Muut T-lymfosyyttikloonit jäävät henkiin, kiertävät elimistössä ja monitoroivat jatkuvasti solujen pinnan HLA-peptidi-rakenteita. Tunnistaessaan rakenteen vieraaksi riittävän vahvasti T-lymfosyytti aktivoituu ja syntyy immuunireaktio rakennetta kohtaan.

On huomattava, että T-lymfosyyttien antigeenireseptori tunnistaa sekä HLA-molekyylin

että HLA-molekyylin esittelemän peptidin rakenteita. Mikäli kudossiirrosta siirretään soluja, jotka ilmentävät vieraita HLA-alleeleja, on erittäin todennäköistä, että suuri joukko T-lymfosyyttiklooneista tunnistaa HLA-molekyylin suoraan vieraaksi riippumatta siihen sitoutuneesta peptidistä ja aktivoituu vieraita HLA-kudostekijöitä vastaan.

T-solujen kautta saadaan koko laaja immunologinen vaste käyntiin. Tästä syystä HLA-alleelien samankaltaisuus vastaanottajan ja luovuttajan välillä on keskeistä. Niin sanotussa epäsuorassa tunnistuksessa laukaisevana tekijänä ovat HLA-molekyylin esittelemät peptidit, jotka ovat peräisin siirteistä niistä proteiineista, joissa on perinnöllisiä antigeenisia eroja potilaaseen nähden.

HLA-molekyylit jaetaan kahteen pääryhmään: HLA-luokan I molekyyliä HLA-A, HLA-B ja HLA-C ilmenevät kaikissa tumallisissa soluissa ja sitovat solun sisällä pilkkoutuvia peptidejä. HLA-luokan II molekyyliä HLA-DR, HLA-DQ ja HLA-DP ilmenevät lähinnä immuunivasteen käynnistävissä dendriittisolussa ja makrofageissa. Vaikka molekyylit osin eroavat

TAULUKKO 2. HLA-geenien ja -alleelien nimistö.

Termi	Selitys
HLA-DRB1	<i>DRB1</i> -geeni
HLA-DRB1*13	Ryhmä HLA-DRB1-alleeleja, jotka kuuluvat DR13-ryhmään (viittaa serologisesti määritettyyn pääryhmään, ns. DR13-spesifisyys)
HLA-DRB1*13:01	DR13-ryhmään kuuluva aminohappojärjestykseltään määrätty 13:01-proteiini (jolla voi olla aminohappoja muuttamattomia tai ei-koodaavan geenialueen vaihtelun aiheuttamia DNA-sekvenssin eroja)
HLA-DRB1*13:01:02	DRB1*13:01-proteiinin DRB1*13:01:02 muoto, jolla synonyyminen ero DNA-sekvenssissä. Aminohappojärjestykseltään identtinen kaikkien DRB1*13:01-proteiinien kanssa.
HLA-DRB1*13:01N	DRB1*13:01-proteiini, joka ei ilmenny solun pinnalla, ns. nolla-alleeli

TAULUKKO 3. Yhteenveto potilaan ja luovuttajan välisistä yleensä tehtävistä kudossopivuustestauksista Suomessa.

Siirre	HLA-kudossopivuus	ABO-veriryhmät	HLA-vasta-aineseulontatunnistus	Valkosolusopivuuskoe	Muut tekijät
Munuainen	A-, B- ja DRB1-päättyvät mahdollisimman sopivat Pääpaino DRB1-sopivuudessa	Sopiva	Seulotaan säännöllisesti etukäteen	Ennen siirtoa, oltava negatiivinen	HLA-vasta-aineden spesifisyys
Maksa, sydän tai keuhko	Ei huomioida	Sopiva	Seulotaan vähintään kerran ennen siirtoa	Ei merkitystä maksansiirroissa, muissa oltava yleensä negatiivinen	Ei
Kantasolusiirto	HLA-identtisyys sisäyksillä Rekisterisiirroissa tavoite on HLA-sopivuus	Ei ratkaisevaa merkitystä	Tehdään, jos HLA-eroja on todettu tai kun tarvitaan HLA-sopivia verivalmisteita	Ei tehdä	Luovuttajan ikä Sytomegalovirus Sukupuoli
Haploidittinen kantasolusiirto	Sallitaan toisen kokonaisen HLA-haplotyyppin ero	Sopiva	Vähintään kerran ennen siirtoa	Ei tehdä	Luovuttajan ikä Sytomegalovirus

rakenteeltaan, niiden immunologinen tehtävä on sama: peptidien sitominen ja esittely T-lymfosyyteille. Koska HLA-alleeleja on erittäin suuri lukumäärä, niille on muodostettu erityinen nimeämisjärjestelmä (**TAULUKKO 2**).

Eri kudossiirtotyypeissä huomioidaan vastaanottajan ja luovuttajan välinen kudossopivuus eri tasoilla, jotka kuvataan **TAULUKOSSA 3**.

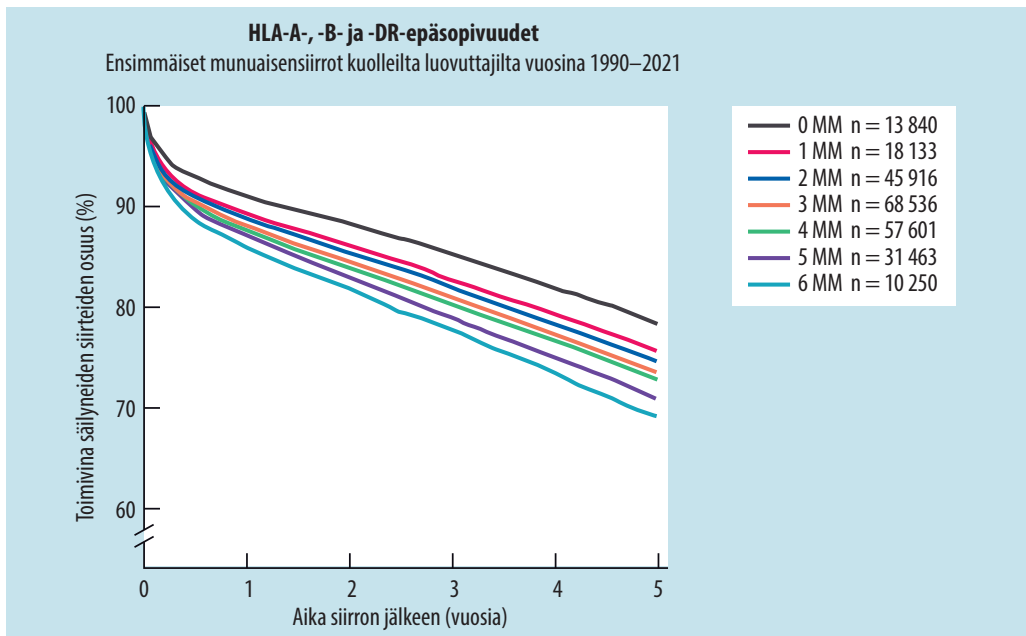
Elinsiirroissa HLA-kudostyyppien eroja siedetään varsin paljon

Kiinteiden elinten siirroissa vastaanottajan ja luovuttajan välistä eroa HLA-kudostyypeissä siedetään varsin hyvin mutta ei täysin vapaasti.

Koska ABO-veriryhmäjärjestelmän anti-geenejä esiintyy verisuonten sisäseinämän endoteelisoluissa ja koska vasta-aineita vieraita ABO-antigeenejä kohtaan muodostuu ensimmäisinä elinvuosina kaikille, ilmeisesti

ABO-antigeenejä vastaavien, yleisten mikrobirakenteiden käynnistämänä, täytyy ABO-veriryhmien yhteensopivuus aina huomioida. Elinsiirrot tehdään yleensä punasolujen siirto-sääntöjen mukaisesti, muuten vastaanottajan ABO-vasta-aineet saattavat tuhota siirteen hyvin nopeasti eli kehittyä hyperakuutti hyljintä. Nykyisin elinsiirtoja osataan tehdä poikkeustapauksissa myös ABO-veriryhmän vastaisesti, mutta tämä edellyttää huolellista esihoitoa, jossa vasta-aineet poistetaan tai niiden tuotanto estetään ennen elinsiirtoa.

HLA-kudostyyppien yhteensopivuuteen pyritään kiinteiden elinten siirroissa käytännössä vain munuaisensiirroissa. Muiden elinsiirtojen osalta tämä ei ole juurikaan mahdollista. Tutkimusnäyttö HLA-kudostyyppien sopivuuden hyödyistä on selkeintä munuaisensiirroissa (**KUVA 2**), sen sijaan maksansiirroissa näyttö on vähäistä (4).



KUVA 2. HLA-A-, -B- ja -DR-epäsopivuuden merkitys munuaisiirteiden säilymiseen toiminnallisena (graft survival) maailmanlaajuisen Collaborative Transplant Studyn (CTS) mukaan (4). Kaikkien kolmen geenin osalta sopivissa (0 MM mismatch) siirroissa siirteiden säilyvyys toiminnallisena on pisin. Siirteiden toimintakyky heikkenee HLA-kudostekijöiden epäsopivuuden lisääntyessä.

Hyvän HLA-yhteensopivuuden mahdollistamiseksi maailmalla on käytössä elintenvaihto-organisaatioita. Suomi on mukana Scandiatransplant-organisaatiossa, johon kuuluvat kaikki Pohjoismaat ja Viro (5,6). Scandiatransplantin tavoitteena on muun muassa edistää mahdollisimman hyvin yhteensopivia munuaisensiirtoja.

Henkilölle saattaa muodostua vasta-aineita itselleen vieraita HLA-alleeleja vastaan esimerkiksi aiemman elinsiirron seurauksena tai raskauden aikana sikiön isältä perimä HLA-alleeleja vastaan. Koska vastaanottajan HLA-vasta-aineet voivat johtaa akuuttiin tai hyperakuuttiin siirteiden hyljintään, elinsiirtoa odottavilta potilailta tutkitaan HLA-vasta-aineet. Yleensä pyritään välttämään elinsiirtoa sellaiselta luovuttajalta, jonka HLA-kudostyyppiä kohtaan vastaanottajalla on HLA-vasta-aineita. Vastaanottajaehdokkaiden sopivuudet luovutettavaa elintä kohtaan varmistetaan vielä ennen siirtoa tehtävällä sopivuuskokeella, jossa testataan, tunnistavatko vastaanottajan vasta-aineet luovuttajan solut vieraisiksi.

Kiireetön HLA-kudostyyppien määrittäminen tehdään geenisekvensoinnilla. Veripalvelu ylläpitää

päivystystä, mikä mahdollistaa aivokuolleiden elinluovuttajien välittömät HLA-kudostyyppien määritykset. Scandiatransplantin tietojärjestelmän lisäksi elinluovuttajan HLA-kudostyyppien tieto siirretään Veripalvelusta HUS:n elinsiirtoyksikön elinsiirtorekisteriin, jonka avulla etsitään Suomessa mahdollisimman sopivat potilaat siirteitä odottavista. Veripalvelun päivystystoimintaan kuuluvat myös elinluovuttajan ja vastaanottajaehdokkaiden väliset sopivuuskokeet.

Sopivuuskokeessa luovuttajan veren lymfosyyttien annetaan reagoida vastaanottajaehdokkaiden seerumien kanssa. Mikäli vasta-aineita todetaan eli sopivuuskoe on positiivinen, munuaisensiirtoa ei kannata suuren hyljintärisikin vuoksi kyseiselle vastaanottajaehdokkaalle tehdä – myös sydämen ja keuhkojen siirtoihin suhtaudutaan tällöin pidättyväisesti. Maksansiirroissa sopivuuskokeen tuloksella ei nykytiedon valossa ole yhtä suurta merkitystä. Ennen siirtoa todetut HLA-vasta-aineet ennustavat valkosolujen sopivuuskokeen tuloksia. Tarpeen vaatiessa voidaan seurata HLA-vasta-aineiden kehittymistä siirron jälkeen.

Ydinasiat

- ▶ Immunologinen puolustusjärjestelmämme pyrkii tuhoamaan toiselta henkilöltä elimistöömme siirretyt solut, kudokset ja elimet.
- ▶ Kiinteiden elinten siirroissa siedetään suurempi HLA-kudostekijöiden epäsopiuus kuin veren kantasolujen siirroissa.
- ▶ Nykyinen kudossopivuustestaus ei vielä ennusta riittävän hyvin kaikkia siirtoon liittyviä immunogeneettisiä riskejä.
- ▶ Tulevaisuudessa voidaan mahdollisesti ylittää HLA-kudossopivuuden esteet siirteiden manipulaatiolla ja lääkeyksillä.

Kantasolusiirroissa lähtökohtana on vastaanottajan ja luovuttajan HLA-kudostyyppien mahdollisimman hyvä sopivuus

Veren kantasolujen siirroissa korvataan vakavaa veritautia sairastavan potilaan verta muodostava kudos luovuttajan terveellä veren kantasolujen sisältävällä kudoksella. Siirteen sisältämällä immuunisoluilla on tärkeä tehtävä tunnistaa ja tappaa esihoidon jälkeen jäljelle jääneet pahanlaatuiset solut. Onnistuessaan siirto on parantava ja johtaa kimerismiin, jossa siirteen vastaanottajan verta muodostava kudos ja veren solut ovat peräisin luovuttajalta. Toisaalta hoito on vastaanottajalle riskialtis: tanskalais-tutkimuksessa noin kolmannes allogeenisen kantasolusiirron saaneista kuoli viiden vuoden seurantajaksolla – yleisimpinä kuolinsyynä perustaudin uusiutuminen ja käänteishyljintä (7), jotka molemmat ainakin osin liittyvät myös kudossopivuuden haasteisiin.

HLA-kudostyyppien osalta identtistä sisarusta pidetään ensisijaisena vaihtoehtona kantasolujen luovuttajaksi. HLA-geenit sijaitsevat lähellä toisiaan ja periytyvät yleensä yhtenä blokkina, joten potilaan sisaruksella on 25 %:n todennäköisyys periä vanhemmiltaan samat HLA-haplotyyppit kuin potilas. Suomessa viime vuosina noin 15 % veren kantasolusiirroista on tehty HLA-kudostyyppiltään identtiseltä sisarukselta.

Eri puolille maailmaa on 1970-luvulta lähtien perustettu vapaaehtoisten luovuttajaehdokkaiden kantasolurekistereitä – Suomessa rekisteriä ylläpitää Veripalvelu (8). Rekistereistä voidaan etsiä HLA-kudostyyppiltään sopivia luovuttajia potilaille, joille sisarusluovuttajaa ei ole käytettävissä. Maailman kantasolurekistereissä on nykyään yli 40 miljoonaa jäsentä. Kehittyneiden lääketoimien ja tarkentuneiden HLA-kudostyyppien määrittämismenetelmien ansiosta HLA-sopivaa rekisteriluovuttajaa pidetään hyvänä vaihtoehtona.

Rekisteriluovuttajan riittävän HLA-sopivuuden määrittäminen vaihtelee. Yleisimmin käytetyt kriteerit ovat niin sanottu 8/8-sopivuus (HLA-A-, -B-, -C- ja DRB1-geenit), jota käytetään erityisesti Pohjois-Amerikassa, ja niin sanottu 10/10-sopivuus (lisäksi HLA-DQB1-geeni), johon useimmiten pyritään Euroopassa. Lisäksi usein vältetään tiettyjä HLA-DPB1-geenin eroja.

Kymmenen viime vuoden aikana on havaittu nuoren kantasoluluovuttajan olevan siirron ennusteen kannalta paras: luovuttajan nuori ikä voi jopa kompensoida HLA-eroja. Muita luovuttajavalinnassa huomioitavia asioita ovat vastaanottajan ja luovuttajan väliset veriryhmien sekä Y-kromosomin koodittaman HY-antigeenin sopivuudet. Sytomegaloviruksen kantajuuden osalta vastaanottajan ja luovuttajan epäsopiuus lisää sytomegalian riskiä. Nämä ovat kuitenkin yleensä sekundaarisia valintaperusteita.

Vaikka maailman rekisterien jäsenmäärät ovat koko ajan lisääntyneet, edelleen noin 20 % Suomessa tehdyistä rekisterihauista ei tuota potilaalle yhtään optimaalista rekisteriluovuttajaehdokasta. Ratkaisuksi ovat nousseet HLA-kudostyyppiltään osin eroavat sukulaisluovuttajat. Termiä haploidenttinen kantasolusiirto käytetään silloin, kun vastaanottajan ja luovuttajan välillä vain toinen HLA-haplotyyppi on identtinen. Tällaisena kantasoluluovuttajana voi toimia sisarusten lisäksi myös vastaanottajan vanhempi, lapsi tai muu sukulainen.

Haploidenttisissä kantasolusiirroissa käänteishyljintää aiheuttavat TCR- $\alpha\beta$ - ja CD19-positiiviset lymfosyytit poistetaan siirteestä tai vastaanottajalle annetaan suuriannoksinen

syklofosfamidihoidon siirron jälkeen. Nämä hoitomuodot pienentävät voimakkaasti käänteishyljintäriskiä ja mahdollistavat kantasolusiirron potilaille, joille ei aiemmin ole löytynyt luovuttajaa. Ne tuovat mukanaan myös haasteita, kuten siirteen suurentuneen hylkimisriskin – siirteen hyljintä on harvinaista mutta aina erittäin vakava potilaan henkeä uhkaava tilanne. Kun kokemus haploidenttististä siirroista lisääntyy, kertyy tietoa siitä, kuinka paljon HLA-kudosopivuutta voidaan jättää huomioimatta.

Kohti yksilöityä kudossopivuuden kokonaisarviota?

HLA-kudostyyppin identtisydestä huolimatta huomattavassa osassa elin- ja kantasolusiirroista kohdataan vakavia, jopa vastaanottajan henkeä uhkavia komplikaatioita kuten käänteishyljintää, perustaudin uusiutumista tai siirteen menetystä, jotka kaikki ainakin osin liittyvät kudossopivuuteen ja alloimmuunireaktioon. Kudossopivuus määritettynä nykyisen kaltaisena HLA-geenien samanlaisuutena on siis tärkeä muttei selvästikään kudossopivuutta riittävästi ennustava tekijä.

Siirroissa voidaan tulevaisuudessa ehkä siirtä pelkästä HLA-kudossopivuuden määrittämisestä kullekin vastaanottaja-luovuttaja-ehdokasparille laskettuun tarkempaan immunogeneettiseen kokonaisriskinarvioon. Arvio voisi sisältää nykyisin tunnetut siirtoon liittyvät tekijät ja lisäksi myös esimerkiksi koko genomien kattavat immunologisesti merkittävät erot. Ensimmäisiä askeleita tähän suuntaan on jo maailmalla otettu: esimerkiksi Jarmo Ritari ym. osoittivat, että lisäämällä ennustemalleihin ituradan genomivaihtelu pystyttiin luotetta-

vammin ennustamaan kantasolusiirron jälkeistä perustaudin uusiutumista (9).

Immuunivasteen voimakkuutta määrittävä perinnöllinen vaihtelu esimerkiksi interleukiinien, interferonien ja vasta-aineiden tuotannossa saattaa osaltaan selittää käänteishyljinnän tai hyljinnän alttiutta (10). Nämä yksittäiset perinnölliset erot nykytietämyksen mukaan johtavat kuitenkin yleensä vain pieniin toiminnallisiin eroihin, joten näiden käyttökelpoisuus päätöksenteossa on epävarmaa. Yksittäisten perinnöllisten tekijöiden tutkimisen sijaan voidaan riskiä lähestyä perinnöllisten riskisummien (PRS) kautta. Riskisummien laskeminen on osoittautunut lupaavaksi tavaksi arvioida perinnöllisten riskitekijöiden yhteisvaikutusta (11). Sen käyttökelpoisuutta on aivan viime aikoina pilotoitu myös elinsiirtojen yhteydessä (12).

Kudossopivuustekijöiden eroja voidaan myös pyrkiä valjastamaan hyödylliseen suuntaan. Veren kantasolujen siirroissa voidaan etsiä tiettyjen, vain verisoluissa ilmenevien molekyylien perinnöllisiä eroja (13). Tällöin tavoitteena olisi varmistaa, että siirteen immuunisolut tai terapeuttiset vastaanottajalle annetut immuunisolut – tunnistamalla juuri näitä eroja – tapaisivat jäljelle jääneet pahanlaatuiset verisolut, jolloin perustaudin uusiutumisen riski vähenisi.

Lopuksi

Tulevaisuus voi kehittyä myös kokonaan toiseen suuntaan: immuunivasteen manipuloinnilla ja yksilöllisellä lääkityksellä voidaan ehkä helpottaa HLA-kudossopivuuden vaatimuksia. Haploidenttiset kantasolusiirrot tai niiden yhdistäminen elinsiirtoon sekä ABO-epäsopivat munuaisensiirrot ovat esimakua tästä. ■

JUKKA PARTANEN, professori

Suomen Punainen Risti, Veripalvelu, tutkimus ja tuotekehitys, Helsinki

TIINA LINJAMA, LT

Suomen Punainen Risti, Veripalvelu, kantasolurekisteri, Vantaa

KATI HYVÄRINEN, dosentti

Suomen Punainen Risti, Veripalvelu, tutkimus ja tuotekehitys, Helsinki

JARMO RITARI, FT

Suomen Punainen Risti, Veripalvelu, tutkimus ja tuotekehitys, Helsinki

JUHA PERÄSAARI, FT

Suomen Punainen Risti, Veripalvelu, potilaslaboratorio, Vantaa

JOUNI LAURONEN, dosentti

Suomen Punainen Risti, Veripalvelu, kliiniset asiakkuudet, Vantaa

VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

KIRJALLISUUTTA

1. Brent L. A history of transplantation immunology. San Diego: Academic press 1996, s. 1–482.
2. Kudossopeutuvuustutkimukset. Tutkimusohjekirja. Vantaa: Veripalvelu, Suomen Punainen Risti 2024. www.veripalvelu.fi/tutkimusryhma/kudossopeutuvuustutkimukset.
3. The IPD-IMGT/HLA database. Cambridge: EMBL-EBI 2024. www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla.
4. The Collaborative Transplant Study. Heidelberg: Heidelberg University, Institute of Immunology 2024. www.ctstransplant.org.
5. Helanterä I, Lempinen M. Pohjoismainen yhteistyö munuaisensiirroissa. *Duodecim* 2023;139:175–7.
6. Scandiatransplant. www.scandiatransplant.org.
7. Søborg A, Reekie J, Sengeløv H, ym. Trends in underlying causes of death in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients over the last decade. *Eur J Haematol* 2024;112:802–9.
8. Kantasolurekisteri. Vantaa: Veripalvelu, Suomen Punainen Risti 2024. www.veripalvelu.fi/kantasolurekisteri.
9. Ritari J, Hyvärinen K, Koskela S, ym. Genomic prediction of relapse in recipients of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia* 2019;33:240–8.
10. Yang JYC, Sarwal MM. Transplant genetics and genomics. *Nat Rev Genet* 2017; 18:309–26.
11. Schork AJ, Schork MA, Schork NJ. Genetic risks and clinical rewards. *Nat Genet* 2018;50:1210–1.
12. Collins K, Gilbert E, Maudult V, ym. Donor genetic burden for cerebrovascular risk and kidney transplant outcome. *J Nephrol*, julkaistu verkossa 29.5.2024. <https://doi.org/10.1007/s40620-024-01973-0>
13. Granados DP, Rodenbrock A, Laverdure JP, ym. Proteogenomic-based discovery of minor histocompatibility antigens with suitable features for immunotherapy of hematologic cancers. *Leukemia* 2016;30:1344–54.
14. Merenmies J, Partanen J. HLA-antigeenit, antigeenien esittely ja antigeenireseptorit. Kirjassa: Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, ym. toim. Immunologia - mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 72–87.

SIDONNAISUUDET

Jukka Partanen: Ei sidonnaisuuksia

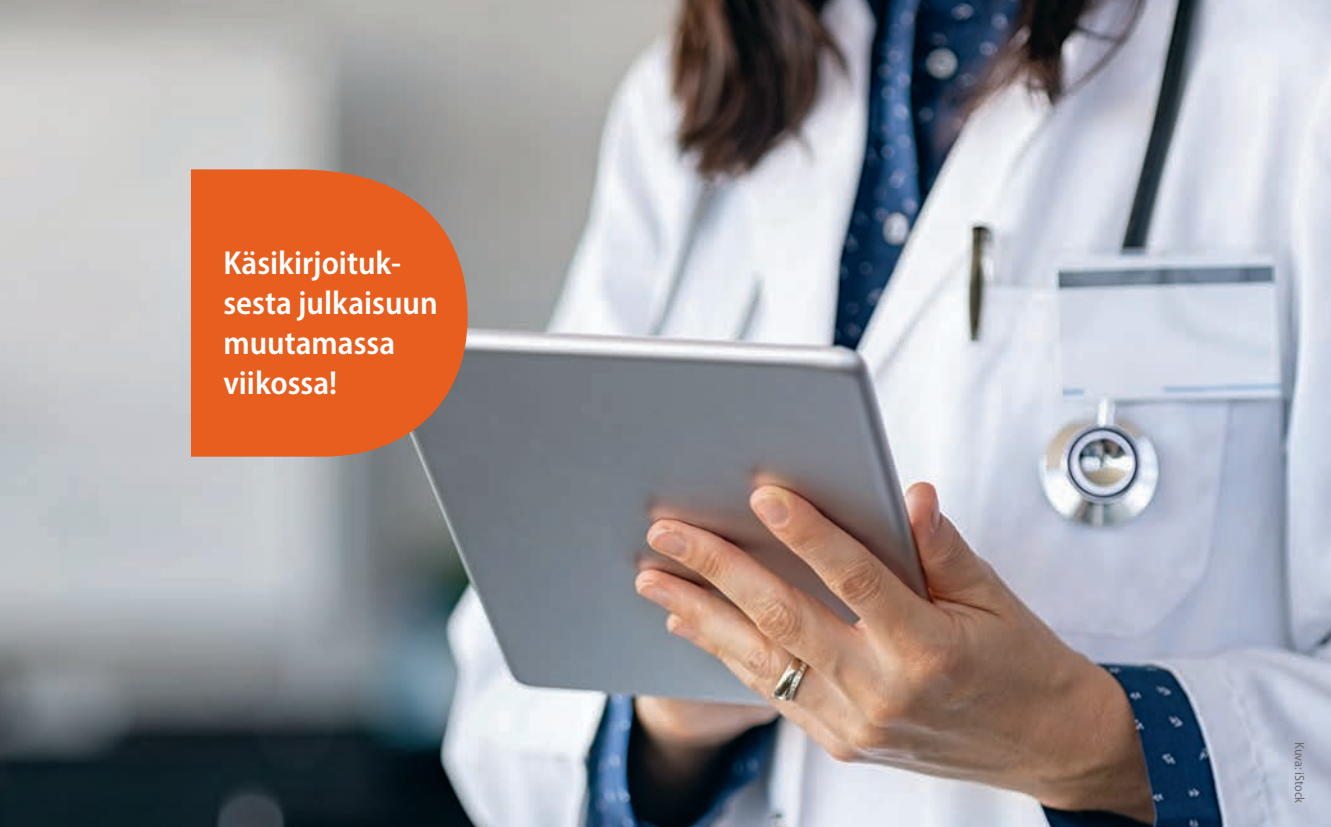
Tiina Linjama: Ei sidonnaisuuksia

Kati Hyvärinen: Ei sidonnaisuuksia

Jarmo Ritari: Ei sidonnaisuuksia

Juha Peräsaari: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Hansa Biopharma), luottamustoimet (Scandiatransplant: Tissue Typers, jäsen)

Jouni Lauronen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Hansa Biopharma), luottamustoimet (HUS eettinen toimikunta)



Käsikirjoituksesta julkaisuun muutamassa viikossa!

Verkossa ensin -artikkelit

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

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

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

Hyvä yö, ihana aamu

Antihistamiini, joka syventää unta ja sen kestoa

Dormix®

Ajoittaisen unettomuuden hoitoon

Orion Pharma 8/2024

Vaikuttava aine: doksyylamiinivetyksinaatti. **Käyttöaiheet:** Ajoittaisen unettomuuden lyhytaikainen, oireenmukainen hoito yli 18-vuotiailla aikuisilla. **Annostus ja antotapa:** Aikuiset ja yli 18 v.: Suositusannos on 12,5–25 mg 30 minuuttia ennen nukkumaan menoa riittävän nesteen (vesi) kera. Jos päivä-aikaan ilmenee uneliaisuutta, suositellaan annoksen pienentämistä 25 mg:sta 12,5 mg:aan tai annoksen ottamista aikaisemmin niin, että heräämiseen on vähintään 8 tuntia. Enimmäisvuorokausiannosta 25 mg ei saa ylittää. Dormix-valmistetta ei suositella alle 18 v. ikäisten lasten ja/tai nuorten hoitoon. Dormix-tablettia ei saa ottaa alkoholijuomien kanssa. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. Yliherkkyys muille antihistamiineille. Muiden antihistamiinien kanssa ilmenevien ristireaktioiden mahdollisuus on otettava huomioon. Astma, pitkäaikainen keuhkoputkentulehdus, keuhkolaajentuma, glaukooma, eturauhasen liikakasvu, mahanportin ja pohjukaissuolen ahtauma, vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta, samanaikainen käyttö monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien tai vahvojen CYP450-isoentsyymien estäjien kanssa. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet:** Varovaisuutta suositellaan, jos potilaalla on epilepsia, sydämen vajaatoiminta, pidentynyt QT-aika, heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta. Antihistamiinien antikolinerginen vaikutus saattaa voimistaa, jos lääkettä käytetään antikolinergisen tai trisyklisen masennuslääkkeen kanssa. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas on yli 65-vuotias. Apuainevaroitukset: Dormix 12,5 mg tabletit sisältävät väriainetta kokkeniipunainen A (E124). **Yhteisvaikutukset:** Alkoholilla voi voimistaa doksyylamiinin vaikutusta. Antihistamiinit voivat pidentää QT-aikaa (vaikka tätä vaikutusta ei olekaan havaittu doksyylamiinilla), joten QT-aikaa pidentävien lääkkeiden samanaikaista antoa on vältettävä. Sytokromi P450:n estäjien (esim. atsoliijohdosten tai makrolidien) tai elektrolyyttimuutoksia aiheuttavien lääkkeiden samanaikaista antoa on vältettävä. Doksyylamiinin samanaikaista antoa seuraavien valmisteen kanssa on arvioitava tarkoin: iholle levitettävät antihistamiinit, antispasmodiset lääkeaineet ja skopolamiini. **Hedelmällisyys, raskaus ja imetys:** Dormix-tablettien käyttöä raskauden aikana tulisi mieluiten välttää ja imetyksen aikana ei saa käyttää. **Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn:** Dormix aiheuttaa uneliaisuutta ja voi siten heikentää tarkkaavaisuutta ja reaktiokykyä. **Haittavaikutukset:** Yleisimmät: uneliaisuus ja antikolinergiset vaikutukset: suun kuivuminen, ummetus, näön hämärtyminen ja heitehuimaus. **Pakkaukset ja hinnat** 15.8.2024 (vmh sis. alv): 12,5 mg 14 tabl. 11,42 €, 25 mg 14 tabl. 14,10 €. **Korvattavuus:** ei peruskorvattava. **Reseptilääke. Lisätiedot:** Valmisteyhteenveto

Elina Bergman ja Ansa Rantanen

Uneton yleislääkärin vastaanotolla

Yleislääkäri kohtaa työssään usein potilaita, joilla on pitkäkestoista unettomuutta. Monet potilaat kertovat ”kokeilleensa jo kaikkea”, ja sekä lääkäri että potilas voivat kokea keinottomuutta tilanteessa. Vastaanotolla kannattaa ensin selvittää, mitä potilas tarkoittaa unettomuudella ja onko hänellä itsellään jokin käsitys uniongelmiansa syystä. Potilaan elintavat, psykososiaalinen tilanne, muut sairaudet ja lääkytykset on tarpeen kartoittaa. Tavoitteena on selvittää potilaan uniongelman taustasyyt ja sitä ylläpitävät tekijät, joihin vaikuttaminen on ongelman ratkaisemisessa ensisijaista. Hoito suunnitellaan yksilöllisesti. Hoitosuosituksen mukaan potilas tulee ohjata kognitiivis-behavioraalisiin menetelmiin (CBT-I) perustuvaan hoitoon. Lääkehoitoja käytettäessä tulee punnita niiden hyödyt ja haitat tapauskohtaisesti ja seurata potilasta säännöllisesti.

Unettomuus on yleinen oire yleislääkärin kohtaamilla potilailla. Osalle unettomuus on akuutti syy vastaanotolle hakeutumiseen, toisille kroonisempi, ainainen vaiva. Satunnaiset univaikeudet kuuluvat normaaliin elämään, mutta pitkittyneestä, vaikeasta unettomuudesta on huomattavaa haittaa. Pitkäkestoinen unettomuus lisää muun muassa sydän- ja verisuonitautien, lihavuuden, tyyppin 2 diabeteksen ja masennuksen riskiä (1–3). Myös tapaturmia sattuu enemmän unettomille (4). Unettomien elämänlaatu ja työkyky ovat huonompia kuin hyvin nukkuvien, ja unettomille kertyy enemmän sairauspoissaoloja (5–7). Norjalaisen tutkimuksen mukaan pitkäkestoinen unettomuus ennusti työkyvyttömyyseläkkeelle joutumista yhtä vahvasti kuin masennus (8).

Väestöstä noin 10 % kärsii pitkäkestoisesta unettomuudesta, mutta perusterveydenhuollon potilaiden joukossa osuus on jopa 25–50 % (9). THL:n Avohilmo-rekisterin mukaan vuonna 2023 unettomuushäiriö on kuitenkin ollut diagnosoituna käyntisyynä alle 1 %:ssa avohoidon lääkärikäynneistä, mikä viittaa selvästi alidiagnosointiin ainakin kirjausten osalta. Jokaisen yleislääkärin tulisi osata tunnistaa unettomuushäiriöstä kärsivä potilas, kyetä selvittämään hänen unettomuutensa todennäköinen syy ja tuntea pitkäkestoisen unettomuuden suositellut hoitomuodot.

Unettoman potilaan tutkiminen yleislääkärin vastaanotolla

Vastaanotolla tavoitteena on selvittää potilaan unettomuuden syy ja suunnitella siihen yhdessä hänen kanssaan sopiva hoito. Usein selvitystyössä päästään hyvin alkuun kysymällä potilaalta, miksi hän ei saa nukutuksi. Tällöin keskusteluun saattaa nousta tärkeitä unettomuuden tausta- ja syytekijöitä, joihin puuttuminen on ensisijaista unettomuusongelman ratkaisemiseksi. Tällaisia voivat olla erilaiset psykososiaaliset kuormitustekijät, muut psykiset tai somaattiset oireet sekä elintapoihin ja nukkumisympäristöön liittyvät asiat (10).

Yleislääkärin tulee selvittää, mitä potilas tarkoittaa unettomuudella: kärsiikö hän nukahtamisvaikeudesta, katkonaisesta tai muuten riittämättömältä tuntuvasta yöunesta vai onko kysymyksessä jokin aivan muu uneen liittyvä ongelma. Selvitetään, täytyvätkö unettomuushäiriön diagnostiset kriteerit (**TAULUKKO 1**). ICD-10-luokituksessa unettomuushäiriön diagnoosina käytetään koodia F51.0, ”ei-elimellinen unettomuus”. Kirjallisuudessa pitkäkestoisen unettomuushäiriön yhtenä diagnostisena kriteerinä pidetään usein DSM-5-luokituksen mukaista vähintään kolmen kuukauden kestoaa. Lyhyempikestoisenkin unettomuushäiriön hoitoon on syytä suhtautua aktiivisesti, jotta pit-

TAULUKKO 1. Unettomuushäiriön diagnostiset kriteerit (ICD-10).

Ilmenee nukahtamisvaikeus tai vaikeus pysyä unessa, tai nukkuminen ei virkistä

Univaikeus ilmenee vähintään kolme kertaa viikossa vähintään yhden kuukauden ajan

Univaikeus aiheuttaa huolta tai vaikuttaa arkielämän toimiin

Häiriötä ei aiheuta somaattinen syy tai muun sairauden lääkitys

TAULUKKO 2. Sairauksia ja tiloja, joiden yhteydessä unettomuus on yleistä (12).

Masennus

Ahdistus

Uniapnea

Neuropsykiatriset häiriöt, esim. ADHD

Pitkäaikainen kipu

Sydämen vajaatoiminta

Muistisairaudet

Parkinsonin tauti

Pahanlaatuiset kasvaimet

Vaihdevuosisoireet

Päihteiden käyttö

käkestoisen unettomuushäiriön kehittyminen ehkäistäisiin.

Haastatellen ja kyselylomakkeita (esimerkiksi Insomnia Severity Index tai Sleep Condition Indicator (SCI) -kysely, suomennettuna www.mielenterveystalo.fi, ammattilaisille) apuna käyttäen selvitetään unettomuuden vaikeus, kesto ja jatkuvuus sekä unettoman yön vaikutus potilaan seuraavaan päivään (11–13). On syytä selvittää, mitä yöllä tapahtuu: unta häiritsevät oireet, kohtausoireet ja potilaan käsitys nukkumisestaan. Potilasta pyydetään pitämään vähintään viikon ajan nukkumispäiväkirjaa, jonka avulla saadaan tietoa unen kestosta ja valvomisesta sängyssä sekä voidaan tehdä havainnot esimerkiksi elintapojen vaikutuksesta seuraavan yön uneen. Esimerkki nukkumispäiväkirjasta löytyy Unettomuuden Käypä hoito-suosituksesta (12).

Unettomuus on harvoin vastaanotolle tulleen potilaan ainoa vaiva. Muut sairaudet ja lääkitykset tulee huomioida unettomuusongelmaan mahdollisesti myötävaikuttavina tekijöinä.

Oheissairauksien hyvä hoito edesauttaa myös unettomuuden hoitoa, mutta unettomuutta on yleensä tarpeen hoitaa itsenäisenä ongelmana. Erityisesti masennus, ahdistus ja uniapnea ovat tyypillisiä, väestössä alidiagnosoituja unettomuusoireen taustalta löytyviä tiloja. Niitä kannattaa soveltuvin kyselyin seuloa pitkäkestoisesti unettomilta potilailta. Toisaalta lääkärin olisi joskus hyvä kysellä vastaanotolla potilaan nukkumisesta, vaikka potilas itse ei toisikaan uniongelmia esiin. Pitkäkestoisen unettomuuden asianmukainen hoito hyödyttää monien pitkäaikaissairauksien hoitoa ja parantaa potilaan elämänlaatua (5,14–16).

TAULUKKON 2 on koottu sairauksia ja tiloja, joiden yhteydessä unettomuus on tavallinen oire. Käytännössä lähes mikä tahansa sairaus saattaa häiritä unta.

Somaattisten ja psyykkisten oheissairauksien lisäksi unettomilla on usein psykososiaalista stressiä, ihmissuhdeongelmia, taloudellisia huolia tai työuupumusta. Osalla tilannetta pahentavat epäsäännölliset ja epäterveelliset elintavat. Näiden lisäksi myös päihteiden käyttö pitää muistaa kartoittaa.

Suosittellemme unettoman potilaan tutkimista lähivastaanotolla somaattisten oheissairauksien selvittämiseksi. Potilaan aikaisemmat sairaudet ja yölliset tai muut oireet ohjaavat tutkimuksen laajuutta. Sydän- ja keuhkoauskultatio, ylähengitysteiden tutkiminen sekä painoindeksin ja kaulan ympäräyksen määrittäminen kuuluvat usein unettoman potilaan kliiniseen tutkimukseen. Muiden unihäiriöiden kuten levottomien jalkojen tai epäiltyjen oheissairauksien takia voidaan tarvita laboratoriotutkimuksia. Uniapneaepäilyn herättyä potilas ohjataan yöpolygrafiaan (17).

Unettomuushäiriön erotusdiagnostiset vaihtoehdot

Unettomuushäiriön mahdollisia erotusdiagnostisia vaihtoehtoja voivat olla levottomien jalkojen oireyhtymä, jonka esiintyvyys aikuisväestössä on noin 3 % (18), parasomniat kuten painajaisunet, yölliset kauhukohtaukset ja vastaavat sekä somaattisista sairauksista muun muassa kilpirauhasen liikatoiminta. Myös uniap-

neaa voidaan pitää erotusdiagnostisena uni-häiriönä, tosin nykykäsityksen mukaan unettomuudesta kärsivät uniapneapotilaat hyötyvät molempien vaivojen samanaikaisesta hoidosta (14). Mahdollisia uni-valverytmin häiriöitä ovat muun muassa aikaerorasitus ja vuorotyö-unihäiriö, lääkkeiden, huumeiden, alkoholin tai muun tekijän aiheuttama uni-valverytmin häiriö sekä kronobiologiset unihäiriöt, kuten viivästynyt unijakso.

Pitkäkestoisen unettomuuden hoito

Pitkäkestoisen unettomuuden onnistuneen hoidon perusta on unettomuutta ylläpitäviin tekijöihin vaikuttaminen. Unettomuushäiriön synnyssä ja pitkittymisessä on kysymys uni-valverytmin säätelyn häiriintymisestä ja uneen liittyvistä haitallisista ajatus- ja käytösmalleista, joita kuvataan Aikakauskirjassa aikaisemmin julkaistussa katsausartikkelissa (19). Esimerkiksi Euroopan unitutkimusseuran ja American Academy of Sleep Medicinen laatimat hoitosuosittukset, Käypä hoito -suositus sekä Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto suosittelevat pitkäkestoisen unettomuuden ensisijaiseksi hoidoksi kognitiivis-behavioraalisia menetelmiä (CBT-I) (10,12,20,21). Niillä tarkoitetaan terapeuttisia interventioita, joiden tavoitteena on vaikuttaa unettomuutta ylläpitäviin tekijöihin ja katkaista unettomuuden noidankehä. Interventiot voivat toteutua lyhyinä 1–3 käynnin tai pidempinä 4–6 käynnin yksilö- tai ryhmätapaamisina. Suomessa CBT-I-hoitoa antavat koulutetut sosiaali- tai terveydenhuollon ammattihenkilöt. CBT-I-koulutuksen sertifioinneista sekä uniohjaajan ja CBT-I-unettomuusterapeutin pätevyksien myöntämisestä ja rekisteröinnistä vastaa Suomen Unitutkimusseura ry Euroopan unitutkimusseuran asettamien kriteerien mukaisesti (22).

CBT-I-menetelmissä on useita eri komponentteja, joista pyritään hoidon aikana valitsemaan juuri kyseisen potilaan unettomuusoireeseen parhaiten soveltuvat. Useimmiten hoitoon sisältyy ohjeita unenhuollosta, harjoitteita rentoutumiseen, unta haittaavan käyttäytymisen muutokseen tähtääviä harjoitteita sekä

Ydinasiat

- ▶ Jopa puolet perusterveydenhuollon potilaista kärsii pitkäkestoisesta unettomuudesta.
- ▶ Unettomien oheissairastavuus on yleistä, ja etenkin hoitamaton masennus ja uniapnea olisi tärkeää tunnistaa unettomuusoireen taustalta.
- ▶ Pitkäkestoisen unettomuuden ensisijainen hoitomuoto on lääkkeetön, kognitiivis-behavioraaliin menetelmiin (CBT-I) perustuva hoito.
- ▶ Mikäli pitkäkestoisessa unettomuudessa käytetään lääkehoitoa, sen riskit ja hyödyt on punnittava tarkasti ja potilasta on seurattava säännöllisesti.
- ▶ Koulutettu unihoitaja on erinomainen työpari yleislääkärille pitkäkestoisen unettomuuden hoidossa.

kognitiivisia menetelmiä, joilla pyritään muuttamaan unettomuutta ylläpitäviä ajatusmalleja. Menetelmät soveltuvat käytettäväksi lähes kaikkien potilasryhmien hoitoon yläkouluikaisista alkaen. Yläikärajaa ei ole, mutta muistisairaiden tai muusta syystä kognitiiviseen työskentelyyn kykenemättömien potilaiden hoitoon menetelmät eivät sovellu.

CBT-I-menetelmiin perustuvia hoitomalleja on kehitetty viime vuosina perusterveydenhuollon käyttöön. Esittelemme jäljempänä Varsinais-Suomen hyvinvointialueella käytössä olevan Unikoulu-mallin. CBT-I:n saatavuus on perusterveydenhuollossa tähän asti ollut huonoa, ja siksi kokemuksemme mukaan harvaa potilasta on toistaiseksi hoidettu strukturoiduin CBT-I-menetelmin. Tällöin potilaan motivoiminen näiden menetelmien käyttöön on oleellista. Ilman potilaan ymmärrystä ja omaa motivaatiota vaikuttaa unettomuuttaan ylläpitäviin tekijöihin pystyy yleislääkäri tuskin ratkaisemaan potilaan unettomuusongelmaa.

Pitkäkestoisen unettomuuden hoito voi alkaa jo ensimmäisellä vastaanotolla, kun potilas ja lääkäri ovat saavuttaneet yhteisymmärryksen potilaan unettomuuden keskeisimmistä

taustatekijöistä. Yleislääkäri voi antaa potilaalle perustietoa unesta ja unettomuudesta sekä neuvoja unenhuollosta. Käytännössä hyödyllinen ensilinjan toimenpide on ohjata potilas toteuttamaan unettomuuden CBT-I-menelmiin perustuvaa itsehoitoa joko internetin (esimerkiksi www.mielenterveystalo.fi, Unettomuuden omahoito-ohjelma) tai kirjallisen materiaalin tukemana. Kirjasuosituksia löytyy muun muassa Uniliiton nettisivuilta (www.uniliitto.fi/auta-unta/unen-itsehoito/unen-itsehoito/).

Osalle potilaista psykoedukaatio unettomuudesta, ohjaus omahoidon menetelmien pariin ja hoidon vasteen seuranta ovat riittävää hoitoa. Mahdollisuuksien mukaan potilas kannattaa ohjata perustason CBT-I-koulutuksen (uniohjaaja) saaneelle työntekijälle 1–3 käynnin lyhytinterventiota varten. Intensiivisempää hoitoa tarvittaessa potilas ohjataan manualisoituun CBT-I-hoitoon unettomuusterapeutille tai unettomuuden nettiterapiaan (www.mielenterveystalo.fi/fi/nettiterapiat). Valitun hoidon jälkeen potilas kannattaa kutsua seurantakäynnille 4–6 viikon kuluttua.

Unettomuuden lääkehoito

Tietoa perusterveydenhuollon potilaiden jatkuvan unilääkityksen yleisyydestä Suomessa on vähän, mutta todennäköisesti käyttö on melko yleistä (23). Oman kokemuksemme mukaan monella yleislääkärin potilaalla on käytössään jonkinlainen unettomuuden vuoksi aloitettu lääkitys. Unilääkereseptin uusintapyynnöt, tehottoman lääkityksen vaihtopyynnöt ja toiveet uuden unilääkityksen aloituksesta ovat yleisiä. Suositusten mukaan pitkäkestoisen unettomuuden lääkehoito voi tulla kyseeseen, jos CBT-I:n vaste on riittämätön (10). Mikäli CBT-I-hoitoa ei ole saatavilla tai se ei potilaalle sovellu, pitkäkestoisen unettomuuden harkittu lääkehoitokin on vaihtoehto. Lääkehoidon haitat saattavat kuitenkin ylittää siitä saatavat hyödyt, etenkin iäkkäillä potilailla. Päihteitä väärinkäyttävien potilaiden riski lääkeriippuvuuteen on syytä muistaa. Unettomuuden hoidossa perusterveydenhuollossa yleisesti käytettyjä lääkkeitä ja niiden mahdollisia haittoja esitellään **TAULUKOSSA 3**.

Lääkehoidossa on oleellista yksilöllisten hyötyjen ja haittojen arvio sekä hoidon säännöllinen seuranta. Mikäli potilas käyttää unilääkettä ohjeen mukaan ja nukkuu hyvin eikä lääkkeestä aiheudu merkittäviä haittoja, lääkitystä voitaneen pitää toimivana. Jos potilas sen sijaan nukkuu lääkkeestä huolimatta huonosti, pyrkii käyttämään lääkettä sovitua enemmän tai lääkkeestä on potilaalle haittoja, asiaan on syytä puuttua. Tällöin selvitetään unettomuuden syyt ja oheissairaudet, puututaan niihin ja ohjataan potilas CBT-I-hoitoon. Toimimattoman unilääkityksen taustalta voi löytyä esimerkiksi diagnosoimaton masennus, ahdistuneisuutta tai päihteiden käyttöä. Reseptiä uusivan lääkärin tulisi olla tietoinen edellä kuvatuista asioista. Mikäli tilanteessa on epäselvyyttä, uusitaan potilaalle pieni määrä hänen käyttämänsä lääkettä ja pyydetään potilas vastaanotolle. Hyvä hoidon jatkuvuus vähentää tässäkin sekä lääkärin että potilaan ahdistusta – yhdessä sovitun hoitosuunnitelman mukaisen, säännöllisesti seuratun lääkehoidon jatkaminen on huomattavasti yksinkertaisempaa kuin tuntemattomalta potilaalta tulleen uusimispyynnön käsittely.

Kun potilas ohjataan CBT-I-hoitoon, käytössä olevaa, jollain tapaa toimivaa unilääkitystä ei ole syytä lopettaa, mutta hoidon jälkeen lääkkeen tarvetta tulee arvioida. Yleensä uutta unilääkitystä ei kannata aloittaa ennen CBT-I-hoitoa.

Vastikään alkaneen unettomuuden hoito

Äkilliseen elämänmuutokseen liittyy usein normaalin reaktionä unettomuutta. Potilasta tulee tukea ja lohduttaa sekä neuvoa unenhuollosta ja normaalin päivärytmin säilyttämisessä. Mikäli unettomuus on vaikeaa (akuutti unettomuushäiriö), on lääkärin hyvä pyrkiä estämään tilanteen pitkittyminen. Tällöin lyhytkestoinen, alle kahden viikon pieniannoksinen unilääkitys (esimerkiksi z-lääke tai doksepiini) neuvonnan ohella saattaa olla käyttökelpoinen hoitovaihtoehto (**TAULUKKO 3**). Seurannasta sopiminen, esimerkiksi puhelinseuranta-aika parin viikon päähän samalle lääkärille, on tässäkin tilanteessa oleellista.

TAULUKKO 3. Unettomuuden hoidossa perusterveydenhuollossa yleisesti käytettyjä lääkkeitä.

Lääkeaine	Annos	Huomioitavaa
Bentsodiatsepiinien kaltaiset lääkkeet (ns. z-lääkkeet)		Käyttöaiheena unettomuuden lyhytaikainen hoito. Näyttöä soveltavuudesta myös pitempiaikaiseen käyttöön (24,25) Haittoja: väsymys, huimaus ja kognitiiviset haitat
Tsopikloni	7,5 mg 3,75 mg (ikäntyneet ja heikkokuntoiset, munuaisten tai maksan vaikea vajaatoiminta)	Psykomotoriset haitat voivat jatkua yli 12 tuntia
Tsolpideemi	10 mg (miehet) 5 mg (naiset, ikääntyneet, maksan vajaatoiminta)	Ikääntyneillä eliminaatio hidastuu
Bentsodiatsepiinit		Soveltuvat parhaiten lyhytaikaiseen tai satunnaiseen käyttöön, jolloin haitat vähäisiä. Säännöllisessä käytössä teho saattaa heiketä Psykomotoriset ym. haitat
Tematsepaami	10–20 mg (enintään 40 mg)	Bentsodiatsepiinien tyypilliset haitat
Sedatiiviset masennuslääkkeet		Vaikutus uneen välittyy H1-reseptorien kautta
Doksepiini	3–6 mg 1 mg (voi riittää iäkkäille)	1–6 mg:n annoksilla ei antikolinergisia haittavaikutuksia. Näyttöä soveltavuudesta myös pitempiaikaiseen käyttöön
Mirtatsapiini	3,75–7,5 mg	Paras teho käytettäessä hyvin pieniä annoksia Voi aiheuttaa tokkuraisuutta seuraavana päivänä, painon lisääntymistä ja iäkkäille ortostatismia sekä pahentaa levottomien jalkojen oireyhtymää Tutkimusnäyttö tehosta vähäistä
Muut lääkkeet		
Melatoniini	2 mg (pitkävaikutteinen) 0,5–6 mg (lyhytvaikutteinen)	Pitkävaikutteisesta näyttöä yli 55-vuotiaiden osalta Haitat melko vähäisiä. INR-arvo saattaa suurentua yhteiskäytössä varfariinin kanssa. Lyhytvaikutteinen ei ole varsinainen unilääke mutta voi auttaa vuorokausirytmien aikaistamiseen.
Vain erityistilanteissa käytettäviä lääkeaineita		
Ketiapiini	Käyttöaiheen mukaan	Psykoosisairauksien, vaikean masennuksen ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteydessä Haittoina sedaatio, painon lisääntyminen, metaboliset haitat, QT-ajan piteneminen, ortostatismi
Hydroksitsiini	12,5–25 mg	Allergiaoireisiin liittyvä unettomuus, lyhytaikaisesti Haittana antikolinergisuus Tehosta huonosti näyttöä
Pregabaliini	Käyttöaiheen mukaan	Kipupotilaille, levottomien jalkojen oireyhtymää sairastaville ja yleistynyttä ahdistuneisuushäiriötä sairastaville
Amitriptyliini	Käyttöaiheen mukaan	Kipupotilaiden hoidossa Voimakkaasti antikolinerginen

Pitkäkestoisen unettomuuden hoidon Varsinais-Suomen malli

Omalla alueellamme Varsinais-Suomessa on kehitetty unettomuuden lääkkeetöntä hoitoa perusterveydenhuollossa kouluttamalla terveyskeskuksiin unihoitajia. Koulutus on aloitet-

tu vuonna 2021 Turun AMK:ssa yhteistyössä Tyksin Uni- ja hengityskeskukseen kanssa. Unihoitajakoulutukseen hakeutuneet ovat terveyskeskuksissa jo valmiiksi työsuhteessa olleita hoitoalan ammattilaisia. He ovat voineet noin kolme kuukautta kestävän koulutuksen jälkeen hakea Suomen Unitutkimusseuran edistyneen

tason CBT-I-unettomuusterapeutin pätevyyttä.

Käytännössä unihoitajat toteuttavat terveyskeskuksissa CBT-I-hoitoa manualisoidun Unikoulu-menetelmän avulla. Menetelmän keskeinen elementti on potilaille jaettava työkirja, joka ohjaa tapaamiskertojen sisältöjä ja helpottaa tasalaatuisen ja oikein suoritettun CBT-I-hoidon toteuttamista. Unikoulun pääteemat ovat tieto unesta ja siihen vaikuttavista tekijöistä, behavioraaliset ja kognitiiviset CBT-I-komponentit sekä autonomisen hermoston ja mielen rauhoittamiseen tähtäävät harjoitteet. Kokonaisuuteen sisältyy lisäksi muun muassa oman pystyvyyden tunnetta, harjoitteiden tekemistä ja motivaatiota lisääviä lyhytterapeuttisia elementtejä. Unikoulua voidaan toteuttaa sekä ryhmämuotoisena että yksilöohjauksena, ja se soveltuu myös videovälitteiseen hoitoon.

Pitkäkestoisesta unettomuudesta kärsivät potilaat ohjataan lääkärin tai hoitajan vastaanotoilta tai hoidontarpeen arviosta ensin unihoitajan yksilökäynnille, jolla hoitaja kartoittaa potilaan tilannetta haastatteleamalla ja kyselyjen avulla. Alkututkimuksessa selvitetään potilaan uniongelman luonnetta ja vaikeutta sekä yleisten oheissairauksien ja erotusdiagnostista selvitystä vaativien tilojen todennäköisyyttä (muun muassa masennus, ahdistus, uniapnea, levottomien jalkojen oireyhtymä, yölliset kohtausoireet). Haittaavasta unettomuudesta kärsivä potilas ohjataan alkuselvityksen jälkeen ryhmämuotoiseen Unikouluun tai tarvittaessa yksilökäynneille. Mikäli kartoituksessa on tullut esiin jokin lääkärin tutkimusta ja hoitoa vaativa tila, unihoitaja ohjaa potilaan lisäksi lääkärin vastaanotolle.

Unikoulut ovat toiminnassa jo useissa Varsinais-Suomen terveyskeskuksissa. Tähänastiset kokemukset Unikouluista ovat olleet positiivisia, ja oma tutkimusryhmämme on vuoden 2023 lopulla aloittanut tutkimuksen ryhmämuotoisten Unikoulujen tehon ja toimivuuden selvittämiseksi.

Milloin erikoissairaanhoidon?

Yleislääkäri voi hoitaa suurimman osan unettomuuspotilaista itse, erityisesti jos hänellä on

työparinaan koulutettu unihoitaja. Tietyissä tilanteissa lähete psykiatriseen erikoissairaanhoidon tai unilääketieteeseen perehtyneeseen yksikköön voi kuitenkin olla tarpeen. Vakiintuneita kansallisia kriteereitä hoidon porrastuksesta ei ole vielä olemassa, mutta konsultaation aiheita ovat esimerkiksi erotusdiagnostiset ongelmat (muun muassa mahdollinen harvinaisempi unihäiriö), vaikea (psykiatrinen) oheissairastavuus ja asianmukaiseen hoitoon reagoimaton unettomuus. Ennen erikoissairaanhoidon lähettämistä unettomuuden hoitoon tulisi olla kokeiltu vähintään manualisoitua CBT-I-hoitoa ja tarvittaessa suosituksen mukaisia lääkehoidoja. Lisäksi masennuksen, ahdistuneisuushäiriöiden, uniapnean, levottomien jalkojen sekä esimerkiksi kipua tuottavien fyysisten sairauksien tulisi olla poissuljettuja tai hoidettuja. Läheteeseen olisi hyvä liittää kahden viikon nukkumispäiväkirja sekä unettomuushäiriön, masennuksen ja ahdistuksen vaikeusasteen arviointiin käytettyjen kyselyiden pistemäärät.

Lopuksi

Jopa joka toisella perusterveydenhuollon potilaalla on unettomuushäiriö. Koska se pitkäkestoisena heikentää potilaan elämänlaatua, lisää sairastavuutta ja heikentää muiden sairauksien ennustetta, on unettomuuden asianmukainen diagnosointi ja hoito tärkeää. Jokaisen yleislääkärin olisi hyvä saada työparikseen koulutettu unihoitaja, joka vastaanotollaan strukturoidusti kartoittaa unettomuuden tausta- ja syytekijöitä, seuloa yleisiä oheissairauksia ja muita unihäiriöitä sekä ohjaa potilaan tarvittaessa yleislääkärin arvioon. Ryhmämuotoisten CBT-I-hoitomallien implementointi laajasti perusterveydenhuoltoon toisi yleislääkärin keinovälikoimaan laadukkaamman, kustannustehokkaan ja hoitosuosituksen mukaisen tavan unettomuusongelmien hoitoon. Hyvinvointialueiden kannattaisikin valtakunnallisesti panostaa tähän näyttöön perustuvaan hoitomuotoon. ■

Kiitämme LT, psykiatrian erikoislääkäri Juha Markkulaa arvokkaista asiantuntijakommenteista kirjoitukseemme.

KIRJALLISUUTTA

1. Javaheri S, Redline S. Insomnia and risk of cardiovascular disease. *Chest* 2017;152:435–44.
2. Johnson KA, Gordon CJ, Chapman JL, ym. The association of insomnia disorder characterised by objective short sleep duration with hypertension, diabetes and body mass index: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2021;59:101456.
3. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, ym. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord* 2011;135:10–9.
4. Daley M, Morin CM, LeBlanc M, ym. Insomnia and its relationship to health-care utilization, work absenteeism, productivity and accidents. *Sleep Med* 2009;10:427–38.
5. Kyle SD, Morgan K, Espie CA. Insomnia and health-related quality of life. *Sleep Med Rev* 2010;14:69–82.
6. Lian Y, Xiao J, Liu Y, ym. Associations between insomnia, sleep duration and poor work ability. *J Psychosom Res* 2015;78:45–51.
7. Lallukka T, Kaikkonen R, Härkänen T, ym. Sleep and sickness absence: a nationally representative register-based follow-up study. *Sleep* 2014;37:1413–25.
8. Overland S, Glozier N, Sivertsen B, ym. A comparison of insomnia and depression as predictors of disability pension: the HUNT study. *Sleep* 2008;31:875–80.
9. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, ym. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017;26:675–700.
10. Riemann D, Espie CA, Altena E, ym. The European Insomnia Guideline: an update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J Sleep Res* 2023;32:1–36.
11. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the insomnia severity index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001;2:297–307.
12. Unettomuus. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Unitutkimusseura ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2020 [päivitetty 23.1.2023]. www.kaypahoito.fi.
13. Espie CA, Kyle SD, Hames P, ym. The Sleep Condition Indicator: a clinical screening tool to evaluate insomnia disorder. *BMJ Open* 2023;32:e13783. DOI:10.1136/bmjopen-2013-004183.
14. Ragnoli B, Pochetti P, Raie A, ym. Comorbid insomnia and obstructive sleep apnea (Comisa): current concepts of patient management. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:9248.
15. Ballesio A, Aquino MRJ, Feige B, ym. The effectiveness of behavioural and cognitive behavioural therapies for insomnia on depressive and fatigue symptoms: a systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018;37:114–29.
16. Alimoradi Z, Jafari E, Broström A, ym. Effects of cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-I) on quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2022;64:101646.
17. Uniapnea (obstrukttiivinen uniapnea aikuisilla). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin, Suomen Keuhkolääkäriyhdistyksen ja Suomen Unitutkimusseura ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2022 [päivitetty 4.10.2022]. www.kaypahoito.fi.
18. Broström A, Alimoradi Z, Lind J, ym. Worldwide estimation of restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis of prevalence in the general adult population. *J Sleep Res* 2014;4:e004183. DOI:10.1111/jsr.13783.
19. Partonen T, Tuisku K, Nikolakaros G, ym. Mistä unettomuushäiriössä on kyse? *Duodecim* 2020;136:2470–7.
20. Edinger J, Arnedt J, Bertisch S, ym. Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2021;17:255–62.
21. Unettomuushäiriön hoito kognitiivisen käyttäytymisterapian menetelmillä (CBT-I). Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston suositus. Helsinki: Palveluvalikoima 2021.
22. Baglioni C, Altena E, Bjorvatn B, ym. The European Academy for Cognitive Behavioural Therapy for Insomnia: an initiative of the European Insomnia Network to promote implementation and dissemination of treatment. *J Sleep Res* 2020;29:e12967. DOI:10.1111/jsr.12967.
23. Heikkala E, Jokelainen J, Mikkola I, ym. Recurrent prescription of sleep medication among primary care patients with type 2 diabetes: an observational study of real-world registry data. *BMC Prim Care* 2023;24:90.
24. De Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG, ym. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2022;400:170–84.
25. Zee PC, Bertisch SM, Morin CM, ym. Long-term use of insomnia medications: an appraisal of the current clinical and scientific evidence. *J Clin Med* 2023;12:1629.

ELINA BERGMAN, LT, yleislääketieteen erikoislääkäri

Turun yliopisto, yleislääketiede

Yliopistollinen sote-keskus

Yleislääketieteen jatkokoulutustiimi, Varsinais-Suomen hyvinvointialue

ANSA RANTANEN, LT, yleislääketieteen erikoislääkäri

Turun yliopisto, yleislääketiede

Yliopistollinen sote-keskus

Yleislääketieteen jatkokoulutustiimi, Varsinais-Suomen hyvinvointialue

VASTUUTOIMITTAJA

Merja Laine

SIDONNAISUODET

Elina Bergman: Luottamustoimet (Lääkäriliiton valtuuskunnan jäsen; Lääkäriliiton TYKS-yta-alueen edunvalvontavaliokunnan jäsen; luottamusmies, JUKO/Lääkäriliitto Turun yliopisto)

Ansa Rantanen: Ei sidonnaisuuksia

Heikki Mäkynen ja Marko Virtanen

Eteis-kammiokatkos primaarisen sydänlymfooman manifestaationa

Sydänlymfooma on harvinainen kasvain. Kuvaamme tapauksen, jossa potilaalla todettiin eteis-kammiokatkos, joka johti tahdistimen asennukseen. Perussairauden diagnoosi paljastui vasta myöhemässä vaiheessa, kun oireet jatkuivat. Sydämen kasvaimiin liittyvät oireet ovat epäspesifisiä. Eri kuvantamismenetelmät ovat avainasemassa pyrittäessä diagnoosiin. Lopullinen taudinmääritys perustuu kudoksenäytteeseen, joka saadaan kirurgisen hoidon yhteydessä tai ottamalla kudoksenäyte kasvaimesta verisuoniteitse. Sydänkasvaimet ovat useimmiten hyvänlaatuisia. Etäpesäkkeenä ilmaantuva pahanlaatuinen kasvain on yleisempi kuin primaarinen pahanlaatuinen sydänkasvain. Sydänlymfoomaan liittyy usein johtoradan vaurioituminen, ja äkillisen eteis-kammiokatkoksen etiologiaa selvitetessä pitäisi muistaa myös harvinaiset tautitilat.

A ikuisen täydellisen eteis-kammiokatkoksen (AV-katkos) syynä on yleisimmin johtoradan ja sitä ympäröivän kudoksen degeneraatio idiopaattisen fibrotisoitumisen seurauksena. Fibroosin muodostumisen perimmäinen syy on epäselvä. Joskus taustalta löytyy sarkoidoosi, muu tulehduksellinen sairaus tai infiltratiivinen prosessi. Ikääntyminen, verenpainetauti, tyypin 2 diabetes, sydämen tai munuaisten vajaatoiminta sekä eteisvärinä lisäävät AV-katkoksen riskiä. Ensin mainittuja tulehduksellisia syitä tulisi etsiä erityisesti nuoremilta henkilöiltä. Myös iskeeminen sydänsairaus ja akuutti sydäninfarkti voivat aiheuttaa täydellisen AV-katkoksen (1,2). Kuvaamme potilaan, jolla oli harvinainen AV-katkoksen syy, sydämen primaarinen lymfooma.

Oma potilas

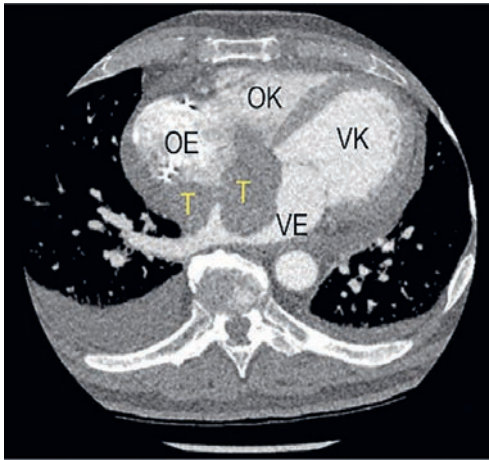
Kuusikymmentäseitsemänvuotiaalla miespotilaalla oli aikaisemmin todettu astma ja uniapnea, ja hän oli saanut CPAP-hoitoa. Joitakin vuosia aiemmin häntä oli tutkittu ja seurattu lisälyöntisyysoireiden vuoksi. Sydämen kaikukuvauslöydös oli normaali. Sydämen magneettikuvaus oli tehty muutaman kuukauden kuluttua kaikukuvauksesta, ja se osoitti sydämen rakenteet ja toiminnan normaaleiksi.

Reilun vuoden kuluttua magneettikuvauksesta potilas hakeutui sairaalan ensiapuun hengenahdistuksen ja rasisutväsäsymyksen vuoksi. Sairaalaantulovaiheessa

otetussa EKG:ssä todettiin täydellinen AV-katkos sekä kapeakompleksinen korvausrytmi, 38/min. Potilas siirtyi sydänsairauksien osastolle, ja hänelle tehtiin osastokierroon yhteydessä sydämen kaikukuvaus, jossa ei todettu erityistä. Plasman troponiini T -pitoisuus oli 91 ng/l (normaali alle 15 ng/l). Kaksi vuorokautta myöhemmin potilaalle asennettiin fysiologinen tahdistin ja hänet kotiutettiin.

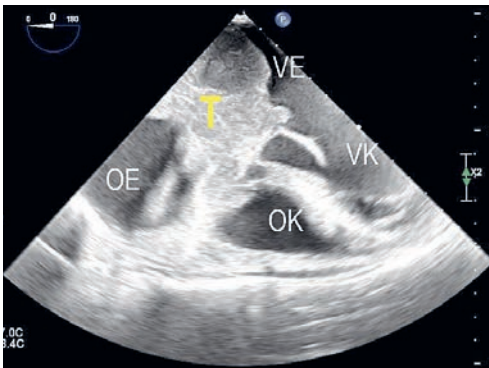
Kuukautta myöhemmin potilas hakeutui lisääntyneen hengenahdistuksen vuoksi jälleen sairaalan päivystykseen. Keuhkojen röntgenkuvassa havaittiin sydänvarjon suurentuneen ja keuhkopusseissa arvioitiin olevan nestettä. Tehdyssä sydämen kaikukuvauksessa havaittiin sydänpussissa nestettä. Edettiin sydämen tietokonetomografiaan (TT), jossa eteisten väliseinä näytti olevan voimakkaasti paksuuntunut ja vasempaan eteiseen työntyä massaa (**KUVA 1**). Poikkeavan massan arvioitiin olevan joko hematoomaa tai kasvainmuutosta. Lisäksi havaittiin nestettä sydänpussissa ja keuhkopussissa. Sydämen ulkopuolisissa elimissä ei näkyviltä osin todettu poikkeavaa. Päätettiin tehdä sydämen kaikukuvaus ruokatorven kautta (**KUVA 2**).

Kasvainlöydöksen vuoksi tehtiin vartalon TT. Sydämenulkoisia poikkeavuuksia ei todettu. Edettiin oikean eteisen kasvainmaisen muutoksen biopsiaan kaikukuvausohjauksessa oikean reisilaskimon kautta. Lisäksi sydänpussi tyhjennettiin. Histologinen tulkinta biopsiä näytteistä oli suurisoluihin B-solulymfooma. Kaulan alueen kaikukuvaus ei todettu poikkeavaa. Vartalon positroniemissiotomografia (PET) -TT:ssä sydämen eteisten alueella kuvautui voimakkaasti aktiivinen massa (**KUVA 3**). Muualla ei havaittu poikkeavaa aktiivisuutta. Lymfooman vuoksi potilas siirtyi onkologin hoitoon.



KUVA 1. Päivystyspoliklinikassa tehdyssä tietokonetomografiassa todettiin sydämen eteisväliseinän alueella kookas kasvain (T).

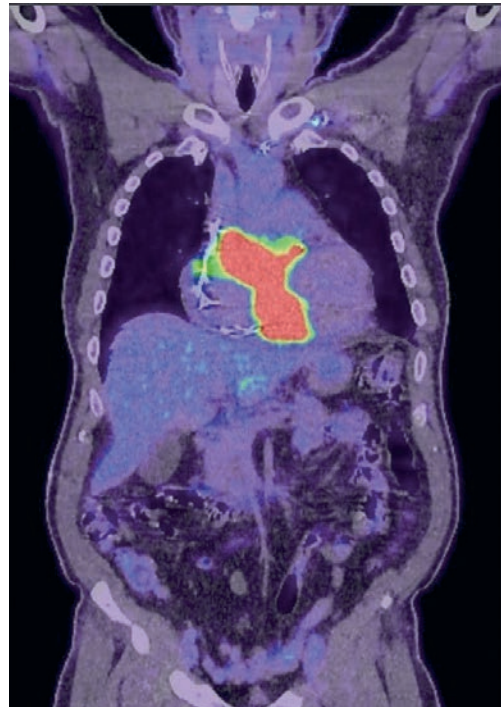
OE = oikea eteinen; OK = oikea kammio; VE = vasen eteinen; VK = vasen kammio



KUVA 2. Ruokatorven kautta tehdyssä sydämen kaikukuvauksessa eteisväliseinän alueella todettiin kaikutiiviydeltään heterogeeninen suurikokoinen kasvainmuutos (T).

OE = oikea eteinen; OK = oikea kammio; VE = vasen eteinen; VK = vasen kammio

Lymfooman hoito aloitettiin kahdella R-COEP-hoidolla (prednisoloni, rituksimabi, syklofosfamidi, vinkristiini, etoposidi). Hoitojen jälkeen vartalon TT:ssä sydämen kasvainmainen muodostuma oli selvästi pienentynyt. Sydämen ulkopuolella ei todettu lymfoomaan viittaavaa. Nestelisiä oli hävinnyt sydän- ja keuhkopussista. Hoitoa jatkettiin R-CHOP- (rituksimabi, syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini, prednisoloni) ja metotrekstaatikuurein. Syöpähoitojen jatkuttua 4,5 kuukautta tehtiin vastearviona sydämen TT. Siinä ei todettu mitään kasvainmaista ja eteisten välisenä näytti normaalilta. Hieman aiemmin ruokatorven kautta tehdyssä sydämen kaikukuvauksessakaan ei havaittu enää kasvainmuutoksia. PET-TT:ssä oli nähtävissä metabolinen remissio sydämen alueella.



KUVA 3. Vartalon positroniemissiotomografiassa todettiin eteisväliseinän alueella voimakkaasti aktiivinen massa.

Viisitoista kuukautta diagnoosin jälkeen potilaan vointi oli seurantakäynnillä hyvä. Ohimenevästi heikentynyt vasemman kammin pumppauskyky oli sydämen kaikukuvauksen perusteella korjautunut vain lievästi heikentyneeksi, kun tukena oli angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjä. AV-katkos ei korjaantunut, joten kammiotahdistuksen tarve jatkui edelleen. Kasvaimesta ei havaittu viitteitä.

Pohdinta

Potilaamme hakeutui tutkimuksiin hengenhädistyksen ja rasisutusväsymyksen vuoksi. Tulovaiheessa otettu EKG osoitti AV-katkoksen, joka sopi selittämään hänen kokemansa oireet. Aiemmat sydämen kuvantamistutkimukset sekä osastokierrolla tehty sydämen kaikukuvaus eivät tarjonneet spesifistä syytä AV-katkokselle. Kuukautta myöhemmin oireiden uusittua AV-katkoksen syyksi osoittautui tarkemmissa tutkimuksissa sydämen primaarinen lymfooma.

Tahdistimen asennuksen yhteydessä otetuis- sa sydämen kaikukuvissa voitiin jälkিতarkaste- lussa nähdä poikkeavuutta eteisten väliseinässä. Vaikka laajalti saatavilla oleva transtorakaalinen

kaikukuvaus on hyvä ensisijainen diagnostinen väline sydäntilanteen arviointiin, saattaa näkyvyyden rajoittuneisuus sekä muutoksen sijainti tavanomaisten tarkasteluikkunoiden ulkopuolella vaikeuttaa diagnosoimista. Tämän lisäksi sydämen rakenteet (oikean eteisen harjanteet, Eustachin läppä tai Chiarin verkko, eteisväliseinä lipomatoottinen hypertrofia, sydänpussin rasva), sydänonteloiden verihyytymät, vegetaatiot, iatrogeniset rakenteet (tekoläpät, sulku-laitteet, tahdistinjohdot, katetrit) sekä kuvantamismenetelmään liittyvät virheelliset löydökset saattavat tuottaa erotusdiagnostisia haasteita.

Sydämen primaarinen lymfooma on harvinainen sydämen pahanlaatuinen kasvain, ja useimmin kyseessä on laajemmalle vartalon alueelle levinnyt tauti, joka vaurioittaa myös sydäntä. Sydämen lymfooma sijaitsee tyypillisimmin eteisessä ja kasvaa eteisten tai kammioiden väliseinän sisään johtoratajärjestelmän alueella. Histologisesti sydänlymfoomat edustavat B-solulymfoomien laajaa kirjoa, kuten omalla potilaallammekin. Taudin hoitoon käytetään solunsalpaajia ja sädehoitoa. Kirurginen hoito on harvemmin tarpeellista ja tulee vaihtoehdoksi usein vasta palliatiivisena hoitona (3,4). Sydämen lymfooman ennuste on huonompi kuin sydämenulkokaisen lymfooman mutta parempi kuin sarkoomien. Selvitysten mukaan elinajan odotteen mediaani on 23–45 kuukautta (5,6).

Sydänkasvaimista vähintään 75 % on hyvänlaatuisia, joista yleisimpiä ovat myksooma ja papillaarinen fibroelastooma. Myksooma on sydämen ontelonsisäinen kasvain, kun taas fibroelastooma on useimmiten kiinnittyneenä sydämen vasemmanpuoleisiin läppärakenteisiin. Muita hyvänlaatuisia kasvaimia ovat lipooma ja fibrooma (3,4,7,8).

Pahanlaatuisista sydänkasvaimista etäpesäkkeet ovat huomattavasti yleisempiä kuin primariset sydänkasvaimet. Sydämen primariset pahanlaatuiset kasvaimet ovat melkein aina sarkoomia: angiosarkoomia, leiomyosarkoomia tai erilaistumattomia sarkoomia. Yleisimmin sydämeen leviävät kasvaimet ovat keuhkosyöpä, rintasyöpä ja hematologiset syövät (3,7). Myös muualta levinneitä kasvaimia on kuvattu (9).

Kaikukuvaus ruokatorven kautta, TT, PET-TT tai magneettikuvaus tuovat kasvainepäily

yhteydessä arvokasta lisätietoa diagnosointiin. Biopsiaa muutoksesta ei aina tarvita, mutta se on avainasemassa sydänlymfoomaa epäiltäessä (10). Oman potilaamme tutkimuksissa päädyimme etenemään kudoksen ottoon jo sydämen kaikukuvausten ja TT:n löydösten pohjalta, sillä muutoksen huomattavan poikkeava luonne kuvantamistutkimuksissa johti ajatukset pahanlaatuisen taudin epäilyyn, eikä kirurginen lähestymistapa vaikuttanut tässä vaiheessa perustellulta.

Lopuksi

Sydänkasvaimet ovat usein oireettomia ja löytyvät sattumalta. Oireet ovat ilmaantuessaan usein epäspesifisiä. Yleisoireina voi esiintyä huonovointisuutta, hengenahdistusta, väsymystä, laihtumista, nivelkipuja ja kuumeilua. Verenkiertoelimistön oireina esiintyy muun muassa johtumis- ja rytmihäiriöitä, ulosvirtauskanavien ahtautumista, läppien toiminnan poikkeavuutta, sydänlihaksen pumppauksen vajausta ja sydänpussin nestekertymää. Sydänkasvaimiin voi liittyä myös embolisella mekanismilla aivoverenkiertohäiriö, keuhkoveritulppa tai akuutti sepelvaltimotukos. Hyvänlaatuisenkin kasvain voi aiheuttaa henkeä uhkaavia oireita (11).

Lymfooman sydänlihaksen infiltroitumisesta seuraa usein johtoratajärjestelmän vaurio. Tapauselostusten perusteella eteis-kammiojohtumisen vaurio saattaa olla korjautuva, jos hoitotoimet saadaan nopeasti käynnistetyksi (12). Harvinaisen sydänkasvaimenkin mahdollisuus tulisi pitää mielessä, kun potilaalla todetaan äkillinen AV-katkos. ■

HEIKKI MÄKYNEN, dosentti, sisätautien- ja kardiologian erikoislääkäri

Tays, Sydänsairaala

MARKO VIRTANEN, LT, kardiologian erikoislääkäri

Tays, Sydänsairaala

VASTUUTOIMITTAJA

Jussi Naukkarinen

SIDONNAISUUDET

Heikki Mäkynen: Apuraha (Bayer, Boston Scientific), luentopalkkio/ asiantuntijapalkkio (Bayer, BMS-Pfizer, Boston Scientific, Biosense Webster), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Boston Scientific, Biosense Webster)

Marko Virtanen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Edwards Lifesciences, Medtronic, Boston Scientific)

KIRJALLISUUTTA

1. Kerola T, Eranti A, Aro AL, ym. Risk factors associated with atrioventricular block. JAMA Netw Open 2019;2:e194176. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.4127.
2. Haxha S, Halili A, Malmborg M, ym. Type 2 diabetes mellitus and higher rate of complete atrioventricular block: a Danish Nationwide Registry. Eur Heart J 2022;26:ehac662. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac662.
3. Burke A, Jeudy J, Virmani R. Cardiac tumors: an update. Heart 2008;94:117–23.
4. Gowda R, Khan I. Clinical perspectives of primary cardiac lymphoma. Angiology 2003;54:599–604.
5. Oliveira GH, Al-Kindi SG, Hoimes, C ym. Characteristics and survival of malignant cardiac tumors: a 40 year analysis of >500 patients. Circulation 2015;132:2395–402.
6. Sultan I, Aranda-Michel E, Habertheuer A, ym. Long-term outcomes of primary cardiac lymphoma. Circulation 2020; 142:2194–5.
7. Nomoto N, Tani T, Konda T, ym. Primary and metastatic cardiac tumors: echocardiographic diagnosis, treatment and prognosis in a 15-years single center study. J Cardiothorac Surg 2017;12:103. DOI: 10.1186/s13019-017-0672-7.
8. Jokinen V, Lepojärvi M, Airaksinen J. Pilaarinen fibroelastooma – harvinainen sydänkasvain. Duodecim 2003;119:329–31.
9. Kaarne M, Tarkkanen M. Kasvain sydämessä. Duodecim 2018;134:1196–200.
10. Tyebally S, Chen D, Bhattacharyya S, ym. Cardiac tumors. JACC CardioOncol 2020; 2:293–311.
11. Poterucha T, Kochav J, O'Connor DS, ym. Cardiac tumors: clinical presentation, diagnosis and management. Curr Treat Options Oncol 2019;20:66. DOI: 10.1007/s11864-019-0662-1.
12. Jang GW, Chung H, Kim WS, ym. Primary cardiac lymphoma manifesting as an atrioventricular block in a renal transplantation recipient. JACC Case Rep 2020;4:600–3.

**Seuraa meitä
Instagramissa
@duodecimlehti**

Pysyt kartalla siitä, mitä lääketieteessä tapahtuu!



Aikakauskirja Duodecim luotettava ja tieteellinen – vastuullisesti!

Duodecim-lehden tuotantoprosessissa halutaan huomioida ympäristövaikutukset ja luonnonvarojen kestävä käyttö.

Duodecim-lehti on hiilineutraali painotuote.

Lue lisää www.duodecimlehti.fi > vastuullisuus.



AIKAKAUSKIRJA
DUODECIM

**Risk variants associated with normal pressure hydrocephalus:
genome-wide association study in the FinnGen Cohort**

Joel Räsänen¹, Sami Heikkinen², Kiira Mäklin^{1,2}, Anssi Lipponen², Teemu Kuulasmaa²,
Juha Mehtonen³, Ville E. Korhonen¹, Antti Junkkari⁴, Benjamin Grenier-Boley⁵, Celine Bellenguez⁵,
Minna Oinas^{1,6}, Cecilia Avella⁷, Janek Frantzen⁷, Anna Kotkansalo⁷, Jaakko Rinne⁷, Antti Ronkainen⁸,
Mikko Kauppinen⁹, Mikael von und zu Fraunberg⁹, Kimmo Lönnrot⁶, Jarno Satopää⁶, Markus Perola^{10,11},
Anne M. Koivisto^{12,13,14}, Valtteri Julkunen^{14,15}, Anne M. Portaankorva¹², Arto Mannerman^{16,17},
Hilikka Soininen¹⁵, Seppo Helisalmi¹⁸, Juha E. Jääskeläinen¹, Jean-Charles Lambert⁵, Per K. Eide^{19,20,21},
FinnGen, Aarno Palotie^{22,23,24,3}, Mitja I. Kurki^{22,23,24}, Mikko Hiltunen², Ville Leinonen¹

Neurology, julkaistu verkossa 14.8.2024

Normaalipaineisen hydrokefaluksen uudet geneettiset riskivariantit

Genominlaajuinen assosiaatiotutkimus (GWAS) osoitti uusia normaalipaineiseen hydrokefalukseen (NPH) liittyviä geneettisiä riskivariantteja. Kyseessä oli ensimmäinen laajamittainen genominlaajuinen tutkimus NPH:sta maailmassa. Tutkimuksessa hyödynnettiin FinnGen-tutkimushankkeen genomiaineistoa lähes 500 000 suomalaisesta.

NPH:n syntymekanismi ja genetiikka ovat edelleen monelta osin tuntemattomia. Taudin idiopaattisen muodon tiedetään esiintyvän suvullisena kuitenkin noin 7–16 %:ssa tapauksista. Kyseessä on alidiagnosoitu vanhuusväestössä esiintyvä krooninen neurologinen sairaus, jonka keskeiset löydökset ovat laajentuneet lateraaliset aivokammiot sekä Hakimin oiretriadi. NPH hoidetaan sunttileikkauksella. Laajoja genominlaajuisia tutkimuksia NPH:sta ei ole aiemmin tehty.

Tutkimusaineisto perustui suomalaiseen FinnGen-tutkimushankkeeseen, joka sisältää suomalaisista tutkittavista genomitietoa yhdistettynä terveysrekisteritietoihin. GWAS sisälsi 1 522 NPH-potilasta ja 451 091 verrokia. Replikaatiokohorttina käytettiin aineistoa englantilaisesta biopankista (UK Biobank).

NPH-tautiin assosioituvia muutoksia havaittiin lähimpänä geneejiä *SLCO1A2*, *AMZ1/GNA1*, *MLLT10*, *C16orf95*, *CDCA2* ja *PLEKHG1*. Kyseiset muutokset replikoituivat myös meta-analyysissä UK Biobankin aineiston kanssa. Tulokset pysyivät oleellisesti samanlaisina myös spesifisemmässä analyysissä, joka sisälsi vain idiopaattista NPH:ta sairastavia potilaita. Osan näistä geneeistä on havaittu aiemmin liittyvän NPH:n kannalta merkittävien aivoaluei-

den rakenteisiin tai toimintaan. Näitä ovat etenkin rooli veri-likvoriesteen ja veri-aivoesteen toiminnassa sekä assosioituminen suurentuneeseen lateraalisten aivokammioiden kokoon yleisväestössä. Tulokset myös vahvistavat aiempaa käsitystä NPH:n syntymekanismiin todennäköisestä monitekijäisyydestä.

Tutkimus on ensimmäinen laatuaan ja antaa uutta tietoa taudin geneettisestä taustasta ja luo pohjaa taudin tarkempien biologisten mekaniismien jatkotutkimukselle. Tutkimus osoittaa myös FinnGen-tyyppisen aineiston tarjoamat mahdollisuudet vastaavankaltaisten geneettisten tutkimusten toteuttamiseen. ■

¹Neurokirurgia, Neurokeskus, KYS ja kliininen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto; ²Biolääketieteen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto; ³Suomen molekyyli lääketieteen instituutti (FIMM), Elämäntieteiden instituutti (HiLIFE), Helsingin yliopisto; ⁴Neurologian osasto, kliiniset neurotieteet, Helsingin yliopisto ja HUS; ⁵Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1167-RID-AGE Facteurs de risque et déterminants moléculaires des maladies liées au vieillissement, Ranska; ⁶Neurokirurgian osasto, Helsingin yliopisto ja HUS; ⁷Kliiniset neurotieteet, Neurokirurgian osasto, Turun yliopisto ja TYKS; ⁸Neurokirurgian osasto, TAYS; ⁹Neurotieteiden tutkimusyksikkö, neurokirurgia, Oulun yliopisto ja MRC, OYS; ¹⁰Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitos (THL); ¹¹Helsingin yliopisto; ¹²Neurotieteiden osasto, Helsingin yliopisto; ¹³Geriatrian osasto, Helsingin yliopisto; ¹⁴Neurokeskus, KYS; ¹⁵Neurologia, kliininen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto; ¹⁶Patologia ja oikeuslääketiede, kliininen yksikkö ja translationaalinen syöpätutkimus, Itä-Suomen yliopisto; ¹⁷Kliinisen patologian osasto, KYS; ¹⁸Kliininen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto; ¹⁹Department of Neurosurgery, Oslo University Hospital-Rikshospitalet, Norja; ²⁰Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Oslo, Norja; ²¹KG Jebsen Centre for Brain Fluid Research, University of Oslo, Norja; ²²Analytical and Translational Genetics Unit, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Yhdysvallat; ²³Program in Medical and Population Genetics, Broad Institute of MIT and Harvard, Yhdysvallat; ²⁴Stanley Center for Psychiatric Research, Broad Institute for Harvard and MIT, Yhdysvallat

Incidence and prevalence of early onset dementia in Finland

Johanna Krüger^{1,2,3}, Mikko Aaltonen⁴, Kalle Aho⁵, Sami Heikkinen⁵, Ave Kivisild⁵, Adolfin Lehtonen¹, Laura Leppänen¹, Iina Rinnankoski¹, Helmi Soppela⁵, Laura Tervonen^{1,2,3}, Noora-Maria Suhonen^{1,2,3}, Annakaisa Haapasalo⁶, Anne M. Portaankorva⁷, Anna Mäki-Petäjä-Leinonen⁴, Päivi Hartikainen⁸, Kasper Katisko⁵, Eino Solje^{5,8}

Neurology 2024;103:e209654. doi:10.1212/WNL.000000000209654

Työkäisten muistisairausmäärä luultua pienempi Suomessa

Kansallisen neurokeskuksen koordinoimassa Itä-Suomen ja Oulun yliopistojen suurponnistuksena tekemässä tutkimushankkeessa selvitetiin muistisairauksien esiintyvyyttä ja ilmaantuvuutta työkäisten joukossa Pohjois-Savon ja Pohjois-Pohjanmaan alueella. Hankkeessa käytiin läpi kaikki muistisairausepäilyt ja tapaukset KYS:n ja OYS:n muistipoliklinikoissa kahdentoista vuoden ajanjaksolta (n = 12 490). Lähes kaikki työkäisten etenevät muistisairaudet diagnosoidaan näillä alueilla yliopistosairaaloitten muistipoliklinikoissa, joten aineisto on varsin kattava. Jokaisen potilastapauksen sairaskertomukset käytiin läpi ja arvioitiin yhdenmukaisten diagnostisten kriteerien mukaan. Seurannassa kertynyt tieto hyödynnettiin diagnoosin paikkansapitävyyden arvioissa, ja väärät diagnoosit ja esimerkiksi pelkän epäilyn vuoksi asetetut diagnoosit poistettiin kohortista.

Tutkimuksessa havaittiin, että työkäisten muistisairaiden määrä on huomattavasti luultua pienempi: koko Suomen työkäiseen väestöön suhteutettuna työkäisiä muistisairaita oli vain noin 2 700, kun aiemmin suomalaisissa rekisteriaineistoihin pohjautuvissa tutkimuksissa määräksi on arvioitu 7 000–10 000 tapausta. Tämä selittyy pitkälti sillä, että läheteenlaadinnan yhteydessä sekä kliinisen epäilyn perusteella käyntiin liitetyt diagnoosikoodit siirtyvät rekistereihin, vaikka lopulta kliinisten tutkimusten tai seurannan perusteella tautia ei potilaalla diagnosoitaisikaan.

Sairauksista yleisin oli Alzheimerin tauti (48 %), toiseksi yleisimpiä olivat otsa-ohimolohkorappeumakirjon sairaudet (23 %). Harvinaisempien muistisairauksien suhteellinen osuus korostuu työkäisten joukossa tutkimuk-

sen perusteella. Näihin kuuluvat muun muassa Lewyn kappale -tauti, monijärjestelmäsurkastuma, erilaiset verisuoniperäiset etenevät sairaudet, Huntingtonin tauti, posteriorinen kortikaalinen atrofia, etenevä supranukleaarinen halvaus ja kortikobasaalinen rappeuma.

Etenevien muistisairauksien ilmaantuvuus vaikutti suuremmalta kuin aiemmissa raporteissa on kuvattu. Euroopan standardiväestöön suhteutettu ikävakiointu ilmaantuvuus 30–64-vuotiaiden joukossa oli 17,8/10 000, kun se oli 11,1/100 000 samassa ikäryhmässä aiemman eurooppalaisen meta-analyysin perusteella.

Tutkimuksessa havaittiin johdonmukainen Alzheimerin taudin ilmaantuvuuden lisääntyminen 12 vuoden seuranta-aikana. Ilmaantuvuus lisääntyi liki 80 %, mikä ei loogisesti selity vain herkempänä selvittelyihin hakeutumisena, sillä muiden etenevien muistisairauksien osalta merkitseviä muutoksia ilmaantuvuudessa ei seuranta-aikana havaittu. Diagnostiikan muutoksetkaan eivät selitä kasvua, sillä kaikki tapaukset arvioitiin yhdenmukaisten kriteerien perusteella. Alzheimerin tauti työkäisellä on edelleen harvinainen, mutta havaittu ilmaantuvuuden lisääntyminen vaatii jatkoselvityksiä. Lisäksi tutkimus osoittaa, että kliinisesti validoimattomaan rekisteritutkimukseen tulee suhtautua osin varauksella. ■

¹Kliinisen lääketieteen tutkimusyksikkö, neurologia, Oulun yliopisto; ²MRC, Oulun yliopistollinen sairaala; ³Neurokeskus, neurologia, Oulun yliopistollinen sairaala; ⁴Oikeustieteiden laitos, Itä-Suomen yliopisto; ⁵Kliinisen lääketieteen yksikkö – neurologia, Itä-Suomen yliopisto; ⁶A. I. Virtanen -instituutti, Itä-Suomen yliopisto; ⁷Neurotieteiden osasto, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto; ⁸Neurokeskus, neurologia, Kuopion yliopistollinen sairaala

**Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy in the oldest old:
a population-based study**

Elizaveta Mikhailenko¹, Kia Colangelo¹, Jarno Tuimala¹, Mia Kero^{1,2}, Sara Savola^{1,2}, Anna Raunio^{1,2},
Eloise H. Kok¹, Maarit Tanskanen¹, Mira Mäkelä¹, Henri Puttonen^{1,2}, Mikko I. Mäyränpää^{1,2}, Darshan Kumar³,
Karri Kaivola^{4,5}, Anders Paetau¹, Pentti J. Tienari^{4,5}, Tuomo Polvikoski⁶, Liisa Myllykangas^{1,2}

Brain, julkaistu verkossa 28.6.2024 doi: 10.1093/brain/awae212.

LATE-aivorappeumasairaus on iäkkäillä erittäin yleinen

Helsingin yliopiston tutkimuksessa joka toiselta yli 85-vuotiaalta löytyi dementiaa aiheuttavan, uudentyypin aivorappeumasairauden tautimuutoksia aivoista.

Uudentyyppinen aivorappeumasairaus, limbisen TDP-43-enkefalopatia (LATE), on tunnistettu vasta noin kymmenen vuotta sitten. Sairaus tunnetaan edelleen huonosti. Taudissa TDP-43-proteiinia kertyy erityisesti aivojen limbisille alueille – samoille kuin Alzheimerin taudin varhaisvaiheessa. Taudin oireet ovatkin samankaltaisia kuin varhaisessa Alzheimerin taudissa, mutta etenevät tyypillisesti hitaammin ja ovat lievempiä.

Toistaiseksi LATE voidaan todeta vain ruumiinavauksessa. Iäkkäisiin keskittyviä väestöpohjaisia ruumiinavausaineistoja on maailmalla vain muutamia, minkä vuoksi sairautta on tutkittu tähän asti vain vähän. Tutkimusta on vaikeuttanut myös se, että iäkkäillä potilailla esiintyy LATE:n lisäksi usein myös muita samanaikaisia aivorappeumasairauksien aivomuutoksia. Aiemmissa tutkimuksissa on havaittu, että jos LATE esiintyy yhdessä Alzheimerin taudin kanssa, dementia etenee nopeammin kuin LATE:n tai Alzheimerin taudin esiintyessä yksin.

Helsingin yliopiston tutkijat selvittivät ensimmäistä kertaa LATE:n yleisyyttä väestöpohjaisessa kotimaisessa ruumiinavausaineistossa, joka koostui 300 yli 85-vuotiaasta suomalaisesta. Tutkijat saivat selville, että LATE-aivorappeumatauti on erittäin yleinen suomalaisilla yli 85-vuotiailla. Tautimuutoksia löytyi vähintään joka toiselta yli 85-vuotiaalta. Suurimmassa osassa tapauksista todettiin myös muita saman-

aikaisia aivorappeumasairauksien aivomuutoksia, tavallisimmin Alzheimerin taudin muutoksia. Tutkimuksessa LATE oli Alzheimerin taudin ohella yksi vahvimmista dementiaa selittävistä tekijöistä. LATE:n yhteys dementiaan oli riippumaton muista tautimuutoksista, joita tutkittavilta löytyi.

Aiemmissa tutkimuksissa LATE:n on todettu olevan yleinen erityisesti yli 80-vuotiailla. Suomessa on arvioitu olevan lähes 65 000 dementiaa sairastavaa yli 85-vuotiasta. Siten LATE koskettaa Suomessa nykyisin jo kymmeniä tuhansia ihmisiä ja taudilla on kansanterveydellistä merkitystä. Hyvin iäkkäiden osuus väestössämme suurenee kaikkein voimakkaimmin, joten on todennäköistä, että LATE-tautia sairastavien potilaiden määrä lisääntyy tulevaisuudessa edelleen. ■

¹Patologia, Medicum, Helsingin yliopisto; ²Patologia, HUS Diagnostiikkakeskus, Helsingin yliopistollinen sairaala; ³Aiforia Technologies, PLC, Helsinki; ⁴Translational immunologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto; ⁵Neurologia, Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala; ⁶Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Iso-Britannia

Short- and long-term effects of imatinib in hospitalized COVID-19 patients: a randomized trial

Alex L. E. Halme¹, Sanna Laakkonen¹, Jarno Rutanen^{2,3}, Olli P. O. Nevalainen^{1,2,4}, Marjatta Sinisalo³, Saana Horstia¹, Jussi M. J. Mustonen⁵, Negar Pourjama¹, Aija Vanhanen⁶, Solidarity Finland Investigators, Tuomas Rosberg⁷, Andreas Renner^{1,8,9}, Markus Perola^{1,10}, Erja-Leena Paukkeri³, Riitta-Liisa Patovirta¹¹, Seppo Parkkila¹², Juuso Paajanen^{1,8}, Taina Nykänen¹³, Jarkko Mäntylä³, Marjukka Myllärniemi^{1,8}, Tiina Mattila⁸, Maarit Leinonen¹⁴, Alvar Kilmäsu¹⁵, Pauliina Kuutti¹, Ilari Kuitunen^{16,17}, Hanna-Riikka Kreivi⁸, Tuomas P. Kilpeläinen¹⁸, Heikki Kauma¹⁹, Ilkka E. J. Kalliala^{20,21}, Petrus Järvinen¹⁸, Riina Hankkio²², Taina Hammarén⁶, Thijs Feuth²³, Hanna Ansakorpi²⁴, Riikka Ala-Karvia²⁵, Gordon H. Guyatt^{26,27}, Kari A. O. Tikkinen^{1,18,26,28}

J Infect 2024;89:106217. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106217.

Imatinibista ei välttämättä hyötyä COVID-19:n sairaalahoitossa

COVID-19-tautiin kaivataan tehokkaampia hoitoja. Vuonna 2021 julkaistussa satunnaistetussa alankomaalaistutkimuksessa kuolleisuus sairaalahoitoiseen COVID-19:ään puolittui imatinibihoidon avulla. Satunnaistetun Solidarity Finland -imatinibitutkimuksen tulokset sekä artikkeliin sisältyvä systemoitu katsaus ja meta-analyysi kyseenalaistavat tämän hyödyn. Solidarity Finland on globaalisti ainoa imatinibia COVID-19:ssä tutkinut satunnaistettu koe, johon sisältyy lisäksi pitkäaikaisseuranta ja pitkittyneiden COVID-oireiden kartoitus.

Imatinibi on tyrosiinikinaasin estäjä, jota käytetään esimerkiksi kroonisen myeloisen leukemian ja ruuansulatuskanavan stroomakasvainten (GIST) hoidossa. Sen valinta tutkimuslääkkeeksi perustui sen tulehdusta hillitseviin vaikutuksiin ja alankomaalaistutkimuksen lupaaviin tuloksiin. Solidarity Finland -tutkimuksessa satunnaistettiin potilaita saamaan joko tavanomaista hoitoa tai sen lisäksi 400 mg imatinibia kerran päivässä kotiutumiseensa asti (enintään 14 päivää). Ensisijaiset päätemuuttujat olivat kuolleisuus 30 päivän ja vuoden kuluessa. Toissijaisiin päätemuuttujiin lukeutuivat potilaan oma kokemus toipumisesta, elämänlaatu sekä pitkittyneet COVID-oireet vuoden kuluttua.

Yhteensä tutkimukseen rekrytoitiin 156 potilasta 15 suomalaisesta sairaalasta elokuun

2021 ja maaliskuun 2023 välisenä aikana. Kuolleisuustiedot saatiin kaikista potilaista. Pitkäaikaisoireiden kyselyyn vastasi 123 potilasta (88 % elossa olevista).

Kolmenkymmenen päivän kuluttua kuolleisuuden riskitehyyksien suhde (HR) oli 1,09 (95 %:n luottamusväli 0,23–5,07) ja yhden vuoden kuluttua 1,35 (0,47–3,90). Systemoidussa katsauksessa ja meta-analyysissä, johon sisältyivät kaikki neljä imatinibia COVID-19:n hoidossa tutkineet satunnaistettut kokeet (yhteensä 732 potilasta), kuolleisuuden riskisuhde (RR) oli 0,73 (0,32–1,63; heikko näytön varmuus).

Tulos kyseenalaistaa aiemman löydöksen merkittävästä hyödystä, mutta luottamusväli on leveä ja sisältää sekä hyödyn että haitan. Yhden vuoden pitkäaikaisseurannassa imatinibia saaneiden ja muiden potilaiden välillä ei havaittu vakuuttavaa eroa elämänlaadussa tai oireissa, mutta väsymys (24 %) ja uniongelmat (20 %) vaivasivat useita potilaita.

Tämä uusi satunnaistettu koe sekä siihen sisältyvä systemoitu katsaus ja meta-analyysi kyseenalaistavat imatinibin hyödyn COVID-19:n sairaalahoitossa. ■

¹Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto; ²Yhteiskuntatieteiden tiedekunta, Tampereen yliopisto; ³Sisätautien vastualue, Tays; ⁴Hatanpään terveysasema, Pirkanmaan hyvinvointialue; ⁵Mehiläinen Oy; ⁶Laakson sairaala, Helsingin kaupunki; ⁷Keuhkoklinikka, Kanta-Hämeen keskussairaala; ⁸Sydän- ja keuhkokeskus, HUS ja Helsingin yliopisto; ⁹Department of Pneumology, University Hospital Vienna, Medical University of Vienna, Itävalta; ¹⁰Hyvinvointivaikuttajat-osasto, väestöterveysyksikkö, THL; ¹¹Medisiininen keskus, Kys; ¹²Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto ja Fimlab Oy, Tays; ¹³Kirurgian klinikka, Hyvinkään sairaala; ¹⁴Teratologinen tietopalvelu, Akuutti, HUS ja Helsingin yliopisto; ¹⁵Akuuttilääketiede, Päijät-Hämeen keskussairaala; ¹⁶Lastentaudit, Mikkelin keskussairaala; ¹⁷Kliinisen lääketieteen yksikkö ja lastentautien osasto, Itä-Suomen yliopisto; ¹⁸Urologian klinikka, HUS ja Helsingin yliopisto; ¹⁹Somatiikka, Sisätautikeskus, Oys; ²⁰Naistentaudit ja synnytykset, Helsingin yliopisto ja HUS; ²¹Department of Metabolism, Digestion and Reproduction, Faculty of Medicine, Imperial College London, UK; ²²Taysin sairaala-apteekki; ²³Keuhko- ja allergiasairaudet, Medisiininen tulosryhmä, Tyks ja Turun yliopisto; ²⁴Kliinisen neurotieteen tutkimusyksikkö, neurologia, Oulun yliopisto; ²⁵Sisätaudit, Seinäjoen keskussairaala; ²⁶Department of Health Research Methods, Evidence and Impact, McMaster University, Kanada; ²⁷Department of Medicine, McMaster University, Kanada; ²⁸Kirurgian klinikka, Etelä-Karjalan keskussairaala

KANDIN KULMA

Aikakauskirja julkaisee Kandin kulma -palsataa eli tiivistelmiä opiskelijoiden ansiokkaista syventävien opintojen tutkielmista.

Ohjaaja: jos opiskelijasi syventävien opintojen työ on laadukas, pyydä häntä lähettämään se kokonaisuudessaan osoitteeseen kandin.kulma@duodecim.fi.

Kandi: kun oppinnäytesi on hyväksytty, keskustele ohjaajasi kanssa mahdollisuudesta lähettää se palstalle (em. osoitteeseen).

Lähetetyt tutkielmat arvioi Aikakauskirjan lääketieteellinen toimitus. Mikäli toimitus hyväksyy tutkielman palstalle, kandia pyydetään kirjoittamaan siitä 250 sanan tiivistelmä.

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

 AIKAKAUSKIRJA
DUODECIM





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



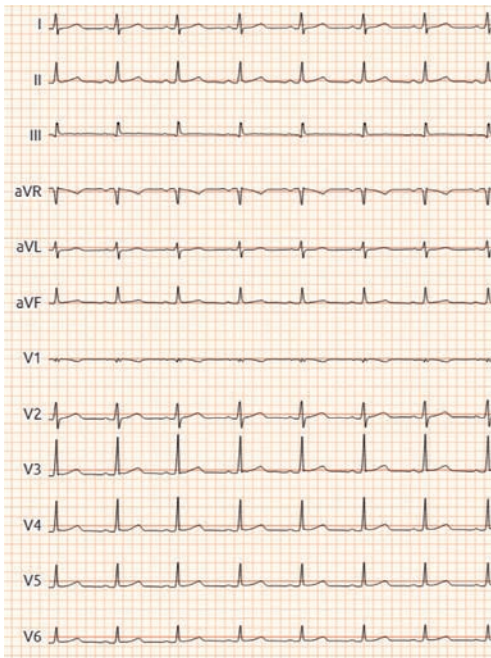
AIKAKAUSKIRJA

DUODECIM

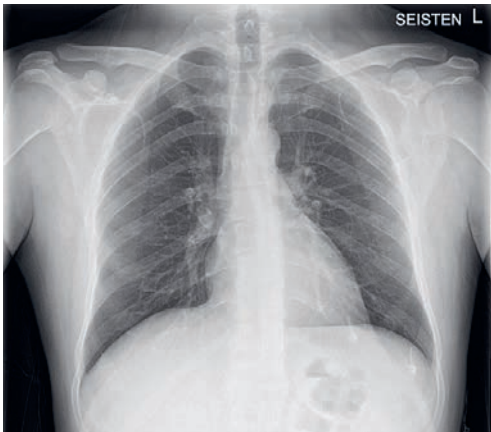


Purkista tai ruoasta

Perusterve, nelissäkymmenissä oleva mies oli työkomennuksella Suomessa. Hänen vointinsa oli pikkuhiljaa heikentynyt, tupakointikin oli jäänyt voinnin ollessa keho. Muut elintavat olivat olleet terveelliset, potilas noudatti vegaaniruokavaliota ja harrasti liikuntaa. Säännöllisiä lääkityksiä tai ravintolisiä potilas ei käyttänyt. Kolme viikkoa ennen sairaalaan hakeu-



KUVA 1. Potilaan EKG päivystystilanteessa.



KUVA 2. Potilaan keuhkokuva.

tumista häneltä oli huonovointisuuden vuoksi otettu verikokeita, joissa hemoglobiinipitoisuus oli ollut 74 g/l, ja hänelle oli aloitettu rautalääkitys. Täydellisessä verenkuvassa ei ollut muita poikkeavuuksia. Vatsan kaikukuvauksessa ei todettu sisäelinpoikkeavuuksia tai imusolmukesuurentumia.

Mies hakeutui päivystykseen huonovointisuuden vaikeutuessa, kun huimaus hankaloitti pystyssä pysymistä eikä kunto sallinut kotimaaan paluuta. Päivystyksessä yleistila oli hyvä, mutta iho oli kalpea. Verenpaine oli normaali 109/66 mmHg, sydän löi 90 kertaa minuutissa, hengitystaajuus oli 20 kertaa minuutissa ja veren happikylläisyys 100 %. Keuhkokuva ja EKG tutkittiin (**KUVAT 1 ja 2**).

Laboratoriotutkimuksissa todettiin verenvapoikeavuuksia (**TAULUKKO 1**), mukaan lukien syventynyt anemia, joka selitti potilaan heikkovointisuuden sekä sykkeen ja hengityksen tiheämisen. Tutkimustulokset nähteen sisätauti-päivystäjän sydän sykähti jännityksestä, ja potilaalle tilattiin kiireesti lisää laboratoriotutkimuksia, joissa havaittiin viitteitä hemolyyseistä.

Mikä selittää potilaan verenvapoikeavuuden ja mikä tai mitkä ovat sisätauti-päivystäjän seuraavat tehtävät? Vastaus on sivulla 1550.

TAULUKKO 1. Alkuvaiheen laboratoriotuloksia.

Laboratoriomäärä	Potilaan tulos	Viitealue
Hemoglobiinipitoisuus ¹	57 g/l	134–167 g/l
Punasolujen keskimääräinen tilavuus (MCV) ¹	91 fl	82–98 fl
Punasolujen kokojakauma (RDW) ¹	22 %	Alle 14 %
Leukosyyttimäärä ¹	1,2 x 10 ⁹ /l	3,4–8,2 x 10 ⁹ /l
Trombosyyttimäärä ¹	56 x 10 ⁹ /l, ei trombosyyttikasoja, varmistettu mikroskopiolla	150–360 x 10 ⁹ /l
Ferritiinipitoisuus ²	76 µg/l	20–195 µg/l
Laktaattihydrogenaasi-pitoisuus ²	4 196 U/l	115–235 U/l
Haptoglobiinipitoisuus ²	Alle 0,01 g/l	0,29–2 g/l
Bilirubiinipitoisuus ²	39 µmol/l	Alle 20 µmol/l

¹Verestä; ²plasmasta

Terveyttä, toivoa ja toipumista

Antero Lassila:

”Johtamisessa on tärkeä tietää suunta, mutta matkan kohden tavoitteita voi tehdä monella tapaa.”

LT, psykiatrian erikoislääkäri, kouluttajapsyko-terapeutti **Antero Lassila** on Etelä-Pohjanmaan hyvinvointialueen mielenterveys- ja riippuvuushoidon palvelualuejohtaja. Hänet palkittiin terveysalan vuoden vaikuttaja 2023 tunnustuksella. Palkintoperusteluissa häntä kuvattiin innostavaksi, itsensä likoon laittavaksi esikuvaksi, joka on pitkäjänteisellä työllä ja vahvalla kollegiaalisuudella opettanut ja houkutellut psykiatrialle erikoistuvia lääkäreitä ja lisäksi saanut heitä pysymään alalla.

Miten sinusta tuli lääkäri?

”Sattuma suosii valmistautunutta mieltä.” Sattuma on ollut mukana monessa kohtaa ammatillisella polullani. Kävin ylioppilaskirjoitusten jälkeen koululla, ja yksi opettajista kysyi, olenko ajatellut pyrkiä opiskelemaan lääkekseen. Tätä vaihtoehtoa en ollut ajatellut aiemmin, mutta tuon kysymyksen myötä asia alkoi kiinnostaa ja tuli ”entä jos” ajatus.

Miten sinusta tuli psykiatri?

Ammatillisesti minulla on ollut aina vahva lääkärin, auttajan, identiteetti. Siinä, että erikoisalaksi valikoitui psykiatria, oli jälleen mukana sattumaa. Viidennen vuosikurssin jälkeen ei ollutkaan mahdollista lähteä töihin terveyskeskukseen, koska sääntöjä siitä, mitä opintoja piti olla suoritettuna, muutettiin. Päädyin töihin usean muun Turussa opiskelleen tavoin Muurolan sairaalaan Rovaniemelle. Siellä oli todella hyvä ilmapiiri, meidät kesäjoutsenet otettiin hyvin vastaan ja kohdattiin. Erikoistumisaikana tärkeä esikuva oli Kokkolassa erikoistujia ohjannut apulaisprofessori Erkki Väisänen, suuri humanisti. Aloitimme koulutuksen Tšehovin novelleilla.



Kuva: Jarkko Ketelä

Miksi kannattaa erikoistua psykiatriaan?

Ihmismieli on hämmentävän kiinnostava ja salaperäinen. Juuri tässä ajassa psykiatria on erityisen ajankohtainen erikoisala. Maailma muuttuu nopeasti, ja aika ja ajankohta haastavat ihmismieltä. Psykiatrialla voi kehittyä ja oppia ryhmässä, matkalla ei tarvitse olla yksin. Meillä Seinäjoella on pyörinyt pitkään keskimäärin kymmenen erikoistuvan ryhmä. Erikoistuvat lääkärit ovat hyvin tärkeitä meille: uusien työntekijöiden innostus alaan tarttuu muihinkin ja tekee hyvää työyhteisölle.

Seinäjoen keskussairaala on tunnettu toipumisorientaatiosta. Mitä se on ja miten se näkyy työssänne?

Tutustuimme toipumisorientaatioon alun perin tehdessämme pitkään yhteistyötä skotlantilaisen Lanarkshiren alueen kanssa. Toipumis-

orientaatiossa korostuvat toipuminen, joka on palvelun käyttäjän näkökulma, ja toipumisorientaatio, joka kuvaa palvelujärjestelmän toimintaa. Toipuminen on palvelun käyttäjän henkilökohtainen matka, johon kuuluvat positiivisen identiteetin luominen (olen muutakin kuin sairaus), mielenterveysongelman rajaaminen (sairaus on osa minua, ei koko persoonani), henkilökohtainen osallisuus omaan hoitoon sekä merkityksellisyyden ja toivon kokeminen. Toipumisorientoituneessa palvelujärjestelmässä kokemustieto ja osaaminen sekä ammatilaistieto ja osaaminen täydentävät toisiaan. Toipumisorientaatio on työkuultuurissamme vakiintunut tapa ajatella ja toimia.

Olette myös edelläkävijöitä kokemusasiantuntijayhteistyössä. Miksi potilaat kannattaa ottaa mukaan hoidon toteuttamiseen? Miten se näkyy työssänne käytännössä?

Kokemusasiantuntijakoulutus on meillä jatkuvaa toimintaa. Viime vuonna meillä oli lähes 6000 kokemusasiantuntijatyösuoritetta. Suhdautuminen koulutettuihin kokemusasiantuntijoihin ja heidän osaamiseensa on positiivinen: työvuoroissa olevat kokemusasiantuntijat koetaan kollegoina ja työkavereina. Palvelujen käyttäjille kokemusasiantuntijat merkitsevät vahvaa vertaisuutta, toipumisen mahdollisuutta ja toivoa tulevaan. Nytkin meillä on osastoilla ja poliklinikoissa kokemusasiantuntijoita työvuoroissa yhdessä muun henkilökunnan kanssa viemässä asioita eteenpäin.

Millainen on hyvä johtaja?

En osaa vastata. Hyviä johtajia on erilaisia.

Millaista on hyvä johtaminen?

Hyvällä johtamisella luodaan palveluiden käyttäjille ja ammattilaisille pitkäjänteisesti edellytyksiä onnistua ja saavuttaa tavoitteitaan. Tämän myötä on ajan kanssa rakennettavissa myönteinen hoito- ja työkuultuuri. Johtamisessa on tärkeä tietää suunta, mutta matkan kohden tavoitteita voi tehdä monella tapaa – aina

tulee sattumia ja mahdollisuuksia mukaan. Täytyy tietää, mistä halutaan pitää kiinni.

Mistä toivot työyhteisösi pitävän kiinni pitkäjänteisesti?

Toivon, että nykyisistä asenteista ja työkuultuurista pidetään kiinni ja että niitä kehitetään edelleen. Ymmärrys siitä, mitä annettavaa palveluiden käyttäjillä ja kokemustiedolla on palvelujärjestelmälle, säilyy. Itselleni on ollut myös tärkeää panostaa nuorten lääkäreiden opastamiseen ja tukemiseen. On tosi tärkeää, että ensimmäiset kokemukset lääkärinä työskentelystä ovat myönteisiä ja että vaikeat paikat katsotaan yhdessä.

Mitä toivoisit suomalaisen psykiatriaenemmän?

Nykyään kuva psykiatriasta erikoisalana on kielteisesti väritynyt: puhutaan usein vain negatiivisista asioista. Tarvittaisiin rinnalle menestystarinoita, koska niitäkin on. Psykiatrinen hoito on vaikuttavaa. Kun kaksi psykiatria kohtaa, tuntuu, että aina ensimmäiseksi kysytään lääkäritilanteesta. Kysyttäisiin enemmän, mitä teillä viime aikoina on kehitetty ja missä olette onnistuneet.

Millaisia tähtihetkiä työuraasi liittyy?

Kyllä Nuorten Lääkäreiden Yhdistyksen erikoistuvien lääkäreiden koulutuspaikkakyselyjen viisi tähteä jokaisena vuonna 2021–2023 ovat olleet upea saavutus ja tunnustus tekemästämme työstä. Samoin Suomen Vaikuttavuusseuran vuonna 2023 myöntämä Vuoden vaikuttavuusteko -palkinto toipumisorientaatioon perustuvasta toimintakuultuuristamme on huikea huomiointi. Palkinnon perusteluissa toteuttamamme kulttuurinmuutoksen todettiin olevan tavoitteellista, näyttöön perustuvaa ja laajalti eri toimijoita osallistavan työn lopputulos, joka on vaikuttanut positiivisesti palveluiden laatuun ja asiakkaiden kokemuksiin. Hieno tunnustus koko työyhteisöllemme! ■

JAANA SUVISAARI



Vuosipäivän ilmoittautuminen on avattu

Lääkäriseura Duodecimin 143. vuosipäivää vietetään tänä vuonna Pikku-Finlandiassa perjantaina 22.11.2024. Vuosipäivän symposiumi alkaa klo 12.15 ja sen avaa seuran puheenjohtaja, professori **Minna Kaila**.

Tilaisuudessa kuulemme puheenvuorot Käyvän hoidon päätoimittajalta LT **Raija Sipilältä**, FT **Maija Miettiseltä**, ylilääkäri **Aapo Tahkolalta** ja erikoistuvalla lääkäriltä **Anni Saukkolalta**. Juhlistamme samalla merkkipäiviä: Kustannus Oy Duodecimin 40-vuotisjuhlaa sekä 30 vuotta täyttäneitä Käypää hoitoa!

Tule kanssamme viettämään suomalaisen lääketieteen ainutlaatuista juhlapäivää ajankohtaisten puheenvuorojen parissa, yhdessä kollegoiden kanssa. Lisätietoa ohjelmasta verkkosivullamme. Tilaisuuteen voi nyt ilmoittautua verkkosivulla duodecim.fi/vuosipaiva.

Hallitse stressiä -koulutukselle jatkoa

Hallitse stressiä -kursseista järjestetään jatkokoulutus Helsingissä 17.1.2025. Kurssi on tarkoitettu henkilöille, jotka ovat aiemmin käyneet Hallitse stressiäsi -kurssin. Kurssilla kerrataan ja syvennetään ensimmäisellä kurssilla opittujen työkalujen käyttöä sekä opitaan keinoja omien tapojen ja tottumusten muuttamiseksi enemmän omaa stressinhallintaa palvelevaksi. Kurssilla keskustellaan ja harjoitellaan työkalujen käyttöä pienryhmissä.

Tämän vuoden Hallitse stressiä -peruskoulutuksiin Helsinkiin (12.12.) ja Tampereelle (13.12.) voi ilmoittautua verkkosivuillamme. Löydät kaikki Hallitse stressiä -koulutukset menemällä sivulle duodecim.fi/koulutus. Kuhunkin koulutukseen mahtuu vain 20 osallistujaa. Jos kurssi on täynnä, voit ilmoittautua jonoon.

KOULUTUKSET

Täydennyskoulutuksen järjestäjän opas lanseerataan 26.9.

Tee koulutuksellasi vaikutus -opas täydennyskoulutuksen järjestäjälle julkaistaan 26.9. Kätevä PDF-muotoinen opas tarjoaa käytännöllisiä ohjeita ja neuvoja tehokkaiden sekä hyödyllisten koulutustilaisuuksien järjestämiseen. Lue lisää ja ilmoittaudu mukaan lanseeraustilaisuuteen Helsingissä verkkosivullamme: bit.ly/4cnhPSg.

Miten huolehtia keskittymiskyvystä?

Seuraavan Deehetki-webinaarin aiheena on Keskittymiskyvystä huolehtiminen kiireisessä arjessa (verkossa 9.10, klo 17–18). Aiheen pariin meidät kuljettaa aivotutkimuksesta väitellyt psykologian tohtori **Mona Moisala**. Ilmoittaudu mukaan tuleviin Deehetkiin verkkosivullamme: bit.ly/3tB5h95.

Tekoäly lääkärin työssä -lähikoulutus tammikuussa

Tervetuloa uuteen Tekoäly lääkärin työssä -lähikoulutukseen Helsinkiin 30.–31.1.2025. Koulutuksen päätteeksi osallistujat kykenevät mm. ymmärtämään tekoälyn peruskäsitteet ja työhönsä liittyvät sovellusalueet sekä huomioimaan eettisiä ja lainsäädännöllisiä kysymyksiä tekoälyn käytöstä lääketieteessä. Löydät kurssin lisätiedot verkkosivuiltamme: bit.ly/47rjwNr.

Kirjoita kokemuksistasi: millaista on olla lääkäri?



Kuva: Anikka Pauhala

Lääkäri, kerro meille mieleesi jääneistä tilanteista työssäsi ja niiden herättämistä tunteista. Kokoamme tarinoista kirjan ensi vuonna vietetävän juhlavuotemme kunniaksi.

Kerro mieleesi jääneistä tilanteista työssäsi ja niiden sinussa herättämistä erilaisista tunteista. Aiheita ei ole muuten rajattu. Voit itse valita näkökulman ja käsittelytavan – kirjoita kokemuksistasi omalla äänelläsi ja tyylilläsi. Myöskään tekstin pituutta ei ole rajattu.

Voit kertoa esimerkiksi:

- Millainen kokemus, havainto tai tilanne työssäsi on jäänyt mieleesi? Miksi?
- Millaisia erilaisia tunteita (esimerkiksi ilo, suru, onnistuminen, epäonnistuminen, helpotus) se on herättänyt sinussa?
- Mitä olet oivaltanut kokemuksesi kautta?
- Millaisia eettisiä pohdintoja olet ehkä käynyt läpi?
- Mikä tekee työstäsi merkityksellistä?

Toivomme kirjoituksia eri-ikäisiltä, kaikilta sukupuolilta, eri taustoista tulevilta, uran eri vaiheissa ja erikoisaloilla olevilta lääkäreiltä. Keräämme ja jaamme tarinoita lääkärin työstä, jotta ne toimisivat osana jatkuvaa ammatillista kehittymistä.

Milloin?

Lähetä kirjoitus osoitteeseen viestinta@duodecim.fi 31.12.2024 mennessä. Merkitse sähköpostiin aiheeksi ”Millaista on olla lääkäri?”.

Kirjan toimituskunta valitsee julkaistavat tarinat ja sillä on oikeus muokata tekstejä julkaisua varten. Potilaita ei saa tunnistaa teksteistä. Julkaistuista artikkeleista maksetaan kirjoituspalkkio ja kaikkien osallistujien kesken arvotaan palkintoja. ■



Purkista tai ruoasta

Potilaan yleistila oli hyvä, ja anemia oli kehittynyt vähintään viikkojen kuluessa, joten ehdittiin sekä tarkentaa anamneesia muutaman kysymyksen verran että täydentää anemiatutkimuksia: plasman kalsium-, B12-vitamiini- ja folaattipitoisuudet, lasko sekä hemolyyysitilanteessa myös Coombsin koe kuuluvat anemiaselvittelyihin (TAULUKKO 2). Veren kuvan tarkistuksen perusteella ei epäilty akuuttia vuotoa. Keuhkokuvan ja EKG:n löydökset olivat normaalit.

Merkittävästi poikkeavien hemolyyysimerkkiainemääritysten ja kolmen solulinjan poikkeavuuden taustalla voisi olla leukemia tai lymfooma ja tuumorilyysioireyhtymä. Anamneesi herätti kuitenkin epäilyn vakavasta B12-vitamiinivajeesta, jonka yhteydessä luuytimensisäinen punasolujen esiasteiden hajoaminen voi ääritilanteessa johtaa merkittäviin hemolyyssimerkkiainepoikkeavuuksiin. Potilas ei käyttänyt B12- tai muita vitamiinilisä.

Yön käännyttyä aamuksi konsultoitin hematologia jo ennen lopullisten anemiatutkimusten vastauksia. Kolmen solulinjan poikkeavuuden tulee herättää epäily lääketieteellisestä hätätilanteesta,

tärkeimpänä akuutista leukemiasta, jolloin varmentavia ja poissulkevia tutkimuksia on hyvä pohtia hematologin kanssa.

Vakavalle B12-vitamiinin eli kobalamiinin vajeelle epätyypillistä oli punasolujen koko. B12-vitamiinin vajeen aiheuttama anemia on normaalitilanteessa makrosyyttinen (punasolujen keskimääräinen tilavuus, MCV yli 98 fl), mutta samanaikainen raudanpuuteanemia pienensi punasolukokoa eikä tyypillistä megaloplastista anemiaa havaittu. Myös trombosytopenia ja leukopenia selittyivät syvällä B12-vitamiinivajeella, sillä B12-vitamiinia tarvitaan kaikkien myeloosien solujen tuotantoon.

B12-vitamiinivaje johtuu usein imeytymishäiriöstä, jonka yleisimpiä syitä ovat atrofisen gastriitti, ohutsuolen loppuosan sairaudet tai bariatrinen kirurgia. Potilaan tiukka vegaanidieetti oli syynä B12-vitamiinin ja raudan puutteeseen. Täydellinen vegaanidieetti on harvinaisen B12-vitamiinivajeen syy B12-vitamiinistituution ansiosta. ■

MARIA ALANDER-PEKKARINEN, LL, sisätautien erikoislääkäri
HUS, sisätaudit ja kuntoutus, Jorvin sairaala

TAULUKKO 2. Toisessa vaiheessa tehdyt laboratoriotutkimukset.

Laboratoriotutkimus	Potilaan tulos	Viitealue
Valkosolujen erittelylaskenta ¹	Yksittäisiä erythroblasteja Neutrofilimäärä 0,65 x 10 ⁹ /l Lymfosyyttimäärä 1,09 x 10 ⁹ /l Monosyyttimäärä 0,05 x 10 ⁹ /l Eosinofilimäärä 0,02 x 10 ⁹ /l Basofilimäärä 0,00 x 10 ⁹ /l	Ei blasteja 1,5–6,7 x 10 ⁹ /l 1,3–3,6 x 10 ⁹ /l 0,2–0,8 x 10 ⁹ /l 0,03–0,44 x 10 ⁹ /l 0–0,1 x 10 ⁹ /l
Transkobalamiini II:een sitoutuneen B12-vitamiinin pitoisuus (B12-TC2) ²	Alle 5 pmol/l	Yli 35 pmol/l
Folaattipitoisuus ²	25,4 nmol/l	Yli 8 nmol/l
Ionisoituneen kalsiumin pitoisuus (Ca-Ion) ³	1,19 mmol/l	1,16–1,3 mmol/l
Transferriniinireseptorien pitoisuus (TfR) ³	1,7 mg/l	Alle 1,4 mg/l
Coombsin koe	Negatiivinen	Negatiivinen

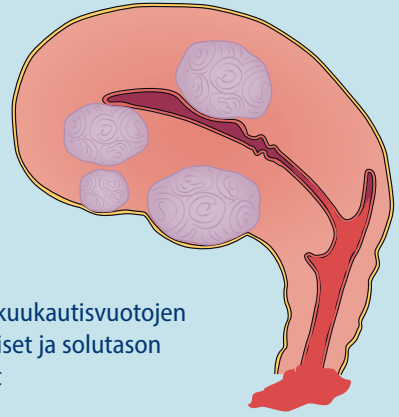
¹Verestä; ²seerumista; ³plasmasta

Seuraavassa
numerossa
19/2024

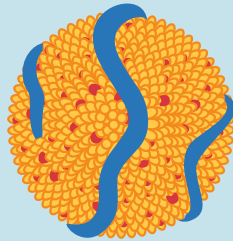
Ilmestyy
viikolla 40

Teema: Kohtu

Runsaiden kuukautisvuotojen
molekulaariset ja solutasen
mekanismit



Dyslipidemian
hoito
aivoveren-
kiertohäiriön
jälkeen



LDL-
kolesterolipartikkeli



Kuva: Stock

Uudet hoidot elinsiirtoihin liittyviin
CMV-infektioihin

Podcast Duodecim-lehti



Kiinnostavaa keskustelua Duodecim-lehden
uusimmasta numerosta Kari Hevossaaren johdolla.
Kuuntele, niin pysyt kartalla siitä, mitä lääke-
tieteessä tapahtuu!



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

JULKAISIJA

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

PÄÄTOIMITTAJA

Jaana Suvisaari, puh. +358 9 6188 5368
jaana.suvisaari@duodecim.fi

LÄÄKETIETEELLINEN TOIMITUS

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

TOIMITUSPÄÄLLIKKÖ

Liisa Jaatinen
liisa.jaatinen@duodecim.fi

ILMOITUSMYYNTIPÄÄLLIKKÖ

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

TOIMITTAJAT

Antti Karhuaho, Aino Kuuliala Mögenburg
ja Lauri Saarela

LÄÄKETIETEELLISET TOIMITTAJAT

Annikka Kalliokoski ja Heikki Mäkisalo

PODCASTIT

Kari Hevossaari

VERKKOKEHITTÄJÄ

Meri Rapola

TOIMITUKSEN KANDI

Helmi Oksa

TAITTAJAT

Harriet Jaarola ja Tiina Laino

Teknisen toimituksen sähköpostiosoite:
etunimi.sukunimi@duodecim.fi

PIIRROSKUVAT

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

OSOITTEENMUUTOKSET

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

PAPERILEHDEN TILAUKSEN PERUMINEN

jasenpalvelut@duodecim.fi

ILMOITUSSOPIMUKSET

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

KÄSIKIRJOITUSTEN LÄHETYSOSOITE

kasikirjoitukset@duodecim.fi

KIRJOITUSOHJEET

www.duodecimlehti.fi > Tietoa lehdestä

TILAUSHINNAT KOTIMAAHAN 2024

Vuosikerta yksityiset 200 €, yritykset 270 €

TILAUSHINNAT ULKOMAILLE 2024

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

YLEISTÄ

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

ARTIKKELITYYPIT

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

KÄSIKIRJOITUSTEN ARVIOINTI

Päätoimittaja ja lääketieteellinen toimitus arvioivat kaikki lehdessä julkaistavat artikkelit. Osa pääkirjoituksista ja kaikki katsaukset, alkuperäistutkimukset, tapausselostukset sekä Näin hoidan/tutkin -artikkelit käyvät läpi vähintään kahden toimituksen ulkopuolisen asiantuntijan suorittaman vertaisarvioinnin. Arvioijat antavat arvionsa nimettöminä (yksöissokkoutettu arvio). Lopullisen julkaisupäätöksen tekee lääketieteellinen toimitus.

Noudatamme CSE toimituksellisia periaatteita:
<http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3286>

KIRJOITTAJAT JA SIDONNAISUUDET

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

EETTISET NÄKÖKOHDAT

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

KORJAUKSET JA TAKAISINVEDOT

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

SOSIAALINEN MEDIA

Duodecim on löydät Facebookista, Twitteristä ja Instagramista

TIETOSUOJASELOSTE

<https://www.duodecim.fi/tietosuojaseloste/>
<https://www.duodecim.fi/tietosuojaseloste/>

MATERIAALIN UDELLEENKÄYTTÖ

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

PAINOAIKKA

 punamusta

Kosti Aaltosen tie 9,
80140 Joensuu



Syksyllä 2024

Tukea tutkimustyöhön Duodecimin koulutuksilla!



Tieteellisen kirjoittamisen
kurssin kouluttaja,
LT **Yasmina Silén**



Tehoa tiedonhakuun ja laatua tieteelliseen kirjoittamiseen - ilmoittaudu kursseillemme!

Tieteellinen kirjoittaminen - perusteet | Verkkokurssi 14.–15.11. klo 9–16.

Kurssin tavoitteena on auttaa osallistujaa kiteyttämään oman tutkimuksensa sanomaa sekä kirjoittamaan ymmärrettävästi ja lukijalähtöisesti.

Tehokkaita tiedonhakutaitoja tutkijalääkärille | Verkkokurssi 1.10.–30.11.

Verkkokurssilla perehdytään tärkeimpien tietokantojen ominaisuuksiin ja kehittyneisiin hakuteknikoihin, mikä antaa monipuoliset valmiudet tutkimustiedon hakuun.

Lue lisää syksyn kursseista ja ilmoittaudu mukaan, löydät ne verkkosivuiltamme duodecim.fi/koulutus. QR-koodia käyttämällä näet listauksen syksyn koulutuksista.



Lue lisää ja ilmoittaudu: duodecim.fi/koulutus





Kirjoita kokemuksistasi: millaista on olla lääkäri?

Kerro meille mieleesi jääneistä tilanteista lääkärin työssäsi ja niiden herättämistä tunteista. Kokoamme tarinoista kirjan ensi vuonna vietettävän juhlavuotemme kunniaksi.

Mitä?

Voit itse valita kirjoituksesi näkökulman ja käsittelytavan – kirjoita kokemuksistasi omalla äänelläsi ja tyylilläsi. Voit kertoa esimerkiksi:

- Millainen kokemus, havainto tai tilanne työssäsi on jäänyt mieleesi? Miksi?
- Millaisia tunteita ne ovat herättäneet sinussa?
- Mikä tekee työstäsi merkityksellistä?

Milloin?

Lähetä kirjoitus osoitteeseen viestinta@duodecim.fi 31.12.2024 mennessä. Merkitse sähköpostiin aiheeksi "Millaista on olla lääkäri?".



Lue lisää: duodecim.fi

