



LÄÄKETIETEELLINEN AIKAKAUSKIRJA 21/2024

DUODECIM

TEEMA: Syövän kohdennettu hoito

140. vuosikerta | www.duodecimlehti.fi | 31.10.2024

Rotavirus-
rokotus ja
autoimmuuni-
sairaudet

Vesivälitteiset
infektiot
Suomessa

Uuden syöpä-
lääkkeen
hyväksymis-
prosessi

Immuno-
konjugaatit
syövän
hoidossa

UUTTA!
100
tabletin
purkki

ORION
PHARMA

Hyvinvointia rakentamassa

Melatonin Orion

3 mg ja 5 mg

Aikaerorasitus

UUTTA! Unettomuus 6–17-vuotiailla,
joilla ADHD



Orion on
suomalainen
avainlippuyritys.

aesculapius.fi

Lisätietoja valmistuksesta sivulla 1813.

Orion Pharma 10/2024

YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel) is the only treatment to demonstrate a significant OS benefit vs SoC in 2L DLBCL R/R ≤12 months^{1,b}

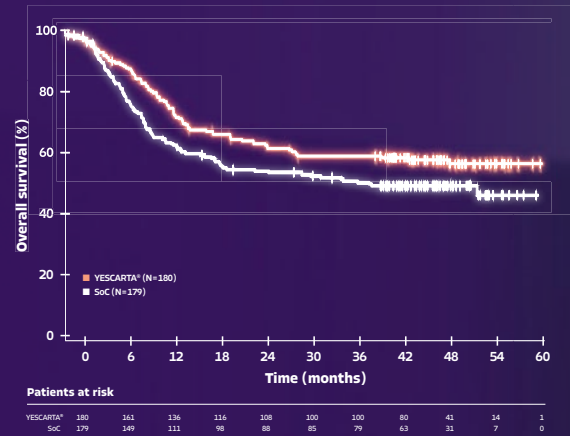
SURVIVAL. DELIVERED.

60% REDUCTION IN RISK OF EFS EVENTS^{2,a}

55% OF PATIENTS ARE ALIVE AT 4 YEARS VS 46% FOR SoC^{1,b}

96% SUCCESS IN MANUFACTURING CAR T CELLS OVERALL^{3,c}

19 – DAYS MEDIAN TIME FROM APHERESIS TO PRODUCT RELEASE IN RWD⁴



ZUMA-7 was a phase 3, randomised, open-label, multicentre, pivotal trial in 359 adult patients with R/R LBCL. Patients were randomised 1:1 to YESCARTA (N=180) and salvage chemotherapy +/- HDT+ASCT (N=179), a current SoC (defined as 2 to 3 cycles of standard chemoimmunotherapy [R-ICE, R-DHAP or R-DHAX, R-ESHAP, or R-GDP] followed by high-dose therapy [HDT] and ASCT in those with disease response). The primary endpoint was EFS.²

a. Primary endpoint: HR: 0.40 (95% CI, 0.31–0.51); p<0.001 at a median follow-up of 24.0 months. YESCARTA® mEFS 8.3 months (95% CI, 4.5–15.8) vs SoC mEFS 2.0 months (95% CI, 1.6–2.8).² **b. Secondary endpoint:** HR: 0.73 (95% CI, 0.54–0.98); p=0.03. Est. OS at 4 yrs 54.6% (95% CI, 47.0–61.6) with YESCARTA® vs 46.0% (95% CI, 38.4–53.2) with SoC with a median follow-up of 47.2 months (range, 39.8–60.0).¹ **c.** Definition of manufacturing success rate: Percent of batches dispositioned in the time period useable product (i.e., dispositioned as “released”, “released for clinical review”, and “physician’s release”).

References: **1.** Westin J.R. et al., N Engl J Med 2023;389:148–57. **2.** Locke F.L. et al, N Engl J Med 2022;386:640–54. **3.** Kite Manufacturing process. Kite Analytics Platform, manufacturing data collected Q4 2017 through Q3 2022. **4.** Kite Manufacturing process: Kite Analytics Platform, manufacturing data collected July 2021 through September 2022.

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta.

YESCARTA® (aksikabtageenisiloleuceeli) **0,4 – 2 × 10⁶ solua infuusioneste, dispersio. ATC-koodi:** L01XL03. **Käyttöaiheet:** Aikuisille potilaille diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) ja korkean maligniteettiasteen B-solulymfooman (HGBL) hoitoon, kun tauti on uusiutunut 12 kuukauden kuluessa ensilinjän kemoimmunoterapian päättymisestä tai ei reagoi ensilinjän kemoimmunoterapiaan. Aikuisille potilaille uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) ja primaarisen välikarsinan suurisoluisen B-solulymfooman (PMBCL) hoitoon kahden tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen. Aikuisille potilaille uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman follikulaarisen lymfooman (FL) hoitoon kolmen tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen. **Ehto:** YESCARTA-hoito on annettava pätevässä hoitokeskuksessa sellaisen lääkärin toimesta, jolla on kokemusta hematologisten syöpien hoidosta ja joka on koulutettu YESCARTA-valmisteen antamiseen. **Annostus ja antotapa:** Autologiseen käyttöön. Hoito koostuu yhdestä infuusionoksesta, jossa on CAR-positiivisia, elinkykyisiä T-soluja yhdessä infuusiopussissa. Tavoiteannos on 2 × 10⁶ CAR-positiivista, elinkykyistä T-solua painokiloa kohti (tai enintään 2 × 10⁶ CAR-positiivista, elinkykyistä T-solua vähintään 100 kg painaville potilaille). YESCARTA-valmisteen saatavuus täytyy varmistaa ennen lymfosyyttien vähentävää hoitoa. Annetaan laskimoinfuusiona (antamiseen suositellaan keskuslaskimoyhteyttä). **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys aksikabtageenisiloleuceelille tai jollekin apuaineelle tai gentamisiinille (mahdollinen jäämä). Lymfosyyttien vähentävän kemoterapian vasta-aiheet täytyy ottaa huomioon. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet:** Hoitoon liittyvien riskien vuoksi infuusiota on lykättävä, jos potilaalla on jokin seuraavista tiloista: korjautumattomat vakavat haittavaikutukset (etenkin keuhkoihin tai sydämeen liittyvät reaktiot tai matala verenpaine), mukaan lukien aiemmista kemoterapioista johtuvat, aktiivinen hallitsematon infektio tai aktiivinen käännteishyppintä (GvHD). Tarkkaile potilasta infuusion jälkeen päivittäin ensimmäisten 7 vuorokauden ajan mahdollisen sytokiinioreyhtymän, neurologisten tapahtumien ja muiden toksisuuskien merkkien ja oireiden varalta. Infuusion jälkeisten 7 vuorokauden jälkeen potilasta on tarkkailtava lääkärin harkinna mukaan. Potilaiden on pysyttävä pätevän hoitokeskuksen läheisyydessä vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen ja hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee sytokiinioreyhtymän tai neurologisten haittavaikutusten merkkejä tai oireita. Sytokiinioreyhtymä: ennen infuusiota hoitokeskuksessa on oltava käytettävissä potilasta kohti ainakin yksi annos tosilitsumabia ja on oltava mahdollisuus tosilitsumabin lisäannokseen 8 tunnin kuluessa edellisen annoksen antamisesta. Sytokiinioreyhtymän ja neurologisten haittavaikutusten / IL-10-oreyhtymän vaikesasteen määrittäminen ja hoito-ohjeet, ks. valmisteyhteenveto. Potilailla on tarkkailtava infektion merkkien ja oireiden varalta ennen infuusiota, sen aikana ja sen jälkeen ja hoidettava asianmukaisesti. **Yhteisvaikutukset:** Suositellaan, että eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei anneta vähintään 6 viikkoon ennen lymfosyyttien vähentävää kemoterapian aloittamista, hoidon aikana eikä ennen kuin immuniteetti on eipunyt. **Raskaus ja imety:** Ei suositella raskaana oleville naisille eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä. Raskaana oleville/mettävälle naisille on kerrottava mahdollisista sikiön/lapsen kohdistuvista riskeistä. **Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn:** Huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaan on vältettävä ajamista tai raskaiden tai mahdollisesti vaarallisten koneiden käyttöä vähintään 8 viikon ajan infuusion jälkeen tai kunnes neurologiset haittavaikutukset ovat hävinneet. **Haittavaikutukset:** Hyvin yleiset: tarkemmin määrittelemättömien patogeneenien aiheuttamat infektioit, virusinfektio, bakteeri-infektio, kuumeinen neutropenia, neutropenia, lymfopenia, leukopenia, anemia, trombosytopenia, sytokiinioreyhtymä, immunoglobuliinien väheneminen, hyponatremia, hypofosfatemia, hyperurikemia, hyperglykemia, heikentynyt ruokahalu, delirium, unettomuus, enkefalopatia, vapina, päänsärky, heitehuimaus, takykardia, rytmihäiriö, hypotensio, hypertensio, yskä, oksentelu, ripuli, ummetus, vatsakipu, pahoinvointi, kohonnet transaminaasiarvot, ihottuma, motorinen häiriö, tuki- ja liikuntaelinten kipu, kuume, turvotus, uupumus, vilunväristykset. **Pakkaus, hinta ja korvattavuus:** 68 ml soludispersiota sisältävä kryosäilytyspussi 359 902,31 € (vnh+alv). Ei korvattava. **Reseptilääke. Myyntiluvan haltija:** Kite Pharma EU B.V., Alankomaat. **Lisätiedot:** Ota yhteyttä paikalliseen edustajaan: Gilead Sciences, puh. 09 4272 6918. Lisätietoja valmisteyhteenvedosta sekä tiedot pakkauksista ja hinnoista ks. www.terveysportti.fi. **Lähde:** Valmisteyhteenveto 07-2024.

FI-YES-0083V2.0 10/2024



DUODECIM

TOIMITUKSELTA

- 1763** Syövän kohdennettu hoito
– hienoa mutta kallista farmakologiaa
Riikka Nevala

PÄÄKIRJOITUKSET

1765 Asuinrakennuksen kosteus- ja homeauriot ja astman kehittyminen
Martin Täubel ja Anne M. Karvonen

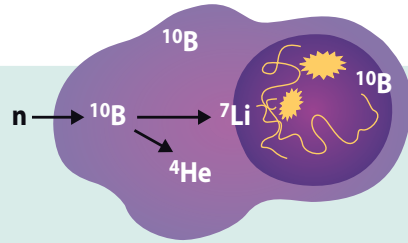
1767 Rotavirusrokotus ja autoimmuunisairaudet
Timo Vesikari

KATSAUKSET

- 1776** Tulisiko pienentyneitä rautavarastoja seuloa raskauden aikana?
Liisa Laatio ja Hilikka Nikkinen
- 1784** Vesivälitteiset infektiot ja niiden torjuntamahdollisuudet Suomessa
Tarja Pitkänen, Marjo Niittyinen, Ruska Rimhanen-Finne ja Ilkka T. Miettinen

TEEMA: SYÖVÄN KOHDENNETTU HOITO

Teeman toimittajat:
Pauliina Kittinen, Annika Pasanen ja Riikka Nevala



PÄÄKIRJOITUS

1796 Kohdennettu ja yksilöllinen syövänhoito – tulevaisuutta vai tätä päivää?
Katriina Jalkanen ja Anu Anttonen

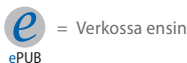
KATSAUKSET

- 1798** Uuden syöpälääkkeen hyväksymisprosessi ja käyttöönotto
Teuvo Antikainen, Kati Kinnunen, Niina Koivuviita, Minna Marttila-Vaara, Sami Pakarinen, Anna-Kaisa Parkkila, Johanna Liinamaa, Minna Linna ja Hanna-Mari Jauhonen
- 1805** Immunokonjugaatit syövän hoidossa
Kaisa Sunela, Essi Grönholm ja Meri Utriainen
- 1815** Ohjelmoituneen solukuoleman muokkaajat leukemioissa
Heikki Kuusanmäki, Juha Ranti ja Mika Kontro

- 1823** Teranostiikka – syövän kohdennettua terapiaa ja diagnostiikkaa
Jukka Kemppainen, Veera Ahtiainen, Aki Kangasmäki ja Timo Joensuu
- 1833** Boorineutronisädehoidon uusi tuleminen!
Venla Loimu, Liisa Porra, Tanja Mälkiä, Mikko Tenhunen ja Anu Anttonen
- 1839** Syövän kohdennettujen lääkehoitojen tulevaisuus
Panu Jaakkola ja Maria Sundvall

VINKISTÄ VIHÄ

1845 Syöpäpotilaan outo ihottuma
Timo Makkonen



= Artikkelit ovat avoimia kaikille

= Toimitus suosittelee erityisesti opiskelijoille

= Artikkelit sisältävät videoaineistoa

= Podcast-tiedosto ladattavissa

ERIKOISLÄÄKÄRIN UUTISET

1769 Ympäristö ja terveys

Kristiina Patja ja Jaana Laisi

1770 Sydän- ja thoraxkirurgia

Tuomas Mäkelä ja Fredrik Yannopoulos

1771 Yleislääketiede

Tuomas Koskela

1772 Korva-, nenä- ja kurkkutaudit

Jaakko Piitulainen

1773 Psykiatria

Timo Partonen

1774 Plastiikkakirurgia

Minna Kelloniemi

1775 Pediaatria

Katja Ovaskainen

IN PRESS



1791 Moni potilas hyötyisi farmakogeneettisestä testauksesta

Clin Pharmacol Ther

1793 Venetoklaksiherkkyys ennustaa leukemian hoidon vastetta

Blood

DUODECIMIN TOIMINTAA

1794 Ajankohtaista Duodecimissa

ILMOITUKSET

1764 Ehdota Laimi Leideniuksen palkinnon saajaa 15.11.2024 mennessä

1832 Kevään 2025 koulutukset – tutustu valikoimaan!

III-kansi Yhdessä – Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin 143. vuosipäivän symposiumi



Flavamed®

ambroksolihydrokloridi

Toimitukselta

🔊 **Syövän kohdennettu hoito – hienoa mutta kallista farmakologiaa**

Lähes kaikkien syöpälääkkeiden terapeuttinen leveys on kapea eli lääkeannos, jolla saavutetaan hoitovaste, on lähellä annosta, jolla potilaalle voi aiheutua vakavia, jopa kuolemaan johtavia haittoja. Onkologin ja hematologin työ onkin jatkuvaa riskinarviointia, kestääkö potilas hoidon ja siitä mahdollisesti aiheutuvat haitat.

Syövän kohdennettu hoito on hienoa farmakologiaa. Hoidossa pyritään tunnistamaan syöpäsolu, viemään syöpälääke tai säteilylähde soluun ja tuhoamaan se. Tällöin normaaleille soluille aiheutuvien haittojen pitäisi teoriassa olla vähäisempiä ja lääkkeiden turvallisempia potilaille.

Lääkkeiden tutkimus- ja kehitystyö on kallista, ja tämä näkyy uusien lääkkeiden hinnoissa. Antikainen ym. kirjoittavat tässä numerossa, miten uuden avohoidossa tai sairaalassa käytettävän lääkkeen hyväksymisprosessi etenee, mitä haasteita nykyisessä monikanavaisessa arviointijärjestelmässä on ja miten kustannusvaikuttavuutta arvioidaan.

Kuinka paljon yksittäisen potilaan lääkehoito saa sitten maksaa? Sunelan ym. mukaan Suomessa ei ole määritelty tarkkaa maksuhalukkuuden ylärajaa. Terveydenhuoltolakikin määrää, ettei pelkän hinnan perusteella voida kieltää hoidon kuulumista palveluvalikoimaan. Suomessa ei myöskään ole määritelty, kuinka paljon lääkkeellä saavutettava laatu painotettu elinvuosi voi maksaa, jotta lääkettä pidettäisiin kustannusvaikuttavana.

Uuden hoitomuodon käyttöönotto on siis muutakin kuin hoitavan lääkärin oppimisprosessi hoidon hyödyistä ja haitoista. Kohdennettujen hoitojen toivotaan vähitellen korvaavan tavanomaisia syöpähoitoja, mikä luo painetta muokata arviointijärjestelmää ja määrittää, mitä kaikkea julkisin varoin kustannettuun terveydenhuoltoon voi sisältyä.



RIIKKA NEVALA

Kuva: Jukka Rappo

🔊 **Duodecim-lehden uusimmassa podcast-jaksossa Kari Hevossaaren vieraana Riikka Nevala.**

Tätä numeroa tekemässä

TEEMA



KATRIINA JALKANEN on syöpätautien erikoislääkäri ja Helsingin yliopiston syöpätautien dosentti. Hän toimii Hus syöpäkeskuksen kliinisen lääketutkimusyksikön ylilääkärinä. Häntä kiinnostaa munuaisyövän lisäksi syöpähoitojen henkilökohtainen räätälöinti molekyyliprofiloinnin avulla, ja hän koordinoi kansallista yksilöllisen syövänhoidon FINPROVE-tutkimusta. Se kuuluu EU:n Horizon Europe -ohjelman yksilöllistetyn syövänhoidon laajaan kansainväliseen verkostoon. Vaikka kansainväliset tutkimushankkeet valuvat usein myös työajan ulkopuolelle, vapaansa Jalkanen viettää mieluiten Turun saaristossa.



Dosentti **MIKA KONTRO** on kliinisen hematologian ja sisätautien erikoislääkäri, joka vastaa hematologian kliinisistä lääketutkimuksista HUS:n Syöpäkeskuksessa. Hän toimii Suomen AML-ryhmän puheenjohtajana ja on ollut suunnittelemassa useita kliinisiä lääketutkimuksia. Leukemiatutkimus kiehtoo edelleen, ja yhdessä tutkimusryhmänsä kanssa hän keskittyy akuutin myeloiden leukemian hoitovastetta ennustaviin tekijöihin sekä lääkeresistenssin mekanismien tutkimukseen. Akut latautuvat parhaiten luonnossa, erityisesti vähän etäisemmillä vuorilla ja ulkoluodoilla.



TARJA PITKÄNEN on erikoistunut veden suolistoperäisen saastumisen tutkimiseen ja vesimikrobiologiseen menetelmäkehitykseen sekä viime vuosina infektiotautien jätevesiseurannan kehittämiseen. Hän työskentelee Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen vesimikrobiologian laboratoriossa johtavana asiantuntijana ja Helsingin yliopiston eläinlääketieteellisessä tiedekunnassa toisen kauden apulaisprofessorina ympäristöterveyden alalla. Vastapainoa Kuopion ja Viikin kampuksilla sijaitsevien tutkimusryhmien ohjaamiseen hän saa luonnossa liikkumisesta.



Ehdota Laimi Leideniuksen palkinnon saajaa 15.11.2024 mennessä

Laimi Leideniuksen palkinto

Pohjoismaiden ensimmäisen lääketieteen naisprofessorin mukaan nimetty palkinto jaetaan joka toinen vuosi, seuraavan kerran helmikuussa 2025. Palkinnon arvo on 15 000 euroa.

Laimi Leideniuksen tunnustuspalkinto voidaan myöntää yhdelle tai useammalle seuran jäsenelle, joka on rohkeana edelläkävijänä edistänyt seuran tavoitteita lääkärien ammattitaidon kehittämisessä ja luotettavan tiedon jakamisessa, lisännyt työllään yhteisöllisyyttä ja yhdenvertaisuutta sekä tasoittanut tietä seuraajille.

Ehdotuksen tekeminen

Ehdotuksen voi tehdä Duodecimin jäsen tai jäsenten muodostama ryhmä. Lähetä perusteltu ehdotus 15.11. mennessä osoitteeseen jasenpalvelut@duodecim.fi tai seuran toimistoon, PL 713 (Kalevankatu 11 A), 00101 Helsinki.

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



Säännöt: duodecim.fi/palkinnot



Martin Täubel ja Anne M. Karvonen

Asuinrakennuksen kosteus- ja homevauriot ja astman kehittyminen

Rakennusten kosteus- ja homevaurioiden ja terveyden välisiä yhteyksiä on tarkasteltu useissa kansainvälisissä ja kansallisissa katsauksissa (1–11). Paras näyttö terveyshaitoista on saatu hengitystieoireiden, olemassa olevan astman pahenemisen ja uuden astman kehittymisen osalta. Aiempi tutkimusnäyttö ei ole voinut osoittaa kausaalisuutta kosteus- ja homevaurioiden ja terveysmuuttujien välille. Yksi syy tähän on se, ettemme tiedä, mitkä tekijät, mukaan lukien mikrobit ja haihtuvat orgaaniset yhdisteet, lisäävät terveyshaittoja kosteus- ja homevaurioituneessa rakennuksessa tai millä mekanismeilla terveyshaitat syntyvät (12,13).

Kosteusvauriot voivat lisätä eri mikrobien pitoisuuksia ja niiden koostumusta rakennuksissa, mutta näiden mikrobien yhteys terveyshaittoihin on eri epidemiologisissa tutkimuksissa ollut heikko ja huonosti toistettavissa (14). Kosteus- ja homevaurion annos-vastesuhteiden selvittämistä altistuksen ja terveyshaitan välillä on vaikeuttanut se, ettei ole olemassa hyvää ja yksinkertaista työkalua, jonka avulla niiden vakavuutta voitaisiin luotettavasti arvioida laajoissa epidemiologisissa tutkimuksissa. Nykyinen suositus rakennusten kosteusvaurioiden arvioinnissa käytettävästä menetelmästä on ammattilaisen tekemä perusteellinen rakennuksen kuntotutkimus. Laaja, näkyvä home rakennuksen pinnoilla on harvinaisempaa suomalaisissa rakennuksissa kuin muissa maissa ja ilmastoissa, sillä Suomessa vauriot ovat usein seinärakenteiden sisällä ”piilossa” (15–17). Näiden vaurioiden havaitseminen edellyttää asiantuntemusta ja perusteellista kuntotutkimusta. Tällaisen rakennuksen kuntotutkimuksen toteuttaminen tutkimuksissa, joihin kuuluu suuri määrä rakennuksia, on kuitenkin vaativaa.

Teimme hiljattain systemaattisen kirjallisuuskatsauksen kosteus- ja homevaurioiden

välisestä yhteydestä uuden astman kehittymiseen (14), jonka tulokset vedimme yhteen meta-analyttisesti (Täubel ym. julkaisematon havainto). Valitsimme tutkimukset käyttäen tiukkoja kriteereitä, jotta tieto tutkittavan henkilön astmasta ei vaikuttaisi kosteusvaurioaltistumisen arviointiin ja jotta astma määriteltäisiin mahdollisimman tiukasti mutta samalla sallivasti niin, että kansainvälisesti käytetyt erilaiset astman määritelmät huomioidaan. Yli 1 700 PubMed-hakuosumasta valitsimme 18 julkaisua (tulokset 19 kohortista ja neljästä tapaus-verrokkitutkimuksesta), jotka täyttivät meta-analyysin mukaanottokriteerit. Suurimmassa osassa kohorteista lapsia oli seurattu varhaislapsuudessa (0–3 vuotta) tehdyn altistumisarvioinnin jälkeen vähintään viisi vuotta. Viidessätoista kohortissa seuranta-aika ulottui kouluikäen asti (6–13 vuotta). Kaikki mukaan otetut tutkimukset oli tehty asuinrakennuksissa, eikä yhtäkään ollut tehty työpaikoilla, kouluissa tai muista sisäympäristöissä. Lopulliset riskiluvut oli vakioitu useimmiten muilla astman riskitekijöillä, kuten sukupuolella, vanhempien allergisilla sairauksilla ja tupakoinnilla.

Havainnot kodin homeen hajusta lisäsivät astmaan sairastumisen riskiä yli kaksinkertaiseksi, kun taas havainnot näkyvästä homeesta sekä kosteusvaurioista tai liiallisen kosteuden merkeistä lisäsivät riskiä 20–30 %. Astmaan sairastumisen riski oli suurin, kun havaittu kosteus- tai homevaurio oli alueilla, joissa ihmiset viettävät paljon aikaa, eli makuuhuoneessa ja oleskelutiloissa. Kuitenkin vain neljässä tutkimuksessa eriteltiin vaurioiden sijainti. Tutkimusten toisena heikkoutena havaittiin kosteusvaurioindikaattorien käyttö kaksiluokkaisina kyllä tai ei -muuttujina, jolloin altiste-vastesuhteita uuteen astmaan ei pystytty tutkimaan.

Asuinrakennusten kosteus- ja homevaurioi-

den esiintyvyys vaihteli eri tutkimuksissa ja oli tavallisesti 18–42 %, mutta pienimmillään jopa 10 % ja suurimmillaan 86 %. Suurta vaihtelua esiintyvyydessä selittivät tutkittavien maiden ilmaston ja rakennustyyppin lisäksi eri tutkimuksissa käytetyt erilaiset kosteusvaurion määritelmät kuten näkyvä home, homeen haju, kosteusvaurio tai liiallinen kosteus. Erityisesti tutkimuksissa käytetyt kosteusvaurion tai liiallisen kosteuden määritelmät olivat hyvin erilaisia, mikä vaikeutti tulosten vertailtavuutta tutkimusten välillä sekä tulosten yhdistämistä meta-analyysillä.

Kuinka paljon kosteus- ja homevaurioaltistumista tarvitaan, jotta se lisää merkittävästi uuden astman syntymisen riskiä? Tähän kysymykseen vastaamiseksi tarvitaan tutkimuksia, joissa vaurio on tarkasti ja yhtenevästi määritelty sekä sen vakavuus ja laajuus on arvioitu moniluokkaisena. Lisäksi terveystarvinnan olennaista ei ole vain vaurioiden vakavuus vaan myös se, missä osassa rakennusta vauriot sijaitsevat ja onko vaurioituneelta alueelta ilmatyhteys asuintiloihin.

Katsauksessamme oli mukana vain kaksi aikuisilla tehtyä tutkimusta, joissa altistuminen kosteus- ja homevaurioille näytti lisäävän astmaan sairastumisen riskiä yhtä paljon kuin lapsilla. Seurantatutkimuksia aikuisväestössä

tarvitaan lisää. Tämän ja aikaisempien katsausten perusteella on selvää, että todisteet kosteusvaurioiden terveyshaitoista ovat riittäviä, jotta rakennusten kosteus- ja homevauriot korjataan sekä uusien kosteusvaurioiden syntyä ehkäistään käyttämällä hyvää rakennustapaa ja huolehtimalla rakennusten asianmukaisesta kunnossapidosta (1–9). Näin vastataan suureen haasteeseen, joka koskee ihmisten terveyden ja hyvinvoinnin edistämistä sisäympäristössä ympäristön ja terveyden kannalta kestäville ratkaisuilla. ■

Kiitämme Suomen Akatemiaa (no. 339666) ja Valtioneuvoston kansliaa systemoidun kirjallisuuskatsauksen ja meta-analyysin tekemisen rahoittamisesta.



MARTIN TÄUBEL, FT, dosentti, johtava tutkija

Elintavat ja elinympäristöt -yksikkö, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL)



ANNE M. KARVONEN, FT, dosentti, johtava tutkija

Elintavat ja elinympäristöt -yksikkö, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL)

SIDONNAISUUDET

Martin Täubel: Hankkeet (Kansallinen sisäilma ja terveys -ohjelma)
Anne Karvonen: Hankkeet (Kansallinen sisäilma ja terveys -ohjelma)

KIRJALLISUUTTA

1. Damp indoor spaces and health. Institute of Medicine (US) Committee on Damp Indoor Spaces and Health. Washington (DC): National Academies Press 2004. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK215643/.
2. Fisk WJ, Lei-Gomez Q, Mendell MJ. Meta-analyses of the associations of respiratory health effects with dampness and mold in homes. *Indoor Air* 2007;17:284–96.
3. WHO guidelines for indoor air quality: dampness and mould. Geneva: World Health Organization 2009. www.who.int/publications/i/item/9789289041683.
4. Mendell MJ, Mirer AG, Cheung K, ym. Respiratory and allergic health effects of dampness, mold, and dampness-related agents: a review of the epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect* 2011;119:748–56.
5. Tischer C, Chen CM, Heinrich J. Association between domestic mould and mould components, and asthma and allergy in children: a systematic review. *Eur Respir J* 2011;38:812–24.
6. Quansah R, Jaakkola MS, Hugg TT, ym. Residential dampness and molds and the risk of developing asthma: a system-

- atic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e47526.
7. Kanchnongkittiphon W, Mendell MJ, Gaffin JM, ym. Indoor environmental exposures and exacerbation of asthma: an update to the 2000 review by the Institute of Medicine. *Environ Health Perspect* 2015;123:6–20.
8. Caillaud D, Leynaert B, Keirsbulck M, ym. Indoor mould exposure, asthma and rhinitis: findings from systematic reviews and recent longitudinal studies. *Eur Respir Rev* 2018;27:170137.
9. Agache I, Canelo-Aybar C, Annesi-Maesano I, ym. The impact of indoor pollution on asthma-related outcomes: A systematic review for the EAAI guidelines on environmental science for allergic diseases and asthma. *Allergy* 2024;79:1761–88.
10. Kosteus- ja homevaurioista oireileva potilas. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2016 [päivitetty 21.1.2017]. www.kaypahoito.fi.
11. Pekkanen J, Lampi J. Rakennusten kosteus- ja homevauriot ja terveys. *Duodecim* 2015;131:1749–55.
12. Pekkanen J, Seuri M. Sisäilma, sisäympä-

- ristö ja terveys. Tietosanoma 2024.
13. Mendell MJ, Adams RI. The challenge for microbial measurements in buildings. *Indoor Air* 2019;29:523–6.
14. Lahdensivu J, Pakkala T, Pikkuvirta J, ym. Rakennusten kosteusvauriot ja ylläpitäminen muuttuvassa ilmastossa – RAIL. Valtioneuvoston selvitys- ja tutkimustoiminnan julkaisusarja 2023:2. Helsinki: Valtioneuvoston kanslia 2023. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-383-278-7>.
15. Annala P. Detecting moisture and mould damage in Finnish public buildings. Väitöskirja. Tampere: Tampereen yliopisto 2022. <https://trepo.tuni.fi/handle/10024/140051>.
16. Haverinen-Shaughnessy U, Borrás-Santos A, ym. Occurrence of moisture problems in schools in three countries from different climatic regions of Europe based on questionnaires and building inspections - the HITEA study. *Indoor Air* 2012;22:457–66.
17. Taylor J, Salmela A, Täubel M, ym. Risk factors for moisture damage presence and severity in Finnish homes. *Buildings Cities* 2023;4:708–26.

Timo Vesikari

Rotavirusrokote voi vähentää pikkulasten diabetesta

Rotavirusrokote ja autoimmuunisairaudet

Rokottaminen rotavirustautia vastaan sai uuden alun, kun vuonna 2006 rekisteröitiin kaksi suun kautta annettavaa elävää rotavirusrokotetta. Nämä olivat ihmisen rotaviruksesta heikentämällä valmistettu rokote nimeltä Rotarix (GlaxoSmithKline) ja vasikan rotaviruksesta tehty reassortanttirokote RotaTeq (Merck). Rotavirusrokote on nyt maailmanlaajuisesti käytössä kansallisissa rokotusohjelmissa 107 maassa ja estää kymmeniätuhansia ripulikuolemia vuosittain (1).

Suurin osa maailman rokotuksista annetaan Rotarix-rokotteella tai sitä läheisesti muistuttavalla intialaisvalmisteisella ihmisen rotavirusrokotteella (Rotavac, Bharat Biotech). Rotarixin annostus on vain kaksi rokotuskertaa, ja se on halvempi kuin kilpailijansa RotaTeq. Jälkimmäinen on valtarokotteena Yhdysvalloissa, mutta muualla maailmassa se on lähinnä yksityissektorilla saatavissa oleva vähän kalliimpi vaihtoehtorokote. Suomi on poikkeus valittuaan vuonna 2009 RotaTeq-rokotteen käytettäväksi yksinomaisten kansallisessa rokotusohjelmassa. Valinta on ollut onnekas.

Suomen rokotevalinta perustui ainakin osittain siihen, että Suomessa oli tehty suurin osa RotaTeq-rokotteiden rekisteröintiin johtaneesta REST-tutkimuksesta, johon meillä osallistui 23 439 lasta. Kolmen annoksen rokotesarja antoi yli 94 %:n suojan vaikeaa rotavirusripulia vastaan (2). Kansallisessa rokotusohjelmassa on todettu 96 %:n suoja sairaalahoitoa vaativaa rotavirusgastroenteriittiä vastaan (3). Vain osa Euroopan maista on ottanut rotavirusrokotteiden yleiseen rokotusohjelmaan, tärkeimpinä Iso-Britannia, Saksa, Belgia, Irlanti, Itävalta, Norja,

Ruotsi, Viro ja Latvia. Kaikki ovat valinneet ihmisperäisen rotavirusrokotteiden ensisijaisesti halvemman hinnan perusteella. Sekin toimii hyvin, mutta missään tulokset eivät ole aivan yhtä hyviä kuin Suomessa.

Rotavirusinfektiota on pidetty ainakin kahden autoimmuunitaudin riskitekijänä: keliakian ja tyypin 1 diabeteksen (4). Jo ennen rotavirusrokotusten aloittamista erityisesti australialais-tutkijat esittivät, että rotaviruspesifiset T-solut voisivat aiheuttaa saarekesoluimmunitettä ja että serokonversiota rotavirusinfektiolle seurasi usein ajallisesti diabetekseen liittyvien auto-

vasta-aineiden muodostuminen (5). Kysyttiin, voisiko rokote elävällä rotavirusrokotteella lisätä autoimmuunitautien riskiä.

Näissä merkeissä teimme seurantatutkimuksen REST-tutkimuksen osanottajille runsaat kymmenen vuotta myöhemmin. Totesimme, että rokotteesta saaneilla lapsilla oli lumeryhmään verrattuna noin 30 % vähemmän keliakiatapauksia. Tyypin 1 dia-

betestapauksissa ei havaittu merkitsevää eroa, mutta ainakin saatoimme todeta, että lasten diabetes ei lisääntynyt rotavirusrokotuksen saaneiden joukossa (6). Ensimmäisessä suomalaisessa rekisteritutkimuksessa vuonna 2017 ei (vielä) todettu kummankaan autoimmuunisairauden merkitsevää vähenemistä pikkulasten joukossa, mutta suunta viittasi vähenemiseen (7). Seuranta-aika oli lyhyt ja tapauksia vähän.

Rotavirusrokotuksia seuranneesta suomalaislasten tyypin 1 diabeteksen vähenemisestä on nyt uutta tietoa. Tänä vuonna julkaistussa uudessa rekisteritutkimuksessa todettiin, että rotavirusrokotusten aloittamisen jälkeen uusia tyypin 1 diabetestapauksia ilmaantui alle viisi-

Rotavirusrokotusten aloittamisen jälkeen uusia tyypin 1 diabetestapauksia ilmaantui alle viisivuotiaille lapsille vain 54,4/100 000, kun ennen rokotusten aloittamista vastaava luku oli ollut 71,5/100 000.

vuotiaille lapsille vain 54,4/100 000, kun ennen rokotusten aloittamista vastaava luku oli ollut 71,5/100 000 (riskisuhte 0,75; 95 %:n luottamusväli 0,71–0,86) (8). Samat kirjoittajat ovat vuonna 2021 pohtineet muitakin mahdollisia syitä tyyppin 1 diabeteksen ilmaantumisen orastaneelle vähenemiselle, mutta nyt he pitävät todennäköisenä syyinä rotavirusaltistuksen vähenemistä (8,9).

Lasten tyyppin 1 diabeteksen ilmaantumisen merkittävä väheneminen havaittiin ensin Yhdysvalloissa vuosien 2001–2017 laajassa kohorttitutkimuksessa, jossa lasten kokonaismäärä oli 1 474 535. Yhdysvalloissa lasten diabeteksen ilmaantuminen on vähäisempää kuin Suomessa, mutta suurten lukujen ansiosta trendit näkyvät selvästi. Rotavirusrokotusten aloittamisen jälkeen vuodesta 2006 uusien tyyppin 1 diabetestapausten ilmaantuminen väheni vuosittain 3,4 % aina vuoteen 2017 asti 0–4-vuotiaiden ikäryhmässä, mutta vanhemmissa ikäryhmissä vähenemistä ei havaittu. Tutkijoiden mukaan rotavirusrokotus on ensimmäinen käytännön toimenpide, joka voi vähentää lasten diabetesta (10).

Tyyppin 1 diabetestapausten vähenemisestä rotavirusrokotusten aloittamisen jälkeen on tietoa myös Israelista ja Australiasta, mutta vähenemistä ei ole havaittu Isossa-Britanniassa eikä Ruotsissa (11–15). Edellä esitetyn mu-

kaan mailla on tietty ero: RotaTeq-rokotetta käytetään yksinomaisesti Suomessa ja valtaosin Yhdysvalloissa ja Israelissa sekä Australiassa osassa territorioista. Havainnot näyttävät siis ryhmittyvän niin, että vain RotaTeq-rokotetta laajalti käyttäneissä maissa on havaittu tyyppin 1 diabeteksen ilmaantumisen vähentyneen.

Toistaiseksi lasten tyyppin 1 diabeteksen vähenemisestä on vain empiirisiä havaintoja, eikä mahdollista vaikutusmekanismia tunneta. Ilmeinen selitys on rotavirusaltistuksen väheneminen rokotusten ansiosta, mutta tämä ei selitä rokotteiden välistä eroa. Ihmisperäinen rotavirusrokote vähentää altistusta valtamuodon (wild type) rotavirukselle mutta aiheuttaa tietenkin itse rokotevirusinfektion. Vasikan rotaviruksen aiheuttama infektio suolistossa on ”lievempi”, mutta vasikan rotavirus näyttää viipyilevän suolistossa pitkäänkin, viikkoja ja jopa kuukausia (16). Ehkä rokotevirus näin tehdessään voisi vaikuttaa muihin suolistoon pyrkiviin viruksiin ja vähentää vaikkapa enterovirusinfektioita. ■



TIMO VESIKARI, LKT, emeritusprofessori
Nordic Research Network Oy, Tampere

SIDONNAISUUDET

Timo Vesikari: Apuraha (VBI Vaccines)

KIRJALLISUUTTA

1. Steele AD, Armah GE, Mwenda JM, ym. The full impact of rotavirus vaccines in Africa has yet to be realized. *Clin Infect Dis* 2023;76:S1–4.
2. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, ym. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23–33.
3. Solastie A, Leino T, Ollgren J. Success of rotavirus vaccination in Finland, a register based study measuring impact beyond overall effectiveness. *Vaccine* 2020;38:3766–72.
4. Kempainen KM, Lynch KF, Liu E, ym. Factors that increase risk of celiac disease autoimmunity after a gastrointestinal infection in early life. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:694–702.e5.
5. Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL, ym. Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes* 2000;49:1319–24.
6. Hemming-Harlo M, Lähdeaho ML, Mäki M, ym. Rotavirus vaccination does not increase type 1 diabetes and may decrease celiac disease in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38:539–41.
7. Vaarala O, Jokinen J, Lahdenkari M, ym. Rotavirus vaccination and the risk of celiac disease or type 1 diabetes in Finnish children at Early Life. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:674–75.
8. Parviainen A, But A, Sund R, ym. Incidence of type 1 diabetes in relation to exposure to rotavirus infections in pre- and post-vaccine birth cohorts in Finland. *Diabetes Care* 2024;47:97–100.
9. Parviainen A, But A, Knip M. Miksi pikkulasten tyyppin 1 diabeteksen ilmaantuvuus vähenee? *Duodecim* 2021;137:1009–11.
10. Rogers MAM, Basu T, Kim C. Lower incidence rate of type 1 diabetes after receipt of the rotavirus vaccine in the United States, 2001–2017. *Sci Rep* 2019;9:7727.
11. Blumenfeld O, Hampe CS, Shulman LM, ym. An attenuation in the incidence of early childhood diabetes correlates with introduction of rotavirus vaccination in Israel. *J Infect Dis* 2021;223:1305–7.
12. Perrett KP, Jachno K, Nolan TM, ym. Association of rotavirus vaccination with the incidence of type 1 diabetes in children. *JAMA Pediatr* 2019;173:280–2.
13. Abbasi J. Quick uptakes: after rotavirus vaccine, Australia's type 1 diabetes incidence declines. *JAMA* 2019;321:1241–2.
14. Inns T, Fleming KM, Iturriza-Gomara M, ym. Paediatric rotavirus vaccination, coeliac disease and type 1 diabetes in children: a population-based cohort study. *BMC Med* 2021;19:147.
15. Rangert A, Oldin C, Golsäter M, ym. No association between incidence of type 1 diabetes and rotavirus vaccination in Swedish children. *Front Immunol* 2023;14:1175071.
16. Markkula J, Hemming-Harlo M, Vesikari T. Shedding of oral pentavalent bovine-human reassortant rotavirus vaccine indicates high uptake rate of vaccine and prominence of G-type G1. *Vaccine* 2020;38:1378–83.



Satunnaistettujen hoitotutkimusten hiilijalanjälki vaatii elinkaarimallien hyödyntämistä

Terveydenhuolto on tuottaa noin 5 % länsimaisen valtion hiilijalanjäljestä. Hoitojen ja palvelujen ympäristövaikutuksia olisi hyvä arvioida suhteessa niiden kliinisiin hyötyihin. Hoitokokeissa se edellyttäisi kattavan seurantatiedon yhdistämistä ympäristövaikutuksiin. Jos kliiniset tulokset ovat samanlaisia tutkimusryhmissä, mutta hiilijalanjälki vaihtelee, päätöksentekijät voivat suosittelaa vähähiilistä vaihtoehtoa. Anestesiakaasut sevofluraani ja desfluraani on todettu yhtä tehokkaiksi kliinisten päätepisteiden osalta. Sevofluraanikilon ilmaston lämpenemispotentiaali vastaa 130 kg:n hiilidioksidipäästöjä. Desfluraanin vastaava luku on 2540 kg. Jos hiilijalanjäljen arviointi olisi sisällytetty anestesiakaasujen kliinisten tutkimusten päätepisteeksi, desfluraania ei ehkä olisi hyväksytty markkinoille. Terveydenhuoltopalvelujen, lääkkeiden ja muiden tuotteiden "viherpesun" välttämiseksi ennalta määritelty ympäristöanalyysi olisi sisällytettävä kliinisten tutkimusten rekisteritietokantoihin, ja elinkaariarviointimenetelmien olisi oltava vapaasti saatavilla. (Nordberg LB ym. N Engl J Med 2024;390:2234)

Ravitsemussuositukset ja ruokajärjestelmä

Maapallon eläinperäisestä biomassasta on 4 % on viljeliäimiä, 35 % ihmisiä ja 62 % kotieläimiä (www.ourworldindata-org). Elintarviketuotannosta aiheutuvien ympäristöpaineiden vähentäminen on keskeistä maailmanlaajuisten kestävyystavoitteiden saavuttamiseksi. Kestävien ruokavaliomallien tunnistaminen edellyttää laskennallisia malleja, jotka huomioivat paikallisuuden ja ruokajärjestelmien monimutkaisuuden. Lopputulemana pitäisi olla helposti ymmärrettävä vertailutieto eri ruokavalioiden välillä. Kestävyysmallien läpinäkyvyys on edelleen puutteellinen. Ruokavaliomuotojen ja tarjonnan eli tuotantomuotojen välistä kestävyyttä arvioiva simulaatiomallin kehitys on monimutkaista, ja mallin tietojen laatu vaikuttaa lopputuloksiin. Tutkijat vertasivat aiempaan malliin uutta Foodprint 2.0 -mallia, joka huomioi elintarvikekaupan, viljeltyjen vesien maatarpeet sekä päivitetyn ruokahävikkitiedon ja maaperän vaatimukset eri ruoantuotannon muodoille. Tarkastelussa väestön ruokavaliotieto oli laskennan pohjana. Lopputulemana oli ruokatuotannon kestävyys eri tekijöitä. Ravitsemussuositusten parempi noudattaminen vähensi maankäyttöä ruokatuotantoon ja lannoitteiden tarvetta mutta lisäsi torjunta-aineiden ja kasteluvien tarvetta. Ruokajärjestelmien ympäristövaikutusten arvioinnissa tarvitaan

maalouden, logistiikan ja ympäristötieteen osaamista. (Conrad Z ym. PLoS One 2024;19:e0306097)

Mikrobilääkeresistenssin globaalit ja paikalliset riskit ympäristössä

Mikrobilääkeresistenssi on globaali haaste, joka osoittaa ihmisten, muiden eläinten ja ympäristön yhteisen terveyden. Tuoreessa katsauksessa nostetaan esiin myös yleinen mikrobimonimuotoisuuden heikkeneminen ja ilmastomuutos mikrobilääkeresistenssin kehittymisen riskitekijöinä. Ilmiö rakentuu globaalis- maailmassa ihmisten nopean kansainvälisen liikkumisen sekä globaalien lääke- ja eläintuotantoketjujen kautta. Varakkaissa maissa tärkeimmäksi ehkäisykeinoksi nostetaan jätevedenpuhdistuksen kehittäminen ja järkevät mikrobilääkekäytännöt ihmis- ja eläinlääkinnässä. Pienen ja keskitulon maissa sanitaation ja puhtaan juomaveden saatavuuden haasteiden lisäksi korostetaan resistenssin "hotspot"-alueita rakentavia lääketuotantolaitoksia ja niiden päästöjä sekä tiheän asutuksen ja eläintorien alueita. Mikrobilääkevalinnoissa beetalaktaameja tulisi suosia niiden nopean hajoamisen vuoksi. Fluorokinoloneilla on suuri ja trimetopriimillä ja tetrasykliineillä kohtalainen riski ympäristöväitteisen mikrobilääkeresistenssin kehittymiselle. (Martak D ym. Infect Dis Now. 2024;54:104895)

Potilaat ja asiakkaat kaipaavat tietoa terveydenhuollon kestävyystoimista

Tuoreessa autoreflektiivisessä katsauksessa tarkasteltiin asiakkaiden ja potilaiden asenteita terveydenhuollon kestävyystoimia kohtaan. Englannin julkinen terveydenhuolto NHS tavoittelee hiilineutraaliutta vuoteen 2045 mennessä. Tavoitteen hyväksyttävyydestä on tehty kyselytutkimuksia, joita kirjoittajat reflektivat katsauksessa. Asiakas- ja potilaskunta suhtautuu pääosin myönteisesti hiilineutraaliustavoitteisiin mutta kaipaa lisää tietoa terveydenhuollon ympäristökuormituksesta ja ilmastopäästöistä sekä osallistumismahdollisuutta kestävyysratkaisujen hakemiseen. Yksittäisissä hoitopäätöksissä toivotaan neutraalia luotettavaa tietoa terveydenhuollon asiantuntijoilta eri hoitovaihtoehtojen ympäristökuormituksesta. Potilaiden informaatiotarve terveydenhuollon kestävyystoimista koskettanee myös suomalaista järjestelmää. (Knagg R ym. Anaesthesia 2024;79:278)



KRISTIINA PATJA
Helsingin yliopisto



JAANA LAISI
Helsingin yliopisto,
Kudelmanverkosto



Ohitusleikkaus on stabiilin vasemman päärunгон ahtauman suositeltavin hoitomuoto

European Society of Cardiology (ESC) ja European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) päättivät perustaa työryhmän arvioimaan 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization -hoitosuosituksia uudelleen vasemman sepelvaltion päärunгон ahtauman hoidosta pienen ja keskirikkin potilailla (SYNTAX pisteet 0–32). Uusi arvio ja työryhmän perustaminen olivat jatkotoimia EACTS:n vetäytyttyä vuoden 2018 hoitosuosituksista.

Työryhmä arvioi kaiken uuden 2018 hoitosuosituksen jälkeen kertyneen tieteellisen näytön, ja neljästä perkutaanista katetrihoitoa (PCI) ja ohitusleikkausta (CABG) keskenään vertailevasta laajasta satunnaisesti tutkuksesta muodostettiin meta-analyysi. Hoitomuotojen välillä ei esiintynyt eroa kuolleisuudessa viiden vuoden kuluttua toimenpiteestä eikä aivohalvausten ilmaantuvuudessa. Spontaanin sydäninfarktin ilmaantuvuus oli pienempi ohitusleikatuilla samoin kuin yhteispäätetapahtuma, jossa huomiointiin kuolema, aivohalvaus, spontaanit tai toimenpiteen yhteydessä syntyneet sydäninfarktit tai tarve uusintatoimenpiteelle.

Työryhmä päätyi toteamaan, että potilaille, joilla on revaskularisaatiota vaativa vasemman päärunгон ahtauma, molempiin hoitovaihtoehtoihin soveltuva sepelvaltimoiden anatomia ja oletettavasti pieni leikkauksuolleisuus, molemmat toimenpiteet ovat kliinisesti perusteltuja toteuttaa potilas- ja suorittajälähtöiset seikat huomioiden. Ohitusleikkauksen osalta työryhmä päätyi antamaan luokan I hoitosuosituksen näytönasteella A ja PCI:n osalta päädyttiin laskemaan suosituksen vahvuutta luokasta I luokkaan IIa näytönasteella A. Työryhmä huomioi, että aihetta käsittelevässä tutkimustiedossa on edelleen tiettyjä aukkoja, ja neljästä satunnaisesti tutkuksesta koostettu potilasaineisto riittää edelleen havaitsemaan vain suuret erot kuolleisuudessa (Byrne RA ym. Eur Heart J 2023; 44:4310)

Hypermetabolisissa pienissä keuhkikasvaimissa sublobaariresektio voi olla riittämätön

Keuhkosyövän laadukkaan kirurgisen hoidon kulmakivenä ovat keuhkolohkon poisto riittävällä kudismarginaalilla ja tarpeeksi laaja imusolmukedisrektio. Pienten mattalasiimuutosten ja myös pienten kiinteiden kasvainten hoidossa niin sanotut sublobaariresektiot ovat tulleet kuitenkin osaksi kyseisten poti-

laiden hoitoa. Rohkaisevia tuloksia tästä hoitolinjauksesta saatiin JCOG0802-tutkimuksesta, jossa alle 20 mm:n kokoisten pääosin kiinteiden kasvainten hoidossa vertailtiin keuhkojaokkeen poistoa koko lohkon poistoon (Saji H ym. Lancet 2022;399:1607). Tutkimuksessa todettiin, että keuhkojaokkeen poistolla saatiin etua kokonaiselossaoloaikaan ilman merkittäviä haittavaikutuksia, joskin paikallisia uusiutumia esiintyi enemmän keuhkojaokkeen poistoryhmässä.

JCOG0802-tutkimuksen tuloksia tukeva tutkimus julkaistiin myös NEJM-lehdessä (Altoki N ym. N Engl J Med 2023;388:489). Siinä todettiin, että alle 20 mm:n kokoiset keuhkosyöpäpäsäkkeet voitiin leikata sublobaariresektiolla niin, että tulokset ja ennuste eivät ole huonommat verrattuna keuhkonlohkon poistolla hoidettuihin potilaisiin.

Euroopan Rintaelinkirurgien vuosikokouksessa julkaistiin toukokuussa 2024 sublobaariresektioita käsittelevä tutkimusabstrakti, jonka tuloksia ei ole vielä julkaistu vertaisarvioidussa lehdessä. Siinä todettiin, että pienet PET-TT:ssä hyvin metabolisesti aktiiviset kasvaimet olisi syytä leikata edelleen keuhkolohkon poistolla. Yamagatan yliopistosta tutkijat toteuttivat takautuvat propensity-pisteitetyn tutkimuksen, jossa oli yhteensä 1 469 potilasta. Potilaiden keuhkosyövän luokka oli IA ja SUV arvo $\geq 3,0$. Viiden vuoden elossaoloaika oli keuhkolohkon poistopotilailla parempi kuin sublobaariresektiolla hoidetuilla potilailla (80 % vs 62 %).

Oikein valituilla potilailla sublobaariresektio on julkaistujen tutkimusten perusteella hyvä hoitolinjaus. Aggressiivisesti kasvavat ja täten hypermetaboliset pienetkin keuhkotasvaimet on todennäköisesti turvallisinta poistaa edelleen keuhkolohkon poistolla, jos vain potilas muutoin soveltuu kyseiseen hoitomuotoon.



TUOMAS MÄKELÄ
OYS Sydän



FREDRIK
YANNOPOULOS
OYS Sydän

Mitkä asiat vaikuttavat perusterveydenhuollon potilaiden eliniän odotteeseen?

Britanniassa perusterveydenhuolto on ongelmissa yleislääkärripulan ja väestön sairastavuuden lisääntyessä. Brittiläisessä poikkileikkaustutkimuksessa haluttiin selvittää väestön ja vastaanottojen erityispiirteiden yhteyksiä väestön eliniän odotteeseen. Vähentynyt eliniän odote liittyi vahvimmin väestön köyhyyteen. Täyttä työaikaa tekevien yleislääketieteen erikoislääkärien osuus, hoidon jatkuvuus, influenssarokotusten kattavuus keuhkohtaumatautia sairastavilla ja hyvässä hoitotasapainossa olevien diabetesta sairastavien osuus liittyivät parantuneeseen eliniän odotteeseen. Vastaanottoajan nopea saatavuus liittyi eliniän odotteen paranemiseen ainoastaan miehillä. Hoitajien osuuden lisääntyminen liittyi vähentyneeseen eliniän odotteeseen, mutta tämä liittyi todennäköisesti siihen, että heidän osuutensa oli suurempi köyhillä alueilla. Tutkijat toteavat, että tulokset puoltavat perusterveydenhuollon rahoituksen lisäämistä ja yleislääketieteen erikoislääkärien tarvetta. Köyhien alueiden perusterveydenhuoltoon tulee erityisesti panostaa. (Baker R ym. Br J Gen Pract 2024;74:e283)

Kuinka terveysasiat hoituvat digiklinikassa?

Ruotsissa kuten Suomessa on perustettu perusterveydenhuoltoon digiklinikoita yksinkertaisten terveysasioiden hoitoa varten. Digiklinikassa asioidaan sähköisen alustan kautta hoitajan tai lääkärin kanssa. Tutkimuksessa selvitettiin Skånessa sijaitsevan digiklinikan kävijöiden ominaispiirteitä, käyntien diagnooseja ja käynteihin liittyviä myöhempiä käyntejä terveydenhuollossa. Tutkimuksessa käytettiin digiklinikan rekisteriaineistoa reilun kymmenen kuukauden ajalta vuodelta 2021. Digiklinikakäynnin jälkeen Skånen alueen kaikkia terveydenhuoltokontakteja seurattiin 14 vuorokauden ajan. Tutkimusaikana digiklinikassa hoitajakäyntejä oli 5817 ja yleislääkärikäyntejä 4267. Lähes puolet kävijöistä oli 20–39-vuotiaita. Melkein puolet diagnooseista liittyi ihotauteihin, ja toiseksi yleisin diagnoosiryhmä koski hengitystiesairauksia. Digiklinikakäynnin jälkeen 14 vuorokauden sisällä lähes puolella kävijöistä oli joku kontakti terveydenhuoltoon, ja joka neljännellä potilaalla lähivastanotokäynti liittyi samaan diagnoosiryhmään. Jatkokäynnit lähivastanotolla olivat hoitajakäynnin jälkeen yleisempiä kuin lääkärikäynnin jälkeen. Yleislääkärikäynnin jälkeen erityisesti hengitystie- ja virtsatieinfektioihin sekä täsmentämättömiin ihotauteihin liittyi jatkokäyntejä lähivastanotolla.

Tutkijat toteavat, että digiklinikka voi sopia yksinkertaisten terveysasioiden hoitoon, mutta digiklinikoiden vaikuttavuudesta tarvitaan lisää tutkimusta koskien monimutkaisten ongelmien hoitoa siellä ja niihin liittyvää resurssien käyttöä. (Glock H ym. BMC Prim Care 2024;25:297)

Etävastaanotoilla tarvitaan erityisiä vuorovaikutustaitoja

Etävastaanotoilla tapahtuva vuorovaikutus voi olla vaikeaa ja sisältää erityispiirteitä lähivastanottoihin verrattuna. Australialaisessa laadullisessa tutkimuksessa haastateltiin yleislääkäreitä ja potilaita, joilla oli kokemuksia etävastaanotoilta. Etävastaanotoilla asioineet potilaat olivat pääosin lääkäreille tuttuja, koska Australiassa etävastaanottoja rahoitettiin tutkimuksen aikaan vain silloin kun lääkäri oli tavannut potilaan lähivastanotolla 12 viime kuukauden aikana. Tulokset analysoitiin teema-analyysimenetelmää hyödyntäen. Haastatellut lääkärit ja potilaat pitivät etävastaanottoja sujuvina yksinkertaisten terveysasioiden hoidossa, joissa kliininen tutkimus ei ollut merkityksellistä. Puhelin tuttuna välineenä oli mieluisin väline niin lääkäreille kuin potilaille. Etävastaanotoilla oli merkitystä turvallisuuden tunteen lisääjänä silloin, kun jatkokäynnit voitiin hoitaa sujuvasti ja oikea-aikaisesti etänä. Vuorovaikutuksessa lääkärit kiinnittivät huomiota omaan äänenkäyttöön ja ystävälliseen viestintään. Luottamuksen rakentamista pidettiin tärkeänä. Etänä oli myös olennaista antaa potilaalle riittävästi tilaisuuksia kommentointiin. Kommunikonin selkeyttä ja potilaan ymmärryksen varmentamista pidettiin tärkeänä. Tutkijat päättelivät, että lääkärin on tärkeää tunnistaa potilaansa digitaalinen lukutaito sekä terveyslukutaito, ja mukauttaa vastaanottonsa sen mukaisesti. Etävastaanotoilla hyvien vuorovaikutustaitojen merkitys voi olla jopa tärkeämpää kuin lähivastanotoilla. Erityisen haastavia voivat olla etävastaanotot, joissa lääkäri ei tunne potilastaan ja joutuu virheiden välttämiseksi keräämään laajalti tietoa potilaastaan vastaanoton aikana. Tutkijat toteavat, että etävastaanottojen vuorovaikutustaitojen koulutukselle on suuri tarve. Koulutus tulisi koskea niin lääkärin peruskoulutusta kuin täydennyskoulutustakin. (Nguyen A.D. BMC Prim Care 2024;25:324)



TUOMAS KOSKELA
Tampereen yliopisto



Tähystyskirurgian laajuus hammasperäisen sivuontelotulehduksen hoidossa

Hammasperäisen sivuontelotulehduksen hoidon tärkein osa on tulehduspesäkkeen hammaslääketeellinen hoito. Tarvittaessa hoitoa voidaan tehostaa poskiontelopunktiolla, sekä asianmukaisella mikrobiolääkekuurilla. Mikäli sivuontelotulehdus ei reagoi näihin hoitoihin, voidaan tarvita myös sivuonteloiden tähystyskirurgiaa (functional endoscopic sinus surgery, FESS).

Etenevässä seurantatutkimuksessa verrattiin kirurgisen hoidon tuloksia potilailla, joilla sivuonteloiden kuvantamistutkimuksen perusteella esiintyi märkäeritettä tai limakalvon paksuuntumista poskiontelon lisäksi seualokerostossa ja otsaontelossa. Tulehdusmuutokset rajoittuivat sivuonteloihin, eli komplisoituneita tilanteita ei ollut mukana. Osalle potilaista tehtiin keskikäytäväänrostomia ja osalle laajempi FESS, joka ulottui seualokerostoon ja otsaonteloon. Molemmissa potilasryhmissä oireet paranivat nopeasti ja tehokkaasti, ja kuuden viikon kuluttua leikkaushoidosta ryhmien välillä ei enää esiintynyt eroa oireissa. Laaja FESS nopeutti kuvantamislöydösten ja oireiden väistymistä ensimmäisten viikkojen kuluessa merkittäväällä osalla potilaista. Pelkkä poskiontelon ilmastointi näyttäisi siis kuitenkin riittävältä kirurgisen hoidon laajuudelta suurimmalle osalle potilaista. (Craig JR. ym. Laryngoscope 2024, julkaistu verkossa)

Pitkäaikaisen rinosiniitin leikkaushoidon tarve on vähäisempi hormonikorvauksella hoidetuilla potilailla

Pitkäaikaisen rinosiniitin tautimekanismina pidetään ensisijaisesti nenän ja sivuonteloiden limakalvon tulehdusprosessia, ei niinkään infektiota. Menopausin roolia selvitettiin rekisteritutkimuksessa, johon sisällytettiin yli 55-vuotiaita naisia, joilla oli pitkäaikainen rinosiniitti ilman nenäpolyyppettä tai nenäpolyypein. Kolmen vuoden seurantatietojen perusteella hormonikorvaushoitoa saaneilla naisilla sivuonteloiden leikkaushoidon todennäköisyys oli pienempi verrattuna joukkoon ilman estrogeenihoitoa. Glukokortikoidi-kuurien määrässä ei esiintynyt eroa. (Herrera K ym. Laryngoscope. 2024;134:3921)

Sisäkorvaistutteen uusintaleikkaukset ovat harvinaisia

Sisäkorvaistutteen reimplantaatio tehdään 5 %:lle potilaista, totesivat Freiburgin yliopistosairaalan tutkijat tarkasteltuaan 4 036 sisäkorvaistuteleikkauksen pitkäaikaistuloksia vuodesta 1993 alkaen. Aikuisten

ja lasten välillä ei esiintynyt eroa uudelleenleikkauksen määrässä. Uudelleenleikkauksen todennäköisyys pieneni, mitä pidempään istute oli toiminut. Istutteen tekninen toimintahäiriö oli tavallisin uusintaleikkauksen syy. Lääketieteellisistä syistä tavallisimmat olivat luutaskuun asetetun istutteen paljastuminen ihon alta sekä infektio. Kun istute vaihdettiin uuteen, potilaat valitsivat lähes aina saman valmistajan istutteen. (Ketterer MC ym. Eur Arch Otorhinolaryngol 2024;281:4095)

Virtuaalitodellisuus parantaa lapsen kokemusta korvien mikroskooppitutkimuksesta

Korvien mikroskooppitutkimus oli sekä lapsen että vanhemman arvioimana miellyttävämpi kokemus, kun mikroskopoinnin aikana lapsi oli virtuaalitodellisuudessa avaruuslentäjänä. Kokemusta verrattiin tabletilta tapahtuvaan videoiden katseluun sekä tavanomaiseen käytäntöön eli niin sanottuun korvalääkärin puheanestesiaan.

Lähes jokaisella tutkimukseen osallistuneella 4–15-vuotiaalla lapsella oli aikaisempaa kokemusta korvien mikroskooppitutkimuksesta. Kolmasosalla aikaisempi kokemus oli ollut huono. Vaikka tässäkin tutkimuksessa virtuaalitodellisuuden hyödyntäminen ei vähentänyt lapsen kokemaa kipua, se selvästi paransi kokemusta toimenpiteestä. (Galst IM ym. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2024;184:112045)



JAAKKO PIITULAINEN
Tyks Korvaklinikka ja TY



Valo, unirythmi ja mieliala ovat sidoksissa toisiinsa

Valon tiedetään lievittävän masennusoireita. Nyt yhdysvaltalainen tutkimusryhmä selvitti, mikä merkitys valolla, unirytmillä ja D-vitamiinilla on mielialalle. Kansallisen terveystutkimuksen (NHANES) aineistosta analysoitiin aktigrafialla kerätty 6 639 tutkittavan data. Siitä laskettiin unirythmin säännöllisyysindeksi ja aika, jonka tutkittavat olivat viettäneet yli 1 000 luksin valaistuksessa (kirkasvalossa). Seerumista määritettiin (LC-MS) D-vitamiinipitoisuus (25-hydroksivitamiini-D₃ + 25-hydroksivitamiini-D₂). Mitä pidempi henkilön kirkasvalossa viettämä aika oli sitä säännöllisempi hänen unirythmensä oli, ja sitä suurempi hänen D-vitamiinipitoisuutensa oli. Mitä säännöllisempi henkilön unirythmi oli, sitä vähemmän masennusoireita (PHQ-9) hänellä esiintyi ja sitä suurempi hänen D-vitamiinipitoisuutensa oli. Masennusoireiden ja D-vitamiinipitoisuuden välillä ei ollut merkitsevää yhteyttä. Suhteet eivät tällä poikkileikkausasetelmalla valottuneet. (Wallace DA ym. JAMA Netw Open 2024;7:e2422810)

Iltavirkkuuden merkitys psyykkisille oireille

Ruotsalais-tanskalainen tutkijaryhmä analysoi 515 henkilön aamu-iltavirkkuuden (kronotyypin) yhteyden 13 psykiatriseen piirreominaisuuteen. Piirreominaisuuksista 11 yhdistyi iltavirkkuuteen tilastollisen merkitsevyyden suhteen laskevassa järjestyksessä: masennus, apatia, tunne-elämän epävakaus, tunnesäätelyn vaikeudet, ADHD, yleinen ahdistuneisuus, harhaluuloisuus, sosiaalinen ahdistuneisuus, OCD, autismi, impulsiivisuus. Mania yhdistyi aamuvirkkuuteen. Syömishäiriön piirreominaisuus ei ollut sidoksissa kronotyyppiin. Iltavirkkuilla esiintyi muita runsaammin uupumukseen liittyviä oireita etenkin aamun aikana, kielteisiä tunnesäätelyn ja ADHD:n oireita etenkin illan aikana sekä tarmoon ja motivaatioon liittyviä oireita suurimman osan päivästä. (Balter LJT ym. Transl Psychiatry 2024;14:237)

Unta kohentamalla voitaisiin välttää masennuksen uusiutumista

Vuorokausirytmihäiriöt altistavat masennustiloille. Nyt kansainvälinen tutkijaryhmä analysoi toistuvan masennuksen 393 potilaan kohortissa (RADAR-MDD) aktigrafialla mitatun unen merkitystä masennustilan uusiutumiseen ja vaikeudelle. Masennusoireita (CIDI-SF, IDS-SR) ja unta seurattiin yhtäjaksoisesti 401–730 päivää. Potilaan vointi heikkeni seurannan aikana sitä enemmän, mitä enemmän hänen vuorokaudessa

nukkumansa unimäärä vaihteli, mitä suurempaa katkonaisuus unessa oli, mitä pienempi tehokkuus unessa oli ja mitä enemmän vaihtelua unen keskiarvoa vastaavassa kellonlömässä oli. Tuloksista lasketun väestösuosuuden perusteella vakavaa masennustilaa sairastavilla aikuisilla unen jatkuvuutta kohentava interventio vähentäisi uusiutumisen riskiä jopa 22 %:lla. (Matcham F ym. J Affect Disord 2024;363:90)

Mitä geenit kertovat kaksisuuntaisesta mielialahäiriöstä?

Kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä vuorokausirythmin ja unen häiriöt säilyvät usein myös mielialan ollessa tasainen. Selvittääkseen perimän merkitystä tälle ilmiölle ranskalais-englantilainen tutkijaryhmä analysoi kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien 62 potilaan eutyymisessä vaiheessa kolmen viikon ajan kerätystä aktigrafiaa sekä vuorokausirythmin että unen parametrejä ja yhdisti ne kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vakavan masennustilan polygeenisiin riskisummiin (Psychiatric Genomics Consortium). Mitä suurempi kaksisuuntaisen mielialahäiriön polygeeninen riskisumma oli, sitä myöhäisempi lepo-liikeaktiivisuuden vuorokausirythmin vaihe oli. Mitä suurempi vakavan masennustilan polygeeninen riskisumma oli, sitä katkonaisempaa uni oli. (Hennion V ym. J Sleep Res 2024;21:e14307)

Kellogeenivariantit suhteessa väestön masennusoireisiin

Sisäinen kello on osa masennuksen patogeneesiä. Nyt yhdysvaltalainen tutkimusryhmä analysoi 99 939 tutkittavan väestötutkimusaineistosta (UK Biobank), mitkä 51 kellogeenin 157 347 yhden emäksen polymorfismista olivat vahvimmin yhteydessä masennusoireisiin (PHQ-9). Sisäisestä kellosta fysiologisesti alavirtaan glukosiaineenvaihduntaa, tulehdusta ja monoamiinien aineenvaihduntaa säätelevät geenivariantit yhdistyivät masennusoireisiin naisilla (*GSK3B*, *LEP*, *NOCT*) ja miehillä (*FBXL3*, *DRD4*). Epistasia-analyysi paljasti kolmesta geeneistä (*ZBTB20*, *NFIL3*, *RORA*) transloitavien transkriptiotekijöiden merkityksen masennusoireille. (Minbay M ym. Psychiatry Res 2024;337:115948)



TIMO PARTONEN
THL



Kapselin poistolla sekä implantin tason vaihdolla näyttäisi olevan augmentoidun rinnan kapselikontraktuuran uusiutumista estävä vaikutus

Kapselikontraktuura on yleisin korjausleikkauksen syy rintojen augmentaation jälkeen. Toimenpiteiden tavoitteena on palauttaa rinnan muoto ja estää kontraktuuran uusiutuminen. Systemoidussa katsauksessa arvioitiin korjausleikkauksissa käytettyjä menetelmiä. Laajan seulonnan jälkeen mukaan otettiin 34 artikkelia, jotka olivat luonteeltaan havainnoivia.

Kapselin poiston, osittaisen poiston tai halkaisun vaikuttavuudessa kontraktuuran uusiutumisen estämisessä ei todettu eroja, mutta ne voivat kaikki olla hyödyllisiä menetelmiä. Kapselin poisto poistanee biofilmiä, mutta tämäkin asia on epäselvä. Kapselin halkaiseminen voisi vähentää tensiota ja sitä kautta myofibroblastien aktiviteettia, jolloin uutta kontraktuuraa ei muodostuisi niin helposti.

Implantin paikan vaihtamisella on todettu olevan kontraktuuran uusiutumista vähentävä vaikutus. Uuden implantin asettaminen rintarauhasen alta lihasen alle tai kaksitasoisesti näyttäisi olevan tehokkain menetelmä. Implantin vaihtamisella on myös todettu olevan uusintakontraktuuraa estävä vaikutus. Tutkimukset osoittavat, että implantin vaihto olisi tärkeää etenkin, jos implantin paikkaa ei voi vaihtaa.

Tutkimusnäyttö tukee ADM:n (acellular dermal matrix) käyttöä kapselikontraktuuran hoidossa. ADM:n käyttöä suositellaan kapselinpoiston jälkeen sekä silloin, kun tarvitaan pehmytkudosisvahvistusta. ADM toimii tukena ja muodostaa esteen implantin sekä ympäröivien kudosten välille ja vähentää immunologista reaktiivisuutta. Toistaiseksi tutkimustieto ei pysty määrittämään, onko ADM:n käyttö hyödyllisintä kapselinpoiston yhteydessä vai implantin paikkaa vaihtaessa.

Näyttöön perustuvien suositusten määrittäminen on vaikeaa, koska vahva tutkimusnäyttö on edelleen vajavaista. Implantin vaihto, implantin paikan vaihto ja kapselin poisto näyttäisivät olevan hyödyllisiä menetelmiä. ADM käytön vaikutuksista tarvitaan vielä pitkäaikaistuloksia. (Boyd CJ ym. *Plast Reconstr Surg* 2024;153:303e)

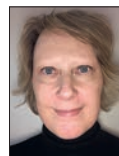
Triamsinolonin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmähoito hypertrofisissa ja keloidiarvissa on monoterapiaa tehokkaampi

Hypertrofiset ja keloidiarvet aiheuttavat fyysistä ja henkistä haittaa potilaille. Systemoidussa katsauksessa ja meta-analyysissä verrattiin 5-fluorourasiilin ja triamsinolonin intralesionaalisen yhdistelmähoiton tehokkuutta ja komplikaatioita pelkkään monoterapiaan. Analyysiin otettiin 277 artikkelista 13, joista 12 oli satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia. Osassa verrattiin yhdistelmähoitoa triamsinolonihoitoon ja osassa 5-fluorourasiilihoitoon. Yhdistelmähoito osoittautui monoterapiaa tehokkaammaksi hoitomenetelmäksi. Haittavaikutukset olivat myös vähäisemmät kuin pelkästään triamsinolonilla hoidettaessa. Tulosten vertailtavuutta hankaloitti annosten erilaisuus eri tutkimuksissa. Tulevaisuudessa tarvitaan isompia aineistoja ja pidempiä seuranta-aikoja, jotta haittavaikutuksia ja uusiutumista voidaan paremmin arvioida. (Mavilakandy AK ym. *Plast Reconstr Surg* 2024;153:1318)

Uusi kieleke kannattaa tehdä varhain kielekkeen menetyksen jälkeen pään ja kaulan alueen rekonstruktioissa

Pään ja kaulan alueen rekonstruktioissa mikrovaskulaaristen kielekkeiden selviytymisosuus on noin 95 %. Kielekkeen menetyksen jälkeen on pohdittu, mikä olisi sopiva aika tehdä uusi kieleke ja vaikuttaako ajoitus selviytymiseen.

Tutkimuksessa arvioitiin 1572 mikrovaskulaarisen kielekkeen tulokset, mukaan lukien sekundaariset kielekkeet (kolmasosa varrellisia ja kaksi kolmasosaa mikrovaskulaarisia). Tuloksia verrattiin alle viiden päivän, 5–30 päivän tai yli 30 päivää primaarileikkauksen jälkeen tehtyjen uusintaleikkausten suhteen. Vain 7 % kielekkeistä menetettiin ensimmäisessä ja viimeisessä ryhmässä. Sen sijaan, jos uusintaleikkaus tehtiin 5–30 päivän kuluessa primaarileikkauksesta, kielekkeistä menetettiin kolmasosa. Kirjoittajat suosivatkin kielekkeen menetyksen jälkeen varhaista uutta rekonstruktiota ja jos se ei ole mahdollista niin selkeästi myöhäisempää ajankohtaa. (Gupta S ym. *Plast Reconstr Surg* 2024;153:1389)



MINNA KELLONIEMI
Tays



Nipokalimabista apua vastasyntyneen hemolyyttisen taudin hoitoon?

Äidin punasoluvasta-aineiden aiheuttama vastasyntyneen hemolyyttinen tauti aiheuttaa edelleen merkittävää sairastavuutta kehittyneistä raskaudenaikaisista interventioista huolimatta. Kansainvälisessä toisen vaiheen tutkimuksessa selvitettiin nipokalimabin (monoklonaalinen vasta-aine) hyötyä vaikean hemolyyttisen taudin hoidossa. Lääkettä annettiin viikoittain äideille raskausviikolta 14 aina raskausviikolle 35 saakka. Päätetapahtumana oli elävänä syntyminen aikaisintaan raskausviikolla 32 ilman kohdunsisäisen punasolusiirron tarvetta. Hoito vaikutti estävän tai viivästyttävän tehokkaasti sikiön anemisoitumista tai kohdunsisäisen punasolusiirron tarvetta. Tutkimusryhmän koko oli pieni, mutta seitsemän (54 %) tutkimusryhmään kuluneesta odottajasta, joilla oli todettu suuri riski sikiön anemisoitumiselle, ei tarvinnut lainkaan kohdunsisäistä punasolusiirtoa. Tutkimuksesta saadut alustavat tulokset lääkkeen tehosta ja turvallisuudesta ovatkin lupaavia. (Moise K ym. N Engl J Med 2024;391:526)

Raskaudenaikaisella D-vitamiinilisän käytöllä yhteys imeväisen riisitautiin

Bangladeshissa toteutetussa tutkimuksessa tutkittiin äidin käyttämän D-vitamiinilisän yhteyttä verikoekissa havaittavan riisitaudin esiintymiseen 6–12 kuukauden iässä. Satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa äidin saama D-vitamiinilisä raskauden viimeisen kolmanneksen ja lapsen ensimmäisten kuuden elinkuukauden aikana vähensi imeväisen riisitautiriskiä. Pelkästään syntymää edeltävästi äidille annettu D-vitamiinilisä ei aiheuttanut merkittävää eroa lumeryhmään verrattuna. Äidille suunnattu D-vitamiinilisä voisikin olla vaihtoehto riisitaudin ehkäisylle kehittyvissä maissa, joissa imeväisten D-vitamiinilisä ei ole käytäntönä. (Lautatzis ME ym. Pediatrics 2024;153:e2023063263)

Verihiutaleiden normaalia vähäisempi määrä ja verenvuodot

Erilaiset verenvuodot ovat pelättyjä keskosuuteen liittyviä komplikaatioita. Vuotojen patogeneesin on todettu olevan monitekijäinen ja toisaalta verihiihutaletsiirtoihin on osoitettu keskosilla liittyvän myös merkittäviä riskejä. Havainnoivassa kohorttitutkimuksessa oli mukana yhteensä 2772 \leq 32 + 0 raskausviikolla syntynyttä lasta, joista 8 % sai osastohoitojakson aikana merkittävän vuodon. Näistä keskosista

valtaosalla (92 %:lla) verihiihutaletmäärä oli kuitenkin nykykäsityksen mukaan riittävä (\geq 50 $10E^9/l$). Tutkimuksessa ei havaittu merkittävää eroa verihiihutaletasolla alle 50 $10E^9/l$ tai yli merkittävän vuodon esiintymiseen. Analyysissä käytettiin verihiihutaletasoa, joka oli mitattu ennen vuodon havaitsemista tai verihiihutaletsiirtoa. Alankomaalainen tutkijaryhmä peräänkuuluttaakin tutkimaan parempia keinoja tunnistaa ja ennustaa vakaville verenvuodoille altistavia tekijöitä. (van der Staaij H ym. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2024;15:fetalneonatal-2024-326959)

Henkitorveenkin annetusta adrenaliinista on usein hyötyä

Yhdysvalloissa toteutetussa takautuvasta monikeskustutkimuksessa analysoitiin yhteensä 408 paineluelvyyttä ja adrenaliinia saaneen vastasyntyneen tiedot. Verenkierto palautui spontaaniksi pelkällä suonensisäisesti annetulla adrenaliinilla 58 %:ssa tapauksista, kun taas pelkästään intubaatioputkeen adrenaliinia saaneiden vastaava osuus oli 47 %. Intubaatioputken kautta adrenaliinia saaneet saivat ensimmäisen lääkeannoksen nopeammin kuin laskimonsisäisesti ensimmäisen adrenaliiniannoksen saaneet. Lisäksi henkitorveen ensimmäisen adrenaliiniannoksen saaneilla saavutettiin spontaani verenkierron palautuminen useammin kuin niillä vastasyntyneillä, jotka saivat adrenaliinia vain suonensisäisesti (70 % vs 58 %). Tutkijaryhmä toteaa kuitenkin nykyisiä elvytys suosituksia mukaillen, että adrenaliinin antaminen intubaatioputkeen ei saa viivästyttää suonensisäisen adrenaliinin antoa, mutta siitä voi olla hyötyä, jos laskimoyhteyttä ei ole käytettävissä. Halling C ym. J Pediatr. 2024;271:114058)



KATJA OVASKAINEN
Tays

Liisa Laatio ja Hilka Nikkinen

Tulisiko pienentyneitä rautavarastoja seuloa raskauden aikana?

Raudanpuute on yleisin hedelmällisessä iässä olevan naisen hivenainepuute, ja valtaosa raskaudenaikaisesta anemiasta on raudanpuutteen aiheuttamaa. Raudanpuuteanemian aiheuttamat riskit raskauden ja synnytyksen kululle on osoitettu useissa tutkimuksissa, mutta tutkimustieto ilman anemiaa esiintyvän raudanpuutteen merkityksestä raskaana olevalle ja vastasyntyneelle on ristiriitaista. Raskauden aikana raudantarve lisääntyy erityisesti loppuraskaudessa, jolloin rautaa siirtyy aktiivisesti istukan kautta äidiltä sikiölle. On tärkeää, että odottajan raudanpuute tunnistetaan ja hoidetaan aktiivisesti anemian kehittymisen ehkäisemiseksi.

Raskaudenaikaisen raudanpuutteen ja raudanpuuteanemian seulonnan suositukset vaihtelevat. Tiukimmat suositukset ohjeistavat seuraamaan pelkästään hemoglobiinipitoisuutta (Hb), kun taas liberaaleimmat suosittelevat rautavarastojen kartoittamista kaikilta odottajilta. Suositukset perustuvat merkittävästi osin epäsuoraan näyttöön ja asiantuntijamielipiteisiin, sillä satunnaistettuja tutkimuksia raskaudenaikaisen rautavarastojen seulonnan hyödyistä tai haitoista ei toistaiseksi ole.

Suomessa ohjeistuksia neuvolaan on kerätty muun muassa NEUKO-tietokantaan, jossa ohjeistetaan keskiraskauden neuvolakäynnillä tarkistamaan Hb-arvo ja aloittamaan rautalisä, mikäli arvo on keskiraskaudessa alle 100 g/l tai loppuraskaudessa 110 g/l (1). Alkuraskaudessa Hb-arvo ohjeistetaan tarkistamaan ainoastaan oireisilta tai rautalisän aiemmin aloittaneilta odottajilta (1).

Vuonna 2013 laaditussa THL:n Äitiysneuvolaoppaassa suositellaan Hb-arvon määrittämistä kaikilta raskaana olevilta jo ensimmäisellä neuvolakäynnillä ja aloittamaan rautalisä, mikäli arvo on alle 110 g/l (tai 28. raskausviikolla alle 105 g/l) (2). Käytännössä suuressa osassa Suomen neuvoloista määritettäneen valikoiduilta odottajilta Hb-arvon lisäksi myös rautavarastoja kuvaava plasman ferritiinipitoi-

suus ilman anemiaa esiintyvän raudanpuutteen löytämiseksi.

Kaikille odottajille tarjottavan raudanpuutteen seulonnan merkityksestä ei ole tutkimuksia. Australiassa ferritiinimääritysten ja henkilökunnan sekä odottajien raudanpuutteesta saadun informoinnin liittäminen alkuraskauden rutiineihin vähensi sekä synnytyksenaikaisen anemian että verensiirtojen yleisyyttä, mutta sekoittavien tekijöiden ja muiden interventioiden merkitystä ei voitu luotettavasti poissulkea (3,4). Tässä katsausartikkelissa pyrimme käsittelemään rautavarastojen raskaudenaikaisen seulonnan oikeutusta yleisten seulontatutkimuksia koskevien periaatteiden valossa ja samalla lisäämään fertiili-ikäisiä ja raskaana olevia naisia hoitavien terveydenhuollon ammattilaisten tietoisuutta raudanpuutteen merkityksestä ja sen hoidon periaatteista.

Raudanpuute tavallista raskauden ja varhaislapsuuden aikana

Raudanpuute on maailmanlaajuisesti yleisin fertiili-ikäisten naisten hivenainepuute. Maailman terveysjärjestö WHO:n arvion mukaan 37 % naisista kärsii raskautensa aikana anemiasta, josta valtaosa on raudanpuutteen aiheuttamaa. Vaikka raudanpuute ja siitä seuraa-





KUVA 1. Anemiasta riippumattomia raudanpuutteen oireita ja niiden mahdollisia taustamekanismeja.

va anemia ovat erityisesti kehittyvien maiden ongelma, raudanpuuteanemia on yleistä – ja mahdollisesti edelleen lisääntymässä – myös korkean elintason maissa (5,6).

Raudanpuuteanemian kehittyminen on raudanpuutteen pitkälle edennein muoto, sillä elimistön käytössä oleva rauta priorisoidaan aina vahvasti panasolutuotantoon. Raudanpuute on siis vielä raudanpuuteanemiaa yleisempää (7). Tuoreessa kanadalaistutkimuksessa raudanpuute todettiin yli puolella raskaana olevista naisista ja vaikea raudanpuute jopa joka neljännellä odottajalla (8). Raudanpuutteen kartoituksen ulkopuolelle jäi kuitenkin 40 % odottajista, ja todennäköisyys rautavarastoja kartoittavan ferritiiniarvon määrittämiseen oli pienin heikoimpaan sosioekonomiseen ryhmään kuuluvilla.

Raudanpuute ja raudanpuuteanemia ovat yleisiä myös lapsilla. Eurooppalaisista vastasyntyneistä ja alle viisivuotiaista lapsista noin 17 % kärsii anemiasta, jonka yleisin syy on raudanpuute, ja kehittyvissä maissa tila on vielä yleisempi (9). Tuorehkon selvityksen mukaan varhaislapsuuden raudanpuute todettiin asuinmaan mukaan 4–41 %:lla alle 12–24 kuukauden ikäisistä eurooppalaisista lapsista, itäeurooppalaisilla useammin kuin länsieurooppalaisilla (10).

Raskaudenaikainen raudanpuute on merkittävä terveysriski

Raskaudenaikainen anemia on riski sikiön hyvinvoinnille äidin hb-arvon pienentyessä alle

arvon 80–90 g/l. Miltei 19 miljoonaa naista kattaneen takautuvan kiinalaistutkimuksen mukaan lieväkin anemia (Hb 100–109 g/l) lisäsi riskiä ennenaikaiseen synnytykseen, istukan ennenaikaiseen irtoamiseen, synnytyksen jälkeiseen runsaaseen verenvuotoon ja keisarileikkaukseen (6). Suomalaistutkimuksessa raudanpuuteanemia liittyi sikiön kasvun hidastumisen ja keisarileikkauksen riskin lisäksi myös lisääntyneeseen synnytyksen jälkeisten infektioiden riskiin (11).

Ilman anemiaa esiintyvän raudanpuutteen merkitys äidin ja syntyvän lapsen terveydelle on toistaiseksi ristiriitaista. Osa tutkimuksista osoittaa odottajan raudanpuutteen lisäävän pienen syntymäpainon ja ennenaikaisen synnytyksen riskiä, osassa riski ei ole ollut lisääntynyt (12). Sekä hb- että ferritiiniarvon osalta haittojen riski vaikuttaa olevan U-kirjaimen muotoinen: raskauden ja vastasyntyneen riskit lisääntyvät sekä pienten että suurten Hb- ja ferritiinipitoisuuksien yhteydessä (12).

Sikiöaikaisen ja vastasyntyneisyyskauden raudanpuutteen on osoitettu vaikuttavan lapsen oppimiseen ja muistitoimintoihin, karkea- ja hienomotoriikan kehitykseen sekä psykososiaaliseen käyttäytymiseen ja sosioemotionaaliseen kehitykseen, ja nämä vaikutukset ovat usein pitkäaikaisia (13). Raudanpuutteen syvyydellä, kestolla ja ajoittumisella kehityksen eri vaiheisiin vaikuttaa olevan merkitystä sekä syntyvän vaurion asteeseen että laatuun (13).

Raskauden aikana raudanpuutteisille odottajille annetusta rautalisästä on joissakin tutkimuksissa osoitettu olevan hyötyä lapsen

TAULUKKO 1. Rautatasapainon arvioinnissa käytettyjä parametreja, jotka pienenevät raudanpuuteanemian yhteydessä.

Parametri	Merkitys	Raudanpuutteeseen viittaava löydös	Huomioita
Hemoglobiinipitoisuus (Hb)	Osoittaa riittämättömän punasolutuotannon eli vaikean toiminnallisen raudanpuutteen (kun muut anemian syyt on suljettu pois)	I ja III raskauskolmannes < 110 g/l II raskauskolmannes < 105 g/l	Myöhäinen raudanpuutteen indikaattori Tupakointi ja dehydraatio suurettavat Hb-arvoa
Punasolujen keskilavuus (MCV)	Osoittaa raudan riittämättömyyden normaaliin punasolutuotantoon	Punasolut ovat pieniä	Raskaus, B ₁₂ -vitamiinin ja folaatin puute, hypotyreoosi ja tietyt lääkkeet voivat suurentaa MCV-arvoa Huomioi talassemian mahdollisuus, jos MCV- ja MCHC-arvot erityisen pieniä erityisesti mahanmuuttajilla – rauta vasta-aiheinen ilman todennettua raudanpuutetta
Punasolujen keskimääräinen hemoglobiinimäärä (MCH) ja -pitoisuus (MCHC)	Osoittaa raudan riittämättömyyden normaaliin punasolutuotantoon	MCH- tai MCHC-arvo alle viitealueen	–
Ferritiinipitoisuus ¹ (Ferrit)	Osoittaa varastoraudan määrää	Rautavarastot vajaat < 30 µg/l Rautavarastot tyhjät < 12–15 µg/l	Suurentuneita arvoja tulehdus- ja infektiotilanteiden, hemokromatoosin, mahdollisesti metabolisen oireyhtymän ja kroonisen alkoholin käytön yhteydessä Viitearvoissa hieman laboratorikohtaista vaihtelua
Transferriniin ¹ rautakylläisyys (TrFerSat; TSAT)	Kertoo saatavilla olevan raudan määrästä koko raudansitomiskapasiteettiin nähden	< 19–20 %	Vaatii paastonäytteen Merkittävä vuorokausivaihtelu Tulehdus ja ravitsemustila voivat vaikuttaa
Hepsidiinipitoisuus ²	Raudan imeytymisen säätelijä, joka vähentää myös raudan kulkeutumista istukan läpi	Ei vakiintuneita raskausajan viiterajoja	Ei kliinisessä käytössä Raskauden aikana yleisesti pieni Suurenee tulehduksen tai infektion yhteydessä
Retikulosyytien hemoglobiinimäärä (Ret-He)	Kuvaa punasolutuotannon käytössä olevan raudan määrää	Ei vakiintuneita raskausajan viiterajoja	Vakiintumaton kliinisessä käytössä

¹Plasmasta, ²Seerumista

neurologiselle kehitykselle, mutta lapsen raudanpuutteen korjaaminen vaurion syntymisen jälkeen ei aina korjaa jo syntynyttä kehityksen poikkeavuutta (13). Toisaalta myös alkuraskauden suuri ferritiinipitoisuus on yhdistetty lapsen kognitiivisen kehityksen ongelmiin: tuoreessa hollantilaiskohortissa odottajan suuri alkuraskauden ferritiinipitoisuus (ylin tertiili, pitoisuus yli 150 µg/ml) yhdistettiin lapsen pienempään älykkyydosamäärään kouluiässä (14).

Rautaa tarvitaan punasolutuotannon lisäksi

myös muun muassa mitokondrioiden toimintaan ja energiantuotantoon, aerobiseen aineenvaihduntaan, DNA-synteesiin, immuunivasteeseen sekä hermoston välittäjäaineiden synteesiin ja hermojen myelinisaatioon (15). **KUVASSA 1** esitetään raudan eri toimintoihin yhdistyviä, anemiasta riippumattomia raudanpuutteen oireita. Raudanpuutteen aiheuttamiksi koetut oireet voivat joskus liittyä myös raskausajan fysiologisiin muutoksiin, muiden elinten kuten kilpirauhasen sairauksiin, sekä erilaisiin mielenterveyden ongelmiin. Ei myös-

kään ole harvinaista, että raudanpuutteesta kärsivä fertiili-ikäinen nainen saa oireidensa perusteella ensin väärän diagnoosin. Sveitsiläisessä kyselytutkimuksessa raudanpuutteisiksi todetuista naisista 35 % oli tavallisesti saanut jonkin muun diagnoosin, ja heistä lähes puolet oli saanut oireisiinsa joko lääke- tai psykoterapeuttista hoitoa ennen raudanpuutteen toteamista (16).

Raudanpuutteen toteaminen

Vaikka pientä hb-pitoisuutta on käytetty raudanpuutteen indikaattorina lukuisissa tutkimuksissa, se osoittaa vain pitkälle edenneen raudanpuutteen. Ensimmäisessä raskauskolmanneksessa määritetyn hb-arvon alle 120 g/l on kuitenkin osoitettu ennustavan loppuraskauden anemiaa yli 85 %:n tarkkuudella ja 80 %:n positiivisella ennustearvolla (17). Raudanpuutteen laboratoriodiagnostiikassa varastoraudan määrää kuvastava plasman ferritiinipitoisuus on yleisesti saatavilla ja verraten halpa tutkimus, mutta ferritiini on myös akuutin vaiheen proteiini, jonka pitoisuus suurenee tulehduksen seurauksena. Tulehdus- ja infektio-tilanteissa ferritiiniarvo voi siis raudanpuutteisillakin olla harhaanjohtavasti normaali. Tästä syystä ferritiinimääritysten yhteydessä mitataan usein plasman C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuus, joskin perusterveen ja näytteenottohetkellä itsensä terveeksi kokevan potilaan CRP-arvo on harvoin suurentunut.

Ferritiinipitoisuuden alle 30 µg/l katsotaan kuvastavan puutteellisia rautavarastoja 92 %:n herkkyydellä ja 98 %:n tarkkuudella sekä 92 %:n positiivisella ennustearvolla (18). Vanhassa oululaistutkimuksessa odottajien ensimmäisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana plasman ferritiinipitoisuus alle 35 µg/l liittyi luuytimen hemosideriinin puutteeseen 66 %:n herkkyydellä ja 100 %:n tarkkuudella (19). Kun ferritiinipitoisuus on alle 10–15 µg/l, elimistön rautavarastot ovat jo käytännössä tyhjät.

Infektiossa tai kroonisesta tulehduksellisesta sairautta potevien raudanpuutteen määrittämisessä voidaan ferritiinimittauksen lisänä käyttää plasman transferriniinireseptori- (TfR) tai transferrinin rautakylläisyys (TrFeSat) -mää-

Ydinasiat

- ▶ Raudanpuute on yleisin raskaudenaikainen hivenainepuute, anemia kehittyä myöhäisessä vaiheessa.
- ▶ Plasman ferritiinipitoisuuden arvo alle 30 µg/l kuvastaa puutteellisia rautavarastoja hyvin.
- ▶ Raskaudenaikaisen raudanpuutteen seulonnan ja hoidon tavoitteena on ehkäistä anemian kehittyminen ja turvata sikiön riittävä raudansaanti loppuraskaudessa.
- ▶ Fertiili-ikäisen naisen raudanpuute tulisi korjata mieluiten jo ennen raskautta, mutta viimeistään ennen anemian kehittymistä.
- ▶ Suun kautta otettava rautalisä estää raudanpuutteen kehittymisen valtaosalla odottajista.

rityksiä. TfR-arvo suurenee kuitenkin myös erytropoieesin kiihtyessä. Rautatasapainon arvioinnissa käytettyjä laboratorioparametreja on koottu **TAULUKKON 1**.

Raudanpuutteen syyt ja eteneminen tunnetaan hyvin

Elimistön rautavaranto priorisoidaan vahvasti punasolutuotantoon. Muiden rautaa vaativien prosessien puutteellinen raudansaanti ja vajaat rautavarastot edeltävät siis useimmiten anemian kehittymistä. Vähäinen raudansaanti ruokavaliosta, runsaat kuukautisvuodot ja raskauden aiheuttama raudankulutus ovat yleisimpiä raudanpuutteen syitä fertiili-ikäisillä naisilla. Raskauden aikana 0,8–1 g rautaa siirtyy istukkaan ja sikiölle istukan aktiivisen kuljetusmekanismin avulla. Raudantarve on suurinta viimeisen raskauskolmanneksen aikana, jolloin sikiö kerää suurimman osan rautavarastoistaan.

Raskauden aikana syvenevän raudanpuutteen ja anemian kannalta suurin riski koskee naisia, joilla on raudanpuutetta jo ennen raskautta. Runsaat kuukautisvuodot lienevät yleisin raskautta edeltäneen raudanpuutteen syy, samoin uudelleen- ja monisyntyisyys, eri-

TAULUKKO 2. Raskaudenaikaisen raudanpuutteen ja raudanpuuteanemian riskitekijöitä.

Lisääntynyt raudan kulutus tai menetys
Runsaat kuukautisvuodot ennen raskautta
Monisyntyisyys
Alle vuosi edellisestä synnytyksestä
Verenluovuttaja
Aiempi raudanpuuteanemia tai alkuraskaudessa hemoglobiinipitoisuus alle 120 g/l
Odottajan ominaisuuksiin ja elintapoihin liittyvät tekijät
Nuori ikä
Etninen tausta
Alipainoisuus
Lihavuus
Lihavuusleikkauksen jälkitila
Kasvisruokavalio
Tupakointi
Odottajan (kroonisiin) sairauksiin liittyvät tekijät
Raskautta edeltävä diabetes
Tulehduksellinen suolistosairaus
Keliakia
Krooninen munuaissairaus
Vaikea raskauspahoinvointi

tisesti kun raskauksien väli on lyhyt. Osansa raudanpuutteen kehittymisessä on myös rajoittuneella ruokavaliolla (muun muassa tiukka kasvisruokavalio, vaikea raskauspahoinvointi, yleinen aliravitsemus, pitkälle prosessoitujen ruokien suuri kulutus tai lukuisat allergiat), tupakoinnilla ja toisaalta lihavuuteen liittyväällä huonommalla raudan imeytymisellä. Tulehduksellisista suolistosairauksista kärsivien naisten määrä on lisääntynyt. Heidän raudanpuutteen riskinsä lisääntyy raudan menetyksen ja heikentyneen imeytymisen sekä suun kautta otettavien rautavalmisteiden käytön rajoitteiden kautta. Raskausaikaisen raudanpuutteen riskiryhmät on koottu **TAULUKKOO** 2.

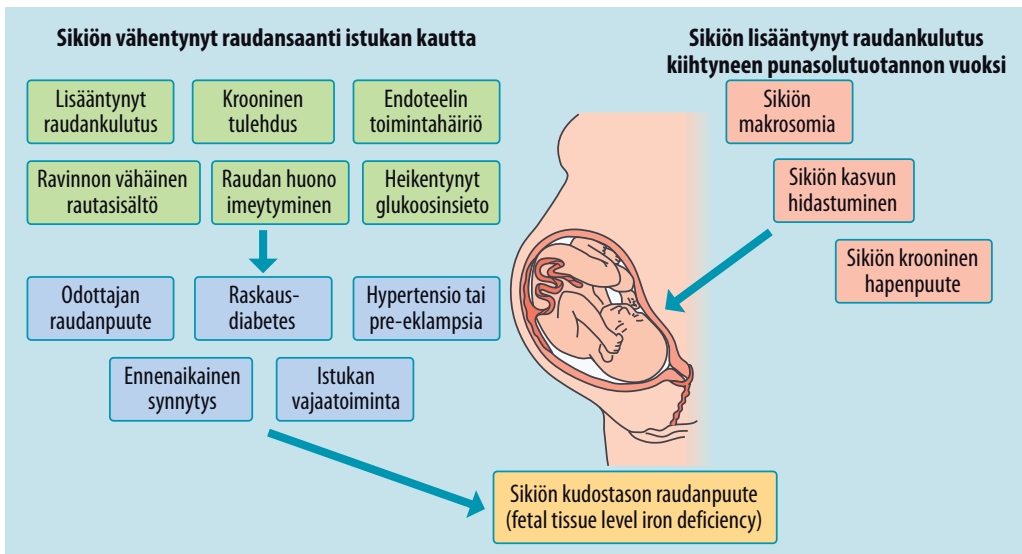
Ennenaikainen syntymä on vastasyntyneen, etenkin pikkukeskosen, suurin raudanpuutteen riskitekijä, sillä rautaa siirtyy istukan kautta sikiöön eniten viimeisen raskauskolmanneksen aikana. Raudanpuutteen riski koskee harvoin terveen odottajan täysaikaista vastasyntyntä, sillä istukan aktiivinen kuljetusmekanismi priorisoi sikiön raudansaannin äidin raudantarpeen edelle. Sikiö on siis useimmiten suojassa äidin

lievältä raudanpuutteelta, ja vastasyntyneet ovat syntyessään harvoin aneemisia raudanpuutteen vuoksi. Kun odottajalla on syvä raudanpuute tai hän on aneeminen, koko äiti-istukka-sikiökolmikko voi kuitenkin olla raudanpuutteinen (13). Prekliinisissä eläinkokeissa on osoitettu, että äidin vaikean raudanpuutteen yhteydessä istukka priorisoi ”itsekkäästi” oman raudantarpeensa sikiön raudantarpeen edelle. Istukan riittävää aineenvaihduntaa vaaditaan sikiön riittävän hapensaannin turvaamiseen, mikä luonnollisesti menee sikiön optimaalisen raudansaannin edelle (20).

Joskus sikiöön voi kohdistua raudanpuutteen riski myös äidin rautavarastojen ollessa riittävät: istukan vajaatoiminnasta johtuvasta kasvun hidastumisesta kärsineistä lapsista samoin kuin insuliinipuutteista diabetesta sairastavien lapsista jopa puolella on syntyessään raudanpuute (21). Äidin glukoosiaineenvaihdunnan häiriöihin liittyvä vastasyntyneen raudanpuute aiheutuu usean mekanismin kautta. Ensinnäkin hyperglykeemisten odottajien lapset kasvavat usein viikkotilanteeseen nähden suurikokoisina, joten kiivaasti kasvava massa vaatii myös suuremman veritilavuuden ja energia-aineenvaihdunnan, mikä puolestaan vaatii normaalia enemmän rautaa. Lisääntynyt sikiön hapentarve johtaa herkemmin myös hypoksiaan ja edelleen kiihtyneeseen punasolutuotantoon ja polysytemiaan, jotka kompensoivat lisääntynyttä hapen kuljetuksen tarvetta.

Diabetesta sairastavien odottajien istukat ovat useimmiten kookkaita, ja istukan oma aineenvaihdunta vie myös huomattavan osan raskaudenaikaisesta raudantarpeesta. Sikiön ja istukan suuri raudantarve voi tällöin ylittää istukan raudansiirtokapasiteetin, jolloin sikiö joutuu käyttämään rautavarastojaan punasolutuotantoon muiden elinten raudansaannin kustannuksella. Lihaviin odottajiin tulisi suhtautua erityisenä raudanpuutteen riskiryhmänä, sillä yleisen glukoosiaineenvaihdunnan poikkeavuuden ja sikiön suuren koon lisäksi myös raudan imeytyminen maha-suolikanavasta on heillä heikompaa (22). Odottajan lihavuuteen liittyvän sikiön raudanpuutteen syitä on koottu

KUVAAN 2.



KUVA 2. Odottajan lihavuuden vaikutus sikiön raudanpuutteen kehittymiseen.

Raudanpuutteeseen on olemassa ennustetta parantava hoito

Universaali, kaikille odottajille annettava rautalääkitys vähentää merkittävästi raudanpuutteen ja raudanpuuteanemian esiintyvyyttä raskauden aikana, mutta se ei vähennä raskauskomplikaatioita eikä syntyvien lasten neurologisen kehityksen ongelmia (23–26). Useat asiantuntijatohot suosittelvat mieluummin raudanpuutteen seulontaa riskiryhmiltä alkuraskaudessa ja rautalisän aloittamista vain raudanpuutteisille.

Seulonnan tavoite. Raudanpuutteen seulonnan ensisijainen tavoite on äidin raudanpuuteanemian ehkäisy. Varastoraudan määrää kuvaava ferritiinipitoisuus pienenee raskauden aikana käytännössä kaikilla odottajilla, sillä rautavarastoja käytetään raudan raskaudenaikaisen lisätarpeen kattamiseen, eikä ferritiinipitoisuuden pieneminen siis automaattisesti tarkoita äidin kannalta esimerkiksi raudanpuuteoireiston kehittymistä. Raudanpuutteen toteamisen ja rautalisän aloittamisen jälkeen seurannaksi riittääkin hemoglobiinin seuranta.

Suun kautta otettava rautalisä on raudanpuutteen pääasiallinen hoito, ja sen rinnalle on useissa rautavalmisteissa liitetty myös foolihappo. Suun kautta otettavaa rautalisää alkuraskaudesta asti käyttäneille kehittyy harvoin anemiaa edes loppuraskauden aikana (24).

Rautavalmisteista suurin osa otetaan tyhjiään vatsaan, mieluiten C-vitamiinipitoisen juoman kera, sillä lukuisat ruoka-aineet ja raskauden aikana yleisesti käytettävät mahansuojälääkkeet heikentävät merkittävästi raudan imeytymistä (27).

Tavanomaiset rautavalmisteet (kaksi- tai kolmiarvoinen rauta) aiheuttavat jopa puolel- le käyttäjistä hoitomyyntömyydyttä heikentäviä ruuansulatuskanavan haittavaikutuksia, ja niiden biologinen hyötyosuus on varsin huono. Joka toinen päivä tai jopa harvemmin mutta suurempana otettava annos vähentää koettuja haittavaikutuksia ja saattaa parantaa raudan imeytymistä. Sukrosomiaalinen rauta, jossa rautapyrofosfaatti on suojattu fosfolipidi- ja sukresterimatriiseilla, vaikuttaa lisäävän raudan imeytymistä suolistosta ja olevan haitoiltaan tavanomaisia rautavalmisteita suotuisampi (28). Reseptilääkkeenä myytävän rautamaltolin raskaudenaikaisesta käytöstä ei toistaiseksi ole tutkimustietoa.

Suonensisäisillä rautavalmisteilla voidaan hoitaa raudanpuuteanemiaa turvallisesti ja suun kautta otettavaa rautaa tehokkaammin ja nopeammin myös raskauden aikana. Rautainfuusio on vaikean raudanpuuteanemian ensilinjan hoito ja käyttökelpoinen lievempienkin anemioiden hoidossa silloin, kun suun kautta otettavien valmisteiden teho tai siedettävyys on

huono. Suonensisäinen rauta vähentää punasolusiirtojen tarvetta, ja hoitoon liittyvät vakavat allergiset reaktiot ovat harvinaisia. Haitoista yleisimpiä (2–4 %) ovat pistopaikan paikallisreaktiot kuten ihon värjäytyminen, kasvojen kuumotus tai punoitus, verenpaineen lasku ja huimaus sekä pahoinvointi (29,30).

Synnytyksen jälkeen yli 700 ml vuotaneille naisille annetun suonensisäisen raudan on osoitettu parantavan useita elämänlaadullisia muuttujia suun kautta annettuun hoitoon verrattuna (31). Kun tutkimusnäyttö ei-aneemisille raudanpuutteisille odottajille annettavien rautainfuusioiden vaikutuksesta muun muassa elämänlaatuun sekä äidin tai syntyvän lapsen pitkäaikaisterveyteen puuttuu, hoitokäytännötkin vaihtelevat eikä yhtenäistä kansainvälistä tai kansallista hoitosuosittelusta ole.

Seulontaan soveltuva infrastruktuuri on olemassa

Vaikka raudanpuutteen hoito olisi ihanteellisinta aloittaa jo ennen raskautta, moni nainen, jolla on raudanpuutteen riski tai oireita, ei päädy terveydenhuollon piiriin ennen raskauden alkamista. Neuvola on siis raudanpuutteen seulonnassa avainasemassa. Alkuraskauden normaaleihin seulontarutiineihin kuuluu laboratoriotutkimuksia kuten infekti- ja veriryhmävasta-aineiden seulonta, mikä tarjoaa luontevan ajankohdan myös ferritiinimääritykselle, mikäli odottaja kuuluu raudanpuutteen riskiryhmään (**TAULUKKO 2**) tai kärsii raudanpuutteeseen viittaavista oireista. Koska miltei kaikki Suomessa asuvat odottajat osallistuvat neuvolaseurantaan,

voisi raudanpuutteen seulominen osana neuvolarutiineja tarjota myös tasa-arvoisempaa hoitoa.

Lopuksi

Tietoisuus raudanpuutteen yleisyydestä, sen oireista ja vaikutuksista sekä erilaisista hoitovaihtoehdoista on lisännyt rautavarastojen kartoittamisen kysyntää niin julkisessa terveydenhuollossa kuin yksityissektorilla. Raudanpuutteen korjaaminen suun kautta otettavilla valmisteilla on turvallista mutta hidasta, joten korjaaminen tulisi aloittaa hyvissä ajoin, mieluiten jo ennen raskautta tai viimeistään ennen vaikean oireiston tai anemian kehittymistä. Raudanpuutteen riskitekijät tulisi kartoittaa alkuraskauden aikana kaikilta ja määrittää rautavarastot, jos riskitekijä todetaan. Selkeä linjaus raudanpuutteen hoidosta on paitsi mahdollista myös toteutettavissa ja hyödyllistä. ■

LIISA LAATIO, LT, naistentautien ja synnytysten sekä perinatologian erikoislääkäri, vs. osastonylilääkäri
OYS, Pohde

HILKKA NIKKINEN, LT, naistentautien ja synnytysten sekä perinatologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
OYS, Pohde

VASTUUTOIMITTAJA
Hanna Savolainen-Peltonen

SIDONNAISUUDET

Liisa Laatio: Luottamustoimet (Suomen Gynekologiyhdistys, Obstetrisen pienryhmän jäsen; Lääketieteellinen tutkimuseettinen toimikunta, OYS, POHDE; Potilasvakuutuskeskus

Käypä hoito -suositus Ennenaikainen synnytys, työryhmän jäsen)

Hilka Nikkinen: Luottamustoimet (Suomen Perinatologinen seura, puheenjohtaja), hankkeet (Raskaana olevien päihteidenkäyttäjien ohjausryhmä), muut sidonnaisuudet (Gynekolo Oy, osakeomistus)

KIRJALLISUUTTA

1. Ohjeistukset neuvoloiden sekä koulu- ja opiskeluterveydenhuollon ammattilaisille. Neuko -tietokanta 2024. www.terveysportti.fi/apps/dtk/nko.
2. Äitiysneuvolaopas – suosituksia äitiysneuvolatoimintaan. Helsinki: THL 2013. www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/110521/THL_OPA2013_029_verkko.pdf?sequence=3&isAllowed=y.
3. Flores CJ, Sethna F, Stephens B, ym. Improving patient blood management in obstetrics: snapshots of a practice improvement partnership. *BMJ Qual Improv Rep* 2017;6:e000009.
4. Naidoo P, Frawley N, Mol BW. PRISM study – pre-natal iron deficiency screening and management within an Australian regional centre. *Aust J Rural Health* 2023;31:744–57.
5. Kanu FA, Hamner HC, Scanlon KS, ym. Anemia among pregnant women participating in the special supplemental nutrition program for women, infants, and children - United States, 2008–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:813–9.
6. Shi H, Chen L, Wang Y, ym. Severity of anemia during pregnancy and adverse maternal and fetal outcomes. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2147046.
7. Juul SE, Derman RJ, Auerbach M. Perinatal iron deficiency: implications for mothers and infants. *Neonatology* 2019;115:269–74.
8. Teichman J, Nisenbaum R, Lausman A, ym. Suboptimal iron deficiency screening in pregnancy and the impact of socioeconomic status in a high-resource setting. *Blood Adv* 2021;5:4666–73.
9. McLean E, Cogswell M, Egli I, ym. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr* 2009;12:444–54.
10. van der Merwe LF, Eussen SR. Iron status of young children in Europe. *Am J Clin Nutr* 2017;106:1663S–71S.
11. Kempainen L, Mattila M, Ekholm E, ym. Gestational iron deficiency anemia is associated with preterm birth, fetal growth restriction, and postpartum infections. *J Perinat Med* 2020;49:431–8.
12. Dewey KG, Oaks BM. U-shaped curve for risk associated with maternal hemoglobin, iron status, or iron supplementation. *Am J Clin Nutr* 2017;106:1694S–702S.
13. Georgieff MK. Maternal gestational iron status and infant haematological and neurodevelopmental outcomes. *BJOG* 2023;130:92–8.
14. Samallahti S, Tiemeier H, Reiss IKM, ym. Maternal early-pregnancy ferritin and offspring neurodevelopment: a prospective cohort study from gestation to school age. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2022;36:425–34.
15. Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency beyond erythropoiesis: should we be concerned? *Curr Med Res Opin* 2018;34:81–93.
16. Blank PR, Tomonaga Y, Szucs TD, ym. Economic burden of symptomatic iron deficiency - a survey among Swiss women. *BMC Womens Health* 2019;19:39.
17. Resseguier AS, Guiguet-Auclair C, Debost-Légrand A, ym. Prediction of iron deficiency anemia in third trimester of pregnancy based on data in the first trimester: a prospective cohort study in a high-income country. *Nutrients* 2022;14:4091.
18. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, ym. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998;44:45–51.
19. Puolakka J. Serum ferritin as a measure of iron stores during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1980;95:1–31.
20. Sangkhae V, Fisher AL, Wong S, ym. Effects of maternal iron status on placental and fetal iron homeostasis. *J Clin Invest* 2020;130:625–40.
21. Chockalingam UM, Murphy E, Ophoven JC, ym. Cord transferrin and ferritin values in newborn infants at risk for prenatal uteroplacental insufficiency and chronic hypoxia. *J Pediatr* 1987;111:283–6.
22. Stoffel NU, Zimmermann MB, Cepeda Lopez AC, ym. Maternal iron kinetics and maternal-fetal iron transfer in normal-weight and overweight pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2022;115:1166–79.
23. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, ym. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD004736.
24. Milman N, Taylor CL, Merkel J, ym. Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. *Am J Clin Nutr* 2017;106:1655S–62S.
25. Jayasinghe C, Polson R, van Woerden HC, ym. The effect of universal maternal antenatal iron supplementation on neurodevelopment in offspring: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr* 2018;4:150.
26. Tamura T, Goldenberg RL, Hou J, ym. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. *J Pediatr* 2002;140:165–70.
27. Lynch S, Pfeiffer CM, Georgieff MK, ym. Biomarkers of nutrition for development (BOND)-iron review. *J Nutr* 2018;148:1001S–67S.
28. Gómez-Ramírez S, Brilli E, Tarantino G, ym. Sucrosomial® iron: an updated review of its clinical efficacy for the treatment of iron deficiency. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023;16:847.
29. Froessler B, Gajic T, Dekker G, ym. Treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia with intravenous ferric carboxymaltose in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2018;298:75–82.
30. Govindappagari S, Burwick RM. Treatment of iron deficiency anemia in pregnancy with intravenous versus oral iron: systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol* 2019;36:366–76.
31. Holm C, Thomsen LL, Langhoff-Roos J. Intravenous iron isomaltoside treatment of women suffering from severe fatigue after postpartum hemorrhage. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32:2797–804.

Tarja Pitkänen, Marjo Niittyinen, Ruska Rimhanen-Finne ja Ilkka T. Miettinen

Vesivälitteiset infektiot ja niiden torjuntamahdollisuudet Suomessa

Valtaosa Suomessa havaituista vesiepidemioista on aiheutunut pohjavedenottamoiden vedestä. Vuodesta 1998 alkaen epidemiaselvityksiä on tehty yhteensä yli sata, ja vesivälitteisiä infektioita ovat aiheuttaneet pääasiassa norovirukset ja kampylobakteerit. Yleistyvät putkirikot uhkaavat Suomen vesiturvallisuutta jatkossa, ellei verkostosaneerausten määrää saada lisättyä. Osa vesiepidemiaepäilyistä on uimarantaveden aiheuttamia. Niiden selvittämisessä voi auttaa uusi työkalu, ulosteperäisten saastelähteiden jäljitys. Tosin hellekesinä infektioita voivat aiheuttaa myös merenrantavesissä luontaisesti kasvavat *Vibrio*-suvun bakteerit. Vesivälitteisiä infektioita voi aiheutua myös kiinteistöjen vesijärjestelmistä, joiden aiheuttamien infektioriskien arviointiin ja torjuntaan kiinnitetään jatkossa entistä enemmän huomiota. Legionellan torjumiseksi rakennuksen vesilaitteiston kylmän veden on oltava alle 20-asteista ja lämpimän käyttöveden 55–60-asteista.

Suomessa olemme tottuneet siihen, että meillä on runsaasti puhdasta vettä (1). Uutiset sotaa käyvistä maista ja katastrofialueilta sekä tulvista ja kuivuudesta muistuttavat siitä, miten oleellista on varmistaa puhtaan veden saatavuus. Tähän liittyy oleellisesti sanitaatiosta huolehtiminen. Valtaosalla suomalaisista on käytössään kattava, luotettava ja keskitetysti järjestetty vesihuolto ja sanitaatio, mikä on ylellisyyttä lähes puolelle maapallon väestöstä (2). Voimme myös käydä virkistäytymässä uimahalleissa ja kylpylöissä, ja käytössämme on maksutta lukuisia uimarantoja (3).

Vesiturvallisuuden haasteet

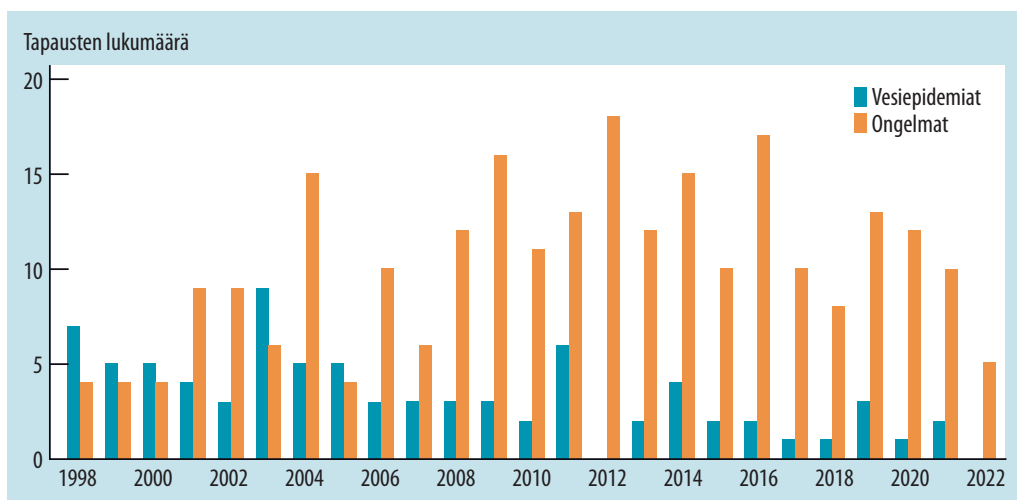
Vaikka Suomessa puhtaasta vedestä on vain harvoin pula, vesiturvallisuuden ylläpitämiseen liittyy silti haasteita (4). Esimerkiksi vedenjakeluverkostojen lisääntyvä korjausvelka ja veden lämpenemisen mukanaan tuomat lisääntyvät vesivälitteiset infektioriskit ovat nousevia uhkia, joiden ratkaiseminen vaatii paitsi tutkittua tietoa ja ymmärrystä myös jatkuvia ylläpitotoimia ja resursointia. Suurin riski vesivälitteisen epidemian puhkeamiseen syntyy, mikäli yhdyskuntien jätevedtä päätyy syystä tai toisesta

talusvesiverkostoon (5). Tällöin koko talusveden jakeluverkoston piirissä oleva väestö saattaa altistua ja sairastua erilaisiin vatsatauteihin.

Ilmastonmuutoksen ja sen torjuntatoimien myötä vesijärjestelmämme saattavat jatkossa antaa aiempaa enemmän hallitsemattoman kasvun mahdollisuuksia vedessä eläville opportunistisille taudinaiheuttajille, kuten legionelabakteerille. Vaikka opportunistiset taudinaiheuttajat aiheuttavat lähinnä yksittäisiä infektioita, ne voivat kuitenkin olla seurauksiltaan vakavia erityisesti vastustuskyvyltään heikentyneille ihmisille (6).

Talovesilainsäädäntöä uudistettiin Suomessa vuoden 2023 alussa, kun uusin versio EU:n juomavesidirektiivistä toimeenpantiin kansallisesti pitkällisen valmistelutyön lopputuotoksena (7). Uusi lainsäädäntö lisäsi veden laadun varmistamistoimien riskiperusteisuutta ja toi mukanaan uusia muuttujia veden mikrobiologisen laadun valvontaan. Jatkossa talusveden tuotantoon käytettävien raakavesien laatua voidaan seurata suolistobakteerien (*Escherichia coli*, suolistoperäiset enterokokit) lisäksi uuden suolistovirusten aiheuttamaa uhkaa ilmaisevan muuttujan, somaattisten koolifagian,





KUVA 1. Pohjavesien likaantumisen aiheuttamat vesiepidemiat ja -ongelmatilanteet vuosina 1998–2022.

avulla. Toisena tärkeänä uudistuksena kiinteistöjen vesijärjestelmille annettiin *Legionella*-suvun bakteerien lukumäärälle riskiperusteinen kylmää talousvettä ja lämmintä käyttövettä koskeva toimenpideraja, 1 000 pesäkettä muodostavaa yksikköä litrassa vettä (8).

Juomavesiepidemiat Suomessa

Terveystieteiden tutkimuskeskus THL saa tiedot Suomessa esiintyvistä talousvesivälitteisistä epidemioista elintarvike- ja vesivälitteisten epidemioiden epäilyilmoitusrekisteristä. Usein myös talousvesien mikrobiologisista saastumistapauksista ollaan yhteydessä THL:ään. Vuodesta 1997 käytössä olleen epidemia-ilmoitusmenettelyn kautta on vuoden 2022 loppuun mennessä raportoitu 105 vesiepidemiaa (9). Vesiepidemioiden lisäksi THL:n tietoon on tullut raportointimenettelyn aikana kaiken kaikkiaan yli 600 erityyppistä juomavesien likaantumistilannetta. Vaikka vesiepidemioiden lukumäärä on vähentynyt vuosien mittaan, THL:lle on ilmoitettu lisääntyvistä vesiongelmatilanteista. Ilmastomuutos voi johtaa kuivuuden, tulvien ja rankkasateiden yleistymiseen sekä vaikuttaa raakaveden saatavuuteen ja laatuun (6).

Pohjavedenottamoiden vesiturvallisuuden haasteet. Suomen pohjavedet ovat haavoittuvia, kuten lukuisat likaantumistapaukset

ja vesiepidemiat ovat osoittaneet (10). Pohjavesien likaantuminen on ollut syynä vuosien 1998–2022 aikana 73 vesiepidemiaan ja 253 erilaiseen mikrobiologiseen likaantumistilanteeseen (KUVA 1). Pintavesissä esiintyy aina epäpuhtauksia, joiden takia niistä valmistettava talousvesi puhdistetaan monivaiheisesti ja desinfioidaan. Tämän ansiosta pintavesistä valmistettu talousvesi on aiheuttanut pohjavesiä vähemmän vesiepidemioita, yhteensä yksitoista. Pohjavesien haavoittuvuuteen vaikuttavia tekijöitä ovat pohjavesien desinfiomattomuus, Pohjoismaille tyypillinen pohjavesiä suojaavien maakerroksien ohuus sekä pohjavesikaivojen huono sijainti ja heikko kunto (11,12).

Vesivälitteiset taudinaiheuttajamikrobit. Norovirus on yleisin vesivälitteisen epidemian aiheuttaja (13). Norovirukset säilyvät hyvin vesiympäristössä, ja jo pieni määrä viruksia riittää aiheuttamaan infektion. *Kampylobakteerit* ovat aiheuttaneet toiseksi eniten vesivälitteisiä epidemioita Suomessa (9). Norovirukset liittyvät ihmisperäiseen saastutukseen, *kampylobakteereita* esiintyy niin ihmisillä kuin eläimilläkin.

Ihmisille suolisto-oireita aiheuttavista *kampylobakteereista* tärkein on *Campylobacter jejuni* (14). Vaikka *kampylobakteerit* säilyvät luonnonvesissä sitä huonommin elinkykyisinä, mitä lämpimämpää vesi on, tutkimuksissa on havaittu, että *kampylobakterioosin* yleistymisen on yhteydessä lämpötilan nousuun ja sademäärän

lisääntymiseen (15–17). Taudin ilmaantuvuus on suurinta heinä-elokuussa. Tulevaisuudessa kampylobakterioosin esiintymiskauden huipun arvioidaan pitenevän ja taudin yleistymisen ajatellaan johtuvan aiempaa pidemmästä ulkoilmaelämälle suotuisasta kaudesta.

Cryptosporidium- ja *Giardia*-alkueläimet ovat mahdollisia vesivälitteisiä taudinaiheuttajia. Kryptosporiditartuntoja ilmoitetaan vuosittain noin 500, ja valtaosa niistä on Suomessa saatuja (18). Giardiartuntoja ilmoitetaan vuosittain noin 300, ja niistä kolmasosan arvioidaan olevan kotimaista alkuperää (19).

Vedenjakeluverkostojen kunto uhkaa heiketä. Talousveden jakeluverkostojen merkitys epidemia- ja ongelmatilanteissa suurenee. Vesiturvallisuutta uhkaavat etenkin verkostohaverit, jotka ovat aiheuttaneet 44 talousveden likaantumistilannetta ja 15 vesivälitteistä epidemiaa. Verkostojen vanheneminen näkyy vuotovesien määrän lisääntymisenä (20). Vanhenevaan jakeluverkkoon liittyviä likaantumistapauksia on raportoitu 45 ja vesiepidemioita kolme. Tulevaisuudessa yhä useampi talousvesien likaantumis- ja vesiepidemiatapaus voi johtua vanhenevista verkostoista, ellei huonokuntoisia putkia riittävässä määrin korjata (4).

Uimarantaveden ja uima-allasveden välityksellä leviävät infektiot

Käytämme vettä virkistytymiseen sekä luonnonympäristöissä että rakennetuissa ympäristöissä. Suomessa oli vuonna 2022 yhteensä 303 suurta yleistä uimarantaa, joista vajaa kolmannes sijaitsee rannikolla ja loput sisämaassa (21). Lisäksi luonnonvesissä uidaan pienemmillä yleisillä uimarannoilla ja lukemattomilla yksityisillä uimapaikoilla. Suomessa on yli 200 uimahallia, lähes 50 kylpylää, ja käytössä on myös yksityisiä uima-altaita ja kylpytynnyreitä (3,22). Etenkin sinilevien esiintymisen tiedetään vaikuttavan uimarantavesien käytettävyyteen, ja uimavesivälitteisiä infektioriskejä voi aiheutua uimareiden itsensä rannalle ja uima-altaisiin tuomista mikrobeista, vesiympäristöissä kasvavista haitallisista mikrobeista sekä jätevesivuodoista ja eläinten ulosteita sisältävistä pintavalumista (23).

Raportoidut uimavesiepidemiat liittyvät ihmisperäiseen saastumiseen. Uimavesivälitteisiä epidemioita on Suomessa raportoitu vuodesta 2012 alkaen. Vuosina 2017–2019 raportoituja epidemioita aiheuttivat norovirusen ja kampylobakteerin päätyminen jätevesivuodon tai ulostevahingon seurauksena uimaveteen tai uimarantaympäristöön (13). Virusvälitteisten uimavesiepidemioiden ennätysvuosi koettiin kesällä 2014, jolloin pitkän hellejakson seurauksena THL:ssä selvitettiin samanaikaisesti peräti kahdeksaa uimavesivälitteiseksi epäiltyä epidemiaa (24). Vaikka osassa tapauksista tartuntalähdettä ei pystytty täysin todentamaan, havaittiin tässä yhteydessä puutteita monen suomalaisen uimarannan saniteettitiloissa.

Saastelähdejäljitys paljastaa ulostemikrobien alkuperän. Laiduneläinten lannan päätyminen rantalaitumien läheisille uimarannoille on aiheuttanut huolta erityisesti Pohjois-Pohjanmaalla, jossa merenrantalaidunnus on yleinen rantaniittyjen hoitokeino (25). Siellä myös vesilintujen joukkoesiintymät ovat aiheuttaneet merkittäviä ongelmia uimarantavesien laadulle (26). Äskettäin päättyneessä tutkimuksessa rantalaiduntamisen aiheuttama infektioriski pintavesien virkistyskäytössä arvioitiin kuitenkin vähäiseksi, sillä vaikka märehitijöiden ulostemikrobeja oli rantavesissä havaittavissa, varsinaisia taudinaiheuttajamikrobeja ei juurikaan havaittu (27).

Toinen erityisesti Suomen rannikon uimarantavesiä vaivaava ongelma ovat selittämättömät veden laadun indikaattorimikrobimäärien ylitykset, jotka ovat johtuneet lähinnä suolistoperäisten enterokokkien hetkellisistä runsastumisista uimakauden lopulla (28). Tämäntyyppisten ongelmien juurisyitä pyritään selvittämään nykyaikaisten molekyyli-mikrobiologisten tutkimusten avulla. Vesivarojen saastelähdejäljitystekniikka voi tunnistaa ulostemikrobien alkuperän niin sanottujen isäntäspesifisten geenimarkkereiden avulla (29). Suomen pintavesistä havaitaan yleisimmin vesilintujen ulosteita, mutta tutkimuskohteista on havaittu myös yhdyskuntien jätevesistä ja märehitijöiden lannasta peräisin olevia suolistomikrobeja (30).

Vesiympäristössä kasvavat haitalliset mikrobit. Hellekelit aiheuttavat ruuhkautuneiden

uimarantojen peseytymis-, pukeutumis- ja WC-tilojen pintapuhtauteen liittyvien ongelmien ohella myös muunlaista harmia uimantavesien laadulle. Vedessä elävät mikrobit, joista osa on opportunistisia taudinaiheuttajia, pystyvät lisääntymään sitä nopeammin, mitä lämpimämpää ja ravinteikkaampaa vesi on (6). Pintavesien lämpötilan ennustetaan edelleen nousevan tulevina vuosina, ja sään ääri-ilmiöt tuovat mukanaan myös helleaaltoja (31).

Lämpimissä rannikkovesissä viihtyvät *Vibrio*-suvun bakteerit voivat aiheuttaa rannikkovesien virkistyskäyttäjille kesäisten helleaaltojen aikaan haava-, silmä- ja korvainfektioita eli vibriooseja (2,32). Ne ovat harvinaisia mutta vastustuskyvyltään heikentyneille ihmisille mahdollisesti erittäin vakavia, jopa kuolemaan johtavia. Riskiryhmiin kuuluvien henkilöiden tulisikin kesäisten helleaaltojen aikaan uida rannikkovesien sijasta sisämaan uimarannoilla (33).

Uima-allasvesien infektioriskit liittyvät pääosin uima-altaiden käyttäjien mukanaan tuomiin taudinaiheuttajamikrobeihin, joita ovat muun muassa *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ja enteriset virukset (3). Eri-laiset uimahalleihin ja kylpylöihin rakennetut terapia- ja porealtaat, jotka tuottavat aerosoleja uimareiden hengitysilmaan, voivat lisätä allasveden mikrobiologisia riskejä. Allasvesissä ja poreallasvesissä kloori kuitenkin yleensä estää haitallisten mikrobien kasvun, ja mikrobiologisia ongelmia on havaittu lähinnä suihkutiloista. Uima-allasympäristöistä todetaan kuitenkin silloin tällöin legionellaa, ja esimerkiksi vuonna 2017 oli hotellin porealtaaseen liittyvä tapausryvä (34).

Kiinteistöjen vesijärjestelmien infektioriskit

Rakennusten vesilaitteistojen kautta voi aiheuttaa ihmisille terveydellistä haittaa sekä kemiallisten että mikrobiologisten tekijöiden vuoksi. Vakavimman ja suurimman mikrobiologisen riskin aiheuttaa legionellabakteeri. Maailman terveysjärjestö WHO on todennut legionellan aiheuttavan EU:n alueella kaikista vesivälitteistä taudinaiheuttajista suurimman rasituksen terveydelle (7). *Legionella*-bakteerisukuun kuu-

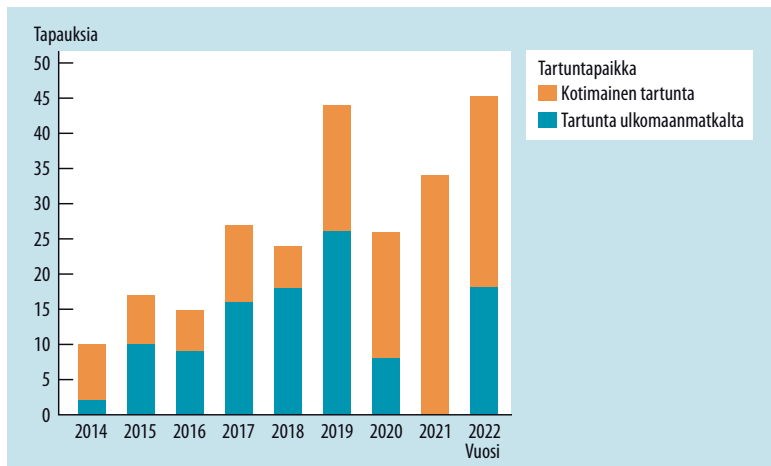
Ydinasiat

- ▶ Pohjavesien saastuminen aiheuttaa suurimman osan juomavesivälitteisistä epidemioista ja ongelmatilanteista.
- ▶ Uimantaveden ja uima-allasveden välityksellä voi levitä sekä vatsatauteja että veden omien bakteerien liiallisen kasvun seurauksena aiheutuneita opportunistisia infektioita.
- ▶ Kiinteistöjen vesijärjestelmien legionellariskin arvioinnista on tullut lakisäätteistä ensisijaisissa kiinteistöissä, kuten sairaaloissa.
- ▶ Epidemiaepäilyjen varhainen ilmoittaminen on tärkeää, ja se tehdään RYMY-tietojärjestelmän kautta.

luu nykyään 65 nimettyä lajia. Näistä ihmiselle tautia aiheuttavia on hieman alle puolet.

Legionellaa esiintyy yleisesti maaperässä ja luonnonvesissä, minkä seurauksena pieniä määriä bakteereja pääsee rakennusten vesijärjestelmiin verkostoveden mukana. Legionella on ihmisen kannalta ongelmallinen, koska olosuhteiden ollessa sopivat ja veden lämpötilan ollessa 20–45 astetta se voi lisääntyä vesijärjestelmissä hyvinkin runsaslukuisesti ja kulkeutua aerosolien mukana hengitysilmaan. Myös muun muassa *Pseudomonas aeruginosa* ja useat mykobakteerilajit voivat aiheuttaa infektioita veden välityksellä erityisesti henkilöille, joiden vastustuskyky on heikentynyt. Terveystieteiden tutkimusten mukaan kiinteistön omistajan ja rakennuksen haltijan on huolehdittava siitä, että rakennuksen vesilaitteisto ei heikennä toimitetun veden laatua siinä määrin, että siitä voi aiheutua terveyshaittaa.

Legionelloositapausmäärät lisääntyvät. Legionellabakteerin aiheuttaman infektion eli legionelloosin taudinkuva vaihtelee lievästä hengitystieinfektioista henkeä uhkaavaan keuhkokuumeeseen (35). Legionelloosi on valvottava tartuntatauti, josta sekä lääkärit että laboratoriot tekevät tartuntatauti-ilmoituksen THL:n ylläpitämään tartuntatautirekisteriin. Tapauksia ilmoitettiin vuosina 2014–2022 keskimäärin 27



KUVA 2. Legionellan aiheuttamat keuhkokuumeet Suomessa vuosina 2014–2022 eriteltynä sen mukaan, onko tartunta saatu kotimaassa vai ulkomailla. Lähde: Tartuntatautirekisteri, THL 2023 (40).

vuodessa, ja noin puolet tartunnoista on saatu Suomessa (KUVA 2). Legionelloosien ilmaantuvuus on lisääntynyt Euroopassa viime vuosina (36).

Tartuntamäärien trendi on ollut noususuuntainen myös Suomessa (KUVA 2) (37). Tämän taustalla voi olla diagnosoinnin tehostuminen eli se, että terveydenhuollossa mahdollisesti selvitetään nykyään aiempaa herkemmin legionellaa vakavan keuhkokuumeen aiheuttajana. Myös muut seikat, kuten muutokset säässä ja ilmastossa voivat vaikuttaa tartuntojen lisääntymiseen (6,36). Energiansäästö on ilmeinen ehdokas vaikuttavaksi tekijäksi, koska energiansäästötavoitteet ovat voineet houkuttaa laskemaan lämpimän käyttöveden lämpötilaa. Myös väestön ikääntyminen ja perussairauksien hoidon kehittyminen eli legionellatartunnoille alttiin väestön määrän lisääntyminen voivat osaltaan vaikuttaa tartuntamääriin.

Legionellan torjuminen. Legionellan lisääntymisen torjumiseksi on tärkeää huolehtia, että rakennuksen vesilaitteistossa oleva kylmä vesi on riittävän kylmää, alle 20-asteista, ja lämmin käyttövesi tarpeeksi kuumaa, 55–60-asteista (6). Lisäksi rakennuksen kaikkia vesipisteitä tulisi käyttää säännöllisesti, mieluiten päivittäin. Vesilaitteiston ja -kalusteiden kunnosta tulee myös huolehtia, ja käyttämättömät putkiston osat tulisi poistaa.

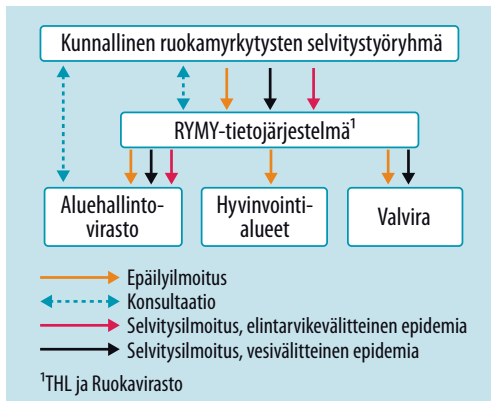
EU:n uuden juomavesidirektiivin vaatimusten takia legionellan valvonta on lisääntynyt ja lisääntyy edelleen jäsenmaissa (7). Direktiivin määrittelemien ensisijaisten tilojen osalta

vesilaitteistojen riskinarviointi tarkoittaa sellaisten tekijöiden kartoittamista, jotka voivat edistää legionellabakteerin kasvua tai lisätä talousveteen liukenevan lyijyn pitoisuutta (38). Ensisijaiset tilat ovat muita kuin kotitalouden käyttöön tarkoitettuja tiloja, joissa suuri määrä ihmisiä voi altistua veden aiheuttamille riskeille (7). Suomessa ensisijaisiin tiloihin kuuluvat kansallisen määritelmän mukaan muun muassa sairaalat, hotellit, uimahallit ja kylpylät.

Legionelloosin tartuntalähteet. Suomessa on selvitetty järjestelmällisesti legionelloosin tartunnanlähteitä vuodesta 2014 lähtien. Selvitystyön tarkoituksena on ajantasaisen tilannekuvan saaminen, epidemioiden havaitseminen ja lisäsairastumisten estäminen. Kotimaisten selvitettyjen tartuntojen yleisin tartunnanlähde on ollut kodin vesijärjestelmä, ja tartuntoja on saatu myös muun muassa sairaaloiden, hotellien, työpaikkojen ja uimahallien vesijärjestelmistä.

Epidemiaselvitys

Vesiepidemian selvitystyö on usean eri viranomaistahon yhteistyötä (39). Epidemioiden ilmoittamiseen ja selvittämiseen liittyviä toimia ohjataan lainsäädännöllä, ja selvitystyön tavoitteena on epidemian leviämisen ja uusien samankaltaisten epidemioiden syntymisen estäminen. Selvityksissä saadaan tietoa taudinaiheuttajista ja taudeista, tartunnalle altistavista tekijöistä, saastelähteestä sekä tartuntareiteistä, ja työ tuottaa tietoa uusien käytäntöjen ja suositusten tueksi. Talousvesiepidemiaa selvi-



KUVA 3. Epidemiaepäilyilmoitusten kulku.

tettäessä arvioidaan lisäksi veden saastumisen määrää ja laajuutta sekä toteutetaan verkoston puhdistamiseen tarvittavia toimenpiteitä.

Epidemiaselvityksen kulku. Kunnan epidemiaselvitystyöryhmä vastaa paikallisten epidemioiden selvittämisestä ja tekee epäilyilmoituksen THL:lle mahdollisimman pian, kun epäily epidemiasta herää (KUVA 3). Ilmoitus välittyy ilmoittavan kunnan hyvinvointialueelle, aluehallintovirastoon ja Valviraan automaattisesti. THL:n ja Ruokaviraston yhteinen elintarvike- ja vesivälitteisten epidemioiden epäilyilmoitusrekisteri (RMY-tietojärjestelmä) on toiminut sähköisenä vuodesta 2010 lähtien. Rekisterin tarkoituksena on epidemioiden selvitys- ja torjuntatyön tehostaminen, ajantasaisen tiedon välittäminen yhteistyötahoille sekä selvitysten laadun parantaminen helpottamalla konsultaatiota asiantuntijaorganisaatioista.

Epidemiaselvitysraporteista tietoa epidemioiden ehkäisyyn. Viimeistään kolmen kuu-kauden kuluessa epidemian päättymisestä selvitystyöryhmä tekee epidemian selvittämisestä raportin RMY-tietojärjestelmään. Järjestelmä mahdollistaa tiedon keräämisen ja analysoinnin epidemioiden ehkäisemiseksi. THL ja Ruokavirasto käyvät selvitysraportit läpi ja julkaisevat yhteenvedon epidemioista kolmen vuoden välein. Vuosina 2020–2022 järjestelmään ilmoitettiin 219 elintarvike- ja vesivälitteistä epidemiaepäilyä. Talusvesivälitteiseksi luokiteltiin 2 % (4/219) epidemioista, ja niissä sairastui 65 henkilöä. Talusvesiepidemioissa sairastuneista tai saastuneesta talusvedestä todettuja taudin-

aiheuttajia olivat norovirukset, sapovirukset, enterohemorraginen *Escherichia coli* (EHEC) -bakteeri ja kampylobakteeri.

Lopuksi

Riskinarviointi on keskeinen osa vesiturvallisuuden ylläpitämistä. Terveydensuojeluviranomaisen terveyshaitan estämiseksi antamien toimenpidemääräyksien tulee perustua riskinarviointiin. Lainsäädännön asettamat velvoitteet pyrkivät edesauttamaan vesiturvallisuuden ylläpitämistä ja vesivälitteisten infektioiden torjuntaa Suomessa, muun muassa velvoittamalla riskinarvioinnin ja riskinhallintatoimenpiteiden ajan tasalle saattamiseen säännöllisin väliajoin. Suomi on toistaiseksi ollut edelläkävijä vesivälitteisten epidemioiden havaitsemisessa ja selvittämisessä. Terveydensuojelun alati niukkenevat resurssit edellyttävät epidemiaselvitystyön vastuiden selkeyttä ja riittävän laajan osaamisen varmistamista epidemiaselvitystyöryhmissä. ■

TARJA PITKÄNEN, ympäristöterveyden apulaisprofessori (toinen kausi), molekulaarisen vesimikrobiologian dosentti, johtava asiantuntija

Elintarvikehygienian ja ympäristöterveyden osasto, eläinlääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto
Asiantuntijamikrobiologiayksikkö, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

MARJO NIITYNEN, FT, erikoistutkija

Asiantuntijamikrobiologiayksikkö, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

RUSKA RIMHANEN-FINNE, zoonosiepidemiologian dosentti, ympäristöterveydenhuollon erikoiseläinlääkäri, epidemiologieläinlääkäri

Infektioautien torjunta ja rokotukset -yksikkö, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

ILKKA T. MIETTINEN, FT, dosentti, johtava tutkija, työelämäprofessori

Asiantuntijamikrobiologiayksikkö, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos
Vesi- ja ympäristötekniikka, Aalto-yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA

Tuomas Mirtti

SIDONNAISUUDET

Tarja Pitkänen: Ei sidonnaisuuksia

Marjo Niitynen: Muut sidonnaisuudet (Orion, osakeomistus)

Ruska Rimhanen-Finne: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astellas)

Ilkka Miettinen: Muut sidonnaisuudet (Järvi-Suomen Osuuspankki, hallintoneuvoston jäsen)

KIRJALLISUUTTA

1. Meriläinen P, Salminen J, Britschgi R, ym. Esiselvitys yhdyskuntien ja ruoantuotannon veden käytön riskien hallinnasta ja mahdollisuuksista. Työpäpöri 32/2017. Helsinki: THL 2017. <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-911-8>.
2. Pitkänen T. Puhdasta vettä ei kannata pitää itsestäänselvyytenä – ilmaston lämpeneminen lisää vesivälitteisten infektioiden riskiä. MustRead.fi, Toinen Aatos Oy 2021. www.mustread.fi/artikkelit/puhdasta-vetta-ei-kannata-pitaa-itsestaanselvyytena-ilmaston-lampeneminen-lisaa-vesivälitteisten-infektioiden-riskia/.
3. Pitkänen T, Komulainen H, Hänninen ML, ym. Vesi. Kirjassa: Mussalo-Rauhamaa H, Pekkanen J, Tuomisto J, ym., toim. Ympäristöterveys. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2020.
4. Meriläinen P, Pitkänen T, Miettinen I. Vesiturvallisuus ei tule ilmaiseksi. Helsinki: THL 2018. <https://blogi.thl.fi/vesiturvallisuus-ei-tule-ilmaiseksi/>.
5. Pitkänen T, Tuomisto J. Vesiepidemia näyttää puhtaan veden arvon. Helsinki: THL 2018. <https://blogi.thl.fi/vesiepidemia-nayttaa-puhtaan-veden-arvon/>.
6. Pitkänen T, Meriläinen P, Kusnetsov J. Ilmastomuutoksen vaikutukset vesivälitteisiin infektioisuihin. Moodi 1/2019. <https://urn.fi/URN:NBN:fi-fe202001283631>.
7. Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi (EU) 2020/2184 ihmisten käyttöön tarkoitettun veden laadusta. Euroopan unionin virallinen lehti 2020. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FI/TXT/HTML/?uri=CELEX:32020L2184&from=FI#d1e1247-1-1>.
8. Niegowska MZ, Pitkänen T, Sommer R, ym. Recast drinking water directive - state of play: guidance note for the analysis of microbiological parameters Luxembourg: Publications Office of the European Union 2022. DOI:10.2760/14494, JRC129755.
9. Vesiepidemiat. Helsinki: THL 2024. <https://thl.fi/web/ymparistoterveys/vesi/vesiepidemiat>.
10. Miettinen I, Pitkänen T and Kauppinen A. Rankkasateet likaavat pohjavesiä. Helsinki: THL 2018. <https://blogi.thl.fi/rankkasateet-likaavat-pohjavesia/>.
11. Klove B, Kvitsand H, Pitkänen T, ym. Groundwater and microbial pollution: assessment of groundwater sources and water supply systems in the Nordic countries. Hydrogeology J 2017;25:1033–44.
12. Miettinen IT, Zacheus O. Vesihuollon erityistilanteet hygienian kannalta. Ympäristö ja terveys 2007:20–4.
13. Pihlajasaari A, Leinonen E, Markkula A, ym. Elintarvike- ja vesivälitteiset epidemiat Suomessa vuosina 2017–2019. Ruokaviraston julkaisuja 7/2021. Helsinki: Ruokavirasto 2021. www.ruokavirasto.fi/globalassets/teemat/zoonosikeskus/ruokamyrkytykset/ruokamyrkytykset-suomessa/elintarvike-ja-vesivälitteiset-epidemiat_2017-2019.pdf.
14. Rimhanen-Finne R. Kryptosporidioosi nousussa, salmonelloosi laskussa – katsaus ajankohtaisiin elintarvikevälitteisiin zoonooseihin ja epidemioihin. Infektio-identtorjunta 2021;39:32–7.
15. Pitkänen T. Review of Campylobacter spp. in drinking and environmental waters. Invited review. J Microbiol Methods 2013; 95:39–47.
16. Hokajärvi AM, Pitkänen T, Siljanen HM, ym. Occurrence of the thermotolerant Campylobacter spp. and adenovirus in Finnish bathing waters and purified sewage effluents. J Water Health 2013;11:120–34.
17. Kuhn KG, Nygård KM, Guzman-Herrador B, ym. Campylobacter infections expected to increase due to climate change in Northern Europe. Sci Rep 2020;10:13874.
18. Enbom T, Suominen K, Laitinen S, ym. Cryptosporidium parvum: an emerging occupational zoonosis in Finland. Acta Vet Scand 2023;65:25.
19. Hyvönen M, Näreaho A, Rimhanen-Finne R. Giardia on tärkeä vesivälitteinen taudinaiheuttaja myös Suomessa. Ympäristö ja terveys 2020;8:40–5.
20. Rakennetun omaisuuden tila (ROTI) -raportti. Helsinki: Suomen rakennusinsinöörien liitto 2019. www.roti.fi.
21. European bathing water quality in 2022. Kööpenhamina: European Environment Agency 2022. www.eea.europa.eu/publications/european-bathing-water-quality-in-2022.
22. Allasvesiasetuksen soveltamisohje. Uimaallasveden laatu ja valvonta. Ohje 2/2017. Helsinki: Valvira 2017. <https://valvira.fi/terveydensuojelu/uimavesi>.
23. Uimarantavesi. Helsinki: THL 2023. <https://thl.fi/web/ymparistoterveys/vesi/uimarantavesi>.
24. Kauppinen A, Al-Hello H, Zacheus O, ym. Increase in outbreaks of gastroenteritis linked to bathing water in Finland in summer 2014. Euro Surveill 2017;22:30470.
25. Laurila M, Pitkänen T, Uusi-Kämpä J, ym. Rantalaiduntaminen ja vesistövaikutukset. Helsinki: Luonnonvarakeskus 2023. www.luke.fi/ri/rantalaiduntaminen-ja-vesistovaikutukset.
26. Soininen V. Rantalaiduntamisen vaikutukset rannikon uimavesiin. Saastelähteiden jäljittäminen ja rannikon vesien rehevöityneisyys. Opinnäytetyö, Ympäristötöknologia, YAMK. Kaakkois-Suomen ammattikorkeakoulu 2020. www.theseus.fi/handle/10024/334435.
27. Rytökön A, Nurmi E, Hokajärvi A-M, ym. Pintavesien hygieeninen laatu merenrantalaidunten läheisyydessä. Ympäristö ja terveys 2023;6:58–63.
28. Tiwari A, Kauppinen A, Pitkänen T. Decay of Enterococcus faecalis, Vibrio cholerae and MS2 coliphage in a laboratory mesocosm under brackish beach conditions. Front Public Health 2019;7:269.
29. Pitkänen T, Ryy H, Elk M, ym. Detection of fecal bacteria and source tracking identifiers in environmental waters using rRNA-based RT-qPCR and rDNA-based qPCR assays. Environ Sci Technol 2013;47:13611–20.
30. Rytökön A, Tiwari A, Hokajärvi AM, ym. The use of ribosomal RNA as a microbial source tracking target highlights the assay host-specificity requirement in water quality assessments. Front Microbiol 2021;12:673306.
31. Brandão J, Weiskerger C, Valério E, ym. Climate change impacts on microbiota in beach sand and water: looking ahead. Int J Environ Res Public Health 2022;19:1444.
32. Amato E, Riess M, Thomas-Lopez D, ym. Epidemiological and microbiological investigation of a large increase in vibriosis, northern Europe, 2018. Euro Surveill 2022;27:2101088.
33. Vibrio-suvun bakteerit. Helsinki: THL 2023 <https://thl.fi/web/ymparistoterveys/vesi/uimarantavesi/vibrio-suvun-bakteerit>.
34. Jaakola S, Lyytikäinen O, Rimhanen-Finne R, ym. Tartuntataudit Suomessa 2017. Raportti 6/2018. Helsinki: THL 2018. <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-148-5>.
35. Lyytikäinen O, Jaakola S, Kusnetsov J, ym. Muistetaanko legionelloja epäillä keuhkokuumeen aiheuttajana? Duodecim 2018; 132:800–8.
36. Legionnaires' disease. Annual epidemiological report for 2021. Tukholma: European Centre for Disease Prevention and Control 2023.
37. Tartuntatautiin esiintyvyys Suomessa -raportti. Helsinki: THL 2023. <https://thl.fi/aiheet/infektioaudit-ja-rokotukset/seurantarjajestelmat-ja-rekisterit/tartuntatautirekisteri/tartuntatautiin-esiintyvyytilastot/tartuntatautiin-esiintyvyy-suomessa-raportit>.
38. Rakennusten vesilaitteistojen legionella-bakteerin ja liijyn riskinarviointi ja riskienhallinta. Helsinki: Valvira 2023. <https://valvira.fi/documents/152634019/172742982/Rakennusten-vesilaitteistojen-riskinarviointi.pdf/8b3fbeb3-3093-dd38-37bf-0154005701fe/Rakennusten-vesilaitteistojen-riskinarviointi.pdf?i=1692697381351>.
39. Huusko S, Miettinen I, Zacheus O, ym. Epidemiaselvitystyö edistää talousvesiturvallisuutta. Ympäristö ja Terveys 2018;2:12–9. <https://urn.fi/URN:NBN:fi-fe201803276192>.
40. Legionellan esiintyvyys Suomessa. Helsinki: THL 2024. <https://thl.fi/web/infektioaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/taudit-ja-taudinaiheuttajat-a-o/legionella/legionellan-esiintyvyy-suomessa>.

Value of pharmacogenetic testing assessed with real-world drug utilization and genotype data

Kaisa Litonius^{1,2,3,*}, Noora Kulla^{4,5,*}, Petra Falkenbach⁶, Kati Kristiansson⁷, E. Katriina Tarkiainen^{1,2,3},
Liisa Ukkola-Vuoti⁷, Kristiina Cajanus^{4,5}, Mari Korhonen⁸, Sofia Khan⁹, Johanna Sistonen⁸,
Arto Orpana⁸, Mats Lindstedt⁹, Tommi Nyrönen⁹, Markus Perola^{7,10}, Miia Turpeinen^{6,11}, Ville Kytö^{12,13},
Aleksi Tornio^{4,5}, Mikko Nieminen^{1,2,3}

Clin Pharmacol Ther, julkaistu verkossa 4.10.2024. DOI: 10.1002/cpt.3458

Moni potilas hyötyisi farmakogeneettisestä testauksesta

Neljännekselle suomalaisista sairaalapotilasta on määrätty sellaista lääkettä, jota potilaan genotyypin perusteella olisi nykysuositusten mukaan syytä käyttää tavanomaisesta poikkeavalla annoksella tai välttää kokonaan. Tämä selvisi uudessa biopankki- ja rekisteritietoja hyödyntävässä tutkimuksessa.

Useat geenimuunnokset voivat altistaa lääkkeiden puutteelliselle teholle tai joskus jopa hengenvaarallisille haittavaikutuksille. Vaikka perimän vaikutus lääkehoidon tehoon ja turvallisuuteen tunnetaan hyvin, ei farmakogeneettistä testausta hyödynnetä vielä laajamittaisesti suomalaisessa terveydenhuollossa. Tutkittua tietoa farmakogeneettisen testauksen hyödynnettävyydestä Suomessa on ollut vähän, eikä testauksen kustannusvaikutuksia suomalaisen terveydenhuollon näkökulmasta ole aiemmin arvioitu.

Tuoreessa tutkimuksessa analysoitiin yli 1,4 miljoonan suomalaisen sairaalapotilaan reseptilääkeostoja ja sairaalassa määrättyjä lääkkeitä vuosilta 2007–2017. Lisäksi arvioitiin ennakoivaan farmakogeneettiseen paneelitestaukseen liittyviä kustannuksia ja selvitettiin, mitkä potilasryhmät hyötyisivät eniten farmakogeneettisestä paneelitestauksesta.

Suuri osa suomalaisista potilaista voisi hyötyä farmakogeneettisestä testauksesta ennen lääkehoitonsa aloitusta, sillä jopa 98,8 % tutkituista sairaalapotilaista kantoi perimässään vähintään yhtä kliinisesti merkittävää farmakogeneettistä geenimuunnosta. Kahden vuoden seurannassa yli 60 %:lle tutkituista potilaista määrättiin vähintään yhtä sellaista lääkettä, jolle on kansainvälinen farmakogeneettinen an-

nossuositus. Yleisimpiä tällaisia lääkkeitä olivat ibuprofeeni, kodeiini, ondansetroni, simvastatiini, klopidoogreeli sekä (es)sitalopraami.

Kustannusmallin mukaan ennakoiva, kaikille sairaalapotilaille tehtävä farmakogeneettinen paneelitutkimus säästäisi noin 17 euroa sairaanhoidon kustannuksia kahdessa vuodessa kutakin potilasta kohden. Malli ei huomionnut itse testin hintaa eikä sairauslomista tai kuntoutus- ja lääkekuluista johtuvia kustannuksia.

Tutkimuksen mukaan farmakogeneettinen paneelitutkimus kannattaisi suunnata potilasryhmille, joille määrätään paljon farmakogeneettisten annossuositusten piirissä olevia lääkkeitä, sillä testin tuloksia voidaan hyödyntää turvallisen ja tehokkaan lääkehoidon suunnittelussa potilaan koko elämän ajan. Tällaisia potilasryhmiä ovat iäkkäät ja kardiologiset potilaat sekä tuki- ja liikuntaelinsairauksien tai toimenpiteiden vuoksi sairaalassa hoidettavat potilaat. ■

¹Kliinisen farmakologian osasto, Helsingin yliopisto; ²Kliinisen farmakologian osasto, HUS Diagnostiikkakeskus; ³Yksilöllisen lääkehoidon tutkimusohjelma (INDIVIDRUG), lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto; ⁴Integratiivinen fysiologia ja farmakologia, biolääketieteen laitos, Turun yliopisto; ⁵Kliinisen farmakologian yksikkö, Turun yliopistollinen keskussairaala; ⁶Kansallinen HTA-koordinaatioyksikkö (FinCCHTA), Oulun yliopistollinen sairaala ja Oulun yliopisto; ⁷Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL), Helsinki; ⁸Genomiyksikkö, HUS Diagnostiikkakeskus; ⁹CSC – Tieteen tietotekniikan keskus Oy, Espoo; ¹⁰Kliinisen ja molekulaarisen metabolian tutkimusohjelma (CAMM), lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto; ¹¹Medical Research Center Oulu, Oulun yliopistollinen sairaala ja Oulun yliopisto; ¹²Sydänkeskus, Turun yliopistollinen keskussairaala ja Turun yliopisto; ¹³Turun kliininen tutkimuskeskus, Turun yliopistollinen keskussairaala

*samanarvoinen osuus



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 sisällönsuunnitteluun!

Ex vivo venetoclax sensitivity predicts clinical response in acute myeloid leukemia in the Prospective VenEx Trial

Sari Kytölä¹, Ida Vänttinen², Tanja Ruokoranta^{1,2}, Anu Partanen³, Annasofia Holopainen³, Joseph Saad², Miilla E. L. Kuusisto⁴, Sirpa Koskela⁵, Riikka Rätty¹, Maija Itälä-Remes⁶, Imre Västriik², Minna Suvela², Alun Parsons², Kimmo Porkka¹, Krister Wennerberg⁷, Caroline A. Heckman², Tero Jalkanen⁸, Teppo Huttunen⁸, Pia Ettala⁶, Johanna Rimpiläinen⁵, Timo Siitonen⁴, Marja Pyörälä³, Heikki Kuusanmäki^{2,9}, Mika Kontro^{1,2,9}

Blood, julkaistu verkossa 2.10.2024. doi: 10.1182/blood.2024024968

Venetoklaksiherkkyys ennustaa leukemian hoidon vastetta

Akuutti myeloinen leukemia (AML) on aikuisten yleisin akuutti leukemia, ja vaikka uusia kohdennettuja lääkehoitoja on kehitetty, niiden tehokas kohdentaminen potilaille on vaativaa. Suomen AML-ryhmän VenEx-tutkimus on ensimmäisiä laatuaan ja osoitti, että laboratorioissa tehtävä lääkeherkkyystestaus on tehokas työkalu hoitovasteen ennustamisessa ja hoidon kohdentamisessa.

Tutkimuksessa arvioitiin, kuinka hyvin leukemiasolujen ex vivo -herkkyys venetoklaksille ennustaa venetoklaksi-atsasitiidiiniyhdistelmähoidon vastetta. Potilaiden luuytimeistä kerätyt leukemiasolut altistettiin laboratorioissa useille lääkeaineille, mukaan lukien venetoklaksille, ja lääkeherkkyuden perusteella ennustettiin hoitovastetta. Menetelmä otettiin käyttöön tutkimuksen loppuvaiheessa hoitopäätöksiä ohjaavana diagnostisena testinä.

Tutkimukseen osallistui kaikista Suomen yliopistosairaaloista yhtenä 104 potilasta, joista 48 oli aiemmin hoitamattomia ja 56 kärsi uusiutuneesta tai aiempiin hoitoihin reagoimattomasta AML:stä. Ex vivo -herkkyystestaus ennusti hoitovasteen erinomaisesti: aiemmin hoitamattomista venetoklaksiherkistä potilaista 93 % ja edennyttä tautia sairastavista potilaista 82 % saavutti hoitovasteen. Elinajan odotteet olivat merkittävästi pidemmät niillä potilailla, joiden leukemiasolut osoittautuivat venetoklaksiherkiksi laboratorioissa: aiemmin hoitamattomien, venetoklaksi-atsasitiidiiniyhdistelmähoidon saaneiden potilaiden elinajan odotteen mediaani oli 28,7 kuukautta verrat-

tuna resistenttien 5,5 kuukauteen. Uusiutunut tai edennyttä AML:ää sairastavien elinajan mediaani oli vastaavan hoidon jälkeen 9,7 ja 3,3 kuukautta. Herkkyysmäärittämisen tulokset saatiin toimitetuksi tutkimuskeskuksiin keskimäärin kolmen päivän kuluessa näytteenotosta.

Tutkimuksen tulokset osoittavat, että lääkeherkkyystestauksen avulla voidaan kohdentaa hoitoa siitä eniten hyötyville potilaille, erityisesti edennyttä leukemiaa sairastaville. Menetelmä voi myös vähentää toimimattomaan hoitoon liittyviä haittavaikutuksia ja kustannuksia. Vaikka menetelmää voidaan mahdollisesti hyödyntää myös muiden lääkkeiden osalta, laajempi käyttö vaatii vielä lisätutkimuksia. ■

¹Syöpäkeskus, hematologian linja, HUS; ²Suomen molekyyli-lääketieteen instituutti (FIMM), HiLIFE, Helsingin yliopisto; ³Medisiininen keskus, hematologia, KYS; ⁴Syöpäkeskus, hematologia, OYS ja biolääketieteen ja sisätautien tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto; ⁵Sisätautien vastuualue, Verisairauksien keskus, TAYS; ⁶Hematologia ja kantasolusiirtoyksikkö, TYKS; ⁷Biotech Research & Innovation Centre (BRIC), Kööpenhaminan yliopisto, Tanska; ⁸EstiMates, Turku; ⁹Suomen Syöpäinstituutti

Uusi päätoimittaja:

”Haluamme pysyä hoitosuosituksen kansainvälisten menetelmien kehitystyössä mukana”

LT, terveydenhuollon erikoislääkäri Raija Sipilä on työskennellyt Käypä hoito -suositusten parissa 15 vuotta. Nyt näkökulma tekemiseen muuttuu – toimituspäällikön pesti vaihtui kesällä 2024 päätoimittajan vastuisiin Jorma Komulaisen siirryttyä eläkkeelle.

Mikä Käyvässä hoidossa tulee muuttumaan?

”Aiemmat päätoimittajat ovat tehneet upeaa työtä, jonka pohjalta on hyvä rakentaa! Panostamme toimitukselliseen työhön ja tavoitteenani on, että pystymme keventämään hoitosuositusryhmien työtaakkaa. Lisäksi olemme jo pitkään kypsyttelleet asioita, jotka ovat nyt käynnistyneet.”

Muutokset liittyvät hoitosuositusten ajantasaisuuden parantamiseen ja kansainvälisten GRADE-menetelmien johdonmukaiseen hyödyntämiseen.

Lisäksi Sipilän tavoitteena on suoristaa hoitosuositustyön kiharaisia prosesseja.

”Pohdimme jatkossa esimerkiksi, kuinka monta tarkastuskierrosta on todella tarpeen. Tavoitteena on työn sujuva eteneminen ilman liiallista edestakaisin pallottelua.”

Sipilä kuitenkin arvioi, että epävarmuus rahoituksesta tulee vaikeuttamaan toiminnan kehittämistä ja johtamista.

Viime talvena hoitosuositusväki sai iloisen joululahjan, kun



Raija Sipilä pyrkii keventämään hoitosuositusryhmien työtaakkaa ja suoristamaan Käyvän hoidon kiharaisia prosesseja.

Käyvän hoidon valtionavustus kasvoi merkittävästi. Syksyn talousarvioesityksen perusteella samaa summaa ei ole luvassa ensi vuodeksi.

”Käypä hoito -suositukset ovat laadukkaita. Kansainvälisiä hoitosuositusten laatimismenetelmiä kehitetään jatkuvasti – haluamme

ehdottomasti pysyä tässä kehityksessä mukana. Vakaa ja riittävä rahoitus takaa laadun myös jatkossa.”

Sipilän mukaan jo päättyneet Potilaat mukaan -kehityshanke on oiva esimerkki siitä, miten Käyvän hoidon tulee jatkossakin pysyä kansainvälisen kehityksen

kelkassa. Hankkeessa tutustuttiin muualla toteutettuihin malleihin, ja selvitettiin, miten potilaat voidaan ottaa mukaan hoitosuositus-työhön.

Esimerkkien pohjalta hankkeessa kehitettiin onnistuneita suomalaisia sovelluksia. Niistä merkittävien, hoitosuositusten laatimiseen osallistuvat potilasviiteryhvät jäivät pysyväksi osaksi toimintaa.

”Potilaiden osallisuus on yksi viime vuosien merkittävimmistä kehitysaskelista. Olimme tässä asiassa vuosia muita maita jäljessä. Olen ylpeä, että löysimme meille hyvät tavat toimia.”

Syväritekijästä toimituspäälliköksi ja lopulta päätoimittajaksi

Käyvän hoidon ja Raija Sipilän välinen yhteys syntyi jo opiskeluvuosina. Historia kulkeutuu 1990-luvun loppupuolelle ja Meilahden kampuksen lounaspöytään, jossa lääkisopiskelija ja myöhemmin päätoimittajana työskennellyt **Eeva Ketola** kohetasivat sattumalta.

”Eeva kertoi kehittämisen ja tutkimusprojektistaan, johon hän kaipaili syväreiden tekijää. Kiinnostuin mahdollisuudesta ja päädyin väitöskirjatutkijaksi hoitosuositusten käyttöönottoa kehittävään hankkeeseen. Myöhemmin kuulin Eevalta uudesta toimituspäällikön pestistä. Hain työtä ja tulinkin valituksi.”

Sipilä on työskennellyt Käyvän

hoidon parissa jo pitkään; jatkuva uuden opettelu ja oman alansa huippuasiantuntijoiden tapaaminen innostavat edelleen ja motivoivat jatkamaan.

Työvuosilta mieleen on jäänyt ensimmäinen hoitosuositusryhmä, *Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvu*, jossa Sipilä toimi Käypä hoito -toimittajana. Työryhmän ensitapaaminen jännitti – mutta turhaan.

”Jokainen ryhmä on omanlaisensa. Niissä on hyvä tunnelma ja mielenkiintoisia keskusteluja. Toinen mieleeni jäänyt suositus on *Käden ja kyynärvarren rasitus-sairaudet*, jonka laatimiseen osallistui ensimmäisen kerran myös potilaiden edustaja. Tämäkin jännitti. Ja jälleen turhaan.”

Minkä yleisen hoitosuositus-työhön liittyvän väärinkäsityksen hän haluaisi kumota?

”Ei pidä paikkaansa, että hoitosuosituksen laatimisessa voidaan käyttää vain satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia (RCT). On totta, että RCT on standardi muun muassa hoidon tehon osoittamiseen. Muitakin tutkimustyyppisiä voidaan käyttää riippuen kysymyksistä, joihin ollaan vastaamassa”, Sipilä toteaa.

Kohti vastuullisuus-näkökulmia ja käyttäjystävällisempää muotoa

Raija Sipilä uskoo, että tulevaisuudessa Käypä hoito -suositukset ovat napakampia ja käyttäjystävällisempiä.

”Toivottavaa on, että hoitosuositusten kylkeen lisätään työkaluja, jotka auttavat lääkäreitä keskustelemaan potilaan kanssa hoitopäätöksistä.”

Hän ennustaa, että keskeisimmät tulevaisuuden trendit liittyvät vastuullisuuteen, oikeudenmukaisuuteen ja kestävyYTEEN.

”Nämä teemat ovat olleet näkyviä alamme kongresseissa muutaman vuoden ajan. Terveystieteidenhuollossa tulee tehdä asioita, jotka ovat vaikuttavia, mutta myös oikeudenmukaisia ja kestävä kehitystä tukevia. Kenties tulevaisuudessa myös Käypä hoito -suosituksissa pohditaan entistä tarkemmin, miten voimme välttää kuormittamasta ympäristöä.”

Myös tekoälyn kehitys muovaa hoitosuositusten laatimista. Tällä hetkellä sen käyttöä testaillaan tiedonhaussa. Jatkossa tekoäly auttane esimerkiksi artikkelien teenvetojen tekemisessä. Artikkelien kriittinen arviointi jää kuitenkin aina ihmisen tehtäväksi.

”Suhtaudun tekoälyyn kiinnostuneesti, mutta vielä varauksella. Seurailemme ja katsomme, mitä kaikkea tulevaisuus tuo tullessaan.” ■

Kuva: JUKKA RAPO
Teksti: NIINA MYLLYS

Katriina Jalkanen ja Anu Anttonen

Yksilöllinen syövänhoito – yksi nopeimmin kehittyvistä lääketieteen alueista

Kohdennettu ja yksilöllinen syövänhoito – tulevaisuutta vai tätä päivää?

Kohdennetun syövänhoidon läpimurrosta tulee kuluneeksi jo yli 25 vuotta, kun imatinibi hyväksyttiin Philadelphia kromosomiposiitiivisen kroonisen myeloosin leukemian hoitoon. Sen ansiosta sairauden viiden vuoden elossaoloennuste on vuodesta 1993 noussut 31 %:sta yli 90 %:iin, mikä vastaa tavanomaisen väestön ennustetta. Sama lääke on mullistanut myös GIST (ruuansulatuskanavan stroomakasvain) kasvainten hoidon. Vaikka imatinibia voidaan pitää syöpäsolujen biologisista piirteistä, histologiasta ja anatomisesta sijainnista riippumattoman kohdennetun hoidon edelläkävijänä, Yhdysvaltojen lääkeviranomaisen FDA hyväksyi vasta vuonna 2017 ensimmäisen niin sanotun agnostisen eli histologiasta riippumattoman käyttöaiheen syöpälääke pembrolitsumabilille MSIh/MMRd (microsatellite instabiili/ mismatch repair) kasvainten hoitoon. Tätä käyttöaihetta ei Euroopan vastaava viranomaisen EMA (European Medicines Agency) ole hyväksynyt vielääkään. Sittenkin agnostisia syöpälääkkeitä on tullut markkinoille useampia, kuten nTRK:n (neurotrophic tyrosine kinase) estäjät, BRAF:n (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) estäjät ja uusimpana Her2 (human epidermal growth factor receptor 2) -kohdennettu vasta-ainekonjugaatti trastutsumabi-derukstekaani

Syöpähoitojen täsmälääkearsenaali laajenee huimaa vauhtia, ja FDA:n myöntämistä uusista syöpälääkkeistä vuonna 2023 yli 80 % on kohdennettuja hoitomuotoja. Kasvaimen histologialla on kuitenkin merkityksensä hoidon tehon kannalta. Esimerkiksi melanoomassa BRAF:n estäjillä hoitovasteen saavuttaa noin 70 % potilaista, kun paksusuolisyövässä vasteita saa ainoastaan noin 7 % (1). Osa täsmälääkkeistä, kuten nTRK:n estäjät, ovat kui-

tenkin yhtä tehokkaita kaikissa syövässä, joissa on sama muutos. Onko tutkimusnäyttö kuitenkin riittävän kattavaa harvinaisissa syövässä, saati harvinaisissa syöpägeenien muutoksissa? Olemme tottuneet luottamaan satunnaistetuista kolmannen vaiheen tutkimuksista saatuun näyttöön, mutta edellä mainitut hyväksynyt perustuvat pitkälti yhdistettyihin satunnaistamattomiin toisen vaiheen tutkimuksiin. Syövässä ilmenevä perimän muutos ja yksilöllisen syövänhoidon peruste voi kuitenkin olla niin harvinainen, että potilasmäärä ei riitä kolmannen vaiheen tutkimukseen (2). Saati onko eettisesti perusteltua edes satunnaistaa potilaita rajatusti tehoavaan verrokkilääkkeeseen?

Lääkehoitojen käyttöaiheen ulkopuolinen (off-label) käyttö ei lainsäädännön eikä kliinisen hoitokäytännön kannalta ole mahdollista muutoin kuin tutkimuksessa, ja rutiinimainen syövän perimän seulonta ei Suomessa ole vielä arkipäivää toisin kuin esimerkiksi Norjassa ja Tanskassa. Suomessa on siksi käynnistetty kansallinen Finprove-tutkimus, joka selvittää virallisen myyntiluvan ulkopuolisen lääkehoidon tehoa ja samalla lääkkeen riskin jakomallia korvattavuudesta (3). Olennainen osa tätä hanketta on yhtenäisen diagnostiikkaverkoston ja molekulaarisen kasvainkokousverkoston (molecular tumor board, MTB) rakentaminen, ja itse tulosten kliininen tulkinta jo pelkästään laajenevaa standardihoitojen täsmälääkevalikoimaa varten.

Finprove-tutkimus on rakennettu Alankomaissa jo kymmenen vuotta käynnissä olevan DRUP (drug rediscovery program) -tutkimuksen mukaiseksi, ja sitä kautta se mahdollistaa tutkimustiedon jakamisen muidenkin vastaavien eurooppalaisen hankkeiden välillä (4). Tämä on ensiarvoisen tärkeää juuri erittäin har-

vinaisten ja vailla tehokkaita standardihoitoja olevien syöpien kohdalla. DRUP-perhe on laajentunut Euroopan laajuiseksi verkostoksi kahden ison EU:n rahoittaman hankkeen myötä. Näin on liitetty yhteen 24 keskusta 18 maassa ja saatu yksilöllinen, histologiasta ja anatomias- ta riippumaton syövänhoito vihdoin osaksi suomalaisen potilaan arkea (5).

Myös sädehoito kehitty entistä kohdenne- tumpaan ja yksilöllisempään suuntaan. Biologi- sesti kohdennettua sädehoitoa voidaan toteut- ta esimerkiksi antamalla potilaalle radiolääket- tä, joka hakeutuu syöpäkasvaimeen. Suomessa on käytetty radioaktiivista jodia (¹³¹I) jo usean vuosikymmenen ajan kilpirauhassyövän hoi- dossa, mutta viime vuosien aikana radiolääke- kehitys on ollut erittäin aktiivista. Radioaktii- visten lääkeaineiden määrä on kasvanut ja hoi- don käyttöaiheita on tullut lisää. Toisen tyyppi- sessä biologisesti kohdennetussa sädehoidossa eli boorineutronikaappaushoidossa (BNCT) boori-isotoopilla (¹⁰B) leimattu kantaja-aine vie boorin syöpäkasvaimeen. Tämän jälkeen kasvaimeen kohdistettu neutronisäteilytys saa aikaan huomattavan suuren syöpäsoluja vau- rioittavan vaikutuksen boorin neutronikaap- pausreaktion takia (6). Kantaja-aineiden kehi- tys on herättänyt suurta kiinnostusta ja on osa yksilöllisen syövänhoidon tulevaisuutta.

Tässä numerossa esittelemme yksilöllisen ja kohdennetun syövänhoidon mahdollisuuksia niin lääkehoito- kuin sädehoitopuolella. Koh- dennettuja hoitoja on ollut jo pitkään saatavilla, ja ne luovat perustan aidosti yksilölliselle syö- pähoidolle, mikä on yksi maailman nopeimmin kehittyvistä lääketieteen alueista. Ilman kan- sallista panostusta Suomi uhkaa jäädä jälkeen tästä kehityksestä, ja siksi tarvitaan jatkuvia toimenpiteitä ja kansallisia tutkimuksia yksi-

öllisen ja kustannustehokkaan syövänhoidon mahdollistamiseksi myös suomalaisille potilail- le. Finprove on Suomen ensimmäinen hanke, jossa luodaan tällaiselle toiminnalle soveltuva kansallinen ekosysteemi, johon kaikki suoma- laiset sairaalat voivat tulevaisuudessa liittyä. Kansallinen ohjelma on tarpeen, jotta Suomi olisi syövän ja erityisesti edenneiden syöpien hoitotuloksissa kansainvälinen huippumaa myös tulevaisuudessa. ■



KATRIINA JALKANEN, LT, dosentti, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, ylilääkäri
HUS Syöpäkeskus, kliininen tutkimusyksikkö



ANU ANTTONEN, LT, vt ylilääkäri
HUS Syöpäkeskus sädehoito-osasto

SIDONNAISUUDET

Katriina Jalkanen: Apuraha (Astra Zeneca, Bayer, BMS, Lilly, Novartis, MSD, Roche), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (BMS, Ipsen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer, Novartis, Roche), luottamustoimet (Suomen uro-onkologi- nen ryhmä, FIGUG), osakkeen omistus (Faron Pharmaceuticals)

Anu Anttonen: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, ym. Dabrafenib plus trametinib in *BRAFV600E*-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nat Med* 2023;29:1103–12.
2. Leary A, Besse B, Andre F, ym. The need for pragmatic, affordable, and practice-changing real-life clinical trials in oncology. *Lancet* 2023;403:406–8.
3. Jalkanen K, Alanne E, Iivanainen S, ym. A national precision cancer medicine implementation initiative for Finland. *Acta Oncol* 2024;63:1–3.
4. van der Velden DL, Hoes LtilR, van der Wijngaart H, ym. The Drug Rediscovery protocol facilitates the expanded use of existing anti-cancer drugs. *Nature* 2019;574:127–31.
5. Tasken K, Mohammad SFH, Fagereng GL, ym. PCM4EU and PRIME-ROSE: collaboration for implementation of precision cancer medicine in Europe. *Acta Oncol* 2024;63:385–91.
6. Joensuu H, Kankaanranta L, Tenhunen M, ym. Boorineutronisädehoitoa (BNCT) syöpään. *Duodecim* 2011;127:1697–703.

Teuvo Antikainen, Kati Kinnunen, Niina Koivuviita, Minna Marttila-Vaara, Sami Pakarinen, Anna-Kaisa Parkkila, Johanna Liinamaa, Minna Linna ja Hanna-Mari Jauhonen

Uuden syöpälääkkeen hyväksymisprosessi ja käyttöönotto

Uuden syöpälääkkeen hyväksymis- ja käyttöönottoprosessi Suomessa on monivaiheinen ja sisältää useita arviointivaiheita, ennen kuin lääke tulee potilaiden käyttöön. Uusilta lääkkeiltä edellytetään vaikuttavuutta, turvallisuutta ja kilpailukykyistä kustannusvaikuttavuutta verrattuna olemassa oleviin hoitoihin. Koska uudet syöpälääkkeet ovat usein kalliimpia kuin vanhat, niiden kustannusvaikuttavuus on erityinen huolenaihe. Nykyinen Suomen lääkeshoidon monikanavainen rahoitusjärjestelmä, jossa myös lääkkeiden arviointi ja käyttöönottosuosituksen tehdään erillään avohoidossa käytettäville ja sairaalalääkkeille on monin tavoin vaativa. Tarkoituksenmukaista olisikin yhtenäistää ja uudistaa avohoidon ja sairaalalääkkeiden käyttöönottoon liittyvät arviointiprosessit ja -kriteerit. Sosiaali- ja terveysministeriö onkin nyt asettanut lääkkeiden arviointitoiminnan uudistamista valmistelevalle työryhmän. Yhtenäistetty prosessi selkeyttää jatkossa myös uusien syöpälääkkeiden käyttöönottoa.

Uusilta, käyttöön otettavilta terveydenhuollon menetelmiltä ja lääkehoidoilta edellytetään Suomessa nykyisin vaikuttavuutta, turvallisuutta ja muihin hoitoihin verrattuna kilpailukykyistä kustannusvaikuttavuutta. Hoitomenetelmän tai -lääkityksen arvo riippuu sekä sen tuottamasta terveyshyödystä että hoidon kustannuksista. Uudet syöpälääkehoidot ovat lähes säännönmukaisesti kustannuksiltaan kalliimpia kuin vanhat.

Suomessa todetaan vuosittain noin 35 000 uutta syöpää. Kahdenkymmenen viime vuoden aikana syöpien ilmaantuvuus on lisääntynyt, mutta samalla kuolleisuus on puolestaan vähentynyt. Miesten yleisimmät syövät ovat eturauhas-, keuhko- sekä paksu- ja peräsuolisyyövät. Naisilla yleisin syöpä on rintasyöpä, jonka ilmaantuvuus on lisääntynyt koko seurantajakson ajan, vuodesta 1960 lähtien (1). Syövän hoidossa lääkkeitä käytetään liitännäishoitona pienentämään taudin uusiutumisen riskiä sekä levinneessä syövässä taudin kulkua jarruttavana hoitona.

Syöpähoidon kustannukset

Terveydenhuollon kustannukset muodostavat jo nyt viidenneksen kaikista Suomen valtion menoista. Kokonaiskustannukset nousevat kuluvaan vuoden talousarvion perusteella hiukan yli 28 miljardiin (2). Lääkkeiden ja muiden lääkinnällisten kulutustavaroiden osuus on tästä vajaa 20 %. Sairaalalääkkeiden, joihin useimmat syöpälääkkeetkin kuuluvat, kustannukset ovat osa erikoissairaanhoidon kustannuksia (3).

Syövän hoidon kokonaiskustannukset olivat Suomessa noin 1,4 miljardia euroa vuonna 2021. Kasvua edellisestä vuodesta oli noin 6 %, ja kustannuskasvusta 70 % selittyy lääkekustannuksilla (4). Lääkekustannukset muodostavat jo 42 % syövän hoidon kokonaiskustannuksista. Uusien lääkkeiden kalliit hinnat aiheuttavat, varsinkin nykyisessä hyvinvointialueiden taloustilanteessa, haasteita terveydenhuollon palveluiden järjestämiselle, erityisesti potilaiden yhdenvertaisen kohtelun näkökulmasta. Kun taloudellisia resursseja käytetään uusiin kalliisiin lääkkeisiin, ne eivät ole käytettävissä mui-

hin terveystalvveluihin tai lääkkeisiin, jotka voisivat tarjota saman tai jopa suuremman hyödyn toisille potilaille (niin sanottu vaihtoehtokustannus). Lääkkeiden tutkimusnäyttöön liittyvä merkittävästi lisääntynyt epävarmuus haastaa lääkkeiden arviointitoiminnan mahdollisuudet tunnistaa ne hoidot, jotka ovat potilaille jo käytössä olevia valmisteita vaikuttavimpia.

Tällöin lääkehoidon ehdollisesti myönteiset käyttöönnoton suositukset hinnan alennuksiin ovat olleet keino saada uusia hoitoja potilaille aiempaa varhaisemmin.

Kahden viime vuosikymmenen aikana syöpäsairauksien lääkehoito on edistynyt. Syöpän lääkehoito on edennyt solunsalpaaja- ja hormonaalisista hoidoista kohdennettuihin ja yksilöllisiin hoitoihin, immunologisiin- ja soluhoidoihin. Kehitys on ollut niin nopeaa, että tutkimusnäyttö uusien lääkkeiden vaikuttavuudesta on monesti jäänyt epävarmaksi ja uudet lääkkeet hyväksytään käyttöön joskus varsin vähäiselläkin näytöllä. Tutkimusnäytön hankkimisen kannalta hoitojen yksilöllistyminen on myös haaste tutkimusten kohdejoukkojen pienentyessä ja pirstoutuessa. Samalla kuitenkin lääkkeistä suotuisimman vasteen saavat potilaat tunnistetaan jatkuvasti paremmin, joskin tilastollisesti vahvan näytön esittäminen vaikeutuu.

EMA arvioi uuden lääkkeen tehokkuuden ja turvallisuuden myyntilupaa varten

Uuden syöpälääkkeen kehittäminen alkaa tutkimusvaiheesta. Kun potentiaalinen lääke on kehitetty, sitä testataan kliinisissä tutkimuksissa potilailla. Tutkimukset jaetaan yleensä vaiheisiin, joissa selvitetään lääkkeen turvallisuutta ja tehokkuutta. Tämä voi kokonaisuudessaan kestää useitakin vuosia. Kun kliiniset tutkimukset osoittavat, että lääke on turvallinen ja tehokas, lääkevalvontaviranomaiset, kuten Euroopan lääkevirasto (EMA), arvioivat lääkeyrityksen pyynnöstä tutkimustiedot ja antavat hyväksynnän lääkkeen markkinoille tuomiselle eli antavat myyntiluvan lääkkeelle tutkitulle potilasryhmälle. Lääkkeen valmistaja voi myös itse päättää, hakeeko se keskitetysti myyntilupaa EMAlta vai Suomeen kohdistuvaa myyntilupaa

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksesta (Fimea) (5). Lääkettä ei voi myydä tai luovuttaa kulutukseen ennen kuin sille on saatu myyntilupa.

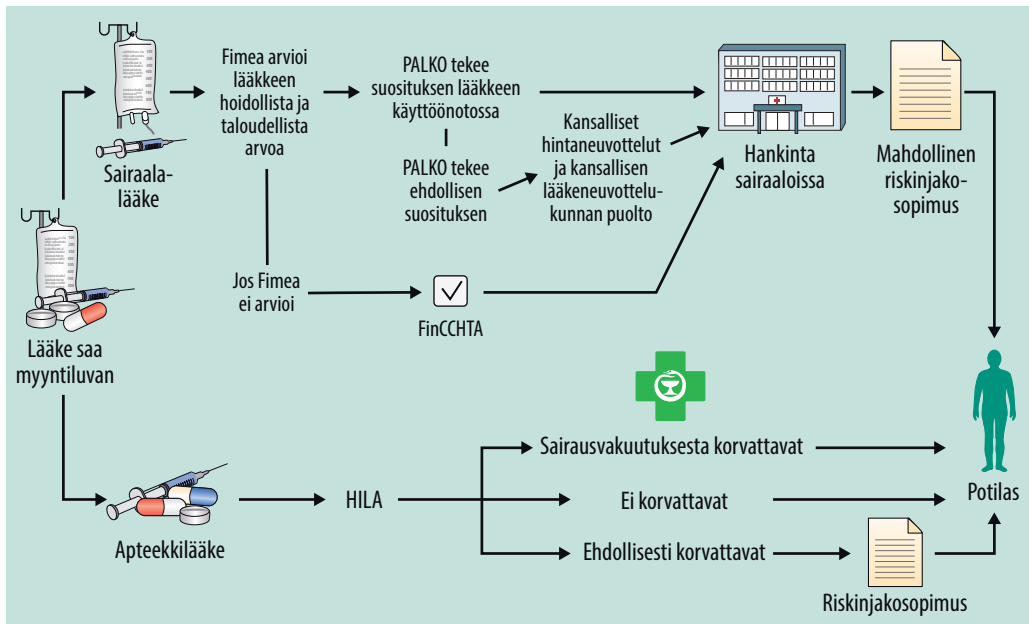
Nykyisin EMA puoltaa uusien lääkkeiden myyntilupia yhä useammin nopeutetussa prosessissa, joka lyhentää käsittelyajan 210 päivästä 150 päivään. Oletus tässä liittyy siihen, että ainakin osa uusista lääkkeistä olisi selvästi vanhoja syöpälääkkeitä tehokkaampia tai ne voisivat tarjolle kokonaan uusia hoitomahdollisuuksia. Samalla uusien lääkkeiden tyyppillisestä kalleudesta huolimatta yksittäisten hoitojen kokonaiskulut voisivat vaikuttavuuden kasvun kautta jopa alentua. Myyntiluvan saanti ei kuitenkaan automaattisesti tarkoita sitä, että uusi lääkevalmiste olisi hyödyllisempi kuin jo käytössä olevat lääkkeet, koska EMA arvioi vain lääkkeen tehon ja turvallisuuden mutta ei ota kantaa lääkkeen hoidolliseen vaikuttavuuteen tai kustannusvaikuttavuuteen. Nykyisin ehdolliseen ja määräaikaiseen myyntilupaun voidaan liittää vaatimus pitkäaikaistehon, vaikuttavuuden ja turvallisuuden lisänäytöstä.

Useissa tutkimuksissa on valitettavasti todettu, että monet uudet syöpälääkkeet eivät ole onnistuneet parantamaan syöpiä, merkittävästi lisäämään syöpäpotilaan elämänlaatua tai saavutettavissa olevaa elinaikaa. Vuosina 2003–2021 Yhdysvaltojen lääkevalvontaviranomaisen (FDA) käyttöön hyväksymien uusien syöpälääkkeiden elinaikahyödyn mediaani on ollut 2,8 kuukautta (6). Lisäksi yli puolet uusista lääkkeistä ei ole tuottanut potilaille lisähyötyä, tai hyöty on ollut vähäinen (7).

Yhä keskeisemmäksi muodostunut terveyteen liittyvän elämänlaadun mittaaminen auttaa ymmärtämään, miten hoito vaikuttaa potilaiden hyvinvointiin ja päivittäiseen toimintakykyyn. Syöpähoidon haittavaikutukset voivat usein heikentää merkittävästi potilaiden elämänlaatua. Siksi niiden seuranta on tärkeää myös vaikuttavuuden arvioinnissa.

Lääkehoidojen arviointi Suomessa

Lääkehoidot kehittyvät huimaa vauhtia, ja muun muassa aiempaa pienemmille potilasryhmille kohdennetut lääkkeet saavat myyntiluvan,



KUVA. Näin uusi lääkehoito päättyy potilaalle Suomessa.

PALKO = Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto, Fimea = Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus, FinCCHTA = Finnish Center for Health Technology Assessment ja HILA = Hintalautakunta

minkä lisäksi lääkkeen ja lääkinnällisen menetelmän väliset rajat hämärtyvät. Myös avo- ja sairaalahoidon yhtymäkohdat ovat yhä vaativampia uusien, yksilöllisempien lääkehoitojen toteuttamisen kannalta. Tämä aiheuttaa vaatimuksia nykyiselle Suomen monikanavaiselle rahoitusjärjestelmälle, jossa myös lääkkeiden arviointi ja käyttöönottosuosituksien tekeminen erillään avohoidossa käytettävillä ja sairaalalääkkeillä. Suomessa lääkkeiden arviointitoiminta on hajautunut usealle eri toimijalle: Hintalautakunta (Hila), Kansaneläkelaitos (Kela), Fimea, Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto (Palko) ja Finnish Center for Health Technology Assessment (FinCCHTA) (KUVA).

Arvioinneissa huomioidaan tutkimusnäyttö lääkeshoidon hyödyistä, haitoista, vaikuttavuudesta, kustannuksista ja kustannusvaikuttavuudesta muihin saman käyttöaiheen tai sairauden hoitovaihtoehtoihin verrattuna. Arviointi- ja päätöksentekoprosessit nykyisellään eroavat sen mukaan, onko kyse sairaala- vai avoterveydenhuollon lääkkeestä. Lääkehoitojen erillisen rahoituksen ja lainsäädännön vuoksi arviointiperusteet, menettelytavat ja päätöksentekoprosessit poikkeavat näissä toisistaan. Eikä jako saira-

la- ja avoterveydenhuollon lääkkeisiin ole aina myöskään yksiselitteinen tai edes mielekäs ainakaan tilanteissa, joissa eri kanavien kautta toteutuva lääkehoito on potilaan sairauden kannalta yhtä jatkumoa. Hoitoon voi liittyä sekä avoterveydenhuollon- että sairaalalääke, kuten esimerkiksi lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoito kohdun runko-osan syövässä. Tavoitteena tulisi jatkossa olla, että arviointia tehtäisiin mahdollisimman samoin perustein ja menetelmin ja että käyttöönottopäätöksiä tehtäisiin vastaavin kriteerein riippumatta siitä, miten lääke annetaan. Tarkoituksenmukaista olisi lähentää avo- ja sairaalalääkkeiden arviointitoimintaa ja siirtää yksikanavaisen rahoitusmalliin.

Avoterveydenhuollon lääkkeiden arviointi

Hila päättää, mitkä avohoidossa käytettävät lääkkeet, kliiniset ravintovalmisteet ja perusvoiteet kuuluvat sairausvakuutuksesta rahoitettavan lääkekorvausjärjestelmän piiriin, missä laajuudessa ja millä hinnalla. Kohtuullinen tukkuhinta on enimmäishinta, jolla valmistetta

saadaan myydä apteekkeille. Hilan vahvistama tukkuhinta ja lääketaksan (myyntihinnat lasketaan lääketaksa-asetuksen mukaisella laskentatapaavalla) perusteella määräytyvä lääkkeen vähittäismyyntihinta on sairausvakuutuksen lääkekorvauksen perusta. Myyntiluvan saanutta lääkettä voidaan myydä ilman vahvistettua tukkuhintaa, mutta silloin potilas ei saa siihen korvausta.

Kela antaa Hilalle pyydettyä lausunnon lääkkeen korvattavuudesta, ehdotetun tukkuhinnan kohtuullisuudesta ja sairausvakuutukselle aiheutuvista kustannuksista. Kelan tehtävä on lisäksi toimeenpanna Hilan päätökset eli maksaa asiakkaille lääkekorvauksia päätösten mukaisesti. Kun Hila tekee päätöksen rajoitetusta korvattavuudesta, Kela määrittelee tarkemmin, millä lääketieteellisillä edellytyksillä asiakas kuuluu Hilan päätöksen mukaiseen potilasjoukkoon. Kela päättää myös, millaisella selvityksellä korvausoikeuden lääketieteellisten edellytysten täyttyminen osoitetaan ja kuinka pitkäksi ajaksi asiakkaalle voidaan myöntää oikeus korvaukseen.

Myös uusien avoterveydenhuollossa käytettävien syöpälääkkeiden tuloa potilaiden käyttöön on edistänyt vuonna 2017 Suomessa käyttöön otettu ehdollinen korvattavuus. Tämä on mahdollistanut erityisesti uusien syöpälääkkeiden saamisen sairausvakuutuksesta korvattavina potilaiden käyttöön. Ehdollisen korvattavuuden mahdollistavat luottamukselliset sopimukset Hilan ja lääkeyritysten välillä, joilla pyritään hallitsemaan lääkkeiden tutkimusnäyttöön liittyvää epävarmuutta ja käyttöönottoon liittyviä taloudellisia riskejä (8).

Sairaalalääkkeiden arviointi

Sairaalalääkkeille ei ole olemassa yksiselitteistä määritelmää, mutta niitä voidaan luonnehtia esimerkiksi seuraavasti. Lääke on tarkoitettu käytettäväksi pääasiallisesti julkisen terveydenhuollon sairaaloissa, sen pääasiallinen ostaja Suomessa on sairaala tai sen käyttö tai käyttökuntoon saattaminen edellyttävät yleensä sairaalamaisia olosuhteita.

Fimea. Suomessa Fimea tekee arvion sairaalassa käytettävien uusien lääkkeiden hoi-

dollisista ja taloudellisista vaikutuksista tilanteessa, jossa lääkkeen käyttöönottoa harkitaan sairaalassa. Fimean arviointitoiminta aloitettiin vuonna 2016. Arviointi perustuu osittain eri kriteereihin kuin myyntiluvan myöntäminen. Arvioinnissa huomioidaan kliinisten vaikutusten lisäksi myös kustannukset, ja arvioinnin kohteena olevaa lääkehoitoa pyritään mahdollisuuksien mukaan vertaamaan saman käyttöaiheen muihin käytössä oleviin hoitovaihtoehtoihin. Arviointi voi käynnistyä, kun lääke on saanut myyntiluvan. Tähän mennessä näin on pystytty arvioimaan uudet lääkevalmisteet, joiden on arvioitu olevan kansallisesti merkittäviä.

Koska Fimean arviointiresurssit ovat lisääntyneet toiminnan käynnistymisvaiheesta, vuonna 2023 käynnistettiin pilotti, jossa sairaalalääkkeen arviointi voi käynnistyä lääkeyrityksen ehdotuksesta (osittainen hakemusmenetely). Lisäksi Fimea on arviointiyhdylläkäriverkoston pyynnöstä tehnyt jo käytössä olevien lääkkeiden uusien käyttöaiheiden vaikuttavuusarviointeja käyttöönottoon liittyvän päätöksen tueksi (9).

Palkon tehtävänä on antaa suosituksia siitä, mitkä tutkimus-, hoito- ja kuntoutusmenetelmät kuuluvat julkisin varoin rahoitettuun terveydenhuollon palveluvalikoimaan Suomessa eli käytännössä ottaa kantaa siihen, kannattaako hoitomenetelmä ottaa käyttöön sairaalassa vai ei. Lääkkeiden osalta sen yhtenä tehtävänä on Fimean tuottaman arviointiraportin perusteella laatia sairaaloissa käytettäväksi tarkoitettua lääkkeestä tutkimusnäyttöön perustuva suositus, jossa otetaan huomioon lääkkeen terveydellinen hyöty ja hoidollinen arvo (vaikuttavuus) sekä kustannusvaikuttavuus. Palko vertaa suosituksissaan lääkkeitä olemassa oleviin hoitovaihtoehtoihin ja ottaa kantaa terveydenhuollon eettisiin ja järjestämiseen liittyviin näkökohtiin. Suositus voi olla myönteinen, ehdollisesti myönteinen (esimerkiksi potilasryhmärajaus, hinnanalennus) tai kielteinen. Viime vuosina Palkon toiminta on keskittynyt erityisesti uusia, kalliita sairaalalääkkeitä koskeviin suosituksiin, joissa ongelmana on epävarma tutkimusnäyttö, kuten on usein uusien syöpälääkkeiden kohdalla.

Hintaneuvottelu. Mikäli Palkon suositus on ehdollinen, vaatimuksena julkista tukku-

Ydinasiat

- ▶ Uudet syöpälääkkeet tulevat usein aiempaa nopeammin ja vähäisemmällä näytöllä käyttöön.
- ▶ Lääkkeiden käyttöönottoa arvioidaan Suomessa tarkasti mutta erillään avohoidossa ja julkisen terveydenhuollon laitoksissa käytettäville lääkkeille.
- ▶ Lääkkeiden arviointi- ja päätöksentekojärjestelmää uudistetaan Suomessa yhteinäistämällä avohoidon- ja sairaalalääkkeiden käyttöönottoon liittyvät arviointiprosessit ja -kriteerit.
- ▶ On tärkeää saada uudet hyvät syöpälääkkeet nopeasti käyttöön, mutta niiden jatkuvasti kallistuva hinta rasittaa jo nyt terveydenhuollon kantokykyä.

hintaa merkittävästi alempi hinta, valmisteesta tulee käydä hintaneuvottelu myyntiluvanhaltijan kanssa. Tätä menettelyä edellytetään erityisesti tilanteissa, joissa lääkkeen kustannusvaikuttavuuteen suhteessa jo käytössä oleviin hoitovaihtoehtoihin liittyy merkittävää epävarmuutta tai kustannukset arvioidaan kohtuuttomiksi saavutettavaan terveyshyötyyn nähden. Hintaneuvottelut toteutetaan kansallisesti, ja HUS Apteekki toimii hankintarenkaiden valtuuttamana neuvottelijana lääkehankinnoissa. Kansallinen lääkeneuvottelukunta joko puoltaa ehdotetun sopimuksen hyväksymistä tai esittää sen hylkäämistä. Kansalliseen lääkeneuvottelukuntaan kuuluvat yliopistosairaaloiden johtajajäytililälääkärit. Lopullinen päätös näiden uusien kalliiden lääkkeiden käyttöönotosta tehdään erikseen kullakin hyvinvointialueella. Hoidollisen arvon epävarmuuksia pyritään myös hallitsemaan sairaaloiden ja myyntiluvanhaltijan välisillä riskinjakosopimuksilla, joiden perusteella lääkeshoidosta maksetaan vain, jos se saavuttaa ennalta määritellyt vaikuttavuustavoitteet (10). Tiedot hoidon vaikuttavuudesta kerätään sairaaloiden potilastietojärjestelmistä sopimuksissa määriteltyinä kliinisesti merkityksellisinä ajankohtina.

Sairaalatasoiset lääkearvioinnit FinCCHTA:n arviointiverkostossa

FinCCHTA on kansallinen HTA-koordinaatioyksikkö, jonka tehtävänä on koordinoita terveydenhuollon menetelmien arviointia hyvinvointialueilla. Arviointiverkoston ydinjoukon muodostavat yliopistosairaaloiden arviointiytililälääkärit ja muut hyvinvointialueiden arviointitoiminnasta vastaavat henkilöt.

Sairaloissa on sovittu uusien menetelmien, myös lääkkeiden, käyttöönotosta Mini-HTA-arviointia käyttäen. Mini-HTA on tarkistuslistamainen lomake, jossa esitetyillä kysymyksillä kartoitetaan arvioitavan menetelmän vaikuttavuutta, turvallisuutta, soveltuvuutta käyttöön ja lisäksi kustannusvaikuttavuutta. Vertailu tehdään käytettävissä oleviin hoitomuotoihin. Arviointeja tehdään pääasiassa sellaisista sairaalalääkkeistä, joista Fimea ei tee arviointia, mutta myös lääkkeiden virallisesta käyttöaiheesta poikkeavasta (off-label) käytöstä, avohoidon lääkkeiden sairaalakäytöstä ja käytöstä luopumisesta. Yliopistosairaloissa on säännöllisesti kokoontuvat lääketyöryhmät tai -neuvottelukunnat, jotka käsittelevät yksittäisen klinikon tekemän ehdotuksen ja arviointiytililäläkärin tekemään koosteen perusteella, onko kyseinen valmiste mahdollista ottaa valikoimaan mukaan. Arvioista tiedotetaan arviointiytililäläkäriverkostoa, usein myös valmistellaan yhteinen kanta arvioitavaan lääkkeeseen ennen lääketyöryhmien kokousta. Yksittäistä potilasta koskeva potilaskohtaisen käyttöluvan hakeminen sairaalan sisäisellä potilaskohtaisella mini-HTA-arviolla on myös mahdollinen toimintamalli (11).

Uusien syöpälääkkeiden käyttöönoton jälkeisen seurannan ja arvioinnin tulevaisuus

Jatkuvalla arviointitoiminnan kehitystyöllä pyritään uusille innovatiivisille sairaalalääkkeille tekemään hallittu, ennustettavissa oleva ja läpinäkyvä prosessi, jonka lopputuloksena potilaat saisivat parhaan mahdollisen ja myös yhteiskunnan kannalta kustannusvaikuttavan hoidon. Suomi on ollut uusien lääkkeiden ar-

vioinnissa ja suosituksen valmistelussa usein liikkeellä varhain ja tavoitteena on ollut nopea päätöksenteko.

Uusien syöpälääkkeiden tyypillisesti kalliit hinnat, kokonaiskustannusten jatkuva kasvu ja yhteiskunnan kantokyky on otettava huomioon myös syöpälääkkeiden hyväksymisprosesseissa ja käyttöönotoissa. Suurin haaste uusien syöpälääkkeiden käyttöönotossa on epävarmuus näiden usein erittäin kalliiden lääkkeiden vaikuttavuudesta ja lisäarvosta nykyhoitoon verrattuna. Lääkkeiden käytön systemoidut seurantamekanismit ovat vasta kehityksessä, ja on ollut vaikeaa varmentaa, mikä on lääkehoitojen todellinen kliininen hyöty potilaille. Ratkaisuksi toivotaan lähes reaaliaikaista arkivaikutavuustietoa (RWE; Real World Evidence), mutta toistaiseksi tietojärjestelmät eivät ole riittävän kehittyneitä tällaisen vaikuttavuustiedon tuottamiseen. RWE-tiedoilla voisi siis kerätä lisänäyttöä hoidon tehosta, vaikuttavuudesta, haittavaikutuksista ja turvallisuudesta. Julkisten sairaaloiden mahdollisuus tuottaa kattavaa tietoa syövän hoidon arkivaikutavuudesta on vielä varsin rajallinen, varsinkin, kun potilaskertomuksien tiedot eivät sisällä riittävästi arkivaikutavuusarviointiin tarvittavia rakenteisesti kirjattuja kliinisiä hoidon lopputuloksia (mittareita).

Koska lääkearviointiprosessin päätösten tueksi tutkimusnäytön lisäksi tarvitaan jatkossa riittävän vahvaa RWE-näyttöä, on sitä varten kehitetty terveystietojen tietomalli, OMOP (Observational Medical Outcomes Partnership) -dataharmonisointi (12). Se mahdollistaa tietoturvallisten, hajautetun eli federoidun tietoanalyysin anonymisoiduilla potilastiedoilla ilman, että potilaskohtaisia tietoja täytyy yhdistää, jolloin tietoturvaan ja tietosuojalainsäädäntöön liittyvät rajoitukset vältetään. Uuden lääkkeen käyttöönoton jälkeen hoidon kliinisten vaikutusten seurantaan voidaan tuottaa harmonisoitua tietoa ja toteuttaa jatkuvaa arviointia lääkkeen turvallisuudesta ja vaikuttavuudesta. OMOP:n dataharmonisaatio auttaa siis standardoimaan ja muuntamaan erilaisia terveysdataformaatteja yhdenmukaisiksi tietorakenteiksi. Tämä helpottaa terveysdatan analysointia ja yhdistämistä eri tietolähteiden välillä. Kun

terveysdata on harmonisoitu OMOP-standardien mukaisesti, on mahdollista tehdä laajoja analyyseja ja arvioida lääkkeiden tehokkuutta ja turvallisuutta (PASS ja PAES-tutkimukset) (5).

EMA ja Euroopan lääkevalvontaverkosto (European medicines regulatory network) ovat yhdessä perustaneet DARWIN EU -koordinaatiokeskuksen ja verkoston, jonka tehtävänä on tuottaa ajantasaista ja luotettavaa OMOP-harmonisoitua tietoa lääkkeiden käytöstä, turvallisuudesta ja vaikuttavuudesta (5). Suomessa FinOMOP vastaa Euroopan lääkevirastolta DARWIN-verkostolle tuleviin tietopyyntöihin sovitusti OMOP-tietomallin mukaisesti.

RWE-tieto auttaa terveydenhuollon päätöksentekijöitä varmentamaan syöpälääkkeiden käyttöönoton päätöksiä ja korvattavuuksien mielekkyyden sekä auttaa näiden päätösten uudelleenarviointia kuin myös päätöstä lääkkeiden käytöstä poistamisesta. Oleellista on myös se, että sekä lääkeyritys että terveydenhuollon palvelun tarjoajat saavuttavat yksimielisyyden lääkkeen tosiasiallisen vaikututtavuuden mittaamisesta sekä lopulta sen vaikutuksesta lääkkeen hinnoitteluun. RWE-tiedon lisääntyvää käyttöä puoltaa se, että etenkin uusimmista lääkkeistä on pitkän aikavälin vaikuttavuustietoa vasta vähän ja esiin ovat vasta myös piirityksessä ne geneettiset ja muut yksilöivät piirteet, jotka liittyvät hyvään hoitovasteeseen.

Lopuksi

Lääkehoidot kehittyvät ja uudistuvat. Nykyinen monta eri toimijaa käsittävä arviointijärjestelmä kaipaa uudistamista. Tavoitteena tulisi olla, että arviointia tehtäisiin mahdollisimman samoin perustein ja menetelmin sekä käyttöönottopäätöksiä vastaavin kriteerein täysin riippumatta siitä, miten lääke annetaan. Tarkoituksenmukaista olisi yhtenäistää ja uudistaa avohoidon ja sairaalalääkkeiden käyttöönottoon liittyvät arviointiprosessit ja -kriteerit ja rahoitusmallit. Sosiaali- ja terveysministeriö onkin asettanut lääkkeiden arviointitoiminnan uudistamista valmistelevalle työryhmälle toimikaudeksi 13.5.2024–30.9.2025. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Seppä K, Tanskanen T, Heikkinen S, ym. Syöpä 2021. Tilastoraportti Suomen syöpätilanteesta. Helsinki: Suomen Syöpärekisteri 2023. https://syoparekisteri.fi/assets/files/2023/05/Syopa_2021_fin_nal_31052023.pdf.
2. TutkiHallintoa.fi. www.tutkihallintoa.fi.
3. Terveydenhuollon menot ja rahoitus 2020. Helsinki: THL 2023. www.julkari.fi/handle/10024/146539.
4. Syövän kustannukset Suomessa. Nordic Healthcare Group ja Syöpäsäätiö. <https://syopa.azurewebsites.net/home/run?-reportid=96b30451-1be3-42a8-9b75-62248531b428&groupid=bbae2e7e-5577-4070-a901-bd5456df5629>.
5. European Medicines Agency. www.ema.europa.eu.
6. Michaeli D, Michaeli T. Overall survival, progression-free survival, and tumor response benefit supporting initial US Food and Drug Administration approval and indication extension of new cancer drugs, 2003–2021. *J Clin Oncol* 2022;40:4095–106.
7. Brinkuis F, Goettsch W, Mantel-Teeuwisse A, ym. Added benefit and revenues of oncology drugs approved by the European Medicines Agency between 1995 and 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2024;384:e077391.
8. Lääkkeiden hintalautakunta. www.hila.fi.
9. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus. www.fimea.fi.
10. Terveydenhuollon palveluvalikoima. www.palveluvalikoima.fi.
11. FinCCHTA. Kansallinen HTA-koordinaatioyksikkö. www.oys.fi/fincchta.
12. Laitinen T, Virkki A, Porkka K. FinOMOP: terveystietojen kansainvälinen harmonisointi. *Duodecim* 2022;138:1761–3.

TEUVO ANTIKAINEN, LT, dosentti, gastroenterologisen kirurgian ja lastenkirurgian erikoislääkäri, arviointiylilääkäri
HYVAKS

KATI KINNUNEN, dosentti, silmätautien erikoislääkäri, arviointiylilääkäri
PSHVA

NIINA KOIVUVIITA, dosentti, nefrologian erikoislääkäri, arviointiylilääkäri
VARHA

MINNA MARTTILA-VAARA, dosentti, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri, arviointiylilääkäri
VARHA

SAMI PAKARINEN, LT, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri, arviointiylilääkäri
HUS

ANNA-KAISA PARKKILA, dosentti neurologian erikoislääkäri, arviointiylilääkäri
PIRHA

JOHANNA LIINAMAA, dosentti, silmätautien erikoislääkäri, arviointiylilääkäri
POHDE

MINNA LINNA, LL, neurologian erikoislääkäri, eMBA, vaikuttavuuslääkäri
EKHVA

HANNA-MARI JAUHONEN, dosentti, silmätautien erikoislääkäri, pääsihteeri
PALKO

TEEMAN TOIMITTAJAT

Pauliina Kitti, Annika Pasanen ja Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET

Teuvo Antikainen: Luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (Lääkäriseura Duodecim), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Lääkäriseura Duodecim), luottamustoimet (PALKO, FinCCHTA, THL, NASCE/ UEMS), hankkeet (PALKO)

Kati Kinnunen: Luottamustoimet (Terveyspoliittisen valiokunnan jäsen, Pohjois-Savon YTA, Lääkäriliitto), luottamustoimet (PALKO), muut sidonnaisuudet (Visionit Oy (2078666-1), tarjoaa silmälääkäripalveluita, 50 % omistusosuus)

Niina Koivuviita: Luottamustoimet (Puheenjohtaja, Suomen Lääkäriliitto Varapuheenjohtaja, Suomen Nefrologiyhdistys Valtuuskunnan jäsen, Suomen Erikoislääkäriyhdistys)

Minna Marttila-Vaara: Ei ilmoitusta sidonnaisuuksista

Sami Pakarinen: Luottamustoimet (Palveluvalikoimaneuvoston lääkejaoksen jäsenyys)

Anna-Kaisa Parkkila: Luottamustoimet (Palveluvalikoimaneuvoston lääkejaoksen jäsenyys; Kela, Sosiaalilääketieteellisen neuvottelukunnan asiantuntijajäsen, lääkejaoksen jäsen; THL, laaturekisteriohjauksiryhmän jäsen)

Johanna Liinamaa: Luottamustoimet (Oulun Lääketieteellinen tutkimussäätiö, varapuheenjohtaja), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Santen (luontopalkkio), Thea (koulutusmatka)), hankkeet (STM, Hyvän työn ohjelma, selvityshenkilö)

Minna Linna: Luottamustoimet (Aivoliitto ry, hallituksen puheenjohtaja 2022–23, hallituksen jäsen 2024–)

Hanna-Mari Jauhonen: Hankkeet (Kansallinen palvelureformi, STM, Lääkkeet ja apteekkilaitos hanke, STM)

Kaisa Sunela, Essi Grönholm ja Meri Utriainen

Immunokonjugaatit syövän hoidossa

Immunokonjugaattien käyttöaiheet laajenevat, ja ne nousevat myöhemmistä hoitolinjoista aikaisempaan. Immunokonjugaatit tulivat ensimmäisenä rintasyövän, lymfooman ja uroteelisyövän hoitoon. Hoitojen siirtyessä myöhemmästä hoitolinjasta aikaisempiin terveystaloudellista arvoa tulisi tarkastella uudelleen.

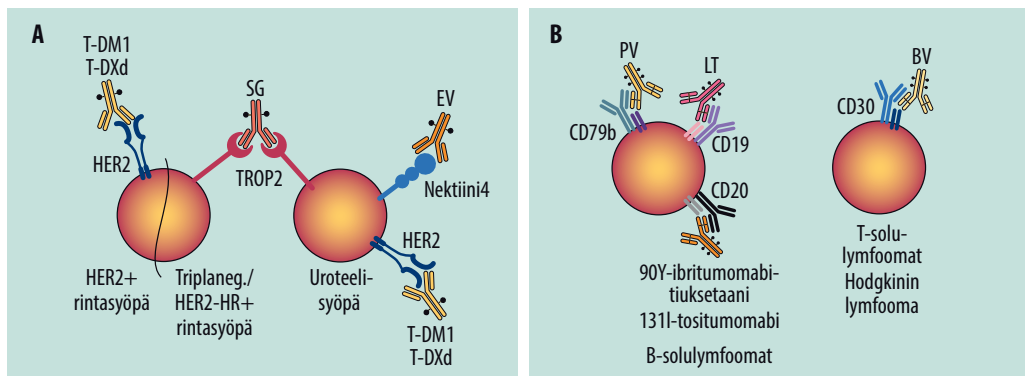
Immunokonjugaatti tarkoittaa yhdistelmälääkettä, jossa monoklonaaliseen vasta-aineeseen on yhdistetty linkkerillä toksiini, kuten säteilylähde tai solunsalpaaja (**KUVA**). Vasta-aineiden suuren koon takia ne tunkeutuvat helposti endoteelin läpi kasvaimiin ja vain 0,01–0,1 % saavuttaa kasvaintangeeniin. Lisäksi pitkä puoliintumisaika kerryttää lääkettä kasvainten ulkopuolelle (1). Vasta-aineen sitoutuessa anti-geeniin toksiini vapautuu ja pääsee solun sisään vesikkeleihin endosynteesillä. Vesikkelien yhdistyessä lysosomeihin aktiiviset solunsalpaajat muodostavat pysyviä DNA-sidoksia tai estävät solun jakautumisessa tarpeellisten mikrotubulusten muodostumisen, mikä johtaa kasvainsolun kuolemaan (2).

Lymfoomassa ja rintasyövässä löydettiin ensimmäisenä varsin syöpäspesifiset pintamark-

kerit, joiden hoitoon voitiin kehittää monoklonaalisia vasta-aineita. Lymfooman CD20-vasta-aine rituksimabi ja rintasyövän HER2-vasta-aine trastutsumabi tulivat käyttöön 2000-luvun alussa. Nämä vasta-aineet ovat olleet hoidollisesti käännteentekeviä ja siten luonnollisia lääkekehityksen tutkimuskohteita. Uroteelisyövässä vain pieni osa potilaista saa vasteen aiemmille immuno-onkologisille monoklonaalisille vasta-aineille, minkä vuoksi on kehitetty immunokonjugaatti tunnistetulle pinta-antigeenille.

Rintasyöpä

HER2-positiivinen rintasyöpä. Trastutsumabi-entamsiinissa (T-DM1) HER2-monoklonaalinen vasta-aine trastutsumabi on kiinnitetty DM1-solunsalpaajaan. Kolmannen vaiheen



KUVA. Immunokonjugaattilääkkeiden kohteet syöpäsoluissa ja lääkkeiden vaikutusmekanismi. **A:** Rinta- ja virtsarakkosyöpä, **B:** imusolmukeesyövät.

T-DM1 = trastutsumabi-entamsiini, T-DXd = Trastutsumabi-derukstekaani, SG = Sasitutumabi-govitekaani, EV = Enfortumabi-vedotiini, PV = polatutumabi-vedotiini, LT = lonkastuksimabi-tesiriini, BV = brentuksimabi-vedotiini.

TAULUKKO 1. Tutkimustulokset ja annos rintasyövän hoidossa käytössä oleville immunokonjugaateille. Hoitosyklin lääkekustannusten hinta* on laskettu 80 kg painavalle potilaalle huomioiden ampullikoko kustakin lääkkeestä. Kaikki suonensisäisiä valmisteita, annokset ja hinnat ilmoitettu sykliä eli 21 vuorokautta kohden.

Lääke	Käyttöaihe	Annos ja hoitosyklin hinta	Tulokset Vertailuhaara	Viite
T-DM1	Levinnyt HER2+, 2. linja	3,6 mg/kg 7 990 €	vs kapesitabiini-lapatinibi- yhdistelmä: Etenemätön aika 9,6 vs 6,4 kk Elossaolo 29,9 vs 25,9 kk	2
	Varhaisvaiheen HER2+, esiliitännäishoidon jälkeinen liitännäishoito (non-pCR)	Kuten yllä, vuoden ajan = 14 sykliä	vs 1 vuoden trastutsumabihoito: 8,4 vuoden kohdalla: Uusiutumattomia 80 vs 68 % Elossaolo-osuus 70 vs 62 %	3
T-Dxd	Levinnyt HER2+, 2. linja	5,4 mg /kg 8 300 €	vs T-DM1: Etenemättömyysaika 28,8 vs 6,8 kk Elossaolotietoa ei vielä saatavissa	4
	Levinnyt HER2+, T-DM1-hoidon jälkeen		vs LVS: Etenemättömyysaika 17,8 vs 6,9 kk Elossaolo 39,2 vs 26,5 kk	5
	Levinnyt, HER2-matala ilmentymä		vs LVS: Etenemättömyysaika 9,9 vs 5,1 kk Elossaolo 23,4 vs 16,8 kk	6
SG	Levinnyt TNBC, myöhäisen vaiheen hoito.	10 mg /kg pv:nä 1 ja 8 3 750 €	vs LVS: Vasteita 35 vs 5 % Etenemättömyysaika 5,6 vs 1,7 kk Elossaolo 12,1 vs 6,7 kk	7
	Levinnyt HR+/HER2-		vs LVS: Vasteita 21 vs 14 % Etenemättömyysaika 5,5 vs 4,0 kk Elossaolo 14,4 vs 11,2 kk	8

Lyhenteet: T-DM1 = trastutsumabientamsiini, T-Dxd = trastutsumabi-deruksteakaani, SG = sasisutsumabigovitekaani

HER2+/- =HER2-positiivinen/negatiivinen; HR+ =hormonireseptoriposiitiivinen; iv = laskimonsisäisesti; LVS = lääkärin valitsema solunsalpaaja; non-pCR = ei saavutettu täydellistä patologista vastetta; TNBC = triplanegatiivinen rintasyöpä. *Hintatiedot haettu 15.8.2024.

tutkimuksessa levinnyttä HER2-positiivista rintasyöpää sairastavilla T-DM1 pidensi elossaoloaika verrattuna kapesitabiiniin ja lapatinibin yhdistelmään (TAULUKKO 1) (2). Myös liitännäishoidossa HER2-positiivisessa rintasyövässä kolmannen vaiheen tutkimuksessa T-DM1 paransi ennustetta verrattuna vuoden mittaiseen trastutsumabihoitoon, jos täydellistä hoitovastetta ei ollut saavutettu trastutsumabia ja taksaania sisältävällä esiliitännäishoidolla (3).

Trastutsumabi-deruksteakaanissa (T-DXd) topoisomeraasi I:n estäjä eksatekaanin johdos kiinnittyy linkkerillä trastutsumabiin. Tämä linkkeri pystyy sitomaan merkittävästi suuremman määrän solunsalpaajaa kuin esimerkiksi T-DM1. T-DXd pidensi merkittävästi etenemätöntä aikaa verrattuna T-DM1:een levinneessä HER2-positiivisessa rintasyövässä, ja T-DM1:n

jälkeen käytettynä se pidensi elossaoloaika lääkäriin valitsemaan hoitoon verrattuna (TAULUKKO 1) (4,5).

Vähäisesti HER2-monistuneen levinneen rintasyövän hoitona T-DXd pidentää sekä etenemätöntä että kokonaisesossaoloaika (TAULUKKO 1). Tässä rintasyövän alatyypissä HER2-ylimäärä on vähäinen (eli immunohistokemia 1+/2+, HER2 in situ hybridisaatio on negatiivinen). Alatyypin arvioidaan kuuluvan 45–55 % kaikista rintasyövistä (6).

Kolmoisnegatiivinen rintasyöpä. TROP2 on epäsuotuisa ennustetekijä ja solun pinta-antigeeni, jota yliesiintyy muun muassa kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä (triple-negative breast cancer, TNBC, joka ei ilmennä estrogeeni- ja progesteronireseptoria eikä HER2-antigeenia). Sasisutsumabigoviteakaanissa (SG)

TROP2-vasta-aineeseen on kiinnitetty SN-38, solunsalpaaja irinotekaanin metaboliitti, joka estää topoisomeraasi I:tä, mikä johtaa DNA-vaurioon ja solukuolemaan. Kolmannen vaiheen tutkimuksessa TNBC:tä sairastavia hoidettiin joko SG:llä tai lääkärin valitsemalla solunsalpaajahoidolla. Etenemätön elossaolo ja kokonaiselinaika pitenevät immunokonjugaattiryhmässä (TAULUKKO 1) (7). SG:llä on käyttöaihe myös edenneessä hormoniherkässä, HER2-negatiivisessa rintasyövässä, kun potilasta on edeltävästi hoidettu sekä CDK4/6:n estäjällä ja hormonihoidolla että solunsalpaajilla (TAULUKKO 1) (8).

TDM-1, T-DXd ja SG ovat kansallisen hoitosuosituksen mukaisesti käypää hoitoa ylläkuvatusti (9). TDM-1 on erityisen hyvin siedetty, mutta T-DXd ja SG aiheuttavat lähes yhtä paljon ja samantyyppisiä haittavaikutuksia kuin tavanomaiset solunsalpaajat (4,7).

Lymfooma

Diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma. Lonkastuksimabi-tesiriini on CD19-vasta-aine, joka on konjugoitu pyrrolobentsodiatsepiinidimeeri alkyloivaan aineeseen SG3199. Uusiutuneen tai hoidoille vastustuskykyisen diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) hoidossa täydellisen vasteen sai neljäsosa (TAULUKKO 2). Heistä 24 kuukauden kuluttua oli elossa 68 % ja etenemättöminä 73 %. Tyypillisiä haittoja ovat sytopeniat, vaikutukset maksa-arvoihin sekä turvotukset ja pahoinvointi (10).

Polatutumabi-vedotiini (PV) on CD79b-vasta-aine konjugoituna solunsalpaajaan, monometyyliaristatiini-E:hen (MMAE). Tyypilliset haitat ovat perifeerinen neuropatia, sytopeniat ja infuusioreaktiot. DLBCL:n ensilinjan hoidossa kuusi sykliä R-CHP-hoitoa (rituksimabi, syklofosfamidi, doksorubisiini, prednisoni) yhdistettynä PV:hen sekä lisäksi kaksi erilliskertaa CD20-vasta-aine rituksimabia tuotti kolmannen vaiheen tutkimuksessa jonkin verran paremman etenemättömien osuuden verrattuna standardihoitona annettuun R-CHOP-yhdistelmään (myös vinkristiini) reilun kahden vuoden seurannassa (TAULUKKO 2). Elosaolo kahden vuoden kuluttua sekä haitta-

vaikutusprofiili eivät eronneet ryhmien välillä (11). Kansallisen hoitosuosituksen mukaan hoitoa voidaan harkita suuren uusimisriskin omaaville iäkkäille potilaille, jotka eivät sovellu tehostettuun ensilinjan hoitoon ja joille ei ole tarjolla tehokasta uusiutuman hoitoa (12).

Toisen vaiheen tutkimukseen (TAULUKKO 2) perustuen kansallinen lymfoomien hoitosuositus pitää uusiutuneen DLBCL:n hoitovaihtoehtona PV:tä yhdistettynä bendamustisiin ja rituksimabiin potilailla, joilla ei ole kantasolusiirto- tai CAR-T-soluhoidomahdollisuutta tai lymfooma on uusiutunut kantasolusiirron jälkeen (12,13).

Folikulaarinen lymfooma. Radioimmunokonjugaatti 90Y-ibritumomabitiuksetaanissa yhdistyvät CD20-vasta-aine ja yttrium beeta-säteilylähteenä. Lääkkeen myyntilupa lakkasi Euroopassa heinäkuussa 2024. Sen virallinen käyttöaihe oli follikulaarinen lymfooma, vaikka tutkimuksia löytyy myös DLBCL:ssä ja manttelisolulymfoomassa. Hoidon tavallisin haitta on luuydinloma, joka tyypillisesti alkaa 2–3 viikkoa hoidon jälkeen ja korjautuu 2–3 kuukaudessa. Tästä syystä potilaalla tulisi olla korkeintaan 25 %:n luuydinaffisio. Muut kuin hematologiset haitat ovat harvinaisia ja lieviä. Aiempi käyttöaihe oli konsolidaatiohoito ensimmäisen hoitolinjan päätteeksi follikulaarisessa lymfoomassa. Hoitoa voitiin antaa myös yksinään, jolloin ensilinjassa saatiin vasteita 87 %:lle ja täydellinen vaste 41 %:lle. Toisen linjan hoidossa rituksimabirefraktaareille saatiin vaste 74 %:lle ja täydellinen vaste 51 %:lle, mutta etenemätön aika oli lyhyehkö, seitsemän kuukautta (14).

Toinen säteilyyn perustuva immunokonjugaatti on 131 I-tositumomabi, jossa on yhdistettynä CD20-vasta-aine ja jodi emittoiden beeta- ja gammasäteilyä. Se kuitenkin vedettiin kaupallisista syistä markkinoilta jo vuonna 2013 (14).

Hodgkinin lymfooma. Brentuksimabivedotiini (BV) on CD30-vasta-aine yhdistettynä MMAE:hen. Ensimmäinen käyttöaihe oli autologisen kantasolusiirron tai vähintään kahden hoitolinjan jälkeen uusiutunut Hodgkinin lymfooma (HL). Vasteita saatiin hyvin (TAULUKKO 2), ja osa potilaista pääsi allogeeniseen

TAULUKKO 2. Tutkimustulokset ja annos lymfooman hoidossa käytössä oleville immunokonjugaateille. Hoitosyklin lääkekustannusten hinta* on laskettu 80 kg painavalle potilaalle, jonka ihon pinta-ala on 1,95 m² huomioiden ampullikoko kustakin lääkkeestä. Lonkastuksimabi-tesiriiniä ja 90Y-lbritumomabitiuksetaania ei ole Suomen markkinoilla. Valmisteet suonensisäisiä, annos ja hinta sykliä eli 21 vrk kohden.

Käyttöaihe	Annos ja hoitosyklin hinta	Tulokset Vertailuhaara (ajat mediaaneina)	Viite
Lonkastuksimabi-tesiriini			
DLBCL; uusiutunut ja refraktaari	0,15 mg/kg, kahden syklin jälkeen annos puolittuu Etenemiseen asti tai korkeintaan vuoden ajan	Toisen vaiheen yksihaarainen tutkimus: Mediaani etenemättömyysaika ja elossaolo 9,5 kk Kokonaisvaste 48 % Täydellisiä vasteita 25 %	10
Polatutumabivedotiini			
DBLCL, 1. linja, +R-CHP	1,8 mg/kg, kuuden syklin ajan 10 900 € / sykli	vs R-CHOP 28 kk Etenemättömiä 77 vs 70 % Ei 2 v:n elossaoloeroa	11
DLBCL, 2.linja, +R-bendamustiini	Kuten yllä, tavallisesti kuusi sykliä 11 400 € /sykli	vs R-Bendamustiini: Mediaani etenemättömyysaika 9,5 vs 3,7 kk Mediaani elossaolo 12,4 vs 4,7 kk Täydellisiä vasteita 40 vs 18 %	13
90Y-lbritumomabitiuksetaani			
FL, konsolidaatiohoitona 1. linjassa	Verihiutaleet > 150 x 10 ⁹ /l: annos 0,4 mCl/kg (max. 32 mCl) Verihiutaleet 100–149: 0,3 mCl/kg	vs seuranta: Mediaani etenemätön elossaolo 30 vs 6 kk Täydellisen vasteen saaneilla mediaani etenemättömyysaika 92 vs 32 kk Osittaisen vasteen saaneilla kolmella neljäsosalla vaste syveni täydelliseksi	14
Brentuksimabivedotiini			
HL, uusintu ASCT/ > 2 hoitolinjan jälkeen	1,8 mg/kg, korkeintaan 16 sykliä 8 600 € /sykli	Toisen vaiheen yksihaarainen tutkimus: Vasteita 75 %, täydellisiä 34 % 5 v elossaolo 41 % 5 v tauditon elossaolo 22 %	15
HL, ylläpito ASCT jälkeen (suuri uusiutumiseriski)		vs lume: Mediaani etenemättömyysaika 43 vs 24 kk	16
HL, 1. linja, levinneisyysaste III-IV, +AVD	1,2 mg/kg kahden viikon välein+ AVD, kuuden syklin ajan 12 032 € /28 vrk	vs ABVD: 6 v elossaolo 94 % vs 89 % 6 v etenemättömiä 82 vs 75 %	18
Ihon T-solulymfooma CD30+	1,8 mg/kg kolmen viikon välein, korkeintaan 16 sykliä 8 600 € / sykli	vs standardihoito: Mediaani etenemättömyysaika 16,7 vs 3,5 kk > 4 kk:n vaste 56 vs 13 % Vasteen kesto 15,1 vs 18,3 kk	19
Perifeerinen T-solulymfooma CD30+	1,8 mg/kg kolmen viikon välein, CHP standardiannoksella 6–8 sykliä 8 700 € /sykli	vs CHOP: Mediaani etenemättömyysaika 48 vs 21 kk 3 v etenemättöminä 57 vs 44 % Täydellisiä vasteita 68 vs 56 %	22

Lyhenteet: A(B)VD = doksorubisiini-(bleomysiini-)vinblastiini-dakarbatsiini-solunsalpaajyhdistelmä; ASCT=autologinen kantasolusiirto; CH(O)P = syklofosamidi-dokso-rubisiini- (vinkristiini)-prednisoloni-solunsalpaajyhdistelmä; DLBCL = diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma; FL = follikulaarinen lymfooma; HL = Hodgkinin lymfooma; R = rituksimabi.

*Hintatiedot haettu 15.8.2024

luuydinsiirtoon. Vuoden hoidon jälkeen 9 % pysyi täydellisessä vasteessa ilman lisähoitoja. Tyyppihaitta on perifeerinen neuropatia, joka lieentyy tai poistuu hoitojen jälkeen 88 %:lla hoitoa saaneista (15).

Suuren uusiutumiskisriskin HL:ssä autologisen kantasolusiirron jälkeen BV:ta voidaan käyttää vuoden ajan ylläpitohoitona. Kotimaisen hoitosuosituksen mukaan tätä voidaan harkita, kun potilaalla on vähintään kaksi riskitekijää tai jos jatkohoitovaihtoehdot intensiivihoidon jälkeen ovat rajalliset (16). Riskitekijöitä ovat alle vuoden sisään ilmennyt tai yleisoireinen uusiutuma, refraktaarinen tai ekstranodaalitauti sekä osittainen tai stabiili vaste relapsissa. Hoidolla etenemätön elossaolo parani mutta kokonaiselossaoloaika ei (TAULUKKO 2) (17).

Ensimmäisessä linjassa BV voidaan yhdistää AVD-hoittoon (adriamysiini, vinblastiini, daktarbatsiini) suuren riskin potilailla, etenkin jos bleomysiini ei sovellu käytettäväksi tai potilas ei huonossa vasteessa sovi intensiivisempään hoitoon (16). Kolmannen vaiheen tutkimuksessa levinnyttä HL:ää sairastavia hoidettiin kuudella syklillä joko A+AVD-yhdistelmää tai standardihoito ABVD:tä. Elossaoloaika ja etenemätön elossaoloaika olivat paremmat kuin standardihoidossa (TAULUKKO 1). Kuumeista neutropeniaa esiintyi enemmän, ja hoito tarvitseekin valkosolukasvutekijätuen. Myös perifeeristä neuropatiaa esiintyi selkeästi enemmän (19 % vs 9 %), mutta tämä joko häipyi kokonaan tai valtaosin seuranta-ajan puitteissa. Sekundäärisyöpiä esiintyi vähemmän kuin standardihoidetuilla (3,5 % vs 4,9 %) (18).

T-solulymfoomat. Myös ihon T-solulymfoomat (mycosis fungoides ja primaarinen anaplastinen suurisolulymfooma) ovat usein CD30-positiivisia, joskin ilmentymä voi vaihdella ihon eri kohdissa ja eri ajankohtina. BV:tä on tutkittu kolmannen vaiheen tutkimuksessa iholymfooman uusiutuman hoidossa verrattuna lääkärin valintaan (oraalinen metotreksaatti tai beksaroteeni). BV:llä hoidetuilla vasteet olivat selvästi yleisempiä ja etenemättömän ajan mediaani pidempi (TAULUKKO 2) (19). Sittenmin teho on todistettu myös CD30-negatiivisissa iholymfoomissa, Sezaryn oireyhtymässä sekä lymfomatoidissa papuloosissa (20).

Perifeerisessä T-solulymfoomassa BV yhdistettiin CHP-hoittoon, ja sitä verrattiin 6–8 sykliin CHOP-hoittoa, joka ei ole standardihoito suomalaisen hoitosuosituksen mukaan. Yleensä mukana on myös etoposidi, mikäli se on katsottu mahdolliseksi liittää CHOP-hoittoon mukaan esimerkiksi iän ja muiden sairauksien perusteella (21). Elossaoloajan mediaani ja täydellisten vasteiden määrä parantuivat (TAULUKKO 2) (22). Koska verrokina oli normaalihoitokäytäntöä kevyempi hoito, tämä tutkimustulos ei ole toistaiseksi muuttanut hoitosuosituksia.

Uroteelisyövät

Uroteelisyöpien kolmannen linjan hoitona sisplatiinipitoisen sekä immuno-onkologisen hoidon jälkeen käytettynä enfortumabi-vedotiinia (EV) tutkittiin solunsalpaajahoitoon (dosetakseli, paklitakseli tai vinfluniini hoitavan lääkärin valinnan mukaisesti) verrattuna hyväkuntoisilla potilailla kolmannen vaiheen tutkimuksessa. Lääke on nektiini-4-vasta-aine, johon on konjugoitu MMAE. Hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen asti. Hyöty oli parempi kuin solunsalpaajilla (TAULUKKO 3). Kaikkien sekä vakavien haittojen määrä ryhmissä oli sama. Tyyppillisiä EV:n vakavia haittoja ovat ihottuma, väsymys ja neutropenia, lisäksi lievempänä esiintyy sensorista neuropatiaa sekä hyperglykemiaa, erityisesti ylipainoisilla (painoindeksi yli 30 kg/m²) (23). Kansallinen hoitosuositus suosittelee EV:n käyttöä kolmannen linjan hoitona hyväkuntoisille potilaille, kunhan glomerulusten suodatusnopeus (GFR) on yli 15 ml/min/1,73 m² (24). Viidennes rakkosyövistä sisältää levyepiteelisyövän histologiaa piirteitä, jolloin takautuvassa analyysissä EV:n teho todettiin huonommaksi kuin puhtaassa uroteelisyövässä pienempien nektiini-4-tasojen takia. Etenemätön aika oli vain 3,4 kuukautta (vs uroteelihistologiassa 15,8 kuukautta). Vasteita saatiin 17 %:lle (vs 70 %) (25).

EV:tä on tutkittu kolmannen vaiheen tutkimuksessa pembrolitsumabin kanssa ensilinjassa hyväkuntoisilla potilailla verrattuna solunsalpaajayhdistelmään. Hoito hyödytti enemmän kuin myöhemmässä linjassa ja myös solunsal-

TAULUKKO 3. Tutkimustulokset ja annostelu uroteelisyövän hoidossa käytetyille ja käyttöön mahdollisesti lähiaikoina tuleville immunokonjugaateille. Hoitosyklin lääkekustannusten hinta* on laskettu 80 kg painavalle potilaalle huomioiden ampullikoko kustakin lääkkeestä. Valmisteet suonensisäisiä, annos ja hinta sykliä eli 21 vrk kohden.

Lääke	Käyttöaihe	Annos	Tulokset	Viite
EV	Levinnyt, 3. linja, sisplatiinin ja immuno-onkologisen hoidon jälkeen	1,25 mg/kg viikoittain x 3, sykli 28 vrk 11 100 € / 28 vrk	Kolmannen vaiheen tutkimus vs LVS: Etenemätön elossaolo 5,6 vs 3,7 kk Elossaolo 12,9 vs 9,0 kk Tautikontrolli 72 vs 53 % Vasteita 41 vs 18 % Täydellisiä vasteita 4,9 vs 2,7 % Vasteen kesto 7,4 vs 8,1 kk	23
	Levinnyt, 1. linja, +pembrolitsumabi	1,25 mg/kg päivät 1 ja 8, pembrolitsumabi 200 mg pv 1 14 500 € /sykli	Vaiheen 1b/2 yksihaarainen tutkimus (sisplatiinihoito ei mahdollinen): Vasteita 73 %, täydellisiä vasteita 16 %, tautikontrolli 93 % Vasteen kesto 25,6 kk Mediaani elossaolo 26,1 kk	26
SG	Levinnyt, 3.linja	10 mg/kg päivinä 1 ja 8 3 750 €/sykli	Toisen vaiheen yksihaarainen tutkimus: Vasteita 27 % (täydellisiä 5,4 %), tautikontrolli 77 % Vasteita 27 % (täydellisiä 5,4 %), tautikontrolli 77 %, vasteen kesto 7,2 kk Mediaani etenemättömyysaika 5,4 kk, mediaani elossaolo 10,9 kk	27
	Levinnyt, 2. linja + pembrolitsumabi	10 mg/kg päivinä 1 ja 8, Pembrolitsumabi 200 mg pv 1 10 800 €/sykli	Toisen vaiheen yksihaarainen tutkimus: Vasteita 41 %, täydellisiä 20 %, tautikontrolli 46 % Vasteen kesto 11,1 kk Mediaani etenemättömyysaika 5,3 kk Mediaani elossaolo 12,7 kk	28

Lyhenteet: EV = Enfortumabivedotiini; SG = Sasitutumabigovitekaani; LVS=lääkärin valitsema solunsalpaaja.

*Hintatiedot haettu 15.8.2024.

paajiin verrattuna (**TAULUKKO 3**) (26), kuten vastaavasti on jo tapahtunut rintasyövän osalta. Euroopan lääkevirasto on myöntänyt myyntiluvan yhdistelmälle heinäkuussa 2024.

Koska Trop-2 ilmenee useimmissa epiteelisoluisissa, myös SG:tä on tutkittu uroteelisyövässä vaiheen kaksi tutkimuksissa kolmannessa linjassa. Vasteita tuli vähemmän kuin EV:lle, mutta tautikontrollin saavutti kolme neljästä (**TAULUKKO 3**) (27). SG yhdistettynä pembrolitsumabiin toisen linjan hoidossa sisplatiinin jälkeen tuotti vasteita enemmän kuin myöhemässä linjassa yksin annettuna (**TAULUKKO 3**) (28). SG ei ole vielä hyväksytty uroteelisyövän hoitoon Euroopassa.

Tutkimusvaiheessa olevat immunokonjugaatit ja niiden uudet kohteet

Immunokonjugaatteja tutkitaan useissa kymmenissä tutkimuksissa jo pelkästään näissä kol-

messä käyttöaiheessa, useimmat ovat kuitenkin vasta vaiheen 1–2 tutkimuksia (29). Menossa olevat kolmannen vaiheen tutkimukset on lueteltu **INTERNETOHEISAINESTOSSA**. Paitsi solunsalpaajia, vasta-aineisiin voidaan yhdistää myös muita konjugaatteja, kuten enterotoksiinia, interleukiini 12:ta tai bisyklisiä peptidiä (29). Bisyklinen peptidi ei tarvitse syöpäsoluun sisään pääsyä vapauttaakseen toksiinin. Lisäksi etuna on pienen koon vuoksi nopea kasvaimen pääsy ja elimistön vähäinen kasvaimen ulkopuolinen altistuminen toksiinille (30). Seuraavan polven immunokonjugaatit, kuten ETx-22 (nektiini-4-vasta-aine yhdistettynä topoisomeraasi-I:n estäjä eksatekaaniin), kiinnittyvät tehokkaasti kasvaimen antigeneihin mutta vain vähän ihon vastaavaan, jolloin ihohaitat vähentyvät EV:hen verrattuna (30). HER2 yllimentyy myös rakkosyövässä, ja siihen kohdistuvia lääkkeitä tutkitaan myös tässä käyttöaiheessa.

Uuden lääkeryhmän muodostavat immu-
nostimuloivat vasta-ainekonjugaatit (ISAC,
immune-stimulating antibody conjugate), ku-
ten BDC-1001. Ne laukaisevat paikallisesti
puolustusjärjestelmän ja aiheuttavat pitkäkes-
toisen kasvaimeen kohdistuvan puolustusvas-
teen (32).

Immunokonjugaattien käyttö ja kustannukset Suomessa

Suomessa terveydenhuoltolaki määrää, ettei
pelkän hinnan tai inkrementaalisen kustannus-
vaikuttavuussuhteen (ICER) perusteella voida
kieltää hoidon kuulumista palveluvalikoimaan
(33). Kielto vaatii aina myös, että hoidon vai-
kuttavuus on vähäinen tai hoidosta aiheutuu
potilaalle riski. Suomessa ei ole määritelty tark-
kaa maksuhaluuden ylärajaa, jonka perus-
teella uusi lääkeaine hylättäisiin automaattisesti
käytöstä. Englannin ja Walesin arviointiviran-
omainen NICE on linjannut, että jos ICER on
20 000–30 000 punttaa/laatupainotettu elinvuo-
si (QALY), lääkehoitoa pidetään kustannus-
vaikuttavana. Erittäin harvinaisten sairauksien
lääkehoitojen raja-arvona on käytetty 100 000
puntaa/QALY. Kalliimpi hinta ei automaatti-
sesti kuitenkaan johda hylkäykseen (34,35).

Palveluvalikoimaneuvosto (Palko) on an-
tanut toistaiseksi suosituksen seitsemästä im-
munokonjugaattihoidosta (36). Näistä kolme
suositusta on myönteistä, eli valmisteet kuulu-
vat palveluvalikoimaan: uroteelisyövän hoidos-
sa EV sekä rintasyövän hoidossa SG ja T-Dxd.
Kaikissa edellytetään merkittävää alennusta jul-
kisesta tukkuhinnasta.

DLBCL:n hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä ei
ole hyväksytty palveluvalikoimaan tutkimus-
näyttöön liittyvän merkittävän epävarmuuden
tai näytön vaatimattomuuden takia yhdistet-
tynä korkeisiin kustannuksiin. Siitä huolimatta
lääkettä voidaan käyttää, sillä Palkon suosituk-
set eivät ole ehdottomia. Fimean tukkumyyn-
tirekisterin mukaan PV:tä onkin myyty pieniä
määriä (37). Lonkastuksimabi-tesiriiniä ei ole
tuotu Suomen markkinoille.

EV-hoidosta on tehty hoidollisen ja talou-
dellisen arvon arviointi. Myyntiluvan haltijan
kustannusvaikuttavuusmallin perusteella EV:n

Ydinasiat

- ▶ Immunokonjugaatissa on yhdistetty vas-
ta-aine sekä toksiini, joka voi olla esimer-
kiksi säteilevä aine tai solunsalpaaja.
- ▶ Tyypillisimmät käyttöaiheet hoidolle ovat
rintasyöpä, lymfooma ja uroteelisyöpä.
- ▶ Kun lääkkeen teho on todistettu hoidon
myöhemmässä vaiheessa, se siirretään
usein aikaisempaan hoitovaiheeseen.
- ▶ Mitä aikaisemmassa vaiheessa hoitoa im-
munokonjugaatteja käytetään, sitä suu-
rempi potilasjoukko niitä todennäköisesti
saa ja kustannukset ovat suurempia.

ICER vinfluniiniin verrattuna on 115 000 eu-
roa/QALY. EV:llä saavutetaan 0,42 QALYta
enemmän kuin vinfluniinilla, ja potilaskohtai-
set kustannukset ovat 49 000 euroa kalliimmat
(38). EV:n potilasmääräarviointia hankaloittaa
kaksi eri pakkauskokoa.

Rintasyövässä on arvioitu SG ja T-Dxd.
SG:n myyntiluvan haltijan kustannusvaikutta-
vuusmallilla laskettu ICER solunsalpaajahoitoi-
hin verrattuna on noin 145 000 euroa/QALY.
Hoidolla saavutettaisiin 0,5 QALYta enemmän,
ja potilaskohtaiset kustannukset ovat noin
70 000 euroa kalliimmat (39). T-Dxd:n ICER
vertailuhoitoihin verrattuna on noin 75 000
euroa/QALY. Kolmeen muuhun hoitovaihto-
ehtoon verrattuna T-Dxd:lla saavutetaan noin
kaksi QALYta enemmän, ja kustannukset ovat
noin 145 000 euroa kalliimmat (40). Fimean
tukkumyyn-tirekisterin perusteella molempien
valmisteiden myynti on lisääntynyt tasaisesti
niiden käyttöön otosta lähtien, ja vuosittaises-
ta kokonaisu-myynnistä arvioiden tällä hetkellä
SG:lla hoidetaan kuukausittain noin 20–25 ja
T-Dxd:lla kaikissa käyttöaiheissansa noin 50–
80 potilasta (37).

Lopuksi

Tyypillisesti myöhemmissä syövän hoitolin-
joissa tutkitut ja tehokkaiksi todetut lääkkeet
siirtyvät kohti aikaisempaa vaihetta. Tällöin
myös niiden potentiaalinen saajajoukko kasvaa

ja hoitojaksot pitenevät, kun potilaiden kuntoisuus on todennäköisemmin parempi kuin useiden hoitolinjojen ja syövän etenemisvaiheiden jälkeen. Vastaavasti myös budjettivaikutus kasvaa. Hoidoista on kuitenkin osoitettu hyöty verrattuna standardihoitoon tai jos sellaista ei

ole, seurantaan. Näin ollen yhteiskunnan kestokyvyn raja esimerkiksi QALYn hinnassa on poliittinen päätös. Toistaiseksi muualtakaan maailmasta ei löydy selkeää hintarajaa, jota yhteiskunta ei enää suostu maksamaan. ■

KAISA SUNELA, syöpätautien dosentti, jaostopäällikkö, yliääkäri
Fimea

ESSI GRÖNHOLM, proviisori, lääketaloustieteilijä
Fimea

MERI UTRIAINEN, LT, syöpätautien erikoisääkäri, hallinnollinen yliääkäri
HUS Operatiivinen tulosalue ja Syöpäkeskus

TEEMAN TOIMITTAJAT

Pauliina Kitti, Annika Pasanen ja Riikka Nevala

KIRJALLISUUTTA

1. Goldenberg DM. Targeting of cancer with radiolabeled antibodies. Prospects for imaging and therapy. Arch Pathol Lab Med 1988;112:580–7.
2. Diéras J, Miles D, Verma S, ym. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatininib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18:732–42.
3. Loibl S, Mano M, Untch M, ym. Phase III study of adjuvant ado-trastuzumab emtansine vs trastuzumab for residual invasive HER2-positive early breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy. 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium, 8.12.2023 San Antonio.
4. Hurvitz SA, Hegg R, Chung W-P, ym. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2023;401:105–17.
5. André F, Park Y, Kim S-B, ym. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2023;401:1773–85.
6. Modi S, Jacot W, Yamashita T, ym. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. NEJM 2022;387:9–20.
7. Bardia A, Hurvitz S, Tolane S, ym. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. NEJM 2021;384:1529–41.
8. Tolane S, Bardia A, Marmé F, ym. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor

- 2-negative metastatic breast cancer / TROPICS-02): a randomized, open label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncology 2023;402:1423–33.
9. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2024. Tampere: Suomen Rintasyöpäryhmä ry 2024. <https://rintasyoparyhma.yhdistysavain.fi/hoitosuositus/>.
10. Caimi PF, Ai WZ, Alderuccio JP, ym. Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: long-term efficacy and safety from the phase 2 LOTIS-2 study. Haematologica 2024;109:1184–93.
11. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, ym. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. NEJM 2022;386:351–63.
12. Leppä S, Kuittinen O, Kuitunen H, ym. Nopeakasvuisten B-solulymfomien hoitosuositus. Helsinki: Suomen Lymfoomaryhmä 2024. <https://onkologiyhdistys.fi/app/uploads/2024/01/Nopeakasvuisten-B-solulymfomien-hoitosuositus-2024.pdf>.
13. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, ym. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2019;38:155–65.
14. Mondello P, Cuzzocrea S, Navarra M, ym. 90 Y-ibritumomab tiuxetan: a nearly forgotten opportunity. Oncotarget 2015;7:7597–609.
15. Chen R, Gopal AK, Smith SE, ym. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood 2015;128:1562–6.
16. Marin K, Kalashnikov I, Leppä S, ym. Hodgkinin lymfooma ja nodulaarinen lymfosyyttivaltainen Hodgkinin lymfooma. Helsinki: Suomen Lymfoomaryhmä 2024. [**SIDONNAISUUDET**](https://onkologiyhdistys.fi/app/uploads/2024/03/Klassisen-ja-ei-klassisen-Hodgkinin-lymfooman-hoitosuosi-</div><div data-bbox=)

Kaisa Sunela: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche, KyowaKirin, Amgen, BMS, MSD, Janssen-Cilag, Merck, Pfizer, Astellas, Ipsen, Incyte, Gilead, Novartis), luottamustoimet (Scandinavian Sarcoma Group, hallituksen jäsen)

Essi Grönholm: Ei sidonnaisuuksia

Meri Utrianen: Apuraha (Roche, Novartis, Astellas, Lilly, Gilead, Boehringer Ingelheim, MSD), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche, Novartis, Astellas, Lilly, Pfizer, Gilead, MSD, Amgen, AstraZeneca, Lääkäriportaali), luottamustoimet (Suomen Rintasyöpäryhmä, sihteeri; Tukija, asiantuntijajäsen)

- tus-2024.pdf.
17. Moskowitz CH, Nadamane A, Masszi T, ym. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2015;385:1853–62.
18. Ansell SM, Radford J, Connors JM, ym. Overall survival with brentuximab vedotin in stage III or IV Hodgkin's lymphoma. NEJM 2022;387:310–20.
19. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, ym. Brentuximab vedotin or physicians choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. Lancet 2017;390:555–66.
20. Latzka J, Assaf C, Bagot M, ym. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – update 2023. Eur J Cancer 2023;195:113343.
21. Kuittinen O, Mannisto S, Lylly-Yrjänäinen T, ym. T-solulymfomien hoitosuositus. Helsinki: Suomen Lymfoomaryhmä 2021. https://onkologiyhdistys.fi/app/uploads/2023/12/tsolul_T_solulymfooma_hoitosuositus_Suomen_Lymfoomar.pdf.
22. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, ym. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (EHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2019;393:229–40.
23. Powles T, Rosenberg J, Sonpavde GP, ym. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. NEJM 2021;384:1125–35.
24. Levinneen uroteelisyyövän lääkehoito. Terveysportti, Lääkärin tietokannat. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2024. www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/hsu00023/search/virtsarakkosisy%C3%B6v%C3%A4n%20suositus.

25. Jindal T, Zhang L, Deshmukh P, ym. Impact of squamous histology on clinical outcomes and molecular profiling in metastatic urothelial carcinoma patients treated with immune checkpoint inhibitors or enfortumab vedotin. *Clin Genitourin Cancer* 2023;21:e394–404.
26. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, ym. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. *NEJM* 2024;390:875–88.
27. Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, ym. TROPHY-U-01: a phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol* 2021;39:2474–85.
28. Grivas P, Pouessel D, Park CH, ym. Sacituzumab govitecan in combination with pembrolizumab for patients with metastatic urothelial cancer that progressed after platinum-based chemotherapy: TROPHY-U-01 Cohort 3. *J Clin Oncol* 2024;42:1415–25.
29. ClinicalTrials. www.clinicaltrials.gov.
30. Rigby M, Bennett G, Chen L, ym. BT8009: a nectin-4 targeting bicycle toxin conjugate for treatment of solid tumors. *Mol Cancer Ther* 2022;21:1747–56.
31. Hatem A, Lhospipe F, Preville X, ym. Preclinical characterization of ETx-22, a next generation antibody drug conjugate (ADC) targeting nectin-4. *Mol Cancer Ther* 2023;22:B128.
32. Li BT, Pegram MD, Lee KW, ym. A phase 1/2 study of a first-in-human immune-stimulating antibody conjugate (ISAC) BDC-1001 in patients with advanced HER2-expressing solid tumors. *J Clin Oncol* 2023;41:2538.
33. Terveydenhuoltolaki [30.12.2010/1326]. www.finlex.fi.
34. Guide to the methods of technology appraisal 2013. Lontoo: National Institute for Health and Care Excellence 2013. www.nice.org.uk/process/pmg9.
35. Interim process and methods of the highly specialised technologies programme updated to reflect 2017 changes. Lontoo: National Institute for Health and Care Excellence 2017. www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-highly-specialised-technologies-guidance/HST-interim-methods-process-guide-may-17.pdf.
36. Valmiit suositukset. Helsinki: Palveluvalikoimaneuvosto 2024. www.palveluvalikoima.fi/valmiit-suositukset.
37. Lääkkeiden tukkumyynnirekisteri. Helsinki: Fimea 2024.
38. Wikman E, Ruotsalainen J. Enfortumabivodotiini edenneen uroteelikarsinooman hoidossa: uusien sairaalalääkkeiden arviointi. Helsinki: Fimea 2022. <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-7299-39-5>.
39. Wikman E, Hyvärinen A. Sasitutumabigovitekaani edenneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa: uusien sairaalalääkkeiden arviointi. Helsinki: Fimea 2022. <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-7299-34-0>.
40. Kotajärvi J, Hyvärinen A, Wikman E, ym. Trastutumabi-deruksteakaani levinneen HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa: uusien sairaalalääkkeiden arviointi. Helsinki: Fimea 2021. <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-7299-24-1>.

Melatonin Orion

Melatonin Orion 3 mg ja 5 mg tabletit

Vaikuttava aine: Melatoniini. **Käyttöaiheet:** aikuisten aikaerorituksen (jet lag) lyhytaikaiseen hoitoon sekä unettomuuden hoitoon 6–17-vuotiaille, joilla on ADHD, kun terveellisistä nukkumisrutiineista ei ole ollut riittävästi apua. **Annostus:** Aikuisten aikaeroritus: 3 mg:n tai 5 mg paikallista aikaa nukkumaan mennessä aikaerolennon jälkeen, enintään 4 vuorokauden ajan. **Unettomuus vähintään 6-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla on ADHD:** voidaan käyttää, kun pienin tehokas annos on 3 mg tai 5 mg. Otetaan 30–60 minuuttia ennen nukkumaanmenoa. Hoitovaikutus arvioitava säännöllisin välein ja harkittava hoidon lopettamista, jos ei kliinisesti merkittävää hoitovaikutusta. **Antotapa:** Tabletin voi murskata ja sekoittaa kylmään veteen juuri ennen annoksen ottamista. Ruokaa ei suositella nautittavaksi 2 tuntiin ennen lääkkeen ottoa eikä kahteen tuntiin sen jälkeen. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys melatoniinille tai valmisteen apuaineille. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet:** Voi aiheuttaa uneliaisuutta. Ei suositella, jos potilaalla on jokin autoimmuunisairaus. Tulee ottaa vähintään 3 tuntia aterian jälkeen, jos henkilöllä on merkittävästi heikentynyt glukoosinsieto tai diabetes. **Maksan vajaatoiminta:** Ei suositella. **Munaisen vajaatoiminta:** Noudatettava varovaisuutta. Ei suositella vaikeaa munaisen vajaatoimintaa sairastaville. Muut varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet ks. valmisteyhteenveto. **Yhteisvaikutukset:** CYP1A2:n estäjät voivat suurentaa plasman melatoniinipitoisuuksia huomattavasti. Samanaikaista käyttöä esim. fluvoksamiinin kanssa on vältettävä. Varovaisuutta on noudatettava esim. siprofloksasiinin, oraalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden tai hormonikorvaushoidon sekä 5- tai 8-metoksiporsaleenin (5- tai 8-MOP), simetidiinin tai kofeiinin kanssa. CYP1A2:n induktorit voivat pienentää plasman melatoniinipitoisuuksia. Melatoniiniansiannon muuttaminen voi olla tarpeen, jos samaan aikaan käytetään seuraavia: karbamatsiini, fenytoiini, rifampisiini, omepratsoli ja tupakointi. Alkoholia ei pidä käyttää yhdessä melatoniinin kanssa, sillä se voi heikentää melatoniinin vaikutusta nukkumiseen. Saattaa heikentää nifedipiinin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Samanaikainen käyttö K-vitamiiniagonistien, kuten varfariinin kanssa, voi johtaa voimistuneeseen anti-koagulaatioon. Saattaa voimistaa bentsodiatsepiinin kaltaisten unilääkkeiden, kuten tsolpideemin, sedatiivisia ominaisuuksia. Tulehduskipulääkkeiden antamista illalla on vältettävä mahdollisuuksien mukaan. Beetasalpaajat voivat vähentää endogeenisen melatoniinin tuotantoa, ja siksi ne on annettava aamulla. **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys:** Ei suositella raskauden aikana, raskautta suunnitteleville tai imettäville. **Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn:** Saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja heikentää tarkkaavaisuutta tunneiksi, joten varovaisuutta noudatettava. **Haittavaikutukset:** Yleiset: Päänsärky, uneliaisuus. **Pakkaukset ja hinnat** (vmh sis. alv) **15.10.2024:** 3 mg 30 tabl 7,06 €, 50 tabl 9,71 €, 60 tabl. 11,43 € ja 100 tabl 15,28 € sekä 5 mg 30 tabl. 8,31 €, 50 tabl. 10,16 €, 60 tabl. 11,91 € ja 100 tabl. 16,76 €. **Korvattavuus:** Ei korvattavuutta. **Lisätiedot:** Valmisteyhteenveto.

POWERED BY **V** REMISSION

1L
KLL

VENCLYXTO
+ obinutsumabi

~1
vuoden hoito

2L+
KLL

VENCLYXTO
+ rituksimabi

2
vuoden hoito

non-
fit **1L**
AML

VENCLYXTO
+ atsasitidiini

AML
Nopea remissio.
Pidempi elossaoloaika.^{1,2}

Jatkuva
hoito

KLL = krooninen lymfaattinen leukemia

AML = akuutti myeloinen leukemia

1. VENCLYXTO valmisteyhteenveto

2. DiNardo CD et al. N Engl J Med 2020; 383(7): 617–29

Katso tarkemmat tiedot sivulta 1822.

Heikki Kuusanmäki, Juha Ranti ja Mika Kontro

Ohjelmoituneen solukuoleman muokkaajat leukemioissa

Yksi syövän ominaispiirre on syöpäsolun kyky välttää ohjelmoitunut solukuolema eli apoptoosi. B-solulymfooma 2 -proteiini (BCL-2) on keskeinen tekijä apoptoosin säätelyssä sekä sen estämisessä, ja se on usein yli-ilmentynyt monissa hematologisissa taudeissa. Venetoklaksi on ensimmäinen BCL-2:n estäjä, joka on hyväksytty kliiniseen käyttöön. Lääke on jo laajalti käytössä kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) sekä akuutin myelooisen leukemian (AML) hoidossa. Venetoklaksin pitkäaikainen käyttö yksittäisenä lääkkeenä johtaa kuitenkin resistenssiin, minkä vuoksi yhdistelmähoitot ovat laajan tutkimuksen kohteena.

Apoptoosi eli ohjelmoitunut solukuolema on keskeinen biologinen prosessi, joka säätelee normaalien solujen uusiutumista sekä yksilönkehitystä (1). Apoptoosin häiriintyminen voi johtaa solujen hallitsemattomaan kasvuun ja syövän kehittymiseen (2). Viime vuosikymmenten aikana tehty tutkimus apoptoosin säätelymekanismeista on mahdollistanut täsmällisesti apoptoosia sääteleviin proteiineihin kohdennettujen hoitojen kehittämisen. Erityisesti BCL-2-proteiiniperhe on ollut tutkimuksen keskiössä (3).

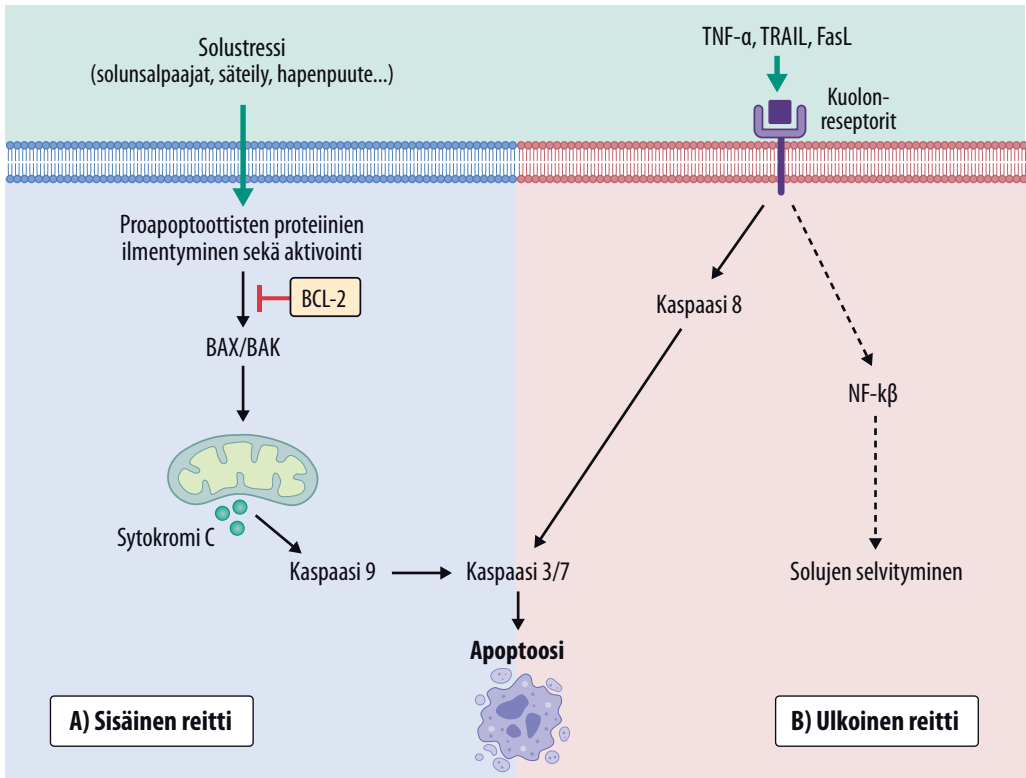
BCL-2:n estäjä venetoklaksi on ensimmäinen kliinisesti hyväksytty kohdennettu hoito, joka hiljentää suoraan apoptoosia sääteleviä proteiineja. Venetoklaksi on vakiinnuttanut asemansa osana standardihoitoa KLL:ssä ja AML:ssä. Tällä hetkellä keskeistä on ymmärtää, ketkä hyötyvät hoidosta eniten ja minkä lääkkeiden kanssa venetoklaksi toimii tehokkaimmin. Venetoklaksin lisäksi muitakin apoptoosin kohdemolekyyleihin vaikuttavia lääkkeitä tutkitaan aktiivisesti sekä leukemioissa että kiinteissä kasvaimissa (4). Tulevaisuudessa nämä lääkkeet saattavat muodostua keskeiseksi osaksi syövän hoitoa.

Apoptoosin säätely

Solun kohdattua stressitekijän se voi tuhoutua joko nekroosin tai apoptoosin välityksellä. Toisin kuin nekroosi, joka on akuutista soluvauriosta johtuva traumaattinen solukuolema, apoptoosi on geneettisesti tarkkaan säädelty prosessi (5). Apoptoosin voi laukaista kaksi eri reittiä, jotka ovat ulkoinen eli kuolonreseptorireitti ja sisäinen eli mitokondriaalinen reitti (**KUVA 1**).

Ulkoinen apoptoosireitti aktivoituu tuumorinekroositekijä (TNF) -perheen välityksellä, kun reseptoriligandit (TNF- α , TRAIL, FasL) sitoutuvat kohdesolun pintareseptoreihin. Vastavasti solun sisäinen apoptoosireitti aktivoituu, kun solulta puuttuu kasvutekijöitä, solu altistuu säteilylle, hapenpuutteelle tai virusinfektioille. Sisäinen reitti voi myös aktivoitua solunsalpaajahoidoista johtuvan solustressin, kuten DNA-vaurioiden seurauksena. Apoptoosin toimintahäiriöt ovat syöpien synnyn kannalta merkittävä tekijä ja yleinen syy lääkeresistenssiin.

BCL-2-proteiiniperheen jäsenten välinen tasapaino on sisäisen apoptoosireitin avainsäätelijä (**KUVA 2**) (5). BCL-2 proteiinit voidaan jakaa kolmeen ryhmään. BCL-2, BCL-XL ja



KUVA 1. Apoptoosi. A. Solun sisäinen apoptoosireitti aktivoituu solustressin seurauksena. B. Ulkoinen apoptoosireitti aktivoituu tuumorinekroositekijäperheen välityksellä, kun reseptoriligandit (TNF- α , TRAIL, FasL) sitoutuvat kohdesolun pintareseptoreihin. Sekä ulkoisen että sisäisen apoptoosireitin aktivaatio johtaa kaspasikasadin aktivoitumiseen ja lopulta solun kuolemaan.

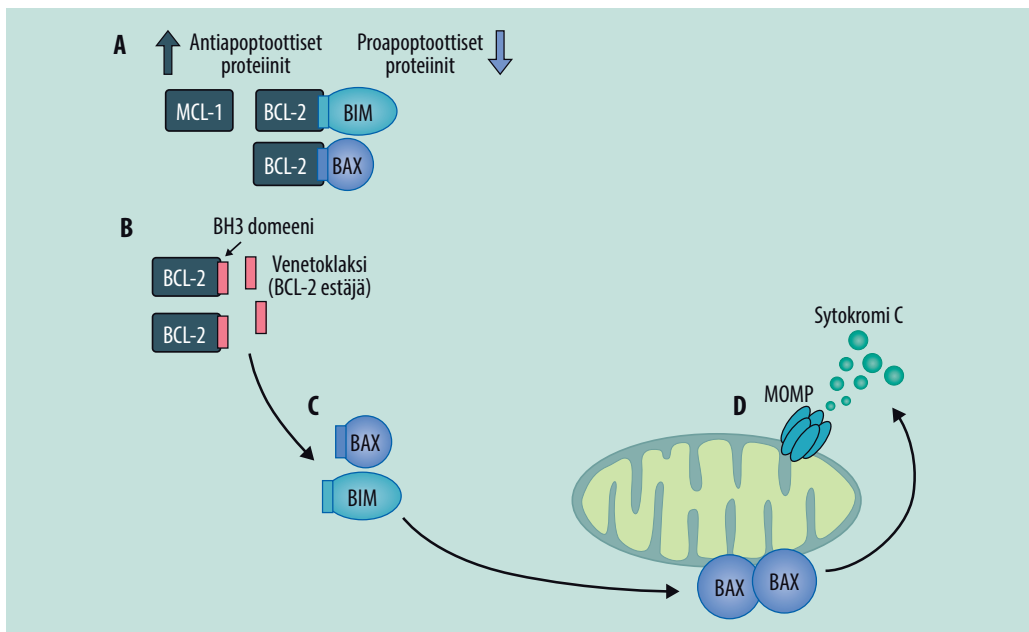
MCL-1 ovat anti-apoptoottisia proteiineja, eli ne edistävät solujen selviytymistä. BH3-selektiiviset (BCL-2- homologia 3-alue) proteiinit (BIM, BID, BAD ja PUMA) toimivat apoptoosin herkistäjinä, ja kolmantena ryhmänä BAK ja BAX ovat solukuoleman välittäjiä. Anti-apoptoottiset proteiinit sitoutuvat BH3-selektiivisiin proteiineihin ja estävät niitä käynnistämästä apoptoosia. Tämä johtaa proapoptoottisten proteiinien (BAX ja BAK) tavanomaisen toiminnan estymiseen, jossa BAX ja BAK puhkovat mitokondrion ulkokalvoon aukkoja johtaen sytokromi c:n vapautumiseen ja edelleen apoptoosiin.

BCL-2-proteiinin rooli leukemiassa

BCL2-geeni koodaa proteiinia, joka auttaa soluja säilymään elossa (6). Se tunnistettiin ensimmäisen kerran noin 40 vuotta sitten follikulaarisesta lymfoomasta, johon liittyi kromosomi-

translokaatio t(14;18) (7,8). Geenin tunnistaminen herätti kiinnostuksen BCL-2-proteiinin estoon mahdollisuutena tuhota syöpäsoluja. Mielenkiinnon kohteina olivat hematologiset ja lymfoproliferatiiviset taudit, joissa BCL2 on usein yli-ilmentynyt (9).

Erityisesti KLL-solujen on todettu ilmentävän poikkeavan runsaasti BCL-2-proteiinia. Toisin kuin useissa lymfoproliferatiivisissa syöväissä, KLL-solujen poikkeava BCL-2-ilmentymä ei selity kromosomitranslokaatioilla tai kopiokumuuksilla, vaan sen on osoitettu liittyvän BCL2-geenin promoottorialueen hypometylaatioon ja tautisolujen mikroympäristön BCL-2-ilmentymistä stimuloiviin vaikutuksiin (10). KLL:n patogeneesille on olennaista klonaalisten B-lymfosyyttien heikentynyt herkkyys apoptoosille, mikä yhdessä verkkaisesti jakaantuvan tautisolukon kanssa johtaa taudin hitaaseen etenemiseen. BCL-2:n estäjät tarjoavat mahdollisuuden vaikuttaa tähän KLL:n ke-



KUVA 2. BCL-2-estäjien toimintatapa. A. Leukemiasoluissa anti-apoptoottiset proteiinit, kuten BCL-2 ovat usein yli-ilmentyneet. Ne kiinnittyvät proapoptoottisiin proteiineihin, jolloin apoptoosi ei käynnisty solustressistä huolimatta B. BCL-2:n estäjä venetoklaksi on ns. BH3-mimeetti, joka johtaa proapoptoottisten proteiinien irtoamiseen antiapoptoottisista vastinproteiineistaan. C. Vapautuneet BAX ja BAK puhkovat reikiä mitokondrion ulkokalvoon. D. Tämä johtaa sytokromi c:n vapautumiseen, kaspasien aktivaatioon ja lopulta apoptoosiin.

Lyhenteet: MCL-1: Myelooisen solun leukemiaproteiini1; BCL-2: B-solulymfoma 2 -proteiini; BAX: BCL-2:een assioituvu proteiini; BIM: BCL-2 interaktion välittäjä solukuolemassa; BAK: BCL-2-antagonisti; MOMP: mitokondrion ulkokuoren läpäisevyys

hityksen kannalta olennaiseen selviytymismekanismiin ja siten taudinkulkuun.

Myelooisten syöpien osalta BCL-2:n estosta kiinnostuttiin myöhemmin. Myelooisten solujen BCL-2-tasot ovat myös huomattavasti pienemmät kuin lymfaattisten solujen. Prekliinissä tutkimuksissa kuitenkin havaittiin, että BCL-2:n estäjät tappavat tehokkaasti myös AML-solulinjoja sekä potilaista eristettyjä leukemiasoluja (11,12). On myös osoitettu, että suuremmat BCL-2-tasot ovat leukeemisten AML-kantasolujen erityispiirre, kun taas terveessä hematopoiesissa kantasolujen selviytyminen riippuu pääasiassa MCL-1-proteiinista (13). Tästä syystä on oletettu, että BCL-2:n estäjien vaste saattaisi kohdistua selektiivisesti AML-soluihin.

BCL-2-perheen estäjien kehitys

Pienimolekyyliset BH3-urteeseen sitoutuvat lääkkeet (BH3-mimeetit) vapauttavat proapop-

toottiset proteiinit antiapoptoottisista vastinproteiineistaan ja mahdollistavat apoptoosin aloituksen (KUVA 2). Ensimmäiset tutkimukselliset BH3-mimeetit sitoutuivat useisiin antiapoptoottisiin proteiineihin, muun muassa BCL-2-, BCL-XL- ja MCL-1-proteiineihin (14). Lymfaattisten syöpien kliinisissä tutkimuksissa BCL-XL:n esto navitoklaksilla (ABT-263) johti vakavaan, annosriippuvaiseen trombosytopeniaan (15). Tämä lopulta hidasti navitoklaksin etenemistä kliiniseen käyttöön, vaikka lupaavia vasteita saavutettiin. Tämä johti toisen sukupolven BH3-mimeetin, venetoklaksin, kehittämiseen. Navitoklaksiin verrattuna venetoklaksilla on viisinkertainen sitoutumisaffiniteetti BCL-2-proteiiniin, eikä se sitoudu käytännössä lainkaan BCL-XL-proteiiniin, jolloin sen vaikutus verihitaleiden muodostumiseen on vähäinen (16).

Myös MCL-1- selektiivisiä lääkkeitä on kehitetty (17,18). MCL-1:n estäjien kliinistä käyttöönnottoa ovat rajoittaneet pääasiassa sydä-

meen kohdistuvat haitat. Uudet strategiat, kuten vasta-ainelääkekonjugaatit ja kohdeproteiinin hajottamiseen tähtäävät kimeerimolekyylit (PROTAC) pyrkivät kohdentamaan lääkkeen vaikutukset tarkemmin syöpäsoluihin ja vähentämään systeemisiä haittavaikutuksia (19).

BCL-2:n estäjät lymfaattisissa syövässä

Venetoklaksin tehokkuutta ja siedettävyyttä tutkittiin aluksi lymfaattisissa taudeissa. Hoito pelkällä venetoklaksilla osoittautui erittäin tehokkaaksi jo varhaisen vaiheen tutkimuksissa (20). Hoito oli hyvin siedettyä, ja hoitovasteita todettiin noin 80 %:lla potilaista. Verrattuna tavanomaiseen vasta-aineen ja solunsalpaajahoidon yhdistelmähoitoon, saavutettiin venetoklaksilla poikkeuksellisen syviä vasteita myös suuren riskin fludarabiinirefraktaareilla potilailla ja potilailla, joilla todettiin *TP53*-geenin puutokseen johtava 17p-deleetio.

Jatkuvalla venetoklaksin yksilääkehoidolla on eri tutkimuksissa saavutettu noin 30 kuukauden etenemätön aika (21). Pitkäkestoinen hoito johtaa lopulta venetoklaksiresistenssiin. Hoitotulosten parantamiseksi ja resistenssi-ongelman välttämiseksi luonnollinen askel oli tutkia venetoklaksia osana yhdistelmähoitoa. MURANO-tutkimuksessa 389 KLL-potilasta satunnaistettiin saamaan kahden vuoden määrääkaisen rituksimabin (CD20 vasta-aine) ja venetoklaksin yhdistelmähoiton (VenR) tai tavanomaista rituksimabin ja solunsalpaaja bendamustiinin yhdistelmähoitoa (BR) (22). Mediaaniaika taudin etenemiseen oli VenR-ryhmässä merkitsevästi verrokkihaaraa pidempi (55 kk vs 17 kk) ja myös tilastollisesti merkitsevä elossaolohyöty todettiin seitsemän vuoden kuluttua (70 % vs 51 %) (23). VenR-haarassa hoidon tuloksia huononsi todettu *TP53*-geenin poikkeavuus, mutatoitumaton immunoglobuliinin raskasketju ja jäännöstautipositivisuus hoidon päättyessä. Haittavaikutusprofiili oli odotettu. Tyypillisimmät vakavat haittavaikutukset venetoklaksiryhmässä olivat neutropenia (58 %) ja infektiot (18 %). Koska tuumorilyysin ehkäisy on jo osa KLL:n hoitoa, tutkimuksessa todettiin tuumorilyysiä vain

3 %:lla tutkittavista. MURANO-tutkimuksen tulosten myötä immunokemoterapian käyttö uusineen KLL:n hoidossa on vähentynyt merkittävästi.

CLL14-tutkimus puolestaan osoitti venetoklaksipohjaisen hoidon tehon KLL-potilaiden ensilinjan hoitona (24). Tutkimuksessa venetoklaksin ja obinututumabin (CD20 vasta-aine) yhdistelmää (VenG) verrattiin satunnaistetussa asetelmassa klorambusiilin ja obinututumabin yhdistelmään (G-klo) 432 potilaalla, joiden ikä tai yleiskunto eivät sallineet raskaampaa immunokemoterapiaa. Vuoden määrääkaisella VenG-hoidolla jopa 76 %:lla potilaista saavutettiin jäännöstautinegatiivisuus. Syvä hoitovaste johti VenG-hoidettujen potilaiden merkitsevästi pidempään taudittomaan elinaikaan – viiden vuoden kuluttua tauti ei ollut edennyt 63 %:lla potilaista, kun vastaava osuus verrokkihaarassa oli 27 % (25). Elosaolohyötyä ei kuitenkaan ole vielä pystytty VenG-yhdistelmällä osoittamaan. Tyypillisimmät VenG-hoidon haittavaikutukset liittyivät luuydinlamaan, kuten VenR-yhdistelmälläkin. Venetoklaksi on Suomessa erityiskorvattu KLL-potilaiden hoidossa sekä osana VenR- että VenG-yhdistelmää.

BCL-2:n estäjät myelooisissa syövässä

Aikuisten AML:n hoito on kehittynyt hitaasti. Ennuste on huono etenkin iäkkäillä ja monisairailta potilailla, joille intensiivinen solunsalpaajahoido ei sovi. Hoitovaihtoehdot ovat rajalliset myös uusiutuneessa tai aiempiin hoitoihin reagoimattomassa leukemiassa. Venetoklaksia tutkiittin aluksi monoterapiana vaikeahoitoisilla potilailla, joiden tauti oli uusiutunut tai jotka eivät vastanneet aiempaan hoitoon. Tutkimukseen osallistuneesta 32:sta potilaasta kuusi saavutti lyhytaikaisen keskimäärin 2,5 kuukauden vasteen (26).

Venetoklaksin tehoa on sittemmin tutkittu yhdessä hypometyloivan lääkeaineen atsatiidiinin sekä tavanomaisen solunsalpaajahoidon kanssa. Viale-A-tutkimuksessa todettiin, että solunsalpaajahoidoon soveltumattomilla potilailla venetoklaksin ja atsatiidiinin yhdis-

telmällä täydellisiä hoitovasteita saavutettiin 66 %:lla potilaista, kun pelkällä atsasitidiinilla vasteita saavutettiin 28 %:lla potilaista (27). Elinajan mediaani piteni 9,6 kuukaudesta 14,7 kuukauteen. Suomen AML-ryhmän VenEx-tutkimuksessa 77 % vastadiagnosoitua tautia sairastavista potilasta saavutti hyvän vasteen venetoklaksin ja atsasitidiinin yhdistelmällä, ja elossaolon mediaani oli 21 kuukautta. VenEx- ja Viale-A-tutkimuksessa sekä näitä edeltäneissä varhaisemman vaiheen tutkimuksissa osoitettiin, että hoidosta hyötyvät eritoten potilaat, joiden tautisolukossa on *NPM1*- tai *IDH2*-mutaatio (27,28). Puolestaan niistä potilaista, joilla todettiin *TP53*-mutaatio sekä kompleksi karyotyyppi, vain harvat hyötyivät hoidosta. Venetoklaksi on erityiskorvattava yhdessä hypometyloivan lääkkeen kanssa niiden AML-potilaiden hoidossa, joille tavanomaiset solunsalpaajahoidot eivät sovellu.

Venetoklaksin ja atsasitidiinin yhdistelmähoidon tyyppillisin haittavaikutus ovat pitkityneet matalasoluvaiheet, jotka voivat rajoittaa hoidon jatkoa. Neutropeenisia infektioita ilmaantuu tyyppillisimmin ennen remission saavuttamista, ja noin 40 % potilaista joutuu sairaalahoitoon kuumeisen, hoitoon liittyvän infektion vuoksi (27). Sairaalahoitoa vaativien infektioiden esiintyvyys on kuitenkin merkittävästi tavanomaista solunsalpaajahoidoa vähäisempi. Meneillään oleva yhteispohjoismainen etenevä LD-VenEx-tutkimus (NCT05431257) pyrkii selvittämään, voidaanko venetoklaksihoitoa lyhentämällä vähentää hoitoon liittyviä haittoja tehon huonontumatta.

Uusiutunessa AML:ssa venetoklaksin ja hypometyloivan hoidon yhdistelmällä saavutetaan hoitovasteita jopa 40 %:lla potilaista (28,29). Hoitoyhdistelmällä ei ole kuitenkaan virallista käyttöaihetta, ja se on käytettävissä ainoastaan lääketutkimuksissa. Venetoklaksin ja intensiivisen solunsalpaajahoidon yhdistelmällä (FLAG-Ida-Ven) saavutetaan uusiutuneessa taudissa vasteita valtaosalla potilasta, ja jäännöstautinegatiivisia remissioita saavutettiin 69 %:lla potilaista (30). Hoitoyhdistelmä on Suomessa käytössä solunsalpaajahoidoa sietävillä AML-potilailla eritoten siltahoitona allogeeniseen kantasolujensiirtoon.

Ydinasiat

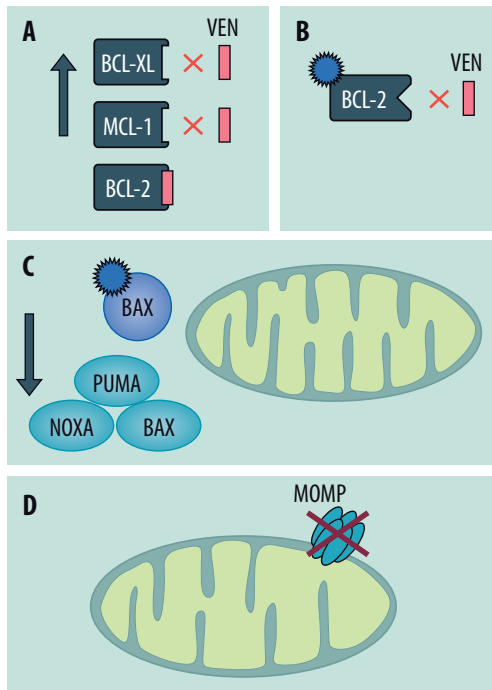
- ▶ BCL-2:n estäjä venetoklaksi on ensimmäinen hyväksytty syöpälääke, jonka vaikutus kohdentuu suoraan apoptoosia estäviin proteiineihin ja mahdollistaa siten syöpäsolun kontrolloidun solukuoleman.
- ▶ Venetoklaksi on vakiinnuttanut asemansa osana standardihoitoa kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa sekä akuutissa myelooisessa leukemiassa.
- ▶ Ajankohtaisena haasteena on selvittää, ketkä hyötyvät hoidosta eniten ja mitkä lääkeyhdistelmät ovat tehokkaimpia.

Resistenssi BCL-2:n estäjille

Hyvistä hoitovasteista huolimatta noin 20–50 % AML-potilaista ei hyödy venetoklaksista, ja pitkäaikaisessa käytössä suurin osa AML- sekä KLL-potilaista tulee lääkkeelle vastustuskykyiseksi. Hoitovasteen ennakointi ja resistenssimekanismien ymmärtäminen on keskeistä hoitotulosten parantamiseksi.

Yksi keskeisimmistä syistä resistenssille on muiden antiapoptoottisten proteiinien, kuten BCL-XL:n ja MCL-1:n lisääntynyt ilmentyminen (KUVA 3 A) (31,32). Nämä proteiinit toimivat samankaltaisesti BCL-2:n kanssa, mutta niihin BCL-2-selektiivinen venetoklaksi ei sitoudu. Lisäksi tietyt geenimutaatiot, kuten *FLT3*, *PTPN11* ja *RAS*, liittyvät heikompiin hoitovasteisiin AML:ssä, sillä ne aktivoivat solujen selviytymistä edistäviä signaalintireittejä (*JAK/STAT* ja *RAS/MAPK/ERK*) ja voivat lisätä antiapoptoottisten proteiinien ilmentymistä. Kliinisissä tutkimuksissa on pyritty yhdistämään venetoklaksia uusiin kohdennettuihin hoitoihin, jotka estävät näiden signaalintireitien toimintaa. Yhdistelmähoitojen haasteena on kuitenkin ollut lisääntynyt toksisuus.

KLL:ssä hoito pelkällä venetoklaksilla johtaa pitkäaikaisessa käytössä vääjäämättä venetoklaksiresistenssiin. Taudin edetessä venetoklaksimonoterapian jälkeen yli puolella potilaista on havaittu *BCL2*-mutaatioita, joista yleisin, *BCL2* G101V, heikentää venetoklak-



KUVA 3. BCL-2:n estäjien resistenssimekanismeja. **A.** Muiden antiapoptoottisten proteiinien, kuten BCL-XL ja MCL-1 määrä on suuri, jolloin apoptoosi ei käynnisty BCL-2:n toimintaa estämällä. **B.** *BCL2*-geenin mutaation seurauksena proteiinin rakenne on muuttunut, eikä venetoklaksi sitoudu BCL-2-proteiiniin. **C.** Keskeisten proapoptoottisten proteiinien määrä on vähentynyt tai niiden toiminta heikentynyt mutaation seurauksena. **D.** Mitokondrion toiminnan muutokset esimerkiksi metaboliassa nostavat apoptoottista kynnystä.

sin sitoutumista BCL-2 proteiiniin (**KUVA 3 B**) (33). *BCL2*-mutaatiot ilmenevät usein kuitenkin pienellä alleelikuormalla ja ainoastaan venetoklaksimoterapian yhteydessä, minkä vuoksi muut resistenssimekanismit ovat todennäköisiä. *MCL1*:n yli-ilmentymisen lisäksi KLL-potilailla on havaittu nF-KB -signaalintireitin aktivaatiota ja harvoin myös *MCL1*-

amplifikaatioita (34). Myös proapoptoottisten PUMA:n, NOXA:n tai BAX:n transkription väheneminen epigeneettisten muutosten seurauksena johtaa venetoklaksiresistenssiin lymfaattisissa maligniteeteissa (**KUVA 3 C**) (35).

AML-potilailla, joiden tauti uusiutuu venetoklaksihoidon aikana, on havaittu uusia *TP53*-, *FLT3*- ja *RAS*-geenimutaatioita (36). Tämän lisäksi 17 %:lla venetoklaksiresistenteistä AML-potilaista sekä yksittäisiltä KLL-potilailta on löydetty *BAX*-mutaatioita (37). *BAX* on oleellinen osa apoptoosia, ja sen toimimattomuus johtaa apoptoosin estymiseen. Mielenkiintoista on, että *BAX*-mutaatioita on havaittu ainoastaan venetoklaksihoidon yhteydessä eikä esimerkiksi solunsalpaajahoidon yhteydessä. Venetoklaksin vasteettomuuden taustalta on osoitettu myös mitokondrion apoptoottisen herkkyyden laskua, joka liittyy eritoten mitokondrion metabolian muutoksiin (**KUVA 3 D**) (38).

Lopuksi

BCL-2:n estäjä venetoklaksi on muovannut sängen lyhyessä ajassa merkittävästi sekä KLL:n että AML:n hoitoa. On mahdollista, että hyviä hoitotuloksia saavutetaan tulevaisuudessa myös muissa veritaudeissa. Tällä hetkellä käynnissä on satoja kliinisiä tutkimuksia, joissa arvioidaan venetoklaksin ja sen yhdistelmähoitojen tehoa eri sairauksien hoidossa (**TAULUKKO**). Vaikka BCL2-estäjien tarjoamat hoitotulokset ovat lupaavia, hoitoon liittyy usein resistenssin kehittyminen. Resistenssin ehkäisemiseksi tai kumoamiseksi uudet hoitoyhdistelmät ja muiden BCL-2-perheen proteiinien esto saattavat tarjota uusia mahdollisuuksia. ■

HEIKKI KUUSANMÄKI, FT, tutkijatohtori
FIMM, Helsingin yliopisto

JUHA RANTI, LL, hematologian ja sisätautien erikoislääkäri
Hematologian vastuualue, TYKS

MIKA KONTRO, dosentti, hematologian ja sisätautien erikoislääkäri, tutkimusryhmän johtaja
FIMM, Helsingin yliopisto ja Hematologian linja, Syöpäkeskus, HUS

TEEMAN TOIMITTAJAT
Pauliina Kitti, Annika Pasanen ja Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET
Heikki Kuusanmäki: Taloudellinen tuki (Orionin tutkimussäätiö: 2024, AbbVie: Investigator Initiated Study (IIS) grant 2019), koulutus-konsultointi- ja asiantuntijatoiminta (Faron Pharmaceuticals 2021), luottamustoimet (Nordic AML group jäsen, 2022->)
Juha Ranti: Ei ilmoitusta sidonnaisuuksista
Mika Kontro: Apuraha (AbbVie), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AbbVie, Astellas, BMS, Faron, Jazz, Pfizer, Novartis), luottamustoimet (TUKIJA)

TAULUKKO. Keskeiset tutkimukset apoptoosia muokkaavilla lääkkeillä.

Lääkkeet	Tunniste	Indikaatio	Poti- laat	Vai- he	Julkaisu- vuosi	Vasteet
Navitoklaksi (Nav)	NCT00481091	KLL (Uusiutunut/ resistentti, R/R)	29	I	2011	Hoitovasteita 35 % (9/26) trombosytopenia
Venetoklaksi (Ven)	NCT01328626	KLL (R/R)	116	I	2016	Hoitovasteita 79 %
Venetoklaksi	NCT01994837	AML (R/R)	32	II	2016	Hoitovasteita 19 %
Ven + rituksima- bi (R)	NCT02005471 (MURANO)	KLL (R/R)	389	III	2018	2-vuoden PFS 85 % vs bendamustiini + R: 36 %
Ven + obinutusu- mabi (O)	NCT02242942 (CLL14)	KLL (ensilinja)	432	III	2019	2-vuoden PFS 88 % vs klorambusiili + O 64 %
Ven + atsasitidiini	NCT02993523 (VIALE-A)	AML (ensilinja, induktioon soveltumaton)	431	III	2020	Hoitovasteita 66 %; OS 14,7 kk vs atsasitidiini + lume: 28 %; OS 9,6 kk
FLAG-Ida-Ven	–	AML (ensilinja, R/R)	68	I/II	2021	R/R AML: hoitovasteita 67 %
Ven + ibrutinibi	NCT02471391 (AIM)	Manttelisolulymfooma (R/R)	24	II	2018	Hoitovasteita 42 %
Ven + ibrutinibi	NCT04273139	Waldenströmin makroglobulinemia	45	II	2024	2-vuoden PFS 76 % Aikainen lopetus sydänhaitto- jen vuoksi
Ven + atsasitidiini	NCT04401748 (Verona)	Myelodysplastinen synd- rooma	~ 500	III	Käynnissä	–
Nav + ruksolitini- bi	NCT04472598 (Transform-1)	Myelofibroosi	~ 330	III	Käynnissä	–
Ven (lyhyt annos) + atsasitidiini	NCT05431257 (LD-VenEx)	AML (ensilinja, induktioon soveltumaton ja R/R)	~ 140	II	Käynnissä	–

KLL = krooninen lymfaattinen leukemia; AML = akuutti myeloinen leukemia; PFS = progression-free survival eli etenemätön elossaolo; OS = overall survival eli kokonaiselinaika

KIRJALLISUUTTA

- Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239–57.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57–70.
- Roberts AW. Therapeutic development and current uses of BCL-2 inhibition. *Hematology* 2020;2020:1–9.
- D'Aguanno S, Del Bufalo D. Inhibition of anti-apoptotic Bcl-2 proteins in preclinical and clinical studies: current overview in cancer. *Cells* 2020;9:1287.
- Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, et al. Cell Death. *New Engl J Med* 2009; 361:1570–83.
- Vaux DL, Cory S, Adams JM. Bcl-2 gene promotes haemopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells. *Nature* 1988;335:440–2.
- Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J, et al. Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t(14;18) chromosome translocation. *Science* 1984; 226:1097–9.
- Tsujimoto Y, Croce CM. Analysis of the structure, transcripts, and protein products of bcl-2, the gene involved in human follicular lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:5214–8.
- Souers AJ, Huang D, Roberts A. Targeting BCL2 for the treatment of lymphoid malignancies. *Semin Hematol* 2014;51:219–27.
- Hanada M, Delia D, Aiello A, et al. Bcl-2 gene hypomethylation and high-level expression in B-Cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1993;82:1820–8.
- Konopleva M, Contractor R, Tsao T, et al. Mechanisms of apoptosis sensitivity and resistance to the BH3 mimetic ABT-737 in acute myeloid leukemia. *Cancer Cell* 2006;10:375–88.
- Pan R, Hogdal LJ, Benito JM, et al. Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov* 2014;4:362–75.
- Lagadinou ED, Sach A, Callahan K, et al. BCL-2 inhibition targets oxidative phosphorylation and selectively eradicates quiescent human leukemia stem cells. *Cell Stem Cell* 2013;12:329–41.
- Vogler M, Weber K, Dinsdale D, et al. Different forms of cell death induced by putative BCL2 inhibitors. *Cell Death Differ* 2009;16:1030–9.
- Roberts AW, Seymour JF, Brown JR, et al. Substantial susceptibility of chronic lymphocytic leukemia to BCL2 inhibition: results of a phase I study of navitoclax in patients with relapsed or refractory disease. *J Clin Oncol* 2012;30:488–96.
- Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med* 2013;19:202–8.
- Levenson JD, Phillips DC, Mitten MJ, et al. Exploiting selective BCL-2 family inhibitors to dissect cell survival dependencies and define improved strategies for cancer therapy. *Sci Transl Med* 2015;7:279ra40.
- Szlavik Z, Csékei M, Paczal A, et al. Discovery of S64315, a potent and selective mcl-1 inhibitor. *J Med Chem* 2020;63:13762–95.
- Khan S, Zhang X, Lv D, et al. A selective BCL-XL PROTAC degrader achieves safe and potent antitumor activity. *Nat Med* 2019;25:1938–47.
- Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New Engl J Med* 2016;374:311–22.
- Roberts AW, Ma S, Kipps TJ, et al. Efficacy of venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia is influenced by disease and response variables. *Blood* 2019;134:111–22.
- Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *New Engl J Med* 2018;378:1107–20.
- Stilgenbauer S, Tausch E, Roberts AW, et al. Six-year follow-up and subgroup analyses of a phase 2 trial of venetoclax for

- del(17p) chronic lymphocytic leukemia. Blood Adv 2024;8:1992–2004.
24. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, ym. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. New Engl J Med 2019;380:2225–36.
 25. Al-Sawaf O, Zhang C, Jin HY, ym. Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. Nat Commun 2023;14:2147.
 26. Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, ym. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia. Cancer Discov 2016;6:1106–17.
 27. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, ym. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. New Engl J Med 2020;383:617–29.
 28. Kuusanmäki H, Kytölä S, Vanttinen I, ym. Ex vivo venetoclax sensitivity testing predicts treatment response in acute myeloid leukemia. Haematologica 2023; 108:1768–81.
 29. DiNardo CD, Maiti A, Rausch CR, ym. 10-day decitabine with venetoclax for newly diagnosed intensive chemotherapy ineligible, and relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a single-centre, phase 2 trial. Lancet Haematol 2020;7:e724–36.
 30. DiNardo CD, Lachowicz CA, Takahashi K, ym. Venetoclax combined with FLAG-IDA induction and consolidation in newly diagnosed and relapsed or refractory acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2021;39:2768–78.
 31. Waclawiczek A, Leppä AM, Renders S, ym. combinatorial BCL2 family expression in acute myeloid leukemia stem cells predicts clinical response to azacitidine/venetoclax. Cancer Discov 2023;13:1408–27.
 32. Forsberg M, Konopleva M. SOHO state of the art updates and next questions: understanding and overcoming venetoclax resistance in hematologic malignancies. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2024;24:1–14.
 33. Tausch E, Close W, Dolnik A, ym. Venetoclax resistance and acquired BCL2 mutations in chronic lymphocytic leukemia. Haematologica 2019;104:e434–7.
 34. Thijsen R, Tian L, Anderson MA, ym. Single-cell multiomics reveal the scale of multilayered adaptations enabling CLL relapse during venetoclax therapy. Blood 2022;140:2127–41.
 35. Thomalla D, Beckmann L, Grimm C, ym. Deregulation and epigenetic modification of BCL2-family genes cause resistance to venetoclax in hematologic malignancies. Blood 2022;140:2113–26.
 36. DiNardo CD, Tiong IS, Quaglieri A, ym. Molecular patterns of response and treatment failure after frontline venetoclax combinations in older patients with AML. Blood 2020;135:791–803.
 37. Moujalled DM, Brown FC, Chua CC, ym. Acquired mutations in BAX confer resistance to BH3-mimetic therapy in acute myeloid leukemia. Blood 2023;141:634–44.
 38. Stevens BM, Jones CL, Pollyea DA, ym. Fatty acid metabolism underlies venetoclax resistance in acute myeloid leukemia stem cells. Nat Cancer 2020;1:1176–87.

VENCLYXTO 10 MG, 50 MG JA 100 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETTI venetoklaksi

Käyttöaiheet: Venclyxto on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä obinutuzumabin kanssa kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) hoitoon aikuispotilailla, jotka eivät ole saaneet aiempaa hoitoa, yhdessä rituksimabin kanssa KLL:n hoitoon aikuispotilailla, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa, ja ainoana lääkkeenä KLL:n hoitoon aikuispotilailla, joilla on 17p-deleetio tai TP53-mutaatio ja joille B-solureseptorireitin estäjähoito ei sovellu tai joilla se on epäonnistunut; tai aikuispotilailla, joilla ei ole 17p-deleetiota eikä TP53-mutaatiota ja joilla sekä kemoimmunoterapia että B-solureseptorireitin estäjähoito ovat epäonnistuneet. Venclyxto on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä hypometyloivan lääkkeen kanssa äskettäin diagnosoidun akuutin myeloisen leukemian (AML) hoitoon aikuispotilailla, joille intensiivinen solunsalpaajahoido ei sovi.

Annostus ja antotapa: Hoidon aloittaa ja sitä valvoo syövän lääkehoitoon perehtynyt lääkäri. Potilaille voi kehittyä tuumorilysoireyhtymä. Ks. ennaltaehkäisevät ja riskiä pienentävät hoito- ja annostusohjeet valmisteyhteenvedosta.

KLL: Aloitusannos on 20 mg/vrk suun kautta 7 päivän ajan. Annosta on suurennettava vähitellen 5 viikon kuluessa 400 mg:aan/vrk (ylläpitoannos).

Annostitrauksen jälkeinen annos yhdessä rituksimabin kanssa: 400 mg/vrk. Rituksimabi annetaan, kun potilas on suorittanut annostitrausaikataulun loppuun ja käytänyt venetoklaksia suositusannoksina (400 mg/vrk) 7 päivän ajan.

Yhdistelmähoitossa obinutuzumabin kanssa obinutuzumabi aloitetaan ensin. Venetoklaksin annostraus aloitetaan hoitojakson 1 päivänä 22 ja sitä jatketaan hoitojakson 2 päivään 28 asti, jonka jälkeen ylläpitoannos on 400 mg/vrk aina hoitojakson 12 viimeiseen päivään asti. Kunkin hoitojakson pituus on 28 päivää. Venetoklaksia annetaan 6 hoitojakson ajan yhdessä obinutuzumabin kanssa. Tämän jälkeen annetaan 6 hoitojakson ajan pelkkää venetoklaksia.

AML: Aloitusannos on 100 mg/vrk suun kautta ensimmäisenä päivänä. Toisenä päivänä annos on 200 mg/vrk ja kolmantena päivänä ja siitä eteenpäin 400 mg/vrk (ylläpitoannos). Atsatisidiiniä annetaan 75 mg/m² kehon pinta-alaa kohden joko laskimoon tai ihon alle kunkin 28 päivän hoitojakson päivinä 1–7 hoitojakson 1 päivästä 1 alkaen. Destabiiniä annetaan 20 mg/m² kehon pinta-alaa kohden laskimoon kunkin 28 päivän hoitojakson päivinä 1–5 hoitojakson 1 päivästä 1 alkaen. **Vasta-aiheet:** Yliherkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle. Vahvojen CYP3A:n estäjien samanaikainen käyttö hoidon aloitus- ja annostrausvaiheessa KLL-potilailla. Mäkiukuisvalmistesten samanaikainen käyttö kaikilla potilailla.

Varoitukset: Tuumorilysoireyhtymä: Hoidon aikana on ilmennyt tuumorilysoireyhtymää, myös kuolemaan johtaneita tapahtumia ja dialyysyä edellyttävää munuaisten vajaatoimintaa. Kaikki potilaat on arvioitava riskin varalta. On noudatettava valmisteyhteenvedossa kuvattuja toimenpiteitä kuten riskinarviointi, ehkäisytoimet, annostiraus ja -muutokset, laboratorioseuranta ja lääkeaineiden yhteisvaikutukset. Neutropenia ja infektiot: Vakavia infektiota (mukaan lukien kuolemaan johtaneita sepsistapauksia) on ilmoitettu. Immuniisaatio: Eläviä rokotteita ei pidä antaa hoidon aikana eikä sen jälkeen ennen kuin B-solut ovat toipuneet.

CYP3A:n indusoijat: Vahvojen tai keskivahvojen CYP3A4:n indusoiden samanaikasta käyttöä on vältettävä.

Yhteisvaikutukset: Tarkista mahdolliset yhteisvaikutukset CYP3A-välitteisesti metaboloituvien, OATP-perheen, atsitromysiinin, varfariinin, BCRP:n ja P-gp:n kuljettamien ja sappihappoja sitovien lääkkeiden kanssa valmisteyhteenvedosta.

Raskaus ja imetys: Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä venetoklaxihoidon aikana ja 30 päivän ajan sen päättymisen jälkeen. Imetys on lopetettava hoidon ajaksi.

Haittavaikutukset:

KLL: Yhdistelmähoitotutkimuksissa (obinutuzumabin tai rituksimabin kanssa) yleisimpiä venetoklaxihoitoa saaneilla potilailla ilmenneitä haittavaikutuksia (≥ 20 %; kaikki asteet) olivat neutropenia, ripuli ja ylähengitystieinfektio. Monoterapiatutkimuksissa yleisimpiä haittavaikutuksia olivat neutropenia/neutrofilimäärän pieneminen, ripuli, pahoinvointi, anemia, uupumus ja ylähengitystieinfektio.

Yleisimmän ilmoitettuja vakavia haittavaikutuksia (≥ 2 %), kun venetoklaksia annettiin yhdessä obinutuzumabin tai rituksimabin kanssa, olivat keuhkokuume, sepsis, kuumeinen neutropenia ja TLS. Tutkimuksissa, joissa venetoklaksia annettiin ainoana lääkkeenä, yleisimmän ilmoitettuja vakavia haittavaikutuksia (≥ 2 %) olivat keuhkokuume ja kuumeinen neutropenia.

AML: Yhdistelmähoitotutkimuksessa (atsatisidiinin kanssa) yleisimpiä venetoklaxihoitoa saaneilla potilailla ilmenneitä haittavaikutuksia (≥ 20 %; kaikki asteet) olivat trombosytopenia, neutropenia, kuumeinen neutropenia, pahoinvointi, ripuli, oksentelu, anemia, uupumus, keuhkokuume, hypokalemia ja ruokahalun heikkeneminen. Yleisimmän ilmoitettuja vakavia haittavaikutuksia (≥ 5 %), kun venetoklaksia annettiin yhdessä atsatisidiinin kanssa, olivat kuumeinen neutropenia, keuhkokuume, sepsis ja verenvuoto. Yhdistelmähoitotutkimuksessa (desitabiinin kanssa) yleisimpiä venetoklaxihoitoa saaneilla potilailla ilmenneitä haittavaikutuksia (≥ 20 %; kaikki asteet) olivat trombosytopenia, kuumeinen neutropenia, pahoinvointi, verenvuoto, keuhkokuume, ripuli, uupumus, haimaus/pyörtyminen, oksentelu, neutropenia, hypotensio, hypokalemia, ruokahalun heikkeneminen, päänsärky, vatsakipu ja anemia. Yleisimmän ilmoitettuja vakavia haittavaikutuksia (≥ 5 %) olivat kuumeinen neutropenia, keuhkokuume, bakteremia ja sepsis.

Reseptilääke. Korvattavuus: Rajoitetusti erityiskorvattava KLL:n ja AML:n hoitossa (100 %, 1518). **Pakkaukset ja hinnat** (vmh sis. alv): **10 mg:** 14 tabl. 92,26 €, **50 mg:** 7 tabl. 216,65 €, **100 mg:** 7 tabl. 418,00 € ja 112 tabl. (4 x 28) 5804,94 €.

Tutustu valmisteyhteenvetoon ennen lääkkeen määräämistä.

Lisätietoja: AbbVie Oy puh.: 010 2411 200.

(Venclyxto 09-2024)

LAB-8194

Jukka Kempainen, Veera Ahtiainen, Aki Kangasmäki ja Timo Joensuu

Teranostiikka – syövän kohdennettua terapiaa ja diagnostiikkaa

Teranostiikka on syövän diagnostiikkaan ja hoitoon liittyvä termi, jossa yhdistyvät sananmukaisesti terapia ja diagnostiikka. Sillä tarkoitetaan syöpäsolujen pintarakenteiden tai reseptoreiden molekyylikuvantamista isotooppikuvantamisella (gammakuvaus) tai positroniemissiotomografialla (PET) ja samaan kuvantamisen kohdemolekyyliin kohdistettua onkotrooppista eli syöpäsoluihin kohdistuvaa radioisotooppihoitoa. Teranostiikassa molekyylikuvantamisella arvioidaan, soveltuuko potilas tietyn syövän radioisotooppihoitoon. Hoidon tehoa arvioidaan vastaavasti saman kohdemolekyylin kuvantamisella uudelleen hoitojen jälkeen. Isotooppihoito on kehon sisäistä sädehoitoa, jossa beeta- tai alfasäteilevä isotooppi saadaan sitoutumaan syöpäsoluihin, mikä vähentää terveelle kudokselle kohdistuvia säteilyhaittoja verrattuna ulkoiseen sädehoitoon, jossa säteily joutuu läpäisemään terveitä kudoksia ulottuakseen kohteeseen.

Teranostisten radioisotooppien suurienergiainen ionisoiva säteily aiheuttaa suorien ja epäsuorien mekanismien kautta syöpäsolujen DNA-kierteiden vaurioita, mikä estää solujen kykyä jakautua ja kasvaa. Suorat vauriot aiheutuvat säteilyn energian tai suurienergiasten säteilyhiukkasten törmäyksestä syöpäsolujen DNA-molekyyleihin. Epäsuorissa mekanismeissa säteilyn energian vaikutuksesta soluissa muodostuu reaktiivisia happimolekyylejä ja vapaita radikaaleja, jotka aiheuttavat myös vaurioita DNA:han (1,2). Kohdennettu säteily voi aiheuttaa niin laajoja vaurioita DNA:ssa, ettei solu kykene niitä korjaamaan. Tämä johtaa syö-

päsolun tuhoutumiseen tai apoptoosiin eli ohjelmoituneeseen solukuolemaan (1). Isotooppihoidossa säteilyn haittavaikutukset kohdistuvat niihin elimiin, joissa on muita kudoksia runsaampaa fysiologista kertymäaktiivisuutta. **TAULUKOSSA 1** on kuvattu Suomessa käytössä olevia teranostisia isotooppihoitoja ja hoitokuvauksissa käytettyjä merkkiaineita.

Säteilylajit

Beetasäteily liittyy elektronin tai protonin vapautumiseen isotoopin ytimeistä ja etenee kohdekudoksessa muutamia millimetrejä. Näin

TAULUKKO 1. Suomessa käytössä olevia isotooppihoitoja, hoitokuvauksessa käytettävät merkkiaineet sekä hoidon käyttöaiheet.

Suomessa käytössä olevat teranostiset isotooppihoidot	Kuvantamiseen käytetty merkkiaine (levinneys ja hoitovaste)	Kohde
¹³¹ I	¹³¹ I, ¹²³ I	Kilpirauhassyöpä
¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T, ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	¹⁸ F-PSMA-1007, ¹⁸ F-DCFpyl, ⁶⁸ Ga-PSMA-11	Eturauhassyöpä
²²⁵ Ac-PSMA-I&T	¹⁸ F-PSMA-1007, ¹⁸ F-DCFpyl, ⁶⁸ Ga-PSMA-11	Eturauhassyöpä
¹⁷⁷ Lu-DOTATATE ¹⁷⁷ Lu-DOTATOC	⁶⁸ Ga-Dotanoc	NET-kasvaimet sekä muut somatostatiineja ilmentävät kasvaimet
²²³ Ra-cl ₂	¹⁸ F-NaF, ^{99m} Tc-HDP	Luustometastasointi (eturauhassyöpä)

PSMA = prostata spesifinen membraaniantigeeni, DCFPY L= PSMA:han sitoutuva molekyyli, I&T = imaging & therapy, dota-noc, dotatate ja dototac = somatostatiinoreseptoreihin sitoutuvia molekyyylejä, I = jodi, F =fluori, Ga = gallium, Lu = lute-tium, Ac = aktinium, Ra = radium, Tc = teknetium, NaF = natriumfluoridi, HDP = hydroksifosfonaatti

TAULUKKO 2. Tyypillisimpien isotooppihoidossa käytettävien radionuklidien fysikaaliset ominaisuudet. Matka kudoksessa määrittää hoidon vaikutuksen sitoutumiskohteesta. LET (linear energy transfer) kuvaa ionisoivan partikkelin välittämän energian kohdekudokseen ja RBE (relative biological effectiveness) kuvaa ionisoivan säteilylajin tehoa kudoksessa.

Hoidossa käytetty isotooppi	Pääasiallinen säteilylaji	Puoliintumisaika (pv)	Matka kudoksessa	LET (keV/μm)	RBE
¹³¹ I	β- ja γ	8,0	0,5–2 mm	0,2–0,3	1–1,3
¹⁷⁷ Lu	β- ja γ	6,7	1–3 mm	0,2–0,3	1–1,5
⁹⁰ Y	β-	2,7	2,5–11 mm	0,5–2	1–1,7
²²⁵ Ac	α	9,9	47–85 μm	61–230	5–10
²²³ Ra	α	11,4	46–70 μm	71–230	5–10

I = jodi, Lu = lutetium, Y = yttrium, Ac = aktinium ja Ra = radium

beetasäteily voi olla alfasäteilyä soveltuvampi kookkaiden etäpesäkkeiden hoitoon, koska sen kyky tunkeutua syvemmälle kudokseen mahdollistaa laajempien kasvainalueiden hoidon.

Alfasäteily puolestaan liittyy heliumatomin vapautumiseen isotoopin ytimeistä. Alfasäteilyn kantama on hyvin lyhyt mutta suurienergiainen. Tämän vuoksi käytetyllä hoitoannoksella alfasäteilyn todennäköisyys aiheuttaa syöpäsolum DNA:n kaksoiskierteiden rikkoutuminen on kymmenkertainen beetasäteilyyn verrattuna. Tämä tekee alfasäteilystä erityisen tehokkaan mikroetäpesäkkeiden hoidossa, jossa tarvitaan tarkkaa ja voimakasta säteilyannosta hyvin pienellä alueella. Lisäksi alfasäteily on tehokasta myös kasvaimissa, joissa on matalat happitasot.

Syövän hoitoon voi olla mielekästä yhdistää alfa- ja beetasäteilyä niiden erilaisen energian ja kantaman vuoksi. Yhdistelmä mahdollistaa tehokkaan vaikutuksen sekä pieniin että suuriin kasvaimiin. Lisäksi alfasäteilyä hyödyntävät hoidot voivat olla tehokkaita myös silloin, kun syöpä on kehittänyt vastustuskyvyn beetasäteilyä vastaan. **TAULUKOSSA 2** on listattu tyypillisimpiä teranostiikassa käytettyjä isotooppeja, niiden ominaisuuksia sekä hoidon kohteista.

Radiojodihoito

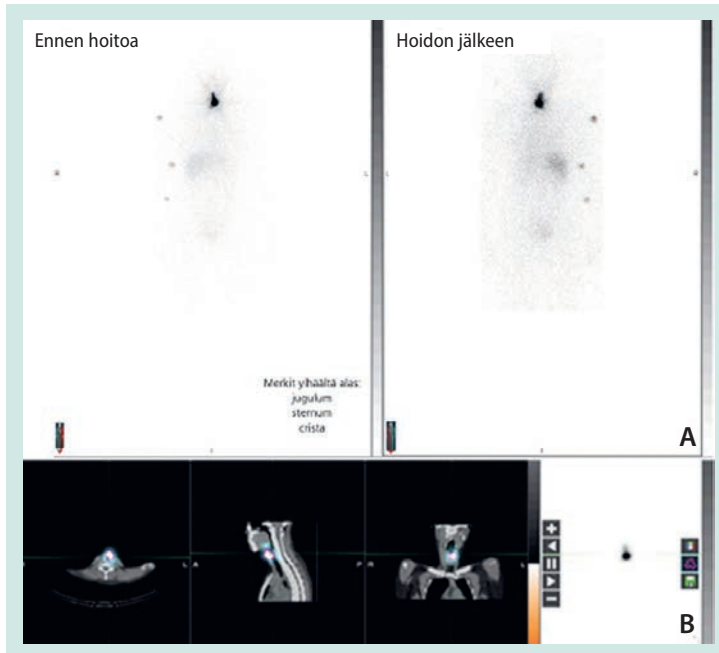
Vanhin, 80 vuotta maailmalla käytetty esimerkki teranostiikasta on kilpirauhassyövän isotooppihoito. Hoidon tavoitteena voi olla terveen kilpirauhaskudoksen ablaatio biokemiallisen seurannan mahdollistamiseksi, mikroskooppisen syövän hävittäminen adjuvanttihoitona tai

tunnetun jäännöskasvaimen tai uusiutuman hoito. Aiheesta on julkaistu hiljattain katsaus Aikakauskirjassa (3).

Radiojodihoitoon hyödynnetään hyvin erilaistuneen papillaarisen tai follikulaarisen syövän ja sen etäpesäkkeiden kykyä siirtää jodia tai jodin eri isotooppeja verenkierrosta soluihin natriumjodidi symporterin avulla normaalin kilpirauhaskudoksen tavoin (4). Radiojodin kulkeutumista kilpirauhassyövän solukkuun tehostetaan vähäjoisella ruokavaliolla sekä TSH (tyreotropiini) -stimulaatiolla, joka voidaan toteuttaa rhTSH-lääkeinjektioilla tai tyroksiini-
tauolla (5).

Radiojodihoito toteutetaan ¹³¹I isotoopilla, jonka puoliintumisaika on kahdeksan vuorokautta. Isotooppi tuottaa hajotessaan beetasäteilyä (90 %), johon kehonsisäinen kilpirauhassyöpäsolumien sädehoito perustuu sekä vähemmän gammasäteilyä (10 %), mikä mahdollistaa isotooppikuvantamisen hoidon jälkeen (5). Beetasäteilyn kantama kudoksessa on millimetrejä. Gammasäteily on sen sijaan läpätunkevaa, mikä on huomioitava säteilysuojelussa. Radiojodin hoitoannoskuvaus tehdään 4–7 vuorokautta hoitoannoksesta kilpirauhassyövän mahdollisen levinneisyyden selvittämiseksi. Fuusiokuvantaminen parantaa menetelmän diagnostista tarkkuutta, **KUVA 1**.

Radiojodihoito on indisoitu kilpirauhasen leikkauksen jälkeen potilaille, joilla on keski-suuri tai suuri riski syövän uusiutumiselle (6). Uusiutuneen ja etäpesäkkeisen taudin hoitoon kuuluu radioisotooppihoito yksinään tai yhdistettynä leikkaushoitoon, mikäli radiojodi kertyy pesäkkeisiin. Hoito on hyvin siedetty, ja hoitoja



KUVA 1. Kilpirauhanen poistettiin kaulakrymyn vuoksi. Löydöksenä oli kooltaan 48 mm:n follikulaarinen kilpirauhaskarsinooma, jossa oli invaasio kilpirauhaskapselin läpi ja verisuoniin, MIB-1 oli 8 %, ja kasvain oli p53 villi tyyppi ja BRAF-negatiivinen. Potilas sai 3,7 GBq:n radiojodiablaatiohoidon. **A.** Tavallisessa radiojodihoidon jälkeisessä kehon gammakuvauksessa (ns. hoitoannoskuvaus) todetaan radiojodin kertyvän kaulalla anteriorisesti, erityisesti jäljellä olevan kilpirauhasen tai kilpirauhassyövän jäännöskudokseen. **B.** SPECT-TT-kuvauksessa radiojodikertymä paikallistuu leikkauksalueelle kilpirauhan etupinnalle ja sen alapuolella paratrakeaalisesti pehmytkudokseen.

voidaan tarvittaessa antaa kuuden kuukauden välein kahden vuoden ajan ja sen jälkeen harvemmin (6). Tyypillisimmät oireet hoidoista ovat pahoinvointi ja sylkirauhasten ärsytys, mihin voi liittyä myös makuaiistin häiriöitä.

Radiojodilla voidaan tehdä myös diagnostisia tutkimusannoskuvauksia pienellä 185 MBq annoksella (^{123}I :lla tai ^{131}I :lla), jos leikkauksen ja radiojodihoidon jälkeen epäillään tautia olevan jäljellä syövän koon, aggressiivisuuden, metastasoinnin tai suurentuneiden tyreoglobuliiniarvojen perusteella (5). Hoidoissa käytetty iso säteilyannos parantaa kuvantamisherkkyttä, kuten keuhkojen mikrometastaasien paikantamiskykyä. Kilpirauhassyövän levinneisyyttä ja hoidon vastetta voidaan arvioida ^{123}I isotoopilla, jonka puoliintumisaika on 13 tuntia. Puhtaana gammasäteilijänä se tuottaa parempilaatuisia yksifotoniemissiotomografiakuvia (SPECT tai SPECT/TT) ja aiheuttaa potilaalle pienemmän säderasituksen (5,6).

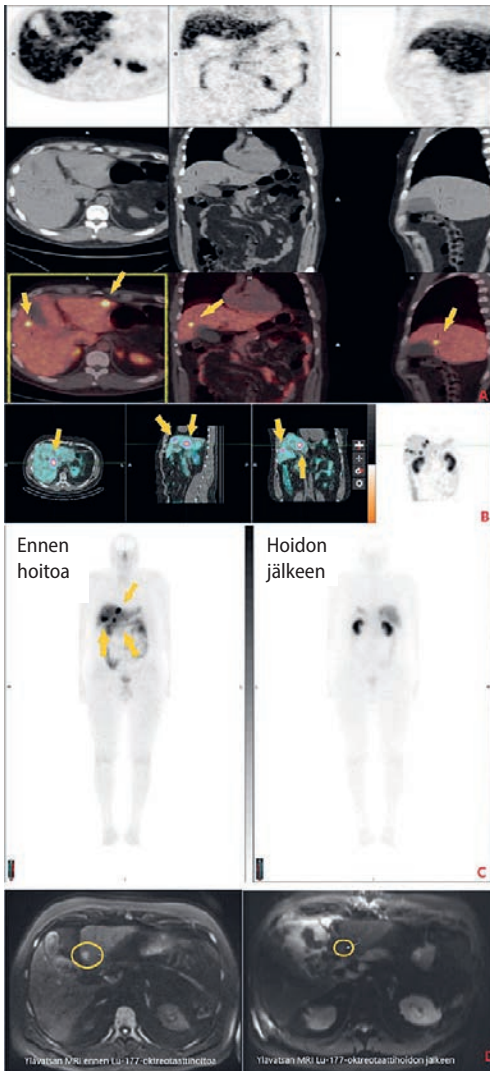
Neuroendokriinisten kasvainten (NET) somatostatiinireseptori (SSTR)-kohdistetut hoidot

Neuroendokriiniset kasvaimet ilmentävät voimakkaasti somatostatiinireseptoreita. Näitä

kasvaimia esiintyy pääasiassa ruuansulatuskanavassa (72 %), keuhkoputkissa (25 %) ja harvemmin muualla elimistössä (7).

NET-kasvainten diagnostiikka ja hoidon suunnittelu vaativat yleensä anatomisen kuvantamisen lisäksi toiminnallista kuvantamista. PET-kuvaus ^{68}Ga -leimatuiilla merkkiaineilla (^{68}Ga -DOTANOC, -DOTATOC tai -DOTATATE) on korvannut aiemman ^{111}In -pentetreotidi (OctreoScan) SPECT-kuvauksen merkittävästi paremman herkkyyden ja tarkkuuden vuoksi (8,9). PET-kuvantamisen keskeinen rooli NET-kasvainten levinneisyyden selvittämisessä, leikkaukselpoisuuden arvioinnissa ja hoidon seurannassa on huomioitu myös kansainvälisissä hoitosuosituksissa (ESMO, ENETS ja NCCN).

Metastasoituneiden NET-kasvainten etenemistä hidastetaan somatostatiinianalogeilla, kuten oktreetidilla tai lantreetidilla (10,11). Teranostista, NET-kasvainten ilmentämiin somatostatiinireseptoreihin kohdistuvaa, peptidireseptoriradionuklidihoidoa (PRRT) suositellaan potilaille, joilla on hyvin tai kohtalaisesti erilaistunut (WHO-luokka 1 tai 2), SSTR2-positiivinen, metastasoitunut NET ja jotka ovat joko leikkaukseen soveltumattomia tai joilla on todettu taudin eteneminen somatostatiiniana-



KUVA 2. Haiman NET-kasvaimessa (pT3N1, Gr2) MIB-1 oli 5 % ja kromograniniini, synaptofysiini ja SSTR2 (somatostatiinireseptorit) olivat positiiviset. Tauti oli primaaristi metastasoitunut imusolmukkeisiin ja maksaan. Haimakasvaimen leikkauksen jälkeen annettiin ensimmäisen linjan hoitona somatostatiini-injektiot. Taudin etenemisen vuoksi annettiin Lu-177-oktreotaattihoito neljä kertaa hyvällä hoitovasteella. **A.** Postoperatiivisen jäännöstaadin arvioon ja radiolääkehoidon soveltuvuuden arvioon tehdyssä somatostatiini-PET-TT:ssä maksaetäpesäkkeet keräsivät merkkiainetta (oranssit nuolet fuusiokuvassa). **B.** Lu-177-oktreotaattihoiton jälkeisessä SPECT-TT:ssä maksametastasointi keräsi radiolääkettä. Hoitoannoskuvauksen perusteella voidaan määrittää dosimetrinen menetelmän kasvaimen ja terveiden kudosten saamaa sädeannosta. **C.** Kehon gammakuvauksessa ei tullut esille laajemmin radiolääkekertymiä. Maksaetäpesäkkeet merkitty nuolin. **D.** Ylävatsan magneettikuvauksessa näkynyt etäpesäke (vasen kuva) näkyi enää hennosti (oikea kuva) Lu-177-oktreotaattihoiton jälkeen. Metastasointi näkyi huonosti vartalon TT:ssä.

logihoidon aikana (12). Myös WHO-luokan 3 kasvaimia (Ki-67-indeksi/MIB-1 20–50 %) sairastavilla potilailla on havaittu lupaavia tuloksia, jos SSTR:n ilmentyminen on riittävä (8,9). Hoitoa on ensisijaisesti annettu maha-suolikanavan, haiman ja keuhkoista lähtöisiin oleviin NET-kasvaimiin, mutta hoitoa voidaan hyödyntää myös feokromosytooman, paragangliooman, neuroblastooman tai medullaarisen kilpirauhaskarsinooman hoidossa (13–15).

NET-kasvainten PRRT-hoidossa on käytetty ^{90}Y tai ^{177}Lu -leimattuja somatostatiinianalogeja, jotka toimivat välittäjinä SST2-reseptoreita ilmentäviin kasvaimiin ja tuottavat suuria syöpäkudosta tuhoavia annoksia (KUVA 2). Näillä hoidoilla on saavutettu osittainen tai täydellinen hoitovaste jopa 30 %:lla potilaista (12). Suotuisimmat tulokset on havaittu maha-suolikanavan ja haiman NET-kasvaimissa, joissa osittaisten hoitovasteiden osuus on 9–29 % ja täydellisen remissioiden osuus 2–6 % (12). NETTER-1-tutkimuksessa ^{177}Lu -DOTATATE yhdistettynä pieniannoksiseen oktreotidiini osoitti liki 2,5 vuoden taudin etenemättömän ajan ja vajaan yhdeksän kuukauden hyötyä pelkkään suureen oktreotidiinannokseen verrattuna (16). Eloojäämisanalyysit ovat osoittaneet, että kasvaimen suuri SSTR:n ilmentyminen on yhteydessä suotuisampiin hoitovasteisiin ja pidempään kokonaiselinaikaan ^{177}Lu -DOTATATEa tai ^{90}Y -DOTATOC-hoidon aikana. Hoitojen vaikutuksesta kokonaiselinaikaan kaivataan kuitenkin lisää tutkimusnäyttöä.

Hoidot ovat varsin hyvin siedettyjä, mutta niihin liittyy tyypillisiä haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia, päänsärkyä ja harvemmin oksentelua, joka voi liittyä munuaisten suojaamiseksi annetun aminohappoinfuusion aiheuttamasta ketoasidoosista. Hoitoja annetaan yleensä 2–5 kertaa 6–12 viikon välein, ja hoitosarja voidaan tarvittaessa toistaa taudin aktivoituttua aiemmin hyvän hoitovasteen saaneella potilaalla, mikäli kriittisille elimille (luuydin ja munuaiset) kohdistunut säderasitus ei ylitä raja-arvoja. ^{90}Y -DOTATOC-hoitoon on yhdistetty enemmän munuaistoksisuutta kuin ^{177}Lu -DOTATATE-hoitoon (12). Toisaalta ^{90}Y -DOTATOC-hoito voi olla säteilyprofililtaan tehokkaampi suurten kasvainten hoitoon

(**TAULUKKO 2**). Näiden isotooppihoitojen yhdistelmistä on myös saatu lupaavia alustavia hoitotuloksia.

Meningeomien kuvantaminen ja isotooppihoito

SSTR-kuvantamisesta on hyötyä myös meningeomien kuvantamisessa, sillä lähes kaikki meningeomat ilmentävät somatostatiinireseptoreita voimakkaasti (17,18). Herkkä SSTR-kuvantaminen mahdollistaa myös magneettikuvauksessa näkymättömien, pienien meningeomamuutosten paikallistamisen alueilla, jotka ovat vaativia magneettikuvaukselle. Tällaisia ovat kallonpohjan ja näköhermon meningeomat. Meningeomien PET-kuvantamisesta on hyötyä muutosten erotusdiagnostiikassa, meningeomien laajuuden ja mahdollisen luustoinvaasion määrittelemisessä, hoidon suunnittelussa, hoitovasteen arvioinnissa sekä taudin uusiutuman osoittamisessa. SSTR-kohdistetuilla isotooppihoidoilla on saatu alustavia lupaavia hoitotuloksia muulle hoidolle huonosti reagoivissa meningeoimissa (18). Positiivisia tuloksia on havaittu myös muiden SSTR-positiivisten kasvainten, kuten medulloblastoomien ja astrozytöomien osalta (19). Satunnaistettuja kliinisiä tutkimuksia hoidon tehosta em. kasvainten hoidosta ei ole vielä saatavilla.

Eturauhassyövän PSMA-hoidot

Uusin kliininen teranostinen menetelmä keskittyy eturauhassyövän hoitoon, jossa hyödynnetään prostataspesifisen membraaniantigeenin (PSMA) PET-kuvantamista ja siihen kohdistettua ¹⁷⁷Lu-PSMA-hoitoa. PSMA on rakenne, jossa on entsyymaattisia ominaisuuksia ja joka esiintyy eturauhassyöpäsolujen pinnalla (20). PSMA:n ilmentyminen eturauhassyövässä korreloi taudin aggressiivisuuteen, kun taas huonosti erilaistuneet kasvaimet menettävät tämän ominaisuuden (20).

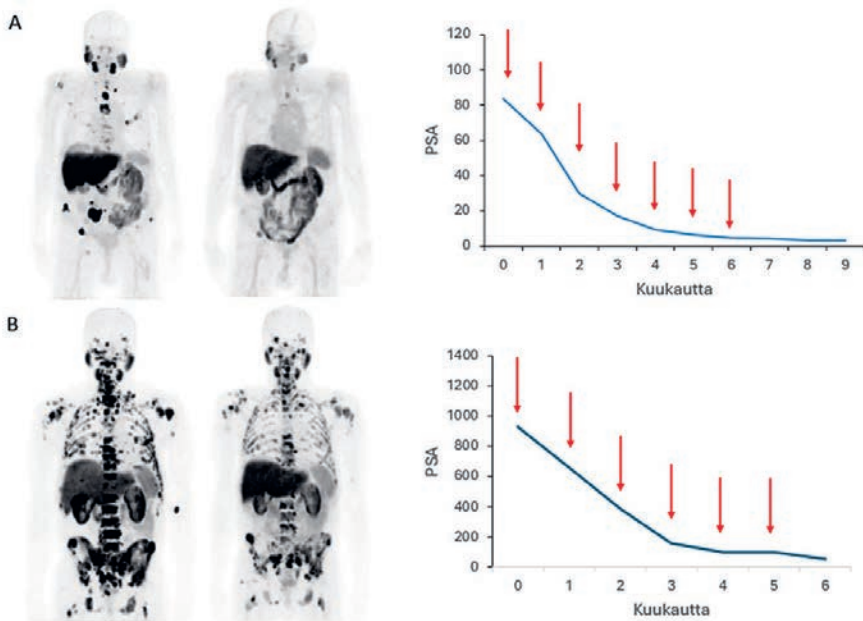
Metastasoituneen taudin hoidon kulmakivenä on niin sanottu kemiallinen kastraatio eli antiandrogenihoidot, jotka menettävät tehonsa ajan mittaan. Tällöin puhutaan kastraatioresistentistä taudista (metastatic castration resistant

prostate cancer, mCRPC). PSMA-kohdennettu teranostiikka ¹⁷⁷Lu-PSMA:lla on osoittautunut tehokkaaksi mCRPC-potilaiden hoidossa. Tutkimuksissa ¹⁷⁷Lu-PSMA:n on osoitettu olevan taksaanihoitoa tehokkaampi. Etenevässä yli 800 potilaan tutkimuksessa ¹⁷⁷Lu-PSMA standardihoitoon yhdistettynä lisäsi elinajanodotetta neljä kuukautta pelkkään standardihoitoon verrattuna (21,22). Merkittävänä hoitovasteena pidetään yli 50 %:n PSA:n pienenemistä, joka saavutetaan 45–66 %:lla potilaista (21,22). ¹⁷⁷Lu-PSMA hoito kohdistuu sekä luusto- että pehmytkudosmetastaaseihin, joissa PSMA-ilmentyminen on riittävän voimakasta. Hoito on mahdollista mCRPC-potilaille, joiden odotettu elossaoloaika on yli kuusi kuukautta ja PSMA-PET-kuvantamisessa on havaittavissa riittävän voimakas PSMA-ilmentyminen verrattuna fysiologiseen merkkiainekertymiseen. Heikoksi jäävä ilmentyminen PET-kuvauksessa ei tuo enää lisäetua taksaanihoitoon verrattuna (23).

KUVASSA 3 on esitetty kaksi esimerkkipotilasta, joista molemmat ovat saaneet hyvän biokemiallisen hoitovasteen ¹⁷⁷Lu-PSMA-hoidolle mutta erilaisen vasteen kuvantamisessa.

Lupaavien hoitotulosten myötä ¹⁷⁷Lu-PSMA hoidon asema hoitoalgoritmissa on vielä tarkentumatta. Merkittävänä vasteen ja elinajanodotteen parantamiseksi hoito on suositeltavaa antaa varhaisessa vaiheessa, ennen taudin laajaa leviämistä (**KUVA 3**). Potilailla, joilla on pitkä aika taudin diagnoosista, ei aiempia solunsalpaajia hoitohistoriassa, normaali verenkuva ilman luusto- ja maksametastaaseja, ennuste on yleensä parempi. Näiden ennustetekijöiden pohjalta on tehty nomogrammi, jota voidaan käyttää potilaan ¹⁷⁷Lu-PSMA-hoitoennusteen arvioon (24).

Haasteena ovat ne 20 % potilaista, jotka eivät reagoi hoitoon. Tällä hetkellä ei ole tunnettua biomarkkeria, joka ennustaisi merkittävän hoitovasteen saavat potilaat. Tyypillisimmät tekijät hoitoresistenssin taustalla ovat syövän synnynäinen tai hoitojen myötä kehittynyt DNA-vaurioita korjaavien mekanismien yli-ilmentyminen sekä hypoksia (1). Parhailtaan tutkitaan ¹⁷⁷Lu-PSMA hoidon mahdollista käyttöä eturauhassyövän varhaisemmissa vaiheissa, kuten kastraatioresistentisille potilaille, neoadjuvant-



KUVA 3. PSMA PET/TT ennen ja jälkeen Lu-PSMA hoitoja metastasoituneessa eturauhassyövässä. **A.** Potilaalla oli useita luustoetäpesäkkeitä, jotka olivat lähes kaikki sammuneet hoitojen myötä. Hoitokertoja annettiin seitsemän. Plasman PSA oli lähtötilanteessa yli 80 µg/l ja hoitojen jälkeen 3,2 µg/l. PSA:n suurenematon aika oli 24 kuukautta ja kokonaiselossaoloaika 2,4 vuotta. Punaiset nuolet kuvastavat Lu-PSMA-hoitojen antohetkeä suhteessa hoidon aikaisiin PSA-tasoihin. **B.** Potilaalla oli laaja luustometastasointi ja pienivolyminen imusolmukemetastasointi. Kuvantaa nähdään osittainen hoitovaste luustometastaaseissa ja täydellinen imusolmukemetastaaseissa. PSA oli hoitoa edeltävästi yli 900 µg/l ja seitsemän hoitosyklin jälkeen 54 µg/l. PSA:n suurenematon aika oli 4,8 kuukautta ja kokonaiselossaoloaika yksi vuosi.

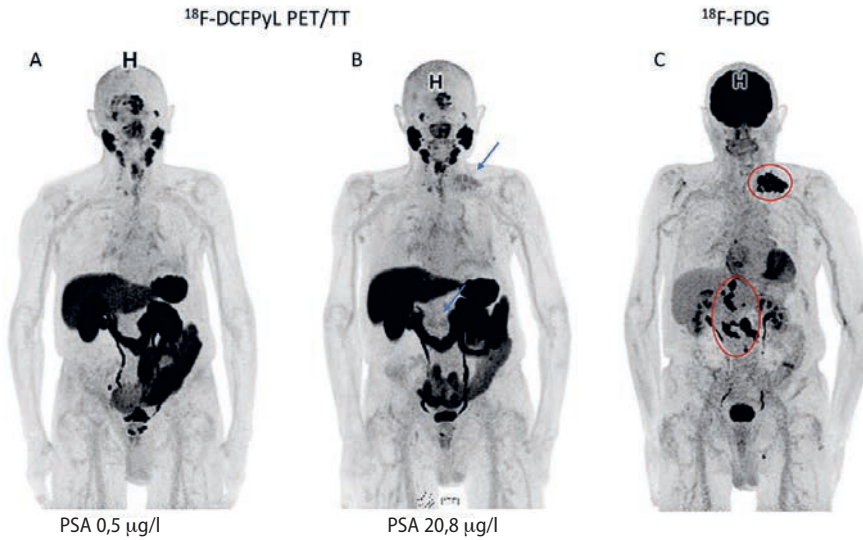
tihoidon yhteydessä tai yhdistettynä PARP:n estäjääkkeeseen, joka vaimentaa syöpäsolujen DNA-korjausmekanismeja (25–27).

Kokeellisesta ²²⁵Ac-PSMA-hoidosta on lupaavia tuloksia sekä kastaatioresensitiivisillä että mCRPC-potilailla, joilla ¹⁷⁷Lu-PSMA-hoito on ollut riittämätön. Potilaista, jotka eivät reagoineet riittävästi ¹⁷⁷Lu-PSMA-hoitoon, 89 %:lla havaittiin jonkinlainen ja 65 %:lla plasman PSA:n merkittävä pieneneminen. Tämä viittaa siihen, että solutasolla potentiaalisempi alfasäteily tehoaa syövässä, joka on resistentti beetasäteilyä kohtaan. Hoidon tehokkuus näyttäisi olevan suurempi potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet ¹⁷⁷Lu-PSMA-hoitoa. Lisäksi niin sanotun tandemterapian, jossa ¹⁷⁷Lu- ja ²²⁵Ac-PSMA:ta annetaan samanaikaisesti, on havaittu antavan lupaavia tuloksia (28). Hoito on hyvin siedetty, ja sen tavallisia haittavaikutuksia ovat väsymys ja suun kuivuminen. Hematologinen toksisuus on vähäisempää kuin ¹⁷⁷Lu-PSMA:lla, mikä tekee ²²⁵Ac-PSMA suo-

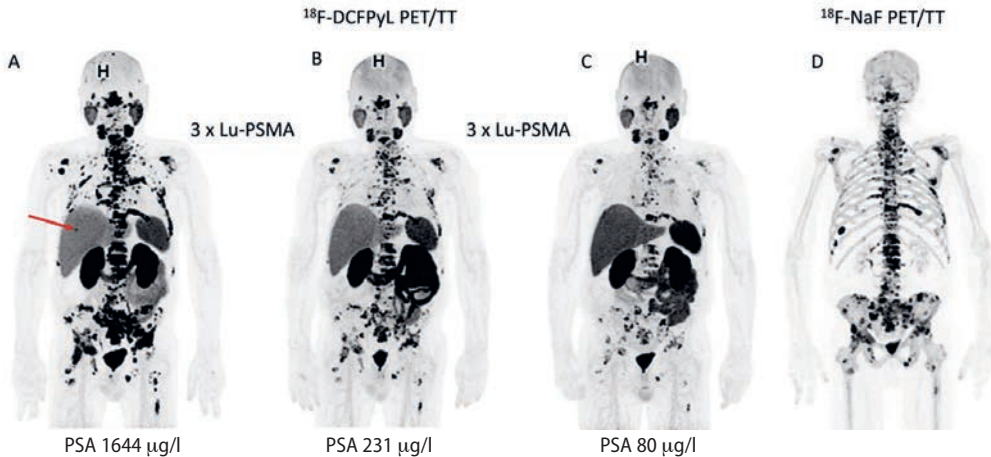
siteltavamman vaihtoehdon potilaille, joilla on laaja luustometastasointi (29). Käynnissä olevat tutkimukset tuovat lähitulevaisuudessa lisätietoa ²²⁵Ac-PSMA hoidon tehosta ja turvallisuudesta.

Luustometastaasien radiumhoito

Luustometastaasien hoito alfasäteilevällä ²²³Ra-dikloridilla (Xofigo) ei ole tavanomainen terapeuttinen menetelmä. Radiumisotooppi kertyy selektiivisesti alueille, joissa luun metabolia on voimistunut, erityisesti luun ja metastaa-sien rajapinnoille, niin että muodostuu komplekseja luun matriksin kanssa (30). Hoito on indisoitu mCRPC-potilailla, joilla on luusto-etäpesäkkeitä mutta ei havaittuja viskeraalisia etäpesäkkeitä. Hoidolla on osoitettu olevan kolmen kuukauden elinaikahyöty lumeeseen verrattuna (31). Hoito voidaan yhdistää myös ¹⁷⁷Lu-PSMA hoitoihin potilailla, joilla ei saatuteta riittävä vastetta luustometastaaseissa.



KUVA 4. Kastratioiresistenttiä eturauhassyöpää sairastava potilas. A. PSMA-kuvauksessa ^{18}F -DCFPyL merkkiaineella Lu-PSMA hoitojen jälkeen aktiivinen tautivolyymi ja plasman PSA olivat pienet. B. Kallossa nähdään fontalisesti meningeomaan liittyvää aktiivisuutta. Taudin etenemisen vuoksi tehdyssä PSMA -kuvauksessa kuusi kuukautta myöhemmin todettiin metastasointiin viittaavia, PSMA-negatiivisia suurentuneita imusolmukkeita oli palleatason molemmin puolin (siniset nuolet). C. FDG-kuvauksessa näkyvät syöpäprosessiin sopivat patologiset kertymät (rengastetut alueet). Löydökset sopivat potilaan aiemmin PSMA-positiivisen taudin konvertoitumiseen PSMA-negatiiviseksi mutta sopivat voimakkaasti FDG-positiiviseen aggressiiviseen eturauhaskarsinoomaan.



KUVA 5. Metastasoitunutta eturauhassyöpää sairastava potilas. A. Potilaan PSMA-kuvaukseen ^{18}F -DCFPyL merkkiaineella ennen Lu-PSMA hoitoja. Maksassa näkyi etäpesäke (punainen nuoli). B. Etäpesäke ei näkynyt enää kolmen hoitokerran jälkeen. C. Pienivolyyminen imusolmukemetastasoituminen hävisi lähes kokonaan, mutta laajoissa luustometastaaseissa nähdään vielä selvästi aktiivisia pesäkkeitä (SUVmax yli 30 aktiivisimmissä pesäkkeissä) kuuden Lu-PSMA hoidon jälkeen. D. Luuston ^{18}F -NaF-kuvantamisessa näkyi vielä voimakkaasti aktiivisia etäpesäkkeitä. Oikeanpuolisissa kylkiluissa nähtiin kolme patologiseen murtumaan liittyvää kertymää sarjassa, jotka eivät näy aktiivisena PSMA-kuvantamisessa. Potilaalle harkittiin joko luuston Xofigo-hoitoa tai kokeellista ^{225}Ac -hoitoa hoidon tehostamiseksi luustometastasoitumisesta todetun riittämättömän vasteen vuoksi.

Tulevissa tutkimuksissa saataneen lisää tietoa tämän yhdistelmähoidon tehokkuudesta (32). Radiumdikloridihoidon vastetta luustossa voidaan arvioida luuston gammakuvauksella tai NaF-PET/TT-tutkimuksella. Sekä luustoon

että viskeraalisiin metastaaseihin kohdistuva ^{225}Ac -PSMA hoito vähentää mahdollisesti pelkästään luustometastaaseihin kohdistuvan ^{223}Ra -dikloridihoidon käyttöä. Yhdistelmähoidot ovat lisääntymässä tulevaisuudessa.

Ydinasiat

- ▶ Kuvantamisen ja kehonsisäisen sädehoidon kohteena hyödynnetään syöpäsolujen spesifisiä molekyylejä tai reseptoreita.
- ▶ Diagnostiikka ja hoito sulautuvat yhteen, mikä parantaa hoidon tehokuutta ja seurantaa.
- ▶ Kuvantamisessa käytetään lyhytikäisiä isotooppeja (gamma tai positronisäteily) ja hoidossa hitaammin puoliintuvia isotooppeja, joiden hajoamisessa vapautuu beeta- tai alfasäteilyä syöpäsoluja tuhoten.
- ▶ Mahdollistaa yksilöllisen hoidon suunnittelun biologisen profiilin perusteella.

FDG-PET-tutkimuksen merkitys teranostiikassa

Glukoosianalogi, fluoroedeoksiglukoosi (FDG) -PET-tutkimuksella on rooli myös teranostiikan aikakaudella. Syöpäsolujen glukoosinkulutus korreloi aggressiivisuuden kanssa, ja huonosti erilaistuneissa karsinooissa glukoosimetabolia voimistuu (33). Radiojodin SPECT-kuvantamisessa, SSTR- tai PSMA-PET-kuvantamisessa tällaiset karsinomat eivät erotu enää aktiivisina mutta näkyvät FDG-kuvauksessa selvästi positiivisina.

FDG-PET-TT tutkimus on tärkeä kilpirauhassyöpien kuvantamisessa ja ennusteen arvioinnissa. Positiiviset FDG-löydökset liittyvät huonompaan ennusteeseen (6). Sitä voidaan käyttää myös hoitovasteen arvioinnissa ja täydentävä tutkimuksena jodinegatiivisten muutosten epäilyssä. FDG-PET-kuvauksen avulla voidaan arvioida mCRPC-potilaiden soveltuvuutta ¹⁷⁷Lu-PSMA hoitoon (22). Kuitenkin vain noin 5 %:lla potilaista havaittiin kuvantamisessa merkittäviä eroja, jotka vaikuttaisivat hoidon valintaan. Tutkimuksen perusteella rutiinimaista FDG-kuvausta ennen ¹⁷⁷Lu-PSMA hoidon aloitusta ei tarvita (34). Sen sijaan FDG-kuvaus kannattaa, mikäli ¹⁷⁷Lu-PSMA hoidon aikana ilmenee epäilyttäviä muutoksia taudin etenemisen suhteen (KUVA 4). Samoin

NET-kasvainten ja ¹⁷⁷Lu-oktreotaattihoitojen seurannassa FDG-kuvaus on aiheellinen, mikäli epäillään anatomista etenemistä ja muutokset erottuvat heikosti SSTR-PET-kuvantamisessa.

FAP-kuvantaminen

Fibroplastiaktivaattoriproteiini (FAP) ja sen estäjä (FAPI) ovat uusia lupaavia syövän PET-kuvantamisen ja teranostisten hoitojen kohteita. FAP:n ilmentyminen on lisääntynyt lukuisissa epiteliaalisten syöpien tukikudoksessa eli stroomassa (35). Merkkiaineella on mahdollista kuvantaa syövän mikroympäristöä. Alustavat tulokset ovat osoittaneet, että FAPI-kuvantaminen on FDG-kuvantamista tarkempi lukuisissa syövyissä kuten sarkoomassa, ruokatorven ja maha-suolikanavan syövyissä, rinta-, keuhko-, haima-, maksa-, sappirakko-, virtsarakko- ja munasarjasyövyissä (35). FAPI-kuvantaminen vaikuttaa erittäin lupaavalta teranostiikan ajan merkkiaineelta, joka vaikuttaa sopivan samanaikaisesti sekä monien syöpien kuvantamiseen että kohteeksi isotooppihoidoille, toisin kuin FDG.

Lopuksi

Kokeellisen alfaterapian yhdistämisestä NET-kasvainten ja metastasoituneen eturauhassyövän hoitoon on alustavia lupaavia löydöksiä. Levinneiden syöpien hoidossa yhdistetään lähitulevaisuudessa beeta- ja alfasäteileviä isotooppeja potilailla, joilla on huono tai riittämätön vaste pelkälle beetasäteilylle (KUVA 5). Säteilylajien yhdistelmällä saadaan lisättyä säteilyn ristiintulitusta syöpäsolujen DNA-vaurioiden maksimoimiseksi. Yhdistelmähoidoille soveltuvat laajan tautilevinneisyyden potilaat sekä potilaat, joille beetasäteilyyn perustuvat isotooppihoidot ovat yksinään osoittautuneet riittämättömäksi. Lisäksi erilaiset lääkeyhdistelmät teranostisten hoitojen kanssa ovat todennäköisiä, kun yhdistelmien turvallisuudesta ja tehokkuudesta saadaan lisää tietoa. Myös teranostiset yhdistelmät ovat mahdollisia, esimerkiksi eturauhassyövässä hoidon kohteena voi olla PSMA:n lisäksi FAP ja gastriinia vapauttavat peptidireseptorit (GRP-reseptorit) (36–38). ■

KIRJALLISUUTTA

1. Baskar R, Dai J, Wenlong N, ym. Biological response of cancer cells to radiation treatment. *Front Mol Biosci* 2014;1:24.
2. Mitä säteily on? Vantaa: STUK 2024. <https://stuk.fi/mita-sateily-on>.
3. Ahtiainen V, Reijonen V, Kiviluoto K, ym. Radiojodin käyttö erilaistuneen kilpirauhassyövän hoidossa. *Duodecim* 2023;139:1007–15.
4. De la Vieja A, Riesco-Eizaguirre G. Radioiodide treatment: from molecular aspects to the clinical view. *Cancers (Basel)* 2021;13:1–21.
5. Luster M, Clarke SM, Dietlein M, ym. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1941–59.
6. Filetti S, Durante C, Hartl D, ym. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30:1856–83.
7. Kauhaneen S, Seppänen M, Nuutila P. Endokriinisten sairauksien PET-kuvantaminen. *Duodecim* 2020;136:1086–94.
8. Marin JFG, Nunes RF, Coutinho AM, ym. Theranostics in nuclear medicine: emerging and re-emerging integrated imaging and therapies in the era of precision oncology. *Radiographics* 2020;40:1715–40.
9. Singh S, Poon R, Wong R, ym. 68Ga PET imaging in patients with neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2018;43:801–10.
10. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, ym. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656–63.
11. Caplin ME, Pavel M, Ćwikla JB, ym. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224–33.
12. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, ym. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:800–16.
13. Carrasquillo JA, Chen CC, Jha A, ym. Systemic radiopharmaceutical therapy of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Nucl Med* 2021;62:1192–9.
14. Feng L, Li S, Wang C, ym. Current status and future perspective on molecular imaging and treatment of neuroblastoma. *Semin Nucl Med* 2023;53:517–29.
15. Richter S, Steenblock C, Fischer A, ym. Improving susceptibility of neuroendocrine tumors to radionuclide therapies: personalized approaches towards complementary treatments. *Theranostics* 2024;14:17–32.
16. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, ym. Phase 3 trial of 177 Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125–35.
17. Laudicella R, Albano D, Annunziata S, ym. Theragnostic use of radiolabelled dota-peptides in meningioma: from clinical demand to future applications. *Cancers (Basel)* 2019;11:1412.
18. Fodi CK, Schittenhelm J, Honegger J, ym. The current role of peptide receptor radionuclide therapy in meningiomas. *J Clin Med* 2022;11:2364.
19. Cimini A, Ricci M, Russo F, ym. Peptide receptor radionuclide therapy and primary brain tumors: an overview. *Pharmaceuticals* 2021;14:872.
20. Hyväkkä A, Virtanen V, Kempainen J, ym. Cancers more than meets the eye: scientific rationale behind molecular imaging and therapeutic targeting of prostate-specific membrane antigen (PSMA) in metastatic prostate cancer and beyond. *Cancers (Basel)* 2021;13:2244.
21. Sartor O, de Bono J, Chi KN, ym. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021;385:1091–103.
22. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, ym. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021;397:797–804.
23. Buteau JP, Martin AJ, Emmett L, ym. PSMA and FDG-PET as predictive and prognostic biomarkers in patients given [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a biomarker analysis from a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1389–97.
24. Gafta A, Calais J, Grogan TR, ym. Nomograms to predict outcomes after 177Lu-PSMA therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, multicentre, retrospective study. *Lancet Oncol* 2021;22:1115–25.
25. Dhantravan N, Violet J, Eapen R, ym. Clinical trial protocol for LuTectomy: a single-arm study of the dosimetry, safety, and potential benefit of 177Lu-PSMA-617 prior to prostatectomy. *Eur Urol Focus* 2021;7:234–7.
26. Privé BM, Janssen MJR, van Oort IM, ym. Update to a randomized controlled trial of lutetium-177-PSMA in oligo-metastatic hormone-sensitive prostate cancer: the BULLSEYE trial. *Trials* 2021;22:768.
27. Yanagisawa T, Kawada T, Rajwa P, ym. Emerging systemic treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer: a review of recent randomized controlled trials. *Curr Opin Urol* 2023;33:219–29.
28. Sathegke MM, Bruchertseifer F, Vorster M, ym. Global experience with PSMA-based alpha therapy in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;49:30–46.
29. Lawal IO, Morgenstern A, Vorster M, ym. Hematologic toxicity profile and efficacy of [225Ac]Ac-PSMA-617 α -radioligand therapy of patients with extensive skeletal metastases of castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49:3581–92.
30. Poeppel T.D, Handkiewicz-Junak D, Andreeff M, ym. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:824–45.
31. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, ym. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213–23.
32. Kostos L, Buteau JP, Yeung T, ym. Alpha-Bet: combination of radium-223 and [177Lu]Lu-PSMA-617 in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (clinical trial protocol. *Front Med* 2022; 9:1059122.
33. Munkley J, Elliott DJ. Hallmarks of glycosylation in cancer. *Oncotarget* 2016; 7:35478–9.
34. Seifert R, Tell T, Hadaschik B, ym. Is 18F-FDG PET needed to assess 177Lu-PSMA therapy eligibility? A VISION-like, single-center analysis. *J Nucl Med* 2023;64:731–7.
35. Mori Y, Dendl K, Cardinale J, ym. FAPI PET: fibroblast activation protein inhibitor use in oncologic and nononcologic disease. *Radiology* 2023;306:e220749.
36. Laudicella R, Spataro A, Crocè L, ym. Preliminary findings of the role of FAPI in prostate cancer theranostics. *Diagnostics* 2023;13:1175.
37. Fassbender TF, Schiller F, Zamboglou C, ym. Voxel-based comparison of [68Ga]Ga-RM2-PET/CT and [68Ga]Ga-PSMA-11-PET/CT with histopathology for diagnosis of primary prostate cancer. *EJNMMI Res* 2020;10:62.
38. Kurth J, Krause BJ, Schwarzenböck SM, ym. First-in-human dosimetry of gastrin-releasing peptide receptor antagonist [177Lu]Lu-RM2: a radiopharmaceutical for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:123–35.

JUKKA KEMPPAINEN, professori

Turun yliopisto, TYKS, Kliininen Fysiologia ja isotooppilääketiede
Docrates Syöpäsairaala, Helsinki

VEERA AHTIAINEN, Onkologian erikoislääkäri

HUS Syöpäkeskus, Syöpätaudit ja Helsingin yliopisto

AKI KANGASMÄKI, dosentti, ylifysikko

Docrates Syöpäsairaala, Helsinki

TIMO JOENSUU, professori

Docrates Syöpäsairaala, Helsinki

TEEMAN TOIMITTAJAT

Pauliina Kitti, Annika Pasanen ja Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET

Jukka Kemppainen: Koulutus-, konsultointi- ja asiantuntijatoiminta (iRad Molecular Imaging Oy), kongressi tai seminaari (Docrates Syöpäsairaala iRad molecular Imaging Oy)

Veera Ahtiainen: Apuraha (Suomen Onkologiayhdistys ry, Suomen lääketieteellinen radioisotoppiyhdistys), muut sidonnaisuudet (Bayer Oy: kliininen lääketutkimus, MSD: kliininen lääketutkimus)

Aki Kangasmäki: Ei sidonnaisuuksia

Timo Joensuu: Koulutus-, konsultointi- ja asiantuntijatoiminta (Tilt Biotherapeutics; DSMB), kongressi tai seminaari (Tilt Biotherapeutics; DSMB)

Kevään 2025 koulutukset - tutustu valikoimaan!



Kuva: Annika Rauhala

TAMMIKUU

Deehetki-webinaari 8.1.

F-START-kouluttajakurssi

15–16.1. ja 12.–13.2. + 1 pv syksyllä

Hallitse stressiäsi -jatkokurssi 17.1.,
Helsinki

Helsingin lääkäripäivät 22.–23.1.

Tekoäly lääkärin työssä 30.–31.1.,
Helsinki

HELMIKUU

Tieteellinen kirjoittaminen 6.–7.2.

Webinaari hyvinvointialueiden johdolle: Digi- ja etäpalveluiden johtaminen 11.2.

F-START-kouluttajakurssi ammattilaisille 12.–13.2.

Deehetki-webinaari 12.2.

Hallitse stressiäsi -peruskurssi 14.2.,
Turku

Pohjan Lääkäripäivät 18.–21.2., Oulu

MAALISKUU

Deehetki-webinaari 12.3.

Tieteellinen kirjoittaminen

- perusteet 13.–14.3.

Kesytä kiire 19.3., Helsinki

Tampereen lääkäripäivät 19.–21.3.

HUHTIKUU

Tehokkaita tiedonhakutaitoja tutkijalääkärille 1.4.–31.5.

Webinaari hyvinvointialueiden johdolle: Resurssiviisas terveydenhuolto 8.4.

Deehetki-webinaari 9.4.

Äyräpää symposiumi 10.4.

Hallitse stressiäsi -peruskurssi 25.4.,
Kuopio

TOUKOKUU

Deehetki-webinaari 14.5.

Kesytä kiire 21.5., Tampere

Kesämentorointi opiskelijoille (touko-elokuu)

KESÄKUU

Lääkärikouluttajien kesäkoulu 4.–6.6.

Tulossa keväällä: Kandista kesälääkäriksi
-webinaari opiskelijoille



Lue lisää: duodecim.fi/koulutus

Venla Loimu, Liisa Porra, Tanja Mälkiä, Mikko Tenhunen ja Anu Anttonen

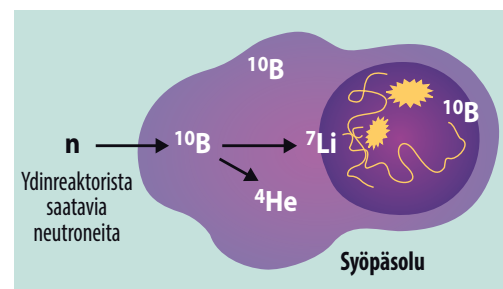
Boorineutronisädehoidon uusi tuleminen!

Boorineutronisädehoito (boron neutron capture therapy, BNCT) on syövän kohdennettu hoitomenetelmä, jonka teho perustuu kasvainsolukkuon kuljetetun booriatomin ytimen hajoamiseen neutronisäteilyn vaikutuksesta. Hajoamisreaktion seurauksena syntyy lyhyen kantaman säteilyä, mikä johtaa erittäin suuren paikallisen sädeannoksen kehittymiseen booria sisältävissä soluissa. Boorineutronisädehoitoa on tutkittu erityisesti aivokasvainten ja uusiutuneiden pään ja kaulan alueen syöpien hoidossa, joista varsinkin jälkimmäisessä on saatu alustavia lupaavia hoitotuloksia. BNCT-hoitojen saatavuutta on viime aikoihin saakka rajoittanut ennen kaikkea riippuvuus ydinreaktorista säteilylähteenä, sillä muun tyyppisillä laitteilla ei ollut mahdollista tuottaa hoitoon soveltuva pienenergiaista neutronisäteilyä. Sittemmin ydinreaktorien tilalle on kehitelty neutroneita tuottavia protonikiihdyttimiä, joista ensimmäinen otettiin käyttöön Japanissa vuonna 2012. Länsimaiden ensimmäinen sairaala-alueelle sijoitettava BNCT-hoitoon tarkoitettu protonikiihdytin aloittaa pian toimintansa HUS:ssa.

Boorineutronisädehoito on biologisesti kohdennettua kaksivaiheista hoitoa, jossa kasvainsolukkuon kuljetettuun ei-radioaktiiviseen booriin (^{10}B) kohdistetaan pienenergiaista (ns. termistä) neutronisäteilyä. Booriatomin altistaminen neutronisäteilylle johtaa reaktioon, jossa booriatomin ydin kaappaa sisäänsä neutronin, minkä seurauksena ydin hajoaa alfahiukkaseksi (^4He) ja litiumytimiksi (^7Li). Alfahiukkanen ja litiumydin ovat suurienergiaisia varauksellisia hiukkasia, joiden kantama kudoksessa on vain muutaman mikrometrin luokkaa. Näin booria sisältävän kasvainsolun sisälle saadaan tuotettua erittäin suuri paikallinen sädeannos, mikä johtaa parhaimmillaan kasvaimen täydelliseen tuhoutumiseen vain 1–2 hoitokerralla. Koska alfahiukkasen ja litiumytimen kantama on hyvin lyhyt, sädeannos kasvainsolukkuo ympäröivässä terveessä kudoksessa jää vähäiseksi, mikäli niihin ei ole kertynyt booria (KUVA 1).

Jotta BNCT:lla saavutettaisiin toivottu suuri paikallinen sädehoitovaikutus, boorin tulee siis kertyä kasvainkudokseen selvästi ympäröivää tervettä kudosta enemmän. Tästä syystä boori sidotaan kantaja-aineeseen, joka hakeutuu ve-

renkierron kautta kasvainkudokseen. Hoidon edellytyksenä on lisäksi neutronilähde, joka tuottaa hoitoon soveltuvia, riittävän pienenergiaisia neutroneita. Hoidettavan kasvaimen tulee olla kohtalaisen pinnallinen, enimmillään noin 10 cm syvyydessä, sillä hoitoon soveltuvat pienenergiaiset neutronit eivät pysty tunkeutumaan syvälle kudoksiin. Pään ja kaulan eri alueet ovat hyvin BNCT:n ulottuvilla, mutta syvällä vartalon alueella oleviin kasvaimiin



KUVA 1. Boorineutronisädehoidon periaate. Booridin kaappaa sisäänsä neutronin ja hajoaa alfahiukkaseksi (^4He) ja litiumytimiksi (^7Li). Alfahiukkasen ja litiumytimen kantama kudoksessa on murto-osa solun läpimitasta, jolloin BNCT-hoidolla saavutettu sädeannos muodostuu hyvin paikalliseksi booria sisältävissä kasvainsoluissa. Kuva artikkelista Joensuu ym. (20).

Ydinasiat

- ▶ Boorineutronisädehoito on biologisesti kohdennettua hoitoa, joka perustuu booriytimen hajoamiseen kasvainsolussa neutronisäteilyn vaikutuksesta.
- ▶ Boorineutronisädehoidolla on saavutettu hyviä tuloksia erityisesti paikallisesti uusiutuneiden pään ja kaulan alueen syöpien hoidossa.
- ▶ HUSissa on pian alkamassa hoitotutkimukset uudella kiihdytinpohjaisella neutronisädehoitolaitteella.

BNCT:n kantama on nykyisillä laitteilla ja boorin kantaja-aineilla liian lyhyt.

Suomen vahva asema BNCT-hoitotutkimuksissa

BNCT:n historia on suhteellisen pitkä. Astrofyysikko Gordon Locher esitti ajatuksen boorineutronikaappausreaktion hyödyntämisestä syöpäkasvainten hoidossa ensimmäisen kerran vuonna 1936, vain neljä vuotta sen jälkeen, kun James Chadwick oli todistanut neutronin olemassaolon (1).

Ensimmäiset hoitokokeet BNCT:llä tehtiin Yhdysvalloissa 1950- ja 1960-luvuilla malignia glioomaa sairastaville potilaille (2). Aivokasvainten tutkimushoitoja jatkettiin uudentyypipisten boorinkantaja-aineiden kanssa 1960-luvun lopulla Japanissa. Uusi kiinnostus hoitojen kehittelyyn heräsi maailmanlaajuisesti, kun japanilaiset tutkijat raportoivat erittäin hyviä tuloksia glioblastooman hoidossa (3). Aivokasvainpotilaiden BNCT-hoitotutkimukset aloitettiin 1990-luvulla uudelleen muun muassa Yhdysvalloissa, Alankomaissa, Ruotsissa ja Suomessa. Hoitotuloksia pidettiin kuitenkin edelleen pääosin epätydyttävänä, mistä syystä hoitotutkimukset keskeytyivät muissa keskuksissa Suomea ja Japania lukuun ottamatta.

Koska aivokasvainten hoitotulokset jäivät vaatimattomiksi, tutkimuksia laajennettiin pään ja kaulan alueen uusiutuneisiin syöpiin. Näiden hoidossa tulokset ovat vaikuttaneet selväs-

ti lupaavammilta. BNCT:tä on tutkittu myös eräiden muiden syöpien, kuten anaplastisen meningeooman, melanooman ja sarkoomien hoidossa.

Viime aikoihin saakka BNCT:ssä tarvittavaa neutronisäteilyä on ollut mahdollista tuottaa vain ydinreaktoreilla. Tämä on rajoittanut merkittävästi hoidon saatavuutta, sillä reaktorien ylläpitokustannukset ovat korkeita ja lisäksi ne sijaitsevat usein kaukana asutusalueista ja soveltuvat vain harvoin lääketieteelliseen käyttöön. Korvaavia, BNCT:hen soveltuvaa, riittävän pienienergiasta neutronisäteilyä tuottavia protonikiihdyttimiä on sittemmin kehitelty Japanissa ja Yhdysvalloissa. Ensimmäiset BNCT-hoitoihin soveltuvat protonikiihdyttimet otettiin käyttöön Japanissa vuonna 2012 (4).

Suomessa BNCT-hoitoja annettiin Otaniemessä sijainneella VTT:n FiR1-tutkimusreaktorilla vuosina 1999–2012, mutta hoidot päättyivät, kun reaktori suljettiin. Julkaistuista BNCT-tuloksista maailmanlaajuisestikin merkittävä osa on tuotettu hankkeen aikana toteutetuista hoidosta. HUS:iin on nyt valmistunut länsimaiden ensimmäinen sairaala-alueelle sijoitettava BNCT-hoitoon tarkoitettu kiihdytinpohjainen neutronilähde, ja tutkimushoidot tällä laitteella on tarkoitus aloittaa lähitulevaisuudessa.

BNCT:n käyttökokemukset

BNCT:n kliiniset käyttökokemukset ovat yhä vähäisiä. Tutkimusnäyttö hoitojen tehosta rajoittuu yksinomaan pieniin ei-satunnaistettuihin sarjoihin, joissa hoitojen toteutus on ollut varsin heterogeenista eikä suoraa vertailua standardihoitoihin ole tehty. Valtaosa julkaistuista hoitotutkimuksista on ajalta, jolloin neutronilähteenä toimi ydinreaktori. Boorin kantaja-aineena on tavallisimmin käytetty L-boorifenyylialaniinia (BPA) tai natriumborokaptaattia (BSH).

Suurin kliininen käyttökokemus on kertynyt aivokasvainten ja paikallisesti uusiutuneiden pään ja kaulan alueen syöpien hoidosta. BNCT-hoitotutkimuksiin valikoituivat ensimmäiseksi huonoennusteiset malignit glioomat, joiden arvioitiin soveltuvan hyvin BNCT-hoitoon pinnallisen sijaintinsa ja invasiivisen kasvutapansa

vuoksi. Myöhemmin tutkimusta laajennettiin pään ja kaulan alueen syöpiin.

Suomen edellisessä BNCT-hankkeessa hoitoa annettiin yhteensä 249 potilaalle, joista 108 hoidettiin tutkimusprotokollan puitteissa. Potilaista valtaosalla oli uusiutunut pään ja kaulan alueen syöpä tai glioblastooma. Boorin kantaja-aineena käytettiin BPA:ta.

Aivokasvainten hoito. BNCT:n käyttöä aivokasvainten hoidossa on tutkittu sekä ensivaiheen hoidossa liitännäishoitoasetelmassa että aiemman sädehoidon jälkeen uusiutuneen taudin hoidossa.

Glioblastooman liitännäishoito tutkimuksissa, joissa BNCT on annettu potilaille leikkauksen jälkeen tavanomaisen sädehoidon sijaan, potilaiden keskimääräinen elinaika on ollut noin 12 kuukautta, mikä on vastannut tavanomaisilla hoitomenetelmillä saavutettuja tuloksia (5–8). Hoitojen siedettävyyttä on ollut kohtalaista, tavallisimpia haittavaikutuksia ovat olleet aivokudoksen edeema ja sädenekroosi. Hollantilaisessa tutkimuksessa 42 %:lla potilaista havaittiin aivojen magneettikuvauksessa aivoatrofiaa ja valkean aineen muutoksia vuoden kohdalla hoitojen jälkeen (9).

Suomessa reaktorilla saadut glioblastooman liitännäishoito tulokset vastasivat muualla saatuja. Vuoden kuluttua hoidosta elossa oli 61 % 18 tutkimuspotilaasta, eikä hoitoon liittynyt odottamattomia haittavaikutuksia (10).

Vertailuhaaran puuttuminen on vaikeuttanut tutkimustulosten tulkittamista, mutta koska BNCT:llä ei toistaiseksi ole saavutettu selvää etua standardihoitoon verrattuna aivokasvainten liitännäishoidossa, sen asema tässä käyttöaiheessa on yhä epävarma.

BNCT:tä on tutkittu myös aiempien hoitojen jälkeen uusiutuneen glioblastooman hoidossa. Suomessa tehdyssä tutkimuksessa uusiutunutta glioblastoomaa sairastavien potilaiden keskimääräinen elossaoloaika BNCT-hoidon jälkeen oli seitsemän kuukautta, ja 22 hoidetusta potilaasta yksi oli elossa vielä 18 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä. Hoito oli hyvin siedettyä, yleisimmät haittavaikutukset olivat hiusten lähtö ja unettomuus. Vakavammista haitoista yleisin oli kouristelu, jota raportoitiin neljällä potilaalla (11).

Japanilaisessa tutkimuksessa uusiutunutta malignia gliomaa sairastavista potilaista oli vuoden kuluttua kiihdytinpohjaisen BNCT-hoidon jälkeen elossa 79 % (12). Potilaiden keskimääräinen elossaoloaika oli 19 kuukautta.

Vaikka uusiutuneen glioblastooman hoitotulokset ovat näissä tutkimuksissa vaikuttaneet kohtalaisen hyviltä, tarvitaan lisää tutkimusta selkeyttämään hoidon etuja tässä potilasryhmässä.

Pään ja kaulan alueen syöpien hoito. Sädehoidon jälkeen uusiutuneen pään ja kaulan alueen syövän hoidosta BNCT:llä on saatu varsin hyviä hoitotuloksia, ja tämä potilasryhmä onkin nykyisin tärkein BNCT-hoidon kohde-ryhmä. Satunnaistamattomissa tutkimuksissa hoitovastetta on saatu 55–90 %:lla potilaista (13–16). Hoidon haittavaikutukset ovat vastanneet tavanomaisen sädehoidon haittoja, tyypillisimpiä ovat olleet mukosiitti, suukipu ja väsymys.

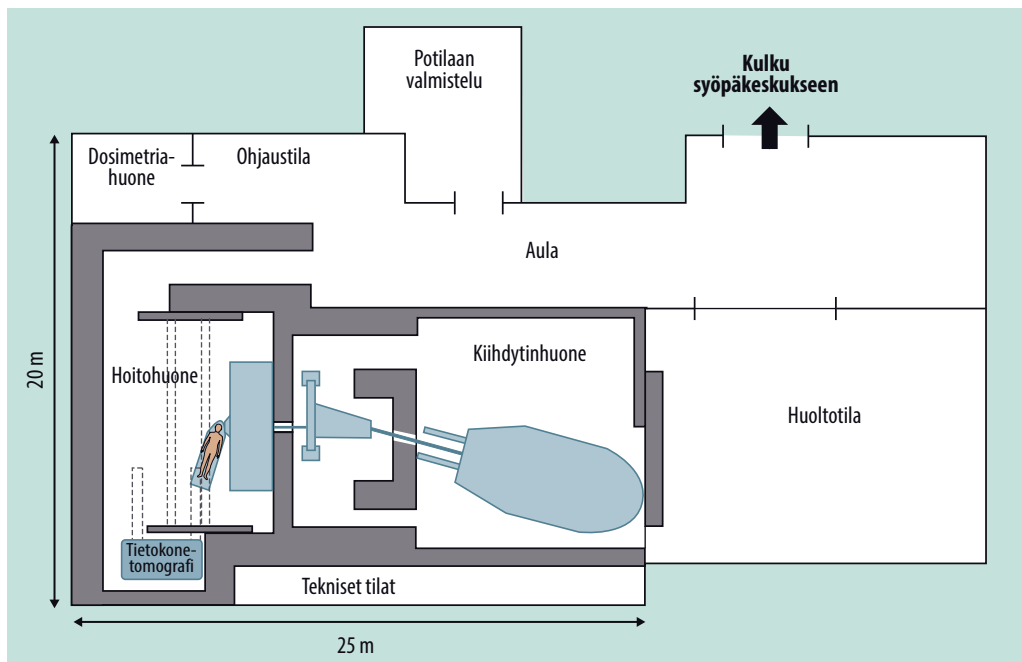
Suomessa BNCT:n tehoa tutkittiin pään ja kaulan alueen syöpäpotilailla, joilla tauti oli uusiutunut paikallisesti sädehoidon jälkeen. BNCT:n vaihtoehto näille potilaille olisi ollut jarruttava solunsalpaajahoido tai uusintasädehoito tavanomaisin menetelmin. Kasvain hävisi kokonaan 13 potilaalla 29:stä ja kutistui yhdeksällä potilaalla, kuudella kasvu pysähtyi vähintään viiden kuukauden ajaksi, ja vain yhdellä potilaalla kasvain eteni hoidosta huolimatta. Potilaista 27 % selvisi kaksi vuotta ilman paikallisuusiutumaa (17).

Japanissa kiihdytinpohjaisella BNCT:llä hoidetuista pään ja kaulan alueen paikallisesti uusiutunutta syöpää sairastavista potilaista 71 % oli saanut vastetta hoidolle kolmen kuukauden kuluttua (18).

BNCT:tä on käytetty kokeellisena hoitona pään ja kaulan alueen syövässä myös yhdistettynä tavanomaiseen sädehoitoon, ja yksittäisten potilaiden kohdalla hoitotulokset ovat olleet hyviä (19).

HUS:n kiihdytin

Vaikka BNCT-hoito päättyi Suomessa vuonna 2012, kiinnostus hoitojen kehittelyyn säilyi. Vuonna 2016 HUS ja yhdysvaltalainen Neut-



KUVA 2. Kaavakuva HUSin BNCT-keskuksesta

ron Therapeutics solmivat yhteistyösopimuksen uuden sairaala-alueelle sijoitettavan kiihdytinpohjaisen neutronilähteen rakentamiseksi.

Laitteen asennustyöt aloitettiin vuonna 2018, ja ensimmäisen kerran sillä tuotettiin neutroneita loppuvuodesta 2019. Vaativan kehitystyön jälkeen laite on nyt saatu valmiiksi siten, että tekniset edellytykset BNCT:n kuvantamishajattuun toteutukseen nykyaikaisen ulkoisen sädehoidon tarkkuustasolla ovat olemassa. Viranomaisluvut tutkimushoitojen käynnistämiseksi ovat olleet haettavana elokuussa 2024.

Uusi BNCT-keskus on sijoitettu Meilahden kampusalueelle Syöpäkeskuksen viereen, josta se yhdistyy huoltotunnelin avulla muihin sairaalarakennuksiin (KUVA 2). Keskuksessa sijaitsee kiihdytin, protonikeilan neutroneiksi muuntava kohtiojärjestelmä ja keilanrajaus sekä itse sädehoituhuone (KUVA 3) ja hoidon ohjaustila, josta käsin henkilökunta valvoo sädetystä. Sädehoituhuoneeseen neutronisuojaoven taakse on sijoitettu tietokonetomografialaite, jolla potilaan oikea asento juuri ennen hoitokertaa voidaan varmistaa ja hoito toteuttaa kuvantamishajattusti. Keskuksessa on lisäksi hoidon

valmistelutilat sekä boorilaboratorio, jossa mitataan veren booripitoisuutta hoidon aikana.

HUS:n ensimmäisessä hoitotutkimuksessa BPA annetaan potilaalle neutronisädetystä edeltävästi kahden tunnin kestoisena infuusiona. Veren booripitoisuutta seurataan infuusion aikana ja sen jälkeen. Kun veren booripitoisuus on pienentynyt infuusion jälkeen sopivalle tasolle, potilas siirtyy hoituhuoneeseen neutronisädetystä varten. Sädetystapahtuma kestää kokonaisuudessaan noin tunnin verran. Ensimmäisissä hoitotutkimuksissa hoidettavat potilaat siirtyvät hoidon jälkeen vuodeosastoseurantaan, jatkossa hoidon voinee antaa myös polikliinisesti.

KUVASSA 4 on esitetty laskennallinen annosjakauma pään ja kaulan alueen kasvaimen hoidosta HUS:n BNCT-laitteistolla.

Suunnitellut hoitotutkimukset HUS:ssa

Suunnitelmana on aloittaa kiihdytinpohjaiset BNCT-hoidot kliinisen hoitotutkimuksen puitteissa. Ensimmäisessä tutkimuksessa on tarkoitus arvioida hoidon turvallisuutta ja tehoa ai-



KUVA 3. Hoituhuone uudessa BNCT-keskuksessa. Hoidot annetaan kuvantamisohjatusti. Potilas siirretään robottipöydän avulla hoitokohtion eteen. Kuvan omistaa Neutron Therapeutics.

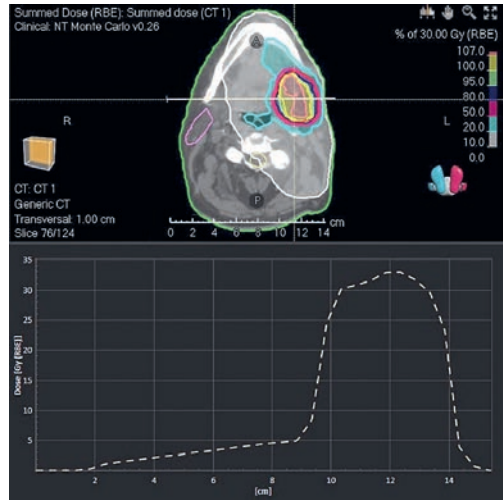
emmin sädehoidetun, paikallisesti uusiutuneen ja leikkaushoitoon soveltumattoman pään ja kaulan alueen syövän hoidossa. Mikäli hoitotulokset vastaavat odotuksia, tutkimushoidot on tarkoitus laajentaa jatkossa muihin potilasryhmiin. Käyttökokemuksen karttuessa ja laitteen saavuttaessa lääkintälaittehyväksynnän tehokkaita hoitoja voidaan ottaa käyttöön myös tutkimusasetelmien ulkopuolella.

Kliinisten hoitotutkimusten lisäksi suunnitteilla on myös prekliinisiä tutkimuksia muun muassa uudentyypisillä boorinkantajaineilla. Kotimaisia ja ulkomaisia kantajaineiden kehityshankkeita on meneillään, ja näiden molekyylien prekliiniseen ja kliiniseen testaamiseen HUS:n uusi BNCT-keskus tarjoaa hyvän ympäristön.

BNCT:n mahdollisuudet

BNCT:n etuna tavanomaiseen ulkoiseen sädehoitoon verrattuna on suuren sädeannoksen paikallisuus, mikä mahdollistaa terveen kudoksen säästämisen laajasti ympäristöönsä infiltroivien, muilla keinoin hyvin vaikeasti hoidettavien kasvainten hoidossa. BNCT:n saatavuus kuitenkin on ollut tähän asti hyvin rajallista ja hoidon kehittäytyö hidasta. Koska satunnaisesti tutkimuksia tästä hoitomuodosta ei ole tehty, sen etujen ja haittojen arvioiminen on hankalaa.

Kiihdytinpohjaisten neutronilähteiden yleistyminen tulee jatkossa parantamaan BNCT:n saatavuutta ja helpottamaan hoitomuodon



KUVA 4. Yllä: Kahden kentän BNCT-hoidon annosjakauka. Sädeannos on suuri kasvainalueella ja pienee nopeasti sen ympärillä. Alla: Annosprofiili kasvaimen keskivaiheilta.

tutkimusta ja jatkokehittelyä. Tulevaisuudessa BNCT:n yhdistäminen muihin hoitomuotoihin, kuten syövän immunoterapiaan tai tavanomaiseen ulkoiseen sädehoitoon voi laajentaa hoidon käyttömahdollisuuksia ja parantaa joidenkin syöpien hoidettavuutta. Lisäksi uusien boorinkantajaineiden kehittäminen saattaa tulevaisuudessa johtaa terapeuttisen ikkunan laajenemiseen ja käyttöalueiden laajentamiseen, kun boori saadaan vietyä entistä valikoidummin kasvainalueelle.

Lopuksi

Boorineutronisädehoidolla on saavutettu alustavia hyviä tuloksia paikallisesti edenneiden kasvainten hoidossa. Erityisesti uusiutuneissa pään ja kaulan alueen syövässä hoitotulokset ovat olleet lupaavia.

Uuden kiihdytinpohjaisen neutronilähteen käyttöönoton myötä Suomeen saadaan ainutlaatuinen mahdollisuus uuden syövän hoitomuodon tutkimukseen ja kehittelyyn. Sairaala-alueelle sijoitettava hoitolaite parantaa hoidon turvallisuutta ja toteutettavuutta. Tutkimustiedon karttuessa BNCT voitaneen tulevaisuudessa ottaa myös rutiinikäyttöön joidenkin syöpien hoidossa. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Locher G. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons. *Am J Roentgen* 1936;36:1–13.
2. Slatkin D. A history of boron neutron capture therapy of brain tumours. *Brain* 1991;114:1609–29.
3. Nakagawa Y, Hatanaka H. Boron neutron capture therapy. *Clinical brain tumor studies. J Neurooncol* 1997;33:105–15.
4. Kiyonagi Y, Sakurai Y, Kumada H, ym. Status of accelerator-based BNCT projects worldwide. *AIP Conf Proc* 2019; 2160:050012.
5. Chanana AD, Capala J, Chadha M, ym. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: Interim results from the phase I/II dose-escalation studies. *Neurosurgery* 1999;44:1182–92.
6. Henriksson R, Capala J, Michanek A, ym. Boron neutron capture therapy (BNCT) for glioblastoma multiforme: a phase II study evaluating prolonged high-dose of boronphenylalanine (BPA). *Radiother Oncol* 2008;88:183–91.
7. Kawabata S, Miyatake S, Kuroiwa T, ym. Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma. *J Radiat Res* 2009;50:51–60.
8. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults. A systematic review. *Radiother Oncol* 2002;64:259–73.
9. Vos M, Turowski B, Zanella F, ym. Radiologic findings in patients treated with boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme within EORTC trial 11961. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:392–9.
10. Joensuu H, Kankaanranta L, Seppälä T, ym. Boron neutron capture therapy of brain tumors: clinical trials at the Finnish facility using boronphenylalanine. *J Neurooncol* 2003;62:123–34.
11. Kankaanranta L, Seppälä T, Koivunoro H, ym. L-boronphenylalanine-mediated boron neutron capture therapy for malignant glioma progressing after external beam radiation therapy: a phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:369–76.
12. Kawabata S, Suzuki M, Hirose K, ym. Accelerator-based BNCT for patients with recurrent glioblastoma: a multicenter phase II study. *Neurooncol Adv* 2021;3:1–9.
13. Kato I, Fujita Y, Maruhashi A, ym. Effectiveness of boron neutron capture therapy for recurrent head and neck malignancies. *Appl Radiat Isot* 2009;67:37–42.
14. Aihara T, Morita N, Kamitani N, ym. BNCT for advanced or recurrent head and neck cancer. *Appl Radiat Isot* 2014;88:12–5.
15. Suzuki M, Kato I, Aihara T. Boron neutron capture therapy outcomes for advanced or recurrent head and neck cancer. *J Radiat Res* 2014;55:146–53.
16. Wang L, Chen Y, Ho C, ym. Fractionated boron neutron capture therapy in locally recurrent head and neck cancer: a prospective phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:396–403.
17. Kankaanranta L, Seppälä T, Koivunoro H, ym. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurrent head-and-neck cancer: final analysis of a phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e67–75.
18. Hirose K, Konno A, Hiratsuka J, ym. Boron neutron capture therapy using cyclotron-based epithermal neutron source and borofalan (¹⁰B) for recurrent or locally advanced head and neck cancer (JHN002): an open-label phase II trial. *Radiother Oncol* 2021;155:182–7.
19. Kankaanranta L, Saarihahti K, Mäkitie A, ym. Boron neutron capture therapy (BNCT) followed by intensity modulated chemoradiotherapy as primary treatment of large head and neck cancer with intracranial involvement. *Radiother Oncol* 2011;99:98–9.
20. Joensuu H, Kankaanranta L, Tenhunen M, ym. Boron neutron capture therapy (BNCT) syöpään. *Duodecim* 2011;127:1697–703.

VENLA LOIMU, LT, apulaisylilääkäri
LIISA PORRA, FT, apulaisylifysikko
TANJA MÄLKIÄ, LL, erikoislääkäri
MIKKO TENHUNEN, professori, ylifysikko
ANU ANTTONEN, LT, ylilääkäri
HUS syöpäkeskus, sädehoito-osasto

TEEMAN TOIMITTAJAT

Pauliina Kitti, Annika Pasanen ja Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET

Venla Loimu: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck, MSD)
Liisa Porra: Ei sidonnaisuuksia
Tanja Mälkiä: Muut sidonnaisuudet (Bayer AG, kliininen lääketutkimus)
Mikko Tenhunen: Ei sidonnaisuuksia
Anu Anttonen: Ei sidonnaisuuksia

Panu Jaakkola ja Maria Sundvall

Syövän kohdennettujen lääkehoitojen tulevaisuus

Kohdennetuilla syöpälääkehoidoilla tarkoitetaan hoidon valintaa potilaille yksilöllisesti syövän molekyylibiologisten ominaisuuksien mukaan. Syöpälääkehoitojen kohdentaminen yksilöllisesti on 2000-luvun aikana kehittynyt huomattavasti. Uusia kohdennettuja hoitoja kehitetään kiihtyvää vauhtia edelleen, ja niiden toivotaan yhä enemmän korvaavan tavanomaisia pelkkään tilastolliseen vaikuttavuuteen perustuvia lääkehoitoja, jotka eivät ota huomioon yksilöllisiä molekyylibiologisia eroja. Yksilöllinen kohdennus vaatii uusiin lääkekohteisiin vaikuttavien lääkkeiden kehitystä mutta ennen kaikkea myös moniin uusiin biologisiin analyysimenetelmiin perustuvaa biomarkkereiden kehittämistä. Jotta molekyylibiologista tietoa voidaan hyödyntää ja erityisesti jotta tieto pystyisi auttamaan lopullisia hoitopäätöksiä tekevää klinikkoa, tarvitaan myös analyysitiedon käsittelyn kehittämistä esimerkiksi koneoppimisen avulla. Tavoitteena on, että syöpäpotilaat saisivat tehokkaampia lääkkeitä vähäisimmillä haittavaikutuksilla. Koska hoitojen hinnat kasvavat, myös kustannushyötylaskelmien tärkeys tulee entisestään korostumaan.

Valtaosa syövän lääkehoidosta, erityisesti solunsalpaajahoidot, on annettu tutkimuksissa isoilla potilasjoukoilla havaittuun tilastolliseen tehoon perustuen kaikille lääkitystä tarvitseville potilaille syöpätyypin mukaan ottamatta huomioon kasvainten yksilöllistä geneettistä tai molekyylibiologista vaihtelua. Kohdennetuilla hoidoilla käsitetään lääkityksen kohdistamista yksilöllisesti kasvaimen molekyylibiologisiin ominaisuuksiin perustuen. Täysin uusi tämä lähestymistapa ei ole. Hormonireseptoripositiivisen rintasyövän hoitona on käytetty 1970-luvulta lähtien syövän estrogeeni- ja progesteronireseptorien lisääntyneeseen ilmenemiseen kohdistettua reseptorin salpaajaa tamoksifeeniä. ErbB2 (HER2)-kasvutekijäreseptoriin kohdistuva vasta-aine tratsutsumabi tuli käyttöön 1990-luvun lopussa niihin rintasyöpiin, joissa on HER2-reseptorin geenin monistuma.

Tämän vuosituhannen alussa tuli markkinoille ensimmäinen tyrosiinikinaasia estävä pienimolekyylinen lääke, imatinibi, joka oli suunniteltu estämään syöpäsoluissa tapahtuneen kromosomien translokaatiosta johtuvaa

bcr-abl-fuusioproteiinin yliaktivaatiota kroonisessa myelooisessa leukemiassa. Sen todettiin myöhemmin estävän muitakin kinaaseja, kuten gastrointestinaalisessa stroomatumorissa (GIST) mutaation myötä yliaktivoitunutta c-Kit-reseptoria (1).

Näille lääkkeille on yhteistä, että ne estävät mutaatioista tai yli-ilmenemisestä johtuvaa kohdemolekyylin liiallista toimintaa ja sitä kautta syöpäsolujen kasvua. Kaikki ovat edelleen tehokkaaksi tunnettuja ja yleisessä käytössä olevia lääkkeitä sekä syövän liitännäishoidossa että edenneiden tautien hoidossa. Nämä urauurtavat onnistumiset loivat pohjaa yksilöllisten kohdennettujen hoitojen kehitykselle. Kahdenkymmenen viime vuoden aikana suurin osa uusista syövän lääkehoidoista on hyödyntänyt syövälle ominaisia molekyyli muutoksia.

Lääkkeen tehoon tai potilaan ennusteeseen liittyvät biomerkkiaineet

Kohdennettuja hoitoja on viime vuosina tullut yhä kiihtyvällä tahdilla käyttöön, ja nykyään

markkinoilla on kymmeniä erilaisia lääkkeitä. Yhteistä kohdennetuille lääkkeille on, että niiden käyttö ohjautuu biomarkkereiden perusteella, ja ne ennustavat lääkkeen tehoa yksittäisellä potilaalla. Prediktiivisiä eli lääkehoidon tehoa ohjaavia markkereita on kliinisessä käytössä jo kymmeniä, esimerkiksi solunsisäisen viestimolekyylin BRAF:n aktivoivat mutaatiot melanooman pienimolekyylisten kinaasin estäjien valinnassa. Iso osa markkereista on tiettyyn syöpätyyppiin rajoittuvia, mutta markkereita, jotka ennustavat lääkkeen tehoa useissa syöpätyypeissä (niin kutsuttu kasvain agnostinen markkeri) on löydetty. Esimerkkeinä tällaisista lääkkeistä ovat larotrektrinibi ja entrektinibi, joiden kohde on NTRK-fuusioproteiini ja joiden ilmeneminen syövässä ennustaa lääkkeen tehoa useassa eri syöpätyypissä. Biomarkkeri voi myös ennustaa resistenssiä hoidolle, kuten esimerkiksi paksusuolisyövässä BRAF- ja KRAS-mutaatiot, jotka ohjaavat EGFR:n toimintaa estävien vasta-aineiden valinnassa. Geneettisiä muutoksia, jotka toimivat prediktiivisinä markkereina lääkkeille on käsitelty aiemmin (2).

Pääasiallisesti kohdennetut lääkkeet estävät yliaktiivisten onkogeenien toimintaa, jolloin prediktiivinen markkeri tyypillisesti on lääkekohteen muutos tai siihen läheisesti liittyvä molekyylitekijä. Prediktiivisistä markkereista, jotka eivät kohdistu suoraan lääkkeen vaikutuskohteeseen, esimerkkejä ovat kasvunrajoitegeenit, joiden mutaatiot itsessään ovat huonoja lääkekohteita, koska niiden toiminta pitäisi palauttaa. On kuitenkin havaittu, että kasvunrajoitegeenin puutos voi herkistää syöpäsolut jonkin toisenkin mekanismin poistamiselle, mikä on mutaation myötä tullut tärkeäksi syöpäsolulle (niin kutsuttu synteettinen letaliteetti).

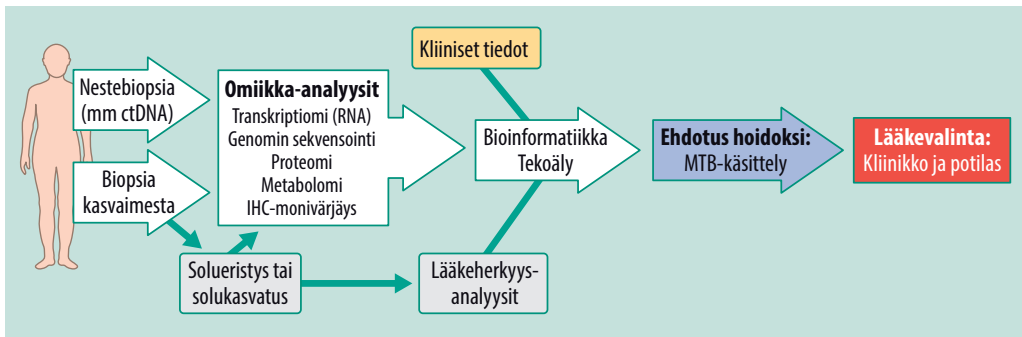
Esimerkiksi DNA-vaurioiden korjaukseen liittyvien *BRCA1/2*-kasvunrajoitegeenin toiminnan puutos rinta-, munasarja- tai eturauhassyövässä toimii prediktiivisenä markkerina DNA-vaurioiden korjaukseen osallistuvan PARP-entsyymin estäjien hyvälle teholle.

Nykyään syöpähoitoja pyritään ohjaamaan myös potilaan ennustetta koskevan eli prognostisten markkerien avulla esimerkiksi liitännäishoitojen yhteydessä pyrkimällä kohdentamaan hoito yksilöllisesti niille potilaille, joilla

on suurin riski taudin uusimiseen. Kliiniseen käyttöön hyväksytty prognostinen markkeri on esimerkiksi *21*-geenin lähetti-RNA:n ilmentymiseen perustuva Oncotype DX -testi, joka sisältyy Suomessa valtakunnallisiin diagnostiikka- ja hoitosuosituksiin (3,4). Se tehdään osalle potilaista leikatusta rintasyöpäkudoksesta ja auttaa löytämään potilaat, jotka hyötyvät eniten liitännäissolunsalpaajahoidosta. Tällaisten useiden geenien ilmentymiseen perustuvien testien kehittäminen vaatii yleensä ennen laajaa kliinistä käyttöönottoa etenevän näytön ja saattaa kestää jopa 10–20 vuotta. Vaikka kehitystyöhön on panostettu huomattavasti viime vuosien aikana, hoitovasteita yksilöllisesti ennustavia markkereita ja testejä on vielä varsin rajoitetusti kliinisessä käytössä (5).

Tulevaisuuden täsmäaset

Valtaosaa syöpähoitoja saavasta potilasjoukosta usuin geneettisesti kohdennettu hoito ei ole vielä tavoittanut muun muassa siksi, että suurimmalle osalle potilaista ei tehdä molekyylibiologisia analyyseja ja monelle löydetylle muutokselle ei ole olemassa kohdennettua hoitoa. Joissain syövässä yksi mutaatio ja siihen vaikuttava käyttöön hyväksytty hoito voi kohdistua hyvin pieneen potilasjoukkoon, kuten avapritinibi, joka kohdistuu harvinaiseen *PDGFR*:n D842V-mutaatioon GIST:issä. Lukuisat laajat viimeaikaiset tutkimukset ovat selvittäneet mahdollisuuksia kohdentaa hoito syöpätyypistä riippumatta yhden molekyylimuutoksen perusteella eli kasvain agnostisesti, mutta tulokset ovat olleet vaihtelevia (6). Ongelmana on, ettei eri molekyylimuutoksiin kohdentuvia lääkkeitä ole tarjolla riittävästi ja eri lääkeyhdistelmien testaus on ollut vähäistä. Lisäksi vain kohtalaisen pieneen osaan mahdollisista lääkekohteista tai mutaatioista on kehitetty toistaiseksi lääkeaineita tai niitä on päästy kliinisesti testaamaan. Myöskään käytetyt profiilointianalyysit eivät osaa tunnistaa kaikkia ajuritekijöitä. Tulevaisuudessa tiedon jatkuva kertyminen sekä erilaiset mallintamisohjelmat auttavat nykyistä helpommin tunnistamaan yksilöllisestä profiilointidatasta mahdollisia ajuritekijöitä, joista syöpäsolukko on riippuvaista.



KUVA. Kohdennettujen syöpälääkehoitojen valinta uusien diagnostiikkamenetelmien avulla. Kasvaimesta otetusta kudoksenäytteestä voidaan suoraan tehdä useita DNA:han, RNA:han, proteiineihin tai solun metaboliatuotteisiin kohdistuvia analyyseja (omiikat). Kasvaimen syöpäsoluja voidaan myös kasvattaa in vitro, ja tehdä näistä yllä mainittuja analyyseja tai testata lääkeaineherkkyksiä. Vaihtoehtoisesti voidaan verestä eristää kiertävää kasvain-DNA:ta mutaatioanalyyseja varten. Analyysin ja datan tulkinnan (bioinformatiikka, jossa voidaan käyttää tekoälyä apuna) jälkeen tuloksia ja hoitovaihtoehtoja kohdennetuilla lääkkeillä tulisi käsitellä moniammatillisessa kokouksessa (molecular tumour board, MTB) ennen lopullista kliinikon potilaan kanssa tekemää hoitopäätöstä. ctDNA = circulating tumour DNA (kiertävä tuumori-DNA); IHC (immunohistochemistry) monivärjäys = kudoksen proteiinien värjäys usealla vasta-aineella samanaikaisesti

Ainakin yleisimmissä syövässä on useissa kansainvälisissä projekteissa selvitetty satojen potilaiden kasvainten DNA-sekvenssi ja kvantitatiivisia RNA- sekä proteiinilmentymiä. DNA-sekvensointi, yksittäisten proteiinien tai RNA:n ilmentymisen määritykset eivät kuitenkaan monessa syövässä ole tuottaneet riittävästi biomarkkereita, jotta syövän lääkehoito voitaisiin kohdentaa niiden perusteella. Esimerkiksi kirkassoluisen munuaissyövän yleisimmät geenimutaatiot tunnetaan laajoihin DNA-sekvensointeihin perustuen. Ne eivät kuitenkaan ole paljastaneet uusia lääkekohteita eivätkä toistaiseksi kliinisesti käyttökelpoisia prediktivisiä tai prognostisia markkereita. Vaikka uudet moneen syöpätyyppiin vaikuttavat immuuniaktivaation vapauttajat, kuten T-solujen PD-1-solunpintareseptorin tunnistavat vastaaineet, ovat munuaissyövässäkin tehokkaita, ei PD-L1:n ilmentyminen syöpäsolukossa toimi munuaissyövässä prediktivisenä markerina, toisin kuin esimerkiksi keuhkosyövässä. Myös yksittäisten proteiinien immunohistokemiaa on vuosikymmeniä tutkittu biomarkkerien löytämiseksi, mutta kliinisen päätöksenteon apuvälineiksi näistä on edennyt hyvin vähän.

Koska laajempien ja parempien sekä prognostisten että prediktivisten markkereiden löytäminen on välttämätön edellytys kohdennettujen hoitojen kehittämiseksi tehon ja kustan-

nusvaikuttavuuden parantamiseksi, niihin on globaalisti viime vuosina kiinnitetty runsaasti huomiota ja toiveita.

Omiikat. Erityisesti ”omiikat” eli tekniikat, joilla voidaan analysoida kokonaisvaltaisesti solujen molekyyliä, ovat herättäneet suuria toiveita syöpäbiologian tutkimuksessa, uusien lääkeainekohteiden etsinnässä sekä eri markkereiden löytämisessä kohdennettuja hoitoja varten. Tekniikoihin kuuluvat esimerkiksi genomikka (koko genomin tai eksonialueiden sekvensointi), proteomiikka (suuren proteiinin määrän analysointi kerralla soluista massaspektrometrialla) ja metabolomiikka (kymmenien syöpäsoluille tärkeiden metaboliatuotteiden analysointi kerralla). Kokonaisvaltaisen RNA-ilmentymisen analysoinnilla kehitetystä tekniikasta on esimerkkinä yllä mainittu Oncotype DX -testi (7).

Yhä enemmän käytetään myös niin kutsuttuja yksisolutekniikoita, joissa omiikka-analyysi voidaan kohdistaa yhteen soluun tai hyvin pieneen solujoukkoon. Näihin voidaan lukea myös niin kutsutut multiplex-immunohistokemia-tutkimukset. Aiemmin syöpäkudoksen proteiinien ilmentymistä on tutkittu yksittäisten proteiinien värjäyksellä. Uusimmissa tekniikoissa voidaan saada tietoa jopa 30–50 proteiinin ilmentymisestä kudoksessa samanaikaisesti ja ilmentymisen sijoittumisesta kudoksessa spa-

tiaalisesti (8). Tällä hetkellä tutkitaan runsaasti erilaisten mutaatioiden sekä proteiini- ja RNA-tason geeni-ilmentymisyhdistelmien mahdollisuuksia eri hoitojen tehoa ennustavina testeinä. On todennäköistä, että usean markkerin yhdistelmistä löytyy jotain kliinissäkin työssä hyödynnettävää tulevaisuudessa. Lisäksi tutkitaan mahdollisuuksia löytää tekoälyn avulla histologisista näytteistä ennusteellisia merkkejä. On mahdollista, että pelkästä histologisesta leikkeestä ilman muita lisäanalyyseja pystytään tulevaisuudessa määrittämään tekoälyn avulla hoitoa ohjaavia tietoja (9).

Yksilöllinen lääketestaus potilaan soluilla laboratoriossa. Suoraviivaisempaan lääkehoidon kohdentamiseen on tutkittu *in vitro* -lääketestauksella, jolla voidaan testata samanaikaisesti satojen lääkkeiden tehoa monikaivoalustoilla (multiwell plates) kudoksesta eristetyistä soluista (10). Pisimmällä kliinisessä testauksessa ovat olleet verisyövät, esimerkiksi leukemia, jossa *in vitro* testauksen perusteella on voitu valita potilasta hyödyttävä lääkehoito (11).

Kiinteiden kasvainten kohdalla veressä kiertäviä syöpäsoluja on monesti vähän, eivätkä ne välttämättä edusta haluttua hoitokohdetta. Tämän vuoksi joudutaan ottamaan kudonäytteitä kasvaimesta sekä kasvattamaan eristettyjä soluja ennen testaamista. Tämä voi olla sekä aikaa vievää että kallista diagnostiikkaa, eikä aina onnistu. Yhtenä haasteena elimistön ulkopuoliselle lääkeainetestaukselle on normaalin kudostekniikan puuttuminen, sillä syöpäsolut normaalisti interaktoivat normaalin kudoksen mikroympäristön, kuten sidekudoksen, verisuonien ja immuunisolujen kanssa eivätkä välttämättä kasva pelkässä elatusaineessa. Lääkeherkkyysselvityksen tulokset voivat myös vaihdella solujen kasvaessa tavanomaisella muovialustalla tai väliaineessa. Esimerkiksi munuaissyövän hoitoon hyväksytyyn HIF-2 α :n estäjä belsutfanin kasvua estävä vaikutus syöpäsoluihin saatiin esiin vasta erityisessä väliaineessa kasvatuissa soluissa (12).

Menetelmiä on tutkimusasetelmissa testattu useissa syöpätyypeissä ja potilaasta eristettyjä soluja eri kasvatusmalleissa monikaivoalustojen lisäksi. Tällaisia ovat erityiset keinotekoiset väliaineet tai kudosten kasvattaminen ksenograf-

teina immuunipuutteisissa koe-eläimissä sekä kehittyvässä kananmunassa. Mitä monimutkaisempi kasvatusympäristö on, sitä hitaampaa ja myös kalliimpaa testaus on. Lisäksi on kehitetty lääketestaukseen mikrofluidisia siruja, joissa eri solupopulaatiot ovat erillisissä kammioissa siten, että niiden vuorovaikutuksia toisiinsa voidaan seurata (13). Kehityksessä on myös leikkauksen yhteydessä suoraan kasvainalueelle asetettavia lääkeaineita. Lääketestauksen suuri haaste on testata useiden eri lääkeaineiden yhdistelmien tehoa, sekventiaalista antoa ja lääkkeiden vaikutuksia mikroympäristön solukokoon. Useita eteneviä tutkimuksia on kuitenkin käynnissä käyttäen hyväksi lääkeainetestauksen hoidon ohjauksessa, ja on todennäköistä, että jotain näistä siirtyy myös kliiniseen työhön ajan myötä.

Hoitojen kohdentamisen vaikeudet

Syöpäkudoksen heterogeenisuus hankaloittaa diagnostiikkaa. Yksittäisen kasvaimen sisällä syöpäsolun histologia, DNA-mutaatiot, RNA:n, metaboliatuotteiden ja proteiinien ilmentyminen sekä solujen mikroympäristö saattavat olla hyvinkin erilaisia. Sama asia tulee eteen, jos yritetään verrata kahta erillistä etäpesäkettä. Tämän vuoksi kudonäytteistä ei voida olla varmoja, edustavatko ne kattavasti koko syöpää myöskään lääkkeen tehon suhteen. Myös niukka näytemäärä kasvaimesta voi hankaloittaa diagnostiikkaa. Tämän vuoksi myös veressä kiertävän kasvain-DNA:n (ctDNA) ja kasvaimista irtautuvien eksosomien analyyseja on pyritty monessa syöpätaudissa käyttämään diagnostisena menetelmänä (niin kutsuttu nestebiopsia), jotta kasvainten heterogeenisuus tulisi paremmin otettua huomioon, mutta tälläkin menetelmällä on rajoitteensa (10).

Kuten kaikissa syöpähoidoissa, myös kohdennetuissa hoidoissa merkittävä haaste on kasvainten ajan saatossa kehittämä vastustuskyky lääkkeille. Tämä on monelle etäpesäkkeelle taudille ominaista ja tapahtuu kuukausien tai vuosien kuluessa lääkkeen käytön aloituksesta. Useille kohdennetuille hoidoille on jo tunnistettu tyypillisiä resistenssimekanismeja ja onnistuttu kehittämään niihin spesifisesti

vaikuttavia seuraavan linjan lääkehoitoja esimerkiksi ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä. Vastustuskyvyn kehittyessä tulisi prediktiiviset markerit tai lääkeherkkyysanalyysit tehdä aina uudestaan. Toistuvien näytteiden (erityisesti biopsioiden) otto saattaa kuitenkin olla anatomisesta paikasta riippuen hankalaa, potilaalle raskasta sekä kuormittaa palvelujärjestelmää.

Kohdennettujen hoitojen tulevaisuuden näkymiä

Lukuun ottamatta valikoitujen proteiinien ilmentymistä, geenien DNA-sekvensointia ja RNA-ilmentymistä, toistaiseksi uusimmat tekniikat eivät ole kliinisessä käytössä syöpädiagnostiikassa tai hoitojen kohdentamisessa. Lieene kuitenkin ajan kysymys, milloin tuloksia saadaan riittävästi kliinisesti validoitua ja tuotua rutiinidiagnostiikkaan. On mahdollista, että silloin käytetään monen tekniikan yhdistämistä yhdessä kliinisten parametrien kanssa. Tämä vaatii entistä enemmän bioinformatiikalta ja matemaattiselta mallintamiselta, jotta analyseista saadaan kliinisesti käyttökelpoista tietoa jäsenneltyä kliinikolle ymmärrettävissä olevassa muodossa (14). Ei liene kaukaa haettava, että tässä ja analyysien raakadatan käsittelyssä tekoälyllä on merkittävä osuus. Oleellista on kuitenkin tiedostaa, että hoitopäätöksiin vaikuttavat monet muutkin asiat molekyylibiologisten analyysien lisäksi ja että tulevaisuudessakin hoitopäätökset tekee klinikko yhteistyössä potilaan kanssa. Analyysit ja ennusteet antavat tukea sille prosessille.

Toistaiseksi esimerkiksi DNA-mutaatioihin perustuvat hoidot ovat hyödyttäneet suhteellisen pientä potilasjoukkoa, koska niiden perusteella käytössä olevia lääkkeitä on vähän, monet yksittäiset mutaatiot ovat harvinaisia ja mutaatioita on suuri määrä erilaisia. Molekyyli muutosten perusteella kohdennetut hoidot saattavat olla tehokkaampia kuin ilman yksilöllistä valintaa tiettyyn syöpätyyppiin suunnatut tilastollisesti selviytymistä parantavat hoidot. Jälkimmäisiin kätkeytyy sekä potilaita, jotka hoidoista hyötyvät, mutta myös merkittävä määrä potilaita, jotka eivät siitä hyödy.

Toistaiseksi geeniohjattujen hoitojen toteu-

Ydinasiat

- ▶ Syöpäkudoksessa esiintyy lukuisia molekyylibiologisia muutoksia, jotka voivat olla hyvin erilaisia potilaiden välillä.
- ▶ Kohdennetuilla syöpähoidoilla pyritään estämään syöpäsolujen kasvua syövän yksilöllisiin molekyylibiologisiin ominaisuuksiin vaikuttavilla lääkkeillä.
- ▶ Kohdennetut hoidot vaativat uusien analyysitekniikoiden, datan tulkinnan sekä lääkeaineiden kehitystä.
- ▶ Syövän lukuisiin molekyyli muutoksiin kohdentuvia lääkkeitä tai lääkeyhdistelmiä on vaikea tutkia homogeenisillä potilasjoukoilla laajoissa kolmannen vaiheen lääketutkimuksissa.

tus ei vielä ole optimaalista, sillä monesti DNA-sekvensoinnilla ei löydy muutosta, johon olisi hyväksytty lääke olemassa. Välttämättä ei voida myöskään olla varmoja, että havaittu muutos on potilaan syövän kasvun ajuri, jolloin potilas ei hoidosta hyödy. Ja jos muutos ja siihen soveltuva lääke löytyy, se ei välttämättä ole korvattava kyseisessä taudissa ja on taloudellisesti potilaan ulottumattomissa. Tällä hetkellä rutiinimaisesti molekyyli muutoksia tutkitaan tarkoin valikoiduista geneeistä, joiden perusteella on mahdollista valita lääkehoito. Laajempaa molekyyli profilointia tehdään tutkimusasetelmissä. Molekyyli profilointia tehdään Suomessa useissa tutkimuksissa, kuten esimerkiksi käynnissä olevassa kansallisessa Finprove-tutkimuksessa.

Lopuksi

Lääkekohteita tunnustetaan jatkuvasti enemmän, ja lääkekehitys mahdollistaa yhä erilaisempien lääkekohteiden eston uusilla mekanismeilla kuten vasta-aineisiin sidotuilla lääkkeillä ja radioisotoopeilla, kohdennetulla hajotuksella (kuten niin kutstuu PROTAC, proteolysis targeting chimera) ja syöpäkudoksen molekyyliin kohdennetuilla geneettisesti muokatuilla T-soluilla (CAR-T). Kun markkinoille saadaan lisää lääkkeitä, yksilöllisen syövänhoi-

don mahdollisuuksien odotetaan pikkuhiljaa paranevan. Syöpälääkkeiden hyväksyntä on tavallisesti perustunut laajoihin kolmannen vaiheen tutkimuksiin sadoilla potilailla, joilla on sama yhdestä kudoksesta lähtöisin oleva syöpä. Yhdessä syöpätyypissä voi kuitenkin olla satoja erilaisia yksilöllisiä molekyyli muutoksia. Erilaisiin molekyyli muutoksiin ja niiden yhdistelmiin perustuvia lääketutkimuksia ei voida enää tehdä suurella homogeenisellä potilas-

joukolla niiden harvinaisuuden vuoksi. Tärkeä kysymys onkin viranomaisten suhtautuminen uusien kohdennettujen lääkkeiden hyväksyntä- ja korvausprosesseihin erityisesti, koska uudet lääkkeet ovat usein huomattavan kalliita. Toinen suuri tulevaisuuden haaste on mahdollisten monimutkaisten tekniikoiden käyttöönotto ja validaatio. Toistaiseksi syöpälääkkeitä, jotka olisivat Suomessa korvattavia pelkän molekyyli diagnostiikan perusteella, on vähän. ■

PANU JAAKKOLA, Professori, ylilääkäri

Syöpätautien oppiaine, Turun yliopisto ja Syöpätautien palvelualue Turun yliopistollinen keskussairaala sekä Läntinen Syöpäkeskus (Fican West)

MARIA SUNDVALL, Syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, dosentti

Syöpätautien palvelualue Turun yliopistollinen keskussairaala sekä Läntinen Syöpäkeskus (Fican West) ja Syöpätutkimusyksikkö, Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto

TEEMAN TOIMITTAJAT

Pauliina Kitti, Annika Pasanen ja Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET

Panu Jaakkola: Kliiniset lääketutkimukset (Orion, Faron pharmaceuticals, MSD, Ipsen), asiantuntijapalkkio (Orion, MSD, Ipsen, BMS), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Merck, Pfizer)

Maria Sundvall: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Astra Zeneca, Bayer, BMS, MSD, Novartis, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astellas, Amgen, Bayer, BMS, MSD, Novartis, Pfizer, Roche)

KIRJALLISUUTTA

1. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, ym. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344:1052–6.
2. Alanne E, Joensuu J, Elenius K. Geenidiagnostiikkaan perustuva syövän hoito - ovatko odotukset toteutuneet? *Duodecim* 2021;137:1457–64.
3. Tiainen L, Utriainen M. Rintasyövän ennustetekijät täsmentyvät. *Duodecim* 2022;138:307–14.
4. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2024. Tampere: Suomen Rintasyöpäryhmä ry 2024. <https://rintasyoparyhma.yhdistysavain.fi/hoitosuositus/>.
5. Kononen J, Rantala J, Hemminki A. Kiinteiden kasvainten syöpälääkeherkkyyden ennustaminen. *Duodecim* 2021; 137:2243–50.
6. O'Dwyer PJ, Gray RJ, Flaherty KT, ym. The NCI-MATCH trial: lessons for precision oncology. *Nat Medicine* 2023 29;1349–57.
7. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, ym. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:2005–14.
8. Väyrynen J, Väyrynen S, Ollila-Raj H, ym. Immunohistokemialliset monivärjäykset kudostutkimuksessa: diagnostiikan arkipäivää ja tulevaisuutta. *Duodecim* 2023; 139:531–40.
9. Mirtti T, Näpänkangas J. Tekoöly patologian kudosleikkeiden tulkinnassa. *Duodecim* 2020;136:1949–55.
10. Kononen J, Sundvall M, Kontro M, ym. Ex vivo -mallit ja nestebiopsia yksilöllis-
tetyssä syövänhoidossa. *Duodecim* 2021; 137:1441–8.
11. Malani D, Ashwini Kumar A, Brück O. Implementing a functional precision medicine tumor board for acute myeloid leukemia. *Cancer Discov* 2022;12:388–401.
12. Chen W, Hill H, Christie A, ym. Targeting renal cell carcinoma with a HIF-2 antagonist. *Nature* 2016;539:112–7.
13. Matikainen J, Korelin K, Salo T. Parantaisiko ihmiskasvainmatriksi syöpäsolujen lääkehoitovasteen määrityksen luotettavuutta? *Duodecim* 2024;140:67–75.
14. Miihkinen M, Mars N, Aittokallio T. Matematiikka ja tilastolliset mallit syövän hoitovasteen ennustamisessa. *Duodecim* 2024;140:206–13.



Syöpäpotilaan outo ihottuma



Aiemmin terveellä nuorella miehellä todettiin aikuisuuden kynnyksellä selän alueen desmoidi kasvain. Kyseessä on paikallisesti aggressiivisesti uusiutuva fibromatoosi, joka ei kuitenkaan läheta etäpesäkkeitä. Valitettavasti hänen tautinsa ei soveltunut leikattavaksi, joten hoitomuodoksi valittiin sädehoito. Kun tauti kolmen vuoden jälkeen eteni paikallisesti, potilas sai jälleen sädehoidon.

Desmoidin jälleen edetessä aloitettiin solunsalpaajahoito pegyloidulla liposomaalisella doksorubisiinilla. Kahden hoitokerran jälkeen nivusiin ja suupielisiin kehittyi märkäruveksi epäiltyjä muutoksia. Ensin aloitettiin mikrobiolääkehoito suun kautta otettavalla kefaleksiinilla ja fusidiinihappovoiteella ilman havaittavaa apua. Tämän jälkeen kokeiltiin glukokortikoi-

di- ja klooriheksidiinivoidetta, mutta potilas koki oireiden vain pahenneen. Myöskään itselfääkitys basitrasiiini- tai neomysiiniivoiteilla ei auttanut.

Nukleiinihapon osoitus herpesvirukselle jäi negatiiviseksi. Bakteeri- ja sieniviljelyssä todettiin normaaliflooraa sekä *Candida albicans*. Flukonatsolihoitokokeilusta huolimatta ihottuma eteni sormien väleihin ja kainaloihin. Lopulta potilas joutui hakeutumaan päivystykseen, kun kiveksetkin muuttuivat punaisiksi. Siellä flukonatsolihoitoon lisättiin mikonatsoliipuuteri taivealueille ja klindamysiinivoide sormien väleihin ja kiveksiin.

Mikä aiheutti nuoren miehen vaikean ihottuman? Vastaus on sivulla 1846.



Syöpäpotilaan outo ihottuma

Pegyloitu liposomaalinen doksorubisiini tai sen metaboliitit erittyvät myös hien mukana ja voivat aiheuttaa toksista ihoreaktiota erityisesti hautuvilla alueilla (1,2). Ihottuma loppui, kun solunsalpaajahoido keskeytettiin. Tämän lisäksi potilas sai muutaman viikon flukonatsolikuurin infektioleäkärin ohjein sekä beetametasonia paikallisesti ihotautilääkärin suosituksesta. ■

KIRJALLISUUTTA

1. U Jacobi, E Waibler, P Schulze, ym. Release of doxorubicin in sweat: First step to induce the palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome? *Ann Oncol* 2005;16:1210
2. Najem A, Deregnacourt D, Ramdane S, ym. Intertrigo-like dermatitis with pegylated liposomal doxorubicin: diagnosis and management. *J Clin Oncol* 2014;32:e104-6.

TIMO MAKKONEN, Syöpätautien erikoislääkäri
HUS Syöpäkeskus

Nomigrin 85 mg/500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaikuttava aine: Sumatriptaanisuksinaatti ja naprokseeninatrium. **Käyttöaiheet:** Ennako-oirein tai ilman niitä esiintyvien migreenikohtausten päänsärkyvaiheen kohtaushoitoon aikuisille, joille hoito pelkästään sumatriptaanilla ei riitä. **Annostus- ja antotapa:** Nomigrin on tarkoitettu aikuisille migreenin akuuttihoitoon, eikä sitä pidä käyttää profylaktisesti. Otetaan mahdollisimman pian migreenipäänsäryn alkamisen jälkeen. Se tehoaa kuitenkin missä tahansa päänsärkykohtauksen vaiheessa otettuna. Suositeltu annos aikuisille on yksi tabletti. Jos ensimmäinen annos ei tuo helpotusta migreenikohtaukseen, toista annosta ei pidä ottaa saman kohtauksen aikana. Jos oireet ovat helpottuneet ensimmäisen annoksen jälkeen mutta ne uusiutuvat, potilas voi ottaa toisen annoksen. Annosten välissä on oltava vähintään kaksi tuntia. Suurin suositeltu kokonaisannos 24 tunnin aikana on 2 tablettia. Tabletit niellään kokonaisina veden kera. Tabletteja ei saa jakaa, murskata eikä pureskella.

Vasta-aiheet: Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai apuaineille. Vasta-aiheinen potilailla joilla on ollut sydäninfarkti tai iskeeminen sydänsairaus, sepelvaltimospasmi, perifeerinen verisuonitauti tai iskeemisen sydänsairauden oireita tai löydöksiä, aivohalvaus tai TIA, aiemmin todettu ibuprofeenin, asetyylisalisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden aiheuttama yliherkkyysreaktio, ruuansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön, aktiivinen peptinen haava tai ruuansulatuskanavan verenvuoto tai toistuvia aiempia episodeja, keskivaikea tai vaikea hypertonia tai lievä hoitamaton hypertonia, vaikea sydämen tai munuaisten vajaatoiminta tai paheneva munuaissairaus ja vaikea tai keskivaikea maksan vajaatoiminta tai aktiivinen maksasairaus. Ei saa käyttää raskauden viimeisen kolmanneksen aikana. Tarkemmat tiedot ks. valmisteyhteenveto. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset:** Nomigrin-valmistetta saa käyttää vain, kun migreenin diagnoosi on varma. Ei ole tarkoitettu hemiplegisen, basilaarisen tai oftalmoplegisen migreenin hoitoon. Potentiaalisesti vakavat neurologiset tilat on poissuljettava huolellisesti ennen Nomigrin-hoidon aloittamista, jos potilaalla on epätyypillisiä oireita tai sumatriptaanin käyttö ei perustu asianmukaiseen diagnoosiin. Muut varoitukset ja varoitukset ks. valmisteyhteenveto. **Yhteisvaikutukset:** Nomigrin-valmistella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Valmisteeseen liittyvät yhteisvaikutukset ovat oletettavasti samoja kuin erillisillä aineosilla (sumatriptaanisuksinaatti ja naprokseeninatrium). Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmää ei saa käyttää samanaikaisesti ergotamiiniin tai ergotamiini johdosten (metysergidi mukaan lukien) tai minkä tahansa triptaanin/5-hydroksitryptamiini(5-HT₁)-reseptoriagonistin kanssa. Eikä samanaikaisesti reversiibelien (esim. moklobemidi) tai irreversiibelien (esim. selegiliini) monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjien kanssa tai kahteen viikkoon siitä, kun hoito MAO:n estäjillä on lopetettu. Muut yhteisvaikutukset ks. valmisteyhteenveto. **Hedelmällisyys, raskaus ja imety:** Naprokseeni voi heikentää hedelmällisyyttä, eikä sitä suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi. Nomigrin-tabletteja ei pidä käyttää raskauden ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, ellei käyttö ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää naprokseenin ja sumatriptaanin yhdistelmää, on käytettävä mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti. Nomigrin on vasta-aiheista kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmä saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imeväiselle. Tästä syystä on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko sumatriptaani-naprokseenihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille. **Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn:** Nomigrin voi aiheuttaa uneliaisuutta ja huimausta, mikä voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. **Haittavaikutukset:** Nomigrin-valmiste sisältää sekä sumatriptaanisuksinaattia että naprokseeninatriumia, joten valmisteen käyttöön voi liittyä samoja haittavaikutuksia kuin näiden lääkeaineiden käyttöön erikseen. **Sumatriptaani: Yleiset:** Huimaus, pistely, uneliaisuus, aistitoimintojen häiriöt, mukaan lukien parestesia ja heikentynyt tuntoaisti, ohimenevä verenpaineen nousu pian lääkkeenoton jälkeen, punoitus, hengenahdistus, pahoinvointi ja oksentelu, painon tunne, myalgia, kipu, kuumotus tai kylmän tunne, puristava tunne, heikotus ja uupumus. **Naprokseeni: Hyvin yleiset:** Ylävatsakipu, närästys, pahoinvointi ja ummetus. **Yleiset:** Päänsärky, huimaus, pyöritys, näköhäiriöt, tinnitus, kuulohäiriöt, sydämen vajaatoiminnan paheneminen, suutulehdus, ripuli, oksentelu, dyspepsia, kutina, ihottumat, urtikaria, lisääntynyt hikoilu, purppura, ekkymosis ja väsyneisyys. Muut haittavaikutukset ks. valmisteyhteenveto. **Pakkaukset ja hinnat 1.10.2024** (vmh sis. alv): **85 mg/500 mg** 9 tabl. 38,74 €. **Korvattavuus:** Peruskorvattava. **Reseptilääke. Lisätiedot:** Valmisteyhteenveto.

1. Silberstein S.D. ym. *Neurology* 71, 2008; July 8:114-121. 2. Smith T, Blumenthal H, Diamond M, ym. *Headache*. 2007;47(5):683-692.

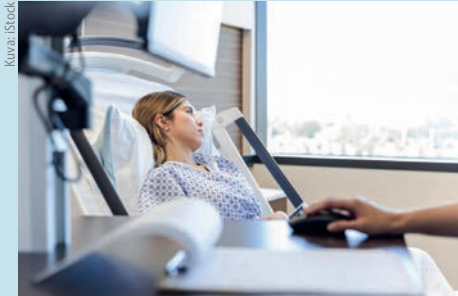


Seuraavassa
numerossa
22/2024

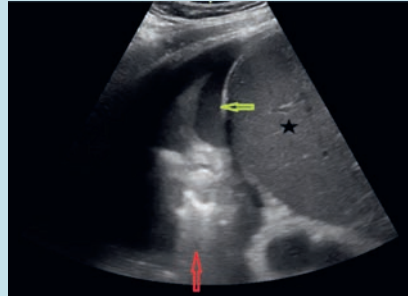
Ilmestyy
viikolla 46



Vaikeasti käytöshäiriöisen nuoren
hoito ja kuntoutus



Raskaana olevan syöpä
– milloin epäilen ja miten tutkin?



Päivystyksellinen vierikaikukuvaus
– periaatteita ja esimerkkejä

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

ILMOITUSMYYN TIPÄÄLLIKKÖ

Anne Teeriahio, puh. +358 9 6188 5225
anne.teeriahio@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 Teeriahio, 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 edellyttämme ICMJE-kriteerien täyttymistä: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>. Kaikkien kirjoittajien tulee ilmoittaa sidonnaisuutensa kansainvälisten käytäntöjen (ICMJE) edellyttämällä tavalla, ja ne julkaistaan aina kirjoituksen lopussa.

EETTISET NÄKÖKOHDAT

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

KORJAUKSET JA TAKAISINVEDOT

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

SOSIAALINEN MEDIA

Duodecim on löydät Facebookista, Twitteristä ja Instagramista

TIETOSUOJASELOSTE

<https://www.duodecim.fi/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



SUOMALAISEN LÄÄKÄRISEURAN DUODECIMIN 143. VUOSIPÄIVÄN
SYMPOSIUMI JÄRJESTETÄÄN 22.11. PIKKU-FINLANDIASSA, HELSINGISSÄ.

Yhdessä

Tarvitsemme toisiamme päästäksemme parhaaseen lopputulokseen. Yhdessä.

Kuulemme puheenvuorot Käyvän hoidon päätoimittajalta **LT Raija Sipilältä**, **FT Maija Miettiseltä**, ylilääkäri **Aapo Tahkolalta** ja erikoistuvalta lääkäriltä **Anni Saukkolalta**.

Juhlistamme samalla merkkipäiviä: Kustannus Oy Duodecimin 40-vuotisjuhlaa sekä 30 vuotta täyttänyttä Käypää hoitoa!

Tule kanssamme viettämään suomalaisen lääketieteen ainutlaatuista juhlapäivää ajankohtaisten puheenvuorojen parissa, yhdessä kollegoiden kanssa.



LÄÄKÄRISEURA
DUODECIM

Tapahtuma on suunniteltu Duodecimin jäsenille ja on maksuton. Lisätiedot ja ilmoittautuminen verkkosivulla duodecim.fi/vuosipaiva. Pääset siirtymään sivulle QR-koodin avulla.



**ORION
PHARMA**

Hyvinvointia rakentamassa

Yhdistelmävalmiste migreenin hoitoon

Nomigrin[®]

sumatriptaani 85 mg / naprokseeni 500 mg

52%

potilaista oli
kivuttomia kahden
tunnin kuluessa
lääkkeen otosta¹

90%

potilaista oli
tyytyväisiä
hoitoonsa 3 kk
kohdalla²

KUN ARKI EI ODOTA!



Orion on
suomalainen
avainlippuyritys.

[aesculapius.fi](https://www.aesculapius.fi)