

SAMULI RIPATTI

FT, biometrian professori
lääketieteellinen tiedekunta,
Helsingin yliopisto
Suomen molekyyliilääketieteen
instituutti FIMM, HiLife,
Helsingin yliopisto
The Broad Institute of MIT and
Harvard

HELENA KÄÄRIÄINEN

LKT, tutkimusprofessori
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

MARKUS PEROLA

LKT, tutkimusprofessori
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

VEIKKO SALOMAA

LKT, tutkimusprofessori emeritus
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

ELISABETH WIDÉN

LT
tutkimusryhmänjohtaja, Suomen
molekyyliilääketieteen instituutti
FIMM, HiLife, Helsingin yliopisto

Jätetäänkö sitten myös verenpaine mittaamatta?

Professori Juha Keren haastattelussa Lääkäri-lehdessä 10/2018 (1) käsiteltiin genomitutkimuksen kasvavia soveltamismahdollisuuksia. Kuten lähes kaikkiin lääketieteen uudenlaisiin lähestymistapoihin, genomitutkimuksenkin sovelluksiin liittyy ylimitoitettuja odotuksia ja liioiteltuja uhkakuvia. Toisin kuin Kere haastattelussa toteaa, genomitiedon rutiinikäytöllä muiden tekijöiden rinnalla kansantautien ehkäisyssä tulee olemaan asemansa väestön terveyden edistämisessä.

Suomessa käytössä olevalla Finriski-laskurilla on mahdollista tutkia, miten yksittäisen henkilön sydän- ja verisuonitautien riski vertautuu suomalaisen väestön riskiin. Koholla oleva riski voi osaltaan ohjata ja kannustaa riskin alentamiseen. Näin myös haastattelussa mainituilla samamunaisilla kaksosilla: identtinen, kohonnut geneettinen riski ei tietenkään ole ainoa syy selittämään taudin puhkeamista.

Kun Finriski-laskurin riskiarvioita verrataan toteutuneisiin sydän- ja verisuonitapahumiin riskiarviota seuraavan 10 vuoden kuluessa, nähdään, että vain alle puolessa uusista tapauksista perinteisiin riskitekijöihin perustuva riskiarvio on hälyttänyt kohonneesta riskistä. Erityisen puutteellisesti riskiarvio ennustaa riskiä nuorilla aikuisilla ja yleisemmin naisilla.

Perimänlaajuisten määritysten avulla saatu tieto riskialleeleista ja erityisesti niiden summaamiseen perustuvat riskipistemäärät ovat osoittautuneet tehokkaaksi tavaksi täydentää perinteistä riskiarviota. Toisin kuin Kere haastattelussa esittää, genominen riski mittaa tasapuolisesti kaikkia sydän- ja verisuonitauksille altistavia biologisia reittejä, eikä juuri korreloi perinteisten kolesterolin tai verenpaine mittauksen kanssa. Siksi se auttaa tunnistamaan sellaisia kohonneen riskin henkilöitä, joita perinteiset mittarit jättävät tunnistamatta. Tuoreessa 500 000 hengen UK Biobank -tutkimuksessa korkeimpaan 2,5 % geneettiseen riskiluokkaan kuuluvien riski oli nelinkertainen suhteessa kaikkiin muihin, eli samaa luokkaa kuin perimäperäisen hyperkolesterolemian (FH)

mutaation kantajilla. Suomalaiset tulokset ovat hyvin linjassa brittien kanssa.

Tuntuvasti kohonneen polygeenisen riskin kantajia on väestössä kuitenkin yli kymmenkertainen määrä verrattuna tunnettujen FH-mutaatioiden kantajiin. Siksi koholla olevalla polygeenisellä riskillä on kansanterveydellisesti paljon mittavampi merkitys kuin kliinisessä käytössä olevalla FH-testauksella. Lisäksi sattunnaistetut kokeet osoittavat kohonneen geneettisen riskin omaavien yksilöiden hyötyvän statiinihoidosta eniten (2) sekä elintapavalintojen kompensoivan kohonnutta genomista riskiä (3). GeneRISK-tutkimuksen alustavat tulokset myös näyttävät nimenomaan kohonneen genomiriskin motivoivan osallistujia riskinalennustoimiin.

FinnGen-hankkeen ja muiden meneillään olevien tutkimusten myötä määritetään genominen riski yli 500 000 suomalaiselle. On eettisesti kestävämpää jättää genomitieto yhtenä riskitekijänä hyödyntämättä sydän- ja verisuonitautien sekä muiden kansantautien riskiarvioimiseen ja -alentamiseen. Kysymys ei ole siitä, että genomitietoa käytettäisiin yksinään, vaan genomitiedon hyödyntämisestä yhtenä riskitekijänä muiden joukossa. Eihän verenpaineen mittaamista kannata jättää mittaamatta vain siksi, ettei se yksinään selitä taudin puhkeamista. ●

SIDONNAISUUDET

Samuli Ripatti: Luentopalkkiot (Amgen), osallistuminen tutkijana Business Finlandin (aiemmin TEKES) ja seitsemän lääkeyrityksen rahoittamaan FinnGen-projektiin.
Helena Käriäinen: Konsultointi (Blueprint Genetics), työsuhte (Docrates), luontopalkkiot (Orion).
Markus Perola: Osallistuminen tutkijana Business Finlandin (aiemmin TEKES) ja seitsemän lääkeyrityksen rahoittamaan FinnGen-projektiin.
Veikko Salomaa: Matka-, majoitus- tai kokouskulut (Novo Nordisk), osallistuminen tutkijana Business Finlandin (aiemmin TEKES) ja seitsemän lääkeyrityksen rahoittamaan FinnGen-projektiin.
Elisabeth Widén: Luentopalkkiot (Amgen).

KIRJALLISUUTTA

- 1 Nykänen P. Sattuman julma käsi. Lääkäril 2018;73:624–6.
- 2 Mega JL, Stitzel NO, Smith JG ym. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. Lancet 2015;385:2264–71.
- 3 Khera AV, Emdin CA, Drake I ym. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. N Engl J Med 2016;375:2349–58.

KIRJALLISUUTTA

- 1 Nykänen P. Sattuman julma käsi. Lääkäri 2018;73:624–6.
- 2 Ripatti S, Kääriäinen H, Perola M, Salomaa V, Widén E. Jätetäänkö sitten myös verenpaine mittaamatta? Lääkäri 2018;73:912.
- 3 Paynter NP, Ridker PM, Chasman DI. Are genetic tests for atherosclerosis ready for routine clinical use? Circ Res 2016;118:607–19.
- 4 Beaney K, Drenos F, Humphries SE. How close are we to implementing a genetic risk score for coronary heart disease? Exp Rev Molec Diagn 2017;17:905–915.
- 5 Abraham G ym. Genomic prediction of coronary heart disease. Eur Heart J 2016;37:3267–78.
- 6 Maier L ym. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. Nature 19.3.2018. doi:10.1038/nature25979
- 7 Kere J. Galenoksen temperamentityypeistä sydäninfarktin molekyyli-geeneettisiin riskienmukaisiin. Duodecim 2017;133:2279–85.
- 8 Cohen JD ym. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. Science 2018;359:926–30.

Tulevaisuuden geenitesti on dynaaminen

On iloista, että haastattelu (1) käynnisti keskustelun – kiitos kollegoille kynään tarttumisesta (2). ”Riski” on vaikea käsite, kuten kaikki toteamme. Riskiajatteluun perustuva väestöseulonta sitävastoin perustuu selkeisiin tavoitteisiin: testin on oltava riittävän sensitiivinen ja spesifinen, jottei väärien tulosten jatkoselvittelystä tule suuria kustannuksia; on oltava harmittomia keinoja puuttua riskiin; ja keinojen on oltava tehokkaampia kohdennettuina kuin koko väestöön suunnattuina.

Yksi avainkysymys on, motivoisiko geeninformaatio korjaamaan ravitsemus- ym. tottumuksia selvästi paremmin kuin kolesterolimitaus tai yleinen neuvonta, ja säilyisikö motivaatio vuosikausien ajan? Suhtaudun tähän yhä epäilevästi – geeneistäni ja taustastani huolimatta.

Monet edulliset seulonnat – PSA eturauhassyövän, ulosteen veri suolistosyövän löytämiseksi – on hylätty huonon sensitiivisyyden ja spesifisyyden vuoksi. Kaikki arviot sydäninfarktinkin geenitestauksista eivät tue seulonnan erityisen suurien hyötyjen (3,4), vaikka innostustakin yhä löytyy. Eräässä tutkimuksessa korkeimman 20 % geeniriskin ryhmään kuuluville 70-vuotiaille miehille infarkteja kertyi hieman yli 50 %:lle, kun taas keskimääräisen riskin ryhmässä niitä kertyi liki 30 %:lle. Tulos oli FINRISK-aineistosta. Vastaavat luvut Framingham-aineistosta olivat noin 40 ja 20 % (5).

Haluammeko sittenkään medikalisoita viidenneksen miehistä geneettiseen riskiryhmään

kuuluvi, kun tiedetään, että puolet heistä ei sairastu, ja samalla keskimääräisen riskin ryhmästä 20–30 % sairastuu? Kannattaako ehkäisevä lääkehoito maksaa näin monelle? Entä sivuvaikutukset, myös vasta tunnistetut (6)?

Sattuman vaikutus sydäninfarktin synnyssä on suuri (7). Tarkentuva metabolomiikka tarjoaa suuria odotuksia, ja geenien ilmentyminen veren valkosoluissa muuttuu mitattavasti lievisäkin tulehdustiloissa, ehkä jopa lähestyvissä infarktissa. Tulevaisuus on paremminkin dynaamisten kuin staattisten geenitestien.

Syövän varhaistoteamiseen on kehitetty geenitestejä, kuten CancerSEEK (8). Se perustuu syöpägeenien mutaatioiden etsimiseen veren liukoosista DNA:sta, jota huuhtoutuu sinne kuolevista syöpäsoluista. Testin sensitiivisyys oli 69–98 % syöpätyypistä riippuen ja spesifisyys yli 99 %. Tällainen geenitestausta, joka etsii dynaamisia merkkejä kansantaudeista, paremminkin kuin muuttumattoman perimän jokseenkin heikkoja riskejä, kuuluu varmaankin tulevaisuuden lääketieteeseen. ●

SIDONNAISUUDET

Juha Kere: Konsultointi (Blueprint Genetics Inc., Helsinki; tieteellinen neuvonantaja), osakkeet (Orion).

Vanhuuden heikkous on suomeksi vanhuuden heikkous

Vanhuuteen liittyy usein toimintojen hidastuminen, fyysisen aktiivisuuden väheneminen, voimien heikkeneminen ja uupumistaipumus. Itsenäinen pärjääminen huononee ja avun tarve

lisääntyy. Englanninkielisessä kirjallisuudessa ilmiötä kuvataan sanalla ”frailty”.

Englanti-suomi-sanakirjan käännös sanalle ”frailty” on ”heikkous” tai ”hauraus” (1,2). Jos-

KIRJALLISUUTTA

- 1 <http://www.suomisanakirja.fi/englanti/frailty>
- 2 <http://www.sanakirja.org/>
- 3 Strandberg T, Cederholm T, Saksela E, Goebeler S. HRO:sta gerasteniaan. Duodecim 2015;131:1103–4.
- 4 Reinikainen M, Bäcklund M, Pettilä V. Vanhuspotilaan tehohoidon mahdollisuudet ja rajoitteet. Lääkäril 2018;73:920–4.

tain syystä kumpikaan näistä sanoista ei ole riittänyt lääketieteelliselle yhteisölle, ei edes vanhuus-termillä täsmennettynä ("vanhuuden hauraus"). On puhuttu hauraus-raihnausoireyhtymästä (HRO), jonka korvaajaksi on ehdotettu termiä "gerastenia" (3). Lääkärilehden toimitus toivoi, että gerastenia-termiä käytettäisiin myös lehden tässä numerossa julkaistavassa vanhuspotilaan tehohoitoa koskevassa artikkelissa (Reinikainen ym, sivut 920–4) (4).

ei tuota yhtään. Ei olekaan yllättävää, että sana on monille vieras: keskussairaalan käytävillä toteuttamani pikaisen katugallupin perusteella yksi kymmenestä työtoverista tunsi sanan.

Kenties "gerastenia" voitaisiin tehdä tutuksi. Laajamittaisen kielenopetuksen sijasta ehdotan kuitenkin sanan hylkäämistä, sillä aitoa tarvetta tällaiselle uudissanalle ei ole. Suoraan suomennettuna "gerastenia" tarkoittaa vanhuudenheikkoutta (etuliite ger- viittaa vanhuuteen, ja astenia tarkoittaa voimien puutosta.) Sitä ilmaisemaan on jo käytettävissä oivallinen, kaikkien tuntema sana: "vanhuudenheikkous". ●

Aitoa tarvetta tällaiselle uudissanalle ei ole.

Gerastenia kuulostaa vierasperäiseltä. Alkuperäistä vieraskielistä vastinetta ei kuitenkaan taida olla. PubMed-haku hakusanalla "myasthenia" tuottaa yli 17 000 hakutulosta, "neurasthenia" tuottaa 1 600 tulosta, mutta "gerasthenia"

TAMARA TUUMINEN

lääketieteellisen mikrobiologian dosentti, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri

SIDONNAISUUDET

Tamara Tuuminen:
Ei sidonnaisuuksia.

KIRJALLISUUTTA

- 1 Hemilä H. Uskomushoito-termin hämmennystä. Lääkäril 2018;73:558.
- 2 Lääkäriliitto. Suositus lääkärin suhtautumisesta uskomushoitoihin (17.1.2018). <https://www.laakariliitto.fi/edunvalvontatyolama/suosituksset/suosituslaakarin-suhtautumisesta-uskomushoitoihin/>
- 3 Kattelus M. Vaikuttamattomia hoitoja vältettävä. Lääkäril 2018;73:558–9.

Miten suhtautua uskomusdiagnooseihin?

Harri Hemilä nosti Lääkärilehdessä 9/2018 Keskustelua-palstalla tärkeän kysymyksen esille pohtiessaan, miten uskomushoidon käsite määritellään (1) Lääkäriliiton julkaisemassa suosituksessa (2). Hän myös otti kantaa uskomushoito-termiin. Liiton terveystieteellisen asiantuntija Mervi Kattelus vastasi samassa yhteydessä todeten, että suosituksen tarkoituksena on haastaa lääkäreitä välttämään sellaisia hoitomuotoja, joilla edes teoriassa ei voisi olla lääketieteellistä vaikutusta (3).

Voiko ajatella, että jos teoriassa on mahdollista, että hoidolla saattaa olla tehoa, kyseinen hoito ei kuulu uskomushoitokategoriaan? Toisin sanoen, jos näyttö on riittämätön, mutta perustutkimuksissa (esim. soluviljely- tai eläinmallissa) on osoitettu hoidon potentiaalia, kyseinen lähestymistapa noudattaa tieteellisiä periaatteita?

Entä miten pitää suhtautua tapauksiin, jolloin diagnoosi onkin uskomusdiagnoosi – eli diagnoosi ja oireiden tulkinta nojaa uskomukseen eikä näyttöön perustuvaan lääketieteeseen?

Usein uskomusdiagnoosien perusteella tarjotaan esimerkiksi huonosta sisäilmasta sairastuneille erilaisia psykoterapiamuotoja, kuten DNRS (dynamic neuronal retraining system) -hoitoa.

Kosteusvaurioisissa rakennuksissa esiintyy aerosolimudossa monenlaisia mykotoksiineja, joiden aiheuttamaa sairautta jotkut asiantuntijat kutsuvat nosebo-efektiksi ja konversio-oireeksi. Sairastuneiden henkilöiden katsotaan saaneen "tartunnan" sosiaalisen median kirjoitusten kautta.

Sairaus siis tulkitaan toiminnalliseksi häiriöksi ilman tieteellistä näyttöä. ●

RISTO VATAJA
yllilääkäri, HYKS psykiatrian
tulosyksikkö

Toimituksen pyytämä kirjoitus.

SIDONNAISUUDET
Risto Vataja: Työsuhde
(Vakuutusosikeus).

Toiminnallinen häiriö ei ole uskomusdiagnoosi

Lääketieteellisen mikrobiologian dosentti Tamara Tuuminen kommentoi (1) Lääkärilehdessä käytävää uskomushoito-termiin liittyvää keskustelua (2,3). Hän laajensi keskustelua diagnostiikkaan ja arvioi, että nykyisin käytettävä toiminnallisen häiriön diagnoosi on uskomusdiagnoosi, koska sitä käytettäessä ”diagnoosi ja oireiden tulkinta nojaa uskomuksiin eikä näyttöön perustuvaan lääketieteeseen”. Tuuminen on kuitenkin ymmärtänyt toiminnallisen häiriön käsitteen väärin ja samaistaa sen virheelli-

Psykiatrinen somatisaatiidiagnoosi asetetaan silloin, kun sisäilma ei lääketieteellisen tiedon mukaan selitä potilaan somaattisia oireita, ja kun oireiden selittäjäksi sopii joku selvästi tunnistettava ja esim. ajallisesti oireilun alkuun liittyvä oireet laukaiseva psykososiaalinen stressi. Harvemmalle kuin joka neljännelle sisäilmaoireiselle voidaan asettaa tällainen diagnoosi, valtaosalle ei voida. Toiminnallisen häiriön (”epävirallista”) diagnoosia käytetään silloin, kun oireiden syyksi ei voida lääketieteellisen tiedon perusteella osoittaa psykiatrista eikä somaattista syytä.

Kaikkien potilaiden oireilulle ei löydy perinteistä lääketieteellistä selitystä (4,5). Potilaiden huolestumista ja katastrofijattelua lisäävät näyttöön perustumattomat oiretulkinnot voivat lisätä oireiden intensiteettiä ja huonontaa ennustetta. Jos potilaan hoidossa ei päästä tutkimusten avulla eteenpäin, hoidon ja kuntoutuksen kannalta on keskeistä päästä mahdollisimman nopeasti eroon hedelmättömästä juupas-eipäs-keskustelusta. Tällöin jää tilaa keskittyä potilaan toimintakyvyn kuntouttamiseen toiminnallisten häiriöiden näyttöön perustuvien hoito- ja kuntoutusmenetelmien avulla. Tällaisia ovat mm. erilaiset psykososiaaliset hoitomuodot sekä toimintakykyä eniten rajoittaviin oireisiin kohdennetut oireenmukaiset hoidot. ●

*Näyttöön perustumattomat oiretulkinnot
voivat lisätä oireiden intensiteettiä.*

KIRJALLISUUTTA

- 1 Tuuminen T. Miten suhtautua uskomusdiagnooseihin? Lääkäril 2018;73:914.
- 2 Hemilä H. Uskomushoito-termi hämmentää. Lääkäril 2018;73:558.
- 3 Kattelus M. Vaikuttamattomia hoitoja vältettävä. Lääkäril 2018;73:558-9.
- 4 Dantoft TM, Ebstrup JF, Linneberg A ym. Cohort description: The Danish study of functional disorders. Clin Epidemiol 2017;9:127-39.
- 5 Henningsen P, Zipfel S, Herzog W. Management of functional somatic syndromes. Lancet 2007;369:946-55.

sesti psykiatriin somatisaatiidiagnooseihin, kuten konversiohäiriöön.

Tuuminen käyttää esimerkkinä ympäristöherkkyyttä ja mykotoksiinien vaikutuksia. Jos mykotoksiinit todella aiheuttavat sairauden, sitä ei kutsuta nosebo-efektiksi eikä konversio-oireeksi, vaan tautiluokituksen mukaisesti myrkyvaikutukseksi. Useissa tapauksissa assosiaatio on kuitenkin hyvin epätodennäköinen: oireilu esim. laajenee ja laukeaa tilanteissa ja paikoissa, joissa minkäänlaista toksista altistetta ei ole, tai potilaan oireet eivät lääketieteellisen käsityksen mukaan sovi uskotun altisteen aiheuttamiksi.

Keskustelua-palstalla julkaistavien kirjoitusten enimmäispituus on 2 500 merkkiä. Toimitus lyhentää kirjoituksia tarvittaessa. Palstalle tarkoitetut kirjoitukset lähetetään osoitteeseen laakarilehti@laakarilehti.fi Verkossa voi keskustella osoitteessa www.laakarilehti.fi