

<https://helda.helsinki.fi>

Haloilmiö ja käänteinen haloilmiö : Keuhkoradiologisia termejä suomeksi

Suomen Thoraxradiologiyhdistyksen hallituksen työryhmä

2019

Suomen Thoraxradiologiyhdistyksen hallituksen työryhmä , Jartti , A , Kettunen , H-P ,
Kyyrönen , T , Vierikko , T & Volmonen , K 2019 , ' Haloilmiö ja käänteinen haloilmiö :
Keuhkoradiologisia termejä suomeksi ' , Duodecim , Vuosikerta. 135 , Nro 11 , Sivut 1051 . <
<https://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo14946> >

<http://hdl.handle.net/10138/318805>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.



DUODECIM

TEEMA: Vanhuuden vallankumous 135. vuosikerta | www.duodecimlehti.fi | 29.5.2019

Pitkäkestoisen
unilääkityksen
lopettaminen
kannattaa

Hätätila-
potilaiden
siirrot

Pulmonaali-
hypertensio
leikkausriskinä

Kun
toimintakyky
heikentyy

MAAILMAN ENSIMMÄINEN
SUUN KAUTTA OTETTAVA
JAK-INHIBIITTORI HAAVAISEN
PAKSUSUOLITULEHDUKSEN HOITOON*

Uusi mahdollisuus haavaista paksusuoli-
tulehdusta sairastavalle, joka ei saa riittävää
vastetta perinteisestä hoidosta*

XELJANZ

- MERKKI NOPEASTA
JA PITKÄKESTOISESTA
TEHOSTA^{2,3}

- Oireet lievittyvät nopeasti, jo kolmessa päivässä^{†2}
 - Saavutetaan pitkäkestoinen remissio ilman steroideja - limakalvo paranee^{†1,3}
- Tarkasti tutkittu turvallisuusprofiili - tutkittu reumapotilailla jo 8 vuoden ajan^{1,4-5}
- Käytetty yli 100 000 nivelreumapotilaalle ympäri maailman⁵

* XELJANZ on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikean aktiivisen haavaisten paksusuolitulehduksen hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta, joiden vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet joko tavanomaista hoitoa tai biologista lääkettä. **Aloitusannos:** 10 mg BID; ylläpitoannos: 5 mg BID tai 10 mg BID potilaan tarpeesta riippuen.

†Post-hoc analyysi kahdesta tofasitinibin faasi 3 induktiovaiheen tutkimuksesta (OCTAVE Induction 1 ja 2).

[†]Pitkäkestoista remissiota ilman steroideja tarkasteltiin viikoilla 24 ja 52;

limakalvon tilannetta viikolla 52[‡]. Ensimmäinen päätetapahtuma: remissio viikolla 52[‡].

Keskeiset toissijaiset päätetapahtumat: limakalvon paraneminen ja pitkäkestoinen remissio[‡].

1. XELJANZ-valmisteyhteenveto. 2. Hanauer S *et al. Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jul 13. pii: S1542-3565(18)30709-2. doi: 10.1016/j.cgh.2018.07.009. 3. Sandborn WJ *et al. N Engl J Med* 2017; 376(18): 1723-1736. 4. Cohen SB *et al. Ann Rheum Dis* 2017; 1253-1262. 5. Cohen SB *et al. Rheumatol Ther.* 2018 Jun;5(1):283-291. doi:10.1007/s40744-018-0097-3. Epub 2018 Feb 22.

XELJANZ[®]
{tofasitinibisitraatti}



Pfizer Oy, Tietokuja 4
00330 Helsinki, puh. (09) 430 040
www.pfizer.fi

Lisätietoa valmisteesta sivulla 1013.



Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta.

Avaa uusia ovia

Ensimmäinen itsepistettävä biologinen
valmiste seuraaviin käyttöaiheisiin



Vaikeaan, jatkuvaan
allergiseen astmaan
yli 6-vuotiaalle



Krooniseen
spontaaniin
urtikariaan yli
12-vuotiaalle

Nyt Xolair-
hoidon voi
toteuttaa
joustavasti
kotona!

FI1905674713

XOLAIR® 75 mg ja 150 mg injektioneste, liuos,omalitsumabi

Käyttöaiheet: Xolair 75 mg ja 150 mg: Aikuiset ja nuoret (12-vuotiaat ja vanhemmat) Lisälääke vaikean, jatkuvan allergisen astman oirekontrollin parantamiseksi potilaille, joilla on positiivinen ihotesti tai *in vitro* -reaktiivisuus ympärivuotiselle aeroallergeenille, heikentynyt keuhkojen toiminta (FEV₁ <80 %), toistuvia päiväaikaista oireita tai yöaikaista heräämisiä, ja joilla on useita dokumentoituja vaikeita astman pahenemisvaiheita päivittäisestä suuriannoksisesta inhaloitavasta kortikosteroidihoidosta ja pitkävaikutteisesta inhaloitavasta beeta₂-agonistista huolimatta. Lapset (6–12-vuotiaat) Lisälääke vaikean, jatkuvan allergisen astman oirekontrollin parantamiseksi potilaille, joilla on positiivinen ihotesti tai *in vitro* -reaktiivisuus ympärivuotiselle aeroallergeenille ja usein esiintyviä päiväaikaista oireita tai heräilyä öisin ja joilla on useita dokumentoituja vaikeita astman pahenemisvaiheita päivittäisestä suuriannoksisesta inhaloitavasta kortikosteroidihoidosta ja pitkävaikutteisesta inhaloitavasta beeta₂-agonistista huolimatta. Hoitoa tulisi harkita vain potilaille, joilla on todistettavasti IgE-välitteinen (immunoglobuliini E -välitteinen) astma. Xolair 150 mg: Lisälääke kroonisen spontaanin urtikarian hoitoon aikuisille ja nuorille (vähintään 12-vuotiaalle), kun vaste H1-antihistamiinihoidolle ei ole riittävä. **Annostus:** Hoidon saa aloittaa vain vaikean ja jatkuvan astman ja kroonisen spontaanin urtikarian diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri. **Allerginen astma:** 75–600 mg kahden tai neljän viikon välein potilaan painon ja lähtötason IgE-arvon mukaan. Ei tule antaa potilaille, joiden lähtötason IgE-arvo tai paino ovat valmisteyhteenvedon annostaulukossa annettujen arvojen ulkopuolella. **Krooninen spontaani urtikaria:** Suositeltu annos on 300 mg neljän viikon välein. Lääkärin on arvioitava säännöllisesti hoidon jatkamisen tarve. **Antotapa** Vain ihon alle tapahtuvaan antoon. Yli 150 mg:n annokset jaetaan kahteen tai useampaan injektiokohtaan. Jos potilaalla ei tiedetä esiintyneen aiemmin anafylaksiaa, potilas voi pistää Xolair-injektionesteen itse tai hänen hoitajansa voi pistää sen neljännessä annoksesta alkaen, mikäli lääkäri katsoo tämän olevan asianmukaista. Potilaalle tai hänen hoitajalleen on opetettava oikea pistotekniikka, ja heidät on opetettava tunnistamaan vakavien allergisten reaktioiden varhaisoireet ja -löydökset. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet:** Ei ole tarkoitettu astman akuuttien pahenemisvaiheiden, akuutin bronkospasmin eikä *status asthmaticuksen* hoitoon. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa potilaille, joilla on autoimmuunisairaus, immuunikompleksi-välitteinen tila, munuaisten tai maksan vajaatoiminta tai suuri loisinfektioriski. Äkillistä systeemisten tai inhaloitujen kortikosteroidihoitojen keskeyttämistä ei suositeta Xolair-hoidon aloittamisen jälkeen. Paikallisten tai systeemisten allergisten reaktioiden (myös anafylaksia) mahdollisuus. Valtaosa anafylaktisista reaktioista kehittyi ensimmäisten kolmen annoksen yhteydessä. Tämän takia ensimmäiset kolme annosta on annettava terveydenhuollon ammattilaisen pistämänä tai terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Humanisoiduilla, monoklonalisilla vasta-aineilla (myös omalitsumabilla) hoidetuissa potilaissa on ilmennyt seerumitautia ja seerumitautin tyypisiä oireita. Joskus harvoin astmalääkkeitä (myös omalitsumabia) käyttävälle potilaalle voi kehittyä systeeminen eosinofilia ja verisuonitulehdus. Ruiskun neulansuojus voi sisältää lateksia. **Raskaus ja imetys:** Hoidon aikana ei saa imettää. Tulisi käyttää raskauden aikana vain, mikäli käyttö on selvästi välttämätöntä. **Yhteisvaikutukset:** Lääke- tai rokoteinteraktiotutkimuksia ei ole tehty. Ei ole farmakologista syytä olettaa, että astman tai kroonisen spontaanin urtikarian hoitoon yleisesti määrättävillä lääkkeillä olisi yhteisvaikutuksia omalitsumabin kanssa. Voi heikentää epäsuorasti loismatojen tai muiden loisinfektioiden hoitoon käytettävien lääkevalmisteiden tehoa. **Haittavaikutukset:** Astmatutkimuksissa yleisimpiä haittavaikutuksia ovat pistokohtaan reaktiot kuten kipu, turvotus, punoitus ja kutina sekä päänsärky. 6–12-vuotiailla lapsilla hyvin yleisinä haittavaikutuksina ovat päänsärky ja kuume, ja yleisenä haittavaikutuksena ylävatsakipu. Kroonisen spontaanin urtikarian tutkimuksissa yleisinä esiintyneet haittavaikutukset olivat sivuontelotulehdus, päänsärky, nivelkipu, pistoskohdan reaktiot ja ylähengitystieinfektio. **Pakkaukset ja hinnat 1.1.2019:** Xolair 75 mg injektioneste, 0,5 ml esitäytetty ruisku: (toh) 191,48 €, (voh+alv) 259,41 €, Xolair 150 mg injektioneste, 1 ml esitäytetty ruisku: (toh) 316,80 €, (voh+alv) 417,95 €. Katso aina ajantasaiset tiedot: www.terveysportti.fi **Korvattavuus:** Reseptilääke. Rajoitustusti peruskorvattava. Peruskorvausoikeus (344) myönnetään: 1. Vaikean ja vaikeahoitoisen allergisen astman hoitoon lisälääkkeenä erityisin käyttöaihein, kun hoitovaste on osoitettu vähintään 16 viikkoa kestäneessä hoitokokeilussa. 2. Vaikean kroonisen spontaanin urtikarian hoitoon, kun vaikeat urtikariaoireet (UAS7 ≥ 28) ovat kestäneet yli kuusi viikkoa, oireita laukaisevaa tekijää ei ole pystytty tunnistamaan ja H1-antihistamiinihoitoa on jatkettu vähintään kuuden viikon ajan ilman riittävästä vastetta. **Huom!** Tutustu valmisteyhteenvetoon ennen lääkkeen määräämistä. **Lisätietoja:** Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, www.novartis.fi **Novartis Lääkeinformaatiopalvelu**, puh. 010 6133 210, sähköposti: novartis.laakeinformaatio@novartis.com



DUODECIM

TOIMITUKSELTA

1007 Vanhuus ja viisaus
Jaana Suvisaari

PÄÄKIRJOITUKSET

1009 Hätätilapotilaiden siirrot päivystyksestä yliopistosairaalaan
Lasse Raatiniemi, Niko Neuvonen ja Matti Martikainen

1011 Pitkäkestoisen unilääkityksen lopettaminen kannattaa
Pertti J. Neuvonen ja Ritva Lähtenmäki

KATSAUKSET

1022 Vaikuttaako entsyymi-induktio karbamatsepiiniin asemaan epilepsian ensisijaislääkkeenä?
Jussi Mäkinen, Jukka Peltola ja Sirpa Rainesalo

1029 Pulmonaalihypertensio leikkaurisikinä
Merja Aronen



ALKUPERÄISTUTKIMUS

1037 Poikkeavien tulosten elämänaikainen todennäköisyys kohdunkaulasyövän seulonnassa
Rosa-Mari Turunen, Tytti Sarkeala, Sirpa Heinävaara, Ahti Anttila ja Maiju Pankakoski

TEEMA: VANHUUDEN VALLANKUMOUS

Erikoistoimittajat: Jaana Suvisaari, Merja Laine, Esa Jämsen ja Laura Viikari



PÄÄKIRJOITUKSET

1061 Vanhuuden vallankumous on jo täällä – mutta miten siihen suhtaudumme?
Esa Jämsen ja Marja Jylhä

1065 Kuka vastaa ikääntyvän terveydestä?
Laura Viikari

KATSAUKSET

1068 Eläköityvien terveyden edistämiseen kannattaa panostaa
Sari Stenholm, Tuija Leskinen ja Laura Viikari

1075 Kognitiivisten toimintojen muutokset – mikä on ikääntymistä, mikä sairautta?
Eero Vuoksima

1085 Vanhoista vanhimprien terveys ja toimintakyky
Marja Jylhä, Linda Enroth ja Pauliina Halonen

1092 Kun toimintakyky heikentyy
Harriet Finne-Soveri, Sara Haimi-Liikkanen, Pirjo Rehula, Eija Tolonen, Pia Vähäkangas ja Marja Äijö

1098 Vanhenemisen biologiset mekanismit ja miten niihin voi vaikuttaa
Laura Kananen ja Saara Marttila

Aikakauskirja Duodecim on vertaisarvioitu



= Toimitus suosittelee erityisesti opiskelijoille



= Artikkelit ovat avoimia kaikille



= Podcast-tiedosto ladattavissa



= Artikkelit sisältävät videoaineistoa

ERIKOISLÄÄKÄRIN UUTISET

1015 Tieteestä

Riitta Luoto

1016 Käsikirurgia

Jarkko Jokihaara

1017 Nefrologia

Niina Koivuviita

1019 Syöpätaudit

Johanna Mattson

AJANKOHTAISTA LÄÄKÄRIN KÄSIKIRJASTA

1045 Melanooma

Pia Vihinen

VINKISTÄ VIHÄ

1047 Mikä pienensi syöpäpotilaan kaliumarvot ja turvotti jalat?

Maija Tarkkanen ja Niina Matikainen

IN PRESS

1048 Veressä kiertävä kasvain-DNA mahdollistaa kiinteiden syöpäkasvaimien täsmähoidon

JCO Precis Oncol

KUUKAUDEN KUVA

1051 Haloilmiö ja käänteinen haloilmiö

Airi Jartti, Hannu-Pekka Kettunen, Timo Kyyrönen, Tuula Vierikko ja Kirsi Volmonen

KÄYPÄ HOITO -SUOSITUS (Päivystystiivistelmä)

1052 Ylävatsavaivat ja refluksoireet

Työryhmä

KOLUMNI

1056 Elämän loppuvaiheen ennakoiva hoitosuunnitelma jää usein tekemättä

Anneli Vainio

GALLERIA

1059 Petri Hytönen: Last Survivors

Maritta Mellais

ILMOITUKSET

1008 Ehdota Äyräpään palkinnon saajaa

1014 Ehdota ReijoWaraan palkinnon saajaa

1050 Vinkkilipailu 2019

1058 Orionin Tutkimussäätiön apurahat vuodelle 2020

III kansi Vahvista vuorovaikutustaitojasi!

Adenuric (*febuksostaatti*)

Hypoloc (*nebivololi*)

Hypoloc Comp (*nebivololi + HCTZ*)

Flavamed (*ambroksoli*)

Revitelle (*bilastiini*)

Migard (*frovatriptaani*)

Ketesse (*deksketoprofeeni*)

Skudexa (*deksketoprofeeni + tramadoli*)

Spedra (*avanafili*)

Priligy (*dapoksetiini*)



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Toimitukselta

Vanhuus ja viisaus

Teemanumerossa Vanhuuden vallankumous pohditaan, miten lisätä ikäihmisten terveitä ja toimintakykyisiä elinvuosia. Eläkkeelle jääminen antaa terveyden edistämiseen mahdollisuuden, johon kannattaa tarttua.

Vuonna 2017 toteutetussa FinTerveys-tutkimuksessa todettiin, että valtaosa 60–69-vuotiaista on suhteellisen terveitä, ja yli puolet 65–69-vuotiaista koki itsensä vielä täysin työkykyisiksi. Terveysongelmia oli kuitenkin nuorempia ikäluokkia enemmän. Yksi terveyden osa-alue oli poikkeus. Mielen hyvinvointi, positiivinen mielenterveys, oli parhaimmillaan 60–79-vuotiailla, ja masennusoireita esiintyi nuorempia ikäluokkia vähemmän. Näille ikäihmisille on kertynyt elämäkokemusta, ja on opittu, ”mikä on raskasta ja mikä on keveää.” Meillä nuoremmilla on paljon opittavaa ikäihmisten viisaudesta ja elämäkokemuksesta – ja heillä on myös useimmiten meille aikaa.

Toki eläkkeelle jääminen voi myös merkitä psyykkistä kriisiä ja masennuksen puhkeamista. Erik H. Eriksonin psykososiaalisen kehityksen vaiheiden teorian mukaan vanhuuden kehitystehtävä on hyväksyä eletty elämä. Elämäkokemuksen yhdistäminen eheäksi ja merkitykselliseksi kokonaisuudeksi johtaa onnistuessaan minän eheyden kokemukseen ja viisauteen – tai epäonnistuessaan epätoivoon.

Eriksonin vaimo Joan Erikson lisäsi miehensä kuoleman jälkeen teoriaan vielä yhdeksännen vaiheen, johon kuuluvat haara, haavoittuvuus ja riippuvuus ja jossa tehtävänä on enää selvittää vielä yhdestä päivästä. Hyvin pitkän iän viimeisiin vaiheisiin kuuluukin useimmiten ajanjakso, jolloin ihminen on riippuvainen muiden avusta ja jolloin psyykkiset voimavaratkin hiipuvat. Tuolloin on meidän tehtävämme auttaa.



Kuusi Emmi Kähkönen

JAANA SUVISAARI

Tätä numeroa tekemässä



JUSSI MÄKINEN on neurologi Lapin keskussairaalassa. Hän on päässyt seuraamaan viimeisen vuosikymmenen aikana useiden eri neurologisten sairauksien alalla tapahtunutta huimaa kehitystä. Erityisen palkitsevana työssään hän kokee uusien hoitomuotojen avulla saavutettavan hyödyn potilaille ja heidän lähipiirilleen. Tutkimustyössä Mäkinen mielenkiinnon kohteet liittyvät epilepsiaan ja sen lääkehoitoon.



SARI STENHOLM on kansanterveyden ja epidemiologian professori Turun yliopistosta. Hän toimii parhaillaan akatemiaturkijana ja johtaa laajaa FIREA-kohorttitutkimusta, jossa seurataan eläkkeellesiirtymisissä olevien suomalaisten elintapojen ja terveyden kehittymistä eläkevuosista vanhuuteen. Hänen tutkimustyönsä on keskittynyt terveen ikääntymisen taustalla vaikuttaviin muutettavissa oleviin elintapatekijöihin. Vapaa-aikaansa hän viettää perheen kanssa ja kestävyysurheilua harrastaen.



Neuropsykologian dosentti **EERO VUOKSIMAA** toimii akatemiaturkijana Suomen molekyyllääketieteen instituutissa Helsingin yliopistossa. Muistisairauksien riskitekijät sekä varhainen tunnistaminen ovat hänen keskeisimpiä tutkimuskohteitansa, joita hän tarkastelee osana aivojen kehityksellistä jatkumoa. Vuoksima toimii osana kansainvälistä työryhmää, jossa pyritään selkeyttämään kognitiivisen reservin ja resilienssin käsitteitä. Eero Vuoksimaan pyrkimyksenä on päästä edistämään neuropsykologisen tiedon soveltamista yhteiskunnallisissa päätöksenteossa sekä terveydenhuollossa.



Ehdota Äyräpään palkinnon saajaa 31.8. mennessä!

Matti Äyräpään luento

Luennon pitäjäksi valitaan menestyksellistä tutkimustyötä aktiivisesti tekevä suomalainen lääkäri. Duodecim-seura antaa luennon pitäjälle 20 000 euron tunnustusapurahan, ja luento julkaistaan Aikakauskirja Duodecimissa.

Ehdotuksen tekeminen

Duodecim-seuran jäsenet voivat ehdottaa luennon pitäjää. Ehdotus on voimassa kolme vuotta. Luennoitsijaksi ei valita Duodecim-seurassa työskentelevää tai aktiivisessa luottamushenkilötehtävässä toimivaa henkilöä.

Lähetä perusteltu ehdotus 31.8.2019 mennessä osoitteeseen jasenpalvelut@duodecim.fi tai seuran toimistoon, PL 713 (Kalevankatu 11 A), 00101 Helsinki.

Tiedustelut:

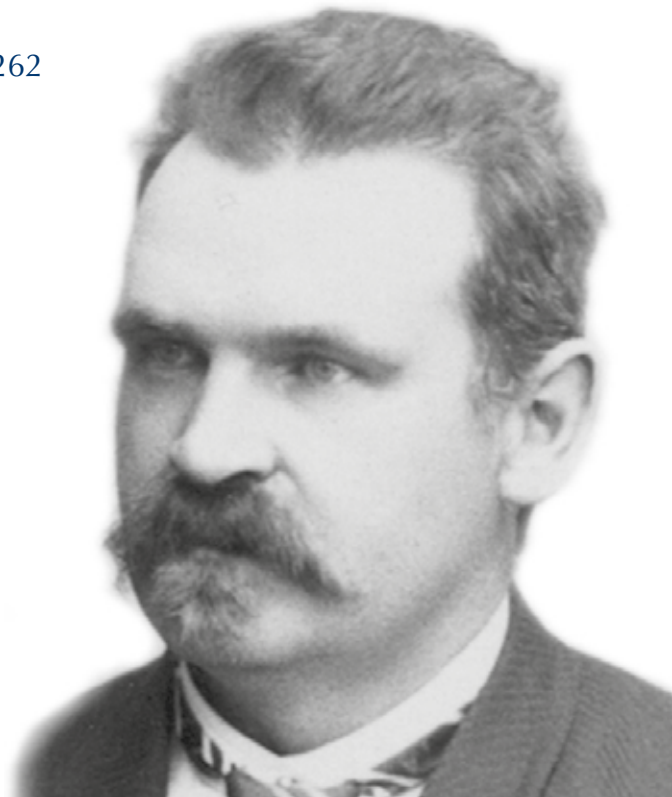
Tiina Virasjoki, puh. (09) 6188 5262
tiina.virasjoki@duodecim.fi

Tutustu palkinnon sääntöihin:

www.duodecim.fi/palkinnot



LÄÄKÄRISEURA
DUODECIM



Lasse Raatiniemi, Niko Neuvonen ja Matti Martikainen

Improvisoituja hätäratkaisuja vai tarkasti suunniteltua erikoissairaanhoidoa?

Hätätilapotilaiden siirrot päivystyksestä yliopistosairaalaan

Ensihoitopalvelun viiveitä seurataan ja raportoidaan tiiviisti. Laatumittareita on kehitetty. Akuuttilääketiede parantaa päivystysten osaamista ja organisointia. Onko kehityksessä unohdettu kriittisesti sairastuneiden tai vammautuneiden siirrot päivystyksestä jatkohoitopaikkaan?

Ensihoidon kehitys on viime vuosina ollut hurjaa. Hoitotasolla työskentely edellyttää ammattikorkeakoulututkintoa, ja osaamista pidetään yllä muun muassa simulaatioharjoittelulla sekä osallistumalla tasotestauksiin. Myös lääkihelikopterissa toimiville ensihoitolääkäreille on laadittu suositus laatu-standardiksi. Ensihoitolääkärin tehtävässä toimiminen edellyttää erikoislääkärin tutkintoa ja soveltuvuuden lisäksi jatkuvaa osallistumista täydennyskoulutukseen. Erikoislääkärin tutkinnon jälkeen on mahdollista suorittaa ensihoitolääketieteen yliopistollinen lisäkoulutusohjelma. Ensihoitopalvelussa poikkeamien raportointi ja laadun jatkuva parantaminen ovat arkipäivää. Ensihoidon laatumittarit eivät ole enää pelkkiä lukuja tavoittamisviiveistä vaan esimerkiksi arviointia elvytyksen tuloksista, EKG:n rekisteröimisen viiveistä sekä kivunhoidosta (1).

Ensihoitopalvelun kehityksestä ja lainsäädännön muutoksista huolimatta hätätilapotilaiden päivystyssiirrot säilyvät harmaalla alueella. Harvassa sairaalassa on erillistä lääkäripäivystystä hätätilapotilaiden siirtoja varten. Mistään ei löydy tarkkoja lukuja, kuinka paljon lääkärin läsnäoloa edellyttäviä siirtoja tapahtuu alue-

keskussairaaloiden päivystysalueilta yliopistosairaaloihin. Siirtoon osallistuvan henkilöstön osaamista ja taitojen ylläpitoa ei myöskään tunneta. Millä tavoin useimmiten erikoistumisvaiheessa olevat siirtoihin osallistuvat lääkärit saavat seniorilääkärin ohjausta ja palautetta siirtokuljetusten jälkeen?

Voidaan perustellusti olettaa, että päivystysasetuksen myötä päivystyssiirtokuljetukset lisääntyvät, kun vaativa päivystyshoito keskittyy. Esimerkiksi aivoinfarktin hoito trombektomialla yleistyy, mikä lisää potilaiden nopeita siirtoja yliopistosairaaloihin.

Terveydenhuoltolain mukaan ensihoitopalveluun kuuluvat äkillisesti sairastuneen tai vammautuneen potilaan jatkohoitoon liittyvät siirrot silloin, kun potilas tarvitsee siirron aikana vaativaa ja jatkuvaa hoitoa tai valvontaa (2). Usein sairaanhoitopiireissä on siirtoihin varattuja ensihoitopalvelun ulkopuolisia ambulansseja, joissa on riittävät hoito- ja valvontamahdollisuudet myös hätätilapotilaiden siirtoon.

Hätätilapotilaiden siirtoihin liittyy huomattavia riskejä, jotka voivat johtua esimerkiksi teknisistä ongelmista kuten hengityskoneen toimintahäiriöistä, infuusiopumppujen virran loppumisesta ja hapen tai lääkeinfuusioiden riittämättömyydestä (3,4).

Siirto rasittaa aina potilasta. Liikuttelu, ambulanssin värinä ja melu lisäävät potilaan stressiä. Kanyylit, katetrit, monitorointilaitteet ja intubaatioputki voivat irrota siirtojen yhteydessä. Siirtokuljetukseen liittyy myös potilaan

Hätätilapotilaiden siirtokuljetuksista tulisi laatia kansallinen laatustandardi

jäähtymisen riski. Liikenneonnettomuusriskin vuoksi hälytysajon tarvekin tulisi aina arvioida kriittisesti siirtoon lähettäessä.

Ehkä suurin siirtoihin liittyvä haaste ovat henkilöstön tekemät inhimilliset virheet. Siirtoihin erikoistuneen henkilöstön suorittamina niihin on todettu liittyvän vähemmän komplikaatioita ja kuolleisuutta (5–7). Mikäli siirtoa suorittamaan lähetetään sairaalan nuorin kollega, ei tämän taitotieto välttämättä riitä siirron aikana ilmenevien ongelmien hallintaan.

Siirtokuljetusteemaa on viimeksi pohdittu Suomen Anestesiologiyhdistyksen Finnest-lehdessä vuonna 2018 (8). Myös eurooppalaisen tehohoito-yhdistyksen materiaali on hyvin käyttökelpoinen nuorten lääkäreiden koulutukseen (9). Alankomaissa tehdyssä kartoituksessa ongelmia ilmeni 34 %:ssa tehohoitotasoisista siirroista, ja 70 % näistä ongelmista olisi ollut estettävissä (3). On huomattavaa, että kyseinen tutkimus keskittyi teho-osastolta tapahtuneisiin siirtoihin. Päivystyksestä tapahtuvissa siirroissa, esimerkiksi kuljetettaessa potilasta, jonka vatsa-aortta vuotaa, saattaa esiintyä raportoitua enemmän ongelmia niin kommunikatioissa, hoidossa kuin hoitolaitteissakin.

Lääkäri- ja lääkärihelikoptereita käytetään sairaalan ulkopuolisessa ensihoidossa tuomaan potilaan luo hätätilapotilaiden hoitoon rutinoitunut hoitoryhmä välineineen. Helikopterikaluston kehityksen ja saatavuuden myötä myös ilmakuljetukset ovat lisääntyneet Suomessa. Helikoptereiden käyttöön päivystysalueelta yliopistosairaaloihin ei ole selkeää toimintaohjetta. Siirtokuljetuksiin helikoptereilla liittyy riski samanaikaisesta kiireisemmästä ensihoitopalveluun kuuluvasta tehtävästä. Helikoptereiden käyttöä tiettyjen kriittisten potilasryhmien siirroissa olisi syytä harkita tarkemmin erityisesti maantieteellisesti pitkien välimatkojen alueilla ja pohdittava erityisen siirtokuljetushelikopterin tarpeellisuutta.

Ruotsalaistutkimuksen mukaan alle 500 kilometrin siirtokuljetukset ovat ajankäytöllisesti tehokkaimpia helikopterilla, mutta tätä pidemmät siirrot lentokoneella (10). Helikopterista saatava aikahyöty verrattuna maakuljetukseen riippuu muun muassa tiestön kunnosta ja liikenteestä. Yleensä aikasäästöä ei saada alle sa-

dan kilometrin matkalla, jos kohde on mantelella hyvien tieyhteyksien varrella. Esimerkiksi Norjassa on julkisin varoin järjestetty kokoaan kattava ambulanssilentokonejärjestelmä lääkärihelikoptereiden lisäksi.

Siirtokuljetukset ovat hätätilapotilaiden akuuttihoiton tärkeä ja usein välttämätön osa. Käypä hoito -suositus tai erikoisalayhdistysten yhteistyössä laatima standardi olisivat ensimmäinen askel kohti tasalaatuisempia hätätilapotilaiden siirtokuljetuksia. Suositus voisi auttaa klinikoita heidän pyytäessään parempaa resursointia asialle. Hätätilapotilaiden siirtokuljetusten standardoiminen on yhteinen haaste ensihoitopalvelulle, päivystyksille, anestesiologialle ja tehohoidolle sekä muille päivystävälle erikoisaloille. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Laatu ja potilasturvallisuus ensihoidossa ja päivystyksessä. Suunnittelusta toteutukseen ja arvioitiin. Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisuja 2014:7. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-00-3489-4>.
2. Terveystieteiden tutkimuskeskus. www.finlex.fi.
3. Ligtenberg JJ, Arnold LG, Stienstra Y, ym. Quality of interhospital transport of critically ill patients: a prospective audit. *Crit Care* 2005;9:R446–51.
4. Beckmann U, Gillies DM, Berenholtz SM, ym. Incidents relating to the intra-hospital transfer of critically ill patients. An analysis of the reports submitted to the Australian Incident Monitoring Study in Intensive Care. *Intensive Care Med* 2004;30:1579–85.
5. Bellingan G, Olivier T, Batson S, ym. Comparison of a specialist retrieval team with current United Kingdom practice for the transport of critically ill patients. *Intensive Care Med* 2000;26:740–4.
6. Wieggersma JS, Droogh JM, Zijlstra JG, ym. Quality of interhospital transport of the critically ill: impact of a mobile intensive care unit with a specialized retrieval team. *Crit Care* 2011;15:R75.
7. Uusaro A, Parviainen I, Takala J, ym. Safe long-distance interhospital ground transfer of critically ill patients with acute severe. *Intensive Care Med* 2002;28:1122–5.
8. Teema: potilaan kuljetukset. *Finnest* 2018;51:279–307.
9. An ESICM multidisciplinary distance learning programme for intensive care training. Update 2011. European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2011.
10. Brändström H, Winsö O, Lindholm L, ym. Regional intensive care transports: a prospective analysis of distance, time and cost for road, helicopter and fixed-wing ambulances. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2014;22:36.



LASSE RAATINIEMI, LT, apulaisyliääkäri
PPSHP, ensihoito

NIKO NEUVONEN, LL, vs. erikoislääkäri
PPSHP, ensihoito

MATTI MARTIKAINEN, LT, ensihoidon ja päivystyksen
vastuualuejohtaja
OYS

SIDONNAISUDET
Lasse Raatinieniemi, Niko Neuvonen ja Matti Martikainen:
Ei sidonnaisuuksia

Pertti J. Neuvonen ja Ritva Lähteenmäki

Jatkuva käyttö voi olla haitallista

Pitkäkestoisen unilääkityksen lopettaminen kannattaa

Bentsodiatsepiinit ja niiden tavoin vaikuttavat tsopikloni ja tsolpideemi ovat yleisimmin käytettyjä unilääkkeitä Suomessa (1). Unilääkkeet on tarkoitettu yleensä tilapäiseen unettomuuden hoitoon, kun sen aiheuttajaa ei voida poistaa ja lääkkeettömät keinot eivät riitä. Suosituksena on pienimmän tehokkaan annoksen käyttäminen mahdollisimman lyhyen, yleensä enintään 2–4 viikon ajan (2,3).

Unilääkkeiden teho heikkenee pidempiaikaisessa käytössä, mikä voi johtaa annosten lisäämiseen ja unilääkeriippuvuuteen. Jopa vuosikymmeniä jatkunut unilääkkeiden käyttö ei ole harvinaista. Varsinkin ikääntyneille unilääkkeet voivat aiheuttaa kognitiivisten toimintojen ja muistin häiriintymistä sekä lisätä kaatumistapaturmien ja lonkkamurtumien riskiä (3,4). Unilääkityksen lopettaminen on usein vaativaa, mutta vieroittuminen pitkäkestoisestakin käytöstä on mahdollista (4,5).

Valtaosa vieroituksiin osallistuneista unilääkkeiden käyttäjistä onnistuu lopettamaan niiden käytön joksikin aikaa tai ainakin vähentämään annoksia (5–9). Noin kolmannes pitkäaikaiskäyttäjistä pääsee unilääkkeistä täysin eroon, mutta vieroittuneiden osuus vaihtelee eri tutkimuksissa muun muassa vieroitusmenetelmien, unilääkkeiden, niiden annosten ja käytön keston, vieroittumisen kriteerien sekä vieroitettavien iän ja elinolosuhteiden mukaan (5–9).

Psykoterapialla tai kognitiivis-behavioraalisilla menetelmillä tuettu asteittainen, valvottu vieroitus antaa yleensä parhaat tulokset. Unettomuutta aiheuttavien sairauksien hoitaminen sekä lääkärin ja muun hoitohenkilökunnan

tuki ovat vieroituksen onnistumisen kannalta tärkeitä. Melatoniinia ja muita sedatiivisesti vaikuttavia lääkkeitä on käytetty vaihtelevin tuloksin tavanomaisista unilääkkeistä vieroittamiseen ja niiden korvaamiseen (7,9).

Unilääkeannoksia tulee aina vähentää asteittain, esimerkiksi 10–25 % viikon–kuukauden välein, ja vieroitettavia tulee informoida annosten pienentämisestä aiheutuvasta unettomuuden tilapäisestä pahenemisesta ja muista rebound-vaikutuksista. Vaikka eri menetelmien vaikuttavuutta on verrattu useissa vieroitustutkimuksissa, tavallisimmista unilääkkeistä vieroittamisen pitkäaikaisvaikutuksista iäkkäiden uneen ja elämänlaatuun on vain niukasti kontrolloituja tutkimuksia (5–8,10).

Äskettäin on julkaistu tuloksia suomalaisesta unilääkevieroitustutkimuksesta (Satauni) (7,11–14). Siinä 92 toiminnallisesta unettomuudesta kärsivää, kotona asuvaa 55–91-vuotiasta tsopiklonin, tsolpideemin tai tematsepaamin pitkäaikaiskäyttäjää osallistui opetus-terveyskeskuksen ohjauksessa kontrolloituun vieroitustutkimukseen. Henkilöt saivat ohjeet unettomuuden lääkkeettömästä hoidosta, ja heidän kanssaan laadittiin yksilöllisesti suunnitelma unilääkeannosten vähentämiseksi viikoittain, tavoitteena käytön lopettaminen kuukauden kuluessa. Lisäksi he saivat vieroituskuukauden ajan iltaisin joko melatoniinia tai lumetta. Lääkäri kertoi etukäteen rebound-unettomuudesta ja muista haittavaikutuksista. Tutkimushoitaja tapasi henkilöitä vieroituskuukauden aikana viikoittain ja tarvittaessa konsultoi lääkärä.

Koska unilääkkeistä vieroittaminen on haasteellista, tulisi niiden pitkäaikaiskäyttöön suhtautua kriittisesti



TAULUKKO. Tsopiklonin, tsolpideemin tai tematsepaamin pitkäaikaisesta käyttämisestä vieroittuneiden 34 henkilön ilmoittamia muutoksia unta ja elämänlaatua mittaavissa suureissa. Kuukauden vieroitusjakson jälkeen henkilöt olivat viiden kuukauden ajan ilman unilääkkeitään. Muutokset olivat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0,05$) verrattuna vieroitumista edeltäneeseen tilanteeseen (11).

Nukahtamisviive	Lyhyempi
Liian varhaisia aamuhuämisä	Vähemmän
Aamuväsymystä, virkistämätöntä unta	Vähemmän
Päiväaikaista väsymystä	Vähemmän
Elämänlaatu	Parempi
Stressiä	Vähemmän
Oletettu terveys vuoden kuluttua	Parempi

Unilääkepitoisuudet mitattiin ennen vieroitusta ja sen jälkeen. Henkilöt raportoivat voinnistaan puolen vuoden ajan kattavan lomakkeen avulla. Kuukauden kuluttua vieroituksen aloittamisesta 70 osallistujaa oli ilman unilääkkeitään, puolen vuoden kuluttua 34 ja kolmen vuoden kuluttua 26 osallistujaa tuli toimeen ilman niitä (7,14). Melatoniinin käyttäminen vieroituskuukauden aikana ei auttanut vieroituksessa lumeeseen verrattuna (7).

Ehkä mielenkiintoisinta oli havainto, että jo kuuden kuukauden kuluttua vieroituksen aloittamisesta monet vieroittuneiden unta, vireystilaa ja elämänlaatua kuvaavat suureet olivat merkittävästi parantuneet verrattuna tilanteeseen ennen vieroitusta tai verrattaessa vieroittumattomien ryhmään (**TAULUKKO**) (11). Vieroittumattomillakin osallistujilla jotkin ongelmat vähenivät lähtötilanteeseen verrattuna, ilmeisesti unilääkeannosten pienenemisen tai ajoittaisen pois jättämisen vuoksi, vaikka he eivät täysin lopettaneetkaan niiden käyttöä.

Ensimmäisen vieroituskuukauden aikana monien henkilöiden unihäiriöt odotetusti pa-

henivat. Psykososiaalinen tuki ja tietoisuus rebound-oireiden ohimenevyydestä ovatkin tärkeitä vieroituksen onnistumisen kannalta. Vieroittuneiden henkilöiden lihasvoima ja taspaino paranivat jo muutaman viikon kuluessa unilääkkeiden pois jättämisestä, mutta heidän kognitiiviset toimintonsa eivät parantuneet merkittävästi edes puolen vuoden seurannassa (12,13). Unilääkkeillä saattaakin olla pitkäaikaisia, jopa pysyviä vaikutuksia kognitioon, vaikka osittaista kognition paranemista on havaittu ainakin yhdessä vieroitustutkimuksessa (15).

Vanhetessa unen fysiologia ja unirytmii voivat muuttua. Unettomuutta aiheuttavat sairaudet ja elintavat sekä muut unettomuuden syyt tulisi selvittää ja muistaa myös unettomuuden lääkkeettömät hoitomahdollisuudet (3). Unilääkkeitä määrättäessä ja niiden reseptejä uusittaessa tulee tiedostaa, että niiden käyttöön liittyy haittavaikutusten, muun muassa kaatumistapaturmien ja riippuvuuden riski. Koska unilääkkeistä vieroittaminen on haasteellista, tulisi niiden pitkäaikaiskäyttöön suhtautua kriittisesti, kuitenkin syyllistämättä sen enempää potilasta kuin hoitavaa lääkäriäkään, joka tuntee potilaan kokonaistilanteen parhaiten. Unilääkkeiden kulutus onkin vähentynyt Suomessa lähes puoleen 2000-luvun alkuvuosien määristä (1).

Satauni-tutkimussarja osoittaa, että myös terveyskeskuksissa voidaan tehdä kliinisesti relevanttia ja arvokasta tieteellistä tutkimusta, mutta perusterveydenhuollon resurssipula vaikeuttaa unilääkkeistä vieroituksen käytännön toteutusta. Nettipohjainen pitkäaikaiskäytön haitoista tiedottaminen sekä vieroittumiseen opastaminen ja kannustaminen olisivat ehkä kustannusvaikuttavimpia tapoja ehkäistä unilääkehaittoja. ■



PERTTI J. NEUVONEN, LKT,
emeritusprofessori-yliilääkäri
Kliinisen farmakologian yksikkö,
Helsingin yliopisto ja HYKS

SIDONNAISUUDET
Ei sidonnaisuuksia



RITVA LÄHTEENMÄKI, LL, HLL,
emeritaterveyskeskuslääkäri
Porin opetusterveyskeskus,
yleislääketiede, Turun yliopisto

SIDONNAISUUDET
Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Suomen lääketilasto 2017. Helsinki: Fimea ja Kela 2018.
2. Pharmaca Fennica 2018. Helsinki: Lääketietokeskus 2018. www.laaketietokeskus.fi.
3. Unettomuus. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Yhdistyneiden lääkäreiden ry:n asettama työryhmä. Helsinki. Suomalainen lääkärisseura Duodecim 2018 [päivitetty 22.3.2018]. www.kaypahoito.fi.
4. Lader M. Benzodiazepine harm: how can it be reduced. Br J Clin Pharmacol 2014; 77:295–301.
5. Gould RL, Coulson MC, Patel N, ym. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Psychiatr 2014;204:98–107.
6. Reeve E, Ong M, Wu A, ym. A systematic review of interventions to depresscribe benzodiazepines and other hypnotics among older people. Eur J Clin Pharmacol 2017;73:927–35.
7. Lähteenmäki R, Puustinen J, Vahlberg T,

- ym. Melatonin for sedative withdrawal in older patients with primary insomnia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Br J Clin Pharmacol 2014; 77:975–85.
8. Ng BJ, Le Couteur DG, Hilmer SN. Deprescribing benzodiazepines in older patients: impact of interventions targeting physicians, pharmacists, and patients. Drugs Aging 2018;35:493–521.
 9. Wright A, Diebold J, Ojal J, ym. The effect of melatonin on benzodiazepine discontinuation and sleep quality in adults attempting to discontinue benzodiazepines: a systematic review and meta-analysis. Drug Aging 2015;32:1009–18.
 10. Vicens C, Sempere E, Bejarano F, ym. Efficacy of two interventions on the discontinuation of benzodiazepines in long-term users: 36-month follow-up of a cluster randomized trial in primary care. Br J Gen Pract 2016;66:e85–91.
 11. Lähteenmäki R, Neuvonen PJ, Puustinen J, ym. Withdrawal from long-term use of zopiclone, zolpidem and temazepam

may improve perceived sleep and quality of life in older adults with primary insomnia. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2019;124:330–40.

12. Nurminen J, Puustinen J, Lähteenmäki R, ym. Handgrip strength and balance in older adults following withdrawal from long-term use of temazepam, zopiclone or zolpidem as hypnotics. BMC Geriatr 2014;14:121.
13. Puustinen J, Lähteenmäki R, Polo-Kantola P, ym. Withdrawal from long-term use of temazepam, zopiclone and zolpidem in older adults and cognition. Eur J Clin Pharmacol 2014;70:319–29.
14. Puustinen J, Lähteenmäki R, Nurminen J, ym. Long-term persistence of withdrawal of temazepam, zopiclone, and zolpidem in older adults: a 3-year follow-up study. BMC Geriatr 2018;18:142.
15. Tsunoda K, Uchida H, Suzuki T, ym. Effects of discontinuing benzodiazepine-derivative hypnotics on postural sway and cognitive functions in the elderly. Int J Geriatr Psychiatry 2010;25:1259–65.

XELJANZ 5 mg ja 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaikuttava aine: Yksi 5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää tofasitinibisitraattia määrän, joka vastaa 5 mg tofasitinibia. Yksi 10 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää tofasitinibisitraattia määrän, joka vastaa 10 mg tofasitinibia. **Käyttöaiheet:** *Nivelreuma:* XELJANZ yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta yhdelle tai useammalle tautiprosessia hidastavalle reumalääkkeelle tai jotka eivät siedä niitä. XELJANZ voidaan antaa monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joille metotreksaatiohoito ei ole tarkoituksenmukaista. *Nivelpsoriaasi:* XELJANZ yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa on tarkoitettu aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta aiemmalle tautiprosessia hidastavalle reumalääkehoidolle (DMARD) tai jotka eivät ole sietäneet sellaista hoitoa. *Haavainen paksusuolitulehdus:* XELJANZ on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikean aktiivisen haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta, joiden vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet joko tavanomaista hoitoa tai biologista lääkettä. **Annostus ja antotapa:** Hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata käyttöaiheina olevien sairauksien diagnosoimiseksi ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa. *Nivelreuma ja nivelpsoriaasi:* Suositusannos on 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa suun kautta. Katso tarkemmat annossuositukset valmisteyhteenvedosta. *Haavainen paksusuolitulehdus:* Suositusannos induktiohoitoon on 10 mg suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa 8 viikon ajan ja ylläpitohoitoon 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Katso tarkemmat annossuositukset valmisteyhteenvedosta. **Yhteisvaikutukset:** XELJANZ metaboloituu CYP3A4-entsyymiin välityksellä, joten yhteisvaikutukset CYP3A4-entsyymiä estävien tai indusoivien lääkevalmisteiden kanssa ovat todennäköisiä. XELJANZ-annos on pienennettävä puoleen (5 mg:aan kerran vuorokaudessa jos annos on 5 mg 2 kertaa vuorokaudessa ja vastaavasti 5 mg:aan 2 kertaa vuorokaudessa jos annos on 10 mg 2 kertaa vuorokaudessa), jos potilas käyttää voimakkaita sytokromi (CYP) P450 3A4:n estäjiä (esim. ketokonatsolia) tai jos potilas käyttää samanaikaisesti yhtä tai useampaa lääkevalmistetta, jotka estävät kohtalaisesti CYP3A4-entsyymiä sekä voimakkaasti CYP2C19-entsyymiä (esim. flukonatsolia). Voimakkaiden CYP3A4:n induktorien ja XELJANZ-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella. Katso tarkemmat tiedot valmisteyhteenvedosta. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. Aktiivinen tuberkuloosi, vakavat infektiot, kuten sepsis tai opportunisti-infektiot. Vaikea maksan vajaatoiminta. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet:** XELJANZ-valmistetta ei ole tutkittu yhdessä biologisten lääkkeiden kanssa. Samanaikaista käyttöä pitää välttää. XELJANZ-hoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaalla on aktiivinen infektio, paikalliset infektiot mukaan lukien. Potilasta pitää seurata tarkoin XELJANZ-hoidon aikana ja sen jälkeen infektioiden merkkien ja oireiden havaitsemiseksi. Hoito on keskeytettävä, jos potilaalle kehittyy vakava infektio, opportunisti-infektio tai sepsis. Potilas on tutkittava ja testattava piilevän ja aktiivisen tuberkuloosi-infektion toteamiseksi ennen XELJANZ-hoidon aloittamista sekä soveltuvien ohjeiden mukaisesti hoidon aikana. XELJANZ-valmisteen käytössä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin virusten uudelleenaktivoitumista ja herpes-virusten (esim. *Herpes zoster*) uudelleenaktivoitumista. Virushepatiitin seulonta pitää tehdä kliinisten ohjeistojen mukaisesti ennen XELJANZ-hoidon aloittamista. Lisää infektioista, mukaan lukien tuberkuloosi, ja tarkemmin muut varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet, kuten esimerkiksi syöpä ja lymfoproliferatiiviset sairaudet, interstitiaalinen keuhkokuivaus, maha-suolikanavan perforaatio, sydän- ja verisuonitautien riski, rokotukset, maksasentymit, iäkäättä potilaita sekä laboratoriokeiden tulokset: katso valmisteyhteenveto. Jos potilaalle kehittyy vakava allerginen tai anafylaktinen reaktio, tofasitinibihoito on heti keskeytettävä. **Raskaus:** Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää neuvoa käyttämään tehokasta ehkäisy menetelmää XELJANZ-hoidon aikana ja vähintään neljä viikkoa viimeisen annoksen jälkeen. XELJANZ-valmisteen käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista. **Imety:** Ei tiedetä, erittykö XELJANZ ihmisen rintamaitoon. Tätä riskiä imetettävälle lapselle ei voida sulkea pois. Varoitimenpiteenä XELJANZ-valmisteen käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista. **Haittavaikutukset:** yleiset: nasofaryngiitti, keuhkokuume, influenssa, vyöruusu (*Herpes zoster*), virtsatieinfektio, sinuiitti, keuhkoputkitulehdus, nielutulehdus, anemia, päänsärky, hypertensio, yskä, vatsakipu, oksentelu, ripuli, pahoinvointi, gastritti, dyspepsia, ihottuma, nivelkipu, kuume, raajojen turvotus, uupumus, suurentunut veren kreatiiniinipitoisuus. Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat vakavat infektiot. XELJANZ-hoidon yhteydessä yleisimmin raportoituja vakavia infektioita ovat olleet keuhkokuume, vyöruusu (*Herpes zoster*), virtsatieinfektio, selluliitti, gastroenteriitti, umpilisäketulehdus ja divertikuliiitti. Tarkemmin haittavaikutuksista, mukaan lukien laboratoriokeudet: katso valmisteyhteenveto. **Korvattavuus:** 5 mg: rajoitettu peruskorvattavuus (291, 3005), alempi rajoitettu erityiskorvattavuus (291), 10 mg: rajoitettu peruskorvattavuus (3005). **Pakkaukset ja hinnat (vmh + alv):** 5 mg: 56 tabl 959,92 € 10 mg: 56 tabl 1695,60 €. **Lisätiedot:** Katso valmisteyhteenveto. Reseptilääke. Pfizer Oy, Tietokuja 4, 00330 Helsinki, puh. (09) 430 040, www.pfizer.fi. Teksti perustuu 8.11.2018 päivättyyn valmisteyhteenvetoon.





Ehdota ReijoWaaaran palkinnon saajaa 31.8. mennessä!

Konrad ReijoWaaaran palkinto myönnetään ensisijaisesti ahkeralle ja taitavalle kenttätöössä toimivalle lääkärille. Palkinnon saaja on potilaiden ja kollegojen arvostama, ja hänen työtään leimaavat korkea ammattitaito, auttamisen halu, rehellisyys ja ystävällisyys. Palkinnon suuruus on 20 000 euroa, ja se jaetaan seuran vuosipäivänä 15.11.2019.

Ehdotuksen palkinnon saajaksi voi tehdä viiden Duodecim-seuran jäsenen muodostama ryhmä. Liitä mukaan ehdokkaan henkilötiedot, lyhyt curriculum vitae sekä perustelut.

Lähetä perusteltu ehdotus 31.8.2019 mennessä osoitteeseen jasenpalvelut@duodecim.fi tai seuran toimistoon, PL 713 (Kalevankatu 11 A), 00101 Helsinki.

Tiedustelut:

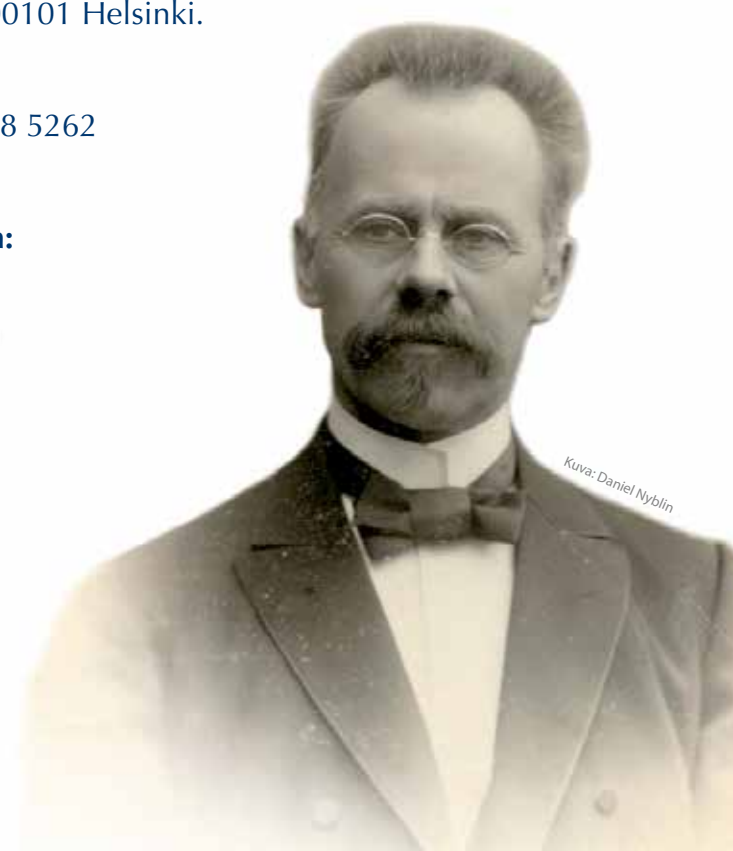
Tiina Virasjoki, puh. (09) 6188 5262
tiina.virasjoki@duodecim.fi

Tutustu palkinnon sääntöihin:

www.duodecim.fi/palkinnot



LÄÄKÄRISEURA
DUODECIM



Kuva: Daniel Nyblin



Tilastollinen merkitsevyys ja merkityksettömyys – kohti parempia tulkintoja

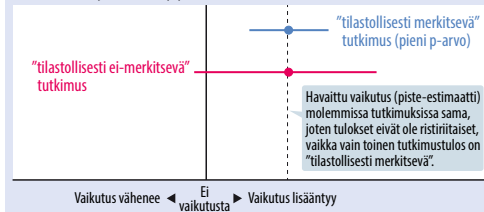
Tilastotieteilijä Ronald Fisher ei tullut ajatelleeksi kehittäessään p-arvon ja omaa nimeään kantavan tilastollisen testin 1920-luvulla, että sata vuotta myöhemmin tilastollisista p-arvoista olisi tullut hyttysiin verrattava kiusa – häiritsevä ja mahdollon hävittävä. P-arvojen alkuperäinen tavoite liittyy tilastollisen vertailun ”kevyeen” arviointiin, jonka tulisi olla vain lähtölaukaus tarkempaan analyysiin. Tilastotieteen professori Regina Nuzzon (Nature 2014;506:150) mukaan p-arvojen alkuperäinen tarkoitus hämärtyi, koska ymmärrys tilastotieteen luonteesta ja rajoituksista puuttui suurelta osalta tilastollisia testejä tekeviltä tutkijoilta. Tähän kategoriaan kuuluvat edelleen myös lääketieteellisen koulutuksen saaneet tutkijat. P-arvon perusongelma on se, ettei arvo huomioi testattavan yhteyden odotettua suuntaa tai vaikutuksen suuruutta. Otoksoon, positiivisten ja negatiivisten ennustearvojen ja luottamusvälien laskemisen kehittyminen syrjäytti hetkeksi p-arvon valtaistuimeltaan, mutta ”p-hakkeroinnin” ongelma on pysynyt tiedemaailmassa sitkeänä. Tilastollisen merkitsevyyden arviointia p-arvojen perusteella on osuvasti ehdotettu kutsuttavaksi nimellä ”statistical hypothesis inference testing”, ilmaisusta kehittyvän akronyymien mukaan.

Zoologi Valentin Amrhein, epidemiologi Sander Greenland ja kauppatieteilijä Blake McShane (Nature 2019;567:305) ryhtyivät keräämään adressia p-hakkeroinnin estämiseksi keväällä 2019 ja onnistuivat saamaan yli 800 allekirjoitusta. Adressin tavoitteena ei ole luopua p-arvoista, vaan siihen liittyvästä dikotomaniasta eli taipumuksesta tulkita p-arvot mustavalkoisesti joko nollahypoteesia tukien tai vastustaen. Epävarmuuden hyväksymiseen auttavat tilastolliset luottamusvälit, jotka voisi nimetä uudelleen odotusten ”yhteensopivuusväleiksi”. Amrhein, Greenland ja McShane saattelisivat tilastollisen merkitsevyyden, p-arvojen kaksijakoiset tulokset ($p < 0,05$ vs $p > 0,05$) sekä niihin liittyvät tähtimerkinnot *** ansaitulle eläkkeelle. Enemmän tutkijoiden aikaa pitäisi jäädä aineiston laadun, kausaalisuuden, aiemman näytön ja todennäköisyyksien tulkinnalle, tilastosovellusten pyörittämisen sijaan. Tilastotieteilijä Richard Royallin mukaan tutkimuksessa on kolme olennaista kysymystä: Mikä on näyttö? Mihin pitäisi uskoa? Mitä pitäisi tehdä? Kysymyksiin ei voi koskaan vastata vain yhdellä menetelmällä, p-arvoista puhumattakaan.

P-arvojen kanssa hakkerointi voidaan nähdä merkitsevyyсарviointin ongelmien jäävuoren huippuna. Tutkijat eivät ole suojassa itsepetokselta sen enempää

Varo vääriä päätelmiä

Tulosten merkitsevyyden (tilastollisesti merkitsevät vs ei-merkitsevät) näkökulmasta erilaiset tutkimukset eivät välttämättä ole ristiriitaisia. Oikeat vaikutukset voivat jäädä väärien tulkintojen vuoksi löytymättä.



KUVA mukailtu artikkelista Nuzzo 2015.

kuin muutkaan kansalaiset. Regina Nuzzon (Nature 2015;526:182) mukaan rehellisinkin henkilö voi olla itsepetoksen mestari. Informaation määrän eksponentiaalinen kasvu, biopankkietojen satunnainen yhdistely ja yhteiskunnallinen paine ”näyttöön perustuvaan pikaiseen päätöksentekoon” voi lisätä harhaiseen päättelyyn eksymistä. Yleisiä kognitiivisia harhoja ovat hypoteesiliiknäköisyys, Texasin tarkka-ampujan ongelma, epäsymmetrinen huomiointi ja tarinankerronta. Tutkija voi kiinnittyä tutkimuksen alkuvaiheessa esitettyyn hypoteesiin niin innokkaasti, että sille vastakkainen todistusaineisto jätetään tarkoituksella huomiotta. Texasin tarkka-ampuja tarttuu ensimmäiseen aineistoa koskevaan tilastolliseen merkitsevyyteen jättäen muut havainnot sikseen, olivat ne mielenkiintoisia tai eivät. Epäsymmetrisessä huomiointissa tutkijan mielenkiinto kohdistuu vain odottamattomiin tuloksiin, odotetut tulokset jätetään syrjään. Tarinankerronnassa post-hoc-selitykset sopivat mihin tahansa löydöksiin, erityisesti kun kyseessä on geneettinen tutkimus tai esimerkiksi biopankkiaineisto.

Mikään kognitiivinen harha ei kuitenkaan ole liian suuri selitettäväksi. Nuzzo ehdottaa ainakin kolmea tapaa. ”Paholaisen asianajajan” -menetelmässä pohditaan vaihtoehdotetut hypoteesit yhtä tarkkaan kuin alkuperäisetkin. Protokollan, eli analyysimenetelmien ja aineiston keruun periaatteiden julkaiseminen ennen niiden toteuttamista on tunnettu tapa itsepetoksen vähentämiseen. Kolmas keino, tutkimusalueella toimivien samasta rahoituksesta kilpailevien tutkijoiden kanssa tehtävä yhteistyö, on toistaiseksi vähiten hyödynnetty ja aliarvioitu menetelmä.



RIITTA LUOTO
Kela



Perifeeristen hermojen leikkaukset perustuvat edelleen kokemukseen

Kliinisessä työssä yksittäisen tutkimuksen tuloksen hyödyntäminen on usein mahdotonta, ja toiveikkaana seuraamme systemoitujen katsausten antia. Mutta valitettavan usein emme löydä niistäkään kunnollisia vastauksia, koska analyysin saalis voi parhaimmillaankin olla vain niin hyvä kuin sen perustana oleva data on. Oletuksena on tutkimusten laadun paraneminen ja siten näytön vahvistuminen ajan myötä, mutta ainakaan perifeeristen hermojen leikkaushoittojen osalta tilanne ei ole kirkastunut. Viimeisin haku löysi 26 systemoitua katsausta, joissa arvioitiin mitä tahansa perifeerisen hermon leikkaushoitoa. Mukana oli muun muassa rannekanavan dekompressiota, hermojen ompelua, rekonstruktioita ja pleksuskirurgiaa. Katsausten lukumäärä lisääntyy, mutta laatu (AMSTAR) on vaatimaton, eikä parannusta ole tapahtunut vuosina 2004–2016. Potilaiden hoito perustuu parhaaseen käytettävissä olevaan tietoon, mutta olkaamme tarkkoja tiedon laadusta. (Sun J ym. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2019;72:447, Shea B ym. BMJ 2017;358:j4008)

Rannemurtuman levytys yhtä hyvä kuin ulkoinen kiinnitys

Norjalaisessa laadukkaassa satunnaistetussa kontrollidussa tutkimuksessa vertailtiin volaarista levytystä eksterniseen fiksaatioon nivelpintaan ulottuvassa distaalisisäisessä radiusmurtumassa. Aineistossa oli 166 potilasta. Päätulosmuuttujana oli yläraajan toimintakyky (DASH), eikä lopputuloksessa kahden vuoden kuluttua ollut eroa ryhmien välillä. Vuoteen saakka havaittiin merkitsevä ero levytyksen hyväksi, mutta kliinisesti merkittävä ero ryhmien välillä – eli sellainen, josta potilas hyötyy – todettiin ainoastaan kuuden viikon kuluttua, eli juuri kun ulkoinen kiinnityslaitte oli poistettu. Kolmen kuukauden kuluttua eroa ei enää ollut. Kaikkien raportoitujen muuttujien sekä komplikaatioiden perusteella menetelmien lopputulokset olivat yhtä hyviä. Eksternisellä fiksaatiolla on paikkansa valikoimassa, vaikka kuormittamattoman käden välittömän käytön mahdollistava levytys on toki potilaalle sujuvampi hoito kuin kuusi viikkoa immobilisoiva ulkoinen kiinnityslaitte. (Hammer O ym. J Bone Joint Surg Am 2019;101:311)

Kestävämpi tekniikka ensimmäisen vyöhykkeen fleksorikorjaukseen

Ankkuri on yleisin kiinnitystekniikka fleksorijänteen reinsertiossa luuhun, etenkin kun pull-out-vaijerit (nappilangat) ovat katoamassa markkinoilta, mutta kokemukset ankkurikiinnityksen kestävyyydestä aktiivisessa kuntoutuksessa vaihtelevat. Polfer E ym. (J Hand Surg Am 2019;44:164) esittelevät tekniikan, jossa ankkurin lisäksi jänteen päähän ommellaan erillisellä langalla juokseva punos ja langan päät sidotaan yhteen sormen kärkiluun dorsaalipuolella ihon alle. Mitään tuloksia menetelmän kestävyyydestä ei ole tarjolla, mutta kiinnostuneet voivat tutustua tekniikkaan.

Glukokortikoidi-injektio hyödyttää vain lievässä napsusormessa

Etenevässä seurantatutkimuksessa 99 potilasta hoidettiin glukokortikoidi-injektioilla A1-pulley-alueelle ja napsusormen paraneminen arvioitiin kuukauden kuluttua. Glukokortikoidin vaikutus oli yleensä hyvä, mikäli oire oli alkuvaiheessa napsahdus ilman varsinaista lukkiutumista mutta hoitotulos oli usein riittämätön, mikäli alkuvaiheessa lukkiutuminen ei auennut ilman toisen käden apua tai oiretta esiintyi useammassa sormessa. Diabeteksellä ei todettu yhteyttä hoitovasteeseen. (Shultz K, ym. Plast Reconstr Surg 2018 142;983)

JARKKO JOKIHAARA

Tays



Hemodialyysipotilaat eivät hyötynneet selvästi spironolaktonista

Nykyään tiedetään munuaisten lievänkin vajaatoiminnan suurentavan sydän- ja verisuonisairauksien aiheuttamaa kuolemanriskiä. Riski suurenee munuaistoiminnan huonontuessa ja on merkittävin kuolleisuuden aiheuttaja dialyysipotilailla. Myös sydämen vajaatoiminta ja sen aiheuttama sairaalahoidon tarve on taustaväestöön verrattuna jopa kymmenkertainen.

Sydämen vajaatoiminnan etiologia on dialyysipotilailla monitekijäinen. Tavanomaisten riskitekijöiden lisäksi tärkeitä ovat muun muassa suurentunut nestetilavuus, anemia ja erityisesti hemodialyysipotilailla valtimo-laskimofistelin aiheuttama lisääntynyt laskimotäyttö sydämen oikealla puolella. Myös dialyysipotilailla on yleinen sydämen vajaatoiminnan alatyypin, jossa vasemman kammion ejektiofraktio on normaali (HFpEF).

Hammer ym. (Kidney International 2019;95:983) selvittivät MiREnDa-tutkimuksessa spironolaktonihoidon mahdollisia hyötyjä tässä potilasryhmässä. He satunnaistivat 97 hemodialyysipotilasta hoidettavaksi joko lumelääkkeellä tai 50 mg:n spironolaktonilla 40 viikon ajaksi. Yli puolet potilaista käytti jo edeltävästi joko ACE:n estäjäjä tai ATR:n salpaajaa. Potilaat olivat keskimäärin 60-vuotiaita miehiä (80 %), jotka olivat olleet dialyysihoidossa noin 40 kuukauden ajan. Ensisijaisessa päätetapahtumassa eli vasemman kammion massaindeksissä ei havaittu muutosta ryhmien välillä. Myöskään 24 tunnin verenpaine- ja sydämen EF:ssä, kuuden minuutin kävelytestissä tai NYHA-luokassa ei havaittu eroja. Toisaalta haittojakaan ei esiintynyt, sillä vakavaa hyperkalemiaa (yli 6,5 mmol/l) spironolaktoni ei aiheuttanut.

Voi olla, että tutkimustulos jäi vaatimattomaksi potilaiden suhteellisen hyväkuntoisuuden takia, sillä LVH todettiin vain noin puolella potilaista. Lisäksi on huomioitava, että spironolaktonin aiheuttamat positiiviset vaikutukset välittyvät todennäköisesti vasemman kammion uudelleenmuovautumisen, sidekudoksen vähenemisen ja rytmihäiriöriskiä vähentävän vaikutuksen kautta, joten nyt käytetty vasemman kammion massaindeksi toimii ehkäpä huonona korvikemuuttujana hemodialyysipotilailla. Kaksi suurempaa satunnaistettua, lumekontrolloitua tutkimusta ovat käynnissä.

Dialyysihoidon aloitus akuutissa munuaisvauriossa, varhemmin vai myöhemmin?

Kiireellisen keinomunuaishoidon yleisin aihe on akuutin munuaisvaurion (AKI) aiheuttama munuaisten vaikea vajaatoiminta. AKI on tavallinen löydös etenkin sairaalapotilailla. Tehohoitoyksiköissä tyypillisin AKI aiheuttaja on septinen infektiö. Mikäli AKI tällaisessa tilanteessa on niin vakava, että keinomunuaishoitoa tarvitaan, on kyseisten potilaiden sairaalakuolleisuus suuri, jopa 50 %. Viime vuosina on tutkittu, voisiko jo varhaisessa vaiheessa aloitettu keinomunuaishoito parantaa näiden potilaiden ennustetta. Tutkimustulokset ovat olleet ristiriitaisia. ELAIN-tutkimuksessa satunnaistettiin 231 kirurgista potilasta. Dialyysihoidon varhainen aloitus (KDIGO stage 2) vähensi 90 päivän kuolleisuutta. Päinvastainen tulos saatiin puolestaan AKIKI-tutkimuksessa, jossa odottavammalla hoitotavalla 49 % potilaista vältti dialyysihoidon.

Viimeisimmässä IDEAL-ICU-tutkimuksessa verrattiin välittömästi KDIGO stage 3 -vaiheessa aloitettua dialyysihoidon (246 potilasta) 48 tunnin odotuksen jälkeiseen tilanteeseen (242). Tutkimus lopetettiin toisen välianalyysin jälkeen, kun vain noin 50 % suunnitellusta potilasmäärästä oli satunnaistettu, sillä 90 päivän kuolleisuudessa ei havaittu mitään eroa. Myöskään toissijaisissa päätetapahtumissa (tehostetun ja sairaalahoidon kesto, mekaanisen ventilaation tarve) ei havaittu eroa.

IDEAL-ICU-tutkimuksessa 29 % ”wait and see” -ryhmästä toipui spontaanisti ilman dialyysihoidon aloitusta. Toisaalta 17 % (41) samasta ryhmästä vaati dialyysihoidon aloituksen ennen 48 tunnin aikamäärään täyttymistä, useimmiten joko asidoosin, hyperkalemian tai hoitoresistentin nestelastin vuoksi. Tämän potilasryhmän kuolleisuus oli myös hyvin suuri, 68 % (28/41).

Ilmeiseltä näyttää, että nykyiset AKIn luokitukset (KDIGO ja RIFLE), jotka perustuvat kreatiniinipitoisuuden ja virtsamäärän muutoksiin eivät pysty erityisen hyvin tunnistamaan niitä potilaita, jotka todella hyötyisivät kiireellisestä dialyysihoidon aloituksesta. Toinen lähestymistapa AKI-potilaiden parempaan luokitteluun saattaisi olla vakioitu, empiirinen algoritmi. (Barbar SD ym. N Engl J Med 2018; 379:1431)



NIINA KOIVUVIITA
TYKS nefrologia

Yli 10 vuotta kliinistä käyttökokemusta vahvistaa tehon

Lyömätön kliininen teho
ensilinjan vaiheen III
monoterapiatutkimuksissa^{1,2}

...jotta hän voi pitää kiinni siitä,
mikä on hänelle tärkeää

LÄÄKEVALMISTEEN NIMI: SUTENT (sunitinibi) 12,5 mg, 25 mg tai 50 mg kapseli, kova. **KÄYTTÖAIHEET:** SUTENT on tarkoitettu inoperaabelin ja/tai metastasoituneen pahanlaatuisen gastrointestinaalisen stroomakasvaimen (GIST) hoitoon, kun imatinibimesilaattihoito on resistenssin tai intoleranssin vuoksi epäonnistunut, edenneen/metastasoituneen munuaislaskarsinooman (mRCC) hoitoon, sekä inoperaabeleiden tai metastasoituneiden hyvin erilaistuneiden haiman neuroendokriinisten kasvainten (NET) hoitoon aikuisille taudin edetessä. **ANNOSTUS:** Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt syöpälääkkeiden käyttöön. GIST ja mRCC: SUTENTin suositusannostus on 50 mg p.o. kerran vuorokaudessa 4 perättäisen viikon ajan, minkä jälkeen on 2 viikon hoitotauko. Haiman NET: SUTENTin suositusannos on 37,5 mg p.o. kerran vuorokaudessa ilman suunniteltua hoitotaukoa. Annosta voidaan muuttaa 12,5 mg:n portain turvallisuus ja yksilöllinen sietokyky huomioiden. **VASTA-AIHEET:** Yliherkkyys sunitinibimalaatile tai apuaineille. **VAROITUKSET JA KÄYTTÖÖN LIITYVÄT VAROITUKSET:** Hoitoon liittyy yleisesti verenpaineen kohoamista, myös vaikeaa. Verenpainetta tulee seurata säännöllisesti ja hoitaa asianmukaisesti. SUTENT-hoidon yhteydessä on raportoitu absoluuttisen neutrofiili- ja verihäntälemäärän pienentymistä. Täydellinen verenkuva tulisi määrittää jokaisen hoitosyklin alussa. Vakavia infektioita, joissakin tapauksissa kuolemaan johtaneita, on raportoitu neutropenian yhteydessä ja ilman neutropeniaa. SUTENT-hoitoa saaneilla on raportoitu sekä laskimoiden että valtimoiden tromboembolisia tapahtumia, joista osa kuolemaan johtaneita. Hoidon aikana on ilmoitettu verensokerin laskua ja diabeettikkojen verensokeriarvoja tulee seurata. Verenvuototapahtumia, kuten verenvuotoja mahasuolikanavassa, hengitysteissä, virtsateissä ja aivoissa sekä kasvaimen verenvuotoa, on raportoitu. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on aiemmin tiedossa oleva sydänsairaus ja/tai sydämeen liittyvä riskitekijä, kuten QT-ajan pidentyminen. SUTENT-hoidon lopettamista suositellaan, jos potilaalla ilmenee kliinisiä merkkejä kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta. Hoito on keskeytettävä ja/tai annosta pienennettävä potilaalla, myös jos ejektiofraktio on < 50 % ja laskee > 20 % verrattuna lähtötasoon. Kilpirauhasen toiminta on suositeltavaa tutkia lähtötilanteessa, ja sitä on seurattava hoidon aikana 3 kuukauden välein. Vakavia, myös kuolemaan johtaneita haiman, maksan ja munuaisten toimintaan liittyviä tapahtumia on raportoitu. Maksan toimintakokeiden tuloksia on seurattava ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana. Proteiuriaa ja harvinaisissa tapauksissa nefroottista oireyhtymää on ilmoitettu. Jos potilaalla ilmenee haimatulehduksen, maksan vajaatoiminnan tai nefroottisen oireyhtymän merkkejä tai oireita, SUTENT-hoito on lopetettava. Tromboottista mikroangiopatiaa (TMA), joka on joissakin tapauksissa johtanut munuaisten vajaatoimintaan tai kuolemaan, on raportoitu. SUTENT-hoito tulisi keskeyttää, jos potilaalle kehittyy TMA ja sen hoito on aloitettava viipymättä. Varovaisuutta on noudatettava käytössä laskimonsisäisten bisfosonaattien kanssa leukaluun osteonekroosin riskin vuoksi. Tuumorilyysioreyhtymätapauksia, joista osa on johtanut kuolemaan, on raportoitu. Hoidon tautusta suositellaan, jos potilaalla ilmenee kouristuskohtauksia ja palautuvaan posterioriseen leukoencefalopatiaoireyhtymään viittaavia merkkejä. Hoidon tautusta suositellaan suurten leikkausten yhteydessä. **YHTEISVAIKUTUKSET:** Samanaikaista potenttien CYP3A4:n estäjien (mm. ketokonatsoli, ritonaviiri, itrakonatsoli, klaritromysiini, erytromysiini, greippimehu) ja potenttien CYP3A4:n induktoreiden antoa (mm. deksametasoni, rifampisiini, karbamatepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, mäkikuisma) antoa on vältettävä. **RASKAUS JA IMETYYS:** SUTENTia ei saa käyttää raskausaikana eikä naispotilaille, jotka eivät käytä riittävää raskauden ehkäisyä, jollei mahdollinen hyöty oikeata sikiölle koituvaa mahdollisten epämuodostumien riskiä. SUTENT-hoidon aikana ei saa imettää. **HAITTAVAIKUTUKSET:** Yleisimpiä kaikenasteisia haittavaikutuksia ovat ruokahalun väheneminen, makuuainin häiriöt, kohonnut verenpaine, uupumus, ruoansulatuskavanan häiriöt (esim. ripuli, pahoinvointi, stomatulehdus, dyspepsia ja oksentelu), ihon värjäytyminen sekä käsi-jalkaoireyhtymä. Kilpirauhasen vajaatoiminta saattaa kehittyä hoidon aikana. Hematologiset häiriöt (kuten neutropenia, trombositopenia ja anemia) kuuluvat yleisimpiin haittavaikutuksiin. Vakavimmat sunitinibiin liittyvät haittavaikutukset ovat munuaisten vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminta, keuhkoveritilppa, ruoansulatuskanavan puhkeaminen ja verenvuodot, joista osa on johtanut kuolemaan. **RESEPTILÄÄKE. PAKKAUKSET JA HINNAT:** (voh+alv. 1.1.2018) 28 kapselia 12,5 mg, 1395,70 €; 25 mg, 2751,07 €; 50 mg, 5461,28 €. **KORVATTAVUUS:** Rajoitustasi erityiskorvattava (197, YE 100 %). **LISÄTIETOJA:** Valmisteyhteenveto ja Pfizer Oy, Tietokuja 4, FI-00330 Helsinki, puh. 09 430 040, www.pfizer.fi. Teksti perustuu 16.10.2018 hyväksyttyyn valmisteyhteenvetoon.



Munuaissyövän yhdistelmähoidot parantavat ensilinjan hoitotuloksia standardihoitoon verrattuna

Munuaissyövän ensilinjan standardihoidoksi vakiintui 2010-luvulla VEGFR:n (vascular endothelial growth factor receptor) estäjähoito. Hiljattain on julkaistu kolme satunnaistettua tutkimusta, joissa joko kahden immuunivasteen säätelijän yhdistelmähoito tai immuunivasteen säätelijän ja VEGFR:n estäjän yhdistelmä osoittautui tehokkaammaksi kuin standardihoito VEGFR:n estäjä sunitinibilla.

Ensimmäisessä tutkimuksessa 1096 edenneeseen kohtalaisen tai suuren riskin munuaissyöpään sairastunutta potilasta satunnaistettiin saamaan ensilinjan hoitona nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmää tai sunitinibia. Kahdenkymmenviiden kuukauden seuranta-aikana 1,5 vuoden kuluttua potilaita oli enemmän elossa immunologista yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä kuin standardihoitoa saaneessa (75 % vs 60 %), ja kuoleman vaara pieneni 37 %. Yhdistelmähoidon myötä kasvaimet pienenivät useammalla (42 % vs 27 %) ja taudin etenemättömyysaika piteni noin kolme kuukautta (11,6 vs 8,4 kk). Yhdistelmähoidosta aiheutui enemmän hoidon keskeyttämiin johtaneita haittoja.

Toisessa tutkimuksessa 861 potilasta satunnaistettiin saamaan ensilinjan hoitona selektiivistä VEGFR:n estäjä aksitinibia yhdistettynä pembrolitsumabiin tai saamaan sunitinibia. Keskimäärin 12,8 kuukauden seuranta-aikana vuoden kuluttua potilaita oli enemmän elossa yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä kuin sunitinibiryhmässä (90 % vs 78 %) ja kuoleman vaara pieneni 47 %. Myös kasvaimet pienenivät merkittävästi useammin (59 % vs 36 %) ja aika taudin etenemiseen oli neljä kuukautta pidempi yhdistelmähoitoa saaneilla (15,1 kk vs 11,1 kk). Yhdistelmähoidosta aiheutui enemmän hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittoja.

Kolmannessa tutkimuksessa 886 potilasta satunnaistettiin saamaan ensilinjassa joko aksitinibia yhdistettynä avelumabiin tai sunitinibia. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin ensisijaisina päätetapahtumina 560 potilaan, joiden kasvain ilmensi PDL-1-ligandia, tuloksia. Keskimäärin 11,6 kuukauden ja 10,7 kuukauden seuranta-aikana hoitohaarojen elinajassa ei ollut eroa. Keskimääräinen taudin etenemättömyysaika oli yhdistelmähoitoa saaneilla 6,6 kuukautta pidempi (13,8 vs 7,2 kk). Sunitinibista aiheutui enemmän hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittoja.

Yhdistelmähoidot parantavat hoitotuloksia sunitinibiin verrattuna. Epäselväksi jäi, pärjäsiikö atsitini-

bihoito yksinään yhdistelmähoidolle. Hoitovaihtoehtojen lisääntyessä olisi optimaalista tunnistaa eri hoidoille hoitovastetta ennustavia tekijöitä ja pyrkiä kohdentamaan hoitoja niistä eniten hyötyville. (Motzer R ym. N Engl J Med 2018;378:1277, Motzer RJ ym. N Engl J Med 2019;380:1103, Rini BI ym. N Engl J Med 2019; 380:1116)

TDM-1 hyödyttää HER2-positiivisen rintasyövän jäännöskasvaimen liittämissähoitona

Leikkausta edeltävän neoadjuvanttihoiton jälkeinen jäännöskasvain rintasyöpäpotilailla ennakoivat taudin uusiutumista jopa puolella potilaista kymmenen vuoden aikana.

Yhteensä 1486 HER2-positiiviseen rintasyöpään sairastunutta potilasta satunnaistettiin neoadjuvanttihoiton ja leikkauksen jälkeen saamaan jäännöskasvaimen liittämissähoitoksi 14 kuuria joko trastutsumabi-emptansiiinikonjugaattihoitoa tai trastutsumabia. Edeltävä neoadjuvanttihoito sisälsi taksaanin ja trastutsumabin yhdistelmää vähintään yhdeksän viikon ajan. Suurin osa potilaista (77 %) sai lisäksi antrasykliinejä ja vajaa viidennes trastutsumabin ja pertutsumabin yhdistelmää. Neljäsosalla potilaista oli lähtötilanteessa leikkaukseen soveltumaton tauti, ja yli kaksi kolmasosaa kasvaimista ilmensi hormonireseptoreita.

Keskimäärin 41 kuukauden seuranta-aikana riski taudin uusiutumiselle tai kuolemalle pieneni puolella TDM-1-hoitoa saaneilla verrattuna trastutsumabihoitoon. Kolmen vuoden kuluttua invasiivinen tauditon elossaoloaika oli 11 % suurempi TDM1-ryhmässä. TDM-1 hoidosta aiheutui enemmän haittavaikutuksia, ja 18 % joutui lopettamaan hoidon ennenaikaisesti haittojen (trombosytopenia, maksa-arvojen suureneminen, perifeerinen neuropatia, sydämen vasemman kammion alentunut ejektiofraktio) vuoksi.

Vaihtamalla HER2-positiivisen rintasyövän leikkauksen jälkeisen jäännöstaudin liittämissähoitoa taudin uusiutumisriski pieneni merkittävästi. Pidempi seuranta-aika tulee näyttämään, lisääkö TDM-1-hoito myös potilaiden kokonaiselinaikaa. (von Minckwitz G ym. N Engl J Med 2019;380:617)



JOHANNA MATTSON
HYKS Syöpäkeskus

UUSIN INDIKAATIO: OPDIVO ensilinjan yhdistelmähoitona YERVOYn kanssa

OPDIVO[®]

(nivolumabi)



Tuo lisäelinaikaa, jota olet odottanut.¹⁻⁸

Ensimmäinen ja ainoa I-O yhdistelmähoito edenneen melanooman ja munuaiskarsinooman hoitoon¹



Monoterapiana tai yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa aikuisten edenneen melanooman hoitoon (jota ei voida kirurgisesti poistaa tai joka on metastasoinut)¹



Monoterapiana 2. linjassa¹ tai yhdistelmähoitona 1. linjassa¹ ipilimumabin kanssa kohtalaisen tai huonon ennusteen aikuispotilaille edenneen munuaiskarsinooman hoitoon

OPDIVO + YERVOY
(nivolumabi) (ipilimumabi)
YHDISTELMÄHOITO

Opdivo monoterapiana eri syöpätyyppien hoitoon¹



Paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän (NSCLC) hoitoon **2. linjassa¹**



Edenneen munuaiskarsinooman hoitoon **2. linjassa¹**



Uusiutuneen tai refraktaarin klassisen Hodgkinin lymfooman hoitoon **2. linjassa¹**



Edenneen pään ja kaulan alueen levyepiteeli-syövän (SCCHN) hoitoon **2. linjassa¹**



Paikallisesti edenneen leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoitoon **2. linjassa¹**



Imusolmukkeisiin levinneen tai etäpesäkkeisen melanooman liittännäishoitoon (täydellisen poistoleikkauksen jälkeen)¹

OPDIVO
(nivolumabi)



Bristol-Myers Squibb

kohtalaisen/huonon ennusteen edenneeseen munuaiskarsinomaan¹

LÄÄKEMÄÄRÄYSTIEDOT

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta.

OPDIVO® 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, nivolumabi

Käyttöaiheet: OPDIVO on tarkoitettu aikuisille:

- edenneen melanooman (jota ei voida kirurgisesti poistaa tai joka on metastasoinut) hoitoon
- melanooman liittännäishoitona, kun melanooma on levinnyt imusolmukkeisiin tai kyseessä on metastattinen sairaus ja kun potilaalle on tehty täydellinen poistoleikkaus
- paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon
- edenneen munuaiskarsinoman hoitoon aiemman hoidon jälkeen
- yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa ensilinjan hoidoksi kohtalaisen/huonon ennusteen edenneeseen munuaiskarsinomaan
- uusiutuneen tai refraktaarisen klassisen Hodgkinin lymfooman hoitoon autologisen kantasolujen siirron (ASCT) sekä brentuksimabivedotiinihoidon jälkeen
- edenneen pään ja kaulan alueen uusiutuneen tai etäpesäkkeisen levyepiteelisyövän hoitoon kun syöpä etenee platinapohjaisen hoidon aikana tai sen jälkeen
- paikallisesti edenneen leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinoman hoitoon silloin, kun aikaisempi platinaa sisältänyt hoito ei ole tehonnut.

Ehto: Hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin on oltava syövän hoitoon perehtynyt erikoislääkäri.

Annustus: OPDIVO monoterapiana: Joko 240 mg nivolumabia 2 viikon välein tai 480 mg 4 viikon välein käyttöaiheen mukaan. OPDIVO liittännäishoitona: 3 mg/kg laskimoon 2 viikon välein, enintään 12 kuukauden ajan. OPDIVO yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa: Melanooma: 1 mg/kg nivolumabia yhdessä ipilimumabin kanssa, jota annostellaan 3 mg/kg. Munuaiskarsinoma: 3 mg/kg nivolumabia yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa, jota annostellaan 1 mg/kg. Yhdistelmähoitoja annetaan 3 viikon välein 4 ensimmäistä annosta. Tämän jälkeen nivolumabia annostellaan monoterapiana joko 240 mg 2 viikon välein tai 480 mg 4 viikon välein.

Vasta-aiheet: Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Varoitukset: Immuunivälitteisiä haittavaikutuksia on havaittu enemmän nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoon kuin nivolumabi-monoterapian yhteydessä. Potilaita on seurattava sydämeen ja keuhkoihin liittyvien haittavaikutusten varalta jatkuvasti sekä elektrolyyttihäiriön ja kuivumisen kliinisten merkkien ja oireiden sekä laboratorioarvojen huononemisen varalta ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen aikana. Nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito tulee keskeyttää, jos hengenvaarallisia tai uusiutuvia sydämeen ja keuhkoihin liittyviä haittavaikutuksia ilmenee. Potilaita on seurattava jatkuvasti (vähintään 5 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen), sillä haittavaikutus voi tulla missä vaiheessa yhdistelmähoitoa hyvänsä tai vasta sen päätyttyä. Haittavaikutuksen vakavuuden perusteella nivolumabihoito tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä ja annettava kortikosteroideja. Yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi, jos yksikään vakava immuunivälitteinen haittavaikutus uusiutuu tai on hengenvaarallinen. Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu vaikeita infuusioreaktioita nivolumabi-monoterapian tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoon yhteydessä. Vaikeissa tai henkeäuhkaavissa infuusioreaktiotapauksissa nivolumabi-infuusio tai nivolumabi–ipilimumabi-infuusio täytyy keskeyttää ja antaa asianmukaista lääketieteellistä hoitoa.

Klassinen Hodgkinin lymfooma: Nivolumabihoito saattaa lisätä vaikeaa astettaisen ja akuutin käänteishyönnin ja kuoleman riskiä, jos sitä annetaan ennen allogenista hematopoieettisten kantasolujen siirtoa tai sen jälkeen. Lääkärin tulee huomioida nivolumabin viivästynyt vaikutuksen alkaminen ennen hoidon aloittamista potilaille, joilla on nopeasti etenevä sairaus sekä potilaille, joilla on huonompi ennuste ja/tai aggressiivinen sairaus.

Yhteisvaikutukset: Systemisten kortikosteroidien ja muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttöä ennen nivolumabihoitoa on vältettävä, koska ne saattaisivat vaikuttaa nivolumabin farmakodynamiikkaan; niitä voi kuitenkin käyttää hoidon alettua immuunivälitteisten haittavaikutusten hoitoon.

Hedelmällisyys, raskaus ja imetyt: Nivolumabia ei suositella käytettäväksi raskauden aikana eikä sellaisen naisten hoitoon, jotka saattaisivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä, paitsi siinä tapauksessa, että klininen hyöty on merkittävämpi kuin mahdollinen riski. Tehokasta ehkäisymenetelmää on käytettävä vähintään 5 kuukauden ajan viimeisen nivolumabiannoksen jälkeen. Ei tiedetä, erityykö nivolumabi ilmenee rintamaitoon. Nivolumabin vaikutusta miehen ja naisen hedelmällisyyteen ei tiedetä.

Haittavaikutukset: Nivolumabihoitoon ja nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoon liittyy immuunivälitteisiä haittavaikutuksia. Immuunivälitteiset haittavaikutukset hävisivät useimmissa tapauksissa oikeanlaisella lääkehoidolla. Nivolumabia monoterapiana saaneiden potilaiden hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat: neutropenia, uupumus, ihottuma (toisinaan rakkulainen), kutina, ripuli, pahoinvointi, lisääntynyt ASAT, lisääntynyt ALAT, lisääntynyt alkalinen fosfaasi, lisääntynyt lipaasi, lisääntynyt amylaasi, hypokalsemia, lisääntynyt kreatiniini, hyperglykemia, lymfosytopenia, trombosytopenia, leukopenia, anemia, hyperkalsemia, hyperkalemia, hypokalemia, hypomagnesemia, hyponatremia, artralgia, muskuloskeletallinen kipu ja kilpirauhasen vajaatoiminta. Nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa saaneiden potilaiden hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat: kilpirauhasen vajaatoiminta tai liikatoiminta, ruokahalun väheneminen, päänsärky, hengenahdistus, koliitti, ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, ihottuma (toisinaan rakkulainen), kutina, artralgia, uupumus, pyreksia, muskuloskeletaallinen kipu, lisääntynyt ASAT, lisääntynyt ALAT, lisääntynyt kokona bilirubiini, lisääntynyt alkalinen fosfaasi, lisääntynyt lipaasi, lisääntynyt amylaasi, lisääntynyt kreatiniini, hyperglykemia, hypoglykemia, lymfosytopenia, leukopenia, neutropenia, trombosytopenia, anemia, hypokalsemia, hyperkalemia, hypokalemia, hypomagnesemia, hyponatremia. Lisätiedot: ks. valmisteyhteenveto.

Pakkaukset ja hinnat: OPDIVO: 4 ml: 591,20 €, 10 ml: 1478,00 €, 24 ml 3547,20 €. YERVOY: 10 ml 4352,28 €; 40 ml 17409,11 €

Korvattavuus: Ei SV-korvattava.

Lisätiedot: Ks. valmisteyhteenveto. Teksti perustuu valmisteyhteenvetoon (28.3.2019).

Yhteyshenkilöt: Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab, PL 59, 02131 Espoo. Puh. (09) 251 21 230. www.bms.com/fin

Viitteet:

1. OPDIVO valmisteyhteenveto 2019.
2. Robert C et al. N Engl J Med 2015;372(4):320-330.
3. Weber JS et al. Lancet Oncol 2015;16:375-384.
4. Brahmer J et al. N Engl J Med 2015 Jul 9;373(2):123-135.
5. Borghaei H et al. N Engl J Med 2015;373(17):1627-1639.
6. Motzer RJ, et al. N Engl J Med 2015; 373(19): 1803-1813.
7. Younes A et al. Lancet Oncol 2016; 17(9):1283-1294.
8. Weber J, Mandalala M, Del Vecchio M, et al. N Engl J Med. 2017;377(19):1824-1835.

OPDIVO®
(nivolumabi)

OPDIVO® + YERVOY®
(nivolumabi) + (ipilimumabi)
YHDISTELMÄHOITO

Jussi Mäkinen, Jukka Peltola ja Sirpa Rainesalo

Vaikuttaako entsyymi-induktio karbamatsepiinin asemaan epilepsian ensisijaislääkkeenä?

Kolmen viime vuosikymmenen aikana markkinoille on tullut toistakymmentä uutta epilepsialääkettä. Siitä huolimatta sytokromi P₄₅₀ (CYP) -järjestelmän toimintaa kiihdyttävät lääkkeet ovat säilyttäneet asemansa epilepsian ensisijaislääkkeinä. Suomessa entsyymi-induktoreista käytetään lähinnä karbamatsepiinia. Entsyymi-induktorien aloitukseen ja lopetukseen liittyy monimutkaisia ja vaikeasti enustettavia yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Lisäksi entsyymi-induktio vaikuttaa elimistön sisäisiin aineenvaihduntareitteihin ja voi johtaa ainakin kolesteroli-, D-vitamiini- ja sukupuolihormonipitoisuuksien muutoksiin. Nämä muutokset saattavat nopeuttaa valtimotautien ja osteoporoosin kehittymistä sekä aiheuttaa sukupuolitoimintojen häiriöitä.

Epilepsian hoidon tavoitteena on koh-
tauksettomuus ilman merkittäviä lääke-
haittoja. Epilepsia on yleisimpiä vakavia
neurologisia sairauksia ja edellyttää pitkäkes-
toista, usein läpi elämän kestävästä lääkehoitoa. Arviolta neljännes epilepsiaa sairastavista tar-
vitsee enemmän kuin yhden epilepsialääkkeen
kohtausten hallitsemiseksi. Epilepsian ilmaan-
tuvuus on suurin vanhusväestössä erityisesti
aivoverenkiertohäiriöiden mutta myös muiden
aivosairauksien yleisyyden vuoksi.

Epilepsiaa sairastavien kuolleisuus on
2–3-kertainen kaikissa ikäryhmissä taustavä-
estöön verrattuna, mutta nuorten aikuisten
äkkikuolemariski on yli 20-kertainen saman-
ikäiseen taustaväestöön nähden. Tärkein kuoli-
nsyy on yllättävä epileptinen äkkikuolema,
ja vaikean epilepsian yhteydessä riski liittyy
erityisesti tajuttomuus-kouristuskohtauksiin.
Nykyisin epilepsian hoitoon on käytettävissä
yli 20 eri lääkeainetta.

Lääkeaineet muuttuvat elimistössä mo-
nimutkaisien prosessien seurauksena vesiliu-
koiseen muotoon, jolloin ne voivat poistua
elimistöstä esimerkiksi munuaisten kautta.
Prosessia katalysoivat metaboliset entsyymit,
jotka ovat keskeisiä lääkeaineiden eliminaati-
ossa ja yleensä farmakokinetiikassa. Sytokromi
P₄₅₀ eli CYP-entsyymit ovat tärkein elimistön

lääkeaineita metaboloiva järjestelmä. Suuri osa
lääkkeiden merkittävistä yhteisvaikutuksista
johtuu CYP-entsyymien estosta tai induktiosta.
Epilepsialääkkeistä karbamatsepiini, fenytoiini,
fenobarbitaali ja primidoni ovat voimakkaita
entsyymi-induktoreita ja valproiinihappo ainoa
tunnettu entsyymien estäjä.

Karbamatsepiinin teho ja siedettävyyden on
dokumentoitu varsin hyvin lasten ja aikuisten
paikallisalkuisen epilepsian hoidossa. Karba-
matsepiinin tehoa on verrattu useisiin muihin
epilepsialääkkeisiin, mutta mikään niistä ei ole
osoittanut sitä tehokkaammaksi. Niinpä
karbamatsepiini on vakiinnuttanut asemansa
vertailulääkkeenä lääketutkimuksissa. Karba-
matsepiinin siedettävyyden on myöskin todettu
hyväksi verrattuna useisiin muihin epilepsia-
lääkkeisiin. Sitä suositellaankin paikallisalkui-
sen epilepsian ensilinjan lääkkeeksi sekä kan-
sainvälisessä kirjallisuudessa että kotimaisessa
käypä hoito -suosituksessa (1,2).

Muut paikallisalkuisen epilepsian hoitoon
suositellut ensisijaislääkkeet ovat levetirase-
taami ja okskarbatsepiini (2). Vaihtoehtoisia
lääkkeitä ovat gabapentiini, lamotrigiini, topi-
ramaatti, tsonisamidi ja valproiinihappo (2).
Uusista epilepsialääkkeistä on markkinoille
tulonsa jälkeen kertynyt tutkimustietoa 20–40
vuotta vähemmän kuin karbamatsepiinista.

TAULUKKO. Tärkeimpien lääkeainevaihduntaan osallistuvien CYP-isoentsyymien voimakkaita induktoreita ja isoentsyymien kautta metaboloituvia lääkkeitä.

CYP						
1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	3A4
CYP-isoentsyymien voimakkaita induktoreita						
Karbamatsepiini Fenytoiini Fenobarbitaali Omepratsoli Rifampisiini	Karbamatsepiini Fenytoiini Fenobarbitaali Rifampisiini	Karbamatsepiini Rifampisiini	Karbamatsepiini Fenytoiini Fenobarbitaali Rifampisiini	Karbamatsepiini Fenytoiini Rifampisiini	Ei indusoidu	Karbamatsepiini Fenytoiini Fenobarbitaali Rifampisiini
CYP-isoentsyymien avulla metaboloituvia lääkkeitä						
Duloksetiini Klotsapiini Olantsapiini Titsanidiini Tsolmitriptaani R-varfariini	Bupropioni Ketamiini Metadoni Selegiliini	Loperamidi Montelukasti Paklitakseli Pioglitatsoni Repaglinidi	Fenytoiini Ibuprofeeni S-naprokseeni Losartaani Fluoksetiini Fluvastatiini Tamoksifeeni S-varfariini	Diatsepaami Essitalopraami Klopidogreeli Omepratsoli Propranololi Sitalopraami	Aripipratsoli Donepetsiili Fluoksetiini Haloperidoli Kodeiini Metoklopramidi Metoprololi Nortriptyliini Ondansetroni Paroksetiini Risiperidoni Tramadoli Venlafaksiini	Alpratsolaami Atorvastatiini Estradioli Fentanyl Kalsiumkanavan salpaajat Karbamatsepiini Midatsolaami Dronedaroni Glukokortikoidit HIV-proteaasin estäjät Itrakonatsoli Makrolidit Progesteroni Sertraliini Sildenafil Simvastatiini Tikagrelori Tsolpideemi

Epilepsian lisäksi karbamatsepiinia käytetään muista neurologisista sairauksista yleisesti ainostaan kolmoishermosäryn hoitoon, jossa sen asema ensilinjan lääkkeenä on vankka.

Entsyymi-induktio ja yhteisvaikutukset

Entsyymi-induktio on prosessi, jossa vieras molekyyli (esimerkiksi lääkeaine) vaikuttaa CYP-entsyymien ilmentymiseen. Toisin sanoen entsyymi-induktio vaikuttaa uusien CYP-entsyymien synteesiin, ja tyypillinen seuraus on CYP-entsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden aineenvaihdunnan kiihtyminen, joka johtaa plasman lääkepitoisuuden pieneneeseen ja saavutetun tehon heikkenemiseen suhteessa odotettuun (3). Ainakin viiden-toista CYP-isoentsyymien tiedetään osallistu-

van eri lääkeaineiden aineenvaihduntaan (4). CYP 3A4 on tärkein lääkeainemetabolinen CYP-isoentsyymi, ja muutokset sen aktiivisuudessa aiheuttavat merkittävän osan tärkeimmistä yhteisvaikutuksista (5).

Entsyymi-induktion käytännön merkitys korostuu käytettäessä sellaisia lääkkeitä, joilla on kapea terapeuttinen alue, esimerkiksi epilepsialäkkeitä, solunsalpaajia ja antikoagulantteja. Entsyymi-induktion taustamekanismien ymmärtäminen auttaa ennakoimaan ongelmallisia tilanteita ja tarvittaessa muuttamaan lääkitystä kliinisen tilanteen niin edellyttäessä. Huomionarvoista kuitenkin on, että lääkkeiden aineenvaihdunnan muutoksista johtuvissa yhteisvaikutuksissa esiintyy merkittävää yksilöllistä vaihtelua (5). Tärkeimpien CYP-isoentsyymien kautta metaboloituvia lääkkeitä ja isoentsyymien voimakkaita induktoreita esitetään **TAULUKOSSA**.

Kotimainen tutkimus on ollut avainasemassa CYP-järjestelmän toimintaa selvitetyssä. Rifampisiinia lukuun ottamatta kaikki CYP 3A4:ää indusoivat lääkeaineet ovat epilepsialääkkeitä, jotka kiihdyttävät tiettyjen lääkkeiden aineenvaihduntaa siten, että plasman lääkepitoisuus jää vain muutamaan prosenttiin tavanomaisesta pitoisuudesta. Esimerkiksi viiden vuorokauden rifampisiinilääkitys romahdutti suun kautta otetun midatsolaamin ja buspironin pitoisuudet plasmassa noin 5 %:iin tavanomaisesta (6,7). Midatsolaamin osalta vastaava löydös on todettu myös karbamatsepiini-, fenytoiini- ja fenobarbitaalilääkitysten aikana (8). On ilmeistä, että nämä havainnot voidaan yleistää koskemaan useita muitakin lääkeaineita, joilla on runsas CYP 3A4 -isoentsyymien ensikierron aineenvaihdunta (5). Mikäli potilas lopettaa CYP 3A4 -induktorin (rifampisiini) käytön ja aloittaa CYP 3A4:n estäjän (itrakonatsoli), saattavat muiden samaan aikaan käytössä olevien lääkkeiden pitoisuudet nousta jopa 400-kertaisiksi (9). Useimmiten vaikutukset eivät liene yhtä suuria, mutta joidenkin lääkeaineiden pitoisuudet muuttuvat erittäin merkittävästi entsyymien induktion ja eston seurauksena (5).

Entsyymi-induktorin aloittaminen ja lopettaminenkin vaativat tarkkuutta, koska kummassakin tilanteessa muiden lääkkeiden pitoisuudet voivat muuttua suuresti. Indusoivan lääkkeen aloittamisen jälkeen entsyymisynteesi lisääntyy (induktio), ja lääkityksen lopettamisen jälkeen entsyymien määrä palautuu normaaliksi (deinduktio). Karbamatsepiinin aiheuttama induktio saavuttaa maksiminsa ja poistuu noin kahden viikon kuluessa, mutta pääosa vaikutuksesta ilmenee jo ensimmäisen viikon aikana (10).

Nykyisin erilaiset lääkkeiden yhteisvaikutuksia analysoivat tietokannat helpottavat klinikon arkea varoittaessaan mahdollisista yhteisvaikutuksista esimerkiksi entsyymi-induktoria aloitettaessa. Ongelmana on kuitenkin, ettei ole minkäänlaisia luotettavia tietokantoja huomauttamaan indusoivan lääkityksen lopettamiseen liittyvistä erityiskysymyksistä. Lisäksi on hyvä pitää mielessä, että induktorin aloittanut lääkäri ei välttämättä lopeta sitä, vaan joku toinen lääkäri saattaa lopettaa sen esimerkiksi akuutti-

tilanteessa tai lääkitys voi päättyä hoitomyöntyvyysongelmien vuoksi. Jo muutaman päivän karbamatsepiinitauko saattaa johtaa muiden samaan aikaan käytössä olevien lääkkeiden pitoisuuksien suurenemiseen toksisiksi (11).

Karbamatsepiini indusoi eli kiihdyttää myös omaa aineenvaihduntaansa (autoinduktio) pääosin indusoimalla CYP 3A4 -isoentsyymiä. Autoinduktio tapahtuu tavallisesti ensimmäisten 3–5 hoitoviikon aikana. Autoinduktion vuoksi karbamatsepiinin puoliintumisaika lyhenee merkittävästi, 18–55 tunnista 6–18 tuntiin. Käytännössä tämä tarkoittaa sitä, että seerumin karbamatsepiinipitoisuus pienenee merkittävästi (noin 50 %) ensimmäisten hoitoviikkojen aikana, mikä puolestaan saattaa johtaa epileptiseen oirehdintaan autoinduktion aikana. Autoinduktiokin vaihtelee yksilöllisesti, mikä vaikeuttaa muutosten ennakkointia.

CYP-entsyymien induktio ja lääkeyhteisvaikutukset

Erityisesti iäkkäiden ihmisten lääkkeiden käyttö on yleistynyt kahden viime vuosikymmenen kuluessa. Kuopio 75+ -tutkimus toteutettiin vuosina 1998 ja 2003 (12). Vuosina 1998–2003 vähintään kuutta lääkettä käyttävien osuus 75 vuotta täyttäneistä lisääntyi 54 %:sta kahteen kolmasosaan. Vuonna 2003 vähintään kymmentä lääkettä käytti yli neljännes (28 %) tutkituista. Tavallisimpia lääkeaineryhmiä olivat keskushermostoon vaikuttavat ja sydän- ja verisuonitautien lääkkeet. Sairaudet ja vanhuus lisäävät lääkkeiden yhteisvaikutusten riskiä ja saattavat voimistaa yhteisvaikutusten kliinisiä ilmentymiä.

Tuoreen kotimaisen tutkimuksen mukaan iäkkäiden epilepsiapotilaiden tavallisimpia liitännäissairauksia olivat kohonnut verenpaine, rasva-aineenvaihdunnan häiriö ja iskeeminen aivoverenkiertohäiriö (13). Kahdella kolmasosalla vastikään sairastuneista iäkkäistä epilepsiapotilaista todettiin vähintään yksi mahdollinen kliinisesti merkittävä lääkeyhteisvaikutus karbamatsepiinin kanssa. Tavallisimmin karbamatsepiinin kanssa yhteisvaikutuksia aiheuttavia lääkkeitä olivat kalsiumkanavan salpaajat, statiinit, varfariini ja psyykenlääkkeet (13).

Joidenkin yhteisvaikutusten osalta indusoidaan epilepsialääkkeen vaihtoa ei-indusoivaan joudutaan harkitsemaan perusteellisesti. Esimerkiksi liitännäissairaudet saattavat edellyttää solunsalpaaja-, immunosuppressiivista tai glukokortikoidilääkitystä. Kohtauksettoman potilaan epilepsialääkkeen vaihtoon liittyy kuitenkin kohtausten aktivoitumisriski.

Entsyymi-induktio ja elimistön aineenvaihdunta

CYP-järjestelmä ”löydettiin” 1960-luvulla, ja aluksi arveltiin, että se toimisi ainoastaan vierasaineiden poistamiseksi elimistöstä. Sitten on todettu, että tämän lisäksi CYP-järjestelmä osallistuu merkittävästi myös elimistön sisäisiin aineenvaihduntaprosesseihin (14,15). CYP-entsyymit katalysoivat kolesterolisynteesin tärkeitä vaiheita (16). Lisäksi entsyymit vaikuttavat D-vitamiinin ja steroidien aineenvaihduntaan (17–19). Indusoidaan epilepsialääkkeet saattavat tämän vuoksi vaikuttaa monimutkaisten yhteisvaikutusten lisäksi laajemminkin potilaan yleiseen terveydentilaan.

Vaskulaariset riskitekijät

CYP-järjestelmä osallistuu kolesterolin synteesiin. Indusoidaan epilepsialääkkeiden on todettu vaikuttavan lukuisiin serologisiin valtimotautien riskitekijöihin, joihin kuuluvat kolesteroli-, homokysteiniini- ja lipoproteiini (a) -pitoisuudet (20–22). Tulosten perusteella on mahdollista, että indusoidaan epilepsialääkkeet lisäävät valtimotautien riskiä. Epidemiologisten tutkimusten mukaan epilepsiapotilaiden valtimotautisairastavuus ja -kuolleisuus on muuta väestöä suurempi.

Kaulavaltimon seinämän sisimmän kerroksen paksaus on itsenäinen valtimotautien riskitekijä, jonka on osoitettu olevan suurentunut erityisesti entsyymi-induktoria käyttävillä mutta myös muilla epilepsiapotilailla (23). Kolesteroliarvojen on havaittu pienentyvän, kun karbamatsepiini vaihdetaan ei-indusoivaan lääkkeeseen (24). Tämä viittaa siihen, että kolesteroliarvojen suurentuminen johtui nimenomaan indusoidaan lääkityksestä. Hiljattain

Ydinasiat

- ▶ Epilepsian hoidon tavoitteena on kohtauksien ja lääkehaittojen välttäminen.
- ▶ Ensimmäisen epilepsialääkkeen valinta on yksi keskeisimmistä päätöksistä epilepsian lääkehoidossa.
- ▶ Karbamatsepiinin teho ja siedettävyys lasten ja aikuisten paikallisalkuisen epilepsian hoidossa on varsin hyvin dokumentoitu.
- ▶ Paitsi entsyymi-induktorin aloittaminen, myös sen lopettaminen vaatii tarkkuutta.
- ▶ Sytokromi P₄₅₀ (CYP) -järjestelmä osallistuu myös elimistön sisäisiin aineenvaihduntaprosesseihin.

julkaistun katsausartikkelin mukaan entsyymi-induktorien karbamatsepiinin ja fenytoiinin käyttö vaikutti epäedullisesti kolesteroliarvoihin, mikä korostaa epilepsiapotilaiden optimaalista vaskulaaririskitekijöiden hoitoa (25).

Epilepsiapotilailla esiintyy tunnetusti enemmän sydän- ja verisuonitauteja verrattuna muuhun väestöön. Lisäksi tiedetään, että karbamatsepiini suurentaa useiden yleisesti tunnettujen vaskulaaristen riskitekijämarkkerien pitoisuutta seerumissa, mutta epidemiologista näyttöä nimenomaan karbamatsepiinin osuudesta ei ole.

Indusoidaan epilepsialääkkeiden aiheuttama hyperkolesterolemia saatetaan todeta sattumalta rutiinimaisessa terveystarkastuksessa. Mikäli arvot ovat merkittävästi suurentuneet, lääkehoidon saattaa tulla kyseeseen ilman, että kliinikolla on tietoa epilepsialääkkeen mahdollisesta osallisuudesta löydöksiin. Indusoidaan epilepsialääkkeitä käyttäville potilaille määrätäänkin Yhdysvalloissa 50 % enemmän statineja kuin muita epilepsialääkkeitä käyttäville (26).

Luuston terveys

Epilepsiaa sairastavien murtumariski on arvioitu 2–6 kertaa suuremmaksi kuin muun väestön, mikä johtuu sekä epilepsiasta että käytetystä lääkityksestä, erityisesti entsyymi-induktoreis-

ta (18,27). CYP-järjestelmä osallistuu käytännössä kaikkiin D-vitamiinin aineenvaihdunnan vaiheisiin (27). Indusoivien epilepsialääkkeiden käyttö on joissakin tutkimuksissa yhdistetty D-vitamiinipitoisuuksien pienenemiseen (18,28,29). Vallitsevan hypoteesin mukaan indusoivat epilepsialääkkeet kiihdyttävät D-vitamiinin aineenvaihduntaan osallistuvien entsyymien toimintaa, mikä puolestaan johtaa D-vitamiinin muuntumiseen inaktiiviseksi aineenvaihduntatuotteiksi. Tästä seuraavat D-vitamiinin pääasiallisen varastoitusmuodon, 25-OH-D₃-vitamiinin eli kalsidiolin, muuttuminen aktiiviseen muotoon, sekundaarinen hyperparatyreoosi ja lopulta luuston heikentyminen (28).

Toisaalta on myös julkaistu useita tutkimuksia, joissa hormonaalisen toiminnan ongelmia ei ole esiintynyt. Esimerkiksi merkittävää vaikutusta poikien murrosikään tai kasvuun ei todettu, vaikka kasvun ja kehityksen aika on erittäin herkkä poikkeavuuksille (30). Vaikutuksia lasten D-vitamiinipitoisuuteenkaan ei havaittu (31). Lisäksi myös joidenkin ei-indusoivien epilepsialääkkeiden käyttöön saattaa liittyä luuston heikentymistä (32). Karbamatsepiinin tiedetään pienentävän D-vitamiinipitoisuutta ja vaikuttavan luuntiheyteen. D-vitamiinipitoisuuden pienentymisen yhteyttä karbamatsepiinia käyttävien potilaiden murtumiin ei kuitenkaan ole tutkittu.

Sukupuolihormonit ja seksuaalitoimintojen häiriöt

CYP-järjestelmä vaikuttaa keskeiseltä niin steroidigeneesissä kuin steroidien endogeenisessä aineenvaihdunnassakin (14). CYP-entsyymien induktio vaikuttanee steroidihormonipitoisuuksiin. Indusoivaa epilepsialääkitystä käyttävien potilaiden testosteronipitoisuus on merkittävästi pienempi kuin ei-indusoivan lääkkeen käyttäjien (17,33). Seerumin testosteronipitoisuuden on havaittu korreloivan seksuaalitoimintoihin. Indusoivan epilepsialääkkeen käyttäjien testosteronipitoisuus olikin pienentynyt ja seksuaalitoiminnot heikentyneet verrattuna lamotrigiinin käyttäjiin tai niihin, joilla ei ollut lainkaan epilepsialääkitystä (17). Toisaalta toi-

nessa tutkimuksessa havaintoa ei kyetty toistamaan (34).

Epilepsiaa sairastavilla naisilla indusoivan epilepsialääkityksen käyttö on yhdistetty poikkeaviin sukupuolihormonien eli sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) sekä testosteroni-, estradioli- ja dehydroepiandrosteronisulfaatin (DHEAS) pitoisuuksien pienenemisiin, mikä saattaa liittyä seksuaalitoimintojen häiriöihin (35–37). Entsyymiinduktorien käyttö saattaa vähentää oraalisen hormonaalisen ehkäisyn tehoa ja siten lisätä ei-toivotun raskauden riskiä (38).

Itse epilepsiaankin liittyy todennäköisesti hormonaalisia häiriöitä. Epileptinen purkaus saattaa vaikuttaa säätelijähormoneja erittäviin rakenteisiin ja siten lisätä näiden hormonien eritystä sekä aiheuttaa hormonaalisia muutoksia. Vaikeahoitoisessa epilepsiassa, erityisesti ohimolohkoepilepsiassa, toistuvat kohtaukset saattavat aiheuttaa pysyviä hormonijärjestelmien toimintahäiriöitä. Koska käytännössä kaikki epilepsiaa sairastavat käyttävät lääkitystä, saattaa epilepsian ja lääkityksen aiheuttamien hormonaalisten vaikutusten erottaminen toisistaan olla hyvin vaikeaa. On myös huomioitava, että monet epilepsialääkkeet vaikuttavat johonkin endokriiniseen järjestelmään (39).

Lääkkeiden hinta

Uudet lääkkeet ovat tavallisesti vanhempia lääkkeitä kalliimpia, mikä pätee myös epilepsialääkkeisiin. Indusoivien epilepsialääkkeiden käytön perustelu lääkekustannuksilla on kuitenkin nykyisin vaikeaa. Lisäkustannuksia tulee laboratoriotutkimuksista, joita entsyymiinduktorien käytön yhteydessä suositellaan. Entsyymi-induktoreita käyttävillä joudutaan muiden lääkkeiden annoksia suurentamaan, mikä lisää kustannuksia. Lisäksi useiden uusien epilepsialääkkeiden patentit ovat joko umpeutuneet tai umpeutumassa lähivuosina, mikä tavallisesti pienentää hintoja.

Lopuksi

Karbamatsepiinilääkityksen aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä jokaisen lääkärin tulisi

arvioida, millaisia mahdollisia muutoksia muiden lääkkeiden aineenvaihdunnassa ja vaikutuksissa saattaa tapahtua sekä kuinka potilasta tulisi seurata. Joissakin tilanteissa karbamatsepiinin aloittamista kannattaa välttää, jos käytössä on jokin toinen potilaan kannalta hyvin tärkeä lääke, mutta osalle potilaista yhteisvaikutusten hallinta annoksia muuttamalla saattaa tulla kyseeseen. Iäkkäiden lääkehoitoon liittyvät erityiskysymykset on syytä pitää mielessä.

On jopa spekuloitu, että karbamatsepiini ei välttämättä olisi hyöty-haittasuhteeltaan paras epilepsian ensisijaislääke uusille epilepsiapotilaille monimutkaisten yhteisvaikutustensa ja mahdollisten aineenvaihduntaongelmiensa

vuoksi etenkin, kun tarjolla on yhtä tehokkaiksi osoitettuja lääkkeitä (27,28,40). Indusoivaa epilepsialääkitystä käyttäville voidaan harkita mahdollisten liittännäissairauksien, kuten osteoporoosin, hyperlipidemian tai seksuaali-toimintojen häiriöiden kliinistä kartoitusta (27,28,40). Kaikissa tilanteissa eri hoitovaihtoehtojen hyödyt ja mahdolliset haitat tulee käydä perusteellisesti läpi potilaan ja tämän omaisten kanssa. ■

* * *

Kiitämme professori Tapani Kerästä käsikirjoituksen kommentoinnista.

JUSSI MÄKINEN, LT, neurologian erikoislääkäri
Lapin keskussairaala

JUKKA PELTOLA, professori, neurologian erikoislääkäri, ylilääkäri
TAYS, toimialue 3, neuroalojen ja kuntoutuksen vastuualue, neurologian vastuuyksikkö
Tampereen yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta

SIRPA RAINESALO, LT, dosentti, neurologian erikoislääkäri, vastuualuejohtaja, vs. ylilääkäri
TAYS, toimialue 3, neuroalojen ja kuntoutuksen vastuualue

VASTUUTOIMITTAJA
Perttu J. Lindsberg

SIDONNAISUUDET

Jussi Mäkinen: Apuraha (Orion tutkimussäätiö, apuraha 2017), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Eisai), luento-/asiantuntijapalkkio (Eisai, UCB)

Jukka Peltola: Apuraha (Eisai, Fennomedical), luento-/asiantuntijapalkkio (Eisai, ECB, Medtronic, Orion, Livanova), muut sidonnaisuudet (osakeomistus Neuro Event Labs)

Sirpa Rainesalo: Luento-/asiantuntijapalkkio (UCB, Orion)

SUMMARY

Should carbamazepine be considered first-line treatment for epilepsy?

Nearly 40 years ago, enzyme induction was recognized as a pharmacologic complication of epilepsy, but awareness of its influence on the metabolism of several endogenous substrates is a much more recent finding. Due to its effects on endogenous metabolic pathways, enzyme induction can alter bone biochemistry, gonadal steroids and lipid markers, contributing to the development of number of comorbidities. It has been suggested that the enzyme-inducing antiepileptic drug carbamazepine should not be recommended as first-line therapy in newly diagnosed epilepsy due the wide range of potential metabolic disturbances and complex drug interactions, especially while multiple effective and well-tolerated drugs are currently available.

KIRJALLISUUTTA

1. Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion. *Epilepsy Behav* 2005;7:1–67.
2. Epilepsiat (aikuiset). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2014. [päivitytty 03.02.2014]. www.kaypahoito.fi.
3. Pelkonen O, Raunio H. Mitä tiedämme lääkeaineiden metaboliasta. *Duodecim* 1998;114:971–7.
4. Nelson DR, Koymans L, Katamaki T, ym. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* 1996;6:1–42.
5. Neuvonen PJ, Kivistö K. Lääkeaineiden ongelmalliset yhteisvaikutukset. *Duodecim* 1998;114:1039–48.
6. Backman JT, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Rifampisin drastically reduces plasma concentrations and effects of oral midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59:7–13.
7. Lamberg TS, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Concentrations and effects of busbiron are considerably reduced by rifampisin. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:381–5.
8. Backman JT, Olkkola KT, Ojala M, ym. Concentrations and effects of oral midazolam are greatly reduced in patients treated with carbamazepine or phenytoin. *Epilepsia* 1996;37:253–7.
9. Backman JT, Kivistö KT, Olkkola KT, ym. The area under the plasma concentration-time curve for oral midazolam is 400-fold larger during treatment with itraconazole than with rifampicin. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:53–8.
10. Magnusson MO, Dahl ML, Cederberg J, ym. Pharmacodynamics of carbamazepine-mediated induction of CYP3A4, CYP1A2, and Pgp as assessed by probe substrates midazolam, caffeine, and digoxin. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:52–62.
11. Strack DK, Leckband SG, Meyer JM. Antipsychotic prescribing practices following withdrawal of concomitant carbamazepine. *J Psychiatr Pract* 2009;15:442–8.
12. Jyrkkä J, Hartikainen S, Sulkava R, ym. Vanhusten monilääkityksen huolen aiheena. Tuloksia Kuopio 75+ tutkimuksesta. *Suom Lääkäril* 2006;61:984–6.
13. Bruun E, Virta LJ, Kälviäinen R, ym. Co-morbidity and clinically significant interactions between antiepileptic drugs and other drugs in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav* 2017;73:71–6.
14. Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet* 2002;360:1155–62.
15. Strolin BM, Ruty B, Baltes E. Induction of endogenous pathways by antiepileptic drugs and risk of fractures: a case-control study among patients with epilepsy. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:511–29.
16. Patsalos PN, Duncan JS, Shorvon SD. Effect of the removal of individual antiepileptic drugs on antipyrine kinetics, in patients taking polytherapy. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:253–9.
17. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, ym. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy. *Neurology* 2005;65:1016–20.
18. Valsamis HA, Arora SK, Labban B, ym. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutr Metab* 2006;3:36.
19. Mintzer S, Boppana P, Toguri J, ym. Vitamin D levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine. *Epilepsia* 2006;47:510–5.
20. Nikolaos T, Stylianos G, Chrysoula N, ym. The effect of long-term antiepileptic treatment on serum cholesterol (TC, HDL, LDL) and triglyceride levels in adult epileptic patients on monotherapy. *Med Sci Monitor* 2004;10:MT50–2.
21. Apeland T, Mansoor MA, Strandjord RE, ym. Folate, homocysteine and methionine loading in patients on carbamazepine. *Acta Neur Scand* 2001;103:294–9.
22. Bramswig S, Sudhop T, Luers C, ym. Lipoprotein(a) concentration increases during treatment with carbamazepine. *Epilepsia* 2003;44:457–60.
23. Hamed SA, Hamed EA, Hamdy R, ym. Vascular risk factors and oxidative stress as independent predictors of asymptomatic atherosclerosis in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2007;74:183–92.
24. Isojärvi J, Pakarinen AJ, Lukkarinen O, ym. Liver enzyme induction and serum lipid levels after replacement of carbamazepine with oxcarbazepine. *Epilepsia* 1994;35:1217–20.
25. Vyas MV, Davidson BA, Escalaya L, ym. Antiepileptic drug use for treatment of epilepsy and dyslipidemia: systematic review. *Epilepsy Res* 2015;113:44–67.
26. Mintzer S, Maio V, Foley K. Use of antiepileptic drugs and lipid-lowering agents in the United States. *Epilepsy Behav* 2014;34:105–8.
27. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, ym. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia* 2013;54:11–27.
28. Mintzer S. Metabolic consequences of antiepileptic drugs. *Current Opin Neurol* 2010;23:164–9.
29. Hoikka V, Alhava EM, Karjalainen P, ym. Carbamazepine and bone mineral metabolism. *Acta Neurol Scand* 1984;70:77–80.
30. Goldberg-Stern H, Itzhaki T, Landau Z, ym. Endocrine effects of valproate versus carbamazepine in males with epilepsy: a prospective study. *Horm R Paediatr* 2015;83:332–9.
31. Turan MI, Cayir A, Ozden O, ym. An examination of the mutual effects of valproic acid, carbamazepine, and phenobarbital on 25-hydroxyvitamin D levels and thyroid function tests. *Neuropediatrics* 2014;45:16–21.
32. Meier C, Kraenzlin ME. Antiepileptics and bone health. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2011;3:235–43.
33. Löfgren E, Tapanainen JS, Koivunen R, ym. Effects of carbamazepine and oxcarbazepine on the reproductive endocrine function in women with epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:1441–6.
34. Talbot JA, Sheldrick R, Caswell H, ym. Sexual function in men with epilepsy: how important is testosterone? *Neurology* 2008;70:1346–52.
35. Isojärvi JI. Serum steroid hormones and pituitary function in female epileptic patients during carbamazepine therapy. *Epilepsia* 1990;31:438–45.
36. Galimberti CA, Magri F, Copello F, ym. Seizure frequency and cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) levels in women with epilepsy receiving antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 2005;46:517–23.
37. Galimberti CA, Magri F, Copello F, ym. Changes in sex steroid levels in women with epilepsy on treatment: relationship with antiepileptic therapies and seizure frequency. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 1):28–32.
38. Crawford P, Chadwick DJ, Martin C, ym. The interaction of phenytoin and carbamazepine with combined oral contraceptive steroids. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:892–6.
39. Paragliola RM, Prete A, Kaplan PW, ym. Treatment of hypopituitarism receiving antiepileptic drugs. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:132–40.
40. Mintzer S, Mattson RT. Should enzyme-inducing antiepileptic drugs be considered first-line agents? *Epilepsia* 2009;50(Suppl 8):42–50.

Merja Aronen

Pulmonaalihypertensio leikkausriskinä

Pulmonaalihypertensio eli keuhkoverenpainetauti on harvinainen sairaus, joka lisää kuolleisuutta ja sairastavuutta niin sydän- kuin muunkin kirurgian yhteydessä. Ongelmien lisääntymisen syytä ovat oikean kammion vajaatoiminta, rytmihäiriöt, leikkauksenjälkeinen hypoksemia ja sydänlihaksen hapenpuute. Moniammatillisen näkemyksen selvittäminen ennen leikkausta auttaa arvioimaan toimenpiteestä saavutettavaa hyötyä suhteessa pulmonaalihypertension aiheuttamaan suurentuneeseen komplikaatorisktiin, vaikka yhtenäisiä ohjeita riskitekijöistä tai leikkauksenaikaisesta optimaalisesta hoidosta ei olekaan. Huolellisella suunnittelulla ja hoitopaikan valinnalla voidaan merkittävästi vähentää komplikaatioita.

Pulmonaalihypertensiolla tarkoitetaan heterogeenista ryhmää sairauksia, joissa keuhkovaltimoiden keskipaine levossa on vähintään 25 mmHg. Pulmonaalihypertensio voi olla pre- tai postkapillaarinen tai näiden yhdistelmä (**TAULUKKO 1**) (1).

Pulmonaalihypertensio jaetaan viiteen eri luokkaan etiologian mukaan (**TAULUKKO 2**) (1). Sydämen vasemman puolen sairaudet, varsinkin läppäviat, ovat tärkein pulmonaalihypertension aiheuttaja. Sen sijaan krooninen tromboembolinen pulmonaalihypertensio (CTEPH) ja pulmonaalierteriahypertensio (PAH) ovat harvinaisia. Pulmonaalihypertension etiologia ja vaikeus vaikuttavat potilaan ennusteeseen ja hoitoon.

Pulmonaalierteriahypertensiota sairastaa noin 11–26 henkilöä miljoonasta (2). Potilaista 75–80 % on naisia. Diagnoosi varmistuu usein myöhään, sillä alussa oireet ovat epäspesifisiä, kuten hengenahdistus rasituksessa, väsymys, tajunnanmenetytys tai rintakipu (3). Pulmonaalierteriahypertensiota epäiltäessä sydämen kaikukuvausta käytetään seulontamenetelmänä, joka antaa viitteitä myös taudilla olevasta etiologiasta. Kolmiliuskaläppävuodon huippupainegradientti, johon lisätään keskuslaskimopaine, antaa arvion systolisesta pulmonaalipaineesta. Diagnoosi varmistetaan sydämen oikean puolen katetroinnilla.

Patofysiologiaa

Pulmonaalierteriahypertensio on pienten keuhkovaltimoiden sairaus, jossa endoteelin vasodilataation ja vasokonstriktion välinen tasapaino häiriintyy (2). Seurauksena ovat verisuonten seinämän paksuuntuminen, tulehdustila, vasokonstriktio, tukostaipumus ja suonten uudelleen muovautuminen.

Verisuonten virtausvastus keuhkoverenkierrossa lisääntyy, mikä kuormittaa sydämen oikeaa puolta. Oikea kammio kasvattaa alkusi lihasmassaansa pystyäkseen pitämään yllä sydämen minuuttitilavuutta. Myöhemmin oikea kammio ja kolmiliuskaläpän läppärensä (anulus) laajenevat. Vasemman kammion täyttöpaine (esikuorma) on oikean kammion vajaatoiminnan, kolmiliuskaläpän vuodon ja suuren keuhkoverenkierron vastuksen vuoksi pieni. Lisäksi kammioväliseinäin työntymisen vasemmalle vaikeuttaa vasemman kammion täyttymistä.

Pääte-elinten kudospesuus vaikeutuu laskimoverentungoksen suurentumisen ja sydämen minuuttitilavuuden pienentymisen vuoksi. Paksu oikea kammio on myös altis iskemialle. Sepelvaltimovirtaus oikeaan kammioon tapahtuu sekä diastoleessa että systoleessa, mikä tekee siitä haavoittuvaisen hypotensiolle. Kun sairaus on edennyt pitkälle, pienetkin muu-

TAULUKKO 1. Pulmonaalihypertension määritelmä (1).

Määritelmä	Diagnostiset kriteerit	Etiologia (TAULUKKO 2)
Pulmonaalihypertensio	mPAP ≥ 25 mmHg	Kaikki
Prekapillaarinen pulmonaalihypertensio	mPAP ≥ 25 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR > 3 Wy	1. Pulmonaaliarteriahypertensio 3. Keuhkosairauksiin tai hypoksemiaan liittyvä pulmonaalihypertensio 4. Krooninen tromboembolinen pulmonaalihypertensio 5. Pulmonaalihypertensio, jonka etiologia on epäselvä tai monitekijäinen
Postkapillaarinen pulmonaalihypertensio	mPAP ≥ 25 mmHg PAWP > 15 mmHg	2. Pulmonaalihypertensio johtuu sydämen vasemman puolen sairaudesta 5. Pulmonaalihypertensio, jonka etiologia on epäselvä tai monitekijäinen
• Isoloitunut postkapillaarinen pulmonaalihypertensio	DPG < 7 mmHg tai PVR ≤ 3 Wy	
• Yhtaikainen post- ja prekapillaarinen pulmonaalihypertensio	DPG ≥ 7 mmHg tai PVR > 3 Wy	

DPG = diastolisen pulmonaalipaineen ja kiilapaineen erotus (diastolic pressure gradient, dPAP-mPAWP), mPAP = keski-keuhkovaltimoverenpaine (mean pulmonary arterial pressure), PAWP = kiilapaine (pulmonary arterial wedge pressure) PVR = keuhkoverenkierron vastus (pulmonary vascular resistance), Wy = Woodin yksikkö

tokset sydämen rytmissä, verenpaineissa sekä keuhkoverenkierron vastuksessa tai paineissa voivat aiheuttaa oikean kammion vajaatoiminnan (KUVA) (9).

Ennuste

Pulmonaaliarteriahypertensiota sairastavien ennuste on parantunut viime vuosina. Elinajan odotteen mediaani on nykyään kuusi vuotta, kun se 1980-luvulla oli vain 2,8 vuotta diagnoosista (2). Pulmonaaliarteriahypertension huonon ennusteen merkkejä ovat muun muassa vaikea oikean kammion vajaatoiminta, huono suorituskyky, pieni sydämen minuutti-indeksi, korkea oikean eteisen paine, natriureettisen peptidin pitoisuuden suureneminen ja sydämen kaikukuvauksella todettava merkittävä oikean kammion suurentuminen (4).

Väestön ikääntyessä sydämen vasemman puolen vikoihin liittyvä pulmonaalihypertensio lisääntyy. Tarkkoja arvioita esiintyvyydestä ei kuitenkaan ole. Potilaat ovat useimmiten iäkkäitä naisia, joilla on metabolinen oireyhtymä ja muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (1).

Sydämen vasemman puolen vikoihin liittyvän pulmonaalihypertension on todettu huonontavan ennustetta.

Australialaisen Armadale Echo -tutkimuksen mukaan elinajan odotteen mediaani sydämen kaikukuvauksella tehdystä diagnoosista oli 4,1 vuotta. Pulmonaalihypertension vaikeus lisäsi merkittävästi kuolleisuutta, sillä vaikean taudin yhteydessä riski oli yli kolminkertainen (5). Mikäli vasemman kammion toiminnan heikentymiseen liittyy korkea keuhkoverenpaine ja oikean kammion vajaatoiminta, kuolleisuus lisääntyy entisestään (6).

Hoito

Pulmonaalihypertension hoitoon kuuluu taustalla olevien sairauksien kuten sydämen vajaatoiminnan ja keuhkosairauksien hoidon optimointi. Antikoagulaatio on kulmakivi luokan 4 pulmonaalihypertension hoidossa ja aiheellinen myös idiopaattista pulmonaaliarteriahypertensiota sairastaville. Ohjattu liikunta on vaikuttanut suotuisasti potilaisiin, joiden pulmonaalihypertensio on stabiili ja pulmonaalihypertensiolääkitys optimoitu (7).

Lääkehoito. Kalsiumkanavan salpaajia on käytetty pulmonaaliarteriahypertension hoidossa pisimpään, mutta niistä hyötyy nykykäytön mukaan alle 10 % potilaista. Uudem-

mat, spesifiset keuhkoverenkiertoon vaikuttavat lääkkeet ovat merkittävästi parantaneet potilaiden toimintakykyä ja ennustetta. Näistä prostasykliiniä ja sen johdoksia, fosfodiesteraasi 5:n estäjiä, endoteliinireseptoriantagonisteja sekä guanylaattisyklaasin stimulaattoria käytetään joko yksinään tai yhdistelminä (8).

Keuhkonsiirto. Keuhkonsiirto on vaihtoehto pienelle osalle pulmonaaliarteriahypertensiopotilaista, jotka eivät saa vastetta muista hoidoista. Osa kroonista tromboembolista pulmonaalihypertensiota sairastavista hyötyy leikkauksesta, jossa poistetaan trombimassaa ja keuhkovaltimon sisäpintaa (8).

Leikkausta edeltävä riskinarviointi

Vaikka yhtenäisiä suosituksia riskinarvioinnista ei ole, auttaa moniammatillinen lähestyminen kartoittamaan mahdolliset riskit ja suhteuttamaan ne toimenpiteillä mahdollisesti saavutettaviin hyötyihin (10). Potilaan fyysinen suorituskyky, pulmonaalihypertension etiologia ja vaikeus sekä leikkauksen suuruus antavat viitteitä tulevista ongelmista. Ennen toimenpidettä pyritään optimoimaan pulmonaalihypertension, oikean kammion vajaatoiminnan ja liitännäissairauksien hoito.

Erityisesti spesifistä pulmonaaliarteriahypertensiolääkitystä jatketaan leikkauksen yli. Hoitopaikka ja leikkauksen jälkeinen seuranta valitaan saadun tiedon valossa. Pulmonaaliarteriahypertensiopotilaiden ja keskivaikeaa tai vaikeaa pulmonaalihypertensiota sairastavien hoitopaikaksi suositellaan sairaalaa, jossa on kokemusta pulmonaalihypertensiopotilaiden hoidosta (8,11).

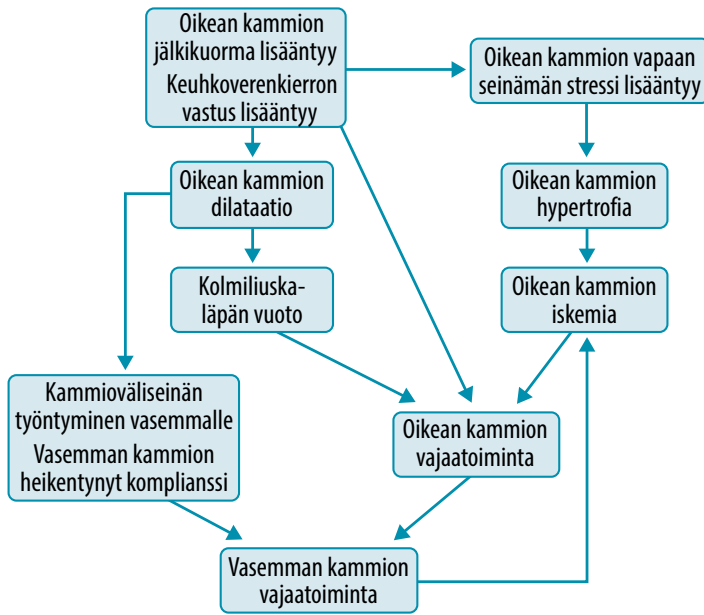
Sydänkirurgia. Pulmonaalihypertension esiintyminen sydämen vasemman puolen vikojen yhteydessä kuvastaa pidemmälle edennyttä tautia ja huonoa ennustetta. Läppävikojen mekaanisen korjaamisen jälkeen keuhkoverenpaineet eivät välttämättä normalisoidu tai laskevat vain vähän (12). Jo lievät pulmonaalihypertensio lisää hiippaläppäkirurgiakomplikaatioita, ja vaikean pulmonaalihypertension on todettu olevan itsenäinen kuolleisuutta lisäävä tekijä aorttaläppäkirurgiassa (13,14). Myös katetri-läppätoimenpiteiden yhteydessä pulmonaali-

TAULUKKO 2. Pulmonaalihypertension luokitus (1).

1. Pulmonaaliarteriahypertensio (PAH)
 - 1.1. Idiopaattinen PAH
 - 1.2. Periytyvä PAH
 - 1.3. Lääkkeiden ja toksiinien indusoima PAH
 - 1.4. PAH assosioituneena
 - 1.4.1. sidekudossairauksiin
 - 1.4.2. HIV-infektioon
 - 1.4.3. portahypertensioon
 - 1.4.4. synnynnäisiin sydänvikoihin
 - 1.4.5. skistosomiaasiin
- 1'. Keuhkojen veno-okklusiivinen tauti tai keuhkojen hiussuonten hemangiomaatio
- 1''. Vastasyntyneen persistentti pulmonaalihypertensio (PPHN)
2. Sydämen vasemman puolen sairauksiin liittyvä pulmonaalihypertensio
 - 2.1. Vasemman kammion systolinen vajaatoiminta
 - 2.2. Vasemman kammion diastolinen vajaatoiminta
 - 2.3. Läppäviat
 - 2.4. Synnynnäiset tai hankinnaiset vasemman kammion sisään- ja ulosvirtauskanavien ahtaumat sekä synnynnäiset kardiomyopiat
3. Keuhkosairauksiin tai hypoksemiaa aiheuttaviin tiloihin liittyvä kohonnut keuhkoverenpaine
 - 3.1. Keuhkoahtaumatauti
 - 3.2. Interstitiaaliset keuhkosairaudet
 - 3.3. Muut keuhkosairaudet, joihin liittyy sekä restriktiivinen että obstruktiivinen ventilaatiohäiriö
 - 3.4. Uniapnea
 - 3.5. Alveolaarinen hypoventilaatio
 - 3.6. Pitkäaikainen oleskelu korkealla merenpinnasta
 - 3.7. Kehityshäiriöt
4. Krooninen tromboembolinen pulmonaalihypertensio
5. Muista syistä johtuva pulmonaalihypertensio
 - 5.1. Hematologiset syyt: hemolyyttinen anemia, myeloproliferatiiviset tilat, pernan poiston jälkitila
 - 5.2. Yleissairaudet: sarkoidoosi, keuhkojen histiosytoosi, lymfangiomyomaatio
 - 5.3. Aineenvaihduntahäiriöt: Gaucher'n tauti, kilpirauhassairaudet
 - 5.4. Muut: kasvaimen aiheuttamat tukokset keuhkoverenkierrossa, fibrotisoiva välikarsinatulehdus, munuaisten krooninen vajaatoiminta

hypertensio lisää aorttastenoosipotilaiden kuolleisuutta pitkän ajan kuluessa (15).

Muu kuin sydänkirurgia. Tutkimuksia, jotka käsittelevät pulmonaalihypertensiopotilaiden ennustetta muiden kuin sydänkirurgisten toimenpiteiden yhteydessä, on vähän. Nämä tutkimukset ovat enimmäkseen pieniä, takautuvia yhden keskuksen kontrolloimattomia



KUVA. Pulmonaalihypertensio ja oikean kammion vajaatoiminnan syntymekanismit.

tutkimuksia. Toimenpiteiden kirjo on laaja, eikä anestesia- tai muotoa ole standardoitu. Pulmonaalihypertension määrittäminen, etiologia, vaikeus ja hoito vaihtelevat, samoin potilaiden liittännäissairaudet. Laajamittaisen päätelmien tekeminen niiden perusteella on vaikeaa.

Eri aineistoissa kuolleisuus on ollut 1–18 % ja sairastavuus 14–42 % (TAULUKKO 3) (16–22). Tavallisimmat kuolinsyyt ovat oikean kammion vajaatoiminta, hengitysvajaus ja hypoksemia. Muita komplikaatioita ovat rytmihäiriöt, hengityskonehoidon pitkittyminen, sepsis, munuaisten vajaatoiminta, sydänlihaksen iskemia sekä pitkittynyt teho- ja sairaalahoito.

Leikkauksenaikaista riskiä lisäävät toimenpiteet, joihin liittyy suuri verenvuoto, merkittävä systeeminen tulehdusreaktio, laparoskopia (hiilidioksiditäyttö), rasva- tai ilmaemboliamahdollisuus sekä keuhkoresektiot. Muita riskiä lisääviä tekijöitä ovat päivystysleikkaus, ASA-riskiluokkiin (American Society of Anesthesiologists classification) 2–5 kuuluminen, suuri kirurginen toimenpide, pitkä anestesia- ja toimenpideaika sekä vasopressorien perioperatiivinen tarve (16–18).

Potilaaseen liittyvistä tekijöistä aiemmin sairastettu keuhkoembolia, uniapnea, sepelvalti-

motauti, krooninen munuaisten vajaatoiminta, NYHA-luokkiin (New York Heart Association classification) 2–4 kuuluminen, korkea keuhkoverenpaine, oikean kammion systolisen paineen ja systeemisen verenpaineen suhde yli 0,66 ja alle 399 metrin tulos kuuden minuutin kävelytestissä huonontavat ennustetta (18,19).

Rintakehän alueen leikkaukset vaativat usein yhden keuhkon ventilaatiota, jota pulmonaalihypertensiotilaaat eivät välttämättä siedä keuhkoverenpaineen nousun ja keuhkoverenkierron vastuksen lisääntymisen vuoksi. Nämä voivat jäädä pysyviksi. Keuhkofibroosipotilailta tähtystämällä otettujen keuhkobiopsioiden yhteydessä kahdeksasta pulmonaalihypertensiotilaaasta kaksi kuoli ja neljä sai muita komplikaatioita (23). Rintakehän alueen toimenpiteet voivat myös lisätä massiivisten verenvuotojen riskiä (24).

Toisaalta tarkasti valittujen keuhkohtaumapotilaiden, joiden pulmonaalihypertensio oli lievä tai keskivaikea, keuhkotilavuuden pienentämisleikkauksen jälkeen ei esiintynyt lainkaan kuolleisuutta 90 päivän kuluessa (25). Pulmonaalihypertensiotilaiden keuhkoresektioihin ei liittynyt tilastollisesti merkittävää kuolleisuus- tai sairastavuuseroa verrokkiryhmään

TAULUKKO 3. Pulmonaalihypertensiokuolleisuus ja -sairastavuus muun kirurgian kuin sydänkirurgian yhteydessä (16–22).

Viite	(18)	(20)	(17)	(16)	(21)	(22)	(19)
Potilaiden lukumäärä	145	21	62	28	3 543	173	114
Tutkimuksen toteutus	Takautuva, oikean puolen katetrointi ja transtorakaalinen kaikukardiografia	Takautuva, oikean puolen katetrointi, vaikea pulmonaalihypertensio	Takautuva, kontrolloitu, ei oikean puolen katetrointiä, transtorakaalinen kaikukardiografia	Takautuva, oikean puolen katetrointi, lievä tai keskivaikea pulmonaalihypertensio	NIS-tietokanta, vertaistutetut verrokkipotilaat, vain välitön leikkauksenjälkeinen aika, lonkka- tai polviproteesi	Takautuva, kontrolloitu, oikean puolen katetrointi	Etenevä, oikean puolen katetrointi
Sairastavuus (%)	42	19	24	29	Ei kerrottu	28	Ei kerrottu
Perioperatiivinen/sairaalkuolleisuus (%)	7	18	9,7	7	2,4/0,9	1	3,5
Yleisanestesiassa hoidettujen osuus (%)	100	79	58	50	Ei kerrottu	100	82

NIS = (yhdyssvaltalainen) National Inpatient Sample

nähdessä (26). Emme kuitenkaan suosittele toimenpiteitä happirikastin- tai pulmonaalivasodilataattorihoitoa tarvitseville.

Portopulmonaalinen hypertensio ja maksansiirto. Portopulmonaalisen hypertension ennuste hoitamattomana on huono. Sen esiintyvyys maksansiirtokelpoisuuden kannalta arvioitujen potilaiden joukossa on 5–10 %. Portopulmonaalisen hypertension vaikeus ei korreloi maksasairauden vaikeuteen eikä etiologiaan (27). Mayo-klinikan tutkimuksen mukaan kuolleisuus maksansiirron yhteydessä oli 100 %, jos keskikeuhkovaltimoverenpaine (mPAP) oli yli 50 mmHg, ja 50 %, kun mPAP oli 35–50 mmHg ja keuhkoverenkierron vastus ≥ 250 dyneä/s/cm⁻⁵ (28). International Liver Transplant Society (ILTS) suosituksissa portopulmonaalisen hypertension pulmonaalivasodilataatiolääkitys tulisi aloittaa, jos mPAP-arvo on yli 35 mmHg ja jos arvo ≥ 45 –50 mmHg on maksansiirron vasta-aihe (29).

Raskaus

Raskautta ei suositella pulmonaalihypertensiotilaille suurentuneen kuolemanriskin takia. Eurooppalaiset ohjeet (30) luokittelevat raskauden ja pulmonaalihypertension riskiluokkaan IV, jossa raskaus on vasta-aiheinen.

Pulmonaalihypertensiotilaiden kyky sopeutua raskauden aiheuttamiin veritilavuuden

ja sydämen minuuttitilavuuden muutoksiin on rajallinen. Ääreisvastuksen heikkeneminen, esikuorman lisääntyminen, suurentunut sydämen minuuttitilavuus sekä keuhkoverenkierron vastuksen lisääntyminen altistavat oikean kammin vajaatoiminnalle. Varsinkin muutokset synnytyksen aikana ja välittömästi sen jälkeen ovat kriittisiä. Raskauden aiheuttama keuhkoverenpaineen nousu ja verenkierron vastuksen lisääntyminen voivat jäädä pysyviksi tai niiden normalisoituminen lähtötilanteeseen kestää viikkoja synnytyksen jälkeen (31). Huomattavasti suurentunut taipumus syviin laskimotukoksiin ja keuhkoembolioihin lisää ongelmia.

Äitikuolleisuus on vanhemmissa tutkimuksissa ollut 25–56 %, Eisenmengerin oireyhtymää sairastavien osalta jopa 70 % (32). Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) -tutkimuksen mukaan nykyinen tilanne on parempi – kuolleisuus viikon kuluessa synnytyksestä on ollut 3,3 % ja seuraavan puolen vuoden seuranta-aikana 2,6 %. Sydämen vajaatoimintaa esiintyi 27 %:lla, ennenaikaisia synnytyksiä 22 %:lla, keskenmenoja 5,6 %:lla ja sikiökuolemia 2 %:lla. Alaryhmistä idiopaattista pulmonaalialteriahypertensiota sairastavat pärjäsivät heikoimmin, sillä heidän kuolleisuutensa oli 43 % (33).

Synnytystavasta ei ole yksimielisyyttä, sillä satunnaistetut tutkimukset puuttuvat. Alateitse synnytetessä vältetään anestesia-aineiden

Ydinasiat

- ▶ Pulmonaalihypertensio on harvinainen sairaus, jonka etiologia ja vaikeus vaikuttavat ennusteeseen.
- ▶ Pulmonaalihypertensio lisää merkittävästi kuolleisuutta ja sairastavuutta sekä sydäntä muun kirurgian yhteydessä.
- ▶ Leikkausta edeltävää moniammatillista riskinarviointia tarvitaan.
- ▶ Useimmat tarvitsevat leikkauksen jälkeen valvonta- tai tehohoitotasoista seurantaa.

aiheuttamat hemodynaamiset muutokset ja verenvuoto- ja infektioriskit ovat pienemmät. Toisaalta elektiivisessä keisarileikkauksessa voidaan paremmin hallita muun muassa synnytyksen ajankohtaa, estää synnytyksen pitkittymistä ja varmistaa hyvä kivunhoito (34). Monet suosittavat elektiivistä keisarileikkausta joko epiduraalipuudutus- tai epiduraali-spinaalipuudutusyhdistelmän annosta hitaasti sovittaen. On myös todettu, että yleisanestesiaan liittyy nelinkertainen kuolemanriski, mutta sairaampien synnyttäjien mahdollista vaikutusta tulokseen ei ole suljettu pois (31).

Leikkauksenaikainen hoito

Anestesiamuodon valintaan vaikuttavat toimenpide, muut sairaudet ja potilaan toiveet. Perifeeristen puudutusten etuna ovat vähäisemmät hemodynaamiset vaikutukset, mutta yleisanestesia on usein ainoa vaihtoehto (35). Spinaali- ja epiduraalipuudutusteiden hidas antaminen niin, että hemodynaamista vastetta seurataan, vähentää vaikeiden hypotensioiden esiintyvyyttä kerta-annoksiin verrattuna.

Monitoroinnin laajuudesta ei ole yksimielisyyttä, mutta sen pitäisi olla mahdollisimman kattavaa suhteutettuna potilaan vointiin ja toimenpiteen laajuuteen. Perusmonitoroinnin rinnalla ainakin suora valtimopaineen ja usein keskuslaskimopaineen mittaaminen on aiheellista. Keuhkovaltimokatettrin käyttöä tulee harkita

yksilöllisesti. Sen paikalleen uittaminen voi olla varsin vaativaa muun muassa sydämen oikean puolen suuren koon, merkittävän kolmiliuskaläppävuodon ja rytmihäiriöherkkyyden vuoksi. Keuhkovaltimon repeäminen kiilapainetta mitattaessa on mahdollista. Perioperatiivinen sydämen kaikukuvaus auttaa oikean kammion vajaatoiminnan diagnosoinnissa (36).

Tärkeimmät perioperatiiviset tavoitteet ovat riittävä systeeminen verenpaine, oikean kammion optimaalinen esitäyttö ja supistuminen sekä keuhkoverenkierron vastusta lisäävien tekijöiden välttäminen. Oikean kammion vajaatoiminta on usein alidiagnosoitu ja voi olla vaikeasti hoidettavissa. Seurauksena voi olla nopeasti kehittyvä verenkierron romahtaminen ja monielinvaurio. Ennakoiva puuttuminen ongelmiin ja tehokas, kohdistettu hoito vähentävät komplikaatioita (35).

Täytön optimointi on vaativaa varsinkin suurissa leikkauksissa, sillä pulmonaalihypertensiopotilaat eivät mukaudu nopeisiin tilavuusmuutoksiin. Sekä hypo- että hypervolemia ovat haitallisia. Paksuseinäinen oikea kammio vaatii riittävän täytön toimiakseen, ja toisaalta liiallinen nesteytys pahentaa vajaatoimintaa sekä haittaa myös vasemman kammion toimintaa työntämällä kammioväliseinää vasemmalle (36).

Oikea kammio on paksu ja altis iskemialle, jonka jo lievä hypotensio voi provosoida. Verenpainetta voidaan hoitaa vasopressoreilla, kuten noradrenaliinilla, vasopressiinilla tai fenyylifriinillä. Yleisanestesiassa niitä tarvitaan usein jo induktiosta lähtien. Eisenmengerin oireyhtymää sairastavien potilaiden, joilla on synnynäisen sydänvian seurauksena oikovirtaus oikealta vasemmalle, riittävä ison verenkierron vastus pienentää veritietä oikealta vasemmalle ja vähentää sitä seuraavaa desaturaatiota.

Oikean kammion jälkikuormaa lisääviä tekijöitä tulee välttää. Näitä ovat muun muassa hypoksia, hyperkapnia, asidoosi, kipu, ahdistus, pinnallinen anestesia ja hypotermia. Anestesianaikaisessa hengityskonehoidossa korkea positiivinen uloshengityspaine (PEEP) ja huippuilmatiepaine ovat myös haitallisia. Ennen leikkausta aloitettuja pulmonaalivasodilataattoreita jatketaan leikkauksen yli. Toimen-

piteen aikana keuhkoverenkierron vastuksen lisääntymistä voidaan hoitaa inhaloitavalla typpioksidilla, iloprostilla tai milrinonilla. Kaikkile ne eivät kuitenkaan sovi. Keuhkosairauksiin liittyvän pulmonaalihypertension yhteydessä pulmonaalivasodilataattorit voivat lisätä perfuusion ja ventilaation epäsuhtaa. Sydämen vasemman puolen vikojen yhteydessä ne voivat aiheuttaa keuhkopöhön ja pahentaa vasemman kammion vajaatoimintaa. Suoneen annettavat glyseryylinitraatti, nitroprussidi ja epoprostoneoli ovat ongelmallisia perioperatiivisessa käytössä verenpainetta laskevan vaikutuksensa vuoksi (36).

Akuutin rytmihäiriön hoitaminen rytmisiirrolla ja sinusrytmin palauttaminen edistävät oikean kammion toimintaa. Tarvittaessa supistuvuutta voidaan parantaa muun muassa dobutamiinilla, milrinonilla, levosimendaanilla tai adrenaliinilla (37). Mikäli lääkitys ei riitä, veren kehonulkoinen happeuttaminen (venoarterial extracorporeal membrane oxygenation, VA-ECMO) sopii osalle potilaista. Rajoittavana tekijänä on hoidon saatavuus.

Leikkauksenjälkeinen hoito

Pulmonaalihypertensiopotilaille suositellaan teho- tai valvontatasoista seuranta. Leikkauksenjälkeiset komplikaatiot ilmenevät useimmiten ensimmäisten 48 tunnin kuluessa, ja niitä

esiintyy myös tasaisesti sujuneiden toimenpiteiden jälkeen (16). Synnyttäjiä tulisi seurata vähintään 72 tunnin ajan, jolloin suuret verenkierrolliset muutokset tapahtuvat. Synnyttäjien sairaalahoido voi pitkittyä viikoiksi (34).

Leikkauksenjälkeisen valvonnan painopiste on oikean kammion toiminnan tukemisessa ja keuhkoverenkierron vastuksen hoidossa. Hoitoperiaatteet ovat samat kuin leikkauksen aikana. Tärkeimmät leikkauksenjälkeiset kuolinsyyt ovat rytmihäiriöt, oikean kammion iskemia ja vajaatoiminta sekä hengitysvajaus.

Lopuksi

Pulmonaalihypertensio on harvinainen ja ali-diagnosoitu sairaus. Tulevaisuudessa pulmonaalihypertensiopotilaita leikataan kuitenkin entistä useammin muun muassa pulmonaalierteriahypertensiopotilaiden elinajan odotteen parantumisen vuoksi. Samoin vaikuttaa väestön ikääntyminen, jonka seurauksena sydämen vasemman puolen viat ja niihin liittyvät pulmonaalihypertensiot lisääntyvät.

Leikkausta suunniteltaessa pulmonaalierteriahypertensiopotilaat tulisi ohjata sairaaloihin, joissa on kokemusta pulmonaalihypertensiopotilaiden hoidosta, samoin kuin potilaat, joiden vasemmanpuoliseen vikaan liittyvä pulmonaalihypertensio on lievää vaikeampi. ■

MERJA ARONEN, LKT, anesthesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri
HUS, Meilahden sairaala, leikkausosasto

VASTUUTOIMITTAJA
Janne Rapola

SIDONNAISUUDET
Luento-/asiiantuntijapalkkio (SAY)

SUMMARY

Pulmonary hypertension as operative risk

Pulmonary hypertension is a rare disease that leads to increased peri-operative mortality and morbidity in cardiac and non-cardiac surgery. The main reasons are right ventricular failure, arrhythmias, postoperative hypoxemia and myocardial ischemia. A thorough understanding of the pathophysiology, severity of the disease and treatment is mandatory. A multidisciplinary approach helps to identify the risk factors and to plan both perioperative and postoperative care.

KIRJALLISUUTTA

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, ym. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;37:67–119.
2. Thenappan T, Ormiston M, Ryan J, ym. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ* 2018;360:j5492.
3. Badesh DB, Raskob GE, Elliott CG, ym. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from REVEAL Registry. *Chest* 2010;137:376–87.
4. Thunberg CA, Gaitan BD, Ashanpreet G, ym. Pulmonary hypertension in patients undergoing cardiac surgery: pathophysiology, perioperative management and outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesthes* 2013;27:551–72.
5. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, ym. Prognosis of pulmonary arterial hypertension; ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:785–92.
6. Strange G, Playford D, Stewart S, ym. Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. *Heart* 2012;98:1805–11.
7. Rosenkrantz S, Gibbs JSR, Wachter R, ym. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;37:942–54.
8. Chia KSW, Wong PKK, Faux SG, ym. The benefit of exercise training in pulmonary hypertension: a clinical review. *Intern Med J* 2017;47:361–9.
9. Taichmann DB, Ornelas J, Chung L, ym. pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults, Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2014;146:449–75.
10. Teo YW and Greenhalgh DL. Update on anaesthetic approach to pulmonary hypertension. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:317–23.
11. McGlothlin D, Ivascu N, Heerd P. Anesthesia and pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2012;55:199–217.
12. Maeder MT, Weber L, Buser M, ym. Pulmonary hypertension in aortic and mitral valve disease. *Front Cardiovasc Med* 2018;5:40.
13. Ghoreishi M, Evans CF, DeFilippi CR, ym. Pulmonary hypertension adversely affects short- and long-term survival after mitral valve operation for mitral regurgitation: Implications for timing of surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:1439–52.
14. Malouf JF, Enriquez-Sarano M, Pellikka MA, ym. Severe pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis: clinical profile and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2002;4:789–95.
15. Kokkinidis DG, Papnastasiou CA, Jonnalagadda AK. The predictive value of baseline pulmonary hypertension in early and long term cardiac and all-cause mortality after transcatheter aortic valve implantation for patients with severe aortic valve stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med* 2018;19:859–67.
16. Price LC, Montani D, Jais X, ym. Noncardiothoracic nonobstetric surgery in mild-to-moderate pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2010;35:1294–302.
17. Lai HC, Lai HC, Wang KY, ym. Severe pulmonary hypertension complicates postoperative outcome of non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2007;99:184–90.
18. Ramakrishna G, Sprung J, Barugur SR, ym. Impact of pulmonary hypertension on the outcomes of noncardiac surgery. Predictors of perioperative morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1691–9.
19. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, ym. Outcomes of non-cardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur Respir J* 2013;41:1302–7.
20. Minai OA, Venkateshiah SB, Arroliga AC. Surgical intervention in patients with moderate to severe pulmonary arterial hypertension. *Conn Med* 2006;70:239–43.
21. Memtsoudis SG, Ma Y, Chiu YL, ym. Perioperative mortality in patients with pulmonary hypertension undergoing major joint replacement. *Anesth Analg* 2010;111:1110–6.
22. Kaw R, Pasupuleti V, Deshpande A, ym. Pulmonary hypertension: an important predictor of outcomes in patients undergoing non-cardiac surgery. *Respir Med* 2011;105:619–24.
23. Kreider ME, Hansen-Flaschen J, Ahmad NN, ym. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1140–5.
24. Ross A, Ueda K. Pulmonary hypertension in thoracic surgical patients. *Curr Opin Anaesth* 2010;23:25–33.
25. Caviezel C Aruldas C, Franzen D, ym. Lung volume reduction surgery in selected patients with emphysema and pulmonary hypertension. *Eur J Cardio-Thor Surg* 2018;54:565–71.
26. Wei B, D'Amico T, Samad Z, ym. The impact of pulmonary hypertension on morbidity and mortality following major lung resection. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2014;45:1028–33.
27. Lv Y, Han G, Daiming F. Portopulmonary hypertension. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:795–806.
28. Krowka M, Plevak MJ, Findlay JY, ym. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:443–50.
29. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, ym. International Liver Transplant Society practice guidelines: diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Transplantation* 2016;100:1440–52.
30. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, ym. 2018 ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165–241.
31. Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, ym. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. *Pulm Circ* 2015;5:435–65.
32. Bassily-Marcus AM, Yuan C, Oropello J, ym. Pulmonary hypertension in pregnancy: critical care management. *Pulm Med* 2012;2012:709407.
33. Sliwa K, Hagen IM, Budts W, ym. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: data from the Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1119–28.
34. Rex S, Devroe S. Anesthesia for pregnant women with pulmonary hypertension. *Curr Opin Anesthesiol* 2016;29:273–81.
35. Pilkington SA, Taboada D, Martinez G. Pulmonary hypertension and its management in patients undergoing non-cardiac surgery. *Anaesthesia* 2015;70:56–70.
36. Tonelli AR, Minai OM. Saudi guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: perioperative management in patients with pulmonary hypertension. *Ann Thorac Med* 2014;9:98–107.
37. Strumpher J, Jacobsohn E. Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction: physiology and perioperative management. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25:687–704.

Rosa-Mari Turunen, Tytti Sarkeala, Sirpa Heinävaara, Ahti Anttila ja Maiju Pankakoski

Poikkeavien tulosten elämänaikainen todennäköisyys kohdunkaulasyövän seulonnassa

JOHDANTO. Tarkastelimme naisten todennäköisyyttä saada poikkeava seulontatulokset vähintään kerran kohdunkaulasyövän seulontaohjelman aikana koko Suomessa ja alueittain.

MENETELMÄT. Tarkastelut tehtiin seulontaikäisille, pääosin 30–60-vuotiaille naisille, jotka osallistuivat seulontaan vuosina 2000–2016. Helsinki raportoitiin erikseen, sillä siellä seulontikä oli 25–65 vuotta koko seurantajakson ajan.

TULOKSET. Poikkeavan seulontatuloksen kumulatiivinen todennäköisyys oli koko maassa 34 % ja vaihteli erityisvastuualueittain 20–40 %. Helsingissä vastaava todennäköisyys oli 53 %. Kolposkopia lähetteeseen johtavan seulontatuloksen todennäköisyys oli 6,9 % ja vaihteli alueittain 6,5 %:sta 11 %:iin. Histologisen lievän levyepiteelimuutoksen (LSIL) tai sitä vakavamman muutoksen todennäköisyys oli 3,4 % ja vaihteli alueittain 2,7 %:sta 5 %:iin.

PÄÄTELMÄT. Lievästi poikkeavan tuloksen elämänaikainen todennäköisyys vaihteli paljon alueittain ja oli erittäin suuri suhteessa todettuihin syövän esiasteisiin. Helsingissä 25-vuotiaiden poikkeavien tulosten yleisyys selitti suurelta osin muuta maata suuremman kumulatiivisen todennäköisyyden.

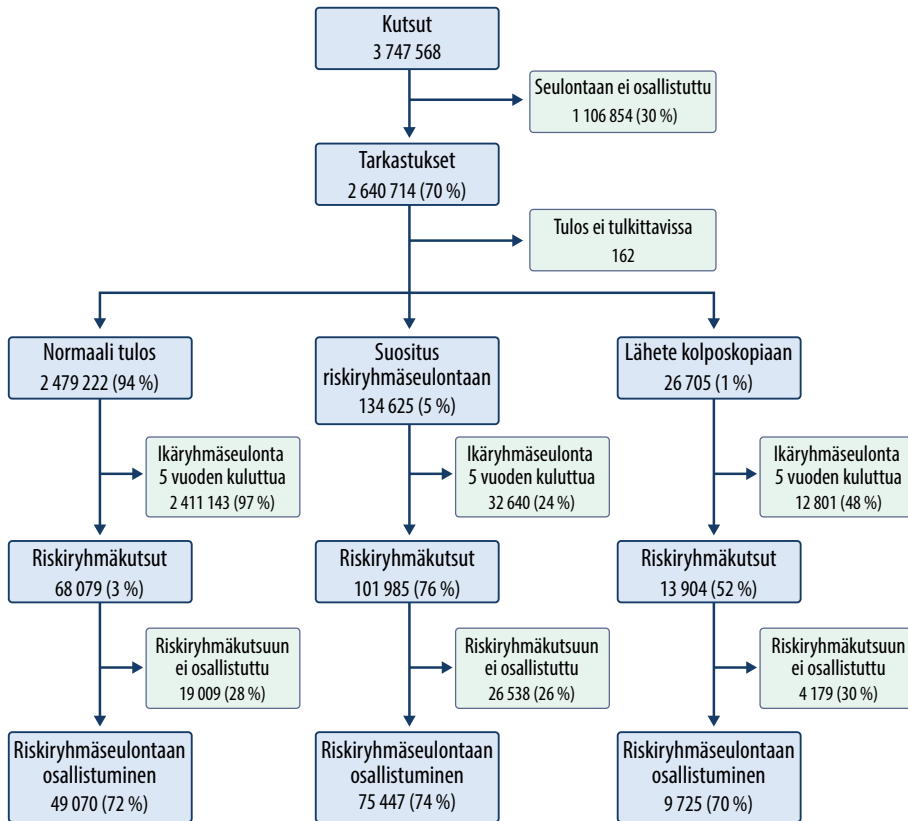
Kohdunkaulasyövän organisoitu seulonta aloitettiin Suomessa 1960-luvulla. Seulonta on ollut vaikuttavaa, sillä 1990-luvun alkuun mennessä kohdunkaulasyövän ikävakioitu ilmaantuvuus ja kohdunkaulasyöpäkuolleisuus olivat vähentyneet jopa 80 % (1). Ilmaantuvuus on kuitenkin jonkin verran suurentunut 1990-luvun alkupuolelta lähtien etenkin nuorempien naisten joukossa (2,3). Riski sairastua kohdunkaulasyöpään 85 ikävuoteen mennessä oli 1960-luvun alkupuolella noin 2 % ja vaihteli sairaanhoitopiireittäin 1,5 %:sta reiluun 2 %:iin. Nykyään riski on noin 0,5 % (4).

Kohdunkaulasyövän seulonnassa löydetään paljon myös lieviä muutoksia, jotka voivat parantua spontaanisti. Harvat lievästi solumuutoksista ja vain osa esiasteista etenee syöväksi asti, mikä voi johtaa kohdunkaulasyövän ehkäisyyn kannalta hyödyttömiin riskiryhmäseulontoihin ja jatkotutkimuksiin (2). Seulonnasta voi siis olla haittaakin, sillä jo lievästi poikkeava seulontatulokset, riskiryhmäseulonnat ja kolposkopiat voivat aiheuttaa ylimääräisiä kustannuksia sekä naisille ahdistusta ja huolta (5,6).

Seulontatoimijoiden käytännöt voivat vaihdella eri osissa Suomea, samoin kohdunkaulasyövän taustalla olevien riskitekijöiden yleisyys, mikä voi johtaa poikkeavien seulontatulosten ja seulonnan mahdollisten haittojen alueellisiin eroihin. Tutkimuksemme tavoitteena oli selvittää organisoidun seulontaohjelman aikana havaittujen poikkeavien tulosten kumulatiivisia todennäköisyyksiä (elämänaikainen todennäköisyys) sekä niiden alueellisia eroja Suomessa.

Aineisto ja menetelmät

Ikäryhmäseulontaan kutsutaan kaikissa kunnissa 30–60-vuotiaat naiset viiden vuoden välein. Jotkin kunnat ovat laajentaneet seulontaa myös 25- ja 65-vuotiaisiin. Seulontatestinä käytetään papakoetta tai HPV-testiä. Naiset, joilla ikäryhmäseulonnan tuloksena havaitaan lievä solumuutos [atypical squamous cells, undetermined significance (ASC-US)], papaluokka 2] tai positiivinen HPV-testi, saavat suosituksen osallistua riskiryhmäseulontaan 1–2 vuoden kuluttua käynnistä. Myös normaalin tuloksen



KUVA 1. Koko maan 30–60-vuotiaiden (Helsingissä 25–65-vuotiaiden) ikä- ja riskiryhmäseulontaan kutsut ja osallistuminen vuosina 2000–2016. Sama nainen saattaa esiintyä luvuissa useammin kuin kerran.

saaneita voidaan lähettää riskiryhmäseulontaan esimerkiksi vuoto-oireen vuoksi. Alle 30-vuotiaan naisen ensimmäisen sytologisen lievän levyepiteelimuutoksen (LSIL) tulisi johtaa riskiryhmäseulontaan ja toistuessaan kolposkopia-lähetteen. Kolmekymmentä vuotta täytäneet lähetetään sytologisen LSIL:n löydyttyä suoraan kolposkopiaan. Vakavampi solumuutos (HSIL, ASC-H, lieriösolumuutokset) edellyttää aina kolposkopiaa naisen iästä riippumatta (2).

Tutkimuksen aineisto saatiin Suomen Syöpärekisterin joukkotarkastusrekisteristä. Aineisto sisälsi tiedot vuosina 2000–2016 seulonta-ohjelmaan kutsuttujen 1 541 002 naisen osallistumisista, seulontatuloksista sekä mahdollisista jatkotutkimuksista, pääasiassa kolposkopiaista. Ulkomaille muuttaneet tai kuolleet 8 036 henkilöä (0,5 %) poistettiin seurannasta muuton tai kuoleman jälkeen.

Tarkastelut tehtiin koko maassa (paitsi Helsingissä) sekä erityisvastuualueittain. Kuntatasolla tarkasteltiin erikseen Helsinkiä, jossa seulontaikä on laajempi kuin useimmissa muissa kunnissa. Helsingin osalta tarkasteltiin 25–65-vuotiaita. Muita erityisvastuualueita sekä HYKS:n aluetta ilman Helsinkiä tarkasteltiin 30–60-vuotiaiden osalta. Helsingin ulkopuolisesta aineistosta suljettiin pois ne 123 576 naista (8 %), jotka asuivat seurannan alussa kunnassa, joka kutsui seulontaan jo 25-vuotiaita. Näin ollen Helsingin ulkopuolella rajoitettiin tarkastelemaan naisia, jotka olivat saaneet ensimmäisen seulontakutsunsa 30-vuotiaana. Poistojen jälkeen aineistossa oli 1 409 390 naista ja 3 747 568 kutsua. Yksittäisellä naisella saattoi olla enintään neljä ikäryhmäseulontakertaa valitulla aikavälillä.

Seulontalöydökset raportoitiin prosenttiosuuksina, joista edelleen laskettiin erilaisten

poikkeavien seulontatulosten kumulatiiviset todennäköisyydet. Tietyn ikäisenä vähintään kerran saadun poikkeavan tuloksen kumulatiivinen todennäköisyys laskettiin vastatodennäköisyytenä sille, että kyseiseen ikään mennessä ei ollut havaittu poikkeavaa tulosta ($1 - p_{\text{ikä}}$). Kumulatiivinen poikkeavan tuloksen todennäköisyys ikään n mennessä oli siis muotoa $p = 1 - [(1 - p_{\text{ikä}_1}) (1 - p_{\text{ikä}_2}) \dots (1 - p_{\text{ikä}_n})]$. Luottamusvälit laskettiin käyttäen binomijakumaoletusta. Aineiston analysointiin käytettiin R-ohjelmaa (versio 3.5.0) (7).

Tulokset

KUVASSA 1 esitetään 30–60-vuotiaiden (Helsingissä 25–65-vuotiaiden) naisten seulontakutsujen ja tarkastusten määrät vuosina 2000–2016. Osallistumisosuus ikäryhmäseulontaan oli noin 70 %. Ikäryhmäseulonnan tuloksista noin 94 % oli normaaleja, noin 5 % johti riskiryhmäsuositukseen ja noin 1 % kolposkopialähetteeseen (**KUVA 1**). Normaalin tuloksen saaneista 3 %, suosituksen riskiryhmään saaneista 76 % ja kolposkopiaan osallistuneista 52 % kutsuttiin riskiryhmäseulontaan. Riskiryhmäseulontaan osallistuttiin lähes yhtä aktiivisesti kuin ikäryhmäseulontaan.

Vähintään kerran seulottujen naisten osuus kutsutuista oli erityisvastuualueilla 81–87 % (**TAULUKKO 1**). Helsingissä vähintään kerran osallistuneiden osuus oli pienempi kuin muilla alueilla, noin 77 %.

Vähintään kerran seulontaan osallistuneiden naisten seulontatulokset koko maassa ja alueittain on kuvattu **TAULUKOSSA 2**. Eniten eroa alueiden välillä oli vähintään kerran riskiryhmäsuositukseen saaneiden osuuksissa. Seulotuista naisista noin 13–14 % sai ainakin kerran suosituksen riskiryhmäseulontaan HYKS:n, TAYS:n ja KYS:n alueilla ja Helsingissä, kun vastaava osuus oli TYKS:n alueella 8,8 % ja OYS:n alueella vain 6,6 % (**TAULUKKO 2**). Kolposkopialähetteen saaneiden osuus oli alueittain 1,5–2,7 %, ja se oli suurin Helsingissä sekä HYKS:n ja TAYS:n alueilla. Jatkotutkimuksen seurauksena histologisesti varmistettu LSIL tai vakavampi muutos todettiin noin 1 %:lla seulotuista (vaihteluväli 0,7–1,2 %) kaikilla alueilla.

TAULUKKO 1. Vuosina 2000–2016 seulontaan kutsuttujen naisten lukumäärä sekä vähintään kerran osallistuneiden osuus koko maassa ja alueittain.

	Kutsuttuja	Osallistumisosuus (%)
Koko maa	1 409 390	83
HYKS ¹	294 257	82
TYKS	208 008	87
TAYS	231 384	85
KYS	197 777	84
OYS	181 865	85
Helsinki ²	296 099	77

¹ Ilman Helsinkiä

² Helsingin osalta tarkasteltiin 25–65-vuotiaita, muualla maassa 30–60-vuotiaita

KUVASSA 2 esitetään kumulatiiviset todennäköisyydet sille, että seulonnassa todetaan vähintään kerran riskiryhmäseulontasuositukseen johtava tulos, kolposkopialähetteeseen johtava tulos tai histologinen LSIL. Koko maan tuloksen lisäksi kuvissa on esitetty todennäköisyydet myös erityisvastuualueittain sekä erikseen Helsingille.

Koko maassa vähintään riskiryhmäseulontasuositukseen johtaneen tuloksen kumulatiivinen todennäköisyys oli 34 %, kun seulonta päättyi 60-vuotiaana. Todennäköisyys saada vähintään kerran seulonnan aikana lähete kolposkopiaan oli 6,9 %. Histologisen LSIL:n tai sitä vakavamman muutoksen todennäköisyys koko maassa oli 3,4 %.

Suurimmat erot alueiden välillä olivat lievästi poikkeavien tulosten todennäköisyyksissä. Todennäköisyys saada jokin poikkeava löydös seulontaiän loppuun mennessä oli suurin Helsingissä, jossa on laajin seulonnan kohdeikä. Helsingissä riskiryhmäseulontasuositukseen johtaneen tai sitä vakavamman tuloksen kumulatiivinen todennäköisyys oli noin 53 % seulonnan päättyessä 65-vuotiaana (**KUVA 2**). Kolposkopialähetteen todennäköisyys seulonnan päättyessä Helsingissä oli noin 11 % ja vähintään histologisen LSIL-tuloksen noin 5 %.

Kuusikymmentävuotiaiden todennäköisyys saada vähintään suositus riskiryhmäseulontaan oli seulonnan päättyessä TYKS:n alueella 26 % ja OYS:n alueella 20 %, kun taas HYKS:n,

TAULUKKO 2. Tarkastusten määrä sekä poikkeavat seulontatulokset koko maassa, erityisvastuualueilla ja Helsingissä vuosina 2000–2016.

	Koko maa	HYKS ²	TYKS	TAYS	KYS	OYS	Helsinki ³
Tarkastukset	1 169 273	240 371	181 213	196 828	166 809	154 981	229 071
Seulonnassa vähintään kerran:							
Suositus riskiryhmäseulontaan ¹	140 930 (12 %)	33 852 (14 %)	15 909 (9 %)	25 270 (13 %)	22 485 (14 %)	10 157 (7 %)	33 257 (15 %)
Lähetekolposkopiaan	24 610 (2 %)	5 718 (2 %)	2 746 (2 %)	4 400 (2 %)	3 133 (2 %)	2 382 (2 %)	6 231 (3 %)
Lievä tai vakavampi levyepiteeli-muutos	11 384 (1 %)	2 536 (1 %)	1 325 (1 %)	1 956 (1 %)	1 547 (1 %)	1 171 (1 %)	2 849 (1 %)

¹ Lievä solumuutos tai positiivinen HPV-testitulokset

² Ilman Helsinkiä

³ Helsingin osalta tarkasteltiin 25–65-vuotiaita, muualla maassa 30–60-vuotiaita

TAYS:n ja KYS:n alueilla noin 40 % (KUVA 2). Kolposkopiaalähetteen todennäköisyys seulonnan päättymiseen mennessä oli TYKS:n ja OYS:n alueilla noin 5 %. Lähetteen todennäköisyys oli suurin HYKS:n ja TAYS:n alueilla (noin 8 %), kun taas KYS:n alueella se oli hieman pienempi (6,5 %). Histologisen LSIL:n tai sitä vakavamman muutoksen kumulatiivinen todennäköisyys seulonnan päättyessä oli 2,7–3,9 %. Tämäkin todennäköisyys oli suurin HYKS:n ja TAYS:n alueilla ja pienin OYS:n alueella.

Pohdinta

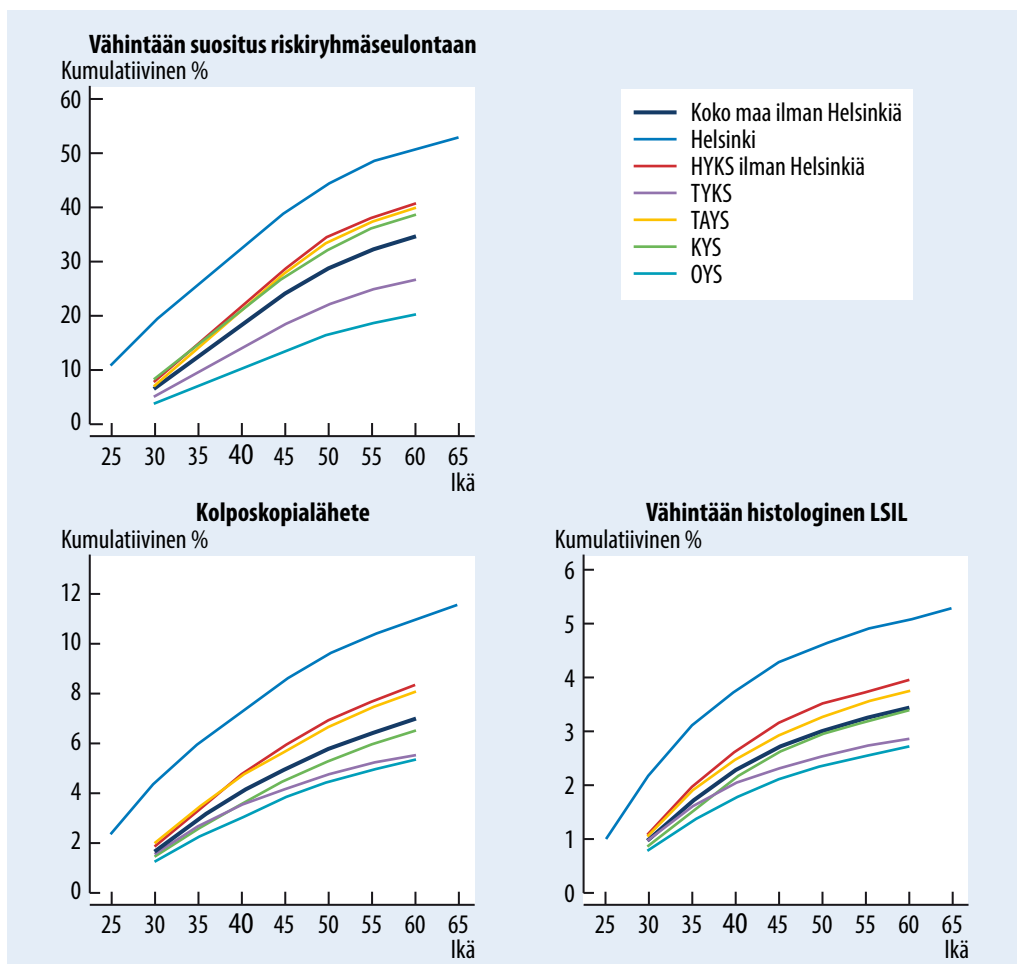
Hyvät seulontakäytännöt ja osallistuminen seulontaan ovat tärkeitä ohjelman vaikuttavuuden kannalta. Toisaalta liiallinen lievästi poikkeavien tulosten määrä voi johtaa turhiin riskiryhmäseulontoihin ja jatkotutkimuksiin sekä siten lisätä seulonnan haittoja. Tässä tutkimuksessa havaitsimme, että seulonnassa havaittujen lievästi poikkeavien, riskiryhmäseulontasuositukseen johtaneiden tulosten elämänaikainen todennäköisyys oli erittäin suuri, 34 %. Todennäköisyys vaihteli erityisvastuualueittain 20 %:sta 40 %:iin ja oli Helsingissä jopa 53 %. Toisaalta kolposkopiaalähetteiden ja esiastelöydösten todennäköisyydet olivat kauttaaltaan melko pieniä.

Lievien tulosten kumulatiiviset todennäköisyydet vaihtelivat eri alueilla suuresti, varsinkin todennäköisyys saada vähintään kerran elämässä suositus riskiryhmäseulontaan. Tämä todennäköisyys oli erityisen suuri Helsingissä, jossa seulotaan myös 25- ja 65-vuotiaita. Lievästi

poikkeavan tuloksen todennäköisyys ensimmäisellä seulontakerralla oli Helsingissä 11 % ja muualla maassa 7 %. Lisäksi 30–60-vuotiailla kumulatiivinen todennäköisyys suureni Helsingissä noin viisi prosenttiyksikköä enemmän kuin muualla (KUVA 2). Helsingin muita alueita suurempi poikkeavan tuloksen todennäköisyys selittyy siten 25-vuotiaiden seulonnalla, riskitekijöiden suuremmalla esiintyvyydellä sekä mahdollisesti diagnostiikkaeroilla. Myös kolposkopiaalähetteiden ja vakavampien tulosten todennäköisyydet olivat Helsingissä suurempia kuin muilla alueilla.

Alueiden väliset riskitekijäerot liittyvät muun muassa HPV-infektion tartuntoihin ja pitkittymiseen vaikuttaviin tekijöihin – kuten klamydiainfektioon, seksielämän aloittamiseen varhain ja kumppanien määrään – sekä naisten tupakointiin (2). Kaupungeissa kohdunkaulasyövän riskin on todettu olevan suurempi verrattuna maaseutuun (8). Tämän voidaan ajatella näkyvän osaltaan myös Helsingin ja HYKS:n alueen tuloksissa. Myös maahanmuuttajien suurempi osuus pääkaupunkiseudulla on voinut jonkin verran vaikuttaa tuloksiin, sillä maahanmuuttajilla poikkeavia löydöksiä todetaan hieman muuta väestöä useammin. Toisaalta seulontaan osallistuneiden osuus maahanmuuttajaväestössä on pienempi (9).

Tulosten alueellista vaihtelua selittävät todennäköisesti myös erot laboratoriodien diagnostiikassa ja toimintatavoissa. Saman erityisvastuualueen näytteet analysoidaan kuitenkin useammassa eri laboratoriossa, joten suoria päätelmiä laboratoriodien eroista ei voida tämän tutkimuksen perusteella tehdä. Saman



KUVA 2. Vähintään riskiryhmäseulontasuositukseen johtaneen tuloksen, kolposkopiaalähetteen ja vähintään histologisen lievän levyepiteelimuutoksen (LSIL) kumulatiiviset todennäköisyydet alueittain vuosina 2000–2016. Helsingin osalta tarkasteltiin 25–65-vuotiaita, muualla maassa 30–60-vuotiaita.

kunnan näytteet on voitu eri vuosina analysoida eri laboratorioissa. Vaikka lievien löydösten diagnostiikassa on eroja, aiemmin on todettu, että laboratorioiden väliset erot eivät välttämättä vaikuta merkittävästi seulonnassa löydettyjen syöpien määrään (10,11).

Kohdunkaulasyöpää on tavanomaisesti seulottu papakokeella. Vuodesta 2012 lähtien Tampereella ja myöhemmin useissa muissa kunnissa, erityisesti Pirkanmaan alueella, ensisijaisena seulontatestinä on käytetty HPV-testiä (12). HPV-testillä löydetään enemmän kohdunkaulasyövän esiasteita kuin papakokeella, mutta HPV-testin on todettu aiheuttavan myös enemmän yli diagnostiikkaa (13,14). HPV-

testaus voi aiheuttaa etenkin nuorten naisten turhaa riskiryhmäseulontaa, sillä heillä esiintyy paljon HPV-infektioita, joista suurin osa palautuu spontaanisti muutamassa vuodessa (15). HPV-positiivisuus on yleisempää kuin solumuutokset papakokeessa, joten jos siirrytään HPV-testaukseen ensisijaisena seulontatestinä, riskiryhmäseulontasuositusten määrä voi edelleen lisääntyä.

Tutkimustuloksemme mukailee aiemmin julkaistua, myös 1990-luvun kattanutta kokonaisarviota poikkeavien seulontatulosten elämänaikaisesta todennäköisyydestä, joka oli Suomessa keskimäärin 34 % (16). Tarkastelimme myös tulosten toistumista seulontakierros-

Ydinasiat

- ▶ Kohdunkaulasyövän seulonnassa havaittujen poikkeavien tulosten elämänaikainen todennäköisyys on suuri.
- ▶ Lieviä, riskiryhmäseulontaan johtavia tuloksia esiintyy paljon verrattuna histologisesti varmennettujen esiasteiden määrään.
- ▶ Poikkeavien seulontatulosten todennäköisyyksien alueellinen vaihtelu on suurta.
- ▶ Helsingin muuta maata suurempaa poikkeavien tulosten elämänaikaista todennäköisyyttä selittää pitkälti seulonnan alkaminen jo 25-vuotiaana.

ten yli ja havaitsimme, että poikkeavan tuloksen saaneiden naisten todennäköisyys saada myöhemminkin poikkeava tulos oli suurempi. Tutkimuksemme tuo esiin uutena asiana tulosten suuren alueellisen vaihtelun. Englantilais-tutkimuksessa 24–64-vuotiaiden poikkeavan seulontatuloksen elämänaikaiseksi todennäköisyydeksi arvioitiin 40 % (17).

Tutkimuksemme puutteena oli, että aineisto kattoi vain organisoidun seulonnan tulokset. Suomessa tehdään myös paljon etenkin 25–29-vuotiaiden naisten spontaania seulontaa organisoidun seulontaohjelman ulkopuolella (18). Lievien, usein itsestään paranevien solumuutosten osuus on suuri seulontaikää nuoremmilla naisilla, joten läheteitä jatko-tutkimuksiin ja histologisesti varmennettuja esiasteita esiintyy naisen elämän aikana todennäköisesti vielä enemmän kuin edellä on arvioitu. Tämä voi vaikuttaa poikkeavien tulosten elämänaikaisiin todennäköisyyksiin etenkin alueilla, joissa organisoitu seulonta aloitetaan yleensä 30-vuotiaana.

Toisaalta seulontaohjelman kohdeissä olevat naiset voivat käydä muussa papakokeessa ohjelman osallistumiskertojen välissä, ja näistäkin testeistä kertyy kolposkopialäheteitä ja esiastelöydöksiä (18). Tästä syystä seulontaohjelmassa raportoidut lähete- ja esiastemäärät ovat aliarvioita seulontaan osallistuneiden naisten

kaikista vastaavista löydöksistä. Etenkin Helsingissä spontaani testaustoiminta on osaltaan saattanut vaikuttaa muuta maata pienempään osallistumisosuuteen seulontaohjelmassa (**TAULUKKO 1**). Jos seulonnan ulkopuoliset tiedot olisivat mukana aineistossa, Helsingin ero muihin alueisiin voisi olla nyt havaittua suurempi.

Tutkimusmenetelmässämme oletettiin, että tulokset voitiin ekstrapoloida 17 vuoden tarkastelujaksosta kattamaan koko seulontaiän, joten mahdollisia kohortti- tai kalenteriaika-vaikutuksia ei huomioitu. Käyttämämme pitkittäisaineisto mahdollisti kuitenkin poikittaisasetelmaa luotettavamman arvioinnin poikkeavien seulontalöydösten elämänaikaisesta todennäköisyydestä.

Vaikka elämänaikainen todennäköisyys saada suositus riskiryhmäseulontaan oli suuri, suosituksen saaneista vain 76 % kutsuttiin uuteen seulontatutkimukseen 1–2 vuoden kuluttua. Riskiryhmäseulontaa ei siis ehkä tehtykään niin paljon kuin yleinen ohjeistus vaatisi. Osa tästä voi selittyä riskiryhmäseulontojen rekisteröinnin puutteilla. Joskus seulontatoimijat ovat saattaneet kehottaa naista hakeutumaan omatoimisesti uuteen testiin myöhemmin, lähettämättä varsinaista kutsua. Tällaisia tietoja ei saada joukkotarkastusrekisteriin. Erilaiset kutsukäytännöt kunnissa ja sairaanhoitopiireissä voivat selittää myös seulonnan osallistumisuksien alueellisia eroja.

Lopuksi

Lievästi poikkeavan löydöksen seulonnassa elämänsä aikana saaneiden naisten osuus oli huomattavan suuri suhteessa niihin, joilla todettiin jokin histologisesti varmennettu syövän esiaste. Alueellinen vaihtelu oli suurta, etenkin riskiryhmäseulontasuositukseen johtavien tulosten yleisyyden osalta. Kumulatiiviset todennäköisyydet olivat suurimmat Helsingissä, mutta erot muihin alueisiin selittyivät pitkälti 25-vuotiaiden seulonnalla. Ylidiagnostiikan ja seulonnan haittojen vähentämiseksi tulisi tarkkaan arvioida poikkeavien tulosten diagnostisia kriteerejä sekä sitä, miten etenkin nuorten naisten lieviä löydöksiä on järkevintä seurata. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Nieminen P, Kallio M, Hakama M. The effect of mass screening on incidence and mortality of squamous and adenocarcinoma of cervix uteri. *Obstet Gynecol* 1995;85:1017–21.
2. Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosyntyntien solumuutokset. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Kolposkopia-yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2016 [päivitetty 23.11.2016]. www.kay-pahoito.fi.
3. Anttila A, Pukkala E, Söderman B, ym. Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963–1995: recent increase in cervical cancer incidence. *Int J Cancer* 1999;83:59–65.
4. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, ym. Cancer incidence, mortality, prevalence and survival in the Nordic countries. The NORDCAN database (version 8.1, 28.06.2018). Association of the Nordic Cancer Registries 2018. <http://www.ancr.nu>.
5. Rogstad KE. The psychological impact of abnormal cytology and colposcopy. *BJOG* 2002;109:364–8.
6. O'Connor M, Gallagher P, Waller J, ym. Adverse psychological outcomes following colposcopy and related procedures: a systematic review. *BJOG* 2016;123:24–38.
7. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing 2018. www.R-project.org/.
8. Sharp L, Donnelly D, Hegarty A, ym. Risk of several cancers is higher in urban areas after adjusting for socioeconomic status. Results from a two-country population-based study of 18 common cancers. *J Urban Health* 2014;91:510–25.
9. Anttila A, Pankakoski M, Heinävaara S, ym. Kohdunkaulasyövän seulontaohjelma. Vuosikatsaus 2018. Helsinki: Suomen Syöpärekisteri 2018. <https://syoparekisteri.fi/seulonta/kohdunkaulansyovanseulonta>.
10. Lönnberg S, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, ym. Large performance variation does not affect outcome in the Finnish cervical cancer screening programme. *Cytopathology* 2012;23:172–80.
11. Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P, Hakama M, ym. Significant variation in performance does not reflect the effectiveness of the cervical cancer screening programme in Finland. *Eur J Cancer* 2007;43:169–74.
12. Seulontatilat: kohdunkaulan syövän seulonta. Helsinki: Suomen Syöpärekisteri 2018 [päivitetty 21.6.2018]. <http://stats.cancerregistry.fi/joukkostatistot/kohtu.html>.
13. Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S, ym. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. *BMJ* 2012;345. DOI: 10.1136/bmj.e7789.
14. Malila N, Leinonen M, Kotaniemi-Talonen L, ym. The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test: a randomised health services study on cervical cancer screening in Finland. *Int J Cancer* 2013;132:2141–7.
15. Moscicki A, Shiboski S, Hills NK, ym. Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women. *Lancet* 2004;364:1678–83.
16. Pankakoski M, Heinävaara S, Sarkeala T, ym. High lifetime probability of screen-detected cervical abnormalities. *J Med Screen* 2017;24:201–7.
17. Raffle AE, Alden B, Quinn M, ym. Outcomes of screening to prevent cancer: analysis of cumulative incidence of cervical abnormality and modelling of cases and deaths prevented. *BMJ* 2003;326:901–4.
18. Salo H, Nieminen P, Kilpi T, ym. Divergent coverage, frequency and costs of organised and opportunistic Pap testing in Finland. *Int J Cancer* 2014;135:204–13.

ROSA-MARI TURUNEN, LK

Helsingin yliopisto, Suomen Syöpärekisteri

TYTTI SARKEALA, FT, seulontajohtaja

SIRPA HEINÄVAARA, VTT, dosentti, vanhempi tutkija

AHTI ANTILA, FT, dosentti, tutkimusjohtaja

MAIJU PANKAKOSKI, VTM, tutkija

Suomen Syöpärekisteri

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

SUMMARY

Lifetime probability of abnormal findings in cervical cancer screening

BACKGROUND. This study examined the cumulative probability of an abnormal finding in the screening program and its regional variation in Finland.

METHODS. We studied a cohort of women attending screening in 2000 to 2016. Helsinki was reported separately due to the wider target age range throughout the study period.

RESULTS. The cumulative probability of any abnormal result was 34% and varied between 20% and 53%, depending on the area. The probability for a referral to colposcopy was 6.5 to 11% and for histological LSIL or worse outcome 2.7 to 5%.

CONCLUSIONS. The probability of any abnormality was very high and varied between the areas. The large proportion of abnormalities among 25-year-old women largely explained the highest cumulative probability in Helsinki.

TAFINLAR+MEKINIST

BRAF V600 -mutaatioposiitiivisen melanooman hoitoon aikuispotilaille, joiden tauti on metastasoitunut tai jos kasvain ei ole kirurgisesti poistettavissa.¹

TAFINLAR: Rajoitetusti erityiskorvattava, 167 (100 %)

MEKINIST: Rajoitetusti peruskorvattava, 362 (40 %)

Mekinist 0,5 mg ja 2 mg kalvopäällysteiset tabletit, trametinibi. Tafinlar 50 mg ja 75 mg kovat kapselit, dabrafenibi. Mekinist ja Tafinlar yhdistelmähoitoon käyttöaiheet: *Melanooma*: BRAF V600 mutaatioposiitiivisen melanooman hoitoon aikuispotilaille, joiden tauti on metastasoitunut tai jos kasvain ei ole kirurgisesti poistettavissa. *Melanooman liittännäishoito*: Kirurgisesti kokonaan poistetun asteen III BRAF V600 mutaatioposiitiivisen melanooman liittännäishoitoon aikuispotilaille. *Ei-pienisoluisen keuhkosyöpä*: Edenneen BRAF V600 mutaatioposiitiivisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon aikuispotilaille. **Annotus**: Hoidon aloitus ja toteutus pitää tapahtua syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa. Kasvaimen BRAF V600 mutaatio on vahvistettava ennen hoidon aloittamista. Yhdistelmähoitossa suositeltu trametinibiannos on 2 mg kerran vuorokaudessa ja suositeltu dabrafenibiannos on 150 mg kahdesti vuorokaudessa. **Vasta-aiheet**: Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai apuaineille. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset**: Yhdistelmäkäytön aikana on esiintynyt kuumetta, johon saattaa liittyä vaikeaa vapinaa, nestehukkaa ja hypotensiota ja joka voi johtaa joissakin tapauksissa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan; dabrafenibihoito on keskeytettävä, jos potilaalla on kuumetta $\geq 38,5$ °C ja potilaan infektiioireet ja -löydökset on arvioitava. Uudet maligniteetit, verenvuototapahtumat (mukaan lukien merkittävät verenvuototapahtumat ja kuolemaan johtaneet verenvuodot), vasemman kammion ejektiofraktion pieneminen/vasemman kammion toimintahäiriö, verenpaineen nousu, interstitiaalinen keuhkosairaus tai pneumoniitti, näköhäiriöt, ihottuma, rabdomyolyyssi, munuaisten vajaatoiminta, haimatulehdus, maksaan kohdistuvat haittatapahtumat, maksan vajaatoiminta, keuhkoembolia/syvä laskimotukos, kolliitti, ruoansulatuskanavan perforaatio ovat mahdollisia. Vaikutusmekanisminsa perusteella dabrafenibi saattaa suurentaa muiden kuin ihosyövän riskiä, kun potilaalla on RAS-mutaatio. **Yhteisvaikutukset**: Trametinibi on P-gp:n substraatti *in vitro*, joten varovaisuutta on noudatettava yhteiskäytössä voimakkaiden P-gp:n estäjien kanssa. CYP2C8:n tai CYP3A4:n voimakkaat estäjät todennäköisesti suurentavat dabrafenibiipitoisuuksia ja voimakkaat induktorit pienentävät dabrafenibiipitoisuutta. Voimakkaiden induktoreiden käyttöä on vältettävä, mikäli mahdollista, sillä ne voivat heikentää dabrafenibin tehoa. Varovaisuutta noudatettava, jos voimakkaita estäjiä annetaan dabrafenibihoitoon aikana. Dabrafenibi on metaboloivien entsyymien induktori ja se lisää mm. CYP3A4:n, CYP2C-entsyymien ja CYP2B6:n, ja mahdollisesti myös kuljetusproteiinien synteesiä, mikä saattaa heikentää muiden yleisesti käytettyjen lääkeaineiden tehoa. Lääkitysarvio tehtävä dabrafenibihoitoa aloitettaessa. Varovaisuutta noudatettava ja ylimääräisiä INR-määryksiä suositellaan, kun dabrafenibia käytetään samanaikaisesti varfariinin kanssa ja kun dabrafenibihoito lopetetaan. Dabrafenibin anto samanaikaisesti digoksiiniin kanssa saattaa vähentää altistumista digoksiinille. Varovaisuutta noudatettava ja digoksiiniin lisäseurantaa suositellaan, kun digoksiiniä käytetään samanaikaisesti dabrafenibin kanssa ja kun dabrafenibihoito lopetetaan. Trametinibi yhdessä dabrafenibin kanssa otettava vähintään 1 h ennen ateriaa tai 2 h aterian jälkeen. **Hedelmällisyys, raskaus ja imetykset**: Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 4 viikkoa dabrafenibihoitoon päättymisen jälkeen ja 4 kk viimeisen trametinibiannoksen jälkeen. Dabrafenibi saattaa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa, joten vaihtoehtoja ehkäisy menetelmää on käytettävä. Trametinibia ei pidä antaa raskaana oleville naisille. Dabrafenibia ei pidä antaa raskaana oleville naisille, paitsi jos hoidon odotettu hyöty äidille on suurempi kuin mahdollinen sikiölle aiheutuva vaara. Trametinibia ja dabrafenibia ei pidä antaa imettävälle naisille. Trametinibia yhdessä dabrafenibin kanssa käytettävälle miespotilaille on kerrottava mahdollisesta spermatoogeenin heikentymisestä, joka voi olla korjautumaton. **Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**: Trametinibilla ja dabrafenibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. **Haittavaikutukset**: *Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmähoito*: *Hyvin yleiset*: Nenänielutulehdus, ruokahalun heikentyminen, päänsärky, huimaus, hypertensio, verenvuoto, yskä, vatsakipu, ummetus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, ihon kuivuus, kutina, ihottuma, punoitus, nivelkipu, lihaskipu, raajakipu, lihasspasmit, väsymys, vilunväristykset, voimattomuus, perifeerinen edeema, kuume, influenssan kaltainen sairaus, kohonnut ALAT-arvo, kohonnut ASAT-arvo. *Yleiset*: Virtsatieinfektio, selluliitti, karvatupen tulehdus, kynnenvaurioituneisuus, märkärakkulainen ihottuma, ihon okasolusyöpä, papilloomia, seborrooinen keratoosi, neutropenia, anemia, trombosytopenia, leukopenia, nestehukka, hyponatremia, hypofosfatemia, hyperglykemia, näön hämärtyminen, näön heikkeneminen, uveiitti, ejektiofraktion pieneminen, hypotensio, lymfedeema, hengenahdistus, pneumoniitti, suun kuivuus, suutulehdus, aknetyypinen ihottuma, aktiivinen keratoosi, yöhikoilu, hyperkeratoosi, hiustenlähtö, kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia, ihomuutokset, voimakas hikoilu, pannikuliitti, ihon fissuurat, valoherkkyysreaktio, limakalvotulehdus, kasvojen turvotus, kohonnut AFOS-arvo, kohonnut GGT-arvo, kohonnut veren kreatiiniinikinaasiarvo. **Pakkaukset ja hinnat 01.04.2019 (voh+alv)**: Mekinist 0,5 mg 30 tabl. 1 204,60 €, Mekinist 2 mg 30 tabl. 4 697,46 €, Tafinlar 50 mg 28 kaps. 1 287,78 €, 50 mg 120 kaps. 4953,28 €, 75 mg 28 kaps. 1 911,57 €, 75 mg 120 kaps. 7 409,77 € Katso aina ajantasaiset tiedot [www.terveystyppi.fi](http://www terveystyppi.fi). **Korvattavuus**: Reseptilääkkeitä. Tafinlar: Rajoitetusti erityiskorvattava korvausnumerolla 167 (100 %) Mekinist: Rajoitetusti peruskorvattava korvausnumerolla 362 (40 %). **Huom!** Tutustu valmisteyhteenvetoon ennen lääkkeen määräämistä. **Lisätietoja**: Novartis Finland Oy, Metsänheidonkuja 10, 02130 Espoo, www.novartis.fi. **Novartis Lääkeinformaatiopalvelu**, puh. 010 6133 210, sähköposti: novartis.laakeinformaatio@novartis.com. Viite: 1. Tafinlar ja Mekinist valmisteyhteenveto. F11905675440.

Pia Vihinen

Melanooma

Keskeistä

- Mikä hyvänsä epäilyttävä luomi voidaan poistaa perusterveydenhuollossa.
- Melanoomaa on epäiltävä, jos ihon luomi alkaa kasvaa, muuttaa väriään, sen ympärille tulee satelliitteja tai se vuotaa verta tai visvaa. Melanooma voi muodostua myös aiemmin terveelle iholle tai limakalvolle.
- Melanoomaksi epäilty muutos on poistettava tarkempaa histopatologista diagnoosia varten mahdollisimman nopeasti. Jos muutosta ei voi kokonaan poistaa, voi siitä ottaa koepalan. Koepala ei huononna ennustetta.

Epidemiologia ja riskitekijät

- Uusien melanoomien määrä on lisääntynyt.
- Auringon ultraviolettisäteily on melanooman riskitekijöistä tärkein.
- Melanoomaa ei voi sulkea pois kliinisillä perusteilla, ja se voi kehittyä myös aiemmin terveeltä näyttäneelle iholle. Melanooman toteamiseen suunnitelluilla kliinisillä tarkistuslistoilla voidaan päästä verraten hyvään tarkkuuteen, mutta niiden herkkyys jää puutteelliseksi.

Ehkäisy

- Ehkäisevillä toimenpiteillä pyritään UV-säteilyn vaikutuksen vähentämiseen.
- Stabiilin pigmenttiluomen muuttuminen melanoomaksi on niin harvinaista, ettei luomien pro-

fylaktisesta poistosta ole hyötyä runsasluomisille potilaille.

Toiminta melanooma-epäilyssä

- Melanoomaepäilyn tulee syntyä, jos luomi on
 - selvästi kasvanut tai muuttanut väriään
 - poikkeuksellisen kookas
 - saanut ympärilleen satelliitteja
 - syntynyt aiemmin poistetun melanooman kohdalle.
- Potilaalta poistetaan viivytyksettä epäilyttävä luomi tai otetaan koepala ihomuutoksesta perusterveydenhuollossa.
- Ihomuutosten leveillä poistomarginaaleilla ei ole osoitettu olevan vaikutusta eloonjäämisennusteeseen eikä niillä todennäköisesti ole vaikutusta myöskään paikalliseen uusiutumiseen.
- Dysplastinen melanosyyttiluomi hoidetaan normaalilla poistolla (1–5 mm:n marginaali riittää). Muuta hoitoa, tutkimuksia tai seurantaa ei tarvita, jos luomi on kokonaan poistettu eli se ei kasva marginaaliin.
 - Jos potilaalla on dysplastinen luomisyndrooma, johon liittyy useita poikkeavia luomia, seurantakäynnit järjestetään mahdollisuuksien mukaan ihotautilääkärillä.

PRIMAARIVAIHEEN TUTKIMUKSET

- Jos patologi vastaa kyseessä olevan melanooma, potilas ohjataan kirurgiseen jatkohoitoon ja varmistetaan, että hoito toteutuu ilman viivytystä.



- Suurelle osalle primaarimelanoomapotilaista tehdään arpialueen resektio sekä vartijasolmuketutkimus. Muita rutiinimaisia kuvantamis- tai laboratoriotutkimuksia ei tehdä leikkausvaiheessa eikä myöhemmin seurannan aikana. Poikkeuksena korkean uusiutumiskismin potilaat, joita voidaan seurata yksilöllisesti erikoissairaanhoidossa.

MELANOOMAN KIRURGINEN HOITO

- Tehdään laajempi ihon ja ihonalaiskudoksen poisto kasvaimen ympäriltä. Poiston laajuus riippuu kasvaimen sijainnista, melanooman paksuudesta (Breslowin luokitus) ja melanooman infiltraation syvyydestä (Clarkin luokitus).
- Hyvin pinnalliset melanoomat (Breslow ≤ 2 mm) poistetaan 2 cm:n terveen kudoksen marginaalilla. Syvemmissä melanoomissa poistetun melanooma-alueen arpi tai biopsoitu

melanooma poistetaan 2 cm:n marginaalein ja ihonalainen rasva faskiataasolle saakka.

- Poisto tehdään ihopoimujen suuntaisesti, paitsi raajoissa raa-
jan akseliin (ja imuteiden) suun-
taisesti, jolloin suora sulku on
usein mahdollinen.
- Suurelle osalle potilaista tehdään
vartijasolmuketutkimus tarkan
levinneyssyden selvittämiseksi.

LÄÄKEHOITO

- Melanooman lääkehoito voidaan
jakaa
 - liitännäishoitoon (adjuvantti-
hoitoon), jolla pyritään vähen-
tämään suuren riskin melanoo-
man uusiutumista, ja
 - levinneen taudin lääkehoitoon.
- Onkologisten hoitojen tehoa
ennustavat tekijät ovat melanoo-
massa huonosti tunnettuja.
- Vakiintunutta liitännäishoitokäy-
töntä ei ole.
- Solunsalpaajista ei ole osoitettu
olevan hyötyä liitännäishoidoissa.
- Liitännäishoidossa voidaan käyt-
tää immunologisia lääkkeitä.

Levinnyt melanooma

ALUEELLISESTI LEVINNYT MELANOOMA

- Vartijasolmukkeiden tila on iho-
melanooman vahvin yksittäinen
ennustetekijä keskisyvissä ja
paksuissa melanoomissa.
- Vartijasolmuketutkimus tehdään
yleensä potilaille, joilla on todet-
tu $\geq 0,8$ mm:n paksuinen mela-
nooma, jossa on muita aktiivi-
suutta osoittavia piirteitä, kuten
haavautuminen (ulseraatio).

Artikkelin täydellinen versio
on luettavissa Lääkärin tieto-
kannoista Terveysportista

www.terveysportti.fi

Pia Vihinen

© 2019 Kustannus Oy Duodecim

- Jos vartijasolmuketutkimukses-
sa löydetään metastasointia,
voidaan primaarileikkauksen
yhteydessä tai jälkikäteen teh-
dä kyseisen imusolmukealueen
evakuaatio tai ohjelmoida potilas
pelkästään seurantaan. Imusol-
mukealueen evakuaation indi-
kaatioihin on Suomen melanoo-
maryhmä ry:n tekemä ohje.
- Kaikki potilaat, joilla on metas-
tasointi vartijasolmukkeessa ja/
tai muissa paikallisissa imusol-
mukkeissa, ohjataan onkologin
hoitoon. Näille potilaille tehdään
harkinnan mukaan kuvantamis-
tutkimuksia ja yksilöllinen hoito-
tai seurantaohjelma.
- Alueellista leviämistä ovat paikal-
lisresidiivit arvessa, satelliitit tai
”in-transit”-metastaasit ja alueel-
liset imusolmukemetastaasit,
ja niiden ensisijainen hoito on
kirurginen.
- Jos potilaalla on palpoituvia
imusolmukkeita ja kliinisesti
epäillään melanooman leviämistä
paikallisiin imusolmukkeisiin,
ennen resektiota ja mahdollista
vartijasolmuketutkimusta teh-
dään kaikukuvas ja ohutneula-
biopsia. Jos näissä tutkimuksissa
todetaan metastasointia, teh-
dään yleensä vartalon tietokone-
tomografia tai FDG-PET-TT ennen
imusolmukkeiden evakuaatiota.

METASTAATTINEN MELANOOMA

- Distaalista, etäpesäkkeistä mela-
noomaa sairastavan potilaan
hoito suunnitellaan yksilöllisesti.
 - Mikäli melanooma on levinnyt
vain paikallisiin imusolmukkei-
siin, ne pyritään poistamaan
kirurgisesti (ks. yllä).
 - Yksittäisiä etäpesäkkeitäkin
voidaan tapauskohtaisesti
hoitaa kirurgisesti.
 - Uusilla lääkkeillä (ipilimumabi,
nivolumabi, pembrolitsumabi,
vemurafenibi, dabrafenibi,
trametinibi) on saatu elinaikaa

parantavia tuloksia laajalle-
kin levinneen melanooman
hoidossa, vaikka hoito peri-
aatteessa on edelleen syövän
etenemistä jarruttava.

MELANOOMAPOTILAAN JÄLKISEURANTA

- Seurannassa keskitytään mah-
dollisten iho- tai imusolmuke-
alueiden uusiutumien ja uusien
ihokasvainten toteamiseen ja
kannustetaan potilasta omatoi-
miseen seurantaan.
- Melanoomapotilasta seurataan
6–12 kk:n välein, kunnes tau-
din toteamisesta on kulunut 5
vuotta. Levinnyttä melanoomaa
sairastavan potilaan seuranta
on yksilöllinen. Seurantapaikka
sovitaan paikallisesti. Toivottavaa
on, että potilaan näkisi aina sama
lääkäri.
- Jos potilaalla on runsaasti luomia
tai perinnöllinen dysplastinen
neevus -oireyhtymä, on mela-
nooman jälkiseuranta syytä
keskittää ihotautiyksikköön.
Tasokkaat valokuvat helpottavat
seurantaa.
- Jälkitarkastuksessa otetaan huo-
mioon potilaan yleistila ja oireet
sekä palpoidaan melanooman
poistoalue ja paikalliset imusol-
mukkeet. Kuvantamistutkimuksia
ei rutiinisti tarvita.
 - Melanoomasatelliitit esiintyvät
usein ihonalaisina kyhmyinä
ja kuuluvat ihon alla tummina
pisteinä. Melanooma saattaa
metastasoida ensimmäiseksi
paikallisiin imusolmukkeisiin,
joita seurataan tarkasti palpoi-
malla ja tarvittaessa kaikututki-
muksella.
 - Jos kliinisessä tutkimuksessa
epäillään melanooman leviä-
mistä, tutkitaan myös PVKT,
ALAT, keuhkokuva ja maksan
kaikututkimus tai kokovartalon
tietokonetomografia tai FDG-
PET-TT.



Mikä pienensi syöpäpotilaan kaliumarvot ja turvotti jalat?

Aiemmin terveellä 38-vuotiaalla miehellä oli puolisen vuotta aiemmin todettu haimasta lähtöisin oleva etäpesäkkeinen neuroendokriininen syöpä, jonka pahanlaatuisuusaste oli II. Ensilinjan hoitona annettu pitkävaikutteinen somatostatiinianalogi ja toisen linjan hoitona annettu kapesitabiinin ja temotsolomidin yhdistelmä eivät tuottaneet toivottua vastetta, joten kolmannen linjan hoitona oli aloitettu karboplatiinin ja etoposidin yhdistelmä. Pian sen aloittamisen jälkeen veren kaliumpitoisuus alkoi pienentyä huolimatta kaliumkloridiannoksen suurentamisesta: kun kaliumkloridi-

annos oli 5 g/vrk, veren kaliumpitoisuus oli vain 2,5 mmol/l.

Potilas ohjattiin päivystyksellisiin jatkotutkimuksiin asuinpaikkansa mukaiseen sairaalaan, jossa havaittiin myös alaraajaturvotus. Muutaman viikon kuluessa kaliumkloridiannosta suurennettiin yhdeksään grammaan vuorokaudessa ja aloitettiin spironolaktoni annoksella 50 mg kahdesti päivässä. Tällä hoidolla kaliumpitoisuus pysyi viitealueen alarajalla. Mitkä jatkotoimet johtivat diagnoosiin? Vastaus on sivulla 1049.

Prospective longitudinal ctDNA workflow reveals clinically actionable alterations in ovarian cancer

Jaana Oikonen^{1,*}, Kaiyang Zhang^{1,*}, Liina Salminen², Ingrid Schulman¹, Kari Lavikka¹, Noora Andersson¹, Erika Ojanperä¹, Sakari Hietanen², Seija Grénman², Rainer Lehtonen¹, Kaisa Huhtinen³, Olli Carpén^{1,4,6}, Johanna Hynninen², Anniina Färkkilä^{1,5,6,#}, Sampsa Hautaniemi^{1,#}

JCO Precis Oncol, julkaistu verkossa 3.5.2019

Veressä kiertävä kasvain-DNA mahdollistaa kiinteiden syöpäkasvaimien täsmähoidon

Veressä kiertävän kasvain-DNA:n avulla voidaan nopeasti todeta, saako syöpäpotilas hoitovasteen, ja löytää lääkeyhdistelmiä, joita voidaan hyödyntää pitkälle edenneiden kiinteiden syöpäkasvaimien hoidossa.

Kiertävällä kasvain-DNA:lla (circulating tumor DNA, ctDNA) tarkoitetaan syöpäsoluista lähtöisin olevaa verenkierrossa kiertävää solunulkoista DNA:ta. Tutkimuksessa mitattiin yli 500 syöpägeenin muutoksia 78 ctDNA-näytteestä, jotka oli kerätty kahdeltatoista huonosti erilaistunutta seroosia munasarjasyöpää sairastavalta potilaalta ennen hoitoa, sen aikana ja sen jälkeen. Seroosi munasarjasyöpä on yleisin ja aggressiivisin munasarjasyöpätyyppi, ja sitä sairastavien potilaiden viiden vuoden elossaolo-osuus on vain 43 %. Taudin ominaispiirteisiin kuuluvat valtava genomisten muutosten monimuotoisuus ja lääkehoitojen vastustuskyvyn nopea kehittyminen. Lisäksi diagnoosihetkellä kasvaimesta otettu kudospääte ei välttämättä ole pitkälle edenneen syövän hoitopäätöksien kannalta hyödyllinen. Siksi on tärkeää tunnistaa genomien muutoksia, kun kasvain muuntuu hoidon aikana.

Tutkimusryhmän kehittämät vapaasti saatavilla olevat laskennallinen menetelmä ja tietokanta mahdollistavat ctDNA:n käytön kliinisessä päätöksenteossa. CtDNA:sta löytyneitä mutaatioita ja kopiolukuja verrattiin aluksi samoilta potilailta syöpäleikkauksessa otettuihin kudospäätteisiin. Mutaatioiden yhteneväisyys oli 79 % ja kopiolukujen 73 %. Luvut osoittavat, että ctDNA:n avulla voidaan luotettavasti

havaita muutokset syöpäkasvaimen genomissa myös pitkälle edenneissä syövyissä.

Genomimuutosten perusteella yli puolelle tutkituista potilaista löytyi mahdollisesti toimivia täsmälääkkeitä. Merkittävin löydös oli uusiutunutta, platinaresistenttiä tautia sairastavalta potilaalta löytynyt *HER2*-monistuma. Tämän potilaan hoito räätälöitiin onnistuneesti tutkimuksessa saatujen tulosten perusteella lisäämällä siihen täsmälääke trastutsumabi. Lisäksi todettiin, että jo 2–3 peräkkäisen ctDNA-näytteen perusteella voidaan havaita, saako potilas vastetta solunsalpaajahoitoon – siis huomattavasti aiemmin kuin radiologisten tutkimusten tai tavanomaisten kasvainmerkkaineiden kuten CA 12-5:n avulla.

Tutkimus osoittaa, että sarjoittainen ctDNA-näytekeräys, sekvensointi ja laskennalliset menetelmät mahdollistavat kasvaimen genomien muutosten hyödyntämisen suomalaisten syöpäpotilaiden hoidossa. CtDNA:n avulla voidaan tulevaisuudessa löytää syöpäpotilaille toimivia täsmälääkkeitä ja samalla vähentää toimimattomien lääkkeiden käyttöä. ■

¹Systeemisen onkologian tutkimusohjelma, tutkimusohjelmayksikkö, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto;

²Naistenklinikka, Turun yliopisto, Tyks; ³Syöpä, infektio ja immuniteetti, biolääketieteen laitos, lääketieteellinen tiedekunta, Turun yliopisto; ⁴Patologia ja oikeuslääketiede, biolääketieteen laitos, lääketieteellinen tiedekunta, Turun yliopisto;

⁵Department of Radiation Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, USA; ⁶Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri

*Samanarvoinen osuus, #samanarvoinen osuus



Mikä pienensi syöpäpotilaan kaliumarvot ja turvotti jalat?

TAULUKKO. Potilaan veriarvojen tilanne ektooppisen ACTH-oireyhtymän diagnoosivaiheessa, suluissa normaaliarvot.

Tutkimus	Potilaan arvo	Viitearvo
Plasman kaliumpitoisuus	2,5 mmol/l	3,3–4,9 mmol/l
Seerumin kortisolipitoisuus	1 239 nmol/l	150–650 nmol/l
Vuorokausivirtsan vapaan kortisolin määrä	15 488 nmol	30–144 nmol
Plasman kortikotropiin (ACTH) pitoisuus	425 ng/l	< 46 ng/l
Veren HbA _{1c} -pitoisuus	53 mmol/mol	20–42 mmol/mol

Seerumin kortisoli- ja plasman kortikotropiini (ACTH) -pitoisuus olivat huomattavasti suurentuneet (**TAULUKKO**). Tämä sopi ektooppiseen ACTH-oireyhtymään, jonka aiheutti potilaan haimalähtöinen etäpesäkkeinen neuroendokriininen syöpä. Jatkotutkimuksissa havaittiin runsaiden alaraajaturvotusten lisäksi huonontunut glukoositasapaino, tavallista ruskeampi ihon väri, kohonnut verenpaine ja myöhemmin osteoporoosi. Paino oli lisääntynyt 6 kg. Lisämunuaiskuoren glukokortikoidisynteesin hillitsemiseksi aloitettiin metyraponi sekä spironolaktoni, ja kaliumkloridihoitoa jatkettiin.

Koska tilanne jatkui hankalana, metyraponiannosta suurennettiin. Sen rinnalle aloitettiin pitkävaikutteinen somatostatiinianalogi ja myöhemmin pasireotidi, joilla pyrittiin vaikuttamaan kasvaimen ACTH-tuotantoon. Näiden jälkeen aloitettiin verenpainelääkitys ja insuliinihoito. Koska riittävää vastetta ei saatu, edettiin neljän kuukauden kuluttua ektooppisen ACTH-oireyhtymän diagnoosista molempien lisämunuaisien poistoleikkaukseen. Ektooppisen ACTH-oireyhtymän hoidon rinnalla jatkuivat solunsalpaajahoidot, jotka leikkauksien yhteydessä tauotettiin. Leikkauksen jälkeen syöpää jarruttavaa lääkettä on jatkettu. Lisämunuaisien poiston vuoksi potilaalla on käytössään pysyvä glukokortikoidi- ja mineralo-

kortikoidilääkitys sekä edelleen verenpaine- ja diabeteslääkitys. Nykyvointi on hyvä.

Ektooppisessa ACTH-oireyhtymässä kasvainkudos erittää ACTH:ta, mikä johtaa hyperkortisolismiin ja sen aiheuttamiin oireisiin. Tila on pahimmillaan hengenvaarallinen, sillä se voi johtaa esimerkiksi hallitsemattomaan hypokalemiaan, altistaa potilaan rytmihäiriöille ja aiheuttaa suurten verengluukoosipitoisuuksien yhteydessä muun muassa vaikeiden infektioiden riskiä. Se voi kehittyä syöpää sairastavalle potilaalle jo diagnoosivaiheessa tai myöhemmin syövän edetessä. Tyypillisimmin kyseessä on pienisoluinen keuhkosityöpä tai eri elimistä lähtöisin oleva neuroendokriininen syöpä. Diagnoosiin vaatii tarkkaa kliinistä silmää ja oireyhtymän mahdollisuuden mielessä pitämistä. Hoidolla voi olla kiire, ja se vaatii eri erikoisalojen monialaista yhteistyötä. Lääkehoitoon reagoimaton vaikea ektooppinen ACTH-oireyhtymä on molempien lisämunuaisien poiston aihe.

Koska paraneoplastinen ektooppinen ACTH-oireyhtymä kehittyy usein nopeasti, ovat hypokalemia, verenpaineen nousu ja turvotukset yleisimmät hyperkortisolismiin löydökset. Kohonnutta verenpainetta sairastavan hypokalemia tutkimuksiin kuuluu ensisijaisesti reniini- ja aldosteronipitoisuuksien tutkiminen. Potilaamme tapauksessa edettiin vahvan kliini-

VINKISTÄ VIHÄÄ: Ratkaisu

sen epäilyn perusteella suoraan hyperkortisolimitutkimuksiin. Vaikean hyperkortisolismin merkinä plasman kortisolipitoisuus oli selvästi suurentunut. Tavanomaisina seulontakokeina käytetään 1 mg:n deksametasonikoetta, vuorokausivirtsan kortisolipitoisuuden mittausta tai klo 23 mitattua syljen kortisolipitoisuutta.

MAIJA TARKKANEN, LT, dosentti, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri
HYKS Syöpäkeskus ja Helsingin yliopisto
Toimitussihteeri, Aikakauskirja Duodecim

Osastolla olevalta potilaalta voidaan mitata kortisolipitoisuus keskiyöllä. Jos hyperkortisolismi todetaan, liittyy pieni ACTH-pitoisuus lisämunuaisperäiseen ja suuri aivolisäkeperäiseen tai ektooppiseen ACTH:n erityksen kautta syntyneeseen ongelmaan. ■

NIINA MATIKAINEN, LT, dosentti, endokrinologian erikoislääkäri
Endokrinologia, Meilahden sairaala ja Helsingin yliopisto



**Vielä ehdit osallistua
Vinkistä vihiä -kilpailuun
31.5. mennessä!**

Vinkistä vihiä on Aikakauskirja Duodecimin luetuimpia osastoja. Lukija pyrkii potilastapauksen kuvauksen ja annettujen vihjeiden perusteella päättämään, mitä ongelman ratkaisemiseksi tulisi seuraavaksi tehdä.

Käsikirjoitus tulee lähettää Aikakauskirjan toimitukseen Lauri Saarelalle (lauri.saarela@duodecim.fi) sähköpostitse. Viestikenttään tulee kirjoittaa VINKKIKILPAILU.

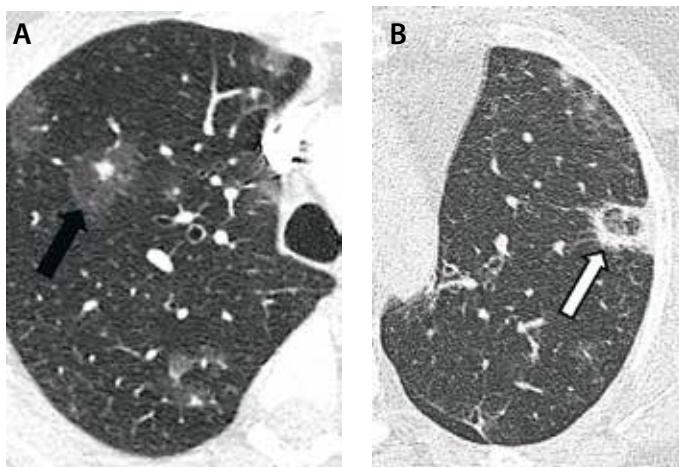
 AIKAKAUSKIRJA
DUODECIM





Haloilmiö ja käännteinen haloilmiö

Keuhkoradiologisia termejä suomeksi



Haloilmiöt tunnetaan ensisijaisesti taivaalla näkyvinä usein rengasmaisina valoilmiöinä, jotka syntyvät varsinkin auringon tai kuun valon taittuessa tai heijastuessa ilmassa leijaleivistä jääkiteistä. Myös keuhkokuvan löydös voi olla samankaltainen pyörövarjoa tai massaa ympäröivä sädekehämäinen mattalasi-reunus, sädekehäkuvio eli haloilmiö (halo sign) (**KUVA A**, musta nuoli).

Käännteiseksi haloilmiöksi eli atolli-ilmiöksi (reversed halo sign, atoll sign) puolestaan kutsutaan paikallista pyöreähköä mattalasi-varjostumaa, jota ympäröi enemmän tai vähemmän täydellinen tiivistymärengas (**KUVA B**, valkoinen nuoli).

Suomen Thoraxradiologiyhdistyksen hallituksen työryhmä on suomentanut tai muuten selventänyt joukon keuhkoradiologisia termejä, kuten silmukuvioituksen, epäsäännöllisen katukivetyksen näköisen crazy paving -kuvioituksen eli verkkomaisen mattalasi-tiivistymän, hunajakennon ja ilmasirpin. Nämä sekä useat muut löytyvät artikkelin [INTERNETOHEISAINESTOSTA](#). ■

AIRI JARTTI, LT, radiologian dosentti
OYS, kuvantaminen, keskusröntgen

HANNU-PEKKA KETTUNEN, radiologian erikoislääkäri
KYS, kuvantamiskeskus, radiologia

TIMO KYRÖNEN, radiologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
TYKS, kuvantamisen toimialue, radiologia

TUULA VIERIKKO, LT, radiologian erikoislääkäri, apulaisylilääkäri
TAYS, kuvantamiskeskus, radiologia

KIRSI VOLMONEN, thoraxradiologian erikoislääkäri
HUS, kuvantaminen, radiologia



Ylävatsavaivat ja refluksoireet

Keskeinen sanoma

- Ylävatsa- ja refluksoireet ovat väestötasolla yleisiä.
- Refluksitauti diagnosoidaan ja hoito aloitetaan oireiden perusteella, ellei potilaalla ole hälyttäviä oireita.
- Aikuisilla dyspepsiaoireisilla ylävatsaoireiden diagnostiikassa gastroskopian tarkoituksena ovat orgaanisten syiden, kuten ulkustaudin ja mahasyövän, sulkeminen pois ja refluksipotilailla refluksitaudin luokitus (erosiivinen vs. ei-erosiivinen) ja mahdollisten komplikaatioiden toteaminen.
- Mahasyöpä on vähentynyt Suomessa jyrkästi viimeisen 30 vuoden aikana.
- Toiminnallisen dyspepsian ja lievän refluksitaudin hoito on oireenmukaista. Ensisijaisena lääkehoitona käytetään protonipumpun estäjiä (PPI). Pitkäkestoinen lääkehoito ei yleensä ole aiheellinen.
- Refluksitauti hoidetaan haponestolääkkeillä, joista protonipumpun estäjät ovat tehokkaimpia. Jos asianmukaisesti toteutetulla lääkehoidolla ei saada vastetta, on tehtävä gastroskopia ja tarvittaessa erotusdiagnostiset ruokatorven funktiotutkimukset. Pieni osa refluksitautia sairastavista tarvitsee leikkaushoidon.
- Kaikille refluksitautia sairastaville tulee antaa hoito-ohjeet myös lääkkeitömistä hoidoista.
- Helikobakteeri-infektion hoito auttaa vain osaa ylävatsaoireisista potilaista. Infektion toteamisen jälkeen hoitoa suositellaan mahaavaan ja mahasyövän riskin pienentämiseksi.

Määritelmä ja oireet

- **Dyspepsiassa** potilaalla esiintyy vähintään yksi seuraavista (toistuvista tai pitkäaikaisista) oireista:
 - haittaava ruokailun jälkeinen täyteläisyyden tunne
 - varhainen kylläisyys
 - ylävatsakipu

- Dyspepsia voi olla orgaanista tai toiminnallista.
- **Refluksitaudissa (GERD)** mahalaukusta ruokatorveen nouseva mahansisältö aiheuttaa elämänlaatua heikentäviä oireita, joita ovat närästys ja käänteisvirtaus (regurgitaatio). Refluksitauti voi olla erosiivista (gastroskopiassa todetaan distalisessa ruokatorvessa limakalvorikkoumia) tai ei-erosiivista.

Esiintyvyys

- Länsimaissa aikuisilla dyspepsian esiintyvyys on noin 14–26 % ja refluksitautiin liittyvien oireiden esiintyvyys 9–26 %.
- Lapsilla toistuvien vatsakipujen ja dyspepsian esiintyvyys on 5–25 %.

Etiologia

- Ylävatsavaivojen taustalla on useimmiten toiminnallinen dyspepsia (noin puolet), refluksitauti (noin kolmasosa) tai ulkustauti (noin 15 %) ^C.
- Toiminnallisen dyspepsian etiologia on todennäköisesti monitekijäinen.
- Orgaanisen dyspepsian syynä voivat olla esimerkiksi maha- tai pohjukaisuuolihaava, refluksitauti, maha-suolikanavan kasvaimet tai sappi- ja haimaperäiset syyt.
- Refluksitaudin tärkein patofysiologinen mekanismi on ohimenevä nielemiseen liittymätön ruokatorven alasulkijan relaksaatio.

Ylävatsavaivojen diagnostiikka

- Diagnoosi perustuu anamneesiin ja statukseen.
- Laboratoriotutkimukset tehdään kohdenetusti. Tärkein perustutkimus aikuisilla on usein B-PVK.
- Lapsilla suositellaan tutkittavaksi lisäksi ALAT ja krea sekä keliakian ja laktoosi-intoleranssin sulkemista pois.

- Helikobakteeri: Suositeltavia kajoamattomia testejä sekä primaaridiagnostiikassa että hoitotuloksen selvittämisessä ovat ulosteen anti-geenimääritys^A.
- Gastroskopia tehdään, jos potilaalla on hälyttäviä oireita:
 - dyspepsiaoireiden ilmaantuminen ensimmäisen kerran yli 55-vuotiaana
 - nielemisvaikeus tai kipu
 - anemia tai verenvuoto, kuten verioksennus tai veriuloste
 - palpoituva resistenssi ylävatsalla tai kaulan imusolmuke-suurentuma
 - toistuva oksentelu tai pahoinvointi
 - selkään säteilevä tai yhtäjaksoisesti jatkuva vatsakipu
 - tahaton laihtuminen.
- Ilman hälyttäviä oireita gastroskopia on aiheellinen vasta silloin, jos dyspepsiaoireet jatkuvat helikobakteerin hädöstä tai oireenmukaisesta hoidosta huolimatta tai jos potilaalla on syövän tai ulkustaudin riskitekijöitä.
- Mahasyöpäriski on alle 55-vuotiailla harvinaisen erityisesti silloin, jos hälyttäviä oireita ei ole^C.

Hoito

Toiminnallinen dyspepsia

- Hoidon kulmakivenä on vakuuttaa potilas oireen vaarattomuudesta.
- Lääkehoidoista suositellaan ensisijaisesti PPI-lääkkeitä, jotka lievittävät toiminnallisen dyspepsian oireita^A, mutta niiden teho on vähäinen.
- Tutkimusnäyttö ruokavaliosta dyspepsian hoidossa on ristiriitaista, joten ruokavaliosuosituksia ei voida antaa.

Refluksitauti

- Lääkkeettömät hoidot (esimerkiksi laihtutus ja tupakoinnin lopettaminen) ovat tärkeitä.
- PPI-lääkkeet ovat refluksitaudin tärkein lääkehoito.

- Pieni osa potilaista tarvitsee leikkaushoidon.

Lasten hoidon erityispiirteitä

- Dyspepsiassa ensisijaiseksi hoidoksi suositellaan lääkkeettömiä keinoja, koska lääkeshoidon tehosta lapsipotilailla ei ole näyttöä.
- Endoskooppisesti todetun refluksitaudin hoidossa PPI-estäjät ovat tehokkaita vauvasta murrosikään.
- Vatsakipuiselta lapsipotilaalta ei tule tutkia helikobakteeria, paitsi jos lapsella on todettu ulkus tai hänen lähisukulaisellaan on todettu mahasyöpä.
- Helikobakteeri-infektion lääkehoidon keskeksi suositellaan 14 vuorokautta.

Seuranta ja hoidon porrastus

- Ylävatsavaivat ja refluksioireet tutkitaan ja hoidetaan ensisijaisesti perusterveydenhuollossa.
- Lasten dyspepsia tutkitaan ja hoidetaan ensisijaisesti perusterveydenhuollossa. Jos tarvitaan gastroskopia, se tehdään erikoissairaanhoidossa. ■

Koko suositus luettavissa: www.kaypahoito.fi

MARKKU HEIKKINEN (pj.), MIKKO KIVINIEMI, ARTO KOKKOLA, JORMA KOMULAINEN, JARI KOSKENPATO, LAURA MERRAS-SALMIO, ILONA MIKKOLA ja MARKKU VOUTILAINEN

Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Gastroenterologiayhdistyksen asettama työryhmä

Update on Current Care Guideline: Recurrent upper gastrointestinal symptoms

Dyspepsia and gastroesophageal reflux disease (GERD) are common among children and adults. The diagnosis is based on clinical evaluation. Gastroscopy is needed when the symptoms are alarming, occur the first time at the age of 55+ years, or the response for the treatment is incomplete. Helicobacter pylori infection, when diagnosed, should be treated to diminish the risk of gastric ulcer and cancer. Proton pump inhibitors are the first-line medication for dyspepsia and GERD. However, regular medication for dyspepsia is rarely needed. Lifestyle modification should be included in the treatment of GERD.

HELICOBACTER PYLORI -INFEKTION TURVALLINEN DIAGNOSTIIKKA

GastroPanel® - kattavin testi *helicobakteeri pylori* infektion osoittamiseksi

Nykyisin on mahdollista löytää mahasyövän kaksi keskeisintä riskitekijää – *Helicobacter pylori* (HP) -infektio ja siitä johtuva **atrofinen gastriitti** (AG) - käyttämällä neljän biomerkkianeen osoittamiseen perustuvaa veritestiä (GastroPanel®, Biohit Oyj, Helsinki), jossa mukana ovat pepsinogeeni I (PGI), pepsinogeeni II (PGII), gastriini-17 (G-17) ja HP-vasta-aineet (1). GastroPanel® on ainutlaatuinen diagnostinen testipaneeli i) dyspepsiapotilaiden primaaridiagnostiikkaan sekä ii) oireettomien henkilöiden seulontaan mahasyövän riskitilojen löytämiseksi, mutta samalla myös iii) **kattavin testi HP-infektion diagnostiikkaan** (2).

GastroPanel® testi perustuu mahalaukun fysiologiaan. Pepsinogeenien tasot ja niiden suhde laskevat, yhdessä kohonneen G-17b (perus) tason kanssa, mahan **runko-osan atrofisessa gastriitisissa** (AGC). G-17b taso reagoi myös herkästi mahahapon eritykseen, laskien kun haponeritys on kohonnut ja ollen korkea kun maha on hapoton (johtuen happopumpun estolääkityksestä (PPI) tai atrofisesta gastriitista). **Antrum-osan atrofisessa gastriitisissa** (AGA), G-17b perustaso on matala eikä nouse proteiinistimulaation (G-17s) jälkeen (1,3,4,5). Tutkittavan testin tulokset yhdessä esitetöiden kanssa tulkitaan **GastroSoft®** ohjelmalla, joka erottaa 8 eri merkkiaineprofiilia: näistä 4 edustaa puhtaasti toiminnallista häiriötä, 3 osoittaa limakalvon rakennemuutosta (atrofinen gastritti), ja yksi mittaa HP-tulehdusta ja sen hoidon onnistumista: a) aktiivinen HP-tulehdus, b) onnistunut häätöhoito, ja c) häätöhoidon epäonnistuminen (1,3,4,5).



GastroPanel® testin käyttöä on tutkittu maailmanlaajuisesti sekä kliinisissä että seulonta-asetelmissa. Julkaistua kirjallisuutta on analysoitu systemaattisesti kahdessa meta-analyysissä, joihin sisällytettiin kaikki julkaistu kirjallisuus kattaen lähes 9.000 tutkittavaa potilasta (6,7). Nämä meta-analyysit vahvistavat 16:n kansainvälisen asiantuntijan julkaiseman yhteislausuman, jossa suositellaan kaikkien GastroPanel® testin biomerkkianeiden käyttöä dyspepsiapotilaiden primaaridiagnostiikassa ja mahasyövän riskiryhmien seulonnassa (2). **GastroPanelin löytämä i) hoidon jälkeen oireellinen**

HP-infektio, ii) atrofinen gastriitti tai iii) oireita antava korkea haponeritys ovat gastroskopia- ja koepalatutkimuksen indikaatioita. GastroPanel voi säästää jopa 80% mahalaukun tähytystutkimuksista ja näin vapauttaa endoskopiakeskusten kolonoskopiaihin (1,12), jotka ovat aiheellisia aina, kun ulosteesta löytyy piilevää verta spesifisellä ja herkällä ColonView-FIT® testillä (14).

GastroPanel® - kustannustehokas menetelmä diagnostiikkaan ja seulontaan

Jotta voitaisiin arvioida saavutettavat kustannussäästöt kun vallitseva käytäntö (mahalaukun tähytys) korvataan järjestelmällisellä GastroPanel testauksella, suunniteltiin kaksi terveystaloudellista mallia, jotka molemmat on helposti muokattavissa paikallisiin terveydenhuoltojärjestelmiin eri maissa: 1) **GastroPanel seulontamalli** on yhdistetty kustannusvaikutus/budjettivaikutus -malli GastroPanel seulontaan, sekä 2) **Kuntamalli**, joka on budjettivaikutusmalli, jossa GastroPanel testiä käytetään primaaridiagnostiikassa korvaamaan merkittävän osan nykykäytännön mukaisista tähytyksistä (gastroskopia) (8).

Perinteisillä *helicobakteeritesteillä* on vakavia puutteita

Perinteisiä HP-tulehduksen toteamiseen käytettyjä testejä on tutkittu kattavasti, ja kirjallisuuden perusteella varmistuu käsitys, että tietyt kliiniset tilanteet aiheuttavat merkittävässä määrin virheitä kahden yleisimmin käytetyn HP-testin, 13C-ureahengitystestin (UBT) ja ulosteen antigeenitestin (SAT) antamiin tuloksiin (9,10). **Väärät negatiiviset tulokset** ovat yleisiä tilanteissa, joissa mahan limakalvon *helicobakteerimäärät* ovat vähäisiä, kuten

erittäin usein on tyypillistä seuraavissa tilanteissa: 1) PPI-lääkityksen käyttö; 2) antibiootin käyttö; 3) vuotava peptinen haavatauti; 4) atrofinen gastriitti; 5) mahasyöpä; 6) MALT lymfooma ja 7) mahalaukun typistysleikkaus (9,10). UBT antaa myös **vääriä positiivisia tuloksia** tapauksissa, joissa ureaasi-entsyymiä tuottavat bakteerikannat pesiytyvät hapottomaan mahaan atrofisen gastriitin tai pitkäaikaisen PPI-hoidon seurauksena (9,10). Kolmas oleellisen tärkeä UBT ja SAT testin rajoitus on, että kumpikaan **ei löydä atrofista gastriittia** (9,10), jolloin näillä testeillä jää löytämättä potilaat, joilla on kohonnut riski saada i) mahasyöpä, ii) ruokatorvisyöpä, iii) B12-vitamiinipuutos, tai iv) kalsiumin, raudan, magnesiumin ja tiettyjen lääkkeiden imeytymishäiriö (11,12,13).

Yhteenveto

Koska *Helicobacter pylori* (HP) on tärkein yksittäinen mahasyövän riskitekijä, HP-infektion diagnostiikkaan suositellaan GastroPanel® testiä, jolla i) ei ole perinteisten HP-testien (UBT ja SAT) vakavia potilasturvallisuutta vaarantavia puutteita, ja ii) joka tarjoaa merkittävää diagnostista lisäarvoa löytämällä myös mahasyövän toisen keskeisen riskitekijän – HP-infektion tai autoimmuunitaudin aiheuttaman atrofisen gastriitin, näin paljastaen korkean riskin potilaita (10).

Ylävatsavaivat ovat monesti myös paksusuoliperäisiä, ja sen vuoksi niistä kärsivien ensisijaisten tutkimusten joukkoon sekä mahasyövän ja suolistosyövän riskin seulontoihin suositellaan runsaasti diagnostisesti arvokasta tietoa antavia, potilasturvallisuutta lisääviä ja kustannustehokkaita suomalaisia innovaatioita GastroPanel® ja ColonView-FIT® testejä [1, 2, 8, 14].

Kirjallisuusviitteet

1. www.gastropanel.fi, www.biohit.fi/lisatietoja
2. Agreus L, Kuipers EJ, Kupcinskas L, Malfertheiner P, Di Mario F, Leja M, Mahachai V, Yaron N, van Oijen M, Perez Perez G, Rugge M, Ronkainen J, Salaspuro M, Sipponen P, Sugano K, Sung J. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol* 47,136-147, 2012.
3. Syrjänen K, Eronen K. Serological testing in management of dyspeptic patients and in screening of gastric cancer risks. *J. Gastrointest. Disord. Liver Funct.* 2[3],1-5, 2016.
4. Syrjänen K. Role of serological biomarker testing (GastroPanel®) in diagnosis of symptomatic dyspepsia and in screening of the risks of stomach cancer. *EC Gastroenterol Digest Syst* 1[6], 209-222, 2017.
5. Syrjänen K. Serological biomarker panel (GastroPanel®): A test for non-invasive diagnosis of dyspeptic symptoms and for comprehensive detection of *Helicobacter pylori* infection. *Biomark. J.* 3, 1-10, 2017.
6. Syrjänen K. A Panel of serum biomarkers (GastroPanel®) in non-invasive diagnosis of atrophic gastritis. Systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res.* 36, 5133-5144, 2016.
7. Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, Eusebi LH, Bazzoli F. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;1-11.
8. <https://www.gastropanel.com/decision-makers/screening-model>
9. Syrjänen K. False negative and false positive results in diagnosis of *Helicobacter pylori* infections can be avoided by a panel of serum biomarkers (GastroPanel). *M. J. Gast.* 1 (1), 007-014, 2017.
10. Syrjänen K. Caveats in diagnosis of *Helicobacter pylori* infection can be avoided by a panel of serum biomarkers (GastroPanel®). An invited Editorial. *J. Carcinog. Mutagen.* 7(6), e123. doi:10.4172/2157-2518.1000e123.
11. Aine R, Kahar E, Aitokari K, Salminen J, Eklund C, Paloheimo L, Peetsalu A, Syrjänen K. Atrophic gastritis (AG) and its clinical sequels among elderly people in Finland and Estonia. A comparative study using GastroPanel and B12-vitamin testing of the residents in assisted-housing facilities. *J. Aging Res. Clin. Pract.* 5, 194-202, 2016.
12. Sipponen P, Laxen F, Huotari K, Härkönen M. Prevalence of low vitamin B12 and high homocysteine in serum in an elderly male population: association with atrophic gastritis and *helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:1209-1216.
13. Vohlonen I, Pukkala E, Malila N, Härkönen M, Hakama M, Koistinen V, Sipponen P. Risk of gastric cancer in *helicobacter pylori* infection in a 15-year follow-up. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:1159-1164.
14. Vasilyev S, Smirnova E, Popov D, Semenov A, Eklund C, Hendolin P, Paloheimo L, Syrjänen K. A new-generation fecal immunochemical test (FIT) is superior to guaiac-based test in detecting colorectal neoplasia among colonoscopy referral patients. *Anticancer Res* 35(5):2873-2880, 2015.

Ylävatsavaivoista kärsivä tai terveystarkastusta haluava voi pyytää GastroPanel, ColonView-FIT sekä muita Biohit Oyj:n testejä yksityisiltä lääkäriasemilta sekä terveyskeskus- ja työterveyslääkäreiltä (www.biohit.fi/gastropanel-lahete). Testejä voi myös tilata ilman lääkärin lähetettä varaamalla ajan puhelimitse 09 773 861, arkisin klo 9-15.

Acetium® kapselit sitovat atrofisen gastriitin ja PPI-lääkityksen aiheuttamassa hapottomassa mahassa syntyvää karsinogeenista asetaldehydiä vaarattomaksi yhdisteeksi. Acetium® -imeskelytabletit auttavat luopumaan tupakoinnista ja lisäämään suun terveyttä (www.acetium.fi). Acetium® -tuotteita voi ostaa ilman reseptiä apteekeista, hyvin varustetuista päivittäistavaraupoista sekä netissä: www.biohitshop.fi.

Elämän loppuvaiheen ennakoiva hoitosuunnitelma jää usein tekemättä

Eero oli asunut pitkäaikaissairaalassa jo kuusi vuotta. Hänen yhdeksänkymmentävuotispäivänään osastolla järjestettiin konsertti ja kahvitarjoilu. Eero ei olisi halunnut poistua huoneestaan, mutta omahoitaja sai hänet lopulta suostuteltua istumaan pyörätuoliin ja tulemaan juhlaan. Siellä hän istui vihaisen näköisenä puhumatta sanaakaan.

Seuraavana aamuna minut kutsuttiin osastolle, koska Eero oli puhunut rumasti lähihoitajalle ja yrittänyt huitaistakin. Eero oli käyttäytynyt aggressiivisesti jo pitemmän aikaa ja ollut ajoittain ”itsetuhoinen”. Osaston väki toivoi, että rauhoittavaa lääkitystä lisättäisiin. Jos tämä ei auttaisi, vuoteeseen laitettaisiin laidat ja hänet sidottaisiin tarvittaessa lepositein.

Kysyin Eerolta hänen voinnistaan. Aluksi hän ei halunnut puhua, ulos tuli vain kirosanaja. Istuin itsepintaisesti vuoteen vieressä. Kysyin ruoasta, joka oli hänen mielestään huonoa. Eilinen konserttikin oli ollut turha. Kun kysyin miksi, Eero sanoi, että hän ei olisi halunnut täyttää yhdeksääkymmentä vuotta. ”Joutaisin jo kuolemaan, olisin joutanut jo ajat sitten.” Kysyin, oliko hänellä perhettä ja käykö kukaan katsomassa häntä sairaalassa. Ei ollut eikä käynyt, sisarentytär oli ainoa omainen ja asui kaukana. Eero kiroili lisää ja pyysi sitten anteeksi pahaa kielenkäyttöään. Sanoin kestäväni sanoja ja kysyin, tuleeko ankeus ja huono olo enemmän sisältä vai ulkoa päin. Eero myönsi, että se tulee sisältä päin. Kysyin, haluaisiko hän puhua siitä, ja Eero alkoi itkeä. Annoin nenäliinan ja sanoin, etten ihmettele yhtään, vaikka hän tuntee olonsa huonoksi ja joutaisi mielestään kuolemaan. Lupasin tulla seuraavana päivänä jatkamaan juttua.

Aamulla kuulin, että Eero oli viety yöllä yliopistosairaalaan. Hän oli saanut aivovaltimotukoksen ja halvaantunut. Oli tehty tietokonekuvaus ja todettu, ettei liuotushoitoon ole ai-

hetta, mutta hänelle oli asetettu nestetiputus ja virtsakatetri. Eeron palattua lääkäri soitti vielä perään ja antoi ohjeet verenohennuslääkkeiden antamiseen ja laboratoriotutkimuksien ottamiseen. Pyysin hoitajia poistamaan virtsakatetrin ja tiputuksen ja purkamaan lääkitykset. Soitin sisarentyttäreille ja pyysin häntä paikalle. Sitteen menin Eeron huoneeseen. Kerroin Eerolle, mitä oli tapahtunut. Sisarentyttären tultua kerroin edellisen päivän keskustelusta. Hän oli yhtä mieltä saattohoitopäätöksestä. Eero sai luvan lähteä. Hän lähtikin seuraavana päivänä tuonilmaisiin.

*”Joutaisin jo kuolemaan,
olisin joutanut jo ajat sitten.”*

Vanhusten yleisimmät kuolinpaikat ovat terveyskeskus, yleissairaala ja koti. Moni siirtyy hoitopaikasta toiseen montakin kertaa viimeisten elinviikkojensa aikana. Siirtämiset johtuvat hoidon puutteellisesta suunnittelusta ja hoivapaikkojen haluttomuudesta ja kyvyttömyydestä hoitaa kuolemaa lähestyvää vanhusta. Oma lukunsa on lääkäreiden kyvyttömyys ottaa esille ikävä tosiasia, että sairaalakäynti voi olla viimeinen.

Kuolemasta puhumista pelkäävät niin lääkärit, hoitajat, potilaat kuin läheisetkin, vähiten kuitenkin vanhus itse. Jopa geriatriassa puhutaan kuolemanriskistä, niin kuin kuolema olisi pahinta, mitä yli 90-vuotiaalle voisi tapahtua. Moni kuoleva on valmis lähtemään, mutta suostuu elämää pitkittäviin hoitoihin säästääkseen läheisiään ja sääliessään lääkäriäkin, joka niin kovasti haluaa hänet parantaa. Pitkäaikaissairaalassa kyselin hoitajilta, mitä he vastaavat,



kun vanhus sanoo joutavansa jo pois. ”Eihän nyt toki, kyllähän tästä vielä parannutaan” on vakiovastaus yli 90-vuotiaalle, joka on viettänyt sairaalassa jo vuosia vailla kotiutumismahdollisuutta. Jos puhe kuolemasta toistuu, puhutaan masennuksesta tai itsetuhoisuudesta!

Monisairaiden, kuolemaa lähellä olevien vanhusten näyttää olevan kohtuuttoman vaikeaa poistua tästä maailmastamme samalla, kun nuoret ja terveet ihmiset vaativat eduskunnassa eutanasiaa. Lääketiede on kehittänyt tehokkaita hoitoja useisiin klassisiin sairauksiin. On miltei sääntö, että vanhus saa yli kahtakymmentä lääkettä, ja uusiin vaipeihin aloitetaan uusia. Lähihoitajat tekevät paljon työtä saadakseen vanhuksen nielemään kaikki määrätyt lääkkeet. Infektion, yleensä keuhkokuumeen, saanut vanhus lähetetään päivystyksellisesti sairaalaan, jossa potilasta tuntematon lääkäri määrää suonsisäisen mikrobilääkehoidon. Viimeistään tässä vaiheessa vanhus menettää ajan ja paikan tajunsa. Sekavana hän saattaa repiä tiputuslaitteen pois, jolloin hänen kätensä sidotaan sänkyyn. Uuden tiputuksen asetusta varten tarvitaan useita hoitajia pitämään potilasta paikallaan. Kaikki tämä on lääketieteellisesti ”oikeaa” hoitoa.

Elämää pitkitetään, koska kuolemasta ei ole ehkä koskaan puhuttu vanhuksen kanssa silloin, kun hän vielä pystyi puhumaan. Elämän loppuvaiheen ennakoiva hoitosuunnitelma eli keskustelu ennusteesta ja potilaan toiveista sairauden edetessä ja kuoleman lähestyessä jää usein tekemättä, vaikka kuolema olisi laitokseen saavuttaessa hyvinkin todennäköinen. Luonnollisen kuoleman sallitaan tapahtua vasta äärimmäisten hoitoyritysten jälkeen. Monissa hoivakodeissa käy vain noin kerran kuukaudessa lääkäri, joka ei ehdi kunnolla tutustua vastuullaan oleviin potilaisiin.

Vaikka vanhus olisi jo maininnut eläneensä riittävän kauan, saattaa löytyä omainen, joka ei hyväksy hoidosta pidättäytymistä ja haastaa lääkärin oikeuteen kuolemantuottamuksesta tai hoitovirheestä. ”Lakimiestytär Tukholmasta” on pelätty vieras osastolla.

Perimmäinen syy iäkkäiden ihmisten ylihoitamiseen on koko yhteiskuntamme tapa kieltää luonnollinen kuolema. Se on jo monta vuosikymmentä sitten poistunut arkielämästäme. Harva aikuinen on eläessään nähnyt kuollutta ihmistä. Karl-Ove Knausgårdin mielestä kuolema on siirretty arkielämästä kuvamaailmaan ja bittiavaruuteen: kuoleman todellisuus on korvattu virtuaalisella kuolemalla. Rakastamme kuolemaa, mutta haluamme nähdä sitä etäältä: sotaelokuvissa, kauhuelokuvissa ja TV-uutisissa. Elämä omistetaan terveydelle, kunnolle ja sairauden välttämiseksi, joista usein kirjoitetaan tieteis- tai terveysuskontona. Tuloksena on arkielämän patologisoituminen, medikalisaatio. Iäkkäiden potilaiden ylihoitamisesta on tullut tavanomaista, odotusarvo, normaali.

Emme tiedä kuolemasta mitään, vaikka se on ainoa varma asia elämässämme. Pakenemme henkemme edestä rahaan, tekniikkaan, tieteeseen, kiireeseen ja keskeneräisiin projekteihimme, jotka jäävät jälkeemme ja tekevät meistä kuolemattomia. ■

ANNELLI VAINIO,
LKT



Orionin Tutkimussäätiön apurahat vuodelle 2020

ovat haettavana 1.8.2019–10.9.2019

Apurahat myönnetään Orionin Tutkimussäätiön sääntöjen mukaisesti maamme lääketieteen, eläinlääketieteen, farmasian sekä niihin liittyvien luonnontieteiden, kuten kemian ja fysiikan tutkimuksen tukemiseksi

- 1) äskettäin (10.9.2019 lukien viiden vuoden sisällä *) väitelleille tutkimustyön jatkamiseen (suuruudeltaan enintään 50 000 euroa) sekä
- 2) nuorille tutkijoille (ei väitelleille) tieteellistä tutkimustyötä varten (suuruudeltaan enintään 5 000 euroa).

Säätiö ei jaa pelkkiä matka-apurahoja esim. kongresseihin.

Pienet apurahat (enintään 5 000 euroa) ovat aina henkilökohtaista apurahaa.

Suurissa apurahoissa eduksi luetaan ulkomaiselle postdoc-kaudelle lähteminen, ulkomaisen postdoc-kauden pidentäminen tai sellaiselta palaaminen. Postdoc-apurahan hakemukseen on liitettävä mahdollisen ulkomaisen tutkimuksen suorituspaikan (yliopisto tai laitos) sitoumus.

Apurahojen hakeminen tapahtuu sähköisellä hakemuslomakkeella <https://orion.apurahat.fi/haku>.

Hakemus laaditaan suomen, ruotsin tai englannin kielellä. Muita kuin pyydettyjä liitteitä ja suosituskirjeitä ei käsitellä. 50 000 euron apurahan voi hakija saada kerran ja väitöstyöhön tarkoitettun apurahan voi saada korkeintaan kahdesti.

Apurahansaajien eläkevakuuttaminen toteutetaan maatalousyrittäjän eläkelain mukaisesti. Lain mukaan vakuutusvelvollisuus koskee kaikkia niitä Suomessa asuvia apurahansaajia, jotka ovat saaneet Suomesta myönnetyn työskentelyapurahan vuonna 2009 tai sen jälkeen. Lisätietoa saa Maatalousyrittäjien Eläkelaitoksesta www.mela.fi.

Hakuaika päättyy **10.9.2019**. Päivityksiä jätettyihin hakemuksiin ei käsitellä. Päätökset apurahojen saajista julkistetaan loppuvuodesta 2019 Tutkimussäätiön kotisivulla ja myönnetyt apurahat maksetaan saajan tilille vuoden 2019 joulukuussa. Apurahansaajille myönnetyt apurahat ilmoitetaan sähköpostitse marraskuussa 2019.

Yhteydenottoihin vastaa Tutkimussäätiön asiamies Anu Impola, puhelin 010 426 3803.

*) Erikoislääkärin, erikoishammaslääkärin tai erikoiseläinlääkärin tutkinnon suorittamisesta tai muista erityisistä syistä (äitiys-, isyys-, vanhempain- ja hoitovapaa, varusmies- tai siviilipalvelus tai pitkäaikainen sairaus) otetaan huomioon myös hakija, jonka tutkinnon suorittamisesta on kulunut enemmän kuin viisi – kuitenkin korkeintaan seitsemän – vuotta. Mikäli viiden vuoden määräaika ylittyy, pyydetään CV:ssä esittämään selvitys syistä.

Alkuperäinen XATRAL® CR – toimivampaan arkeen.



XATRAL® CR (alfutsosiini) on alfa1-reseptorisalpaaja eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun toiminnallisten oireiden hoitoon.

XATRAL® CR 10 mg depottabletit. VAIKUTTAVA AINE: alfutsosiinihydrokloridi 10 mg. **KÄYTTÖAIHEET:** Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun liittyvien toiminnallisten oireiden hoito. Lisähoitona virtsarakon katetroinnin yhteydessä eturauhasen hyvänlaatuiseseen liikakasvuun liittyvässä akuutissa virtsaummassa. **ANNOSTUS JA ANTOTAPA:** Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvu: annossuositus on yksi Xatral CR 10 mg depottabletti kerran vuorokaudessa aterian jälkeen. Akuutti virtsaumpi: yksi 10 mg depottabletti kerran vuorokaudessa aterian jälkeen ensimmäisestä katetrointipäivästä alkaen. Tabletit on nieltävä kokonaisuina. **VASTA-AIHEET:** Yliherkkyys alfutsosiinille tai apuaineille, ortostaattinen hypotensio, muiden alfa1-salpaajien samanaikainen käyttö, maksan vajaatoiminta, samanaikainen voimakkaiden CYP3A4-estäjien käyttö. **VAROITUKSET JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT VAROITIMET:** Alfutsosiinia, kuten muitakin alfa1-salpaajia, käytettäessä joillekin potilaille saattaa kehittyä oireeton tai oireileva (heitehuimaus, uupumus, hikoilu) posturaalinen hypotensio muutaman tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta, etenkin jos samaan aikaan käytetään verenpainelääkkeitä. Tällöin potilaan on oltava makuulla, kunnes oireet ovat täysin hävinneet. Nämä vaikutukset ovat ohimeneviä ja ilmenevät hoidon alussa eivätkä tavallisesti estä hoidon jatkamista. Potilasta on varoitettava näiden vaikutusten mahdollisuudesta. Valmistetta on annettava varoen potilaille, jotka käyttävät verenpainelääkkeitä tai nitraatteja, tai joilla on oireileva ortostaattinen hypotensio tai akuutti sydämen vajaatoiminta. Potilaiden, joilla on perinnöllinen pitkä QT-aika, joilla on aiemmin ollut QT-ajan pitenemistä tai jotka käyttävät lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa, soveltuvuus hoitoon on arvioitava ennen alfutsosiinilääkityksen aloittamista ja sen aikana. Sepelvaltimotautipotilaita hoidettaessa on jatkettava rintakipuja estävää hoitoa. Jos rintakipukohtaukset toistuvat tai pahenevat, alfutsosiinihoito on lopetettava. Harmaakaihileikkauksista suunniteltaessa katso valmisteyhteenvedo kohta 4.4. **YHTEISVAIKUTUKSET MUIDEN LÄÄKKEIDEN KANSSA SEKÄ MUUT YHTEISVAIKUTUKSET:** Samanaikainen käyttö muiden alfa1-salpaajien sekä voimakkaiden CYP3A4-estäjien, kuten ketokonatsolin, itrakonatsolin ja ritonaviriin, kanssa on vasta-aiheista (ks. Vasta-aiheet). Verenpainelääkkeitä ja nitraatteja on käytettävä varoen samanaikaisesti alfutsosiinin kanssa (ks. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet). Yleisanesteettien käyttö samaan aikaan alfutsosiinin kanssa saattaa johtaa verenpaineen vaihteluun. **HAITTAVAIKUTUKSET:** Yleiset: Pyöräytyk/heitehuimaus, päänsärky, pahoinvointi, vatsakipu, oksentelu, heikkous. Muut haittavaikutukset, katso valmisteyhteenvedo. **PAKKAUKSET JA HINNAT 15.1.2019 (VMH + alv 10%):** 30 tabl. 18,82 €, 90 tabl. 32,25 € €. Reseptilääke. SV-peruskorvattava (40 %). **LISÄTIETOJA:** Pharmacia Fennica, SPC 11.8.2017 tai Sanofi Oy, Revontulenkujä 1, 02100 Espoo, puh. 0201 200 300, www.sanofi.fi.

VIITE: XATRAL® CR -valmisteyhteenvedo

SANOFI

Esa Jämsen ja Marja Jylhä

Vanhuuden vallankumous on jo täällä – mutta miten siihen suhtaudumme?

Vuonna 2030 joka viides suomalainen on 70-vuotias tai sitä vanhempi, vuonna 2060 joka neljäs (1). Ikäryhmän koon ennustetaan ylittävän miljoonan vuonna 2024 – se on melkein puoli miljoonaa enemmän kuin vuosituhatteen vaihtuessa. Suhteellisesti eniten ovat kasvaneet ja edelleen kasvavat kaikkein vanhimmat ikäryhmät (KUVA 1): vuosituhatteen ensimmäisen neljänneksen aikana 90 vuotta täyttäneiden määrä lähes kolminkertaistuu.

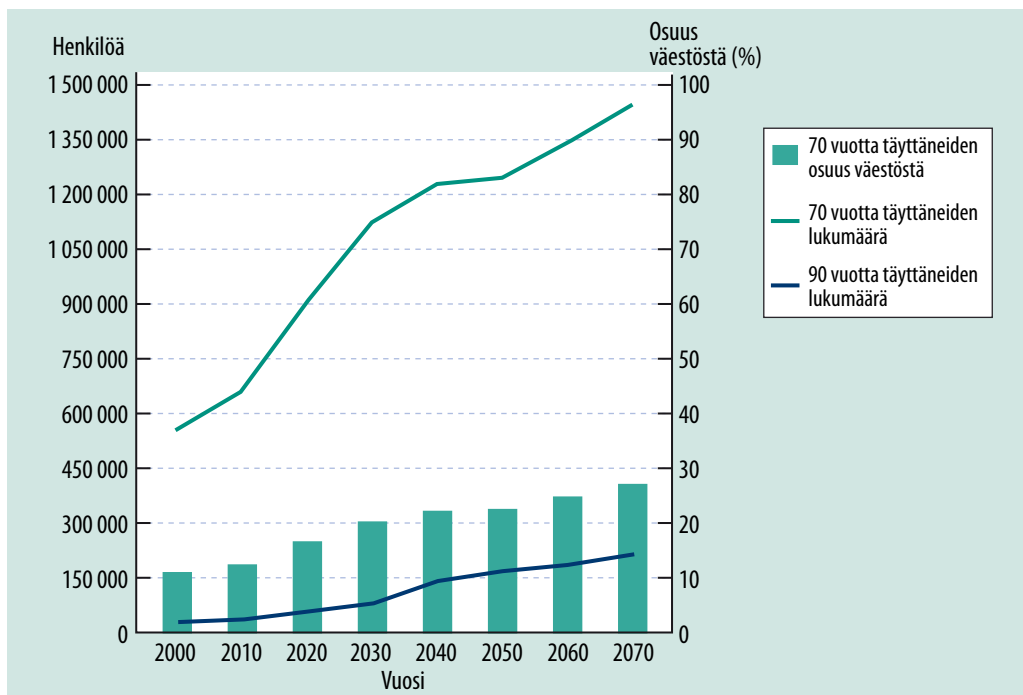
Riippuu näkökulmasta, miltä tämä kehitys, pitkän elämän ja vanhuuden mahdollisuus, vaikuttaa:

– Onko iäkkyyks osoitus lääketieteen menestystarinasta vai käännekohta, jossa terveydenhuollon kiinnostus alkaa hiipua, kun saavutettavaa ei enää ole?

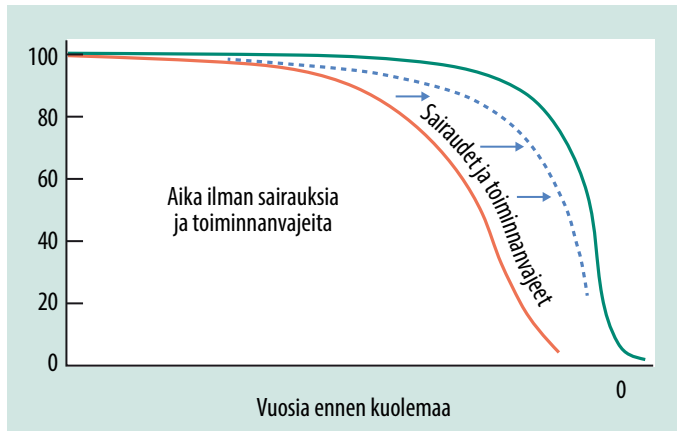
– Onko vanhuus elämänvaihe, jolloin on aikaa itselle ja lapsenlapsille vai aika, jolloin useimmat ikätoverit ovat jo kuolleet?

– Ovatko ikääntyneet voimavara, jonka ammatillista kokemusta, elämäkokemusta ja aikaresursseja kannattaa hyödyntää, vai uhka huoltosuhteelle?

Näkökulma asiaan muuttuu, kun hylkää tilastot, laskelmat ja ennusteet, ja muistaa, että vanheneminen koskettaa meitä kaikkia. Mil-



KUVA 1. Seitsemänkymmentä ja 90 vuotta täyttäneiden lukumäärät ja yli 70-vuotiaiden osuus väestöstä vuodesta 2000 vuoteen 2070 (1).



KUVA 2. Käyrät kuvaavat osuutta väestöstä, joka on elossa (vihreä käyrä) ja joka on elossa mutta jolla on sairauksia ja toiminnanvajeita (oranssi käyrä). Niin terveydenhuollon kuin yhteiskunnallistenkin toimenpiteiden tavoitteena tulee olla sairauksien ja toiminnanvajeiden kanssa ellettävän ajan (käyrien väliin jäävä alue) lyhentäminen. Mitä varhaisemmin tilanteeseen puututaan, sitä pienemmin toimenpitein tilannetta pystytään parantamaan (siniset nuolet ja käyrä).

laista haluaisimme elämämme – ja sitä ennen vanhempiemme ja isovanhempiemme elämän – olevan vanhana: aktiivista, onnellista ja osallistuvaa vai kokemuksen rasitteena olemisesta leimaamaa?

Vanhojen hoitoa koskeva keskustelu on valittavan kaksijakoista: esillä ovat yhtäältä hyvin paljon palveluita tarvitsevat erittäin huonokuntoiset ihmiset, toisaalta poikkeuksellisen hyväkuntoiset, nuorekkaat ja aktiiviset hyvin vanhat. Todellisuus on moninaisempi. Kaikista 75 vuotta täyttäneistä noin 80 % asuu tavallisessa kodissa ilman kotihoitoa (2) ja valikoituneessa yli 90-vuotiaiden joukossakin on sekä hyväettä huonokuntoisia (Jylhä ym. tässä teemanumerossa). Iän myötä heterogeenisuus ikäryhmän sisällä kasvaa ja kronologisen iän merkitys esimerkiksi hoidon suunnittelun perusteena vähenee. Ikää ja sairauksia paremmin iäkkään ihmisen kokonaistilannetta ja ennustetta kuvaavat toimintakyky ja koettu terveys. Parhaassa kunnossa olevilla 85-vuotiailla voi olla jäljellä enemmän ikävuosia kuin huonokuntoisimmilla 70-vuotiailla (3).

Samanaikaisesti eliniänodotteen kasvun kanssa on parantunut sairauksista ja toiminnan-

vajeista vapaan eliniän pituus (4): yhä useampi vanhenee toimintakykyisenä. Kaikkein vanhimmissa ikäryhmissä tätä muutosta ei ole kuitenkaan havaittu (Jylhä ym. tässä teemanumerossa). Näyttää siis siltä, että avuntarve pakkautuu viimeisiin elinvuosiiin ja pidemmän terveen elämän hintana on ainakin entisen pituinen raihnaisuuden ja hoivan tarpeen aika elämän loppuvaiheessa (5). Jotta kasvavan kaikkein vanhimpien joukon avuntarpeeseen on mahdollista

vastata, on tärkeää minimoida avuntarve nuoremmassa ikäryhmissä. On huolestuttavaa, että viime vuosikymmeninä nähty eläkeikäisen väestön liikunta- ja toimintakyvyn selkeä myönteinen kehitys näyttää hidastuneen (6). Kun samanaikaisesti laajenevilla hoitomahdollisuuksilla,

erityisesti vähemmän invasiivisilla ja toisaalta yhä spesifisemmällä hoidoilla, pystytään pitkittämään elinikää – muttei välttämättä parantamaan toimintakykyä – olemme ajautumassa ansaan, jossa terveen eliniän ja kokonaiseliniän ero kasvaa, kun suunnan pitäisi olla päinvastainen: sairauksien ja toiminnanvajeiden kanssa ellettävän jakson lyhentäminen (**KUVA 2**).

Mitä aiemmin sairauksien ja toiminnanvajeiden kehittymiseen pystytään puuttamaan, sitä

Ikää ja sairauksia paremmin iäkkään ihmisen kokonaistilannetta ja ennustetta kuvaavat toimintakyky ja koettu terveys

pienemmällä keinoilla tilannetta pystytään korjaamaan, sillä vähäistenkin muutosten merkitys kertaantuu ajan myötä. Elintapoihin ja sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin tulee puuttua keski-ikästä lähtien, ja panostaa yksilöllisiin, riskipotilaisiin kohdistettuihin monitekijäisiin interventioihin ja varhaisvaiheen kuntoutuksen (Viikari, tässä numerossa, Finne-Soveri ym. tässä numerossa). Haasteena voi olla, miten ikääntyvät ovat valmiita ja saadaan muutamaan toimintatapojaan. Ilman omaa aktiivisuutta fyysinen suorituskyky ja terveys eivät säily. Toisaalta terveydenhuollon on oltava valmis reagoimaan toimintakyvyn heikentyessä sekä osattava kohdentaa hoito oikein huomioiden iäkkään potilaan kokonaistilanne (7).

Oikein kohdennettu aktiivinen hoito on vaikeuttavaa myös vanhana, mutta samalla on opittava, milloin on viisainta palliatiivisen hoidon käytäntöjen mukaisesti keskittyä lievittämään oireita ja tukemaan elämänlaatua (8). Päätöksenteon helpottamiseksi hoitotutkimuksissa tulee tarkastella kuolleisuuden ohella iäkkäille potilaille merkityksellisempiä päätetapahtumia, kuten elämänlaatua ja toimintakykyä.

Vanhenemisen vallankumousta ei pidä odottaa, sillä se on jo täällä. Kysymys onkin, miten osamme siihen reagoida. Vallankumousta tarvitaan ajattelutavassamme ikääntyvien hoidosta ja toimintatavoissamme. Keinoja haasteiden voittamiseen kyllä on! ■

KIRJALLISUUTTA

1. StatFin-tilastotietokanta, Helsinki: Tilastokeskus. www.stat.fi/tup/statfin/index.html.
2. Sotkanet.fi. Tilasto- ja indikaattoripankki. Tilasto- ja indikaattoripankki Sotkanet.fi © Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2005–2019. <https://sotkanet.fi/index>.
3. Lee SJ, Kim CM. Individualizing prevention for older adults. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66:229–34.
4. Crimmins EM, Zhang Y, Saito Y. Trends over 4 decades in disability-free life expectancy in the United States. *Am J Public Health* 2016;106:1287–93.
5. Aaltonen M, Forma L, Pulkki J, ym. Changes in older people's care profiles during the last 2 years of life, 1996-1998 and 2011-2013: a retrospective nationwide study in Finland. *BMJ Open* 2017; 7:e015130.
6. Sainio P, Stenholm S, Valkeinen H, ym. Toiminta- ja työkyky. Kirjassa: Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A ym. toim. *Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa. FinTerveys 2017 -tutkimus*. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen raportti 4/2018.
7. Jämsen E, Lönnroos E, Strandberg T. Tunnetko vanhuspotilaasi – entä ketään geriatria? *Suomen Lääkäril* 2017;72:2497.
8. Lehto J, Marjamäki E, Saarto T. Elämän loppuvaiheen ennakkoiva hoitosuunnitelma. *Duodecim* 2019;135:335–42.



ESA JÄMSEN, geriatrician tenure track -professori
Tampereen yliopisto, Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta



MARJA JYLHÄ, gerontologian professori
Tampereen yliopisto, Yhteiskuntatieteiden tiedekunta ja Gerontologian tutkimuskeskus (GEREC)

SIDONNAISUDET

Esa Jämsen: Apuraha (Valtion tutkimusrahoitus geriatrician tutkimusryhmälle, Tampereen Lääkäripäivien kohdeapuraha), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion Pharma, Fioca, Novartis, Duodecim, Lääkäriliitto), hankkeet (Lonkkamurtuman Käypä hoito -suositus (kokoava kirjoittaja 2016–2017), THL:n PERFECT-hanke (lonkkamurtuman osalta) (asiantuntija)), muut sidonnaisuudet (Suomen akuuttigeriatrician yhdistys, varapuheenjohtaja)

Marja Jylhä: Ei sidonnaisuuksia

Alkuperäinen CARDACE® – täydellä sydämellä.



CARDACE® (ramipriili) on ACE:n estäjä, joka on paljon enemmän kuin verenpainelääke. Ramipriiillä on laajimmat indikaatiot^{1,2} ja vahvin näyttö hypertensiopotilaiden sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisyssä.³

CARDACE® ramipriili 2,5 mg, 5 mg, 10 mg tabletit. VAIKUTTAVA AINE: ramipriili. **KÄYTTÖAIHEET:** Hypertensio, sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy korkean riskiryhmän potilailla (ks. Pharmaca Fennica); munuaistaudin hoito; oireilevan sydämen vajaatoiminnan hoito; ennusteen parantaminen sydäninfarktin jälkeen. **ANNOSTUS:** Yksilöllinen ja käyttöaiheen mukaan (ks. Pharmaca Fennica). **VASTA-AIHEET:** Yliherkkyys ramipriiille, jollekin muulle ACE:n estäjälle tai jollekin valmisteeseen aineosalte; aiempi angioedeema; samanaikainen sakubitrili/valsartaani -yhdistelmähoito; merkittävä ahtauma munuaisvaltimossa bilateraalisesti tai ainoassa toimivassa munuaisessa. Ramipriilla ei saa antaa potilaalle, joka on hypotensivinen tai jonka verenkierron tila on labiili. Ramipriili on vasta-aiheinen sellaisten kehonulkoisten hoitojen yhteydessä, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa. Käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²). **VAROITUKSET:** Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on erityinen hypotension vaara: potilailla, joilla reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on merkittävästi aktivoitunut, ohimenevä tai pysyvä sydämen vajaatoiminta sydäninfarktin jälkeen tai sydämen tai aivojen iskemian vaara akuutissa hypotensiossa. Iäkkäät potilaat. Munuaisten toiminta on arvioitava ennen hoitoa ja hoidon aikana. Angioedeeman ilmeneminen ACE:n estäjähoidon aikana vaatii hoidon välitöntä lopettamista. Hematologinen seuranta ja muut varoitukset, ks. tarkemmin Pharmaca Fennica. **YHTEISVAIKUTUKSET:** Käyttöä kaliumsuolojen ja kaliumia säästävien diureettien kanssa ei suositella hyperkalemian vaaran vuoksi. Käytettävä varoen muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa. Muut yhteisvaikutukset ks. Pharmaca Fennica. **RASKAUS JA IMETYS:** Ei raskauden eikä imetyksen aikana. **HAITTAVAIKUTUKSET:** Kuiva ärsytysyskä sekä hypotensiosta johtuvat reaktiot. Vakaviin haittavaikutuksiin kuuluvat angioedeema, hyperkalemia, munuaisten ja maksan vajaatoiminta, haimatulehdus, vaikeat ihoreaktiot ja neutropenia/agranulosytoosi. Ks. haittavaikutustaulukko Pharmaca Fennica. **KORVATTAVUUS:** Peruskorvattava 40 %. Alempi erityiskorvattavuus (65 %) krooninen sydämen vajaatoiminta (201), krooninen verenpainetauti (205). Reseptilääke. **PAKKAUKSET JA HINNAT 1.2.2019 (vmh + alv):** 2,5 mg 28 tabl. 2,83 €, 2,5 mg 98 tabl. 9,00 €, 5 mg 28 tabl. 3,05 €, 5 mg 98 tabl. 9,68 €, 10 mg 98 tabl. 13,26 €. **LISÄTIEDOT:** Valmisteyhteenvedo 1.3.2018, www.sanofi.fi. Sanofi Oy, Revontulenkujat 1, 02100 Espoo, puh. 0201 200 300.

VIITTEET: 1. Edgar L et al. Reviews on recent Clinical Trials 2011, Vol 6, No 1
2. CARDACE®-valmisteyhteenvedo 3. HOPE-tutkimus

Laura Viikari

Elämänmittainen tehtävä

Kuka vastaa ikääntyvän terveydestä?

Valtaosa ikääntyneistä on hyväkuntoisia. Vuonna 2017 Suomessa säännöllisen kotihoidon piirissä oli yli 65-vuotiaista vajaa kuusi prosenttia ja yli 75-vuotiaista reilu kymmenes. FinTerveys 2017-raportin tulokset osoittavat, että Suomessa totunnaisten riskitekijöiden suhteen kehitys on ollut pääosin suotuisaa. Valitettavaa on lihavuuden ja alkoholin riskikäytön lisääntyminen myös vanhemmissa ikäluokissa (1) sekä edelleen selvästi näkyvä sosioekonomisen aseman vaikutus eläkeläisten terveyteen ja toimintakykyyn (2). FinTerveys 2017-raportin tulosten perusteella iäkkäiden fyysinen toimintakyky on heikentynyt: yli 80-vuotiaista yhden kerrosvälin pystyi vaikeuksitta nousemaan noin 40 % naisista ja runsas puolet miehistä (1). Tulevaisuuden visio voi olla vielä synkempi; yhtenä väestön toimintakyvyn mittapuuna käytetty varusmiesten fyysinen suorituskyky heikkenee vuosi vuodelta.

Onnistuneen ikääntymisen perusta luodaan jo lapsuudessa (3). Sydänterveelliseen ruokavalioon, suositusten mukaiseen liikuntaan ja hyvinvointia tukevaan sosiaaliseen ympäristöön tulisikin pyrkiä pienestä pitäen. Parhailaan on käynnissä laaja kansainvälinen (Yhdysvallat, Suomi ja Australia), pitkittäistutkimus, jossa selvitetään seitsemän eri kohortin avulla lapsuusiän riskitekijätasojen yhteyttä aikuisiän kardiovaskulaarisairastuvuuteen ja -kuolleisuuteen (4). Vanhempien rooli on ensimmäisten 20 vuoden aikana merkittävä luotaessa pohjaa terveellisille elintavoille. Aikuisiässä vastuunot-

to omasta terveydestä on ensiarvoisen tärkeää. Myös perusterveydenhuollon ja työterveys- huollon rooli riskitekijöiden seulonnassa, elintapaohjauksessa ja riskitekijöiden hoidossa on merkittävä tässä vaiheessa. Ylipainoon, koholla olevaan verenpaineeseen ja veren glukoosipitoisuuteen sekä liikkumattomuuteen on puuttettava riittävän tehokkaasti. Pyrkimyksenä on ehkäistä sepelvaltimotaudin, aivoverenkiertohäiriöiden ja dementiasairauksien puhkeamista (5, 6) sekä tuki- ja liikuntaelinsairauksia.

Mikä olisi riittävä kannustin elintaparemonttiin? Halvemmat sairaus- ja henkivakuutusmaksut itsestään huolehtiville? Elintapojen kontrollointi seuraamalla kauppaostosten sisältöä ja palkitsemalla aktiivisuusmittarilla toteennäytettyä riittävää liikkumista – vai löytyykö lopulta järki ihmisestä itsestään?

Liikunnan lisääminen, tupakoimattomuus, terveellisen ruokavalion noudattaminen ja optimaalisen painon ylläpitäminen ovat ensisijaisia sekä toteutuessaan tehokkaita keinoja tavoiteltaessa tervettä ja toimintakykyistä ikääntymistä (7). Elämäntapamuutosten pitkäjänteinen toteuttaminen on valitettavan usein vaikeaa. Lääkehoito on näissä tilanteissa tarpeen. HOPE-3-tutkimus osoitti niin sanotun monipillerin (statiinin ja verenpainelääkityksen) kiistattoman hyödyn terveillä, mutta kohdallisessa kardiovaskulaaritaudin riskissä olevilla 65-vuotiailla (8). Onkin arvioitu, että terveydenhuollon kustannusten kannalta vaikuttavinta olisi niin sanotun monipillerin aloittaminen

Onnistuneen ikääntymisen perusta luodaan jo lapsuudessa

kaikille 5 %:n tai sitä suuremmissa sydän- ja verisuonisairauksien riskissä oleville (9).

Perusterveydenhuollossa keski-ikäisen väestön riskitekijöiden tunnistamisella ja pitkäikäisäisairauksien hoitotavoitteiden seuraamisella on mahdollista viivästyttää sairauksien ilmaantumista ja toimintakyvyttömyyden aikaa. Onnistunutta ikääntymistä selittäviä tekijöitä tavanomaisten kardiovaskulaaririskitekijöiden lisäksi ovat hyvä sosioekonominen status, vähäinen psykososiaalinen kuormitus, tupakoimattomuus ja kohtuullinen alkoholin käyttö (10). Eläköitymisen myötä monille jää enemmän aikaa panostaa itseensä (11). Työterveyshuollossa tulisi ottaa käyttöön systemaattinen eläkkeelle jäävien terveydentilaa ja toimintakykyä koskeva riskikartoitus, tarvittaessa aloittaa hoito ja huolehtia vastuunsiirrosta perusterveydenhuoltoon.

Riskiryhmään kohdennetuista terveystarkastuksista on todettu olevan hyötyä niin kardiovaskulaarisairauksien, kognition, ylipainon, kaatumisten, psykososiaalisten ongelmien kuin gerasteniainkin osalta (6,12–15). Gerastenia on tila, jossa elimistön fysiologiset reservit ovat vähentyneet ja kyky sietää stressitekijöitä on heikentynyt (16). Ikääntyneillä geriatriset oireyhtymät heikentävät toimintakykyä ja lisäävät ulkopuolisen avun tarvetta (17). Varhaisesta ja oikea-aikaisesta kuntoutuksen tarpeen tunnistamisesta ollaan vielä kaukana. Tällä hetkellä iäkkäillä kuntoutus painottuu tapaturma- ja aivoverenkiertohäiriöpotilaisiin (18). Gerasteniariskissä olevat tulee tunnistaa ja

pyrkä ehkäisemään toimintakyvyn heikkene- mistä mahdollisimman varhaisessa vaiheessa. Ravitsemuksellisten epäkohtien korjaamisella sekä riittävän pitkäjänteisellä kuntoutuksella voidaan palauttaa olemassa olevia voimavaroja (14,16,17). Raahan seudulta on saatu positiivisia kokemuksia yli 65-vuotialle suunnatusta aikuisneuvolatoiminnasta. Turussa on tarkoitus käynnistää pilottiluontoinen vanhusneuvolatoiminta tämän vuoden aikana.

Monisairaita potilaita varten on perustettu perusterveydenhuoltoon geriatrisia poliklinikoita, joissa pyritään hoitamaan kaikki asiat yhden luokun periaatteella. Oleellista on potilaan osallistaminen oman terveydentilansa hoitoon. Terveystarkastus, joka vastaa monitahoisesti iäkkään potilaan tarpeisiin, on tehokkaampi kuin palvelu, jossa tarkastellaan vain yhtä sairautta kerrallaan (17). Hoitokoordinaattoreita tarvitaan tukemaan suuren riskin potilaita hoidon tavoitteiden saavuttamisessa (19).

Yhteiskunnan vastuulla on turvata mahdollisimman autonomista elämistä ja asumista tukevia rakenteellisia ratkaisuja ikääntyvälle väestölle. Onnistunut ikääntyminen ei tarkoita välttämättä sairaudetonta vanhuutta vaan mahdollisimman itsenäistä elämää hyvässä hoitotasapainossa olevien sairauksien kanssa subjektiivisesti riittäväksi koetun avun turvin turvallisessa ja itselliseen toimimiseen kannustavassa ympäristössä. Ihminen on itse vastuussa omasta toimintakyvystään, mutta on huomiotava, ettei korttipakasta jaettu käsi riipu aina itsestä (20,21). ■



**LAURA VIKARI, dosentti,
geriatrian erikoislääkäri**
Turun kaupunginsairaala,
hyvinvointiala

SIDONNAISUUDET
Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A, ym. toim. *Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa: FinTerveys 2017 -tutkimus*. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen raportti 4/2018. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-105-8>.
2. Laitalainen E, Helakorpi S, Martelin T, ym. Eläkeläisten toimintakyky on parantunut, mutta ei kaikissa väestöryhmissä. *Suom Lääkäril* 2014;65:3295–301.
3. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, ym. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003;290:2277–83.
4. Dwyer T, Sun C, Magnussen CG, ym. Cohort profile: the international childhood cardiovascular cohort (I3C) consortium. *Int J Epidemiol* 2013;42:86–96.
5. Gottesman R, Albert MS, Alonso A, ym. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in Atherosclerosis Risk in Communities (Aric) Cohort. *JAMA Neurology* 2017;74:1246–54.
6. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, ym. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2255–63.
7. Jousilahti P, Laatikainen T, Peltonen M, ym. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years. A population-based observational study. *BMJ* 2016. DOI: 10.1136/bmj721.
8. Yusuf S, Phil D, Lonn E, ym. Blood pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2032–43.
9. Cobiac LJ, Magnus A Lim S, ym. Which interventions offer best value for money in primary prevention of cardiovascular disease? *Plos One* 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0041842.
10. Kaplan J, Huguier N, Orpana H, ym. Prevalence and factors associated with thriving in older adulthood: a 10-year population-based study. *Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:1097–104.
11. Stenholm S. Eläköityminen mahdollisuutena – Koettu terveys, liikunta-aktiivisuus ja uni paranevat eläkkeelle siirtymisen jälkeen. *Duodecim* 2018;134:533–4.
12. Strandberg T, Sirola J, Pitkälä KH, ym. Association of midlife obesity and cardiovascular risk with old age frailty: A 26-year follow-up of initially healthy men. *Int J Obes* 2012;36:1153–7.
13. Vieira E, Palmer RC, Chaves PHM. Prevention of falls in older people in the community. *BMJ* 2016;353:i1419.
14. Travers J, Romano-Ortuno R, Bailey J, ym. Delaying and reversing frailty: a systematic review of primary care interventions. *Br J Gen Pract* 2019. DOI: 10.3399/bjgp18X700241.
15. Routasalo P, Tilvis RS, Kautiainen H, ym. Effects of psychosocial group rehabilitation on social functioning, loneliness and psychological well-being of lonely older people. A randomized, controlled trial. *J Adv Nurs* 2009;65:297–305.
16. Koivukangas M, Strandberg T, Leskinen R, ym. Vanhusten gerastenia – tunnista riskipitilias. *Suom Lääkäril* 2017; 72:425–30.
17. Cigolle CT, Langa KM, Kabeto MU, ym. Geriatric conditions and disability: the Health and Retirement study. *Ann Intern Med* 2007;147:156–64.
18. Äijö M, Tikkanen P, Lönnroos E. Iäkkäiden kuntoutus ei toteudu. *Suom Lääkäril* 2018; 73:1800–1.
19. Eklund K, Wilhelmson K. Outcomes of coordinated and integrated interventions targeting frail elderly people: a systematic review of randomized controlled trials. *Health Soc Care Commun* 2009;17:447–58.
20. Beard JR, Officer A, Araujo de Carvalho I, ym. The world report on ageing and health; a policy framework for healthy ageing. *Lancet* 2016, 387:2145–54.
21. Michel JP, Newton JL, Kirkwood TBL. Medical challenges of improving the quality of a longer life. *JAMA* 2008;299:688–90.

Sari Stenholm, Tuija Leskinen ja Laura Viikari

Eläköityvien terveyden edistämiseen kannattaa panostaa

Keskimääräisen eliniän pidentyessä myös eläkkeellä vietetyt vuodet lisääntyvät. Jotta nämä vuodet olisivat mahdollisimman terveitä ja toimintakykyisiä, terveyden edistämiseen tähtäävät toimet tulisi aloittaa riittävän varhain. Eläköityminen itsessään tarjoaa hyvän mahdollisuuden elintapojen tarkasteluun ja tarvittavien muutosten tekemiseen, koska työhön liittyvät kuormitustekijät poistuvat ja aikaa itsestä huolehtimiseen on enemmän. Ikääntyvän väestön terveyden edistämisen näkökulmasta eläköityminen on hyvä ajankohta vaikuttaa koko ikäryhmään. Toisaalta sairauksien ehkäisyyn ja toimintakyvyn säilymistä kannalta erityisen tärkeää on tunnistaa ajoissa riskihenkilöt ja kohdentaa jatkotoimenpiteet heihin. Tutkimukset ovat osoittaneet ehkäisyyn hyödyt erityisesti sydän- ja verisuonisairauksien hoidossa, kaatumisten ja murtumien ehkäisyssä sekä kognitiivisen ja fyysisen toimintakyvyn ylläpitämisessä. Terveysteknologia on avannut uusia mahdollisuuksia ehkäisyyn ja hoidon seurantaan myös ikäihmisten osalta.

Suurten ikäluokkien edustajat ovat viime vuosina siirtyneet yhä enemmän eläkkeelle, ja Suomessa onkin nyt eläkeläisiä enemmän kuin koskaan aiemmin, yli 1,2 miljoonaa. Vuonna 2017 työeläkkeelle siirtyneiden kokonaismäärä oli reilut 75 000 henkilöä, joista 57 000 siirtyi vanhuuseläkkeelle ja 18 600 työkyvyttömyyseläkkeelle (1). Eläkkeelle siirtyminen herättää monenlaisia tunteita, ja yksilön tilanteen mukaan eläkkeelle yleensä joko päästään tai joudutaan. Monilla on eläkepäiviin liittyviä positiivisia odotuksia, jollain taas pelkoja ja huolia. Näkökulmasta ja odotuksista riippumatta eläkkeelle siirtyminen on merkittävä elämänvaihe, jolloin työhön liittyvät roolit, tehtävät ja kuormitustekijät poistuvat ja tilalle tulee enemmän vapaa-aikaa ja ajankäytön joustavuutta.

Epidemiologisten väestötutkimusten perusteella moni kokee terveytensä kohenevan ja psyykkisen hyvinvoinnin paranevan eläköitymisen jälkeen (2–8), vaikka kroonisten sairauksien esiintyvyydessä ei tapahtuisikaan muutoksia (6). On havaittu, että eläköitymisen myönteiset kokemukset terveyteen olisivat suurimmat niillä, jotka ovat heikossa ammatiasemassa ja jotka ovat tehneet fyysisesti tai

psyykkisesti kuormittavaa työtä (2,9). Toisaalta hyvä ammatiasema, fyysisesti vähän kuormittava työ, hyvä työkyky sekä työn joustavuus, erityisesti työajoissa, ennakoivat myöhempää eläkkeellesiirtymisikää (10).

Eläkkeelle siirtymisen ja koetussa terveydentilassa tapahtuvien muutosten välistä yhteyttä voidaan tarkastella erilaisten resurssien näkökulmasta (11,12). Niitä ovat muun muassa fyysiset resurssit (esimerkiksi fyysinen kunto ja terveys), kognitiiviset resurssit (esimerkiksi tiedonkäsittely- ja keskittymiskyky), motivaatioresurssit (esimerkiksi pystyvyys ja elämän tarkoituksenmukaisuus), taloudelliset resurssit (esimerkiksi eläketulot ja säästöt) sekä sosiaaliset resurssit (esimerkiksi sosiaalinen verkosto ja sosiaalinen tuki). Riippuen työstä, josta eläköityy, eläköitymisen ajankohdasta ja vapaaehtoisuudesta, osa resursseista voi lisääntyä ja osa vähentyä, ja niillä voi olla vaikutusta terveydentilaan ja hyvinvointiin. Esimerkiksi työkuormituksen poistuminen ja mahdollisuus liikkua ja nukkua enemmän voivat johtaa hyvinvoinnin parantumiseen ja sitä kautta myös terveyden ja toimintakyvyn kohentamiseen iästä huolimatta. Toisaalta vähentyneet tulot ja



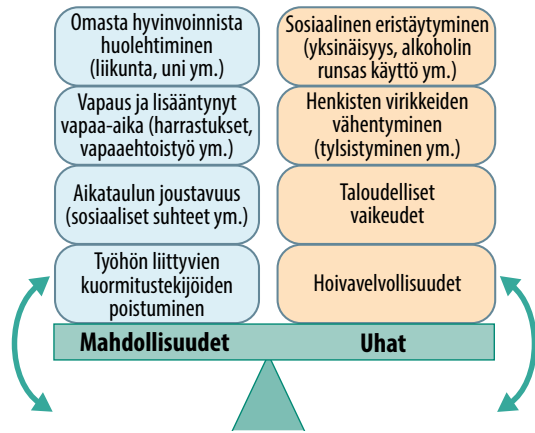
sosiaalisen verkoston pieneneminen voivat johtaa hyvinvoinnin heikkenemiseen ja huonontaa intoa huolehtia omasta terveydestä. Lisäksi yhä useampi eläkeläinen työskentelee omaishoitajana, jolloin arki voi olla jopa kuormittavampaa niin henkisesti kuin fyysisesti verrattuna työssä koettuun kuormitukseen (KUVA).

Edellä mainittujen resurssien tunnistaminen ja niiden tukeminen ovat tärkeässä roolissa, kun tavoitteena on edistää uusien eläkeläisten ja pidempään eläkkeellä olleiden terveyttä ja toimintakykyä. Tämä on tärkeää sekä yksilöiden että yhteiskunnan kannalta, sillä eliniän piteneminen näkyy myös eläkevuosien määrässä. Tällä hetkellä suomalaisten 65-vuotiaiden naisten elinajanodote on 21,8 vuotta ja miesten 18,2 vuotta (13), joten yhä useampi elää reilusti yli 20 vuotta eläköitymisen jälkeen.

Terveyden edistäminen työuran loppupuolella ja sen jälkeen

Suomalainen 28-vuotinen seurantatutkimus on osoittanut, että työhön liittyvät fyysiset ja psyykkiset kuormitustekijät sekä huono työkyky keski-iässä ovat yhteydessä heikompaan toimintakykyyn eläkevuosina (14,15). Näin ollen terveen ikääntymisen tukeminen tulisi alkaa jo työuran aikana. Ikääntyvien työntekijöiden osalta keskeistä on työkyvyn ylläpitäminen, joka tarkoittaa työn vaatimusten suhteuttamista työntekijän terveyteen ja toimintakykyyn. Työvoiman ikääntyessä korostuu se, että työterveyden toimijoilla tulisi olla riittävästi tietoa ikääntymiseen liittyvistä asioista ja kyky tunnistaa ajoissa riskissä olevat henkilöt. Tukemalla työntekijöiden terveyttä ja työkykyä voidaan edistää pidempiä työuria ja terveempää vanhuutta.

Eläkkeelle siirryttäessä työterveyspalveluiden käyttö loppuu, ja eläkeläiset siirtyvät käyttämään julkisia tai yksityisiä terveystarkastuksia. Vaikka suuntaamattomat terveystarkastukset eivät ole osoittautuneet kovin vaikuttavaksi sairauksien ehkäisyssä tai sairauspoissaolojen vähentämisessä (16,17), eläkkeelle siirtyvien osalta ne voisivat olla perusteltuja. Osa aktiivisista ja terveystietoisista työntekijöistä hyödyntääkin jo nyt työuran viimeisinä vuosina työterveyspalveluita tarkastuttamalla esimerkiksi verenpaineensa ja



KUVA. Eläköitymiseen liittyvät mahdollisuudet ja uhat terveyden ja hyvinvoinnin kannalta.

kolesteroliarvonsa. Erityisen tärkeää kuitenkin olisi, että tarkastukseen pääsisivät ja osallistuisivat suuren riskin yksilöt sekä vähiten koulutuihin työntekijäryhmiin kuuluvat henkilöt.

2000-luvulla tehdyissä pitkittäistutkimuksissa on tunnistettu lukuisia vanhuuden terveyttä, fyysistä ja kognitiivista toimintakykyä sekä pitkäikäisyyttä ennustavia tekijöitä, ja yhä enemmän on näyttöä ikääntyvien sairauksien ehkäisyyn vaikuttavuudesta. Tuoreissa suomalaisissa katsausartikkeleissa on koottu keskeisimmät geriatristen oireyhtymien primaariprevention kohteena olevat riskitekijät (18,19). Näiden pohjalta eläköityvän terveystarkastuksessa olisi hyvä kartoittaa ainakin seuraavat, vanhuuden terveyttä ja toimintakykyä ennustavat tekijät: verenpaine, veren LDL- ja HDL-kolesteroli- ja glukoosipitoisuus, fyysinen aktiivisuus, paino ja painonmuutokset, tupakointi, alkoholi, ravitsemus, mieliala sekä luuston tilanteen arviointi naisille. Lisäksi olisi tärkeää saada kokonaiskuva henkilön elämäntilanteesta, mukaan lukien sosiaalinen aktiivisuus, turvaverkosto ja puolison terveydentila, joilla kaikilla on tärkeä merkitys terveyden ja hyvinvoinnin kannalta (20–22). Jos terveystarkastuksessa havaitaan riskitekijöitä tai heikkenemää toimintakykyssä, niihin pitäisi puuttua ja varmistaa hoidon jatkuvuus eläkkeelle siirtymisen jälkeen. Keskeistä sairauksien ehkäisytyössä ja elintapojen

kohentamisessa on henkilön oman motivaation selvittäminen ja tukeminen. Eläkkeelle siirtymisen jälkeen aikaa itsestä huolehtimiseen on enemmän, mutta edellä mainitut resurssit huomioiden eri ihmiset tarvitsevat elintapamuutoksissaan erityyppistä apua ja tukea.

Tutkimusnäyttöä ehkäisevien toimenpiteiden vaikuttavuudesta

Sydän- ja verisuonitautien sekä diabeteksen ehkäisy on osoitettu olevan vaikuttavaa myös ikääntyvässä väestössä. Esimerkiksi laaja kansainvälinen Hope-3-tutkimus osoitti, että kohtalaisen sydän- ja verisuonitaudin riskissä olevilla terveillä keskimäärin 65-vuotiailla voitiin statiinilla ja verenpainelääkityksellä vähentää sydäninfarkteja ja aivotapahtumia noin viiden vuoden seuranta-aikana (23). Tyypin 2 diabeteksen osalta suomalaisessa diabeteksen ehkäisy tutkimuksessa osoitettiin elintapaintervention hyödyt 40–64-vuotiailla ylipainoisilla, joiden glukoosinsieto oli heikentynyt: diabeteksen ilmaantumista voitiin viivästyttää keskimäärin viisi vuotta painoa pudottamalla, liikuntaa lisäämällä ja noudattamalla terveellistä ruokavaliota (24).

Liikunta- ja tasapainoharjoittelun sekä D-vitamiinin on osoitettu ehkäisevän ikääntyvien kaatumisia ja murtumia, (25–27). On myös näyttöä siitä, että yli 65-vuotiaiden naisten osteoporoosin seulonta ja tarvittaessa sen perusteella aloitettu hoito on suositeltavaa (28). Englantilaisessa SCOOP-tutkimuksessa seulonta ei vähentänyt kaikkia osteoporoottisia murtumia, mutta vähensi lonkkamurtumien suhteellista riskiä lähes kolmanneksella, minkä vuoksi seulonta osoittautui erittäin kustannusvaikuttavaksi (29).

Kognitiivisen toimintakyvyn osalta suomalainen FINGER-tutkimus osoitti, että elintapamuutokset, kognitiivinen harjoittelu sekä sydän- ja verisuonisairauksien hyvä hoito, ylläpitivät muisti- ja ajattelutoimintoja yli 60-vuotiailla, joilla oli lievästi suurentunut muistisairauksien riski (30). Myös fyysisen toimintakyvyn osalta on näyttöä, että monipuolisella toiminnallisella harjoittelulla, joka sisältää voima- ja liikehallintaharjoituksia, kyetään

vahvistamaan yli 60-vuotiaiden lihasvoimaa, parantamaan tasapainoa sekä ylläpitämään liikkumis- ja toimintakykyä (31) myös heillä, joilla liikkumiskyky on jo heikentynyt (32). Lisäksi suomalaistutkimus on osoittanut, että ryhmämuotoinen elämänhallintaa ja yksinäisyyttä lieventävä kuntoutus paransi osallistujien terveyttä ja kognitiota sekä vähensi terveystalveluiden käyttöä ja kuolleisuutta (33,34).

Koko väestön terveyden edistämisen lähtökohtana eläkeikäisillä on edistää ja ylläpitää fyysistä, kognitiivista ja sosiaalista toimintakykyä sekä kannustaa omasta terveydestä huolehtimiseen muun muassa noudattamalla terveellisiä elämäntapoja ja sitoutumalla lääkitykseen. Iän karttuessa ikäneuvolatoiminta on yksi potentiaalinen toimintatapa, jolla olisi mahdollista tunnistaa ajoissa riskiryhmiin kuuluvat ikäihmiset eläkkeelle jäämisen jälkeen. Suomessa muutama kaupunki on jo käynnistänyt ikäneuvoloita, mutta toistaiseksi niiden vaikuttavuutta ei ole selvitetty. Yleisimpiä ikääntyvien toimintakykyä heikentäviä ja avuntarvetta lisääviä tekijöitä ovat sydän- ja verisuonitaudit, kaatumiset ja murtumat, liikkumiskyvyn ja kognition heikentyminen, gerastenia (35,36) sekä masennus ja yksinäisyys (37,38). Ikäneuvolatoiminnan keskiössä onkin tunnistaa mahdollisimman varhain henkilöt, joilla on edellä mainittuja sairauksia, gerastenian oireita (painonlasku, hidastuminen, voimattomuus, uupumus ja vähäinen aktiivisuus), fyysisen tai kognitiivisen toimintakyvyn heikentymistä, masennusta, tai henkilöt jotka ovat sosiaalisesti eristäytyneet. Kun riskissä olevat henkilöt on tunnistettu, olennaista on aloittaa kuntouttavat ja tarpeen mukaan moniammatilliset interventiot ikäihmisten toimintakyvyn ja itsenäisen selviytymisen tukemiseksi.

Eläköitymisen mahdollisuudet terveyden edistämässä

Suomalaisilla kuntatyöntekijöillä tehdyt tutkimukset osoittavat, että eläköityminen on yhteydessä myönteisiin muutoksiin useissa elintavoissa. Esimerkiksi vapaa-ajan liikunta ja unen pituus lisääntyvät sekä univaikeudet vähentyvät (39–41). Samoin tupakoinnin vähentäminen ja

lopettaminen näyttäisi olevan hieman yleisempää eläköitymisvuosina kuin sitä ennen tai sen jälkeen (42). Nämä havainnot viittaavat siihen, että eläköityminen voisi olla otollinen ajankohta elintapamuutosten tekemiseen ja niiden tukemiseen. Osittain muutokset voivat selittyä työhön liittyvien kuormitustekijöiden (fyysinen tai psyykinen) tai toimintatapojen (esimerkiksi yhteiset tupakkatauat työkavereiden kanssa) poistumisella ja toisaalta lisääntyneellä vapaa-ajalla. Ajanpuutteen onkin osoitettu olevan yksi tekijöistä, joka estää ihmisiä muuttamasta elintapojaan.

Eläköitymiseen on osoitettu liittyvän myös epäterveellisiä muutoksia elintavoissa. Istumisen kokonaismäärä näyttäisi lisääntyvän, erityisesti naisilla ja heillä, joiden työ oli ollut istumapainotteista (43). Tarvitaan siis toimia arkiaktiivisuuden lisäämiseksi. Huolestuttava havainto on myös se, että reilu kymmenes eläkkeelle siirtävistä lisäsi alkoholin riskikäyttöä (44). Olisikin tärkeä tunnistaa riskiryhmiin kuuluvat jo työuran loppuvaiheessa esimerkiksi työterveyshuollossa ja tarjota heille tukea terveiden elintapojen ylläpitämiseen eläköitymisen jälkeenkin.

Elintapojen merkitys terveiden elinvuosien kannalta on merkittävä. Neljään laajaan eurooppalaistutkimukseen perustuva tutkimus osoitti, että ihmiset, joiden elintavat olivat suosittujen mukaisia, elivät 6–8 vuotta pidempään terveenä ja ilman kroonisia sairauksia 50–75 ikävuoden välillä kuin henkilöt, joilla esiintyi kaksi tai useampi riskitekijä (tupakointi, liikkumattomuus ja lihavuus) (45). Myös yhdysvaltalaisstudiossa 90-vuotiaaksi selviytymistä selittivät 70-vuotiaana tunnettujen riskitekijöiden (tupakointi, liikkumattomuus, diabetes, kohonnut verenpaine, ylipaino) puuttuminen. Lisäksi 90-vuotiaiksi selviytyneet olivat toimintakykyisempiä ja he kokivat terveytensä paremmaksi 85-vuotiaana kuin ne, jotka kuolivat ennen 90. ikävuotta (46).

Toistaiseksi on kuitenkin hyvin vähän tutkimuksia, joissa olisi selvitetty elintapainventioiden vaikuttavuutta eläkkeelle siirtyneillä (47), vaikka eläkkeelle siirtyminen voisi olla optimaalinen hetki elintapamuutosten tekemiselle. Turun yliopistossa on parhaillaan menos-



Kuva: iStock

sa satunnaistettu kontrolloitu REACT-liikuntainterventiotutkimus, joka on kohdennettu juuri eläkkeelle jääneisiin henkilöihin ja jonka tavoitteena on edistää liikunta-aktiivisuutta ja sydänterveyttä vuoden mittaisella kotona toteutettavalla interventiolla. Tämän tutkimuksen tuottamaa tietoa voidaan jatkossa hyödyntää ikääntyviä liikuntaan kannustavien strategioiden suunnittelussa ja toteutuksessa. Onnistuessaan interventiotutkimus voi auttaa myös muihin elintapoihin kohdennettujen toimenpiteiden suunnittelussa ja kohdentamisessa.

Eläkevalmennus on ollut Suomessa toistaiseksi vähäistä, mutta nykyään muun muassa Suomen Punainen Risti ja Ikäinstituutti tarjoavat tukea ja valmennusta eläkkeelle jääville. Ikäinstituutin kehittämän Elämäni eläkevuodet -valmennusohjelman tavoitteena on herättää hyvinvoinnista huolehtimisen kipinä ja liikunnan ilo eläkkeelle siirtymisen taitekohdassa (48). Valmennus perustuu positiiviseen psykologiaan, valmentavaan työtapaan sekä ratkaisukeskeiseen otteeseen, jonka keskiössä ovat yhteiset keskustelut, ryhmän tuki ja liikunnalliset tuokiot. Ryhmämuotoinen valmennus ja sosiaalinen tuki voivat olla erityisen tärkeitä uusille eläkeläisille, jos kontaktit entisiin työtovereihin ovat vähentyneet ja työn ulkopuolisia sosiaalisia kontakteja on ollut vähän (49). Kansallisen FinTerveys 2017 -tutkimuksen perusteella osallistumisaktiivisuus kerho- ja yhdistystoimintaan näyttää olevan suurempaa eläkeläisillä kuin työ-

Ydinasiat

- ▶ Eläköityminen on koko ikäluokkaa yhdistävä ajankohta, jolloin kannattaa kannustaa ja tukea elämäntapamuutoksiin terveempien ja toimintakykyisempien elinvuosien puolesta.
- ▶ Työterveyshuollolla ja kuntien ikäneuvoloilla voisi olla nykyistä suurempi rooli ikääntyvien terveyden edistämistyössä tunnistamalla riskissä olevat henkilöt mahdollisimman varhain.
- ▶ Varhaisella riskitekijöiden tunnistamisella ja oikea-aikaisilla interventiolla voidaan ehkäistä sydän- ja verisuonisairauksia, tyyppin 2 diabetesta, kaatumisia ja murtumia sekä fyysisen ja kognitiivisen toimintakyvyn heikkenemistä.
- ▶ Terveysteknologia tarjoaa uusia mahdollisuuksia ikäihmisten terveyden ja toimintakyvyn edistämiseen, ja sen etuna ovat saavutettavuus, yksilöllisyys ja uudenlaiset motivointi- ja seurantamahdollisuudet.

ikäisillä, ja yli kolmasosa raportoi osallistuvansa vähintään kerran kuukaudessa (50).

Terveysteknologia terveyden edistämisen apuna

Informaatio- ja kommunikaatioteknologia tarjoaa uusia väyliä terveyden edistämiseen eläkeläisillä. Tilastokeskuksen mukaan vuonna 2018 suomalaisista 55–64-vuotiaista 72 % ja 65–74-vuotiaista 47 % käytti internetiä useita kertoja päivässä ja 80 % ja näihin 59 % ikäryhmiin kuuluvista omisti älypuhelimien (51). Terveysteknologian avulla terveysneuvonta tai elintapainterventio voidaan helposti muokata ja kohdentaa vastaamaan tiettyjen ikä- tai sairausryhmien tarpeita. Lisäksi osallistuminen on ajasta ja paikasta riippumatonta, jolloin voidaan tavoittaa myös henkilöitä, joiden terveydentila tai pitkät etäisyydet heikentävät osallistumista. Tutkimusten mukaan terveysteknologiaa hyödyntävät interventiot ovat käyttökelpoisia sekä tehokkaita muun muassa liikunnan lisäämiseen

(52), ravitsemuksen parantamiseen (53) ja painonpudotukseen (54) myös ikäihmisillä (55). Onnistuneimmat sovellukset hyödyntävät tekniikoita, joiden on osoitettu olevan yhteydessä käyttäytymisen muutokseen, mukaan lukien oman edistymisen seuranta, tavoitteiden asettaminen ja palautteen saaminen (56). Erityisen tärkeäksi on havaittu se, että sovellus sitouttaa käyttäjänsä ja käyttäjä saa palautetta edistymisestään (57). Palautetta voidaan antaa eri tavoin esimerkiksi keräämällä pisteitä, ja tavoitteen saavuttaminen huomioidaan positiivisella viestillä.

Kannettavan teknologian, esimerkiksi aktiivisuusrannekkeiden avulla on kenen tahansa mahdollista seurata omaa fyysistä suoriutumistaan tai esimerkiksi päivittäistä liikuntaaktiivisuuttaan. Turun yliopiston REACT-liikuntainterventiossa tutkitaan kaupallisen aktiivisuusrannekkeen mahdollisuuksia lisätä liikunta-aktiivisuutta juuri eläkkeelle siirtyneillä. Aktiivisuusrannekkeen avulla pyritään lisäämään päivittäistä liikuntaa ja vähentämään paikallaanoloa uudessa elämäntilanteessa, kun työn vaatimukset ja työelämän päivärytmi ovat jääneet taakse ja arjen rutiinit muodostetaan uudelleen. Rannekkeeseen asetetaan kullekin henkilölle yksilöllinen aktiivisuustavoite, jossa liikunnan osalta pyritään saavuttamaan tietty aktiivisuusmäärä päivässä ja pitkittynyttä istumista pyritään vähentämään värinäählytyksellä, joka muistuttaa, että on aika liikkua. Teknologia mahdollistaa päivittäisen aktiivisuustavoitteen omaseurannan ja välittömän palautteen, jonka toivotaan motivoivan pysyviin elintapamuutoksiin. Aktiivisuusrannekettä käytetään 12 kuukautta. Tavoitteiden täytyessä toistuvasti, tavoitetasoa nostetaan korkeammalle intervention aikana. Alustavat käyttökokemukset ovat olleet positiivisia, mutta varsinaiset tulokset osoittavat, onko interventiolla toivottua vaikutusta liikunta-aktiivisuuden lisäämiseen, sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöiden vähenemiseen ja fyysisen toimintakyvyn paranemiseen.

Tietokone- ja mobiilipohjaiset palvelut eivät tule täysin korvaamaan kasvokkain tapahtuvaa ohjausta tai neuvontaa, mutta ne tarjoavat paljon uusia tapoja (esimerkiksi pelit, videot, chatit) elintapamuutosten tukemiseen ja seuran-

taan. Teknologian käyttö tuo mahdollisuuksia sosiaalisen hyvinvoinnin edistämiseen, kuten sosiaaliseen kanssakäyntiin, jolla voi olla erittäin suuri merkitys muun muassa ikäihmisten yksinäisyyden vähentämiseen. Laajamittaisen käytön esteenä ovat ikääntyvien vielä puutteelliset tietokonetaidot ja laitteet sekä tietosuojaan liittyvät seikat. Tulevaisuudessa tietotekniset valmiudet määrittävät yhä enemmän myös välineellisistä päivittäisistä toiminnoista (IADL) selviytymistä, kun yhä useammat terveydenhoitoon ja raha-asioihin liittyvät palvelut siirtyvät tai ovat jo siirtyneet internetiin. Tämän vuoksi tietotekniikan taitojen opettaminen ja tukeminen tulisi ottaa huomioon eläkeläisten terveydenedistämistyössä ja tässä kolmannen sektorin toimijoilla on tärkeä rooli.

Lopuksi

Viime vuosina ikääntymistutkijat ovat korostaneet aktiivisen ikääntymisen näkökulmaa, jossa aktiivisuus nähdään osallistumisena sosiaaliseen ja yhteiskunnalliseen elämään. WHO määrittelee aktiivisen ikääntymisen prosessiksi,

jossa optimoidaan mahdollisuudet terveyteen, osallisuuteen ja turvallisuuteen, jotka edistävät elämänlaatua iän karttuessa (58). Vaikka eläköitymisen yhteydessä aktiivinen rooli työelämässä päättyy, eläkeläiselläkin on lukuisia tapoja osallistua ja olla aktiivinen elämän eri osa-alueilla. Yhdelle aktiivisuus voi olla vapaaehtoistyön tekemistä, toiselle lastenlasten hoitamista ja kolmas aloittaa uuden harrastuksen kielikerhossa. Henkisen hyvinvoinnin kannalta olisi tärkeää, että jokaiselle löytyisi aktiivista tekemistä työuran jälkeenkin, joka mahdollistaisi sosiaalisen kanssakäymisen ja edistäisi terveyttä, hyvinvointia ja toimintakykyä. ■

SARI STENHOLM, dosentti, akatemiaturkija
TUIJA LESKINEN, TtT, Suomen Akatemian tutkijatohtori
 Turun yliopisto, kansantervestiede

LAURA VIIKARI, dosentti, geriatrian erikoislääkäri
 Turun yliopisto, kliininen laitos, geriatría
 Turun kaupunki, hyvinvointitoimiala

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Jaana Suvisaari

KIRJALLISUUTTA

- Kannisto J. Eläkkeellesiirtymisikä Suomen työeläkejärjestelmässä 2017. Eläketurvakeskuksen tilastoja 3/2018.
- Westerlund H, Kivimäki M, Singh-Manoux A, ym. Self-rated health before and after retirement in France (GAZEL): a cohort study. *Lancet* 2009;374:1889–96.
- Syse A, Veenstra M, Furunes T, ym. Changes in health and health behavior associated with retirement. *J Aging Health* 2017;29:99–127.
- Oshio T, Kan M. The dynamic impact of retirement on health: Evidence from a nationwide ten-year panel survey in Japan. *Prev Med* 2017;100:287–93.
- Jokela M, Ferrie JE, Gimeno D, ym. From midlife to early old age: health trajectories associated with retirement. *Epidemiology* 2010;21:284–90.
- Westerlund H, Vahtera J, Ferrie JE, ym. Effect of retirement on major chronic conditions and fatigue: French GAZEL occupational cohort study. *BMJ* 2010;341:c6149.
- Oksanen T, Vahtera J, Westerlund H, ym. Is retirement beneficial for mental health? antidepressant use before and after retirement. *Epidemiology* 2011;22:553–9.
- Mein G, Martikainen P, Hemingway H, ym. Is retirement good or bad for mental and physical health functioning? Whitehall II longitudinal study of civil servants. *J Epidemiol Commun Health* 2003;57:46–9.
- Schuring M, Robroek SJ, Lingsma HF, ym. Educational differences in trajectories of self-rated health before, during, and after entering or leaving paid employment in the European workforce. *Scand J Work Environ Health* 2015;41:441–50.
- Virtanen M, Oksanen T, Pentti J, ym. Occupational class and working beyond the retirement age: a cohort study. *Scand J Work Environ Health* 2017;43:426–35.
- Wang M, Shultz KS. Employee retirement: a review and recommendations for future investigation. *J Manag* 2010;36:172–206.
- Hobfoll SE. Social and psychological resources and adaptation. *Rev Gen Psychol* 2002;6:307–24.
- Suomen virallinen tilasto (SVT): Kuolleet [verkkojulkaisu]. Helsinki: Tilastokeskus 2018. www.stat.fi/til/kuol/.
- Kulmala J, von Bonsdorff MB, Stenholm S, ym. Perceived stress symptoms in midlife predict disability in old age: a 28-year prospective cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013;68:984–91.
- Prakash KC, Neupane S, Leino-Arjas P, ym. Work-related biomechanical exposure and job strain in midlife separately and jointly predict disability after 28 years: a Finnish longitudinal study. *Scand J Work Environ Health* 2017;43:405–14.
- Liira H, Seuri M. Työterveyshuollon terveystarkastukset. *Suom Lääkäril* 2016; 71:1525–31.
- Krogsboll LT, Jorgensen KJ, Gotzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019. DOI: 10.1002/14651858.CD009009.pub3.
- Pitkälä KH, Strandberg T. Sairauksien ehkäisy kannattaa vielä vanhanakin. *Duodecim* 2018;11:1141–8.
- Strandberg T, Kivipelto M. Terveet elämäntavat – terveet aivot. *Duodecim* 2017; 133:195–200.
- Umberson D, Montez JK. Social relationships and health: a flashpoint for health policy. *J Health Soc Behav* 2010;51(Suppl 1):S54–66.
- Capistrant BD, Moon JR, Berkman LF, ym. Current and long-term spousal caregiving and onset of cardiovascular disease. *J Epidemiol Community Health* 2012;66:951–6.
- Tilvis RS, Routasalo P, Karpainen H, ym. Social isolation, social activity and loneliness as survival indicators in old age: a nationwide survey with a 7-year follow-up. *Eur Geriatr Med* 2012;3:18–22.
- Yusuf S, Lonn E, Pais P, ym. Blood-Pressure and cholesterol lowering in persons

- without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2032–43.
24. Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, ym. Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetologia*. 2013;56:284–93.
 25. Vieira ER, Palmer RC, Chaves PH. Prevention of falls in older people living in the community. *BMJ* 2016;353:i1419.
 26. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, ym. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257–64.
 27. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, ym. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999–2006.
 28. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, ym. Screening for osteoporosis to prevent fractures: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2018;319:2521–31.
 29. Turner DA, Khioe RFS, Shepstone L, ym. The cost-effectiveness of screening in the community to reduce osteoporotic fractures in older women in the UK: economic evaluation of the SCOOP Study. *J Bone Miner Res* 2018;33:845–51.
 30. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, ym. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2255–63.
 31. Liu C-j, Shirov DM, Jones LY, ym. Systematic review of functional training on muscle strength, physical functioning, and activities of daily living in older adults. *Eur Rev Aging Physical Act* 2014; 11:95–106.
 32. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, ym. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2387–96.
 33. Pitkälä KH, Routasalo P, Kautiainen H, ym. Effects of psychosocial group rehabilitation on health, use of health care services, and mortality of older persons suffering from loneliness: a randomized, controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:792–800.
 34. Pitkälä KH, Routasalo P, Kautiainen H, ym. Effects of socially stimulating group intervention on lonely, older people's cognition: a randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19:654–63.
 35. Koivukangas M, Strandberg T, Leskinen R, ym. Vanhusten gerastenia – tunnista riskipotilas. *Suom lääkkäril* 2017;72:425–30.
 36. Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, ym. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:392–7.
 37. Pitkälä KH, Strandberg T. Sairauksien ehkäisy kannattaa vielä vanhanakin. *Duodecim* 2018;134:1141–8.
 38. Strandberg TE, Michel JP, Maggi S. Healthy ageing requires a triple strategy. *Aging Clin Exp Res* 2016;28:369–70.
 39. Myllyntausta S, Salo P, Kronholm E, ym. Changes in sleep duration during transition to statutory retirement: a longitudinal cohort study. *Sleep* 2017;40. DOI: 10.1093/sleep/zsx087.
 40. Myllyntausta S, Salo P, Kronholm E, ym. Changes in sleep difficulties during the transition to statutory retirement. *Sleep* 2018;41. DOI: 10.1093/sleep/zsx182.
 41. Stenholm S, Pulakka A, Kawachi I, ym. Changes in physical activity during transition to retirement: a cohort study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2016;13:51.
 42. Pulakka A, Halonen JI, Pentti J, ym. Changes in Smoking during retirement transition: a longitudinal cohort study. *Scand J Public Health* 2018;1403494818804408.
 43. Leskinen T, Pulakka A, Heinonen OJ, ym. Changes in non-occupational sedentary behaviours across the retirement transition: the Finnish Retirement and Aging (FIREA) study. *J Epidemiol Community Health* 2018;72:695–701.
 44. Halonen JI, Stenholm S, Pulakka A, ym. Trajectories of risky drinking around the time of statutory retirement: a longitudinal latent class analysis. *Addiction* 2017;112:1163–70.
 45. Stenholm S, Head J, Kivimäki M, ym. Smoking, physical inactivity and obesity as predictors of healthy and disease-free life expectancy between ages 50 and 75: a multicohort study. *Int J Epidemiol* 2016;45:1260–70.
 46. Yates LB, Djousse L, Kurth T, ym. Exceptional longevity in men: modifiable factors associated with survival and function to age 90 years. *Arch Intern Med* 2008;168:284–90.
 47. Baxter S, Johnson M, Payne N, ym. Promoting and maintaining physical activity in the transition to retirement: a systematic review of interventions for adults around retirement age. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2016;13:12.
 48. Elämäni eläkevuodet -valmennus vuonna 2018. Ikäinstituutti 2018. www.liikkeella-voimaavuosiin.fi/?x118281=274688.
 49. Segel-Karpas D, Ayalon L, Lachman ME. Loneliness and depressive symptoms: the moderating role of the transition into retirement. *Aging Ment Health* 2018; 22:135–40.
 50. Martelin T, Nieminen T, Sainio P, ym. Sosiaalinen toimintakyky. Kirjassa: Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A, ym. toim. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa. FinTerveys 2017-tutkimus. Helsinki: Terveystieteiden tutkimuskeskus 2018.
 51. Suomen virallinen tilasto (SVT): Väestön tieto- ja viestintätekniikan käyttö [verkkokojukaisu]. Helsinki: Tilastokeskus 2018. www.stat.fi/til/sutivi/2018/sutivi_2018_2018-12-04_tie_001_fi.html.
 52. Davies CA, Spence JC, Vandelanotte C, ym. Meta-analysis of internet-delivered interventions to increase physical activity levels. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2012; 9:52.
 53. Lara J, Hobbs N, Moynihan PJ, ym. Effectiveness of dietary interventions among adults of retirement age: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med* 2014;12:60.
 54. Teerinieni AM, Salonurmi T, Jokelainen T, ym. A randomized clinical trial of the effectiveness of a Web-based health behaviour change support system and group lifestyle counselling on body weight loss in overweight and obese subjects: 2-year outcomes. *J Intern Med* 2018;284:534–45.
 55. Muellmann S, Forberger S, Mollers T, ym. Effectiveness of eHealth interventions for the promotion of physical activity in older adults: a systematic review. *Prev Med* 2018;108:93–110.
 56. Krebs P, Prochaska JO, Rossi JS. A meta-analysis of computer-tailored interventions for health behavior change. *Prev Med* 2010;51:214–21.
 57. Lentferink AJ, Oldenhuis HK, de Groot M, ym. Key components in eHealth interventions combining self-tracking and persuasive eCoaching to promote a healthier lifestyle: a scoping review. *J Med Internet Res* 2017;19:e277.
 58. Active ageing: a policy framework. Geneva: World Health Organization 2002.

SUMMARY

Health promotion before and after retirement

With the aging population, also the years after retirement are increasing. Transition to retirement is an important life stage, during which work-related stress factors are removed and there is more time to devote activities that are meaningful for the person. Therefore, retirement is a potential time period when changes in health behaviors can take place and they can be promoted in the entire age group. On the other hand, there is need for early identification of persons at high risk for chronic diseases. There is evidence that timely interventions can prevent cardiovascular diseases, type 2 diabetes, falls and fractures as well as decline in physical and cognitive functioning. All these actions will help in increasing healthy years after retirement and reduce the overall burden of disease and disability in the population.

Eero Vuoksima

Kognitiivisten toimintojen muutokset – mikä on ikääntymistä, mikä sairautta?

Kognitiivinen ikääntyminen kuuluu läpi elämän tapahtuviin muutoksiin muistissa ja muissa tiedonkäsittelyyn liittyvissä toiminnoissa. Monet kognition osa-alueet alkavat heiketä jo keski-ikässä, mutta kognitiivinen ikääntyminen on yksilöllistä. Yksilöiden erot kognitiivisessa ikääntymisessä selittyvät osin jo lapsuudessa karttuneella kognitiivisella reservillä, joten varhainen kognitiivisen kehityksen tukeminen voi auttaa muistisairauksien ehkäisemisessä. Terveystieteissä tarvitaan kognitiivisen ikääntymisen asiantuntemusta. Tulevaisuudessa yli 90-vuotiaiden osuus terveystieteiden käyttäjinä kasvaa, mutta valitettavasti emme tiedä paljoakaan heidän kognitiivisesta ikääntymisestään. Kognitiivisen toimintakyvyn selvittämisessä nykyistä perusteellisemmat neuropsykologiset arvioinnit ja tarkemmat iän ja koulutuksen huomioonottavat normit parantaisivat muistisairauksien varhaista tunnistamista. Kognitiivisen toimintakyvyn selvittäminen osana ikääntyvien terveyden seurantaa on sekä kansanterveydellisesti että yksilön hyödyn kannalta perusteltua.

Muistisairaudet aiheuttavat kärsimystä sairastuneille ja heidän läheisilleen, kuormittavat terveydenhuoltoa ja ovat merkittävä kansantaloudellinen menoerä. Kognitiivinen heikentyminen alkaa keski-ikässä ja nopeutuu noin 60 ikävuoden jälkeen. Myös Alzheimerin taudin – yleisimmän dementiaan johtavan etenevän muistisairauden – ilmaantuvuus lisääntyy noin 60 ikävuoden jälkeen. Muutokset kognitiivisessa ovat kuitenkin hyvin yksilöllisiä: joillakin ilmenee muistiongelmia jo myöhäiskeski-ikässä, kun toisilla ei ole muistiongelmia yli 90-vuotiaanaakaan.

Kognition rakenne – yleinen kognitiivinen kyvykkyys ja kognition osa-alueet

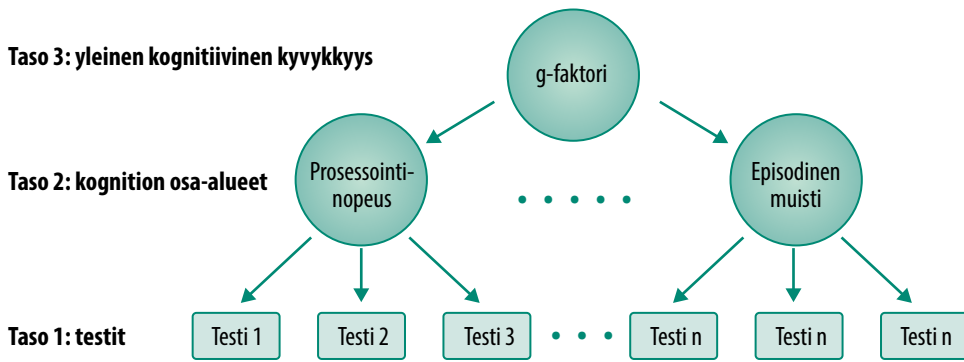
Kognitiivisilla toiminnoilla tarkoitetaan tiedon käsittelyyn liittyviä toimintoja: havaitsemista, ajattelua ja muistamista. Kognitiota voidaan tarkastella kolmella tasolla (1), jotka esitetään **KUVASSA 1**.

Yleistä kognitiivista kyvykkyyttä kutsutaan myös älykkyudeksi, ja tätä kuvastava yleisesti käytetty suure on älykkyysosamäärä. Yleinen kognitiivinen kyvykkyys ennustaa niin ammatillista asemaa kuin terveyteen ja terveystietäytymiseen liittyviä asioita ja jopa elinikää (1).

Sekä yleinen kognitiivinen kyvykkyys että kognition osa-alueet noudattavat väestössä normaalijakaumaa. Yksilöiden välillä on eroja kognitiivisessa läpi elämän, eikä kognitiivisten toimintojen keskimääräinen heikentyminen ikääntymisessä selitykään pelkästään sillä, että yksilöiden väliset erot suurenisivat vanhuudessa (2).

Yleisen kognitiivisen kyvykkyuden pysyvyys

Yleinen kognitiivinen kyvykkyys kehittyy noin 20-vuotiaaksi asti, minkä jälkeen se on hyvin pysyvä ominaisuus noin 70-vuotiaaksi (3–5). Vanhuudessa yleinen kognitiivinen kyvykkyys heikkenee keskimäärin hieman, mutta lapsena



KUVA 1. Kognition hierrakkinen rakenne. Yleinen kognitiivinen kyvykkyys eli g-faktori (taso 3) koostuu yli 40 % eri osa-alueista (taso 2), joita mitataan neuropsykologisilla testeillä (taso 1). Tässä mallissa g-faktori ja kognition osa-alueet ovat latentteja muuttujia, jotka eivät ole suoraan mitattuja vaan heijastavat yksittäisten testien mitaamaa yhteisvaihtelua. G-faktori selittää yli 40 % yksilöllisistä eroista eri testeissä suoriutumisessa. Testi-tasoon sisältyy yksittäisessä testissä suoriutumista kuvaavan vaihtelun lisäksi myös mittausvirhe. Yleistä kognitiivista kyvykkyyttä ja kognition osa-alueita voidaan mitata myös yksittäisiin testeihin perustuvilla summapistemäärillä.

mitattu älykkyys ennustaa kognitiivista kyvykkyyttä läpi vanhuuden yli 90-vuotiaaksi (6,7). Vaikka muutoksia tapahtuu, säilyy yksilöiden suoriutuminen suhteessa muihin saman ikäisiin hyvin samanlaisena.

Nuorena saavutettu yleinen kognitiivinen kyvykkyys ennustaa kognitiivista ikääntymistä: hyvä kognitiivinen kyvykkyys on lievältä kognitiiviselta heikentymiseltä ja dementialta suojaava tekijä (8,9). Koulutus lisää älykkyyttä noin 1–5 älykkyysosamääräpistettä per koulutusvuosi, mutta vaikutus näyttää rajoittuvan ennen aikuisuutta suoritettuun koulutukseen (10,11). Onkin yhä enemmän näyttöä siitä, että jo varhainen kehitys määrittää yksilöiden välisiä eroja yleisessä kognitiivisessa kyvykkyudessa ja kognitiivisessa ikääntymisessä (12).

Muutokset kognition osa-alueissa

Kognition osa-alueissa tapahtuu keskimäärin merkittäviä muutoksia ikääntyessä. Poikittaistutkimusten perusteella iän vaikutus kognition on usein arvioitu suuremmaksi kuin pitkittäistutkimuksissa. Eri ikäluokkien vertailussa on huomioitava nuorempien kohorttien korkeampi koulutus ja kohentuneet elinolot; älykkyys onkin väestötasolla noussut 1900-luvun aikana (Flynn efekti). Toisaalta pitkittäistutkimuksissa on pyrittävä erottelemaan systemaattinen muutos mittausvirheestä ja otettava

huomioon harjoitusvaikutus eli testisuoriutumisen parantuminen, kun tehdään sama testi uudestaan.

Muutokset kognition osa-alueissa eroavat toisistaan (TAULUKKO 1). Iän myötä paranevia osa-alueita kutsutaan kiteytyneeksi älykkyudeksi, jota mitataan kertynyttä tietoa arvioivilla testeillä. Ikääntymisessä heikentyviä kykyjä kutsutaan joustavaksi älykkyudeksi, joita mitataan uuden tiedon omaksumista ja päättelykykyä arvioivilla – usein aikarajoitteisilla – testeillä (1).

Prosessointinopeus on kognition osa-alue, joka alkaa heiketä ensimmäisenä: hidastuminen alkaa jo noin 30-40-vuotiaana ja jatkuu läpi vanhuuden (13–15). Tätä seuraa monien osa-alueiden heikentymisen alkaminen keski-ikässä, ja heikentyminen nopeutuu noin 60 ikävuoden jälkeen (13,16,17) (TAULUKKO 1). Keskimäärin 60 % kognition muutoksista selittyy kognition osa-alueille yhteisillä muutoksilla (15). Kognitiivisessa ikääntymisessä on suurelta osin kyse laajasti eri osa-alueiden heikkenemisestä, joka kiihtyy vanhuudessa (14,17).

Muistin muutokset liittyvät säilömuistin osalta deklaratiiviseen muistiin (episodinen ja semanttinen muisti), kun taas tiedostamattomampi proseduraalinen eli taitomuisti (esimerkiksi polkupyörällä ajamisen taito) säilyy. Episodisessa muistissa on havaittavissa muutoksia jo keski-ikässä, mutta selkeämpi heikkeneminen

TAULUKKO 1. Ikääntymisen kannalta tärkeät kognition osa-alueet ja keskimääräinen muutos eri ikäkausina.

Kognition osa-alue	Kuvaus	Keskimääräinen muutos		
		30 – 60 v.	60 – 70 v.	70 – 90 v.
Älykkyy				
Yleinen kognitiivinen kyvykkyy	Älykkyy, g (general)-faktori joka kuvastaa eri osa-alueissa esiintyvää yhteisvaihtelua.	→	→	→/↓
Kielellinen ymmärtäminen	Sanavarasto ja yleistieto. Iän myötä kertyvä kiteytyne älykkyy.	↑	↑/→	→
Visuaalinen päättely	Näönvarainen päättely. Iän myötä heikkenevä joustava älykkyy.	→/↓	↓	↓
Abstrakti päättely	Looginen kielellinen ja näönvarainen päättely. Joustava älykkyy.	→/↓	↓	↓
Työskentelytaidot				
Prosessointinopeus	Tiedonkäsittelyn nopeus, reaktioaika.	↓	↓	↓
Toiminnanohjaus	Tavoitteellisen toiminnan toteuttaminen. Aloitteellisuus, joustavuus, suunnittelu ja inhibitio eli impulssikontrolli.	→/↓	↓	↓
Tarkkaavuus	Huomion suuntaaminen, siirtäminen, ylläpitäminen sekä tarkkaavuuden jakaminen. Tarkkaavuuden ylläpito on pysyvämpi, mutta huomion kohdistaminen oleelliseen informaatioon ja jaettu tarkkaavuus heikkenevät ikääntyessä selkeämmin.	→/↓	↓	↓
Muisti				
Lyhytkestoinen ja työmuisti (verbaalinen ja visuaalinen)	Lyhytkestoinen (muutamana sekunnin) asioiden mielessä pitäminen ja prosessointi. Tarvitaan esimerkiksi kielen ymmärtämisessä, laskemisessa ja episodiseen muistiin tallentamisessa.	→	→/↓	↓
Episodinen muisti (verbaalinen ja visuaalinen)	Mieleen painaminen ja pitkäkestoiseen muistiin liittyvä säilyttäminen ja palauttaminen. Asioiden (esim. kauppalista) ja tapahtumien (auton parkkeerauspaikka) muistaminen (minuuteista useisiin vuosiin).	→/↓	↓	↓
Muut				
Sanasujuvuus	Asioiden ja esineiden nimeäminen. Semanttisesta muistista haku.	→/↓	↓	↓
Visuaalinen prosessointi	Näönvarainen hahmottaminen ja tunnistaminen ovat suhteellisen pysyviä. Visuospataalinen eli avaruudellinen hahmottaminen ja suunnistaminen – erityisesti vieraissa paikoissa – sekä visuokonstruktiiivinen hahmottaminen eli näönvaraisen informaation yhdistäminen hienomotoriikkaan heikkenevät iän myötä.	→/↓	↓	↓

→ = keskimäärin pysyvä; →/↓ = melko pysyvä tai pientä heikkenemistä; ↑ = parantuva; ↑/→ = pysyvä tai parantumista; ↓ = heikentyvä

alkaa noin 60 ikävuoeden jälkeen (13,16–18). Semanttisella muistilla tarkoitetaan asiatiedon muistamista kuten sanavarastoa ja yleistietoa; läpi elämän karttuvaa tietoa (16). Lyhytkestoinen työmuisti säilyy keskimäärin episodista muistia paremmin, mutta sekin alkaa keskimäärin heiketä viimeistään 60–70-vuotiaana (13).

Jokaista kognition osa-aluetta on myös syytä tarkastella useammalla testillä. Yli 1000:n henkilön tutkimuksessa episodisen muistin muutosta 55:stä 61:een ikävuoeden mitattiin

kolmella testillä. Sanalstatehtävssä (California Verbal Learning Test II) ei havaittu keskimääräistä muutosta, tarinamuistitehtävssä (looginen muisti Wechslerin muistiasteikosta) suoritus heikentyi, ja kuvioiden kopioimistehtävssä (visuaalinen toistaminen Wechslerin muistias-teikosta) havaittiin oppimisvaikutus eli suoritus parantui (19).

Muutokset kognitiiossa ovat kuitenkin hyvin yksilöllisiä, ja henkilön lähtötaso vaikuttaa suoriutumiseen läpi elämän. Erinomainen

TAULUKKO 2. Ikääntymisen liittyvät rakenteelliset muutokset aivoissa ja kognitiivinen suoriutuminen.

Paikalliset muutokset aivoissa	Neuropsykologinen profiili
<p>Ikääntyminen</p> <p>Normaalissa ikääntymisessä erityisesti otsalohkon alueet rappeutuvat, mutta myös Alzheimerin taudille alttiiden sisemmän ohimo- ja päälakilohkon alueet rappeutuvat normaalissa ikääntymisessä. Harmaan aineen piene- minen korostuu myöhemmin kehittyneillä assosiaatio- alueilla kun taas primaariaivokuorella muutokset ovat vähäisiä. Valkean aineen muutokset korostuvat kehityk- sellisesti myöhemmin myelinisoituneilla radoilla. Suu- rempi aivokuoren pinta-ala on yhteydessä parempaan yleiseen kognitiiviseen kyvykkyyteen: yhteys kehitty- jo lapsuuden ja nuoruuden aikana ja pysyy läpi elämän. Heikkeneminen ikääntymiselle alttiimmissa episodisessa muistissa, prosessointinopeudessa ja toiminnanohjauk- ssa ovat yhteydessä aivokuoren ohenemiseen.</p>	<p>Muisti ja muu kognitiivinen suoriutuminen ikään, koulutustasoon ja sukupuoleen nähden keskitasoista. Henkilö selviytyy muistin ja tiedonkäsittelyn taitojen puolesta itsenäisesti jokapäiväisistä toiminnoista ku- ten kaupassa käynnistä ja raha-asioiden hoitamisesta. Oppimiskyky säilyy; testien oppimisvaikutus näkyy toistomittauksissa yli 90-vuotiaillakin. Profilissa on kui- tenkin yksilöiden välisiä eroja läpi aikuisuuden: joillakin saattaa olla esim. keskimääräistä heikompi tavaraaik- kamuisti tai suunnistuskky jo nuorena aikuisena.</p>
<p>Erinomainen kognitiivinen ikääntyminen (Superagers)</p> <p>Aivot muistuttavat rakenteellisesti n. 20 vuotta nuoremp- ien aivoja. Paksumpi aivokuori erityisesti pihtipoimun (cyrus cinculi) etuosissa ja paremmin säilynyt hippocam- pus kuin tyypillisesti ikääntyvillä. Muutokset aivoissa todennäköisesti samanlaisia, joskin hitaammin eteneviä, kuin ikääntymisessä yleensä.</p>	<p>Erinomainen kognitiivinen ikääntyminen on määritelty muistisuoriutumislella, joka on noin 20–30 vuotta nuorempien keskimääräistä tasoa ja lisäksi suoriutuminen muissa kognition osa-alueissa on vähintään ikäryhmän keskitasoa.</p>

kognitiivinen ikääntyminen, jossa muistisuo- riutuminen vastaa noin 20 vuotta nuorempien keskimääräistä suoriutumista, osoittaa, että joi- denkin kognitiivinen suorituskky säilyy läpi elämän (TAULUKKO 2).

Muutokset aivojen rakenteissa

Vanhenemisessa tapahtuvat rakenteelliset muutokset aivoissa ovat laaja-alaisia ja näky- vät sekä aivojen tilavuuden pienentymisenä, alkavat noin 30-vuotiaana ja kiihtyvät noin 60-vuotiaana, että aivokammioiden laajene- misena. Normaalista ikääntymistä kuvastaa eri- tyisesti otsalohkon, mutta myös ohimolohkon alueiden rappeutuminen (20). Neuroneista eli hermosoluista koostuvan harmaan aineen vä- heneminen kuvastaa enemmänkin neuronien pienenemistä ja synapsien eli hermosolujen välisten yhteyksien heikentymistä kuin neuro- nikatoa. Myös valkean aineen tilavuus pienenee ja eri aivoalueita yhdistävien aksonikimppujen rakenteelliset ominaisuudet heikentyvät (TAU- LUKKO 2).

Ikääntyessä aivoissa tapahtuu myös muisti- sairauksille tyypillisiä muutoksia (esimerkiksi amyloidiplakkien kertymistä tai vaskulaarisia

muutoksia) vaikka kognitiivista heikentymis- tä ei ilmenisikään (20). Muistisairauksissa ei ole kyse kuitenkaan pelkästään määrällisistä poikkeamista verrattuna ikääntymiseen, vaan laadullisesti poikkeavat muutokset erottelevat muistisairauksia (TAULUKKO 3).

Neuropsykologiset profiilit erottelevat eteneviä muisti- sairauksia varhaisessa vaiheessa

Dementiaista puhutaan silloin, kun on objektiivisesti todettu kognition heikentyminen siinä määrin, että se vaikuttaa jokapäiväisistä toi- minnoista selviytymiseen. Etenevän muistisai- rauden varhaisen tunnistaminen kannalta olisi kuitenkin hyödyllistä, mikäli sairaus voitaisiin havaita jo ennen aivopatologian ja neurodege- neraation ilmentymistä.

Neuropsykologinen profiili poikkeaa ylei- simpien etenevien muistisairauksien alkuvai- heessa (21) (TAULUKKO 3). Muistisairauksien edetessä kognition heikkeneminen näkyy laa- jemmin ja sairauksien erottaminen neuropsy- kologisen arvioinnin perusteella on hankalam- paa.

TAULUKKO 3. Yleisten dementiaan etenevien muistisairauksien aivomuutokset ja neuropsykologiset profiilit sairauden alkuvaiheessa.

Muistisairaus	Tunnusomaiset muutokset aivoissa	Neuropsykologinen profiili sairauden alkuvaiheessa
Alzheimerin tauti (AT)	Alkuvaiheessa sisemmän ohimolohkon rakenteiden (hippocampus ja entorinaalinen aivokuori) atrofia. Rappeutuminen etenee sisemmän päälakilohkon, lateraalisen ohimolohkon ja otsalohkon alueille ja taudin edetessä yleinen aivokuoren ja sen alaisten rakenteiden atrofia. Amyloidin ja tau-proteiinin kertyminen.	Episodisen muistin heikentyminen on ominaista AT:lle. Normaalista ikäänymisestä poikkeava heikentyminen alkaa jo taudin varhaisessa vaiheessa ja episodista muistia mittaavat testit ennustavat lievän kognitiivisen heikentymisen etenemistä AT:ksi. Kognitiiviset muutokset näyttävät selittyvän enemmänkin atrofialla kuin amyloidiplakkien kertymisellä.
Vaskulaarinen dementia	Valkean aineen vauriot, aivojen mikro- ja makroinfarktit ja aivoverenvuodot.	Kognitiiviset muutokset alkavat nopeammin kuin Alzheimerin taudissa. Toiminnanohjaus heikentyy muistia selvemmin.
Otsa-ohimolohkorappeumat	Yleisin muoto on otsalohkodementia jossa atrofiaa sekä etuotsalohkon että ohimolohkon alueilla molemmissa aivopuoliskoissa. Etenevässä sujumattomassa afasiassa rappeuma ilmenee vasemmalla aivopuoliskolla kielellisille toimintoille tärkeillä lateraalisen uurteen alueilla (otsalohkolla sijaitseva Brocan alue ja ohimolohkon Wernicken alue). Semanttisessa dementiaassa ohimolohkon etuosien bilateraalin rappeutuminen. TAR DNA-binding proteiini (TDP)-43 patologia.	Ongelmanratkaisun, päätöksenteon, toiminnanohjauksen ja kielelliset ongelmat korostuvat kun taas muistiongelmata tulevat myöhemmin. Otsalohkodementiaassa esiintyy käyttäytymisen ja persoonallisuuden muutoksia. Etenevässä sujumattomassa afasiassa ilmenee puheen tuottamisen vaikeutta: sanojen löytämistä vaikeudet, lyhyet ilmaiset, puheen taudit ja korjaukset. Semanttisessä dementiaassa puheen tuottaminen onnistuu, mutta sanojen merkitysten, asioiden nimeäminen ja puheen ymmärtäminen vaikeutuu.
Lewyn kappale-tauti	Yleinen aivojen rappeuma. Alfasyynkleiini-proteiinin kertyminen. Muistuttaa Parkinsonin taudin muistisairautta.	Episodista muistia enemmän korostuvat tarkkaavuuden, toiminnanohjauksen sekä visuo-spatiaalisen ja visuostruktiivisen puolen ongelmat. Näönvarainen muisti voi olla heikentynyt hahmotusongelmia takia. Tarkkaavuuden ja viireystilan tavallista äkillisempiä vaihteluita. Näköharhat.
Sekamuotoinen dementia	Usean aivopatologian samanaikainen olemassaolo. Sekamuotoisen dementiaan yleisyys lisääntyy iän myötä ja on yleistä myöhäisvanhuudessa.	Vaihteleva.

Huom. Kognition heikentymistä arvioitaessa on otettava huomioon näön ja kuulon heikentyminen sekä viireystila. Myös lääkitys, muut sairaudet ja masennus voivat vaikuttaa testisuoriutumiseen.

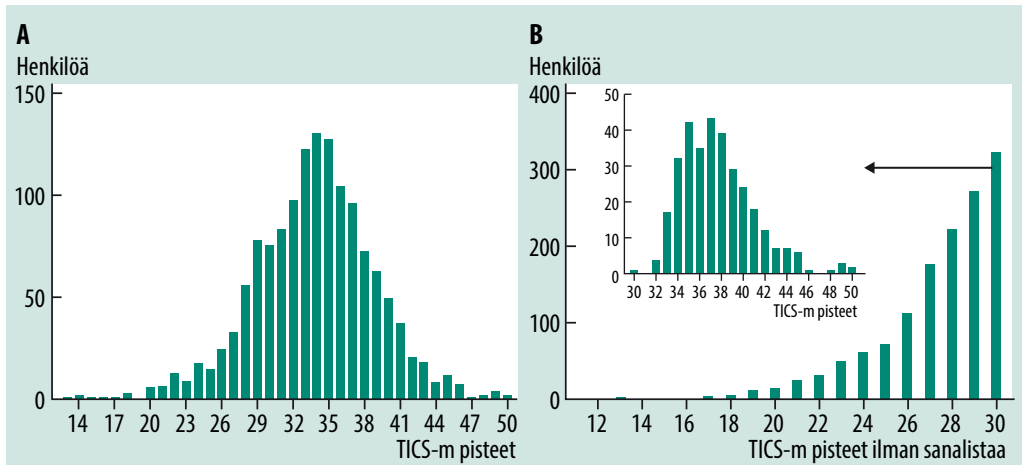
Muistiseuloista neuropsykologiseen testaukseen

Yksittäisen ihmisen kognitiivista heikentymistä määriteltäessä voidaan hyödyntää sekä itsearvioituja- että läheisten raportoimia muistivaikeuksia, mutta nämä eivät korvaa objektiivisia testejä. Etenevän muistisairauden varhaisessa havaitsemisessa neuropsykologiset testit antavat karkeita seulontakyselyitä luotettavamman arvion.

Mini mental state examination (MMSE) ja Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ovat usein käytettyjä muistiseulontatestejä, joiden perusteella voidaan arvioida mahdollista muistisairautta. Karkeat seulontatellit eivät kuiten-

kaan erottele varsinkaan raja-arvon ylittäneitä. Mitä tarkempia ja useampia testejä käytetään, sitä paremmin voidaan erotella yksilöiden välisiä eroja. Esimerkiksi The Modified Telephone Interview for Cognitive Status (TICS-m) -muistiseulassa suoriutuminen noudatti normaalijakaumaa väestöpohjaisessa vanhemman kaksoskohortin aineistossa 71–74-vuotiailla (KUVA 2 A). Kun kokonaispistemäärästä poistettiin yhden kerran esitettävän kymmenen sanallista vaikutus – menetelmä muistutti enemmän MMSE:tä – testi ei pystynyt erottelemaan parhaiten suoriutuvia (22) (KUVA 2 B).

Episodisen muistin osalta erityisesti viivästetty mieleen palauttaminen (neuropsyko-



KUVA 2. A) The Modified Telephone Interview for Cognitive Status (TICS-m) suoritumisen jakauma väestöpohjaisessa vanhemman kaksoskohortin tutkimuksessa 1 412:lla 71–74-vuotiaalla (22). B) TICS-m suoritumisen jakauma ilman sanalistatehtävää (yhden kerran esitetyn kymmenen sanan listan välitön ja viivästetty mieleen palautus) sekä täydet 30 pistettä saaneiden henkilöiden suorituminen, kun otetaan huomioon sanalistatehtävä.

logisten testien yhteydessä tarkoittaa opitun materiaalin muistamista noin 5–30 minuutin kuluttua) erottelee hyvin muistisairautta (21,23) ja ennustaa lievän kognitiivisen heikentymisen etenemistä Alzheimerin taudiksi (24). Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD) -kognitiivinen tehtäväsarja sisältää episodisen muistin testeistä sanalistatehtävän ja kuvioiden kopioimisen ja se soveltuu MMSE:tä paremmin etenevän muistisairauden tunnistamisen ja Alzheimerin taudin erottamisen kognitiivisesta ikääntymisestä (25,26). Vaikka CERAD on kehitetty Alzheimerin taudin diagnostiikkaan, sitä voi hyödyntää muidenkin muistisairauksien tunnistamiseen: olennaista on, mihin kognition osa-alueisiin muutokset painottuvat.

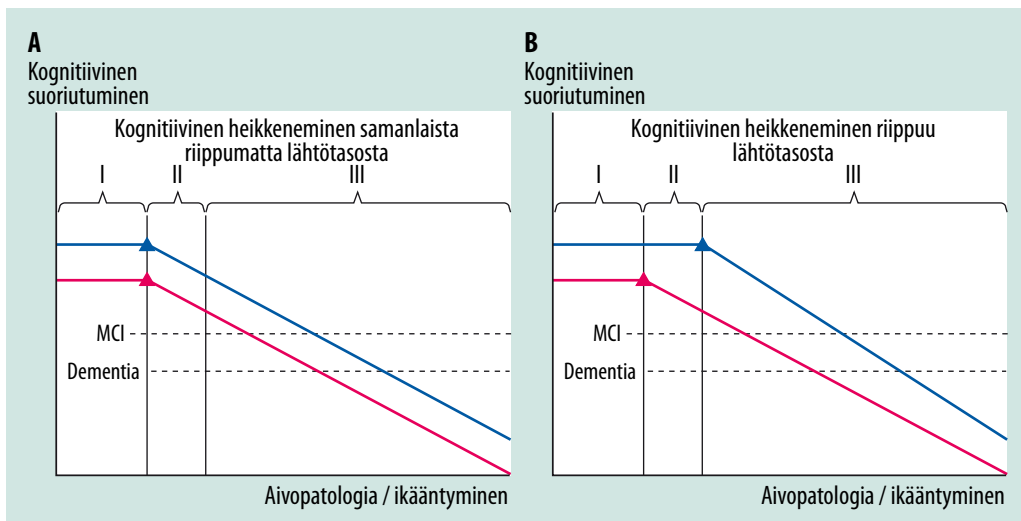
Lievä kognitiivinen heikentyminen

Lievä kognitiivinen heikentyminen tarkoittaa muistin tai muiden kognition osa-alueiden heikentymistä silloin, kun henkilö pystyy suoriutumaan itsenäisesti jokapäiväisistä toiminnoista eikä dementian määritelmä täyty. Lievä kognitiivinen heikentyminen on heterogeeninen tila, joka voi korjaantua tai olla pysyvä. Se lisää kui-

tenkin muistisairauden riskiä. Amnestinen eli muistiin liittyvä lievä kognitiivinen heikentyminen viittaa huontuneeseen tapahtumamuistiin, kun taas ei-amnestinen viittaa jonkun muun kognition osa-alueen, esimerkiksi toiminnanohjauksen heikentymiseen.

Alzheimerin taudissa sairausprosessi alkaa nykykäsityksen mukaan jo vuosikymmeniä ennen diagnoosia (27). Lievän kognitiivisen heikentymisen tunnistamisella on merkittävä rooli muistisairauksien varhaisessa havaitsemisessa. Erityisesti amnestinen muoto ennustaa Alzheimerin tautia (28).

Tavanomainen lievän kognitiivisen heikentymisen määrittely perustuu lääkärin tai psykologin huomioimaan kognition heikentymiseen. Selkeää raja-arvoa heikentyneelle testisuoriutumiselle, tai sitä moneenko testiin heikentyminen perustuu, ei ole kuitenkaan määritelty. Usein käytetty Petersen–Winblad-kriteeri täyttyy, kun henkilö suoriutuu vähintään yhdessä neuropsykologisessa testissä alle $-1,5$ keskihajonnan verrattuna saman ikäisiin, joilla on sama koulutustaso. Yhteen testiin perustuva heikentymisen määrittely on kuitenkin ongelmallista, koska heikko suoriutuminen yhdessä testissä on yleistä henkilöillä, joilla ei ole neurologisia sairauksia (29).



KUVA 3. Kognitiivisen reservin malli. **A)** Hyvän reservin (korkea koulutus, hyvä yleinen kognitiivinen kyvykkyys) omaavilla (sininen viiva) kognitiivinen suoriutumisen on heikon reservin (punainen viiva) omaavia parempi läpi ikääntymisen tai muistisairausprosessin. Tässä mallissa koulutuksella tai kognitiivisella kyvykkyydellä on päävaikutus muistisuoriutumiseen, mutta heikentyminen on yhtä nopeaa riippumatta lähtötasosta. **B)** Kognitiivisen reservin malli, jossa aivopatologian tai ikääntymisen vaikutus kognitioon riippuu lähtötasosta. Vähäisen koulutuksen tai kognitiivisen kyvykkyuden omaavilla kognition heikentyminen alkaa ennemmin kuin hyvän reservin omaavilla. Hyvän reservin omaavat pystyvät säilyttämään suoriutumistasonsa aivopatologiasta tai ikääntymisestä huolimatta, mutta heikentymisen alettua muutos on nopeampaa kuin huonomman reservin omaavilla. MCI = lievä kognitiivinen heikentyminen. Roomalaiset numerot kuvaavat vaiheita, joissa hyvän ja heikon reservin omaavilla aivopatologialla tai ikääntymisellä on samanlainen (vaihe I molemmissa malleissa ja vaiheet II ja III mallissa A) tai erilainen (vaihe II ja III mallissa B) vaikutus kognitioon.

Kohti tarkempaa lievän kognitiivisen heikentymisen määrittelyä

Neuropsykologisen Jak–Bond-kriteerin mukaan lievä kognitiivinen heikentyminen määritellään alle -1 keskihajonnan suoriutumisella vähintään kahdessa testissä, jotka mittaavat samaa kognition osa-aluetta (30). Vähintään kahteen heikkoon testisuoriutumiseen perustuva amnestisen lievän kognitiivisen heikentymisen diagnoosi parantaa Alzheimerin taudin ennustetta verrattuna lievän kognitiivisen heikentymisen diagnoosiin, joka täyttyy jo yhden heikon muistitestisuoriutumisen perusteella (30–33).

Kognitiivisen heikentymisen määrittelyn tulisi perustua useampaan kuin yhteen neuropsykologiseen testiin. Heikon suorituksen raja-arvoina on yleisesti käytetty keskihajontaa alle -1 tai alle $-1,5$, mutta vielä ei voida sanoa, mikä testien ja raja-arvojen yhdistelmä toimii parhaiten (23). Oli kyse sitten muistiseuloista, CERAD-tehtäväsarjasta tai yksittäisistä

neuropsykologisista testeistä, on olennaista, että käytetään ainakin iän ja koulutustaustan huomioon ottavia raja-arvoja. Kognitiivinen suoriutumisen on suhteutettava henkilön lähtötasoon (esimerkiksi yhden keskihajonnan heikentyminen muistitestissä näkyy edelleen keskimääräistä parempana suoriutumisena, jos henkilön lähtötasona on ollut $2,5\sigma$ keskihajontaa keskimääräistä parempi suoriutumisen). Tämä on vaikeaa, mikäli terveydenhuollon ammattilainen ei tunne henkilöä tai aiempaa objektiivista tietoa suoriutumisesta ei ole. Kun heikentymistä seurataan tekemällä samoja muistitestejä uudestaan, on otettava huomioon harjoitusvaikutus.

Normien merkitys määriteltäessä, mikä on ikääntymistä ja mikä on sairautta

Mikä on ikääntymistä ja mikä on sairautta? Tähän kysymykseen voidaan vastata sitä tar-

Ydinasiat

- ▶ Kognitiiviset toiminnot alkavat heiketä jo keski-ikässä.
- ▶ Yli puolet kognitiivisten toimintojen heikentymisestä selittyvät eri osa-alueiden yhteisellä muutoksella.
- ▶ Neuropsykologinen arviointi auttaa kognitiivisen ikääntymisen ja muistisairauksien erottamisessa: normaalia vanhenemista on ikään ja koulutustasoon nähden keskimääräinen suoriutumisen muistia ja muita kognition osa-alueita mittaavissa testeissä.
- ▶ Neuropsykologinen arviointi on luotettavin ja kustannustehokas tapa muistisairauksista johtuvan lievän kognitiivisen heikentymisen diagnosointiin.
- ▶ Lapsuuden kognitiivisen kehitykseen ja koulutukseen panostaminen auttaa muistisairauksien ehkäisyssä.

kemmin, mitä tarkemmat normit testisuoriutumiselle on olemassa. Varsinkin ikä ja koulutus ovat yhteydessä kognitiiviseen suoriutumiseen.

Esimerkiksi suomalaisessa väestöpohjaisessa yli 1700:n 71–78-vuotiaan aineistossa, ikä oli yhteydessä TICS-m-suoriutumiseen: keskiarvo oli 71-vuotiailla 34,3 (KH = 4,8) ja 77–78-vuotiailla 31,8 (KH = 4,11) eli näiden ikäryhmien ero oli noin 0,5 keskihajontaa. Lievän kognitiivisen heikentymisen esiintyvyydeksi arvioitiin 22 %, mutta kun raja-arvoissa otettiin huomioon koulutustaso, esiintyvyyttä oli 9 %. Tarkasteltaessa APOE-geenin monimuotoisuutta havaittiin, että lievän kognitiivisen heikentymisen omaavissa oli enemmän Alzheimerin taudin riskiin liittyvän ε4-alleelin kantajia kuin kognitiivisesti terveillä, mutta vain silloin kun käytettiin raja-arvoja, jotka ottivat koulutuksen huomioon (22).

Myös sukupuoli voi vaikuttaa testisuoriutumiseen. Naiset suoriutuvat keskimäärin hieman miehiä paremmin esimerkiksi sanalistan oppimistehtävissä (34). Sukupuolille yhteiset normit saattavat johtaa naisten viivästyneeseen diagnosointiin.

CERAD-kognitiivisen tehtäväsarjan piste-rajat perustuvat 63–80-vuotiaiden normeihin, eikä koulutustasoa tai sukupuolta ole otettu huomioon. Näin ollen 63-vuotias korkeakoulututkinnon omaava nainen ja 80-vuotias kansakoulun käynyt mies, jotka saavat samat raa-
kapisteet suoriutuvat normien mukaan saman tasoisesti. Terveys 2011 -aineiston tarkastelu antoi viitettä uusien normien tarpeellisuudesta: iäkkyyttä ja vähäinen koulutus olivat yhteydessä heikompaan suoriutumiseen CERAD-tehtäväsarjaan kuuluvassa sanalistehtävissä, ja lisäksi naiset suoriutuivat keskimäärin hieman miehiä paremmin (35).

Kognitiivinen ikääntyminen myöhäisvanhuudessa

Sekä dementia esiintyvyyttä että ilmaantuvuus ovat kaikkein suurimpia yli 90-vuotiailla (36). Tälle ikäryhmälle ei ole muistiseulojen tai testien normeja, joten kognitiivisen suoriutumisen arviointi on vaikeaa. Mikäli yli 90-vuotias suoriutuu esimerkiksi CERAD-normien (63–80 v.) mukaan keskimääräisesti sanalista-tehtävissä, täyttää kyseinen henkilö tutkimuskirjallisuudessa käytetyn superikäntyjän määritelmän, eli hänen episodinen muistinsa vastaa vähintään keskimääräistä muistia noin 20–30 vuotta nuoremmilla.

Yli 90-vuotiailla esiintyy usein Alzheimerin taudin lisäksi monia erilaisia aivojen poikkeamia. On arvioitu, että Alzheimerin taudin patologian täydellinen ehkäisy vähentäisi demensian yleisyyttä 50 % tässä ikäluokassa, eli myös muiden demensian syiden ehkäisy on tärkeää (37).

Kognitiivinen reservi ja kompensaation neuroaalinen perusta

Joillakin ei ole muistiongelmia, vaikka heillä on muistisairauksille tyypillistä aivopatologiaa. Tätä epäjohdonmukaisuutta aivopatologian ja kognition välillä on pyritty selittämään kognitiivisen reservin käsitteellä. Hyvän lähtötason omaavat (korkea koulutus, hyvä yleinen kognitiivinen kyvykkyys) suoriutuvat heikon lähtötason omaavia paremmin läpi aikuisuuden

(**KUVA 3 A**). Kognitiivisen reservin hypoteesin mukaan ne henkilöt, joiden lähtötaso on hyvä, kestävät enemmän aivopatologiaa ja ikääntymisen aiheuttamia muutoksia, ennen kuin kognitiivisissa toiminnoissa tapahtuu muutoksia (**KUVA 3 B**).

Kognitiivista reserviä on tutkittu paljon, mutta käsitteiden kirjava ja ristiriitainen käyttö sekä erilaiset tutkimusasetelmat ja menetelmät tekevät päätelmistä vaikeita. Viime aikoina on pyritty tarkempaan käsitteiden määrittelyyn sekä tutkimusasetelmien yhdenmukaistamiseen (38).

Toiminnalliset magneettikuvaukset ovat valaisseet kognitiivisen reservin neuraalisia mekanismeja (39). Kognitiivista suoriutumistaan voi parantaa ponnistelemalla (vanhoilla nuoria suurempi aivoaktivaatio samalla aivoalueella). Vanhemmat ihmiset kompensoivat suoriutumistaan myös hyödyntäen vaihtoehtoisia hermoverkkoja (lisääntynyt aivoaktivaatio alueilla, joita nuoret hyödyntävät vanhoja vähemmän; esimerkiksi puhtaan ulkoa oppimisen sijaan muistaminen on helpompaa, kun voidaan sitoa opittava asia aiempaan tietoon) tai hermoverkkojen uudelleen järjestäytymisellä (aivoaktivaatio alueilla, jotka eivät ole käytössä nuoremmilla).

Lopuksi

Vaikka eteneviin muistisairauksiin ei ole parantavaa tai pysäyttävää hoitoa, varhainen tunnistaminen on tärkeää. Parempi suuren riskin omaavien henkilöiden tunnistaminen hyödyttäisi elintapainterventioiden kohdentamisessa sekä valittaessa osallistujia lääketutkimuksiin. Sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöiden ehkäisy ja hoito sekä monimuotoiset elintapainterventiot (40) sekä kognitiivisen kehityksen tukeminen lapsuudessa ja nuoruudessa ovat muistisairauksien parasta ehkäisyä. ■

* * *

Kiitokset

Ulla Vedenkannas (käsikirjoituksen kommentointi) ja Noora Lindgrén (**KUVAN 2** tekeminen).

EERO VUOKSIMAA, neuropsykologian dosentti, akatemiatutkija

Suomen molekyyliilääketieteen instituutti (FIMM), Helsinki
Institute of Life Science, Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Ei sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Jaana Suvisaari

SUMMARY

Cognitive aging – changes in cognitive functions; what is aging, what is disease

Cognitive aging is part of the changes in memory and other functions in information processing taking place throughout life. Many areas of cognition begin to decline already at middle age, but cognitive aging follows an individual pattern. Individual differences in cognitive aging are partly explained by the cognitive reserve partly accumulated already in childhood, whereby early support for cognitive development may help prevent memory disorders. Expertise in cognitive aging is required in healthcare. In the future, the proportion of people over 90 years of age as users of health services will grow, but unfortunately we do not know much about their cognitive aging. In elucidating cognitive performance, more thorough neuropsychological assessments and more accurate standards taking age and education into account would improve early identification of memory disorders. Determining cognitive performance as part of the health monitoring of the elderly is justified both in terms of public health and the benefit of the individual.

KIRJALLISUUTTA

1. Deary IJ, Penke L, Johnson W. The neuroscience of human intelligence differences. *Nat Rev Neurosci* 2010;11:201–11.
2. Salthouse TA. What and when of cognitive aging. *Curr Direct Psychol Sci* 2004; 13:140–4.
3. Lyons MJ, Panizzon MS, Liu W, ym. A longitudinal twin study of general cognitive ability over four decades. *Dev Psychol* 2017;53:1170–7.
4. Raikkonen K, Kajantie E, Pesonen AK, ym. Early life origins cognitive decline: findings in elderly men in the Helsinki Birth Cohort Study. *PLoS One* 2013;8:e54707.
5. Fjell AM, Chen CH, Sederevicius D, ym. Continuity and discontinuity in human cortical development and change from embryonic stages to old age. *Cereb Cortex* 2018. DOI: 10.1093/cercor/bhy266.
6. Gow AJ, Johnson W, Pattie A, ym. Stability and change in intelligence from age 11 to ages 70, 79, and 87: the Lothian Birth Cohorts of 1921 and 1936. *Psychol Aging* 2011;26:232–40.
7. Deary IJ, Pattie A, Starr JM. The stability of intelligence from age 11 to age 90 years: the Lothian birth cohort of 1921. *Psychol Sci* 2013;24:2361–8.
8. Osler M, Christensen GT, Garde E, ym. Cognitive ability in young adulthood and risk of dementia in a cohort of Danish men, brothers, and twins. *Alzheimers Dement* 2017;13:1355–63.
9. Logue MW, Panizzon MS, Elman JA, ym. Use of an Alzheimer's disease polygenic risk score to identify mild cognitive impairment in adults in their 50s. *Mol Psychiatry* 2018;24:421–30.
10. Kremen WS, Beck A, Elman JA, ym. Influence of young adult cognitive ability and additional education on later-life cognition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;11:2021–6.
11. Ritchie SJ, Tucker-Drob EM. How Much does education improve intelligence? A meta-analysis. *Psychol Sci* 2018;29:1358–69.
12. Walhovd KB, Krogsrud SK, Amlien IK, ym. Neurodevelopmental origins of lifespan changes in brain and cognition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:9357–62.
13. Hughes ML, Agrigoroaei S, Jeon M, ym. Change in cognitive performance from midlife into old age: findings from the midlife in the united states (MIDUS) study. *J Int Neuropsychol Soc* 2018;24:805–20.
14. Lipnicki DM, Crawford JD, Dutta R, ym. Age-related cognitive decline and associations with sex, education and apolipoprotein E genotype across ethno-cultural groups and geographic regions: a collaborative cohort study. *PLoS Med* 2017;14:e1002261.
15. Tucker-Drob EM, Brandmaier AM, Lindenberger U. Coupled cognitive changes in adulthood: a meta-analysis. *Psychol Bull* 2019;145:273–301.
16. Singh-Manoux A, Kivimaki M, Glymour MM, ym. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ* 2012;344:d7622.
17. Salthouse TA. Shared and unique influences on age-related cognitive change. *Neuropsychology* 2017;31:11–9.
18. Nyberg L, Pudas S. Successful memory aging. *Annu Rev Psychol* 2019;70:219–43.
19. Panizzon MS, Neale MC, Docherty AR, ym. Genetic and environmental architecture of changes in episodic memory from middle to late middle age. *Psychol Aging* 2015;30:286–300.
20. Fjell AM, McEvoy L, Holland D, ym. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Prog Neurobiol* 2014;117:2040.
21. Weintraub S, Wicklund AH, Salmon DP. The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a006171.
22. Lidgren N, Rinne JO, Palviainen T, ym. Prevalence and correlates of dementia and mild cognitive impairment classified with different versions of Telephone Interview for Cognitive Status-modified (TICS-m). Submitted.
23. Cerami C, Dubois B, Boccardi M, ym. Clinical validity of delayed recall tests as a gateway biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiol Aging* 2017;52:153–66.
24. Jedynak BM, Liu B, Lang A, ym. A computational method for computing an Alzheimer's disease progression score; experiments and validation with the ADNI data set. *Neurobiol Aging* 2015;36(Suppl 1):S178–84.
25. Hanninen T, Pulliainen V, Sotaniemi M, ym. Early detection of cognitive changes in memory diseases: new cut-off scores for the Finnish version of CERAD neuropsychological battery. *Duodecim* 2010;126:2013–21.
26. Paajanen T, Hanninen T, Tunnard C, ym. CERAD neuropsychological battery total score in multinational mild cognitive impairment and control populations: the AddNeuroMed study. *J Alzheimers Dis* 2010;22:1089–97.
27. Jack CR, Jr, Knopman DS, Jagust WJ, ym. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol* 2013;12:207–16.
28. Oltra-Cucarella J, Ferrer-Cascales R, Alegret M, ym. Risk of progression to Alzheimer's disease for different neuropsychological Mild Cognitive Impairment subtypes: a hierarchical meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol Aging* 2018; 33:1007–21.
29. Heaton RK, Miller SW, Taylor MJ, ym. Revised comprehensive norms for an expanded halstead-reitan battery: demographically adjusted neuropsychological norms for African-American and caucasian adults. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources 2004.
30. Bondi MW, Edmonds EC, Jak AJ, ym. Neuropsychological criteria for mild cognitive impairment improves diagnostic precision, biomarker associations, and progression rates. *J Alzheimers Dis* 2014; 42:275–89.
31. Vuoksimaa E, McEvoy LK, Holland D, ym. Modifying the minimum criteria for diagnosing amnesic MCI to improve prediction of brain atrophy and progression to Alzheimer's disease. *Brain Imaging Behav* 2018. DOI: 10.1007/s11682-018-0019-6.
32. Paajanen T, Hanninen T, Tunnard C, ym. CERAD neuropsychological compound scores are accurate in detecting prodromal alzheimer's disease: a prospective AddNeuroMed study. *J Alzheimers Dis* 2014;39:679–90.
33. Oltra-Cucarella J, Sanchez-SanSegundo M, Lipnicki DM, ym. Visual memory tests enhance the identification of amnesic MCI cases at greater risk of Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2018. DOI: 10.1017/S104161021800145X.
34. Sundermann EE, Maki PM, Rubin LH, ym. Female advantage in verbal memory: evidence of sex-specific cognitive reserve. *Neurology* 2016;87:1916–24.
35. Alenius M, Koskinen S, Hallikainen I, ym. Cognitive performance among cognitively healthy adults aged 30–100 Years. *Dementia Geriatr Cogn Dis Extra* 2019; 9:11–23.
36. Brumback-Peltz C, Balasubramanian AB, Corrada MM, ym. Diagnosing dementia in the oldest-old. *Maturitas* 2011;70:164–8.
37. Brookmeyer R, Kawas CH, Abdallah N, ym. Impact of interventions to reduce Alzheimer's disease pathology on the prevalence of dementia in the oldest-old. *Alzheimers Dement* 2016;12:225–32.
38. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartres-Faz D, ym. Whitepaper: defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement* 2018. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.07.219.
39. Cabeza R, Albert M, Belleville S, ym. Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nat Rev Neurosci* 2018;19:701–10.
40. Ngandu T, Kivipelto M. Monimutoties elintapainterventio muistisairausepidemian ehkäisyssä. *Duodecim* 2018;134:2547–6.

Marja Jylhä, Linda Enroth ja Pauliina Halonen

Vanhoista vanhimpien terveys ja toimintakyky

Yli 85-vuotiaiden määrä on kasvanut nopeasti. Vanhaksi eläneet ovat nuorempana olleet ikätovereitaan terveempiä, mutta hyvin vanhoilla terveysongelmat ovat yleisiä. Tervaskannot 90+ -tutkimuksessa useimmilla on ainakin kaksi sairautta ja neljänneksellä ainakin neljä. Neljällä kymmenestä on dementoiva sairaus. Kivut, huimaus ja väsymys ovat yleisiä. Puolet tarvitsee apua liikkumisessa ja kaksi kymmenestä arkisissa perustoiminnoissa. Eliniän pitenemisestä on seurannut pidempi hyväkuntoinen elinaika, ja kansainvälisissä tutkimuksissa on viitteitä siitä, että hyvin vanhojenkin toimintakyky olisi paranemassa. Huonokuntoinen aika elämän lopulla ei näytä lyhentyneen, vaan sinne kasautuu entistä enemmän terveysongelmia. Vanhoista vanhimpien elämänlaadun turvaamiseen tarvitaan uudenlaista asiantuntemusta ja yhteistyötä sekä nykyistä parempia hoidon ja hoivan voimavaroja.

Keskimääräinen elinaika hyvinvoivissa maissa on pidentynyt jokseenkin yhtäjaksoisesti 200–300 vuoden ajan, mutta vanhuus on pidentynyt vasta muutaman vuosikymmenen. Nykyisin 65-vuotiaalla suomalaisella on edessään keskimäärin 20 elinvuotta, viitisen vuotta enemmän kuin saman ikäisellä 1980-luvun lopulla (1). Yhdeksänkymmentävuotiaiden ja sitä vanhempien määrä kymmenkertistui 1970-luvun lopun noin 5 000:sta vuoden 2018 liki 52 000:een (2) ja lisääntyy nopeasti. Kahdeksänkymmentäviisivuotiaiden ja sitä vanhempien osuus väestöstä oli 2,7 % vuonna 2018, ja vuoteen 2040 mennessä sen ennakoitaan kasvavan 6,0 %:iin. Yhdeksänkymmentävuotiaiden ja sitä vanhempien osuus vuonna 2018 oli 0,9 % ja vuoden 2040 ennakoitu osuus 2,5 % (2,3). Pitkäikäisyyden yleistyminen on tuonut vanhoista vanhimmat terveydenhuollon ja koko yhteiskunnan kannalta merkittäväksi uudeksi väestöryhmäksi, jolla on koko aikuisväestöön ja myös nuorempiin eläkeikäisiin verrattuna monia erityispiirteitä. Käsitteellä vanhoista vanhimmat (the oldest-old) tarkoitetaan yleensä yli 85-vuotiaita.

Vuonna 2017 tavallisin kuolinikä Suomessa oli 87 vuotta (4). Kaikista yli 70-vuotiaana kuolleista suomalaisista niiden osuus, jotka kuolivat yli 80-vuotiaana ja sairastivat dementiaa, suureni vuoden 2001 20 %:sta 31 %:iin vuonna 2013 (5). Yhä suurempi osa kaikesta elämän loppuvaiheen hoidosta (6) kohdistuu hyvin vanhoihin ihmisiin. Kuitenkin suuri osa hyvin vanhojen hoidosta on muuta kuin palliatiivista tai saattohoitoa.

Pitkä, terve elämä on ollut ihmisten toive aina. Pitkäikäisyys on jo yleistä erityisesti vau-raissa länsimaissa ja Japanissa, mutta terveyden kehitys on mutkikkaampi kysymys. Joskus näkee ajateltavan, että pitkän iän saavuttaneet ihmiset ovat suotuisien geneettisten ja rakenteellisten ominaisuuksiensa vuoksi myös hyvin terveitä, ja tutkimuksetkin saattavat kertoa terveistä ja hyväkuntoisista satavuotiaista. Tällaiset tulokset perustuvat yleensä valikoituneisiin otoksiin. Todenmukaisen kuvan saaminen vanhoista vanhimman väestön terveydestä on vaikeaa, koska osa heistä asuu hoitokodeissa eivätkä itse kykene osallistumaan tutkimuksiin. Tällöin on vaarana, että tutkimustulokset

Ydinasiat

- ▶ Nopeasti kasvava vanhoista vanhimpien joukko on terveydeltään heterogeeninen, mutta valtaosalla esiintyy useita sairauksia ja toiminnanvajeita.
- ▶ Kun kuolema siirtyy yhä vanhempaan ikään, hoivan tarve keskittyy elämän viimeisiin vuosiin ja kuukausiin.
- ▶ Dementia on vanhoista vanhimpien tärkein toiminnanvajeiden ja hoidon tarpeen aiheuttaja.
- ▶ Sairauksia ja toiminnanvajeita on enemmän naisilla ja alempiin sosiaaliluokkiin kuuluvilla.

kertovat vain ikäryhmän terveimmästä osasta. Tutkimuksia, jotka luotettavalla tavalla kuvaavat vanhoista vanhimpien terveyttä ja toimintakykyä, on vähän (7).

Tervaskannot 90+ -hankkeessamme olemme tutkineet kaikkien Tampereella asuvien 90-vuotiaiden ja sitä vanhempien terveyttä, toimintakykyä, elämäntilannetta ja hyvinvointia samoilla menetelmillä ja pääosin samoin kysymyksiin kuusi kertaa vuodesta 2001 vuoteen 2018 ja sitä ennen kotona asuvien tilannetta kolme kertaa vuosina 1995, 1996 ja 1998 (8–10). Joka kerta tutkimukseen on osallistunut noin 80 % perusväestöstä. Ne, jotka eivät vastanneet kyselyyn, kuolivat useammin kyselyä seuranneiden kolmen kuukauden aikana jokaisella tutkimuskerralla kuin kyselyyn vastanneet. On siis todennäköistä, että tutkimus antaa jonkin verran liian positiivisen kuvan ikäryhmän terveydestä. Osallistumisosuus on kuitenkin muihin pitkäikäisten tutkimuksiin verrattuna suuri.

Eri tutkimusvuosina 30–39 % vastaajista, kaikkein pienin osuus vuonna 2018, asui ympärivuorokautisessa hoitopaikassa. Jos tutkittava itse ei huonon terveyden vuoksi kyennyt antamaan vastauksia, tiedot on saatu läheisiltä tai hoitohenkilökunnalta. Vuonna 2018 vastaajia oli yhteensä 1 878, joista 1 631 vastasi kysymyksiin itse. Sijaisvastauksia oli noin 13 % ja lisäksi

22 % sai apua kyselylomakkeen täyttämässä, vaikka tutkittava itse valitsi vastaukset. **TAULUKOSSA** kuvataan 90-vuotiaiden ja vanhempien terveyttä ja toimintakykyä vuoden 2018 kyselyn perusteella (10,11).

Vanhoista vanhimmat ovat suhteellisen pieni valikoitunut osajoukko omasta syntymäkohortistaan ja vain pieni osa niistäkin, jotka ovat eläneet vanhuusiän kynnykselle. Kansainvälisten tutkimusten mukaan he ovat varhaisemmassa aikuisiässä terveempiä ja sairastuvat pitkäikäisiin sairauksiin vanhempina kuin lyhyemmän elämän elävät ikätoverinsa (12,13). Toisaalta hyvin vanhoiksi ehdittyään heillä on suuri todennäköisyys sairastua ikään liittyviin sairauksiin, ennen kaikkea Alzheimerin tautiin ja muihin demensiasirauksiin. ”Terveitä satavuotiaita ei ole mutta itsenäisiä kylläkin”, kiteyttivät tanskalaiset tutkijat tuloksensa (14).

Sairauksia on paljon

Suunnilleen joka toisella yli 90-vuotiaalla on todettu sydänsairaus ja reilulla puolella on kohonnut verenpaine (**TAULUKKO**). Puolella naisista ja vajaalla kolmanneksella miehistä on nivelrikko. Noin neljällä kymmenestä on dementoivan sairauden diagnoosi tai lääkärin toteama muistin heikentyminen. Monisairastavuus on yleistä. Naisista kahdeksalla kymmenestä ja miehistä seitsemällä kymmenestä on vähintään kaksi sairautta. Noin neljänneksellä sairauksia on ainakin neljä. Myös kuulo- ja näkövajeudet ovat tavallisia.

Yleisiä ovat myös elämänlaatua ja toimintakykyä heikentävät oireet. Siitä joukosta, joka kykenee itse vastaamaan kysymyksiin, kolmannes naisista ja viidennes miehistä kokee usein haittaavaa kipua. Yhtä yleistä on huimaus. Neljä kymmenestä naisesta ja kolme kymmenestä miehestä kokee usein tai jatkuvasti väsymystä. Selvä enemmistö itse kysymyksiin vastanneista kuitenkin arvioi oman terveytensä keskiveroksi tai sitä paremmaksi. Tässä näkyy monista muistakin tutkimuksista tuttu ilmiö: omaa terveyttä arvioidaan suhteessa siihen, minkä ajatellaan olevan tavallista saman ikäisille, ja vanhana ”hyvään” terveyteen hyväksytään enemmän terveysongelmia kuin nuorena (15).

TAULUKKO. Sairauksien, toiminnanvajavuuksien ja eräiden oireiden yleisyys 90-vuotiailla ja sitä vanhemmilla naisilla ja miehillä Tervaskannot 90+ -tutkimuksessa vuonna 2018. Sukupuolten väliset erot on testattu khiin neliö -testillä tai *Fisherin testillä.

	Kaikki				p
	Naiset		Miehet		
	%	yhteensä 1 387	%	yhteensä 491	
Sydänsairaus	51	698	55	268	,147
Aivohalvaus	7	97	7	33	,772
Korkea verenpaine	67	920	56	274	<,001
Diabetes	18	247	21	100	,331
Syöpä	15	207	26	128	<,001
Lonkkamurtuma	17	227	9	46	<,001
Pitkäaikainen keuhkosairaus	7	91	13	62	<,001*
Nivelrikko	50	686	29	140	<,001
Dementia	41	559	38	184	,209
Masennus	18	242	14	66	,035
Sairauksien määrä					
0–1	20	277	31	152	<,001
2	26	360	28	138	
3	27	375	24	118	
4 tai enemmän	26	360	18	88	
Avun tarve tai kyvyttömyys ainakin toisessa kahdesta jokapäiväisestä toiminnosta	23	320	17	85	,003
Avun tarve tai kyvyttömyys ainakin yhdessä kolmesta liikuntatoiminnosta	58	783	37	177	<,001
Avun tarve tai kyvyttömyys ainakin yhdessä viidestä jokapäiväisestä ja liikuntatoiminnosta	59	790	38	183	<,001
Vaikeus kuulla kun on kahden puhujan kanssa	29	376	24	115	,064
Vaikeus nähdä sanomalehden tekstiä	33	449	25	120	,001
	Naiset		Miehet		p
	%	yhteensä 1 188	%	yhteensä 443	
Oma arvio terveydestä					
Erittäin hyvä tai melko hyvä	25	286	38	163	<,001
Keskiverto	46	530	41	177	
Melko huono tai huono	29	332	2	92	
Oma arvio toimintakyvystä					
Erittäin hyvä tai melko hyvä	24	273	36	154	<,001
Keskiverto	39	451	34	148	
Melko huono tai huono	37	420	30	128	

Vaikeudet selviytyä arkielämän toiminnoista ovat yleisiä vanhoista vanhimmilla. Kaksi kymmenestä tarvitsee apua perustoiminnoissa kuten vuoteeseen ja vuoteesta pääsemisessä ja pukeutumisessa ja riisumisessa. Suunnilleen puolet kykenee liikkumaan sisällä, kävelemään 400 metriä ja kulkemaan portaissa ilman apua. (TAULUKKO).

Dementia, masennus ja toimintakyky ennustavat elinikää ja hoidon tarvetta

Toimintakykyä pidetään yleisesti tärkeimpänä vanhuusiän terveydentilan kuvaajana, koska siinä yhdistyvät sairauksien ja biologisen vanhenemisen vaikutukset. Se ennustaa voimakkaasti

sekä jäljellä olevan eliniän pituutta että ympärivuorokautisen hoidon tarvetta. Monisairastavuudella, jos sairauksia on ainakin kolme, voi kuitenkin olla myös itsenäinen ennustevaikutus näihin (16).

Vaikka sydänsairaudet ovat suuri kuolleisuuden ja lääketieteellisen hoidon tarpeen aiheuttaja myöhäisvanhuudessakin, vanhoista vanhimpien tärkein yksittäinen terveysongelma on dementia (10,13). Se heikentää toimintakykyä, lisää avun tarvetta ja huonontaa koettua terveyttä (16). Dementia on myös merkittävä kuoleman ja ympärivuorokautisen hoidon ennustaja tässä ikäryhmässä (10).

Masennus, sekä kliininen masennussairaus että koettu subkliininen masentuneisuus, ovat jääneet geriatriassa ja vanhenemisen tutkimuksessa melko vähälle huomiolle. Masennuksen on havaittu yleistyvän iän myötä myös yli 95-vuotiailla (12). Se voi olla dementoivan sairauden varhainen oire (17), mutta sen on havaittu myös itsenäisesti ennustavan sekä kuolleisuutta että ympärivuorokautista hoitoa ainakin naisilla (10).

Sukupuoli ja sosiaaliluokka määrittävät myös hyvin vanhojen terveyttä

Vaikka terveysongelmat ja kuolleisuus ovat yleisiä hyvin vanhoilla, ne eivät ole satunnaisia, vaan sukupuolen ja sosiaaliluokan määrittämiä kuten nuoremmassakin ikäryhmissä. Sukupuolten väliset erot ovat paradoksaalisia: naiset elävät pidemmän elämän, ja heidän odotettavissa oleva elinaikansa on pidempi vielä vanhanakin, mutta heidän toimintakykynsä on selvästi huonompi ja dementia yleisempi kuin samanikäisillä miehillä (10,18). Tämä ei näytä johtuvan terveysongelmien ilmaantuvuuden eroista vaan siitä, että naiset elävät pidempään toiminnanvajuuksien kanssa (19,20).

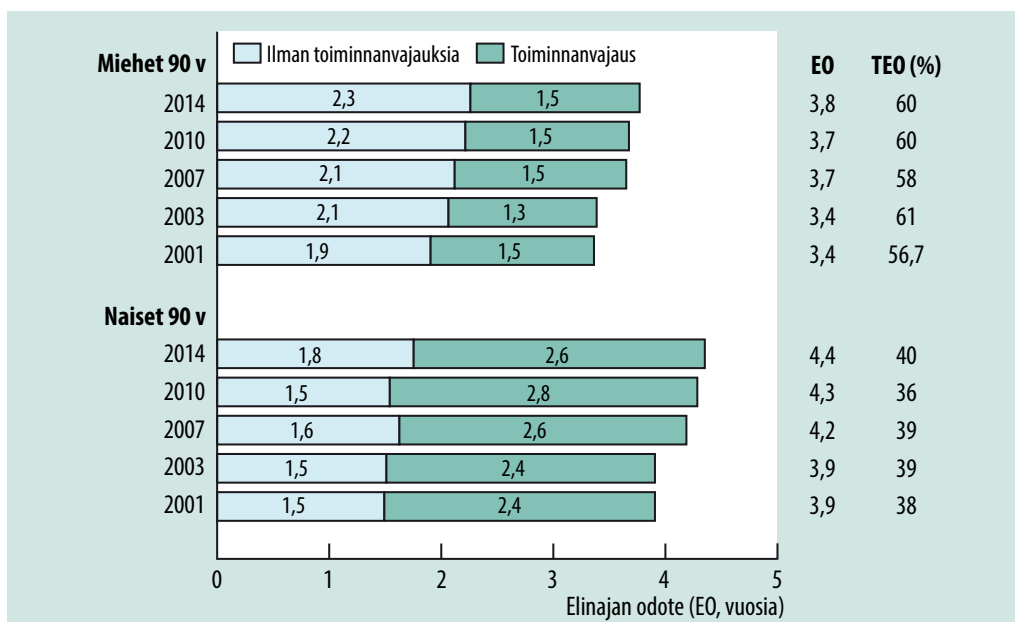
Sosiaaliluokkien väliset erot elinajan pituudessa, terveydessä ja toimintakyvyssä nuoremmilla aikuisilla tunnetaan hyvin (21,22). Viimeaikaiset tutkimukset kertovat, että samansuuntaiset ammattiasemien ja koulutustasojen väliset erot säilyvät myös hyvin vanhoissa ikäryhmissä. Ylempiin sosiaaliluokkiin kuulu-

vat yli 90-vuotiaat elävät pidempään, heidän toimintakykynsä on parempi ja heillä esiintyy vähemmän dementiaa ja sydänsairauksia kuin heidän alempiin sosiaaliluokkiin kuuluvilla ikätovereillaan (23,24).

Paraneeko terveys, piteneekö terve elinaika?

Sekä vanhenevien ihmisten että ikääntyvän yhteiskunnan kannalta keskeinen kysymys on, merkitseekö eliniän ja erityisesti vanhuuden piteneminen myös parempaa vanhuusiän terveyttä. Tähän voi vastata vain väestöä hyvin edustavien useita mittauskertoja sisältävien seurantatutkimuksien perusteella. Tällaisia tutkimuksia on harvoja. Niistä voi päätellä, että muutaman vuosikymmenen aikana yli 85-vuotiaiden toimintakyky päivittäisissä toiminnoissa ja ehkä myös liikuntakyvyssä on jonkin verran parantunut. Kognitiivista toimintakykyä ja mitattua fyysistä suorituskykyä koskevat tulokset vaihtelevat. Pitkäaikaisten sairauksien kokonaismäärä ei näytä vähenevän, vaan sairauksien kanssa eletään entistä pidempään (25,26). Uusin tutkimustieto viittaa kuitenkin siihen, että dementian esiintyvyys ja ilmaantuvuus olisivat vähenemässä (25,27).

Tärkeä kysymys on, missä määrin eliniän piteneminen on lisännyt hyväkuntoisia, missä määrin taas huonokuntoisia elinvuosia. Tätä voi kuvata terveen tai toimintakykyisen elinajan odotteen avulla, jossa yhdistetään väestötilaston kuolleisuustiedot ja erillistutkimuksista saadut tiedot sairauksista tai toimintakyvystä. Tervaskannot 90+ -tutkimuksessa tarkasteltiin 90-vuotiaiden toimintakykyisen elinajan odotteen kehitystä vuodesta 2001 vuoteen 2014 (10) (KUVA). Toimintakyvyn mittarina oli kykeneminen viiteen päivittäis- ja liikkumistoimintoon ilman toisen henkilön apua. Toiminnanvajausta määriteltiin tilanteeksi, jossa tutkittava ei kyennyt itsenäisesti kaikkiin viiteen toimintoon vaan tarvitsi toisen ihmisen apua ainakin yhdessä toiminnossa tai ei kyennyt lainkaan ainakin yhteen. Vuosien 2001 ja 2014 välillä 90-vuotiaan elinajan odote kasvoi sekä miehillä että naisilla. Miehillä ilman toiminnanvajauksia eletty aika lisääntyi tutkimusvuodes-



KUVA. Ilman toiminnanvajauksia ja toiminnanvajausten kanssa elettyjen vuosien odote 90-vuotiailla vuodesta 2001 vuoteen 2014 Tervaskannot 90+ -tutkimuksessa. Palkin kokonaispituus kertoo 90-vuotiaana odotettavissa olevan elinajan (EO). Palkin vaalea osuus kertoo ilman toiminnanvajavuuksia elettävien vuosien odotteen ja tummempi osa toiminnanvajausten kanssa elettyjen vuosien odotteen. TEO % ilmaisee ilman toiminnanvajauksia eletyn ajan prosenttiosuuden koko 90-vuotiaana odotettavissa olevasta elinajasta.

ta toiseen, mutta elin aika toiminnanvajausten kanssa vaihteli vuosien välillä. Naisillakin ilman toiminnanvajauksia elettyä aikaa oli enemmän vuonna 2014 kuin vuonna 2001, mutta myös toiminnanvajausten kanssa elettyä elin aikaa oli enemmän. Ilman toiminnanvajauksia elettyjen vuosien osuus kaikista 90-vuotiaana odotettavissa olevista elinvuosista vaihteli molemmilla sukupuolilla ilman selvää trendiä. Tuloksista voi päätellä, että sekä toimintakykyiset, siis ilman toiminnanvajauksia eleyt, että toiminnanvajausten kanssa eleyt elinvuodet ovat hieman lisääntyneet sitten 2000-luvun alun eikä niiden keskinäinen osuus yli 90-vuotiaana eleyistä vuosista juuri ole muuttunut. Sukupuolten välinen ero on tässäkin selvä: vanhoista vanhimmat naiset elävät toiminnanvajausten kanssa useampia vuosia ja suuremman osan 90-vuotissyntymäpäivänsä jälkeisistä vuosista kuin miehet.

Vanhoista vanhimmat ovat monin tavoin heterogeeninen joukko. Suunnilleen joka viides tai kuudes 90-vuotias on välttynyt dementialta ja muilta henkeä uhkaavilta sairauksilta sekä kuulo- ja näkövajeuksilta ja säilyttänyt koh-

tuullisen toimintakyvyn (10). Heidän hoidossaan sekä parantava hoito, lisäsairauksien ehkäisy että toimintakyvyn edistäminen kuuluvat asiaan (28).

Kuitenkin pitkän iän ja terveyden välillä näyttää olevan vaihtokauppatilanne. Hyvin pitkän elämän eläneillä viimeisiin elinvuosin näyttää kasautuvan enemmän toiminnanvajauksia ja hoivan tarvetta kuin nuorempana kuolleilla (29,30). Terveyden edistämisen kannalta tilanne on paradoksaalinen. Sydänsairauksia ja dementiaa ehkäisevät elintavat voivat vähentää näiden sairauksien ja kuoleman todennäköisyyttä keski-iässä ja nuoremmassa vanhuusiässä. Tällöin yhä useampi elää hyvin vanhaksi, jolloin etenkin demencian riski suurenee hyvin paljon. Saattaa siis olla niin, että vaikka hyvillä elintavoilla voidaan lisätä terveyttä ja pidentää elinikää, tullaan samalla kasvattaneeksi niiden ihmisten kokonaismäärää, jotka elämänsä aikana sairastavat demencioivan sairauden. Tästä muistutti tunnettu biogerontologi Edward Masoro jo kaksikymmentä vuotta sitten (31).

Lopuksi

Pitenevä elinikä on tuonut mukanaan lisää hyväkuntoisia elinvuosia. Kuitenkaan huonokuntoiset vuodet elämän loppuvaiheessa eivät ole vähentyneet. Pikemminkin näyttää siltä, että mitä kauemmin eletään ja mitä vanhemmaksi kuolema siirtyy, sitä suurempaa on monisairastavuus sekä hoivan ja hoidon tarve elämän viimeisinä vuosina ja kuukausina. Tästä koituu uudenlaisia haasteita sekä lääketieteelliselle osaamiselle että koko hoitojärjestelmälle. On inhimillisesti ja eettisesti tärkeää pitää mielessä, että elämän viimeiset vuodet ovat yhtä tärkeitä kuin ensimmäiset ja elämän laadun ylläpitäminen loppuun saakka on myös lääketieteen tehtävä. Myöhäisvanhuuden merkittävintä

sairausryhmää, dementoivia sairauksia, sairastavilla on samanlainen oikeus tarvitsemaansa lääketieteelliseen hoitoon ja päivittäiseen hoivaan kuin nuoremmilla ja muita sairauksia sairastavilla. Pitkäikäisyyden yleistyminen ja vanhoista vanhimpien kasvaminen merkittäväksi väestöryhmäksi kutsuu lääketiedettä, perusterveydenhuoltoa, sairaaloita, kotihoitoa, kuntoutusjärjestelmää ja ympärivuorokautista hoitoa uusien käytäntöjen kehittämiseen ja uudelleen yhteistyöhön. Tähän tarvitaan myös uusia voimavaroja. Duodecimin ja Suomen Akatemian vuoden 2012 konsensuslausuman ”Kohti parempaa vanhuutta” (32) suositukset ovat edelleen ajankohtaisia. ■

MARJA JYLHÄ, LT, gerontologian professori

LINDA ENROTH, TtT, tutkijatohtori

PAULIINA HALONEN, TtM, väitöskirjatutkija

Tampereen yliopiston yhteiskuntatieteiden tiedekunta, terveystieteet ja Gerontologian tutkimuskeskus (GEREC)

SIDONNAISUUDET

Marja Jylhä: Osakkeenomistus: Orion

Linda Enroth: Ei sidonnaisuuksia

Pauliina Halonen: Ei sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Jaana Suvisaari

SUMMARY

Health and functional capacity among the oldest old

Declining mortality and extended old age are rapidly increasing the number of very old people over 85 years of age. While those having lived to an advanced age have been healthier than their peers in their younger days, health problems are common among the very old. In the Vitality 90 + study, most people have at least two and a quarter of them at least four diseases. Four out of ten have a dementing disease. Pain, dizziness and fatigue are common. Half of them need help in moving and two out of ten in basic everyday activities. Increased longevity has resulted in a longer lifetime in good health, and there are indications in international studies that the functional capacity among the very old is improving. Whereas the time in poor health at the end of life does not seem to be shortened, health problems accumulate there to an increasing extent. New types of expertise and co-operation and better resources of treatment and care are needed to secure the quality of life among the oldest old.

KIRJALLISUUTTA

1. Suomen virallinen tilasto SVT (a): kuolleet [verkkojulkaisu]. Helsinki: Tilastokeskus 2018 [päivitetty 26.10.2018]. www.stat.fi/til/kuol/index.html.
2. Suomen virallinen tilasto (SVT) (b): väestörakenne [verkkojulkaisu]. Helsinki: Tilastokeskus 2019 [päivitetty 29.3.2019]. www.stat.fi/til/vaerak/index.html.
3. Suomen virallinen tilasto (SVT): väestöennuste [verkkojulkaisu]. Helsinki: Tilastokeskus 2018 [päivitetty 16.11.2018]. www.stat.fi/til/vaenn/index.html.
4. Suomen virallinen tilasto (STV) (c): kuolleet [verkkojulkaisu]. Helsinki: Tilastokeskus. www.stat.fi/til/kuol/yht.html.
5. Aaltonen M, Forma L, Pulkki J, ym. Julkaisematon tieto COCTEL-tutkimuksesta.
6. Lehto J, Marjamäki E, Saarto T. Elämän loppuvaiheen ennakoiva hoitosuunnitelma. *Duodecim* 2019;135:335–42.
7. Kingston A, Jagger C. Review of methodologies of cohort studies of older people. *Age Ageing* 2018;49:215–9.
8. Jylhä M, Enroth L, Luukkaala T. Trends of functioning and health in nonagenarians. Kirjassa: Robine JM, Jagger C, Crimmins EM, toim. Annual review of gerontology and geriatrics, Vol. 33. Healthy longevity: a global approach. New York: Springer Publishing 2013, s. 313–32.
9. Helminen S, Sarkeala T, Enroth L, ym. Vanhoista vanhimpien terveys ja elämäntilanne – tuloksia vuoden 2010 Tervaskannot 90+ -tutkimuksesta. *Gerontologia* 2012;26:162–71.
10. Halonen P, Raitanen J, Jämsen E, ym. Chronic conditions and multimorbidity in population aged 90 years and over: associations with mortality and long-term care admission. *Age Ageing* 2019. DOI: 10.1093/ageing/afz019.
11. Jylhä M, Enroth L, Halonen P, ym. Julkaisemattomat tiedot Tervaskannot 90+ tutkimuksesta.
12. Andersen SM, Sebastiani P, Dworkin DA, ym. Health span approximates life span among many supercentenarians: Compression of morbidity at the approximate limit of life span. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67A:395–405.
13. Doblhammer G, Barth A. Prevalence of morbidity at extreme old age in Germany: an observational study using health claims data. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66:1262–8.
14. Andersen-Ranberg K, Schroll M, Jeune B. Healthy centenarians do not exist, but autonomous centenarians do. A population-based study of morbidity among Danish centenarians. *Am Geriatr Soc* 2001;49:900–8.
15. Jylhä M. What is self-rated health and why does it predict mortality? Towards a unified conceptual model. *Soc Sci Med* 2009;69:307–16.
16. Halonen P, Enroth L, Jylhä M, ym. Pitkääikäissairaudet ja monisairastavuus hyvin vanhoilla sekä niiden yhteys toimintakykyyn ja itse arvioitun terveyteen – Tervaskannot 90+ -tutkimus. *Gerontologia* 2017;31:265–77.
17. Bennett S, Thomas AJ. Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? *Maturitas* 2014;79:184–90.
18. Arosio B, Ostan R, Mari D, ym. Cognitive status in the oldest old and centenarians: a condition crucial for quality of life methodologically difficult to assess. *Mech Ageing Dev* 2017;165:185–94.
19. Kingston A, Davies K, Collerton J, ym. The contribution of diseases to the male-female disability-survival paradox in the very old: results from the Newcastle 85+ study. *Plos One* 2014;9:e88016.
20. Tiainen K, Luukkaala T, Hervonen A, ym. Predictors of mortality in men and women aged 90 years and older: nine-year follow-up. *Age Ageing* 2013;42:468–75.
21. Lahelma E, Rahkonen O. Sosiaalinen rakenne ja terveys. Kirjassa: Karvonen S, Kestilä L, Mäki-Opas T, toim. Sosiologia lähetymistöpoja terveyteen. Helsinki: Gaudeamus 2017, s. 19–39.
22. Tarkiainen L, Martikainen P, Peltonen R, ym. Pitkään jatkuneet sosiaaliryhmien välisten elinajanodote-erojen kasvu on pääosin pysähtynyt 2010-luvulla. *Suom Lääkäril* 2017;72:588–93.
23. Enroth L, Raitanen J, Hervonen A, ym. Is socioeconomic status a predictor of mortality in nonagenarians? *The Vitality 90+ study*. *Age Ageing* 2015;44:123–9.
24. Enroth L, Raitanen J, Hervonen A, ym. Do socioeconomic health differences persist in nonagenarians. *J Gerontol Psych Soc Sci* 2013;68:837–47.
25. Crimmins EM. Lifespan and healthspan: past, present, and promise. *Gerontologist* 2015;55:901–11.
26. Jylhä M. The new ages on life. Kirjassa: Rattan S, toim. Biomedical encyclopedia of aging. Elsevier [Hyväksytyt käsikirjoitukset].
27. Matthews FE, Stephan BCM, Robinson L, ym. A two decade dementia incidence comparison from the Cognitive Function and Ageing Studies 1 and II. *Int Commun* 2016;7:11398.
28. Pitkälä K, Strandberg T. Sairauksien ehkäisy kannattaa vielä vanhanakin. *Duodecim* 2018;134:1141–8.
29. Robine JM. Age at death, the return of old metrics whose importance is growing. *Aging Clin Exp Res* 2018;30:1147–9.
30. Aaltonen M, Forma L, Pulkki J, ym. Changes in older people's care profiles during the last 2 years of life, 1996–1998 and 2011–2013: a retrospective nationwide study in Finland. *BMJ Open* 2017;7:e015130. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015130.
31. Masoro EJ. Challenges of biological aging. New York: Springer Publishing Company 1999.
32. Kohti parempaa vanhuutta. Konsensuslausema. Suomalainen lääkärisseura Duodecim ja Suomen Akatemia 8.2.2012. www.duodecim.fi/wp-content/uploads/sites/9/2016/02/konsensuslausema2012.pdf.

VALMISTEYHTEENVETOLYHENNELMÄ

Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta

IMFINZI (durvalumabi) 50 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten. **Käyttöaiheet:** IMFINZI monoterapiana on tarkoitettu paikallisesti edenneen, leikkaukseen soveltumattoman ei pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon aikuisille, joilla kasvainmet ilmentävät PD L1-iganda ≥ 1 %:ssa kasvainsoluista ja joiden sairaus ei ole edennyt platinapohjaisen kemoterapian jälkeen. **Annoitus ja antotapa:** Syövän hoitoon perehtyneen lääkärin on aloitettava hoito ja valvottava sen toteutumista. Hoitoon soveltuvuuden arvioinnin on perustuttava PD L1-igandin ilmentymiseen kasvaimissa, mikä varmistetaan vaitoidulla testillä. Suositeltu IMFINZI-annos on 10 mg/kg, joka annetaan 60 minuuttia kestävässä infuusiolla laskimoon kahden viikon välein. Hoitoa jatketaan taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmääntyy toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä, tai enintään 12 kuukauden ajan. Jos potilaan kliininen tila on vakaa, kun ensimmäisiä viitteitä taudin etenemisestä havaitaan, suositellaan hoidon jatkamista, kunnes taudin eteneminen on varmistunut. Annoksen suurentaminen tai pienentäminen ei ole suositeltavaa. Yksilöllinen turvallisuus ja siedettävyyttä saattaa edellyttää hoidosta pidättäytymistä tai hoidon lopettamista. **Haittavaikutusten hoito-ohjeet valmisteyhteenvetossa.** **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. **Varoitukset:** Haittavaikutusten hoito-ohjeet valmisteyhteenvetossa. Jäljittävyyden Biologisten lääkevalmisteiden jäljittävyyden parantamiseksi potilaalle annettun valmisteen kauppanimi ja eränumero on kirjattava ylös selkeästi. **Immuunivälitteistä pneumoniittia ja interstitiaalista keuhkosairautta:** PACIFIC-tutkimuksessa vaikeusasteen 3 pneumoniittia tai sädepneumoniittia ilmeni 3,4 %:lla potilaista ja vaikeusasteen 5 haittaa 1,1 %:lla. Potilaita pitää tarkkailla pneumoniittin tai sädepneumoniittin viittaavien oireiden varalta. Jos epäillään pneumoniittia, potilaalle on tehtävä kuvantamistutkimus ja häntä on hoidettava valmisteyhteenvetoon suositusten mukaisesti. **Immuunivälitteistä maksatulehdusta:** Potilaille on tehtävä maksan toimintakokeet poikkeavuuksien varalta ennen IMFINZI-hoitoa, säännöllisesti hoidon aikana ja kliiniseen arvioon perustuvan tarpeen mukaan. **Immuunivälitteistä paksusuolitulehdusta ja ripulia:** Potilaita on tarkkailtava paksusuolitulehdukseen tai ripuliin viittaavien oireiden varalta. **Immuunivälitteistä hypotyreoosia ja hypertyreosia (tyreoidiitti mukaan lukien)** (hypertyreoosin jälkeen saattaa ilmetä hypotyreoosia): Potilaiden kilpirauhasen toimintaa on seurattava muutosten varalta ennen hoitoa, säännöllisesti hoidon aikana ja kliiniseen arvioon perustuvan tarpeen mukaan. **Immuunivälitteistä munuaistulehdusta:** Potilaiden munuaisten toimintaa on seurattava muutosten varalta ennen IMFINZI-hoitoa ja säännöllisesti hoidon aikana. **Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset:** Immuunivälitteistä lisämunaustien vajaatoiminta, tyypin 1 diabetesta, hypofysiittia ja hypopituaria, ihottumaa ja dermatiittia, sydänlihastulehdusta, myosiittia ja polymyosiittia Kts tarkemmin valmisteyhteenveto. Potilaita on tarkkailtava infuusion liittyvien reaktioiden varalta, ja reaktiot on hoidettava suositusten mukaisesti. **Muut varoitukset:** Tieto PACIFIC-tutkimuksesta poissuljetuista potilaista valmisteyhteenvetossa. Durvalumabin käytössä näille potilasyhmillä on noudatettava varovaisuutta. **Yhteisvaikutukset:** Systemisten kortikosteroidien fysiologista annosta (prednisoni ≤ 10 mg vuorokaudessa tai vastaava hoito) lukuun ottamatta systeemisten kortikosteroidien käyttöä ei suositella ennen durvalumabin hoidon aloittamista, koska ne saattavat heikentää durvalumabin farmakodynaamista vaikutusta ja tehoa. Systemisiä kortikosteroidia tai muita immuunialpaajia voidaan kuitenkin käyttää durvalumabin hoidon aloittamisen jälkeen immuunijärjestelmään liittyvien haittavaikutusten hoitoon. Durvalumabilla ei ole tehty varsinaista farmakokineettisiä yhteisvaikutustutkimuksia. Durvalumabin pääasialliset eliminaatioreitit ovat proteiinikatabolia retikuloendoteelialijärjestelmän kautta ja kohdevälitteinen jakautuminen, joten metabolisia yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa. **Raskaus ja imetys:** Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä durvalumabin hoidon aikana ja vähintään 3 kuukautta viimeisen durvalumabinannoksen saamisen jälkeen. Durvalumabin käyttöä ei suositella raskauden aikana. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko durvalumabinhoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille. **Haittavaikutukset:** Hyvin yleiset haittavaikutukset: Ylihengitysteinfektio, keuhkokuume, hypotyreoosi, yskä / limaa tuottava yskä, pneumoniitti, ripuli, vatsakipu, ihottuma, kutina, kuume. Yleiset haittavaikutukset: Hampaisiin liittyvät ja suun pehmytkudosinfektio, sammas, influenssa, hypertyreosia, dysfonia, paksusuolitulehdus, kohonnut ASAT- tai ALAT-arvo, dermatiitti, yöhikoilu, lihaskipu, kohonnut veren kreatiniiniarvo, dysuria, perifeerinen turvotus, infuusion liittyvä reaktio. Kts. tarkemmin valmisteyhteenveto. **Pakkaukset ja hinnat (VMM-arv):** 120 mg 1x2,4 ml: 960,83€ (TH: 760,75€), 500 mg 1x10 ml: 3875,75€ (TH: 3169,78€). **Kaupan 15.10.2018. Korvattavuus:** Ei SV-korvattava. **Pohjautuu 26.3.2019 päivättyyn valmisteyhteenvetoon.** Lisätietoja: AstraZeneca Oy, Isehällintokuja 6, 02600 Espoo, puh. 010 23 010, www.astrazeneca.fi, patientsafety.AZNordicBaltic@astrazeneca.com

FI-4724-05-19-ONC

Harriet Finne-Soveri, Sara Haimi-Liikkanen, Pirjo Rehula, Eija Tolonen, Pia Vähäkangas ja Marja Äijö
Varhaisvaiheen geriatrinen arviointi osana palvelutarpeen arviointia ja kuntoutuksen suunnittelua

Kun toimintakyky heikentyy

Sairauksilla on suuri osuus toiminnanvajeiden ja sitä kautta palvelutarpeen synnyssä. Niiden varhainen havaitseminen nopeuttaa toipumista ja kuntoutumista. Sairauksien ehkäisy, tunnistaminen ja kuntoutuminen ovat jääneet palvelutarpeen arviointiprosesseja suunniteltaessa ansaittua vähemmälle huomiolle. Geriatrin ja sairaanhoitajan osaaminen kannattaisi jatkossa perustellusti nähdä palvelutarpeen arviointiprosessin osana eikä yhtenä monista palveluista.

l äkkään henkilön palvelutarpeen arvioinnista ja asiakasohjauksesta säädetään laissa. Vaikka toteutus on vanhuspalvelulaissa (1) osoitettu sosiaali- tai terveydenhuollon ammattihenkilön vastuulle, 75 vuotta täyttäneen henkilön palvelutarpeen arviointi mielletään sosiaalihuoltolain (2) perusteella sosiaalialan toiminnaksi. Lääketieteellinen arviointi palvelutarpeen arvioinnin osana on toistaiseksi jäänyt käytännössä vähäiselle huomiolle.

Hallituksen kärkihanke nimeltä KAAPO

Palvelutarpeen arviointiin on kehitetty Juha Sipilän hallituksen (2015–2019) kärkihankkeissa malleja maakunniksi aiotuilla alueilla otsakkeen Keskitetty alueellinen asiakas- ja palveluohjausmalli (KAAPO) puitteissa. Valtakunnallisena tavoitteena on ollut sujuvoittaa ja yhdenmukais-taa palvelutarpeen arviointia ja palveluohjausta sekä säästää julkisia kustannuksia. Keskeinen rooli on osoitettu yhteydenotot vastaanottavalle palveluneuvojalle, jonka tehtävänä on ollut antaa yhteydenottajalle palvelujärjestelmää koskevia neuvoja tai ohjata hänet yksityissektorille erityisesti silloin, kun yhteydenottajan tarpeet ovat vaikuttaneet neuvojasta vähäisille. Ajatuk-sena on ollut kaikkien paljon palveluja tarvitsevien ihmisten ohjaaminen kokonaisvaltaiseen palvelutarpeen arviointiin tarpeen mukaan ja vasta sitä kautta julkisten palvelujen saajaksi (3).

Kolme maakunnaksi aiottua aluetta sai STM:n hankerahoitusta: Kymenlaakso, Pirkanmaa ja Varsinais-Suomi. Niissä on tuotettu hankerahoitusohjeen mukaisesti kokonaisvaltaisia huolella mietittyjä oppaita sekä ehdotuksia palvelutarpeen arvioinnin suorittamista ja toiminnan organisointia varten (4–6). Kaikki palvelujärjestelmän käyttämistä tavoittelevat yhteydenotot on ohjattu samaan sosiaalilainsäädännön alaiseen palvelutarpeen arviointiprosessiin riippumatta siitä, tuleeko aloite terveysasemilta, sairaalasta, yksittäisiltä henkilöiltä tai sosiaalialan kentältä. On siis todennäköistä, että osalla yhteydenottajista ei ole ollut mitään yhteyttä terveydenhuoltoon. Yhteistä palvelutarpeen malleille onkin terveydenalan edustajien vähäinen rooli ja se, että lääketieteellinen osuus on mielletty valittavana olevaksi palveluksi eikä arviointiin kuuluvaksi prosessiksi.

Miksi geriatrisen asiantuntemuksen pitäisi olla palvelutarpeen arvioinnin osa?

l äkkäänä alkava palveluiden tarve kumpuaa pääasiallisesti monitahoisesta toiminnanvauksesta, mikä puolestaan johtuu hyvin usein sairauksista. Sairauksien hallinta ja sitä kautta toimintakyvyn säilyttäminen ovat puolestaan sitä tehokkaampia, mitä varhaisemmin ongelmat tunnistetaan ja korjaaviin toimenpiteisiin ryhdytään.

Laajasta monialaisesta geriatrisesta arvioinnista (Comprehensive Geriatric Assessment, CGA) on kertynyt näyttöä jo yli kolmenkymmenen vuoden ajalta. Pääasialliset tulokset ovat olleet arvioinnin jälkeinen vähäisempi kuolevuus, toimintakyvyn koheneminen tai säilyminen sekä kotona asumisen onnistuminen sairaalasta kotiutumista seuraavan vuoden aikana. Näin on erityisesti silloin, jos interventio on ulottunut sairaalasta kotiin (7–9). Vaikuttavuuden perustekijöinä on ollut lääkärivetoisuus ja huolellinen sairauksien ja toimintakyvyn moniammatillinen kartoitus. Vaikka kokonaisvaltaisiin arviointeihin perustuvista ehkäisevistä kotikäynneistä ei olekaan kustannusvaikuttavuusnäyttöä (10), myös niiden tiedetään johtaneen suotuisiin tuloksiin (11).

Näyttöä hoitaja- tai sosiaalityöntekijävetoisista ilman lääkäreitä suoritetuista palvelutarpeen arvioinnin tai palveluohjauksen prosesseista on perin vähän (12).

Toiminnanvajaus on sairauksiin ja elämäntapoihin kietoutuva vyyhti jo varhaisvaiheessa

Epäsuotuisa muutos millä tahansa toimintakyvyn osa-alueella voi heikentää muita toimintakyvyn osa-alueita nopeasti tai ajan saatossa. Esimerkiksi psyykkisen toimintakyvyn heikkeneminen masennuksen vuoksi voi johtaa nopeasti arjesta suoriutumisen vaikeutumiseen (13), ja toisaalta arjesta suoriutumisen vaikeudet johtavat puolestaan masennukseen (14). Kipu johtaa masennukseen ja masennus kipuun (15).

Kognition vajuus huonontaa sosiaalista toimintakykyä jo varhain (16) ja arjesta suoriutumista viimeistään keskivaikeassa vaiheessa (17). Pieni painoindeksi liittyy kiistatta arjesta suoriutumisen vaikeuksiin (18). Aiheuttajana voi olla sosiaalinen tekijä, kuten ruokailutottumusten yksipuolistuminen esimerkiksi leskeytymisen vuoksi tai alavireinen mieliala, mutta myös joukko aineenvaihduntasairauksia, ruoansulatuselinten sairauksia, syöpä tai muistisairaus. Anemia, sairauden aiheuttama kipu tai vaikea sydänsairaus voivat heikentää liikku-



Kuva: iStock

miskykyä, ja sydänsairaudet ja kipu puolestaan liittyvät myös masennukseen (19).

Esimerkiksi ikääntyneenä ilmaantuvien aistivajeiden taustalla on lähes aina sairaus, ja hoitamattomana seurauksena ovat pahimmillaan arjesta suoriutumisen vaikeudet, kognition romahtaminen, painon väheneminen ja kuolema (20,21).

Elämäntapojen merkityksestä on vahvaa näyttöä toiminnanvajauksien vyyhdin muodostumisessa. Puutteellinen ravitsemus johtaa lihaskatoon ja haurauteen, joka puolestaan lisää kaatuilua (22). Liikkumattomuus vähentää lihasvoimaa ja ennakoii laajempaa toiminnanvajausta. Tupakoinnin epäsuotuisat terveysvaikutukset ovat kiistattomia, ja jo kohtuullinen alkoholin käyttö muuttaa aivojen toiminnanohjausta iäkkäillä (23) puhumattakaan vammoille altistamisesta.

Lisäksi sopimaton lääkitys voi muun muassa heikentää aivojen tiedonkäsittelykykyä, kasvat-
taa kaatuilun ja traumausten uhkaa sekä heikentää arjesta suoriutumista.

Varhaisia toiminnanvajauksen ennusmerkkejä

län mukanaan tuoma hauraus ja raihnaus, mitattiinpa sitä millä haurauden ja raihnauden mittarilla tahansa, on herkästi päällekkäinen toiminnanvajauksen kanssa (24). **TAULUKKON** on koottu esimerkiksi toiminnanvajeiden osa-

TAULUKKO. Toiminnanvajeiden varhaisia ennusmerkkejä ja taustalla mahdollisesti vaikuttavia sairauksia toimintakyvyn osa-alueittain.

Toimintakyvyn osa-alue	Yleisiä toiminnanvajausta aiheuttavia sairauksia ja niihin liittyviä tekijöitä	Varhaisia toiminnanvajeiden ennusmerkkejä
Sosiaalinen toimintakyky	Muistisairaudet Verenkiertoelinten sairaudet Tuki- ja liikuntaelinten sairaudet Psykiatriset sairaudet Aistien sairaudet (näkö, kuulo)	Leskeytyminen Muutto (tilapäinen tai pysyvä) Ympäristön esteellisyys tai uhkatekijät Taloudellisen tilanteen muutos Läheisten ystävien tai harrastusten väheneminen
Fyysinen toimintakyky	Tuki- ja liikuntaelinten sairaudet Krooniset keuhkosairaudet Muistisairaudet Verenkiertoelinten sairaudet Syöpä Sopimattomat lääkkeet	Ulkoilun tai liikkumisen väheneminen Kävelynopeuden hidastuminen Käden puristusvoiman väheneminen Laihtuminen Tasapainovaikeudet Alaraajojen lihasvoiman väheneminen
Kognitiivinen toimintakyky	Muistisairaudet Delirium Psykiatriset sairaudet Sopimattomat lääkkeet	Raha-asioiden hoidon vaikeudet, maksamattomat laskut, luottokorttiin liittyvät ongelmat Aloitteettomuus Ruokavalion yksipuolistuminen, laihtuminen, hajuainin heikkeneminen Persoonallisuuden muutos Hienomotoriikkaan liittyvät ongelmat
Arjesta selviytyminen: Välinetoiminnot (IADL) Päivittäiset toiminnot (ADL)	Muistisairaudet Verenkiertoelinten sairaudet Tuki- ja liikuntaelinten sairaudet Psykiatriset sairaudet Sopimattomat lääkkeet	Raha-asioiden hoidon vaikeudet, maksamattomat laskut, luottokorttiin liittyvät ongelmat Avun tarve koko vartalon pesussa, kylvyssä, saunassa Avun tarve ostosten suunnittelussa ja suorittamisessa tai ruuan valmistuksessa

alueita, niitä aiheuttavia sairauksia sekä erilaisia varhaisia toiminnan huononemista ennakoivia tunnusmerkkejä.

Helsingissä ja Vantaalla kerättiin vuosina 2007–2009 satunnaisotoksena tietoa kaikista 502:sta gerontologisen sosiaalityön asiakkaasta. Heidän keski-ikänsä oli 80 vuotta (35–101), ja miehiä oli 37 %. Vaikka yleisin yhteydenoton syy olikin arjesta selviytymisen ongelmat, viisi yhteydenottajaa kuudesta esitti useamman kuin yhden yhteydenoton syyn. Muistipulmat liittyivät lähes kaikilla arjesta selviytymisen vaikeuksiin, ja kaksi kolmesta helsinkiläisestä yhteydenottajasta koki terveydentilansa huonoksi (25). THL:n viittä vuotta myöhemmin suorittamassa valtakunnallisessa pelkästään palvelutarpeen arviointia ja palveluohjausta koskevassa selvityksessä terveydentilansa huonoksi tai melko huonoksi kokeneita oli neljä viidestä, ja joka

toinen oli käyttänyt sairaala- tai päivystyspalveluja edeltäneen 90 vuorokauden aikana. Tässä selvityksessä avun hakijoiden tarpeet vaihtelivat itsenäisistä paljon apua tarvitseviin (26).

Korjaaviin toimenpiteisiin kannattaa ryhtyä

Toiminnanvajauksen osa-alueiden, elämäntapojen ja sairauksien alkaessa kietoutua noidankehäksi, paranemiseen johtavia lankoja on ajan mittaan yhä vaikeampaa erottaa muusta oirepuurosta (TAULUKKO). Parannettavissa tai hidastettavissa olevat sairaudet pitäisi tunnistaa varhain ensinnäkin siksi, että palvelut osattaisiin räätälöidä täsmällisemmin ja toiseksi siksi, että tarpeettoman mittavalta ja pitkäaikaiselta arviointi- ja palveluprosessilta välttyttäisiin, silloin kun se on mahdollista.

Kohdennettujen yksilöllisesti suunniteltujen monialaisten hoito- ja kuntoutusinterventtioiden tiedetään vähentävän sairaalahoidon tarvetta ja pidentävän kotona asumisaikaa (27). Koska suuri osa syntymässä olevista toiminnanvajeista liittyy muistisairauksien ilmenemiseen, elämäntavoilla, kuten ruokavaliolla, monipuolisella liikunnalla ja aivojen sopivalla kuormittamisella on merkittävä vaikutus toimintakyvyn ylläpidossa (28).

Ammattitaito ja toimintakyky-mittareiden käyttö ovat keskeinen osa palvelutarpeen arviointia

TOIMIA-verkosto on THL:n ylläpitämä puoleeton terveyden- ja sosiaalihuollon mittareiden arviointitaho. Suositus mittareiden käytöstä palvelutarpeen arvioinnin yhteydessä on vuodelta 2011 ja parhaillaan päivitettävänä suosituksen ja mittareiden osalta (29). Sen ytimenä on ollut kannustaa arvioimaan palvelutarvetta laaja-alaisesti sisällyttämällä siihen kaikki toimintakyvyn osa-alueet. Arviointitilanteen on tarkoitus olla hyvän tavan mukainen vuorovaikutustapahtuma, missä mittarit ovat tarpeellisia mutta kuitenkin vain apuvälineitä.

Palvelutarpeen arviointiprosessiin, mutta myös palveluneuvontaan osallistuvalla ammattilaiselta edellytetään tietoa käyttökelpoisista ja pätevästä toimintakykymittareista ja kykyä käyttää niitä oikein, eli silloin kun niitä tarvitaan ja tarkoitukseen, mihin ne on kehitetty. Tarvitaan myös kykyä tulkita saatu tieto. Erityisen oleellista on ymmärtää mittareiden rajat. Toiminnanvajausten varhaisessa vaiheessa päteväksikin todetun mittarin herkkyys saattaa olla riittämätön etsityn tai epäillyn ongelman havaitsemiseen. Yhteydenottoa seuranneeseen keskusteluun on hyvä osata liittää varhaisia vajeita luotaavia kysymyksiä taulukossa esitetyn mukaisesti. Varhaisen tunnusmerkkien löytäminen on tärkeää silloin, kun asiakkaan tarpeet vaikuttavat vähäiselle tai silloin, kun toiminnanvajausta vaikuttaa kattavan vain yhden osa-alueen.

Laajakaan kartoitus ei vielä riitä. Mittarit eivät tee mitään itsekseen. Arvioijan tulee osata tehdä oikeat päätelmät ja ryhtyä tarvittaviin toimenpiteisiin. Vasta silloin päästään tuloksiin.

Ydinasiat

- ▶ Palvelutarpeen arviointi on lainsäädännön, tietojärjestelmien ja valtakunnallisten kehityshankkeiden ohjaamana siirtymässä vahvasti sosiaalialan toiminnaksi.
- ▶ Toiminnanvajausten varhaiset ennusmerkit viittaavat usein sairauksiin riippumatta millä toimintakyvyn alueella ne ilmenevät.
- ▶ Sairauksien varhainen tunnistaminen, hoito ja kuntoutus vähentävät toiminnanvajausta ja palvelun tarvetta.
- ▶ Lääkäriavusteisen monialaisen geriatrisen arviointi- ja kuntoutusprosessin vaikuttavuudesta on näyttöä yli kolmenkymmenen vuoden ajalta.
- ▶ Lääkäreiden ja hoitajien nykyistä tiiviimpi kytkeminen arviointiin ja tulosten tulokintaan voi vähentää toisaalta sairauksien alidiagnosointia ja toisaalta voimavarojen ylikäyttöä.

Varhaiseen geriatriseen arviointiin liittyviä karikkoja

Palvelutarpeen arviointi voi käynnistyä joko henkilön itsensä, hänen läheisensä tai sosiaali- tai terveydenhuollon ammattihenkilön aloitteesta. Se voi käynnistyä sairaalasta kotiutumisen ja sosiaalietuuksien tai sosiaali- ja terveyspalvelujen hakemisen yhteydessä tai lähes kenen tahansa ulkopuolisen henkilön huoli-ilmoituksen. Sen pitäisi käynnistyä, kun jo palveluita saavan asiakkaan tilanne muuttuu oleellisesti.

Karikkopaikkana on, kenen tehtävä on kussakin tilanteessa varmistaa, että myös kaikki taustalla vaikuttavat sairaudet tulevat huomioituiksi. Sairaalasta kotiutuvalle potilaalle lääketieteellinen huomio on kohdistunut pääasiassa hoitoon johtaneeseen sairauteen eikä välttämättä muihin sairauksiin, ja terveysasemilla aikaa on vain yhden asian hoitoon. Pelkkä lääkärin käyntimerkintä ei riitä takaamaan lääketieteellisen osuuden riittävyttä.

Tunnistetaanko etulinjassa ylipäätään riittävästi varhaisia ja hiljaisia alkavien pitkäaikais-

sairauksien signaaleja? Missä vaiheessa pitäisi varmistaa aidosti moniammatillisen näkökulman toteutuminen, jos yhteydenotto on asiakkaan ensimmäinen koko palvelujärjestelmässä?

Terveydenhuollon ammattilaisten kuten lääkärin sairaanhoitajan tai vaikkapa farmaseutin ammattitaitoa edellyttävien prosessien istuttamisella palveluohjauksen ja palvelutarpeen arvioinnin prosessiin on kiire. Kokeneen sairaanhoitajan osaamisen hyödyntäminen nykyistä täsmällisemmin arvioinnin eri vaiheissa voisi olla siltana lääkärin suuntaan ja tehostaa arviointiprosessia porrastamalla.

Suurkarikko ovat eri hallinnonalojen yhteen sopimattomat keskenään keskustelemattomat tietojärjestelmät, jotka eivät tue sosiaalialan ja terveydenhuollon yhtenäistä laaja-alaista yhteistyötä. Pahimmassa tapauksessa arviointitietoa joudutaan siirtämään käsin kopioimalla järjestelmästä toiseen, eikä oleellinen asiakasta hyödyttävä tieto tavoita arvioijatahoa. Taustalla voivat vaikuttaa tarpeettoman tiukat tietosuojaan liittyvät tulkinnat, jotka herkästi kääntyvät asiakasta vastaan. Myös kaupalliset intressit voivat asettaa esteitä tietokonesovelluksien yhteensovittamiselle.

Kaikkiaan uhkana on joko sosiaali- ja terveydenhuollon palvelujärjestelmän halvautuminen

liian raskaan tai tarpeettoman arviointiprosessin vuoksi tai varhaisen vaiheen vielä korjattavissa olevien ongelmien lipuminen sormien lomitse, jolloin palveluja ryhdytään jakamaan, vaikka paraneminen tai jonkinasteinen kuntoutuminen olisi vielä mahdollista.

Lopuksi

Uhkatekijöiden olemassaoloa ei kannata nähdä palvelutarpeen arvioinnin ja palveluohjauksen huonoutena vaan keskeneräisyytenä. Päinvastoin hankeraporteissa kehitetyt arviointiosiot ovat perusteellisia, kokonaisvaltaisia ja olemassa olevan lainsäädännön mukaisia. Palveluiden kehittämisen palapelissä suuri osa palasista on saatu huolellisella työllä paikoilleen, mutta pa-loista vain puuttuu osa.

Sosiaali- ja terveydenhuollon uudistuksen kariuduttua maaliskuussa 2019, keskitetty palvelutarpeen arviointi ja asiakasohjaus oli rakenteilla tai jo käynnissä lähes kaikilla maakunniksi aiotuilla alueilla. Onkin ensiarvoisen tärkeää jatkaa aloitettua työtä sovittamalla geriatrinen osuus ja ylipäättään terveydenhuolto arviointitoimintaan – vai tarvitaanko siihenkin erikseen asetus tai laki? ■

HARRIET FINNE-SOVERI, vieraileva professori THL Geriatrician dosentti/Adjunct professor in geriatric medicine

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos/ National Institute for Health and Welfare (THL)

**SARA HAIMI-LIIKKANEN, sairaanhoitaja YAMK, TtM,
tohtorikoulutettava, Itä-Suomen yliopisto
Palvelupäällikkö, ikääntyneiden asiakas- ja palveluohjaus
Kymsote – Kymenlaakson sosiaali- ja terveystieteiden
kuntayhtymä**

PIRJO REHULA, diakoni, YTM, MBA, ikääntyneiden vastuuvastuuvalmistelija

Satakunnan maakuntauudistus
Satakuntaliitto

**EIJA TOLONEN, vanhuspalvelujohtaja
Kainuun sosiaali- ja terveydenhuollon kuntayhtymä**

**PIA VÄHÄKANGAS, TtT, erityisasiantuntija
Gerofuture Oy**

**MARJA ÄIJÖ, TtT, gerontologian ja kuntoutuksen
yliopettaja
Savonia-ammattikorkeakoulu
Terveystieteiden keskus**

SIDONNAISUUDET

Harriet Finne-Soveri: Apuraha (Frimurare, Stockholm, Sverige), luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (NHG, ei palkkiota), Aaltoyliopisto (ei palkkiota), voittoa tavoittelematon tutkijakonsortio interRAI (ei palkkiota), luentoja: (Attendo, Kinestetiikka ry, TEHY, muistiliitto), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (EUGMS (2017, 2018)

Sara Haimi-Liikkanen: Hankkeet (Kaste 1 ja 2)

Pirjo Rehula: Ei sidonnaisuuksia

Eija Tolonen: Ei sidonnaisuuksia

Pia Vähäkangas: Ei sidonnaisuuksia

Marja Äijö: Hankkeet (KOTEK-ERKO hanke eli Erikoistumiskoulutus nykYTEK:n hyödyntämisestä ikäihmisten kotihoidossa)

VASTUUTOIMITTAJA

Jaana Suvisaari

KIRJALLISUUTTA

1. Laki ikääntyneen väestön toimintakyvyn tukemisesta sekä iäkkäiden sosiaali- ja terveyspalveluista 28.12.2012/980. www.finlex.fi.
2. Sosiaalihuoltolaki 3012.2014/1301. www.finlex.fi.
3. Kärkihanke: kehitetään ikäihmisten kotihoitoa ja vahvistetaan kaikenikäisten omaishoitoa 2016–2018. Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriön raportteja ja muistioita 2016:32.
4. Kymenlaakso: IkäOpastin-hanke. Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriö. <https://stm.fi/koti-ja-omaishoito/rahoitettavat-hankkeet/kymenlaakson-ikaopastin>.
5. Pirkanmaa: Kotona asumiseen arvoa neuvonnalla ja asiakasohjauksella (IKÄ-NEUVO). Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriö. <https://stm.fi/koti-ja-omaishoito/rahoitettavat-hankkeet/ikaneuvo>.
6. KomPASSi – Varsinais-Suomen keskitetty asiakas- ja palveluohjaus. Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriö. <https://stm.fi/koti-ja-omaishoito/rahoitettavat-hankkeet/kompassi>.
7. Pilotto A, Cella A, Pilotto A, ym. Three decades of comprehensive geriatric assessment: evidence coming from different healthcare settings and specific clinical conditions. *J Am Med Dir Assoc* 2017;18. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.11.004.
8. Wang Y, Tang J, Zhou F, ym. Comprehensive geriatric care reduces acute perioperative delirium in elderly patients with hip fractures: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96. DOI: 10.1097/MD.00000000000007361.
9. Eamer G, Taheri A, Chen SS, ym. Comprehensive geriatric assessment for older people admitted to a surgical service. *Cochrane Database Syst Rev* 2018. DOI: 10.1002/14651858.CD012485.pub2.
10. Bretschneider C, Luck T, Fleischer S, ym. Cost-utility analysis of a preventive home visit program for older adults in Germany. *BMC Health Serv Res* 2015;15:141.
11. Stuck AE, Egger M, Hammer A, ym. Home visits to prevent nursing home admission and functional decline in elderly people: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2002;287:1022–8.
12. Ristolainen H, Tiilikainen E, Rissanen S. Kotona asuvien ikäihmisten palveluohjauksen vaikuttavuus – kuvaileva kirjallisuuskatsaus. *Gerontologia* 2018;4:252–71.
13. Kazama M, Kondo N, Suzuki K, ym. Early impact of depression symptoms on the decline in activities of daily living among older Japanese: Y-HALE cohort study. *Environ Health Prev Med* 2011;16:196–201.
14. Gallagher D, Savva GM, Kenny RA, ym. What predicts persistent depression in older adults across Europe? Utility of clinical and neuropsychological predictors from the SHARE study. *J Affect Disord* 2013;147:192–7.
15. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, ym. Depression and pain comorbidity. *Arch Intern Med* 2003;2433–45.
16. Kotwal AA, Kim J, Waite L, ym. Social function and cognitive status: results from a US nationally representative survey of older adults. *J Gen Intern Med* 2016;31:854–62.
17. Muistisairaudet. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Societas Gerontologica Fennican, Suomen Geriatri- yhdistyksen, Suomen Neurologisen Yhdistyksen, Suomen Psykogeriatrisen Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2017 [päivitetty 27.1.2017]. www.kaypahoito.fi.
18. Lv YB, Yuan J-Q, Mao C, ym. Association of body mass index with disability in activities of daily living among chinese adults 80 years of age or older JAMA Network Open 2018. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.1915.
19. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, ym. Depression in heart failure. A Meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1527–37.
20. Yamada Y, Denking MD, Onder G, ym. Dual sensory impairment and cognitive decline: The results from the Shelter study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71:117–23.
21. Pinto JM, Wroblewski KE, Huisingsh-Scheetz M, ym. Global sensory impairment predicts morbidity and mortality in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65:2587–95.
22. Verlaan S, Gardien C, Ligthart-Melis GC, ym. Prevalence of physical frailty among community-dwelling malnourished older adults. A Systematic review and meta-analysis. *JAMDA* 2017;18:374–82.
23. Mayhugh RE, Moussa MN, Simpson S, ym. Moderate-heavy alcohol consumption lifestyle in older adults is associated with altered central executive network community structure during cognitive task. *PLoS One* 2016;11:e0160214. DOI: 10.1371/journal.pone.0160214.
24. Theou O, Rockwood MRH, Arnold Mitnitski A, ym. Disability and co-morbidity in relation to frailty: how much do they overlap? *Arch Gerontol Geriatr* 2012;55. DOI: 10.1016/j.archger.2012.03.001.
25. Finne-Soveri H, Helameri T, Noro A, ym. SosiaaliporrasRAI -hanke 2007–2009. Gerontologisen sosiaalityön porrastettu palvelutarpeen arviointi. Helsingin kaupungin sosiaalivirasto, tutkimuksia 2010.
26. Vähäkangas P, Niemelä K, Mäkelä M, ym. Ikäihmisen palvelutarve ja palveluihin ohjautuminen RAI-tunnuksukuja hyödyntäen. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen raportti 13/2017.
27. Beswick AD, Rees K, Dieppe P, ym. Complex interventions to improve physical function and maintain independent living in elderly people: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:725–35.
28. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, ym. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2255–63.
29. TOIMIA-tietokanta. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. www.toimia.fi.

SUMMARY

When functional capacity is impaired: early-stage geriatric evaluation as part of service needs assessment and planning of rehabilitation

Diseases play a major role in the emergence of disabilities and consequently in the need for services. Their early detection expedites recovery and successful rehabilitation. The prevention and identification of diseases and rehabilitation have received less attention when designing assessment processes for service needs. In the future, the expertise of the geriatric specialist and the nurse should with good reason be seen as part of the assessment process instead of one of many services.

Laura Kananen ja Saara Marttila

Mikä meitä vanhentaa?

Vanhenemisen biologiset mekanismit ja miten niihin voi vaikuttaa

Vanheneminen on useimpien kansantautien suurin yksittäinen riskitekijä. Puuttamalla vanhenemisen perusmekanismeihin voitaisiin kerralla ehkäistä useita erilaisia vanhenemisen yhteydessä esiintyviä sairauksia ja näin maksimoida terveet ja laadukkaat elinvuodet. Eläinmalleissa on voitu osoittaa, että sekä kokonaiselinaikaa että tervettä elinaikaa voidaan lisätä geneettisen manipulaation, lääkkeiden tai ruokavalion avulla. Keskeisiä vanhenemistä välittäviä mekanismeja ovat ravintoaineita tunnistavat ja niihin reagoivat signaalointireitit. Lupaavimpien vanhenemiseen vaikuttavien lääkkeiden ja hoitojen, kuten rapamysiinin, metformiinin ja kalorirajoitteen, vaikutus kulkee juuri näiden signaalointireittien kautta. Näiden hoitojen vaikutusta elinaikaan ei ole vielä osoitettu ihmisillä, mutta hyviä tuloksia hoitojen suotuisista terveysvaikutuksista on jo raportoitu.

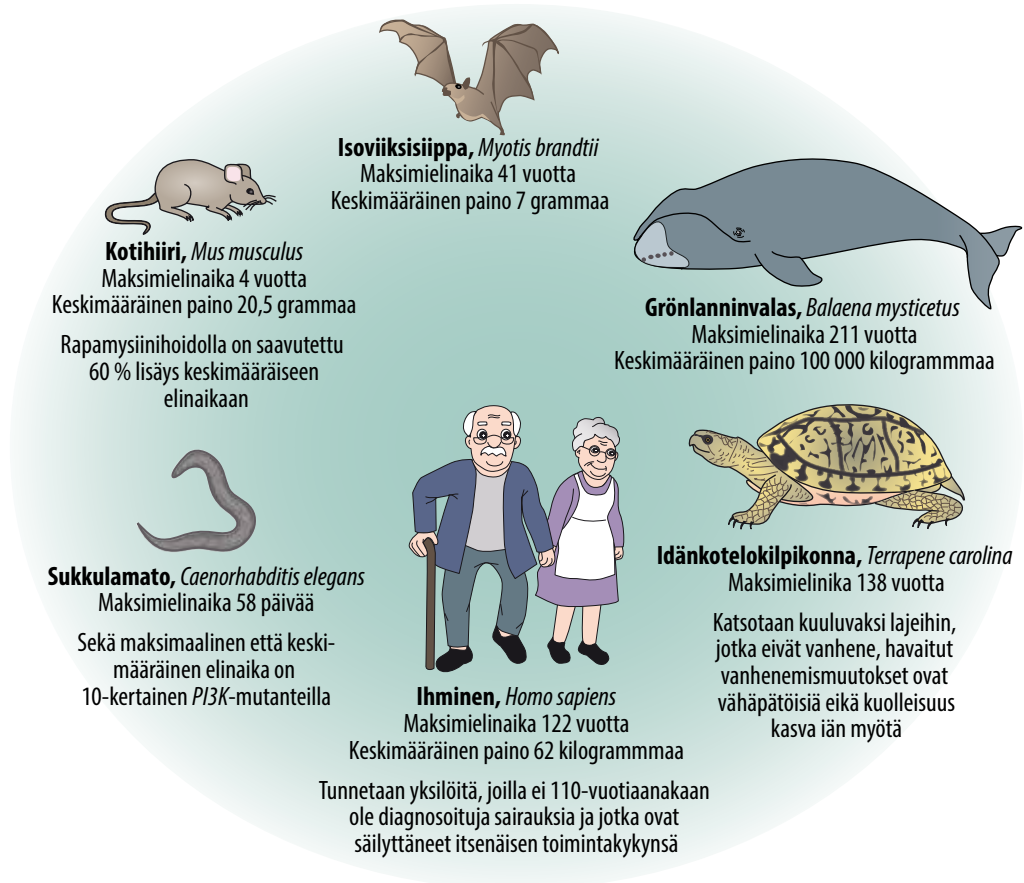
Vanheneminen voidaan määritellä ajan kuluessa tapahtuviksi haitallisiksi muutoksiksi solujen ja kudosten toiminnassa. Muutokset heikentävät elimistön elinkelpoisuutta ja lisäävät kuolleisuutta. Vanheneminen onkin syövän, sydän- ja verisuonisairauksien, tyypin 2 diabeteksen ja neurodegeneratiivisten sairauksien suurin yksittäinen riskitekijä (1,2). Ja vaikka välttäisikin varsinaiset diagnosoitavat sairaudet, vanheneminen ilmenee esimerkiksi motoriikan, aistien ja kognitiivisten kykyjen heikkenemisenä. Sairaudet ja toimintakyvyn heikkeneminen johtavat puolestaan elämälaadun heikkenemiseen. Itsestään selvästi tulisi siis pyrkiä estämään ja hidastamaan vanheneemiseen liittyviä muutoksia ja näin maksimoida laadukkaiden elinvuosien määrä.

Mitään periaatteellista estettä vaikuttaa biologiseen vanhenemiseen ja elinikään ei ole. Vanheneminen ei ole vääjäämätöntä eikä kaikille samanlaista (KUVA 1), vaan huomattavan monimuotoista ja muovautuvaa, sekä luonnossa että laboratorioissa. Keskenään samankokoisilla nisäkkäillä havaitaan jopa kymmenkertaisia

eroja maksimaalisessa eliniässä, ja jotkut eläimet puolestaan vaikuttavat välttävän vanhenemisen kokonaan (3). Laboratorioissa eliöiden elinikään voidaan vaikuttaa sekä geneettisillä manipulaatioilla, lääkkeillä että ruokavaliolla (4,5). Tästä monimuotoisuudesta huolimatta ne solun mekanismit, jotka välittävät vanhenemistä ovat hyvin samankaltaisia eläinlajeista toiseen, aina selkärangattomista ihmiseen. Siksi malliorganismeissa saatuja tuloksia voidaan, tietyin varauksin, soveltaa myös ihmisiin (6). Biologisen vanhenemistutkimuksen tehtävä on selvittää, miten eri eliöissä luonnossa ja laboratorioissa tavatut erikoisuudet ja ennätykset (KUVA 1) muutetaan vanhenevien ihmisten terveydeksi.

Vanhenemisen solu- ja molekyylibiologia

Vanhenemisen myötä tapahtuvia solu- ja molekyylytason muutoksia on kartoitettu laajasti, mutta täsmällinen vastaus kysymykseen ”mikä meitä vanhentaa” puuttuu toistaiseksi. Koska



KUVA 1. Vanheneminen on muovautuvaa ja muokattavissa. Luonnossa esiintyvä valtava variaatio elinajan pituudessa ja toisaalta laboratoriossa saavutetut merkittävät tulokset osoittavat, ettei vanheneminen ole vääjäämätöntä eikä kaikille lajeille tai yksilöille samanlaista (3,4,31,38,39).

vanheneminen vaikuttaa lähes kaikkiin solun toimintoihin, on hankala erottaa, mitkä ajan kuluessa havaitut muutokset ovat todellisia vanhenemistä välittäviä mekanismeja ja mitkä näiden mekanismien toissijaisia seurauksia.

Vanhenemisen tunnusmerkit. Vanhenemiseen liittyviä solu- ja molekyylytason ilmiöitä on jäsennetty luokittelemalla niitä vanhenemisen tunnusmerkeiksi. Tällaisiksi tunnusmerkeiksi on määritelty ilmiöt, 1) jotka tapahtuvat normaalin vanhenemisen aikana, 2) joiden kiihdyttäminen tai lisääminen kiihdyttävät vanhenemistä ja 3) joiden hidastaminen tai vähentäminen myöhentävät vanhenemistä ja lisäävät tervettä elinaikaa (7). Näitä tunnusmerkkejä ovat genomien epästabiilius, telomeerien lyheneminen, epigeneettiset muutokset, proteostaasin häiriöt, häiriöt ravintoaineisiin liitty-

vässä signaloinnissa, häiriöt mitokondrioiden toiminnassa, solujen senesenssi, kantasolukato sekä häiriöt solujen välisessä viestinnässä (7). Tunnusmerkit on kuvattu tarkemmin **TAULUKOSSA**.

Signalointireitit. Useat vanhenemisen tunnusmerkit kytkeytyvät kolmeen keskenään vuorovaikuttavaan signalointireittiin, jotka ovat säilyneet evoluution aikana huomattavan samanlaisina lajien välillä (6). Useimmat lupaaavat interventiot, joiden avulla voidaan mahdollisesti puuttua vanhenemiseen, toimivat nimenomaan näiden signalointireittien kautta (2).

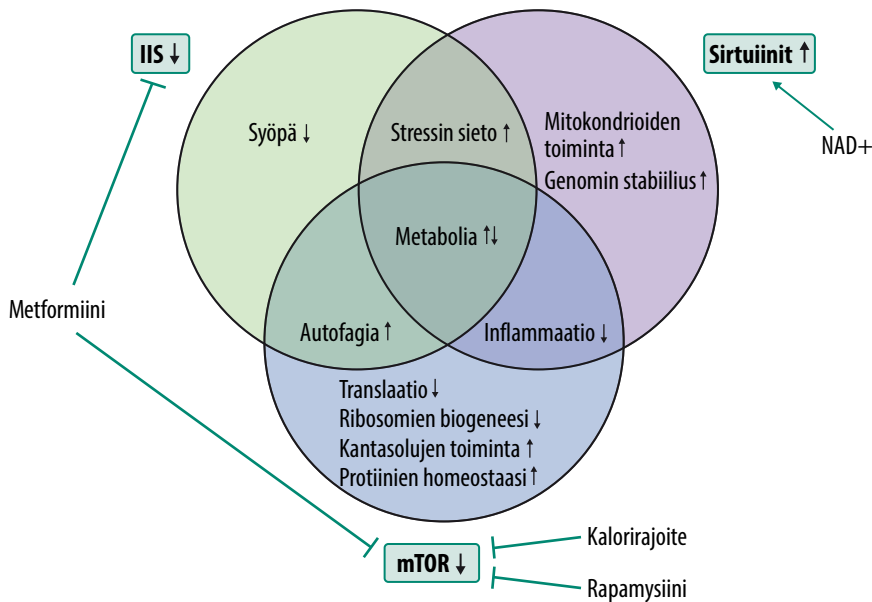
mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin)-signalointi on solun aineenvaihdunnan keskeinen säätelijä. mTOR reagoi ravintoaineisiin, kasvutekijöihin, solun energiatasoon ja stressiin. Sekä selkärangattomilla malliorganismeil-

TAULUKKO. Vanhenemisen tunnusmerkit voidaan jakaa kolmeen ryhmään. Primaarisiin tunnusmerkkeihin kuuluvat ilmiöt johtavat suoraan muutoksiin solun toiminnassa ja aiheuttavat häiriöitä erityisesti geenien ilmentymisessä. Sekundaariset eli vahinkoon reagoivat tunnusmerkit ovat alun perin tarkoituksenmukaisia prosesseja, joiden tehtävä on ehkäistä vahinkojen syntymistä tai rajoittaa vahinkojen vaikutusta. Kroonistuessaan ne alkavat kuitenkin aiheuttaa lisää vahinkoa. Integroivat tunnusmerkit ovat seurausta useammasta muusta tunnusmerkistä ja näkyvät suorimmin koko organismin toiminnassa (7).

	Tunnusmerkki	Tunnusmerkin kuvaus	Esimerkkejä yhteydestä sairauksiin, sairastavuuteen tai kuolleisuuteen ihmisillä
Primaariset eli vahinkoa aiheuttavat	Genomin epästabiilius	DNA:han kertyy erityyppisiä mutaatioita, sekä yksittäisiin emäspareihin että laajempia kromosomimuutoksia, lisäksi muutoksia tuman rakenteessa, erityisesti tuman laminassa. Tämä johtaa muutoksiin geenien ilmentymisessä.	Mutaatiot DNA:n korjausmekanismeissa ja laminan proteiineja koodaavissa geeneissä aiheuttavat progeroidisia sairauksia (Wernerin oireyhtymä, Hutchinson–Gilfordin oireyhtymä).
	Telomeerien lyheneminen	Somaattisten solujen telomeerit lyhenevät solunjakautumisten myötä, lopulta solut menettävät jakautumiskykynsä.	Lyhyet telomeerit ovat yhteydessä suurempaan kuolleisuuteen.
	Epigeneettiset muutokset	Muutoksia DNA:n metylaatioissa, histonien posttranslacionaalissa muokkauksessa sekä eikoodavissa RNA:issa, kaikki muutokset voivat johtaa muutoksiin geenien ilmentymisessä.	DNA:n metylaation perustuva epigeneettinen ikä on yhteydessä kuolleisuuteen sekä fyysiseen ja psyykkiseen toimintakykyyn.
	Proteostaasin häiriöt	Häiriöitä järjestelmissä, jotka tunnistavat, käsittelevät ja hajottavat tarpeettomia ja väärin laskostuneita proteiineja (esimerkiksi autofagia ja proteasomit).	Vanhenemiseen liittyviin sairauksiin kuten Alzheimerin tautiin, Parkinsonin tautiin ja kaihiin liittyy proteiiniaggrekaatioiden kertyminen. Satavuotiailta eristetyissä fibroblasteissa proteasomin aktiivisuus vastaa nuorten verrokkien vastaavaa.
Sekundaariset eli vahinkoon reagoivat	Häiriöt ravintoaineisiin liittyvässä signaloinnissa	Muutoksia ravintoaineiden pitoisuuksiin ja kasvutekijöihin reagoivissa järjestelmissä, kuten kasvuhormoni/insuliini/IGF-1-signaali ja mTOR-signaali.	IGF-1-reseptorin geenipolymorfiat ovat yhteydessä pitkäikäisyyteen. Seerumin IGF-1-pitoisuus ennustaa kuolleisuutta vanhuudessa ja on yhteydessä sarkopeniaan. Pienimpiin IGF-1- ja kasvuhormonitasoihin johtavat mutaatiot suojaavat syövältä, sydän- ja verisuonitaudeilta sekä diabetekselta (Laronin oireyhtymä).
	Mitokondrioiden toimintahäiriö	Häiriöt energiantuotannossa, mutaatiot mitokondrioiden DNA:ssa, häiriöt mitokondrioiden muodostumisessa ja hävittämisessä, happiradikaalien kertyminen.	Parkinsonin tautiin liittyvät mutaatiot, erityisesti deleetiot, mitokondrioiden DNA:ssa.
	Solujen senesenssi	Senesenttien solujen määrä kasvaa vanhetessa. Solut poistuvat solusyklistä eivätkä kykene enää jakautumaan. Solut alkavat erittää proinflammatorisia välittäjäaineita.	Mutaatiot senesenssiä säätelevissä geeneissä lisäävät syöpäriskiä.
Integroivat	Kantasolukato	Kantasolujen regeneratiivinen potentiaali pienenee, jolloin kudosten uudistumiskyky heikkenee.	Hematopoiesi heikkenee, mikä johtaa immuunijärjestelmän toiminnan vajaukseen ja esimerkiksi heikentyneeseen rokotevasteeseen.
	Solujen välisen viestinnän häiriöt	Häiriöitä endokriinisessä ja neuronissa viestinnässä sekä immuunijärjestelmän viestinnässä.	Vanhenemiseen liittyy lievä tulehdustila, joka on yhteydessä sekä sairastavuuteen että kuolleisuuteen.

la että hiirillä on osoitettu, että heikentämällä mTOR-signaloinnin aktiivisuutta, joko geneettisellä manipulaatiolla tai lääkkeillä, elinikä pitenee. Heikko mTOR:n aktiivisuus edistää katabolisia prosesseja kuten autofagiaa ja hillit-

see anabolisia prosesseja kuten translaatiota ja transkriptiota, eli heikolla mTOR-signaloinnilla on suotuisa vaikutus proteostaasiin. Lisäksi pieni mTOR:n aktiivisuus vaikuttaa useaan muuhunkin vanhenemisen tunnusmerkiksi



KUVA 2. Ravintoaineisiin reagoivat vanhenemiselle keskeiset signaalointireitit ja mekanismit, joiden kautta ne vaikuttavat vanhenemiseen ja pitkäikäisyyteen. Tapoja vaikuttaa näihin signaalointireitteihin lääkkeiden ja elämäntapainterventioiden avulla on käsitelty tarkemmin kappaleessa Vanhenemisen ehkäisy ja hoito (4,5). mTOR = mammalian target of rapamycin

(**TAULUKKO**) määriteltyyn ilmiöön, kuten kantasolujen uusiutumiseen ja mitokondrioiden uudismuodostukseen (6,8).

Insuliinin kaltainen kasvutekijä (IGF-1), insuliini ja kasvuhormoni sekä niitä tunnistavat reseptorit muodostavat toisen solmukohdan vanhenemistä välittävissä signaalointireiteissä (IIS-signaali). Tärkeitä välittäjiä tässä signaalointireitissä ovat myös FOXO-transkriptiotekijät (Forkhead box O). Yleistäen voidaan sanoa, että IIS-signaali säätelee sekä kasvua ja kehitystä että ravintoaineisiin reagoitua. On hyvä huomata, että selkärangattomilla eliöillä näitä kahta roolia ei voida erottaa toisistaan, mutta selkärangattomilla insuliinin ja IGF-1:n tehtävät ovat eriytyneet niin, että insuliini vastaa ravintoaineisiin liittyvästä säätelystä ja IGF-1 säätelee kasvua. Heikon IIS-signaalin aktiivisuuden on kuitenkin osoitettu olevan yhteydessä pitkäikäisyyteen sekä selkärangattomilla malliorganismeilla että nisäkkäillä (6). Myös ihmisten kohdalla on viitteitä, että IIS-signaalin vähäinen aktiivisuus ja erityisesti pienet IGF-1-pitoisuudet ovat yhteydessä pitkäikäisyyteen (9). Lisäksi pitempi, joka

on vahvasti kasvuhormonin säätelemä ominaisuus, tiedetään olevan yhteydessä elinikään, siten että lyhyys on yhteydessä pitkäikäisyyteen (6,9–11).

Sirtuiinit ovat entsyymejä, jotka osallistuvat muun muassa kromatiinin rakenteen ylläpitoon ja DNA:n korjaukseen sekä osaltaan säätelevät mitokondrioiden energiantuottoa. Sekä mTOR:in että IIS-signaalin kohdalla heikko aktiivisuus on yhteydessä pidempään elinikaan, mutta sirtuiinien kohdalla parantunut aktiivisuus on yhteydessä elinajan pitenemiseen, sekä selkärangattomilla malliorganismeilla että hiirellä. Toimiakseen sirtuiinit tarvitsevat koentsyymi NAD⁺:a (nikotiiniamidiadeniiniid nukleotidia), jonka pitoisuus kudoksissa laskee vanhenemisen myötä (6,12,13).

Yllä kuvatut signaalointireitit eivät luonnollisesti toimi toisistaan irrallisina saarekkeina, vaan vuorovaikuttavat ja osallistuvat toistensa säätelyyn. Kaikki kolme reagoivat ravintoaineiden saatavuuteen ja esimerkiksi IIS-signaali säätelee muun muassa mTOR-signaalia. Samoin sirtuiinien ja mTOR-kompleksin välittämä viestintä kulkee useiden yhteisten solmu-

kohtien kautta. Näiden kolmen signalointireitin vaikutus vanhenemiseen välittyy myös isolta osaltaan päällekkäisten solutason mekanismien kautta (KUVA 2). Aineenvaihdunnan säätely, anabolisten ja katabolisten reaktioiden tarkka tasapaino, on tärkeä vanhenemiseen vaikuttava mekanismi, mutta kuten TAULUKOSSA ja KUVASSA 2 on esitetty, se ei kuitenkaan ole vanhenemisen koko kuva (6).

Vanhenemisen periytyvyys

Tietty osa eliniän vaihtelusta selittyy asioilla, joihin yksilö itse ei voi vaikuttaa, kuten vanhemmilta perityillä geeneillä ja ympäristöllä, johon synnyttään. Yleisimmin kirjallisuudessa esitetty luku eliniän periytyvyydestä on 15–30 % (14–16), mutta tuoreimmista tutkimuksista on esitetty, että periytyvät komponentit selittäisivät vain alle 10 % vaihtelusta eliniässä (5,17,18). Perimän selitysaste vaihtelusta elinajassa alkaa erottua ihmisillä vasta yli 60-vuotiaana ja muuttuu sitä merkittävämmäksi, mitä vanhemmasta ikäryhmästä puhutaan. Eliniän lisäksi myös terveenä vanheneminen periytyy (14).

Harvojen geenien on voitu osoittaa olevan yhteydessä pitkäikäisyyteen. Vahvin näyttö on saatu *APOE*:n ja IIS-signalointiin kuuluvan *FOXO3A*:n merkityksestä (5,16,19). Nämä yksittäiset geenit selittävät kuitenkin hyvin pienen osan vaihtelusta eliniässä. Lisäksi *APOE* on yhteydessä sekä Alzheimerin taudin että sydän- ja verisuonitautien riskiin, eli ei voida puhua puhtaasti pitkäikäisyysgeenistä. Perinnöllinen pitkäikäisyys on todennäköisimmin seurausta suotuisasta yhdistelmästä geenivariantteja, niin että kunkin yksittäisen geenivariantin merkitys on pieni (15,16). On myös mahdollista, että tietyt geenivariantit ovat pitkäikäisyyden kannalta hyödyllisiä vain tietyissä ympäristöoloissa tai populaatioissa. Toisaalta suotuisilla elintavoilla voi mahdollisesti puskuroida haitallisten, esimerkiksi sairauksille altistavien, alleelien vaikutusta (20). Tautiriskialleelien olemassaolokaan ei ole pitkäikäisyyden este. Pitkäikäisillä ihmisillä (yli 85-vuotiailla) on havaittu sama määrä sydän- ja verisuonitauksille, syövälle ja tyypin 2 diabetekselle altistavia variantteja kuin nuoremmilla verrokeilla (keski-ikä 41 vuotta) (21).

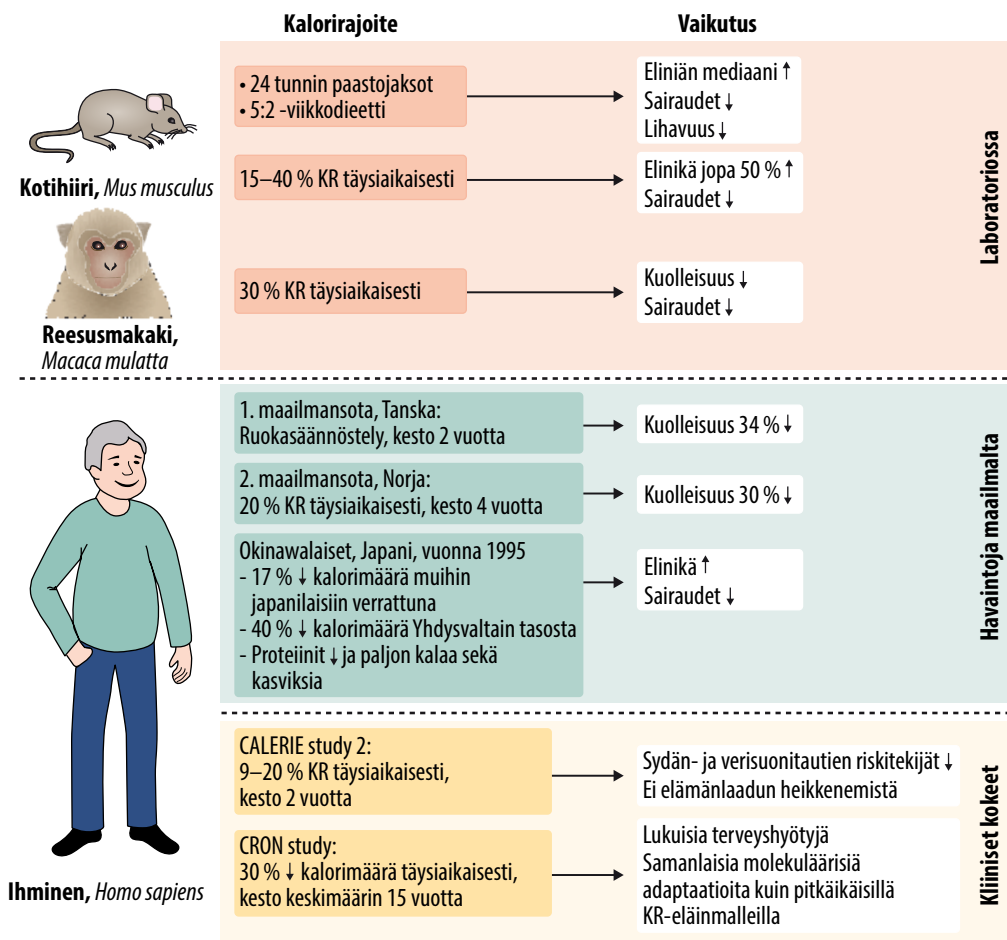
Elintapojen vaikutus vanhenemiseen

Geeneihinsä yksilö ei voi vaikuttaa, mutta elintavoilla voi vaikuttaa vanhenemiseen ja elinajan. Poikkeuksellisen pitkäikäisiä populaatioita ja ihmisiä yhdistäviä elintapoja näyttäisivät olevan muun muassa tupakoimattomuus, pääasiassa kasvipohjainen ruokavalio, kohtuullinen liikunta ja sosiaalinen aktiivisuus (14,19,22–26). Normaaliväestöön perustuvien arvioiden mukaan useiden terveellisten elintapojen (esimerkiksi tupakoimattomuus, normaalipainoisuus ja fyysinen aktiivisuus) yhteisvaikutus lisää elinikää keskimäärin noin kymmenen vuotta (26). Yksittäisistä elintavoista fyysinen aktiivisuus näyttäisi lisäävän elinajanodotteen korkeintaan seitsemän vuotta (26) ja yhden painoindeksiyksikön suureneminen näyttäisi vähentävän siitä keskimäärin seitsemän kuukautta (19). On kuitenkin huomattava, että poikkeuksellisen pitkäikäisten joukosta tavataan myös vaikkapa tupakoivia lihansyöjiä. Mikään yksittäinen elintapa ei ole siis yksiselitteinen tae mutta ei myöskään välttämättömyys pitkälle iälle tai terveenä vanhenemiselle.

Vanhenemisen ehkäisy ja hoito

Vanhenemisen ja sairauden erottaminen toisistaan ei ole aina määritelmällisesti tai biologisesti suoraviivaista, jolloin myös vanhenemisen hoidolla voidaan tarkoittaa eri asioita asiayhteyden mukaan. Vanhenemisen hoidolla tarkoitetaan menetelmiä, joilla voidaan samanaikaisesti estää tai hidastaa useiden eri sairauksien tai toiminnanvajojauksien syntymistä tai etenemistä, ja joiden vaikutusmekanismi perustuu vanhenemista välittäviin solutason toimintoihin (TAULUKKO) (27). Lupaavimpia tämän määritelmän mukaisia vanhenemishoitoja ovat jo markkinoilla olevat, yksittäisten sairauksien hoitoon hyväksytyt lääkkeet kuten metformiini ja rapamysiini. Muista kuin lääkkeisiin perustuvista interventioista eniten näyttöä on kalorirajoitteen hyödyistä (KUVA 3).

Kalorirajoitteella tarkoitetaan ravinnosta saatavan kokonaiskalorimäärän pienentämistä 15–40 %, ilman että aiheutetaan ravintoainei-



KUVA 3. Kalorirajoitteen (KR) suotuisasta vaikutuksesta eliniän pituuteen ja terveyteen on näyttöä jo vuosikymmentien ajalta. Kokoikäistä kalorirajoitetta vastaavia tuloksia on saatu myös rajoittamalla aikaa, jolloin ruokaa on saatavilla sekä rajoittamalla pelkän proteiinin tai yksittäisten aminohappojen saantia. Kalorirajoitteen jatkuva ylläpito ei ole ongelmallista ja erityisen ongelmallinen se on ikääntyneelle väestölle. Tämän vuoksi kalorirajoitetta matkivat lääkkeet, kuten rapamysiini, ovat tutkimuksen kohteena. Kalorirajoitteen mahdolliset hyödyt riippuvat myös geneettisestä taustasta sekä sukupuolesta (23,40–42).

den puutostiloja. Kalorirajoitteen on osoitettu pidentävän sekä elinikää että tervettä elinaikaa lukuisissa malliorganismeissa madoista kädellisiin. Ihmisillä ei ole osoitettu vaikutusta elinikään, mutta erilaisia terveyshyötyjä on raportoitu. Näitä tuloksia on esitelty tarkemmin **KUVASSA 3**. Kalorirajoitteen keskeinen välittäjä on mTOR-signalointi. Hiirille, joilta mTOR on inaktivoitu geneettisesti, kalorirajoite ei tuo lisäpituutta elinaikaan. Kalorirajoite vaimentaa mTOR-signalointia ja siten edistää muun muassa solujen proteostaasia, kykyä korjata vaurioita ja sietää stressiä (**KUVA 2**) (23).

Rapamysiiniä eli sirolimuusia käytetään estämään elinsiirron jälkeisiä hyljintäreaktioita. Rapamysiinin vaikutus elinaikaan perustuu sen mTOR-signalointia vaimentavaan vaikutukseen. Hiirillä rapamysiinihoito lisää elinaikaa 10–60 %, sukupuolesta ja kannasta riippuen, minkä lisäksi se parantaa toimintakykyä ja hidastaa vanhenemiseen liittyvien sairauksien ilmaantumista (28–31). Keski-ikäisillä lemmikkikoirilla lyhytkestoisen rapamysiinihoidon on osoitettu parantavan sydänterveyttä (32). Rapamysiinillä voi kuitenkin olla vakavia haittavaikutuksia, jonka vuoksi se ei välttämättä

Ydinasiat

- ▶ Biologinen vanheneminen on muovautuvaa, eikä ole periaatteellista estettä, miksei vanhenemiseen myös ihmisillä voitaisi puuttua.
- ▶ Yksi keskeisimmistä vanhenemiseen vaikuttavista solutasen mekanismeista on ravintoaineita havainnoiva ja niihin reagoiva signaalointijärjestelmä.
- ▶ Geenien vaikutus pitkäikäisyyteen on kohdalaisen vähäinen, perinnölliset komponentit selittävät korkeintaan kolmanneksen vaihtelusta eliniän pituudessa.
- ▶ Vanhenemisen mahdollisen hoidon kannalta lupaavimpia tuloksia on saatu kalorirajoitteen eri muodoista sekä yksittäisten sairauksien hoitoon jo käytettävistä lääkkeistä, metformiinista ja rapamysiinistä.
- ▶ Näyttö erilaisten lääkkeiden ja interventioiden vaikutuksesta elinikään on peräisin eläinmalleista, ihmisillä on toistaiseksi näyttöä lähinnä suotuisista terveysvaikutuksista.

sovellu vanhenemisen hoitoon ihmisillä. Taavoitteena on löytää rapamysiiniä muistuttavia yhdisteitä, niin kutsuttuja rapalogeja, jotka olisivat turvallisia pitkäaikaisessa käytössä. Ihmisillä lyhytaikaisen rapalogihoidon on osoitettu parantavan rokotevastetta yli 65-vuotialla (33).

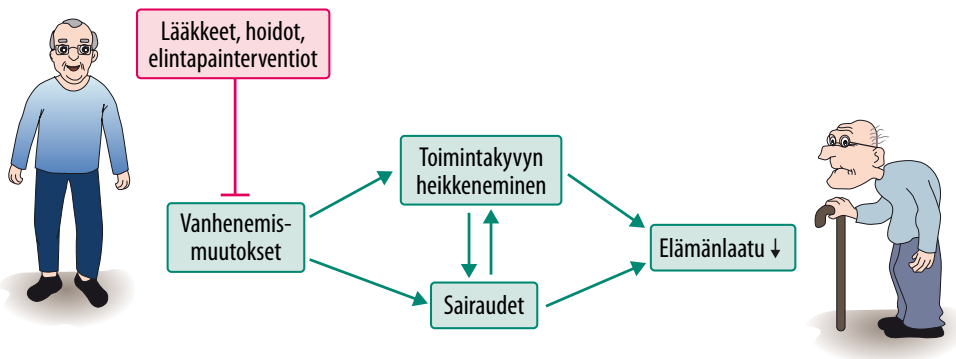
Metformiini on ensisijainen lääke tyypin 2 diabetekseen, ja sillä on laajoja vaikutuksia solun toimintaan. Sen vaikutus vanhenemiseen perustuu muun muassa sen kykyyn laskea insuliinitasoja, estää sekä IGF-1-signalointia että mTOR-kompleksia (34). Metformiinin vaikutus hiiren elinikään on vaatimattomampi kuin rapamysiinin. Kannan ja sukupuolen mukaan sen vaikutus elinikään on 5–40 % (28, 30, 34). Metformiinin haittavaikutukset ovat kuitenkin huomattavasti lievempiä rapamysiiniin verrattuna. Koska metformiinia on käytetty diabeteksen hoidossa jo kymmeniä vuosia, sen vaikutuksista on myös epidemiologista näyttöä ihmisillä. Näissä tutkimuksissa metformiinin on raportoitu vähentä-

vän syövän sekä sydän- ja verisuonitautien riskiä sekä pienentävän kuolleisuutta (34). Suunnitella on kliininen koe, jossa on tarkoitus tutkia metformiinin vaikutusta nimenomaan vanhenemiseen, ei yksittäisiin sairauksiin (TAME, Targetting Ageing with Metformin) (34).

Resveratrolia ja NAD+. Sirtuiineja aktivoivaa resveratrolia pidettiin lupaavana vanhenemislääkkeenä noin kymmenen vuotta sitten, kun selkärangattomilla malliorganismeilla tehdyissä kokeissa osoitettiin sen lisäävän elinikää. Hiirillä ei kuitenkaan ole voitu osoittaa selkeitä vaikutuksia elinikaan tai terveyteen (27). Koska sirtuiinit tarvitsevat NAD+-koentsyymiä toimiakseen, suurentamalla sen pitoisuutta kudoksissa voidaan myös tehostaa sirtuiinien toimintaa. NAD+-prekursorien onkin osoitettu pidentävän elinikää selkärangattomilla malliorganismeilla. Hiirillä näyttöä elinajan pidentymisestä ei ole osoitettu, joskin suotuisia terveysvaikutuksia on havaittu. NAD+-pitoisuuden suurentamisen vaikutuksesta ei ole julkaistu tuloksia ihmisillä. Huomionarvoista on, että koska NAD+-prekursoreita markkinoidaan ravintolisänä, ei lääkkeenä, ne ovat jo kuluttajien saatavilla (12, 27).

Tulevaisuuden lupaukset. Edellä kuvattujen mahdollisten vanhenemishoitojen lisäksi on lukuisa joukko erityyppisiä lääkkeitä ja hoitoja, joiden vaikutuksesta vanhenemiseen ja elinikään on eritasoista näyttöä eri malliorganismeissa. Kokonaisuudessaan tunnetaan yli 400 yhdistettä, jotka pidentävät elinikää malliorganismeissa (27,28). Lisäksi esimerkiksi senesenttien solujen poistamisen on osoitettu olevan hyödyllistä hiirillä (35) ja suoliston mikrobiflooran manipuloinnin on osoitettu pidentävän sokkeloviuhkapyrstön (*Nothobranchius furzeri*) elinikää (36). Nuoren plasman ja sen komponenttien on osoitettu parantavan hiirien terveyttä ja pidentävän niiden elinikää (5,27,37).

Erilaisissa malliorganismeissa saaduista lupaavista tuloksista huolimatta näyttö vanhenemislääkkeiden ja -hoitojen tehosta ihmisillä puuttuu vielä lähes täysin. Näytön puute ihmisillä ei kuitenkaan johdu negatiivisista tuloksista, vaan pääasiassa siitä, että lääkkeiden ja hoitojen tehoa ei ole voitu edes yrittää tutkia ihmi-



KUVA 4. Biologisen vanhenemistutkimuksen näkemys vanhenemisen ja sairauksien yhteydestä. Puuttamalla vanhenemisen perusmekanismeihin on mahdollista samanaikaisesti hidastaa ja estää useiden sairauksien ja toiminnanvajauksien puhkeaminen ja eteneminen. Tavoitteena voidaan pitää sellaista mahdollisimman pitkää elämää, jossa myös terveys ja toimintakyky säilyvät mahdollisimman pitkään. Eläinkokeissa tämä on jo onnistunut, ihmisten kohdalla näyttö on vielä puutteellista. Onnistuneet eläinkokeet osoittavat kuitenkin, että periaatteellista estettä vaikuttaa vanhenemiseen ei ole.

sillä koejärjestelyiden hankaluuden ja kalleuden vuoksi. Suunnitteilla oleva TAME (34) on tässäkin mielessä mielenkiintoinen avaus. Puutteellisen näytön vuoksi on toistaiseksi arvailujen varassa, kuinka merkityksellisiä toimivimmatkaan hoidot olisivat verrattuna esimerkiksi yksinkertaisiin elämäntapavalintoihin. Samoin on epäselvää, missä iässä hoidot tulisi aloittaa ja kuinka kauan niitä tulisi jatkaa. Muuttuva väestörakenne tekee kuitenkin vanhenemisen hoidosta entistä houkuttelevamman alueen myös liiketoiminnalle, mikä on houkutelut esimerkiksi Googlen kaltaisia jättiläisiä mukaan (27).

Lopuksi

Vaikka vanheneminen on arkipäiväinen ilmiö, sen taustalla vaikuttava biologia tunnetaan vielä puutteellisesti, emmekä osaa antaa täsmällistä vastausta kysymykseen mikä meitä vanhentaa. Geenit, elinympäristö ja elintavat tuovat kaikki vaihtelua elinajan pituuteen. Vanhenemisen muovautuvuus on tehdyn tutkimuksen valossa ilmeistä, mutta erilaisten potentiaalisten hoitojen teho ihmisillä on toistaiseksi osoittamatta. Ennen lisätutkimuksia omaan vanhenemiseen vaikuttamaan pyrkivälle ei voi hyvällä omalätunnolla antaa muuta ohjetta kuin tarkistaa ruokailu- ja liikuntatottumuksensa.

Vanheneminen on useimpien kansantautien riskitekijä, mutta siihen puuttuminen ei saa samanlaista varauksetonta kannatusta kuin muihin sairauksien taustalla vaikuttaviin riskitekijöihin puuttuminen. Sen sijaan että kutakin sairautta ehkäistään tai hoidetaan erikseen (KUVA 4), on perusteltua olettaa, että puuttamalla vanhenemisen perusmekanismeihin olisi mahdollista vaikuttaa sekä syövän, sydän- ja verisuonitautien että diabeteksen ja neurodegeneratiivisten sairauksien puhkeamiseen. Iästä riippumatta on miellyttävämpää olla terve kuin sairas. ■

LAURA KANANEN, FT

Yhteiskuntatieteiden tiedekunta (SOC), lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta (MET), Tampereen yliopisto
Gerontology Research Center (GEREC), Suomi

SAARA MARTTILA, FT

Integrative Genomics of Ageing Group, Institute of Ageing and Chronic Disease, University of Liverpool, US
Gerontology Research Center (GEREC), Suomi

SIDONNAISUUDET

Laura Kananen: Ei sidonnaisuuksia

Saara Marttila: Ei sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Jaana Suvisaari

KIRJALLISUUTTA

- Kirkland JL. Translating the science of aging into therapeutic interventions. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016; 6:a025908.
- Partridge L. The new biology of ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2010; 365:147–54.
- AnAge database of animal ageing and longevity. Human Ageing Genomic Resources (HAGR). <http://genomics.senescence.info/species/>.
- Ayyadevara S, Alla R, Thaden JJ, ym. Remarkable longevity and stress resistance of nematode PI3K-null mutants. *Aging Cell* 2008;7:13–22.
- Partridge L, Deelen J, Slagboom PE. Facing up to the global challenges of ageing. *Nature* 2018;561:45–56.
- Pan H, Finkel T. Key proteins and pathways that regulate lifespan. *J Biol Chem* 2017;292:6452–60.
- López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, ym. The hallmarks of aging. *Cell* 2013; 6:153:1194–217.
- Weichhart T. mTOR as Regulator of lifespan, aging, and cellular senescence: a mini-review. *Gerontology* 2018;64:127–34.
- Mathew R, Pal Bhadra M, Bhadra U. Insulin/insulin-like growth factor-1 signalling (IIS) based regulation of lifespan across species. *BioGerontology* 2017;18:35–53.
- Samaras TT. How height is related to our health and longevity: a review. *Nutr Health* 2012;21:247–61.
- Vitale G, Barbieri M, Kamenetskaya M, ym. GH/IGF-I/insulin system in centenarians. *Mech Ageing Dev* 2017;165:107–14.
- Rajman L, Chwalek K, Sinclair DA. Therapeutic potential of NAD-boosting molecules: the in vivo evidence. *Cell Metab* 2018;27:529–47.
- Grabowska W, Sikora E, Bielak-Zmijewska A. Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. *BioGerontology* 2017;18:447–76.
- Brooks-Wilson AR. Genetics of healthy aging and longevity. *Hum Genet* 2013; 132:1323–38.
- Dato S, Rose G, Crocco P, ym. The genetics of human longevity: an intricacy of genes, environment, culture and microbiome. *Mech Ageing Dev* 2017;165:147–55.
- Hook M, Roy S, Williams EG, ym. Genetic cartography of longevity in humans and mice: Current landscape and horizons. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018; 1864:2718–32.
- Kaplanis J, Gordon A, Shor T, ym. Quantitative analysis of population-scale family trees with millions of relatives. *Science* 2018;360:171–5.
- Ruby JG, Wright KM, Rand KA, ym. Estimates of the heritability of human longevity are substantially inflated due to assortative mating. *Genetics* 2018;210:1109–24.
- Joshi PK, Pirastu N, Kentistou KA, ym. Genome-wide meta-analysis associates HLA-DQA1/DRB1 and LPA and lifestyle factors with human longevity. *Nat Commun* 2017;8:910.
- Govindaraju D, Atzmon G, Barzilai N. Genetics, lifestyle and longevity: lessons from centenarians. *Appl Transl Genom* 2015;4:23–32.
- Beekman M, Nederstigt C, Suchiman HE, ym. Genome-wide association study (GWAS)-identified disease risk alleles do not compromise human longevity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:18046.
- Orlich MJ, Singh PN, Sabaté J, ym. Vegetarian dietary patterns and mortality in adventist health study 2. *JAMA Intern Med* 2013;173:1230–8.
- Di Francesco A, Di Germanio C, Bernier M, ym. A time to fast. *Science* 2018;362:770.
- Pignolo RJ. Exceptional human longevity. *Mayo Clin Proc* 2019;94:110–24.
- Oguma Y, Sesso HD, Paffenbarger RS, ym. Physical activity and all cause mortality in women: a review of the evidence. *Br J Sports Med* 2002;36:162.
- Reimers CD, Knapp G, Reimers AK. Does physical activity increase life expectancy? A review of the literature. *J Aging Res* 2012;24:3958.
- de Magalhães JP, Stevens M, Thornton D. The business of anti-ageing science. *Trends Biotechnol* 2017;35:1062–73.
- DrugAge database of anti-ageing drugs. Human Ageing Genomic Resources (HAGR). <http://genomics.senescence.info/drugs/>.
- Miller RA, Harrison DE, Astle CM, ym. Rapamycin, but not resveratrol or simvastatin, extends life span of genetically heterogeneous mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011;66:191–201.
- Kennedy BK, Pampack JK. Drugs that modulate aging: the promising yet difficult path ahead. *Transl Res* 2014;163:456–65.
- Bitto A, Ito TK, Pineda VV, ym. Transient rapamycin treatment can increase lifespan and healthspan in middle-aged mice. *Elife* 2016;23:5.
- Urfer SR, Kaeblerlein TL, Mailheau S, ym. A randomized controlled trial to establish effects of short-term rapamycin treatment in 24 middle-aged companion dogs. *Geroscience* 2017;39:117–27.
- Mannick JB, Del Giudice G, Lattanzi M, ym. mTOR inhibition improves immune function in the elderly. *Sci Transl Med* 2014;6:268ra179.
- Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, ym. Metformin as a tool to target aging. *Cell Metab* 2016;23:1060–5.
- Kirkland JL, Tchkonja T, Zhu Y, ym. The clinical potential of senolytic drugs. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:2297–301.
- Smith P, Willemsen D, Popkes M, ym. Regulation of life span by the gut microbiota in the short-lived African turquoise killifish. *Elife* 2017;6. DOI: 10.7554/eLife.27014.
- Castellano JM, Mosher KI, Abbey RJ, ym. Human umbilical cord plasma proteins revitalize hippocampal function in aged mice. *Nature* 2017;544:488–92.
- Arai Y, Inagaki H, Takayama M, ym. Physical independence and mortality at the extreme limit of life span: supercentenarians study in Japan. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:486–94.
- Schoenhofen EA, Wyszynski DF, Andersen S, ym. Characteristics of 32 supercentenarians. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1237–40.
- Swindell WR. Dietary restriction in rats and mice: a meta-analysis and review of the evidence for genotype-dependent effects on lifespan. *Ageing Res Rev* 2012; 11:254–70.
- Mirzaei H, Raynes R, Longo VD. The conserved role of protein restriction in aging and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;19:74–9.
- Most J, Tosti V, Redman LM, ym. Calorie restriction in humans: an update. *Ageing Res Rev* 2017;39:36–45.

SUMMARY

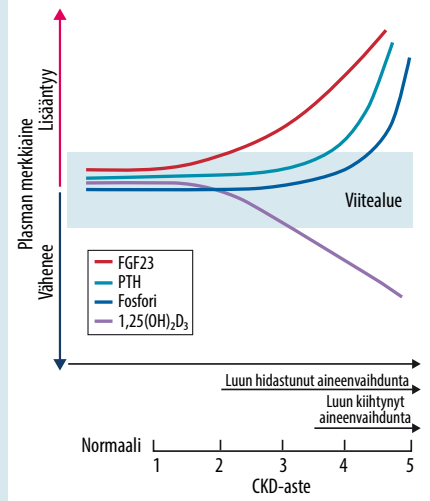
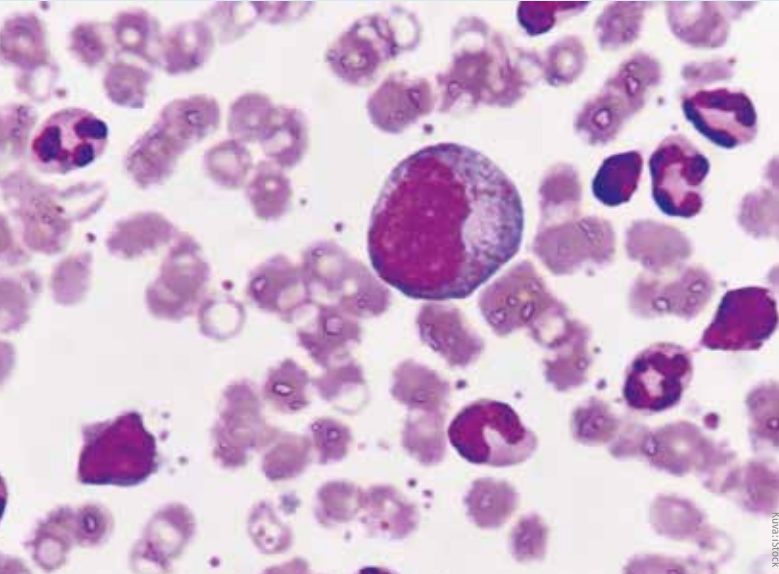
What makes us old? Biology of ageing and how it can be manipulated

Ageing is a major risk factor for the majority of chronic diseases. By manipulating the basic processes of ageing, it is possible to postpone and prevent the onset of these diseases, and thus maximise both human healthspan and lifespan. In animal models, both healthspan and lifespan have been extended with genetic manipulations, pharmaceuticals and diet. The most promising interventions that modify ageing are rapamycin, metformin and calorie restriction, mediating their effects through nutrient sensing pathways. The effect of these interventions on human lifespan has not yet been demonstrated, but evidence suggests that they are beneficial for human health.

Seuraavassa
numerossa
12/2019

Ilmestyy 12.6.2019

Teema:
Hematologiset syövät



Munuaispotilaan luustosairauden
uudet hoitosuositukset



Anoreksiapotilaan endokriiniset
poikkeavuudet

Suomalainen tutkimus valokeilaan

Jos olet saanut "in press" -viestin kovatasoisesta kansainvälisestä julkaisusarjasta, kerro julkaisustasi myös suomalaiskollegoillesi Aikakauskirjan in press -palstalla!

In press -osastoon valitaan suomalaisten tutkimusryhmien eturivin lehdissä julkaisemia korkeatasoisia artikkeleita, jotka laadukkuutensa tai saavutetun tuloksen mielenkiintoisuuden takia ansaitsevat tulla esitellyiksi suomalaisille lääkäreille. In press -jutut pyritään julkaisemaan mahdollisimman pian alkuperäisartikkelin julkaisupäivän jälkeen.

AINEISTON LÄHETTÄMINEN

Kun olet saanut käsikirjoituksesta hyväksymisilmoituksen, lähetä koko alkuperäinen käsikirjoitus kirjoittajatietoineen sekä julkaisusarjan nimi osoitteeseen in-press@duodecim.fi. Perustele saatteessa parilla lauseella, miksi tämä artikkeli kannattaisi esitellä.

TOIMITUKSELLINEN KÄSITTELY

Lähetetyn artikkelin soveltuvuuden palstalle arvioi Aikakauskirjan lääketieteellisen toimituksen jäsenistä koostuva in press -toimitus. Mikäli alkuperäisjulkaisu pidetään sopivana, siitä pyydetään tiivis suomenkielinen juttu in press -osastossa julkaistavaksi.

Katso tarkemmat ohjeet osoitteesta www.duodecimlehti.fi/kirjoitusohjeet.



JULKAISUJA

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

PÄÄTOIMITTAJA

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

PÄÄTOIMITTAJAN SIHTTEERI

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

TOIMITUSSIHTEERI

Majja Tarkkanen
majja.tarkkanen@duodecim.fi

LÄÄKETIETEELLINEN TOIMITUS

Oskari Heikinheimo (naistentaudit ja synnytykset), Pekka Lahdenne (lastentaudit), Merja Laine (yleislääketiede), Perttu Lindsberg (neurologia), Niina Matikainen (sisätaudit, endokrinologia), Seppo Meri (kliininen mikrobiologia), Tuomas Mirtti (patologia), Helka Parviainen (radiologia), Jussi Naukkarinen (sisätaudit, kardiologia), Ville Sallinen (kirurgia), Jaana Suvisaari (psykiatria), Majja Tarkkanen (syöpätaudit).
Toimituksen sidonnaisuudet
<https://bit.ly/2A4hHYx>

TOIMITUSPÄÄLLIKKÖ

Liisa Jaatinen, puh. +358 9 6188 5220

TOIMITTAJAT

Antti Karhuaho, Aino Kuuliala ja Lauri Saarela

KIELENTARKISTUS

Antti Karhuaho ja Lauri Saarela

TAITTAJAT

Juhani Alho ja Harriet Jaarola

Teknisen toimituksen sähköpostiosoite:
etunimi.sukunimi@duodecim.fi

PIIRROSKUVAT

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

KÄÄNNÖKSET

Ilkka Helander

OSOITTEENMUUTOKSET

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

ILMOITUSSOPIMUKSET

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

KÄSIKIRJOITUSTEN LÄHETYSOSOITE

lauri.saarela@duodecim.fi

KIRJOITUSOHJEET

www.duodecimlehti.fi > Tietoa lehdestä

TILAUSHINNAT KOTIMAAHAN 2019

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

TILAUSHINNAT ULKOMAILLE 2019

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

YLEISTÄ

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

ARTIKKELITYYPIT

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

KÄSIKIRJOITUSTEN ARVIOINTI

Päätoimittaja ja lääketieteellinen toimitus arvioivat kaikki lehdestä julkaistavat artikkelit. Osa pääkirjoituksista ja kaikki katsaukset, alkuperäistutkimukset, tapausselostukset sekä Näin hoidan-/tutkin -artikkelit käyvät läpi toimituksen ulkopuolisen vertaisarvioinnin. Arvioijat antavat arvionsa nimettömänä (yksöissokkoutettu arvio). Lopullisen julkaisupäätöksen tekee lääketieteellinen toimitus. Noudatamme CSE toimituksellisia periaatteita:
<http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3286>

KIRJOITTAJAT JA SIDONNAISUUDET

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

EETTISET NÄKÖKOHDAT

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

KORJAUKSET JA TAKAISINVEDOT

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

SOSIAALINEN MEDIA

Duodecim on löydät Facebookista, Twitteristä ja Instagramista

TIETOSUOJASELOSTE

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

PAINOPIKKA

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



Painotuotteet
4041-0619

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

www.duodecimlehti.fi

**VARAA PAIKKASI
SYKSYN KURSSEILTA!**



Vahvista vuoro- vaikutustaitojasi!

- 20.9.** Hyvästä asiantuntijasta vakuuttavaksi esiintyjäksi
- 11.10.** Käytännön työkaluja kohtaamisiin lääkärin arjessa
- 1.11.** Esiintymisen mestarikurssi
- 14.12.** Tukea lääkäriarjen alkuun

Lääkärin työssä vuorovaikutustaidoilla on merkittävä rooli oman ydinosamisen rinnalla. Koulutuksissamme saat menetelmiä ristiriitojen hallintaan, vakuuttavuutta vaikuttamiseen sekä yksilöllistä ohjausta itsellesi haastaviin esiintymistilanteisiin. Jo uran alussa on tärkeä oppia huolehtimaan jaksamisesta ja saada vahvistusta lääkäriarjen kohtaamisiin.

Kouluttajana toimii kokenut teatteripedagogi, puheviestinnän opettaja Essi Aulanko.



LÄÄKÄRISEURA
DUODECIM

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

AstraZeneca 

 **IMFINZI™**
durvalumabi
50 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

UUSI IMMUNOLOGINEN HOITO

IMFINZI (durvalumabi)

50mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten



Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta



KÄYTTÖAIHE

IMFINZI monoterapiana on tarkoitettu paikallisesti edenneen, leikkaukseen soveltumattoman ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon aikuisille, joilla kasvaimet ilmentävät PD-L1-ligandia ≥ 1 %:ssa kasvainsoluista ja joiden sairaus ei ole edennyt platinapohjaisen kemosädehoidon jälkeen.¹

1. IMFINZI valmisteyhteenveto