

Vol. 40

Dosis

3
2024

Farmaseuttinen aikakauskirja

PÄÄKIRJOITUS

Maarit Bärlund: Koska pääsemme Suomessa syöpälääkeostojen seurannasta syöpälääkehoitojen arkivaikuttavuuden arviointiin? 235

ALKUPERÄISTUTKIMUKSET

Martta Huttu, Katariina Klintrup, Terhi Kurko, Hanna Koskinen:
Syöpälääkkeiden käyttöönnotossa on alueellisia eroja 240

Saara Päätalo, Miia Tiuhonen, Päivi Auvinen, Ville Valkonen, Aino Rönkä:
Iäkkäiden potilaiden sytostaattiannosintensiteetti diffuusin suurisoluisen
B-solulymfoman hoidossa 256

VÄITÖSKIRJAKATSAUKSET

Taija Voutilainen: Raskaudenaikainen altistuminen aflatoksiini B1:lle,
alkoholille ja tupakalle: kokeellisista epidemiologisiin tutkimuksiin 268

Jonna-Carita Kanninen: Lääkehoidon riskitekijöiden tunnistaminen
kotona asuvilla iäkkäillä osana terveystarkastusta 284

Dosis

3
2024
Vol. 40

Farmaseuttinen aikakauskirja

Julkaisija

Suomen Farmasialiitto ry /
viestintä
Asemamiehenkatu 2
00520 Helsinki

Päätoimittaja

Dosentti Anneli Ritala-Nurmi
VTT
Tekniikantie 21
Espoo
dosis@farmasialiitto.fi

Toimituskunta

Farmasian tohtori Anna-Riia Holmström
Professori Katri Hämeen-Anttila
Farmasian tohtori Anne Lecklin
Dosentti Kari Linden
Dosentti Joni Palmgrén
Farmasian tohtori Marika Pohjanoksa-Mäntylä

Ulkoasu

Kamua Helsinki
Oona Kavasto/Hank
kamuahelsinki.fi

ISSN 0783-4233

Koska pääsemme Suomessa syöpälääkeostojen seurannasta syöpälääkehoitojen arkivaikuttavuuden arviointiin?

Yksilöllisellä syövänhoidolla tar-
koitetaan usein syöpälääkehoitoa,
jonka valinta perustuu potilaan syö-
vän geeni- tai molekyyliprofilointiin.

Todellinen yksilöllinen syövänhoidon suunnit-
telu sisältää kuitenkin syövän levinneisyyden
ja biologisten ominaisuuksien kartoittamisen
lisäksi potilaan toiveiden ja hoitokuntoisuuden
arvioinnin. Hoitokuntoisuuteen vaikuttavat
potilaan yleistila, muut sairaudet ja lääkitykset.

Kaikkien syöpälääkehoitojen osalta on tär-
keää punnita riskit suhteessa hoidon hyötyihin:
onko syöpäpotilas riittävän hyväkuntoinen sie-
tämään syöpähoitoja? Yleistilan arvioissa käy-
tetään ECOG-suorituskykyluokitusta (Eastern
Cooperative Oncology Group) (1). Uusien käyt-
töön tulleiden syöpälääkkeiden rekisteröinti-
tutkimukset on tehty yleensä vain hyväkuntoi-
silla, yleistilaltaan ECOG luokan 0–1 potilailla,
kun taas syöpäklinikoiden syöpäpotilaat voivat
usein olla huonokuntoisempia ja monisairaita.

Tässä Dosis-numerossa julkaistussa Huttu
ym. tutkimuksessa on arvioitu avohoidon syö-

pälääkkeiden käyttöönottoa erityisvastuualu-
eittain perustuen korvattuihin lääkeostoihin
(2). Jotta voisimme arvioida avohoidon syö-
pälääkkeiden käyttöönottoa laajemmin, tar-
vitsisimme edellä kuvattuja kliinisiä tietoja
syöpäpotilaista oikean indikaatioon mukai-
sen tutkimukseen perustuvan hoidon toteu-
tumisen arvioimiseksi. Tämän tutkimuksen
seuranta-aika, harvinaislääkkeet ja tulosten
yhdistäminen vaikuttavat tuloksiin. Esimer-
kiksi keuhkosyöpälääkkeet ovat mutaatiopo-
sitiivisten alaryhmien lääkkeitä, ja näistä joh-
tuvia mutaatioita esiintyy alle 5 % potilaista,
joten kyseessä on todella pienet potilasmää-
rät hyvinvointialueittain ja tällöin näin lyhy-
ellä seuranta-ajalla vaihtelu voi olla hyvin-
kin suurta. Lisäksi tulosten analysoinnissa on
yhdistetty keskussairaalat ja yliopistosairaalat.
Mahdolliset eroavaisuudet näiden sairaaloiden
hoitokäytäntöjen välillä eivät tule esiin, ja van-
hojen erityisvastuualueiden alueiden välinen
erokin voi mahdollisesti aiheutua hoitokäytän-
töjen eroista.

Bärlund M. Koska pääsemme Suomessa syöpälääkeostojen seurannasta syöpälääkehoitojen
arkivaikuttavuuden arviointiin? Dosis 2024;40(3):235–8.

Avohoidossa käytettävien syöpälääkkeiden käyttöönottoon vaikuttaa potilaan hoitokuntoisuuden lisäksi moni muu asia. Suomalaisen ominaispiirre on Kelan korvauskriteerien vaikutus syöpäsairauksien hoitokäytäntöihin. Syöpälääkkeistä ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon käytetty brigatinibi on oiva esimerkki siitä, miten Kelan kriteeristö ohjaa epäsuorasti suosimaan alektinibiä, jotta toisen linjan lääkkeenä lorlatinibi olisi helpommin käytettävissä. Tämän takia brigatinibin käyttö on Suomessa muita maita vähäisempää, vaikka sen teho ei ole muita huonompi (3).

Avohoidon syöpälääkkeiden käyttöönotto vaatii myös terveydenhuollon yksiköltä henkilöstöresursointia. Syöpälääkehoidon toteuttajina potilaat ovat maallikkoja ja tarvitsevat ohjausta, seuranta ja nopeaa reagointia hoidon aiheuttamien haittojen hoitoon. Yksikön niukat lääkäriresurssit voivat edellyttää, että uusista samaan käyttöaiheeseen tulleista lääkkeistä otetaan käyttöön vähiten resursseja kuluttava lääke. Esimerkiksi kolmesta markkinoilla olevasta sykliinistä riippuvasta kinaasien 4 ja 6 (CDK4/6) -estäjästä eli siklibeistä ribosiklibiin liittyi EKG-seuranta, johon tarvitaan lääkäriresurssia. Todennäköisin syy ribosiklibiin käytön välttämiseksi KYS-alueella on kuitenkin lääkkeen käytön vasta-aihe, sydänsairaudet. Onnistuneesta Pohjois-Karjala-projektista huolimatta itäsuomalaisten riski menehtyä sepelvaltimotautiin on edelleen noin viidenneksen suurempi kuin länsisuomalaisten (4).

Yksittäisen lääkärin asiantuntemus voi myös näkyä lääkkeiden käytössä. HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa sairaalasyöpälääkkeet ovat paljolti syrjäyttäneet avohoidon lääkkeen, neratinibin, joka on jäänyt valikoitujen potilaiden hoitoon (5). Esimerkiksi Suomen johtavan HER2-positiivista rintasyöpää hoitavan spesialistin, osastonylilääkäri Minna Tannerin työskentely Tampereen yliopistollisessa sairaalassa selittää neratinibin nopeimman käyttöönoton.

Sairaalassa rekrytoivat kliiniset lääketutkimukset voivat vaikuttaa myös avohoidon syöpälääkkeiden käyttöön, jos potilaat ohjataan tutkimukselliseen lääkehoitoon. Myös lääkärin oma kokemus erilaisista uusista lääkkeistä ja näiden haitoista esimerkiksi kliinisten lääke-

tutkimusten pohjalta vaikuttaa uusien lääkkeiden käyttöönottoon, mikäli nämä ovat teholtaan samanlaisia, mikä osaltaan voi selittää eroja alueiden välillä.

Huomioitavaa on, että avohoidon syöpälääke on käytettävissä kaikkialla Suomessa samanaikaisesti, kun se on hyväksytty korvausjärjestelmään. Sairaalalääkkeiden käyttö otosta päättävät puolestaan hyvinvointialueet itsenäisesti, ja syöpälääkkeiden käyttöönotossa on eroja hyvinvointialueiden välillä. Mielenkiintoista olisi tietää, kuinka pitkät erot käyttöönotoissa on eri hyvinvointialueilla ja onko jotkut uudet sairaalasyöpälääkkeet otettu käyttöön vain osassa hyvinvointialueista?

Syöpälääkehoito kehittyy yhä yksilöllisempään suuntaan, ja lääkkeitä kohdistetaan jatkuvasti pienemmille potilasryhmille ja yhä yleisimmin tietyn mutaation perusteella, ei tietyn syövän. Jatkuvasti kiihtyvä syöpälääkehoito vaatii syöpälääkkeitä määrääviltä lääkäreiltä jatkuvaa lisäkoulutusta ja perehtyneisyyttä omaan alaan. Myös uusien lääkkeiden haittavaikutuskirjo vaihtelee ja vaatii erityisosaamista ja lääkärin nopeaa reagointia haittavaikutusten hoidossa. Uusien hoitojen informointi ja seuranta kuuluvat edelleen erikoissairaanhoidon, ja avoapteekkien rooli näiden lääkkeiden kohdalla jatkuu varsin vähäisenä, kun taas syöpäsairaanhoidajien rooli korostuu entisestään.

Syövän hoidon lääkekustannukset ovat kasvaneet Suomessa voimakkaasti viime vuosina ja kriittinen arviointi on välttämätöntä (6). Huttu ym. tutkimuksessa esiteltyä Ranskan Hauté Autorité de Santé (HAS) arviota tunnetumpia ovat Yhdysvaltojen (ASCO) ja Euroopan (ESMO) syöpäjärjestöjen laatimat suositukset uusien syöpälääkkeiden tehon kliinisesti merkittävälle hyödyille (2,7,8). Suomessa olisikin nyt ainutlaatuinen tilaisuus priorisoida valtakunnallisen Kanta-lääkityslistan kehittämisessä syöpälääkkeiden kliinisen vaikutavuustiedon keräämistä ja mahdollistaa näin kansallisesti syöpälääkkeiden arkivaikutavuustiedon kerääminen lääkkeen käyttöönoton jälkeen. Syöpälääkehoitoa tulisi tarkastella kokonaisuutena, avohoidon ja sairaalahoidon lääkkeitä yhdessä kokonaiskuvan saamiseksi. Tarvitsemme myös entistä parempaa eri alojen asiantuntijoiden yhteistyötä, erityi-

sesti farmasian alan ammattilaisten ja syöpälääkkeiden yhteistyö on välttämätöntä syöpälääkkeiden arkivaikutavuuden määrittämiseksi. Ja potilas on ihan oikeasti asetettava keskiöön (9).

Hälyttävää on, että Suomi ei ole enää pysynyt muiden Pohjoismaiden syöpäpotilaiden elossaoloennusteiden kehitysvauhdissa (10). Suomessa, toisin kuin muissa pohjoismaissa, ei ole käytössä yhtenäistä laaturekisteriä, jolla hoitosuositusten toteutumista ja syöpälääkehoidon laatua eri alueiden välillä voisi vertailla. Vaikuttavan syövänhoidon turvaamiseksi tarvitsemme kansallisen syöpästrategian. Tämä työ onkin jo käynnistynyt, kun sosiaali- ja terveysministeriö antoi mandaatin syöpästrategian laatimisesta Kansalliselle syöpäkeskuskulle FICANille keväällä 2024.

Maarit Bärlund

ylilääkäri, vastuualuejohtaja,
Syöpätautien erikoislääkäri, Dos, DI
Terveydenhuollon laadun ja potilasturvallisuuden erityispätevyys
Terveydenhuollon tietotekniikan erityispätevyys
Syövänhoidon vastuualue, Sairaalapalvelut
Tays, Pirkanmaan hyvinvointialue
maarit.barlund@pirha.fi

Sidonnaisuudet

Luentopalkkiot: Pharmaca Health
Intelligence Oy, Kustannus Oy Duodecim,
Suomen Onkologiyhdistys ry
Kirjoituspalkkiot: Syöpätaudit -oppikirja,
Kustannus Oy Duodecim
Muut sidonnaisuudet: Lääkkeiden
hintalautakunnan asiantuntijaryhmän
varahenkilö

Viitteet

1. ECOG. Syöpäpotilaan toimintakykyluokitus, TOIMIA-tietokanta. [Internet] (viitattu 12.9.2024). Saatavissa: <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/tmi/article/tmm00203/search/ECOG>
2. Huttu M, Klintrup K, Kurko T, Koskinen H. Syöpälääkkeiden käyttöönnotossa on alueellisia eroja. Dosis 2024;40(3):240–54.
3. Yang JC, Liu G, Lu S, ym. Brigatinib Versus Alectinib in ALK-Positive NSCLC After Disease Progression on Crizotinib: Results of Phase 3 ALTA-3 Trial. J Thorac Oncol. 2023 Dec;18(12):1743–55.
4. Suomen Rintasyöpäryhmä ry. Valtakunnallinen Diagnostiikka- ja hoitosuositus 2024. [Internet] (viitattu 12.9.2024). Saatavissa: <https://1587667.167.directo.fi/@Bin/ae498eeb74fd7e849dbe7bcd-010de622/1726471947/application/pdf/199460/Rintasyövän%20valtakunnallinen%20diagnostiikka-%20ja%20hoito-suositus%202024.pdf>
5. Nuotio J, Laitinen TT ja Juonala M. Mistä ero sepelvaltimotaudissa idän ja lännen välillä johtuu? Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2020;136(23):2583–9.
6. Syöpäjärjestöt. Syövän hoidon kustannukset. [Internet] (viitattu 12.9.2024). Saatavissa: <https://www.syopajarjestot.fi/julkaisut/syovan-hoidon-kustannukset/>
7. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE ym. American Society of Clinical Oncology perspective: raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. J Clin Oncol. 2014;32:1277–80.
8. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, ym. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 2015;26:1547–73.
9. Potilas ihan oikeasti keskiöön. Kommentti Kalso E, 8.9.2019 Lääkärilehti. [Internet] (viitattu 12.9.2024). Saatavissa: <https://www.laakarilehti.fi/ajassa/verkkokommentti/potilas-ihan-oikeasti-keskioon/>
10. Syöpien elossaoloennusteet jääneet jälkeen muista Pohjoismaista. Suom Lääkäril 2024;79: e40201. Saatavissa: www.laakarilehti.fi/e40201

Bärlund M. Koska pääsemme Suomessa syöpälääkeostojen seurannasta syöpälääkehoitojen arkivaikuttavuuden arviointiin? Dosis 2024;40(3):235–8.

Syöpälääkkeiden käyttönotossa on alueellisia eroja

Martta Huttu*
proviisori, VTM
martta.huttu@gmail.com

Katariina Klintrup
LT, syöpätautien erikoislääkäri,
vastaava asiantuntijalääkäri
Kansaneläkelaitos

Terhi Kurko
FaT, erikoistutkija
Kansaneläkelaitos

Hanna Koskinen
FT, ryhmäpäällikkö
Kansaneläkelaitos

*Kirjeenvaihto

Huttu M, Klintrup K, Kurko T, Koskinen H. Syöpälääkkeiden käyttönotossa on alueellisia eroja. Dosis 2024;40(3):240–55.

Tiivistelmä

Johdanto

Uusien hyvinvointialueiden toiminnan käynnistyminen on lisännyt tarvetta alueelliselle tiedolle lääkehoitojen käytöstä.

Aineisto ja menetelmät

Tarkastelimme vuosina 2010–2021 myyntiluvan saaneita sairausvakuutuksesta korvattavia syöpälääkkeitä Kelan tilastotietojen perusteella. Lääkkeiden käyttöönottoa tarkasteltiin erityisvastuualueittain korvattavuuden alkamisesta aina ensimmäiseen lääkkestoon saakka. Lisäksi selvitettiin lääkekorvauksia saaneiden määriä alueiden väkilukuihin suhteutettuna.

Tulokset

Avohoidon syöpälääkkeistä (n = 43) suurin osa on otettu käyttöön kaikilla erityisvastuualueilla. Eniten käyttöönotettuja lääkkeitä on HYKS- ja TYKS-alueilla (n = 39, 91 %) ja vähiten KYS-alueella (n = 35, 81 %). Useimmat lääkkeitä on otettu käyttöön alle kuukaudessa korvattavuuden alkamisesta. Avohoidon uusista syöpälääkkeistä lääkekorvauksia saaneita oli lähes koko tarkastelujakson ajan eniten TYKS-alueella. Lisäksi alueellisia eroja on nähtävissä tarkasteltaessa erikseen ryhmittäin uusia verisyöpä-, keuhkosyöpä-, rintasyöpä-, eturauhassyöpä- ja melanoomalääkkeitä.

Johtopäätökset

Syövän hoito Suomessa on kansallisesti yhtenäistä. Uusien syöpälääkkeiden käyttöönotto ja siihen kuluva aika kuitenkin vaihtelee etenkin yksittäisissä lääkkeissä. Lisäksi lääkkeiden käytössä on alueellisia eroja, jotka eivät selity alueiden väkiluvulla. Avohoidon syöpälääkehoitojen yleistyessä apteekkien mahdollisuuksia tukea syöpäpotilaan lääkehoitoa tulee vahvistaa.

Avainsanat: syöpälääke, lääkkeen käyttöönotto, lääkkeen käyttö, erityisvastuualue, alueelliset erot

Johdanto

Avohoidon syöpälääkkeet kuuluvat yleisimpiin Euroopassa myyntiluvan saaneisiin lääkeryhmiin (1). Syitä avohoidon syöpälääkkeiden käytön yleistymiselle ovat lääketieteellinen kehitys, avohoidossa käytettävien valmisteiden sairaalavalmisteita helpompi antotapa ja halu kohdentaa syövän hoidon painopistettä polikiinisempaan suuntaan niin terveydenhuoltojärjestelmän kuin potilaan näkökulmasta (2).

Syövän hoitoon on tullut tällä vuosituhanella useita kymmeniä uusia lääkkeitä ja erityisesti uudet avohoidon syöpälääkkeet ovat yleistyneet (1,3). Uudet syöpälääkkeet saavat myyntiluvan Euroopan lääkeviranomaisen keskitetyn menettelyn kautta (4). Suomessa kansallinen lääkekorvausjärjestelmä mahdollistaa yhdenvertaisen hoidon potilaan asuinpaikasta huolimatta.

Suuri osa Euroopassa hyväksytyistä avohoidon syöpälääkkeistä on hyväksytty Suomessa korvausjärjestelmään, minkä myötä avoapteeekeista toimitetaan enenevässä määrin uusia avohoidon syöpälääkkeitä. Monet uusista avohoidon syöpälääkkeistä on tarkoitettu pienten ja tarkkaan rajattujen potilasryhmien käyttöön, ja siksi yhdenvertaisesta hoidon mahdollisuudesta huolimatta alueellisesti voi ilmetä vaihtelua syöpälääkkeiden käyttöön otossa ja käytössä.

Uusien hyvinvointialueiden toiminnan käynnistyminen on myös lisännyt tarvetta alueelliselle tiedolle terveydenhuollon menetelmien, mukaan lukien tiedolle lääkehoitojen käytön alueellisista eroista ja hoidon tasarvoisesta toteutumisesta. Tutkimustietoa avohoidon lääkkeiden alueellisesta käytöstä on ollut niukasti saatavilla.

Hoitava lääkäri päättää potilaalle aloitettavan hoidon valinnasta lääketieteellisin perustein, ja hoidon valintaa ohjaavat lääkkeistä riippuen hoitosuosituksukset, korvattavuuskriteerit ja arviointiverkoston päätökset. Lisäksi uusien syöpälääkkeiden kalleus asettaa myös hoidosta päättävälle lääkärille vastuun huomioida potilaidensa hoidossa terveydenhuollon resurssien rajallisuus ja hoitojen vaihtoehtoiskustannukset. Alueelliset erot tiettyjen syöpäsairauksien ennusteissa voivat viitata eroavaisuuksiin niiden hoidossa (5,6). Biologisten

lääkkeiden käyttöön otossa on aiemmin osoitettu olleen alueellisia eroja (7). Viime aikoina huomiota on kiinnitetty etenkin immunologisten syöpähoitojen käyttöön oton hitauteen ja hoitojen alue-eroihin (8).

Hyvinvointialueiden lisäksi uusien avohoidon syöpälääkkeiden kalleus asettaa haasteita apteekeille. Apteekit toimittavat avohoidon syöpälääkkeet, ja niiden kalleudella on vaikutusta apteekkitalouteen ja varaston hallintaan. Lisäksi syöpälääkehoidosta neuvominen ei ole ollut tavallisinta apteekkien lääkeneuvontatyötä, ja siksi avohoidon syöpälääkkeiden yleistyminen haastaa myös apteekkien lääkeneuvontaa.

Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää uusien avohoidon syöpälääkkeiden alueellista käyttöön ottoa ja käyttöä Suomessa. Tarkastelemme erityisvastuualueittain lääkkeiden käyttöön ottoon kulunutta aikaa, käyttöön ottoa syöpäsairauksittain ja käyttöön ottoa lääkkeiden hoidollisen lisäarvon mukaan.

Aineisto ja menetelmät

Tutkimuksessa tarkastellaan lääkemuodoltaan avohoitoon soveltuvia (ATC-luokat L01, L02 sekä L04AX02, L04AX04 ja L04AX06) uutta vaikuttavaa lääkeainetta sisältäviä syöpälääkkeitä, joille Euroopan lääkevirosto (EMA) on vuosina 2010–2021 myöntänyt myyntiluvan (n = 67) ja jotka on Suomessa hyväksytty sairausvakuutuksesta korvattaviksi (n = 43 valmistetta vuoden 2021 loppuun mennessä).

Tutkimus perustuu Kelan Sairausvakuutuksesta korvattavien lääkeostojen rekisteristä tätä tutkimusta varten muodostettuun tilastotietoa-aineistoon. Lääkeainetasoisessa aineistossa on tiedot tarkasteltujen uusien, avohoidon syöpälääkkeiden lääkekustannuksista, maksetuista lääkekorvauksista ja lääkekorvausta saaneiden potilaiden määristä lääkeaineittain, kuukausitasolla ja erityisvastuualueittain. Alueiden väkilukutiedot on poimittu Tilastokeskuksen vapaasti saatavilla olevasta tilastotietokannasta, josta väestötiedot olivat saatavilla vuosittain ja sairaanhoitopiireittäin.

Syövän hoito toteutetaan alueellisesti keskitettynä erikoissairaanhoitona yliopistollisissa sairaaloissa ja keskussairaloissa. Tässä

tutkimuksessa alueellisen tarkastelun tasoina käytetään yliopistollisten sairaaloiden erityistason sairaanhoidon erityisvastuualueita (ERVA). ERVA-alueet vastaavat pitkälti vuoden 2023 alusta käyttöön otettuja hyvinvointialueiden sosiaali- ja terveydenhuollon yhteistyöalueita (YTA-alue).

Lääkkeiden käyttöön ottoa tarkastelemme kuvaamalla lääkekorvausta saaneiden henkilöiden määriä suhteutettuna väkilukuun ERVA-alueilla vuoden 2021 loppuun saakka. Tarkasteltavien syöpälääkkeiden käyttöaiheet luokitellaan verisyöprien, keuhkosyövän, eturauhassyövän, rintasyövän ja melanooman hoitoon tarkoitettuihin lääkkeisiin. Luokitteluun on päädytty syöpäsairauksien yleisyyden ja erityisesti näiden syöprien hoitoon tulleiden uusien avohoidon syöpälääkkeiden vuoksi (1,9). Muiksi syöpälääkkeiksi luokitellaan ne syöpälääkkeet, jotka eivät kuulu mihinkään edellä mainituista ryhmistä.

Lääkkeiden hoidollista lisäarvoa tarkastellaan Ranskan kansallisen terveystieteellisen (Hauté de Santé, HAS) riippumattoman tieteellisen arviointikomitean julkisten arvioiden avulla, koska vastaavia arvioita Suomesta ei ole julkisesti saatavilla (4,10). HAS-arviointikomitea julkaisee 5-portaisia arvioita uusien myyntiluvan saaneiden valmisteiden hoidollisesta lisäarvosta (**Liite 1**). HAS arvioi myös, täyttääkö lääke korvattavan valmisteen edellytykset ja voidaanko valmisteen käytöllä saavuttaa terveyshyötyä, muttei lisähyötyä suhteessa jo käytössä oleviin hoitoihin. HAS-arvioita on tehty kiinteiden kasvainten lääkkeiden lisäksi myös veri- ja verta muodostavan kudoksen syöpälääkkeille sekä harvinaislääkkeille.

Tulokset

Lähes kaikki uudet korvattavuuden saaneet syöpälääkkeet on otettu käyttöön tarkastelujaksolla eli vuodesta 2010 alkaen vuoden 2021 loppuun mennessä vähintään yhdellä ERVA-alueella (**Taulukko 1, Liite 1**). Korvattavuuden saaneista 43 lääkkeestä 79 % on otettu käyttöön kaikilla alueilla, 14 % on otettu käyttöön osalla alueista ja 7 % ei ole otettu käyttöön lainkaan. Kaikki vuosina 2011–2016 korvausjärjestelmään tulleet valmisteet on otettu käyttöön kaikilla ERVA-alueilla. Sen sijaan

vuosina 2017–2021 korvausjärjestelmään tulleista lääkkeistä vain kaksi kolmasosaa on otettu käyttöön kaikilla alueilla.

Alueiden välillä on eroja käyttöön otetuissa lääkkeissä

Korvattavuuden saaneista 43 syöpälääkkeestä HYKS- ja TAYS-alueilla on otettu käyttöön 39 (91 %) lääkettä, OYS- ja TYKS-alueilla 37 (86 %) ja KYS-alueella 35 (81 %). Kaikki uudet eturauhassyövän ja melanooman hoidossa käytettävät lääkkeet on otettu käyttöön kaikilla alueilla (**Taulukko 1**). Rintasyyöpälääkkeistä kaikki neljä lääkettä on otettu käyttöön vain TAYS-alueella. Kuudesta vain osalla alueista käyttöön otetusta lääkkeestä kaksi on tarkoitettu keuhkosyövän (lorlatinibi ja brigatinibi), kaksi rintasyövän (neratinibi ja ribosiklibi), yksi akuutin myelooisen leukemian (gilteritinibi) ja yksi kasvaimen sijainnista riippumattoman kiinteän kasvaimen hoitoon (larotrekitinibi). Kokonaan käyttöönnottamatta jääneistä lääkkeistä yksi oli korvattava vuosina 2019–2022 (tivotsanibi) ja kahdelle korvattavuus on myönnetty vasta vuonna 2021 (dakomitinibi ja entrektinibi).

Suomessa korvattavuuden saaneista syöpälääkkeistä yksikään ei ollut HAS-arvion mukaan hoidolliselta lisäarvoltaan suuri tai merkittävä (**Liite 1**). Kaikki yhdeksän korvattavuuden saanutta lääkettä, joiden hoidollinen lisäarvo oli kohtalainen, on otettu käyttöön kaikilla alueilla. Sen sijaan niiden lääkkeiden, joilla ei ollut lisäarvoa tai joita ei HAS-arvion perusteella suositellut korvattavaksi, käyttöön otossa on enemmän eroja alueiden välillä. Kuudesta vain osalla alueista käyttöön otetusta lääkkeestä yhden hoidollinen lisäarvo arvioitiin vähäiseksi (gilteritinibi), neljällä ei arvioitu olevan lisäarvoa (brigatinibi, larotrekitinibi, lorlatinibi ja ribosiklibi) ja yhtä ei suositeltu lainkaan korvattavaksi (neratinibi). Toistaiseksi kokonaan käyttöönnottamatta jääneistä lääkkeistä yhdellä ei arvioitu olevan lisäarvoa (dakomitinibi) ja kahta ei suositeltu korvattavaksi (entrektinibi ja tivotsanibi).

Useimmat uusista syöpälääkkeistä on otettu käyttöön alle kuukauden sisällä korvattavuuden alkamisesta, mutta käyttöön ottoon kuluneessa ajassa on alueellisia eroja. Hieman alle neljänneksellä lääkkeistä käyttöön otossa oli yli

Taulukko 1. Uusien korvattavien syöpälääkkeiden käyttöönotto ryhmittäin ensimmäisen käyttöaiheen, hoidollisen lisäarvon ja korvattavuuden alkamisvuoden mukaan kullakin ERVA-alueella (muokattu Huttu M. maisteritutkielmasta (11)). Keskimääräinen (mediaani) aika kuukausina korvattavuuden alkamisesta ensimmäiseen lääkkeeseen kussakin ryhmässä kullakin erityisvastuualueella. Suluissa ryhmään kuuluvien ja kullakin alueella käyttöönotettujen lääkkeiden lukumäärä. Vihreällä pohjalla ovat alueet, joissa käyttöönottoon on kulunut alle yksi kuukausi; vaalean vihreällä ovat alueet, joissa käyttöönottoon on kulunut 1–2 kuukautta; ja sinisellä ovat alueet, joissa käyttöönottoon on kulunut kolme kuukautta tai enemmän. Tutkimus kattaa vuosina 2010–2021 myyntiluvan saaneet sairaskorvauksesta korjattavat syöpälääkkeet.

	HYKS	KYS	OYS	TAYS	TYKS
Kaikki (n = 43)	< 1 (n = 39)	1 (n = 35)	1 (n = 37)	< 1 (n = 39)	< 1 (n = 37)
1. korvattava käyttöaihe					
verisyöpä (n = 10)	< 1 (n = 10)	1 (n = 9)	1 (n = 10)	< 1 (n = 10)	1 (n = 9)
keuhkosyöpä (n = 8)	1 (n = 6)	2 (n = 4)	1 (n = 6)	1 (n = 6)	1 (n = 6)
melanooma (n = 5)	< 1 (n = 5)	2 (n = 5)	< 1 (n = 5)	< 1 (n = 5)	< 1 (n = 5)
eturauhassyöpä (n = 4)	< 1 (n = 4)	2 (n = 4)	1 (n = 4)	1 (n = 4)	< 1 (n = 4)
rintasyöpä (n = 4)	< 1 (n = 3)	3 (n = 2)	5 (n = 3)	7 (n = 4)	3 (n = 3)
muu (n = 12)	< 1 (n = 11)	1 (n = 11)	6 (n = 10)	1 (n = 10)	1 (n = 10)
Hoidollinen lisäarvo					
kohtalainen (n = 9)	< 1 (n = 9)	2 (n = 9)	< 1 (n = 9)	< 1 (n = 9)	< 1 (n = 9)
vähäinen (n = 9)	1 (n = 9)	1 (n = 8)	1 (n = 9)	< 1 (n = 9)	1 (n = 8)
ei lisäarvoa (n = 14)	< 1 (n = 13)	2 (n = 10)	1 (n = 11)	1 (n = 12)	1 (n = 12)
ei suositella korjattavaksi (n = 15)	< 1 (n = 1)	3 (n = 1)	22 (n = 1)	8 (n = 2)	< 1 (n = 1)

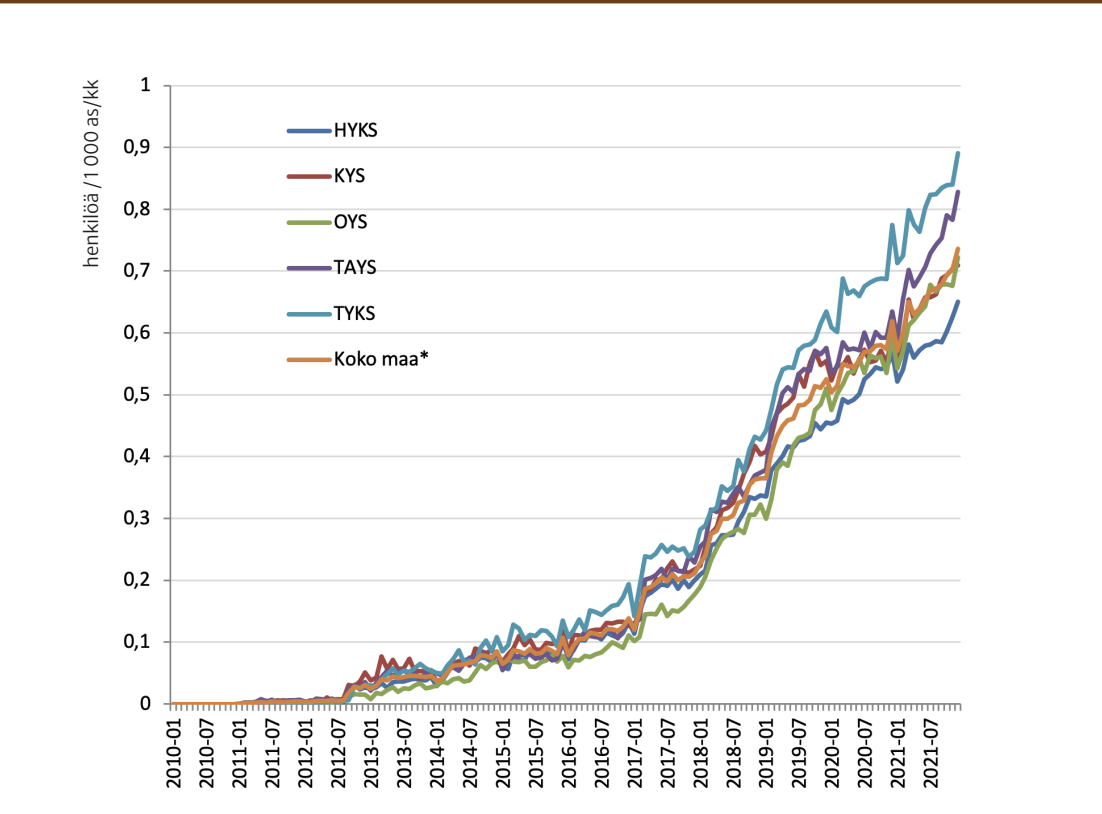
*) Hoidollinen lisäarvo, Ranskan Haute Autorité de Santé (HAS) arvio.

vuoden ero ensimmäisenä ja viimeisenä käyttöönotettaneilla ERVA-alueilla (Liite 1). Esimerkiksi ensimmäisenä korvattavuuden saanut CDK4/6-estäjä palbosiklibi on otettu käyttöön nopeasti kaikilla alueilla, mutta tämän jälkeen korvattavuuden saaneiden CDK4/6-estäjien käyttöönotossa on aluekohtaisia eroja. Käyttöönotossa ja siihen kuluneessa ajassa on aluekohtaisia eroja myös esimerkiksi FLT3-positiivisen akuutin myelooisen leukemian hoidossa käytettävien gilteritinibin ja midostauriinin kohdalla.

TYKS:n alueella on eniten uusien lääkkeiden käyttäjiä
ERVA-alueiden välillä on myös eroja syöpälääkkeistä korvausta saaneiden määrässä suhteessa alueiden väkilukuun (Kuva 1). Nämä erot ovat korostuneet entisestään vuodesta 2019

lähtien. Eniten uusista syöpälääkkeistä lääkekorvauksia saaneita väkilukuun suhteutettuna on lähes koko tarkastelujakson ajan ollut TYKS-alueella. Vuoden 2019 puoliväliin saakka vähiten syöpälääkkeistä korvauksia saaneita suhteessa väkilukuun oli OYS-alueella ja vuoden 2019 puolivälin jälkeen HYKS-alueella. Vuoden 2021 lopulla koko Suomen alueella syöpälääkkeistä korvauksia saaneita oli 0,74/1000 asukasta, kun TYKS-alueella korvauksia saaneita oli 0,89/1000 asukasta ja HYKS-alueella 0,65/1000 asukasta.

Tarkastelujakson aikana uusia melanoomalääkkeitä on käytetty väkilukuun suhteutettuna muita alueita enemmän TYKS-alueella ja muita vähemmän OYS-alueella (Liite 2 / Kuva 2a). Uusia verisyöpälääkkeitä on puolestaan käytetty väkilukuun suhteutettuna eniten OYS- ja TYKS-alueilla (Liite 2 / Kuva 2b).



* Koko maan väkiluvussa ei ole mukana Ahvenanmaata

Kuva 1. Uusista korvattavista syöpälääkkeistä korvausta saaneiden määrä kuukaudessa 1 000 asukasta kohti erityisvastuualueittain ja koko maassa vuosina 2010–2021 (muokattu Huttu M. maisteritutkielmasta (11)).

Uusien keuhkosyöpälääkkeiden käytön kehityksessä on alueellisia eroja etenkin viimeisimpien tarkasteluvuosien aikana. Eniten uusista keuhkosyöpälääkkeistä korvauksen saaneita suhteessa väkilukuun on ollut TYKS- ja TAYS-alueilla, joissa myös uusia rintasyöpälääkkeitä on käytetty eniten (**Liite 2 / Kuvat 2c ja 2d**). Uusista eturauhassyöpälääkkeistä abirateronia on käytetty vuodesta 2016 lähtien muita enemmän TYKS-alueella ja entsalutamidia vuoden 2018 puolivälistä lähtien muita alueita enemmän KYS-alueella, kun taas viimeimpänä korvattavuuden saaneita eturauhassyöpälääkkeitä (darolutamidia ja apalutamidia) on käytetty muita enemmän OYS-alueella. Yhdessä tarkasteltuna uusia eturauhassyöpälääkkeitä on käytetty eniten TYKS- ja KYS-alueella (**Liite 2 / Kuva 2e**).

Pohdinta

Tämän tutkimuksen tulosten perusteella uusia syöpälääkkeitä otetaan nopeimmin käyttöön HYKS-alueella. Tätä selittää todennäköisesti suurelta osin alueen muita ERVA-alueita huomattavasti suurempi väkiluku (12). Toisaalta myös väkiluvultaan toisiaan lähempänä olevien ERVA-alueiden välillä on eroja uusien syöpälääkkeiden käyttöönottoon kuluneessa ajassa. Eroja saattavat selittää myös erot alueiden syöpäsairastavuudessa (9). Tämä ei kuitenkaan yksinään selitä lääkkeiden käyttöönoton eroja, sillä uusia avohoidon syöpälääkkeitä on käytetty väkilukuun suhteutettuna eniten TYKS-alueella, vaikka tilastojen perusteella syöpää on sairastettu jonain vuosina TAYS-alueella liki saman verran tai enemmän kuin TYKS-alueella (13).

Tulostemme perusteella eri syöpäsairauksien hoitokäytännöissä voi olla alueittain erilaisia painotuksia. Esimerkiksi Suomen Rintasyöpäryhmän valtakunnallinen hoitosuositus ohjeistaa käyttämään levinneessä hormoni-reseptoripositiivisessa rintasyövässä ensisijaisesti hormonaalista hoitoa tai hormonaalisen lääkkeen ja CDK4/6-estäjän yhdistelmää, mutta ei ota kantaa tai ohjeista tarkemmin eri CDK4/6-estäjien käytöstä (14). Kaikki kolme markkinoilla olevan CDK4/6-estäjää on otettu nopeaan käyttöön HYKS-alueella, mutta etenkin toisena markkinoille tullut ribosiklibi

hitaammin muilla alueilla ja ei lainkaan KYS-alueella vuoden 2021 loppuun mennessä. Alueellisia eroja on myös FLT3-estäjien käyttöön-otossa. Esimerkiksi gilteritinibi mainitaan Suomen hematologiyhdistyksen hoito-ohjeessa mahdollisena uusiutuneen akuutin myelooisen leukemian kohdennettuna hoitomuotona (15). Valmiste sai rajoitetun peruskorvattuuden loppuvuodesta 2020, mutta KYS- ja TYKS-alueilla sitä ei ollut otettu käyttöön vuoden 2021 loppuun mennessä. Alueellisia eroja selittäviä tekijöitä on useita, kuten osallistuminen klinisiin tutkimuksiin ja potilaiden kokonaisterveydentila. Useat uudet syöpälääkkeet on myös suunnattu pienten ja tarkkaan rajattujen potilasryhmien hoitoon (mm. EGFR- ja ALK-TKI-lääkkeet keuhkosyövän hoidossa). Uusien lääkkeiden käyttöönotto edellyttää usein tietyn syöpätyypin lisäksi esimerkiksi spesifin histologian, kohdemutaation tai geenien liiallisen ilmenemisen tai taudin vaiheen. Edellä mainituista syistä lääkehoitoon soveltuvien potilaiden jakautuminen eri alueille voi olla satunnaista. Satunnaisuutta tukee myös se, että käyttöönoton nopeuden hajonta liittyy erityisesti harvinaisempiin käyttöaiheisiin.

Uusien avohoidon syöpälääkkeiden hoidollinen lisäarvo näyttää HAS-arvioiden mukaan kokonaisuutena melko vaatimattomalta. Korvattavuuden saaneista lääkkeistä ne, joiden hoidollinen lisäarvo oli HAS-arvion mukaan kohtalainen, on otettu käyttöön kaikilla alueilla. Toisaalta osa lääkkeistä, joilla ei HAS-arvion mukaan ollut lisäarvoa, on otettu nopeasti käyttöön kaikilla alueilla. Hoitokäytännöt ja jo käytössä olevat lääkehoidot vaihtelevat maittain, eikä HAS- tai muiden luokittelujen (16,17) perusteella voi tehdä suoria johtopäätöksiä valmisteiden hoidollisesta lisäarvosta Suomessa.

Alueiden väliset erot uusien syöpälääkkeiden käyttäjämäärissä ovat kasvaneet erityisesti viimeisten vuosien aikana (**Kuva 1**). Eroja uusien syöpälääkkeiden käytössä selittävät todennäköisesti samat tekijät kuin käyttöönotossa. Myös Covid-19-pandemian vaikutus lääkkeiden käyttöönottoon on hyvä huomioida. Sairastavuuden ja siihen liittyvien tekijöiden lisäksi uusien syöpälääkkeiden käytön alueellisia eroja voivat myös selittää eroavaisuudet hoitokäytännöissä. Esimerkiksi mela-

nooman hoidossa voi mahdollisesti olla alueellisia eroavaisuuksia sairaaloissa annosteltavien immunologisten hoitojen ja näille BRAF-positiivisissa tilanteissa vaihtoehtoisten BRAF- ja MEK-estäjien käytön jakaantumisessa. Jatkossa olisikin tärkeää tarkastella siirtymää laitoshoidosta avohoitoon ja syöpäpotilaiden hoitopolkujen toteutumista alueittain.

Tutkimus perustuu maan kattavaan tilastointiin uusien sairausvakuutuksesta korvattavien avohoidon syöpälääkkeiden käyttöönotosta. Koska uudet avohoidon syöpälääkkeet ovat kalliita, voidaan korvattujen lääkeostojen olettaa vastaavan todellista lääkkeiden käyttöä. Aineisto ei mahdollistanut sairastavuus- eikä ikävakiointia, millä voi olla vaikutusta käyttöönoton nopeuteen ja löydettyihin alue-eroihin.

Uusien avohoidon syöpälääkkeiden kustannukset ovat kasvaneet merkittävästi viimeisten vuosien aikana (18). Jo nyt nykyisessä sote-järjestelmässä on merkittäviä haasteita niukkojen resurssien ja säästöpainneiden vuoksi. Entistä tarkemmin joudutaan arvioimaan kustannusten allokaatiota eri hoitomuotojen välillä. Tällöin syöpälääkkeiden kaltaisten uusien kalliiden lääkkeiden taloudellinen merkitys voi korostua. Tietoa syöpälääkkeiden käytön ja kustannusten jakautumisesta eri alueiden välillä voidaan käyttää terveydenhuollon johtamisen ja hoidon ohjaamisen välineenä.

Apteekkien lääkeneuvonnalle mahdollisesti vain harvoin toimitettavien lääkkeiden lääkeneuvonta on haaste riittävän osaamisen ja neuvontakapasiteetin ylläpitämisen näkökulmasta. Tämä on haaste myös lääkehoitojen yksilöllistyessä tulevaisuudessa entistä enemmän. Avoapteekkien näkökulmasta tietoisuuden lisääminen avohoidon syöpälääkkeiden merkityksestä ja käytön alue-eroista on tärkeää, jotta yksilöllistyyiin lääkehoitoihin kiinnitetään huomioita. Syöpäpotilaille tehdyn kyselyn mukaan syöpää sairastavilla on ilmeinen tarve lääkeneuvonnalle ja mahdollisuudelle kysyä huolenaiheista (19). Pääkaupunkiseudulla käynnistyneessä pilotti-projektissa on jo pyritty lisäämään avoapteekkien tietoisuutta kolorektaalisyövän lääkehoidon erityispiirteistä sekä yhtenäistämään sairaalan ja apteekin antamaa lääkeneuvontaa (20).

Kansainvälisesti farmasian alan ammattilaisten roolia avohoidon syöpälääkehoidon tukemisessa on esitetty tehostettavaksi (21). Avoapteekkien neuvontarooli korostuu etenkin hoidon jatkuessa pitkään. Syöpälääkkeet huomioivaa koulutusta on tärkeää sisällyttää osaksi farmasian alan perusopintoja ja täydennyskoulutusta, jotta syöpälääkkeiden monipuolinen lääkekokonaisuus olisi tutumpi myös avohoidossa työskenteleville farmasian alan ammattilaisille. Lisäksi keskeistä on hyvä moniammatillinen yhteistyö ja tiedonkulku. Toistaiseksi Suomessa ei ole vielä juurikaan käyty keskustelua avoapteekkien roolista syöpälääkehoidon tukemisessa.

Johtopäätökset

Syövän hoito Suomessa on kansallisesti yhtenäistä. Uusien syöpälääkkeiden käyttöönotto ja siihen kuluva aika vaihtelevat kuitenkin etenkin yksittäisissä lääkkeissä. Vuosina 2010–2021 korvattavuuden saaneista syöpälääkkeistä (n = 43) suurin osa oli otettu käyttöön kaikilla erityisvastuualueilla vuoden 2021 loppuun mennessä. Eniten käyttöönotettuja lääkkeitä oli HYKS- ja TYKS-alueilla (n = 39) ja vähiten KYS-alueella (n = 35). Useimmat lääkkeistä oli otettu käyttöön alle kuukaudessa korvattavuuden alkamisesta. Kaikki yhdeksän hoidolliselta lisäarvoltaan HAS-arvion mukaan kohtalaiseksi luokiteltua lääkettä oli otettu käyttöön kaikilla alueilla. Eniten uusista syöpälääkkeistä lääkekorvauksia saaneita oli väkilukuun suhteutettuna lähes koko tarkastelujakson ajan TYKS-alueella. Alueiden väliset erot uusien syöpälääkkeiden käyttäjämäärissä kasvoivat viimeisten vuosien aikana.

Syöpälääkkeiden käyttöönoton alueellisia eroja selittävät todennäköisesti väkiluku sekä erot alueiden syöpäsairastavuudessa ja siihen liittyvissä tekijöissä. Lisäksi eroja saattavat selittää eroavaisuudet hoitokäytännöissä ja niiden painottumisessa avohoidon valmisteisiin. Avohoidon syöpälääkehoitojen yleistyessä apteekkien mahdollisuuksia tukea syöpäpotilaan lääkehoitoa tulee vahvistaa.

Summary

Uptake of novel outpatient cancer medicines varies by region

Martta Huttu*

MSc (Pharm), MSSc
martta.huttu@gmail.com

Hanna Koskinen

Head of Research Team,
PhD (Health Econ)
Kela

Katariina Klintrup

Chief Medical Officer, MD,
Medical Advisory Centre
Kela

Terhi Kurko

Senior Researcher PhD (Pharm)
Kela

**Correspondence*

Background

The launch of the new wellbeing services counties highlights the need for regional information concerning the use of medicines.

Methods

We investigated the uptake of novel reimbursed outpatient cancer medicines from Kela's statistical data. The introduction of medicines was examined by catchment area (ERVA), from the inclusion in the reimbursement system until the first medicine purchase. In addition, we examined the number of those receiving reimbursements adjusted to the regional population size.

Results

The majority of the new outpatient cancer medicines ($n = 43$) was introduced in all ERVA-areas. The number of the introduced medicines was highest in HYKS and TYKS areas ($n = 39$), and the lowest in KYS area ($n = 35$). Most medicines were introduced in less than a month from their inclusion into the reimbursement

scheme. Almost during the entire study period, the largest number of persons receiving reimbursements was in TYKS area. Regional differences were observed between different cancer medicine groups.

Conclusions

The introduction of new cancer medicines and the time to their uptake varies between individual cancer medicines. In addition, there are other regional differences in the use of medicines that cannot be explained by the population of the regions. As the use of outpatient cancer medicines increases, community pharmacies could take more active role in supporting cancer patients' pharmacotherapy.

Keywords: cancer medicine, outpatient care, uptake of new medicine, medicine use, special catchment area, regional differences

Sidonnaisuudet

Ei sidonnaisuuksia.

Kiitokset

Tämä tutkimus perustuu Martta Hutun maisterintutkielmaan: Uusien avohoidon syöpälääkkeiden alueellinen käyttöönotto ja käyttö (Helsingin yliopisto 2023).

Viitteet

1. European Medicines Agency. Annual reports 2010–2021. [Internet] (viitattu 26.5.2023). Saatavissa: www.ema.europa.eu/en/about-us/annual-reports-work-programmes
2. Wu IQ, Lim FLWI, Koh LP. Outpatient Care. Kirjassa: Aljurf M, Majhail NS, Koh MBC, Kharfan-Dabaja MA, Chao NJ, toim. The Comprehensive Cancer Center: Development, Integration, and Implementation. Springer; 2021, s. 21–33.
3. Koskinen H, Juntunen L, Junttila T, Kurko T. Korvausjärjestelmään hyväksytyt uudet syöpälääkkeet. Kohtaavatko saatavuus ja hyödyt. Suomen Lääkärilehti 2019;6:327–30.
4. European Medicines Agency. The European regulatory system for medicines A consistent approach to medicines regulation across the European Union. [Internet] (päivitetty 19.12.2017). Saatavissa: www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_en.pdf
5. Seppä K, Rue H, Hakulinen T, Läärä E, Sillanpää MJ, Pitkaniemi J. Estimating multilevel regional variation in excess mortality of cancer patients using integrated nested Laplace approximation. Stat Med. 2019; 38(5):778–91.
6. Seppä K, Malila N, Pitkaniemi J. Variation in cancer survival between hospital districts and within them in Finland. Acta Oncol. 2020;59(11):1316–21.
7. Merikoski M, Enlund H. Biologisten lääkkeiden käyttöönotto ja käyttö Suomessa. Terveystieteiden tutkimuskeskus ja näkökulmia. Helsinki: Kela, Sosiaali- ja terveysturvan tutkimuksia 142, 2016.
8. Cancer IO: Syövän immuunihoidot Suomessa (julkaistu 9.3.2022). Saatavissa: <https://cancerio.org/wp-content/uploads/2022/03/Syövän-immuunihoidot-Suomessa-1.pdf>
9. Suomen Syöpärekisteri (2022). Saatavissa: [https://tilastot.syoparekisteri.fi/syovat_datan_päiväys_04.04.2021_sovelluksen_versio_2022-05-12-001](https://tilastot.syoparekisteri.fi/syovat_datan_paiväys_04.04.2021_sovelluksen_versio_2022-05-12-001).
10. Haute Autorité de Santé (HAS). [Internet] (viitattu 2.9.2022). Saatavissa: www.has-sante.fr/jcms/p_3135026/en/search-for-a-guideline-an-assessment.
11. Huttu M. Uusien avohoidon syöpälääkkeiden alueellinen käyttöönotto ja käyttö. Maisterintutkielma. Helsingin yliopisto, Valtiotieteellinen tiedekunta, 2023. Saatavissa: <http://hdl.handle.net/10138/356411>

12. Suomen virallinen tilasto (SVT). Väestörakenne. Helsinki. Tilastokeskus [Internet] (viitattu 4.8.2022). Saatavissa: www.stat.fi/til/vaerak/

13. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos THL. Tietopalvelu Sotkanet: Syöpäindeksi, ikävakioimaton (ind 246). [Internet] (viitattu 29.5.2023). Saatavissa: <https://sotkanet.fi/sotkanet.fi/haku>

14. Suomen rintasyöpäryhmä ry. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2024. [Internet] (viitattu 28.1.2024). Saatavissa: <https://rintasyoparyhma.yhdistysavain.fi/hoitosuositus/>

15. Suomen hematologiyhdistys. Uusiutunut AML. [Internet] (päivitetty 9.5.2022). Saatavissa: www.hematology.fi/hoito-ohjeet/hoito-ohje-1/akuutit-leukemiat/aml/hoito/relapsin-hoito/

16. American Society of Clinical Oncology, ASCO. [Internet] (viitattu 26.5.2023). Saatavissa: www.asco.org/

17. European Society for Medical Oncology, ESMO. [Internet] (viitattu 26.5.2023). Saatavissa: www.esmo.org/Guidelines/ESMOMCBS?hit=ehp

18. Kurko T, Koskinen H, Sarnola K. Uudet syöpälääkkeet tulevat käyttöön yhä nopeammin, mutta epävarmemmalla tutkimusnäytöllä. Kelan tutkimusblogi. [Internet] (päivitetty 8.12.2022). Saatavissa: <https://tutkimusblogi.kela.fi/arkisto/6829>

19. Suomen Syöpäpotilaat ry. Kysely: Syöpään sairastuneista joka kymmenes vähentää omatoimisesti lääkeannosta tai lopettaa lääkkeen käytön kokonaan. Verkkouutinen 14.11.2023. Saatavissa: <https://www.syopapotilaat.fi/ajankohtaista/verkkouutiset/kysely-syopaan-sairastuneista-joka-kymmenes-vahentaa-omatoimisesti-laakeannosta-tai-lopettaa-laakkeen-kayton-kokonaan/>

20. Kvarnström K, Siirtola R, Eestilä S. Kolorektaalisyöpäpotilaan lääkehoitoprosessi sujuvaksi apteekin tuella: lääkeneuvonnan ja omahoidon vahvistaminen. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2024;140:627–33.

21. Egbewande OM, Abdulwasiiu MA, Yusuf RO, Durojaye AB, Ashimiyu-Abdulsalam ZI. Roles of Community Pharmacists in Cancer Management. Innov Pharm. 2022 Dec 12;13(3):10.24926/iip.v13i3.4946. DOI: 10.24926/iip.v13i3.4946.

Huttu M, Klintrup K, Kurko T, Koskinen H. Syöpälääkkeiden käyttöönotossa on alueellisia eroja. Dosis 2024;40(3):240–55.

Liite 1.

Uusien korvattavien syöpälääkkeiden käyttöönotto lääkeaineittain kullakin erityisvastuualueella ja hoidollinen lisäarvo sekä Kelan tilastojen mukaan vuonna 2022 korvausta saaneiden määrä (muokattu Huttu M. maisteritutkielmasta (11)). Vihreällä pohjalla on alueet, joissa käyttöönottoon on kulunut alle yksi kuukausi; vaalean vihreällä ovat alueet, joissa käyttöönottoon on kulunut 1–2 kuukautta; ja sinisellä ovat alueet, joissa käyttöönottoon on kulunut kolme kuukautta tai enemmän.

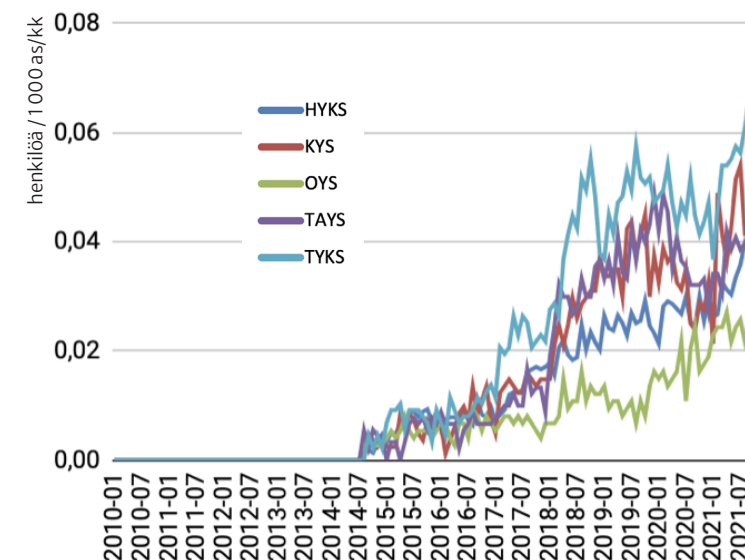
1. käyttöaihe	Vaikuttava aine, kauppanimi	ATC-koodi	Hyväksytty korvattavaksi, vuosi	Erva-alue					HAS-arvio *	Korvausta saaneiden määrä v. 2022
				HYKS	KYS	OYS	TAYS	TYKS		
Verisyöpä	Giltiretinibi	L01EX13	2020	<1	-	8	3	-	2	7
	Xospata	L01EX10	2019	1	18	<1	3	12	2/1	19
	Midostauriini	L01XX52	2018	<1	2	1	<1	<1	1	294
	Rydapt	L01XG03	2018	<1	<1	<1	<1	<1	1	88
	Venetoklaksi	L04AX06	2018	<1	<1	<1	<1	<1	3	284
	Venclyxto	L01EL01	2018	<1	<1	<1	<1	<1	3/2	356
	Iksatsomibi	L01EJ01	2015	<1	1	1	<1	1	3	224
	Ninlaro	L01EM01	2015	<1	4	<1	<1	1	3/2	20
	Pomalidomidi	L01EA05	2015	3	17	1	21	7	3/2/1	32
	Imbruvica	L01EA04	2013	42	1	5	27	25	1	25
	Ruksolitinibi	L01EB07	2021	-	-	-	-	-	1	0
	Jakavi	L01EX14	2021	-	-	-	-	-	0	6
	Idelalisibi	L01ED05	2020	1	-	<1	2	<1	1	13
Keuhko-syöpä	Zydelig	L01ED04	2019	<1	-	-	19	24	1	6
	Ponatinibi	L01EB04	2019	<1	<1	<1	<1	<1	1	216
	Iclusig	L01ED03	2018	1	1	1	<1	1	2	80
	Bosutinibi	L01ED01	2014	2	2	1	3	2	3	40
	Bosulif	L01EB03	2014	7	15	9	<1	<1	1	76
	Alunbrig									
	Afinitor									

1. käyttöaihe	Vaikuttava aine, kauppanimi	ATC-koodi	Hyväksytty korvattavaksi, vuosi	Erva-alue					HAS- arvio *	Korvausta saaneiden määrä v. 2022
				HYKS	KYS	OYS	TAYS	TYKS		
Melanooma	Enkorafenibi, Braftovi	L01EC03	2019	<1	9	<1	<1	<1	3	126
	Binimetinibi, Mektovi	L01EE03	2019	<1	9	1	<1	<1	1	67
	Trametinibi, Mekinist	L01EE01	2018	<1	<1	<1	<1	<1	3	190
	Vemurafenibi, Zelboraf	L01EC01	2014	<1	2	<1	6	<1	3	4
	Dabrafenibi, Tafinlar	L01EC02	2014	<1	<1	<1	<1	1	1	204
Eturauhassyöpä	Darolutamidi Nubeqa	L02BB06	2020	<1	5	1	2	5	3	149
	Apalutamidi Erleada	L02BB05	2020	3	3	1	1	<1	3	354
	Entsalutamidi Xtandi	L02BB04	2014	<1	<1	<1	<1	<1	2	1 645
	Abirateroni Zytiga	L02BX03	2012	<1	<1	<1	<1	<1	3	806
Rintasyöpä	Neratinibi	L01EH02	2020	-	-	-	9	-	0	1
	Nerlynx	L01EF03	2020	<1	6	5	5	3	1	236
	Verzenio	L01EF02	2018	1	-	36	14	8	1	108
	Kisqali	L01EF01	2018	<1	<1	<1	<1	1	2	1056
	Palbosiklibi Ibrance									
Muut										
Munuaissyöpä	Aksitinibi	L01EK01	2014	3	2	7	1	<1	2	72
	Inlyta	L01EX07	2018	<1	<1	1	<1	3	3/2	408
	Kabotsantinibi Cabometyx	L01EX03	2011	<1	1	11	1	3	2/1	139
	Votrient	L01EK03	2019	-	-	-	-	-	0	0
	Tivotsanibi Fotivda									
Gynekologiset syövät	Niraparibi	L01XK02	2019	2	3	14	2	1	2	143
	ZeJula	L01XK01	2017	3	1	4	<1	2	2	125
	Olaparibi									
GI-kanavan syövät	Lynparza	L01BC59	2018	<1	<1	11	1	<1	1	246
	Trifluridiini ja tipirasili									
	Lonsurf	L01EX05	2015	<1	<1	<1	<1	<1	2/1	143
Mahasyöpä	Regorafenibi Stivarga									
	Tegafuurin yhdistelmä- valmisteet	L01BC53	2012	<1	3	22	7	<1	0	44
Tyvisolusyöpä	Teysuno									
	Vismodegibi	L02XJ01	2016	<1	1	<1	1	5	2	16
Kilpirauhas- syöpä	Erivedge									
	Lenvatinibi	L01EX08	2018	1	6	<1	<1	<1	2	118
Kiinteät kasvaimet	Lenvima									
	Larotrekiniibi Vitrakvi	L01EX12	2020	1	11	-	-	-	1	3

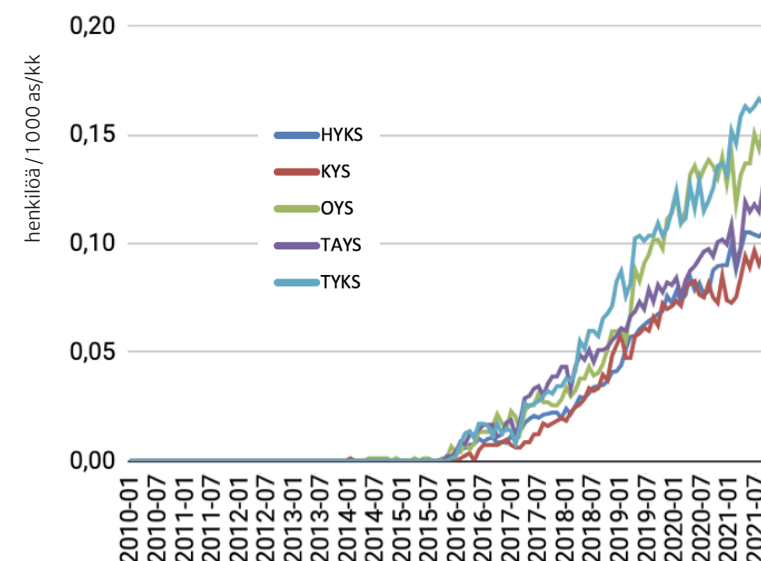
*) Hoidollinen lisäarvo, Ranskan Haute Autorité de Santé (HAS) arvio. Verrataan käytössä oleviin hoitokäytäntöihin. Asteikko: suuri (5), merkittävä (4), kohtalainen (3), vähäinen (2), ei lisäarvoa (1). Mikäli valmistetta ei suositella korvattavaksi (0), sitä ei verrata käytössä oleviin hoitokäytäntöihin. Hoidollinen lisäarvoarvio voi vaihdella valmisteiden eri käyttöaiheissa.

Liite 2.

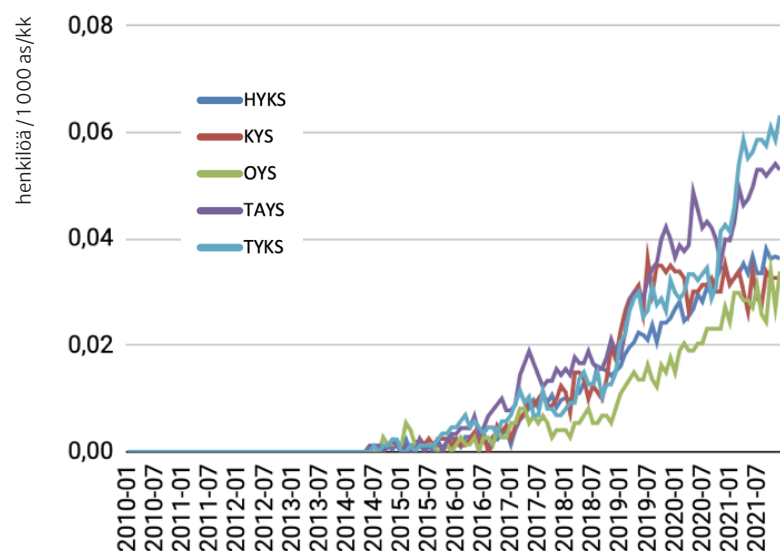
Uusien korvattavien melanooman, verisyövän, keuhkosityövän, rintasyövän ja eturauhassyövän hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden käyttö erityisvastuualueittain vuosina 2010–2021.



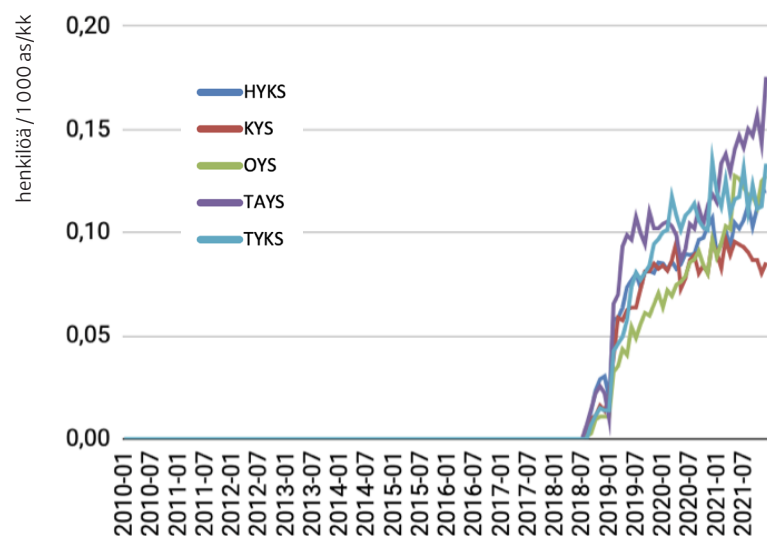
Kuva 2a. Uusista korvattavista melanoomalääkkeistä korvausta saaneiden määrä 1 000 asukasta kohti kuukausitasolla erityisvastuualueittain vuosina 2010–2021 (muokattu Huttu M. maisteritutkielmasta (11)).



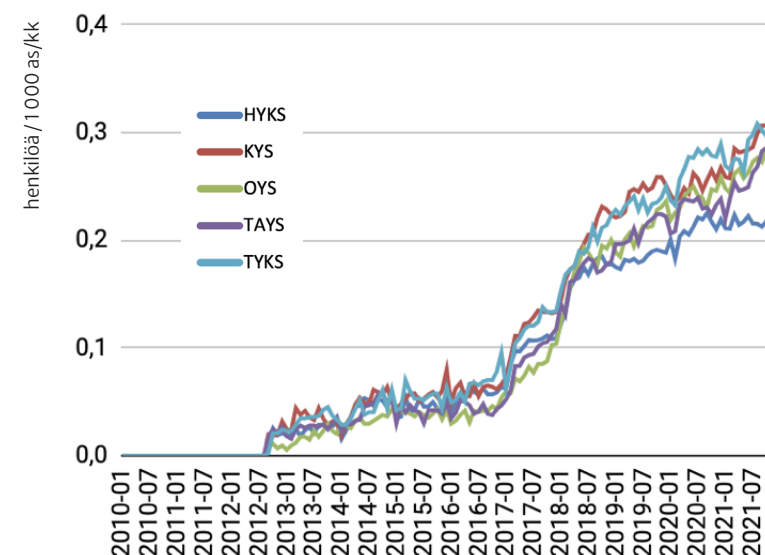
Kuva 2b. Uusista korvattavista verisyöpälääkkeistä korvausta saaneiden määrä 1 000 asukasta kohti kuukausitasolla erityisvastuualueittain vuosina 2010–2021 (muokattu Huttu M. maisteritutkielmasta (11)).



Kuva 2c. Uusista korvattavista keuhkasyöpälääkkeistä korvausta saaneiden määrä 1 000 asukasta kohti kuukausitasolla erityisvastuualueittain vuosina 2010–2021 (muokattu Huttu M. maisteritutkielmasta (11)).



Kuva 2d. Uusista korvattavista rintasyöpälääkkeistä korvausta saaneiden määrä 1 000 asukasta kohti kuukausitasolla erityisvastuualueittain vuosina 2010–2021 (muokattu Huttu M. maisteritutkielmasta (11)).



Kuva 2e. Uusista korvattavista eturauhassyöpälääkkeistä korvausta saaneiden määrä 1 000 asukasta kohti kuukausitasolla erityisvastuualueittain vuosina 2010–2021 (muokattu Huttu M. maisteritutkielmasta (11)).

Iäkkäiden potilaiden sytostaattiannosintensiteetti diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa

Saara Päätaalo

Proviisori
Farmasian laitos,
Kliinisen farmasian opintosuunta
Itä-Suomen yliopisto

Miia Tiihonen*

FaT, dosentti, yliopistotutkija
Farmasian laitos,
Kliinisen farmasian opintosuunta
Itä-Suomen yliopisto
miia.tiihonen@uef.fi

Päivi Auvinen

LT, dosentti, onkologian erikoislääkäri
Syöpäkeskus
Pohjois-Savon hyvinvointialue

Ville Valkonen

Proviisori, yliopisto-opettaja
Farmasian laitos,
Kliinisen farmasian opintosuunta
Itä-Suomen yliopisto

Aino Rönkä

LT, onkologian erikoislääkäri
Syöpäkeskus
Pohjois-Savon hyvinvointialue
Kliininen opettaja, kliininen tutkija
Kliinisen lääketieteen yksikkö,
Lääketieteen laitos
Itä-Suomen Yliopisto

*Kirjeenvaihto

Päätaalo S, Tiihonen M, Auvinen P, Valkonen V, Rönkä A. Iäkkäiden potilaiden sytostaattiannosintensiteetti diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. Dosis 2024;40(3):256–67.

Tiivistelmä

Johdanto

Diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma (DLBCL) on etenkin iäkkäillä lisääntyvä imukudossyöpä. Ensilinjan hoitona käytetty R-CHOP-sytostaatti-vasta-ainehoito (syklofosfamidi, doksorubiini, vinkristiini, prednisoloni ja rituksimabi) on tehokas, mutta iäkkäillä oikean annosintensiiteetin valitseminen on haastavaa riittävän tehon saavuttamiseksi siedettävillä haittavaikutuksilla.

Aineisto ja menetelmät

Retrospektiivisessä rekisteritutkimuksessa verrattiin KYS syöpäkeskuksessa vuosina 2015–2022 alkaneiden R-CHOP-hoitojen toteutunutta annosintensiteettiä laskennalliseen suositusannokseen yli 70-vuotiailla DLBCL-potilailla. Lisäksi tutkittiin potilaslähtöisten taustatekijöiden yhteyttä annosintensiteetin laskuun. Vertailut tehtiin lääkeainekohtaisesti.

Tulokset

Annosintensiteetti oli alentunut 83 potilaasta 90 %:lla yhden tai useamman lääkeaineen osalta. Kaikkia lääkeaineita redusointiin hoidon alussa, myöhemmissä sykleissä vain vinkristiiniä. Potilaista 82 %:lla hoito aloitettiin vuodeosastolla. Tutkituista taustatekijöistä vain ikä korreloi sytostaattiannosintensiteetin kanssa, ja näiden korrelaatio oli negatiivista.

Johtopäätökset

Iäkkäillä DLBCL-potilailla sytostaattien annosreduktiot ovat yleisiä. Annosreduktiota tehdään erityisesti hoidon alussa, kun taas syklien edetessä osa sytostaateista saatetaan jättää kokonaan antamatta.

Avainsanat: syöpä, lymfooma, sytostaatti, iäkkäät, syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini, prednisoloni

Johdanto

Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (DLBCL) on yleisin lymfooman alatyyppejä (1). Taudin ilmaantuvuus on kasvussa etenkin iäkkäillä, ja 30 % potilaista on yli 75-vuotiaita (2,3). Nykyhoitojen avulla yli puolet potilaista parantuu, mutta iäkkäillä ennuste on nuorempia heikompi (1,4). DLBCL ensilinjan hoitona on yleensä syklofosfamidista, doksorubisii-nista, vinkristiinista ja prednisolonista sekä CD20-vasta-aineesta, rituksimabista, koostuva R-CHOP-hoito-ohjelma (4). R-CHOP-hoitoon kuuluu nykyisen hoitokäytännön mukaan kuusi kolmen viikon välein toistuvaa sykliä (5). Iäkkäille potilaille voidaan valita R-mini-CHOP-hoito, jossa annokset ovat normaalia pienempiä (6). R-CHOP-hoidolle tyypillisiä haittoja ovat esimerkiksi infektioherkkyyden lisääntyminen ja erilaiset sytopeniat, ruokahalun heikentyminen, pahoinvointi, laihtuminen sekä väsymys (7,8). Lisäksi vinkristiini voi aiheuttaa neuropatiaa.

Hoidossa tavoitellaan annosintensiteettiä, joka on mahdollisimman korkea syövän tuhoamiseksi, mutta riittävän matala, jotta potilas voi sen sietää. Annosintensiteetillä tarkoitetaan annoksen kokoa suhteessa potilaan pinta-alaan sekä aikaan tai syklien määrään. Pinta-alapohjainen annoslaskenta (BSA) ei kuitenkaan aina vastaa yksilöiden farmakokinetiikkaa, ja se on ongelmallinen erityisesti ylipainoisilla potilailla, joilla annoskokoa joudutaan rajoittamaan (9). BSA:n perusteella laskettuja annoksia voidaan joutua lääkeainekohtaisesti redusoidaan, eli pienentämään, esimerkiksi huonon munuaisfunktion, yleiskunnon tai haittavaikutusten takia. Jos annosintensiteettiä lasketaan liikaa, hoidon teho voi kärsiä ja riski taudin uusiutumiselle kasvaa. Iäkkäät ovat erityisen herkkiä sytostaattien aiheuttamille haittavaikutuksille, mikä tekee lääkeannosten optimoinnin tässä ryhmässä haastavaksi (10).

Tämän retrospektiivisen tutkimuksen tavoitteena oli tutkia iäkkäiden DLBCL-potilaiden sytostaattihoitoja ja selvittää, kuinka usein suositusten mukaiset annokset ja hoitosyklien määrä toteutuvat. Lisäksi tarkoituksena oli etsiä annosintensiteetin laskuun vaikuttavia taustatekijöitä. Tutkimus on osa isompaa

hanketta, jossa selvitetään iäkkäiden DLBCL-potilaiden hoidon tehokkuutta, siedettävyyttä ja kustannusvaikuttavuutta.

Aineisto ja menetelmät

Tutkimukseen otettiin mukaan kaikki vuosien 2015 ja 2022 välisenä aikana R-CHOP-hoidon aloittaneet, hoidon aloitushetkellä yli 70-vuotiaat Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) syöpäkeskuksen potilaat, joilla oli histologisesti varmennettu DLBCL-diagnoosi (ICD-10 C83.31). Tutkimuksesta rajattiin pois potilaat, jotka olivat saaneet jotain muuta kuin R-CHOP-hoitoa. Aineisto kerättiin sähköisestä potilastietojärjestelmästä, laboratoriotietojärjestelmästä ja sytostaattien määräämiseen käytettävästä Kemokur-ohjelmasta.

Poimittavia tietoja olivat sukupuoli, ikä lääkehoidon aloituspäivänä, hoidon aloituspaikka, säännöllisten lääkkeiden määrä, glomerulusten suodatusnopeus (GFR), seerumin albumiini, hoito-ohjelmaan kuuluvien lääkeannosten määrä sekä suositellut ja toteutuneet sytostaattiannokset kussakin hoitosykliä. Mikäli toteutuneita R-CHOP-syklejä oli useita, vain kuusi ensimmäistä otettiin mukaan tarkasteluun perustuen nykyiseen hoitokäytäntöön. Kuuden syklin hoidon on havaittu olevan yhtä tehokas kuin aiemmin käytetty kahdeksan syklin hoito (11).

Säännöllisten lääkkeiden määrä laskettiin potilastietojärjestelmän lääkelistasta sytostaattihoitojen aloituspäivänä. Laskuista jätettiin pois selvästi sytostaattihoitoihin liittyvät oheislääkkeet, paikallis- ja hormonivalmisteet, vitamiinit, kivennäis- ja hivenaineet, antibiootit, närästys- ja ummetuslääkkeet, ateriainsuliinit, furosemidi, parasetamoli, ibuprofeeni ja opioidit. Näitä lääkkeitä aloitetaan usein sairaalassa syövän oheishoidoksi tai niitä käytetään vain tilapäisesti. Läkkeitä karsittiin pois, jotta jäljelle jäävät lääkkeet kuvaisivat mahdollisimman hyvin pitkäaikaista perussairauksien lääkkeitä. Lääkelistalla tauotetuiksi merkityt lääkkeet laskettiin mukaan ja saman lääke-aineen useat eri vahvuudet laskettiin yhdeksi lääkkeeksi.

Neljälle sytostaatille poimittiin potilaskoh-taiset, pinta-alan mukaiset suositusannokset sekä toteutuneet annokset. Rituksimabin osalta

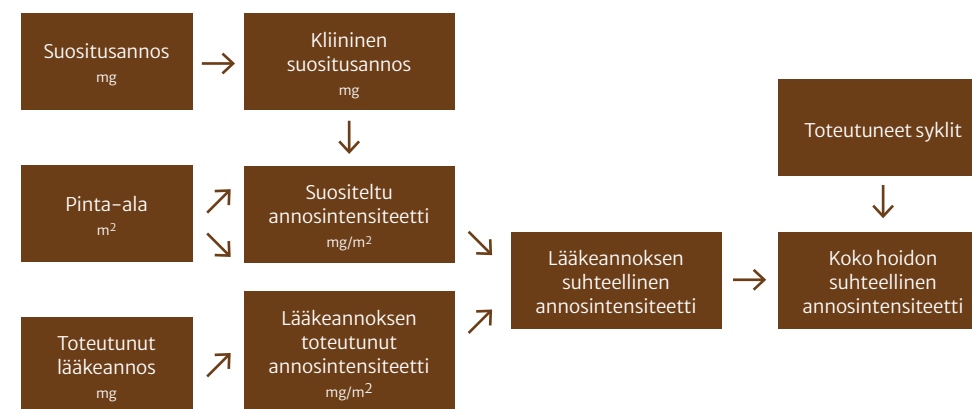
näitä tietoja ei kerätty, koska sen annoksia ei ole tapana redusoida. Suosituksissa huomioidiin klinisen rutiinikäytännön mukainen 2 m^2 :n mukaan laskettu annosyläraja potilailla, joiden pinta-ala ylitti 2 m^2 , ja vinkristiinin 2 mg:n maksimaalinen kerta-annos. Suositusannosten ja toteutuneiden annosten perusteella laskettiin suositeltu ja toteutunut annosintensiteetti jakamalla annokset potilaan pinta-alalla. Yksittäisen annoksen suhteellinen annosintensiteetti saatiin jakamalla toteutunut intensiteetti suositellulla intensiteetillä. Koko hoitojakson suhteellinen annosintensiteetti taas laskettiin jakamalla kumuloitunut annos toteutuneiden syklien määrällä. Annosintensiteetin laskemista on havainnollistettu **Kuvassa 1**.

Lisäksi lääkkeille laskettiin ensimmäisen syklin (IDI, intended dose intensity) ja koko hoidon (RDI, relative dose intensity) annosintensiteetit (12). Näiden suhdeluvun ollessa yli 1 annosintensiteetti on noussut ensimmäisen syklin jälkeen, kun taas arvot alle 1 kuvaavat annosten redusointia. Mikäli potilaalle oli valittu heti alussa redusoitu R-mini-CHOP-ohjelma, toteutunutta annosintensiteettiä verrattiin redusoituun suositusintensiteettiin (5). Hoidon annosintensiteetti katsottiin alentuneeksi, mikäli yhden tai useamman lääkkeen annosintensiteetti oli alle 80 % tai potilas ei saanut kaikkia sytostaattisyklejä (13).

Tutkimukselle haettiin ja sille myönnettiin tutkimuslupa ja tietolupa (558/13.00/2023, PSHVA). Aineisto käsiteltiin Excel- ja LibreOffice Calc 7.4 -ohjelmilla Istekin tarjoamassa tutkijan tietoturvalisenssissä T3-ympäristössä. Korrelaatio annosintensiteetin ja taustatekijöiden välillä laskettiin Spearmanin korrelaatiotestillä. Ryhmien välisiä eroja tutkittiin Mann-Whitneyn U-testillä, parittaisella t-testillä ja Khiin neliötestillä. Tilastollisen merkitsevyyden rajana käytettiin $p < 0.05$.

Tulokset

Tutkimusaineistossa oli yhteensä 83 potilasta, joiden taustatiedot on koottu **Taulukkoon 1**. Valtaosa potilaista ($n = 68$, 82 %) aloitti hoidon syöpätautien vuodeosastolla. Näillä potilailla GFR ja albumiini olivat huonompia kuin poliklinikan potilailla ($p < 0,05$ molemmilla). Poliklinikalla hoidon aloittaneista suurin osa oli naisia ($n = 12$, 80 %, $p = 0,02$). Potilaat saivat keskimäärin 5,7 sytostaattisykliä (95 % CI 4,9–6,5) ja 5,8 rituksimabisykliä (95 % CI 5,1–6,5). Potilaita, jotka olivat saaneet yli 6 sykliä, oli aineistossa 13. Näillä potilailla hoidon aloitusvuoden mediaani oli 2017. Kahdeksalla potilaalla oli valittu hoidoksi R-mini-CHOP. Näiden potilaiden mediaani-ikä oli 86 vuotta, ja kaikilla heistä annosintensiteetti oli alentunut R-mini-CHOP:n standardiannoksiin verrat-



Kuva 1. Lääkehoidon suhteellisen annosintensiteetin laskeminen poimittujen tietojen avulla.

Taulukko 1. Iäkkäiden diffuusio suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavien potilaiden sytostaattiannosintensiteettiä tutkivan rekisteritutkimuksen taustatiedot.

		Kaikki	Osasto	Poliklinikka	p-arvo
Hoidon aloituspaikka	n (%)	83 (100)	68 (82)	15 (18)	
Sukupuoli, nainen	n (%)	43 (52)	31 (46)	12 (80)	0,016
Ikä	Md	77	77	75	0,23
	Ka (SD)	77,6 (5,2)	77,9 (5,0)	76,3 (5,9)	
70–80	n (%)	60 (72)	50 (74)	10 (67)	
> 80	n (%)	23 (28)	18 (26)	5 (33)	
GFR	Md	79	77	84	0,038
	Ka (SD)	74,2 (18,6)	72,6 (18,9)	81,4 (14,0)	
60 tai alle	n (%)	17 (20)			
> 60	n (%)	66 (80)			
Albumiini	Md	32	32	36	0,035
	Ka (SD)	33 (6,9)	31,0 (6,8)	35,4 (3,9)	
< 34	n (%)	42 (51)			
34 tai yli	n (%)	35 (42)			
ei tiedossa	n (%)	6 (7)			
Säännölliset lääkkeet	Md	5	5	4	0,88
	Ka (SD)	4,6 (2,7)	4,6 (2,5)	4,7 (3,3)	
0–4	n (%)	41 (49)	33 (49)	8 (53)	
5 tai yli	n (%)	42 (51)	35 (51)	7 (47)	

Md = mediaani, Ka = keskiarvo, SD = keskihajonta

tuna, yli puolella (n = 5, 63 %) kolmen tai neljän lääkkeen osalta.

Hoidon annosintensiteetti oli alentunut lähes kaikilla potilailla (n = 75, 90 %). Lääkeainekohtaisesti tarkasteltuna intensiteetti oli alentunut syklofosamidilla (n = 20, 24 %), doksorubisiinilla (n = 24, 29 %), vinkristiinillä (n = 67, 81 %) ja prednisolonilla (n = 8, 10 %). Sytostaateista vinkristiinin annos oli yleisimmin redusoitu. Vinkristiinillä oli havaittavissa selkeää annosten laskua, mutta muiden lääkkeiden annokset pysyivät keskimäärin samalla tasolla, jolla hoitoa lähdettiin toteuttamaan (Taulukko 2). Poliklinikan ja osaston välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa annosintensiteeteissä (p = 0,3).

Annosintensiteetin kehitystä syklien edetessä on havainnollistettu Kuvassa 2. Kun tarkasteltiin vain toteutuneiden hoitojen annos-

intensiteettiä, havaittiin, että kaikkien muiden lääkeaineiden paitsi vinkristiinin osalta annosintensiteetti säilyi samana läpi koko hoitajakson (Kuva 2, sininen käyrä). Lisäksi havaittiin, että toteutumattomien annosten määrä lisääntyi kaikkien lääkeaineiden kohdalla kolmanesta hoitosyklistä eteenpäin, mikä laski näiden syklien suhteellista annosintensiteettiä (Kuva 2, oranssi käyrä).

Kun tarkasteltiin taustatekijöiden vaikutusta annosintensiteettiin, ainoastaan ikä korreloi negatiivisesti sytostaattiannosten kanssa (Taulukko 3). Iän vaikutus annosintensiteettiin havaittiin selkeämmin poliklinikalla hoidon aloittaneilla osastoon verrattuna. Osastolla ainoastaan vinkristiinin ja iän välillä löytyi korrelaatio, poliklinikalla korrelaatiota oli myös syklofosamidin ja doksorubiinin kanssa. Albumiini oli yhteydessä lähinnä

Taulukko 2. Iäkkäiden diffuusio suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavien potilaiden lääkehoitojen ensimmäisen syklin (IDI) ja koko hoidon annosintensiteetti (RDI).

		IDI (%)	RDI (%)	RDI/IDI	IDI ja RDI Korrelaatio	P-arvo
C (syklofosfamidi)	kaikki poliklinikka osasto	89,1 88,4 89,3	87,7 87,8 87,7	0,984 0,993 0,982	0,77143	< 0,0001
H (doksorubisiini)	kaikki poliklinikka osasto	87,9 86,8 88,2	86,5 84,5 86,9	0,959 0,974 0,985	0,76809	< 0,0001
O (vinkristiini)	kaikki poliklinikka osasto	70,3 76,7 68,9	58,6 56,2 59,2	0,809 0,733 0,859	0,73304	< 0,0001
P (prednisoloni)	kaikki poliklinikka osasto	94,4 86,7 96,1	93,0 87,6 94,2	0,982 1,010 0,980	0,7547	< 0,0001

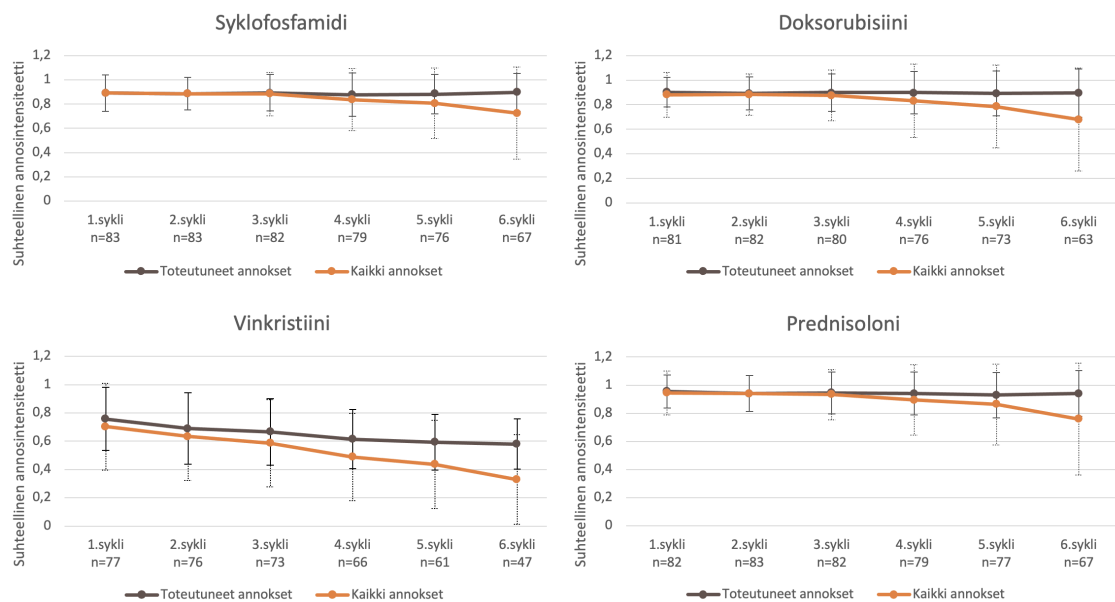
vinkristiinin annosintensiteettiin. Säännöllisten lääkkeiden määrä ja GFR eivät korreloineet annosintensiteetin kanssa.

Pohdinta

Tutkimme iäkkäiden DLBCL-potilaiden saamia sytostaattihoitoja sekä erityisesti annostoa hoidon alussa ja syklien edetessä. Potilaista 90 %:lla hoidon annosintensiteetti oli alentunut R-CHOP:n suositukseen nähden heti alusta alkaen. Hoitosuosituksen mukaan yli 80-vuotiailla potilailla voidaan käyttää pieniannoksista R-mini-CHOP-hoitoa ja tätä nuoremmilla suositetaan voiminnan salliessa täysisiä annoksia, jotta hoidon ennuste ei heikkene (5,14). Eräässä tutkimuksessa kahden vuoden jälkeen elossa oli 70 % yli 75-vuotiaista potilaista, jotka saivat koko hoidon ja 28 % potilaista, joiden annoksia oli redusoitu tai hoito keskeytetty (15). Aineistossamme R-mini-CHOP-hoitoja oli yli 80-vuotiaiden osuuteen nähden yllättävän vähän, vain 8 kpl (Taulukko 1). Käytännön kokemuksen myötä R-mini-CHOP:lla hoitotulokset jäävät usein heikoiksi, ja siksi iäkkäillekin käytetään mieluummin R-CHOP:a annoksia redusoiden. R-mini-CHOP:ssa annoksia on pienennetty noin puolella, joten R-CHOP:a

redusoimalla hoidon intensiteetti on hieman sitä suurempi.

Aikaisempiin tutkimuksiin verrattuna havaitsimme enemmän annosintensiteetin laskua (12,13). Annosintensiteetin poikkeavat laskutavat vaikeuttavat vertailua (5,12). Koska kirjallisuuden perusteella ei ole yksiselitteistä tapaa yhdistää eri lääkeaineiden annoksia toisiinsa, laskimme tutkimuksessamme annosintensiteetit erikseen jokaiselle lääkeaineelle. Annosreduktioista on haastavaa erottaa, mikä johtuu ennakoivasta harkinnasta ja mikä huonosta hoidon siedosta (5). Koko hoidon ja ensimmäisen syklin annosintensiteetin suhteen (RDI/IDI) laskeminen kuvaa annoksien muutosta hoidon edetessä eikä pelkästään suhdetta laskennalliseen suositukseen (12). Tuloksista voidaan päätellä, että annosreduktiot olivat pääsääntöisesti ennakoivia ja hoidon alussa on onnistuttu valitsemaan siedettävä annostaso (Taulukko 2, Kuva 1). Hoitajakson loppupuolella annoksia ei juurikaan redusoitu, vaan lääkeaine on jätetty yleisemmin kokonaan antamatta. Tämä voi johtua yllättävistä, vaikeista toleranssiongelmista, kuten esimerkiksi vakavista infektioista tai muista hoitoon liittyvistä pitkittyvistä komplikaatioista, jotka heikentävät taudin ennustetta (16). Toisaalta



n = toteutuneiden annosten määrä.

Kuva 2. Sytostaattien suhteellisen annosintensiteetin kehittyminen iäkkäiden diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavien potilaiden hoitosyklien edetessä hoitosykleittäin. Tummanharmaa käyrä kuvaa vain niiden annosten keskimääräistä intensiteettiä, jotka on annettu potilaille. Oranssissa käyrässä keskiarvossa on huomioitu myös ne potilaat, jotka eivät ole saaneet annosta ollenkaan (0 mg).

annoksia ei hoidon kuluessa nostettukaan, mikä voi johtaa hoitotulosten heikentymiseen.

Vinkristiinin annosintensiteetti oli alentunut 81 %:lla potilaista. Aiempi tutkimusnäyttö tukee havaintoamme, että vinkristiini on R-CHOP-hoidossa eniten redusoitu tai poisjätetty lääkeaine (17,18). Vinkristiinin haittavaikutuksia seurataan huolellisesti, jolloin redusointi tapahtuu herkästi oireiden perusteella. Toisaalta vinkristiinillä vakiintuneet 1 ja 2 mg:n annokset vähentävät suhteellisen annosintensiteetin vaihtelua. Vinkristiinin suositusannos on R-CHOP:ssa 1,4 mg/m², mutta käytännössä yli 2 mg annoksia ei juuri koskaan käytetä. Tutkimuksissa ei ole havaittu merkittäviä eroja 1 ja 2 mg:n annoksissa selviytymisen osalta (18).

Suurin osa (82 %) aineiston potilaista aloitti hoidon osastolla. Tämä viittaa siihen, että iäkkäillä potilailla DLBCL on helposti voiminnan romahtamiseen ja komplikaatioihin johtava tilanne, joka voi vaatia osastohoitoa. Osastolla

potilaat olivat GFR:n, albumiinin ja lääkkeiden määrän perusteella huonokuntoisempia kuin poliklinikalla, mutta annosintensiteeteissä ei ollut merkittävää eroa. Osastolla on enemmän mahdollisuuksia ja aikaa seurata potilaita ja tehdä tutkimuksia, jotka antavat tietoa annoskoon päätöksen tueksi. Lisäksi mahdollisuudet tukihoitoihin ovat paremmat. Jatkossa olisi syytä tutkia, hyötyvätkö potilaat osastolla yhtä intensiivisestä hoidosta ja johtaako se esimerkiksi osastohoidon pitkittymiseen.

Taustamuuttujista iällä oli eniten korrelaatiota annosintensiteetin kanssa, erityisesti poliklinikalla hoidon aloittaneilla. Korrelaatiota löytyi syklofosfamidin, doksorubisiinin ja vinkristiinin osalta. Osastolla potilaalle hoidon alussa valittuun annostasoon saattaa vaikuttaa ikää enemmän akuutisti heikentynyt yleisvointi. GFR ei korreloinut tilastollisesti merkittäväällä tavalla annosintensiteetin kanssa, mutta sen merkitys oletettavasti korostuu

Taulukko 3. Iäkkäiden diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavien potilaiden taustatekijöiden ja annosintensiteetin väliset korrelaatiot lääkeaineittain.

		Syklofosfamidi		Doksorubisiini		Vinkristiini		Prednisoloni	
		Koko hoito	1.sykli	Koko hoito	1.sykli	Koko hoito	1.sykli	Koko hoito	1.sykli
IKÄ (p-arvo)	kaikki (n = 83)	-0,0885 (0,43)	-0,244 (0,026)	-0,0703 (0,53)	-0,235 (0,032)	-0,256 (0,023)	-0,423 (0,0001)	0,108 (0,33)	-0,0666 (0,55)
	poliklinikka (n = 15)	-0,606 (0,017)	-0,624 (0,013)	-0,410 (0,13)	-0,583 (0,023)	-0,632 (0,012)	-0,801 (0,0003)	-0,241 (0,39)	-0,243 (0,38)
	osasto (n = 68)	0,0383 (0,76)	-0,185 (0,13)	0,000640 (0,99)	-0,200 (0,10)	-0,158 (0,21)	-0,336 (0,0051)	0,0672 (0,59)	-0,0666 (0,59)
GFR	kaikki (n = 83)	0,125 (0,26)	0,119 (0,28)	0,121 (0,28)	0,119 (0,28)	0,0486 (0,67)	0,0668 (0,55)	-0,0620 (0,58)	-0,0757 (0,50)
	poliklinikka (n = 15)	0,448 (0,094)	0,372 (0,17)	0,252 (0,36)	0,279 (0,31)	0,0549 (0,63)	0,203 (0,47)	-0,060 (0,58)	-0,00391 (0,99)
	osasto (n = 68)	0,0532 (0,67)	0,0978 (0,43)	0,102 (0,41)	0,123 (0,32)	0,018 (0,87)	0,00662 (0,96)	0,0147 (0,91)	0,0153 (0,90)
GFR (60 tai alle)	(n = 18)	0,00800 (0,98)	0,407 (0,100)	-0,0172 (0,95)	0,306 (0,23)	0,480 (0,060)	0,420 (0,093)	-0,205 (0,43)	-0,177 (0,50)
ALBUMIINI	kaikki (n = 77)	0,206 (0,072)	0,200 (0,082)	0,118 (0,31)	0,0478 (0,68)	0,226 (0,055)	0,155 (0,18)	-0,133 (0,25)	-0,256 (0,025)
	poliklinikka (n = 12)	0,335 (0,29)	0,356 (0,26)	0,489 (0,11)	0,544 (0,068)	0,635 (0,027)	0,616 (0,033)	0,0950 (0,77)	0,0945 (0,77)
	osasto (n = 65)	0,226 (0,068)	0,225 (0,069)	0,135 (0,29)	0,0193 (0,88)	0,226 (0,083)	0,0936 (0,45)	-0,0445 (0,72)	-0,230 (0,063)
SÄÄN-NÖLLISET LÄÄKKEET	kaikki (n = 83)	-0,0890 (0,43)	-0,100 (0,37)	-0,114 (0,31)	-0,132 (0,24)	0,0734 (0,52)	0,0665 (0,55)	-0,0382 (0,73)	-0,0273 (0,81)
	poliklinikka (n = 15)	-0,112 (0,69)	-0,0960 (0,73)	-0,111 (0,69)	0,165 (0,56)	0,0970 (0,40)	-0,0923 (0,74)	0,0501 (0,86)	0,0393 (0,89)
	osasto (n = 68)	-0,0973 (0,43)	-0,0884 (0,47)	-0,120 (0,33)	-0,187 (0,13)	0,093 (0,46)	0,0409 (0,74)	-0,069 (0,58)	-0,0775 (0,53)

ρ = Spearmanin korrelaatiokerroin, lihavoidut luvut ovat tilastollisesti merkitseviä (p < 0,05).

kin vasta vaikeaksi edenneessä munuaisten vajaatoiminnassa. Tämän vuoksi tutkimme erikseen potilaita, joiden GFR oli 60 tai alle. Aineistokoon jäädessä hyvin pieneksi tilastolista merkittävyyttä ei löytynyt, mutta korrelaatio oli selvästi vahvempaa verrattuna koko tutkimusjoukkoon (**Taulukko 3**). Säännöllisten lääkkeiden määrä ei korreloinut annosintensiiteetin kanssa, joten niiden lukumäärä ei kenties ole riittävän hyvä indikaattori potilaan perussairauksista. Yhteenvetona voidaan todeta, että annosreduktioiden taustalla on monia tekijöitä ja annoksen valinta edellyttää potilaan kokonaisvaltaista kliinistä arviointia.

Tutkimuksen vahvuus on erityisesti se, että jokaista lääkeainetta tarkasteltiin erikseen. Näin saatiin yksityiskohtaista tietoa siitä, miten annokset toteutuvat syklien edessä. Käytössä oli myös useita eri laskutapoja, mikä vahvistaa eri lääkkeiden annosintensiiteettien luotettavuutta. Tutkimuksen heikkoutena on potilaiden tautivapaan ajan ja kokonaiselossaoloajan tietojen puuttuminen, eikä näin ollen voida arvioida annosintensiiteetin laskun vaikutusta hoitotuloksiin. ECOG (toimintakyvyn arvio) ja BMI (painoindeksi) olisivat olleet mielenkiintoisia taustatietoja, mutta ne jouduttiin rajaamaan pois perustuen tutkimuksen lääkehoidolliseen näkökulmaan ja ECOG-tietojen poiminnan vaikeuteen. Nykyinen tutkimus on kuitenkin osa laajempaa tutkimusprojektia, jonka seuraavassa vaiheessa selvitetään annosintensiiteetin vaikutusta hoidon tehoon ja potilaiden elämänlaatuun. Tutkimuksen muita heikkouksia ovat retrospektiivinen yksikeskusasetelma ja pieni otoskoko. Tulokset olisi hyvä validoida prospektiivisesti monikeskusasetelmassa.

Johtopäätökset

Tärkeimpiä havaintoja tutkimuksessa olivat annosreduktioiden yleisyys iäkkäiden potilaiden keskuudessa ja niiden taustatekijöiden monimuotoisuus. Annosreduktiota tehdään erityisesti hoidon alussa, kun taas syklien edessä osa sytostaateista saatetaan jättää kokonaan antamatta.

Summary

Cytostatic dose intensity in treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma

Saara Päätalo

MSc (pharmacy)
School of Pharmacy, Clinical Pharmacy
University of Eastern Finland
Kuopio, Finland

Miia Tiuhonen*

PhD, Docent, Senior researcher
School of Pharmacy, Clinical Pharmacy
University of Eastern Finland
Kuopio, Finland
miia.tiuhonen@uef.fi

Päivi Auvinen

Lic. Med. MD, Docent, Oncologist
Cancer center
Wellbeing services county of North Savo

Ville Valkonen

MSc (pharmacy), University teacher
School of Pharmacy, Clinical Pharmacy
University of Eastern Finland
Kuopio, Finland

Aino Rönkä

Lic. Med. MD, Oncologist
Cancer center
Wellbeing services county of North Savo
Clinical lecturer, researcher
Institute of Clinical Medicine
University of Eastern Finland, Kuopio

*Correspondence

Background

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a lymphatic cancer with increasing prevalence among the elderly. The frontline treatment with R-CHOP-chemotherapy (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone, rituximab) is effective, but selecting the right dose intensity for the elderly is challenging to ensure sufficient efficacy without intolerable adverse effects.

Methods

In a retrospective analysis, R-CHOP treatments initiated 2015–2022 at the Kuopio University Hospital were examined for DLBCL patients over 70 years old. The relative dose intensity for each cytostatic agent was calculated based on recommended and actual doses for each treatment cycle. Additionally, the correlation between patient-related factors and dose intensity reduction was investigated. The comparisons were made on a drug-specific basis.

Results

Out of 83 patients, 90% experienced a reduction in dose intensity for one or more drugs. All drugs were reduced at the beginning of treatment, but only vincristine in later cycles. Treatment was initiated in the hospital ward for 82% of the patients. Age was the only patient-related factor correlating with dose intensity, and the correlation between these was negative.

Conclusions

Dose reductions of cytostatic agents are common in elderly DLBCL patients. Dose reductions are common at the beginning, while as cycles progress, as cytostatics may not be administered at all.

Keywords: cancer, lymphoma, cytostatic agent, elderly, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone

Sidonnaisuudet

AR: Luentopalkkioita ja matka-kompensaatioita Bristol-Myers Squibb, Merck, Novartis, Pfizer, Daichii-Sankyo ja Roche. SP, MT, PA, VV: Ei sidonnaisuuksia.

Viitteet

- Seppä K, Tanskanen T, Heikkinen S, Malila N, Pitkäniemi J. Syöpä 2021. Tilastoraportti Suomen syöpätilanteesta. Helsinki: Suomen Syöpäyhdistys; 2023.
- Goy A, Ramchandren R, Ghosh N, Munoz J, Morgan DS, Dang NH ym. Ibrutinib plus lenalidomide and rituximab has promising activity in relapsed/refractory non-germinal center B-cell-like DLBCL. *Blood*. 2019;134(13):1024–36.
- Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):842–58.
- Leppä S, Meriranta L, Pasanen A, Jyrkkö S. Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman nykyhoito. *Duodecim* 2019;135(12):1185–92.
- Bataillard EJ, Cheah CY, Maurer MJ, Khurana A, Eyre TA, El-Galaly TC. Impact of R-CHOP dose intensity on survival outcomes in diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *Blood Adv*. 2021;5(9):2426–37.
- Riihijärvi S, Leppä S: Diffuusin suurisoluisen B- solulymfooman ennustetekijät ja hoito. *Duodecim* 130(21):2181–9, 2014.
- Kim YR, Kim SJ, Park Y, Oh SY, Yun HJ, Mun YC ym. Risk factors for neutropenic fever in non-Hodgkin's lymphoma patients with primary granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis. *Korean J Intern Med*. 36(5):1181–9, 2021.
- Škubník J, Pavlíčková VS, Ruml T, Rimpelová S: Vincristine in Combination Therapy of Cancer: Emerging Trends in Clinics. *Biology (Basel)* 10(9):849,2021.
- Gao B, Klumpen HJ, Gurney H. Dose calculation of anticancer drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;(10):1307–19.
- Miura K, Konishi J, Miyake T, Makita M, Hojo A, Masaki Y ym. A Host-Dependent Prognostic Model for Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Oncologist*. 2017;22(5):554–60.
- Wästerlid T, Biccler JL, Brown PN, Bøgsted M, Enblad G, Mészáros Jørgensen J ym. Six cycles of R-CHOP-21 are not inferior to eight cycles for treatment of diffuse large B-cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group Population-based Study. *Ann Oncol*. 29(8):1882–3.
- Eyre TA, Martinez-Calle N, Hildyard C, Eyre DW, Plaschkes H, Griffith J ym. Impact of intended and relative dose intensity of R-CHOP in a large, consecutive cohort of elderly diffuse large B-cell lymphoma patients treated with curative intent: no difference in cumulative incidence of relapse comparing patients by age. *J Intern Med*. 2019;285(6):681–92.
- Juul MB, Jensen PH, Engberg H, Wehberg S, Dessau-Arp A, Haziri D ym. Treatment strategies and outcomes in diffuse large B-cell lymphoma among 1011 patients aged 75 years or older: A Danish population-based cohort study. *Eur J Cancer*. 2018;99:86–96.
- Leppä S, Kuitinen O, Kuitunen H, Pollari M. Nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoitosuositus. Suomen lymfoomaryhmä 13.1.2023.
- Kumar A, Fraz MA, Usman M, Malik SU, Ijaz A, Durer C ym. Treating diffuse large B cell lymphoma in the very old or frail patients. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(10):50.
- Yoon J, Kim KH, Kim JS, Byun JM, Hong J, Shin DY ym. Clinical outcomes after incomplete cycles of R-CHOP for diffuse large B-cell lymphoma: 10 years' real-world experience in a single institute. *Ann Hematol*. 2023;102(6):1467–76
- Utsu Y, Takaishi K, Inagaki S, Arai H, Yuasa H, Masuda S ym. Influence of dose reduction of vincristine in R-CHOP on outcomes of diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2016;95(1):41–7.
- Bewarder M, Kaddu-Mulindwa D, Kos IA, Lesan V, Held G, Poeschel V ym. Impact of vincristine dose reduction on outcomes of patients with aggressive B-cell lymphoma treated with (R)-CHOP. *Haematologica*. 2023;108(10):2844–9.

Päättalo S, Tiihonen M, Auvinen P, Valkonen V, Rönkä A. Lääkäreiden potilaiden sytostaattiannosintensiteetti diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. *Dosis* 2024;40(3):256–67.

Raskaudenaikainen altistuminen aflatoksiini B1:lle, alkoholille ja tupakalle: kokeellisista epidemiologisiin tutkimuksiin

Taija Voutilainen

FaT, erityisasiantuntija

Päihitteet ja tupakka -tiimi, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL)

Tutkimuksen suorittamisaikainen toimipaikka:

Farmasian laitos, toksikologian ryhmä

Itä-Suomen yliopisto

taija.voutilainen@thl.fi

Taija Voutilaisen lääketutkimuksen tohtorihjelmaan kuulunut väitöskirja Gestational exposure to aflatoxin B1, alcohol, and tobacco: From in vitro investigations to epidemiological studies tarkastettiin Itä-Suomen yliopistossa terveystieteiden tiedekunnassa 8.12.2023. Vastaväittäjänä toimi professori, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri Terhi Piltonen (Oulun yliopisto, Oulun yliopistollinen sairaala) ja kustoksena professori Jaana Rysä (Itä-Suomen yliopisto). Väitöskirja on julkaistu sähköisesti Itä-Suomen yliopiston kokeelmissa: <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-61-5011-6>.

Väitöskirja perustuu osajulkaisuihin:

I Storvik M, Huuskonen P*, Kyllönen T, Lehtonen S, El-Nezami H, Auriola S. Aflatoxin B1 – a potential endocrine disruptor – up-regulates CYP19A1 in JEG-3 cells. Toxicol Lett 2011;202:161–7. Saatavissa: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.01.028>*

II Voutilainen T, Rysä J, Keski-Nisula L, Kärkkäinen O. Self-reported alcohol consumption of pregnant women and their partners correlates both before and during pregnancy: a cohort study with 21 472 singleton pregnancies. Alcohol Clin Exp Res 2022;46(5):797–808. Saatavissa: <https://doi.org/10.1111/acer.14806>

III Voutilainen T, Keski-Nisula L, Rysä J, Kärkkäinen O. Parental cigarette smoking before and during pregnancy in a cohort of 21 472 pregnancies. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2024;134(4):543–55. Saatavissa: <http://doi.org/10.1111/bcpt.13987>

Voutilainen T. Raskaudenaikainen altistuminen aflatoksiini B1:lle, alkoholille ja tupakalle: kokeellisista epidemiologisiin tutkimuksiin. Dosis 2024;40(3):268–83.

Tiivistelmä

Johdanto

Raskaudenaikainen kemikaalialtistus voi haitata normaalia sikiönkehitystä. Homemyrkky aflatoksiini B1 on WHO:n arvion mukaan eniten terveyshaittoja aiheuttava ruoan kemiallinen kontaminaatio maailmassa. Vaikka aflatoksiini B1:n kemiallinen rakenne muistuttaa estrogeenejä, ei sen vaikutuksia istukan hormonituotantoon ole aiemmin tutkittu. Raskaudenaikainen alkoholinkäyttö ja tupakointi ovat kaksi yleisintä ennalta ehkäistävissä olevaa elinikäisten kehityshäiriöiden ja heikentyneen terveyden aiheuttajaa syntymättömässä lapsessa. Tästä huolimatta raskaudenaikaisen alkoholinkäytön yleisyyttä on Suomessa tutkittu varsin vähän eikä naisten ja puolisojen alkoholinkäyttöä ja tupakointia ole juurikaan tutkittu yhdessä.

Aineisto ja menetelmät

Tämä väitöstutkimus on osa Kuopion syntymäkohorttitutkimusta (KuBiCo), jonka tavoitteena on eri keinoin valaista raskaudenaikaisten ympäristötekijöiden vaikutuksia raskaana olevan naisen ja tämän jälkeläisen terveyteen. Väitöskirjatutkimuksessa selvitettiin aflatoksiini B1:n vaikutuksia istukan korionkarsinoomasolujen (JEG-3-solujen) hormonitoimintaan sekä tarkasteltiin vanhempien alkoholinkäyttöä ja tupakointia 21 472 raskautta käsittävässä kohortissa. Lisäksi tutkimuksessa kartoitettiin puolison juomisen ja tupakoinnin yhteyttä naisen raskaudenaikaiseen alkoholinkäyttöön ja tupakointiin.

Tulokset

JEG-3-solukokeissa aflatoksiini B1 lisäsi 72–96 tunnin altistuksen jälkeen sekä *CYP19A1*-geenin ilmentymistä että kyseisen geenin koodaaman aromataasientsyymin aktiivisuutta. Koska aromataasi on keskeinen entsyymi estrogeenien tuotannossa, viittaa tulos aflatoksiini B1:n kykyyn häiritä istukan hormonitasapainoa. Kohortissa vanhempien alkoholinkäyttö ja tupakointi ennen raskautta olivat yleisiä. Siinä missä suurin osa raskaana olevista naisista lopetti juomisen ja tupakoinnin raskauden myötä, vain harvat puoliset muuttivat tapojaan. Huomionarvoista on, että naisilla tämä muutos kuitenkin tapahtui usein vasta raskauden aikana, minkä vuoksi noin joka kolmannessa raskaudessa kehittyvä lapsi altistui naisen alkoholinkäytölle ja noin joka viidennessä tupakoinnille. Lisäksi puolison alkoholinkäyttö- ja tupakointitottumukset olivat yhdessä naisten alkoholinkäyttöön ja tupakointiin sekä ennen raskautta että raskauden aikana.

Johtopäätökset

Aflatoksiini B1 on potentiaalinen hormonihäiritsijä, joka raskausaikana saattaa häiritä istukan hormonitasapainoa ja jonka vaikutuksia tulisi siten tutkia populaatiotasolla. Huolestuttavaa on, että useissa raskauksissa kehittyvä sikiö altistuu raskaudenaikaiselle alkoholinkäytölle ja tupakoinnille. Koska puolisojen alkoholinkäyttö ja tupakointitottumukset näyttävät vaikuttavan raskaudenaikaisten altistusten yleisyyteen, saattaisi puolisojen käyttötottumusten kartoittamisesta ja niihin vaikuttamisesta olla apua riskiraskauksien tunnistamisessa ja raskaudenaikaisten altistusten ennaltaehkäisyssä.

Avainsanat: aflatoksiini B1, alkoholinkäyttö, puoliset, raskaus, tupakointi, vanhemmat

Johdanto

Raskausaika, erityisesti ensimmäinen raskauskolmannes, on kriittistä aikaa yksilön myöhemmän terveyden kannalta, sillä elinjärjestelmien kehittyminen ja kypsyminen ovat herkkiä ajanjaksoja ulkopuolisten altisteiden aiheuttamille häiriöille. Istukalla on keskeinen merkitys sikiön kasvulle ja kehitykselle (1,2). Sen kautta tarvittavat ravintoaineet ja happi, kuten myös haitalliset yhdisteet, kulkeutuvat naisen verenkierrosta sikiöön, ja kuona-aineet sikiöstä naisen puolelle hävitettäviksi. Lisäksi istukka on raskausaikana elimistön suurin hormoneja, etenkin estrogeeneja, tuottava elin, joka vaikuttaa muun muassa sikiön kehitykseen ja raskauden kulkuun. Hormonitoimintoja ja niiden vaikutuksia häiritseviä aineita kutsutaan hormonihäiritsijöiksi (3). Muutokset raskaudenaikaisessa hormonitasapainossa voivat johtaa kauaskantoisiin ja vakaviin seurauksiin. Esimerkiksi historiassa sattunut dietyylstilbestrolilääkekatastrofi osoitti, että raskaudenaikainen altistuminen estrogeenijohdannaisille voi aiheuttaa altistuneille lapsille ja näiden jälkeläisille syöpää myöhemmin elämässä (4). Yksittäisten lääkeaineiden sijaan yleisimpiä raskaudenaikaisten altistusten lähteitä ovat kuitenkin ravinto, alkoholi ja tupakka.

Ruuan sisältämistä kemiallisista kontaminanteista etenkin homesienten tuottamat aflatoksiinit herättävät huolta (5). Nämä home- myrkyt kontaminoivat helposti kuumissa ja kosteissa olosuhteissa ravitsemuksellisesti merkittäviä ruoka-aineita, kuten maissia, viljaa ja pähkinöitä, minkä vuoksi altistuminen on yleistä etenkin Afrikan ja Aasian maissa. Vaikka aflatoksiineja ja niiden metaboliitteja on löydetty runsain määrin raskaana olevien naisten ja sikiöiden verenkierrosta sekä istukka- ja lapsivesinäytteistä (6–8), ei raskaudenaikaisen altistuksen haitoista kuitenkaan ole paljoa tietoa. Alatoksiineista potenteimman, aflatoksiini B1:n (AFB1), kemiallinen rakenne muistuttaa estrogeeneja, mikä herättää epäilyksen sen mahdollisesta kyvystä toimia hormonihäiritsijänä.

Raskaudenaikainen alkoholinkäyttö ja tupakointi ovat kaksi yleisintä ja ennaltaehkäistävissä olevaa tekijää, jotka voivat aiheuttaa kehittyvällä lapsella pysyviä haittoja (9,10).

Sekä alkoholi että tupakan sisältämät yhdisteet ovat teratogeenisiä ja karsinogeenisiä (eli kehityshäiriöitä ja syöpää aiheuttavia), minkä vuoksi kyseisiä aineita ei suositella lainkaan käytettäväksi raskausaikana. Raskaudenaikainen alkoholinkäyttö ja tupakointi vaurioittavat erityisesti kehittyvää keskushermostoa (11,12). Alkoholin aiheuttamista sikiövaurioista käytetään yleisesti lyhennettä FASD (fetal alcohol spectrum disorders) (10,11). Lisäksi tupakointi on yhteydessä lukuisiin raskauskomplikaatioihin ja myöhemmin ilmeneviin terveyshaittoihin, kuten astmaan ja metaboliseen oireyhtymään (12). Raskaudenaikaisen alkoholinkäytön ja tupakoinnin tunnistaminen on vaikeaa päihteidenkäyttöön liittyvän stigman sekä alkoholin osalta myös alkoholinkohtuuskäytöstä kertovien biomarkkerien puuttumisen vuoksi. Tämän seurauksena etenkin alkoholille altistuneet yksilöt jäävät useimmiten vaille FASD-diagnoosia ja tarvitsemaansa tukea (11). Suomessa tiedot raskaudenaikaisen tupakoinnin yleisyydestä on tallennettu vuodesta 1987 alkaen Suomen syntymärekisteriin (13). Sen sijaan alkoholinkäytön yleisyydestä raskausaikana on vain vähän tietoa. Lisäksi vaikka aiemmat tutkimukset viittaavatkin siihen, että puolison tottumuksilla voi olla vaikutusta naisen käyttäytymiseen (14,15), ei raskaana olevien naisten ja heidän puolisoitensa alkoholinkäyttöä tai tupakointia ole juurikaan tutkittu yhdessä.

Tämän väitöskirjatutkimuksen tavoitteena oli tutkia ihmisen istukkasyöpäsolumallin avulla aflatoksiini B1:n potentiaalia toimia hormonihäiritsijänä sekä arvioida vanhempien alkoholinkäyttöä ja tupakointia yli 21 000 raskauden kohortissa. Osatyön I tavoite oli selvittää aflatoksiini B1:n vaikutuksia steroidihormonien metaboliaan JEG-3-soluissa, kun taas osatöissä II ja III tavoitteena oli analysoida raskaana olevien naisten ja heidän puolisoitensa itseraportoiman alkoholinkäytön (II) ja tupakoinnin (III) yleisyyttä ennen raskautta ja raskauden aikana sekä näiden tottumusten välisiä korrelaatioita (II–III).

Aineisto ja menetelmät

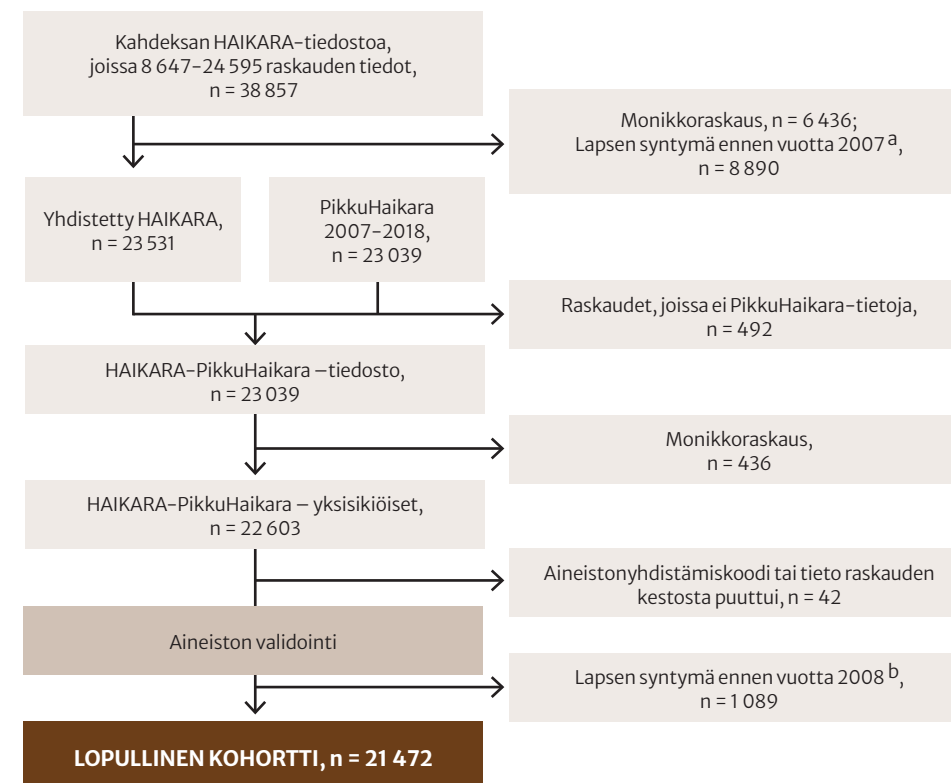
Tämä väitöskirjatutkimus on osa Itä-Suomen yliopiston (UEF), Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) sekä Terveyden ja hyvinvoinnin

laitoksen (THL) yhteisprojekti Kuopion syntymäkohorttitutkimusta (www.kubico.fi) (16). KuBiCo-tutkimuksen tavoitteena on lisätä ymmärrystä ympäristötekijöiden vaikutuksesta raskaana olevan naisen ja tämän jälkeisen terveyteen niin kliinisten kuin kokeellisten tutkimusten avulla, ja sillä on Keski-Suomen sairaanhoitopiirin eettisen toimikunnan hyväksyntä.

Kokeelliset tutkimukset

Aflatoksiini B1:n hormonihäiritsijäpotentiaalin selvittämiseksi istukan korionkarsinoomasoluja (JEG-3-soluja) altistettiin aflatoksiini B1:lle 72–96 tunnin ajan. JEG-3-solut ilmentävät steroidimetabolian osallistuvaa aroma-

taasientsyymiä koodaavaa sytokromi P-450 19A1 (CYP19A1) -geeniä täysiaikaisen istukan primaarisolujen tavoin (17). Istukan CYP1A1-entsyymi osallistuu steroidihormonien inaktivaation lisäksi vierasaineiden metaboliaan, ja sen tiedetään indusoituvan raskaudenaikaisesta tupakoinnista (18). Altistuksen jälkeen aflatoksiini B1:n aiheuttamat muutokset kyseisten geenien ilmentymisessä mitattiin RT-PCR:lla (reverse transcription polymerase chain reaction) (19), ja aromataasientsyymin aktiivisuus tuikelaskimella. Lisäksi LC-MS:lla (liquid chromatography–mass spectrometry) avulla määritettiin soluviljelmässä aflatoksiini B1:stä muodostuvia metaboliitteja ja rekombinantti CYP19A1-entsyymi-inkubaatiolla aro-



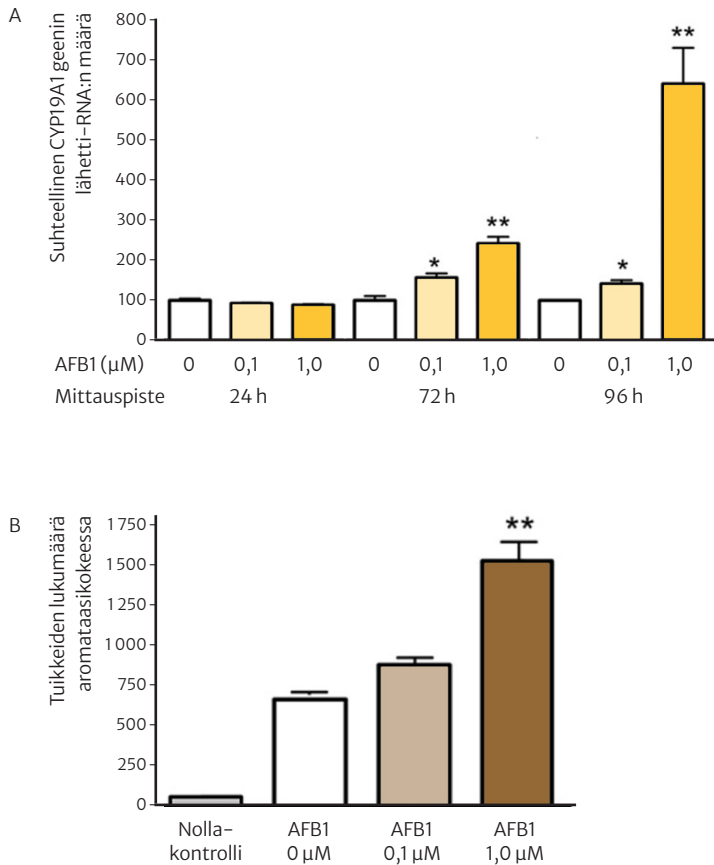
Kuva 1. Kaavio epidemiologisen aineiston kokoamisesta. Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) HAIKARA-tietokannan tiedot yhdistettiin neuvoloissa sähköisesti kerätyn PikkuHaikara-aineiston kanssa siten, että lopullinen kohortti sisälsi tiedot 21 472 yksiköisen lapsen syntymästä KYS:ssä tammikuun 2009 ja toukokuun 2018 välillä. ^a Tietoja vanhempien alkoholinkäytöstä ja tupakoinnista ei vielä kerätty; ^b Vanhempien alkoholinkäyttö ja tupakointitottumusten selvittäminen alkoi vuonna 2008, minkä vuoksi tiedot puuttuivat vielä hyvin usein.

mataasientsyymien osallisuutta aflatoksiini B1:n metaboliaan.

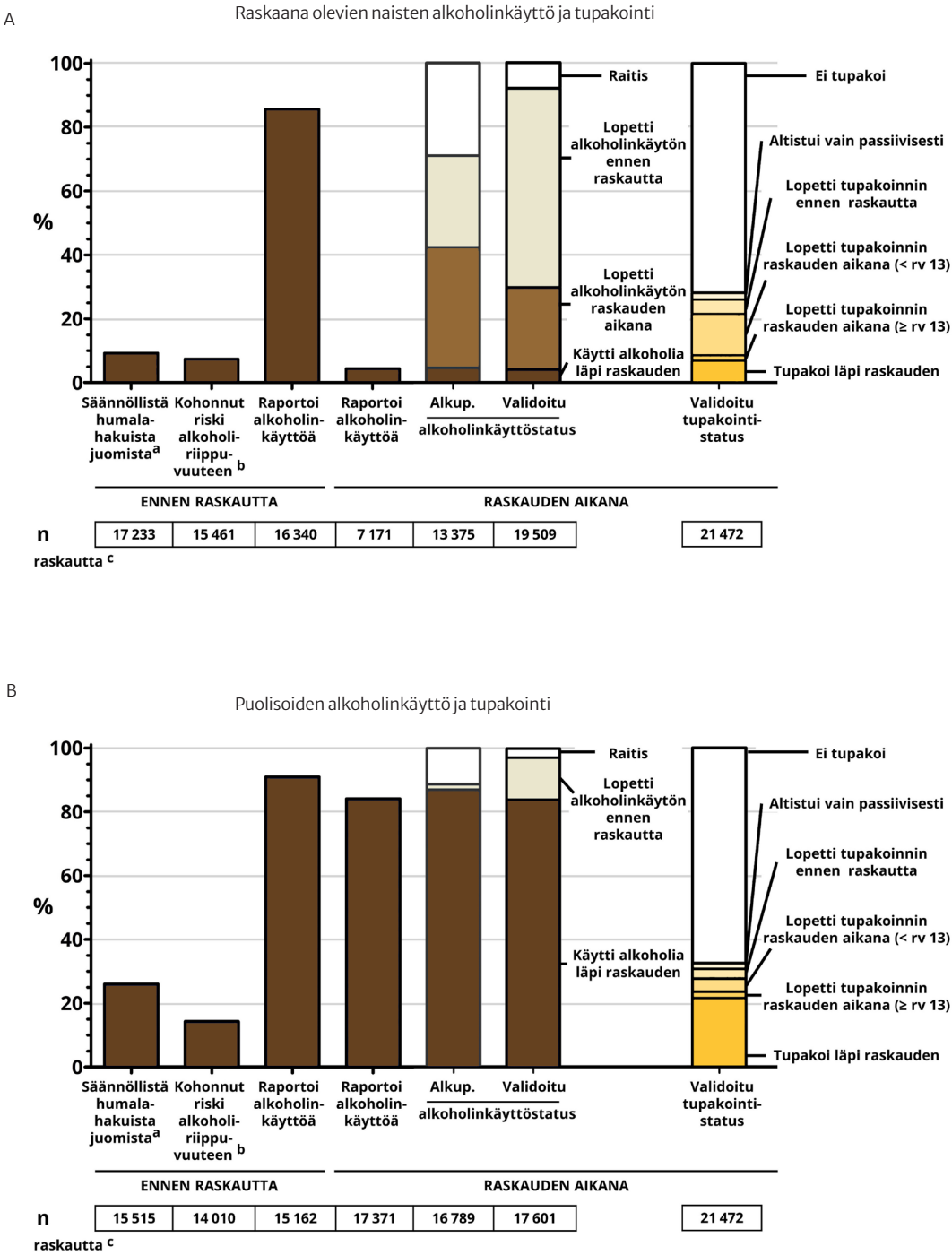
Kohortti

Vanhempien alkoholinkäytön ja tupakoinnin tutkimiseksi koottiin kohortti (Kuva 1), joka koostui Kuopion alueen neuvoloiden sähköisen PikkuHaikara-tietokannan ja Kuopion yliopistollisen sairaalan eli KYS:n Haikara-rekisterin tiedoista. Raskaana olevat naiset saivat ensimmäisen neuvolakäyntinsä yhteydessä tunnuksen PikkuHaikara-kyselylomakkeelle, jonne he pystyivät kirjaamaan tiedot sekä heidän itsensä että puolisoitensa alkoholinkäytöstä ja tupa-

koinnista ennen raskautta ja raskauden aikana. Haikara-rekisterissä vanhempien päihteiden käyttöön liittyvät tiedot olivat terveydenhuoltohenkilökunnan tallentamia. Lopullisessa kohortissa oli tiedot 14 822 naisesta ja 21 472 yksisikiöisestä raskaudesta, joissa lapsi oli syntynyt 22. kokonaisen raskausviikon jälkeen KYS:ssa tammikuun 2009 ja toukokuun 2018 välillä. Kohortissa oli yli 250 muuttujaa, joissa oli vanhempien demografisten tietojen (mm. ikä, parisuhdestatus sekä naisilla raskauksien ja synnytysten lukumäärä) lisäksi myös raskauden kulkua ja lopputulemaa kuvaavia tietoja



Kuva 2. Aflatoksiini B1:n (AFB1) vaikutukset ihmisen istukan korionkarsinoomasoluissa. Aflatoksiini B1 lisäsi JEG-3-soluissa 72 tunnin altistuksen jälkeen sekä (A) CYP19A1-geenin ilmentymistä että (B) sen koodaaman estrogeenia tuottavan aromataasientsyymien aktiivisuutta. Tuikkeiden lukumäärä kuvaa radioaktiivisuuden lisääntymistä aromataasientsyymien muuttaessa 3H-leimatus androstenedionin estrogeeniksi. * $p < 0,05$; ** $p < 0.01$. Muokattu julkaisusta Storvik ym. 2011 (1).



Kuva 3. Raskaana olevien naisten (A) ja heidän puolisoitensa (B) alkoholinkäyttö ja tupakointi ennen raskautta ja raskauden aikana 21 472 raskautta käsittävässä kohortissa. a Säännöllinen humalahakuinen juominen viittaa kuuden tai useamman alkoholiannoksen nauttimiseen kerrallaan vähintään 2 kertaa kuukaudessa; b Kohonnut riski alkoholiriippuvuuteen vastaa naisilla ≥ 7 ja puolisoilla ≥ 8 AUDIT-testin kokonaispistettä; c Raskauksien lukumäärä, jossa oli tieto kyseisestä muuttujasta.

(mm. raskauden kesto, lapsen mitat, tieto raskauteen ja synnytykseen liittyneistä komplikaatioista, tarvittut hoitotoimenpiteet, raskaudenaikaisten kontrollikäyntien lukumäärä sekä sairaalassa synnytyksen jälkeen vietetty aika). Vanhempien alkoholinkäytön riskikäyttäytymistä raskautta edeltävän vuoden aikana selvitettiin AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) -kyselyn avulla (20), minkä lisäksi kysyttiin alkoholinkäytön yleisyyttä sekä viikoittaista alkoholiannosten määrää raskausaikana. Tupakointitottumuksista sen sijaan kerättiin tietoa Fagerströmin kahden kysymyksen nikotiiniriippuvuustestillä (Heaviness of Smoking Index, HSI) (21) sekä useilla erilaisilla väittämillä.

Raskaudenaikaisen päihteidenkäytön sensitiivisyyden vuoksi aineistossa oli paljon puuttuvia ja ristiriitaisia tietoja. Vaikka yksittäisistä arvoista puuttui vain noin 14 %, oli vain vajaassa 9 %:ssa kaikista raskauksista kaikkien muuttujien kaikki tiedot. Niinpä puuttuvien ja ristiriitaisten tietojen määrää pyrittiin vähentämään alkoholinkäyttöä ja tupakointia kuvaavien muuttujien ristiinvalidoinnilla, missä otettiin huomioon vanhemman muissa alkoholin-

käyttöä ja tupakointia koskevissa muuttujissa olevat tiedot. Loput puuttuvat tiedot käsiteltiin moni-imputaation (MI) avulla. Moni-imputaatio ottaa huomioon niin kaiken kerätyn tiedon kuin paikattuihin arvoihin liittyvän epävarmuuden ja lisää statistista voimaa (22,23).

Tulokset

Kokeissa aflatoksiini B1 tai sen metaboliitti lisäsi JEG-3-soluissa sekä CYP19A1-geenin ilmentymistä että sen koodaaman aromataasientsyymin aktiivisuutta solujen altistusajan ollessa vähintään 72 tuntia (Kuva 2). Ainoa metaboliitti, jota aflatoksiini B1:stä soluviljelmissä syntyi, oli aflatoksikoli, jonka muodostumiseen rekombinanttientsyymi-inkubaation perusteella nimenomaan aromataasi osallistui. Sen sijaan aflatoksiini B1:n vaikutus CYP1A1-geenin ilmentymiseen ei ollut annosriippuvainen.

Kohorttitutkimuksessa sekä alkoholinkäyttö että tupakointi oli yleistä (Kuva 3). Suurin osa niin raskaana olevista naisista kuin heidän puolisoistaan käytti alkoholia raskautta edeltävän vuoden aikana, minkä lisäksi myös

alkoholin riskikäyttö (humalahakuinen juominen tai kohonnut riski alkoholiriippuvuuteen) oli tavanomaista. Naisista noin 4 % kertoi käyttävänsä alkoholia raskausaikanaan. Tästä huolimatta moni nainen lopetti alkoholinkäytön todennäköisesti vasta raskautensa aikana. Aineiston validointi vähensi puuttuvien ja ristiriitaisten tietojen määrää, ja validoidun raskaudenaikaista alkoholinkäyttöä kuvaavan muuttujan mukaan 30 % raskauksista kehittyvä lapsi saattoi altistua naisen raskaudenaikaiselle alkoholinkäytölle.

Tupakoinnin osalta, muuttujien ristiinvalidoinnilla saatiin tupakointistatus niin raskaana oleville naisille kuin heidän puolisoilleen kaikkiin aineiston raskauksiin. Tämän perusteella noin joka neljännessä kohortin raskauksista nainen ja joka kolmannessa puoliso tupakoi ennen raskautta (Kuva 3). Naiset lopettivat tupakoinnin harvemmin kuin alkoholinkäytönsä, ja useimmiten tupakoinnin lopettaminen tapahtui raskauden aikana. Niinpä noin 22 % raskauksista lapsi altistui naisen tupakoinnille kehityksensä aikana. Puolisot eivät sen sijaan usein muuttaneet tottumuksiaan raskauden myötä, ja verrattuna naisiin he lopettivat ennemmin tupakoinnin kuin alkoholinkäytön.

Puolisoiden alkoholinkäyttö ja tupakointi olivat yhteydessä naisen alkoholinkäyttöön ja tupakointiin niin ennen raskautta kuin raskauden aikana (Kuva 4). Alkoholien osalta positiivinen korrelaatio käyttötottumusten välillä oli suurempi ennen raskautta kuin raskauden aikana, kun taas tupakoinnin osalta korrelaation suuruus oli suurin piirtein sama ennen raskautta ja raskauden aikana. Lisäksi puolisoitten alkoholinkäyttö ennen raskautta korreloi positiivisesti naisten raskaudenaikaisen tupakoinnin kanssa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että parien alkoholinkäyttö- ja tupakointitottumukset ovat samankaltaisia ennen raskautta ja että puolisoitten käyttötottumukset voivat vaikuttaa naisen raskaudenaikaiseen alkoholinkäyttöön ja tupakointiin.

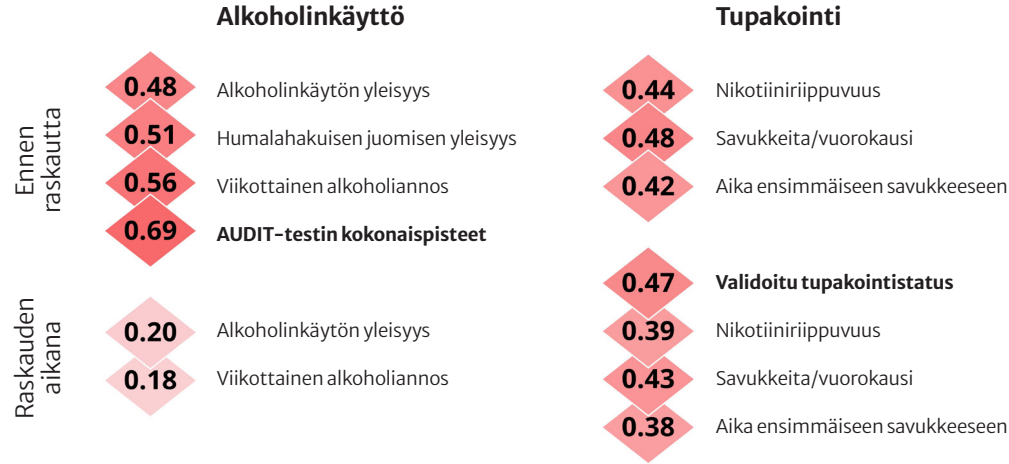
Pohdinta

Tämä väitöskirjatutkimus tuotti uutta tutkimustietoa kolmesta merkittävästä raskaudenaikaisesta altisteesta. Siinä selvitettiin tiettä-

västi ensimmäisen kerran aflatoksiini B1:n potentiaalia toimia hormonihäiritsijänä ihmisen korionkarsinoomasolumallin avulla sekä tutkittiin raskaana olevien naisten ja heidän puolisoitensa alkoholinkäyttö- ja tupakointitottumuksia laajassa yli 21 000 raskautta käsittävässä kohortissa. Tutkimuksen tietoja voidaan käyttää apuna suunniteltaessa keinoja raskaudenaikaisten haitallisten altistumisten ennaltaehkäisyyn sekä kehitettäessä terveydenhuollon palveluita.

Kokeellisessa tutkimuksessa aflatoksiini B1 vaikutti JEG-3-solujen hormonituotantoon, mikä viittaa aflatoksiini B1:n kykyyn toimia hormonihäiritsijänä. JEG-3-solukokeissa aflatoksiini B1 lisäsi sekä estrogeenituotantoon osallistuvan aromataasientsyymiä koodaavan CYP19A1-geenin ilmentymistä että itse entsyymiin aktiivisuutta, mikä on linjassa myöhemmin samalla solulinjalla tehtyjen kokeiden kanssa (24), mutta vastakkainen primaarisoluilla saatujen tulosten kanssa (25). JEG-3- ja primaarisoluilla saatujen tulosten vastakkaisuus on yllättävää, sillä molemmissa solutyypeissä CYP19A1-geenin ilmentymistä säätelee sama istukkaspesifinen promoottorialue (26). Tulosten eroavaisuus saattaa johtua muista syöpäsolulinjan solujen ja primaarisolujen välisistä eroista (17). Koska sekä istukan aromataasientsyymiin inhibiatio (27) että estrogeenien ylimäärä (3,4) voi olla haitallista, olisi tulevaisuudessa tärkeää selvittää raskaudenaikaisen aflatoksiini B1 altistuksen vaikutuksia estrogeenipitoisuuksiin populaatiotasolla. Asian ajankoh-taisuutta ja tärkeyttä korostaa ilmastonmuutos, jonka seurauksena homemyrkyille altistuminen tulee todennäköisesti lisääntymään maailmanlaajuisesti (28).

Kohorttitutkimuksessa saatiin kattava kuva itäsuomalaisten vanhempien alkoholinkäytöstä ja tupakoinnista raskauden aikaan, sillä kohortti kattoi yli 95 % kaikista alueen otosajankohdan synnytyksistä. Vaikka useimmat naiset lopettivat alkoholinkäytön ja tupakoinnin, huolestuttavaa oli, että moni lopetti näiden aineiden käytön vasta raskauden aikana, sillä nimenomaan alkuraskaus on alkion kehityksen kannalta herkkää aikaa eikä raskaudenaikaiselle alkoholialtistukselle ole olemassa turvarajaa (11). Lisäksi kohortissa alkuraskaudenai-



Kuva 4. Spearmanin korrelaatiokertoimet raskaana olevien naisten ja heidän puolisoitensa alkoholinkäyttöä ja tupakointia kuvaavien muuttujien välillä. Luvut osoittavat, että vanhempien alkoholinkäyttö- ja tupakointitottumusten välillä oli positiivinen yhteys sekä ennen raskautta että raskauden aikana. Kaikki kuvassa olevat korrelaatiot ovat tilastollisesti merkitseviä (p < 0.0002) ja kuvaavat MI datan (n = 21 472) tuloksia.

kainen tupakointi oli yleisempää kuin muualla Suomessa tai Pohjoismaissa (29,30).

Raskaudenaikaisen päihteidenkäytön tunnistaminen on hankalaa, sillä häpeän ja syyllisyydentunteen vuoksi sitä ei usein haluta tunnustaa. Tutkimuksessa aiheen sensitiivisyys heijastui myös puuttuvien tietojen määrään, sillä tiedot puuttuivat useimmin nimenomaan raskaudenaikaista käyttöä kuvaavista muutujista. Tupakoinnin osalta validoinnin avulla saatiin luotua tupakointistatus-muuttuja kaikille naisille ja heidän puolisoilleen jokaiseen kohortin sisältämään raskauteen. Tässä muutujassa raskauden myöhemmässä vaiheessa tupakoinnin lopettaneiden ja läpi raskauden tupakointia jatkaneiden yhteismäärä (8,7 %) vastasi samasta populaatiosta mitattujen raskaana olevien naisten positiivisten kotiniini-näytteiden määrää (8,5 %) (16), mikä antaa viitteitä sekä validoinnin onnistumisesta että tulosten luotettavuudesta tupakoinnin osalta.

Sen sijaan raskaudenaikaisen alkoholinkäytön osalta tulokset ovat todennäköisesti vain jäävuoren huippu. Kun tässä tutkimuksessa noin joka neljäs nainen lopetti alkoholinkäytön raskautensa aikana, on raskaudenaikainen lopettaminen ollut muissa tutkimuksissa paljon tätä yleisempää (31,32). Lisäksi, kun verrattiin alkoholinkäyttöä raskaudenaikana jatkaneiden naisten (4 %) juomatottumuksia alkoholinkäytön lopettaneisiin naisiin, havaittiin heidän juovan enemmän ja useammin jo ennen raskautta kuin juomisen lopettaneet naiset, mikä viittaa alkoholinkäyttöongelmiin. Kun otetaan huomioon, kuinka suuri osa väestöstä käyttää alkoholia ainakin satunnaisesti, raskaudenaikaisen alkoholinkäytön haitallisuudesta ja merkityksestä puhutaan aivan liian vähän niin Suomessa kuin Euroopassa. Esimerkiksi Euroopan perinataaliterveyden tilastoissa alkoholia ei ole käsitelty lainkaan (33) eikä Suomessa toistaiseksi ole ainoatakaan tutkimusta, jossa olisi tarkasteltu FASD:n yleisyyttä populaatiotasolla. Kuitenkin noin yhdessä raskaudessa kolmesta toista, jossa on raskaudenaikaista alkoholialtistusta, syntyy lapsi, jolla on FASD (11). Koska suurin osa näistä tapauksista jää diagnosimatta ja vaille tarvitsemaansa tukea ja koska kyseessä on elinikäinen vamma, on raskaudenaikaisen alkoholinkäytön hinta niin altistuneelle lapselle kuin yhteiskunnalle suuri.

Merkillepantavaa oli myös se, että aineistossa puolisoiden ja raskaana olevien naisten alkoholinkäyttö- ja tupakointitottumusten välillä vallitsi positiivinen korrelaatio. Tämä viittaa siihen, että puolisoiden juoma- ja tupakointitottumukset voivat vaikuttaa naisen raskaudenaikaiseen päihteidenkäyttöön. Neuvo-loissa tulisikin kiinnittää huomiota myös puolisoiden haitallisiin elintapoihin, sillä nimenomaan kyvyttömyys tunnistaa raskausaikana alkoholia käyttävät ja tupakoivat naiset sekä näille aineille altistuneet lapset, on suurin este erityisen tuen tarjoamisessa mahdollisimman varhaisessa vaiheessa (11). Se, että puolisoita ei nykyisellään oteta riittävästi huomioon neuvolapalveluissa, saattaa olla syy siihen, miksi tässä ja muissa tutkimuksissa raskaus yksistään ei vaikuta olevan puolisoille riittävä syy tehdä muutoksia omiin tottumuksiin (14,35,36). Toisin kuin raskaana olevilla naisilla, puolisoilla elintapamuutos kohdistui ennemmin tupakointiin kuin alkoholinkäyttöön. Tämä havainto on yhteneväinen muiden tutkimusten kanssa (15,34,35).

Johtopäätökset

Tämän väitöskirjatutkimus selvitti sekä home-myrkky aflatoksiini B1:n potentiaalia häiritä istukan hormonitoimintoja että vanhempien alkoholinkäyttöä ja tupakointia raskauden aikaan. Tutkimus vihjasi ensimmäisen kerran aflatoksiini B1:n potentiaaliin toimia hormonihäiritsijänä, sillä JEG-3-soluissa aflatoksiini B1 vaikutti estrogeenien tuotantoon lisäämällä CYP19A1-geenin ilmentymistä ja kyseisen geenin koodaaman aromataasientsyymin aktiivisuutta. Niinpä raskaudenaikaisella aflatoksiini B1-altistuksella saattaa olla vaikutuksia istukan hormonitasapainoon, ja jatkossa on ensiarvoisen tärkeää selvittää aflatoksiini B1:n vaikutuksia populaatiotasolla.

Tutkimus osoitti myös, että alkoholin ja tupakan käyttö ennen raskautta on yleistä, ja että siinä missä naiset useimmiten lopettavat näiden aineiden käytön raskauden myötä, ei raskaus juurikaan vaikuta kumppanien käyttötottumuksiin. Huolestuttavaa on, että raittius-suosituksista huolimatta merkittävässä osassa raskauksista kehittyvä lapsi altistui alkoholille ja tupakalle, sillä useat naiset lopettivat näiden

aineiden käytön vasta huomattuaan olevansa raskaana. Lisäksi merkillepantavaa oli, että puolisoiden alkoholinkäyttö- ja tupakointitottumukset olivat yhteydessä raskaana olevien naisten alkoholinkäytön ja tupakoinnin kanssa niin ennen raskautta kuin raskauden aikana. Siten puolison alkoholinkäyttö- ja tupakointitottumukset saattavat vaikuttaa tahattomien altistusten yleisyyteen alkuraskaudessa ja raskaudenaikaisten altistusten pitkittymiseen. Tämän väitöskirjatutkimuksen tuloksia voidaan hyödyntää neuvolapalveluita kehitettäessä ja resursseja suunniteltaessa. Esimerkiksi puolisoiden päihteidenkäyttötottumusten kar-toittamisesta ja niihin vaikuttamisesta saattaisi olla apua erityistä tukea tarvitsevien raskaana olevien naisten tunnistamisessa sekä raskaudenaikaisten altistusten ennaltaehkäisyssä.

Summary

Gestational exposure to aflatoxin B1, alcohol, and tobacco: From in vitro investigations to epidemiological studies

Taija Voutilainen

Ph.D. (Pharm.)

University of Eastern Finland

currently Senior Specialist at Finnish Institute for Health and Welfare (THL)

taija.voutilainen@thl.fi

The doctoral thesis of MSc (Pharm.) Taija Voutilainen – Gestational exposure to aflatoxin B1, alcohol, and tobacco: From in vitro investigations to epidemiological studies – was inspected at the University of Eastern Finland (UEF), Faculty of Health Sciences, School of Pharmacy on December 8th, 2023. The opponent was Professor Terhi Piltonen (MD, PhD, University of Oulu, Oulu University Hospital) and custos Professor Jaana Rysä (PhD, UEF). The doctoral thesis can be found from the eRepository of the University of Eastern Finland: <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-61-5011-6>.

Introduction

Gestational exposure to chemicals can negatively impact fetal development. Aflatoxin B1 is a mycotoxin which has been rated by the WHO as the number one health concern among the food-borne chemical contaminants. Although the chemical structure of aflatoxin B1 resembles that of estrogens, its effects on placental hormone metabolism are unknown. Gestational alcohol and tobacco use are the two most prevalent preventable causes for fetal mortality and morbidity with potential life-long consequences on the individual's health. Despite this, there has been no large-scale epidemiological studies investigating the frequency of gestational alcohol use in Finland and there is a lack of studies in which the alcohol and tobacco use by both parents are investigated.

Methods

This thesis is part of Kuopio birth cohort study (KuBiCo) that aims to increase our understanding on the impacts gestational exposures have on the health of the expectant woman and her

child. It studied the effects of aflatoxin B1 on the placental steroid metabolism by using human placental JEG-3 cell line and analyzed parental alcohol and tobacco use before and during pregnancy in a cohort of 21 472 pregnancies. Furthermore, it investigated the correlations between the alcohol and tobacco use behavior of the pregnant women and their spouses.

Results

In JEG-3 cells, aflatoxin B1 induced the expression of CYP19A1 gene, and the activity of the aromatase enzyme coded by this gene after a 72–96-hour exposure. As aromatase is a key enzyme in estrogen metabolism, the results imply that aflatoxin B1 could potentially impair placental hormone metabolism. In the cohort of 21 472 pregnancies, parental alcohol and tobacco use were prevalent before pregnancy. It was noteworthy, that although most women ceased drinking and smoking, in about one third of the pregnancies there was gestational exposure to maternal alcohol use and in one fifth to maternal smoking, as in many of the cases the cessation took place while they were already pregnant. Compared to pregnant women, the spouses seldomly changed their behavior. However, the alcohol use and smoking behavior of the spouses was associated with women's alcohol use and smoking both before and during pregnancy.

Conclusions

Aflatoxin B1 is a potential endocrine disruptor, and gestational exposure to it may affect placental hormone homeostasis. Therefore, in the future, it is important to investigate its effect at a population level. Also, it is worrying in how many pregnancies there was gestational exposure to maternal alcohol and tobacco use. However, as spouses' alcohol drinking and cigarette smoking may contribute to the unintentional and continued gestational exposure to these substances, screening their alcohol and tobacco use in the reproductive health care could help in identifying risky pregnancies and preventing gestational exposures.

Key words: aflatoxin B1, alcohol drinking habits, cigarette smoking, parents, pregnancy, spouses

Sidonnaisuudet

Ei sidonnaisuuksia.

Kiitokset

Lämmin kiitos vastaväittäjälleni professori Terhi Piltoselle sekä kaikille neljälle ohjaajalleni, professori Jaana Rysälle, emeritusprofessori Markku Pasaselle, dosentti Olli Kärkkäiselle sekä dosentti Pasi Huuskoselle. Erityiskiitos väitöskirjatutkimustani rahoittaneille säätiöille: Alkoholitutkimussäätiölle, Suomen kulttuurirahaston Pohjois-Savon rahastolle sekä Orionin tutkimussäätiölle. Kiitän myös professori Ewen MacDonaldia ja datamanageri Ari Voutilaista avusta väitöskirjaprosessin aikana.

Viitteet

1. Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K, Ellinger I. Physiology and Pathophysiology of Steroid Biosynthesis, Transport and Metabolism in the Human Placenta. *Front Pharmacol.* 2018;9:1–29. DOI: 10.3389/FPHAR.2018.01027
2. Gude NM, Roberts CT, Kalionis B, King RG. Growth and function of the normal human placenta. *Thromb Res.* 2004;114(5–6):397–407. DOI: 10.1016/J.THROMRES.2004.06.038
3. Schug TT, Janesick A, Blumberg B, Heindel JJ. Endocrine Disrupting Chemicals and Disease Susceptibility. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;127(3–5):204–13. DOI: 10.1016/J.JSBMB.2011.08.007
4. Reed CE, Fenton SE. Exposure to Diethylstilbestrol during Sensitive Life Stages: A Legacy of Heritable Health Effects. *Birth Defects Res (Part C).* 2013;99:134–46. DOI: 10.1002/bdrc.21035
5. WHO Estimates of the global burden of foodborne diseases: Foodborne disease burden epidemiology reference group 2007–2015. *Maaailman terveystajärjestö (WHO).* 2015. Saatavissa: www.who.int/activities/estimating-the-burden-of-foodborne-diseases
6. Ibeh NI, Oronsaye PI, Unuabonah UI. Studies on Aflatoxin, Prenatal Exposure and Its Toxicosis in Adamawa State, North East of Nigeria. *Appl Food Biotechnol.* 2014;1(1):29–33. DOI: 10.22037/AFB.V1I1.7129
7. Andrews-Trevino JY, Webb P, Shively G, Rogers B, Baral K, Davis D, ym. Dietary determinants of aflatoxin B1-lysine adduct in pregnant women consuming a rice-dominated diet in Nepal. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(5):732–40. DOI: 10.1038/S41430-019-0554-2
8. Hsieh L-L, Hsieh T-T. Detection of Aflatoxin B1-DNA Adducts in Human Placenta and Cord Blood. *Cancer Research. American Association for Cancer Research.* 1993;53(6):1278–80.
9. Lange S, Probst C, Rehm J, Popova S. National, regional, and global prevalence of smoking during pregnancy in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal.* 2018;6(7):e769–76. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30223-7
10. Popova S, Lange S, Probst C, Gmel G, Rehm J. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal.* 2017;5(3):e290–9. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30021-9
11. Popova S, Charness ME, Burd L, Crawford A, Hoyme HE, Mukherjee RAS, ym. Fetal alcohol spectrum disorders. *Nat Rev Dis Prim.* 2023;9:11. DOI: 10.1038/s41572-023-00420-x
12. Avşar TS, McLeod H, Jackson L. Health outcomes of smoking during pregnancy and the postpartum period: an umbrella review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):254. DOI: 10.1186/s12884-021-03729-1
13. Jaakkola N, Jaakkola MS, Gissler M, Jaakkola JJ. Smoking during pregnancy in Finland: determinants and trends, 1987–1997. *Am J Public Health.* 2001;91(2):284–6. DOI: 10.2105/AJPH.91.2.284
14. Kendler KS, Larsson Lönn S, Salvatore J, Sundquist J, Sundquist K. The Origin of Spousal Resemblance for Alcohol Use Disorder Supplemental content. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(3):280–6. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4457
15. Everett KD, Bullock L, Longo DR, Gage J, Madsen R. Men's tobacco and alcohol use during and after pregnancy. *Am J Mens Health.* 2007;1(4):317–25. DOI: 10.1177/1557988307299477
16. Huuskonen P, Keski-Nisula L, Heinonen S, Voutilainen S, Tuomainen T-P, Pekkanen J, ym. Kuopio birth cohort – design of a Finnish joint research effort for identification of environmental and lifestyle risk factors for the wellbeing of the mother and the newborn child. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18:381. DOI: 10.1186/s12884-018-2013-9
17. Karahoda R, Kallol S, Groessl M, Ontsouka E, Anderle P, Fluck C, ym. Revisiting Steroidogenic Pathways in the Human Placenta and Primary Human Trophoblast Cells. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1–18. DOI: 10.3390/IJMS22041704
18. Pasanen M, Haaparanta T, Sundin M, Sivonen P, Vakakangas K, Raunio H, ym. Immunochemical and molecular biological studies on human placental cigarette smoke-inducible cytochrome P-450-dependent monooxygenase activities. *Toxicology.* 1990;62(2):175–87. DOI: 10.1016/0300-483X(90)90108-S
19. Huuskonen P, Storvik M, Reinisalo M, Honkakoski P, Rysä J, Hakkola J, ym. Microarray analysis of the global alterations in the gene expression in the placentas from cigarette-smoking mothers. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(4):542–50. DOI: 10.1038/SJ.CLPT.6100376

20. Babor T, Higgins-Biddle J, Saunders J, Monteiro M. AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for Use in Primary Care. 2. painos. World Health Organization (WHO). 2001. Saatavissa:

www.who.int/publications/i/item/audit-the-alcohol-use-disorders-identification-test-guidelines-for-use-in-primary-health-care

21. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Rickert W, Robinson J. Measuring the heaviness of smoking: using self-reported time to the first cigarette of the day and number of cigarettes smoked per day. *Br J Addict.* 1989;84(7):791–800. DOI: 10.1111/J.1360-0443.1989.TB03059.X

22. Graham JW. Missing Data Analysis: Making It Work in the Real World. *Annu Rev Psychol.* 2009;60:549–76. DOI: 10.1146/annurev.psych.58.110405.085530

23. Van Ginkel JR, Linting M, Rippe RCA, Van Der Voort A. Rebutting Existing Misconceptions About Multiple Imputation as a Method for Handling Missing Data. *J Pers Assess.* 2019;102(3):297–308. DOI: 10.1080/00223891.2018.1530680

24. Huuskonen P, Myllynen P, Storvik M, Pasanen M. The effects of aflatoxin B1 on transporters and steroid metabolizing enzymes in JEG-3 cells. *Toxicol Lett.* 2013;218(3):200–6. DOI: 10.1016/J.TOXLET.2013.01.015

25. El-Dairi R, Rysä J, Storvik M, Pasanen M, Huuskonen P. Aflatoxin B1 targeted gene expression profiles in human placental primary trophoblast cells. *Curr Res Toxicol.* 2022;3:100082. DOI: 10.1016/J.CRTOX.2022.100082

26. Harada N, Yoshimura N, Honda SI. Unique regulation of expression of human aromatase in the placenta. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003;86(3–5):327–34. DOI: 10.1016/S0960-0760(03)00375-3

27. Wang Y, Pan P, Li X, Zhu Q, Huang T, Ge RS. Food components and environmental chemicals of inhibiting human placental aromatase. *Food Chem Toxicol.* 2019;128:46–53. DOI: 10.1016/J.FCT.2019.03.043

28. Battilani P, Toscano P, Van Der Fels-Klerx H, Moretti A, Leggieri MC, Brera C, ym. Aflatoxin B1 contamination in maize in Europe increases due to climate change. *Sci Rep.* 2016;6:24328. DOI: 10.1038/srep24328

29. Heino A, Gissler M. Pohjoismaiset perinataalitulokset 2018: 35 vuotta täyttäneiden synnyttäjien osuus Suomessa Pohjoismaiden korkein. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos (THL). [Internet] 5.5.2020. Saatavissa: www.julkari.fi/handle/10024/139764

30. Rumrich IK, Vähäkangas K, Viluksela M, Gissler M, Surcel H-M, Korhonen A, ym. Smoking during pregnancy in Finland – Trends in the MATEX cohort: *Scand J Public Health.* 2018;47(8):890–8. DOI: 10.1177/1403494818804417

31. Alvik A, Heyerdahl S, Haldorsen T, Lindemann R. Alcohol use before and during pregnancy: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(11):1292–8. DOI: 10.1080/00016340600589958

32. Lehtinen E, Ekblad M. Alkoholien käyttö raskauden ensiviikkoina on edelleen yleistä. *Lääkärilehti* 2023;78:e36031. Saatavissa: www.laakarilehti.fi/e36031

33. European Perinatal Health Report. Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015 [Internet] Marraskuu 2018. Saatavissa: www.europeristat.com

34. Román-Gálvez R, Amezcua-Prieto C, Olmedo-Requena R, Saad AL-M, Martínez-Galiano J, Bueno-Cavanillas A. Partner smoking influences whether mothers quit smoking during pregnancy: a prospective cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2018;125(7):820–7. DOI: 10.1111/1471-0528.14986

35. Shawe J, Patel D, Joy M, Howden B, Barrett G, Stephenson J. Preparation for fatherhood: A survey of men's preconception health knowledge and behaviour in England. *PLoS One.* 2019;14(3):e0213897. DOI: 10.1371/journal.pone.0213897

Voutilainen T. Raskaudenaikainen altistuminen aflatoksiini B1:lle, alkoholille ja tupakalle: kokeellisista epidemiologisista tutkimuksista. *Dosis* 2024;40(3):268–83.

Lääkehoidon riskitekijöiden tunnistaminen kotona asuvilla iäkkäillä osana terveystarkastusta

Jonna-Carita Kanninen

Tutkimuspäällikkö, FaT, LHKA-pätevyys

Pohjois-Savon hyvinvointialue

jonna-carita.kanninen@pshyvinvointialue.fi

Jonna-Carita Kannisen väestön terveyden tohtoriohjelmalla kuulunut väitöskirja: Identifying medication risk factors in home-dwelling older adults as a part of health screening tarkastettiin Helsingin yliopiston Farmasian tiedekunnassa 26.4.2024. Vastaväittäjänä toimi professori Esa Jämsen (Helsingin yliopisto, LT) ja kustoksena professori Marja Airaksinen (Helsingin yliopisto, FaT). Väitöskirja on julkaistu sähköisesti Helsingin yliopiston kokoelmassa: <http://urn.fi/URN:ISBN:978-951-51-9713-9>

Väitöskirja perustuu osajulkaisuihin:

I Kanninen J-C, Holm A, Koivisto A-L, Hietasalo P, Heikkilä A-M, Kunvik S ym. Development of a Preventive Health Screening Procedure Enabling Supportive Service Planning for Home-Dwelling Older Adults (PORI75): An Action Research Study. JMIR Res Protoc. 2023; 12:e48753. DOI: 10.2196/48753

II Kanninen J-C, Puustinen J, Airaksinen M, Kautiainen H, Koivisto A-L, Hietasalo P, Heikkilä A-M, Kunvik S, Toivo T, Dimitrow M, Bergman J, Holm A. Self-Assessed Medication Risk Factors as Part of Comprehensive Health Screening in Home-Dwelling Older Adults. Health Sci Rep. 2023; 6:e1196. DOI: 10.1002/hsr2.1196

III Kanninen J-C, Toivo T, Airaksinen M, Holm A, Savela E, Dimitrow M ym. Collaborative Medication Reviews in Community Pharmacies: Drug-Related Problems and the Process of Communicating Them with Physicians. Health Sci Rep. 2024; 7:e1971. DOI:10.1002/hsr2.1971

Kanninen J-C. Lääkehoidon riskitekijöiden tunnistaminen kotona asuvilla iäkkäillä osana terveystarkastusta. Dosis 2024;40(3):284-99.

Tiivistelmä

Johdanto

Väestön ikääntyminen edellyttää ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä ikääntyneiden terveyden ja toimintakyvyn ylläpitämiseksi sekä kotona asumisen mahdollistamiseksi. Tietojohtamisen merkitys korostuu tässä yhteydessä, mitä varten tarvitaan terveystietojen keräämistä, analysointia ja tiedon hyödyntämistä niin yksilötasolla kuin laajemmin terveyspalvelujen suunnittelussa. Väitöstutkimuksessa tutkittiin, miten kotona asuvien ikääntyneiden lääkehoidon riskitekijöitä voidaan tunnistaa osana kattavaa terveystarkastusta ja lääkehoidon arviointien avulla, sekä miten näitä tietoja voidaan hyödyntää tiedolla johtamisessa palvelujen kehittämiseksi.

Aineisto ja menetelmät

Väitöskirjatutkimus koostui kolmesta osatyöstä. Näistä kaksi toteutettiin Porin perusturvassa ja sen yhteistoiminta-alueilla (nykyisin osa Satakunnan hyvinvointialuetta, osatyöt I-II) ja yksi Lohjan kaupungin kotihoidon ja paikallisen avohuollon apteekin yhteistyönä (osatyö III). Osatyössä I kehitettiin toimintatutkimuksen avulla yhteistyössä paikallisten moniammatillisten terveydenhuollon tiimien kanssa terveystarkastusmalli (PORI75) kotona asuville 75-vuotiaille. Osatyössä II tunnistettiin lääkehoidon riskitekijöitä osana terveystarkastusta käyttäen itsetäytettävää lääkehoidon onnistumisen LOTTA-tarkistuslistaa (n = 953). Osatyössä III tutkittiin apteekissa työskentelevien farmaseuttien laatimia kirjallisia lääkehoidon arviointeja iäkkäille kotihoidon asiakkaille (n = 46). Retrospektiivisessä validointityössä arvioitiin löydettyjen lääkehoidon ongelmien hoidollista merkittävyyttä ja moniammatillisen kirjallisen viestinnän toimivuutta lääkärin näkökulmasta.

Tulokset

Osatyössä I kehitetty PORI75-terveystarkastusmalli sisälsi kaikkiaan 30 ikääntyneillä validoitua testiä, jotka jakautuivat itsetäytettäviin mittareihin (9 testiä), terveydenhoitajan suorittamiin mittareihin (14 testiä) ja laboratoriotesteihin (7 testiä). Osatyössä II tunnistetut yleisimmät lääkehoidon järjestelmälähtöiset riskitekijät olivat useamman kuin yhden lääkärin osallistuminen hoitoon (48 %), lääkelistan puuttuminen (43 %), säännöllisen seurannan puute (35 %) ja epäselvä lääkehoidon kesto (35 %). Lääkehaittoihin viittaavista oireista yleisimpiä olivat ummetus (21 %), virtsaamisongelmat (20 %) ja epätavallinen väsymys (17 %). Erityisesti runsas monilääkitys lisäsi lääkehoidon riskien esiintymistä. Osatyössä III farmaseutit tunnistivat hyvin potilaalle hoidollisesti merkittäviä lääkehoidollisia ongelmia, erityisesti hoitosuosituksiin verrattuna sopimattoman lääkityksen. Kuitenkin kirjallista raportointiprosessia tulisi kehittää.

Johtopäätökset

Terveyspalvelujen tietojohtamisen haasteena on saada koottua kattavasti ja yleistettävästi tietoa ikääntyneiden terveydentilasta ja palvelutarpeista luotettavan suunnittelun perustaksi. Kehitetty terveystarkastusmalli mahdollistaa ikääntyneiden lääkehoidon riskitekijöiden tunnistamisen ja terveystietojen toissijaisen käytön tiedolla johtamiseen kotona asumista tukevien palvelujen kehittämisessä. Mallin onnistunut käyttö edellyttää potilastietojen systemaattista ja rakenteellista kirjaamista sähköisiin potilastietojärjestelmiin. Tällä tavalla terveystarkastuksista ja lääkehoidon arvioinneista saatu tieto voidaan integroida osaksi laajempaa tietojohtamisen kokonaisuutta, mikä tukee tehokasta ja kohdennettua palvelujen suunnittelua ja kehittämistä.

Avainsanat: ikääntyneet, terveystarkastus, rationaalinen lääkehoito, polyfarmasia, lääkkeisiin liittyvät ongelmat, lääkehoidon riskien hallinta, perusterveydenhuolto

Johdanto

Kasvaneen elinajanodotteen myötä ihmiset elävät pidempään, mikä lisää kroonisten sairauksien ja monisairastavuuden yleisyyttä (1). Maailman terveysjärjestön (WHO) määritelmän mukaan "ikäntyneet aikuiset" ovat 61–75-vuotiaita, "ikäntyneet" ovat 76–90-vuotiaita ja "vanhimmat ikäntyneet" ovat yli 90-vuotiaita (2). Yhä useampi yksilö saavuttaa iän, jolloin monimuotoiset kliiniset oireet alkavat kasaantua (1). Oireiden kasautumisen seurauksena ikäntyneen toimintakyky yleensä heikkenee ja kotona selviytyminen ilman ulkoista tukea muuttuu haastavaksi (3). Ikäntynyt tarvitsee usein enemmän sosiaali- ja terveydenhuollon palveluita kuin elämän aikaisemmissa vaiheissa (3). Siksi on olennaista löytää uusia ennaltaehkäiseviä keinoja ikäntyneiden terveyden ja toimintakyvyn ylläpitämiseksi, jotta he voisivat asua kotona mahdollisimman pitkään (1).

Suomessa syntyvien elinajanodote ja ikäntyneiden osuus väestöstä ovat maailman korkeimpia (4). Tämän vuoksi ikäntyvän väestön palvelutarpeet ovat olleet merkittävä tekijä meneillään olevassa suuressa sosiaali- ja terveydenhuollon uudistuksessa (5). Uudistus noudattaa pitkän aikavälin kansallista ikäntymispolitiikkaa, joka korostaa ikäntyneiden toimintakyvyn säilyttämisen tärkeyttä. Sen tavoitteena on, että ikäntyneet voivat asua kotona mahdollisimman pitkään, esimerkiksi yksilöllisesti suunniteltujen sosiaali- ja terveydenhuollon palvelujen avulla (4,6). Satakunnan hyvinvointialueella, joka on yksi Suomen 22 uudesta hyvinvointialueesta, ikäntyneiden laitoshoido on ollut huomattavasti yleisempää kuin muualla Suomessa (7). Siksi alue on aktiivisesti ryhtynyt toimiin lisätäkseen kotona asuvien ikäntyneiden määrää laitoshoidon sijaan (7).

Yksi Satakunnan toimenpiteistä on kehittää tiedolla johtamisen käytäntöjä, joissa potilastietoja hyödynnetään sosiaali- ja terveydenhuollon strategisessa suunnittelussa. Uusi sosiaali- ja terveydenhuollon järjestämisestä annettu laki (8) edellyttää, että hyvinvointialueilla julkisesti rahoitettujen terveys- ja sosiaalipalvelujen suunnittelun ja toteutuksen tulee perustua kerättyihin potilastietoihin. Vuonna

2019 voimaan tullut laki sosiaali- ja terveystietojen toissijaisesta käytöstä (9) mahdollistaa terveystietojen toissijaisen käytön tutkimus- tarkoituksiin. Se myös helpottaa potilastietojen hyödyntämistä palvelujen suunnittelussa, tasavertaisen saatavuuden varmistamisessa ja kustannustehokkuuden optimoimisessa (8). Terveystietojen toissijaisen käytön edellytys on, että tiedot on kirjattu oikein ja rakenteelliseen muotoon sähköisiin potilastietojärjestelmiin (8).

Ennaltaehkäisevät terveystarkastukset voisivat olla yksi keino tuottaa kattavasti tietoa, jotka antavat kokonaisvaltaisen kuvan tarkasteltavan väestöryhmän (esim. kotona asuvat ikäntyneet) terveydentilasta. Terveystarkastusten tarkoituksena on vähentää kuolleisuutta tai sairastavuutta ja kohderyhmän sairauksien ja niiden riskitekijöiden esiintyvyyttä (10). Kuitenkin tällaisia ikäntyneille suunniteltuja terveystarkastusmalleja ei toteuteta säännöllisesti useimmissa Euroopan tai muiden maiden terveystarkastusohjelmissa (11). Laajan kirjallisuushakumme perusteella ei löytynyt tutkimuksia, jotka raportoisivat kattavasti terveystarkastusmallin soveltamisesta erityisesti kotona asuville ikäntyneille. Nykyiset eurooppalaiset ikäspesifiset terveystarkastukset ovat tauti- tai oirekohtaisia (12,13) ja keskittyvät pääasiassa palveluasumisen yhteydessä käytettäväksi (14). Lisäksi kotona asuville ikäntyneille suunnattujen tarkastusseulojen tulisi soveltua rakenteelliseen ja kumulatiiviseen tietojen kirjaamiseen, mikä mahdollistaisi tiedolla johtamisen käytännöt sekä sosiaali- ja terveystietojen toissijaisen käytön tulevaisuudessa.

Geriatriassa hoidossa lääkkeisiin liittyvä riskienhallinta on keskeisessä asemassa ikäntyneiden terveyden ja toimintakyvyn ylläpitämisessä (15). On tärkeää optimoida lääkehoidot yksilöllisesti tavoiteltujen hoitotulosten saavuttamiseksi (16). Ei-rationaalinen lääkehoito voi johtaa terveyden ja toimintakyvyn heikkenemiseen sekä ehkäistävissä oleviin lääkkeiden aiheuttamiin vaaratapahtumiin (17). Nämä tapahtumat voivat johtua lääkehoitoprosessin heikkouksista, lääkkeen farmakologisista ominaisuuksista tai näiden yhdistelmistä (18). Kliinisten oireiden ja lääkkeiden aiheuttamien haittavaikutusten erottaminen ikäntyneillä on usein haastavaa. Lääkkeiden haittavaikutuk-

set voivat esiintyä yleisinä ikäntyneillä ilmevinä oireina tai ongelmina, kuten huimausena tai sekavuutena. Tämän vuoksi lääkkeiden haittavaikutukset jäävät iäkkäillä usein tunnistamatta (19).

Terveystarkastuksen lisäksi useita ennaltaehkäiseviä toimia voidaan kehittää paikallisesti tukemaan kotona asuvia iäkkäitä (20). Kotona asuvat iäkkäät hakevat lääkkeensä yleensä paikallisesta apteekista, joten apteekkien ja kotihoidon palvelujen välinen yhteistyö on ratkaisevaa (21). Suomessa ja muualla maailmassa on toteutettu erilaisia interventioita, joissa selvitetään, miten parantaa kotihoidon ja apteekkien välistä yhteistyötä (21).

Tämän väitöskirjatutkimuksen tavoitteena oli kehittää terveystarkastusmalli kotona asuville iäkkäille ja tunnistaa lääkehoitoon liittyviä riskitekijöitä osana terveystarkastusta. Väitöskirjan empiirinen osa koostui kolmesta osatyöstä. Osatyössä I tavoitteena oli kehittää kotona asuville 75-vuotiaille terveystarkastusmalli, joka mahdollistaa terveydellisten riskitekijöiden tunnistamisen lisäksi kliinisessä työssä syntyneen aineiston toissijaisen käytön tiedolla johtamisessa. Osatyössä II tavoitteena oli tunnistaa ennaltaehkäistävissä olevia lääkehoidollisia riskitekijöitä kotona asuvilla 75-vuotiailla osana terveystarkastusta. Osatyössä III tavoitteena oli arvioida lääkehoidon arviointien yhteydessä löydettyjen lääkehoidon ongelmien hoidollista merkittävyyttä ja moniammatillisen kirjallisen viestintäprosessin toimivuutta lääkärin näkökulmasta.

Aineisto ja menetelmät

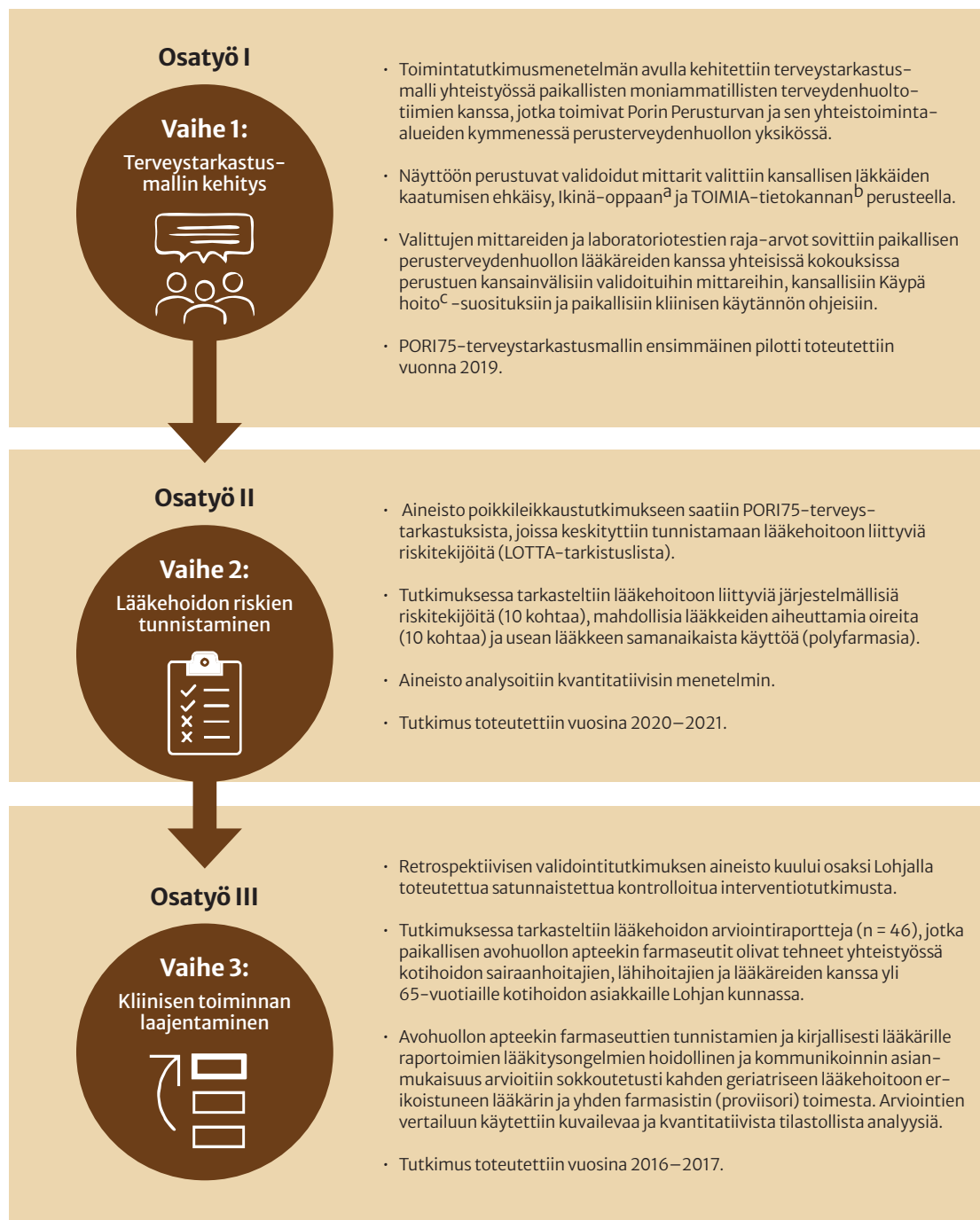
Jokainen osatyö käsitteli eri vaiheita kotona asuvien ikäntyneiden lääkehoidon riskien tunnistamisprosessissa. Ensimmäinen osatyö koski 1) terveystarkastusmallin kehittämistä, toinen osatyö 2) lääkehoidon riskien tunnistamista ja kolmas osatyö 3) kliinisen toiminnan laajentamista lääkehoidon riskien hallinnassa (**Kuva 1**).

Ensimmäinen tutkimus toteutettiin Porin perusturvassa ja sen yhteistoiminta alueilla (nykyisin osa Satakunnan hyvinvointialuetta, osatyöt I–II). Tutkimuksessa hyödynnettiin toimintatutkimuksen menetelmää, jossa kliininen toiminta ja tieteellinen tutkimus toimi-

vat tiiviissä yhteistyössä. Terveystarkastukseen valittavien terveystarkastusmittareiden valitsemiseksi tehtiin laaja mittari-inventaario: valittujen mittareiden tuli olla näyttöön perustuvia, validoituja, asiakasystävällisiä ja iäkkäille kohdistettuja. Lisäksi valinnassa pyrittiin priorisoimaan jo kliinisessä toiminnassa olevia mittareita terveydenhoitajien työn minimoimiseksi. Asiakkaalle kotiin lähetettävät terveystarkastusmittarit soveltuivat hänen itsensä täytettäväksi, ja terveydenhoitajat täyttivät terveydenhuollon ammattilaisten vaativat mittarit vastaanotollaan asiakkaan kanssa. Mittareille valittiin myös asiantuntijakeskustelujen pohjalta kliinistä toimintaa tukevat riskipisterajat, joiden avulla voitiin tunnistaa terveydellisessä riskissä olevat 75-vuotiaat ja ohjata heidät tarvittaessa ennalta sovittuihin jatkotoimenpiteisiin eri terveydenhuollon ammattilaisille (**Kuva 1**). Vapaaehtoinen terveystarkastus suunniteltiin vuosittain toteutettavaksi ja siihen kutsuttiin kutsukirjeellä kaikki kotona asuvat 75-vuotiaat. Terveystarkastuksen osallistumisprosentit olivat 48 % (n = 596) vuonna 2020 ja 33 % (n = 498) vuonna 2021.

Toisessa osatyössä tunnistettiin kotona asuvien iäkkäiden lääkehoitoon liittyviä järjestelmällisiä ja lääkeaineiden farmakologisesta ominaisuudesta johtuvia riskitekijöitä validoidulla lääkehoidon onnistumisen tarkistuslistalla (LOTTA-lista) (22) osana terveystarkastusta. Poikkileikkaustutkimuksen aineistona olivat kaikki terveystarkastukseen osallistuneet kotona asuvat 75-vuotiaat vuosien 2020–2021 aikana. Aineisto analysoitiin kvantitatiivisin menetelmin ja kolmen polyfarmasiaa kuvaavan ryhmän lineaarisuus arvioitiin Cochran–Armitage-testillä seuraavasti: ei polyfarmasiaa (< 5 lääkettä), polyfarmasia (≥ 5 ja < 10 lääkettä) ja laaja polyfarmasia (≥ 10 lääkettä) (**Kuva 1**).

Kolmas osatyö toteutettiin Lohjan kunnassa, jossa aineistona olivat kotona asuvat kotihoidon palvelun piirissä olevat yli 65-vuotiaat ikäntyneet. Tämä retrospektiivinen validointitutkimus käsitti vuosina 2015–2016 kaikkiaan 46 lääkehoidon arviointiraporttia, jotka avohuollon apteekin farmaseutit olivat laatineet kotihoidon piirissä oleville kotona-asuville ikäntyneille. Avohuollon apteekin farmaseuttien tunnistamien ja



^a Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Sosiaali- ja terveysministeriön hallinnonala. Lääkäiden kaatumisen ehkäisy – IKINÄ. [internet] (viitattu 4.10.2021). Saatavissa: https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/79998/THL_Opas_16_verkko.pdf?sequence=1&isAllowed=y

^b Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Terveysportti kansallinen terveysportaali: TOIMIA-tietokanta. [Internet] 2021 (viitattu 30.3.2023). Saatavissa: <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/tmi?toc=802599>

^c Suomalainen Lääkäri-seura Duodecim, 2021. Käypä hoito -suositukset. [Internet] (viitattu 3.9.2021) Saatavissa: <https://www.kaypahoito.fi/en/>

Kuva 1. Yhteenvedo osatöiden I–III eri vaiheista kotona asuvien iäkkäiden lääkehoidon riskien tunnistamisprosessissa ja tutkimusmenetelmistä.

kirjallisesti lääkärille raportoitujen lääkitykseen liittyvien ongelmien hoidollinen ja kommunikoinnin asianmukaisuus arvioitiin sokkoutetusti: 1) kahden geriatriseen lääkehoitoon erikoistuneen lääkärin toimesta ja 2) lääkehoidon kokonaisarviointiin erityispätevytyneen farmasistin (proviisori) toimesta. Arviointien vertailemiseksi tehtiin kuvaileva ja kvantitatiivinen tilastollinen analyysi. Tulokset esitettiin keskiarvoina (keskihajonta) ja lukumäärinä (prosentteina). Kahden lääkärin antamien suositusten kliinisen merkityksen ja kirjallisen viestinnän asianmukaisuuden välistä luotettavuutta arvioitiin kappakertoimella (κ) 95 % luottamusvälillä. Yhdenmukaisuuden osuus (%) laskettiin 95 % luottamusvälillä. Avohuollon apteekin farmaseuttien ja validoinnissa käytetyn farmasistin antamien suositusten erot laskettiin chi-neliötestillä tai Fisherin tarkalla testillä. Osatyö (III) keskittyi kehitystarpeisiin, jotka liittyvät avohuollon apteekien farmaseuttien ja perusterveydenhuollon lääkäreiden väliseen kirjalliseen viestintään kliinisesti merkittävistä ongelmista, joita farmaseutit tunnistivat potilaiden lääkityksessä ja ehdotuksista näiden ongelmien ratkaisemiseksi (**Kuva 1**).

Tutkimuksen eettisyys

Terveyspalvelujen kehittämiseen liittyvä tutkimus ei sisältänyt kliinisiä interventioita potilaisiin eikä kuulunut sellaisiin ihmisiin kohdistuviin tutkimusasetelmiin, joihin tulisi hakea eettisen toimikunnan ennakkolausuntoa (23). Tutkimusryhmän ja terveystarkastuksia kliinisenä toimenaan tekevän ryhmän kanssa päätettiin konsensuskokouksen jälkeen kuitenkin arvioida tutkimusprotokolla (PORI75) eettisessä toimikunnassa. Tutkimus sai puoltavan lausunnon Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiriin eettiseltä toimikunnalta (ETMK 58/2019). Lisäksi Porin perusturva myönsi tutkimusluvan väitöskirjatutkimuksen suorittamiseksi terveyskeskuksessa. Ennen terveystarkastusta jokaiselta tarkastukseen osallistujalta tai heidän lähimmältä omaiseltaan saatiin kirjallinen suostumus (Osatyö I). Tutkimuksessa noudatettiin tutkimuseettisen neuvottelukunnan ohjeistusta hyvästä tieteellisestä käytännöstä (2019) (23).

Osatyö II perustui samaan eettisen toimikunnan puoltavaan lausuntoon, Porin perus-

turvan myöntämään tutkimuslupaun sekä kirjalliseen suostumukseen osallistujilta tai heidän lähimmiltä omaisiltaan kuin osatyö I. Osatyö III toteutettiin osana suurempaa interventio- ja satunnaistettua tutkimusta, jonka protokollan Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin koordinoiva eettinen toimikunta (HUS) on hyväksynyt (numero 153/13/03/00/15). Lisäksi jokaiselta potilaalta ja/tai heidän lähimmältä omaiseltaan saatiin kirjallinen suostumus ennen tutkimustoimenpiteitä. Alkuperäinen interventio- ja satunnaistettu tutkimus on rekisteröity Clinical Trials.gov -sivustolla (NCT02545257).

Tulokset

Osatyössä I kehitetty terveystarkastusmalli sisälsi kaikkiaan 30 iäkkäillä esiintyviin yleisiin oireisiin ja ongelmiin keskittyvää validoitua mittaria, jotka jakautuivat: itsetätettäviin mittareihin (9 testiä), joista yksi oli lääkehoidon onnistumisen LOTTA-lista, terveydenhoitajan suorittamiin mittareihin (14 testiä) ja laboratoriotesteihin (7 testiä). Terveystarkastuksen sisältämät validoidut mittarit on esitetty Kuvassa 2. Lisäksi terveystarkastusmalli mahdollistaa terveystietojen toisiokäytön avulla tiedolla johtamisen ja kotona asu- mista tukevien palvelujen kehittämisen.

Osatyössä II iäkkäiden itsearviointien (n = 953, LOTTA-tarkistuslista) perusteella yleisimmät lääkehoidon järjestelmälähtöiset riskitekijät olivat useamman kuin yhden lääkärin osallistuminen hoitoon (48 %), lääkelistan puuttuminen (43 %), säännöllisen seurannan puute (35 %) ja epäselvä lääkehoidon kesto (35 %) (**Kuva 3**). Muita systeemisiä riskitekijöitä, joita oli kuusi, tunnisti enintään 5 % kotona asuvista iäkkäistä. Lääkehaittoihin viittaavista oireista yleisimpiä olivat ummetus (21 %), virtsaamisongelmat (20 %) ja epä- vallinen väsymys (17 %) (**Kuva 4**). Erityisesti runsas monilääkitys lisäsi lääkehoidon riskien esiintymistä.

Kotona asuvilla iäkkäillä oli käytössä keskimäärin 7,0 lääkettä, joista säännöllisesti käytössä olevia lääkkeitä oli keskimäärin 5,3 per henkilö. Yli kahdella kolmasosalla (71 %) kotona asuvista esiintyi polyfarmasiaa: 47 % käytti viidestä yhdeksään lääkettä ja 24 %



* Asiakkaan itsetäyttämä mittari. (15D = elämänlaatukysely, ADL = toimintakyvyn arviointi, AUDIT-C = alkoholin riskikäyttö, Ca-albK = albumiiniarvo kalsium, D-25-OH = 25-hydroksi-D-vitamiini, FRail scale = gerastenian tunnistaminen, FROP-Com = lyhyt kaatumisvaaran arviointi, GDS 15 = myöhäsiän depressioseula, HbA1c = sokerihemoglobiini, IADL = avuntarve välineellisesti arkitoimissa, K = kalium, Krea (GFR) = seerumin kreatiniini ja glomerulusten suodatusnopeus, LOTTA-lista = lääkityslistan onnistumisen tarkistuslista, MMSE = lyhyt kognitiivinen testisarja, MNA = ravitsemustilan arviointi, Na = natrium, PVK = perusverenkuva, SARC-F = sarkopenian arviointi, STOP-Bang = uniapneariski, UDI-6 = virtsaamiseen liittyvät vaikeudet).

Kuva 2. PORI75-terveystarkastusten sisältämät 30 validoitua mittaria.

käytti kymmentä tai useampaa lääkettä. Eniten käytetyt lääkeryhmät olivat "A- ja D-vitamiinit, mukaan lukien yhdistelmät" (A11C) (84 % kotona asuvista), "Lipidien muokkaajat" (C10A) (64 %) ja "Antitromboottiset aineet" (B01A) (63 %).

Terveystarkastukseen osallistuneiden kotona asuvien iäkkäiden terveyteen liittyvä elämänlaatu oli hyvä. Glomerulussuodatusnopeus oli ≤ 60 ml/min 12 % henkilöistä.

Osatyössä III tutkittiin takautuvasti apteekissa työskentelevien farmaseuttien laatimia kirjallisia lääkitysten arvioita iäkkäille kotihoidon asiakkaille ($n = 46$). Farmaseutit ($n = 13$) tunnistivat 189 lääkitykseen liittyvää ongelmaa (DRP) ja antoivat keskimäärin 4,1 lääkitysmuutosehdotusta per potilas kirjallisissa raporteissa lääkäreille. Farmaseuttien laatimista kirjallisista lääkitysmuutosehdotuksista 46 % (155/334) oli samoja kuin akkreditoidun farmasistin ehdotukset. Suurin yhtäpitävyys farmaseuttien ja akkreditoidun farmasistin välillä lääkitysohjelmien ongelmien tunnistamisessa koski seuraavia: "tarpeeton lääke" (51 % tapauksista tunnistettiin farmaseutti ja akkreditoitu farmasisti), "hoitamaton oire tai indikaatio" (49 %) ja "mahdollinen haittavaikutus" (47 %). Lisäksi suurin yhtäpitävyys lääkitysohjelmien ongelmien tunnistamisen syiden osalta liittyi "epäasianmukainen lääke suhteessa nykyisiin hoitosuosituksiin/määräyksiin" (75 %), "liian pitkä lääkityksen kesto" (61 %) ja "lääkkeelle ei indikaatiota" (58 %).

Lisäksi kaksi erikoislääkärää arvioi 69 % ja 67 % apteekin farmaseuttien lääkitysmuutosehdotuksista kliinisesti merkittäviksi. Tapauksissa, joissa lääkitykseen liittyivät ongelmat ja niiden ratkaisemiseksi annetut lääkitysmuutosehdotukset kommunikointiin kirjallisesti, apteekin farmaseuttien kommunikointi arvioitiin lääkäreiden mielestä asianmukaiseksi 38 % tapauksista (molemmilla lääkäreillä sama arvio). Huomioitavaa kuitenkin oli, että tulokset kahden lääkärin välisestä arvioijien luotettavuudesta osoittivat vähäistä yhtäpitävyyttä ($\kappa = 0,18$) ja yhtäpitävyysprosentti oli 64,3 % (95 % CI: 49,8–78,8).

Pohdinta

Kehitetty PORI75-terveystarkastusmalli mahdollistaa iäkkäiden lääkitysohjelmien riskitekijöiden tunnistamisen ja terveystietojen toisiokäytön avulla tiedolla johtamisen sekä kotona asu- mista tukevien palvelujen kehittämisen.

PORI75-terveystarkastusmalli pilotoitiin onnistuneesti 75-vuotiaille kotona asu- ville iäkkäille (Osatyö I). Malli sisältää tarkasti valitun joukon terveydellisiä riskejä tunnistavia mittareita ja seuloja, jotka kattavat yleisimmät ikääntymiseen liittyvät sairaudet ja olosuhteet, jotka voivat vaikuttaa ikääntyneiden toiminta- kykyyn ja kotona selviytymiseen. Malliin laaditut kyselylomakkeet ja laboratoriotestit mahdollistavat potilastietojen systemaattisen kirjaamisen, mikä tukee ennaltaehkäisevien palvelujen suunnittelua. Tämä on linjassa Suo- men sosiaali- ja terveydenhuollon uudistuksen tavoitteiden kanssa (24). Jos malliin kuuluvien mittareiden määrää halutaan lisätä, moderni laaja-alainen tietotekniikka sensoreineen voisi tarjota uusia mahdollisuuksia seurata valittuja terveystoimintoja kotona asuvilla iäkkäillä (12). Terveystarkastusmallin kehittäminen vaatii huolellista suunnittelua ja näyttöön perustu- vien terveystietojen valintaa. Mittareiden delegointi kotona asuvien itsesuorittaviksi osoittautui toimivaksi, mutta kyselylomak- keiden täyttämisen vaikeus saattoi vähentää osallistumista terveystarkastukseen. Osallis- tumisprosentti oli matala (37 %), mikä voi joh- taa harhaan geriatrinen terveyspalvelujen tar- peiden arvioissa. Tämän korjaamiseksi tarvi- taan uusia strategioita osallistumisprosentin lisäämiseksi. Yksi vaihtoehto voisi olla kehittää vastaavanlainen, suppeampi terveystarkastus- malli sairaalan päivystysosastolla toteutetta- vaksi. Mallilla on potentiaalia laajentua myös muille hyvinvointialueille ja valtakunnalli- sesti. PORI75-terveystarkastusmalli on edel- leen kehitteillä, ja kehitystyö jatkuu kohti digi- taalista tiedonhallintaa ja tiedolla johtamista.

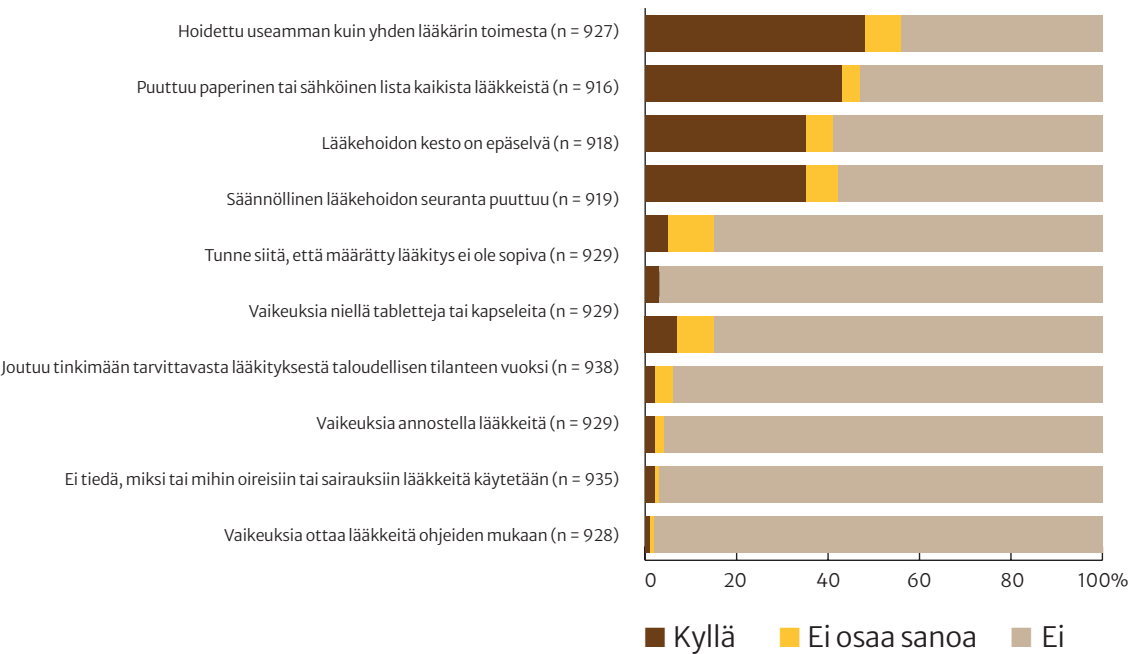
Osatyön II mukaan samanaikaisesti käy- tössä olevien lääkkeiden määrän kasvu, eri- tyisesti liiallinen polyfarmasia (≥ 10 lääkettä), on yhteydessä erilaisiin järjestelmällisiin lää- kehoidon riskitekijöihin ja lääkkeiden mahdol- lisesti aiheuttamiin haittaoireisiin. Runsasta monilääkitystä (≥ 10 lääkettä) käyttävässä ryh-

mässä jopa kolmasosa ikääntyneistä raportoi mahdollisesti lääkkeiden aiheuttamia oireita, kuten ummetusta tai muita vatsaoireita, virtsaamisvaikeuksia, suun kuivumista ja epätavallista väsymystä tai uneliaisuutta päivällä. Nämä yleiset lääkkeiden aiheuttamat oireet tarvitsevat tarkempaa tieteellistä tutkimusta, koska ne voivat merkittävästi heikentää iäkkään terveyttä ja toimintakykyä sekä kykyä asua kotona. Tulokset osoittivat, että säännöllinen lääkehoidon seuranta saattaa tällä hetkellä olla riittämätöntä iäkkäillä, riippumatta lääkkeiden määrästä. Samankaltaisia tuloksia lääkehoidon seurannan puutteista on raportoitu aiemminkin Suomesta ja muualta (25,26).

Sosiaali- ja terveydenhuollon uudistuksen painopiste on paljon palveluja käyttävissä henkilöissä, jotka täytyy tunnistaa, jotta heidän tarvitsemiaan palveluja voidaan suunnitella ja koordinoida paremmin (5). Tulosten perusteella erityistä huomiota tulisi kiinnittää ikääntyneisiin, joilla on runsas monilääkitys (≥

10 lääkettä). Tutkimuksemme vahvuutena oli, että tarkasteltavat henkilöt koostuivat suhteellisen suuresta kotona asuvien ikääntyneiden joukosta (n = 1024). Tutkimuksen rajoituksena oli, että osallistujat (569 vuonna 2020 ja 455 vuonna 2021, jotka antoivat kirjallisen suostumuksensa) saattavat antaa liian positiivisen kuvan 75-vuotiaista aikuisista, sillä hyväkuntoiset kotona asuvat iäkkäät ovat kiinnostuneempia osallistumaan terveystarkastuksiin. Tulevissa tutkimuksissa on tarpeen tunnistaa lääkitykseen liittyviä riskitekijöitä kotona asuvilla ikääntyneillä valtakunnallisesti.

Osatyön III mukaan avohuollon apteekin farmaseutit tunnistivat hyvin potilaalle lääkehoidollisesti merkittäviä ongelmia, erityisesti sopimattoman lääkityksen suhteesta hoitosuosituksiin. Monimutkaisten lääkehoidojen yksilöllinen optimointi vaatii kuitenkin erityistä asiantuntemusta, jota ei voida olettaa olevan rutiininomaisesti saatavilla avohuollon apteekeissa. Lisäksi apteekkien farmaseuteilla



Kuva 3. Itsearvioidut lääkitykseen liittyvät järjestelmälliset riskitekijät 75-vuotiailla kotona asuvilla iäkkäillä (n = 953).

ei ole pääsyä potilastietoihin, jotka ovat tarpeen kattavien lääkehoidon arviointien tekemiseksi (27). Tällaisissa tapauksissa farmaseuttien vastuut voivat rajoittua riskipotilaiden tunnistamiseen ja heidän ohjaamiseensa lääkärille tai akkreditoidulle farmasistille. Tämä tutkimus on linjassa alkuperäisen tutkimuksen kanssa, jonka osana osatyö III tehtiin (28). Alkuperäisen tutkimuksen ensimmäisessä vaiheessa kehitettiin triage-menettely, jossa potilaat priorisoitiin hoidon tarpeellisuuden mukaan hoitoresurssien kohdentamiseksi ja kotona asuvien ikääntyneiden lääkehoidon riskien hallitsemiseksi (28).

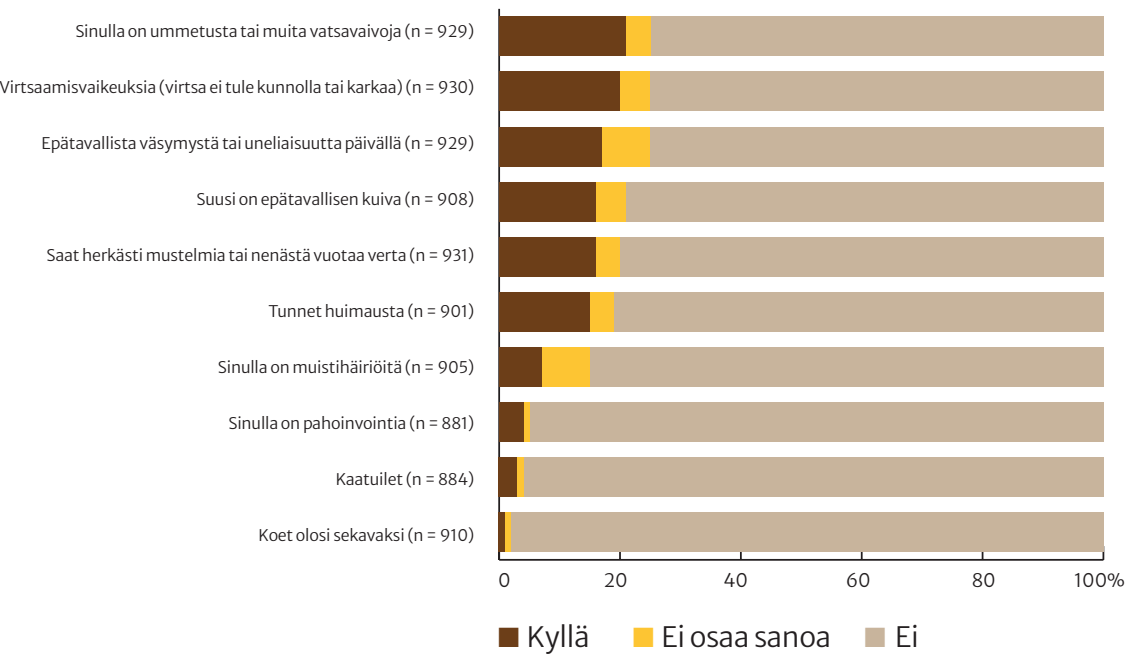
Osatyössä III havaittiin, että lääkitysmuutosehdotuksiin liittyvää kirjallista viestintää lääkäreille tulisi parantaa. Farmaseuttien osamisvaatimuksia tehokkaaseen moniammatilliseen viestintään ja siihen liittyviä kliinisiä taitoja tulisi kartoittaa ja yhtenäistää laajemmin, jotta voidaan varmistaa, että farmaseutit antavat johdonmukaisia ja korkealaatuisia kliini-

siä suosituksia. Tämä on tärkeää lääkäreiden ja farmaseuttien välisen luottamuksen rakentamiseksi ja potilaiden hoitotulosten parantamiseksi (29). Tulevaisuudessa tarvitaan jatkotutkimuksia määrittelemään ja arvioimaan kirjallisen ja suullisen viestinnän laadullisia tekijöitä avohuollon apteekkien farmaseuttien ja lääkäreiden välillä eritasoisissa lääkehoidon arvioinneissa.

Tällä hetkellä terveyspalvelujen tietojohdamisen haasteena on saada koottua kattavasti yleistettävää tietoa iäkkäiden terveydentilasta ja palvelutarpeista luotettavan suunnittelun perustaksi. Kehitetyn terveystarkastusmallin onnistunut käyttö edellyttää, että potilastiedot kirjataan systemaattisesti ja rakenteellisesti sähköisiin potilastietojärjestelmiin.

Johtopäätökset

Kehitetty ennaltaehkäisevä terveystarkastusmalli kotona-asuville 75-vuotiaille iäkkäille



Kuva 4. Itsearvioidut mahdolliset lääkkeiden aiheuttamat oireet, jotka olivat toistuvasti häirinneet 75-vuotiaiden kotona asuvien iäkkäiden normaalia elämää neljän viikon aikana ennen terveystarkastusta (n = 953).

mahdollistaa kliinisten potilastietojen käytön tutkimus- ja tukipalvelujen suunnittelussa perusterveydenhuollossa, jos alhaisen osallistumisprosentin aiheuttama mahdollinen harha voidaan hallita (Osatyö I). Osana kattavaa terveystarkastusta LOTTA-tarkistuslista tarjoaa hyödyllistä tietoa lääkehoitoon liittyvien riskitekijöiden ehkäisemiseksi kotona asuvilla iäkkäillä. Tulevaisuudessa tarkistuslistaa voitaisiin käyttää terveyspalvelujen suunnittelun ja toteutuksen ohjaamiseen (Osatyö II). Avo- huollon apteekin farmaseutit tunnistivat hyvin potilaalle hoidollisesti merkittäviä lääkehoidollisia ongelmia, erityisesti sopimattoman lääkityksen suhteesta hoitosuosituksiin. Kuitenkin lääkehoitoon liittyvien ongelmien kirjallista viestintää lääkäreille tulisi kehittää esimerkiksi edistämällä moniammatillista oppimista erilaisissa hoitotiimeissä (Osatyö III).

Summary

Identifying medication risk factors in home-dwelling older adults as a part of health screening

Jonna-Carita Kanninen

PhD (Pharm), Research Manager
Wellbeing Services County of North Savo
jonna-carita.kanninen@pshyvinvointialue.fi

Jonna-Carita Kanninen's doctoral thesis *Identifying medication risk factors in home-dwelling older adults as a part of health screening* was publicly examined at the University of Helsinki, Faculty of Pharmacy on 26th of April 2024. Professor Esa Jämsen (University of Helsinki, Faculty of Medicine), acted as the opponent, and Professor Marja Airaksinen (University of Helsinki, Faculty of Pharmacy) as the custos. The doctoral thesis can be found in the Helsinki University Digital Repository Helda: <http://urn.fi/URN:ISBN:978-951-51-9713-9>

Introduction

Population aging requires preventive activities to maintain the health and functional ability of older adults to enable them to live at home. The importance of data-driven management is emphasized in this context, requiring the collection, analysis, and utilization of health information both at the individual level and more broadly in the planning of health services. This doctoral thesis aimed to develop a health screening procedure for home-dwelling older adults and to identify medication risk factors as a part of health screening.

Methods

In Study I, the health screening procedure (PORI75) with selected health measures was developed using an action research method in co-operation with the local practicing inter-professional healthcare teams. In Study II, medication-related risk factors were identified using the validated self-assessment LOTTA Checklist as part of the health screening. Study III investigated how practicing com-

munity pharmacists communicate findings of the medication reviews they conducted on 46 home-dwelling older adults using home care services with physicians in writing.

Results

In Study I, the PORI75 included 30 validated tests for older adults, divided into self-administered screenings (9 tests), screenings conducted by nurses (14 tests), and laboratory tests (7 tests). In Study II, the most common system-related medication risk factors were the involvement of more than one physician in the treatment (48%), the absence of a medication list (43%), lack of regular monitoring (35%), and unclear duration of medication (35%). The most common symptoms indicating adverse drug reactions were constipation (21%), urinary problems (20%), and unusual fatigue (17%). Particularly, extensive polypharmacy increased the occurrence of medication-related risks. In Study III, pharmacists were found to identify clinically significant medication-related problems well, especially the appropriateness of medication relative to treatment guidelines. However, the written reporting process needs improvement.

Conclusion

The developed health screening procedure enables the identification of medication-related risk factors in older adults and the secondary use of health data for data-driven service development to support living at home. Successful implementation requires systematic and structured recording of patient data in electronic health record systems.

Sidonnaisuudet

Toimiminen kouluttajana Teva Finland Oy:n koulutustilaisuudessa.

Kiitokset

Lämpimät kiitokset väitöskirjani ohjaajille professori Marja Airaksiselle, ylilääkäri Juha Puustiselle, tutkimusjohtaja Anu Holmille, kaikille osatöihin osallistuneille asiantuntijoille ja silloisen Porin perusturvan työntekijöille sekä Satakunnan ammattikorkeakoululle.

Viitteet

1. Ministry of Social Affairs and Health. Social and Health Services. [Internet] (viitattu viitattu 24.8.2021). Saatavissa: <http://stm.fi/en/social-and-health-services>
2. World Health Organization (WHO). Men aging and health. Achieving health across the life span. World Health Organization (WHO) [Internet] 2011 (viitattu 21.11.2021). Saatavissa: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66941/WHO_NMH_NPH_01.2.pdf;jsessionid=9682B1A8C5502AA54DB350C34464FE15?sequence=1.
3. Ministry of Social Affairs and Health. Quality recommendation to guarantee a good quality of life and improved services for older persons 2020–2023: The Aim is an Age-friendly Finland [Internet] 2020 (viitattu 18.3.2021). Saatavissa: https://julkaisut.valtioneuvosto.fi/bitstream/handle/10024/162455/STM_2020_29_J.pdf?sequence=1&isAllowed=y
4. Ministry of Social Affairs and Health and Association of Finnish Local and Regional Authorities. Quality recommendation to guarantee a good quality of life and improved services for older persons 2020–2023 The Aim is an Age-friendly Finland. Ministry of Social Affairs and Health [Internet] 2020 (viitattu 18.3.2021). Saatavissa: https://julkaisut.valtioneuvosto.fi/bitstream/handle/10024/162455/STM_2020_29_J.pdf?sequence=1&isAllowed=y
5. Ministry of Social Affairs and Health. Quality recommendation to guarantee a good quality of life and improved services for older persons 2020–2023: The Aim is an Age-friendly Finland. Ministry of Social Affairs and Health, Finland [Internet] 2020 (viitattu 18.3.2021). Saatavissa: https://julkaisut.valtioneuvosto.fi/bitstream/handle/10024/162455/STM_2020_29_J.pdf?sequence=1&isAllowed=y
6. Teperi J, Porter M, Vuorenkoski L, Baron J. The Finnish health care system: a value-based perspective. Sitra Reports 82. [Internet] 2009 (viitattu 25.8.2021). Saatavissa: http://www.hbs.edu/faculty/Publication%20Files/Finnish_Health_Care_System_SITRA2009_78584c8b-10c4-4206-9f9a-441bf8be1a2c.pdf
7. The Social Security Center of Pori. Summary of the final report of the productivity program. [Internet] 2019 (viitattu 6.3.2023). Saatavissa: https://cms.pori.fi/uploads/sites/2/2022/10/2019_11_22_porin_perustuvan_loppuraportin_tiiivistelma.pdf
8. The Act on Organizing Social Welfare and Healthcare (612/2021). Finlex data bank, Finnish Ministry of Justice [Internet] (viitattu 13.5.2022). Saatavissa: <https://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2021/20210612>
9. The Act on the Secondary Use of Health and Social Data (552/2019). Finlex data bank, Finnish Ministry of Justice [Internet] (viitattu 13.5.2022). Saatavissa: <https://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2019/20190552>
10. World Health Organization (WHO). WHO European Technical Consultation on Screening. [Internet] 2019 (viitattu 9.8.2024). Saatavissa: https://who-sandbox.squiz.cloud/__data/assets/pdf_file/0017/408005/WHO-European-Technical-Consultation-on-Screening.pdf
11. World Health Organization (WHO). EPHO5: Disease prevention, including early detection of illness. [Internet] (viitattu 9.8.2024). Saatavissa: <https://who-sandbox.squiz.cloud/en/health-topics/Health-systems/public-health-services/policy/the-10-essential-public-health-operations/epho5-disease-prevention,-including-early-detection-of-illness2>
12. Araújo F, Nogueira M, Silva J, Rego S. A Technological-Based Platform for Risk Assessment, Detection, and Prevention of Falls Among Home-Dwelling Older Adults: Protocol for a Quasi-Experimental Study. JMIR Res Protoc. 2021;10(8):e25781.
13. Park SH. Tools for assessing fall risk in the elderly: a systematic review and meta-analysis. Aging Clin Exp Res. 2018;30(1):1–16.
14. Chun S, Cho B, Yang H, Ahn E, Han M, Oh B. Performance on physical function tests and the risk of fractures and admissions: Findings from a national health screening of 557,648 community-dwelling older adults. Arch Gerontol Geriatr. Jan–Feb 2017;68:174–80. DOI:10.1016/j.archger.2016.10.008.
15. Cohen, M. (Ed.) Medication Errors. 2nd ed. American Pharmaceutical Association: Washington, WA, USA; 2007.

16. Hutchison L, O'Brien C. Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Elderly Patient. *Journal of Pharmacy Practice*. 2007;20(1):4–12.

17. Kallio S, Eskola T, Pohjanoksa-Mäntylä M, Airaksinen M. Medication Risk Management in Routine Dispensing in Community Pharmacies. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21).

18. Dimitrow M, Puustinen J, Viikari P, Puumalainen E, Vahlberg T, Airaksinen M, ym. Can Practical Nurses Identify Older Home Care Clients at Risk of Drug-Related Problems—Geriatricians' Appraisal of Their Risk Screenings: A Pilot Study. *The Journal of pharmacy technology*. 2018;34(3):99–108.

19. Akkawi M, Mohd Taufek N, Abdul Hadi A, Fatin Nik Lah N. The prevalence of prescribing medications associated with geriatric syndromes among discharged elderly patients. *Journal of pharmacy & bioallied science*. 2020;12(6):747–51.

20. Government of Finland. Finland, a land of solutions. Strategic Programme of Prime Minister Juha Sipilä's Government 29 May 2015: Government publications 12/2015. [Internet] 2015 (viitattu 11.3.2022). Saatavissa: https://valtioneuvosto.fi/documents/10184/1427398/Hallitusohjelma_27052015_final_EN.pdf

21. Toivo T, Airaksinen M, Dimitrow M, Savela E, Pelkonen K, Kiuru V, ym. Enhanced coordination of care to reduce medication risks in older home care clients in primary care: a randomized controlled trial. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):332.

22. Dimitrow M, Saarenmaa R, Airaksinen M, Hassan G, Puumalainen E, Pitrová M, ym. Medication risk checklist for older adults (LOTTA) – development and validation of a self-assessment tool. *Ann Med*. 2023;55(2):2287707.

23. Tutkimuseettisen neuvottelukunnan ohje 2019. Tutkimuseettisen neuvottelukunnan julkaisuja 3/2019. Tutkimuseettinen neuvottelukunta. [Internet] (viitattu 1.3.2024). Saatavissa: https://tenk.fi/sites/default/files/2021-01/lhmistieteiden_eettisen_ennakkoarvioinnin_ohje_2020.pdf

24. The Act on the Secondary Use of Health and Social Data enable the secure use of social and health data. Ministry of Social Affairs and Health [Internet] (viitattu 28.6.2022). Saatavissa: <https://stm.fi/sote-tiedon-hyodyntaminen>

25. Kallio S, Kumpusalo-Vauhkonen A, Järvensivu T, Mäntylä A, Pohjanoksa-Mäntylä M, Airaksinen M. Towards interprofessional networking in medication management of the aged: current challenges and potential solutions in Finland. *Scand J Prim Health Care*. 2016;34(4):368–76.

26. Assiri G, Shebl N, Mahmoud M, Aloudah N, Grant E, Aljadhey H, ym. What is the epidemiology of medication errors, error-related adverse events and risk factors for errors in adults managed in community care contexts? A systematic review of the international literature. *BMJ Open*. 2018;8(5):e019101.

27. Roberts M, Reeves K, Divine H. Community pharmacists' lack of access to health records and its impact on targeted MTM interventions. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2019;59(4s):S81–s4.

28. Toivo T, Dimitrow M, Puustinen J, Savela E, Pelkonen K, Kiuru V, ym. Coordinating resources for prospective medication risk management of older home care clients in primary care: procedure development and RCT study design for demonstrating its effectiveness. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):74.

29. Snyder M, Zillich A, Primack B, Rice K, McGivney M, Pringle J, ym. Exploring successful community pharmacist-physician collaborative working relationships using mixed methods. *Res Social Adm Pharm*. 2010;6(4):307–23.