

Poikkileikkaustutkimus vaikeaa ikärappeumaa sairastavien tulehduskipulääkkeiden käytöstä

Ismo Vuorinen

Opinnäytetutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Silmätautien yksikkö

Tammikuu 2015

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen koulutusohjelma

Ismo Vuorinen: Poikkileikkaustutkimus vaikeaa ikärappeumaa sairastavien tulehduskipulääkkeiden käytöstä.

Opinnäytetutkielma, 30 sivua

Ohjaajat: LL Jussi Paterno, professori Kai Kaarniranta

Tammikuu 2015

Avainsanat: verkkokalvon ikärappeuma, tulehduskipulääkkeet, ei-steroidaaliset

Verkkokalvon ikärappeuma on teollisuusmaissa yleisin vanhusten näkövammaisuutta aiheuttava sairaus. Taudin etiologiaa ja patologiaa ei täysin tunneta. Yhtenä taudin keittymisen syynä pidetään tulehdusreaktiota.

Tulehduskipulääkkeitä käytetään kivunhoidon lisäksi lievittämään tulehdusta. Näistä asetyylisalisyylihappoa käytetään yleisesti estämään valtimoiden verisuonitukoksia. Asetyylisalisyylihapon vaikutuksesta verkkokalvon ikärappeumaan on ristiriitaista tietoa. Tulehduskipulääkkeiden käytön määrää ikärappeumapotilailla ei ole ennen tutkittu kotimaisessa aineistossa.

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, eroaako verkkokalvon ikärappeumaa sairastavien potilaiden tulehduskipulääkkeiden käyttö verrokkipotilaiden käytöstä. Tutkittavat olivat pohjoissavolaisia ikärappeumaa sairastavia potilaita, joita tutkittiin Kuopion yliopistollisen sairaalan silmätautien poliklinikalla. Verrokkit muodostuivat glaukoomapotilaista ja kaihileikkaukseen tulevista potilaista. Tutkimuksessa verrattiin asetyylisalisyylihapon, perinteisten suun kautta otettavien ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden ja koksibien käyttöä ryhmien välillä.

Eniten asetyylisalisyylihappoa oli käytössä kaihipotilailla (43,9 %) ja toiseksi eniten verkkokalvon ikärappeumaa sairastavilla potilailla (39,5 %). Glaukoomapotilailla käyttö oli vähäisintä (27,5 %). Perinteisiä suun kautta otettavia tulehduskipulääkkeitä käytettiin ikärappeumapotilaiden ryhmässä hieman enemmän (13,4 %) kuin kaihiryhmässä (8,8 %) tai glaukoomaryhmässä (7,5 %). Koksibien käyttö oli kaikissa ryhmissä hyvin vähäistä.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND

Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Ismo Vuorinen: Cross-sectional study of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the patients with advanced age-related macular degeneration.

Thesis, 30 pages

Tutors: MD Jussi Paterno, professor Kai Kaarniranta

January 2015

Keywords: age-related macular degeneration, anti-inflammatory agents, non-steroidal

Age-related macular degeneration is the most common disease to cause blindness among old persons. We don't exactly know the etiology and pathogenesis of the disease. Inflammation is possibly one of the reasons to cause development of age-related macular degeneration.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs are used to ease pain but also for alleviate inflammation. Of these, acetylsalicylic acid is commonly used to prevent arterial thrombosis. There are contradictory information about how acetylsalicylic acid affects age-related macular degeneration. The amount of non-steroidal anti-inflammatory drug use is not studied before in domestic material of age-related macular degeneration.

The purpose of this investigation is to find out the difference in the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs between the age-related macular degeneration patients and the control group. The patients were from Northern Savonia and they were examined at the ophthalmology clinic at Kuopio University Hospital. The control group consisted of glaucoma patients and those arriving to a cataract surgery. The use of acetylsalicylic acid, traditional per oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and coxibs were compared to each other in the examination.

Acetylsalicylic acid was mostly used by the cataract patients (43,9%) and second most used among AMD-patients (39,5%). It was least used by glaucoma patients (27,5%). Traditional per oral non-steroidal anti-inflammatory drugs were used by AMD patients a little bit more (13,4%) than cataract patients (8,8%) and glaucoma patients (7,5%). The use of coxibs was very minor in all groups.

SISÄLTÖ

1 Johdanto	5
2 Tausta	6
2.1 <i>Verkkokalvon ikärappeuma (AMD)</i>	6
2.1.1 AMD:n epidemiologia ja merkitys	6
2.1.2 AMD:n riskitekijät	6
2.1.3 AMD:n patogeneesistä	6
2.1.4 AMD:n oireet ja löydökset	8
2.2 <i>Tulehduskipulääkkeet (NSAID)</i>	9
2.3 <i>AMD ja NSAID</i>	10
3 Tarkoitus ja tavoite	12
3.1 <i>Tutkimusajatus</i>	12
3.2 <i>Hypoteesi</i>	12
3.3 <i>Tutkimuskysymykset</i>	12
4 Materiaalit ja menetelmät	13
4.1 <i>Potilasaineisto</i>	13
4.2 <i>Tiedonkeruu</i>	13
4.3 <i>Tilastollinen analyysi</i>	14
5 Tulokset	15
5.1 <i>Aineistoa kuvaavat tiedot</i>	15
5.2 <i>Käytössä olleet NSAID-ryhmän lääkeaineet</i>	16
5.3 <i>NSAID-ryhmän lääkeaineiden käyttö</i>	18
5.4 <i>NSAID-ryhmän lääkeaineiden käyttö ja kostea AMD</i>	18
6 Pohdinta	26
Lähteet	29

1 JOHDANTO

Verkkokalvon ikärappeuma (AMD, engl. age-related macular degeneration) on teollisuusmaiden yleisin vanhusten näkövammaisuutta aiheuttava sairaus (Pascolini ja Mariotti 2012). AMD yleistyy väestön vanhetessa (Friedman ym. 2004), mikä tulee lisäämään AMD:sta johtuvia kuluja.

AMD on luonteeltaan monitekijäinen sairaus, jonka tutkimus etenee tällä hetkellä monella eri osalla (Kaarniranta ym. 2009). Sen monet riskitekijät tunnetaan varsin hyvin (Martidis ja Tennant 2009). AMD:n tarkka syntymekanismi on edelleen tuntematon, vaikka AMD:n eri piirteiden syvällisemmässä ymmärtämisessä on tapahtunut kehitystä (Ding ym. 2009, Kaarniranta ym. 2009). Tämä todennäköisesti auttaa lähitulevaisuudessa edelleen kehittämään AMD:iin uusia hoitoja (Kinnunen ja Kaarniranta 2014). Tavoitteena on saada potilaille lisää laadukkaita elinvuosia sekä vähentää pysyvistä näkövammaisuudesta aiheutuvia kuluja yhteiskunnalle (Palosaari ym. 2008).

Vaikka tulehdus on elimistön keskeisimpiä suoja mekanismeja, tilanteissa, joissa tulehdus pitkittyy, kohdistuu väärin tai sen säätely häiriintyy, se voi aiheuttaa vaurioita ja johtaa sairauden syntyyn tai pahenemiseen (Moilanen 2014). Myös AMD:ssa tulehdusaktivaatio on olennainen havaittava piirre (Ahbati ym. 2013). Viime aikoina on opittu ymmärtämään myös AMD:n ja parainflammaation eli adaptaatiivisen matala-asteisen tulehduksen välistä yhteyttä (Xu ym. 2009). AMD:ssa havaitaan myös verkkokalvon verenvuotoja (Summanen 2013).

Tulehduskipulääkkeet (NSAID, engl. nonsteroidal anti-inflammatory drug) vaikuttavat tulehdukseen, kipuun ja kuumeeseen. Ne myös ehkäisevät veren hyytymistä, minkä vuoksi asetyylisalisyylihappoa käytetään yleisesti esimerkiksi sepelvaltimotaudin estoon. (Moilanen ja Kankaanranta 2007)

Tutkimus pyrkii selvittämään pohjoissavolaisten AMD-potilaiden käyttämää lääkitystä NSAID-ryhmän eri lääkeaineiden osalta ja tutkimaan mahdollista yhteyttä AMD:n ja NSAID-ryhmän lääkeaineiden käytön välillä vertaamalla AMD-potilaiden lääkitystä verrokkiryhmän lääkitykseen.

2 TAUSTA

2.1 Verkkokalvon ikärappeuma (AMD)

AMD jaetaan kahteen ryhmään. Taudin kuivaa muotoa sairastavien osuus on yli 80 % (Seppänen 2013) ja kosteaa muotoa sairastaa noin kymmenesosa AMD-potilaista (Summanen 2013). Kuiva AMD etenee hitaasti eikä siihen toistaiseksi ole tehokasta hoitoa. Kosteaa AMD on nopeasti etenevä (Summanen 2013) ja sen nykyhoito perustuu vaskulaarisen endoteliaalisen kasvutekijän (VEGF) estoon (Palosaari ym. 2008).

2.1.1 AMD:n epidemiologia ja merkitys

AMD:n esiintymistiheys kasvaa väestössä 50 ikävuoden jälkeen ja AMD liittyy voimakkaasti ikään-
tymiseen (Martidis ja Tennant 2009). Yli 75-vuotiaista 24–47 %:lla havaitaan AMD-muutoksia (Summanen 2013). AMD:n aiheuttaman vaikean näkövammaisuuden esiintyvyys ennen kosteaa AMD:n nykyhoitoja oli 70–79-vuotiailla alle 0,5 %, mutta 80–84-vuotiailla jo yli 1 % (Muñoz ym. 2000). AMD:n esiintyvyys tulee lisääntymään, kun otetaan huomioon suomalaisväestössä tapahtuva ikääntyminen. Samalla lisääntyvät AMD:n aiheuttamat haitat potilaille ja yhteiskunnalle (Jussi Paterno, suullinen tiedonanto 18.10.2014).

2.1.2 AMD:n riskitekijät

AMD:n riskitekijöinä pidetään esimerkiksi ateroskleroosia, oksidatiivista stressiä, tulehdusta ja epäterveellistä ruokavaliota. Tupakointi ja verenpainetauti lisäävät riskiä sairastua kosteaan AMD:iin. Valon on aiemmin ajateltu olevan AMD:n riskitekijä, mutta enää sitä ei pidetä sellaisena. (Martidis ja Tennant 2009)

Perinnöllisillä tekijöillä on vahva yhteys AMD:iin ja riskigeenejä on tunnistettu useita (Martidis ja Tennant 2009). Niistä tärkeimmät ovat komplementtitekijä H:n ja LOC387715/ARMS1-geenien polymorfiat (Ding ym. 2009, Kaarniranta ym. 2009).

2.1.3 AMD:n patogeneesistä

Kuivaan AMD:iin liittyy solujen ulkopuolelle tulevat patologiset kuona-ainekertymät eli drusenit (Summanen 2013). Kosteassa AMD:ssa havaitaan suonikalvon uudissuonimuodostusta (Palosaari

ym. 2008). AMD:n täsmällistä syntymekanismia ei toistaiseksi tunneta (Seppänen 2013), mutta AMD:n patogeneesiin liittyviä tekijöitä on tunnistettu runsaasti (Nowak 2006).

Verkkokalvon pigmenttiepiteeli (RPE, engl. retinal pigment epithelium) huolehtii verkkokalvon fotoreseptorikerroksen aineenvaihdunnasta ja elinvoimaisuudesta. Epäillään, että ikääntyvien RPE-solujen heikentynyt aineenvaihduntakyky johtaa sekä RPE-solujen sisäisiin lipidi-proteiinikertymien (lipofuskiini) ja solun ulkopuolelle muodostuvien kertymien (drusenit) syntymiseen. (Kaarniranta ym. 2009)

Bruchin kalvo erottaa RPE-solut veren ravintoaineita kuljettavasta suonikalvostosta. Siihen muodostuu hydrofobinen kerros RPE-solujen virheellisen toiminnan seurauksena. Se saattaa haitata vesiliukoisten aineiden kulkua verkkokalvon ja suonikalvon välillä, mikä edesauttaa RPE-solujen toimintakyvyn heikkenemistä. AMD:ssa Bruchin kalvo myös kalkkeutuu, mikä voi edesauttaa sen pirstoutumista. Tätä kautta syntyneet Bruchin kalvon repeämät yhdistyvät suonikalvon kapillaareista tapahtuvaan verisuonten uudiskasvuun (CNV, engl. choroidal neovascularization). (Martidis ja Tennant 2009)

On myös esitetty arveluja, että AMD:n syntyyn voisi vaikuttaa ikääntymiseen liittyvät muutokset suonikalvon hemodynamiikassa. Ateroskleroottiset muutokset silmän verisuonistossa johtavat silmän verisuonien joustavuuden vähenemiseen. Sen myötä lisääntynyt postkapillaarinen paine voisi nostaa hydrostaattista painetta tihkuttaen proteiineja ja lipidejä solunulkoiseen tilaan, mikä myötävaikuttaisi druseneiden syntymistä. Toisaalta ateroskleroosi voi lisätä suonikalvon iskemiaa, joka indusoi VEGF:n tuotantoa, Sen tiedetään saavan aikaan kostaan AMD:iin liittyvää CNV-muodostusta. (Martidis ja Tennant 2009)

Komplementti on merkittävä osa luontaista immuunipuolustusta. Druseneista on löydetty lukuisia komplementin osia ja sen perusteella komplementin arvellaan osallistuvan druseneiden syntyyn (Russo ym. 2013). Eräät komplementin osiin liittyvät geneettiset variaatiot liittyvät lisääntyneeseen AMD:n riskiin. Näistä tärkein on komplementtitekijä H:n geenivariantti, jonka on todettu lisäävän valkoihoisilla AMD:n sairastumisriskin 5–7-kertaiseksi (Wang ym. 2011). Lisäksi AMD:n on havaittu yhdistyvän esimerkiksi komplementtitekijä C3:n geeniin liittyvää geneettiseen vaihteluun (Duvvari ym. 2014).

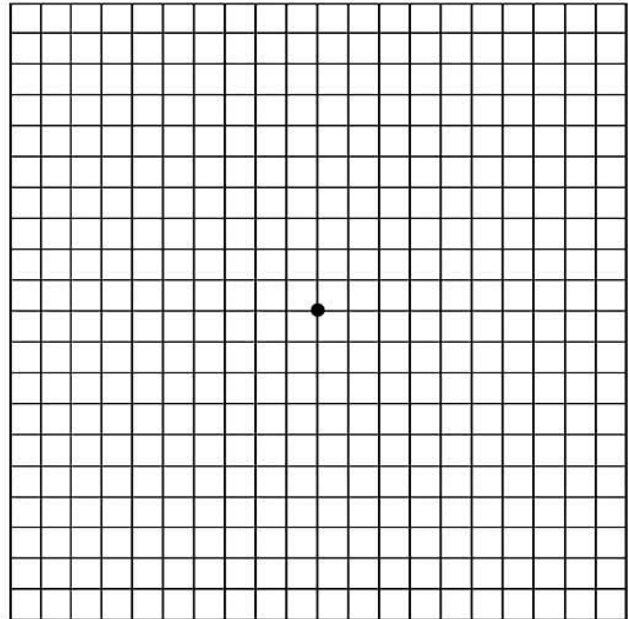
Tulehdusreaktiolla ja tulehdussolujen aktivaatiolla on oma osuutensa AMD:n patogeneesissä ja kehittämisessä. Druseneiden ympäristössä on todettu jättisoluja ja makrofaageja. Näitä soluja on huomattu majoilevan myös Bruchin kalvon repeämäkohdissa ja CNV-alueilla. Makrofagit erittävät erilaisia sytokiineja, joiden on havaittu edesauttavan tulehdussolukon soluttautumista RPE-kudokseen ja verisuonten endoteeliin. Makrofaagit vaikuttavat sytokiinivälitteisesti myös endoteelisolujen jakautumiseen ja liikkumiseen, mikä voi myötävaikuttaa angiogeneesiin ja edesauttaa sitä kautta CNV:n syntymistä. Mikroglia soluilla on myös merkityksensä AMD:n kehittämisessä. Niitä havaitaan vahingoittuneella verkkokalvolla, jossa ne tuottavat sytokiineja ja kemokiineja, jotka edistävät taudin etenemistä. Äskettäin on pohdittu myös autoimmunitietin roolia AMD:n kehittämisessä. (Wang ym. 2011)

2.1.4 AMD:n oireet ja löydökset

Yleisimpiä AMD:n oireita ovat näön heikkeneminen, suorien viivojen taipuminen keskeisessä näkökentässä (kuva 1), näkökenttäpuutos sekä kuvien vääristyminen, pienentyminen tai muuttuminen epäselviksi. Potilaalla voi olla vaikeuksia tunnistaa tuttuja kasvoja, ja lukeminen sekä muut tarkan näkemisen aluetta vaativat tehtävät vaikeutuvat. Kosteassa AMD:ssa oirekuva etenee nopeasti yleensä viikkojen aikana, kuivassa AMD:ssa oireet kehittyvät hitaasti vuosien aikana. (Summanen 2013)

Kuivassa AMD:ssa havaitaan aluksi druseneita, jotka myöhemmin lisääntyvät ja nähdään makulan RPE-atrofiaa ja pigmenttimuutoksia. Loppuvaiheessa kuiva AMD voi kehittyä laajaksi atrofiseksi arveksi. Kosteassa AMD:ssa havaitaan kuivan AMD:n löydösten lisäksi CNV:sta johtuva vaurio makulan alueella. Tuolloin tavallisia kliinisiä löydöksiä ovat nesteinen turvotus tai verenvuoto verkkokalvossa tai sen alla. Näitä voidaan kuvantaa erittäin tarkasti valokerroskuvauksen (OCT, engl. optical coherence tomography) avulla. Muita kostean AMD:n mahdollisia löydöksiä ovat lisäksi makulan alueen RPE-irtauma, pigmenttimuutokset ja arpikalvon muodostuminen ovat tavallisia kliinisiä löydöksiä. (Martidis ja Tennant 2009)

Kuva 1. Amslerin kartta eli ”ristiruudukko” on testi, joka paljastaa suorien viivojen taipumisen keskeisessä näkökentässä. Sitä käytetään ikärappeuman omaseurantaan. Sen avulla potilas voi havaita keskeiseen näkökenttään tulevan uuden oireen tai olemassa olevan oireen muutoksen. Ruudukkoa katsellaan lukuetaisyysdeltä yksi silmä kerrallaan. Riittävän tiheällä omaseurannalla on parempi mahdollisuus havaita ajoissa kuivan ikärappeuman muuttuminen kosteaksi ikärappeumaksi.



2.2 Tulehduskipulääkkeet (NSAID)

NSAID-ryhmän lääkeaineet kuuluvat nykyään melkein jokaisen kodin lääkevalikoimaan. Useimmiten niitä käytetään tilapäisesti akuuttiin kipuun. Niitä käytetään myös säännöllisesti erilaisten perussairauksien vuoksi. Tulehduskipulääkkeillä tarkoitetaan steroideihin kuulumattomia lääkkeitä, joilla on kipua ja tulehdusta lievittävä sekä kuumetta alentava vaikutus. NSAID-ryhmän lääkkeisiin voidaan lukea salisylaattit, propionihappojohdokset, etikkahappojohdokset, oksikaamit, fenamaatit ja koksibit. (Moilanen ja Kankaanranta 2007)

NSAID-ryhmän lääkeaineet vähentävät jo pieninä pitoisuuksina prostanoidien synteesiä estämällä prostaglandiinisyntaasientsyymin (COX, engl. cyclooxygenase) kahden eri muodon eli COX-1:n ja COX-2:n toimintaa. Epäselektiivisissä tulehduskipulääkkeissä on kuitenkin eroja siinä, kuinka voimakkaasti ne kohdistuvat COX-1:een ja COX-2:een. Suhteellisen COX-1-selektiivisistä lääkkeistä Suomessa ovat käytössä esimerkiksi asetyyლისalisyylihappo (ASA, engl. acetylsalicylic acid). Se on salisylaatti, jota käytetään aivo- ja sydäninfarktin ehkäisyyn, sillä se estää verihiutaleiden aggregaatiota. Muut NSAID-ryhmän lääkkeet eivät ole siinä yhtä tehokkaita. (Moilanen ja Kankaanranta 2007)

COX-2-selektiivisiä tulehduskipulääkkeitä kutsutaan koksibeiksi. Ne eivät vaikuta suositusannoksina merkittävästi COX-1:n toimintaan, mikä vähentää COX-1:n estoon liittyviä sivuvaikutuksia. Koksibeja ei kuitenkaan pidetä epäselektiivisiä tulehduskipulääkkeitä tehokkaampana kivunhoidossa. (Moilanen ja Kankaanranta 2007)

Suomessa oksikaameista käytössä ovat meloksikaami ja piroksikaami, etikkahappojohdoksista esimerkiksi diklofenaakki, etodolaakki ja indometasiini. Fenamaateista käytössä on ainakin tolfeenamihappo. Suomen markkinoilta löytyviä propionihappojohdoksia ovat ibuprofeeni, ketoprofeeni ja naprokseeni. Ibuprofeenia ja ketoprofeenia saa apteekeista myös ilman reseptiä. Piroksikaami ja indometasiini ovat suhteellisen COX-1-selektiivisiä, kun taas etodolaakki ja meloksikaami vaikuttavat COX-2-painotteisesti. Loput NSAID-ryhmän lääkeaineista ovat epäselektiivisiä ja ne estävät sekä COX-1- että COX-2-entsyymiä. Kuvaavaa on, että esimerkiksi ibuprofeenin kipuun vaikuttava teho saadaan jo puolella suositusannoksesta, mutta tulehdukseen vaikuttava teho vaatii suositusannoksen. (Moilanen ja Kankaanranta 2007)

2.3 AMD ja NSAID

AMD:ssa havaittavat haitalliset proteiinikertymät aiheuttavat kroonista tulehdusta, jolla on merkittävä rooli taudin patogeneesissä ja etenemisessä (Piippo ym. 2014). Monien sairauksien hoidossa käytetään tulehdusreaktiota rauhoittavia lääkeaineita, kuten esimerkiksi kortikosteroideja, metotreksaattia ja muita erilaisia immunosuppressentteja. Myös NSAID-ryhmän lääkeaineilla, joiden käyttö on väestössä yleistä, on tulehdusta hillitsevää vaikutusta. Yhdistyykö anti-inflammatorisen lääkityksen käyttö AMD:iin?

Esimerkiksi ASA:n yhteydestä AMD:iin on ristiriitaista tietoa. Eräiden tutkimusten mukaan siitä olisi haittaa, toisten tutkimusten mukaan hyötyä. Äskettäisen meta-analyysin pohjalta vaikuttaa siltä, ettei ASA:lla ole yhteyttä AMD:iin muuten (Zhu ym. 2013, Ye ym. 2014), mutta se nostaa kostean AMD:n riskiä (Ye ym. 2014). Tämä saattaisi ainakin osittain selittyä ASA:n tehokkaalla veren hyytymistä estävällä vaikutuksella, joka voinee altistaa kosteaan AMD:iin liittyviin verenvuotoihin ja sitä kautta taudin etenemiseen (Jussi Paterno, suullinen tiedonanto 18.10.2014).

ASA estää suhteellisesti enemmän COX-1:aa, joten NSAID-ryhmässä mielenkiintoa herättävät ASA:aa tehokkaammat COX-2-estäjät. Lääkekehitys on tuonut uusia COX-2-painotteisia NSAID-ryhmän lääkkeitä, jotka kykenevät kulkeutumaan topikaalisella annostelulla tehokkaasti silmään. Kliinisissä kokeissa niillä ei ole kuitenkaan todettu VEGF-estäjiin verrattavaa vaikutusta AMD:n makulaturvotukseen, mutta niitä on pohdittu kombinoitavaksi anti-VEGF-hoitojen rinnalle. Ne voisivat toimia synergistisesti VEGF-estäjien kanssa hilliten CNV:iin liittyvää tulehdusta ja COX-2:n VEGF:aa lisäävää vaikutusta. Joitain tähän suuntaan viittaavia tuloksia on julkaistu, mutta aiheesta tarvitaan lisää tutkimusta. (Russo ym. 2013)

Eräessä potilastapauksessa epäiltiin NSAID-ryhmän lääkkeiden vähentäneen kostean AMD:n aiheuttamaa makulaturvotusta. Potilas oli ollut hoidossa toisen silmän CNV:n takia. Hänellä oli todettu lääkehoitoa vaativaa kostean AMD asianmukaisin kuvantamistutkimuksin. Tauti oli rauhoittunut pegaptanibilla (Macugen®), mutta uusiutunut vajaan vuoden seurannassa. Potilas kieltäytyi uusista silmänsisäisistä injektioista. Sitten potilaalla todettiin isovarpaan selluliitti. Potilaalle aloitettiin selluliitin lääkehoitoon loksoprofeeni ja antibiootti viikon ajaksi. Loksoprofeeni on NSAID-ryhmään kuuluva aihiolääke, jolla on epäselektiivinen COX-vaikutus. Kaksi viikkoa selluliitin puhkeamisen jälkeen verkkokalvon turvotus oli yllättäen hävinnyt. Aiempaan OCT-kuvauskertaan verrattuna voitiin havaita myös RPE:n epäsäännöllisyyden korjaantumista. Havainnon pohjalta pohdittiin, voisiko turvotuksen vähenemisen taustalla olla COX-estoon liittyvä vaikutus verisuonten läpäisevyyteen CNV:ssa. (Suzuki ym. 2012)

Yhden tapauselostuksen perusteella on vaikea arvioida ilmiön yleisyyttä. Yksi vaihto ehto on, että kyseessä on kuitenkin ollut AMD:n erotusdiagnostiikkaan liittyvä alatyypin jostain muusta makulan sairaudesta, esimerkiksi kystinen makulaturvotus (CME, engl. cystoid macular edema) tai *chorioretinopathia centralis serosa*. Näissä tiloissa verkkokalvon turvotus voi hävitä itsekseen (Jussi Paterino, suullinen tiedonanto 18.10.2014).

3 TARKOITUS JA TAVOITE

3.1 Tutkimusajatus

Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää pohjoissavolaisten AMD-potilaiden NSAID-ryhmän eri lääkaineiden käyttöä poikittaisessa tapaus-verrokkiasetelmassa. AMD-potilaiden ja verrokkiryhmän välillä tehdään vertaileva selvitys NSAID-ryhmän lääkaineiden käytöstä.

Perustuen nykytietämykseen AMD:n patogeneesistä, krooninen tulehdus ja toisaalta muutokset para-inflammaatiassa liittyvät AMD:n syntymekanismeihin ja kulkuun (Kaarniranta ym. 2009, Xu ym. 2009, Wang ym. 2011). NSAID-ryhmän lääkaineet kykenevät jossain määrin hillitsemään tulehdusta (Moilanen ja Kankaanranta 2007, Russo ym. 2013).

On mielekästä pohtia NSAID-ryhmän lääkaineiden käytön merkitystä AMD:n altisteena tai suojaavana tekijänä. Tutkimuksesta saatavan tiedon huomioiminen saattaa auttaa esimerkiksi räätälöitäessä potilaskohtaisesti suotuisinta hoitoa AMD:iin.

3.2 Hypoteesi

Nollahypoteesina on, että AMD:n ja NSAID-ryhmän lääkaineiden (tai sen alaryhmien lääkaineiden tai sen yksittäisten lääkaineiden) käytön välillä ei ole tilastollista riippuvuutta.

3.3 Tutkimuskysymykset

Tutkimuksen tarkoituksena on tarkastella AMD-potilaiden käyttämää lääkitystä NSAID-ryhmän lääkaineiden osalta. Pyrkimyksenä on vastata seuraaviin tutkimuskysymyksiin:

- Onko AMD:n ja koko NSAID-ryhmän lääkkeiden käyttäjien määrän välillä tilastollista riippuvuutta? Entä NSAID-ryhmän alaryhmien tai yksittäisten lääkaineiden, kuten asetyylisalisyylihapon, osalta?
- Yhdistyykö AMD tilastollisesti perinteisten suun kautta otettavien tulehduskipulääkkeiden ryhmän tai koksibiryhmän lääkaineiden käyttöön? Jos tilastollista riippuvuutta havaitaan, kuinka merkittävästi lääkkeiden käyttö on yhteydessä AMD:iin? Mikä on riskin tai suojaavan vaikutuksen suuruus?

4 MATERIAALIT JA MENETELMÄT

4.1 Potilasaineisto

Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) silmätautien poliklinikalle lähetetään kaikki pohjoissavolaiset vaikeaa AMD:aa sairastavat potilaat, joiden epäillään tarvitsevan lääkehoitoa. Näitä tapauksia tunnistettiin käymällä läpi KYS:n silmätautipoliklinikalla tutkimusajanjakson aikana (2004–2013) silmälääkärin AMD-arviossa käyneet potilaat. Tutkimukseen valittiin kosteaa AMD:aa sairastavia potilaita, sillä he edustavat sitä AMD-potilaiden tautikirjon ääripäätä, jolla taudin syntymekanismit toimivat erityisen tehokkaasti (Jussi Paterno, suullinen tiedonanto 18.10.2014).

Verrokeiksi valittiin KYS:n silmätautien poliklinikalla tutkimusajanjakson aikana hoidettuja potilaita, joilla ei ole ollut AMD:aa. Verrokkiaineistossa oli lopulta glaukoomapotilaita ja kaihileikkaukseen lähetettyjä potilaita. Verrokkien silmänpohjat oli todettu terveiksi AMD:n suhteen, kun he olivat käyneet vuoden sisällä silmälääkärin tarkastuksessa.

Tutkimusaineistosta suljettiin pois henkilöt, joilla oli lääkehoitoa vaativat diabetes tai AMD:n suhteen erotusdiagnostinen tila. Poissulkukriteereinä olivat lisäksi alle 50 vuoden ikä, silmänpohjiin vaikuttava aivotapahtuma, verkkokalvon verisuonitukokset, MS-tauti, Basedowin tauti ja sairastettu *chorioretinopathia centralis serosa*.

Tutkimukseen tarvittavat tiedot poimittiin KYS:n potilastietojärjestelmästä ja potilaskansioista. Tiedot kerättiin KYS:n asianmukaisella luvalla. Tutkimus noudatti lakia potilaan asemasta ja oikeuksista sekä henkilötietolakia. Tutkimuksessa huomioitiin lääketieteellisen tutkimuksen eettiset periaatteet ja se tehtiin hyvää tutkimustapaa noudattaen.

4.2 Tiedonkeruu

Lääkitystiedot kerättiin käyttäen tietolähteenä KYS:n sähköistä potilasasiakirjajärjestelmää. Se perustuu erikoissairaanhoidon varten kehitettyyn MD-Uranus-järjestelmään (CGI Suomi Oy, aiemmin Logica Suomi Oy), joka sisältää elektronisen potilaskertomuksen (MD-Miranda). MD-Miranda sisältää lääkitysosion, josta voi hakea paitsi potilaan nykyllä lääkitystä, myös aikaisempaa lääkitystä päivämäärän perusteella. Käytännössä lääkitysosion tiedot eivät olleet usein ajan

tasalla, vaan puutteita esiintyi yleisesti. Sen takia lääkitystietoja täydennettiin lisäämällä potilas-kertomuksiin kirjattuja lääkitystietoja. Kattavimmin lääkitystietoja löytyi sisätautien lehdiltä.

Tällä tavoin pyrittiin keräämään mahdollisimman oikeat tiedot potilaan lääkityksestä noudattaen samaa analyyttistä päättelytapaa ja tarkkuutta kuin esimerkiksi lääkärin kliinisessä työssä on tarpeen. Tietokantaan kirjattiin käytössä olevat säännölliset ja tarvittavat lääkkeet, niiden annokset ja annosteluohjeet sekä mahdollisuuksien mukaan myös tieto lääkityksen aloituksesta ja lopetuksesta sillä tarkkuudella kuin mahdollista. Tietoja kerätessä otettiin mukaan kaikki lääkeaineet ja antotavat. Näin ollen keruutyössä huomioitiin paitsi perinteiset suun kautta otettavat tablettivalmisteet tai muut vastaavat, myös esimerkiksi silmätipat, topikaaliset voiteet ja injektoitavat lääkkeet.

Tiedonkeräyksen pohjalta prosessoitiin anonymisoitu tutkimustietokanta, jossa on eriteltyinä lääkitystiedot käytössä olleista lääkevalmisteista niiden sisältämien vaikuttavien aineiden ja näiden lääkeaineluokkien perusteella.

4.3 Tilastollinen analyysi

Tilastollisen merkitsevyyden selvittämistä varten valittiin Pearsonin χ^2 -testin kaksisuuntainen versio. Tilastollisen merkitsevyyden rajaksi valittiin $p = 0,05$, jota pienempien arvojen tulkittiin osoittavan sellaista tilastollisesti merkitsevää riippuvuutta, joka johtaa nollahypoteesin hylkäämiseen. Lisäksi laskettiin suhteellista assosiaatiota mittaava ristitulosuhde eli vetosuhde (OR, engl. odds ratio). Se soveltuu altisteen ja seurauksen välisen assosiaation eli aiheutuneen riskin tai suojaavan vaikutuksen määrälliseen selvittämiseen ja raportointiin tapaus-verrokkiasetelmassa. Tilastollisena ohjelmalla käytettiin SPSS 21.0:aa (IBM Corp.).

5 TULOKSET

5.1 Aineistoa kuvaavat tiedot

Tutkimusaineiston muodosti yhteensä 666 potilasta, joista kostea AMD:ta sairastavia potilaita oli 418. Verrokkiryhmässä oli yhteensä 248 henkilöä, joista 78 sairasti leikkauskypsää kaihia ja 170 glaukoomaa (taulukko 1). Tapauksista oli miehiä 134 (32 %) ja naisia 284 (68 %). Verrokeista oli miehiä 83 (33,5 %) ja naisia 165 (66,5 %).

KYS:n potilastietojärjestelmästä voitiin löytää luotettavat lääkitystiedot 278 AMD-potilaasta (66,5 %), 57 kaihipotilaasta (73,1 %) ja 120 glaukoomapotilaasta (70,6 %) (taulukko 2). Koko aineiston suhteen naisista 32,5 %:lta ja miehistä 30,0 %:lta puuttuivat ajantasaiset potilastietojärjestelmän lääkitymerkinnät (taulukko 3). Myös iän suhteen tarkasteltuna päästään samanlaiseen havaintoon: tieto lääkityksen käyttämisestä puuttuu noin kolmannekselta joka ikäryhmässä (kuva 2).

Taulukko 1. Tutkimusaineiston kaikki tapaukset ja verrokkit.

Ryhmä	Miehet	Naiset	Yhteensä
Kostea AMD	134	284	418
Kontrolli, kaihileikkaukseen tuleva	28	50	78
Kontrolli, glaukoomapotilas	55	115	170

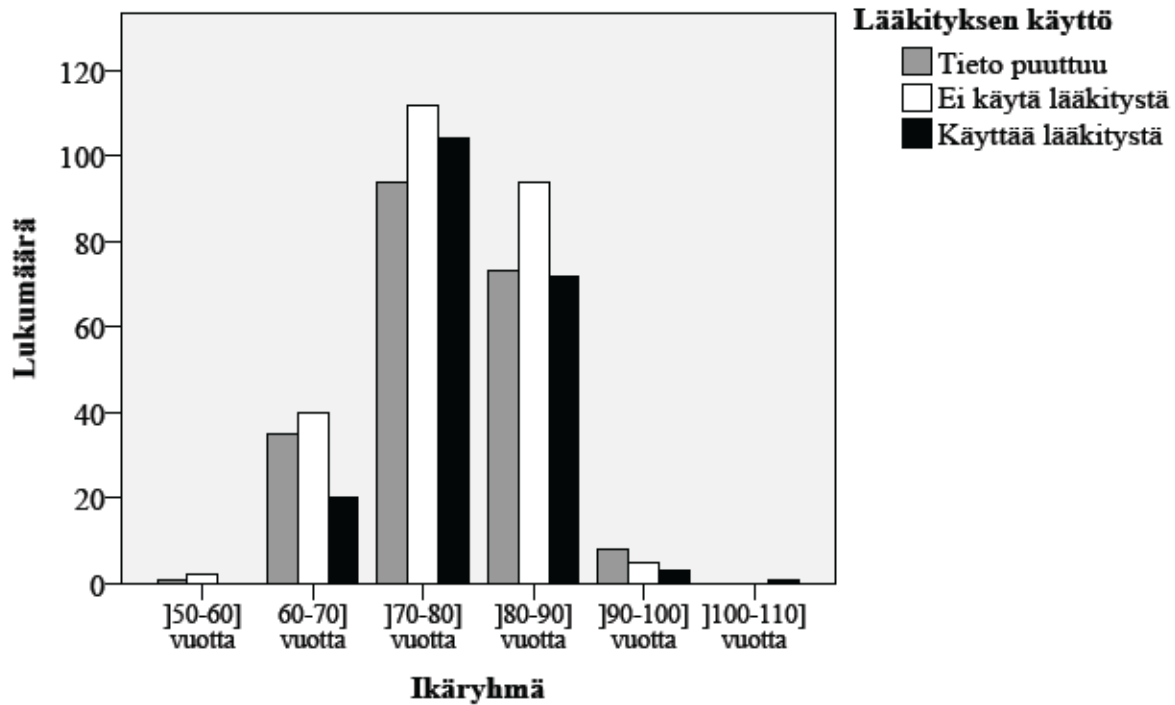
Taulukko 2. Potilaat, joiden lääkitystiedot löytyivät Kuopion yliopistollisen sairaalan sähköisestä potilastietojärjestelmästä.

Ryhmä	Miehet	Naiset	Yhteensä
Kostea AMD	87	191	278
Kontrolli, kaihileikkaukseen tuleva	23	34	57
Kontrolli, glaukoomapotilas	42	78	120

Taulukko 3. Potilaat, joiden lääketietoja ei löytynyt Kuopion yliopistollisen sairaalan sähköisestä potilastietojärjestelmästä.

Ryhmä	Miehet	Naiset	Yhteensä
Kostea AMD	47	93	140
Kontrolli, kaihileikkaukseen tuleva	5	16	21
Kontrolli, glaukoomapotilas	13	37	50

Kuva 2. Tieto NSAID-lääkkeiden käytöstä eri ikäryhmissä. Tieto lääkityksen käyttämisestä puuttuu noin kolmannekselta joka ikäryhmässä. Valtaosa potilaista on iältään 70–90 vuotta.



5.2 Käytössä olleet NSAID-ryhmän lääkeaineet

KYS:n sähköisen tietojärjestelmän perusteella tutkimusaineistossa käytettiin seuraavia NSAID-ryhmän lääkeaineita: diklofenaakki, etodolaakki, etorikoksibi, ibuprofeeni, ketoprofeeni, meloksiikaami, naprokseeni ja rofekoksibi (taulukko 4). Myös ibuprofeenin ja kodeiinin yhdistelmävalmisteen käytöstä oli merkintöjä.

Taulukko 4. Tutkimusaineistossa esiintyneet NSAID-ryhmän lääkeaineita sisältävät tulehduskipulääkevalmisteet. Tutkimusaineisto koostuu kosteaa AMD:aa sairastavista tapauksista ja glaukoomaa tai leikkauskypsää kaihia sairastavista verrokeista. Kansainvälinen anatomis-terapeuttis-kemiallinen (engl. Anatomical Therapeutic Chemical, ATC) kooditus jakaa lääkkeet luokkiin anatomisen vaikutuskohteen sekä kemiallisten, farmakologisten terapeuttisten ominaisuuksien perusteella.

Pääryhmä	Alaryhmittely	Lääkeaineet	ATC-koodi	Potilasaineistossa mainitut nimet
NSAID-ryhmän lääkevalmisteet	Asetyyლისისyylihappoa sisältävät valmisteet	asetyyლისისyylihappo + dipyridamoli	B01AC30	Asasantin®
		asetyyლისისyylihappo	N02BA01	aspiriini; Disperin®, Primaspan®
	Perinteiset NSAID-ryhmän lääkeaineita sisältävät valmisteet	ibuprofeeni + kodeiini	N02AA59	Ardinex®
		diklofenaakki	M01AB05	Motifene®, Motifene Dual®, Voltaren®
		etodolaakki	M01AB08	Lodine®
		ibuprofeeni	M01AE01	Burana®, Ibumax®, Ibumetin®, ibuprofeeni; Ibuxin®
		ketoprofeeni	M01AE03	Ketomex®, Orudis®
		meloksikaami	M01AC06	Meloxicam®, Mobic®
		naprokseeni	M01AE02	Miranax®, Pronaxen®
		diklofenaakki	S01BC03	Voltaren Ophtha®
	Koksibit	etorikoksibi	M01AH05	Arcoxia®
		rofekoksibi	M01AH02	Vioxx®

5.3 NSAID-ryhmän lääkeaineiden käyttö

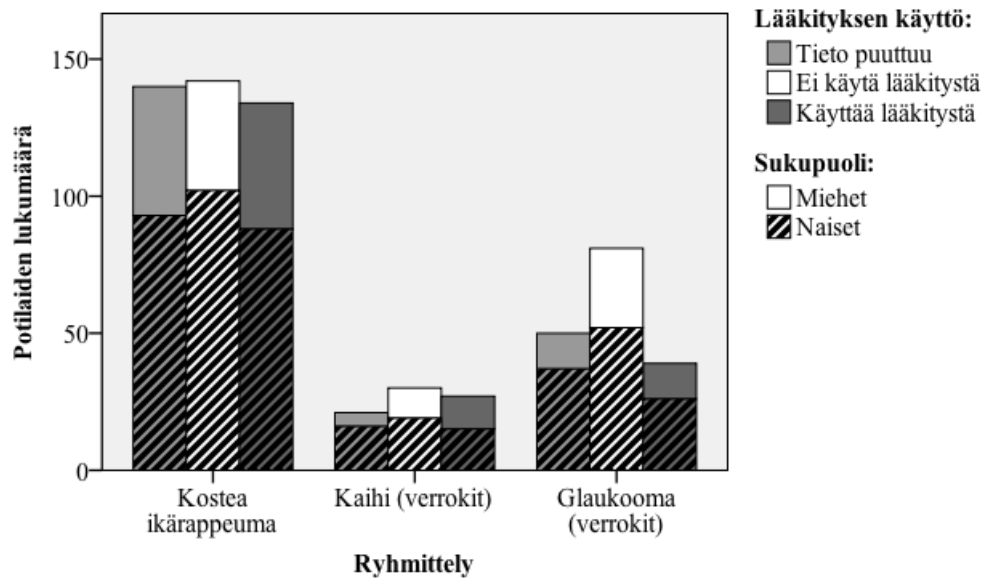
KYS:n potilastietojärjestelmästä löytyneiden lääkitystietojen perusteella NSAID-ryhmän lääkeaineisiin lukeutuvia valmisteita käytti 134 AMD-potilasta (48,6 %), 27 kaihipotilasta (47,4 %) ja 39 glaukoomapotilasta (32,5 %) (kuvat 3 ja 4, taulukko 5). Näistä asetyylisalisyylihappoa sisältäviä valmisteita oli käytössä 109 AMD-potilaalla (39,5 %), 25 kaihipotilaalla (43,9 %) ja 33 glaukoomapotilaalla (27,5 %) (kuvat 5 ja 6, taulukko 5). Perinteisiksi NSAID-ryhmän lääkeaineiksi luettavia oli käytössä vähemmän, sillä niitä käytti 37 AMD-potilasta (13,4 %), 5 kaihipotilasta (8,8 %) ja 9 glaukoomapotilasta (7,5 %) (kuvat 7 ja 8, taulukko 5). Koksibeja ei tässä aineistossa käytetty juuri lainkaan, sillä vain yksi AMD-potilas (0,4 %), kaksi kaihipotilasta (3,5 %) ja yksi glaukoomapotilas (0,8 %) käytti koksibeja (kuvat 9 ja 10, taulukko 5).

Naisia oli NSAID-lääkityksen käyttäjissä enemmän kuin miehiä, ja tilanne oli sama myös jaettaessa lääkityksen käyttäjät tapauksiin ja verrokkeja edustaviin ryhmiin (kuva 11). Lääkityksen käyttäjissä ei saavuttu tilastollisesti merkitsevää eroa sukupuolten välillä NSAID-lääkityksen pääryhmässä tai edellä mainituissa alaryhmissä ($p > 0,05$). Iän suhteen tarkasteltuna aineiston hajonta ei eronnut merkittävästi eri potilasryhmissä NSAID-lääkkeiden käytön suhteen (kuva 12).

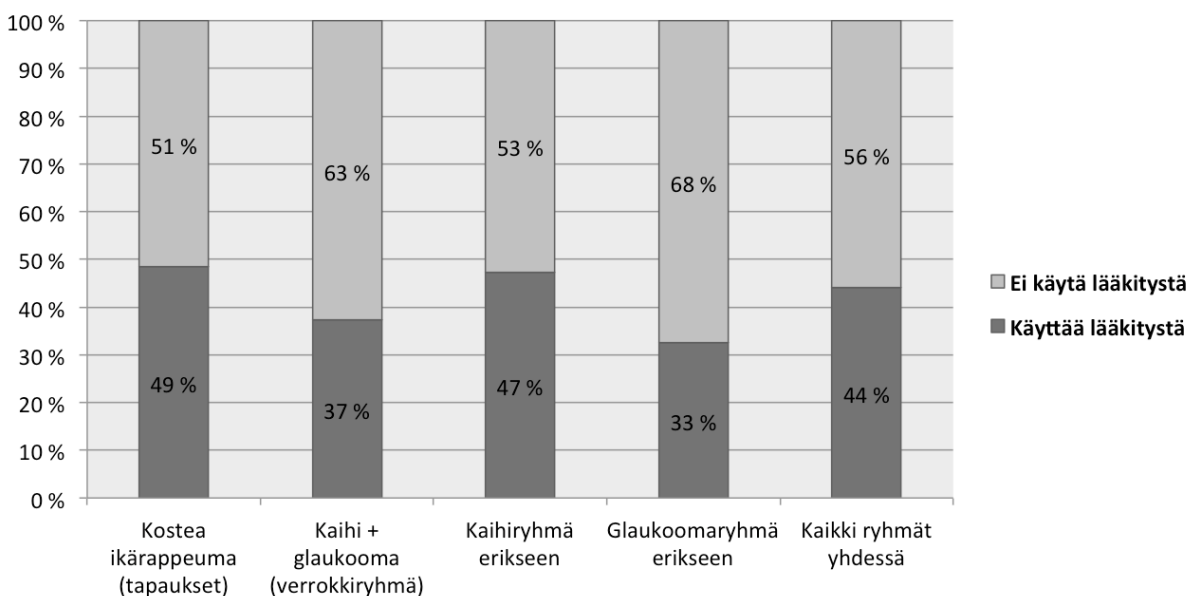
5.4 NSAID-ryhmän lääkeaineiden käyttö ja kostea AMD

Ristiintaulukoinnin jälkeen todettiin, että NSAID-lääkkeiden käyttäjillä oli lisääntynyt kostean AMD riski (OR = 1,59, 95%:n luottamusväli 1,08–2,33, $p=0,019$) verrattuna niin, jotka eivät käytä NSAID-lääkkeitä. NSAID-lääkkeiden alaryhmissä vastaava yhteys ei ollut tilastollisesti merkitsevä (kuva 13, taulukko 5).

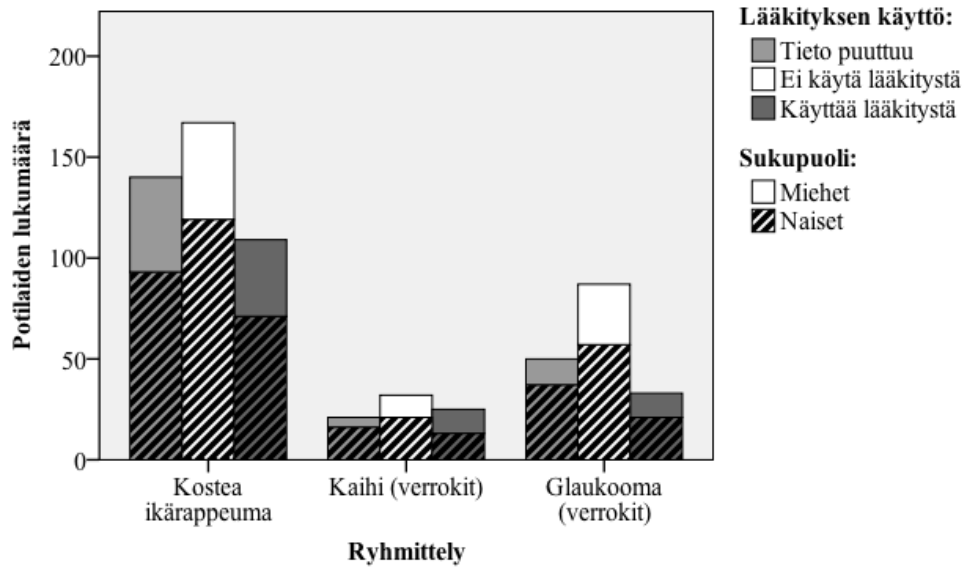
Kuva 3. Ei-steroidaalisia tulehduskipulääkeaineita sisältävien valmisteiden käyttäjät lukumääräisesti kostea ikärappeumaa sairastavien potilaiden ryhmässä ja verrokeissa. Kaikissa ryhmissä lääkevalmisteiden käyttäjiä on alle puolet niistä, joilta lääketieto oli saatavissa. Naisia on kaikissa ryhmissä enemmän kuin miehiä, eikä lääkityksen käytössä ole merkittävää eroa sukupuolen suhteen. Tieto lääkityksen käytöstä jäi puuttumaan alle kolmannekselta joka ryhmässä. Verrokkipotilaiden ryhmä muodostui kaihileikkaukseen tulleista potilaista ja silmätautien poliklinikalla tutkittuista glaukoomapotilaista.



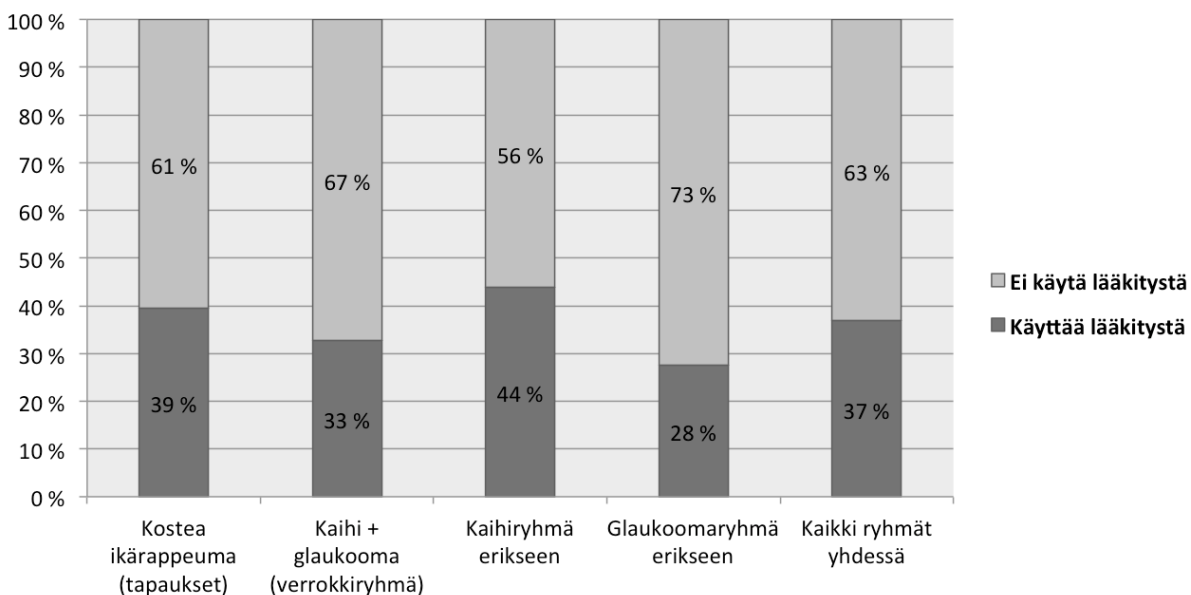
Kuva 4. Ei-steroidaalisia tulehduskipulääkeaineita sisältävien valmisteiden käyttäjien osuus kostea ikärappeumaa sairastavien potilaiden ryhmässä ja verrokeissa. Käyttäjiä on suhteessa enemmän ikärappeumaryhmässä kuin verrokkiryhmän muodostaneiden kaihi- ja glaukoomapotilaiden yhteisryhmässä ja koko aineistossa on yleisesti. Kun verrokkiryhmä jaetaan erikseen kaihi- ja glaukoomapotilaiden ryhmiin ja verrataan näitä ikärappeumapotilaiden ryhmään, havaitaan käyttäjiä olevan enemmän ikärappeuma- tai kaihileikkauksryhmissä verrattuna glaukoomaryhmään.



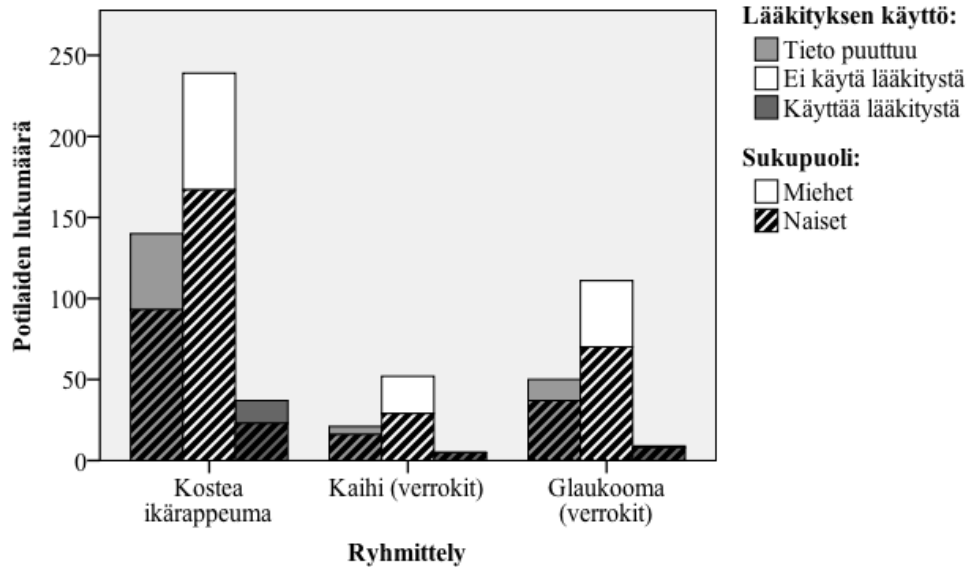
Kuva 5. Asetyyლისისyylihappoa sisältävien lääkevalmisteiden käyttäjät lukumääräisesti kosteaa ikärappeumaa sairastavien potilaiden ryhmässä ja verrokeissa. Kaikissa ryhmissä lääkevalmisteiden käyttäjiä on selkeästi alle puolet niistä, joilta lääketieto oli saatavissa. Naisia on kaikissa ryhmissä enemmän kuin miehiä, eikä lääkityksen käytössä ole merkittävää eroa sukupuolen suhteen. Tieto lääkityksen käytöstä jäi puuttumaan alle kolmannekselta joka ryhmässä. Verrokkipotilaiden ryhmä muodostui kaihileikkaukseen tulleista potilaista ja silmätautien poliklinikalla tutkituista glaukoomapotilaista.



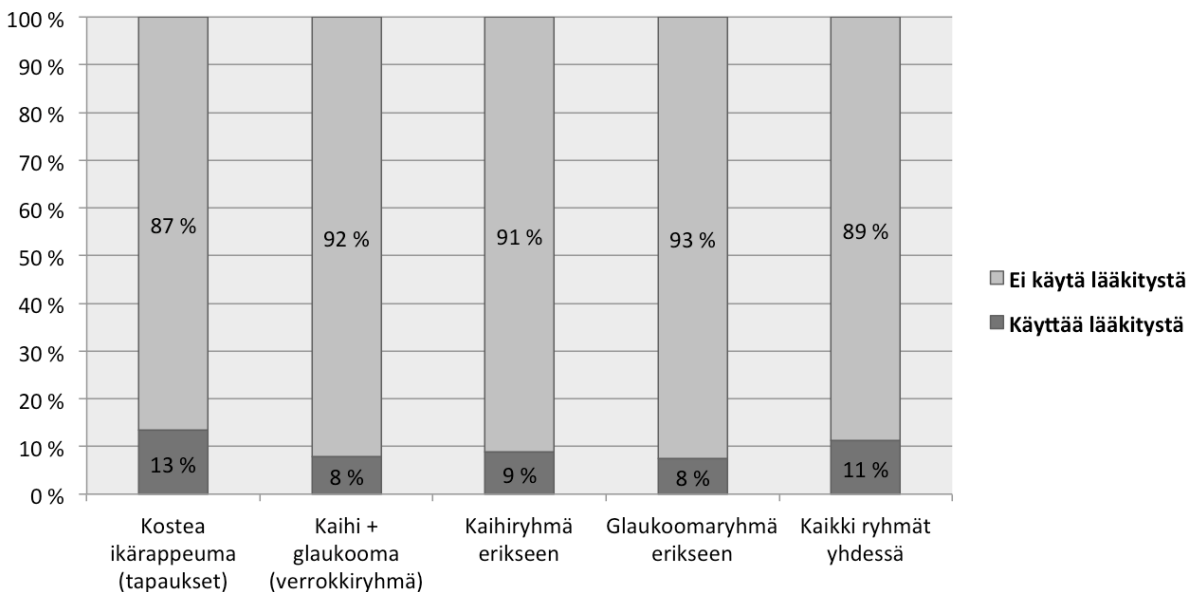
Kuva 6. Asetyyლისისyylihappoa sisältävien lääkevalmisteiden käyttäjien osuus kosteaa ikärappeumaa sairastavien potilaiden ryhmässä ja verrokeissa. Käyttäjiä on suhteessa enemmän ikärappeumaryhmässä kuin verrokkiryhmän muodostaneiden kaihi- ja glaukoomapotilaiden yhteisryhmässä, ja koko aineistossa on käyttäjiä on melko yleisesti. Kun verrokkiryhmä jaetaan erikseen kaihi- ja glaukoomapotilaiden ryhmiin ja verrataan näitä ikärappeumapotilaiden ryhmään, havaitaan käyttäjiä olevan enemmän ikärappeuma- tai kaihileikkauksryhmissä verrattuna glaukoomaryhmään.



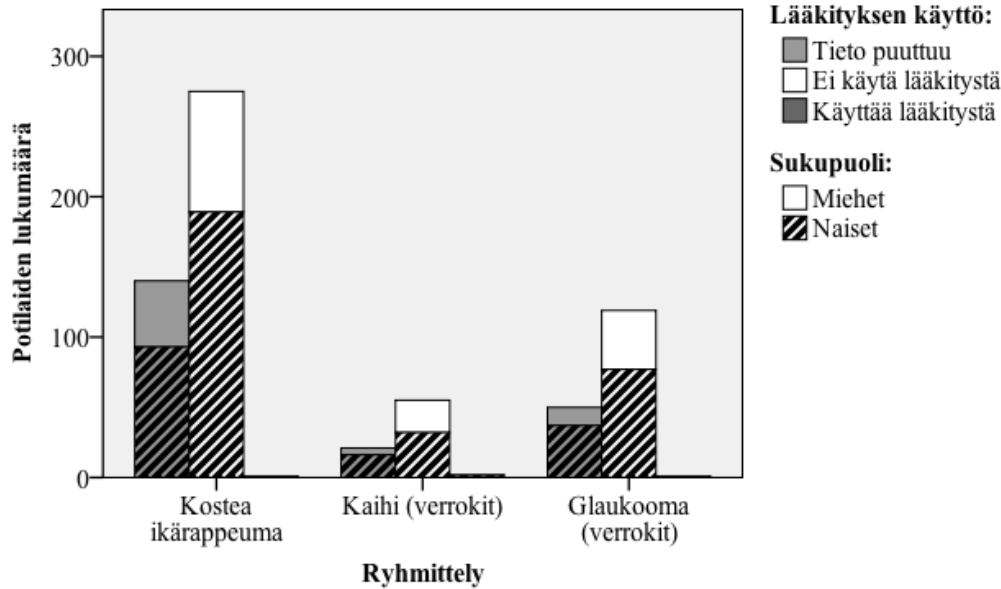
Kuva 7. Perinteisiä suun kautta otettavia ei-steroidaalisia tulehduskipulääkeaineita sisältävien valmisteiden käyttäjät lukumääräisesti kosteaa ikärappeumaa sairastavien potilaiden ryhmässä ja verrokeissa. Kaikissa ryhmissä lääkevalmisteiden käyttäjiä on vain pieni osuus niistä, joilta lääketieto oli saatavissa. Naisia on kaikissa ryhmissä enemmän kuin miehiä, eikä lääkityksen käytössä ole merkittävää eroa sukupuolen suhteen. Tieto lääkityksen käytöstä jäi puuttumaan alle kolmannekselta joka ryhmässä. Verrokkipotilaiden ryhmä muodostui kaihileikkaukseen tulleista potilaista ja silmätautien poliklinikalla tutkituista glaukoomapotilaista.



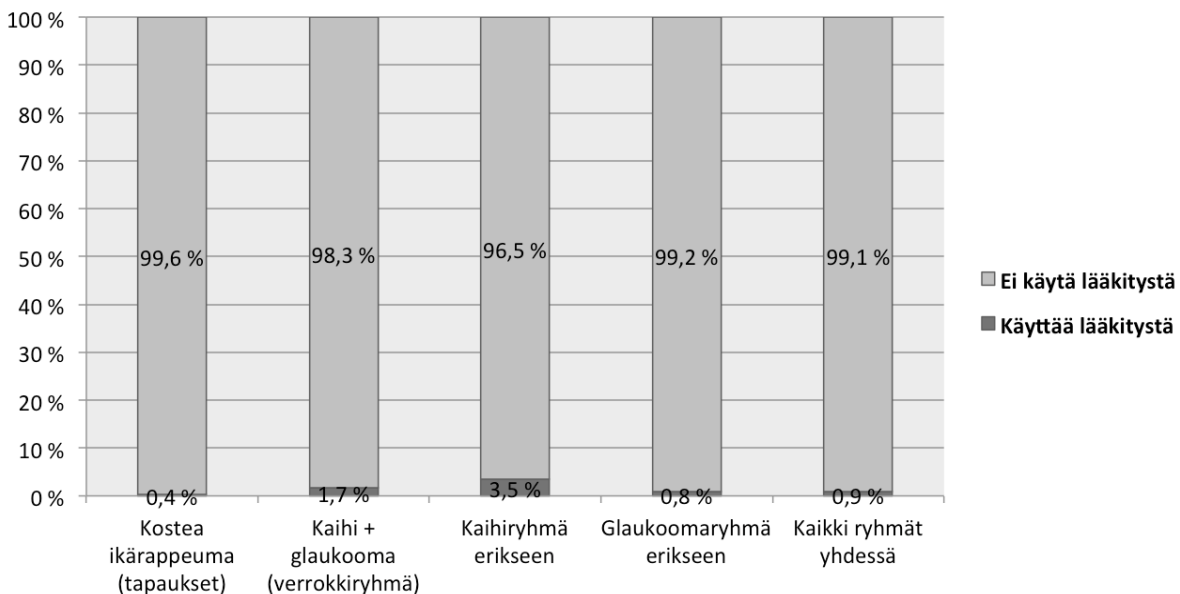
Kuva 8. Perinteisiä suun kautta otettavia ei-steroidaalisia tulehduskipulääkeaineita sisältävien valmisteiden käyttäjien osuus kosteaa ikärappeumaa sairastavien potilaiden ryhmässä ja verrokeissa. Käyttäjiä on suhteessa enemmän ikärappeumaryhmässä kuin verrokkiryhmän muodostaneiden kaihi- ja glaukoomapotilaiden yhteisryhmässä. Koko aineistossa on käyttäjiä on vähäisesti eli vain joka kymmenes on käyttäjä. Kun verrokkiryhmä jaetaan erikseen kaihi- ja glaukoomapotilaiden ryhmiin ja verrataan näitä ikärappeumapotilaiden ryhmään, havaitaan käyttäjiä olevan edelleen enemmän ikärappeumaryhmässä, samalla kun käyttäjien osuudet kaihi- ja glaukoomaryhmässä eivät eroa merkittävästi verrattuna toisiinsa.



Kuva 9. Koksibilääkeaineita sisältävien valmisteiden käyttäjät lukumääräisesti kosteaa ikärappeumaa sairastavien potilaiden ryhmässä ja verrokeissa. Kaikissa ryhmissä on lääkevalmisteiden käyttäjiä hyvin vähän. Tässä aineistossa lääkityksen käyttäjissä ei ole miehiä. Tieto lääkityksen käytöstä jäi puuttumaan alle kolmannekselta joka ryhmässä. Verrokkipotilaiden ryhmä muodostui kaihileikkaukseen tulleista potilaista ja silmätautien poliklinikalla tutkituista glaukoomapotilaista.



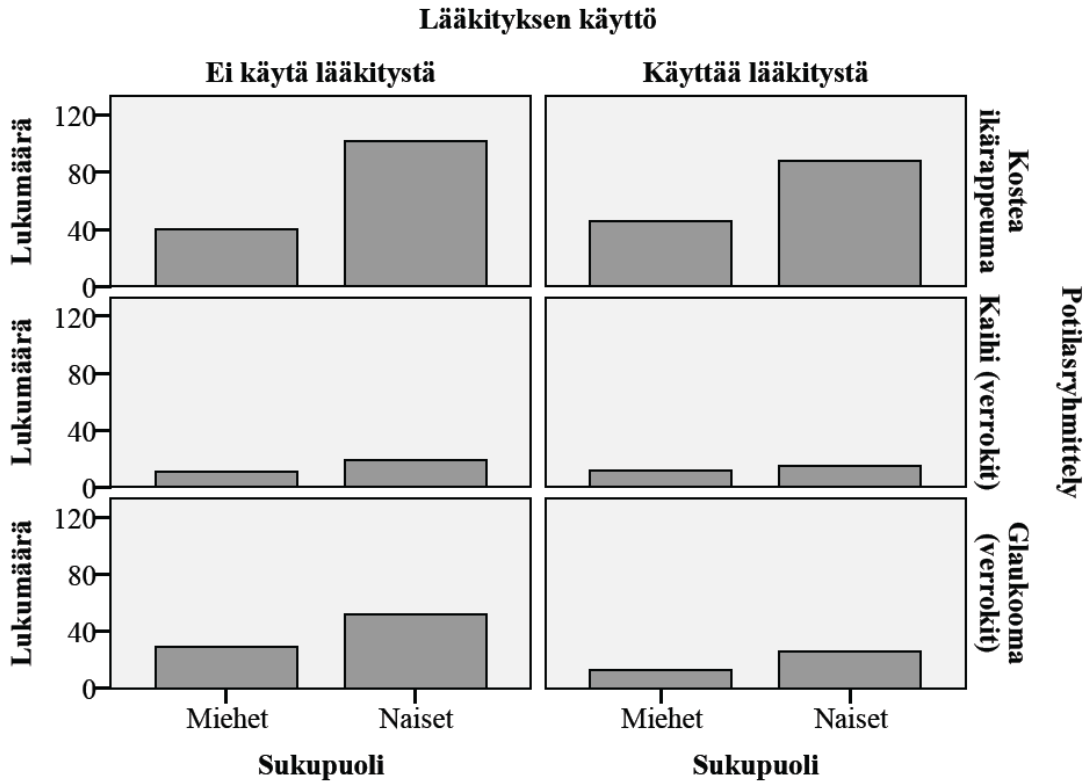
Kuva 10. Koksibilääkeaineita sisältävien valmisteiden käyttäjien osuus kosteaa ikärappeumaa sairastavien potilaiden ryhmässä ja verrokeissa. Käyttäjiä on suhteessa vähemmän ikärappeumaryhmässä kuin verrokkiryhmän muodostaneiden kaihi- ja glaukoomapotilaiden yhteisryhmässä, ja koko aineistossa on käyttäjiä on hyvin vähän. Kun verrokkiryhmä jaetaan erikseen kaihi- ja glaukoomapotilaiden ryhmiin ja verrataan näitä ikärappeumapotilaiden ryhmään, havaitaan käyttäjiä olevan enemmän kaihiryhmässä verrattuna glaukoomaa tai kosteaa ikärappeumaa sairastavien potilaiden ryhmiin.



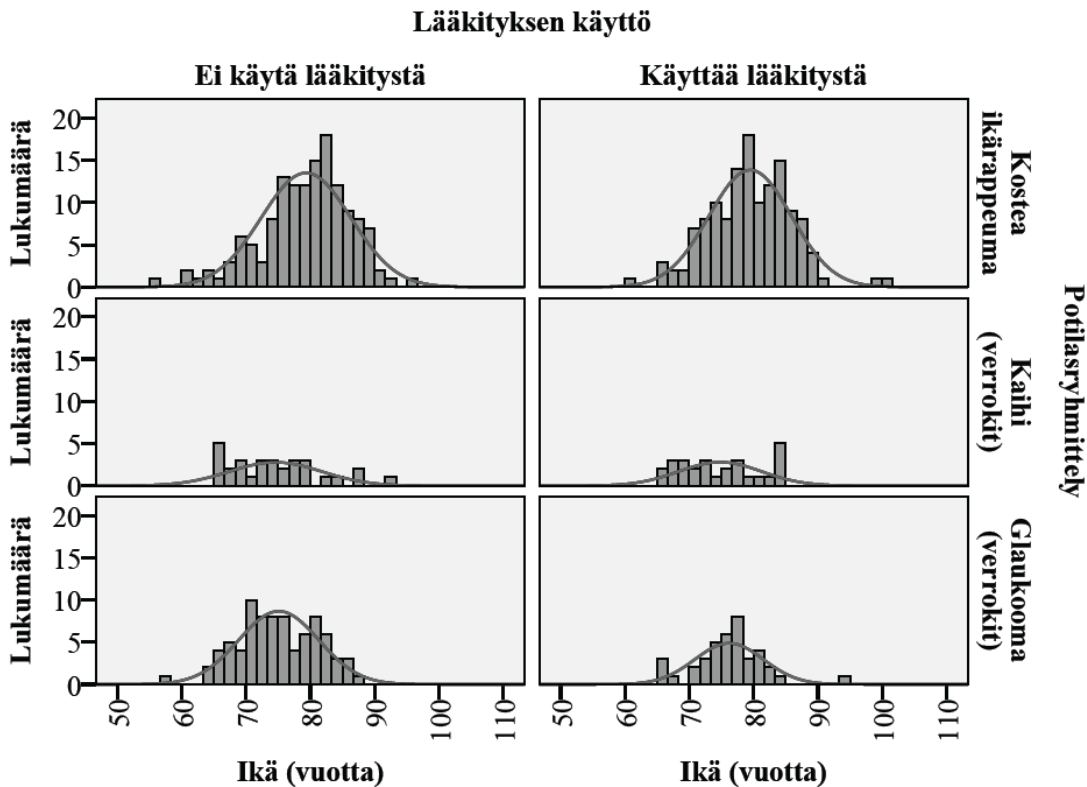
Taulukko 5. Tilastollinen merkitsevyys koskien kostean AMD- ja koko verrokkiryhmän, sekä kostean AMD:n ja verrokkialaryhmien välistä riippuvuutta. Kostean AMD:n ja koko verrokkiryhmän osalta vain NSAID-ryhmän lääkeaineita sisältävien lääkeaineiden käyttö kokonaisuudessaan saavuttaa tilastollisen merkitsevyyden rajan ($p < 0,05$). Sekin selittyy ainakin osaksi verrokkiryhmän sisäisellä sekakoosteisuudella, koska p -arvo pienenee tarkasteltaessa kostean AMD:n ja eri verrokkialaryhmien välistä tilastollista riippuvuutta. Toisin sanoen verrokkiryhmän muodostavat glaukoomapotilaat ja kaihipotilaat eivät muodosta NSAID-ryhmän lääkkeiden käytön suhteen tasa-koosteista ryhmää. Lyhenteet: AMD = verkkokalvon ikärappeuma, NSAID = ei-steroidaalinen tulehduskivulääke, OR = ristitulosuhde (OR, engl. odds ratio).

	Tapaukset (n = 276)	Verrokkit (n = 177)		Kostean AMD:n ja lääkeaineiden käytön väli- nen suhteel- linen assosi- aatio OR (95% CI)	Lääkityksen käyttäjämäärien välisen eron tilastollinen mer- kitsevyys (p -arvo) ryhmien välillä	
	Kostea AMD (n = 276)	Glaukooma (n = 120)	Kaihi (n = 57)		Kaksi eri ryh- mää: a) kostea AMD b) verrokkit (glaukooma ja kaihi)	Kolme eri ryh- mää: a) kostea AMD b) glaukooma (verrokkit) c) kaihi (verro- kit)
NSAID-ryhmän lääkeaineita si- sältävien val- misteiden käyt- täjät	134	39	27	1,59 (1,08–2,33)	0,019	0,011
- Asetyyilisali- syylihappoa si- sältävien val- misteiden käyt- täjät	109	33	25	1,34 (0,90–1,99)	0,148	0,038
- Perinteisiä NSAID-ryhmän lääkeaineita si- sältävien val- misteiden käyt- täjät	37	9	5	1,80 (0,94–3,44)	0,071	0,190
- Koksibiryhmän lääkeaineita si- sältävien val- misteiden käyt- täjät	1	1	2	0,21 (0,02–2,04)	0,139	0,069

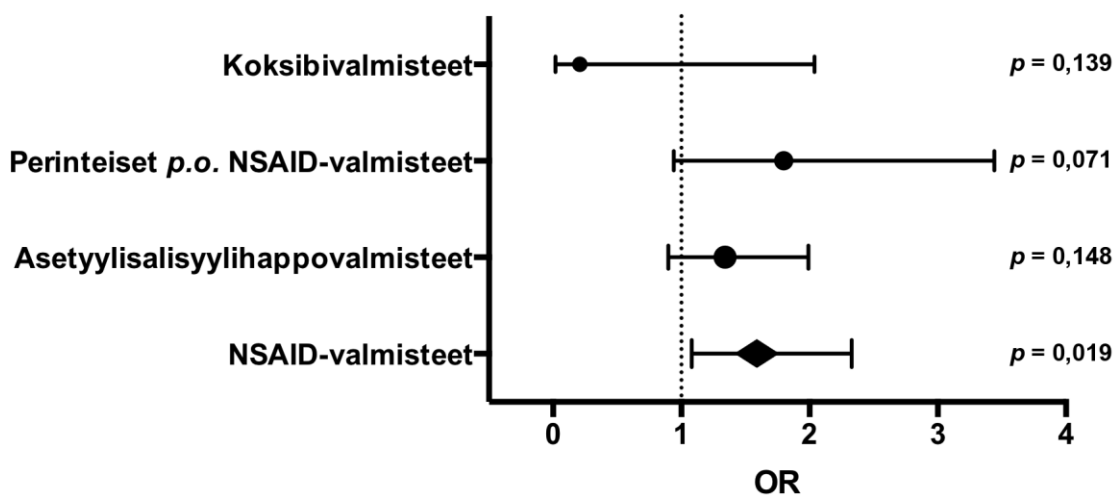
Kuva 11. NSAID-lääkkeiden käyttö sukupuolittain tarkasteltuna eri potilasryhmissä. Naisia on käyttäjissä enemmän kuin miehiä, ja tilanne on sama myös jaettaessa käyttäjät tapauksiin ja verrokkeja edustaviin ryhmiin.



Kuva 12. NSAID-lääkkeiden käytön hajonta iän suhteen tarkasteltuna eri potilasryhmissä. Eri ryhmien hajontakuviin on sovitettu normaalijakauman mukainen Gaussin kellokäyrä jakauman vinouden silmämääräistä arviointia varten.



Kuva 13. Kostean ikärapppeuman ja NSAID-lääkeaineiden käytön välinen suhteellinen assosiaatio ristitulosuhteen (engl. odds ratio, OR) avulla esitettynä. Kostea ikärapppeumaa sairastavissa oli NSAID-lääkkeiden käyttäjiä noin 1,5-kertaisesti verrattuna verrokkeihin. Verrokkiryhmä muodostui kaihileikkaukseen tulleista potilaista ja silmätautien poliklinikalla tutkituista glaukoomapotilaista.



6 POHDINTA

Tässä tutkimuksessa analysoitiin kosteaa AMD:ta sairastavien potilaiden ja verrokkien NSAID-lääkeaineita sisältävien valmisteiden käyttöä. Aineiston pohjalta voitiin todeta, että NSAID-lääkkeiden käyttäminen liittyi tilastollisesti merkitsevästi kosteaan AMD:iin. Se ei luonnollisesti kerro välttämättä NSAID-lääkeaineiden käytön ja kostean AMD:n välisestä kausaaliteetin olemassaolosta. Lisäksi on huomattava, että saatu tulos ei yhdisty selkeästi tutkittuihin alaryhmiin, sillä yhdenkään alaryhmän osalta ei voitu todeta tutkittavien ja verrokkien NSAID-lääkkeiden käytön eroavan toisistaan. Edelleen, mikäli tarkastellaan verrokkiryhmän muodostumista kaihi- ja glaukoomapotilaista, havaitaan, että ero selittyy tässä tapauksessa glaukoomaverrokkien vähäisellä NSAID-valmisteiden käytöllä (32,5 %). Kaihileikkausverrokeilla NSAID-valmisteiden käyttäjien osuus (47,4 %) on lähes sama kuin AMD-potilailla (48,6 %). Tämän verrokkiryhmän epäyttenäisyyden vuoksi lähtöhypoteesia ei voitane luotettavasti hylätä edes NSAID-lääkeaineita sisältävien valmisteiden kokonaiskäyttöä kuvaavan ryhmän kohdalla.

Nykytiedon perusteella ASA saattaa nostaa kostean AMD:n riskiä (Ye ym. 2014). Kuitenkin tässä tutkimuksessa ASA:n käytön osuus ei eronnut kosteaa AMD:aa sairastavien potilaiden ja verrokkien kesken ($p = 0,148$). Toisaalta, kun verrokkeja käsiteltiin omina alaryhminään, havaittiin nimellisesti merkitsevä tilastollinen ero ($p = 0,038$). Eniten ASA:aa oli käytössä kaihipotilailla (43,9 %), toiseksi eniten AMD-potilailla (39,5 %) ja glaukoomapotilailla käyttö oli vähäisintä (27,5 %).

Miksi ASA:aa sisältävien lääkkeiden käyttö erosi näiden ryhmien välillä? Tieto lääkityksestä puuttui kaihiverrokkien ryhmässä (26,9 %) suhteessa harvemmin kuin muissa ryhmissä (AMD 33,5 %, glaukooma 29,4 %). Tämä ja toisaalta ASA:n käytön suuri osuus kaihiverrokeilla saattaa selittyä sillä, millaisia preoperatiivisia tietoja kaihileikkauspotilailta kerättiin. Kaihileikkauspotilaiden hoitosuhde sairaalaan muodostuu usein vain leikkauspäivän tapahtumista. Silloin heidän lääkitystietonsa saattavat perustua vain lähetteessä kerrottuihin tietoihin. Monissa kaihileikkauksen lähetepohjissa kysytään erikseen verenohennuslääkkeiden käytöstä, koska se vaikuttaa leikkauksen suunnitteluun. Tämä voi johtaa siihen, että ASA-lääkitys tulee muita lääkkeitä herkemmin ilmi ja sitä kautta merkityksi potilasasiakirjoihin. (Jussi Paterno, suullinen tiedonanto 18.10.2014)

Perinteisiä suun kautta otettavia NSAID-lääkeaineita sisältäviä valmisteita käytettiin kosteaa AMD:aa sairastavien ryhmässä hieman enemmän (13,4 %) kuin kaihiyryhmässä (8,8 %) ja glaukoomaryhmässä (7,5 %), mutta tilastollisesti merkittävää eroa näiden AMD-potilaiden ja verrokkien välillä ei tullut esiin ($p = 0.071$). Tätä ei ollut myöskään käsiteltäessä verrokkeja erillisinä alaryhminä ($p = 0,190$). On lisäksi huomioitava, että perinteisiä suun kautta otettavia NSAID-lääkeaineita sisältäviä valmisteita käytetään tavallisesti akuuttiin kivun hoitoon, jolloin annokset voivat olla pienempiä kuin anti-inflammatorinen vaikutus edellyttäisi (Moilanen ja Kankaanranta 2007). Lisäksi NSAID-valmisteiden pitkäaikaista käyttöä pyritään välttämään, koska siihen liittyy lisääntynyt haittavaikutusten riski varsinkin riskiryhmillä (Tulehduskipulääkkeet: Käypä hoito –suositus, 2009). Tämän johdosta niitä on harvoin pysyvänä säännöllisenä lääkityksenä. Sähköiseen potilaskertomukseen liittyen on pantava merkille, että kokemusperäisen tiedon valossa potilaskertomusjärjestelmien lääkelistat eivät usein ole ajan tasalla varsinkaan tulehduskipulääkkeiden osalta. Esimerkiksi leikkauksen jälkeiseen tilapäiseen kivunhoitoon tarkoitetut lääkkeet saattavat jäädä ”roikkumaan” lääkelistalle. Voidaan siis epäillä, että nyt käytetty tutkimusmenetelmä hieman yliarvioi perinteisten suun kautta otettavia NSAID-lääkeaineiden käyttöä. Toisaalta tulehduskipulääkkeiden jatkuva käyttö on suomalaisessa vanhusväestössä erittäin yleistä (Tulehduskipulääkkeet: Käypä hoito –suositus, 2009).

Koksibien käyttö ei eronnut AMD-potilaiden ja verrokkien välillä käsiteltäessä verrokkeja yhtenä ryhmänä ($p = 0,139$) tai alaryhminään ($p = 0,069$). Tässä aineistossa oli vain vähän koksibien käyttäjiä. Määrä on mahdollisesti liian pieni, jotta koksibien käyttöä voitaisiin vertailla luotettavasti. Koksibeja käytetään usein tilanteissa, joissa NSAID-lääkitykselle on jatkuvaa tarvetta, mutta halutaan välttää ruoansulatuskanavan haittoja. Säännöllisen käytön ja tehokkaan COX-2-painotteisen vaikutuksen myötä ne voisivat olla hyviä mallilääkeaineita tutkittaessa NSAID-lääkevalmisteiden anti-inflammatorisen tehon yhteyttä AMD:iin. Toisaalta koksibeja tulee välttää potilailla, joilla on lisääntynyt kardiovaskulaaristen komplikaatioiden riski. Näillä tromboembolisilla päätetapahtumilla ja AMD:lla on osittain samoja tunnettuja riskitekijöitä. Tämä voi lopulta johtaa valintaharhasta johtuvaan koksibien suojaavan vaikutuksen yliarviointiin, vaikka aineisto olisikin suurempi, jos asiaa ei erikseen kontrolloida. (Jussi Paterno, suullinen tiedonanto 18.10.2014)

Tämä tutkimus ei pystynyt luotettavasti osoittamaan yhteyttä NSAID-lääkeaineita sisältävien valmisteiden käytön ja AMD:n välillä. Samoin laajempi kysymys NSAID-lääkeaineiden merkityksestä

AMD:n riskitekijänä jäi osittain arvioimatta, sillä tutkimuksen perusteella ei pystytty tarkkaan sulkemaan pois mahdollisuutta, että yhteys olisi olemassa. Keskeisimpänä rajoituksena oli suhteellisen pieni aineisto ja se, että tiedot oli kerätty takautuvasti sähköisistä sairauskertomuksista.

AMD:n riskitekijöistä monet liittyvät tulehdukseen. Vaikka kaikkiin näihin ei voidakaan vaikuttaa, ainakin tiettyjen tulehdukseen liittyvien riskitekijöiden minimoiminen, kuten kolesterolin alentaminen tai tupakoinnin välttäminen, on mahdollista. Nämä ennaltaehkäisevät toimet saattavat lopulta olla myös parempia kroonisten tulehduksen vähentämiseksi kuin esimerkiksi NSAID-lääkeaineita sisältävien valmisteiden käyttö.

LÄHTEET

Ambati J, Atkinson JP, Gelfand BD. Immunology of age-related macular degeneration. *Nat Rev Immunol* 2013;13:438–51.

Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28:1–18.

Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, ym. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:564–72.

Kaarniranta K, Seitsonen S, Paimela T, Meri S ja Immonen I. Silmänpohjan ikärappeuman patogeneesi. *Duodecim* 2009;125:145–53.

Kinnunen K, Kaarniranta K. Silmänpohjan kostea ikärappeuma pitää hoitaa ajoissa. *Suomen Lääkärilehti* 2014;69:2265–2268.

Tulehduskipulääkkeet (online). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Gastroenterologiayhdistys ry:n ja Suomen Reumatologisen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2009 (viitattu 15.12.2014). Saatavilla Internetissä: www.kaypahoito.fi.

van Leeuwen R, Tomany SC, Wang JJ, ym. Is medication use associated with the incidence of early age-related maculopathy? Pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology* 2004;111:1169–75.

Martidis A, Tennant MTS. Age-Related Macular Degeneration. Kirjassa: Yanoff M, Duker J, Ausburger J, toim. *Ophthalmology*. 3. painos. St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier 2009, s. 658–673.

Moilanen E. Tulehdusreaktio ja siihen vaikuttavat lääkeaineet. Kirjassa: Pelkonen O, ym., toim. *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia*. 4. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2014. Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiporssi.fi

Moilanen E, Kankaanranta H. Eikosanoidit ja tulehduskipulääkkeet. Kirjassa: Koulu M, Tuomisto J, toim. *Farmakologia ja toksikologia*. 7. painos. Kuopio: Kustannusosakeyhtiö Medicina 2007, s. 293–326.

Muñoz B, West SK, Rubin GS, ym. Causes of blindness and visual impairment in a population of older Americans: The Salisbury Eye Evaluation Study. *Arch Ophthalmol* 2000;118:819-25.

Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep* 2006;58:353-63.

Palosaari T, Mäkinen E, Kataja M, Räsänen P, Kaila M, Uusitalo H. Silmänpohjan nesteinen ikärappeuma: mitä tiedämme lasiaisen sisäisestä angiogeneesin estosta? *Suomen Lääkärilehti* 2008;63:2229–2236.

Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol* 2012;96:614–8.

Russo A, Costagliola C, Delcassi L, ym. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for macular edema. *Mediators Inflamm* 2013;2013:476525.

Seppänen M. Silmänpohjan ikärappeuma (makuladegeneraatio). Lääkärikirja Duodecim (online). Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, päivitetty 12.12.2013. Saatavilla Internetissä: www.terveyskirjasto.fi

Summanen P. Makuladegeneraatio (silmänpohjan ikärappeuma). Lääkäriin tietokannat/Lääkäriin käsikirja (online). Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, päivitetty 3.10.2013. Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.terveysportti.fi

Suzuki M, Suzuki T, Nagano A, Hirasawa M, Sakuyama K, Mizuki N. Cyclooxygenase inhibitor improved an exudative lesion of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration [Abstrakti]. *Eur J Ophthalmol* 2012;22:495–8.

Wang Y, Wang VM, Chan CC. The role of anti-inflammatory agents in age-related macular degeneration (AMD) treatment. *Eye (Lond)* 2011;25:127–39.

Xu H, Chen M, Forrester JV. Para-inflammation in the aging retina. *Prog Retin Eye Res* 2009;28:348–68.

Ye J, Xu YF, He JJ, Lou LX. Association between aspirin use and age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:2687–96.

Zhu W, Wu Y, Xu D, Li YH, Jun B, Zhang XL, ym. Aspirin use and risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e58821.

Duvvari MR, Paun CC, Buitendijk GH, ym. Analysis of rare variants in the C3 gene in patients with age-related macular degeneration. *PLoS One* 2014;9:e94165.

Piippo N, Korkmaz A, Hytti M, ym. Decline in cellular clearance systems induces inflammasome signaling in human ARPE-19 cells. *Biochim Biophys Acta* 2014;1843:3038–46.