

**PISTOSHUUMEIDEN KÄYTTÄJIEN INFEKTIOT OYS:SSA 11/2014-10/2015**

Tiira, Tomi  
Syventävät opinnot  
Sisätautien ja keuhkosairauksien vastuualue,  
Oulun yliopistollinen sairaala  
Oulun yliopisto  
Helmikuu 2017  
Ohjaaja: dos., oyl. Heikki Kauma, OYS

TIIVISTELMÄ

Tiiri, Tomi

Pistoshuumeiden käyttäjien infektiot OYS:ssa  
11/2014-10/2015

Syventävien opintojen tutkielma:

20 sivua

---

Epidemiologisten tutkimusten mukaan pistoshuumeita käyttävien määrä on kasvanut Suomessa viime vuosikymmenten aikana. Tämä näkyy myös pistoshuumeita käyttävien lisääntyneinä sairaalahoitjaksoina. Infektiot ovat yksi suurimmista syistä, jonka vuoksi pistoshuumeiden käyttäjä hakeutuu sairaalaan. Tavallisimpia infektiotyyppejä ovat ihoinfektiot, pneumoniat, endokardiitit ja sepsikset. Tässä syventäviin opintoihin kuuluvassa retrospektiivisessä tutkimuksessa kartoitettiin Oulun yliopistollisessa sairaalassa infektiovuodeosastolla 42 sekä vuodeosastoilla 40A ja 40B hoidettujen pistoshuumeiden käyttäjien infektiota vuoden ajalta. Tutkimus käsitti 36 potilasta. Vuodeosasto 42:n hoitjaksoista 3,4 % ja hoitopäivistä 5,0 % liittyi pistoshuumeiden käyttäjien infektioiden. Septikemia osoittautui yleisimmäksi infektiotyypiksi. Useamman kuin yhden infektion esiintyminen samanaikaisesti oli myös tavallista. Merkittävää oli myös, että infektiot eivät aiheuttaneet kuolleisuutta 90 päivän sisällä hoidon päättymisestä. Tarvitaan lisää tutkimusta tulosten yleistämiseksi.

Avainsanat: pistoshuumeiden käyttäjät, infektiot

# SISÄLLYS

1. JOHDANTO .....	1
2. EPIDEMIOLOGIAA HUUMEIDENKÄYTÖSTÄ .....	1
3. PISTOSHUUMEIDEN KÄYTTÄJIEN INFEKTIOILLE ALTISTAVAT TEKIJÄT .....	2
4. INFEKTIOITYYPIT JA TAUDINAIHEUTTAJAT .....	3
4.1    Bakteeri-infektiot .....	3
4.1.1 Iho- ja pehmytkudosinfektiot.....	3
4.1.2 Verisuonten infektiot .....	4
4.1.3 Keuhkoinfektiot .....	4
4.1.4 Endokardiitti .....	5
4.1.5 Muut bakteeri-infektiot.....	6
4.2    Sieni-infektiot .....	7
4.3    Virusinfektiot.....	7
4.3.1 Hepatiitit.....	7
4.3.2 HIV .....	8
5. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT .....	9
6. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT .....	9
7. TULOKSET .....	10
8. POHDINTA .....	13
9. KIRJALLISUUSLUETTELO .....	16

## **1. JOHDANTO**

Tilastojen mukaan huumeiden käyttö näyttäisi olevan pienessä nousussa Suomessa. Myös infektio-tautien vuodeosastoilla on tunne, että pistoshuumeiden käyttäjien infektiota esiintyy aikaisempaa enemmän. Tämän syventävien opintojen tutkimuksen tarkoituksena oli perehtyä pistoshuumeiden käyttäjien infektioiden esiintymistä Oulun yliopistollisen sairaalan infektio-tautien vuodeosastoilla.

Kirjallisessa osiossa selvitetään huumeiden käytön epidemiologiaa globaalisti ja Suomessa, esitetään pistoshuumeiden käyttäjien infektiolle altistavat tekijät ja kerrotaan infektio-tyypit pistoshuumeiden käyttäjillä.

Työhön sisältyy myös tieteellisen tutkimuksen suorittaminen. Tutkimuksen aineisto kerättiin retrospektiivisesti Oulun yliopistollisen sairaalan infektio-osastoilla 42 ja vuodeosastolla 40B aikavälillä 1.11.2014-31.10.2015 hoidetuista pistoshuumeiden käyttäjien potilasasiakirjoista. Tavoitteena oli kartoittaa hoidettujen potilaiden ja hoitajaksojen määrä, ilmaantuneet infektiot ja niiden jakautuminen, taudinaiheuttajat, hoitajaksojen onnistuminen vakiintuneisiin hoitosuosituksiin nähden sekä kuolleisuus 90 päivän aikana.

## **2. EPIDEMIOLOGIAA HUUMEIDENKÄYTÖSTÄ**

Maailmanlaajuisesti vähintään kerran vuodessa pistäneitä injektiohuumeiden käyttäjiä oli kaksisataa miljoonaa vuonna 2006 (Levine ja Brown 2010). Huumetilanne Suomessa 2014 – raportin (Varjonen 2015) mukaan Suomessa vuonna 2012 huumeaineiden ongelmakäyttäjiä oli 18000–30000, mikä vastaa 0,55–0,9 % 15–64 –vuotiaasta väestöstä (määrä arvioidaan amfetamiinien ja opioidien väärinkäyttäjien määrällä). Määrä vaikuttaa kasvaneen vuodesta 2005, jolloin väärinkäyttäjien määräksi oli arvioitu 14500–19100. Vuonna 2012 Pohjois-Suomessa ja Lapissa väärinkäyttäjiä arvioitiin olleen 1600–3900 (0,37 % -0,92 %).

THL:n vuosittaisen huume-hoidon tiedonkeruun mukaan 79 % huumeiden väärinkäyttäjistä on käyttänyt huumeita pistämällä. Samaisen tiedonkeruun mukaan buprenorfiini on yleisin väärin käytetty opioidi ja 86 % käyttää sitä pistämällä. Buprenorfiinin väärinkäyttö on Suomessa laajempaa kuin muualla Euroopassa. Päihdehoitoon hakeutuvien yleisin pääasiallinen ongelmahuume on opioidit (Varjonen 2015).

Myös Helsingissä vuonna 2009 sadalle huumeiden väärinkäyttäjille tehdyn kyselytutkimuksen mukaa buprenorfiini oli käytetyin opioidi. Yli 90 % sen käyttäjistä käytti sitä suonensisäisesti. Lisäksi amfetamiinin, metamfetamiinin ja metyleenidioksiapyrovaleronin (MPDV) käytöstä yli 90 % oli suonensisäistä (Varjonen 2015).

Raportin mukaan myös huumekuolemien määrä on kasvanut sekä oikeuslääketieteellisten ruumiinavauksien kemiallisten tutkimusten (ainelöydökset) että kuolinsyytilastojen ja myös huumemyrkytyksien perusteella vuosina 2000–2012. Kasvu on ollut kussakin ryhmässä lähes tasaista vuosittain. Tapaukset ovat lisääntyneet ainelöydöksissä 170:stä 309:ään, kuolinsyytilastoissa 134:sta 213:een ja huumemyrkytyksissä 96:sta 155:een (Varjonen 2015).

### **3. PISTOSHUUMEIDEN KÄYTTÄJIEN INFEKTIOILLE ALTISTAVAT TEKIJÄT**

Pistoshuumeiden käyttäjillä esiintyy enemmän bakteeri-, virus- ja sieni-infektioita kuin tavallisella väestöllä (Levine ja Brown 2010). Altistavia tekijöitä on useita. Pistoshuumeiden käyttö itsessään lisää riskiä infektioihin muihin huumeidenkäyttäjiin verrattuna. Riski suurenee, kun suurempi joukko käyttää samoja pistovälineitä. Samoin likaisten neulojen ja ruiskujen epästeriili käyttö lisää riskiä. Käytettävät aineet voivat olla myös saastuneita (Ristola 2011). 1994 Suomessa puhkesi hepatiitti A-epidemia, jonka alkuperä oli peräsuolella salakuljetettu huume-erä (Potasev ja Savolainen 1997). Myös vuonna 2002 Helsingissä puhkesi hepatiitti A -epidemia huumeidenkäyttäjien keskuudessa (Ristola 2011). Myös Oulun seudulla todettiin vuonna 2003 huumeiden käyttäjien A-hepatiittiepidemia. Sairastuneita tässä epidemiassa oli kaikkiaan 96 kymmenen kuukauden aikana (H. Kauma, henkilökohtainen tiedonanto). Clostridium-ryhmän bakteerit voivat myös kontaminoida huume-eriä (Levine ja Brown 2010, Ristola 2011).

Pistoshuumeiden erilaiset käyttötavat myös nostavat infektioiden riskiä. Nivusalueen ja myös suoliston mikrobiflooran aiheuttamat infektiot ovat mahdollisia, kun pistäminen tehdään nivusalueen verisuoniin sen jälkeen, kun raajojen pinnalliset laskimot ovat vaurioituneet vuosia jatkuneen pistämisen seurauksena. Oraalisten bakteerien aiheuttamia infektioita voi taas syntyä, kun pistoneuloja nuollaan ennen pistämistä tai jos kapseleita ja tabletteja murskataan suussa ja sen jälkeen annostellaan ruiskuun (Levine ja Brown 2010). Murskattujen tablettien tai kapseleiden suonensisäinen käyttö voi aiheuttaa myös kudosvaurioita, joita infektio komplisoi. Töölön ja Meilahden sairaaloissa vuosina 2000–2005 hoidettiin 24 potilasta, jotka olivat käyttäneet murskattuja tabletteja suonensisäisesti.

Pääasiallisena sairaalan tulon syynä 16 potilaalla oli akuutti raajaiskemia ja kahdeksalla infektio. Lisäksi iskemiaa komplisoi usein infektio (Partanen ym. 2008). Kudosvaurioita syntyy myös jatkuvan ihoon tai lihakseen pistämisen seurauksena, jolloin erilaiset ihoinfektiot, kuten absessit, ovat tavallisia. (Levine ja Brown 2010, Ristola 2011, Lavender ja McCarron 2013).

Huumeidenkäyttäjien sosiaaliset tekijät selittävät myös infektioiden korkeampaa esiintyvyyttä. Seksuaalinen riskikäyttäytyminen (suojaamaton seksi, prostituutio, seksi päihtyneenä) on tavallisempaa huumeidenkäyttäjien keskuudessa. Asuinympäristön hygienia on usein alentunut ja huumeidenkäyttäjät saattavat elää ahtaissa kommuuneissa, jolloin infektiot myös leviävät helpommin (Levine ja Brown 2010, Ristola 2011). Unkarissa tehdyssä tutkimuksessa myös asunnottomuus ja työttömyys olivat yhteydessä korkeampaan infektioriskiin (Gyarmathy ym. 2009).

Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että opiaatit vaikuttavat immuunijärjestelmään mm. laskemalla fagosytoosia, vasta-ainetuotantoa ja luonnollisten tappajajuhien toimintaa (Friedman ym. 2003). On myös arveltu, että opiaattien käyttö voisi johtaa HIV-kantajien immunosuppression nopeampaan kehittymiseen (Vallejo ym. 2004).

## **4. INFEKTIOTYYPIT JA TAUDINAIHEUTTAJAT**

### **4.1 Bakteri-infektiot**

#### ***4.1.1 Iho- ja pehmytkudosinfektiot***

Pistoalueiden ihoinfektiot ovat tavallisin sairaalaan hakeutumisen syy pistoshuumeiden käyttäjillä (Levine ja Brown 2010). Englannin, Walesin ja Pohjois-Irlannin alueen pistoshuumeidenkäyttäjistä arvioiden 31 % oli pistosalueen ihoinfektion oireita vuonna 2014 (Public Health England 2015). Yleisimmät patogeenit ovat *Staphylococcus aureus* ja *A* ryhmän streptokokki, mutta myös muita taudinaiheuttajia tavataan (Levine ja Brown 2010). Clostridium-ryhmän bakteerit ovat aiheuttaneet epidemioita kontaminoituneen huume-erän välityksellä ainakin Iso-Britanniassa ja muualla Euroopassa sekä Yhdysvalloissa (Lavender ja McCarron 2013, Gonzales y Tucker ja Fraaze 2014).

Taudinkuva voi vaihdella pinnallisesta haavainfektioista ja iholeesioista selluliittiin ja edelleen absessiin ja vakavimmissa tapauksissa nekrotisoivaan faskiittiin ja sepsikseen (Levine ja

Brown 2010, Lavender ja McCarron 2013). Myös leviäminen mediastiniitiksi tai myosiitiksi on mahdollista (Ristola 2011).

Diagnostiikassa on tärkeää huomioida infektion lokalisaatio ja sen rajuus (Lavender ja McCarron 2013). Verestä ja eritteistä otetaan bakteerinäytteet viljelyä varten (Levine ja Brown 2010). Kuvantamista voidaan käyttää apuna, jos kliinisessä diagnostiikassa on vaikeuksia ja epäillä absesseja. Ultraääni on käyttökelpoinen erityisesti pinnallisimmissa absesseissa, mutta CT sopii paremmin syvempiin kuten kaulan ja nivusalueen absessien löytämiseen. MRI on hyödyllinen raajojen absessien paikantamiseen (Levine ja Brown 2010).

Hoito määräytyy taudinkuvan mukaan. Mikäli antibiootti valitaan empiirisesti, sen tulisi kattaa yleisimmät taudinaiheuttajat, mutta tilanteen mukaan tulisi huomioida harvinaisemmatkin patogeenit (Lavender ja McCarron 2013). Tärkeää on myös muistaa, että pistoshuumeidenkäyttäjät voivat olla MRSA-kantajia (Levine ja Brown 2010, Lavender ja McCarron 2013). Pinnalliset infektiot reagoivat huolelliseen paikallishoitoon ja suun kautta otettavaan antibioottiin kun taas syvemmät infektiot vaativat suonensisäisen antibioottihoidon ja lisäksi kirurgisen hoidon (Ristola 2006, Levine ja Brown 2010).

#### **4.1.2 Verisuonten infektiot**

Samoin kuin iho myös verisuonet vaurioituvat toistuvan vuosia jatkuvan pistämisen vuoksi. Vaurioituneet verisuonet ovat alttiita infektiopesäkkeille. Näin ollen septiset tromboflebiitit ja mykoottiset aneurysmat ja näiden komplikaatiot ovat mahdollisia pistoshuumeiden käyttäjillä. Tulehdus voi levitä myös paikallisesti viereisestä iho- ja pehmytkudoksen infektiosta verisuoniin. Yleisin taudinaiheuttaja on *S. aureus* ja muut gram-positiiviset kokkibakteerit, mutta myös *Pseudomonas aeruginosa* tavataan (Levine ja Brown 2010).

#### **4.1.3 Keuhkoinfektiot**

Pistoshuumeiden käyttäjillä on kymmenkertainen riski sairastua sairaalan ulkopuoliseen pneumoniaan verrattuna muuhun väestöön (Levine ja Brown 2010, Lavender ja McCarron 2013). Tavallisin patogeeni on *Streptococcus pneumoniae*, kuten muullakin väestöllä. Muita aiheuttajia ovat hengitysteitse keuhkoihin leviävät suun mikrobit ja veriteitse leviävät *S. aureus* ja *P. aeruginosa* sekä *Haemophilus influenzae* ja *Klebsiella pneumoniae* (Levine ja Brown 2010, Lavender ja McCarron 2013).

Myös tuberkuloosin riski on suurempi muuhun väestöön nähden sekä HIV-positiivisilla että – negatiivisilla pistoshuumeiden käyttäjillä (Levine ja Brown 2010, Lavender ja McCarron 2013). Sille altistavat ahtaat asuinolot, kodittomuus, huono ravitsemustilanne, tupakointi ja alkoholin käyttö (Ristola 2011, Levine ja Brown 2010, Lavender ja McCarron 2013). HIV-infektio nopeuttaa tuberkuloosin etenemistä kliiniseksi sairaudeksi ja näin myös taudin leviäminen voi nopeutua huumeiden käyttäjien keskuudessa (Ristola 2011).

Pistoshuumeiden käyttäjien kohdalla tulee erityisesti muistaa, että kuumeilevan keuhko-oireisen potilaan oireiden takana voi olla myös ei-infektioperäinen syy. Esimerkiksi heroiinin yliannostuksen on kuvattu aiheuttavan vaikeita keuhko-oireita, kuumetta ja leukosytoosia. Huumeiden käsittelyssä ennen pistämistä annoksen sekaan voi päästä myös puuvillahiukkasia, jotka voi aiheuttaa keuhkoissa granuloomia (Levine ja Brown 2010).

#### **4.1.4 Endokardiitti**

Endokardiitti on pistoshuumeiden käyttäjien yleisimpiä infektioita. Huumeiden käyttäjien riski saada endokardiitti on 60-kertainen normaaliväestöön nähden (Ristola 2006). Jakaantuminen oikeaan ja vasemman puoleiseen endokardiittiin on pistoshuumeiden käyttäjillä yhtäläinen (Lavender ja McCarron 2013). Kuitenkin oikeanpuoleista endokardiittia pidetään tyypillisenä nimenomaan injektiohuumeidenkäyttäjille (Levine ja Brown 2010, Lavender ja McCarron 2013). Eräässä retrospektiivisessä tutkimuksessa 121 potilaan aineistoissa suurimmaksi potilasryhmäksi oikeanpuoleisista infektiivisistä endokardiiteista nousi sydänlaitetta käyttävät potilaat, joita oli 65 (54 %) ja pistoshuumeidenkäyttäjiä 36 (30 %) (Ortiz ym. 2014). Eroa selitettiin sydänlaitteita käyttävien potilaiden määrän nousuna ja näiden parantuneella ennusteella. Tutkimus sisälsi mahdollisesti kuitenkin valintaharhaa, jossa sydänlaitetta käyttävien potilaiden osuus olisi valikoitunut suureksi, minkä kirjoittajat itse huomioivat.

*S. aureus* on yleisin pistoshuumeiden käyttäjien endokardiitin aiheuttaja. (Lavender ja McCarron 2013). Yhdessä streptokokkien kanssa ne muodostavat 75 % tapauksista. Muita mahdollisia aiheuttajia ovat enterokokit sekä harvinaisempina, paikallisten epidemioiden aiheuttajina olleet, *Pseudomonas aeruginosa* ja *Serratia marcescens*. Myös sekainfektiot ovat mahdollisia (Levine ja Brown 2010).

Diagnostiikka perustuu kliiniseen kuvaan, veriviljelyihin ja sydämen kaikukuvaukseen. Mikäli veriviljelyvastaus on negatiivinen, tulee epäillä muuta syytä oireiden taustalla (Levine



ja Brown 2010). Hoidon pituus on sama kuin ei-huumeiden käyttäjillä (Lavender ja McCarron 2013). Empiirinen antibiootti aloitetaan veriviljelynäytteiden oton jälkeen ja kohdennetaan tarvittaessa viljelyvastausten perusteella (Levine ja Brown 2010).

Hoidon onnistumisen ongelmana yleensä on huono hoitomyöntyvyys ja hoidon keskeytyminen (Ristola 2011). Koska bakteremiaa ei saada hoidettu pois, sairauden uusiutuminen on tavallista (Levine ja Brown 2010). Heikon hoitomyöntyvyyden vuoksi voidaan päätyä myös lyhyempään kahden viikon hoitoon, mikä voi olla myös tehokas (Levine ja Brown 2010). Samasta syystä kirurgiseen hoitoon suhtaudutaan myös kriittisesti, erityisesti antikoagulaatiota jatkossa vaativiin toimenpiteisiin (Ristola 2011).

Mikäli hoito saadaan onnistuneesti toteutettua, pistoshuumeiden käyttäjien endokardiitin ennuste on hyvä (Ristola 2011). Ennustetta parantavia tekijöitä ovat ainakin oikeanpuoleinen infektio ja nopeampi hoitoon hakeutuminen verrattuna muihin endokardiittipotilaisiin (Ristola 2006, Levine ja Brown 2010). Ennustetta huonontavia tekijöitä ovat potilaan HIV-infektio ja yli 2 cm kokoinen vegetaatio (Levine ja Brown 2010). Sairastettu endokardiitti lisää sinänsä riskiä sairastua uuteen endokardiittiin ja riski on erityisen suuri, jos pistoshuumeiden käyttö jatkuu.

#### **4.1.5 Muut bakteeri-infektiot**

Sairaalaan tulevista kuumeilevista huumeiden käyttäjistä 10–40 %:lla on sepsis. Tämä voi edelleen johtaa hematogeenisena kylvönä endokardiittiin ja muihin syvempiin infektioihin (Ristola 2011). Näin syntyviä bakteeri-infektioita pistoshuumeidenkäyttäjillä ovat luu- ja nivelinfektiot, keskushermoston infektiot sekä pernan absessit (Levine ja Brown 2010).

Luu- ja nivelinfektiot ovat tavallisia ja syntyvät usein endokardiitin bakteerikylvön tai iho- ja pehmytkudoksen leviämisen seurauksena (Levine ja Brown 2010). Yleisimmät patogeeneit ovat *S. aureus* sekä A- ja G- ryhmät streptokokit. Myös tuberkuloosi voi olla erityisesti spondylodiskiitin taustalla (Levine ja Brown 2010). Nikamien infektiot ovat pistoshuumeidenkäyttäjien yleisempiä luu- ja nivelinfektioita ja näitä esiintyy enemmän kuin muussa väestössä (Levine ja Brown 2010, Ristola 2011).

Keskushermoston infektiot ovat tavallisempia pistoshuumeiden käyttäjillä kuin muulla väestöllä. Patogeeni on usein joko *S. aureus* tai *S. pneumoniae* (Levine ja Brown 2010). Lisäksi *Clostridium tetani* voi kontaminoida ainakin heroiinieriä (Gonzales y Tucker ja Frazee 2014). Infektio voi ilmetä aivojen absessina, aivokalvontulehduksena, aivokuumeena tai

mykoottisena aneurysmana, johon liittyy myös puhkeamisen vaara. Myös spinaalisia absesseja esiintyy joko hematogeenisen leviämisen seurauksena tai paikallisen selkärangan osteomyeliitin levitessä selkäydinkanavaan (Levine ja Brown 2010). *C. tetani* aiheuttaa jäykkäkouristuksen.

Pistoshuumeiden käyttäjillä perna-absessit ovat yksi endokardiitin mahdollinen komplikaatio. Niitä voi syntyä myös jo vaurioituneeseen pernaan tai paikallisesta infektiosta irtoavan ja veriteitse leviävän bakteerimassan seurauksena. Taudinaiheuttajien kirjo on laaja: yleensä tavataan stafylokokkeja ja streptokokkeja, mutta mahdollisia ovat myös gram-negatiiviset sauvat, anaerobit ja tuberkuloosibakteeri HIV-positiivisilla. Absessin oireet voivat peittyä endokardiitin oireiden alle. Tämän vuoksi perna-absessi tulee sulkea pois, jos pistoshuumeidenkäyttäjän endokardiitti ja sepsis ei lähde paranemaan hoidosta huolimatta. Aikaisella diagnoosilla ja hyvällä hoidolla ennuste on hyvä (Levine ja Brown 2010).

## **4.2 Sieni-infektiot**

Pistoshuumeiden käyttäjillä esiintyy myös sieni-infektioita ja ne voivat aiheuttaa pääasiassa samoja infektioita kuin bakteeritkin, mutta ne ovat yleensä harvinaisempia taudinaiheuttajia (Levine ja Brown 2010, Ristola 2011). Poikkeuksena on silmän endoftalamiitti, jonka yleisin aiheuttaja pistoshuumeiden käyttäjillä on *Candida*-suvun hiiva ja toiseksi yleisin *Aspergillus*-suvun rihmasieni. Bakteereista yleisin endoftalamiitin aiheuttaja on *S. aureus*. Myös endokardiiteissa sienten osuus on kohtalainen. Endoftalamiitti puhkeakin yleensä endokardiitin seurauksena (Levine ja Brown 2010).

## **4.3 Virusinfektiot**

### **4.3.1 Hepatiitit**

Pistoshuumeiden käyttäjillä todetaan A-, B- ja C-hepatiittia. Myös D-hepatiittia voi esiintyä yhdessä B-hepatiitin kanssa, mikä on kuitenkin Suomessa harvinaista (Levine ja Brown 2010, Ristola 2011).

A-hepatiitti voi levitä suonensisäisten pistosten kautta kontaminoituneista huume-eristä, mutta merkittävämpi riskitekijä huumeidenkäyttäjillä kuitenkin on elinympäristön huono hygienia (Levine ja Brown 2010). Suomessa vuonna 2013 Päihdehuollon huumeasiakkaille tehdyssä kyselyssä 2 % A-hepatiittitestissä käyneillä oli positiivinen testitulokset (Varjonen 2015).

Huumeidenkäyttäjien rokottaminen A-hepatiittia vastaan kuuluu kansalliseen rokotusohjelmaan (Ristola 2011).

B-hepatiitti tarttuu melko helposti veriteitse ja myös seksin kautta (Ristola 2006). Suomessa uudet B-hepatiittitartunnat ovat vähentyneet huomattavasti koko 2000-luvun ajan (Varjonen 2015). Vuonna 2014 Suomessa todettiin 20 uutta tapausta, joista tartuntatapa ilmoitettiin kuudessa ja näistä neljässä se oli seksi (Jaakola ym. 2015). Kahdesta muusta ei ollut mainintaa. Päihdehuollon huumeasiakkaiden kyselyssä B-hepatiittitestissä käynneistä 2 % oli saanut positiivisen tuloksen (Varjonen 2015). Myös B-hepatiittirokote kuuluu pistoshuumeiden käyttäjien kansalliseen rokotusohjelmaan. Tämä on ilmeisesti laskenut tehokkaasti pistoshuumeiden käyttäjien B-hepatiittitartuntoja (Ristola 2011). B-hepatiitti on yhdessä A-hepatiitin kanssa pistoshuumeiden käyttäjien yleisin akuutin hepatiitin syy. Akuutin taudin jälkeen kuitenkin vain noin 5 % jää krooniseksi kantajaksi (Ristola 2011). HIV-positiivisilla kroonistumisen riski on suurempi (Levine ja Brown 2010).

C-hepatiitti on hyvin yleinen pistoshuumeiden käyttäjien keskuudessa (Levine ja Brown 2010). Vuonna 2014 Suomessa tartuntarekisteriin ilmoitettiin 1225 uuta C-hepatiitti tapausta. Näistä 55 %:ssa syynä oli pistoshuumeiden käyttö ja 37 %:ssa tartuntatapa ei ilmoitettu. Luultavasti valtaosa näistäkin liittyy huumeiden käyttöön.

Kaiken kaikkiaan 80 % injektiohuumeiden käyttäjistä on C-hepatiitin kantajia (Jaakola ym. 2015). Määrä on pysynyt samana tai hieman noussut kahdenkymmenen vuoden aikana, sillä suomalaisessa vuonna 1992 ja 1994 tehdyssä tutkimuksessa pistoshuumeidenkäyttäjistä 74 % ja 65 % oli HCV-positiivisia (Leinikki ym. 1996). Sen sijaan akuutti hepatiitti on harvinaisempi pistoshuumeiden käyttäjillä (Ristola 2011).

Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiirissä C-hepatiitin ilmaantuvuus on kasvanut keskimääräistä korkeammaksi 2000-luvun aikana ja on Suomen suurimpia (Sillanpää ym. 2014). Se on vakiintunut tasolle >25/100000 asukasta. Länsi-Pohjan sairaanhoitopiirissä C-hepatiitin ilmaantuvuus on taas Suomen suurin, 44/100000 asukasta (Jaakola ym. 2015).

#### **4.3.2 HIV**

Suomessa pistoshuumeiden käyttäjien HIV-infektioiden prevalenssi on pysynyt 1-2 % (Varjonen 2014). Muihin Euroopan maihin verrattuna tämä on hyvin alhainen taso (Lavender ja McCarron 2013, Varjonen 2015). Esimerkiksi Yhdysvalloissa miehistä 16 % ja naisista 21 % pistoshuumeiden käyttäjistä on HIV-positiivisia (Levine ja Brown 2010). Laaja HIV-

epidemia huumeidenkäyttäjien keskuudessa todettiin Suomessa pääkaupunkiseudulla 1998, jolloin tapauksia ilmoitettiin yli 70 (Ristola 2006). Epidemia saatiin hallintaan määrätietoisella työllä, johon kuuluivat mm. sairastuneiden aktiivinen hoito ja puhtaiden pistosvälineiden joustava jakaminen (Ristola 2006). Vuonna 2014 Suomessa todettiin 181 uutta HIV-tapausta, joista vain seitsemässä alkuperäksi ilmoitettiin injektiohuumeiden käyttö. Tapauksista kuusi oli ulkomaalaisilla (Jaakola ym. 2015). Tehokkaat ennaltaehkäisykeinot, kuten puhtaiden neulojen vaihto-ohjelmat ja terveysneuvonta niiden yhteydessä, ovat edesauttaneet lukujen säilymisen pieninä (Ristola 2011, Jaakola ym. 2015). Nämä keinot on todettu tehokkaiksi myös kansainvälisesti (Levine ja Brown 2010).

## **5. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT**

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää retrospektiivisesti Oulun yliopistollisen sairaalan infektiosairauksien vuodeosastolla 42 ja sisätautien vuodeosastolla 40B marraskuun 2014 alun ja vuoden 2015 lokakuun lopun välillä hoidettujen pistoshuumeiden käyttäjien infektioiden ilmenemistä. Tutkimuskysymyksinä olivat:

- Mikä oli hoidettujen potilaiden ja hoitajaksojen määrä?
- Kuinka paljon eri infektiota oli ja miten ne jakautuivat?
- Mitkä olivat infektioiden taudinaiheuttajat?
- Miten hoito onnistui verrattuna vakiintuneisiin hoitosuosituksiin?
- Mikä oli potilaiden kuolleisuus (90 pv)?

## **6. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT**

Alkuun kerättiin potilasasiakirjat Oulun yliopistollisen sairaalan (OYS) rekistereistä infektiovuode-osastolla 42 ja vuodeosastolla 40B aikavälillä 1.11.2014-31.10.2015 hoidetuista huumeidenkäyttäjistä. Poistokirjaushaku tehtiin ICD-10-koodilla F11, F12, F13, F14, F16, F19 ja Z72.2 Haussa huomioitiin sekä pää- että sivudiagnoosit. Lisäksi osastolla 42 oli käytössä lista pistoshuumeiden käyttäjistä tutkimusajanjaksolla. Tutkimukseen otettiin mukaan pistoshuumeiden käyttäjät. Tämän jälkeen potilasasiakirjat käytiin läpi ja kerättiin tiedot tutkimusasetelmaa vastaavaksi. Poimittavia tietoja olivat potilaiden sukupuoli, ikä, asuinpaikkakunta, korvaushoito, käyttöhistoria vuosissa, alkoholi-ongelman esiintyminen, psykiatrisen diagnoosin olemassaolo, HIV-, HBV- ja HVC- kantajuus, hoitajakson aikana hoidetut infektiot, veriviljelytulokset, infektion hoidon vuoksi tehdyt kirurgiset toimenpiteet,

tehohoitoaika, kokonaishoitoaika ja hoitotulos. Kokonaishoitoaikaan laskettiin mukaan osastohoitoa edeltävä hoito muussa sairaalassa, OYS:n teho- ja osastohoito sekä jatkohoitoaikaan hoitopäivät. Lisäksi katsottiin erikseen osasto, jolla potilasta oli hoidettu ja osaston 42 hoitopäivät. Kuolleisuus määritettiin 90 päivää hoidon päättymisestä. Käytössä olivat Oulun yliopistollisen keskussairaalan potilasasiakirjat. Muiden sairaaloiden, perusterveydenhuollon tai yksityisen sektorin asiakirjat eivät olleet käytössä. Infektiot määritettiin vakiintunein kriteerein (Horan ym. 2008). Aineisto analysoitiin vakiintunein menetelmin IBM SPSS Statistics Data Editor -ohjelmistolla.

## **7. TULOKSET**

Potilaita saatiin kerätyksi kaikkiaan 36. Poistokirjaushaku tuotti osumia 15. Näistä 13 osoittautui infektiotapahtumiksi ja otettiin mukaan. 23 infektiotapahtumaa saatiin osaston 42 listan kautta. Poistokirjaushaku ja lista sisälsivät päällekkäisiä tietoja. Potilaista 35 oli hoidettu osastolla 42. Näistä yhtä oli hoidettu myös osastolla 40A ja yhtä osastolla 40B osaston 42 lisäksi saman sairaalajakson aikana. Yksi potilaista oli ollut hoidossa vain osastolla 40A. Pistoshuumeiden käyttäjien hoitopäiviä osastolla 42 kertyi tarkastelujaksolla kaikkiaan 303.

Miehiä oli 21 (58,3 %) ja naisia 15 (41,7 %). Miesten keski-ikä oli 30,1 vuotta ja naisten 27,7 vuotta. Koko tutkimuspopulaation keski-ikä oli 29,1. Nuorin hoidossa ollut oli 18-vuotias ja vanhin 45-vuotias. 72,2 % potilaista asui Oulussa, 11,1 % Raahessa ja 16,7 % muualla, mm. Kuusamossa ja Rovaniemellä.

Potilasasiakirjoista selvisi, että 27,8 % oli parhaillaan tai oli aikaisemmin ollut korvaushoidossa. Lopuista oli maininta erikseen, että korvaushoitoa ei ollut koskaan ollut tai tieto puuttui. Huumeiden käyttöhistoria vuoden tarkkuudella selvisi vain 12 potilaalta. Näistä neljällä huumeiden käyttöä oli takana 1-2 vuotta. Yhdellä käyttövuosia oli takana alle vuosi. Kahdella käyttövuosia oli takana yli 10. Asiakirjoissa ei ollut määriteltynä erikseen, kuinka monta vuotta oli muuta kuin pistoshuumeiden käyttöä. Alkoholiongelma esiintyi 13,9 % potilaista. Potilasasiakirjojen mukaan 47,2 % oli jokin psykiatrinen diagnoosi. Yleisimpiä diagnooseja olivat erityyppiset masennukset, eri ahdistuneisuushäiriöt ja lapsuuden tai nuoruuden aikana tehdyt lastenpsykiatriset diagnoosit liittyen kiintymyssuhteisiin. Myös persoonallisuushäiriön diagnooseja oli mukana.

35 potilaalla HI-virus testi oli ollut negatiivinen, yhdellä potilaalla testiä ei ollut koskaan tehty. 27 (75,0 %) potilasta kantoi hepatiitti C – virusta. Hepatiitti B – virusta ei löytynyt keneltäkään.

Yhdeksään (25,5 %) infektiotapahtumaan liittyi tehohoitojakso. Keskimääräinen tehohoidon pituus oli 4,75 päivää. Lyhin tehohoitojakso kesti yhden vuorokauden, pisin yhdeksän vuorokautta. Näissä tiedoissa on mukana kahdeksan infektiotapahtuman tehohoidon pituus, sillä yhden tapahtuman tehohoito oli aloitettu toisessa sairaalassa ja sen pituus ei selvinnyt asiakirjoista.

Kokonaishoitoaika saatiin selville 29 hoitojaksosta. Seitsemässä tapauksessa hoidon kokonaispituutta ei voitu määrittää, koska hoito jatkui toisessa sairaalassa tai perusterveydenhuollon vuodeosastolla eikä hoidon pituutta voitu todentaa erikoissairaanhoidon asiakirjoista. Kokonaishoitoajan keskiarvo oli 20,6 ja mediaani 11,0 päivää. Lyhin hoitojakso kesti yhden vuorokauden ja pisin hoitojakso 82 vuorokautta.

Infektiotapahtumista 26 (72,2 %) johti paranemiseen. Seitsemässä (19,4 %) tapauksessa hoito keskeytyi tarkoitettua aikaisemmin, lähinnä potilaan lähtiessä osastolta omin luvin, ja kolmessa (8,3 %) hoidon lopputulos ei selvinnyt potilasasiakirjoista. Yhtäkään infektiotapahtumaa ei kuitenkaan seurannut potilaan menehtyminen 90 päivää hoidon lopetuksen jälkeen.

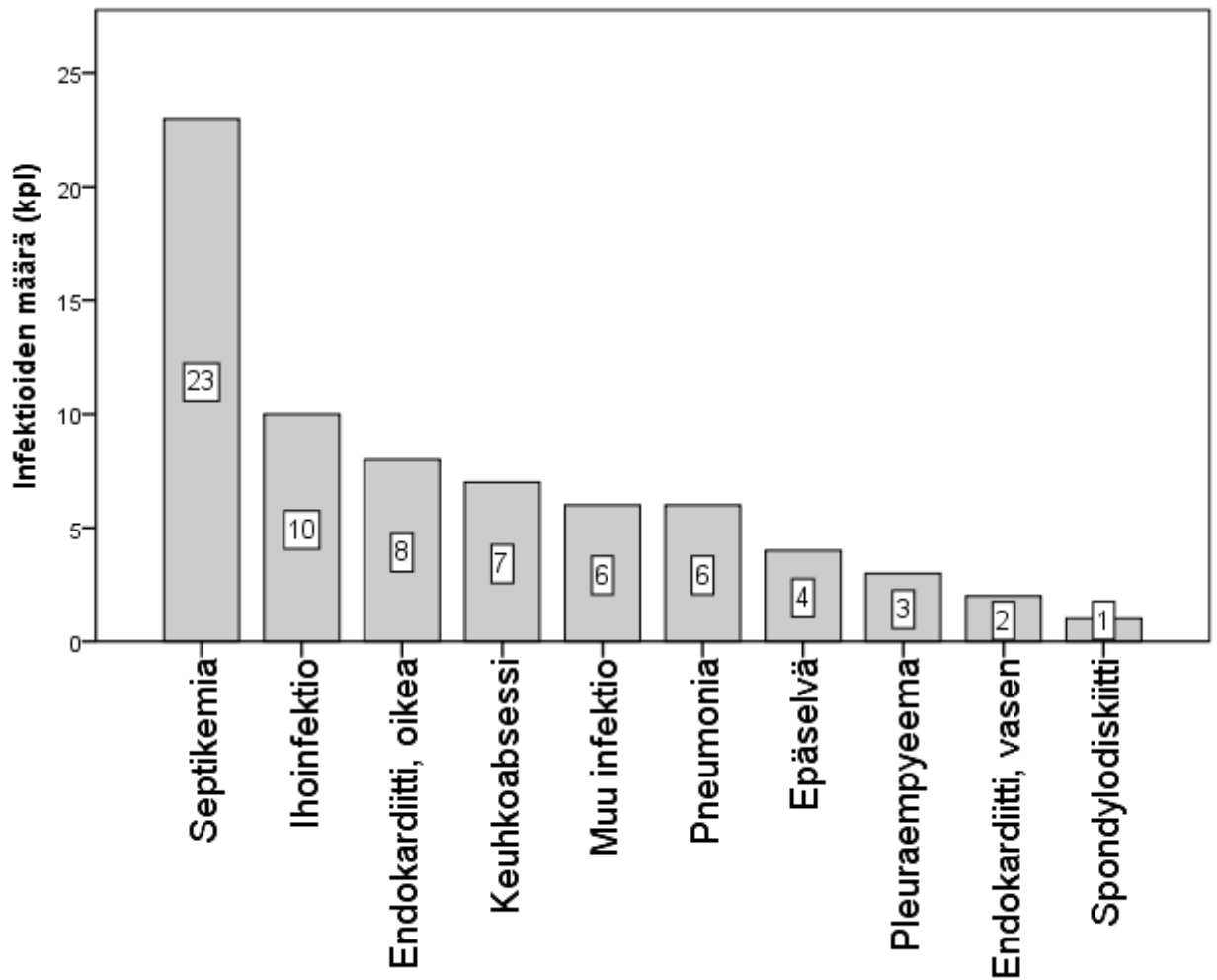
Infektiotyypeistä septikemia oli yleisin (Kuvio 1). Tämä esiintyi kaiken kaikkiaan 23 (63,9 %) infektiotapahtumassa. Muut infektiotapahtumat olivat tasaisemmin jakautuneita. Kuusi infektiotyyppiä oli muuta kuin bakteeri-infektioita. Joukossa oli mm. viruspneumonioita ja hiivainfektioita. Ihoinfektioista yksi liittyi ilmeisesti koiranpuremaan. Neljässä tapauksessa infektion tyyppi jäi epäselväksi. Infektiotapahtumista 17 (47,2 %) liittyi enemmän kuin yksi infektiotyyppi. Kaikissa näissä mukana oli septikemia.

Pleuraempyeeman hoitoon liittyi eniten hoitopäiviä ja epäselvät infektiot vaativat vähiten hoitopäiviä (Kuvio 2).

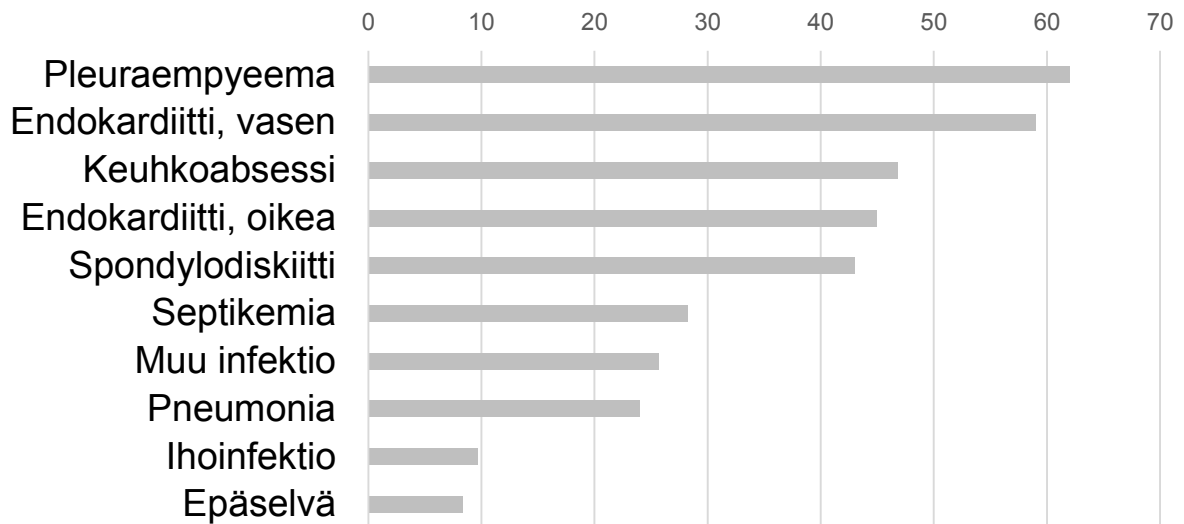
23 septikemiasta 22 tapauksessa saatiin positiivinen veriviljelylöydös. Yleisin bakteerilöydös positiivisista veriviljelyistä oli *Staphylococcus aureus*, joita oli 13 (59,1 %). *Bacillus cereus* esiintyi neljässä ja *Streptococcus pyogenes* kolmessa tapauksessa. Yhdessä aiheuttajana oli *Streptococcus intermedius* ja yhdessä *Enterococcus faecalis*. Lisäksi yhdessä tapauksessa

aiheuttajana oli *Candida parapsilosis* –hiiva yhtä aikaa *Staphylococcus aureuksen* kanssa. *Streptococcus pneumoniaeta* ei löytynyt veriviljelyistä lainkaan.

Yhdeksään hoitojaksoon liittyi kirurginen toimenpide infektion hoitoon liittyen. Kolmessa tehtiin kaksi toimenpidettä. Revisioita oli kolme, läppäproteeseja asennettiin kaksi ja muita toimenpiteitä oli yhteensä seitsemän.



**Kuvio 1.** Infektiotyyppien jakautuminen 36:lla pistoshuumeita käyttävällä. Yhdellä henkilöllä on voinut olla useampi infektiotyyppi.



**Kuvio 2.** Infektiotapahtumiin liittyvien hoitopäivien keskimääräinen pituus. Mukana infektiotapahtumat, joista voitiin määrittää kokonaishoitoaika (N=29).

## 8. POHDINTA

Tulosten perusteella näyttäisi, että septikemia on yleinen pistoshuumeita käyttävillä ja sitä tulisikin etsiä aina, kun pistoshuumeiden käyttäjä otetaan sairaalan vuodeosastolle infektion hoitoon. Myös useamman infektion esiintyminen yhtä aikaa on varsin yleistä tämän tutkimuksen perusteella. Kliinikon olisi hyvä muistaa tämä epäiltäessä infektiota pistoshuumeiden käyttäjillä. Samoin empirisen antibiootin valinnan kohdalla on hyvä muistaa, että se kattaisi *Staphylococcus aureuksen* ja *Streptococcus. pyogeneksen*. Käytännössä tämä toteutuukin toisen polven kefalosporiinien ollessa yleisimpiä ensilinjan antibiootteja.

Tutkimukseen saatiin mukaan 36 infektiotapahtumaa, mikä oli selvästi vähemmän kuin odotettu määrä. Tämän vuoksi tulosten analysointi muodostui enemmän kuvailevaksi. Näistä syistä tutkimuksen tulokset eivät myöskään sovellu laajasti yleistettäväksi vaan antavat viitteitä. Tutkimusjaksolla (marraskuu 2015 – lokakuu 2015) infektio-osaston hoitojaksojen lukumäärä oli 1045 ja hoitopäivien kokonaismäärä 6041. Pistoshuumeidenkäyttäjien hoitojaksoja oli infektio-osastolla 35 ja hoitopäiviä 303. Näin ollen 3,4 % hoitojaksoista ja 5,0 % liittyi pistoshuumeiden käyttäjien infektioiden.

Septikemian jälkeen ihoinfektiot olivat toiseksi yleisin infektion muoto. Tämä on linjassa kasainvälisten tutkimusten kanssa, joissa ihoninfektiot ovat olleet yleisimpiä pistoshuumeita käyttävien hoidon syitä sairaalassa (Stein ja Sobota 2000, Palepu ym. 2001, Marks ym. 2012).



Samoissa tutkimuksissa myös pneumoniat ovat olleet yleisiä. Oikeanpuoleinen endokardiitti oli suhteellisesti varsin yleinen ja sitä oli selvästi enemmän kuin vasemmanpuoleisia endokarditteja.

Hoitojaksot olivat pitkiä, keskimäärin lähes kolme viikkoa. Neljäsosa potilaista tarvitsi myös tehohoitoa. Neljäsosaan hoitajaksoista liittyi myös kirurgisia toimenpiteitä. Näin ollen pistoshuumeiden käyttäjien infektioiden hoidon hinta muodostuu helposti korkeaksi.

Virusserologian tulokset tässä tutkimuksessa asettuvat varsin hyvin edellä mainittuihin keskimääräisiin tilanteisiin Suomessa. Tässä tutkimuksessa 75 % käyttäjistä oli C-hepatiitin kantajia, kun Suomessa keskimäärin 80 % pistoshuumeiden käyttäjistä kantaa virusta (Jaakola ym. 2015). HIV-kantajuutta ei tässä aineistossa esiintynyt lainkaan, kun Suomessa muuten sen arvioidaan olevan 1-2 % (Varjonen 2014). Myöskään B-hepatiittia ei tässä aineistossa esiintynyt. Suomessa sen esiintyvyys arvioidaan olevan noin 2 % pistoshuumeidenkäyttäjillä (Varjonen 2014).

Kuolleisuus 90 päivän aikana hoidon päättymisestä oli nolla. Tämä sopii löyhästi suomalaiseen, pääkaupunkiseudulla tehtyyn HUUTI-tutkimuksen (Kauhanen ja Tiihonen 2017) tuloksiin. Tutkimuksen perusteella huumeidenkäyttäjien kuolleisuus on yhdeksän kertainen vertailuväestöön nähden. Suurimmat syyt suuremmalle kuolleisuudelle ovat yliannostukset, itsemurhat sekä sydän- ja verisuonitaudit. Infektiokuolleisuudesta ei ollut mainintaa. Englantilaisessa seurantatutkimuksessa pistoshuumeiden käyttäjien kuolleisuus oli 8 % (10 tapaus) (Marks ym. 2012). Näistä 10 tapauksesta kuitenkin vain viidessä oli kyseessä infektioon liittyvä kuolema. Lisäksi seuranta-aika oli 40 kuukautta kotiuttamisesta.

Tutkimuksella on useita heikkouksia. Retrospektiivinen tutkimusasetelma tuo omat heikkoutensa. Tämä näkyi mm. niin, että tutkimusjoukon taustatietoja, kuten tiedot käyttöhistoriasta ja korvaushoidosta, jäi varsin paljon avoimeksi. Tietoja kokonaishoitoajoista jäi myös epäselväksi, koska käytössä oli vain Oulun yliopistollisen sairaalan ESKO-potilastietojärjestelmän tekstit. Näin ollen jatkohoidon pituus ja toisaalta myös onnistuminen toisessa sairaalassa tai perusterveydenhuollossa jäi avoimeksi.

Syy tutkimusjoukon odotettua selvästi pienempään kokoon lienee diagnoosin merkitsemisessä; huumeiden käyttöä ei merkitä pää- tai sivudiagnooseihin hoitajakson päättyessä. Tämä selittynee yksinkertaisesti sillä, että diagnoosia ei huomata laittaa, kun hoidon pääpainona on ollut kuitenkin somaattinen hoito.

Tutkimusasetelmaa voitaisiin kehittää mm. kääntämällä tutkimus prospektiiviseksi. Tällöin voitaisiin laatia strukturoitu kaavake, johon kerättäisiin systemaattisesti tiedot infekti-osastoilla hoidetuista pistoshuumeidenkäyttäjistä. Näin saataisiin mukaan suurempi joukko potilaita kattavimmilla tiedoilla. Sairaalan ulkopuolisia kontrolleja ja mahdollista pidempiaikaista seuranta varten käytössä tulisi olla myös potilasasiakirjat perusterveydenhuollosta ja muista keskussairaaloista. Ainakin tieteellisestä näkökulmasta tämä olisi mielenkiintoista sillä kirjallisuushaku ei tuottanut juurikaan osumia pistoshuumeidenkäyttäjien bakteeri-infektioista tämän tyypisillä tutkimusasetelmilla. Useasti niissä oli tarkasteltu yhtä infektiotyyppiä. Lisäksi monet tutkimukset keskittyivät HI-virusta kantaviin pistoshuumeiden käyttäjiin. Näiden tutkimusten tulokset eivät suoraan ole sovellettavissa Suomeen, koska HI-viruksen kantajuus on täällä pieni pistoshuumeiden käyttäjien keskuudessa.

## 9. KIRJALLISUUSLUETTELO

Friedman H, Newton C, Klein TW. Microbial infections, immunomodulation, and drugs of abuse. *Clin Microbial Rev* 2003;16:209-19.

Gonzales y Tucker RD, Frazee B. View from the front lines: an emergency medicine perspective clostridial infections in injection drug users. *Anaerobe* 2014;30:108-15.

Gyarmathy VA, Neaigus A, Ujhelyi E. Vulnerability to drug-related infections and co-infections among injecting drug users in Budapest, Hungary. *Eur J Public Health* 2009;19:260-5.

Horan CT, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309-32.

Jaakola S, Lyytikäinen O, Sari H, ym., toim. Tartuntataudit Suomessa 2014. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos. Julkaistu verkossa 2015 (Luettu 5.1.2016). Saatavissa <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-481-6>.

Kauhanen J, Tiihonen J. Huumeiden terveystriskit Suomessa – voiko niitä hallita? *Duodecim* 2017;133:34-42.

Lavender TW, McCarron B. Acute infections in intravenous drug users. *Clin Med (Lond)* 2013;13:511-3.

Leinikki P, Lillsunde P, Kantanen ML, Korte T, Seppälä T. Huumeiden käyttöön liittyvät virustartunnat. *Duodecim* 1996;112:150-5.

Levine DP, Brown PD. Infections in injection drug users. Kirjassa: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, toim. Mandell, Douglas, and Bennet's Principles and practice of infectious diseases. 7. painos. Philadelphia:Elsevier 2010, s. 3875-890.

Marks M, Pollock E, Armstrong M, Morris-Jones S, Kidd M, Gothard P, Noursadeghi M, Doherty JF. Needles and the damage done: Reasons for admission and financial costs associated with injecting drug use in a Central London Teaching Hospital. *J Infect* 2012;66(1):95-102.

Ortiz C, López J, García H, ym. Clinical classification and prognosis of isolated right-sided infective endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:e137.

Palepu A, Tyndall MW, Leon H, Muller J, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, Anis AH. Hospital utilization and costs in a cohort of injection drug users. *CMAJ* 2001;165(4):415-20.

Partanen TA, Vikatmaa P, Vuola J, Lepäntalo M, Tukiainen E. Laskimon sisäisinä huumeina käytetyt tabletit aiheuttavat vakavia vaurioita. *Suom Lääkäril* 2008;63:2131-6.

Potasev T, Savolainen K. Huumeet infektion levittäjänä. *Suom Lääkäril* 1997;52:2953-6.

Public Health England. Shooting up: infections among people who inject drugs in the UK, update November 2015. Public Health England. Julkaistu verkossa 11.11.2015 (Luettu 4.1.2016). Saatavissa

[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/475712/Shooting\\_Up\\_2015\\_FINAL.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/475712/Shooting_Up_2015_FINAL.pdf).

Ristola M. Huumeidenkäyttäjän infektiot – toivottomiako hoitaa ja ehkäistä? *Duodecim* 2006;122:921-8.

Ristola M. Huumeiden käyttäjien infektiot. Kirjassa: Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, Järvinen A, Meri S, Vaara M, toim. *Infektiosairaudet*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 645-9.

Sillanpää M, Huovinen E, Virtanen MJ, ym., toim. Hepatiitti C –virusinfektioiden seuranta Suomessa vuosina 1995-2013. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. Julkaistu verkossa 2014 (Luettu 3.2.2017). Saatavissa <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-349-9>.

Stein MD, Sobota M. Injection drug users: hospital care and charges. *Drug Alcohol Depend* 2001;64(1):117-20.

Vallejo R, de Leon-Casasola O, Benyamin R. Opioid therapy and immunosuppression: a review. *Am J Ther* 2004;11:354-65.

Varjonen V. Huumetilanne Suomessa 2014. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. Julkaistu verkossa 2015 (Luettu 4.11.2015). Saatavissa <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-414-4>.