

Lääketietoa Lääkelaitokselta



Läkemedelsinformation från Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National Agency for Medicines, Finland

Pääkirjoitus	3	Kiitos ja tapaamisiin <i>Hannes Wahlroos</i>
	4	Glukokortikoidihoitoon liittyvä osteoporoosi (GOP) <i>Heikki Valleala Yrjö Konttinen</i>
	7	Biostatistiikkaa lääketiedettä lukeville <i>Matti Uhari</i>
	13	Karieksen synty, eteneminen ja pysäyttäminen <i>Anja Kotiranta Satu Alaluusua</i>
Lääkekäyttö	19	Suomen lääketilasto 20 vuotta <i>Leena K. Saastamoinen Tinna Voipio</i>
Uutta lääkkeitä	22	Metyylinaltreksoni <i>Pirkko Paakkari</i>
Haittavaikutuksista	23	Toremifeenin käyttö rytmihäiriöpotilaille kielletty <i>Marja-Leena Nurminen</i>
	24	Selvitys lääketukkukauppojen toiminnasta <i>Johanna Linnolahti</i>
	27	Glukosamiini edelleen lääke vaikka korvattavuus loppui <i>Outi Lapatto-Reiniluoto Tuula Nousu Kristiina Pellas</i>
Kasvirohdosvalmisteet	28	Euroopan Yhteisön (EY) perinteisiin kasvirohdosvalmisteisiin liittyvä luettelo avattu <i>Sari Koski</i>
Biologiset lääkkeet	30	Bioteknologia ja lääkeyritykset <i>Pekka Kurki</i>
Ex tempore	31	Suosituksia metyyliifenidaatin turvallisempaan käyttöön <i>Erik Vahtola</i>
Eläinlääkkeistä	32	Bluetongue (BT) eli sinikielitauti <i>Ulla Rikula</i>

Lue TABUa myös Lääkelaitoksen verkkosivuilta www.laakelaitos.fi/julkaisut/TABU tai etsi vapaa sana -haulla TABUista artikkeleita Terveysportista http://www.terveysportti.fi/terveysportti/ekirjat.koti?p_db=tab



Hannes Wahlroos
Ylijohtaja, professori (12.2.2009 saakka)
Lääkelaitos

Pääkirjoitus

Kiitos ja tapaamisiin

Tämä on viimeinen pääkirjoitukseni TABU-lehdessä. Nyt muistellaan vähän menneitä.

Lehden syntyhetket voidaan ajoittaa kevääseen 1991. Lääkintöhallituksen raunioille perustetun sosiaali- ja terveyshallituksen lääkeosastolla haluttiin ryhtyä julkaisemaan asiakkaille ja sidosryhmille suunnattua julkaisua, joka keskittyisi lääkevalvontaan ja muihin lääkealan kysymyksiin. Ensimmäinen julkaistu TABUn Tiedote 1/1992 oli laajuudeltaan kahdeksan taitettua monistesivua. Tiedotteen vastaavaksi toimittajaksi merkittiin kokenut kynäniekka Pekka Eränkö. TABU alkoi ilmestyä nykymuotoisena lehtenä vuoden 1993 alusta lukien. Ryhdyin tuolloin päätoimittajaksi.

Tiedotteessa 1/1992 ollut etusivun kirjoitukseni käsitteli TABU-julkaisun tavoitteita, mutta aivan erityisesti haluan siteerata tässä seuraavan kappaleen:

“Lääkehallinnon organisaatio on jälleen muutoksen kohteena. Sosiaali- ja terveysministeriön asettaman työryhmän tulee tammikuun loppuun 1992 mennessä tehdä ehdotus lääkeviraston perustamiseksi sosiaali- ja terveysministeriön alaisuuteen. Käytännössä tämä tarkoittaisi lähinnä sosiaali- ja terveyshallituksen sekä lääkelaboratorion yhdistämistä. Olipa tulevan lääkehallinnon organisatorinen asema mikä hyvänsä, TABUa tai sitä vastaavaa lääkevalvontaviranomaisen omaa tietokanavaa tullaan mitä ilmeisimmin tarvitsemaan.”

Tulipa sattuvasti sanotuksi. Noinhan siinä sitten kävi. Toivottavasti uudellakin lääkehallinnolla on oma äänitorvensa. Parhaimmillaan lukijat kokevat sen tärkeäksi, josta kertoivat TABUn osalta useat lukijatutkimukset vuosien varrelta. Toisaalta hyvä jul-

kaisu ja viestintä ovat omiaan vahvistamaan organisaation identiteettiä ja profiilia.

Muu kuin lukijatutkimuksissa saatu suora palaute TABUsta on ollut aika vähäistä. Mieleen on jäänyt kuitenkin pari tapausta: Eräs lääkärilukija vaati alkuaikeina toistuvasti nimensä poistamista postituslistalta, koska lehden nimenä TABU oli loukkaava, syntinen ja alentava. Muutama numero hänelle kuitenkin ehti mennä ennen kuin postitukset saatiin loppumaan. Toinen tapaus oli farmaseuttilukija, joka lähetti minulle pääkirjoituksen johdosta kauniin kukka-aiheisen postikortin kannustavilla teksteillä varustettuna. Se kohotti mielialoja moneksi päiväksi.

Lehden nimestä on saanut kuulla muutenkin. Kauppojen lehtihyllyjen ylätasolle osuvat katseet paljastavat, että Suomessa julkaistaan toistakin TABU-lehteä, mutta nk. aikuisviihteen puolella. Sekaannusvaarasta huolimatta Lääkelaitos on sinnikkäästi pitänyt lehensä nimestä kiinni. Päätoimittajien kesken ei ole koskaan käyty riitoja nimenkäyttöoikeudesta.

Lääkeinformaation alalla TABUun luotetaan ja artikkeleita luetaan. Tästä kiitän lämpimästi monia työtovereitani Lääkelaitoksessa. Kiitän myös Lääkelaitoksen ulkopuolisia avustajia ja kirjoittajia, jotka käytännön lääkehoidon ja lääkealan näkökulmista ovat varmistaneet juttujen uskottavuuden. Suurin kiitos TABUn noususta merkittäväksi lääkealan julkaisuksi Suomessa kuuluu kuitenkin läpi vuosien uurastaneelle toimituskunnan ydinjoukolle: Inari Stenbergille, Pirkko Paakkarille, Erkki Palvalle ja Marja Forsellille.

Muutosten kynnyksellä toivotan kaikille TABUn lukijoille hyvää luettavaa jatkossakin – muodossa tai toisessa. Kiitos Teille kaikille hyvästä yhteistyöstä!



Heikki Valleala
LT, sisätautien ja reumatologian erikoislääkäri
HYKS, sisätautiklinikka



Yrjö Konttinen
LKT, sisätautiopin professori
HYKS, sisätautiklinikka
ORTON, ortopedinen sairaala
Tekonivelsairaala COXA

Glukokortikoidihoitoon liittyvä osteoporoosi (GOP)

Glukokortikoidihoito on tärkein sekundaarisen osteoporoosin syy ja yleinen aihe osteoporoosin lääkkeelliseen ehkäisyyn.

Englannissa tehdyn laajan tutkimuksen perusteella pitkäaikaiseen matala-annoksiseen kortisonilääkitykseen (prednisoni 2,5–7,5 mg/vrk) liittyy 2,6-kertainen (95 %:n LV 2,2–3,3) nikamamurtumariski. Päivittäisen prednisoniannoksen ollessa suurempi kuin 7,5 mg oli nikamamurtumariski 5,2-kertainen (95 %:n LV 4,3–6,3), potilailla joilla tavallisin glukokortikoidin käyttöaihe oli respiratoriset sairaudet (1). Murtumariskin lisääntyi merkitsevästi jo kolmen kuukauden kuluessa kortisonilääkityksen aloituksesta. Murtumariski puolestaan laski verrokkien tasolle runsaan vuoden kuluttua kortisonilääkityksen lopetuksesta.

Toisessa tutkimuksessa nikamanulkoisten murtumien todettiin lisääntyvän 54 %:lla ensimmäisen hoitovuoden aikana prednisoniannoksen ollessa yli 7,5 mg vuorokaudessa. Murtumariski korreloi voimakkaammin kulloiseenkin vuorokausiannokseen kuin kumulatiiviseen kokonaisannokseen (2). Glukokortikoidihoidossa luunmurtumia ilmaantuu korkeammilla luuntiheysarvoilla kuin kyseistä hoitoa saamattomilla (2). Tämän katsotaan selittyvän luun laadun heikentymisellä glukokortikoidihoidon vaikutuksesta. GOP:n patogeneesistä onkin saatu viime vuosina uutta tutkimustietoa.

GOP:n patogeneesistä

Glukokortikoidihoidon aloitusta seuraa lisääntyneestä luun resorptiosta johtuva luuston mineraalitiheyden nopea lasku. Glukokortikoidihoidon jatkuessa luun tiheyden pieneminen hidastuu, mikä aiheutuu ensisijaisesti luun muodostuksen vähenemisestä. Glukokortikoidihoidon vaikutus kohdistuu enemmän nopeasti muokkautuvaan hohkaluuhun kuin hitaammin uudistuvaan kortikaaliseen umpiluuhun. Epäsuoriin luustovaikutuksiin kuuluu vähentynyt kalsiumin imeytyminen suolistosta sekä vähentynyt kalsiumin reabsorptio munuaisissa. Toisaalta glukokortikoidit vähentävät gonadotropiini- ja kasvuhormonin eritystä, mikä johtaa lisääntyneeseen luun hajoamiseen ja vähentyneeseen tuotantoon. Glukokortikoidihoidon katabolinen vaikutus lihaksistoon puolestaan aiheuttaa lihasheikkoutta, mikä voi lisätä kaatumisten riskiä (3).

GOP:n patogeneesissä keskeinen tekijä on glukokortikoidin suora vaikutus luusoluihin. Eläinkokeista saadun tiedon perusteella glukokortikoidi lisää luuta hajottavien osteoklastien vaikutusta pidentämällä näiden solujen elinikää (4). Tämä selittää nopean luuntiheyden laskun glukokortikoidihoidon aloituksen

jälkeen. Sen sijaan glukokortikoidi lisää osteoblastien ja osteosyyttien ohjelmoitua solukuolemaa heikentäen näin niiden toimintaa (5). Osteoblastit ovat luun pinnalla olevia uudisluuta muodostavia soluja, joiden toimintaa glukokortikoidit heikentävät. Luuta muodostavat osteoblastit petautuvat luuhun, jolloin niistä syntyy mineralisoituneen luun väliaineen sisällä lakunoissa eläviä osteosyyttejä, jotka muodostavat kolmiulotteisen soluverkoston keskenään ja ovat lisäksi yhteydessä luun muihin soluihin. Osteosyytillä on tärkeä asema luun mekaanisen kuormituksen aistijana ja luuhun kertyneiden mikrovaurioiden korjaamisen käynnistäjänä. Osteosyyttien toiminnan estyessä seurauksena voi olla korjaantumattomien mikrovaurioiden kertymä, mikä heikentää luun biomekaanista laatua. Näin glukokortikoidihoito lisää murtumariskiä myös luun tiheyden muutoksista riippumattomilla mekanismeilla (5, 6).

GOP:n ehkäisyyn ja hoidon kannalta on tärkeää, että bisfosfonaatit, samoin kuin estrogeeni ja kalsitoniini, suojaavat osteosyyttejä glukokortikoidin aiheuttamalta solukuolemalta (6). Bisfosfonaateilla tämä vaikutus on todettu jo varsin alhaisilla läkepitoisuuksilla ja eri bisfosfonaatit ovat tässä suhteessa yhtä tehok-

kaita. Antiresorptiivinen tehohan poikkeaa eri bisfosfonaateilla suuresti: uusimmat aminobisfosfonaatit ovat yli tuhatkertaisesti potentimpia kuin ensimmäisen polven bisfosfonaatteihin lukeutuva etidronaatti (7).

GOP:n lääkkeellinen hoito

Kaikille steroidihoitoa saaville on turvattava riittävä päivittäinen kalsiumin ja D-vitamiinin saanti. Usein tarvitaan lisäksi bisfosfonaattia tai muuta tehokasta osteoporoosilääkitystä glukokortikoidihoidon aiheuttaman luukadon ehkäisemiseksi (8, 9). Bisfosfonaateista eniten on tutkittu alendronaattia, risedronaattia ja etidronaattia. Wallach kumppaneineen raportoi risedronaatin 5 mg päivittäin otettuna vähentävän vuoden aikana uusien nikamamurtumien suhteellista riskiä 70 %:lla lumeeseen verrattuna (10). Lannerangan T-luku oli tutkimuksen alkaessa keskimäärin -1,2 ja keskimääräinen prednisoniannos tutkimuksen kuluessa 12 mg vuorokaudessa. Tutkimuksen päättyessä ryhmien välinen ero lannerangan luuntiheyden muutoksen suhteen oli vajaa 3 prosenttiyksikköä. Melko vähäinen ero mitatuissa luuntiheyksissä ryhmien välillä ei voi selittää nikamamurtumien määrän huomattavaa vähentymää aktiivihoidoryhmässä. Todennäköisesti murtumariskin vähentyminen perustuikin bisfosfonaattien kykyyn estää glukokortikoidihoidon luun laatuominaisuuksia heikentävää vaikutusta.

Hiljan julkaistussa suorassa GOP:n vertailututkimuksessa teriparatidihoito lisäsi 18 kuukauden aikana merkittävästi enemmän lannerangan luuntiheyttä kuin päivittäinen alendronaatti (7,2 % vs. 3,4 %). Mikä tärkeintä, teriparatidiryhmässä todettiin merkittävästi vähemmän uusia nikamamurtumia (0,6 % vs. 6 %) (11). Tulos vahvistaa käsitystä, että teriparatidi soveltuu erityisesti vaikean aksiaalisen osteoporoosin hoitoon. Uudistettujen KELAn korvattuskriteereiden perusteella teriparatidi on mahdollista saada peruskorvatuksi

pitkäaikaiseen systeemiseen glukokortikoidihoitoon liittyvän osteoporoosin hoidossa potilailla (sekä miehillä että naisilla), joilla on todettu vähintään yksi pieni-energinen murtuma.

Tulevaisuuden näkymiä

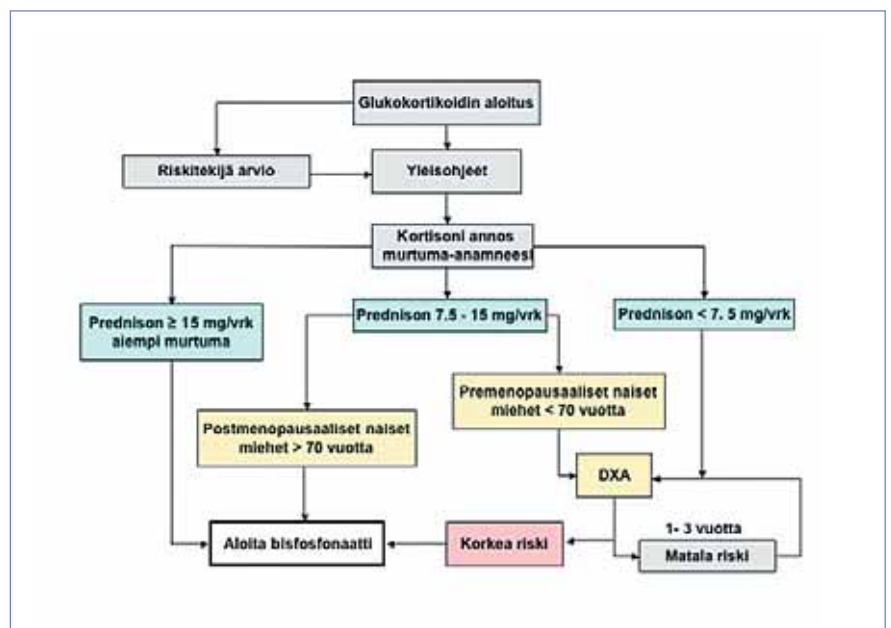
Parathormonianalogi teriparatidin lisäksi tulevaisuudessa myös muista anabolisesti vaikuttavista luulääkkeistä saatetaan saada apua GOP:n hoidossa ja ehkäisyssä. Glukokortikoidin vaikutus osteoblasteihin välittyy osaltaan myös osteoblastogeneesissä tärkeään *Wnt*-signaalointi (lausutaan *wint*) reitin inhibition kautta. Esitämällä *Wnt*-antagonisteja voitaisiin glukokortikoidin vaikutus osteoblasteihin kumota, esimerkiksi jo kliiniseen vaiheeseen edennyt monoklonaalinen sklerostin vasta-aine (AMG 785) (3, 12). Nykyisistä osteoporoosilääkkeistä strontiumranelaatti lisää luun muodostusta ja estää sen hajoaamista ja soveltuisi teoriassa hyvin GOP:n hoitoon. Toistaiseksi kontrolloituja tutkimuksia strontiumranelaatilla ei ole tässä käyttöaiheessa julkaistu.

Toisena lähestymistapana yritetään kehittää uusia glukokortikoideja, joilla olisi parempi terapeutinen indeksi hyvinä tulehduslääkkeinä, muttei luustoon kohdistuvia haitallisia vaikutuksia. Tällaisia lääkkeitä ovat nitro-

steroidit, joiden vaikutusta niistä hitaasti vapautuva typpioksidi (NO) tehostaa; liposomeihin pakatut glukokortikoidit, jotka kertyvät tulehtuneisiin kudoksiin; ja erityisesti selektiiviset glukokortikoidireseptorin agonistit (SEG-RA), joilla on dissosiativinen vaikutus eli transrepression kautta välittyvä anti-inflammatorinen vaikutus, muttei transaktivaation kautta välittyviä haittavaikutuksia (13). Tulehdussellisten suolistotautien hoidossa käytettävä budesonidi vaikuttaa anti-inflammatorisesti suolessa, mutta tehokkaan ensi kierron metabolian vuoksi pitoisuudet systeemikierrossa jäävät mataliksi.

GOP:n hoitosuositukset

Kaikille steroidihoitoa saaville suositetaan riittävää päivittäistä kalsiumin (ainakin 1 000 mg) ja D-vitamiinin (800 IU) käyttöä (14). Bisfosfonaatit ovat ensisijainen lääkeryhmä GOP:n ehkäisyyn ja hoitoon. Amerikan reumalääkäriyhdistys (ACR) suositaa bisfosfonaattia potilaille, joille aloitetaan prednisonilääkitys (annos 5 mg/vrk tai suurempi) vähintään kolmen kuukauden ajaksi. Prednisonilääkitystä (annos ≥ 5 mg/vrk) pitempään käytäneille suositellaan bisfosfonaatin aloitusta osteopeenisilla luuntiheysarvoilla (T-luku ≤ -1) (15). Hollantilaisen suosituksen



GOP:n hoitokaavio.

(kuva) mukaan bisfosfonaattia suositellaan kun prednisoni aloitetaan annoksella ≥ 15 mg/vrk. Postmenopausaalille naisille ja yli 70-vuotiaille miehille suositellaan bisfosfonaatin aloitusta, kun prednisonin annos on 7,5–15 mg/vrk. Tätä nuoremmilla potilailla päätös osteoporoosilääkityksen aloituksesta perustuu luuntiheysmittauksen tulokseen sekä yleiseen riskitekijäarviointiin (16). Arviossa on hyvä huomioida kaikki ne riskitekijät, jotka lisäävät murtumariskiä luuntiheydestä riippumatta. Tämän arviointiin on käytettävissä uusi kansainvälinen riskilaskuri (17; www.shef.ac.uk/FRAX). Myös kotimainen Mikkelin osteoporoosi-indeksi tunnistaa murtumariskin lähes identtisesti *FRAXin* kanssa (18, 19; www.terveysportti.fi/MOI/HUS-Porvoo). Murtumien ehkäisyssä on tärkeää myös muiden kaatumisen riskitekijöiden tunnistus ja eliminointi (verenkiertoon ja keskushermostoon vaikuttavan lääkituksen optimointi, näön ja valaistuksen tarkistus, kodin ja ympäristön turvasaneeraus, kävelyn apuneuvot, jalkinevalinta ja liukuesteet) (20). Lonkkasuojausten on laitoshuolilla osoitettu vähentävän lonkkamurtumia, mutta niiden käyttöön liittyy hoito-omnityvvyys- ja muita ongelmia (21, 22).

Kirjallisuus

1. van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L ym. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993–1000.
2. van Staa TP, Laan RF, Barton IP ym. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3224–9.
3. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and

therapy. *Osteoporos Int* 2007;18:1319–28.

4. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA ym. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology* 2006;147:5592–9.
5. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI ym. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology* 2004;145:1835–41.
6. van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006;79:129–37.
7. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM ym. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999;104:1363–74.
8. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF ym. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2006;355:675–84.
9. Haugeberg G, Orstavik R, Uhlig T ym. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis. Results from a population based cohort of 366 patients followed over two years. *Arthritis Rheum* 2003;46:1720–8.
10. Wallach S, Cohen S, Reid DM ym. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcified Tissue International* 2000;67:277–85.
11. Saag KG, Shane E, Boonen S ym. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028–39.
12. Lems WF. Bisphosphonates and glucocorticoids: effects on bone quality. *Arthritis Rheum* 2007;56:3518–22.
13. Song IH, Gold R, Straub RH ym.

New glucocorticoids on the horizon: repress, don't activate! *J Rheumatol* 2005;32:1199–207.

14. Osteoporoosi Käypä hoito –suositus; Duodecim 2006.
15. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496–503.
16. Geusens PP, de Nijs RN, Lems WF ym. Prevention of glucocorticoid osteoporosis: a consensus document of the Dutch Society for Rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2004;63:324–5.
17. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:385–97.
18. Waris V, Waris H, Saarakkala S, Waris P. Mikkelin osteoporoosi-indeksi tunnistaa rannemurtumapotilaiden luidon. *Suom Lääkäril* 2004;59:757–762.
19. Waris P, Kiviniemi V, Sirola J ym. Mikkelin osteoporoosi indeksi (MOI) tunnistaa murtumariskin kuten FRAX. *Suomen Ortopedia ja Traumatologia* 2008;31:300–3.
20. Rubenstein L, Josephson K: Falls and their prevention in elderly people: What does the evidence show. *Med Clin North Am* 2006;90:807–24.
21. Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie LD. Effectiveness of hip protectors for preventing hip fractures in elderly people: systematic review. *BMJ* 2006;332:571–4.
22. Koike T, Orito Y, Toyoda H ym. External hip protectors are effective for the elderly with higher-than-average risk factors for hip fractures. *Osteoporos Int*. 2009 Jan 10. [Epub ahead of print]



Matti Uhari
LKT, professori
Lastentautien klinikka
Oulun yliopisto

Biostatistiikkaa lääketiedettä lukeville

Lääketieteessä tehdään päätelmiä rajoitetun potilasmäärän perusteella kaikista kyseistä sairautta sairastavista. Tämä rajoitettu potilasaineisto on otos. Noudattamalla otantamenetelmiä potilasjoukon valitsemiseksi voidaan otoksesta tehdä yleistettäviä päätelmiä. Varsinainen kohderyhmä on kaikki tutkittavaa sairautta sairastavat potilaat. Kohdepopulaation ominaisuuksia emme saa koskaan tietää, koska on yksinkertaisesti mahdotonta tutkia kaikki potilaat ajasta ja paikasta riippumatta. Otoksen yleistettävyyttä arvioidaan todennäköisyyksillä. Todennäköisyyksien laskeminen ja tulkinta perustuu lääkäreille usein vieraaseen ajattelutapaan ja logiikkaan. Tässä katsauksessa käsittelem lyhyesti ensin yleisiä biostatistiikan käsitteitä ja niiden huomioimista artikkelien lukemisessa. Tavallisimpien aineiston analyysimenetelmien ja tilastollisten merkitsevyydestien tunteminen riittää mainiosti tutkimusraporttien kriittiseen lukemiseen.

Tutkimuksen tuloksena saatu numeerinen arvo

Aineisto käsittää tyypillisesti useiden kymmenien tutkittavien tuloksia. Siten on harvoin mielekäs ja mahdollistakaan raportoida jokaisen yksittäisen tutkittavan tulokset, vaan aineistoa kuvataan erilaisilla tunnusluvuilla. Varsinainen tutkimuksen tulos riippuu ymmärrettävästi tarkastelun kohteena olevasta vastemuuttujasta.

Aritmeettinen keskiarvo

Keskiarvo on hyvä ryhmän kuvaaja ennen kaikkea, koska se on yleisyytensä vuoksi kaikille tuttu. Keskiarvo kuvaa koko aineistoa. Joskus yksittäiset selvästi poikkeavat arvot voivat sitä vääristää. Keskiarvo lasketaan siten, että kaikkien yksittäisten arvojen erotusten summa keskiarvosta saa arvon nolla. Tämä on hyvä pitää mielessä, kun pohditaan aineiston hajonnan kuvaamista.

Mediaani

Mediaani on aineiston keskimäinen luku tai parillisista havainnoista kahden keskimäisen luvun keskiarvo. Sitä suositellaan käytettäväksi, kun aineistossa on keskiarvosta selvästi poikkeavia arvoja. Mediaania ei käytetä arkielämässä ja yhden keskimäisen havainnon arvona se kuvaa huonosti koko aineistoa. Joissakin parametrittomissa testeissä mediaania käytetään tilastoanalyysin perustana. Näitä analyysejä ei lukija voi kuitenkaan mediaanin avulla tarkistaa, vaikka tutkija olisi ne aineistostaan antanut. Mediaania ei tarvitse ilmoittaa, vaikka sitä käytettäisiin aineiston tilastoanalyysissä.

Moodi

Moodi on aineistossa yleisimmin esiintyvä luku. Moodia ei käytetä minkään testin perustana eikä sitä raportoida juuri koskaan.

Hajonnan kuvaaminen, persentiilit

Aritmeettisen keskiarvon, mediaanin ja moodin avulla pyritään kuvaamaan havaintojen keskittymistä (*central tendency*). Aineiston hajontaa kuvataan tavallisimmin persentiileillä tai keskihajonnalla. Erilaiset tilasto-ohjelmistojen tuottamat graafiset kuvaajat helpottavat tulkintoja hajonnasta. Jos järjestämme aineistomme havainnot suuruusjärjestykseen, voimme laskea, kuinka monta prosenttia havainnoista jää tietyn arvon (persentiili) alapuolelle. Yleiseksi käytännöksi on muodostunut aineiston kuvaaminen joko 10 % persentiilien avulla (desiilit), tai kun aineisto jaetaan neljään osaan 25 % luokissa (kvartaalit). Mediaani on viideskymmenes persentiili. Ensimmäisen ja kolmannen kvartaalin erotus on kvartaalien välinen vaihtelu (*interquartile range*). Persentiilikäyrien avulla voimme kuvata esimerkiksi lasten kasvua iän myötä ja välttää erityisen poikkeavien arvojen aiheuttaman virheen hajonnan kuvaamisessa.

Keskihajonta

Yksinkertaisin hajonnan kuvaaja olisi aineiston ääriarvojen erotus (*range*). Tämä yksittäinen luku olisi kuitenkin sama havaintojen keskittymisestä riippumatta. Ääriarvojen erotus olisi sama arvo aineistossa, missä arvot keskittyivät hyvin lähelle keskiarvoa ja sellaisessa aineistossa, jossa arvot eivät keskittyisi lainkaan. Yksittäisten arvojen erotus keskiarvosta kuvaisi hyvin hajontaa. Tälle ei voi kuitenkaan laskea mitään yhteistä tunnuslukua, koska keskiarvo on ratkaistu siten, että näiden lukujen summa on nolla. Matemaattisesti käyttökelpoinen ratkaisu on korottaa erotuksen arvo toiseen, jolloin kaikista arvoista tulee positiivisia lukuja. Nämä erojen toiseen korotetut arvot summataan. Tämä summa kasvaa aina havaintojen lukumäärän kasvaessa, joten se täytyy vielä suhteuttaa havaintojen lukumäärään. Koska tarkastelumme kohteena on otos, josta haluamme tehdä yleistyksiä kaikkiin samankaltaisiin potilaisiin, jaamme summan vapausasteiden määrällä, joka on havaintojen määrä vähennettynä yhdellä, emmekä suoraan havaintojen määrällä. Näin olemme saaneet hajontaa kuvaamaan aineiston varianssin. Sama asia kuvattuna matemaattisella kaavalla

$$\text{Varianssi, } S^2 = \frac{\sum(\bar{X}-x)^2}{n-1}$$

Varianssin yksikkö ei merkitse mitään järjellistä mittaustulosta, joten otamme varianssista neliöjuuren, jolloin saamme tulokseksi alkuperäisen laadun yksikön. Lopullinen hajontaa kuvaava keskihajonnan (standardideviaatio) kaava on siten

$$\text{Keskihajonta, } SD = \sqrt{\frac{\sum(\bar{X}-x)^2}{n-1}}$$

Otantavirheen arviointi, keskiarvon keskiarvo

Potilasaineisto on otos, jonka avulla teemme johtopäätöksiä potilaista yleisemminkin. Otokseen liittyy otantavirhe, joka kuvaa kuinka tarkka arvio meillä

on todellisesta tutkittavasta ilmiöstä tällaisilla potilailla. Otantavirheen suuruutta kuvaa keskiarvon keskiarvo, *standard error*. Otantavirhe on sitä pienempi, mitä suurempi otanta on ja se laskeaan kaavalla

$$\text{Keskiarvon keskiarvo, standard error } SE = \sqrt{\frac{SD^2}{n}}$$

Keskiarvon keskiarvon avulla voimme laskea luottamusväliä keskiarvolle ja sitä tarvitaan tilastoanalyysissä. Keskiarvo ei kuvaa aineistoa, joten aineiston hajonnan kuvaamisessa pitää antaa keskihajonta, ei keskiarvon keskiarvoa.

Vetosuhde ja suhteellinen riski

Havainnoivissa tutkimuksissa vastemuuttuja on usein jonkun ilmiön osuus, jota verrataan kahdessa tutkittavien ryhmässä toisiinsa. Tällöin tuloksena ilmoitetaan kahden osuuden suhde eikä ilmiötä kuvaavaa numeerista arvoa.

Tautilähtöisessä tutkimuksessa tutkitaan tiettyä tautia sairastavien potilaiden mahdollisuutta altistua selvittävälle riskitekijälle (kuva 1). Tällaisessa asetelmassa voimme laskea tautia sairastaville ja heille valituille kontrolleille vedon (vedonlyöntisuhde, *odds*) altistuksen mahdollisuudelle. Veto on kahden osuuden suhde. Potilaiden ja verrokkien vetojen suhdetta kutsutaan vetosuhteeksi (*odds ratio*), mikä on hyvä arvio todellisesta suhteellisesta riskistä, jos tutkittava tauti on harvinaisen. Vetosuhde voi saada arvoja nolasta äärettömään. Vetosuhteen arvo yksi tarkoittaa sitä, että tutkittava tauti ei lainkaan muuta mahdollisuutta olla altistunut kyseiselle riskitekijälle. Alle yhden oleva vetosuhde osoittaa potilaiden altistumisen mahdollisuuden olevan alhaisempi kuin verrokkien ja yli yhden olevat arvot tarkoittavat potilaiden altistumismahdollisuuden olevan verrokkeja suuremman. Vetosuhteen merkitystä arvioitaessa kannattaa tarkastella sille laskettuja luotta-

musvälejä, mitkä kertovat kuinka paljon tauti muuttuu altistuksen mahdollisuutta suurimmillaan tai pienimmillään. Jos luottamusväli sisältävät arvon yksi, vetosuhde ei ole tilastollisesti merkitsevä. Vetosuhde yliarvioi aina jonkin verran todellista suhteellista riskiä.

Altistuslähtöisessä tutkimuksessa saadaan altistuneille ja altistumattomille laskettua todellinen suhteellinen riski sairastua (kuva 2). Riski on altistuneiden joukosta laskettuna sairastuneiden suhde kaikkiin altistuneisiin ja altistumattomien joukosta laskettuna sairastuneiden suhde kaikkiin altistumattomiin. Näiden kahden riskin suhde on siten lopullinen suhteellinen riski. Suhteellinen riski voi saada arvot nolasta äärettömään. Sille voidaan laskea luottamusväliä, joita tulkitaan, kuten vetosuhteen luottamusvälejä.

Tuloksen merkitys

Vastemuuttujan ominaisuudet määräävät myös käytettävissä olevat tilastolliset testit. Hoitotutkimuksissa tarkasteltavan päätöstopahtuman tulee olla potilaalle tärkeä asia. Tämä tarkoittaa usein sellaisen vastemuuttujan valintaa, joka kuvaa potilaalle vahingollisten tai tavoiteltavien tapahtumien lukumäärää. Statiinien avulla voidaan tehokkaasti alentaa potilaiden veren kolesterolipitoisuutta. Oletetaan, että uudella statiinilla saadaan hoitor ryhmän keskimääräinen kolesteroliarvo laskemaan yhden mmol/l kontrolliryhmään verrattuna. Otoskoon ollessa riittävän suuri tällainen tulos on tilastollisesti merkitsevä. Onko tämä lasku siten potilaalle tärkeä? Potilaan hyvinvointi ei riipu hänen kolesteroliarvoistaan. Potilaalle on tärkeää tietää hyötyykö hän jotenkin muuten tällaisesta kolesterolin laskusta.

Kliinikolle saattaa yhden millimoolin lasku kolesteroliarvossa tuntua täysin merkityksettömältä. Tutkimuksen tulos koski kuitenkin hoitor ryhmän kolesterolin keskiarvoa. Pienetkin muutokset suurten joukkojen keskiarvoissa

voivat olla kliinisesti hyvin merkittäviä, vaikka vastaava muutos yhteen potilaaseen sovellettuna tuntuisi mitättömältä. Statiinihoidoista tehdyssä laajassa meta-analyysissä todettiin yhden millimoolin laskun johtavan merkittävään potilaille tärkeiden sydän- ja verisuonisairauksien seuraamusten vähenemiseen. Lopullinen arvio hoidon hyödyistä on kuitenkin arvopäätös, joista eri ihmiset ja asiantuntijat voivat olla perustellusti eri mieltä.

P-arvo ja sen tulkinta

Kaikille lääketieteellisiä artikkeleita lukeville tutuin tilastotieteen termi on varmasti P-arvo. Tilastollista merkitsevyydestä käytetään tehtäessä johtopäätöksiä otoksesta kohdeväestöön. Merkitsevyydestä olisi tarpeetonta ilman otannasta aiheutuvaa otantavirhettä. Monesti P-arvon kerrotaan ilmoittavan todennäköisyyden, jolla tulos olisi selitettävissä sattumalla. Näin olen itsekin tehnyt vedoten yksinkertaistamiseen. Tutkimuksen tekijä voisi kuitenkin loukkaantua tästä tulkinnasta. Tuloshan ei ole sattuman tuottama eikä tutkimus umpimähkäisesti tai sattumanvaraisesti tehty. P-arvo ilmoittaa sen ehdollisen todennäköisyyden, jolla saadaan todettu tai vielä enemmän poikkeava testisuureen arvo nollahypoteesin ollessa totta (kuva 3). Saatu todennäköisyys on siten ehdollinen ja pitää mukanaan aina nollahypoteesin väittämän.

Tilastoanalyysiä varten valitaan testi, jonka vaatimukset analysoitava vastemuuttuja täyttää. Testin tuloksena saadaan valitun testin mukaisen testisuureen arvo. Käytettäessä t-testiä, tulokseksi tulee t:n arvo ja vastaavasti X^2 -testin tuloksena saadaan arvo X^2 :lle. Nämä testisuureet noudattavat tunnettuja jakaumia, joita tarkastelemalla voidaan laskea millä todennäköisyydellä kyseinen testisuureen tai siitä vielä enemmän poikkeavan testisuureen arvo voidaan saada nollahypoteesin ollessa totta.

Miksi sitten asiat täytyy tehdä niin monimutkaiseksi, että tar-

kastellaan jonkin ennalta valitun testisuureen jakaumaa eikä esimerkiksi hemoglobiiniarvoja, kun ollaan kiinnostuneita vaikka raudanpuuteanemiasta? Lääketieteelliset tarkastelun kohteena olevat asiat ja ilmiöt tapahtuvat tiettyjen lainalaisuuksien mukaan. Hemoglobiini on jatkuva muuttuja, joka pienissä otoksissa noudattaa t-jakaumaa ja suurissa otoksissa normaalijakaumaa. Tarkkaa hemoglobiiniarvojen jakaumaa erilaissa otoksissa emme tunne, kuten emme myöskään tietyn hemoglobiinitason saavuttamisen todennäköisyyttä. Saadaksemme käsityksen todennäköisyyksistä joudumme tarkastelemaan tunnettujen testisuureiden jakaumia. Sairastuminen ja kuoleminen tapahtuvat satunnaisesti ajassa ja paikassa. Niiden ilmaantuminen noudattaa Poissonin jakaumaa.

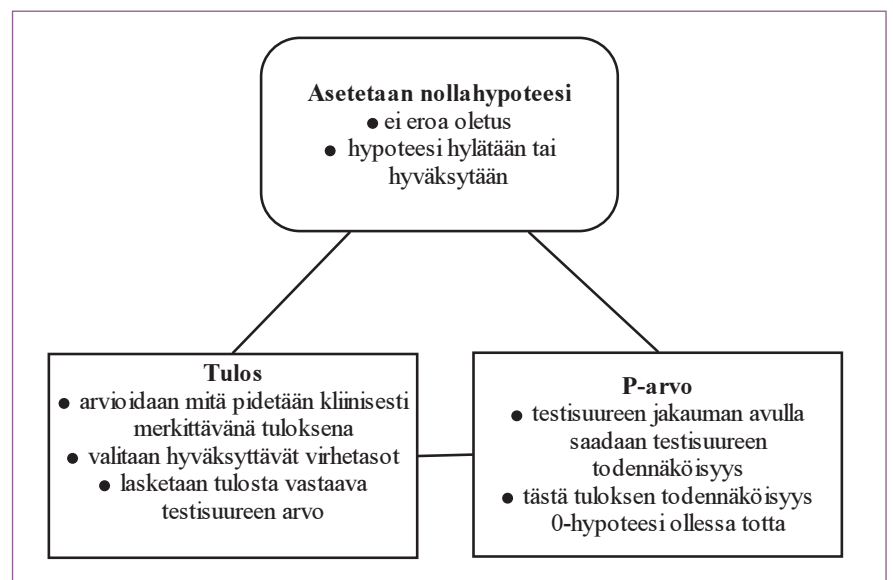
Lääketieteellisen väliintulon, esimerkiksi hoidon ollessa tehokasta, hoitoryhmässä tarkasteltavien hemoglobiiniarvojen keskiarvo eroaa vertailuryhmän hemoglobiinin keskiarvosta hoidon tehon verran. Todennäköisyyden sille, että saamme todetun suuruisen keskiarvojen eron ryhmien välille interventiomme ollessa tehoton, saamme testaamalla ryhmien keskiarvojen eroa. Hemoglobiini on jatkuva muuttuja ja testauksessa voimme käyttää t-testiä. Testituloksena saamme t-

	Altistus	
	+	-
Tapaukset	a	b
Verrokkit	c	d

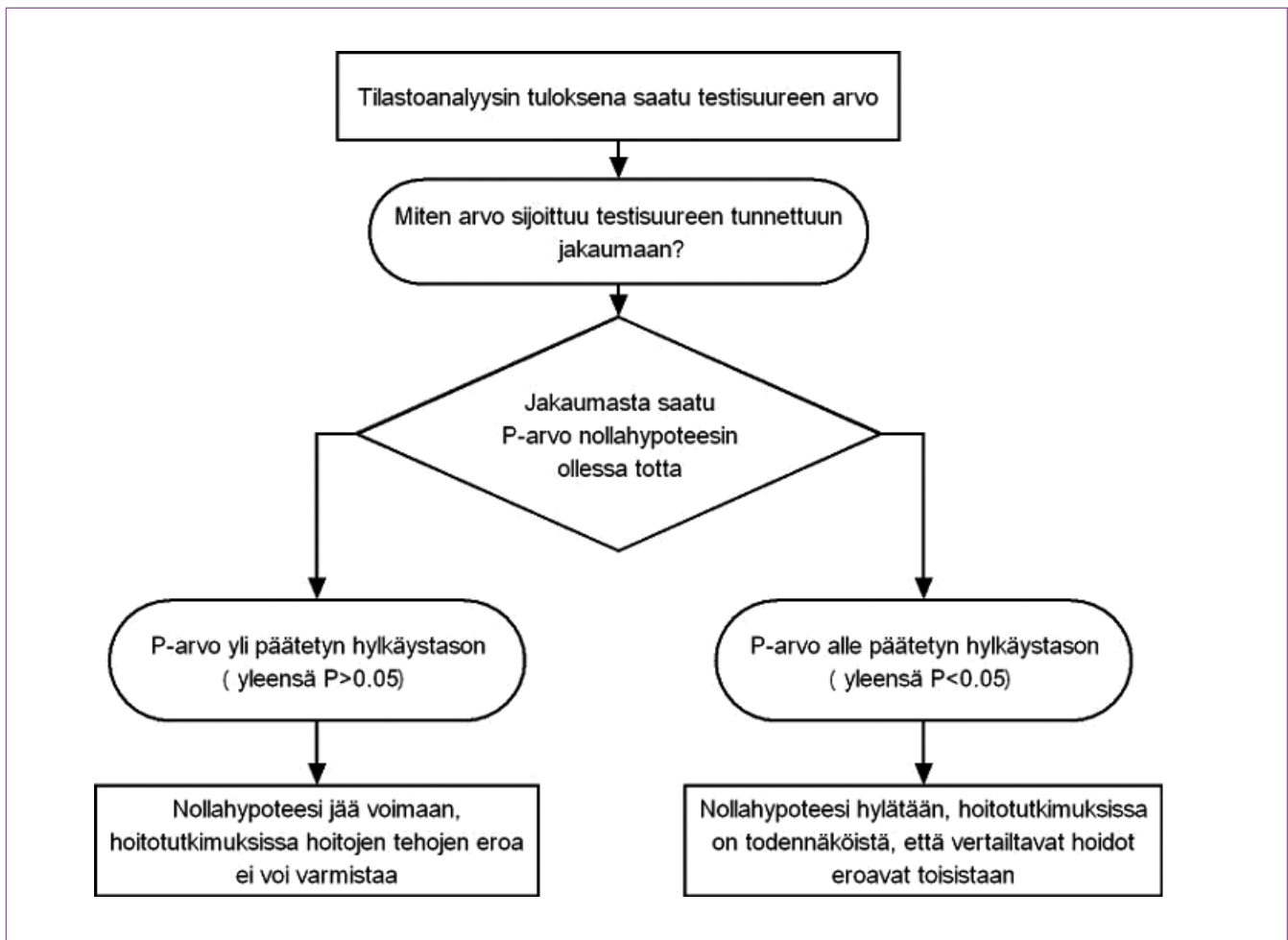
Kuva 1. Tautilähtöisen tutkimuksen asetelma. Tutkija valitsee tapaukset (tutkittavaa tautia sairastavat potilaat) ja heille verrokkit. Potilaiden veto (odds) altistua on a/b ja verrokkien veto altistua vastaavasti c/d . Vetosuhde (odds ratio) on näiden kahden vedon suhde $(a/b)/(c/d) = ad/bc$. Vetosuhde on hyvä arvio todellisesta suhteellisesta riskistä, jos tauti on harvainen.

	Sairastuneet		Terveet	
Altistuneet	a	b		
Verrokkit	c	d		

Kuva 2. Altistuslähtöisen tutkimuksen asetelma. Altistuneiden riski sairastua on $a/(a+b)$ ja verrokkien (altistumattomien) riski sairastua $c/(c+d)$. Suhteellinen riski on näiden kahden riskin suhde $[a/(a+b)]/[c/(c+d)]$.



Kuva 3. P-arvoa tulkittaessa tulee pitää mielessä nollahypoteesi, saatu testisuureen arvo ja sen ja vielä enemmän poikkeavan testisuureen arvon todennäköisyys nollahypoteesin ollessa totta. Tutkimusta suunniteltaessa on päätetty kliinisesti merkittävä tulos ja valittu hyväksyttävät virhetasot.



Kuva 4. Saadun tilastollisen testin testisuureen arvon ja P-arvon tulkinta.

arvon. t-arvojen jakauma on tunnettu ja tarkastelemalla tätä jakaumaa saamme t-arvoa vastaavan P-arvon. Kun P-arvo on pieni, tulkitsemme tuloksemme olevan tilastollisesti merkitsevä (kuva 4). Mikäli interventiomme olisi tehoton, todennäköisyys saada toteamamme testitulos on niin vähäinen, että hylkäämme alkuoletuksemme hoidon tehottomuudesta.

Jos tarkastelisivimme rautahoidon tehoa ilmoittamalla vain tutkimusryhmiemme hemoglobiiniarvot, voisimme sanoa, että tällä potilasaineistolla ja tällä hoidolla hemoglobiiniarvot muuttuivat näin paljon. Havaintomme perustuu otokseen, josta tavoittemme on tietää yleisemminkin raudanpuuteanemiapotilaiden

hoitomahdollisuudet. Tarkastelemalla testisuureita ja niiden jakaumia voimme yleistää tutkimustuloksen. Tilastoanalyysin perusteella on oikeutettua päätellä tutkimamme hoidon eroavan teholtaan vertailuhoidosta toistettunakin, tosin vain annetulla todennäköisyydellä.

Miksi sitten mukana on vielä erityisen ärsyttävät nollahypoteesi (H_0) ja vaihtoehtoinen hypoteesi (H_1)? Ennen kuin voimme tarkastella minkään väitteemme todennäköisyyttä, meidän pitää väittää jotain. Tilastotieteessä perusväitteeksi valitaan nollahypoteesi. Hoitotutkimuksissa se tarkoittaa, että uusi hoito ei ole käytä hoitoa tehokkaampi. Sitten voimme tilastotieteen menetelmin laskea todennäköisyyden saamal-

lemme testisuurelle, kun oletamme, että lähtöväittäjä uuden hoidon tehottomuudesta on totta.

Tyyppi I ja tyyppi II virheet

Tutkimuksissa, joissa selvitetään mahdollisia eroja esimerkiksi kahden hoitoryhmän välillä, voidaan tehdä virhe kahdella eri tavalla. Merkittävimpänä pidetään sellaista virhettä, mikä tapahtuu väitettäessä hoidon olevan tehokas, vaikka todellisuudessa se olisikin tehoton. Tätä virhettä kutsutaan tyyppi I tai α -virheeksi. Tyyppi I virhetaso valitaan tutkimuksen suunnitteluvaiheessa ja sen todennäköisyyttä kuvaa tutkimuksesta saatu P-arvo (kuva 5). Tällä hetkellä yleisesti hyväksytyksi tyyppi I virhetasoksi on

muotoutunut 5 %.

Vähemmän merkitystä annetaan toiselle virhemahdollisuudelle, tyyppi II tai β -virheelle. Tämä virhe tehdään kun väitetään tehokkaan hoidon olevan tehontonta (kuva 5). P-arvo ei kerro mitään tyyppi II virheen mahdollisuudesta. Suuri P-arvo ei siten todista esimerkiksi tutkittavan hoidon olevan samanarvoinen vertailuhoidon kanssa. Luottamusvälit auttavat lukijaa arvioimaan voiko tuloksen perusteella olettaa hoitojen olevan samanarvoisia. Tavallisimmin tyyppi II virheen mahdollisuus huomioidaan tutkimuksen tehona ($1 - \beta$). Teho valitaan suunnitteluvaiheessa laskettaessa tutkimukseen tarvittavaa otoskoko. Toteutunut tutkimuksen teho on laskettavissa jälkepäin samoin kuin P-arvo. Lääketieteellisten artikkeleiden lukijan on hyvä pitää mielessä, että näytön puute ei tarkoita samaa kuin että olisi näyttöä puutteesta (*lack of evidence is not the same as evidence of lack*).

Otoskoko

Tutkijan pitää suunnitteluvaiheessa päättää kuinka tehokas uuden hoidon tulee olla, jotta se kannattaisi tehokkaaksi osoittautuessaan ottaa kliiniseen käyttöön. Samoin tutkimusvaiheessa päätetään siedettävät α - ja β -virhetasot. Tunteamalla vielä tutkittavan vaste muuttujan hajonta, voidaan laskea tutkimukseen tarvittava otoskoko. Otskoon lasku pitää olla tutkimusartikkelissa selkeästi raportoituna. Otskoon laskun perusteet ovat erityisen tärkeitä sellaisessa tutkimuksessa, jossa väitetään saadun näyttöä hoidon tehottomuudesta. Missään muualla ei huomioida β -virhettä kuin otskoon laskemisessa. Otskoon laskun avulla voidaan tutkimukseen otettavien potilaiden määrä valita oikeaksi. On epäeettistä tutkia liikaa potilaita tai niin vähän potilaita, että tutkimuksesta

ei ole odotettavissakaan mitään uutta luotettavaa tietoa.

Kliininen merkittävyys

P-arvo ei kerro mitään tuloksen kliinisestä merkityksestä. Meillä on paljon tehoavia hoitoja, joiden vaikutus on määrällisesti niin vähäinen, että niitä ei ole otettu käyttöön. Otskoon laskun yhteydessä tutkijat joutuvat päättämään kliinisesti merkittävän hoidon tehon. Tätä pitää kliinikkolukijankin pohtia. Lukijan arvio kliinisesti merkittävästä hoidon vaikutuksesta voi olla tutkijoita vaativampi. Tarkastelemalla luottamusvälejä voi päätellä osoittaa tutkimus myös tällaisen suuremman tehon olevan todennäköistä.

Suhteellinen teho ja hoidettavien potilaiden määrä

Hoidon teho voidaan ilmoittaa prosentteina suhteessa vertailuhoidon tehoon. Jos esimerkiksi vertailuhoitoa saaneista 50 %:lle on tullut ei-toivottu tautitapahtu-

ma ja uutta hoitoa saaneista 25 %, olisi absoluuttinen tehojen ero 25 % ja suhteellinen teho $(25/50) \times 100 \% = 50 \%$. Jotta saavutettaisiin ainakin yksi tautitapahtuma vähemmän kuin vertailuhoidolla, pitäisi uudella hoidolla hoitaa $1/0,25 = 4$ potilasta (*number needed to treat, NNT*). Suhteellinen tehon paraneminen ei huomioi tapahtumien yleisyyttä ja se tuntuu hyvin edulliselta kuvaajalta harvinaisellekin tapahtumalle. Jos vertailuhoitoa saaneista 5 %:lle tulee ei-toivottu tautitapahtuma ja uutta hoitoa saaneista 2,5 %:lle, on absoluuttinen tehojen ero 2,5 %, mutta suhteellinen tehon parannus $(2,5/5) \times 100 \% = 50 \%$. Jotta saavutettaisiin ainakin yksi tautitapahtuma vähemmän kuin vertailuhoidolla, pitäisi uudella hoidolla hoitaa nyt $1/0,025 = 40$ potilasta.

Lääkärin hoitaessa potilaitaan hän olettaa kaikkien hoitoa saavien hyötyvän hoidosta. Näinhän ei koskaan ole, eikä ole oltukaan, mutta hoitojen tehojen ilmoittaminen hoidettavien potilai-

		Todellinen hoidon teho	
		Tehokas +	Tehoton -
Tutkimustulos	Tehokas	Ei virhettä	α -virhe
	Tehoton	β -virhe	Ei virhettä

Kuva 5. Tutkimuksissa on mahdollisuus tehdä virhe väitettäessä tehontonta hoitoa tehokkaaksi (α -virhe, tyyppi I virhe) ja väitettäessä tehokasta hoitoa tehottomaksi (β -virhe, tyyppi II virhe). Tyyppi I virheelle lasketaan todennäköisyys (P-arvo). Tyyppi II virhe huomioidaan vain otskoon laskun yhteydessä.

den lukumääränä on tuonut tämän paremmin kliinikoiden tietoisuuteen. Valitettavasti NNT-luvun ilmoittaminen voi johtaa tarpeettomaan turhautumiseen ja nihilismiin. Vanhojen hyväksi koettujen pitkäaikaissairauksien hoitojen NNT-luvut viiden vuoden hoidolle ovat esimerkiksi sydän- ja verisuonisairauksissa lähellä 100. Tämä ei tarkoita sitä, että hoidot pitäisi lopettaa, vaan kliinikoiden tulisi ymmärtää monen tärkeän hoidon olevan NNT-luvulla ilmaistuna tehottoman tuntuinen.

Luottamusvälit ja niiden tulkinta

Kliinikko on kiinnostunut ennen kaikkea hoidon tehosta tai jonkun altistuksen vaikutuksen voimakkuudesta. Hänelle riittää harvoin tiedoksi vain hoidon tehon eroavan vertailuhoidosta. Luottamusvälien avulla saadaan käsitys hoidon tehosta. P-arvoa vastaten tämän hetken käytännöksi on muotoutunut laskea 95 % luottamusvälit hoidon teholle. Luottamusväleillä tarkoitetaan rajoja, joilla kohdeväestöä voidaan kuvata otoksen avulla. 95 % luottamusvälit kertovat sen alueen, mihin 95 tutkimuksen tulokset asettuvat toistettaessa tutkimus 100 kertaa. Luottamusvälien laatu on sama kuin tutkitun muuttujan. Tämä helpottaa käytännön merkittävyyden arviointia.

Jatkuville muuttujille lasketut luottamusvälit riippuvat kuvatun muuttujan hajonnasta, valitusta todennäköisyystasosta ja otoskoosta. Havaintojen lukumäärän kasvaessa hajonnasta johtuva epätarkkuus vähenee ja luottamusväli kapenee. Tutkimustuloksen todennäköisyys on suurinta luottamusvälin keskivaiheilla ja vähenee voimakkaasti siirryttäessä luottamusvälien äärialueille. Luottamusvälit voidaan laskea käytännöllisesti katsoen kaikille erilaisten aineistojen kuvaajille, kuten muun muassa keskiarvoille, keskiarvojen eroille, riskisuhteille ja vetosuhteille.

Hoitotutkimuksessa verrattaessa uutta hoitoa aikaisempaan

käypään hoitoon voidaan luottamusvälien perusteella arvioida oikeutetusti hoidon tehon olevan 95 %:n todennäköisyydellä vähimmillään luottamusvälin alarajan ja parhaimmillaan ylärajan suuruusluokkaa. Todellinen teho voi olla luottamusvälien ulkopuolellakin, mutta se on aineiston valossa epätodennäköistä. Luottamusvälien keskimmainen puolisko sisältää todellisen tehon todennäköisemmin kuin ulommainen puolisko. Mikäli lukija pitää keskimmaisen puoliskon arvoja kliinisesti merkittävänä, hänen kannattaa ottaa hoito käyttöön. Jos myös luottamusvälien yläpään arvoilla on odotettavissa vain vähän tai ei lainkaan käytännön merkitystä potilaalle, ei uutta hoitoa kannata ottaa käyttöön.

Mikäli luottamusvälit kahden ryhmän erolle sisältävät nollan, tulos ei ole tilastollisesti merkitsevä luottamusvälejä vastaavalla todennäköisyystasolla. Jos luottamusvälit riskisuhteille sisältävät arvon yksi, tulos ei ole tilastollisesti merkitsevä. Tutkimustuloksia julkaistaessa on tärkeää antaa varsinaiset numeeriset tulokset (keskiarvot, hajonnat, havaintojen määrät, osuudet ja lasketut erot vertailtavien ryhmien välille), todelliset P-arvot ja luottamusvälit valitulla todennäköisyystasolla.

Hoidon haittavaikutusten tutkiminen

Hoidon harvinaisten haittavaikutusten löytyminen on ongelmallista, ja hoidon turvallisuuden osoittaminen saattaa olla vaikeaa. Karkeasti voidaan osoittaa, että turvallisuutta selvittävässä tutkimuksessa potilasmäärän pitäisi olla vähintään sellainen, että ainakin kolme harvinaista haittavaikutustapausta tulisi esille. Jos haetaan haittavaikutusta, joka esiintyy vain yhdellä kahdesta tuhannesta hoidetusta, pitäisi tutkimuksessa olla siten mukana vähintään 6 000 hoidettua potilasta. Jos tutkittava haittavaikutus riippuu käyttöajasta, voi esiintyvyyden mahdollisuutta lisätä ottamalla mukaan kauan lääkettä

saaneita. Vapaaehtoisista haittavaikutusrekistereistä ja ilmoituksista saadaan epätarkkaa ja epäluotettavaa tietoa haittavaikutusten esiintymisestä.

Tutkimustulosten yleistäminen

Omaan potilasaineistoon sovellettavien hoitotutkimusten tulosten pitäisi perustua mahdollisimman samankaltaiseen potilasaineistoon. Potilaiden valikoitumista on kuitenkin usein mahdotonta tietää tutkimusraportin perusteella. Mikäli sama tulos on osoitettu useammassa tutkimusasetelmassa eri potilasaineistoissa, on valikoitumisen merkitys yleensä vähäinen. Tulosten luotettavuusongelma on käytännössä harvoin valikoitumisessa, vaan huonosti tehdyssä tutkimuksessa. Jokaisella lääkäriä tulisikin olla opettuna biostatistiikan perusteet, minkä avulla hän voi arvioida lukiesaan tutkimuksen luotettavuuden. Hauskinta tällainen arviointi on tehtynä yhteisissä lehtien lukuklubeissa, joissa joukolla käydään läpi osallistujien valitsemia tuoreita artikkeleita ja arvioidaan niiden merkitystä potilaiden hoidolle yhteisesti.

Kirjallisuus

Gosall N, Gosall G. The doctor's guide to critical appraisal. PasTest, Cheshire, 2006.

Perera R, Heneghan C, Badenoch D. Statistics toolkit. BMJ Books, Blackwell Publishing, 2008.

Kirkwood BR, Sterne JAC. Essential medical statistics. Blackwell Science, 2. painos, 2003.

Uhari M. Biostatistiikan taskutieto. Kustannus Oy Duodecim, 2. painos, 2002.

Uhari M, Nieminen P. Epidemiologia ja biostatistiikka. Kustannus Oy Duodecim, 2000.



Anja Kotiranta
Yliopistonlehtori
Helsingin yliopisto
Hammaslääketieteen laitos
HUS, Suu- ja leikasairauksien klinikka



Satu Alaluusua
Professori, ylihammaslääkäri
Helsingin yliopisto, Hammaslääketieteen laitos
HUS, Suu- ja leikasairauksien klinikka/LNS

Karieksen synty, eteneminen ja pysäyttäminen

Kariesta esiintyy kaikkialla maapallolla. Sen yleisyys vaihtelee eri populaatioissa. Karieksen happoteoria tunnettiin jo 1890-luvulla, mutta karioitumisen ongelmaa ei ole silti pystytty vielä ratkaisemaan. Koska karioitumiseen vaikuttavat monet eri tekijät, käytetään kariuksen ehkäisyyn ja hallintaan useita keinoja, useimmiten yhdistettynä.

Karies eli hampaiden reikiintyminen on suun mikrobien aikaansaama, usein hitaasti etenevä hampaiden kovakudosten infektiosairaus. Ensisijaisina kariesta aiheuttavina mikrobeina on pidetty mutans streptokokkeja (*Streptococcus mutans* ja *Streptococcus sobrinus*) ja *Lactobacillus*-bakteereja, mutta useissa myöhemmissä tutkimuksissa on osoitettu myös muiden plakin streptokokki- ja *Actinomyces*-lajien keskeinen rooli kariuksen kehittämisessä (1, 2). Kariuksen etenemisvaiheessa tavataan useita mikrobilajeja mm. *Veillonella*-, *Bifidobacterium*-, *Propionibacterium*-, *Fusobacterium*- ja *Prevotella*-suvuista (2, 3). Nämä kaikki mikrobit kuuluvat suun normaalikasvustoon, joten kariesta voidaan pitää sisäsyntyisenä infektiosairautena.

Kariesmikrobien ominaisuuksista

Kariesmikrobeille tyypillinen ominaisuus on asidogeenisyys eli kyky tuottaa orgaanisia happoja hiilihydraatteja (etenkin sakkaroosia) fermentoimalla. Kariesmikrobit viihtyvät happamassa ympäristössä ja pystyvät kolonisoitumaan suuhun. Ne tuottavat solun ulkoisia polysakkarideja tarttumisensa parantamiseksi.

Hampaiden pinnalle muodostuu välittömästi hampaiden puhdistamisen jälkeen 10–100 µm paksu kalvo, pellikkeli, syljen proteiineista ja glukoproteiineista. Pellikkelin proteiineilla on spesifisiä reseptoreita, jotka mahdollistavat mikrobien kolonisaation hampaiden pinnalle. Ensimmäisten joukossa tarttuvat *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus oralis* ja *Streptococcus mitis*, joiden solureseptoreihin tarttuu muita mikrobeja (4). Ensiksi kiinnittyneet bakteerit voivat tarjota kiinnittymisapua seuraaville lajeille, kunnes bakteereiden lisääntyessä muodostuu biofilmi, ellei kolonisaatiota häiritä harjaamalla hampaita. Hampaan biofilmi eli hammasplakki koostuu sekä bakteereista että niiden tuottamasta polymeerimatriksista (5). Biofilmissä mikrobit ovat järjestäytyneet monimutkaiseksi bakteeriyhdyskunnaksi, joka suojaa asukkaitaan ulkoapäin tulevilta antimikrobisilta aineilta ja isännän immuunipuolustukselta (6, 7). Biofilminä elävät mikrobit pystyvät kommunikoimaan keskenään signaalijärjestelmän avulla ja muuntautumaan geneettisesti virulentimpaan suuntaan (8). Biofilmin kariesta aiheuttava kyky riippuu plakin koostumuksesta ja mikrobien metabolisesta aktiivisuudesta (9).

Syljen merkitys

Elimistö pyrkii puolustautumaan suun mikrobien liialliseen lisääntymiseen ja haitalliseen happotuotantoon vastaan syljen avulla (10, 11). Sylki huuhtelee suun limakalvoja ja poistaa suusta kiinnittymättömiä mikrobeja vatsalaukkuun tuhoavaksi. Syljen entsyymit (lysoosyymin, syljen peroksidaasi, myeloperoksidaasi, laktoferriini) ja immunoglobuliinit (sIgA, IgG, IgM) toimivat puolustaututtaessa mikrobien liiallisen kasvun vastaan (12).

Sylki pyrkii neutraloimaan kariesmikrobien aiheuttamaa suun ja hammasplakin happamuutta erilaisilla puskurijärjestelmillä, jotka perustuvat syljen bikarbonaatteihin, fosfaatteihin ja proteiineihin. Ennen kaikkea syljen kalsium-, fosfaatti- ja fluoriioneilla on keskeinen merkitys kariesprosessin hallinnan kannalta kiilteen ja dentiinin eli hammasluun remineralisaatiossa (13). Näiden syljen tärkeiden funktioiden vuoksi on ymmärrettävää, että alhainen syljeneritys vaarantaa hammaserveyttä. Hyposalivaation rajoina pidetään alle 0,1 ml/min lepotilassa ja alle 0,7 ml/min, kun syljen eritystä stimuloidaan pureskelulla.

Kariesprosessi kiilteessä ja dentiinissä

Hampaan kiille sisältää yli 80 % mineraaleja tilavuudestaan. Rakenteellisesti kiille koostuu hydroksiapatiittikiteistä, jotka muodostavat tiukkaan pakkautuneita prismoja. Kiilteen hydroksiapatiittikiteissä on epäpuhtauksia kuten karbonaatteja, mikä lisää niiden liukoisuutta happamissa olosuhteissa (14). Kiilleprismojen väleissä on mikroskooppinen tila, jossa on muun muassa vettä. Tämä mahdollistaa ionien kulkeutumisen kiilteessä.

Hampaan pinta ei ole stabiili, vaan kiilteen ja hammasplakin/syljen välillä tapahtuu mineraalien liukenemista tai saostumista (demineralisaatio-remineralisaatio) plakin ja suun happamuudesta riippuen (15). pH:n alenemisen saa aikaan kariesmikrobien hiilihydraattien fermentaatioissa muodostamat orgaaniset hapot kuten laktaatti, asetaatti, formaatti ja propionihappo. Mikrobien hapontuotto kyky vaihtelee eri mikrobilajeilla *S. mutans* -bakteereiden ollessa yleisesti asidogeenisempiä ja asiduurisempia (happamissa olosuhteissa viihtyviä) kuin non-mutans streptokokit (16, 17). Happovaikutus on suurimmillaan paksussa hammasplakissa niillä alueilla, joihin syljen puskuroiva vaikutus huonoiten ulottuu. Näitä ovat plakin pohjakerrokset hampaiden väleissä, purupintojen uurteet ja ienrajat. Kriittinen pH kiilteen liukenemiselle on pH 5,5. Hampaan juuripinta, jonka suojana ei ole kiillettä liukenee jo pH 5,7:ssä.

Normaalioloissa syljen puskurisyteemit pyrkivät nopeasti neutraloimaan muodostuneen hapon ja kiille pystyy mineralisoitumaan uudestaan (13, 18). Niin kauan kuin tasapaino ionien vaihdon välillä säilyy, kiilteen pinta pysyy makroskooppisesti katsottuna ehjänä (15) (kuva 1b). Jos suun ja plakin pH laskee toistuvasti, syljen puskurointikyky ei riitä neutraloimaan tiheitä happohyökkäyksiä. Kiille menettää mineraalipitoisuuttaan ja muuttuu huokoiseksi, jolloin syntyy lopulta silmin nähtävissä oleva karies (kuva 1a).

Kiillekariesvaiheessa prosessi on vielä pysäytettävissä. Jopa dentiiniin asti ulottuva karies voi remineralisoitua suotuisissa olosuhteissa (19). Jos suun olosuhteita ei korjata, kariesprosessi jatkuu. Huokoisuus kiilteessä lisääntyy ja viimeistään siinä vaiheessa, kun kiilteen pinta rikkoutuu, mikrobit pääsevät tunkeutumaan syvemmälle hammaskudokseen dentiinin puolelle.

Dentiinin tilavuudesta puolet on mineraaleja (hydroksiapatiittikiteitä) ja puolet orgaanista ainetta, pääosin kollageeniä. Dentiinin kollageeni on säikeisenä verkko- ja mineraalien ympäröimänä. Rakenteeltaan dentiini on tubulaarista. Toisin kuin kiille, dentiini sisältää eläviä soluja ja runsaasti nestettä. Näistä eroista johtuen kariesprosessi on erilainen dentiinissä ja kiilteen alueella. Mikrobien tuottama happo liuottaa dentiinin mineraaleja ja mikrobien proteolyttiset entsyymit hajottavat kollageeniä. Myös elimistön omat, kollageeniä hajottavat entsyymit aktivoituvat happamassa ympäristössä ja osallistuvat nykytietämyksen mukaan kariesprosessiin (20). Dentiinikudos hajoaa ja tarjoaa hyvät edellytykset mikrobien tunkeutumiselle syvemmälle kosteaan kudokseen.

Karieksen ehkäisy- ja pysäytyskeinoja

- *estetään kariesmikrobien tarttuminen lapseen ensimmäisten elinvuosien aikana*
- *häiritään biofilmin kasvua hampaiden pinnalla mekaanisesti tai kemiallisesti*
- *vahvistetaan hammaskudosta demineralisaatiota vastaan*
- *edistetään kovakudoksen remineralisaatiota*
- *vältetään liian usein toistuvia happohyökkäyksiä oikealla ateriaritmillä ja välttämällä sakkaroosin liiallista käyttöä*

Tässä vaiheessa karies pysähtyy vain, jos mikrobit eliminoidaan tai niiden toiminta pysäytetään, mikä vaatii yleensä hampaan paikkaushoitoa.

Kariesmikrobien tartunta

Monet tutkimukset ovat osoittaneet, että lapsi saa kariesmikrobeja tavallisimmin äidiltä tai lasta hoitavalta aikuiselta. Tällaisia bakteereita ovat esimerkiksi *S. mutans*, *S. sobrinus* ja eräät *Actinomyces*-lajit (21). On ilmeistä, että äiti on myös muiden karieseen liittyvien, aikaisin kolonisoiduvien bakteereiden pääasiallinen tartuttaja, mutta näitä ei ole niin tarkoin tutkittu.

Hampaiden puhjetessa tai hampaan huolellisen puhdistuksen jälkeen bakteerit voivat löyhästi kiinnittyä pellikkeliin. Tiettyillä bakteereilla on sellaisia adheesiinireseptoreita, joiden avulla ne pystyvät tiukemmin kiinnittymään. Mutans streptokokkien pinnalla on adheesiinireseptoreita (22), mutta ne eivät tartu helposti (23). Tartuntaa edistää etenkin sakkaroosi, josta mutans streptokokit, kuten useat muutkin biofilmin bakteerit, valmistavat solun ulkoisia polysakkarideja. Nämä sitovat bakteerit toisiinsa, lisäävät plakin määrää ja tarjoavat bakteereille hyvät lisääntymisolosuhteet.

Kliiniset tutkimukset osoittavat, että eräillä äitiin liittyvillä tekijöillä voi olla merkitystä mutans streptokokki -tartunnassa (24). Niiden äitien lapsilta, joilla on korkea syljen mutans streptokokki -pitoisuus, voidaan näitä bakteereita eristää aikaisemmin ja useammin kuin lapsilta, joiden äideillä on alhainen syljen mutans streptokokki -taso. Myös äidin oma karieskertymä, huono suuhygienia, alempi sosiaaliluokka ja koulutus ja tiheämpi napostelu ovat tutkimusten mukaan olleet yhteydessä lapsen bakteeritartuntaan. Sylkivälitteisen tartunnan todennäköisyys on suurin silloin, kun bakteereita toistuvasti viedään lapsen suuhun ruuan, juomien, lusikoiden, tuttien tai hammasharjojen välityksellä.

Varhain mutans streptokokki



Kuvat 1a ja 1b. Biofilmin häirintä eli plakin mekaaninen poisto on oleellinen osa hampaiden reikiintymisen ehkäisyä. Kuvassa 1a hampaistossa nähtävissä runsaasti plakkia ja kiilteen demineralisaatiota sekä ientulehdusta. Kuvassa 1b plakitonta, terve hampaisto.

-tartunnan saaneet lapset saavat reikiä aikaisemmin kuin ne lapset, joiden suussa näitä bakteereja ei ole tai ne lapset, joille nämä bakteerit kolonisoituvat myöhään (25). Mutans streptokokkien tarttumista voidaan parhaiten ehkäistä sillä, että niille ei järjestetä suotuisia olosuhteita. Tämä merkitsee sokerin käytön rajoittamista lapsilla aterioiden yhteyteen. Myös äidin päivittäisellä ksylitolin käytöllä lapsen ollessa 3–24 kuukauden ikäinen on voitu ehkäistä tai siirtää lapsen tartuntaa ja vähentää reikiintymistä (26).

Lapsen mutans streptokokki-kolonisaatio voidaan testaamalla todeta. Hiljan julkaistussa kattavassa katsausartikkelissa pohdittiin testauksen mielekkyyttä pienillä lapsilla. Meta-analyysin perusteella tultiin siihen johtopäätökseen, että mutans streptokokkien löytyminen pienen lapsen sylki- tai plakkinäytteestä oli yhteydessä kohtalaiseen reikiintymisriskin lisääntymiseen (25). Katsauksen perusteella esim. 2-vuotiaiden kohdalla tätä testiä voidaan harkita. Se, miksi kaikki mutans streptokokki -positiiviset lapset eivät saa reikiä, johtunee siitä, että näissä tapauksissa biofilmin bakteerilajien välillä tasapaino säilyy, eivätkä mutans streptokokit pääse dominoimaan. Erään tutkimuksen mukaan niillä alle kouluikäisillä lapsilla, joilla oli korkea mutans streptokokki-taso, oli viisi kertaa todennäköisemmin reikiä kuin niillä, joilla tämä taso oli alhainen (27). Mutans streptokokkien lisääntymi-

nen lapsilla kuten aikuisillakin on seurausta biofilmin olosuhteiden muuttumisesta happamaan suuntaan. Tärkeimpinä syinä tähän ovat sokerin tiheä nauttiminen tai syljenerityksen väheneminen esimerkiksi lääkkeiden haittavaikutuksen vuoksi.

Biofilmin eli plakin häirintä

Karieksen etiologiset tekijät huomioon ottaen mikrobien kasvun eliminointi hammaspinnoilta estäisi happojen muodostumisen ja hammaskudoksen liukenemisen. Gnotobioottisesti eli mikrobittomassa ympäristössä kasvatetuille koe-eläimille ei muodostu karies-tä, vaikka ruokavalio olisi kariogeeninen.

Hampaiden harjaus

Biofilmin häirintä eli mahdollisimman tehokas mekaaninen plakin poisto hampaiden pinnalta on oleellinen osa hampaiden reikiintymisen ehkäisyä ja karieksen hallintaa, vaikkakin mikrobien täydellinen eliminointi hampaistosta on mahdotonta (28, 29). Lukuisien tutkimusten mukaan hampaiden harjaus kaksi kertaa päivässä fluoripitoisella hammastahnalla alentaa karieksen esiintymistä (30, 31). Harjauksen reikiintymistä ehkäisevä teho perustuu osittain hammastahnoissa olevan fluorin kariesta alentavaan vaikutukseen, mutta myös oikealla harjaustekniikalla plakin mahdollisimman tehokkaasti poiston varmistamiseksi on tärkeä merkitys karieksen hallinnassa (32, 33).

Ksylitolili

Plakin koostumukseen ja määrään voidaan vaikuttaa kariogeenisten mikrobien kasvua hillitsemällä. Ksylitolin päivittäisen käytön on todettu laskevan suun mutans streptokokki- ja laktobasillitasoja (34, 35). Ksylitolin hammasplakin kasvua estävä vaikutus perustuu siihen, etteivät mutans streptokokit pysty käyttämään ksylitolia energian lähteenään, vaikka solu pystyy ottamaan molekyylin soluseinämänsä läpi. Ksylitolili häiritsee näiden bakteereiden kasvua kerääntymällä solun sisään (34). Kariesmikrobien kasvun hidastuminen säilyy jopa 15 kuukautta ksylitolin käytön lopettamisen jälkeenkin (35). Ksylitolia on lisätty lukuisiin tuotteisiin, kuten purukumeihin, makeisiin, imeskelytabletteihin, hammastahnoihin ja suuvesiin.

Laboratoriotutkimusten perusteella on arvioitu, että syljen ksylitolipitoisuus tulisi olla yli 10 mg/ml sylkeä antimikrobisen vaikutuksen saavuttamiseksi (36). Kliinisissä tutkimuksissa suotuisat vaikutukset on saavutettu käyttötiheydellä 3–5 kertaa ksylitolituotetta päivässä päivän kokonaisuudessa ollessa 5–6,6 g ksylitolia (35, 37–39).

Klooriheksidiini (Chx)

Klooriheksidiini (Chx) on yleisin suun mikrobien kasvun estämiseen käytetty aine. Chx-molekyyli on positiivisesti varautunut ja sitoutuu negatiivisesti varautu-

neisiin pintoihin, kuten mikrobisolujen pinnalle ja hampaan pelikkeliin. Korkeina pitoisuuksina *chx* tunkeutuu mikrobin solukalvon läpi ja koaguloi sytoplasman aiheuttaen solukuoleman. Alhaisilla pitoisuuksilla *chx* häiritsee bakteerien entsyymitoimintoja ja hidastaa siten solujen kasvua (40, 41). *Chx* vaikuttaa erityisesti *Gram*-positiivisiin soluihin kuten mutans streptokokkeihin (42, 43). Kariogeenisten mikrobien kasvun hillitsemiseen käytetään korkean kariesriskin potilailla muun hampaiden reikiintymistä ehkäisevän hoidon tukena *chx*-geeliä (0,2–1 %) ja hammaslääkärin vastaanotolla *chx*-lakkaa (1 %). *Chx*-geelin antimikrobinen vaikutus on todettu parhaimmaksi annosteltaessa geeliä aikuispotilailla yksilöllisillä geelilusikoilla esimerkiksi kahtena peräkkäisenä päivänä 3–4 kertaa päivässä 5 minuuttia kerrallaan 1–3 kuukauden välein toistettuna (44). Myös *chx*-geelin käytöllä 2 kertaa päivässä kahden viikon ajan on saatu mutans streptokokkien määriä plakissa tilapäisesti pudotettua (45). *Chx*-geeliä voidaan myös käyttää vastaanotolla suoritettavassa hampaiden ammattimaisessa puhdistuksessa (43).

Chx-lakkaa käytetään paikallisesti annosteltuna esimerkiksi fluorin kanssa tehostamaan kariksen pysäytys- ja ehkäisevää hoitoa sellaisilla aikuis- ja lapsipotilailla, joilla on korkea kariesaktiiviteetti (39, 46). *Chx*-lakka toimii mutans streptokokkien tilapäisessä alentamisessa paremmin kuin geeli (44).

Markkinoilla on lukuisia suuvalmisteita, joihin on lisätty klooriheksidiniä alhaisina pitoisuuksina (0,12–0,2 %) (kuva 2). Laimeilla purskutteluliuksilla saadaan vain hyvin lyhytkestoinen vaikutus suun mikrobimääriin, eikä niillä ole käyttöä hampaiden demineralisaation ehkäisyssä (47). Liuksia ei yleensä suositella pitkäaikaiskäyttöön hampaita värjäävän ja makuhäiriöitä aiheuttavan ominaisuuden vuoksi, mutta myös siitä syystä,

että niillä on vaikutusta laajasti suun flooraan ja pitkäaikaiskäytöllä resistenttien bakteerikantojen syntymistä ei voida sulkea pois.

Joidenkin kariesmikrobien määrää voidaan klooriheksidiinin käytöllä tilapäisesti alentaa, mutta mikrobeja ei voida kokonaan eliminoida ja estovaikutus kestää vain 1–3 kuukautta (45). Koska kaikki asidogeeniset mikrobit eivät ole herkkiä klooriheksidiinille, ei sen käytöllä pystytä kokonaan ehkäisemään biofilmin pH:n laskua (42, 48).

Hammaskudoksen vahvistaminen

Hammaskudoksen vahvistamiseen kariesmikrobien hapontuotannon aiheuttamaa kovakudoksen demineralisaatiota vastaan käytetään fluorivalmisteita. Fluorin pääasiallinen hyöty saadaan fluorin remineralisaatiota edistävästä ja demineralisaatiota hidastavasta vaikutuksesta (49, 50). Fluorilla on myös antimikrobista vaikutusta. Fluori inhiboi mikrobien entsyymejä, jotka osallistuvat glykolyysiin ja mikrobien solun sisäisen pH:n säätelyyn (51–53). Näillä mekanismeilla fluori pystyy vähentämään sokerimetabolian aiheuttamaa biofilmin pH:n laskua ja sitä kautta vaikuttamaan biofilmin mikrobiekologiaan heikentämällä happamissa olosuhteissa viihtyvien mikrobien elinolosuhteita.

Aikaisemmin uskottiin fluorin systeemivaikutukseen, mutta myöhemmät tutkimukset ovat osoittaneet paikallisen fluorin olevan merkityksellisempää kariksen ehkäisyssä ja pysäytyksessä (51, 54). Oleellista hampaiden terveyden kannalta on, että fluorin olisi läsnä sopivana pitoisuutena hammaskudoksen demineralisaation aikana ja sen jälkeen syljessä ja plakkinesteessä.

Fluori-ioni on negatiivisesti varautunut atomi, joka adsorboituu hammaskudoksen pinnalle ja edistää demineralisoituneen kiilteen uudelleen mineralisoitumista (55). Demineralisoituneen kiilteen pinnalle adsorboituneet fluori-io-

nit sitovat kalsiumioneja, jotka puolestaan reagoivat fosfaatti-ionien kanssa (56). Osittain liuenut kiilteen pinta korjaantuu muodostuvalla fluoroapatiitilla. Fluorin läsnä ollessa remineralisoitunut hammaskudos, fluoroapatiitti, on resistentimpää happojen vaikutukselle kuin alkuperäinen, karbonaattia sisältävä hydroksiapatiitti (57).

Syljen ja plakkinesteen fluori-pitoisuuksien ollessa alhaisia, fluori hyödynnetään kiilteen/dentiinin remineralisaatioprosessin aikana. Jos suun nesteiden fluori-pitoisuus nousee korkeaksi, muodostuu kalsiumfluoridikiteitä hampaiden pinnalle ja jopa kiilteen sisään (58). Nämä CaF_2 -keräytymät toimivat fluorivarastoina, joista F-ioneja vapautuu happamissa olosuhteissa.

Fluoria on edullista annostella paikallisesti ja säännöllisesti matalina pitoisuuksina (59). Hampaiden huolellinen harjaus kaksi kertaa päivässä fluorihammastahnalla (fluoripitoisuus 1 100–1 500 ppm) on lukuisissa tutkimuksissa todettu tehokkaaksi hampaiden reikiintymisen ehkäisemisessä (30, 60). Suomessa myytävien hammastahnojen maksimaalinen fluoripitoisuus on 1 500 ppm F^- . Yleensä hammas-tahnan mukana saatava fluori riittää kariksen hallintaan, kun hampaiden harjaus suoritetaan suositusten mukaisesti ja ruokailutottumukset ja ateriarvot ovat kohdallaan. Jos hampaiden reikiintymisriski on kohonnut esimerkiksi alentuneen syljenerityksen tai vaikeutuneen hampaiden puhdistuksen vuoksi, tulee fluorihoitoa tehostaa. Fluorin käyttöä lisäämällä varmistetaan fluorin läsnäolo toistuvien demineralisaatiojaksojen aikana. Tähän tarkoitukseen on markkinoilla useita alhaisia pitoisuuksia fluoria sisältäviä imeskelytabletteja (F^- 0,25 mg/tabletti) ja purskutteluliuksia (0,05 % NaF /225 ppm F^- –0,2% NaF /900 ppm F^-). Fluoritablettien imeskely 3–5 kertaa päivässä takaa tasaisen fluorin saatavuuden. Laimeita fluoriliuksia käytetään päivittäin

ja vahvempia (0,2 % NaF) purskutteluliuoksia yleensä kerran viikossa. Vahvoilla fluorigeeleillä (1,25 % F⁻/12 500 ppm) tapahtuva hampaiden harjaus kotona 1–4 kertaa kuukaudessa edistää fluorivarastojen syntymistä. Viime aikoina on markkinoille tullut (ei tosin vielä Suomeen) vahvoja fluoritahnoja (5 000 ppm F⁻) käytettäväksi erityistilanteissa kariesen hallintaan. Korkeiden fluoripitoisuuksien on todettu hyödyttävän erityisesti juuripintojen kariesen ja dentiinikariesen hoidossa (61).

Hammashoitoloissa käytettävä fluorilakka sisältää suuren määrän fluoria (22 600 ppm F⁻). Fluorilakkaa annostellaan hampaiden pinnalle karieselle altuille alueille yleensä kaksi kertaa vuodessa tapauksissa, joissa hampaiden reikiintymisriski on kohonnut.

Fluorigealien, -purskutteluliuosten, -lakkosten ja -imeskelytablettien käytöstä kariesen hallinnassa on lukuisia tutkimuksia. Reikiintymistä vähentävä vaikutus on kymmeniä prosentteja ja hyöty on riippuvainen kariesaktiivisuudesta (62). Fluorilla on hammasterveyden edistämisen lisäksi myös haittavaikutuksia liiallisesti annosteltuna, mikä täytyy pitää mielessä fluorihoidoissa suunniteltaessa.

Hampaiden kovakudoksen remineralisaation edistäminen

Fluori edistää hammaskudoksen remineralisaatiota, kun syljessä tai plakkineesteessä on riittävästi kalsium- ja fosfaatti-ioneja saavilla. Jokaista F⁻-ionia kohti tarvitaan useita kalsium- ja fosfaatti-ioneja, että fluoroapatiittia muodostuisi (Ca₁₀(PO₄)₆F₂). Jos syljeneritys on alentunut, kalsium- ja fosfaatti-ioneja ei ole riittävästi remineralisaation turvaamiseksi ja hampaiden reikiintymisen riski kohoaa huomattavasti.

Syljenerityksen vähenemisen syynä ovat usein lääkkeet, kuten uni-, masennus- ja särkylääkkeet, antihistamiinit, Parkinsonin tau-



Kuva 2. Markkinoilla on runsaasti erilaisia hampaiden reikiintymisen ehkäisyyn suunnattuja tuotteita.

tiin käytettävät lääkkeet sekä jotkut sydän- ja verenpainelääkkeet. Olisikin aina lääkkeitä määrättäessä arvioitava niiden mahdollinen vaikutus syljeneritykseen. Yleissairauksista tyypillisiin syljeneritystä voimakkaasti alentava sairaus on reumatauteihin lukeutuva Sjögrenin syndrooma (63). Pään ja kaulan alueelle saatu sädehoito vaurioittaa sylkirauhasia sädeannoksesta riippuen osittain tai pysyvästi, mikäli rauhanen joutuu sädekenttään. Yli 58 Gy sädeannoksilla syljeneritys voi loppua kokonaan sädetettyjen rauhasen osalta (64, 65). Henkilöillä, joilla syljeneritys on voimakkaasti alentunut tai kokonaan loppunut, hampaiden reikiintymisriski on dramaattisesti kohonnut ja he tarvitsevat jatkuvaa, tehostettua hampaiden hoitoa kariesen hallintaan.

Jos sylkirauhaskudos on terve, voidaan syljeneritystä lisätä imeskelytableteilla, jotka sisältävät syljeneritystä stimuloivia aineita, kuten esimerkiksi omenahappoa tai ksylitolia. Näiden stimulanttien lisäksi joihinkin imeskelytabletteihin on lisätty fluoria ja syljen epäorgaanisia komponentteja (kalsiumia ja fosfaattia). Purukumien pureskelu stimuloi mekaanisesti syljeneritystä. Purukumeihin lisätyt komponentit, kuten fluori ja ksylitoli lisäävät niiden suotuisia vaikutuksia antimikrobisten ja

remineralisaatiota edistävien ominaisuuksiensa vuoksi (66).

Syljen komponenttien puuttessa riittävä kalsium- ja fosfaatti-ionien saatavuus voidaan korvata paikallisilla valmisteilla (liuokset, imeskelytabletit, purukumit) hammaskudoksen remineralisaation turvaamiseksi. Remineralisaatioliuoksien, jotka sisältävät kalsiumia, fosfaattia ja fluoria, on todettu vähentävän kariesen muodostumista *in vitro*-kokeissa (67).

Uusin tulokas paikallisesti käytettävissä hammaskudoksen remineralisaatiota edistävissä tuotteissa on CPP-ACP (kaseiini-fosfopeptidi-stabiloitu amorfinen kalsiumfosfaatti) (68). Maidon kaseiiniproteiinin CPP-osa kuljettaa siihen kiinnittynyttä kalsiumfosfaattia (APP-ACP) hammaskudokseen ja tehostaa remineralisaatiota syvemmillä kiilteessä (68, 69). CPP:n avulla pystytään tuotteen kalsium- ja fosfaattipitoisuudet pitämään korkeina ja silti kietyntömässä muodossa, jolloin ne pystyvät osallistumaan hampaan remineralisaatioon.

CPP-ACP lisää kalsiumin ja fosfaatin määrää plakissa ja edistää kiilteen remineralisaatiota erityisesti yhteisvaikutuksessa fluorin kanssa (69, 70). CPP-ACP:tä on suuvesissä, purukumeissa ja tahnoissa.

Ruokavalion vaikutus hammasterveyteen

Mikäli ruokavalio sisältää runsaasti fermentoituvia sokereita, suun mikrobiologinen tasapaino voi helposti häiriintyä. Kun fermentoituvia sokereita energialähteenään käyttävät mikrobit, kuten mutans streptokokit ja laktobasillit, muodostavat sokeriai-neenvaihdunnan sivutuotteina orgaanisia happoja ja laskevat biofilmin pH:ta, ne samalla parantavat omia elinolosuhteitaan. Biofilmiin alkaa valikoitua asiduurisia mikrobeja ja sen ekologia muuttuu (71). Myös sellaiset bakteerit, jotka eivät varsinaisesti ole hapontuottajia, pystyvät adaptoitumaan ja muuttuvat kariogeenisiksi (72). Rungas hiilihydraattien ja etenkin sakkaroosin kokonaiskulutus lisää hampaiden reikiintymisriskiä.

Yleisesti ottaen aina kun nautitaan hiilihydraatteja, erityisesti sakkaroosia, biofilmin kariesmikrobit metaboloivat niitä ja plakin pH laskee. Kiilteen demineralisaatio alkaa, kun pH laskee alle pH 5,5, mutta pH:n taas noustessa kiille remineralisoituu. Tämän tasapainon ylläpitämiseen vaikuttaa biofilmin koostumuksen, syljen suojaavien ominaisuuksien ja fluorin saatavuuden lisäksi demineralisaatiojaksojen kesto ja tiheys.

Ruotsissa toteutettiin 1950-luvulla kliininen tutkimus, jossa selvitettiin sokerin käytön ja hampaiden reikiintymisen välistä yhteyttä (73). Tutkimuksen mukaan hampaiden reikiintymisriski oli alhainen, kun ravinnossa ei ollut sokeria lainkaan, mutta kohosi, kun ravintoon lisättiin sokeria. Sokerin nauttiminen aterioiden yhteydessä oli hampaiden kannalta vähemmän haitallista kuin ylimääräisinä välipaloina nautittu sokeri. Kaksikymmentäneljä kertaa päivässä toffeeta syöneet saivat hampaisiinsa reikiä huomattavasti enemmän kuin kahdeksan kertaa toffeeta päivän aikana saaneet.

Myös viimeaikaisissa kyselytutkimuksissa lukuisten sokeripitoisten välipalojen ja aterioiden nauttimisen on todettu olevan yh-

teydessä kohonneeseen hampaiden reikiintymisriskiin (74, 75). Hiilihydraattien ja etenkin sakkaroosin käyttöiheydellä on vaikutus hampaiden terveyteen. Hiilihydraattien kariogeenisyyteen vaikuttaa myös niiden retentoituminen suuhun. WHO:n suositusten mukaan sokeria tai sokeripitoisia tuotteita saisi syödä korkeintaan neljä kertaa päivässä (76).

Varsinaisiin sokereihin kuuluvia monosakkarideja (glukoosi, fruktoosi ja galaktoosi) sekä disakkarideja (sakkaroosi, maltoosi ja laktoosi) pystyvät useat suun bakteerit käyttämään hyödykseen ja muodostamaan niistä happoja, mutta vaihtelevissa määrin. Turun sokeritutkimuksissa todettiin fruktoosi vähemmän kariogeeniseksi kuin sakkaroosi (77). Laktoosin asidogeenisyys on vähäisempää kuin maltoosin ja selvästi vähäisempää kuin sakkaroosin. Sokerialkoholit vaihtelevat kariogeenisyytensä suhteen. Ksylitoli on kariostaattinen ja sorbitoli lievästi asidogeeninen (78). Keinotekoisien makeutusaineiden, kuten aspartaamin, ei ole todettu aiheuttavan kariesta (79).

Kirjallisuus

Täydellinen kirjallisuusluettelo toimituksesta tai kirjoittajilta.

Artikkelin keskeisimmät julkaisut:

2. Aas JA, Griffen AL, Dardis SR ym. Bacteria of dental caries in primary and permanent teeth in children and young adults. *J Clin Microbiol* 2008;46:1407–1417.

5. Takahashi N, Nyvad B. Caries ecology revisited: microbial dynamics and the caries process. *Caries Res* 2008;42:409–418.

15. Featherstone JDB. Dental caries: a dynamic disease process. *Australian Dent J* 2008;53:286–291.

24. Law V, Seow WK, Townsend G. Factors influencing oral colonization of mutans streptococci in young children. *Austr Dent J* 2007;52:93–100.

25. Thenisch NL, Bachmann LM ym. Are mutans streptococci detected in preschool children a reliable predictive

factor for dental caries risk? A systematic review. *Caries Res* 2006;40:366–74.

30. Clarkson JE, Ellwood LB, Chandler RE. A comprehensive summary of fluoride dentifrice caries clinical trials. *Am J Dent* 1993;6 Spec No:S59–106. Review.

35. Mäkinen KK, Alanen P, Isokangas P ym. Thirty-nine-month xylitol chewing-gum programme in initially 8-year-old school children: a feasibility study focusing on mutans streptococci and lactobacilli. *Int Dent J* 2008;58:41–50.

37. Alanen P, Isokangas P, Gutmann K. Xylitol candies in caries prevention: results of a field study in Estonian children. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000;28:218–224.

39. Hausen H, Seppä L, Poutanen R ym. Noninvasive control of dental caries in children with active initial lesions. A randomized clinical trial. *Caries Res* 2007;41:384–391.

48. Twetman S. Antimicrobials in future caries control? A review with special reference to chlorhexidine treatment. *Caries Res* 2004;38:223–229.

61. ten Cate JM, Buijs MJ, Miller C, Exterkate RAM. Elevated fluoride products enhance remineralization of advanced enamel lesions. *J Dent Res* 2008;87:943–947.

63. Mathews SA, Kurien BT, Scofield RH. Oral Manifestations of Sjögren's Syndrome. *J Dent Res* 2008;87:308–318.

66. Ly KA, Milgrom P, Rothen M. The potential of dental-protective chewing gum in oral health interventions. *J Am Dent Assoc*. 2008;139:553–63. Review.

69. Cochrane NJ, Saranathan S, Cai F, Cross KJ, Reynolds EC. Enamel subsurface lesion remineralisation with casein phosphopeptide stabilised solutions of calcium, phosphate and fluoride. *Caries Res* 2008;42:88–97.

75. Llana C, Forner L. Dietary habits in a child population in relation to caries experience. *Caries Res* 2008;42:387–393.

77. Scheinin A, Mäkinen KK. Turku sugar studies I-XXI. *Acta Odontol Scand* 1975;1075;33 (Suppl 70):1–351.

Suomen lääketilasto 20 vuotta

Ensimmäisen Suomen lääketilasto -kirjan ilmestymisestä tuli viime syksynä 20 vuotta. Tilasto kokoaa yhteen Läkelaitoksen ja Kansaneläkelaitoksen keräämiä tietoja lääkkeiden käytöstä, kulutuksesta, kustannuksista ja korvauksista. Sillä on tärkeä asema arvioitaessa ja tulkittaessa lääkekulutuksen muutoksia. Tilastokirja on alusta asti ilmestynyt sekä suomen- että englanninkielisenä.

Suomen lääketilaston kehitys

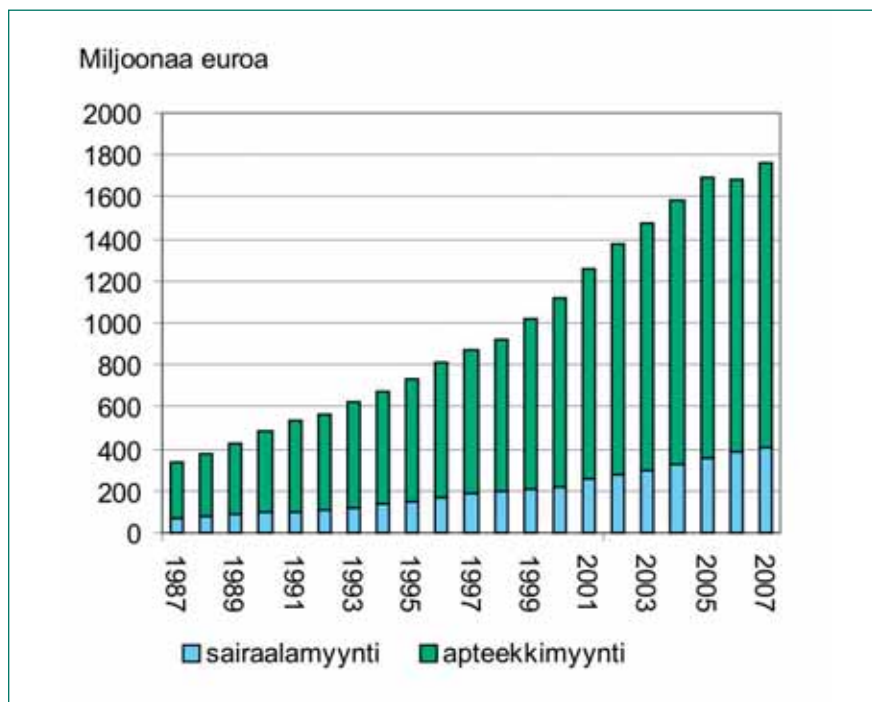
Ensimmäinen Suomen lääketilasto ilmestyi vuonna 1988, ja sen julkaisijoina olivat Lääkintöhallitus ja Kansaneläkelaitos. Suomen lääketilaston toimituskunnan muodosti Lääkintöhallituksen Apteekkitoimiston ja Kansaneläkelaitoksen Sosiaaliturvan tutkimuslaitoksen muodostama Lääkeinformaation ja -tilastoinnin yhteistyötoimikunnan tilastojaosto. Tuolloin Suomessa oli jo kymmenisen vuotta tilastoitu lääkkeiden tukkumyyntiä, ja tietoja oli julkaistu kolmen vuoden välein ilmestyvässä Pohjoismaisessa lääketilastossa. Kaikilla muilla Pohjoismailla oli lisäksi omat lääketilastojulkaisunsa, ja myös Suomi aloitti kansallisen lääketilaston julkaisemisen.

Ensimmäinen Suomen lääketilasto koski vuotta 1987 ja sisälsi samat pääosiot kuin nykyisinkin. Tilastossa on tietoja Suomen terveydenhuollosta, lääkehuollosta ja lääkevalvonnasta, sairausvakuutuksesta ja lääkekorvauksista sekä lääkkeiden tukkumyynnistä. Tilastokirjan taulukkojen aiheet ovat kuitenkin vaihdelleet 20 vuoden aikana. Suomen lääketilaston ilmestymisen alkuvaiheessa

on esimerkiksi esitelty kotimaisten ja ulkomaisten lääkkeiden osuutta lääkkeiden myyntiluvista sekä sairaansijojen ja hoitojaksojen määrää sairaaloissa. Lääketilaston korvaustiedoissa oli Kelan reseptirekisterin lääkeryhmittäisiä tietoja mukana ensimmäisen keran vuonna 1994. Sairaanhoidopiireittäin esitetyt kuviot ovat

vuosituhannen vaihteessa vähentyneet, ja niitä on jäljellä pääasiassa tukkumyynnin karttakuvioissa.

Kulloinkin mielenkiinnon kohteena olleiden lääkeryhmien tukkumyyntiä on lukujen lisäksi esitetty jokaisessa tilastokirjassa pylväskuvioin ja käyrinä. Yleisimmät mikrobilääkkeet ja uni-



Kuva 1. Lääkkeiden tukkumyynnin arvo vuosina 1987–2007.

Taulukko. Yhteiskunnan maksamat lääkekorvaukset ja niiden muutosprosentit 1988–2008.

Vuosi	Korvaukset, 1000 e/mk	Lääkekorvausten muutos, % ^{1,2}
2008	1 242 879 e ³	8,8 ³
2007	1 142 074 e	3,8
2006	1 100 344 e	2,2
2005	1 076 908 e	6,1
2004	1 014 566 e	10,6
2003	917 478 e	6,8
2002	859 364 e	11,9
2001	768 152 e	13,2
2000	4 029 980 mk	10,9
1999	3 634 521 mk	8,2
1998	3 358 599 mk	2,1
1997	3 288 365 mk	9,6
1996	3 001 503 mk	10,9
1995	2 706 855 mk	10,1
1994	2 459 515 mk	10,0
1993	2 235 805 mk	2,7
1992	2 176 977 mk	2,4
1991	2 126 284 mk	16,0
1990	1 832 516 mk	15,7
1989	1 584 426 mk	12,9
1988	1 403 882 mk	9,2
1987	1 285 357 mk	13,1

¹ Muutos verrattuna edelliseen vuoteen. ² Inflaation vaikutusta ei ole huomioitu. ³ Ennakkotieto.

lääkkeet on esitetty kuvioina kautta koko tilastokirjan historian.

Itsehoitolääkkeiden avomyyn-ti tuli mukaan tilastokirjaan 1990-luvun puolessa välissä, jolloin sisältö vaikuttaa pääosin va-kiintuneen nykyiseen muotoonsa. Vuoden 2004 lääketilastossa kulutuslukujen esittäminen tarken-tui vielä hieman entisestä ja lää-kekilaston lukuja alkoi saada Lääkelaitoksen ja Kelan verkko-sivuilta.

Suomen lääketilaston merkitys

Suomen lääketilaston tavoitteena oli alkuvuosina paitsi lääkkeiden käytön ja kulutuksen esittely, myös lääkemääräyskäytäntöihin vaikuttaminen ja lääkärikunnan herättäminen ajattelemaan lääke-hoidon kustannuksia. Ensimmäi-sen kirjan esipuheessa toivotaan, että koulutusta ja tiedotusta voi-taisiin suunnata sinne, missä tar-vetta näyttäisi tilastojen perus-teella olevan. Lääkekustannuksia ja lääkehoitojen hyötyjen ja hait-tojen suhdetta on pohdittu tilas-tokirjojen esipuheissa alusta läh-tien. Vuosituhannen vaihteesta lähtien Suomen lääketilasto on kirjan esipuheessa nähty lähinnä lääkehoitojen kehityksen arvioin-nin ja seurannan mahdollistaja-na, ei niinkään enää lääkemää-räyskäytännön muokkaajana.

Lääkekorvausten muutokset

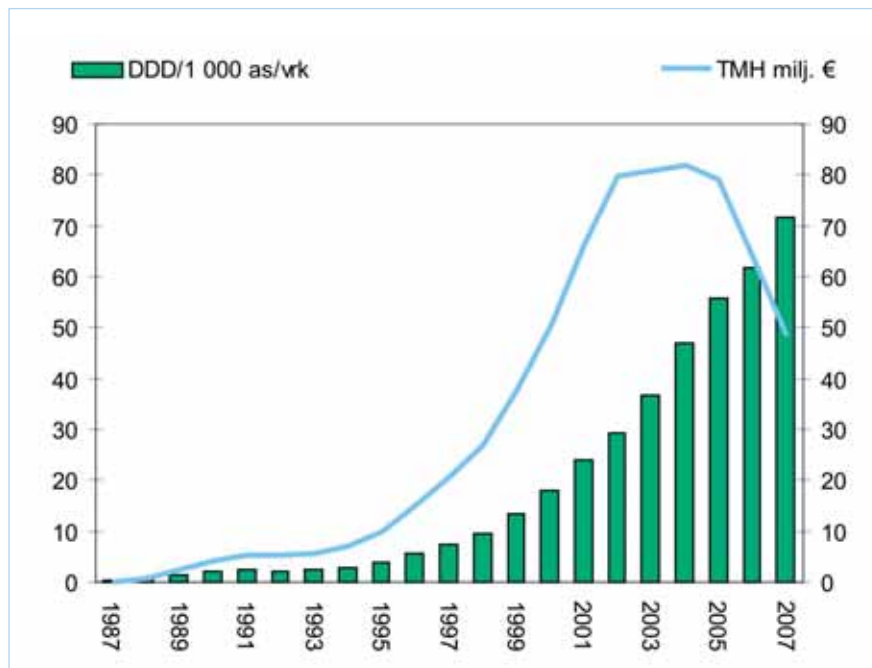
Yhteiskunnan maksamat lääke-korvaukset ovat 22 vuoden aika-na kasvaneet keskimäärin 9,0 prosentilla vuosittain (taulukko). Lääkekorvauskustannukset eivät ole kertaakaan pienentyneet Suo-men lääketilaston historian aika-na. Kasvu oli suurimmillaan, noin 16 prosenttia vuodessa, la-

man alkuvaiheissa vuosina 1990 ja 1991. Heti näiden huippuvuosien jälkeen, vuosina 1992 ja 1993, korvaukset kasvoivat alle kolme prosenttia, koska korvausten omavastuuosuuksia suurennettiin ja korvausprosentteja pienennettiin, jolloin potilaan maksettavaksi jäävä osuus kasvoi. Suomen lääketilaston 1992 esipuheessa todetaan myös väestön ostovoiman heikkenemisen olevan osasyynä lääkekulutuksen pienenemiseen.

Vuonna 1994 asiakkaan maksuosuutta kasvatettiin jälleen, mutta muutos ei vaikuttanut lääkekorvausten kasvua hillitsevästi. Vuosittainen kasvu vakiintui noin kymmeneen prosenttiin vuosiksi 1994–1997. Vuoden 1998 apteekkien marginaalin leikkaaminen ja arvonlisäveron alentaminen pienensivät lääkekorvausten kasvua hetkellisesti, mutta kasvu jatkui seuraavina vuosina lähellä kymmentä prosenttia. Lääkevaihto ja erityisesti sen aikaansaama hintakilpailu sekä lääkkeiden hintalautakunnan tekemät tukkuhintojen leikkaukset pienensivät jälleen lääkekorvausten kasvua 2–6 prosenttiin vuosina 2005–2007. Vuoden 2008 ennakkotieto on, että lääkekorvausten kasvu vuodesta 2007 olisi lähes 9 prosenttia, kun inflaation vaikutusta ei ole huomioitu.

Lääkkeiden tukkumyynti

Lääkkeiden tukkumyynnin arvo kasvoi vuosina 1988–2007 (kuva 1) keskimäärin yhdeksän prosenttia vuodessa eli saman verran kuin lääkekorvaukset. Suomen lääketilaston ilmestymisaikana lääkkeiden tukkumyynnin arvo on pienentynyt ainoastaan yhden kerran edellisvuoteen verrattuna. Lääkevaihdon, lääkkeiden hintaleikkausten ja geneeristen lääkkeiden



Kuva 2. Kolesterolilääkkeiden myynnin ja kulutuksen kehittyminen vuosina 1987–2007.

hintakilpailun vaikutukset näkyivät selvimmin vuonna 2006, kun tukkumyynnin arvo jopa pieneni edellisvuoteen verrattuna (–1 %). Vuonna 2007 kasvua oli 5 %. Sairaalamyynnin osuus koko lääkemyynnistä on kaikkina vuosina ollut noin kaksikymmentä prosenttia.

Kuvassa 2 esitetään kolesterolilääkkeiden myynnin ja kulutuksen kehittyminen vuosina 1987–2007. Kolesterolilääkkeiden kulutus (DDD/1 000 as/vrk) on lisääntynyt vuosittain lukuun ottamatta vuotta 1992. Tukkumyynnin arvon kasvu lähes pysähtyi vuonna 2003 ja kääntyi laskuun vuonna 2005.

Kirjallisuus

Suomen lääketilastot 1987–2007.

Lääkärpäivien 2009 yhteydessä Lääkelaitoksen näyttelyosastolla järjestettiin kilpailu, jonka palkintona arvottiin neljä 100 euron arvoista kirjalahjakorttia.

Onnetar suosi seuraavia:

Nina Johtimo, lääkäri, Espoo,
Mari Savolainen, lääkäri, Helsinki,
Satu Späd, opiskelija, Oulu ja
Elina Tapio, eläinlääkäri, Helsinki

Kiitos kaikille osallistujille!

Metyylinaltreksoni

Relistor 12 mg / 0,6 ml injektioneste, liuos, Wyeth Europa Ltd, Britannia

Opioidihoidon yleisin haitta on ummetus. Perifeerisiin opioidireseptoreihin vaikuttava opioidiantagonisti metyylinaltreksoni on tarkoitettu opioidien aiheuttaman ummetuksen hoitoon pitkälle edennyttä sairautta sairastavilla ja palliatiivista hoitoa saavilla potilailla, kun tavallisilla laksatiiveilla saavutettu vaste on riittämätön.

Suositusannos on 8 mg (0,4 ml injektionestettä ihonalaisena injektiona) potilaille, joiden paino on 38–61 kg, ja 12 mg (0,6 ml) potilaille, joiden paino on 62–114 kg. Lääke annetaan yleensä kerta-annoksina joka toinen päivä, mutta annosväliä voidaan pidentää tarpeen mukaan.

Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa metyylinaltreksonin annosta tulee pienentää.

Farmakodynamiikka ja -kinetiikka

Ihonalaisesti annetun metyylinaltreksonibromidin jälkeen huippupitoisuudet saavutetaan noin puolessa tunnissa. Vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 1 l/kg. Kvaternarisena amiinina metyylinaltreksoni ei juurikaan läpäise veri-aivoestettä. Metyylinaltreksoni ei N-metyloidunaltreksoniksi käytännöllisesti katsoen lainkaan (0,06 % annoksesta) ja muukin metabolia on vä-

häistä. Puolet metyylinaltreksonin annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan ja hieman vähemmän ulosteisiin. Terminaalinen puoliintumisaika on noin kahdeksan tuntia.

Teho

Myyntilupahakemuksessa on esitetty kaksi tehoa ja turvallisuutta selvittävää tutkimusta. Kummassakin hoidon alku (1–14 vrk) oli kaksoissokkoutettu ja lumekontrolloitu, minkä jälkeen hoitoa jatkettiin 3–4 kuukautta avoimina tutkimuksina. Potilaille, joiden mediaani-ikä oli 68 vuotta, oli terminaalivaiheen sairaus ja jatkuva opioidilääkitys. Ummetukseksi määriteltiin joko vähemmän kuin kolme suolen tyhjentymistä kuluneen viikon aikana tai ei yhtään suolen tyhjentymistä yli kahteen päivään säännöllisestä laksatiivihoidosta huolimatta. Vaste laskettiin niiden potilaiden osuutena, joilla suoli toimi ilman lisälaksatiivia neljän tunnin kuluessa injektioista. Muita päätetapahtumia olivat muun muassa ulosteen konsistenssi, ulostamisvaikeuden aste, ulostamistiheyden muutokset, kiputuntemusten muutokset, opioidien vieroitusoireet ja lisälaksatiivien tarve. Metyylinaltreksonin annokset olivat 0,15–0,30 mg/kg.

Metyylinaltreksonia saaneista potilaista noin 50–60 %:lla suoli toimi neljän tunnin kuluessa injektioista, lumelääkettä saaneista noin 10–15 %:lla. Metyylinaltreksoni pehmensi ulosteen koostumusta niillä, joilla uloste oli kova ennen hoidon aloitusta. Kaksi viikkoa kaksoissokeutetusti jatkettua tutkimuksessa vaste säilyi annettujen seitsemän injektion ajan. Teho säilyi myös avoimena jatkettua tutkimuksessa, jossa metyylinaltreksoni-injektio annettiin keskimäärin kolmen päivän välein. Pisimmillään hoito jatkui neljän kuukauden ajan.

Metyylinaltreksoni ei muuttanut merkittävästi kivun hoidossa käytetyn opioidin annosta, eikä kipujana-arvioinneissa tapahtunut olennaisia muutoksia.

Haittavaikutukset

Metyylinaltreksoni aiheutti luumetta useammin mahasuolikanavaan ja hermostoon kohdistuvia haittoja. Yleisimpiä olivat mahakivut (28 % vs. 10 %), ilmavaivat (13 % vs. 6 %), pahoinvointi (12 % vs. 5 %) ripuli (5 % vs. 2 %) ja huimaus (7 % vs. 2 %). Haittojen vaikeusaste oli samankaltainen metyylinaltreksonilla ja lumeella hoidetuilla.

Toremifeenin (Farestonin) käyttö rytmihäiriöpotilaille kielletty

Kirjallisuus

McNicol E, Boyce DB, Schuman R, Carr D. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16;(2):CD006332.

Thomas J ym. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008; 358(22):2332–43.

Yuan CS. Methylnaltrexone mechanism of action and effects on bowel dysfunction and other opioid adverse effects. *Ann Pharmacother*. 2007;41: 984–93.

Metyylinaltreksonibromidi on ensimmäinen opioidien aiheuttaman ummetuksen hoitoon tarkoitettu lääke Suomessa. Huonosti veri-aivoesteiden läpäisevänä metyylinaltreksoni salpaa vain perifeerisiä myy-opioidireseptoreita, joten keskushermoston kautta välittyvä opioidialgesia säilyy ennallaan. Yli puolella potilaista suoli toimi neljän tunnin kuluessa injektioista. Lääkityksen teho säilyi viikkojen ajan muuttumattomana, kun injektio annettiin noin kolmen päivän välein.

Fareston-tabletit sisältävät vaikuttavana aineena toremifeenia, antiestrogeenia, jota käytetään postmenopausaalisten naisten hormoniriippuvaisen rintasyövän hoitoon vaihdevuosi-ien jälkeen.

Euroopan lääkeviraston EMEAn lääkevalmistekomitea (CHMP) on arvioinut Farestonin turvallisuutta, koska lääke saattaa pidentää EKG:ssä eli sydänsähkökäyrässä QT-aikaa. Tämä QT-aika mitataan EKG:ssä Q-aallon alusta T-aallon lopun ja perusviivan liittymiskohtaan. Henkilöillä, joiden QT-aika on pidentynyt, on suurentunut vakavien kammio-peräisten rytmihäiriöiden vaara (etenkin kääntyvien kärkien kammiotakykardia eli *Torsades de Pointes*).

Uusien turvallisuustietojen perusteella toremifeenia ei saa käyttää, jos potilaalla on

- pidentynyt QT-aika,
- elektrolyyttihäiriö, erityisesti hypokalemia (matala seerumin kaliumpitoisuus),
- kliinisesti merkitsevä bradykardia eli sydämen harvalyöntisyys,

- kliinisesti merkitsevä sydämen vajaatoiminta, jolloin vasemman kammion ejektiofraktio on pienentynyt ja sydämen pumppausvoima on heikentynyt,
- oireileva sydämen rytmihäiriö.

Lääkettä ei tulisi myöskään käyttää samanaikaisesti muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa.

Suomessa toremifeeni on ollut kliinisessä käytössä 20 vuoden ajan. 20 mg:n tablettivahvuus sai kansallisen myyntiluvan vuonna 1988 ja 60 mg:n vahvuus EU:n keskitetyn järjestelmän mukaisen myyntiluvan vuonna 1996. Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin on tullut vain kaksi ilmoitusta Farestonin käytön yhteydessä ilmeneestä haitasta. Niissä kummasakaan ei ollut kyse sydämen rytmihäiriöistä.

Farestonin tuoteinformaatio (valmisteyhteenvedo ja potilasohje) päivitetään lähitulevaisuudessa uusien rajoitusten ja varoitusten osalta. Lisäksi myyntiluvan haltija (Orion Pharma) lähettää tästä turvallisuusasiasta kirjeen lääkettä määrääville lääkäreille ja apteekkeille.

Marja-Leena Nurminen
ylilääkäri, lääketurvaosasto

Selvitys lääketukkukauppojen toiminnasta

Lääkelaitoksen tulee lääkelain (395/1987) 77 §:n mukaan tarkastaa lääkealan toimijat niin usein kuin asianmukainen lääkevalvonta sitä edellyttää. Käytännön valvontaa toteutetaan tarkastusten lisäksi normatiivisen ohjauksen, toimijoiden yleisen neuvonnan sekä erilaisten selvitysten keinoin.

Lääkelaitoksen määräys lääketukkukauppojen hyvistä toimintatavoista uudistettiin vuoden 2007 aikana ja uusi määräys 4/2007 tuli voimaan 1.1.2008 alkaen. Tammikuussa 2008 lääketukkukaupoille järjestettiin keskustelutilaisuus uuden määräyksen sisällöstä.

Tammikuussa 2008 Lääkelaitos lähetti 92 lääketukkukaupalle selvityspyynnön yrityksen lääketukkukauppatoiminnasta. Selvityspyynnössä toimiluvan haltijoilta kysyttiin muun muassa vas-

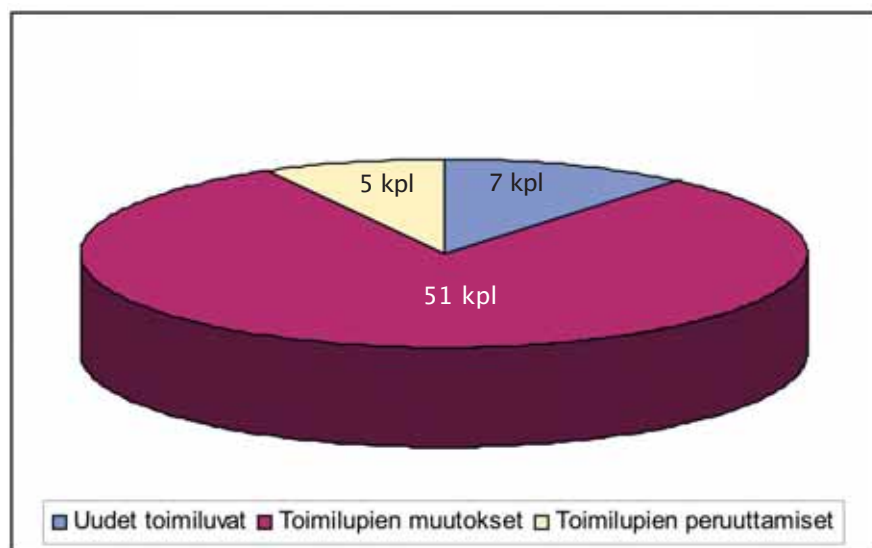
tuunalaista johtajaa, lääkejakelua ja sen laajuutta, lääkkeiden varastointia, tuotevirheitä, asiakasvalituksia sekä velvoitevarastointia koskevia tietoja. Selvitykseen tuli liittää toimintaohjekopiot muun muassa palautuksia, asiakasvalituksia sekä kelpoisuusai-koja ja kuljetuslämpötiloja koskevista ohjeista. Pyydettyt selvitykset tuli toimittaa Lääkelaitokseen 31.3.2008 mennessä. Yksi selvityspyynnön saaneista toimiluvan haltijoista jätti vastaamatta kyselyyn.

Toimiluvan sisältö ja toimilupamuutokset

Lääkelaitokseen toimitetuista vastauksista kävi ilmi, että osa luvanhaltijoista ei joko ollut aloittanut toimintaansa ollenkaan tai toiminta oli ollut keskeytyksissä pitempään kuin luvan ehdoissa sallitaan. Tästä syystä tehty selvitys johti joidenkin toimilupien peruuttamisen lisäksi suuren määrään toimilupapäätösten uudistamista.

Vuoden 2008 aikana Lääkelaitos teki yhteensä 63 lääketukkukauppoja koskevaa toimilupapäätöstä. Näistä uusia toimiluvan haltijoita koskevia päätöksiä oli seitsemän. Muut päätökset olivat joko lääketukkukauppatoimiluvan muutosta tai peruuttamista koskevia päätöksiä. Kaiken kaikkiaan lääketukkukauppoja koskevien toimilupapäätösten määrä lisääntyi noin 62 % vuoteen 2007 (n = 39) verrattuna. Monet lääketukkukauppatoimiluvan haltijoista päivittivät lupaansa vuoden 2008 aikana useammin kuin kerran. Joitakin toimilupia päivitettiin vuoden 2008 aikana jopa kolme tai neljä kertaa (kuva 1).

Lääkeasetuksen 2 §:n mukaisesti lääketukkukaupan on ilmoitettava Lääkelaitokselle, jos lää-



Kuva 1. Lääketukkukauppojen toimilupia koskevat päätökset v. 2008.

ketukkukaupan toimintaa muutetaan oleellisesti. Toimiluvan haltijoille on ollut osin epäselvää, mitkä asiat kuuluvat oleellisesti ilmoitettavien asioiden piiriin ja mitkä edellyttävät toimiluvan muuttamista. Pääsääntönä voidaan todeta, että minkä tahansa toimilupapäätöksessä mainitun tiedon muuttuminen edellyttää toimilupapäätöstä ja kaikista muista luvan myöntämiseen vaikuttaneiden asiakokonaisuuksien (lääkeasetuksen 2 §:n 1. mom.) muutoksista tulee tehdä ilmoitus Lääkelaitokseen.

Selvityspyyntöön vastanneista yrityksistä selkeä enemmistö harjoitti lääketukkukauppatoimintaa ihmisille tarkoitetuilla lääkevalmisteilla (n = 71). Eläimille tarkoitetuilla lääkevalmisteilla toimintaa harjoitti vain 10 yritystä. Vastanneista yrityksistä 22 ilmoitti toimintansa kattavan myös klinisiin lääketutkimuksiin tarkoitettuja lääkevalmisteita. Vastanneista lääketukkukaupoista 16 toi Suomeen erityislupallisia lääkevalmisteita (kuva 2).

Enemmistö Lääkelaitoksen kyselyyn vastanneista lääketukkukaupoista ilmoitti, ettei se varastoi lääkkeitä lääketukkukaupan omissa toimitiloissa (n = 52). Pääosa maahantuoduista lääkkeistä varastoidaan ja jaellaan joko Oriola Oy:n tai Tamro Oyj:n toimesta. Jotkut vastanneista ilmoittivat säilyttävänsä lääkenäytteinä jakelemaan lääkevalmistei-

ta ainakin tilapäisesti tiloissaan. Mikäli lääketukkukauppatoimiluvan haltija varastoi toimitiloissaan lääkkeitä, tulee sen varmistua, että tilojen olosuhdevalvonta sekä kulunvalvonta ovat asianmukaiset. Lääkkeiden asianmukaisesta kirjanpidosta on huolehdittava. Myös näiden toimitilojen GDP-vaatimusten (*GDP = Good Distribution Practice*) mukaisuutta valvotaan tarkemmin Lääkelaitoksen tekemissä tarkastuksissa.

Lääketukkukauppojen laatujärjestelmä ja toimintaohjeistus

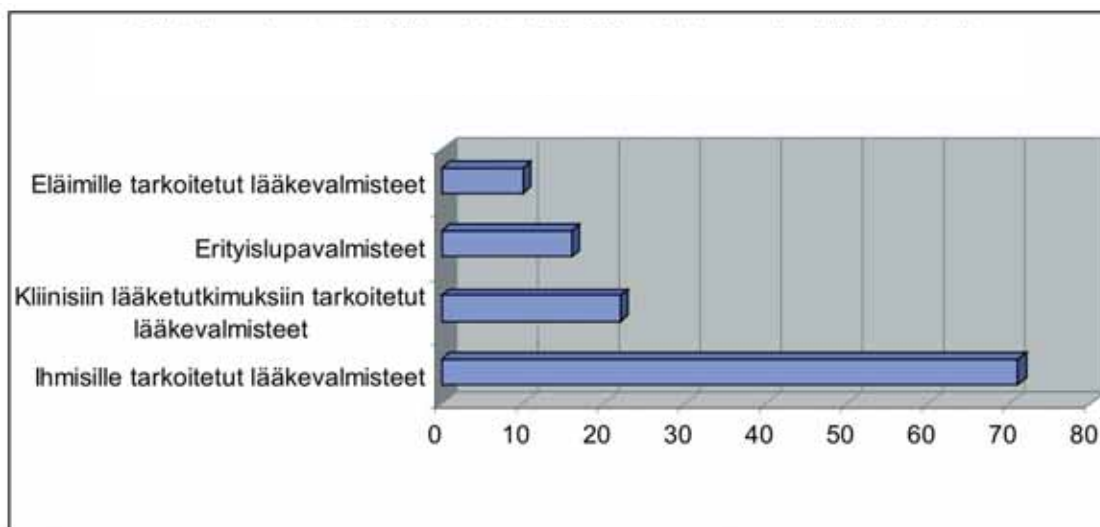
Lääketukkukauppojen tuli antaa selvitys vastuunalaisen johtajan koulutuksesta vuosilta 2006–2007. Saatujen vastausten perusteella havaittiin, että vain osalla vastanneista (53) vastuunalaisella johtajalla oli ollut parin viimeisen vuoden aikana GDP:hen tai vastuunalaisena johtajana toimimiseen liittynyttä yrityksen ulkopuolista koulutusta. Lääkelaitoksen lääketukkukauppojen hyviä toimintatapoja koskeva määräys edellyttää lääketukkukaupan henkilökunnan ammattitaitoa ylläpidettävän säännöllisellä ja suunnitelmallisella koulutuksella. Vaatus koskee myös vastuunalaisen johtajan ammattitaidon ylläpitämistä.

Tuotevirheiden ja asiakasvalitusten käsittelyä sekä erien takaisin vetoa koskeva toimintaohjeis-

tus vaaditaan lääketukkukaupoilta jo luvan hakuvaiheessa. Nyt tehdyssä selvityksessä toimiluvan haltijoilta pyydettiin kopiot tuotevirheitä koskevista toimintaohjeista. Kaikki kyselyyn vastanneet lähettivät kopion ohjeistuksestaan ja vastauksista näki, että suurin osa toimiluvan haltijoista oli päivittänyt toimintaohjeistustaan. Joukkoon oli kuitenkin jäänyt myös niitä, joiden toimintaohjeistus ei ollut ajantasaisista. Useimmiten päivitettävät tiedot, kuten esimerkiksi sopimuskumppanitiedot tai yhteyshenkilöt yrityksissä ja yhteisöissä saattavat olla jo toimintaohjeen julkaisuhetkellä vanhentuneita. Parhaiten toimintaohjeen ylläpitäminen niiden osalta onnistuu erillisillä, säännöllisesti päivitettävillä liitteillä.

Oman toimintansa lisäksi lääketukkukauppojen tulee varmistua myös siitä, että ne saavat jakelijaltaan viivytyksettä tiedot tuotevirhe-epäilyistä. Vastaavasti maahantuojan tulee saattaa epäilyt viivytyksettä myyntiluvan haltijan tietoon. Selvityspyyntöön vastanneista lääketukkukaupoista valtaosa ilmoitti noudattavansa palautusten ja asiakasvalitusten käsittelyssä jakelu- tai laatusopimuksiin perustuen jakelijan toimintaohjeistusta.

Selvityspyynnössä tiedusteltiin myös jakelijalle annettuja kuljetuslämpötiloja koskevia toimintaohjeita. Vastanneista yrityksistä



Kuva 2. Maahantuodut lääkevalmisteet lääketukkukauppojen ilmoitusten mukaan vuonna 2008.

ainoastaan 52 ilmoitti antaneensa jonkinlaista ohjeistusta jakelijoilleen. Lääketukkukaupoista siis huomattavan suuri osa ei ilmoittamansa mukaan ohjeistanut jakelijaansa mitenkään kuljetuslämpötilojen suhteen. Vastanneista 16 oli päivittänyt ohjeistustaan selvityspyynnön lähettämisen jälkeen. Kaikkiaan 17 vastauksessa kuljetuslämpötiloja koskeva ohjeistus huomioi erikseen, ettei valmiste saa jäätymä kuljetuksen aikana. Jäätymistä koskeva maininta vähentäisi mahdollisten jäätymisestä johtuvien kuljetusvirheiden käsittelyyn kuluva aikaa ja yksinkertaistaisi reklamatioprosessia.

Kelpoisuusaikoja koskeva ohjeistus oli tyypillisesti vastanneista suurimmalla osalla (n = 50) mainittu jakelu- ja/tai laatusopimuksissa. Sovitut myynnistä poistamisajankohdat olivat kolmesta kuuteen kuukautta ennen tuotekohtaisten kelpoisuusaikojen päättymistä. Hieman alle 30 toimiluvan haltijaa ilmoitti, ettei se ollut ohjeistanut jakelijaansa kelpoisuusaikojen suhteen mitenkään. Lääkelaitoksen määräyksen 4/2007 mukaisesti lääketukkukaupan on varmistuttava lääkevalmiste-erien vanhenemispäivämäärän mukaisesta kierrosta. Vaatimukset edellyttävät lääkevaraston kierron säännöllistä seuranta sekä vanhentuneiden lääkkeiden poistamista myyntivaras-

tosta välittömästi. Ellei myyntivarastosta poistamisajankohtaa ole selkeästi määriteltä, lääkettä saatetaan jaella apteekkeihin sellaisella kelpoisuusajalla, ettei asiakas voi käyttää lääkevalmistetta loppuun ennen kelpoisuusajan päättymistä. Tiiviimpi yhteistyö lääketukkukauppojen ja vähittäisjakelijoiden kesken asiassa olisi suotavaa.

Lääketukkukaupoilta pyydettiin myös luettelot maahantuoduista, velvoitevarastoinnin piiriin kuuluvista lääkevalmisteista sekä yhteystiedot yrityksen vastuushenkilöistä velvoitevarastointiin ja varautumissuunnitteluun liittyen. Saatujen vastausten mukaan hieman yli puolet vastaajista maahantoi Suomeen velvoitevarastoinnin piiriin kuuluvia lääkkeitä. Suuressa osassa lääketukkukauppoja vastuunalainen johtaja toimii myös velvoitevarastoinnin ja varautumissuunnittelun yhteyshenkilönä. Vastaajista 34 ilmoitti yhteystiedot esimerkiksi logistiikasta vastaavasta henkilöstä. Lääkelaitoksen määräyksen 4/2007 mukaan lääketukkukaupalla tulee olla nimetty henkilö Lääkelaitoksen ja toimiluvanhaltijan välillä kaikissa lääketukkukauppatoimintaan ja velvoitevarastointiin liittyvissä kysymyksissä.

Yhteenveto selvityksestä

Lääkelaitoksen selvityspyynnöön lähetetyt vastaukset olivat huolellisesti laadittuja. Kyselyllä saatiin kartoitettua hyvin lääketukkukauppojen nykytilanne uuden lääketukkujen toimintaa koskevan määräyksen voimaan tullessa. Tehdyn selvityksen pohjalta lääketukkukauppojen valvontaa pystytään kohdentamaan entistäkin tarkemmin tulevaisuuden haasteita silmälläpitäen. Lisäksi tehty selvitys todennäköisesti ryhdisti myös lääketukkukauppojen oman laatujärjestelmän ylläpitoa.

Kirjallisuus

Lääkelaki (395/1987) ja -asetus (693/1987)

Lääkelaitoksen määräys 4/2007

<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/docs/doc2001/may/gdpguidelines1.pdf>

Glukosamiini edelleen lääke vaikka korvattavuus loppui

Lääkkeiden hintalautakunta on päättänyt luopua glukosamiinin korvattavuudesta. Glukosamiinin luokittelu ei ole kuitenkaan muuttunut millään tavalla; se on ja pysyy edelleen lääkeaineiksi luokiteltujen aineiden listalla¹. Glukosamiinia sisältävien valmisteiden myyntikanava on siis edelleen apteekki.

Lääkkeillä on pääsääntöisesti EU:n lääkevalvontaviranomaisten myöntämä myyntilupa. Luvan myöntää joko Euroopan lääkevirasto EMEA tai kansallinen lääkevalvontaviranomainen, joka Suomessa on Lääkelaitos.

Lääkelaitos voi myös omaaloitteisesti ottaa tietyn markkinoilla olevan valmisteen luokittelutavakseen. Lääkelain mukaan Lääkelaitoksen tulee tarvittaessa päättää, onko ainetta tai valmistetta pidettävä lääkkeenä, perinteisenä kasvirohdosvalmisteena tai homeopaattisena valmisteena. Jos Lääkelaitos on tehnyt päätöksen, että tiettyä valmistetta on pidettävä lääkkeenä, sille tulee hakea myyntilupa. Lääkelaitos tekee päätöksen valmisteen luokittelusta lääkkeeksi tapaus- eli valmistekohtaisesti.

Lääkelain mukaan lääkkeitä saa myydä väestölle ainoastaan aptekeista ja sivuaptekeista sekä lääkekaapeista. Tällaisia valmisteita ovat esimerkiksi ibuprofeenia sisältävät valmisteet, joista vahvuudet 400 mg:aan asti ovat reseptivapaita ja tätä vahvemmat reseptivalmisteita. Kaikkien vahvuuksien myyntikanava on kuitenkin apteekki. Reseptivapaus ei liity myyntilupaan, vaan myyntiluvan haltija voi hakea sitä myöhemminkin jo myynnissä olevalle valmisteelle.

Nykytilanne

Suomen lääkemarkkinoilla on tällä hetkellä seitsemän myyntiluvallista glukosamiini-valmistetta. Näiden osalta valmistajat ovat itse hakeneet myyntilupaa. Korkein hallinto-oikeus on pysyttänyt 17.4.2008 (taltionumero 852) antamallaan ratkaisulla Lääkelaitoksen päätöksen erään glukosamiini-valmisteen lääkkeeksi luokittelusta. Kaikki myyntiluvalliset ja sitä edellyttävät glukosamiini-valmisteet ovat siis apteekissa myytäviä valmisteita. Luokittelu päätös tehdään kuitenkin aina valmistekohtaisesti ja EU-lainsäädäntö estää lääkkeeksi luokittelun pelkästään vaikuttavan aineen perusteella tehtynä. Siten lakia kiertävä maahantuojia voi valitettavasti tuoda oman glukosamiini-valmisteensa myyntiin, esimerkiksi ruokakauppaan ja aloittaa pitkän oikeusprosessin siitä, onko kyseinen glukosamiini-valmiste lääke vai ravintolisä. Jos kaikki myyntilupien haltijat toimisivat näin, voisi esimerkiksi uuden generisen ibuprofeeni-valmisteen maahantuojia myös myydä omaa valmistettaan ensin ruokakaupassa ja odottaa oikeusprosessin päätöstä ja vetää vasta sitten tuotteensa apteekkimyyntiin. Onneksi näin ei tapahdu, vaan suurin osa lääkealalla toimivista yrityksistä tuntee vastuunsa ja toimii lain ja sen hengen mukaisesti.

Valmisteen luokittelu lääkkeeksi perustuu lääkelain (395/1987) lääkkeen määrittämään, jolla on pantu täytäntöön ns. ihmislääkedirektiivi 2001/83/EY sekä EY-tuomioistuimen oikeuskäytäntöön. EY-tuomioistuin on antanut useita ratkaisuja, jotka koskevat lääkkeen määrittelmää ja edellytyksiä luokitella lääkkeeksi toisessa jäsenvaltiossa ravintolisänä myytyä valmistetta.

Tuoteluokituksen selvittäminen on tärkeää, koska eri valmisteita koskee eri lainsäädäntö maahantuonnin, myynnin, markkinoinnin ja jakelukanavien osalta. EU:ssa tällä hetkellä valmisteilla olevat lääke- ja elintarvikelainsäädännön uudistukset tulevat yhtenäistämään EU:n luokitteluun liittyvää lainsäädäntöä. EU:n elintarvikelainsäädännön muutosten odotetaan valmistuvan arviolta vuonna 2010.

¹ Lääkelaitoksen lääkeluettelosta antama päätös (1179/2006) liite 1

Euroopan Yhteisön (EY) perinteisiin kasvirohdosvalmisteisiin liittyvä luettelo avattu

Euroopan Komissio (EC) antoi 21.11.2008 avauspäätöksensä perinteisissä kasvirohdosvalmisteissa käytettäviä kasvipärisiä aineita, kasvirohdostuotteita ja niiden yhdistelmiä koskevasta luettelosta. Päätöksellä sisällytettiin luetteloon ensimmäiset kaksi kasvipäristä ainetta – karvasfenkolin ja makean fenkolin hedelmät.

Perinteisten kasvirohdosvalmisteiden direktiivissä 2004/24/EY säädetään tästä EY:n luettelosta. Luettelon tarkoituksena on osaltaan perinteisten kasvirohdosvalmisteiden rekisteröinnin helpottaminen ja samanaikaisesti myös rekisteröintikäytäntöjen yhdenmukaistaminen. Luetteloon hyväksyttäviä kasvipärisiä aineita, kasvirohdostuotteita ja niiden yhdistelmiä on käytetty lääkkeinä riittävän pitkään eikä niitä pidetä haitallisina tavanomaisessa käytössä. Arviointityön ja esityksen luetteloon sisällytettävistä kasvipärisistä aineista, kasvirohdostuotteista ja niiden yhdistelmistä tekee Euroopan lääkeviraston (EMA) kasvirohdosvalmistekomitea (HMPC).

Luettelon asiasisältö ja vaikutukset

Luettelo perinteisissä kasvirohdosvalmisteissa käytettävistä kasvipärisistä aineista ja kasvirohdostuotteista sekä niiden yhdistelmistä sisältää kunkin kasvipärisen aineen käyttöaiheen, määritellyn vahvuuden, annostuksen,

antoreitin ja muut tiedot kasvipärisen aineen turvallisesta käytöstä perinteisenä lääkevalmisteena. Perinteiseksi kasvirohdosvalmisteeksi rekisteröitävän valmisteen lähtöaineita, koostumusta, valmistusta, laatua ja säilyvyyttä koskevat selvitykset ovat aina valmistekohtaisia eikä niitä koskevissa dokumentaatiovaatimuksissa ole helpotuksia yleisistä lääkevalmisteen myyntilupa- ja rekisteröintivaatimuksista.

Luettelo päivitetään tarpeen mukaan. Jos kasvipärisen aine, kasvirohdostuote tai niiden yhdistelmä poistetaan luettelosta, tulee luetteloon perustuneen perinteisen kasvirohdosvalmisteen rekisteröintidokumentaatiota täydentää kolmen kuukauden kuluessa. Ellei asiakirjoja toimiteta määräajassa, luettelon tietoihin

perustuva rekisteröinti peruutetaan.

Liitteet I ja II

EC:n päätöksen 2008/911/EY liite I sisältää luettelon perinteisissä kasvirohdosvalmisteissa käytettävistä kasvipärisistä aineista, kasvirohdostuotteista ja niiden yhdistelmistä. Näitä ovat tässä vaiheessa *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *vulgare* (karvasfenkoli, hedelmä) ja *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *dulce* (Miller) *Thellung* (makea fenkoli, hedelmä). Liitteessä II säädetään liitteen I perinteisten kasvirohdosvalmisteiden vaikuttavien aineiden käyttöaiheista, määritellyistä vahvuuksista, annostuksesta, antoreitistä ja muista tarpeellisista tiedoista.

EC tulee julkaisemaan luettelon aikanaan myös omilla verkkosivuillaan osoitteessa http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/index_en.htm.

Luettavaksi

Direktiivi 2004/24/EY (http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2004_24/dir_2004_24_fi.pdf)

Komission päätös 2008/911/EY (<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:328:0042:0048:FI:PDF>)



Foeniculum vulgare Mill.
(fenkoli)

A.

MERKINTÄ YHTEISÖN LUETTELOON FOENICULUM VULGARE MILLER SUBSP. VULGARE VAR. VULGARE, FRUCTUS**Kasvin tieteellinen nimi***Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *vulgare***Heimo**

Apiaceae

Kasviperäinen aine

Karvasfenkoli

Kasviperäisen aineen nimi kaikilla EU:n virallisilla kielillä

BG (bългарski): Горчиво резене, плод	LT (lietuvių kalba): Karčiąjų pankolių vaisiai
CS (čeština): Plod fenyklu obecného pravého	LV (latviešu valoda): Rūgtā fenheļa augļi
DA (dansk): Fennikel, bitter	MT (malti): Bużbież morr, frotta
DE (Deutsch): Bitterer Fenchel	NL (nederlands): Venkelvrucht, bitter
EL (elliniká): Μαραθόσπορος πικρός	PL (polski): Owoc kopru włoskiego (odmiana gorzka)
EN (English): Bitter fennel, fruit	PT (português): Fruto de funcho amargo
ES (español): Hinojo amargo, fruto de	RO (română): Fruct de fenicul amar
ET (eesti keel): Mõru apteegitill, vili	SK (slovenčina): Feniklový plod horký
FI (suomi): Karvasfenkoli, hedelmä	SL (slovenščina): Plod grenkega navadnega komarčka
FR (français): Fruit de fenouil amer	SV (svenska): Bitterfänkål, frukt
HU (magyar): Keserűédeskömény-termés	IS (íslenska): Bitur fennel aldin
IT (italiano): Finocchio amaro (o selvatico), frutto	NO (norsk): Fenikkel, bitter

Kasvirohdostuote

Karvasfenkolin kuivattu, hienonnettu (!) hedelmä

Euroopan farmakopean monografiaviite

Foeniculi amari fructus (01/2005:0824)

Käyttöaihe(et)

- Perinteinen kasvirohdosvalmiste oireenmukaiseen hoitoon lievissä kouristuksenomaisissa ruoansulatuskanavan vai-voissa kuten turvotus ja ilmavaivat.
- Perinteinen kasvirohdosvalmiste lievien kouristuksenomaisten kuukautiskipujen oireenmukaiseen hoitoon.
- Perinteinen kasvirohdosvalmiste käytettäväksi limaa irrottavana yskänlääkkeenä vilustumisen yhteydessä.

Tämä valmiste on perinteinen kasvirohdosvalmiste, jonka käyttö määritetyissä käyttöaiheissa perustuu yksinomaan sen pitkään jatkuneeseen käyttöön.

Käyttöperinne

Eurooppalainen, kiinalainen

Määritely vahvuus

Ks. "Määritely annostus".

Määritely annostus

Aikuiset

Kerta-annos

Sekoitetaan 1,5–2,5 g (äskettäin (!)) hienonnettua karvasfenkolia 0,25 litraan kiehuvaan vettä (haudutetaan 15 minuuttia) ja käytetään rohdosteenä kolmesti päivässä.

Bioteknologia ja lääkeyritykset

Bioteknologia on kulkenut omia teitään

Tavanomaisten lääkeaineiden teollisen valmistuksen juuret ovat 1800-luvun väriaineteollisuudessa. Bioteknologian evoluutio on kulkenut eri reittejä. Bakteereja ja hiivoja on vuosituhansia käytetty fermentaatioprosesseissa, kuten leivän, oluen ja viinin valmistuksessa. Bakterirokotteet olivat ensimmäisiä merkittäviä biologisia lääkkeitä. Bioteknologisten lääkkeiden kehittäminen alkoi varsinaisesti 1970-luvulla ja ensimmäiset yhdistelmä-DNA -menetelmällä valmistetut lääkkeet tulivat markkinoille 1980-luvun alussa. Nämä lääkkeet kehitettiin yrityksissä, joiden perustajien joukossa oli alan tutkijoita. Nämä historialliset erot ovat antaneet molemmille lääketeollisuuden haaralle omat erityispiirteensä.

Biologisten lääkkeiden alalle on syntynyt paljon pieniä lääkekehitysyrityksiä, mutta vain harvoja suurempia lääkeyrityksiä. Sekä Euroopassa että USA:ssa oli vuonna 2003 yli 1 500 biotekniikkayritystä. Listautuneita yrityksiä oli USA:ssa yli kolme sataa, mutta EU:ssa vain runsas sata. Suuret biotekniikkayritykset ovat pääasiassa USA:ssa, esimerkiksi Amgen, Genentech, Genzyme, Chiron ja Biogen. Lääkekehityksen painopiste on siirtynyt yleensäkin USA:han. Syystäkin EU:n komissio on huolissaan lääkekehityksen tulevaisuudesta



EU:ssa (http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/index_en.htm).

Bioteknologia ja suuret lääkeyritykset

Pieniä kemiallisia lääkkeitä tuottavat globaalit lääkeyritykset ovat viime vuosiin saakka suhtautuneet varovaisesti bioteknologisten lääkkeiden kehittämiseen. Asiantila on nyt nopeasti muuttumassa. Roche on ensimmäisenä hivuttautunut tosissaan alalle yritys- ja osakekauppojen kautta. Muut, kuten Abbott, AstraZeneca, Bayer Schering, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, GSK ja sanofi-aventis ovat seuranneet perässä. Muutos merkitsee tuotekehitysresurssien olennaista uudelleensuuntaamista.

Bioteknologiayritykset, jotka ovat saaneet lääkkeensä klinisiin tutkimuksiin, menevätkin nyt hyvin kaupaksi suurille lääkejäteille. Vuonna 2007 biotekniikkayritykset ja suuret lääkeyritykset tekivät yli 400 enemmän tai vähemmän kiinteää yhteistyötä koskevaa sopimusta. Yhdistymiseen tai sulauttamiseen johti 126 sopimusta. Yleensä suureen lääkeyritykseen sulautettu biotekniikkafirma jatkaa erillisenä yksikkönä. Suuryritys haluaa siten säilyttää biotekniikkayrityksen innovatiivisen toimintailmapiirin ja osaamisen.

Miksi bioteknologia kiinnostaa?

Lisääntyneeseen kiinnostukseen bioteknologiaan lääkkeisiin lienee monia syitä. Sairauksien molekyylibiologisen taustan ja mekanismien selvittely on paljastanut uusia läkehoidon kohteita, joihin päästään helposti käsiksi bioteknologisilla lääkkeillä. Toisaalta patogeneettisten mekanismien paljastuminen merkitsee sairauksien ja samalla lääkemarkkinoiden jakautumista yhä pienempiin osiin. Muutos lääkemarkkinoilla suosii bioteknologiaa täsmälääkkeitä tavanomaisten lääkkeiden kustannuksella. Bioteknologisten lääkkeiden valmistus kehittyy nopeasti ja horisontissa näkyy uusia bioteknologiaa tuoteryhmiä.

Vaikutukset Suomen terveydenhuoltoon

Noin kolmannes uusista innovatiivisista lääkkeistä on nykyään valmistettu bioteknologisesti. Kliinisessä tutkimusvaiheessa on tällä hetkellä yli 400 bioteknologista valmistetta yli 200:an eri sairauteen. Tämä merkitsee sitä, että bioteknologisten lääkkeiden käyttö lisääntyy ja paine yhteiskunnan lääkemenojen olennaiseen kasvattamiseen lisääntyy nopeasti. Tällä hetkellä Suomen kymmenen eniten myydyimmän lääkkeen joukossa on jo kolme biologista valmistetta.

Bioteknologisten lääkkeiden käyttöönotto on merkinnyt usean sairauden hoidossa olennaista, jopa käännteentekevää edistymistä. Toisaalta bioteknologiset lääkkeet ovat yleensä kertaluokkaa kalliimpia kuin entinen lääkehoito. Lääkemenojen kasvattaminen on vaikea päätös, koska uusien lääkkeiden hyötyjä ja haittoja on vaikeaa arvioida pitkällä tähtäimellä.

Lääkevalvontaviranomaisten rooli

Vanhoiden bioteknologisten lääkkeiden hintaan ei ole kohdistunut samanlaisia paineita kuin rinnakkaislääkkeet ovat aiheuttaneet tavanomaisille lääkkeille. EU:n lääkevalvontaviranomaiset ovat ensimmäisinä luoneet lyhennetyin kehityspotken niin sanotuille biosimilaarilääkkeille, jotka ovat vertailukelpoisia innovatiivisten bioteknologisten lääkkeiden kanssa. Suurista lääkeyrityksistä Novartis (Sandoz) ja sittemmin myös MSD ovat tarttuneet tähän mahdollisuuteen. Oletus on, että biosimilaarilääkkeet johtavat vanhojen bioteknologisten lääkkeiden hinnan laskuun. Näin tehdään tilaa seuraavan aallon bioteknologisille lääkkeille, kuten solu- ja geeniterapia- sekä kudostuotteille. Bioteknologisten lääkkeiden nopea yleistyminen kannattaa pitää mielessä käynnissä olevassa lääkemarkkinen keskustelussa.

Suosituksia metyyllifenidaatin turvallisempaan käyttöön

Euroopan lääkevirasto (EMA) on päättänyt, että metyyllifenidaattia sisältäviä valmisteita voidaan jatkossakin käyttää yli kuuksivuotiaiden lasten ja nuorten aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD) hoitoon. EMA suosittelee eri metyyllifenidaatti-valmisteiden tuotetietojen yhdenmukaistamista EU:n sisällä siten, että potilailla ja heidän hoitoonsa osallistuvilla olisi kaikilla käytössään samat turvallisuustiedot näiden lääkkeiden käytöstä.

Metyyllifenidaatti on ollut käytössä Euroopassa 1950-luvulta lähtien. Tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriön (ADHD) hoidossa sitä käytetään osana laaja-alaista hoito-ohjelmaa, johon tavallisesti kuuluu psykologisia, kasvatuksellisia ja sosiaalisia toimenpiteitä.

Suomessa myyntiluvan saaneita metyyllifenidaattia sisältäviä valmisteita ovat *Concerta*, *Equasym Retard* ja nopeavaikutteinen *Medikinet* (ei toistaiseksi kauppan). Lisäksi Suomessa määrätään erityisluvalla *Ritalinia*, joka on nopeavaikutteinen metyyllifenidaatti-valmiste.

Euroopan lääkeviraston lääkevalvostekomitea (CHMP) on arvioinut lääkkeen käytön yhteyttä sydän- ja verisuonihaittoihin sekä aivoverenkiertohäiriöihin. Lisäksi psyykkisten haittojen riskiä sekä vaikutusta kasvuun ja sukupuolikypsytymiseen on arvioitu. Näitä haittoja on raportoitu myös Suomessa. Arvioituaan tähän asti kertynyttä tietoa CHMP päätti, ettei kiireellisiin rajoituksiin ole aihetta.

Tällä hetkellä eri valmisteiden turvallisuustieto EU:ssa ei ole yhteneväistä. Riskien vähentämiseksi EU:n sisällä CHMP päätti,

että kaikkien metyyllifenidaattia sisältävien valmisteiden tuotetietojen tulee sisältää seuraavat tiedot:

- Ennen hoidon aloittamista tulisi selvittää onko potilaalla tai hänen sukulaisillaan esiintynyt sydän- ja verisuonijärjestelmän ongelmia. Mikäli näitä ongelmia on esiintynyt, ei potilasta tulisi hoitaa ilman erikoislääkärin arviota.

- Hoidon aikana tulisi seurata säännöllisesti verenpainetta ja syketä. Mahdolliset poikkeavuudet tulisi tutkia välittömästi.

- Metyyllifenidaatin pitkäaikaiskäytöstä tietoa on niukasti. Lääkärin tulisi keskeyttää metyyllifenidaattihoito vähintään kerran vuodessa ja selvittää, onko lääkeshoidon jatkaminen välttämätöntä.

- Metyyllifenidaatin käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa psyykkisiä haittoja kuten masentuneisuutta, itsetuhoisuutta, vihamielisyyttä, psykoosia ja maniaa. Ennen hoitoa ja hoidon aikana potilaita tulisi seurata näiden haittojen suhteen.

- Potilaan pituutta ja painoa tulisi seurata metyyllifenidaattihoitoajan aikana.

Lisäksi CHMP on pyytänyt toimenpiteitä riskien vähentämiseksi. Näitä ovat muun muassa opetusmateriaali lääkäreille sekä lisätutkimuksia koskien metyyllifenidaatin pitkäaikaiskäyttöä.

Erik Vahtola, erikoistutkija lääketurvaosasto

Bluetongue (BT) eli sinikielitauti

Bluetongue (BT) eli sinikielitauti on *Culicoides*-suvun polttiaisten levittämä märehitijöiden virustauti, jota ei ole toistaiseksi todettu Suomessa. Bluetongue-virus (BTV) kuuluu Reoviridae-heimon Orbivirus-sukuun ja siitä tunnetaan 24 serotyyppiä. Kaikista maanosista löytyy sopivia vektoreita ja myös tautia. Suomessa tauti kuuluu vastustettavien, helposti leviävien tautien ryhmään. Virus ei tartu ihmisiin.

Eksoottisesta endeemiseksi

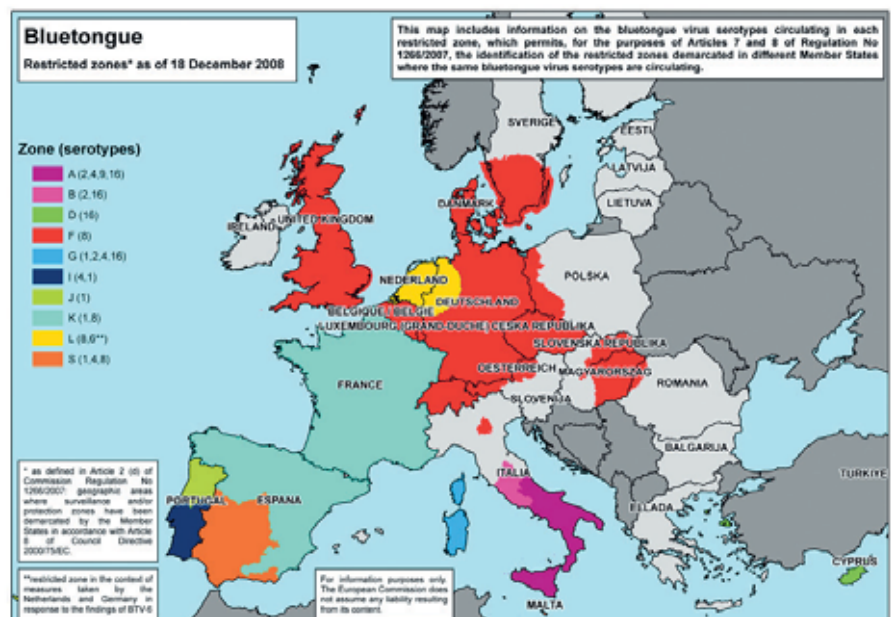
Ennen vuotta 1998 bluetongue oli eurooppalaisittain eksoottinen eläintauti. Vuosina 1998–2005 viittä eri bluetongue-viruksen serotyyppiä (BTV-1, -2, -4, -9 ja -16) on esiintynyt jatkuvasti Väli-meren alueella (1). Elokuussa 2006 Alankomaista alkanut BTV-8 epidemia on levinnyt laajalti Euroopassa ja jatkaa edelleen leviämistään. Toistaiseksi pohjoisimmat tapaukset todettiin syksyllä 2008 Ruotsin eteläosissa. BTV-8 esiintyy nyt endeemisenä laajalla alueella ja myös BTV-1 on leviämässä pohjoisemmaksi (kuva). Viime vuonna EU:n alueella todettiin uusi serotyyppi 6 Alankomaissa sekä Saksassa, ja Sveitsistä löydettiin vuohista *Toggenburg orbi*-virus, jonka on ehdotettu olevan BTV-25 (2).

Väli-meren alueella BTV:n tärkein vektori on *Culicoides imicola*-lajin polttiaisen. Taudin koto-eräistyminen kyseiselle alueelle selittyy osaksi tämän vektorin elinpiirin laajenemisenä pohjoisemmaksi. *C. imicolan* esiintymisalueen ulkopuolella Euroopassa vektoreina toimivat *C. obsoletus*- ja *C. pulicaris*-ryhmiin kuuluvat polttiaiset sekä *C. dewulfi* ja *C. chiopterus* (3). Suomestakin löytyy potentiaalisia BTV-vektoreita (4). Lauhkeilla alueilla BT:ä esiintyy silloin kun polttiaiset ovat aktiivisia.

Polttiaisesta märehitijään ja takaisin

BTV leviää märehitijästä toiseen pääasiallisesti polttiaisten välityksellä. Polttiaisnaaraat tarvitsevat veriaterian voidakseen munia ja ne saavat viruksen aterioidessaan viireemisen märehitijän verellä. Polttiaiset ovat biologisia vektoreita, joten BTV:n on replikoiduttava polttiaisessa ja levittävä sen sylkirauhasiin, jotta polttiaisesta tulee infektiivinen. BTV:n lisääntyminen polttiaisessa kestää ympäristön lämpötilasta riippuen 4–20 päi-

vää. Alle +10 °C virus ei pysty replikoitumaan vektorissa. Märehitijästä tulee viireminen 2–4 päivän kuluttua polttiaisen puremasta ja viiremia voi naudalla kestää jopa 60 päivää. Nautoja pidetään viruksen ylläpitoisäntinä (5). Euroopassa leviävä BTV-8 poikkeaa muista BTV-serotyypeistä siksi, että se läpäisee istukan, infektoi siikön ja syntyy epämuodostuneita, heikkoja tai viireemisiä jälkeläisiä samoin kuin laboratoriossa kasvatetut BTV:t (6, 7).



Sininen kieli harvinainen oire

BTV tarttuu laajaan joukkoon luonnonvaraisia ja kotieläiminä pidettyjä märehitjaitä mukaan lukien kamelieläimet. Oireita nähdään tavallisimmin lampailla; silmä- ja sierainvuoto, turvotus kaulan ja pään alueella, erityisesti silmien ja turvan ympärillä, kuolaaminen, sorkkarajan turvotus ja punoitus, kuume, kielen turvotus ja sinerrys. Tauti on nimetty lampailla sairauden loppuvaiheessa harvoin todettavan oireen mukaisesti. Erityisesti BTV-8 aiheuttaa samankaltaisia oireita myös naudoissa. Ei tiedetä, johtuuko tämä serotyypistä vai siitä, että virus on levinnyt BT:n suhteen neitseelliseen populaatioon vai jostain muista syistä.

Mistä serotyypit 8 ja 6 tulivat?

BTV-8 lähin tunnettu esiintymisalue on Saharan eteläpuoleisessa Afrikassa. Sen toteaminen Alankomaissa elokuussa 2006 oli yllätys, kuten myös viruksen menestyksellinen talvehtiminen ja epidemian laajeneminen 2007–2008. Viruksen alkuperää tai tuloreittiä ei ole pystytty selvittämään, mutta todennäköisimpinä pidetään vireemisten märehitjoiden tuontia, hevuskuljetusten mukana tulleita infektiivisiä polttiaisia, kasvien tai muiden tuontitavaroiden mukana tuotuja polttiaisia tai kontaminoituneiden rokotteiden käyttöä (8, 9). Alankomaissa ja Saksassa lokakuussa 2008 todetusta BTV-6 tiedetään, että kyseessä on rokotevirus, jota on Etelä-Afrikassa valmistettavassa elävässä BTV-rokotteessa, jossa ovat myös serotyypit BTV-1, -4, -12 ja -14. Elävää BTV-6 ja neljää muuta serotyyppiä sisältänyttä rokotetta on käytetty Israelissa vuoteen 2006 saakka (10). Sitä, miten BTV-6 tuli Alankomaihin ja Saksaan ja miten laajalle se on levinnyt, ei tällä hetkellä tiedetä.

Rokotteistako ratkaisu?

BT:a vastustetaan eläinten siirto-rajoiituksin ja rokotuksin. Mais- sa, joissa karjanpito nojaa voi-

makkaasti eläinten vientiin, suurimmat taloudelliset tappiot ovat aiheutuneet siirto-rajoiituksista. Välimeren maissa on käytetty mono- ja multivalentteja eläviä, heikennettyjä BTV-rokotteita vuodesta 2000 alkaen. Elävien rokotteiden käyttöön liittyy turvallisuusriskejä kuten viruskannan riittämätön heikennys, jonka vuoksi rokotteet ovat aiheuttaneet maidontuotannon laskua, siikiökuolleisuutta, abortteja ja epämuodostuneita jälkeläisiä. Elävät rokotteet aiheuttavat eläimessä viremian, jolloin rokotevirus voi lähteä leviämään populaatioissa hallitsemattomasti polttiaisten välityksellä. Lisäksi voi syntyä yhdistelmäviruksia, jotka poikkeavat serologisesti ja virulenssin suhteen alkuperäisistä viruksista (5, 11). EFSA:n suosituksen mukaisesti BTV-8 epidemian hallinnassa käytetään inaktivoituja rokotteita.

Suomessa ei ole yhtään myyntiluvallista BTV-rokotetta. Muualla Euroopassa rokotteita on hyväksytty käyttöön kansallisilla päätöksillä keskeneräisinä eikä niiden kyvystä estää tai heikentää viremiaa ole vakuuttavaa näyttöä. Ruotsissa rokottaminen aloitettiin samalla viikolla, kun ensimmäiset tapaukset oli todettu. Ruotsin tapaukset ovat erittäin märehitjätieheällä alueella, jolle on jatkuva infektiopaine tuulen, eläin- ja muiden kuljetusten mukana tulevien polttiaisten vuoksi. Suomessa varaudutaan BTV-8:n tuloon. Osana tätä varautumista arvioidaan, aloitetaanko Suomessa rokottaminen ja jos aloitetaan, missä tilanteessa. Toistaiseksi ei myöskään ole olemassa diagnostisia menetelmiä, joilla rokotetut eläimet voitaisiin erottaa rokotamattomista. Siten rokotukset häiritsevät taudin leviämisen seuranta.

Kirjallisuus

1. Saegerman C, Berkvens D, Mellor PS. Bluetongue Epidemiology in the European Union. *Emerg Infect Dis* 2008;14:539–44.

2. Hofmann MA, Renzullo S, Mader M ym. Genetic Characterization of

Toggenburg Orbivirus, a New Bluetongue Virus, from Goats, Switzerland. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1855–61.

3. Scientific Opinion of the Panel on Animal Health and Welfare on a request from the European Commission (DG SANCO) on Bluetongue. *The EFSA Journal* 2008;735:1–69.

4. Huldén L, Huldén L, Lahtinen T. Bluetongue-viruksen vektorilajit Suomessa. *Suom Eläinlääkäril.* 2008;114:158–61.

5. Scientific Report of the Scientific Panel on Animal Health and Welfare on a request from the Commission and Self-mandate regarding the Commission Mandate (EFSA-Q-2006-311) and EFSA Mandate (EFSA-Q-2007-063) on bluetongue. [www.efsa.europa.eu tai http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific_Opinion/ahaw_report_bluetongue_en,7.pdf?ssbinary=true](http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific_Opinion/ahaw_report_bluetongue_en,7.pdf?ssbinary=true)

6. Menzies FD, McCullough SJ, McKeown IM ym. Evidence for transplacental and contact transmission of bluetongue virus in cattle. *Vet Rec* 2008;163:203–9.

7. De Clercq K, De Leeuw I, Verheyden B ym. Transplacental infection and apparently immunotolerance induced by a wild type bluetongue virus serotype 8 natural infection. *Transbound Emerg Dis* 2008;55:352–9.

8. Scientific Opinion of the Scientific Panel on the EFSA Selfmandate on bluetongue origin and occurrence. *The EFSA Journal* 2007;480:1–20.

9. Mintiens K, Méroc E, Mellor PS ym. Possible routes of introduction of bluetongue virus serotype 8 into the epicentre of the 2006 epidemic in north-western Europe. *Prev Vet Med* 2008;87:131–44.

10. Suullinen tiedonanto Piet A. van Rijn.

11. Batten CA, Maan S, Shaw AE ym. A European field strain of bluetongue virus derived from two parental vaccine strains by genome segment reassortment. *Virus Res* 2008;137:56–63.