

T  
A  
B  
U

6 | 2007



**RAUHALLISTA JOULUA JA ONNELLISTA UUTTA VUOTTA 2008**

**GOD JUL OCH GOTT NYTT ÅR 2008**

**SEASON'S GREETINGS AND BEST WISHES FOR THE NEW YEAR 2008**

<b>Pääkirjoitus</b>	3	Eurooppalaisessa myyntilupamenettelyssä vielä kehitettävää <i>Pekka Kurki</i>
	4	Lääkepolitiikan kehityslinjoja <i>Anna Karjalainen   Anna Koski-Pirilä   Ulla Närhi   Hannes Wahlroos</i>
	10	Hyvä suun terveys tuo ikäihmisen elämään laatua <i>Taina Remes-Lyly</i>
	14	Käytännön farmakogenetiikkaa <i>Janne Backman   Annikka Kalliokoski   Kari Raaska</i>
	20	Terbinafiini – makuasia <i>Raimo Suhonen</i>
<b>Uutta lääkkeitä</b>	22	Melatoniini <i>Pirkko Paakkari</i>
<b>Haittavaikutuksista</b>	24	Artikainipuudutteet ja tuntohäiriöt <i>Leo Tjäderhane   Annikka Kalliokoski</i>
	27	Myyntilupa-asioiden hallintaa kehitetään edelleen <i>Pekka Kurki   Irmeli Happonen   Marjo-Riitta Helle   Pirjo Laitinen-Parkkonen   Risto Salmi</i>
<b>Lääkekäyttö</b>	31	Masennuslääkkeiden kulutuksesta <i>Tinna Voipio   Pirkko Paakkari</i>
<b>Ex tempore</b>	34	Somadril comp -valmisteen myynti keskeytetty
	34	Uusi määräys koskien sairaala-apteekkeja ja lääkekeskuksia
	34	Terveydenhuollon vaaratapahtumista raportti
<b>Eläinlääkkeistä</b>	35	Eläinlääkkeen ympäristövaikutuksista <i>Katariina Kivilahti-Mäntylä</i>



Pekka Kurki  
Professori, osastopäällikkö  
Myyntilupaosasto  
Lääkelaitos

# Eurooppalaisissa myyntilupamenettelyissä vielä kehitettävää

Euroopan unionissa innovatiiviset uudet lääkkeet arvioidaan Euroopan lääkeviraston EMEAn koordinoimassa keskitetyssä menettelyssä. Muiden lääkkeiden myyntilupahakemukset käsitellään pääasiassa hajautetussa menettelyssä ja tunnustamismenettelyssä, jotka perustuvat kansallisten virastojen keskinäiseen yhteistyöhön. Kansallinen myyntilupamenettely on nykyään pääasiassa vanhojen myyntilupien ylläpitoa ja geneeristen lääkkeiden myyntilupien arviointia (tulevia viitemaatehtäviä). EU:n yhteisissä menettelyissä pyritään järkevään työnjakoon kansallisten lääkevirastojen välillä. Päälekkäiseltä työltä halutaan välttyä, jotta asiantuntijaresursseja riittäisi uusien valvontatehtävien hoitoon ja valvonnan tason parantamiseen.

Yhteistyö lääkkeiden valvonnassa perustuu lääkevirastojen verkostoon, jossa EMEAlla on keskeinen rooli. Verkostomallilla on monia etuja EU:n kaltaisessa yhteisössä, jossa terveydenhuollon organisaatio, lääkehoidon traditio ja sairauksien epidemiologia vaihtelevat jäsenmaasta toiseen. Verkostomallin tulevaisuus riippuu siitä, haluavatko jäsenmaat olla mukana yhteisessä toiminnassa ja tarjota parasta asiantuntemustaan EU:n yhteisiin tehtäviin.

Myyntilupahakemukset ja myyntilupiin liittyvät muutoshakemukset lisääntyvät nopeasti. Lisääntyneet vaatimukset laadunvarmistukselle ja avoimuudelle sekä jäsenmaiden erimielisyyksiin liittyvät sovittelemennettelyt tekevät myyntilupaprosesseista entistä monimutkaisempia. Valvontaviranomaisilta vaaditaan myös yhä enemmän toimenpiteitä lääkkeiden saatavuuden parantamiseksi, esimerkkeinä voidaan mainita lasten lääkehoito ja harvinaislääkkeet. Tieteellisen neuvonnan sekä pienten ja keskisuurten yritysten yleisen neuvonnan määrä on jatkuvasti lisääntynyt. Vuonna 2008 aloitetaan kehittyneiden terapioiden (geeni- ja soluterapia, kudostuokkaus) asetuksen soveltaminen. Tähän asetukseen liittyy uuden komitean perustaminen EMEAn ja mm. lääkkeiden arviointi niiden ollessa vielä kehitysvaiheessa.

Yleisesti ottaen EU:n myyntilupamenettelyt ovat toimineet hyvin. Viime vuosina on kuitenkin alkanut ilmetä oireita systeemin ylikuormituksesta. Ongelmaan on muitakin syitä kuin hakemusten ja velvoitteiden lisääntyminen. Lääkevalvontaverkoston toiminta perustuu siihen, että kansalliset lääkevirastot ottavat hoitaakseen yhteisiä tehtäviä. Tämä periaate ei ole toteutunut, vaan päävastuu yhteisistä tehtävistä on jäänyt liian harvojen lääkevirastojen varaan.

Voimavarojen ja EU-tason osaamisen puute saattavat olla esteenä toimimiselle ns. raporttoijana tai viitemaana keskitetyssä, hajautetussa ja tunnustamismenettelyssä. Synnä haluttomuuteen saattaa myös olla menettelyjen raskaus viite- tai raporttoijamaalle. Keskitetyn menettelyn osalta raskasta käsittelyprosessia voidaan perustella arviointitehtävien laajuudella ja arvioitavien lääkkeiden innovatiivisuudella sekä pyrkimyksellä kuulla hakijaa ja asiantuntijoita perusteellisesti. Hajautetussa ja tunnustamismenettelyssä kuvaan tulevat mukaan kansalliset intressit ja pahimmillaan viranomaisen keskinäinen epäluottamus. Yhteiset päätökset vaativat joskus kansallisten linjausten, jopa hoitokäytäntöjen yhtenäistämistä, mikä on yleensä erittäin vastenmielistä jäsenmaille.

Tällä hetkellä ollaan tilanteessa, jossa aktiivisesti viitemaatehtävissä toimineet virastot ovat yksi toisensa jälkeen joutuneet myöntämään, etteivät ne enää pysty käsittelemään niille jätettyjä myyntilupahakemuksia määräajan puitteissa. Muiden mukana Lääkelaitoskin on ajautunut vaikeaan hakemusruuhkaan. Tilanneanalyysin perusteella on todettu, että toimintatapoja on muutettava hakemusprosessija virtaviivaistamalla, priorisoimalla ja automatisoimalla. Tämän lehden sivuilla 27–30 kuvataan hakemustilanteen kehitys- ja selviytymisstrategia, jonka avulla myyntilupakäsittely palautetaan määräaikojen puitteisiin lääkkeiden turvallisuutta tai Lääkelaitoksen strategisia tavoitteita vaarantamatta.

Anna Karjalainen  
Suunnittelusihteeri  
Lääkehuollon yleinen suunnittelu  
Lääkelaitos

Anna Koski-Pirilä  
Tutkijatohtori  
Lääkehuollon yleinen suunnittelu  
Lääkelaitos

Ulla Närhi  
Tutkijatohtori  
Lääkehuollon yleinen suunnittelu  
Lääkelaitos

Hannes Wahlroos  
Ylijohdaja, professori  
Lääkelaitos

## Lääkepolitiikan kehityslinjoja

*Suomalaiseen lääkehuoltoon on viime vuosina tehty monia uudistuksia. Lääkekorvausjärjestelmää on muokattu, korvattavien lääkkeiden tukkuhintoja on leikattu viidellä prosentilla ja kalleimpien kolesterolilääkkeiden korvattavuutta on rajoitettu. Lisäksi nikotiinikorvaustuotteiden myynti on sallittu myös apteekkien ulkopuolella. Tässä katsauksessa tarkastellaan viimeaikaista suomalaista lääkepolitiikkaa julkaistujen asiakirjojen, lääke- ja sairausvakuutuslainsäädäntöön tehtyjen muutosten sekä media-keskustelun pohjalta.*

Lääkepoliittiset toimet ovat viime vuosina keskittyneet ennen kaikkea lääkekustannusten hallintaan. Kalliiden uusien lääkkeiden markkinoille tulo ja väestön vanhenemisen myötä huoli lääkekustannusten jatkuvasta noususta on vain kasvanut. Pääministeri Matti Vanhasen II hallituksen lääkepoliittisissa linjauksissa avainsanoja ovatkin kustannusten nousun hillintä ja kustannusvaikuttavuus (1).

Lääkepolitiikka on usein näyttäytynyt muusta terveydenhuollosta erillisenä, kustannuskeskeisenä saarekkeena. Nykyisen hallituksen ohjelmassa kiinnitetään kuitenkin huomiota myös turvallisen lääkehoidon, kattavan lääkehuollon ja sairaanhoidon maksukattojärjestelmän oikeudenmukaisuuden turvaamiseen (1). Lääkkeet tulisikin nähdä kiinteänä osana terveydenhuollon kokonaisuutta (2), ja yleiset terveystavoitteet tulisii huomioida myös lääkepoliittisissa uudistuksissa (3).

### Selkeyttä lääkkeiden rahoitusjärjestelmiin

Edellisellä hallituskaudella sairausvakuutuslain 1.1.2006 voi-

maan tullut uudistus toteutti useita lääkepoliittisia toimenpiteitä (4, 5). Lääkekorvausjärjestelmää muokattiin monelta osin. Kustannusneutraalissa uudistuksessa potilaan maksuosuuksia koskevia säännöksiä yksinkertaistettiin poistamalla ostokerta-kohtainen omavastuu. Tarpeettomien lääkevalmisteiden hankkimista pyrittiin vähentämään asettamalla ylemmän erityiskorvausryhmän lääkkeille valmistekoh- tainen omavastuu. Lainmuutoksella peruskorvattavuus tuli hakemusperusteiseksi ja Lääkkeiden hintalautakunta (Hila) oikeutettiin lakkauttamaan lääkkeen korvattavuus uusien edellytyksin (4).

Lakiuudistuksen yhteydessä korvausjärjestelmän piiriin kuuluvien lääkkeiden vahvistettuja tukkuhintoja alennettiin viidellä prosentilla. Päätös oli merkittävä etenkin lyhytaikaisen kustannusten hallinnan kannalta. Lisäksi sairausvakuutusjärjestelmän rahoitusrakennetta selkeytettiin eriyttämällä sairaanhoitoetuuksien ja työtuloetuuksien rahoitus (5). Näin pyrittiin korjaamaan rahoituksen epätasapainoa, joka oli syntynyt sairausvakuutuksen etuusmenojen, erityisesti lääke-

korvausten, nopean kasvun takia.

Sosiaali- ja terveysministeriön (STM) strategia-asiakirjassa (6) kiinnitetään huomiota lääkkeiden rahoitusjärjestelmän ongelmiin: kuntien ja sairausvakuutuksen kustannusvastuun epäselvyydet saattavat johtaa epätarkoituksenmukaisiin hoitoratkaisuihin ja pakottaa potilaat kustantamaan sairausvakuutuksen tai kunnallisen terveydenhuollon vastuulle kuuluvaa lääkehoitoa. STM:n tavoitteena on, että korvausvastuu olisi tulevaisuudessa mahdollisimman yksiselitteinen.

STM:n tilaama lääkkeiden kustannusvastuuselvitys (7) käsittelee konkreettisemmin lääkehuollon rahoitusjärjestelmän ongelmia ja niiden ratkaisuehdotuksia. Selvityksen mukaan koko rahoitusjärjestelmä on muutoksen tarpeessa, koska siitä on asteittain tullut yhä monimutkaisempi. Selvityshenkilön ehdotuksen mukaan sairausvakuutuksen tulisii korvata jakelupaikasta riippumatta kaikki korvausjärjestelmän piirissä olevat lääkkeet, joilla on Hilan vahvistamat korvattavuus ja tukkuhinta. Kunnat maksaisivat edelleen kaikki ne polikliinisen hoidon lääkkeet, joilla korvattavuutta ei ole.

## Lääkkeiden

### kokonaiskustannukset kuriin

Viime vuosien lääkepoliittiset toimet ovat hillinneet lääkekustannusten kasvua ainakin hetkeksi. Hilan toteuttamat tukkuhintojen lääkeryhmittäiset tarkistukset ja vuonna 2003 käyttöön otettu lääkevaihto ovat rajoittaneet mutta eivät pysäyttäneet lääkekustannusten kasvua (taulukko). Valtaosa lääkekustannusten kasvusta on syntynyt lääkevaihdon ulkopuolella olevien uusien lääkkeiden kustannuksista (8). Vuonna 2005 lääkekustannusten osuus terveydenhuollon menoista oli 16,3 % (9).

Avohoidon lääkkeiden tukkumyynnin arvo väheni vuonna 2006 ensimmäistä kertaa vuosikymmeniin. Tähän johtivat vuoden 2006 alussa toteutettu korvattavien lääkkeiden kohtuullisten tukkuhintojen viiden prosentin leikkaus sekä lääkkeiden hintakilpailu, johon vuonna 2006 laajentunut lääkevaihto osaltaan vaikutti.

### Lisää kustannustehokkuutta

STM:n strategia-asiakirjan (6) lääkkeitä koskevan luvun pääviestinä on lääkehuollon kustannustehokkuuden lisääminen. Tavoitteena on luoda kannusteita rationaalisen ja kustannustehokkaan lääkkeenmääräämiskäytännön edistämiseksi. Myös potilaille on sittemmin kaavailtu kannustinta lääkkeiden kustannustehokkuuden parantamiseksi: tuoreimman valtiontalouden kehusehdotuksen mukaan lääkevaihdon mahdollisesta kieltämisestä johtuvat lisäkustannukset aiotaan vuodesta 2009 alkaen saattaa potilaan omavastuun piiriin (10). Lisäksi strategiassa asetetaan vuosille 2008–2011 lääkekorvausmenojen vuotuisen reaalkasvun rajaksi 5 %, mikä väestön ikäännytyessä edellyttää myös valmistajien välisen hintakilpailun lisäämistä, lääkkeen hoidollisen arvon entistä parempaa huomioimista sekä kaksikanavaisen rahoituksen ongelmien selvittämistä (6).

Hila päätti toukokuussa 2006 rajoittaa kahden kalleimman kolesterolilääkkeen korvattavuutta

Lääkekustannusten reaalinen kasvuvauhti vuosina 2001–2006.

	Reaalimuutos edellisestä vuodesta					
	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Lääkekorvauskustannukset	10,5 %	10,2 %	5,8 %	10,4 %	5,2 %	0,4 %
Tukkumyynnin arvo (avohoito)	9,9 %	9,2 %	4,8 %	7,5 %	5,9 %	-2,5 %

Lähde: Kela ja Lääkelaitos, lääketilastot

lokakuusta 2006 alkaen vuoden ajaksi. Päätöstä voidaan pitää askeleena kohti STM:n strategiassa asetettuja tavoitteita. Rajoituspäätöksessä uutta oli vaatimus siirtyä tietyn edellytyksin käyttämään saman lääkeryhmän toista vaikuttavaa ainetta. Päätöksen perusteena oli kalleimmista statineista koitua vähäinen lisähyöty suhteessa niiden kustannuksiin (11). Päätöstä edelsi Hilan vaatimus kyseisten lääkkeiden tukkuhintojen laskemisesta. Tähän lääkeryhtykset eivät suostuneet, sillä alhainen tukkuhinta olisi saattanut käynnistää valmistajien rinnakkaisviennin Suomesta korkeamman hinnan ETA-maihin. Rajoitettu korvattavuus vähensi ensimmäisen vuoden aikana statiinien kustannuksia noin 30 miljoonaa euroa. Säästöt jakautuivat osapuolleen puoliksi sairausvakuutusmenojen ja potilaiden kesken (12).

Korkein hallinto-oikeus kumosi edellä kuvatun Hilan päätöksen syyskuussa 2007 (13). Asia palautettiin Hilalle uudelleen käsiteltäväksi. Samaan aikaan Hila päätti jatkaa rajoituspäätöstä vuoden 2008 loppuun saakka. Hila myös ilmoitti käsittelevänsä kumotut aiemmat päätökset myöhemmissä kokouksissaan (12). Sittemmin statiinien kustannusvaikuttavuudesta on saatu uusia tutkimustuloksia, joiden mukaan tietyillä potilasryhmillä olisi kustannusvaikuttavinta käyttää kalliimpaa, tehokkaampaa statiinia (14).

Kesäkuussa 2007 Hila käytti ensimmäistä kertaa sille sairausvakuutuslain uudistuksessa (4) annettua oikeutta ja lakkautti korvattavuuden lokakuusta 2007 lukien sellaiselta lääkeltä, jota

useassa muussa Euroopan maassa yhä suojasi tuotepatentti (15). Lakkauttamisen perusteena oli markkinatilanteen muuttuminen (korvausjärjestelmän piiriin oli tullut 40 % halvempi rinnakkaislääke) ja se, että muissa maissa tuotepatentilla suojatun lääkkeen valmistaja kieltäytyi Hilan edellyttämästä hinnanalennuksesta.

Vanhasen II hallitus aikoo uudistaa lääkekorvausjärjestelmää siten, että kustannusten nousua hillitään (vrt. edellisen hallituksen kustannusneutraalit uudistukset). Erityisesti uusien lääkkeiden korvattavuuspäätöksiä tehtäessä myös niiden kustannusvaikuttavuus aiotaan ottaa huomioon (1). Tämä vastaa yleiseurooppalaista kehitystä, sillä lääkehoidon suhteellisen tehokkuuden arviointi ja lääkkeiden kustannusvaikuttavuus ovat tällä hetkellä Euroopan Unionin lääkepolitiikan keskeisiä teemoja (16). Lääkkeiden suhteellisen tehokkuuden arviointimenetelmiin ja niiden kehittämiseen tarvittavaan tietopohjaan pyritään muodostamaan yleiseurooppalainen kanta Euroopan komission perustamassa Lääkefoorumissa (17). Kustannusvaikuttavuuden arviointiin kaivataan Suomessa lisää resursseja, etenkin terveystaloustieteellistä asiantuntemusta, mutta arviointimenetelmiä kehitettäessä on syytä ottaa huomioon myös muiden EU-maiden kokemukset (18). STM pitää lääkkeiden kustannusvaikuttavuuden arviointiin panostamista lääkepoliittisesti tärkeänä ja pyrkii selvittämään, miten arviointia ja alan asiantuntijoiden yhteistyötä voitaisiin kehittää (19). Asiaa on selvitetty myös STM:n toimeksiannosta laaditussa Lääkehoidon kehittämiskes-

kuksen muistiossa (20). Kustannustehokkuutta voitaisiin Suomessa lisätä myös kasvattamalla geneeristen valmisteiden markkinaosuutta, joka on toistaiseksi pieni sekä arvoltaan että volyymiltään moniin muihin Euroopan maihin verrattuna (18).

Lääkkeiden viitehintajärjestelmää selvittänyt työryhmä tarkasteli kahta eri päämallia ja niiden toimivuutta lääkekulujen hillitsijänä (21). Geneerisessä mallissa lääkkeet ryhmitellään vaikuttavan aineen perusteella, terapeuttisessa mallissa hoidollisen samanarvoisuuden perusteella. Työryhmä ei ottanut kantaa siihen, millainen malli Suomessa tulisi toteuttaa, mutta se totesi geneerisen mallin käyttöönoton olevan mahdollista nopeastikin. Terapeuttisen viitehintamallin käyttöönoton sijaan edellyttäisi uutta selvitystä.

Viitehintajärjestelmään siirtäminen noudattaa yleiseurooppalaista kehitystä ja sitä voi pitää johdonmukaisena jatkona vuonna 2003 toteutetulle lääkevaih-dolle (22). Suppean mallin ei uskota aiheuttavan ongelmia potilaille, etenkin jos mahdollistetaan potilaskohtaiset poikkeukset hoidollisin perustein (19). Toisaalta nk. suppean mallin tuomat säästöt olisivat laskutavasta riippuen vain noin 30–70 miljoonaa euroa, kun terapeuttisen viitehintamallin todennäköinen säästö-potentiaali olisi huomattavasti suurempi (21).

Kustannuskeskustelussa ei kuitenkaan tulisi unohtaa läkehoidon sekä yksilölle että yhteiskunnalle tuottamia myönteisiä terveysvaikutuksia, eikä säästövoitteita tulisi kohdistaa pelkästään lääkkeisiin, jotka muodostavat vain osan terveydenhuollon kustannuksista. Kehittyneiden läkehoitojen avulla voi olla mahdollista saavuttaa kustannussäästöjä esimerkiksi pitkäaikaisen laitoshoitotarpeen vähentymisen sekä työkyvyn kohenemisen myötä (23, 24).

## Muutoksia lääkejaketelujärjestelmään

Läkelain 1.2.2006 voimaan tulleella muutoksella estettiin läkeyritysten ja yksittäisten apteekkien väliset alennussopimukset (25). Tavoitteena oli varmistaa lääkkeiden samanhintaisuus kaikkialla Suomessa ja estää apteekkeja hyötymästä läketeollisuuden alennuksista ilman niiden siirtymistä vähittäishintoihin. Samassa yhteydessä mahdollistettiin lääkevalmisteen jättäminen lääkevaihdon ulkopuolelle tietyn menetelmäpatenttia ja vähintään viidessä muussa ETA-maassa valitsevan tuotepatentin voimassa-oloa koskevin edellytyksin. Tämän uudistuksen voidaan arvioida estäneen tai vähentäneen hintakilpailua ja hidastaneen näin kustannussäästöjen syntymistä.

Vuonna 2006 sallittiin myös nikotiinikorvaushoitoon tarkoitettujen itsehoitovalmisteiden luvanvarainen myynti muuallakin kuin apteekkeissa (25). Uudistuksella tavoiteltiin tupakoinnin vähentymistä nikotiinivalmisteiden saatavuutta lisäämällä, mutta ainakaan toistaiseksi tavoite ei ole toteutunut. Toimenpide kuitenkin laski nikotiinivalmisteiden hintoja ja paransi niiden saatavuutta (26).

STM:n strategia-asiakirjan (6) mukaan apteekkijärjestelmää on tarkoitus uudistaa siten, ettei koko maan kattava lääkejaku ole uhattuna. Strategiassa tunnustetaan apteekkien merkitys lääketiedon jakajina: apteekkien tarjoama lääkeinformaatio halutaan taata kaikille kansalaisille, mikä puhuu laajan apteekiverkon säilyttämisen puolesta. STM:n asettama apteekkityöryhmä pohti apteekkilupajärjestelmää, apteekkimaksua ja lääkejaketelun turvaamista erityisesti haja-asutusalueilla (27). Työryhmän mukaan apteekkitoiminnan luvanvaraisuus on hyväksyttävää perusoikeusjärjestelmän kannalta. Elinkeinotoiminnan yleisten periaatteiden ja lääkejaketelun tehokkuuden kannalta nykyjärjestelmää ei kuitenkaan pidetä parhaana mahdollisena, joten sääntelyä tulisi jatkossa uudistaa paremmin muun elinkeinotoimin-

nan edellytyksiä vastaavaksi. Koko maan kattavan lääkejaketelun turvaamiseksi sivuapteekki- ja lääkekaappijärjestelmää tulisi kehittää ja kuntien roolia paikallisen lääkehuollon suunnittelussa vahvistaa. Myös lääkkeiden verkkokaupan mahdollisuudet tulee selvittää. Työryhmän mukaan apteekkimaksusta luopuminen on perusteltua edellyttäen, että apteekkitoimintaa koskevaa sääntelyä arvioidaan laajemmin kiinnittäen huomiota apteekkimaksun poistosta valtiolle ja yliopistolle koituviin tulonmenetyksiin sekä lääkkeiden alueelliseen saatavuuteen (27).

## Muita esillä olleita teemoja

Korvattavien lääkkeiden kohtuullisten tukkuhintojen viiden prosentin alentaminen johti joidenkin lääkevalmisteiden irtisanomiseen korvausjärjestelmästä. Huomattavia hankaluuksia aiheutti ainoan liuosmuotoisen, morfiinia sisältävän vahvan kipulääkkeen irtisanominen, sillä korvausjärjestelmästä poistunut valmiste oli erityisesti kovista kiputiloista kärsivien syöpä- ja saat-tohoitopotilaiden käytössä. Koska liuosmuotoisen vahvan kipulääkkeen puuttuminen korvausjärjestelmästä olisi aiheuttanut potilaille kohtuuttomiksi arvioituja kustannuksia, Hila nosti uusia vahvoja kipulääkkeitä erityiskorvattavien ryhmään (28). Lääkehuollon kustannusvastuun ongelmia käsitelleessä selvityksessä (7) perustettavaksi ehdotetun Lääkehuollon arviointilautakunnan eräänä tehtävänä olisikin estää vastaavien tilanteiden syntyminen.

Kustannusvastuuseelvitys (7) nosti ikäihmisten läkehoidon tarkoituksenmukaisen järjestämisen yhdeksi koko terveydenhuoltojärjestelmän tärkeimmistä kehittämiskohteista. Selvityksen mukaan kotisairaanhoidon läkehoidon toteutus- ja kustannusvastuu tulisi siirtää kunnalliselle terveydenhuollolle ja potilaan lääkityksen hallinta keskittää pääsääntöisesti yhdelle lääkärille. Tämän oletetaan helpottavan myös annosjakelujärjestelmien

käyttöönottoa vanhusten lääkehuollossa ja parantavan lääketurvallisuutta (7).

Myös geriatrisen hoidon ja vanhustyön kehittämistä koskevassa selvityksessä (29) suositellaan muun muassa geriatristen koulutusohjelmien ja hoitosuositusten sekä atk-avusteisten lääkehoidon kokonaisarviointien ohella apteekkien annosjakelupalvelun laajentamista. STM käynnisti vuonna 2005 kolmivuotisen annosjakelupalvelun korvauskokeilun (4), jolle voidaan edellä mainittujen selvitysten suositusten ja käytännön kokemusten perusteella ennustaa jatkoa. Vuonna 2007 Lääkelaitos ja Kela julkaisivat uudistetun iäkkäiden lääkehoitoa käsittelevän Kapselin (30).

Sähköisestä reseptistä odotetaan helpotusta yksittäisten potilaiden kokonaislääkityksen hallintaan. Mikäli kaikki potilaan lääkemääräykset on laadittu sähköisesti, voi lääkäri, hammaslääkäri, proviisori tai farmaseutti potilaan suostumuksella tarkistaa kokonaislääkityksen tilan reseptikeskuksesta. Keskitetyn järjestelmän avulla pyritään parantamaan potilasturvallisuutta sekä helpottamaan ja tehostamaan lääkkeen määräämistä ja toimittamista. Sähköinen resepti vähentänee myös reseptiväärennöksiin liittyviä ongelmia. Laki sähköisestä lääkemääräyksestä (31) tuli voimaan 1.4.2007, mutta järjestelmän käyttöönottoon liittyy neljän vuoden siirtymäaika.

### **Lääkepoliittinen mediakeskustelu**

Julkiseen keskusteluun nousee vain osa maamme lääkehuoltoon liittyvistä toimista (32). Viime aikojen lääkepoliittisen mediakeskustelun pääteemoja ovat olleet lääkekustannukset ja niiden hillintä, niin terveydenhuollon ammattilaisille kuin tavallisille kansalaisillekin tarjotun lääketiedon laatu, huoli ikäihmisten lääkehoidon tasosta ja monilääkityksestä sekä itsehoitolääkkeiden myynnin vapauttamiseen liittyvät kysymykset. Myös lääkekorvausjärjestelmään kohdistuneet muutokset, kuten tiettyjen lääkevalmisteiden

irtisanominen korvausjärjestelmästä, ovat kiinnostaneet tiedotusvälineitä.

Mediajulkisuuden kautta pyritään vaikuttamaan paitsi asenteisiin ja yleisiin terveysalaa koskeviin käsityksiin (33) myös läkepoliittisiin päätöksiin. Esimerkiksi Helsingin Sanomat on pääkirjoituksissaan ottanut kantaa moniin lääkehuoltoon liittyviin kysymyksiin toivoen viitehintajärjestelmän nopeaa käyttöönottoa (22), puolustaen lääkekauppaa koskevaa kansallista päätösvaltaa (34) ja peräänkuuluttaen uusia keinoja lääkekustannusten hillintään (35, 36). Myös apteekkien ja lääkeyritysten välisiä, lääkevaihdoista koituvia kustannussäästöjä heikentäviä alennussopimuksia käsiteltiin mediassa näyttävästi (37), minkä voidaan osaltaan katsoa johtaneen Lääkelaitoksen asiaa koskeeseen selvitykseen sekä myöhemmin lääkelain muutokseen. Vaikka tiedotusvälineiden todellista lääkepoliittista merkitystä onkin mahdotonta arvioida, on lääkealan toimijoiden tarpeen huomioida omassa viestinnässään median roolin korostuminen (37). Lääkekustannuksia ja -korvauksia, vanhusten lääkehoitoa sekä medikalisaatiota koskeva mediakeskustelu jatkuu varmasti myös nykyisellä hallituskaudella.

Lääketiede ja terveyteen liittyvät aiheet kiinnostavat kansalaisia muita tieteitä enemmän (38). Potilaan asema on myös viime aikoina muuttunut, ja tähän muutokseen ja sen vaikutuksiin on alettu kiinnittää myös akateemista huomiota. Potilaan aseman ja valinnanvapauden korostamista (*konsumerismi*) edistävät monet tekijät, kuten terveydenhuollon kaupallistuminen, tuotteiden ja palvelujen lisääntyminen sekä internetin tarjoamat tiedonhankintamahdollisuudet (39). Ilmiö vaikuttaa muun muassa potilaan ja lääkärin väliseen suhteeseen: potilaalla on yhä useammin tarvitsemaansa hoitoa koskeva mielipide jo vastaanotolle tullessaan (39, 40), ja potilaiden näkemykset myös vaikuttavat lääkkeenmääräämiskäytäntöihin (40). Potilaan mielipide saattaa kuitenkin perustua mainonnan tai suullisten ker-

tomusten välittämään, jopa virheelliseen tietoon (40), joten luotettavan ja riippumattoman lääketiedon merkitys korostuu entisestään. Viranomaisten, tutkijoiden ja terveydenhuollon ammattilaisten ohella myös median rooli terveystiedon välittäjänä on keskeinen: päätöksiin osallistuville potilaille tulee tiedottaa edistysaskeleiden ohella myös ongelmista ja epäkohdista (39).

### **Kuluvan vaalikauden lääkepolitiikka**

Vanhasen II hallituksen ohjelman linjauksissa näkyy huoli lääkekustannusten kasvusta (1). Kustannusten ohella käsitellään kuitenkin myös kustannusvaikuttavuutta, mikä ilmentää huomion siirtymistä lääkkeiden hinnoista koko hoitoketjun toimivuuteen. Hallitusohjelmaa on sekä kiitelty viisaista ja realistisista lääkepoliittisista linjauksista (41) että moitittu konkretian (42, 43) ja selkeiden terveystavoitteiden (44) puutteesta. Vaikka Vanhasen II hallituksen käytännössä toteuttaman lääkepolitiikan sisältöä onkin hallitusohjelman perusteella vaikeaa ennakoida, voidaan turvallisen lääkehoidon edistämisen ja kattavan lääkehoidon turvaamisen esiin nostamista pitää merkittävänä periaatteellisina kannanottoina (45).

Hallitus on sitoutunut lääkekustannusten nousun hillitsemiseen (1, 19), ja vähintäänkin siirtyminen jonkinlaiseen viitehintajärjestelmään näyttää toteutuvan. Askel tähän suuntaan otettiin toukokuussa 2007, kun hallitus päätti suurentaa potilaan omavastuuta, mikäli tämä kieltäytyy valitsemasta halvempaa lääkettä. Uudistuksen odotetaan vähentävän valtion menoja 7,4 miljoonalla eurolla (46). STM:n viitehintatyöryhmän mukaan suppea viitehintamalli voitaisiin ottaa käyttöön jo vuoden 2009 alusta (21), mutta edes STM:ssä ei uskota sen tuovan merkittäviä säästöjä (47). Asiasta aiotaan kuitenkin päättää ripeästi (47).

Myös lääkekorvausjärjestelmän kokonaisuudistusta on toivottu (42), ja esimerkiksi siirty-

mistä Ruotsin ja Tanskan käyttämään kustannusperusteiseen korvausmalliin on ehdotettu (48).

Lääkkeiden rahoitusjärjestelmiä uudistettaessa tulisi ottaa nykyistä paremmin huomioon myös potilaiden omavastuuosuus. Vaikka kotitalouksien terveydenhuollon rahoitusosuus näyttääkin 2000-luvulla hieman pienentyneen (49), suomalaiset potilaat maksavat yhä terveydenhuollossaan eurooppalaisittain korkeaa hintaa. Olisikin syytä selvittää, kuinka suuret potilasmaksut vaikuttavat hoidon saatavuuteen ja oikeudenmukaiseen jakautumiseen (18).

Hilan merkitys käytännön lääkepolitiikan toteuttajana on nykyisellä hallituskaudella aiempaa suurempi. Sen toimintaa on kuitenkin kritisoitu mm. korvauspäätösten taustalla vaikuttavien arvojen epäselvyyden tähden (50). Onkin ehdotettu, että lääkkeen hoidollisen arvon määrittely erotettaisiin hinnoittelua ja korvattavuutta koskevasta päätöksenteosta perustamalla STM:n alaisuuteen Hilasta riippumaton lääkearviointielin (*Drug assessment agency*) (18). Arviointikriteerien selkeyttäminen ja Hilan antaman päätöksen laajempi ja eritellympi muoto lisääisivät arviointiprosessin avoimuutta ja läpinäkyvyyttä (18). Lääkkeiden kustannusvaikuttavuuden arvioinnin ja alan asiantuntijayhteistyön kehittämismahdollisuuksia onkin tarkoitus selvittää alkaneella hallituskaudella (19).

Innovatiivisuuden merkitys kilpailukyvyyn ylläpitäjänä ja kehittäjänä korostuu hallitusohjelman linjauksissa, millä voidaan olettaa olevan vaikutuksensa myös kotimaiseen lääketieteelliseen: hallituksen tavoite parantaa riskipitoisen yritystoiminnan syntymisen ja kasvun edellytyksiä koskettanee suomalaista (bio)-lääkealaa, jonka ongelmina on pidetty mm. riittävän riskipääoman ja toisaalta tarpeeksi pitkäjänteisen rahoituksen puutetta (51, 52). Hallitus myös pyrkii nostamaan julkisen tutkimus- ja kehittämis-toiminnan rahoituksen neljään prosenttiin bruttokansantuotteesta. Innovatiivisuuden edistämi-

seen liittyviä tavoitteita selkeytetään tulevassa kansallisessa innovaatiostrategiassa (1).

Vaikka edellisellä hallituskaudella toteutunut nikotiinikorvausvalmisteiden myynnin vapauttaminen oli kansanterveydellisillä syillä perusteltu yksittäisratkaisu (26), tulee lääkkeiden saatavuutta ja turvallisuutta koskeva periaatekeskustelu varmasti jatkumaan myös alkaneella hallituskaudella. Esimerkiksi Kilpailuvirasto pitäisi johdonmukaisena laajentaa myös muiden itsehoitovalmisteiden myyntiä apteekin ulkopuolelle (53). Kilpailuvirasto katsoo myös, että ainakin pidemmällä aikavälillä olisi syytä asteittain lieventää lääkkeiden hintasääntelyä. Kaiken kaikkiaan Kilpailuvirasto kannattaa lääkkeiden hinta- ja jakelujärjestelmän kokonaisuudistuksen toteuttamista (53, 54).

STM:n apteekkityöryhmän mietinnössä kannatetaan apteekkitoiminnan sääntelyn laajempaa uudistusta ja todetaan, että apteekki- ja lääkejakelujärjestelmää tulisi kansanterveydellisten näkökohtien ohella tarkastella kilpailun toteutumisen ja taloudellisen tehokkuuden kriteerein (27). Myös mahdolliset tulevat, muun muassa apteekin omistusoikeutta koskevat EU-säännökset on otettava huomioon suurempaa uudistusta suunniteltaessa (27). Apteekkimaksun poistoon Vanhasen II hallitus ei kuitenkaan ole ryhtymässä (55). Hallitusohjelmatavoitteeksi kirjattu kattava lääkehuolto aiotaan turvata kehittämällä sivuapteekki- ja lääkekaappijärjestelmää sekä selvittämällä lääkkeiden verkkokaupan mahdollisuuksia (55).

### **Johdonmukaisuutta lääkepolitiikkaan**

Nykyisen hallitusohjelman (1) ja STM:n strategia-asiakirjan (6) tavoitteiden voidaan katsoa olevan linjassa Lääkepolitiikka 2010-asiakirjan (3) keskeisten tavoitteiden kanssa: viimeainutissa kiinnitettiin huomiota etenkin lääkkeiden käytön asianmukaisuuteen, lääkekustannusten kohutuullisuuteen, lääketurvallisuuden korkeaan tasoon, lääkkeiden alu-

eellisen saatavuuden turvaamiseen ja suomalaisen lääketutkimuksen edistämiseen. Lisätavoitteiksi linjattiin hallintojärjestelmän läpinäkyvyyden parantaminen sekä Suomen aseman vahvistaminen aktiivisena ja arvostettuna toimijana eurooppalaisessa yhteistyössä (3). Eurooppalaisen yhteistyön merkitys on huomioitu myös Lääkelaitoksen strategiassa, jossa tavoitteeksi on määritelty kuuluminen kuuden merkittävimmän kansallisen viraston joukkoon lastenlääkkeitä ja biologisia valmisteita koskevissa kysymyksissä (56).

Yhä ajankohtaisia kysymyksiä ovat myös Lääkepolitiikka 2010-asiakirjassa mainitut suomalaisen lääkehuollon heikkoudet, kuten viiveet lääkkeiden markkinoilletulossa tai niiden jääminen kokonaan pois Suomen markkinoilta, hallinnon hajanaisuus, kaksikanavainen rahoitusjärjestelmä ja kustannusten nopea kasvu. Viimeaikaiset toimenpiteet ovat kuitenkin keskittyneet ennen kaikkea lääkekustannusten kasvun rajoittamiseen muiden haasteiden jäädessä vähemmälle huomiolle. Vaikuttaa siltä, että Vanhasen II hallitus jatkaa lääkekustannusten hallintaan keskittyvällä linjalla, vaikka lääkepoliittista painopistettä olisi syytä siirtää kustannusten tarkastelusta erilaisten hoitojen kustannusvaikuttavuuteen (57).

Suomalaisen lääkepolitiikan ennustettavuutta ovat verottaneet ennen kaikkea kustannusten rajoittamiseen tähänneet, usein nopeastikin toteutetut toimenpiteet. Lääkepolitiikalta onkin vaadittu johdonmukaisuutta ja parempaa ennustettavuutta. Mitä paremmin lääkealalla pystytään ennakoimaan muutokset, sitä paremmin uudistuksiin voidaan valmistautua ja näin varmistaa häiriötön lääkehuolto.



## Kirjallisuus

1. Pääministeri Matti Vanhasen II hallituksen ohjelma. 19.4.2007.
2. Helmiö T, Karjalainen A, Närhi U. Lääkkeet terveyspolitiikan tavoitteissa. TABU. 2005;13(5):11–7.
3. STM. Lääkepolitiikka 2010. STM:n julkaisuja 2003:11. Helsinki: STM; 2003.
4. Laki sairausvakuutuslain muuttamisesta ja väliaikaisesta muuttamisesta 11.11.2005/885.
5. Laki sairausvakuutuslain muuttamisesta 22.12.2005/1113.
6. STM. Sosiaali- ja terveyspolitiikan strategiat 2015 – kohti sosiaalisesti kestävä ja taloudellisesti elinvoimaista yhteiskuntaa. Helsinki: STM; 2006.
7. Huttunen J. Lääkehoidon ja lääkehuollon tulevaisuuden näkymät [asiantuntijaraportti]. Helsinki: Lääketeollisuus ry; 2006.
8. Hallituksen esitys n:o 97/2005 vp.
9. Matveinen P, Knape N. Terveystieteiden menot ja rahoitus vuonna 2005. Tilastotiedote 2/2007. Helsinki: Stakes; 2007.
10. VM. Valtiontalouden tarkistettujen kehitykset vuosille 2008–2011. 25.5.2007.
11. STM. Kahden kalleimman kolesterolilääkkeen korvattavuutta rajataan. Tiedote 200/2006.
12. STM. Kolesterolilääkkeiden korvaukset ennallaan. Tiedote 274/2007.
13. KHO 2007, taltionumero 2298.
14. Peura P, Martikainen J, Hallinen T, Soini E, Niskanen L. Statiinien teho ja kustannusvaikuttavuus. Suom Lääkäril. 2007;62(42):3899–905.
15. STM. Fosamax 70 mg lääkevalmiste poistuu korvausjärjestelmästä. Tiedote 219/2007.
16. Copping J. Pharmaceuticals: Getting the chemistry right. Enterprise Europe. 2007;24:17–9.
17. Pharmaceutical Forum. Second Progress Report. 26.6.2007. [http://ec.europa.eu/enterprise/phabiocom/docs/pf\\_20070626\\_prog\\_report.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/phabiocom/docs/pf_20070626_prog_report.pdf).
18. Mossialos E, Srivastava D. Pharmaceutical Policies in Finland: Challenges and Opportunities. 2007 (painossa).
19. STM. Ministeri Hyssälä otti vastaan Lääkkeiden viitehintatyöryhmän mietinnön. Tiedote 256/2007.
20. Lääkehoidon kehittämiskeskus Rohto. Lääkkeellisen hoidon arviointi [muistio]. 14.9.2007.
21. STM. Lääkkeiden viitehintajärjestelmää selvittäneen työryhmän muistio. STM:n selvityksiä 2007:46. Helsinki: STM; 2007.
22. Helsingin Sanomat. Viitehinnat otettava nopeasti käyttöön [pääkirjoitus]. 6.9.2007.
23. Lillrank P, Parvinen P, Herse F, Väänänen J. Nivelreuman yhteiskunnalliset kustannukset ja kehittyneellä hoidolla saavutetut hyödyt hoitoprosessin tuotantotaloudessa 1987–2004. Lillrank & Co, 6.11.2006.
24. Parvinen P, Herse F, Väänänen J. Skitsofrenia – yleisin psykoosi: kustannukset ja hoidon kehitys. Lillrank & Co, 19.1.2007.
25. Laki lääkelain muuttamisesta 13.1.2006/22.
26. STM. Nikotiinivalmisteiden seurantar ryhmän muistio. STM:n selvityksiä 2007:21. Helsinki: STM; 2007.
27. STM. Apteekkityöryhmän muistio. STM:n selvityksiä 2007:45. Helsinki: STM; 2007.
28. STM. Lääkkeiden hintalautakunta tiedottaa: Uusia vahvoja kipulääkkeitä erityiskorvattaviksi. Tiedote 17/2006.
29. Kivelä S. Geriatriksen hoidon ja vanhustyön kehittäminen. Selvityshenkilön raportti. STM:n selvityksiä 2006:30. Helsinki: STM; 2006.
30. Kivelä S, Räihä I. Iäkkäiden lääkehoito. Kapseli 35. Vantaa: Lääkelaitos ja Kela; 2007.
31. Laki sähköisestä lääkemääräyksestä 2.2.2007/61.
32. Järvinen P. Suomen lääkepolitiikka. Dosis. 2004;20(1):7–8.
33. Järvi U, Vuorenkoski L, Vainikainen T. Toimittaja taiteilee lääkeviestinnän riskiallokossa. Kysely lääketieteen toimittajien näkemyksistä lääketiedon tuottajista ja tiedon luotettavuudesta. Tiedotustutkimus. 2005;(4–5):103–13.
34. Helsingin Sanomat. Lääkekauppa on EU-maiden oma asia [pääkirjoitus]. 6.6.2007.
35. Helsingin Sanomat. Lääkekustannusten kasvulle pitää vihdoin löytyä rajat [pääkirjoitus]. 2.4.2006.
36. Helsingin Sanomat. Lääkekulujen hillintään tarvitaan uusia keinoja [pääkirjoitus]. 22.11.2006.
37. Timonen J, Leisku K, Uusaro A-K, Ahonen R. Lääkevaihto lehdissä – lääketeollisuus ja viranomaiset vastakkain. Dosis. 2006;22(4):316–9.
38. Väliverronen E. Lääketiede mediassa. Duodecim. 2005;121:1394–9.
39. Toiviainen H. Konsumerismi, potilaiden ja kuluttajien aktiivinen toiminta sekä erityisesti lääkäreiden kokemukset ja näkemykset potilaista kuluttajina [väitöskirja]. Tutkimuksia 160. Helsinki: Stakes; 2007.
40. Jaakkola E. Problem Solving within Professional Services. A Study of Physicians' Prescribing Decisions [väitöskirja]. Turun Kauppakorkeakoulun julkaisuja, sarja A-2:2007. Turku: Turun Kauppakorkeakoulu; 2007.
41. Kärkkäinen R. Hallitusti hallitusohjelmaa toteuttamaan [pääkirjoitus]. Suomen aptekkarilehti. 2007;96(6):4.
42. Lehtonen J. Liisa ihmemaassa. Mediuutiset. 2007;(17):13.
43. Junttila H. Hallitusohjelma maalailee välittävää tulevaisuutta. Mediuutiset. 2007;(16):11.
44. Siimes S-A. Kuin ääripää suomalaisessa Nato-keskustelussa. Turun Sanomat. 27.6.2007.
45. Wahlroos H. Lääkepolitiikka ei tullut vielä hallitusohjelmaan [pääkirjoitus]. TABU. 2007;15(3):3.
46. Valtioneuvosto. Sinivihreä hallitus sopi vaalikauden kehiksestä: Panostuksia osaamiseen, hyvinvointipalveluihin ja tulonsiirtoihin. Tiedote 148/2007.
47. Hirvelä S. Lääkkeet voivat saada viitehinnat jo 2009. Kauppalehti. 6.9.2007.
48. Huttunen J. Lääkkeiden kustannusvastuun ongelmat ja ehdotuksia ongelmien ratkaisemiseksi. STM:n selvityksiä 2007:2, Helsinki: STM; 2007.
49. Järvi U. Valtio paisuttanut osuuttaan terveysmenoista. Kotitaloudet maksavat yhä pienemmän osan terveydenhuollosta. Suom Lääkäril. 2007;62(32):2738–40.
50. Jormanainen V, Kotomäki T. Kaikille mahdollisuus terveeseen elämään myös lääkkeiden avulla. Dosis. 2006;22 (4): 308–15.
51. Brännback M, Jalkanen M, Kurkela K, Soppi E. Pharma development in Finland today and 2015. Technology Review 179/2005. Helsinki: Tekes; 2005.
52. Sundqvist H, Hansén S-O. Biolääkeala ideasta innovaatioon. Lääkealan asema ja kehitysedellytykset Suomessa. Turku: TS-yhtymä Oy; 2006.
53. Kilpailuvirasto. Lausunto. Dnro 352/72/2005.
54. Kilpailuvirasto. Lausunto. Dnro 94/72/2007.
55. STM. Ministeri Hyssälä: Lääkkeiden saatavuus koko maassa turvataan. Tiedote 249/2007.
56. Lääkelaitos. Strategia 2006–2012. 2.5.2006.
57. Laine J, Hautalahti M. Mikä ohjaa terveyspalvelujen ja lääkehoitojen järjestämistä Suomessa? Suom Lääkäril. 2007;62 (39):3553–5.



Taina Remes-Lyly  
Johtava hammaslääkäri  
Kirkkonummen terveystoimi

## Hyvä suun terveys tuo ikäihmisen elämään laatua

*Ikääntyvän väestön määrä tulee lisääntymään ja väestön ikääntyessä niiden määrä, joilla on omia hampaita lisääntyy huomattavasti. Kun vuonna 1960 yli 75-vuotiaita oli 200 000 ja heillä keskimäärin yksi hammas ja hoidettavia hampaita 200 000, niin vuonna 2000 yli 75-vuotiaita oli 787 371, hampaita keskimäärin yhdeksän, ja hoidettavia hampaita näin ollen 7 086 339. Jokaisella hampaalla on viisi pintaa, joten hoidettavia hammaspintoja riittää.*

Viimeisen kahdenkymmenen vuoden aikana on voitu todeta, että suun terveys on parantunut myös vanhemmilla ikäryhmillä (1). Vaikka hammaskarieksen eli reikien määrä on vähentynyt tässä ajassa puoleen, joka kolmannella 65-vuotiaalla on hampaissa reikiä. Iensairauksia on kahdella kolmesta ja proteesin käyttäjistä joka kolmannella on proteesin alla tulehdus. Hampaattomuus on vähentynyt ja 65-vuotta täyttäneistä vuonna 2000 vain noin 40 % oli täysin hampaattomia eli joka kolmas 65–74-vuotias oli hampaaton ja tätä vanhemmista potilaista joka toinen. Hampaattomuus on yleisempää Pohjois-Suomessa kuin Etelä-Suomessa. Hampaalliset käyttävät suun terveydenhuollon palveluita kuusi kertaa enemmän kuin hampaattomat.

Suun terveys on ikäihmiselle erityisen tärkeä, koska monet sairaudet voivat pahentaa suusairauksia ja suusairaudet voivat pahentaa yleissairauksia, kuten sokeritautia tai sydän-verisuonisairauksia. Suun tulehdukset voivat levittää bakteereja elimistöön ja vaikeuttaa muun muassa seuraavia sairauksia (2):

- ihosairaudet
- niveltulehdukset
- tekoniivelongelmat
- elinsiirtojen komplikaatiot
- munuaistulehdukset

- diabetes
- suolistosairaudet
- sydän- ja verisuonisairaudet
- keuhkokuume
- nielutulehdukset
- silmätulehdukset
- MS-tauti

### Ikääntyneen toimintakyky ja suun hoito

Monella iäkkäällä toimintakyky heikkenee 80–85. ikävuoden jälkeen, ja osalla jo 75-vuotiaista on vaikeuksia selvittää päivittäisistä toiminnoista. 65 vuoden ja erityisesti 75 ikävuoden jälkeen aistien toiminta heikkenee ja kognitiivinen suoriutuminen huononee. 75 vuotta täyttäneen henkilön käden puristusvoima on vain puolet aiemmasta, mikä vaikeuttaa hampaiden tai proteesien puhdistamista. Yleisesti potilaiden toimintakyky on kuitenkin parantunut 20 vuodessa, ja muutokset ovat yksilöllisiä.

Toimintakyvyn heikkeneminen vaikeuttaa suun puhdistamista, ja kuiva suu on riski suun terveydelle. Kun vain vajaa puolet 65-vuotta täyttäneistä hampaallisista potilaista käy säännöllisesti hammaslääkärissä ja iän karttuessa yhä harvempi, suu- ja hammas-sairaudet voivat kroonisina ja oireettomina edetä huomaamatta (8).

### Ikääntymisen muutokset suussa

Suun limakalvot ohentuvat ja vaurioituvat ikääntymisen myötä. Ikääntyminen vaikuttaa myös hampaisiin. Hampaan kiilteen mineraalipitoisuus kasvaa ja murtuminen lisääntyy. Hampaiden juuripinta tulee näkyviin ja se on rosoisempaa kuin kiilteen pinta. Juuripinnan hydroksiapatiittikiteet ovat pienempiä kuin kiilteessä. Juuripinta sisältää vähemmän epäorgaanista materiaalia ja on huokoisempaa. Sen liukenemiseen ei vaadita niin happamia olosuhteita kuin kiilteen eli se liukenee jo pH 6,2:ssa (kiille liukenee, kun pH on alle 5). Vanhusten ongelmana on hampaiden väliin pitkäksi aikaa jäävä ruoka. Makuaisti myös heikkenee iän myötä lukuunottamatta makean maistamista, joten makeiden kulutus voi lisääntyä. Ikäihmisten ongelmana onkin juuripinnan reikiintyminen, joka etenee aivan eri tavoin kuin kiilteen reikiintyminen. Juurikaries etenee vyömäisesti hampaan ympäri ja se voi edetä erittäin nopeasti. Reikä kiertää hampaan ympäri, hammas katkeaa lopuksi ja hampaasta jää jäljelle vain juuri. Sitä kautta bakteerit pääsevät helposti etenemään leukaluuhun ja muualle elimistöön. Tämä onkin suuri haaste kaikille kuivasuulle ikäihmisille, joiden huolelli-

nen hampaiden ja erityisesti juuripintojen puhdistus fluoripitoisella hammastahnalla kaksi kertaa päivässä ei onnistu.

### Suun kuivuus

Lääkkeiden käyttö lisääntyy iän karttuessa. Vuonna 2005 sai 75–79-vuotiaista henkilöistä 93 % korvausta hankkimistaan lääkkeistä avohoidossa (3). Ikääntyminen itsessään ei aiheuta syljen erityksen vähenemistä, vaan sairaudet (reuma, diabetes) ja niihin käytettävät lääkkeet voivat vähentää syljen eritystä tai muuttaa sen koostumusta. Voidaankin sanoa, että kun ikäihmisellä on kolme lääkettä tai enemmän, suun kuivuus lisääntyy. Kuiva suu vaijaa monia vanhuksia, sillä lääkkeet vaikuttavat eniten pieniin sylkirauhasiin, minkä seurauksena syljen musiinipitoisuus pienee eikä se voitele suuta yhtä hyvin kuin aiemmin. Lisäksi suu voi olla myös kuiva, vaikkei ikäihminen tunnekaan sitä kuivaksi. Silloin kun suu taas tuntuu kuivalta, on juotava usein, potilaalla voi olla nielemis- ja puhevaikeuksia, limakalvot arkoja, polttelevia ja kirveleviä. Kuivasuisilla syljen erityks voi olla pureskeltaessa normaali. Hammaspinnoille kertyvä bakteeripeite on kuivassa suussa tahmaisempaa, jolloin sitä on vaikeampi poistaa hampaiden pinnoilta. Tällöin myös ien- ja kiinnityskudossairaudet voivat pahentua.

Suun kuivuutta voi helpottaa syömällä pureskelua vaativaa ruokaa, pureskelu edistää syljen eritystä ja suun huuhtoutumista. Ksylitolipurukumi ja -pastilli lisäävät syljen erittymistä. Hampaat kannattaa harjata tahnalla, joka ei vaahtoa. Hammastahna, joka sisältää lauryylisulfaattia, voi aiheuttaa suuhun ongelmia. Monet ikääntyneet eivät käytä fluorihammastahnaa, vaikka se vähentää hampaiden reikiintymistä 30 prosenttia enemmän kuin pelkkä mekaaninen harjaus. Suun kostutukseen on onneksi monia tuttuja ja hyviä tuotteita, kuten halpa ruokaöljy, johon voidaan apteekissa lisätä esimerkiksi piparminttua, tai kamomillatee.



*Ikäihmisen hyvin hoidetut hampaat.*



*Dementoitunut vanhus ei ole kyennyt puhdistamaan hampaitaan ja ienrajat ovat reikiintyneet.*



*Laitoshiinon tulleen hampaat ovat hoitamattomat ja reikiintyneet.*



*Vanhus, jolla ruoka jää pitkäksi aikaa hampaiden pinnoille.*



*Hampaiden harjaus ei ole onnistunut, alahampaiden takapinnalla on hammaskiveä.*

Ksylitolili on erittäin hyvä myös ikäihmiselle, ja sitä tulisi käyttää kolme kertaa päivässä noin 5–10 grammaa. Ksylitolin määrässä on eroja eri tuotteissa, joten kannattaa valita tuote, jossa on paljon ksylitolia, kuten Xylimax ja Jenkki Professional -purukumit. Ksylitolili ei yleensä saa vatsaa sekaisin, kun ksylitolia käytetään useassa erässä pitkin päivää eikä päivänannos ylitä 20 g. Apteekista saa myös hyviä tuotteita estämään suun kuivumista. Suun hoitotuotteissa olisi hyvä olla noin 40 prosenttia ksylitolia. Kuivan suun hoitoon ei suositella alkoholi-pitoisia suuvesiä, alkoholitonta suuvesiä on esimerkiksi Xerostom. Muita hyviä tuotteita ovat Biotene-, BioXtra-tuotteet ja Dentiplus-imeskelytabletit (8).

Ikääntyneellä janon tunne saattaa hävitä. Jos potilas ei syö nestepitoisia ruokia tai juo riittävästi, elimistön kuivuminen voi lisätä suun kuivumista. Vesikannu pöydällä ja nestemäinen ruoka parantavat tilannetta. Kokemukseni vahvistavat, että esimerkiksi keittojen ja kiisseleiden lisäämisellä ruokavalioon voidaan laitoshoidossa olevien potilaiden suun kuivuutta vähentää merkittävästi.

Kuiva suu altistaa varsinkin hammasproteesia käyttävän potilaan suun sienitulehduksille. Puhuminen voi vaikeutua eivätkä irtoproteesit pysy suussa, koska ne eivät kiinnity kuivaan limakalvoon. Kuivat limakalvot kirvelevät ja proteesit voivat painaa haavautumia. Proteesin käyttäjillä suun limakalvon tulehdukset ovat yleisiä. Proteesin alla kosteassa ja lämpimässä mikroobeilla on hyvät mahdollisuudet lisääntyä. Mikrobit tarttuvat proteesin pintaan, joten proteesi on puhdistettava päivittäin.

### Makeisia vain jälkiruuksi

Suun ja hampaiden terveydelle on tärkeää, ettei napostelee makeita välipaloja tai juo makeita sokeripitoisia juomia usein, vaikka suu tuntuu kuivalta. Hampaat kestävät noin 5–6 ruokailukertaa päivässä. Jos tämän lisäksi tarvitaan välipaloja, niitä ei pidä nauttia

pienissä erissä. Hyviä välipalavaihtoehtoja ovat juustovoileivät makeitten leivonnaisten sijaan sekä hedelmät ja marjat. Ksylitolituotteilla suun happamuus saadaan neutraloitua. Omien hampaiden merkitys on erittäin tärkeää, koska hampaattomuus lisää riskiä siihen, että ruokavalio muuttuu sosemaiseksi ja ravinnon saanti voi heikentyä. Kun valkuaisaineiden ja energian määrä vähenee ravinnossa, vastuskyky voi heiketä (7).

### **Hoitoyksiköissä voi piillä vaara suun terveydelle**

Edelleenkin monissa ikäihmisten palvelulaitoksissa tai -kodeissa sellaisen ikääntyneen suun hoito, jotka eivät itse kykene puhdistamaan hampaitaan tai proteesejaan, uhkaa jäädä hoitamatta hoitohenkilöstön kiireen vuoksi. Mitä huonokuntoisempi vanhus on, sitä suurempi vaikutus huonolla suuhygienialla on yleisterveyteen. Tutkimuksilla on voitu osoittaa, että keuhkokuumejaksoja ja kuumepäiviä voidaan vähentää kerran päivässä suoritettulla suun puhdistuksella ja/tai paikallisella 1 %:lla jodiliuoksella. HLT Susanna Paju (4) on osoittanut, että huonolla suuhygienialla ja keuhkokuumeella on yhteys. Tutkimukset osoittavat, että puhdistuksella voidaan kuumejaksoja vähentää 40 %. Tästä on myös suuret taloudelliset vaikutukset.

Proteesin puhdistaminen vaatii hyvää näköä ja käden voimaa. Usein potilaan puhdistama proteesi jää likaiseksi. Hoitohenkilöstö yllättyy usein siitä, miten kauan ja miten voimakkaasti proteesia on puhdistettava.

Hoitajien olisi hyvä oppia huomaamaan myös suun sieninfektio. Sitähän ei hoideta sieni-



*Ikäihmisen proteesin hammaskiveä, jota ei saa harjaamalla pois..*



*Vanhuksen likaiset proteesit.*

lääkkeillä, jos potilaalla ei ole selviä oireita ja kliinisiä merkkejä. Usein sieni voidaan hoitaa poistamalla altistavat tekijät; parannetaan proteesihygieniaa, proteesi puhdistetaan huolella astianpesuainetta tai saippuaa käyttäen, proteesi laitetaan yöksi esim. Corsodyl-liuokseen (klooriheksidiiniglukonaattiliuos) kahden viikon ajaksi, aamuisin proteesi huuhdellaan ennen suuhun laittamista. Muutenkaan proteesia ei pidä jättää suuhun yöksi, vaan se pidetään ilmastavasti kuivana. Tämä asia tuntuu tulleen melko tutuksi hoitohenkilökunnalle.

### **Hampaiden poisto voi lisätä ongelmia**

Kun joutuu harkitsemaan hampaiden poistoa, on syytä muistaa,

että kaikkia huonoja hampaita ei ole aina syytä poistaa. Hammastavustinparit ovat tärkeitä, koska niillä voi syödä monipuolisempaa ruokaa kuin ilman niitä (5). Huonokin proteesi on tärkeä hyvinvoinnin kannalta, kun sillä voi syödä monipuolista ruokaa. Kokoproteesipotilailla on 20 % vähäisempää ravinnon saanti kuin hampaallisilla.

Terveys 2000 -tutkimuksen (1) mukaan ikäihmisten proteesien kunto ei ole erityisen hyvä. 22 %:lla yli 75-vuotiaista oli hammaslääkärin tutkimuksen perusteella proteesin korjaustarvetta, mutta potilaiden oman kokemuksen mukaan vain 14 %:lla. Suun limakalvo saattaa olla "tunnoton" ja proteesin painauma voi jäädä huomaamatta.

Laitoshoidossa on tärkeää hyvä yhteistyö hoitohenkilöstön ja lääkäreiden kanssa. Kuntouttava työote tarkoittaa jokaisen hoitotilanteen toteuttamista asiakkaan toimintakyvyn ja voimavarojen mukaan. Potilas tekee hoitotilanteessa kaiken sen, minkä kykenee ja hoitohenkilökunta toimii tilanteen ohjaajana ja motivoijana. Tässä piilee kuitenkin se vaara, ettei hoitaja tunnista hoidettavan todellista kykyä huolehtia suun ja proteesien puhtaudesta, vaan luottaa siihen, että potilas kykenee tekemään sen. Monissa hoitopaikoissa on käytössä asiakkaan toimintakykymittari, esimerkiksi RAI-mittari, jossa on myös suun hoidon osuus. Siinä selvitetään suun hoidon ongelma, sen laajuus ja vaikeuden aiheuttaja. Kun hoitohenkilöstö arvioi säännöllisesti asiakkaan suun terveydentilaa ja ongelmia, niihin voidaan puuttua myös ajoissa. Hoito-osastoilla voisi olla *suun hoidon vastuuhoitaja*, jolla olisi hyvä suun hoidon asiantuntemus.

Jokaisella tuetun palvelun

käyttäjällä olisi syytä olla *yksilöllinen* ohje siitä, miten suuta, hampaita ja proteeseja hoidetaan. Siihen on hyvä kirjata, mikä on potilaan hoitoisuus. Hyvähoitoisuus tarkoittaa, että kaikki hoitotoimet voi tehdä ja huonohoitoiselle asiakkaalle tehdään vain kivun lievitys ja huolehditaan suun puhdistuksesta ja kosmettamisesta. Myös potilaan toimintakyvyn arviointi (6) on tärkeä, koska silloin voidaan esimerkiksi hoitohenkilöstön kanssa yhteisesti sopia siitä, kykeneekö potilas puhdistamaan suun itse ja onko puhdistustulos riittävä, jolloin sanallinen ohjaus riittää, vai vastustaako potilas puhdistamista tai hän ei ymmärrä koko tilannetta, jolloin tarvitaan sanallista ohjausta ja puolesta tekemistä. Näin saadaan kirjattua, miten ja kuka suun hoidon suorittaa, potilashan tekee kaiken, minkä hän kykenee ja mistä hän saa onnistumisen elämyksiä.

Hoitohenkilöstön tulisi tunnistaa sellaiset oireet, jotka voivat johtua suusta tai hampaista. Myös ikääntyneen elimistö reagoi kipuun ja tulehdukseen eri tavalla kuin nuoren. Ikäihmisen tulehdusreaktio ei ole samanlainen kuin nuorella, ja siksi suussa olevat tulehdukset voivat jäädä huomaamatta. Levottomuus voi olla oire siitä, että oma alahammas on kalvanut syvän haavan yläleuan limakalvoon. Ikääntyneen hoito on moniammatillista yhteistyötä, haastavaa, mutta palkitsevaa.

### Suun omahoito tärkeintä

Suun, hampaiden ja proteesien säännöllinen puhdistus kaksi kertaa päivässä on edellytys, että suun terveys säilyy. Kaikki ikäihmisenkin hampaanpinnat tulee puhdistaa huolellisesti harjaamal-

la fluorihammastahnalla kaksi kertaa päivässä ja käyttää hammasvälien puhdistamiseen hammasstikkuja ja/tai -väliharjoja. Jos ikäihminen ei enää selviä tavanomaisista puhdistustoimista, häntä on autettava siinä, koska suun terveys saattaa romahtaa jopa muutaman kuukauden aikana. Suun ja hampaiden tarkistuksissa ja hoidossa on tärkeätä käydä säännöllisesti, jotta suusairauksien alkavat merkit voidaan todeta ja hoitaa ajoissa. Hoidossa käynti on nyt taloudellisesti helpompaa, kun sairausvakuutus korvaa osan hoidosta ja terveyskeskustenkin tulee hoitaa koko väestöä. Suun säännöllinen tarkastus on tärkeää, vaikka ei olisi hampaitakaan, sillä suusyöpä voi olla oireeton.

### Hyvä opas ikäihmisen suun hoitoon

Suomen hammaslääkäriliiton vanhustyöryhmä laati vuonna 2003 *Ikäihmisten suun hoitoppaan*, jossa on hyviä käytännön läheisiä ohjeita suun hoitoon ja tietoa suun sairauksista ja niiden hoidosta. Maksullista opasta saa muun muassa Suomen Hammaslääkäriliitosta.

### Kirjallisuus

1. Suomalaisten aikuisten suunterveys. Terveys 2000 -tutkimus. Helsinki 2004. ISBN 951-740-475-1.
2. Ikäihmisten suun hoito. Suomen hammaslääkäriliiton vanhustyöryhmä. Hammaslääkäriliiton Kustannus Oy 2003.
3. Iäkkäiden lääkehoito. Kapseli 35. Lääkelaitos ja Kela, ISBN 078-952-5099-98-0, 2007.
4. <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/laa/hamma/vk/paju/cover.html>
5. Peltola P, Vehkalahti MM, Simoila R. Oral health-related well-being of the long-term hospitalised elderly. Gerodontology 2005 Mar;22(1):17-23.
6. Haikarainen M, Heinonen S, Raatikka T. Dementoituvan ihmisen toimintakyvyn arviointi, seuranta ja tukeminen. Kirjassa: Dementoituvan hoitotyön asiakkaana. Toim. Heimonen S, Voutilainen P. 1997; 75-94.
7. Ikääntyneen ravitsemus ja erityisruokavaliot, opas ikääntyneitä hoitavalle henkilökunnalle. Toimittaja Merja Suominen, ravitsemusterapeuttinen yhdistys ry. Diettimedia Oy. ISBN 952-9524-21-8.
8. ET 10/2007, asiantuntijana mm. hammaslääkäri/suugeriatrian erityispätevyys Pirkko Paavola, Jyväskylän Sosiaali- ja Terveyskeskus.



Janne Backman  
Dosentti, erikoisääkäri  
Kliinisen farmakologian yksikkö  
Helsingin yliopisto

Annikka Kalliokoski  
Yliääkäri  
Lääketurvaosasto  
Lääkelaitos

Kari Raaska  
Yliääkäri  
Myyntilupaosasto  
Lääkelaitos

## Käytännön farmakogenetiikkaa

Lääkettä metaboloivien entsyymien tai kuljetusproteiinien geneettinen polymorfia voi johtaa lääkepitoisuuksien eroihin ja sitä kautta vaihteluun lääkevasteessa. Toisaalta lääkevaikutuksia välittävien kohdemolekyylien polymorfiat voivat muuntaa vastetta ilman, että lääkepitoisuus muuttuu. Joissakin tapauksissa farmakogeneettiset testit voivat auttaa yksilöllisen lääkehoidon toteutuksessa. Arvioitaessa testaamisen hyödyllisyyttä tulee ottaa huomioon lääkkeen terapeutinen leveys, mahdollisen poikkeavan vasteen merkitys ja kuinka suuren osan eroista tunnistettu genotyyppi selittää. Myös se, kuinka nopeasti testin tulos on käytettävissä ja testaamisen kustannukset voivat vaikuttaa testin käyttökelpoisuuteen. Farmakogeneettisistä testeistä voi olla hyötyä muun muassa joidenkin psyykenlääkkeiden, solunsalpaajien ja varfariinin käytön yhteydessä.

### Kari Raaska: Psyykenlääkkeiden farmakogenetiikkaa

Vaikka psyykenlääkkeisiin kohdistuvan farmakogenetiikan tutkimus on vilkasta, sovellutukset kliiniseen hoitokäytäntöön ovat vielä harvassa. Farmakodynamiikkaan liittyvän tutkimuksen saralla selvitetään muun muassa serotoniini- ja noradrenaliinireseptoreiden polymorfoiden merkitystä masennus- ja psykoosilääkkeiden tehon ja haittavaikutusten kannalta. Seuraavassa pohditaan geneettisen polymorfian vaikutuksia psyykenlääkkeiden farmakokinetiikkaan.

#### Nopea tai hidas metabolia

Monien lääkkeitä metaboloivien entsyymien aktiivisuuksissa on suuria polymorfisesti jakautuvia eroja. Tällaisia entsyymejä ovat eräät CYP-entsyymit (mm. CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A5), tiopuriinimetyylitransferaasi (TPMT), butyryylikolii-

niesteraasi, N-asetyyli-transferaasi-2 (NAT2) ja uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasi 1A1 (UGT1A1). Näistä erityisesti CYP2D6:n ja CYP2C19:n polymorfoiden merkitystä eräiden psyykenlääkkeiden kinetiikalle kannattaa tarkastella lähemmin. Kumpikin näistä entsyymeistä on keskeinen usean psyykenlääkkeen kinetiikassa. Normaalin entsyymiaktiivisuuden omaavia henkilöitä kutsutaan kyseisen entsyymin suhteen nopeiksi metaboloijiksi (*extensive metabolisers*, EM). Osalla väestöstä entsyymiaktiivisuutta ei ole tai sitä on hyvin vähän (hitaat metaboloijat, *poor metabolisers*, PM), minkä seurauksena kyseisen entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuudet voivat tavanomaisilla annoksilla olla merkittävästi suurempia kuin nopeilla metaboloijilla.

#### CYP2D6 – trisykliset masennuslääkkeet, sertindoli

Tämän entsyymin suhteen geneettisistä syistä hitaita metaboloijia on väestössämme 5–10 %. Ultra-nopeita metaboloijia, joiden entsyymiaktiivisuus on nopeita metaboloijia merkittävästi suurempi, on ruotsalaisessa väestössä noin 1 %. Etelään päin siirryttäessä ominaisuus näyttää yleistyvän väestöissä. Espanjalaisista ultranopeiden metaboloijien osuus on noin 7 % ja etiopialaisista jo lähes kolmannes (29 %). Asia on hyvä tietää hoidettaessa etniseltä taustaltaan erilaisia potilaita.

Vaikka useat masennus- ja psykoosilääkkeistä ovat CYP2D6:n substraatteja, se ei automaattisesti merkitse sitä, että CYP2D6:n polymorfoiden seulonasta olisi apua kaikkien niiden annostarpeen arvioinnissa. Usein vaihtoehtoiset metaboliareitit kompensoivat puuttuvaa

CYP2D6-aktiivisuutta, jolloin pitoisuus ei nouse merkittävästi tavanomaista suuremmaksi. Korkean lääkeainepitoisuuden käytännön merkitys taas voi jäädä vähäiseksi, jos lääkkeellä on suuri terapeutinen leveys (esim. SSRI-lääkkeet) tai jos CYP2D6-välitteisen metabolian seurauksena syntyy runsaasti aktiivisia metaboliitteja, joiden vaikutukset muistuttavat kanta-aineen vaikutuksia (esimerkiksi venlafaksiini, risperi-doni).

SSRI-lääke paroksetiini paitsi metaboloituu merkittävästi CYP2D6:n välityksellä myös estää voimakkaasti saman entsyymin toimintaa. Toistuvassa annostuksessa paroksetiini estää voimakkaasti omaa metaboliaansa. Tämä selittää sen, että vaikka 30 mg:n kerta-annoksen jälkeen paroksetiinin AUC on hitailla metaboloijilla noin 7-kertainen nopeisiin metaboloijiin verrattuna, ero toistuvassa annostuksessa on vain 1,5-kertainen (1). Yksilökohtaiset erot paroksetiinin siedettävyydessä näyttävät liittyvän CYP2D6-metaboliastatusta enemmän tiettyyn serotoniini-2A-reseptorigeenin polymorfiaan (HTR2A 102 T/C) (2).

Trisyklisen masennuslääkkeiden kohdalla CYP2D6-polymorfoiden genotyypin määrittäminen voi olla hyödyksi yksilöllisen annostuksen arvioinnissa. Tämän ryhmän lääkeaineilla on melko kapea terapeutinen leveys. Toksiset pitoisuudet ovat mahdollisia myös tavanomaisen terapeutisen annosalueen suurimmilla annoksilla. Muiden haittavaikutusten (esim. väsymys ja ummetus) lisäksi suuret pitoisuudet altistavat sydämen rytmihäiriöille. Toisaalta osa potilaista tarvitsee tavallista suurempia annoksia, jotta terapeutinen pitoisuusalue saavutettaisiin. Jos kaikkia potilaita hoidettaisiin keskimääräisillä annoksilla, osalla pitoisuudet nousisivat yli ja osalla ne jäisivät alle tavoitteenpitoisuuden.

Trisykliset masennuslääkkeet jaetaan tertiärisiin ja sekundaarisiiin amiineihin. Tertiäriset amiinit metaboloituvat useiden eri CYP-entsyymien (mm. CYP2C19) välityksellä sekundaarisiksi

amiineiksi, esimerkiksi amitriptyliini nortriptyliiniksi ja imipramiini desipramiiniksi. Sekundaariset amiinit puolestaan metaboloituvat edelleen pääasiassa (EM > 80 %) CYP2D6-entsyymin välityksellä. Amitriptyliinin haittavaikutusriski näyttää korreloivan kanta-aineen pitoisuuksia paremmin metaboliitti nortriptyliinin pitoisuuksiin (3). Nortriptyliinin pitoisuudet voivat vaihdella moninkertaisesti hitaan ja ultranopean metaboliastatuksen omaavien potilaiden välillä (4).

ADHD:n hoitoon tarkoitettu atomoksetiini on toinen esimerkki psyykenlääkkeestä, jonka metabolia riippuu CYP2D6:sta. Nopeilla metaboloijilla atomoksetiini metaboloituu yli 90 %:sti CYP2D6:n avulla aktiiviseksi 4-OH-metaboliitiksi. Aktiivisen metaboliitin merkitys on lääkkeen vaikutuksessa kuitenkin vähäinen, pitoisuuden jäädessä nopeilla metaboloijilla vain noin 1%:iin kanta-aineen pitoisuudesta. Hitailla metaboloijilla atomoksetiinin pitoisuudet ovat 6–8-kertaiset nopeisiin metaboloijiin verrattuna. Monet atomoksetiinin haittavaikutuksista ovat hitailla metaboloijilla yleisempiä kuin nopeilla metaboloijilla (5). Esimerkiksi ruokahalun väheneminen (24,1 % vs. 17,0 %), unettomuus (10,5 % vs. 6,8 %), vapina (5,1 % vs. 1,1 %), ja masentuneisuus (3 % vs. 1 %) ovat yleisempiä hitailla kuin nopeilla metaboloijilla. Absoluuttinen ero ei kuitenkaan ole kovin suuri ja siksi genotyypin testaamisen hyöty voi käytännössä olla vähäinen.

Psykoosilääke sertindoli metaboloituu merkittävästi sekä CYP2D6:n että CYP3A4:n välityksellä. Sertindolin pitoisuudet nousevat CYP2D6:n suhteen nopeilla metaboloijilla 2–3-kertaisiksi kun CYP2D6-välitteistä metaboliaa estetään paroksetiinilla. Tämä kuvastaa sertindolin pitoisuuksia myös hitailla metaboloijilla. Erittäisen suuri riski korkeisiin pitoisuuksiin syntyy silloin, jos CYP2D6:n suhteen hidaskäyttö metaboloija käyttää lisäksi CYP3A4:a estävää lääkeainetta (esim. itrakonatsolia tai klaritromysiiniä). Sertindolin kohdalla suuret pitoisuudet voi-

vat johtaa QT-ajan pidentymisriskin myötä vaarallisiin rytmihäiriöihin. Koska hidaskäyttö metaboloija-ominaisuus ei useimmiten ole tiedossa, sertindolia ei saa käyttää yhdessä CYP3A4:n estäjän kanssa.

### CYP2C19 ja diatsepaami

CYP2C19 on toinen keskeinen CYP-entsyymin, jonka aktiivisuus on jakautunut polymorfisesti. Sen suhteen hitaita metaboloijia on noin 3–5 % valkoiseen rotuun kuuluvista henkilöistä. Psyykenlääkkeistä sen substraatteja ovat mm. fluoksetiini, sitalopraami, essitalopraami ja diatsepaami, joiden altistus (AUC) samoilla annoksilla on hitailla metaboloijilla noin 2–3-kertainen nopeisiin metaboloijiin verrattuna. SSRI-lääkkeiden fluoksetiinin, sitalopraamin ja essitalopraamin suuren terapeutisen leveyden vuoksi kliininen merkitys jää vähäiseksi. Diatsepaamin kohdalla kliininen merkitys on tätä suurempi. Hitaiden metaboloijien herääminen anestesiasta pitkittyi, kun annettiin diatsepaamia 0,1 mg/kg suoneen (5). Vaikka aktiivisen päämetaboliitti desmetyyli-diatsepaamin tuotossa CYP3A4:n merkitys näyttää olevan jopa suurempi kuin CYP2C19:n, kokonaisbentso-diatsepiinivaikutus lisääntyy CYP2C19:n estyessä myös siksi, että sen välittämä desmetyyli-diatsepaamin metabolia estyy lyhytvaikutteisemmaksi oksatsepaamiksi. Näin CYP2C19:n hitaan metabolistatuksen huomioon ottamisella voi olla kliinistä merkitystä ennen kaikkea pitkäaikäiskäytön yhteydessä.

### Lopuksi

Joidenkin psyykenlääkkeiden kohdalla erityisesti CYP2D6:n genotyypin tuntemus voi olla avuksi oikean annoksen valinnassa. Trisyklisen masennuslääkkeiden kohdalla genotyypin testaamisesta huolimatta ei ole syytä luopua pitoisuusmittauksista. On hyvä huomata, että testaamisesta saatava hyöty on rajallinen useimpien muiden osittain tämän entsyymin kautta metaboloituvien lääkkeiden kohdalla.

Solunsalpaajilla on tunnetusti olematon terapeuttinen leveys. Annos lasketaan usein potilaan pinta-alan mukaan ja hoito on siten räätälöidymppää kuin lääkehoito yleensä. Siitä huolimatta taseapainoilu riittävän tehon tuovan ja haittavaikutuksia aiheuttavan annoksen välillä on haastavaa. Seuraavassa esitetään kolme esimerkkiä siitä, miten lääkemetaabolian farmakogenetiikan sovellukset voisivat olla avuksi pyrittäessä vähentämään solunsalpaajien haittavaikutuksia.

### 6-merkaptopuriini

6-merkaptopuriinia käytetään lasten akuutin lymfoblastileukemian (ALL) hoidossa. Uusia lasten ALL-tapauksia on Suomessa vuosittain noin 40. Myös elinsiirron jälkeisen hylkimisreaktion estossa ja autoimmuunitautien hoidossa käytettävä atsatiopriini muuttuu elimistössä 6-merkaptopuriiniksi. Merkittävin 6-merkaptopuriinin haitta on luuydinlama, muita ovat muun muassa pahoinvointi ja maksavaurio.

Tiopuriini-S-metyylitransferaasi (TPMT) katalysoi merkaptopuriinin inaktivaatiota 6-metyyli-merkaptopuriiniksi. Toinen 6-merkaptopuriinin inaktivaatio-reitti on ksantiinioksidaasin katalysoima. Valkoihoisessa väestöstä noin 0,3 %:lla on täydellinen ja 10 %:lla osittainen TPMT:n puutos. Näillä henkilöillä 6-merkaptopuriinin metabolia suuntautuu hemotapoeettisissa soluissa reitille, jossa syntyy 6-tioguaaniinukleotideja, jotka aiheuttavat DNA-synteesin eston. Ksantiinioksidaasia ei juurikaan ole hemotapoeettisissa kudoksissa. Ilman vaihtoehtoista inaktivaatioreittiä TPMT-puutos johtaa luuydinlamaan (7, 8).

Alentunut TPMT:n aktiivisuus johtuu TPMT-geenin perinnöllisestä vaihtelusta. Varianttialleleja tunnetaan yli 10, mutta näistä kolme (\*2, \*3A ja \*3C) selittävät yli 95 % TPMT:n matalasta aktiivisuudesta (9). TPMT-geenotyyppi voidaan määrittää (esim.

HUSLAB / molekyyliogeneetiikan laboratorio) ja näin tehdäänkin rutiininomaisesti ALL-lapsilla ennen 6-merkaptopuriinihoidon aloittamista.

TPMT-varianttialleelit voivat esiintyä joko homotsygoottisena, jolloin TPMT-aktiivisuus puuttuu täysin, tai heterotsygoottisena, jolloin TPMT-aktiivisuus on matala. Varianttialleleja kantavien henkilöiden punasoluissa 6-merkaptopuriinista syntyy tavallista enemmän DNA-synteesiä estäviä 6-tioguaaniinukleotideja, joiden pitoisuudet korreloivat hyvin kliinisesti havaittavaan toksisuuteen. On huomattava, että TPMT-geenotyyppi ennustaa ainoastaan luuydinhaittoja (10).

### 5-fluorourasiili

5-fluorourasiilia käytetään mm. suolisto- ja rintasyövän hoitoon, jotka ovat yleisiä syöpiä Suomessa (uusia suolistosyöpiä löydetään noin 2 500 vuodessa ja rintasyöpiä noin 4 000). 5-fluorourasiilia voidaan antaa myös suun kautta esilääkkeenä, kapesitabiinina. Haittavaikutuksia ovat limakalvovauriot, pahoinvointi, ripuli, käsi-jalkaoireyhtymä, luuydinlama ja neurologiset oireet.

Suurin osa (n. 80 %) 5-fluorourasiilista inaktivoituu dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPYD) välityksellä. Jos DPYD ei toimi, elimistöön kertyy ylimäärin 5-fluorourasiilia ja potilas saa hankalia haittavaikutuksia (7), kuten oheisessa tapausselostuksessa, joka on ilmoitettu Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin.

DPYD-aktiivisuus on alentunut 3–5 %:lla valkoihoisista ja se puuttuu kokonaan 0,2 %:lla. DPYD-geenistä tunnetaan lukuisia polymorfismeja, joista noin 20 on liittynyt alentuneeseen DPYD-aktiivisuuteen joillakin potilailla. Tavallisin varianttialleleista on DPYD\*2A, joka on todettu neljäsosalla niistä potilaista, joilla on vaikea 5-fluorourasiilin aiheuttama toksisuus. Tällä hetkellä DPYD-geenotyyppityksen

avulla ei voida vielä riittävästi ennustaa 5-fluorourasiilin haittavaikutuksia (7, 11).

### Irinotekaani

Irinotekaania käytetään (5-fluorourasiiliin yhdistettynä) levinneen suolistosyövän hoidossa. Tavallisimmat haitat ovat infuusion aikainen kolinerginen oireyhtymä, myöhästynyt ripuli (ilmaantuu keskimäärin viidentenä päivänä hoidosta) sekä neutropenia. Ripuli voi olla erittäin vaikea ja siksi kaikki potilaat saavat ohjeet suuriannoksisen loperamidihoidon aloittamiseksi heti, kun ripulia ilmaantuu.

Irinotekaenin aktiivinen metaboliitti SN-38 eliminoidaan UDP-glukuronosyyliitransferaasi 1A1:n (UGT1A1) välityksellä. UGT1A1\*28-alleelissa on muutos geenin promoottorialueen TATA-sekvenssissä (DNA-sekvenssi, jossa on paljon adeniinia ja tyymiinia). Tavallisesti TATA-sekvenssissä on

### Tapausselostus:

63-vuotias nainen sai sisplatiinia ja 5-fluorourasiilia kemosädehoitona ruokatorvisyöpään. 5-fluorourasiili -infuusiot jatkuivat neljän päivän ajan, minkä jälkeen potilaalle tuli limakalvo- ja iho-oireita, sekä levoton ja tuskainen olo. Solunsalpaajahoidon 12. päivänä potilas oli syvässä luuydinlamassa, eivätkä neutrofiilien määrät nousseet valkosolukasvutekijähoidosta huolimatta. Limakalvot olivat rikki kauttaaltaan, iho kuoriintui ja maksan toiminta heikkeni. Potilas menehtyi 18. päivänä solunsalpaajahoidon alusta.

Potilaasta oli otettu kahdesti (7. ja 10. päivänä solunsalpaajahoidon alusta) näytteet DPYD-aktiivisuuden määrittämiseksi varten ulkomaalaisessa laboratoriossa. Vastauksen mukaan veren mononukleaaristen solujen DPYD-aktiivisuus oli voimakkaasti alentunut.



6 TA-toistoa, mutta \*28-alleelissa niitä on 7. \*28-alleeli esiintyy noin 33–39 %:lla valkoihoisista ja siihen liittyy vähentynyt UGT1A1-ekspressio (12).

UGT1A1-genotyypin puuttaminen voisi olla hyötyä niiden potilaiden tunnistamisessa, jotka saavat vakavia haittoja (leukopenia tai ripuli) irinotekaanista, koska \*28-alleelin kantajilla on noin 7-kertainen riski saada vakava haittavaikutus. Tyypityksen herkkyyks

vakavien haittavaikutusten ennustamisessa on kuitenkin vain noin 50 %, eikä testiä ole ainakaan vielä saatavissa Suomessa (7, 13).

### Lopuksi

Tulevaisuudessa saamme toivottavasti lisää käyttökelpoisia farmakogeneettisiä määrityksiä, jotka auttavat sopivan solunsalpaaja-annoksen määrittämisessä. On kuitenkin hyvä muistaa, että vas-

te solunsalpaajille riippuu monesta tekijästä lääkefarmakokinetiikan perinnöllisen vaihtelun lisäksi. Hoitossa huomioidaan solunsalpaaja- ja elinkohtaiset rajoitukset (esimerkiksi sisplatiini ja munuaisten vajaatoiminta), muistetaan lääkeaineiden yhteisvaikutukset ja huolehditaan turvallisuusseurannasta (esimerkiksi laboratoriokokein).

## Janne Backman: Varfariinin farmakogenetiikkaa

Varfariini on keskeinen lääke syvien laskimotromboosien ja niiden embolisaatioiden hoidossa ja ehkäisyssä. Lisäksi sitä käytetään tromboembolisten komplikaatioiden estohoidossa eteisvärinän, vaikeiden sydänsairauksien ja läppäproteesien yhteydessä. Sen käyttöä hankaloittavat huomattava vaihtelu annostarpeessa ja vakavien verenvuotojen riski. Varfariinin metaboliaan ja K-vitamiinin aineenvaihduntakiertoon liittyvät geneettiset tekijät selittävät lääkeyhteisvaikutusten ja muiden yksilötekijöiden ohella merkittävän osan varfariinin annostarpeen vaihtelusta. Perinteisesti lääkityksen aloitus on perustunut yritykseen ja erehdykseen. Kliiniseen käyttöön tulevien geenitutkimusten avulla on mahdollista aiempaa paremmin ennakoita varfariinin yksilöllistä annostarvetta ja siten parantaa varfariinihoidon turvallisuutta.

### Varfariinin farmakologiaa

Varfariini on kumariinijohdos, joka imeytyy suun kautta yleensä täydellisesti, eikä sillä ole merkittävää ensikierron metaboliaa (14). Verenkierrossa se sitoutuu runsaasti plasman proteiineihin. Varfariini on kahden stereoisomeerin, S- ja R-varfariinin, raseeminen seos. Antikoagulaatiovaikutuksen aiheuttaa pääasiassa S-varfariini, jonka eliminaatio riippuu voimakkaasti CYP2C9-

entsyymin aktiivisuudesta. R-varfariini puolestaan metaboloituu muiden CYP-entsyymien välityksellä. Varfariinin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin vajaan kahden vuorokauden luokkaa.

Varfariinin antikoagulantti-vaikutus perustuu K-vitamiiniriippuvaisten hyytymistekijöiden (tekijät II, VII, IX ja X) biosynteesin häiriintymiseen. Varfariini estää K-vitamiinin aineenvaihduntakierrossa keskeistä K-vitamiiniepoksidireduktaasientsyymiä, joka katalysoi K-vitamiinihydrokinonin uudelleen muodostumista K-vitamiinin hapettuneesta epoksidimuodosta. K-vitamiinihydrokinoni on välttämätön kofaktori K-vitamiiniriippuvaisten hyytymistekijäproteiinien gammakarboksylaatioissa. Vähentyneen gammakarboksylaation seurauksena hyytymistekijöiden sitoutuminen kalsiumiin ja fosfolipideihin heikkenee.

### Varfariinin vaihteleva annostarve ja verenvuotoriski

Varfariinin kliinistä käyttöä hankaloittavat verenvuotoriski, kapea hoitoalue, lukuisat yhteisvaikutukset ja huomattava vaihtelu annostarpeessa (14, 15). Varfariinin yksilöllistä annostusta säädel-ään INR-seurannan perusteella, ja hoitotavoitteena on yleisimmin INR-taso 2–3, tekoläppäpotilaille useimmiten taso 2,5–3,5. Pienikin

virhe annoksen suuruudessa voi siirtää INR:n pois hoito-alueelta, ja esimerkiksi INR:n noustessa yli 4,5:n verenvuotoriski kasvaa huomattavasti. On arvioitu, että käytännössä lähes kolmanneksen ajasta hoitotaso on tavoitteiden ulkopuolella, jolloin vuotoriski tai toisaalta tukosriski kasvaa. Keskimäärin jopa noin 7 % varfariinia käyttävistä potilaista saa vakavan verenvuodon 12 kuukauden aikana (16). Potilaan vuotoriskiä lisäävät sairaudet ja muut tekijät (mm. korkea ikä, interaktoivat lääkitykset) onkin arvioitava tarkkaan varfariinilääkitystä aloitettaessa.

Yksilötasolla varfariinin annostarpeeseen vaikuttavat muun muassa ikä, paino, K-vitamiinin saanti, sairaudet, lääkeyhteisvaikutukset sekä geneettiset tekijät (14, 15). Varfariinin annostarve vaihtelee yleisesti noin 0,5 mg:sta yli 10 mg:aan vuorokaudessa (aikuispotilaille). Varfariinilääkitykseen liittyvä vuotoriski on suurin hoidon ensiviikkoina ja -kuukausina. Tämän riskin minimoimiseksi suositellaan, että varfariinilääkitys aloitettaisiin mieluiten suoraan ennakoidulla ylläpitoannoksella. Annostarpeen ennakoimiseksi ei kuitenkaan ole ollut tarkkoja keinoja, joten lääkitys aloitetaan tavallisimmin keskimääräisellä 5(–10) mg vuorokausiannoksella (”herkemmissä” arvioiduille potilaille 3–6 mg/vrk), jonka jälkeen ylläpito-

annos määritetään INR-seuran-  
nan perusteella.

### **CYP2C9- ja VKORC1-poly- morfismit selittävät varfariinin annostarpeen vaihtelua**

Perinnöllisesti hitaan CYP2C9-  
aktiivisuuden (PM) genetiikka  
selvisi jo yli 10 vuotta sitten, kun  
CYP2C9-entsyymiä koodaavassa  
geenissä todettiin kaksi keskeistä  
hitaaseen metaboliaan johtavaa  
koodaavan geenialueen variant-  
tia: *CYP2C9\*2* ja *CYP2C9\*3*  
(14, 15). Suomalaisessa väestössä  
näiden alleelin esiintymisfrek-  
venssit ovat vastaavasti noin 12  
% ja 7 % (17). *CYP2C9\*2* ja  
*CYP2C9\*3*-varianttialleelin  
kantajuus johtaa keskimääräistä  
hitaampaan S-varfariinin meta-  
boliaan ja pienempään varfariin-  
in annostarpeeseen. On arvioi-  
tu, että *CYP2C9\*2*-alleelin kan-  
tajilla varfariinin annostarve on  
noin 17 % pienempi, ja *CYP-  
2C9\*3*-alleelin kantajilla noin 37  
% pienempi kuin potilailla, joilla  
ei ole kyseisiä alleleja (18). Al-  
leelit selittävät noin 10–20 %  
varfariinin annostarpeen vaihte-  
lusta. Kyseisten alleelien kantajil-  
la on myös keskimääräistä suu-  
rempi riski saada verenvuotoja  
etenkin varfariinilääkityksen al-  
kuvaiheessa, mutta mahdollisesti  
myös myöhemmin. Suurentunut  
vuotoriski selittyy ennen kaikkea  
tavallista pienemmällä annostar-  
peella, mutta osaselitys lienee  
poikkeavan pitkä S-varfariinin  
puoliintumisaika (*CYP2C9\*3/\*3*-  
genotyypissä jopa viikon luok-  
kaa), jonka vuoksi vakaa tila ja  
stabiili INR saavutetaan keski-  
määräistä hitaammin, kenties  
vasta useiden viikkojen kuluttua  
hoidon aloituksesta. Näillä poti-  
lailla varfariinin vaikutuksen hä-  
viäminen kestää myös tavallista  
kauemmin mikäli lääkitys lopete-  
taan.

K-vitamiiniepoksidireduktaa-  
sin alayksikkö 1:tä koodaavan  
geenin (*VKORC1*) paikallistami-  
nen (kromosomi 16) ja karakteri-  
sointi vuonna 2004 (19, 20) ava-  
si uusia mahdollisuuksia varfariin-  
in farmakogenetiikan ymmärtä-  
miselle. Jo seuraavana vuonna  
geenistä tunnistettiin yleisiä yh-

den nukleotidin polymorfismeja  
(SNP, *single nucleotide polymor-  
phism*), jotka liittyvät varfariinin  
annostarpeeseen eri populaatiois-  
sa (21, 22). Kyseiset viisi SNP:tä  
ovat keskenään voimakkaassa  
kytkentäepätasapainossa, joten  
kaikkien SNP:iden tutkiminen ei  
ole tarpeen. Esimerkiksi HUS-  
LAB:ssa on juuri otettu kliniseen  
käyttöön mentelmä, jossa tutki-  
taan *VKORC1* -1639-G>A ja  
1173-C>T polymorfismit.

*VKORC1* -1639A- ja 1173T-al-  
leelin esiintymisfrekvenssit val-  
koihoisessa väestössä ovat noin  
40 %, ja ne liittyvät matalaan  
varfariinin annostarpeeseen. Esi-  
merkiksi *VKORC1* -1639 G/G-  
genotyypissä annostarve on ollut  
keskimäärin noin 6–7 mg/vrk,  
G/A-genotyypissä noin 4–5 mg/  
vrk ja A/A-genotyypissä noin  
2,5–3,5 mg/ vrk (22). *VKORC1*-  
polymorfismit selittävät yli 20%  
varfariinin annostarpeen vaihte-  
lusta, mutta toistaiseksi niitä ei  
ole vakuuttavasti yhdistetty vu-  
toriskin suuruuteen.

### **Onko farmakogenetiikasta hyötyä varfariinin kohdalla?**

Retrospektiivisten tutkimusten  
perusteella *CYP2C9*- ja *VKOR-  
C1*-polymorfismien on arvioitu  
yhdessä potilaan iän ja painon  
kanssa selittävän noin 50–60 %  
varfariinin annostarpeen vaihte-  
lusta (14,15). Ne näyttävät en-  
nustavan myös onnistumista  
INR-tavoitteeseen pääsyssä, ja ai-  
nakin *CYP2C9*-genotyyppi  
ennustaa myös vuotoriskiä. Var-  
fariiniannoksen ennakoimista  
varten on julkaistu useita mate-  
maattisia algoritmeja, jotka otta-  
vat huomioon genotyypin lisäksi  
esimerkiksi potilaan iän ja pai-  
non sekä joskus muitakin seikko-  
ja kuten aloitusvaiheen INR-mit-  
taukset. Eräs algoritmeista on jo-  
pa käytettävissä internetselaimel-  
la ([www.warfarin-dosing.org](http://www.warfarin-dosing.org)).  
Vaikka useimpien algoritmien an-  
nosennusteiden luotettavuutta ei  
ole prospektiivisesti varmistettu,  
eräässä ensimmäisistä prospektii-  
visista randomisoiduista tutki-  
muksista *CYP2C9*-genotyypityk-  
seen perustuva algoritmi (ilman  
*VKORC1*-genotyypitystä) no-

peutti INR-hoitotason saavutta-  
mista, paransi INR:n pysymistä  
hoitoalueella ja vähensi veren-  
vuotoriskiä verrattuna perintei-  
seen annosteluprotokollaan (23).  
Muita prospektiivisiä kontrolloi-  
tuja tutkimuksia geenitestien ja  
eri algoritmien hyödyistä sekä  
vaikutuksista varfariinin tehoon  
ja turvallisuuteen ei kuitenkaan  
vielä ole julkaistu. Geenitestien  
taloudellisesta kannattavuudesta  
tarvittaisiin myös lisätietoa.

### **Lopuksi**

Nykytiedon perusteella näyttää  
todennäköiseltä, että tutkimalla  
keskeiset *CYP2C9*- ja *VKORC1*-  
polymorfismit on mahdollista ai-  
empaa paremmin ennakoida var-  
fariinin yksilöllistä annostarvetta  
ja parantaa varfariinihoidon tur-  
vallisuutta. Eri puolilla maailmaa  
on käynnissä useita retrospektii-  
visiä ja prospektiivisiä tutkimuk-  
sia, jotka selventävät lähivuosina  
farmakogeneettisten testien mer-  
kitystä varfariinin kohdalla eri  
käyttöaiheissa. Testi, jonka pe-  
rusteella voidaan päätellä suun-  
taa-antava annostarve, on juuri  
otettu Suomessa kliniseen käyt-  
töön. Eräs käytännön ongelma  
on testin vaatima aika; osalla po-  
tilaista antikoagulanttihoitoon al-  
kuvaihe jouduttaneen pärjää-  
mään ilman genotyypitietoa.  
Läppäpotilailla ja eteisvärinän  
yhteydessä geenitesti voitaneen  
usein kuitenkin tehdä hyvissä  
ajoin ennen antikoagulanttihoi-  
don aloitusta. Testitulosta tulkit-  
taessa on aina otettava huomi-  
oon, että varfariinin annostarpee-  
seen vaikuttavat genetiikan lisäk-  
si muun muassa lääkeyhteisvai-  
kutukset, potilaan ikä, paino, ra-  
vinto ja sairaudet.

Artikkeli perustuu Helsingin yli-  
opiston lääketieteellisen tiede-  
kunnan ja Kliininen lääketutki-  
mus -tutkijakoulun järjestämän  
Kliininen farmakogenetiikka ja  
genomiikka 2007 -kurssin luen-  
toihin.

## Kirjallisuutta

1. Sindrup SH ym. The relationship between paroxetine and the sparteine oxidation polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:278–287.
2. Murphy GM ym. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry* 2003;160:1830–1835.
3. Steimer W ym. Amitriptyline or not, that is the question: pharmacogenetic testing of CYP2D6 and CYP2C19 identifies patients with low or high risk for side effects in amitriptyline therapy. *Clin Chem* 2005;51:376–385.
4. Dalén P ym. 10-Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3, and 13 functional CYP2D6 genes. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:444–452.
5. <http://spc.nam.fi/indox/nam/html/nam/humspc/4/7959704.shtml>
6. Inomata S ym. CYP2C19 genotype affects diazepam pharmacokinetics and emergence from general anesthesia. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:647–655.
7. Young WP, Innocenti F, Ratain MJ. The role of pharmacogenetics in cancer therapeutics. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:35–46.
8. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *NEJM* 2003;348:529–537.
9. Schaeffeler E ym. Comprehensive analysis of thiopurine S-methyltransferase phenotype-genotype correlation in a large population of German-Caucasians and identification of novel TPMT variants. *Pharmacogenetics* 2004;14:407–417.
10. Evans WE. Thiopurine S-methyltransferase: a genetic polymorphism that affects a small number of drugs in a big way. *Pharmacogenetics* 2002;12:421–423.
11. Yen JL, McLeod H. Should DPD analysis be required prior to prescribing fluoropyrimidines? *Eur J Cancer* 2007;43:1011–1016.
12. Iyer L ym. UGT1A1\*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. *Pharmacogenomics J* 2002;2:43–47.
13. Ando M, Hasegawa Y, Ando Y. Pharmacogenetics of irinotecan: A promoter polymorphism of UGT1A1 gene and severe adverse reactions to irinotecan. *Inv New Drugs* 2005;239:539–545.
14. Wadelius M, Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges. *Pharmacogenomics J* 2007;7(2):99–111.
15. Gage BF, Lesko LJ. Pharmacogenetics of warfarin: regulatory, scientific, and clinical issues. *J Thromb Thrombolysis* 2007; [Epub ahead of print].
16. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139(11):893–900.
17. Hilli J ym. Genetic polymorphism of cytochrome P450s and P-glycoprotein in the Finnish population. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21(4):379–86.
18. Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGenet systematic review and meta-analysis. *Genet Med* 2005;7(2):97–104.
19. Li T ym. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature* 2004;427(6974):541–4.
20. Rost S ym. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004;427(6974):537–41.
21. D'Andrea G ym. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005;105(2):645–9.
22. Rieder MJ ym. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005;352(22):2285–93.
23. Caraco Y, Blotnick S, Muszkat M. CYP2C9 Genotype-guided Warfarin Prescribing Enhances the Efficacy and Safety of Anticoagulation: A Prospective Randomized Controlled Study. *Clin Pharmacol Ther* 2007; [Epub ahead of print].

# Terbinafiini – makuasia

*Terbinafiini on tehokas lääke silsasieniin – sekä ulkoisesti että sisäisesti käytettynä. Se tappaa sieniä, mutta ei aivan harmeitta. Pääosin terbinafiinin haitat tunnettiin jo silloin, kun britit rekisteröivät sen ensimmäisinä vuonna 1991.*

Yhdeksällekymmenelle potilaalle sadasta kuukausienkaan terbinafiinikuuri ei aiheuta ongelmia. Loput kymmenen voivat saada mahavaivoja, makuaistin häiriötä tai lääkeihottuman. Muut haitat ovat harvinaisia, ja vakavat haitat ovat erittäin harvinaisia.

## Mahavaivat

Ei ole vain terbinafiinille tyypillistä mahavaivaa. Oireena voi olla kipua, ripulia, ilmavaivoja. Terbinafiini on hyvä ottaa ruuan kera, vaikka se ei olekaan virallinen suositus. Lääkkeen imeytyvyys paranee hieman ruuan kanssa otettuna (AUC kasvaa alle 20 %), ja mahdollisesti mahakipujen riski pienenee.

## Maku menee

Makuaistin muuttuminen tai katoaminen terbinafiinikuurin aikana on mahdollista, mutta se on lähes poikkeuksetta tilapäistä – se korjautuu 1–2 kuukaudessa ennalleen. Usein makuaistin häiriö liittyy pitkiin kynsisilsohoitoihin, mutta mahdollinen se on parin viikon kuurillakin. Itse olen kehottanut viemään kuurin loppuun, vaikka maku menisi – kuurin keskeyttäminen toki vaarantaisi hoitotuloksen. Toistaiseksi kukaan potilaistani yli 15 vuoden terbinafiinikokemuksen

aikana ei ole kertonut pysyvistä makuhaitasta.

Yksittäisiä raportteja on haju-aistin heikkenemisestä kuurin aikana – usein makuaistin häiriöön liittyen.

## Ihoreaktiot

Suun kautta otettu terbinafiini voi tunnetusti aiheuttaa ihoreaktioita. Niiden morfologia on usein urtikarian, läiskäisen ekzanteeman tai monimuotoisen punavihoittuman (*Erythema multiforme*) kaltainen. Vuosien mittaan harvinaisena mukaan on tullut myös AGEP (*Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*).

Tilastollinen riski monimuotoisen punavihoittuman majormuotoon eli Stevens-Johnsonin oireyhtymään on 1:350 000 ja vakavaan Lyellin oireyhtymään (toksinen epidermaalinen nekrolyysi) vielä pienempi.

Jos potilas ilmoittaa terbinafiinikuurin aikana ihottumasta, kuuri tulee heti keskeyttää, kunnes iho-oireen laatu voidaan arvioida nokatusten.

Terbinafiinilääkityksen teho ei häiriydy hoitokatkosta, toisaalta kaikki lääkkityksen aikaiset ihottumat eivät ole lääkkeen aiheuttamia. Iho-oireen tunnistaminen puhelimitse on tässäkin puoskarointia.

## Harvinaiset vakavat haitat

Vaikka terbinafiini voi aiheuttaa vakaviakin häiriöitä verenkuvassa ja maksan toiminnassa, ne ovat niin harvinaisia, että kuurin aikana ei edellytetä laboratorioseurainta. Aiemmat maksaongelmat kannattaa huomioida ja reagoida mahdollisiin klinisiin oireisiin.

## Yhteisvaikutukset

Vaikka terbinafiinikaan ei ole täysin vapaa lääkeyhteisvaikutuksen riskeistä, se on harmiton atsolilääkkeisiin verrattuna. CYP2D6-järjestelmää metaboliassa käyttävien lääkkeiden pitoisuus voi (pääosin *in vitro* -tutkimusten perusteella) suurentua terbinafiinihoidon aikana, mutta esimerkiksi beetasalpaajapotilaille en ole ongelmia todennut.

Jos potilaalla on käytössä CYP2D6-metaboloituvia, tarkasti annosteltavia lääkkeitä, valmisteyhteenvedon yhteisvaikutustietoihin tutustuminen on paikallaan. Rifampisiinia saavalle potilaalle ei kannata antaa terbinafiinia. Vanha kansa käyttää syntyvästä ilmiöstä nimitystä 'läpipasko'.

## Paljonko haittoja Suomessa?

Läkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin kirjattiin vuoden 2000 alusta vuoden 2007 huhtikuun

loppuun yhteensä 123 terbinafiinin aiheuttamaksi arvioitua haittavaikutusta.

Samana aikana myytiin Suomessa 17,8 miljoonaa päivänosta (250 mg) oraalista terbinafiinia. Jos oletetaan, että kaikki haitat on ilmoitettu, yhden tabletin nauttimiseen siis liittyy noin 0,7 promillen haittariski. Kun valtaosa myynnistä kohdistui 28 tabletin pakkauksiin, yleisin käytöaihe lienee kynsisilsa, jonka lääkityksen suosituspituus terbinafiinilla on kolme kuukautta = 3 x 28 tablettia. Kynsisienen hoitokuuriin siis liittyy alle 0,1 %:n haittavaikutuksen vaara kyseisen rekisterin perusteella.

Oikeasti aiemmat kliiniset tutkimukset osoittavat haittariskin noin 10 %:n suuruiseksi. Haittavaikutusrekisterin merkitys onkin odottamattomien, vakavien ja harvinaisempien haittojen löytäminen. Koska terbinafiini on ollut Suomessa käytössä jo kymmenisen vuotta ennen mainittua raportointijaksoa, mahavaivat ja makuaihihäiriöt jäivät yleensä ilmoituskynnyksen alle. Voisi kuvitella, että terbinafiinin patentin vanhenemisen myötä romahtanut hinta olisi lisännyt käyttöä – ja haittoja. Kuitenkin lääkkeen kokonaismyynti on entisellä tasolla. Näin pitää ollakin.

### Hoidon todellinen teho?

Lupaun ihon silsaa potevalle, että tauti lähtee varmasti terbinafiinilla – viimeistään sisäisellä, ellei ulkoinen hoito potilaan tilanteessa riitä. Samaa voi lupaila sormenkynsien osalta, mutta kolme kertaa hitaammin kasvavien varpaankynsien silsaennusteen voi heittää kolikolla. Koko potilasjakaman keskimääräinen mahdollisuus täydelliseen paranemiseen varpaankynsien silsassa on kruuna tai klaava.

Tavalliseen 4.–5. varvasväliseudun silsaan ei sisäistä terbinafiinia tule käyttää, se paranee paikallishoidollakin. Ellei parane, silsa on väärä diagnoosi. Jos silsa on koko jalkapohjassa, se ei parane ulkoisella lääkkeellä, lievittyy kyllä – ja sitten leviää kynsiinkin.

### Entä hoitovaihtoehdot?

Periaatteessa voisi tietysti harkita vain pelkän paikallishoidon käyttämistä niin ihon kuin kynsienkin silsassa. Kuitenkin kynsissä paikallishoito tehoaa vain aivan lievimmissä, distaalisissa infektioidissa. Vahvaa 28 %:sta tiokonatsoliliuosta ei pitäisi niissäkään käyttää – se aiheuttanee enemmän lääkeallergioita kuin paranemisia. Amorolfinilakka on ainakin viatompampi.

Oma lukunsa on lounaissuomalainen 'sienihoitovalmiste', jota ei rasita lääkkeitä vaadittu tutkimusnäyttö tai lääkemainonnan säännöt. *Ei se ole hullu, joka roskaa myy, vaan se, joka ostaa...*

### Pitääkö todettu tauti aina lääkittää?

Pitääkö lääkärin aktiivisesti tyrkyttää lääkettä 'sivulöydöksenä' toteamaansa varpaankynsien silsaan? Syntyykö silsaepidemia, jos sen jättää hoitamatta?

Kun kovalla yrityksellä ja sienien kasvulle optimaalisilla elatusolosuhteilla kynsien viljelynäytteistä jopa 50 % on vääriä negatiivisia, minun on vaikea uskoa, että silsa hyppäisi kynnestä edes omalle iholle saati lähimmäisiin.

Ainakin monilääkittyjen vanhusten osalta kannattaa pitkien kynsisilsakuurien harkinnassa käyttää talonpoikaisjärkeä.

### Miten terbinafiinin haittoja voi vähentää?

Käytännön kokemuksen mukaan sisäisiä sienilääkkeitä määrätään liian vähäisin näytöin. Ellei tule selväksi, että kysymyksessä on silsa (dermatofyytin aiheuttama infektio), sisäisellä sienilääkkeellä ei pitäisi tehdä hoitokokeilua. Aiheeton lääkitys altistaa potilaan tarpeettomasti lääkehaitoille. Vakavan haitan sattuessa lääkärinkin tilanne on ikävä, ellei löydy pitävää dokumenttia osoittamaan lääkityksen tarpeellisuutta.

Jokainen teemme diagnoosivirheitä. Silsataudeissa niitä voi vähentää harrastamalla sieninäytteitä. Jos hoitotilanne on kiireellinen – mitä se melko harvoin silsassa on – sienien natiivitutkimus

(KOH) voi antaa lisävinkin kliiniseen arviolle, jopa joskus perusteen lääkekuurin aloittamiselle ennen viljelyn valmistumista. Vasta sieniviljely kuitenkin varmistaa sienilajin, joka etenkin hiuspohjan infektioidissa vaikuttaa ainakin lääkehoidon pituuteen.

Sieninäytteisiin sisältyy myös omat virhelähteensä. Näyte voi olla ei-edustavasta kohdasta tai liian niukka. Näytteen ottajan täytyy osata asiansa.

Yksittäisenä diagnoosiharhana pitkiä, aiheettomia sienilääkityksiä aiheuttaa toistuvan jalkeminitrauman provosoima distaalinen onykolyysi. Se voi erehdyttävästi muistuttaa kynsisilsaa.



Kynnen kärjen irtoaminen ja verpurkauma ovat kengän tekemiä, kyseessä ei siis ole kynsisieni.

*Sienikynsi? Höpö höpö!  
Ei tee tätä silsapöppö.  
Turha epäillä on moista,  
syytä isäntää, ei loista!*

*Vaivaa juoksijamme jalkaa,  
kun lenkkikausi kohta alkaa.  
Vian paikan oitis arvaat,  
kun pisin taikka isot varpaat  
naputtaa sun tossun kärkeen.*

*Siksi paikka käykin järkeen.  
Ihon sienien merkit puuttuu.  
Hoidolla tää tuskin muuttuu.  
Lääkitse siis älä suotta,  
Paranee vain puoli vuotta.*

*Raimo kertomaan sen pyysi:  
TRAUMAN tekemä on LYYSI  
joka kynnet irrottaa,  
tai alle verta vuodattaa.  
Kun melanooman pois vain sulkee,  
sen kun juoksee,  
jalan kulkee.*

Suhonen Jukka. Onycholysis traumatica – vammakynsi. Suom Lääkäril 2000;55 (19):2091.

## Melatoniini

Circadin 2 mg depottabl., Neurim Pharmaceuticals EEC Ltd, Britannia

Circadin on tarkoitettu ainoana lääkkeenä primaarisen unettomuuden lyhytaikaiseen hoitoon vähintään 55-vuotiailla, joiden primaarisen unettomuuden ominaispiirre on huono unenlaatu. Annostusohje on 2 mg 1–2 tuntia ennen nukkumaanmenoa kolmen viikon ajan. Ruoka heikentää imeytymistä, joten lääke tulisi ottaa pari tuntia ruokailun jälkeen.

### Pimeähormonin vaikutuksia

Melatoniini on käpylisäkkeestä erittyvä hormoni, joka osallistuu useiden fysiologisten vuorokausirytmien, muun muassa uni-valve-rytmien säätelyyn. Melatoniini sitoutuu MT<sub>1</sub>-, MT<sub>2</sub>- ja MT<sub>3</sub>-reseptoreihin, joista MT<sub>1</sub>- ja MT<sub>2</sub>-reseptorit osallistuvat vuorokausirytmien säätelyyn. Melatoniinireseptoreita on aivojen lisäksi myös useissa muissa kudoksissa, kuten retinassa, mahasuolikanavassa, sydän- ja verisuonijärjestelmässä, munuaisissa, immuunijärjestelmän soluissa ja ihossa.

Rakenteeltaan serotoniinia muistuttavan melatoniinin synteesin lähtöaine on aminohappo tryptofaani. Melatoniinin erityis lisääntyy pimeyden myötä ja on huipussaan keskiyön jälkeisinä tunteina. Melatoniinin yön aikaiset pitoisuudet ovat korkeimmillaan 1–3-vuotiailla ja alenevat myöhäislapsuuden myötä aikuis- tasolle. Seuraavina vuosikymmeninä melatoniinipitoisuudet alenevat hitaasti.

Melatoniinin unta edistävän vaikutuksen mekanismia ei varmuudella tunneta, mutta todennäköisesti kyseessä on monien tekijöiden yhteisvaikutus. Näitä vaikutuksia ovat ruumiin lämpötilan aleneminen, mahdolliset aivojen välittäjäainepitoisuuksien muutokset sekä vuorokausirytmien siirtyminen. Aikaerorasituksen hoitoon melatoniinia on käytetty kauan. Melatoniinilla on lisäksi antioksidatiivista vaikutusta ja sen on esitetty osallistuvan myös muun muassa verenpaineen säätelyyn, lisääntymisfysiologiaan ja immuunivasteeseen.

Melatoniini on ollut 15 vuotta käytössä ravintolisänä Yhdysvalloissa, missä unettomuuden hoitoon on hyväksytty myös MT<sub>1</sub>- ja MT<sub>2</sub>-reseptoriagonisti ramelteoni.

### Farmakokinetiikka

Suun kautta otettu melatoniini imeytyy hyvin, mutta melatoniinin ensikierron metabolia on huomattava ja biologinen hyötyosuus on noin 15 %. Imeytymisen vähenee vanhetessa niin että iäkkäillä se voi olla alentunut puoleen verrattuna nuoriin aikuisiin.

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta melatoniinin farmakokinetiikkaan ei tunneta. Maksan vajaatoimintapotilailla melatoniinin puhdistuma on alentunut ja melatoniinipitoisuudet päivisin ovat koholla, joten Circadinin

käyttöä ei suositella näillä potilailla.

### Yhteisvaikutukset

Melatoniini metaboloituu pääasiassa CYP1A:n välityksellä. Fluvoksamiini estää tätä metabolia niin, että melatoniinin seerumin C<sub>max</sub>-arvot noin 10-kertaistuvat ja AUC-arvot 20-kertaistuvat. Yhdistelmän käyttöä tulee välttää. Myös estrogeeni ja kinolonit saattavat suurentaa melatoniinialtistusta. Tupakointi sen sijaan indusoi CYP1A2-entsyymin toimintaa ja voi pienentää melatoniinipitoisuuksia.

Farmakodynaamisten yhteisvaikutusten puolella bentsodiatsepiinit sekä niiden kaltaiset lääkeaineet voivat aiheuttaa voimistuneen sedaation yhteiskäytössä melatoniinin kanssa. Unen laatua ja nukkumista heikentävä alkoholi heikentää myös melatoniinin vaikutusta nukkumiseen.

### Teho

Melatoniinin tehon osoittaminen perustuu pääasiassa kahteen satunnaistettuun, lumekontrolloituun monikeskustutkimukseen. Lähes 1 000 yli 55-vuotiasta primaarista unettomuudesta kärsivää potilasta satunnaistettiin 3 viikon hoitovaiheeseen ja samantapaiseen lääkkeen lopetusvaiheeseen. Tutkimuksen suoritti loppuun noin kaksi kolmasosaa potilaista, mutta tehon arviointiin

otettiin mukaan vain 334 potilasta. Arvioinnista poistamisen syitä olivat mm. kiellettyjen lääkkeiden käyttö, vaikeat terveysongelmat sekä se, että unettomuus arvioitiin kuitenkin sekundaarisesti, useimmiten ahdistuneisuudesta tai masennuksesta johtuvaksi.

Lääkityksen tehoa arvioitiin ensisijaisesti kyselykaavakkeen avulla. *Leeds Sleep Evaluation Questionnaire* sisältää 10 itsearviointiin käytettävää 100 mm:n janaa, joilla mitataan unen laatua ja aamuista virkeyttä. Riittävä vaste arvioitiin saavutetuksi, jos visuaalis-analogisella asteikoilla todettiin vähintään 10 mm:n parannus. Toissijaisia päätetapahtumia olivat unen saamiseen kuluva aika (unilatenssi) ja päivän aikainen toiminta. Vasteet arvioitiin kolmen viikon hoitajakson jälkeen.

Ensimmäisessä tutkimuksessa riittäväksi arvioitu unen laadun ja aamuvirkeyden paraneminen saavutettiin 47 %:lla melatoniinia ja 27 %:lla lumetta saaneista potilaista. Toisessa tutkimuksessa hyvä vaste saavutettiin 26 %:lla melatoniini- ja 15 %:lla lumeryhmässä. Jälkimmäisessä tutkimuksessa vastetta arvioitiin myös unettomuuden vaikeusasteen mukaan. Koko aineistossa melatoniini- ja lumehoidon välinen ero oli 11 %, mutta erittäin vaikeasta unettomuudesta kärsivien kohdalla ero oli 18,5 %. Melatoniinista saattaa siis olla enemmän hyötyä primaarisen unettomuuden vaikeimmissa muodoissa.

Myös toissijaisissa muuttujissa – unilatenssi, päiväsaajan vireys – melatoniinilla saatiin aikaan hieman lumetta suurempaa, tilastollisesti merkitsevää paranemista.

Kun yhdistetään kolmen olennaisimman tutkimuksen tulokset, melatoniini paransi unen laatua ja aamuvireyttä 32 %:lla ja lume

19 %:lla hoidetuista ( $p < 0.003$ ). Unilatenssi lyheni melatoniinilla 24 minuuttia ja lumeella 13 minuuttia ( $p < 0.001$ ). Vasteiden suuruus ei näyttänyt muuttuvan iän myötä.

Pienessä ( $N=38$ ) satunnaistetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa seurattiin 4 viikon mittaisen hoidon verenpainevaikutuksia verenpainetautiin sairastavilla. Yöllä mitattu systolinen verenpaine aleni  $> 5$  mmHg 58 %:lla melatoniinia ja 21 %:lla lumetta saaneista. Melatoniiniryhmässä unen laatu ja aamuvireys paranivat, mutta muutos ei ollut tilastollisesti merkitsevää.

### Turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa 1 361 potilasta sai Circadinia ja 1 247 lumelääkettä. Molemmista ryhmistä yleisimpiä haittavaikutuksia olivat päänsärky, kurkkukipu, selkävaikeus ja heikotus. Haittojen yleisyydessä ei ollut eroa ryhmien välillä.

Turvallisuusseurannassa tulolaan kiinnittämään erityisesti huomiota muun muassa kilpirauhasen toimintaan, näkökykyyn liittyviin seikkoihin ja infektioiden esiintymiseen melatoniinin käytön aikana.

Melatoniini lyhensi hieman unilatenssia ja paransi unen laatua noin kolmasosalla primaarista unettomuudesta kärsiviä potilaita. Vaikutus ei ole kovin suuri, mutta melatoniini näyttää muita lääkkeellisiä vaihtoehtoja turvallisemmalla valinnalla. Tutkimuksia on toistaiseksi tehty pienellä potilasmäärällä, joten lisätutkimuksia tarvitaan melatoniinin tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi.

### Kirjallisuutta

Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C ym. Manifestations and management of chronic insomnia in adults. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005 Jun;(125): 1–10.

Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance. *Biomed Pharmacother* 2006; 60:97–108.

Partonen T. Aikaero rasittaa elimistön sisäistä kelloa. *Suomen Lääkärilehti* 2007;45:4217–4219.

Wade AG, Ford I, Crawford G ym. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55–80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:2597–605.

Waldhauser F, Kovács J, Reiter E. Age-related changes in melatonin levels in humans and its potential consequences for sleep disorders. *Exp Gerontol* 1998; 33:759–72.

Waldhauser F, Weissenbacher G, Tatzert E ym. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 Mar;66(3):648–52.

## Artikainipuudutteet ja tuntohäiriöt

Hammastoimenpiteiden yhteydessä tehtyyn paikallispuudutukseen on arvioitu liittyvän 0,15–0,54 % ohimenevien tuntuuutoksien sekä –muutoksien riski. Pysyviä tuntuuutoksia ilmenee huomattavasti vähemmän, 0,0001–0,01 %:ssa puudutuksista. Artikaiinin on epäilty aiheuttaneen useammin paikallisia hermovaurioita kuin muiden puudutteiden (1).

Tuntuuutus (hypoestesia) ilmenee tuntoaistin heikentymisenä, ja tuntuuutokset (parestesia) taas harhatuntemuksina kuten poltteluna tai pistelynä. Parestesiaan voi liittyä myös hyperestesiaa, lisääntyneitä tuntoherkkyyttä tai dysestesiaa, muuntunutta tuntoherkkyyttä. Tässä kirjoituksessa käsittelemme kirjallisuuden lisäksi Lääkelaitoksen haittavaikutustietokantaan ilmoitettuja hammastoimenpiteiden yhteydessä käytettyjen artikainipuudutteiden aiheuttamia haittavaikutuksia.

Artikaiini on ollut käytössä Suomessa yli 20 vuoden ajan. Artikaiinia sisältäviä puudutusaineita on saatavilla kolmella kauppanimellä: Septocaine, Ultracain D-Suprarenin ja Ubistesin. Valmisteet sisältävät artikaiinia 40 mg/ml ja adrenaliinia 5 mikrog/ml tai 10 mikrog/ml. Adrenaliinia käytetään sen vasokonstriktorin eli verisuonia supistavan vaikutuksen vuoksi. Vasokonstriktio johtaa artikaiinin imeytymisen hidastumiseen ja siten suurempaan pitoisuuteen injektio kohdassa sekä vaikutusajan pitenemiseen.

Artikaiinivalmisteita voi käyttää sekä infiltraatio- että johtopuudutukseen. Infiltraatiopuudutuksessa puudute ruiskutetaan toimenpidealueelle, ja johtopuudutuksessa toimenpidealueelle menevän hermon läheisyyteen. Esimerkiksi alaleuan hampaat saadaan puutumaan alemman hammaskuoppahermon (*N. alveolaris inferior*) johtopuudu-

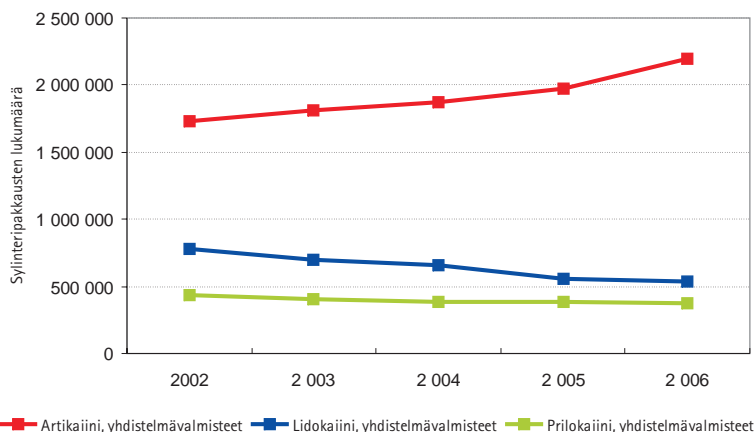
tuksella puudutettavan puolen alaleuan keskiviivaan saakka. Samalla yleensä puutuu myös kielihermo (*N. lingualis*) sen läheisen sijainnin vuoksi. Puudutuksissa tavallisesti käytetty määrä esimerkiksi hampaan poiston yhteydessä on yksi ampulli (1,7 ml) artikaiinivalmistetta, joka sisältää 68 mg artikaiinia. Vaikutus alkaa parissa minuutissa ja kestää infiltraatiopuudutuksen jälkeen yleensä noin 2 tuntia ja johtopuudutuksen jälkeen jopa 4 tuntia.

Artikaiinivalmiste saavutti markkinoille tullessaan suosiota siksi, että sen sisältämät säilytysaineet olivat vähemmän allergeenisia kuin muilla senaikaisilla puudutteilla. Vastaavaa eroa ei nykyään ole esimerkiksi lidokaiinivalmisteeseen verrattuna. Artikaiini on periaatteessa turvallisempi puudute kuin lidokaiini ly-

hyemmän puoliintumisaikansa vuoksi. Artikaiinilla on laajempi terapeuttinen leveys verrattuna muihin amidipuudutteisiin, joten sitä voidaan käyttää suurempana konsentraationa (4 % artikaiini vs. 2 % lidokaiini), jolloin injektoitava puuduteannos (tilavuus) on vastaavasti pienempi.

### Hammaspuudutteiden kulutus

Vuonna 2006 artikaiinivalmisteiden kulutus oli 2 193 150 sylinteriampullia (yhden ampullin tilavuus 1,7 ml) ja myynti on ollut nousussa koko 2000-luvun ajan. Artikaiinivalmisteita käytettiin vuonna 2006 yli neljä kertaa niin paljon kuin lidokaiinipitoisia puudutteita, ja yli kaksi kertaa niin paljon kuin kaikkia muita valmisteita yhteensä (kuva).



Hammaspuudutteiden myynti sylinteriampulleina v. 2002–2006.



## Haittavaikutusilmoitukset

Hammashoidossa käytettyjen puudutteiden haittavaikutuksia on Lääkelaitokselle ilmoitettu lokakuun 2007 loppuun mennessä yhteensä 84 kappaletta. Artikaiinivalmisteita koskevia haittavaikutusilmoituksia on saatu 52 (62 % kaikista ilmoituksista), joissa on ilmoitettu 82 eri haittavaikutusta (taulukko 1). Eniten ilmoitettiin kasvojen, huulien tai kielen tuntopuutoksia tai -muutoksia (12 ilmoitusta, taulukko 2). Muiden hammaspuudutteiden yhteydessä näistä oireista ei ilmoitettu kertaakaan.

## Pohdintaa

Tutkijat Haas ja Lennon raportoivat vuonna 1995 (2), että kanadalaisessa aineistossa artikaiinilla tehtyihin mandibulaarisiin (alaleuan) puudutuksiin liittyi oletettua suurempi tuntomuutoksien vaara. Tämän aineiston uudelleen analysoinut tutkija (3) väitti, että riski artikaiinilla olisi jopa 20-kertainen verrattuna lidokaiiniin. Malamed ym. (4) vertasivat 1 325 potilaalla 4 %:sen artikaiinin haittavaikutuksia 2 %:sen lidokaiinin käytössä ilmenneisiin haittoihin infiltraatio/ johtopuudutuksessa ja totesivat, että tuntopuutoksien ja -muutoksien ilmaantuvuus (4–8 päivää puudutuksen jälkeen) oli 1 % molemmilla puudutteilla. Tässä tutkimuksessa oireet olivat palautuvia.

Tanskan lääkeviranomaisen selvitti vuonna 2006 artikaiiniin liittyneitä tuntopuutoksia spontaani-ilmoitusten perusteella ja päätyi siihen, että toistaiseksi ei ole näyttöä artikaiinin muita puudutteita suuremmasta neurotoksisuudesta (5). Hillerup ym. (1) tutki 52 potilasta, jotka olivat saaneet hermovaurion mandibulaarisen puudutuksen yhteydessä. Näillä potilailla kielihermovauriot olivat tavallisempia ja oireiltaan hankalampia kuin alemman hammaskuoppahermon vauriot. Tässä aineistossa 4 %:nen artikaiini aiheutti 54 % hermovaurioista, mutta tutkijat eivät suhteuttaneet vaurioiden määrää puudutuksien lukumäärään.

Taulukko 1. Artikaiinia ja adrenaliinia sisältävien puudutteiden aiheuttamat haitat Lääkelaitoksen haittavaikutustietokannassa.

Haittavaikutus	lukumäärä
Kasvojen, huulien tai kielen tuntopuutokset tai -muutokset	13
Pahoinvointi tai oksentelu	11
Nokkosrokko tai muu ihottuma	9
Anafylaksia	8
Sydämentykytys	8
Kasvojen, suun tai nielun turvotus	6
Uneliaisuus, väsymys tai velttous	4
Injektiokohdan reaktio	4
Huimaus	4
Pyörtyminen	4
Hengenahdistus	3
Kouristukset	3
Muut (yksittäiset) haitat	5

Tähän mennessä tehtyjen tutkimusten perusteella on mahdollon esittää tarkkaa arviota artikaiiniin käyttöön liittyvästä tuntopuutoksien tai -muutoksien riskin suuruudesta. Joka tapauksessa kyseessä vaikuttaa olevan melko harvinainen haittavaikutus, eikä artikaiinivalmisteita ole voinut luotettavasti osoittaa muita hammaspuudutteita haitallisemmiksi.

Myös Suomessa on ilmoitettu artikaiinivalmisteiden käyttöön liittyen tuntopuutoksista tai -muutoksista. Yhteensä ilmoituksia oli 12. Joillakin potilailla oireita oli vielä puolen vuoden kulluttua puudutuksesta. Oireet voivat olla hankalia, kuten tuntopuutoksesta johtuvat puhevaikeudet tai makuuainin puutos, ja vaikeuttavat siten elämää. Aina-kin neljässä tapauksessa oli todennäköistä, että haittavaikutukset eivät liittyneet puudutteen sisältämään artikaiiniin (taulukko 2). Silmään kohdistuneet tunteukset ja havainnot kasvojen vastakkaisella puolella viittaavat siihen, että puudute on kulkeutunut väärälle alueelle. Sinänsä silmän alueelle kohdistuvat ei-toivotut reaktiot ovat mahdollisia mm. yläkulmahampaan puudutuksessa. Silmän liikehermon (*N. oculomotorius*) puutumisen voi vaikuttaa silmän liikuttajalihaksien ja yläluomen liikkumiseen (etenkin vaikeutena pitää silmää auki) ja silmäterän supistumiseen. Kiihtynyt pulssi ja huono-

vointisuus ovat tunnettuja adrenaliinin sympaattisia vaikutuksia puudutteen joutuessa verenkiertoon. Toisaalta mm. potilaan hoitopelko voi aiheuttaa tai pahentaa tämäntyyppisiä oireita.

Lääkelaitokselle tehtyjen haittavaikutusilmoitusten perusteella ei voi tehdä johtopäätöksiä haittavaikutusten ilmaantuvuudesta, koska kaikista haittavaikutuksista - varsinkaan ohimenevistä, jollaisia suurin osa puudutuksen aiheuttamista tuntopuutoksista on - ei tehdä ilmoitusta. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen kannattaa muistaa haittavaikutusilmoitusten merkitys kerätessä tietoa lääkkeiden haitoista, koska niiden perusteella voidaan tehdä merkittäviä havaintoja lääkkeiden käyttöturvallisuudesta väestötasolla.

Sekä suomalaisen aineiston että kansainvälisten tutkimusten perusteella saadut viitteet siitä, että artikaiini aiheuttaisi lisääntyneen tuntopuutoksien tai -muutoksien riskin, ovat korkeintaan suuntaa-antavia, eikä artikaiinin neurotoksisuudestaan ole pitävää näyttöä. On kuitenkin esitetty, että artikaiinivalmisteiden suurempi pitoisuus voi aiheuttaa suuremman hermovaurioriskin (1). Sen vuoksi artikaiinipitoisia ja muitakin hammaspuudutteita käytettäessä tulee pyrkiä huolellisen puudutustekniikan avulla pitämään injektoitava puuduteannos mahdollisimman pienenä.

**Taulukko 2.** Ilmoitukset, joissa on kerrottu tuntopuutoksista tai -muutoksista artikaiinia ja adrenaliinia sisältävien puudutevalmisteiden käytön yhteydessä.

Potilas	Haittavaikutuksen kuvaus
1) 24-vuotias nainen	Puudutukseen käytetty Ultracain D-Suprareninia (annoksesta tai antotavasta ei tietoa). Potilaalla oli outo tunne silmässä, vaikeuksia pitää silmää auki ja lasimainen mustuainen vastakkaisella puolella kuin mihin puudutus oli injektoitu. Haittavaikutus liittyi mahdollisesti joko puudutustekniikkaan tai anatomisiin variaatioihin ja siksi puudutteen osuus haittavaikutuksen syntymiseen on epäselvä.
2) 13-vuotias poika	Ubistesin 1,7 ml:n injektion jälkeen alkoi polttava kova kipu kielessä ja huulella vasemmalla puolella eli alueella, jonka kuuluisi puuttua, anestesiaa ei tullut. Kipu helpotti kotona jonkin ajan kuluttua.
3) 58-vuotias mies	Infiltraatiopuudutus d35:n juurihoidon vuoksi (Ultracain D-Suprarenin 1 ampulli). Potilaalla oli vielä puoli vuotta myöhemmin tunnottomuutta vasemmassa alaleuassa.
4) 29-vuotias nainen	Infiltraatiopuudutus limakalvolle d17:n kohdalle (Ubistesin 1,7 ml). Noin 10 minuutin kuluttua odotettua laaja-alaisempi puutumisen tunne, huono olo ja sydämentykytystä. Oireet luultavasti adrenaliinin aiheuttamia.
5) 24-vuotias nainen	Infiltraatiopuudutus limakalvoille d15:n kohdalle (Ubistesin 1,7 ml). Laaja puutumisen tunne, huono olo, sydämentykytystä ja pyörryttävä olo. Oireet olivat luultavasti adrenaliinin aiheuttamia.
6) 26-vuotias nainen	Välittömästi alaleuan johtopuudutuksen (Ubistesin 1,7 ml) jälkeen kasvojen vasemman puolen pintaverisuonten supistuminen ja yläluomen puutuminen. Oireet hävisivät parissa minuutissa. Oireet olivat luultavasti adrenaliinin aiheuttamia.
7) 52-vuotias nainen	Johtopuudutus vasemmalle alaleukaan (Ultracain D-Suprarenin 1,7 ml). 2,5 kuukautta myöhemmin kieli oli edelleen puutunut ja tönkkö.
8) 47-vuotias mies	d36:n juurihoidon vuoksi puudutus (Ultracain D-Suprarenin 3,4 ml), minkä jälkeen huuli ja poski vasemmalla puolella olivat tunnottomia. Hiljalleen posken tunto meni yliherkäksi, tunto palautui normaaliksi muutama kuukausi puudutuksen jälkeen.
9) 34-vuotias nainen	Ubistesinia käytetty yhteensä vajaan 3 x 1,7 ml infiltraatiopuudutukseen d27:n juurihoidon vuoksi. Poski puutuneen tuntuinen vielä 4 viikkoa hoidon jälkeen. Pari kuukautta myöhemmin poskessa oli pieni, kosketukselle yliherkkä alue. Tuntoaisti palasi myöhemmin normaaliksi.
10) 46-vuotias nainen	Potilaalle tehty d37:n poisto, puudutteena Ubistesin 1,7 ml, puudutettaessa ei erityisiä tuntemuksia. Toimenpiteen jälkeen kuitenkin huuli ja kieli olivat jääneet puutuneiksi, oli outoa pistelyä ja kihelmöintiä, ei särkyä. Kieli ei maistanut vasemmalla puolella ja puhuessa kieli väsyi ja puhuminen oli kankeaa.
11) 31-vuotias nainen	Alaleuan oikean puolen johtopuudutus (Ubistesin 1,7 ml) d46:n paikkauksen vuoksi. Alkuperäisinä puudutuksen jälkeen koko oikea puoli kielestä tuntui vielä puutuneelta, kolmen viikon kuluttua kielen oikean puolen takaosassa makuaiisti puuttui.
12) 40-vuotias nainen	Puudutus Ubistesin 1,7 ml:n johtopuudutuksena d36:n leikkauksen vuoksi. Vasen puoli kasvoista puuttui niin, ettei saanut vasenta silmää kiinni lainkaan. Puudutusaineen vaikutus kesti 5-6 tuntia. Sen jälkeen vasemman poskipään tunto oli vähemmän herkkä kuin oikean puolen.

**Haittavaikutusilmoituksen voi tehdä sähköisesti Lääkelaitoksen verkkosivujen kautta [http://www.laakelaitos.fi/ammattilaiset/laakkeiden\\_turvallisuus/haittavaikutusilmoitukset/index.html](http://www.laakelaitos.fi/ammattilaiset/laakkeiden_turvallisuus/haittavaikutusilmoitukset/index.html) (FiMnet tunnukset tarvitaan) tai Terveysportin kautta (ilman tunnuksia). Lääkelaitoksen verkkosivuilta voi tulostaa myös postitse lähetettävän lomakkeen.**

### Kirjallisuus

- Hillierup S, Jensen R. Nerve injury caused by mandibular block analgesia. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006 May;35(5): 437-43.
- Haas DA, Lennon D. A 21-year retrospective study of reports of paresthesia following local anesthetic administration. *J Can Dent Assoc* 1995;61:319-30.
- Dower JS. A review of paresthesia in association with administration of anesthesia. *Dentistry Today* 2003 ([www.dentistrytoday.com](http://www.dentistrytoday.com)).
- Malamed SF, Gagnon S ja Leblanc D. Articaine hydrochloride: a study of the safety of a new amide local anesthetic. *J Am Dent Assoc* 2001;132:177- 85.
- Stenver DI. Adverse reactions from anaesthetics containing articaine (Septanest®, Septocaine®, Ubistesin®, Ubistesin Forte®). Danish Medicines Agency Report 2006. <http://www.dkma.dk/1024/visUKLSArtikel.asp?artikelID=8701>.

## Myyntilupa-asioiden hallintaa kehitetään edelleen

Lääkelaitoksen myyntilupaosaston organisaatio uudistettiin vuonna 2003 myyntilupaprosessien sujuvuuden ja myyntilupakäsittelyyn liittyvien strategisten tavoitteiden edistämiseksi. Uudistuksen avulla edistettiin huomattavasti näissä tavoitteista. Vähitellen kävi kuitenkin ilmi, että uutta toimintaa luotaessa ei pystytty vastaavasti karsimaan vanhoja toimintatapoja eikä tehostamaan hakemuskäsittelyä, jotta koko ajan lisääntyvä hakemusjono olisi edennyt sallittujen määräraajojen puitteissa.

### Hakemustilanne 2000-luvulla

Suomeen tulvi erityisesti rinnakkaisvalmisteiden kansallisia myyntilupahakemuksia 2000-luvun alusta alkaen. Suurin hakemustulva osui vuosiin 2004–2005. Tavanomaisesti myyntilupien haltijat pyytävät Lääkelaitosta ryhtymään myyntilupien eurooppalaiseksi viitemaaksi seuraavassa vaiheessa. Lääkelaitos julkaisi keväällä 2005 verkkosivuillaan kannanoton, jossa ruuhkatilanne avoimesti todettiin ja pyydettiin hakijoita etsimään muita reittejä, erityisesti silloin, kun lääkevalmiste ei ole lainkaan tarkoitettu Suomen markkinoille. Näin saatiin sisään tulevien uusien kansallisten myyntilupahakemusten määrä kääntymään laskuun (kuva 1). Samaan aikaan Lääkelaitokselle jätettyjen muiden hakemusten, muutoshakemusten ja ilmoitusten kokonaismäärä on jatkanut voimakasta kasvuaan (kuva 2).

### Myyntilupaosaston tavoitteet

Myyntilupahakemusten käsittelyä ohjaavat muun muassa lääkelaisissa ja -asetuksessa annetut määräajat. Toisaalta Lääkelaitoksen halutaan olevan aktiivinen toimija EU:n lääkevalvontaverkostossa, edistävän lääkemerkkinoiden toimivuutta ja helpottavan sähköistä asiointia ja puolueettoman lääketiedon saantia. Käytännössä näiden tavoitteiden saavuttaminen on erittäin haastavaa nykyisessä työtilanteessa ja nykyisillä resursseilla.

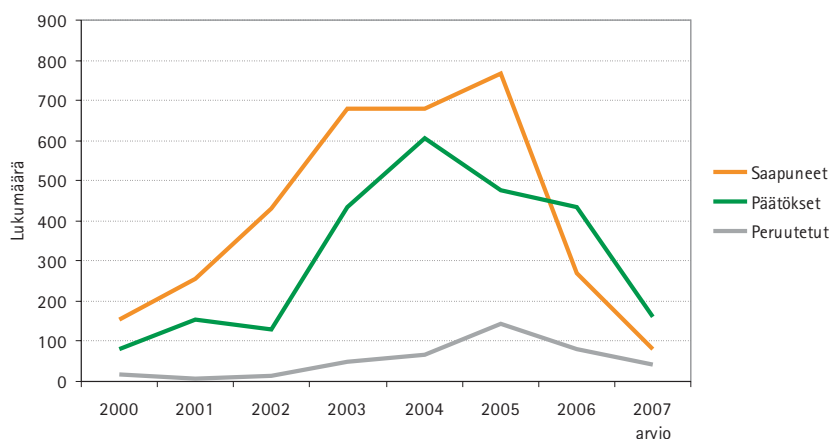
### Strategiset keinot

Kansallisesti on tärkeää varmistaa lääkelain määräysten noudattaminen, lääkevalvonnan ja lääkekehityksen osaamisen säilyminen Suomessa sekä kansallisten

etujen edistäminen EU:ssa. Myyntilupaosasto pyrkii edistämään kansallisten viranomaisten työnjakoa päällekkäisen työn välttämiseksi. Muiden kansallisten viranomaisten toimintaan halutaan luottaa ja toiminnassa seurataan yhteisesti sovittuja ohjeistoja.

Myyntilupahakemusten käsittely yksinkertaistetaan välttämällä toistuvia lisäselvityspyyntöjä kansallisissa prosesseissa ja kommentointikierroksia tunnustamis- ja hajautetussa menettelyssä. Sellaisesta ajattelusta, että viranomaisen tarkistaa kaiken ja panee tarvittaessa asiat kuntoon, on pakko luopua. Asiantuntijaresurssit käytetään ensisijaisesti lääketurvallisuuden kannalta olennaisiin tehtäviin.

Sähköinen asiointi, erityisesti sähköinen myyntilupahakemus ja



Kuva 1. Saapuneet, peruutetut ja päätetyt kansalliset myyntilupahakemukset 2000–2007. Vuoden 2007 luvut ovat ajanjaksolta tammikuu–lokakuu.

sen sähköinen käsittely otetaan käyttöön. Näin voidaan tehostaa toimintaa ja sen seuranta sekä vapauttaa voimavaroja monista manuaalisesti hoidetuista tehtävistä. Tarkoituksena on, että myyntilupiasioiden hoidossa siirrytään palveluperusteiseen toimintamalliin, jossa prosessit ja asiakkuudet ovat keskeisiä ohjavia tekijöitä. Verkkosivuja hyödynnetään tulevaisuudessa tehokkaammin myyntilupajärjestelmää koskevan tiedon välittämisessä.

Läkelaitos haluaa tehdä oman osansa rinnakkaislääkkeiden saatavuuden turvaamiseksi paitsi kansallisesti, myös EU:n alueella ja edistää siten jäsenmaiden oikeudenmukaista työnjakoa ja keskinäistä luottamusta. Tämä on ainoa keino ratkaista kaikkia jäsenmaita piinaava ylikuormitus-tilanne.

Keskitettyssä myyntilupamenettelyssä Euroopan lääkevirasto (EMA) jakaa arviointi (raportointi-) tehtävät kansallisille virastoille niiden asiantuntemuksen ja kokemuksen perusteella. Läkelaitos osallistuu valitsemiensa

keskittymisalueiden (*biologiset lääkkeet ja lapsille tarkoitetut lääkkeet*) toimintaan aktiivisesti pysyäkseen kilpailussa mukana.

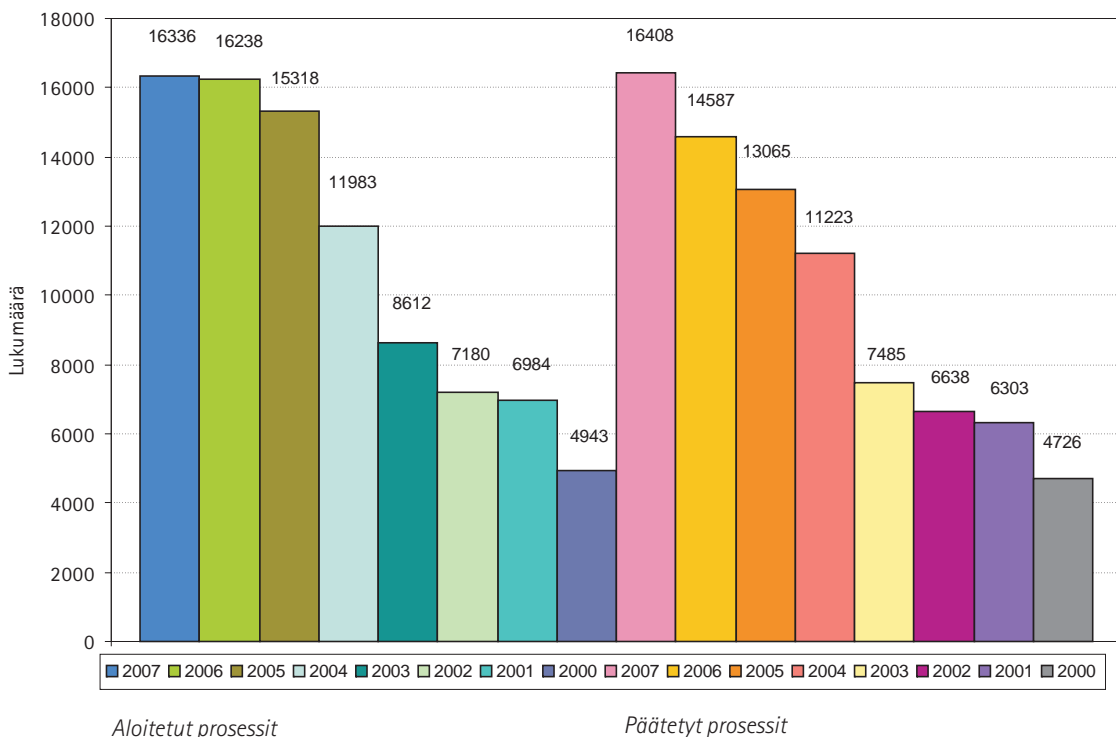
Lääkevalvonnassa joudutaan ottamaan entistä enemmän huomioon lääkkeiden saatavuus ja lääkekehityksen tukeminen (esim. tieteellinen neuvonta). Saatavuusongelmaan törmätään usein eläinlääkkeiden valvonnassa, koska Suomi on pieni markkina-alue. Eläinlääkevalvonnassa korostuvat eläintautivapauden vaaliminen ja tuotantoeläinten lääkkeisiin liittyvät kansanterveyskysymykset.

Myyntilupaosaston henkilöstön työnkuvia kehitetään monipuolisempaan ja vaativampaan suuntaan. Tulevaisuudessa korostuu entisestään tarve kehittää osaamista organisaation tarpeiden ja kunkin henkilökohtaisten lähtökohtien mukaisesti. Arviointityön kokonaisvaltaisuutta parannetaan edistämällä eri ammatikuntien ja ryhmien välistä yhteistyötä.

## Organisaatio- ja toimintamuutokset

Myyntilupaosaston entisistä viidestä jaostosta muodostettiin vuonna 2007 kolme jaostoa, alkuperäislääkejaosto, rinnakkaislääkejaosto ja eläinlääkevalvonnan jaosto. Muutoksella tehostetaan johtamistoimintaa eriyttämällä esimies- ja asiantuntijaroolit. Alkuperäislääkejaoston ja rinnakkaislääkejaoston tehtäväkenttiä laajennettiin ja yhtenäistettiin. Osastolla on johtoryhmä, joka edistää osaston tieteellistä osaamista ja EU-vaikuttavuutta, kehitysprojektien johtamista sekä juridis-hallinnollista linjakkuutta.

**Alkuperäislääkejaosto** käsittelee kaikki alkuperäislääkkeiden hakemukset. Jaoston noin 35 henkilön toiminta keskittyy lähinnä keskitetyn menettelyn raportointi- ja rinnakkaisraportointitehtävien hoitoon sekä osaan kansallisten myyntilupahakemusten käsittelyä. Jaosto vastaa myös kansallisesta ja EMEn tieteellisestä neuvonnasta sekä kasvi-rohdosvalmisteiden arvioinnista. Alkuperäislääkejaoston henkilös-



Kuva 2. Vastaanotettujen ja päätettyjen hakemusten/ilmoitusten kehitys vertailukelpoisella jaksolla 2000–2007. Päätettyjen prosessien määrä on jäänyt vuoteen 2006 saakka pienemmäksi kuin saapuneiden hakemusten ja ilmoitusten määrä.

tö osallistuu myös uuden, heinäkuussa toimintansa aloittaneen lastenlääkekomitean toimintaan. Ensi vuonna voimaan tuleva kehittyneitä terapioita koskeva aseus saattaa osaltaan tuoda uusia tehtäviä jaostolle.

Organisaatiouudistuksen jälkeen jaostossa on keskitytty toiminnan vakauttamiseen ja jaoston kansallisen hakemusjonon purkamiseen. Yhteistyötä rinnakkaislääkejaoston kanssa on lisätty ja jaostoissa pyritään tehokkaisuuteen, yhdenmukaisuuteen prosesseihin.

**Rinnakkaislääkejaostoon** liitettiin vuoden 2007 alusta rinnakkaistuonti ja -jakelu sekä eräät myyntilupaosaston yhteiset prosessit ja kehittämistehtävät. Jaostossa toimii noin 40 henkilöä. Kaikki rinnakkaislääkkeet ovat nyt samassa jaostossa, ja osaston yhteisiä asioita tukevat toiminnot soveltuvat luonnollisimmin tähän jaostoon.

Vuoden 2007 aikana rinnakkaislääkejaostokin on vakauttanut toimintaansa. Henkilöstön vaihtuvuus on vähentynyt ja ruuhkan purku on hyvässä vauhdissa.

**Eläinlääkevalvonnan jaoston** organisaatioon ei ole tehty muutoksia. Eläinlääkevalvonnan jaostoa voi kuvata Lääkelaitokseksi pienoiskoossa, koska sen tehtäväkenttään kuuluu monia toimintoja, jotka ihmislääkepuolella on jaettu eri osastoille. Eläinlääkevalvonnan jaostossa käsitellään myyntilupahakemusten lisäksi ilmoitukset kliinisistä eläinlääketutkimuksista, erityislupahakemukset ja lisäksi eläinlääkkeiden haittavaikutusilmoitukset. Jaosto osallistuu mahdollisuuksiensa mukaan myös EU-yhteistyöhön Euroopan lääkevirastossa. Kansallisesti eläinlääkevalvonnan jaosto on tiiviissä yhteistyössä muun muassa elintarviketurvallisuuksiviraston ja maa- ja metsätalousministeriön Elintarvike- ja terveysosaston sekä Suomen ympäristökeskuksen kanssa. Eläinlääkkeiden valvontaan liittyy huomattavia kansanterveyteen ja tuotantoeläinten tautivapauteen liittyviä kansallisia intressejä. Myyntilupien uudistamis- ja muutoshakemusten käsittely on

viivästynyt. Jaosto purkaa omaa ruuhkaansa tehostamalla myyntilupahakemusten käsittelyä sovitujen strategisten keinojen avulla määräaikaisten noudattamiseksi.

### Hakemusseuranta

Lääkelaitoksen myyntilupahakemusten käsittelyssä syntyy runsaasti tilastoja, mutta niiden tulkinta toiminnan seuraamiseksi on osoittautunut vaikeaksi monista eri syistä; myyntilupaprosessissa on monia vaiheita ja toimijoita, pullonkauloja syntyy milloin mihinkin kohtaan prosessia. Lisäksi eri asiantuntijaryhmien työkuormaa ei voida mitata samoilla mittareilla. Hakemuskäsittelyn seurantajärjestelmää on kehitetty näiden ongelmien ratkaisemiseksi. Uudet mittarit helpottavat saapuneiden ja päätökseen vietyjen hakemusten tasapainon seuranta ja ongelmien ennakoimista. Myös henkilökohtaisten työsuoritusten seurantamahdollisuuksia parannettiin. Uudet helppokäyttöiset seurantatyökalut saadaan käyttöön vuoden loppuun mennessä.

Työkuorman seuraamiseksi ja resurssien käytön tehostamiseksi Lääkelaitos otti käyttöön vuonna 2005 kustannusten ja työajan seurantajärjestelmän (Kutka). Järjestelmästä saadaan myös tietoa ydintoimintojen kustannuksista. Esimiehet hyödyntävät Kutka-tietoa resurssien seuraamisessa ja oikeassa kohdistamisessa. Kutka-järjestelmästä saadun tiedon perusteella on voitu arvioida esimerkiksi JonotPois-projektin tarvitsemat henkilöresurssit.

### Regulatorinen ohjaus

Lääkevalmisteiden tieteellistä arviointia ohjataan Lääkelaitoksen sisäisillä ohjeilla. Ohjeiden tavoitteena on pyrkiä siihen, että Suomi lähtökohtaisesti hyväksyy viitejäsenvaltion arvioiman myyntiluvan ja ainoastaan poikkeustapauksissa kommentoi myyntilupaprosessissa viitejäsenvaltion lääkevalmisteesta tekemään tieteellistä arviointia (*perusteltu vakava ihmisten, eläinten tai ympäristöön kohdistuva uhka*).

Lisäksi sisäisillä ohjeilla pyri-

tään selkeyttämään myyntilupahakemusten hallinnollista käsittelyä hakijan ja Lääkelaitoksen välillä. Tähän pyritään nopeuttamalla hallintolain mukaista selvitys- ja kuulemismenettelyä siten, että kuulemismenettelyyn ryhdytään heti, jos kyseessä on hyvin epätäydellinen myyntilupahakemus. Lisäksi myyntilupahakemusten selvitysvaiheessa pyritään siihen, että yksi selvitysmahdollisuus antaa hakijalle riittävän mahdollisuuden täydentää hakemustaan lainsäädäntöä ja määräyksiä vastaavaksi. Mikäli selvitys ei ole riittävä, hakemus tullaan puutteellisenä hylkäämään.

Lääkedirektiivin uudistus toi mukanaan ns. Sunset Clause -artiklan, joka on implementoitu lääkelain 29 §:n 1 momentin 3-kohtaan. Tämän mukaan myyntilupa ja rekisteröinti raukeavat, jos niiden haltijat eivät ole tuonut valmistetta kauppaan kolmen vuoden kuluessa myyntiluvan tai rekisteröinnin myöntämisestä tai kaupan pitäminen on ollut yhtäjaksoisesti keskeytyneenä kolmen vuoden ajan. Tämä lääkelain 29 §:n muutos on tullut voimaan 7.11.2005. Säädöksen oikeusvaikutukset lääkevalmisteiden myyntilupiin alkavat 7.11.2008 lukien. Lääkelaitoksen näkemyksen mukaan tätä lainkohtaa ei sovelleta keskitetyn menettelyn kautta myyntiluvan saaneisiin valmistisiin eikä rinnakkaistuontivalmisteiden myyntilupiin.

Lääkelaitoksen verkkosivuilla julkaistaan Sunset Clause -artiklan osalta valmisteltu kannanotto. Verkkotiedotteen yhteydessä annetaan lisäohjeistusta lääkevalmisteiden myyntiluvan haltijoille muun muassa asiaan liittyvistä käsitetulkinnosta, aikatauluista ja toimintamalleista.

### Sähköinen asiointi

Lääkelaitoksen sähköisen asioinnin hankkeen kärkiprojekti on siirtyminen sähköiseen myyntilupakäsittelyyn. Myyntilupaosaston tärkein tavoite sähköisessä asiointissa on toiminnan tehostaminen ja helpottaminen prosessien käsittelyvaiheita yksinkertaistamalla ja nopeuttamalla. Asianhallintajär-

jestelmän toimittajan kilpailutus on parhaillaan käynnissä, ja hankkeen arvioidaan käynnistyvän vuoden 2008 alkupuolella. Yhteistyö sidosryhmien kanssa on tärkeä osa hanketta.

### JonotPois-projekti (JoPo)

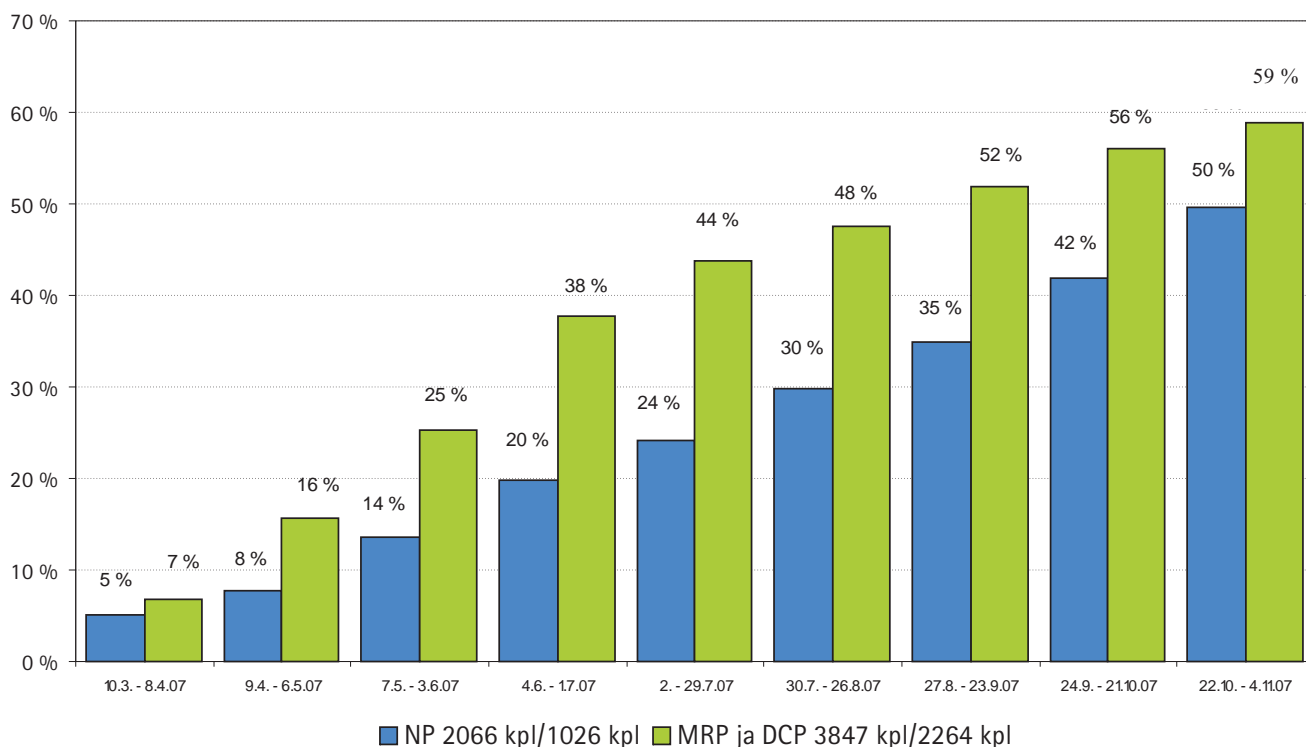
Helmikuun lopussa 2007 Lääkelaitoksessa asetettiin kaksivuotinen JoPo-projekti hakemusruuhkien purkamiseksi. Maaliskuun 2007 alkuun mennessä käsittelyajan ylittäneet hakemukset merkittiin projektiin kuuluviksi. Purkuprojektin työnjohtajiksi eli projektipäälliköiksi nimitettiin kokeneet myyntilupakoordinaattorit, jotka huolehtivat toiminnan sujuvuudesta. Projekti on käynnistynyt hyvin. Marraskuun loppuun mennessä projektiin kuuluviksi merkityistä hakemuk-

sista on käsitelty jo yli 50 %. Projektin edistymistä seurataan tiivistä (kuva 3).

### Uusien linjausten vaikutuksia

Uudet linjaukset ja toimenpiteet tähtäävät myyntilupa-asioiden tieteellisen arvioinnin, koordinoinnin ja käsittelyn priorisointiin ja tehostamiseen. Myyntiluvan hakijoiden ja haltijoiden osalta tämä merkitsee muun muassa sitä, että valvontalinjat kovee. Hyvä hakemus läpäisee prosessin nopeasti, huono ei ollenkaan. Vastuu valmisteyhteenvetojen ja pakkauselosteiden laadusta ja käyttäjäturvallisuudesta on ensisijaisesti myyntiluvan hakijoilla ja haltijoilla. Lääkeyritysten on ymmärrettävä, että viranomaiset eivät voi ottaa tehtäväkseen heikkolaatuisten dokument-

tien muokkaamista hyväksyttäviksi. Se työ on tehtävä lääkeyrityksissä tai muuten hakemukset joudutaan lopulta hylkäämään. Lääkkeen määrääjien ja käyttäjien on puolestaan totuttava siihen, että muiden maiden arviointien lääkkeiden, esimerkiksi geneeristen lääkevalmisteiden tuoteinformaatio voi joissakin tapauksissa poiketa Suomessa hyväksytyt alkuperäislääkkeen tuoteinformaatiosta. Sähköiseen asiantuntijahallintaan siirtyminen edellyttää hakijoilta siirtymistä sähköisen myyntilupahakemuksen käyttöön ja siihen, että jo siirtymävaiheessa hakemusmateriaalia pitää toimittaa sähköisesti.



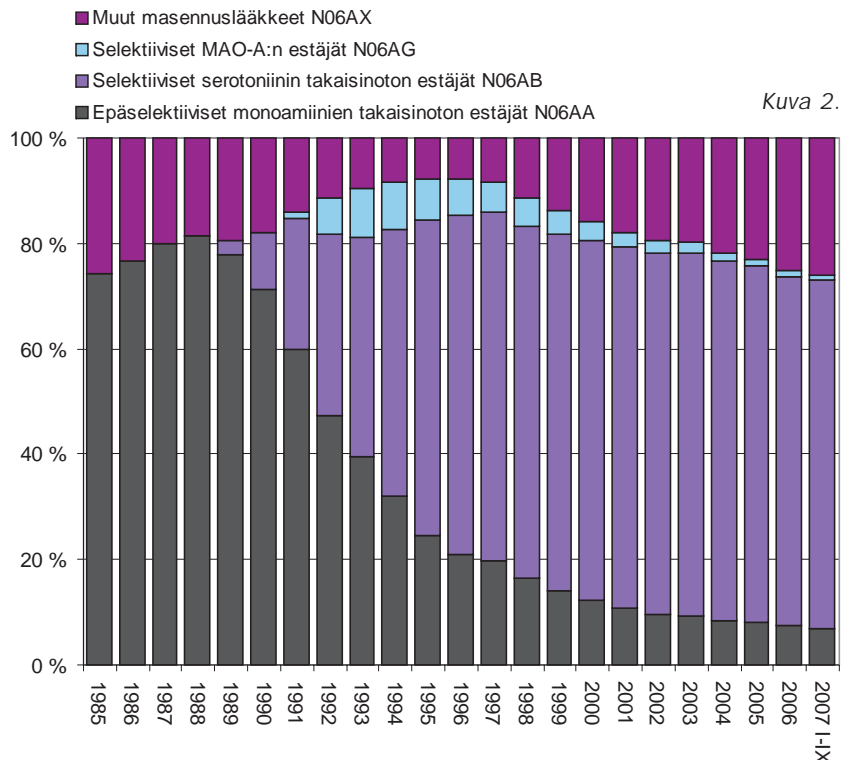
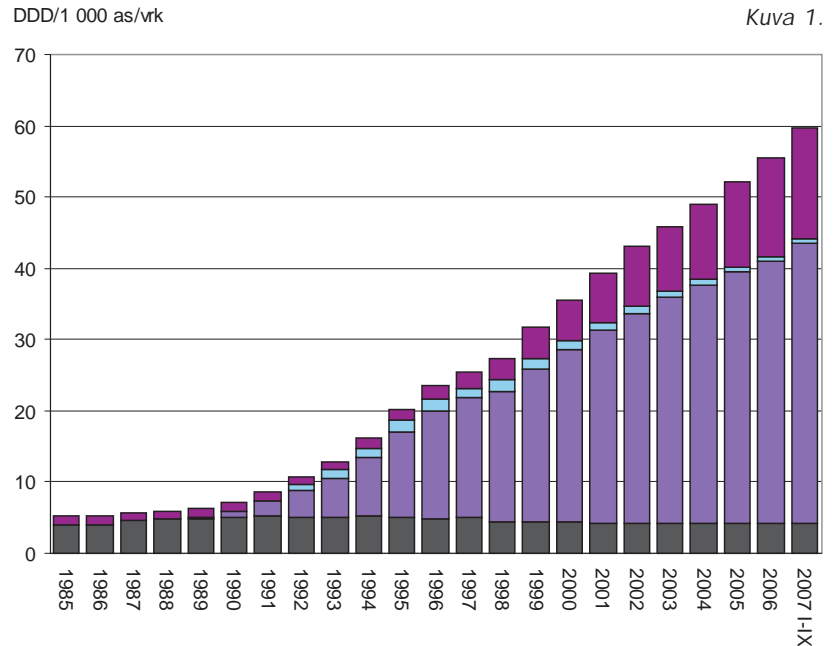
Kuva 3. JonotPois-projektissa käsiteltyjen hakemusten osuus projektin kaikista hakemuksista kasvaa. NP = kansallinen myyntilupamenettely, MRP = tunnistamismenettely, DCP = hajautettu menettely.

## Masennuslääkkeiden kulutuksesta

Suomessa masennuslääkkeiden kulutus (55,5 DDD/1 000 as/vrk) kasvoi viime vuonna 6 %. Selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien osuus (36,7 DDD/1 000 as/vrk) oli 66 % masennuslääkkeiden kulutuksesta. Niiden kulutus lisääntyi 4 %, mutta kustannukset vähenivät 27 %. Yleisimmin käytetty masennuslääke oli edelleen sitalopraami (15,8 DDD/1 000 as/vrk), jonka kulutus lisääntyi 2 %. Eniten näitä lääkkeitä käytettiin Pohjois-Savossa. Kaikissa ikäryhmissä naiset käyttivät masennuslääkkeitä enemmän kuin miehet.

Voimakas masennuslääkkeiden myynnin kasvu alkoi selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien markkinoille tulosta parikymmentä vuotta sitten. Teholtaan ne ovat vanhojen lääkkeiden kaltaisia, mutta erityisesti suurina annoksina käytettynä trisykliset masennuslääkkeet aiheuttivat enemmän subjektiivisia haittoja ja olivat yliannoksina myrkyllisempiä.

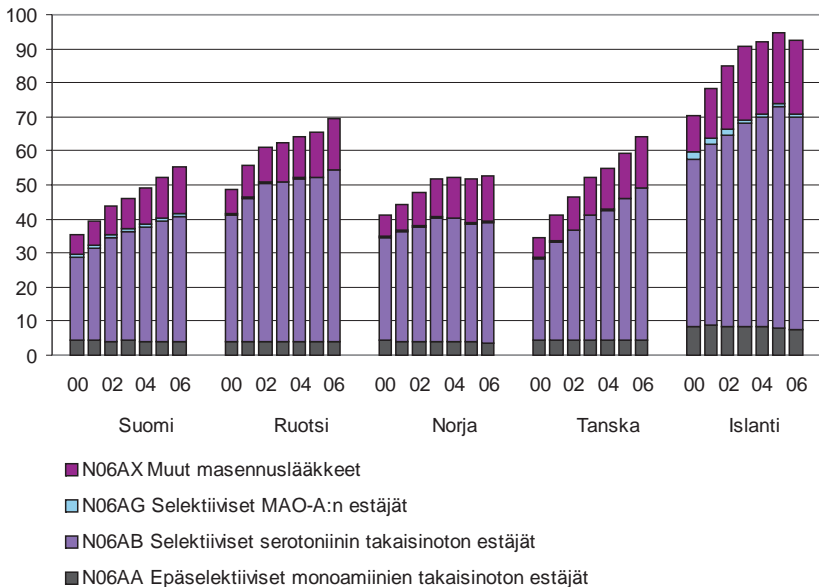
Lääkeryhmien kulutuksen kehitys runsaan kahdenkymmenen vuoden ajalta näkyy kuvassa 1. Kuvassa 2 esitetään ryhmien prosentuaalinen jakauma samoina vuosina. Trisyklisten masennuslääkkeiden kulutus on pysynyt hyvin vakaana, mutta suuri osa nykyisestä kulutuksesta on todennäköisesti niiden käyttöä kivun hoidossa.



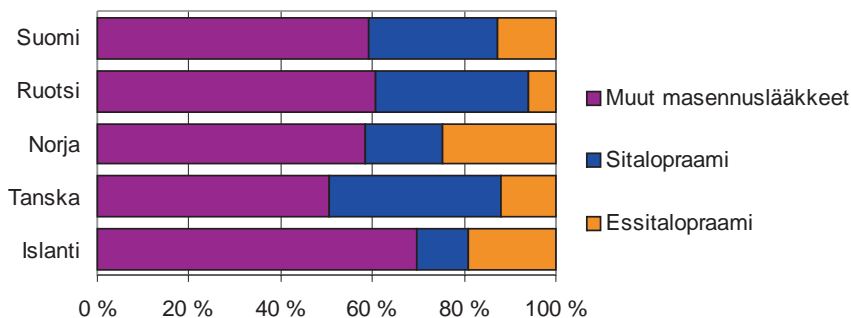
Kuva 1. Masennuslääkkeiden (N06A) kulutus Suomessa vuosina 1985–2007 (tammi–syyskuu).

Kuva 2. Masennuslääkeryhmien kulutuksen prosentuaalinen jakauma vuosina 1985–2007 (tammi–syyskuu).

DDD/1 000 as/vrk

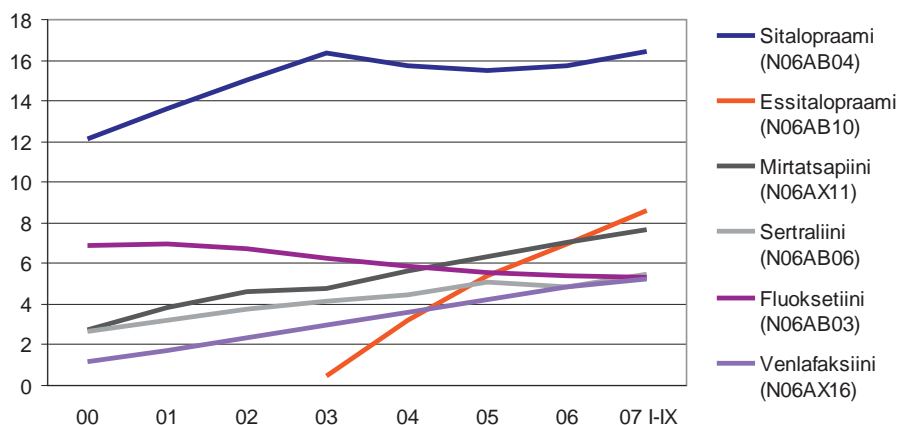


Kuva 3. Masennuslääkkeiden (N06A) kulutus Pohjoismaissa vuosina 2000–2006.



Kuva 4. Sitalopraamin ja essitalopraamin osuudet masennuslääkkeiden (N06A) kokonaiskulutuksesta Pohjoismaissa.

DDD/1 000 as/vrk



Kuva 5. Eniten käytettyjen masennuslääkkeiden (N06A) kulutus vuosina 2000–2007 (tammi–syyskuu) Suomessa.

## Masennuslääkkeiden kulutus Pohjoismaissa

Serotoniiniselektiivisten lääkkeiden myötä tapahtunut kulutuksen lisääntyminen on ollut samansuuntaista kaikissa Pohjoismaissa. Viime vuonna masennuslääkkeiden käyttö lisääntyi edelleen Suomessa, Ruotsissa ja Tanskassa. Suomalaisten masennuslääkekulutus (55,5 DDD/1 000 as/vrk) on ylittänyt norjalaisten kulutuksen (52,5 DDD/1 000 as/vrk). Norjassa kulutuksen kasvu on taittunut ja käyttö on ollut pohjoismaista vähäisintä vuodesta 2005 lähtien (kuva 3). Islannissa masennuslääkkeiden käyttö 92,6 DDD/1 000 as/vrk on Pohjolan suurinta, mutta myös siellä kulutuksen kasvu näyttää taittuneen.

Sitalopraamin S-enantiomeeri eli essitalopraami oli ainoa masennuslääke, jonka kulutus (7 DDD/1 000 as/vrk) ja myynti lisääntyivät selvästi (kulutus 29 % ja myynnin arvo 16 %) Suomessa viime vuonna. Myös muissa Pohjoismaissa raseemista sitalopraamia kalliimpi essitalopraami on tullut halvemmän raseemisen sitalopraamin rinnalle (kuva 4). Vuonna 2006 niistä jompikumpi oli kaikissa Pohjoismaissa eniten käytetty masennuslääke: sitalopraami Suomessa, Ruotsissa ja Tanskassa ja essitalopraami Norjassa ja Islannissa.

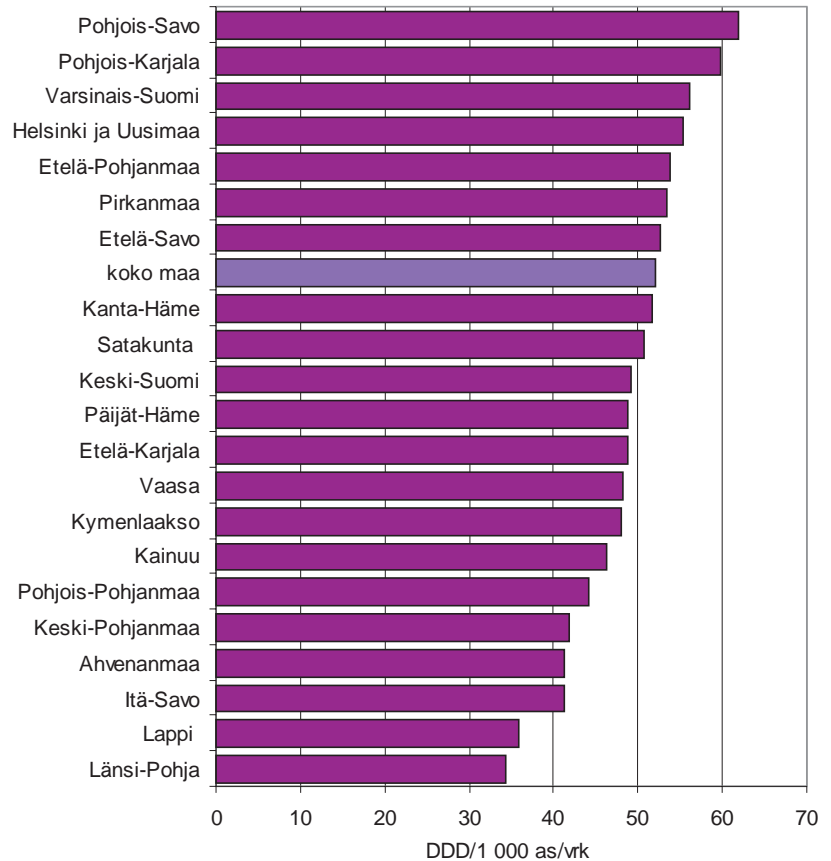
Vuosituhaten vaihteen molemmin puolin käyttöön tulleista uusimmista masennuslääkkeistä eniten käytetyksi on Suomessa noussut mirtatsapiini (7,1 DDD) (kuva 5). Näin on käynyt myös Ruotsissa, mutta muissa Pohjoismaissa venlafaksiinin kulutus on suurempi kuin mirtatsapiinin. Uusimpien masennuslääkkeiden kulutuksen kasvaessa serotoniiniselektiivisten masennuslääkkeiden kasvu on tasaantunut Ruotsissa ja jopa kääntynyt hienoiseen laskuun Norjassa. Suomessa ja Tanskassa molempien ryhmien kulutus kasvoi viime vuonna edellisvuosien tavoin (kuva 3).



## Suomen kulutus alueittain ja iän sekä sukupuolen mukaan

Vuonna 2006 masennuslääkkeitä käytettiin eniten Pohjois-Savossa, missä kulutus oli lähes kaksi kertaa niin suuri kuin Länsi-Pohjan sairaanhoitopiirissä (kuva 6.): Pohjois-Savossa 6 % väestöstä ja Länsi-Pohjassa 3 % väestöstä käytti avohoidon masennuslääkkeitä. Koko maan keskiarvo oli 5 %.

Kelan korvaustietojen mukaan naisista 8,4 % ja miehistä 4,9 %, yhteensä lähes 355 000 henkilöä, sai korvauksia masennuslääkkeistä vuonna 2006. Naiset käyttävät kaikissa ikäryhmissä masennuslääkkeitä enemmän kuin miehet. Kulutus kasvaa keski-ikää kohti, pysyy suunnilleen tasaisena pari vuosikymmentä ja nousee taas yli 80-vuotiaiden joukossa (taulukko).



Kuva 6. Masennuslääkkeiden (N06A) kulutus avohoidossa sairaanhoitopiireittäin vuonna 2006.

ikäryhmä	2004			2005			2006		
	kaikki	naiset	miehet	kaikki	naiset	miehet	kaikki	naiset	miehet
0-19	5,7	7,7	3,8	6,0	8,2	3,8	6,8	9,2	4,4
20-39	55,1	67,1	43,6	58,5	71,5	46,0	64,7	79,5	50,6
40-59	84,3	104,8	64,1	86,6	107,7	65,7	92,9	115,9	70,2
60-79	82,8	99,9	62,1	84,2	101,8	63,0	88,4	107,4	65,8
yli 80	142,5	155,8	109,1	141,7	156,1	106,6	144,7	159,6	109,3
kaikki	60,4	75,6	44,6	62,5	78,3	46,0	67,2	84,3	49,4

Taulukko. Masennuslääkkeistä korvausta saaneet tuhatta asukasta kohden ikäryhmittäin vuosina 2004–2006. Lähde: Kelan reseptitiedosto. Lääkekorvausjärjestelmän muutoksen vuoksi vuoden 2006 tiedot eivät ole täysin vertailukelpoisia aiempien vuosien kanssa.

Lääkelaitoksen lääkekulutustiedot perustuvat lääketukkauppojen myyntiin apteekkeille ja sairaaloille. Lääkkeiden kulutus esitetään vuorokausiannoksina (*defined daily dose*, DDD), joka on suhteutettu väestöön ja aikaan (DDD/1 000 as/vrk). Luku ilmoittaa promilleina sen osan väestöstä, joka on käyttänyt päivit-

täin kyseistä lääkeainetta vuorokausiannoksen verran. DDD on kansainvälisesti lääketilastoinnissa käytetty yksikkö, joka perustuu lääkeaineen pääkäyttöaiheen keskimääräiseen aikuisten päivänannokseen. Lääkkeiden myyntiluvut ilmoitetaan arvonlisäverottomin tukkumyyntihinnoin.

**Lääkekulutustietoja verkossa:**  
Lääkelaitoksen lääkemyyntitiedot:  
<http://www.laakelaitos.fi/laaketieto/kulutustiedot/index.html>

Kelan sairausvakuutuksen korvaustiedot: [www.kela.fi](http://www.kela.fi)

Pohjoismaisia lääkemyyntitilastoja:  
<http://www.nom-nos.dk/nomesco.htm>

## Somadril comp -valmisteen myynti keskeytetty

Euroopan lääkeviraston lääkevalmistekomitea on arvioinut uudeleen karisoprodolia sisältävien valmisteiden turvallisuuden, koska niihin on liittynyt väärinkäyttöä ja ne ovat aiheuttaneet keskushermostohaittoja.

Komitea on arviossaan tullut siihen tulokseen, että valmisteen käyttöön liittyvät riskit ovat suuremmat kuin hyödyt ja suosittelee kaikkien karisoprodolia sisältävien valmisteiden myyntilupien väliaikaista peruuttamista.

Euroopan komissio tulee tekemään asiasta lopullisen päätöksen. Edellä olevan johdosta myyntiluvan haltija keskeytti Somadril comp -valmisteen myynnin Suomessa 30.11.2007.

Somadril comp -valmiste sisältää vaikuttavina aineina karisoprodolia, parasetamolia ja kofeiinia. Sen käyttöaiheina ovat erityyppiset lihaskivut, erityisesti akuutit alaselkävivut. Valmisteen käyttö Suomessa on vähäistä.

Somadril comp -valmistetta

käyttävien potilaiden ei tule keskeyttää hoitoa omatoimisesti, koska hoidon yhtäkkinen keskeyttäminen voi aiheuttaa vieroitusoireita. Vaihtoehdoisen hoidon järjestämisestä tulee sopia lääkärin kanssa.

Kirsti Villikka

## Uusi määräys koskien sairaala-apteekkeja ja lääkekeskuksia - huomio lääkehoidon turvalliseen toteutukseen

Lääkelaitoksessa on uudistettu sairaala-apteekkien ja lääkekeskusten toimintaa koskeva määräys. Uudistettu määräys astuu voimaan vuoden 2008 alussa, ja se julkaistaan Lääkelaitoksen verkkosivuilla.

Uudistettavan määräyksen valmistelussa on kiinnitetty erityistä huomiota lääkehoidon turvalliseen toteutukseen ja lääkehuollon sisäiseen valvontaan sosiaali- ja terveydenhuollon toimintayksiköissä.

Määräyksessä on otettu huomioon sosiaali- ja terveysministeriön julkaiseman Turvallinen lää-

kehoito -oppaan mukanaan tuomat muutokset. Määräykseen liitetyn sisäisen valvonnan tarkoituksena on edesauttaa oppaan peruseriaatteiden käytäntöön soveltamista sekä edistää lääke- ja potilasturvallisuutta. Sairaala-apteekin toimesta tapahtuvalla sisäisellä valvonnalla ja tarkastuksilla tulee varmistua siitä, että toimintayksikköjen lääkehuolto on järjestetty lääkelainsäädännön mukaisesti. Sisäinen valvonta voi olla luonteeltaan ennalta ohjaavaa, toimintarutiineihin sisältyvää jatkuvaa toimintojen seurantaa tai jälkikäteen tapahtuvaa annet-

tujen ohjeiden ja sovittujen toimintatapojen toteutumisen varmistamista.

Uuteen määräykseen on lisätty lääkevalmistusta koskevia määräyksiä sekä menettelytapoja luovutettaessa lääkkeitä avohoidon potilaille. Myös radioaktiivisten lääkkeiden sekä lääkkeellisten kaasujen käsittelystä sairaaloissa on nyt omat kappaleet.

Risto Suominen  
Kristine Salminen

## Terveydenhuollon vaaratapahtumista raportti

Lääkelaitoksen ja Valtion teknillisen tutkimuskeskuksen yhteisessä tutkimushankkeessa kehitettiin HaiPro-vaaratapahtumien raportointimalli. Malli kehitettiin yhteistyössä Peijaksen sairaalan, Tampereen Lääkärikeskus Oy:n ja Tampereen yliopistollisen sairaalan Sydänkeskuksen kanssa. Ensimmäinen HaiPro-projektin julkaisu Terveydenhuollon vaaratapahtumien raportointi on ilmestynyt.

Julkaisun voi tilata sähköpostilla osoitteella: [tilaukset@laakelaitos.fi](mailto:tilaukset@laakelaitos.fi) tai puh (09) 4733 4353.

Julkaisu on myös Lääkelaitoksen verkkosivuilla [www.laakelaitos.fi/julkaisut/laitteet](http://www.laakelaitos.fi/julkaisut/laitteet).



## Eläinlääkkeen ympäristövaikutuksista - esimerkkinä toltratsuriili

*Eläinlääkkeiden ympäristöriskien arviointi on oleellinen osa eläinlääkkeen myyntilupahakemuksen käsittelyä. Arvioinnin periaatteita sekä niistä saatuja kokemuksia on selvitetty tässä lehdessä viime vuonna (1). Ympäristöriskien arvioinnin perusteella eläinlääkkeen valmisteyhteenvedoon lisätään tarvittaessa riskinhallintaohje, jotta eläinlääkevalmisteen käytöstä ei aiheutuisi haittaa ympäristölle.*

Toltratsuriilia sisältävällä, pikkuporsaille hyväksytyllä eläinlääkevalmisteella on ollut myyntilupa Suomessa vuodesta 2003 (2). Syyskuussa 2007 toinen toltratsuriilieläinlääkevalmiste sai myyntiluvan. Sen käyttöaihe on kokkidioosin kliinisten oireiden ennaltaehkäisy sekä kokkidien leviämisen vähentäminen lypsylehmiksi kasvatettavilla vasikoilla tiloilla, joilla on aiemmin todettu *Eimeria bovisin* tai *Eimeria zuerniin* aiheuttamaa kokkidioosia (3). Toltratsuriilin päämetaboliitin, toltratsuriilisulfonin ominaisuuksien vuoksi vasikoille tarkoitetun lääkevalmisteen käytölle on annettu rajoituksia ja ohjeita lääkittyjen eläinten lannan käsittelylle.

### Farmakologia

Toltratsuriili on triatsinonijohdannainen, joka tehoaa *Eimeria*-suvun kokkidien suvuttoman ja suvullisen lisääntymisen solunsäisiin kehitysmuotoihin. Vaikutus kohdistuu selektiivisesti kokkidin mitokondriaalisiin entsyymeihin, jolloin kokkidin hengitys vaikeutuu ja mitokondrio tuhoutuu. Toltratsuriili tehoaa eimerioiden kaikkiin kehitysmuotoihin ja on kokkidiosidinen.

Oraalinen toltratsuriili imeytyy vasikoilla hitaasti. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 24–48 tunnin kuluttua annostuksesta. Merkittävin metaboliitti on

toltratsuriilisulfoni (toiselta nimeltä ponatsuriili). Sekä toltratsuriilin että sen metaboliittien erittyminen on hidasta. Kanta-aineen eliminaatiopuoliintumisaika on noin 2,5 päivää ja sulfonimetaboliitin lähes 5 päivää. Erittyminen tapahtuu pääasiassa ulosteiden kautta.

### Ympäristövaikutukset

Toltratsuriilisulfoni on pysyvä yhdiste, jonka puoliintumisaika maaperässä on yli vuosi (4). Lisäksi se on kulkeutuva yhdiste, joka haittaa kasvien itämistä ja kasvua. Toistuva lääkittyjen

eläinten lannan levittäminen maahan voi johtaa toltratsuriilisulfonin kertymiseen maaperään ja siten aiheuttaa kasveille vaaraa. Lisäksi metaboliitti voi myös kulkeutua pohjaveteen.

Ympäristöhaittojen rajoittamiseksi lääkevalmisteen käyttö on rajattu lypsykarjatilalla oleviin vasikoihin. Käyttö on vasta-aiheinen yli 80 kg painavilla vasikoilla ja lihantuotantoon kasvatettavilla vasikoilla. Lypsykarjatilalla hoidettujen/lääkittyjen vasikoiden lanta laimenee terveiden lypsylehmien lannalla. Intensiivisissä vasikkakasvattamoissa, joissa vanhempia eläimiä ei ole, lannan



toltratsuriilisulfonipitoisuus saattaa nousta haitallisen suureksi. Valmisteyhteenvedossa erityisenä varoitoimenpiteenä neuvotaan hoidettujen vasikoiden lanta sekoittamaan vähintään kolme kertaa suurempaan määrään muiden lehmien lantaa ennen maahan levittämistä.

### Miksi pikkuporsaille hyväksytyllä valmisteella ei ole vastaavia rajoituksia?

Eläinlääkevalmisteiden ympäristövaikutusten arvioinnissa käytetään ns. PEC-laskentamallia (*predicted environmental concentration*, ennustettava pitoisuus ympäristössä). Pitoisuuteen ympäristössä vaikuttavat käytetyn eläinlääkkeen kokonaismäärä, sekä eläimen tuottaman lannan määrä vuositasolla. Laskentamallissa otetaan huomioon myös tuotanto-olosuhteet eli kuinka suuren osan vuodesta eläimet ovat laitumella/karjasuojassa ja kuinka monta tuotantopaksoa

vuoteen mahtuu. Myös lannan varastointiaika ja erityisesti lannan levityskäytännöt vaikuttavat tulokseen. PEC-arvoa verrataan ekotoksikologisten tutkimuksen tuloksiin.

Toltratsuriilivalmisteiden ympäristövaikutusten arvioinnissa on eniten merkitystä eläimille käytettävällä kokonaisuudella sekä metaboliitin ominaisuuksilla. Pikkuporsaille hyväksytty toltratsuriilin ohjeannos on 20 mg painokiloa kohti ja vasikoille on hyväksytty 15 mg painokiloa kohti. Yhden 60 kg:a painavan vasikan hoitoon tarvittava toltratsuriiliannos on siis suurempi kuin kahden vastasyntyneen, keskimääräisen porsaspahnuen hoitoon tarvittava toltratsuriilimäärä (5). Vaikka suurissa emakkosikaloissa syntyy useita uusia pahnueita päivittäin, ei pikkuporsaille tarkoitettua toltratsuriilivalmisteen ympäristövaikutusten arvioinnissa havaittu tarvetta erityisille riskinhallintatoimille.

### Yhteenveto

Toltratsuriilin päämetaboliitti, toltratsuriilisulfoni, on pysyvä ja kulkeutuva yhdiste, joka haittaa kasvien itämistä ja kasvua. Sekä toltratsuriili että toltratsuriilisulfoni ovat organohalogeeneja. Näiden pääsy pohjaveteen pitää estää (6). Vasikoille hyväksytyn toltratsuriilivalmisteen käytölle on ympäristövaikutusten arvioinnin perusteella annettu käyttörajoituksia ja ohjeita lannan käsittelylle. Yksityiskohdat kannattaa tarkastaa valmisteyhteenvedosta (4).

Suomen ympäristökeskus vastaa eläinlääkkeiden ympäristöriskien arviointiin ja lainsäädäntöön liittyviin kysymyksiin ja alueelliset ympäristökeskukset antavat tarvittaessa käytännön ohjeita lääkittyjen eläinten lannan käsittelystä erityisesti pohjavesialueilla.



### Kirjallisuus

1. Virtanen V. Eläinlääkkeiden ympäristöriskien arviointi. TABU 3.2006.
2. Baycox vet 50 mg/ml oraalisen suspensio, kohde-eläinlaji pikkuporsas, Bayer HealthCare AG, Saksa.
3. Baycox Bovis vet 50 mg/ml oraalisen suspensio, kohde-eläinlaji vasikat (lypsykarjatiloiilla), Bayer HealthCare AG, Saksa.
4. Baycox Bovis vet valmisteyhteenvedo (<http://spc.nam.fi/indox/nam/html/nam/vetspc/7/408117.shtml>).
5. 2006: elävinä syntyneitä porsaita keskimäärin 11 kpl/pahnue (<https://portal.mtt.fi/portal/page/portal/AGRONET>), porsaiden paino 1–2(3)kg.
6. EU:n pohjavesidirektiivin 80/68/EEC luettelo I.