

TABU 1.2005

13. vuosikerta
13 årgången
13th Annual volume

Pääkirjoitus	3	Itsehoitolääkkeet – osa vastuullista terveydenhuoltoa Hannes Wahlroos
	4	Suomalainen rokotosohjelma uudistui vuoden alussa Satu Rapola
	7	Miten vältän kipulääkityksen haittoja? Ilari Paakkari
Uutta lääkkeitä	11	Strontiumranelaatti Markku Toivonen
	12	Solifenasiini Nina Bjelogric-Laakso
	13	Harvinaislääke keskosille: ibuprofeeni-injektioneste Pirkko Paakkari
Haittavaikutuksista	14	Isotretinoiinivalmisteille uudet ehdot 1.3.2005 alkaen Tapani Vuola
	14	Alzheimer-taudin lääke galantamiini lievien kognitiivisten heikkenemisoireiden hoidossa
	15	Tee sähköinen haittavaikutusilmoitus! Tapani Vuola
	16	Selvyyttä seurantatutkimuksiin Esko Nuotto
Lääkekäyttö	18	Pohjoismainen lääkekulutus 1999–2003 Pirkko Paakkari Tinna Voipio
Rohdosvalmisteista	22	Kalaöljy ja kalanmaksaöljy Anna-Liisa Enkovaara Sari Koski
	26	Euroopan farmakopean viides painos ja rohdosvalmisteet Sari Koski
Terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista	27	Raportti 2002–2003 endoproteeseista valmistunut Juha Nevalainen Petri Pommelin
Eläinlääkkeistä	28	Penikkatautirokotus ja pinsarit Minna Leppänen
	30	Haittavaikutukset immunologisista eläinlääkkeistä 2003 Tita-Maria Saukko Kristina Lehmann
	32	Uusia eläinlääkkeiden myyntilupia
	32	Eurifel P injekt. -erityisluparokote poistuu – korvaava valmiste Feliniffa P
Ex tempore	33	Lääkkeiden rinnakkaistuonti – uusi määräys
	33	Suomen Lääketilasto 2003 julkaistu
	33	Better medicines for children – current regulatory and scientific status and future prospect -seminaari
	34	Lääkelaitoksen uudet toimitilat vihittiin käyttöön
	36	Opioidivalmisteiden päivitetty hinnat



HANNES WAHLROOS
Ylijohtaja, professori
Lääkelaitos

Itsehoitolääkkeet – osa vastuullista terveydenhoitoa

Paracelsuksen noin 500 vuotta sitten esittämä perustuus myrkyin ja lääkkeen välisestä erosta on edelleen voimassa. Loppujen lopuksi kaikki aineet ovat myrkköjä, kun annos on riittävän suuri. Toisaalta myrkkökin voi olla lääke, jos annos on oikea.

Kehittyneissä ja teollistuneissa maissa 1990-luvun alussa alkanut suuntaus muuttaa lääkkeiden toimittamisluokittelua reseptilääkkeestä itsehoitolääkkeeksi näyttää jatkuvan. Välillä jo luultiin, että itsehoitokäyttöön soveltuvat lääkkeiden käyttöaiheet ja lääkkeet olisi ”perattu” loppuun. Isossa-Britanniassa poistettiin kuitenkin viime vuonna tunnetun ja laajasti käytetyn kolesterolilääkkeen, simvastatiinin, reseptiehto tietyin rajauksin. Tämä esimerkki ja Euroopassa käytävä keskustelu uusista mahdollisista itsehoiton käyttöaiheista (esim. depressio, diabetes, kihti, verenpainetauti, migreeni ja psoriaasi) osoittavat, että itsehoitolääkkeet ovat tulleet, ainakin joissakin maissa, osaksi terveystieteiden tavoitteiden toteuttamiskeinoja.

Kuluttajat ja potilaat ovat muuttuneet passiivisista ja ymmärtämättömistä terveydenhuollon objekteista yksilön täysivaltaisuutta sekä vaikutusmahdollisuuksia ja vallan oikeutusta korostaviksi eturyhmiksi. Tämän muutoksen kanssa vaikuttavat samansuuntaisesti monien maiden terveydenhuollon krooninen rahapula, lääkkeiden mielikuvamarkkinointi ja terveystieteen kasvava näkyvyys mediassa. Uhkana on yhteiskunnan medikalisoituminen. Se voi johtaa lääkkeiden liikakäyttöön ja haittoihin. Suomen lääkemyynti (DDD/1 000 as./vrk) on noussut 2000-luvun alkuvuosina suurimmaksi Pohjoismaissa.¹

Näissä olosuhteissa lääkkeiden reseptiehdoista päätäviltä viranomaisilta vaaditaan viileää harkintaa, jotta Paracelsuksen eivätkä nykyistenkään farmakologien havainnot unohtuisi lääketurvallisuuden varjelussa ja kansanterveyden edistämisessä. Itsehoitolääkkeistä puhuttaessa unohtuu usein se, että ne olivat vain joitakin aikoja sitten reseptilääkkeitä ja että niiden pitkät haittavaikutus-, varoitus-, vasta-aihe- ja yhteisvaikutusluettelot ovat pysyneet muuttumattomina. Niinkin voi käydä, että itsehoitolääkkeeksi siirretty lääkeaine (esim. terfenadiini) siirretään takaisin reseptilääkkeeksi ja myöhemmin kokonaan pois myynnistä ilmenneiden haittojen vuoksi.

Lääke ei muutu turvallisemmaksi, kun se siirretään itsehoitokäyttöön. Sen myynti ja käyttö voidaan kuitenkin sallia tietyin edellytyksin ilman lääkärin reseptiä. Tätä päätöstä helpottaa se, että voidaan varmistua ostotapahumaan liittyvästä ammatillisesta lääkeneuvonnasta. Itsehoitopäätökseen voidaan myös liittää myyntiluvan haltijaa velvoittava ehto toimittaa apteekkeille tausta-aineistoa neuvontaa ohjaamaan. Näin tehtiin Suomessa jälkiehkäisyvalmisteen kohdalla vuonna 2002.

EU-maiden kuluttajat ja potilaat ovat itsehoitolääkkeiden saatavuuden osalta eriarvoisessa asemassa asuinmaastaan riippuen. Esimerkiksi tulehduskipulääkkeiden (ketoprofeeni, naprokseeni) ja liikahappoisuuslääkkeiden (H₂-salpaajat, omepratsoli) reseptiluokittelu vaihtelee maasta toiseen. Jo vuonna 1992 annettu reseptiluokittelua koskeva EU:n direktiivi ei ole sanottavasti lisännyt yhdenmukaisuutta maiden välillä.

Tänä vuonna tulee voimaan EU:n asetus, joka mahdollistaa koko EU:ta koskevat itsehoitopäätökset, mikäli lääkkeeseen liittyisi merkittävä innovaatio tai siitä olisi etua potilaille koko yhteisössä. EU-maiden erot alkavat pienentyä hitaasti mutta varmasti. Kokonaan toisen luokan kysymys on, että EU:ssa ei ole yhteisötason sääntelyä itsehoitolääkkeiden myyntipaikoista. Asia kuuluu kansallisen päätösvallan piiriin. Pääsääntönä Euroopassa on lääkkeiden apteekkimyynti.

Lääketurvallisuuden valvonnan ohella reseptiluokittelussa on kysymys laajemmasta terveystieteellisestä näemyksestä ja muutoksesta yhteiskunnassa. Kansalaisten halutaan ottavan omaa vastuuta sairauksien ja niiden oireiden hoidossa. Kun ympäristö muuttuu, ”portinvartijan” on osattava sopeuttaa itsehoitopäätökset uusiin tilanteisiin. Suomessa päätöksiä ei ole tehty ensimmäisenä eikä viimeisenä. Olennainen reunaehto itsehoitolääkkeiden lisääntyvälle ja järkevälle käytölle on apteekkien toimiminen ammatillisista lähtökohdista yleistä terveystieteellistä tukien. Tilanne muuttuisi toiseksi, jos lääkkeiden myynti siirrettäisiin ei-ammattilaisten käsiin kilpailun ohjaittavaksi.

¹ *Medicines Consumption in the Nordic Countries 1999–2003. NOMESCO 72:2004 (www.nom-nos.dk).*



SATU RAPOLA
LT, terveydenhuollon erikoislääkäri,
erikoistutkija
Rokoteosasto
Kansanterveyslaitos

Suomalainen rokotusohjelma uudistui vuoden alussa

Uusitun rokotusohjelman rokotteilla suomalaislapset saavat suojan tuberkuloosia, kurkkumätää, jäykkäkouristusta, hinkuyskää, tuhkarokkoa, sikotautia, vihurirokkoa, poliota ja Haemophilus influenzae tyyppi b -bakteerin aiheuttamia vakavia infektioita vastaan, kuten aiemminkin. Uusien yhdistelmärokotteiden ansiosta hyvän rokotus-suojan saamiseksi tarvittavien pistosten määrä vähenee huomattavasti. Myös haittojen odotetaan vähenevän uusien rokotevalmisteiden käytönnoton myötä.

Yleisen rokotusohjelman tavoitteena on väestön suojaaminen mahdollisimman hyvin rokotteilla ehkäistävissä olevia tartuntatauteja vastaan. Rokotusohjelman uudistustarpeisiin vaikuttavat tartuntatautien epidemiologiassa tapahtuvat muutokset, uusien entistä parempien rokotteiden tulo markkinoille sekä rokotteisiin liittyvät haittavaikutukset.

Lähes vuosikymmenen muuttumattomana pysyneeseen yleiseen rokotusohjelmaan tehtiin muutoksia vuosina 2002 ja 2003. Influenssarokotuksen kohderyhmiä laajennettiin syksyllä 2002 siten, että suosituksen piiriin kuuluvat kaikki 65 vuotta täyttäneet suomalaiset perinteisiin lääketieteellisiin riskiryhmiin kuuluvien henkilöiden lisäksi.

Esikouluikäisten kurkkumätä-jäykkäkouristus-hinkuyskätehosterokote (dta, ap = *acellular pertussis*, soluton pertussis) lisättiin rokotusohjelmaan vuoden 2003 alusta. Samalla luovuttiin poliorokotuksista (IPV) 11 ja 16–18 vuoden iässä, sillä suojaavan immunitetin saamiseksi Suomessa riittää rokotusohjelman neljä poliorokoteannosta ennen kouluikää. Lisätehosteita tarvitaan vain poikkeustapauksissa.

Rokotusohjelman suunnittelu ja päätöksenteko

Tartuntatautien vastustamistyön yleinen suunnittelu, ohjaus ja valvonta kuuluu sosiaali- ja terveystieteiden ministeriölle (STM). Myös rokotusohjelmasta päätetään STM:ssä, jossa tartuntatautien vastustamistyön asiantuntijaelimenä toimii tartuntatautien neuvottelukunta. Asiantuntijalaitoksena toimii Kansanterveyslaitos. Kansallinen rokotusasiantuntijaryhmä (KRAR), KTL:n rokotus-suositusryhmä sekä rokotekohdattaiset asiantuntijaryhmät ovat asiantuntijoina STM:n rokotusohjelmaa koskevan päätöksenteon tukena. Vastuu rokotusten käytännön järjestämisestä kuuluu kunnille (Tartuntatautilaki 935/2003).

Yleisen rokotusohjelman suunnittelussa on otettava huomioon rokotuksella torjuttavan sairauden kansanterveydellinen merkitys, sairauden vakavuus ja siihen sairastumisen vaara eri ikäisillä, rokotettavan immuunipuolustuksen kypsyys, rokotteiden teho, mahdolliset haitat niin yksilön kuin yhteiskunnankin näkökulmasta sekä terveydenhuollon toiminnalliset ja taloudelliset näkökohdat.

Rokotusohjelman laatiminen on aina kompromissien tekoa. Päämääränä on saavuttaa riittävä suojateho mahdollisimman varhain mahdollisimman vähillä rokoteannoksilla ja haitoilla.

Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön asetus rokotuksista ja tartuntatautien raskaudenaikaisesta seulonnasta (421/2004) antaa ohjeet käytettävistä rokotteista ja niiden antoaikataulusta 1.1.2005 alkaen (Tartuntatautilaki 935/2003) (taulukot 1 ja 2).

Aikuisten rokotukset

Jokaisen aikuisen tulisi huolehtia siitä, että vähintään kolmen jäykkäkouristus-, kurkkumätä- ja poliorokotuksen antama suoja on saatu. Lisäksi jokaisella aikuisella tulisi olla joko sairastettujen tautien tai kahden MPR-rokoteannoksen antama suoja tuhkarokkoa, vihurirokkoa ja sikotautia vastaan. Jos aikuisen rokotussuoja todetaan näiden rokotusten osalta puutteelliseksi, sitä täydennetään. Sen jälkeen dT-tehosterokotus kurkkumätää ja jäykkäkouristusta vastaan on tarpeen 10 vuoden välein. Poliotehosterokotus (IPV) on tarpeen vain erityistilanteissa.

Erityisryhmien rokotukset

Hepatiitti A ja hepatiitti B -rokotukset

Henkilölle, jolla elinolosuhteidensa vuoksi on suurentunut vaara saada hepatiitti A tai B -tartunta, annetaan hepatiittirokotukset Kansanterveyslaitoksen antamien rokotusaikeiden mukaisesti.

Taulukko 1. Yleisessä rokotusohjelmassa käytettäviä rokotteita (tilanne helmikuu 2005)

Lyhenne	Rokote
BCG	tuberkuloosirokote (<i>Bacillus Calmette-Guerin</i>), BCG Vaccine SSI
DTaP-IPV-Hib	kurkkumätä (<i>diphtheria</i> = D)-, jäykkäkouristus (<i>tetanus</i> = T)-, soluton hinkuyskä (<i>acellular pertussis</i> = aP)-, polio (IPV)- ja <i>Haemophilus influenzae</i> tyyppi b (Hib)-rokote, Pentavac
DTaP-IPV	kurkkumätä (D)-, jäykkäkouristus (T)-, soluton hinkuyskä (aP)- ja polio (IPV) -rokote, Tetravac
dtap	kurkkumätä (d)-, jäykkäkouristus (t)- ja soluton hinkuyskä (ap) -rokote, Boostrix
DT	kurkkumätä (D)- ja jäykkäkouristus (T) -rokote
dT	kurkkumätä (d)- ja jäykkäkouristus(T) -rokote, diTeBooster
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> tyyppi b (Hib) -rokote, Hiberix
IPV	inaktivoituja tyyppi 1, 2 ja 3 viruksia sisältävä poliorokote, Imovax Polio
MPR	tuhkarokko (<i>morbili</i> = M)-, sikotauti (<i>parotitis</i> = P)- ja vihurirokko (<i>rubella</i> = R) -rokote, MMR II
HAV	hepatiitti A -rokote, Havrix
HBV	hepatiitti B -rokote, Engerix-B
HAV-HBV influenssa	hepatiitti A- ja hepatiitti B -rokote, Twinrix influenssarokote

Rokotteiden antigeenimääriä kuvaavat merkinnät

D, T, P suurempi antigeenimäärä
d, t, p pienempi antigeenimäärä

Taulukko 2. Lasten ja nuorten rokotukset

Rokote Suositeltava rokotusikä

BCG	< 1 vko
DTaP-IPV-Hib	3 kk
DTaP-IPV-Hib	5 kk
DTaP-IPV-Hib	12 kk
MPR I	14–18 kk
DTaP-IPV	4 v.
MPR II	6 v.
dtap	14–15 v.

Influenssarokotukset

Erikseen määritellyt henkilöryhmät, joiden terveyttä influenssa oleellisesti uhkaa, rokotetaan vuosittain ennen epidemikauden alkua influenssaa vastaan. Kansanterveyslaitos ilmoittaa vuosittain käytettävät rokotteet ja rokotusindikaatiot sekä huolehtii influenssarokotteiden jakelusta terveyskeskuksiin. Syksyllä 2002 rokotettaviin ryhmiin lisättiin kaikki 65 vuotta täyttäneet henkilöt.

Suosituksen piiriin kuuluvat myös lääketieteellisiin riskiryhmiin kuuluvat kuusi kuukautta täyttäneet lapset, joilla ei ole vasta-aihetta rokotamiselle. Vuosittaisissa rokotuksissa riittää yleensä yksi annos. Jos rokotettava lapsi on alle yhdeksänvuotias, eikä ole aikaisemmin saanut influenssarokotusta, yksi rokoteannos ei välttämättä tuota riittävää suojaa. Tällaiselle lapselle suositel-

laan toisen samansuuruisen annoksen antamista noin kuukauden kulluttua ensimmäisestä.

Syksyllä 2004 julkaistussa suomalaisuutkimuksessa selvitettiin influenssan aiheuttamaa tautitaakkaa alle 13-vuotiaiden lasten tutkimusaineistossa kahden influenssakauden aikana (2000–2001 ja 2001–2002). Tässä tutkimuksessa vanhempia kehoitettiin tuomaan lapsi tutkimuslinnikkaan, jos hänellä oli kuumetta tai hengitystieoireita.

Tutkimusklinikkakäynnillä otettiin nenänielunäyte virusviljelyä varten. Tutkimuksen aikana dokumentoitiin kaiken kaikkiaan 372 influenssaepisodia. Alle kolmevuotiailla lapsilla influenssan vuosittainen esiintyvyys oli 179/1 000, 3–6-vuotiailla 175/1 000 ja seitsemän vuotta täyttäneillä 142/1 000. Yleisin influenssaan liittyvä komplikaatio oli korvatulehdus, jonka yleisyys alle kolmevuotiailla potilailla oli lähes 40 prosenttia. Korvatulehduksia esiintyy pikkulapsilla keskimäärin tällä tiheydellä minkä tahansa ylähengitysteiden virusinfektion yhteydessä. Antibioottihoitoa määrättiin eri syistä kaiken kaikkiaan 42 prosentille alle kolmevuotiaista lapsista.

Tutkimuksen perusteella erityisesti alle kolmevuotiaiden lasten influenssa ja siihen liittyvät komplikaatiot, lääkehoito ja lastaan hoitavien vanhempien työstä poissaolo aiheuttavat merkittävän tautitaakan lapsille ja heidän perheilleen. Tutki-

jat toteavatkin johtopäätöksissään, että tämän ikäisten rokottaminen influenssaa vastaan voisi olla hyödyllistä.

Kansallinen rokotusasiantuntijaryhmä (KRAR) käsitteli kokouksessaan 29.11.2004 pikkulasten influenssarokotuksia yllä olevan tiedon valossa. KRAR esittää, että Kansanterveyslaitos kutsuu koolle lasten influenssarokotuksiin liittyvää selvitystä varten laajapohjaisen työryhmän, ja toivoo asian pikaista valmistelua työryhmässä. KRAR odottaa työryhmän selvitystä, eikä pidä tarpeellisena, että ennen sen valmistumista lasten influenssarokotuksia tehostetaan erityisellä kampanjalla.

Siirtymävaihe

Ennen vuotta 2005 aloitettuja rokotuksia jatketaan erillistä ohjetta (RONJA = rokotusten jatkaminen uudessa ohjelmassa) noudattaen. Siirtymävaiheen yksilöllinen ohjeistus takaa kaikille lapsille samanlaisen perussuojan riippumatta siitä, missä vaiheessa rokotusohjelmaa he ovat vuoden 2005 alkaessa. Aiemmin aloitettuja rokotuksia täydennetään vuoden 2005 alusta uusien rokottein. Näin erillisten rokotteiden käyttö vähenee.

Rokotusten kirjaaminen

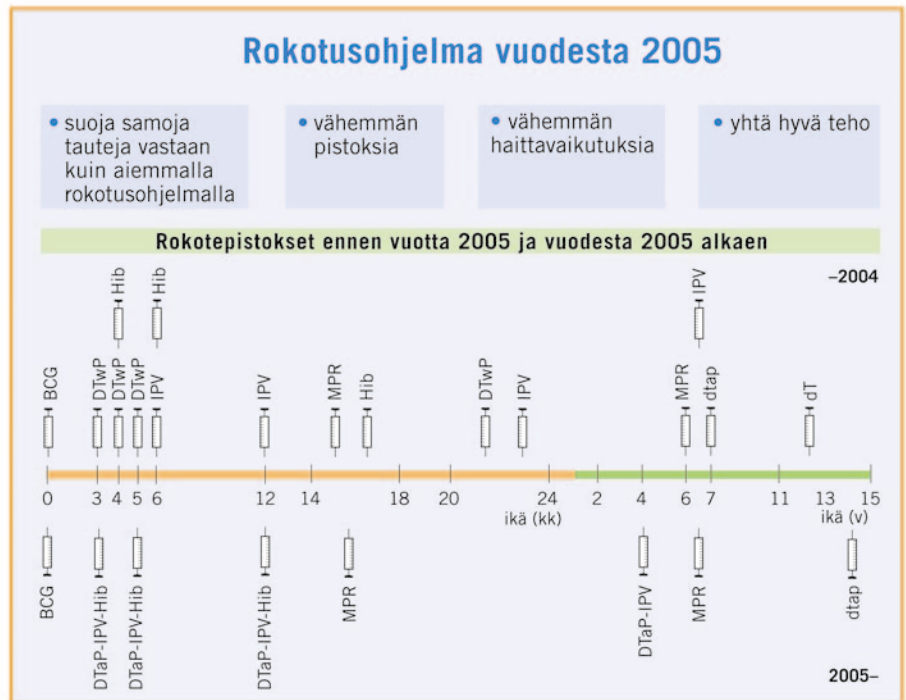
Rokotusten seurantalomakkeet ja lapsuusiän terveyskortti (neuvola-

kortti) on uudistettu. Terveyskeskusten tulisi huolehtia sähköisten tietojärjestelmiensä päivityksestä.

Annetut rokotukset kirjataan rokotettavan terveys- ja sairauskertomukseen joko aikuisten tai lasten rokotusseurantalomakkeille tai sähköiseen terveystietojärjestelmään. Kirjauksesta on käytävä ilmi rokotetun henkilötietojen ja rokottajan lisäksi rokotuspäivämäärä, rokotteen nimi (esim. DTaP-IPV-Hib), rokotteen kaupan nimi (esim. Pentavac) ja eränumero ja pistoskohta (esim. oikea reisi) sekä antotapa (esim. i.m.). Nämä ovat tarpeellisia tietoja muun muassa mahdollisia yksilöllisiä haittavaikutuksia ja väestön rokotuskattavuutta tutkittaessa. Rokotusmerkintä olisi hyvä tehdä lisäksi rokotettavalle aikuiselle annettavaan terveyskorttiin tai kansainväliseen rokotuskorttiin tai molempiin. Lasten rokotukset merkitään vastaavasti vanhempien hallussa olevaan lapsen omaan terveyskorttiin (neuvolakorttiin).

Rokotusohjelman toteutuminen

Rokotukset ovat kuuluneet vuosikymmeniä suomalaisten perheiden ja neuvoloiden arkeen. Hyvin toimiva neuvolajärjestelmä mahdollistaa sen, että rokotteita on kaikkien perheiden saatavilla; vähintään 93 prosenttia neuvolaikäisistä saa kaikki rokotusohjelman mukaiset rokotukset. Lapset saavat ennen kouluunmenoaan suojan yhdeksää vakavaa tautia vastaan. Rokotusohjelmaan kuuluvista taudeista polio, tuhkarokko, sikotauti ja vihurirokko on jo saatu kokonaan häviämään Suomesta. Tuberkuloosi, kurkkumätä, jäykkäkouristus sekä vakavat hemofilus-taudit ovat hävinneet lähes kokonaan. Hinkuyskää on esiintynyt, mutta huomattavasti vähemmän kuin ennen rokottamisen aloittamista. Hyvä tulos perustuu siihen, että tehokkaita rokotteita käytetään maassamme laajalti. Saavutettu tilanne ei välttämättä ole pysyvä. Rokotteilla ehkäistävien tautien pysyminen kurissa edellyttää rokotusohjelman rokotusten jatkamista ja korkean rokotuskattavuuden ylläpitoa. Suomesta jo hävitetyt taudit palaavat maahan, jos lasten rokotuksista ei huolehdita.



Tulevaisuuden haasteita

Suomessa suhtautuminen rokotuksiin on kautta vuosien ollut pääosin myönteistä. Vapaaehtoisten rokotusten ottaminen ei ole kuitenkaan aina aivan selvää. Vanhemmat haluavat yhä yksityiskohtaisempaa tietoa siitä, mitä rokotteita heidän lapselleen tarjotaan ja mitä vaihtoehtoja on olemassa. Rokotusaiheista tietoa on tarjolla runsaasti, mutta tiedon laatu on hyvin vaihtelevaa ja lähteet kirjavia. Internetin käyttö on laajentanut kansalaisten tiedonsaantimahdollisuuksia, ja keskustelupalstoilla käydäänkin ajoittain kiivasta keskustelua rokotuksista. Kansalaisten rokotustietämystä voidaan lisätä ja rokotuksiin kohdistuvia pelkoja ja harhaluuloja vähentää asiallista tietoa jakamalla. Siksi kaikkien avoterveydenhuollossa työskentelevien lääkäreiden ja terveydenhoitajien olisi tunnettava yleisen rokotusohjelman rokotteet, niiden hyödyt ja haitat. Terveyskeskusten vastaanotoilla ja lääkäriasemilla annetaan myös muita kuin yleiseen rokotusohjelmaan kuuluvia rokotteita.

Markkinoille on tullut ja tulee uusia rokotteita, joiden sisällyttäminen yleiseen rokotusohjelmaan ei ole itsestään selvää. Lapsuus- ja nuoruusiässä annettujen rokotusten tehostaminen aikuisiässä on tärkeää. Yleisen rokotusohjelman toteuttamisen lisäksi matkailijoiden rokotukset ovat rokotustyötä tekevien

henkilöiden haaste, sillä kaukomatkailijat ja ulkomailla työskentelevät tarvitsevat usein erikoisrokotteita. Näistä syistä rokottajan tulee nykyisin hallita paljon sellaista rokotustietoa, jota ennen oli vain harvoilla asiantuntijoilla.

Kirjallisuutta

Rokottajan käsikirja 2005, Duodecim ja KTL sekä vastaava sähköinen versio: http://www.ktl.fi/portal/suomi/julkaisut/oppaat_ja_kirjat/rokottajan_kasikirja

http://www.ktl.fi/portal/suomi/osiot/terveyden_ammattilaisille/rokottaminen/

Matkailijan Terveysopas 2004, Duodecim ja KTL sekä vastaava sähköinen versio: http://www.ktl.fi/portal/suomi/julkaisut/oppaat_ja_kirjat/matkailijan_terveysopas

Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V, Ziegler T, Vainionpää R, Vuorinen T, Kainulainen L, Puhakka T, Jartti T, Toikka P, Lehtinen P, Routi T, Juven T. Burden of influenza in children in the community. *J Infect Dis.* 2004;190: 1369-73. Epub 2004 Sep 15.

Miten vältän kipulääkityksen haittoja?

Lääkärin ammattitaitoon kuuluu kivun hoito tavalla, joka minimoi kipulääkityksen monet vaarat, kuten riippuvuus (opioidit), mahasuolikanavan verenvuodot ja munuaisen toiminnan heikentyminen (tulehduskipulääkkeet), maksavauriot (parasetamoli ja harvemmin tulehduskipulääkkeet) sekä veren hemostaasin häiriöt, vuodot tai tukokset (tulehduskipulääkkeet). Lisäksi tulehduskipulääkkeillä saattaa olla harvinaisia, mutta hengenvaarallisia ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia (toksinen epidermolyysi).

Seuraavassa käsitellään tavallisia yleispraktiikan kiputilojen hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä, niiden vasta-aiheita, haitta- ja yhteisvaikutuksia. Kipulääkevalintoihin eri käyttöaiheissa puututaan vain turvallisuuskulmasta käsin, ja esimerkiksi erityisen perehtynyttä hoitotähtäystä edellyttävää neuroopaattisen kivun hoitoa ei käsitellä tässä yhteydessä.

Miten vähennän tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvää mahasuolikanavan verenvuodon vaaraa?

Kaikki perinteiset tulehduskipulääkkeet vaurioittavat mahasuolikanavan limakalvoa aina paksusuoleen saakka (1), mistä seuraa tiheistä verenvuotoista, joka on mitattavissa ulosteen lisääntyneenä hemoglobiinina. Pahimmassa tapauksessa syntyy haavauma, perforaatio ja valtimon vaurioitumisesta johtuva äkillinen ja ennalta varoittamaton verenvuoto. Suomessa ei ole tehty kattavaa seuranta tutkimusta äkillisen verenvuodon ja sitä mahdollisesti seuraavan vaaran suuruudesta. Amerikkalaisen ARAMIS-tutkimuksen perusteella voi varovaisesti arvioida, että meidän oloissamme nivelrikkopotilailla kuolemaan johtavien verenvuotojen määrä on noin 200 tapaus vuosittain ja vastaavasti sairaalaan joutuneiden määrä on noin kymmenkertainen (2). Eri maiden tutkimustulosten vertailua vaikeuttavat erot hoitokäytännöissä, kuten yhdistelmä lääkkeiden ja vähemmän

limakalvoja vaurioittavan parasetamolien käytön yleisyys.

Potilaan anamneesi ja vaaratekijöitä

Ymmärrettävästi sairastettu gastriitti, ulkus tai helikobakteeripositivisuus (3) lisäävät tulehduskipulääkkeen aiheuttamaa verenvuotovaaraa. Epämääräisiä mahavaivoja ei voida selkeästi osoittaa verenvuodon vaaran ennustekijöiksi (2). Kaikki tulehduskipulääkkeet, myös koksibit, aiheuttavat dyspepsiaa, mikä ei näytä korreloivan verenvuodon vaaraan. Tunnettuja verenvuodon vaaratekijöitä ovat korkea ikä (> 65 v.), monisairaus ja monilääkitys. Erityisesti reumapotilailla ja pitkälle kehittyneellä ateroskleroosilla sairastavilla potilailla vaara on suurentunut, mikä osittain liittyy heidän käyttämiinsä lääketeihin, glukokortikoideihin, antikoagulantteihin ja mini-ASA:aan.

Asetyyliä sisältävien puskuroitujen tai suolistopäällysten suojavaikutusta ei ole selkeästi osoitettu

Asetyyliä sisältävien puskuroitujen (ASA) pidetään perinteisesti aineena, joka ärsyttää mahan limakalvoa nimenomaan happamuutensa vuoksi, mikä vuoksi ASA:a on puskuroitu eli tablettiin on lisätty happamuutta sopivalle tasolle säätävää ainetta. Kuitenkin, kun ASA otetaan suosituksen mukaan runsaan nestemäärän kera, se liukenee nopeasti partikkeliksi

muodosta irrallisiksi molekyyleiksi mahanesteeseen. Tällöin riski paikallisesta ärsytyksestä, joka voisi johtua tabletin jäämisestä ruokatorven pullistumaan tai mahan sopukkaan, on häviävän pieni. ASA ei heikkona hapon pysty lisäämään jo ennestään suolahappoisen mahan sisällön happamuutta.

Suolistoliukoisen ASA-tabletin kehittämisajatuksena on välttää lääkemolekyylin kontakti mahan ja pohjukaissuolen limakalvon kanssa, minkä pitäisi suojata ylempää mahasuolikanavaa. ASA:n enterotabletin hyöty on teoreettisesti kuitenkin vain osittainen, koska tulehduskipulääkkeet aiheuttavat ulseraatioita ja vuotoja myös alemmassa mahasuolikanavassa (1). ASA:n paikallista happamuuden kautta vaikuttavaa ärsyttävyyttä vastaan oli kokeellista osoitusta jo 20 vuotta sitten, jolloin i.v. ASA:n osoitettiin aiheuttavan syviä limakalvovaurioita samalla kun prostanoidisynteesi limakalvossa estyi (4). Vaikka endoskooppisesti tutkittuna ASA:n puskuroitu muoto näyttää aiheuttavan vähemmän muutoksen ärsytyksestä (5), on toisaalta esitetty, että puskuroidulla tai enteropäällistetyllä ASA-tabletilla ei ole merkittävää verenvuodolta suojavaa vaikutusta (6), joskin näyttö on osin ristiriitaista (7).

Vuotovaara riippuu annoksesta, suurenee yhdistelmäkäytössä ja on jatkuva

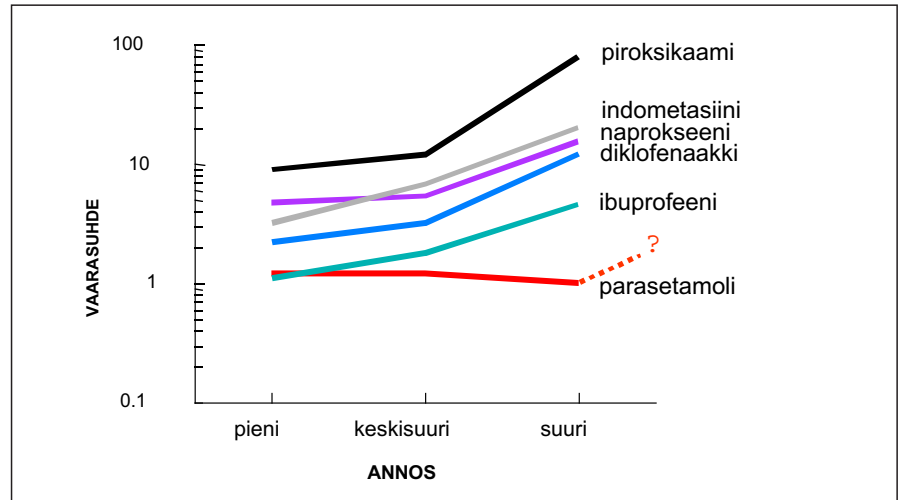
Yhdentoista tutkimuksen perinteisten tulehduskipulääkkeiden meta-

analyysissä ibuprofeeni lisäsi vähiten vuotovaaraa. Tämän selitettiin johtuvan muihin tulehduskipulääkeisiin verrattuna käytetyistä suhteellisen pienistä annoksista, ja arvon mukaan suurilla annoksilla (> 1600 mg/vrk) ibuprofeenin aiheuttama vuotoriski olisi saman suuruinen kuin esimerkiksi naprokseenilla tai indometasiinilla (8). Yleisesti voidaan todeta, että kaikkien perinteisten tulehduskipulääkkeiden vuotovaara lisääntyy annoksen suuretessa ja myös silloin kun eri tulehduskipulääkkeitä käytetään samanaikaisesti. Koska tulehduskipulääkkeillä on sama vaikutusmekanismi (COX-esto), on yhteiskäytöllä käytännössä sama seuraamus kuin yksittäisen lääkkeen suurella annoksella, lisätynä kunkin erillisen lääkemolekyylin erillisillä prostanoideista riippumattomilla häiritsevä vaikutuksilla (maksai- tai ihotoksisuus). Jos yhdistelmiä tarvitaan analgeettisen tehon lisäämiksi, tulee kysymyksen opioidijärjestelmän kautta vaikuttavan kodeiinin ja parasetamolin yhdistelmävalmiste, jonka vaikutukset ainakin pieninä annoksina kohdistuvat lähinnä keskushermoston prostanoideiden synteesin estoon (COX-3-salpaus). Turvallisinta on siis aina käyttää pienintä tehokkainta annosta.

Sekä ARAMIS-tutkimus (2) että laaja brittiläinen tutkimus osoittavat, että tulehduskipulääkkeiden aiheuttama vuodon vaara on jatkuva ja kertyvä (10). Tulehduskipulääkkeet muuttavat limakalvon fysiologiaa niin voimakkaasti, että vuodon vaara laskee hoidon lopettamisen jälkeen vertailuryhmän tasolle vasta viikkojen kuluessa (10). Tätä voivat selittää epäedulliset muutokset mikroverenkierron, liman, suolahapon ja bikarbonaatin erityksessä sekä mukoosan heikentynyt kyky korjata eri syistä syntyneitä vaurioita. Tämä "carry over" -ilmiö on myös osatodistusta siitä, että tulehduskipulääkkeiden aiheuttama limakalvovaurio ei synny lääkemolekyylin aiheuttamasta paikallisesta ärsytyksestä kuten happamuudesta.

Parasetamoli vaihtoehtona

Parasetamolin vaikutuspaikka on lähinnä keskushermostossa, minkä vuoksi sen perifeeriset vaikutukset



Perinteisten tulehduskipulääkkeiden aiheuttama ylemmän mahasuolikanavan verenvuodon vaara suurenee annoksen myötä. Myös mahasuolikanavaan nähden turvallisiksi arvioitu parasetamoli saattaa lisätä verenvuodon vaaraa suurilla, yli 2 gramman vuorokausiannoksilla. Kuva on mukailtu Garcia Rodriguez ym. ja Lewis ym. julkaisuista (9 ja 14).

ja myös häiritsevät vaikutukset ovat vähäisiä, vaikka liika-annoksina (kerta-annos > 10 g) se aiheuttaa maksatoksisuutta, mikä korostuu riskipotilailla kuten alkoholisteilla (11). Parasetamolin maksatoksisuus liittyy pääsääntöisesti suuren annoksen synnyttämän reaktiivisen metaboliitin aiheuttamaan glutationin puutteeseen, mitä voidaan hoitaa asetyylikysteiinillä (12). Vaikka parasetamoli suurina annoksina aiheuttaa dyspepsiaa, sillä ei perinteisesti eikä myöskään nykytiedon mukaan katsota olevan ulserogeenista vaikutusta (13). Tästä kannasta poikkeaa Garcia Rodriguezin ja Hernandez-Diazin katsaus, jonka mukaan yli 2 gramman parasetamolin vuorokausiannokset lisäävät mahalseraation riskiä (9). On arvioitu, että 1 000 mg parasetamolia vastaa teholtaan noin 400 mg:aa ibuprofeenia. Parasetamoli sopii lievän kivun hoitoon sekä yhdistelmävalmisteisiin.

Misoprostolin yhdistäminen tulehduskipulääkehoitoon

Koska tulehduskipulääkkeiden mahasuolikanavan limakalvoa vaurioitavat ominaisuudet johtuvat mukoosaa suojaavien prostanoideiden (PGE₂ ja PGI₂) synteesin estymisestä, prostanoideiden (misoprostolin) yhdistäminen tulehduskipulääkevalmisteeseen on johdonmukainen keino estää verenvuotoja. Lukuisat tutkimukset osoittavatkin, että miso-

prostolin yhdistäminen esimerkiksi diklofenaakkihoitoon pienentää mahasuolikanavan verenvuotoa merkittävästi (15, 16). Misoprostoli aiheuttaa kuitenkin dyspepsiaa ja ripulia, mikä rajoittaa sen käytettävyyttä. Misoprostolilisä ei myöskään näytä poistavan tulehduskipulääkkeen munuaishaittoja. Misoprostolin haittojen vuoksi hoidon keskeyttäneiden osuus oli 400–600 mikrogramman annoksella (2–3 kertaa 50 mg:n diklofenaakkiyhdistelmätablettia vuorokaudessa) noin 10 %. Keskeyttäneiden potilaiden määrä kaksinkertaistui, kun misoprostolin annos suurennettiin 800 mikrogrammaan (17).

Protonipumpun estäjän yhdistäminen tulehduskipulääkehoitoon

Mahan happamuuden vähentäminen happoa puskuroivilla aineilla tai H₂-salpaajilla ei näytä riittävästi estävän tulehduskipulääkehoitoa (18, 19). Edellisiä tehokkaamman mahan happamuuden poistajan, protonipumpun estäjä omepratsolin indikaationa on tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvän maha- ja pohjukaissuolihaavan hoito ja ehkäisy. Ulkusvuodon kokeneilla potilailla selekoksibin tai diklofenaakin ja omepratsolin yhdistelmän käyttö esti yhtä tehokkaasti uusintavuotoja. Munuaishaitat kuten turvotukset olivat molemmissa ryhmissä yhtä yleisiä (20). Omepratsolin tulehdus-

kipulääkkeen aiheuttamaan ulkusvuodon estovaikutusta on kuvattu helikobakteerin eradikaatiohoidon veroiseksi (21). Kuitenkaan toisen tutkimuksen mukaan potilailla, joilla on ollut aikaisempi ulkusvuoto, selekoksibi eikä myöskään diklofenaakki-omepratsolihdistelmä ei tyydyttävästi estänyt uusintavuotoa (22). Tulehduskipulääkeulkusta ilmenee myös mahan ja pohjukais-suolen distaalisisissa suolen osissa. Näiden ulkusten estosta ei protonipumpun salpaajilla ole näyttöä.

Koksibit

Koksibeista mahahaittojen suhteen parhaiten tutkitut (23, 24) selekoksibi ja rofekoksibi pienentävät vaarallisen mahasuolikanavan verenvuotoa noin puolella potilaista. Niiden käyttäjien puolen vuoden endoskopiaseurannassa ei voida osoittaa limakalvovaurioita. Luotettavaa tutkimusta koksibien limakalvovaiikutuksista lumelääkkeeseen verrattuna ei ole tehty, mikä jättää avoimeksi sen mahdollisuuden, että koksibit saattavat hidastaa eri syistä syntyneen ulseraation parantumista, mikä on voitu osoittaa eläinkokeissa (25).

Koksibien käyttö tulee nykytilanteessa rajoittaa valmisteyhteenvetojen rajaamiin tilanteisiin, koska käytöstä poistetun rofekoksibin todennäköinen protromboottinen vaikutus voi liittyä COX-2-selektiivisyyteen eikä kyseisen molekyylin tuntemattomiin erityishaittoihin. Koksibien mahdollinen protromboottinen vaikutus tulee mahapotilailla punnita mahdollisia hyötyjä vastaan. Lisäksi on muistettava, että mini-ASA:n käyttäjillä koksibien mahan mukoosan haittoja vähentävä vaikutus ei enää ole merkittävä.

Astmapotilaan kivun hoito

Oraalisten altistustestien mukaan tulehduskipulääkkeet pahentavat astmaa aikaisemmin uskottua enemmän, ehkä jopa noin 20 %:lla aikuispotilaista (26). Vaikka ilmiötä kutsutaan usein ASA:n aiheuttamaksi astmaksi (*aspirin induced asthma*), kyse ei ole ASA-allergiasta tai tälle molekyyllille ainutlaatuisesta ilmiöstä. Kyse on kaikille perinteisille tulehduskipulääkkeille tyypillisestä

haitasta, joka johtunee keuhkoputkia supistavien leukotrieenien vaikutuksen voimistumisesta (27). Tulehduskipulääkeestman ryhmäluonnetta osoittavat ristiherkkyydet ASA:n ja yleisesti käytettyjen tulehduskipulääkkeiden välillä (ibuprofeeni 98 %); naprokseeni 100 % ja diklofenaakki 93 %), poikkeuksena puhdas analgeetti, parasetamoli, joka pahensi lievästi astmaa alle 2 %:lla potilaista (26). Tulehduskipulääkeestmaatitot saattavat myös sopia selektiivisten COX-2-salpaajien käyttäjiksi, koska ristireaktioita ASA:n ja koksibien välillä ei ole voitu osoittaa (28, 29).

Miten vähennän tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyviä munuaishaittoja?

Perinteinen tieto särkylääkkeiden munuaisvaikutuksista voidaan kiteyttää ilmaisuun ”fenasetiinimunuainen”. Fenasetiini joko yksinään, mutta yleisemmin erilaisten särkylääkeyhdistelmien osana, aiheutti vuosia kestäneessä suuriannoksisessa käytössä munuaisaltaan nystyjen kuolion – palautumattoman vaurion, joka näkyi myös röntgenkuvasa papillojen sileän muodon rikkoutumisena. Fenasetiiniin lisäksi useiden tulehduskipulääkkeiden kuten ASA:n, indometasiiniin, naprokseenin ja ibuprofeenin pitkäaikaisen ja suuriannoksisen käytön yhteydessä on todettu papillavauriota (30). Yhdistelmävalmisteiden kofeiiniin on esitetty johtavan särkylääkkeiden liikkäyttöön ja täten yhdistyvän munuaisvaurioon. Tämä lienee osoitettu vain fenasetiini-kofeiiniyhdistelmän kohdalla (31). Vaikka – poikkeuksena fenasetiini – selkeä näyttö särkylääkeyhdistelmien munuaista vaurioittavasta vaikutuksesta puuttuu (32) ja vaikka ne ovatkin suomalaisista apteekkeista jo lähes tyystin poistuneet, ei liene turhaa varoittaa eri särkylääkkeiden samanaikaisesta tai pitkäaikaisesta käytöstä.

Kaikki tulehduskipulääkkeet voivat heikentää munuaisfunktiota

Tulehduskipulääkkeet voivat aiheuttaa hyperkalemiaa ja heikentää munuaisfunktiota. Edelleen natriumin retentiosta voi aiheutua turvotusta

ja verenpainelääkityksen tehon huonontumista. Munuaishaitat ovat todennäköisempiä potilailla, joiden munuaisfunktio on erityisen riippuvainen prostanoideista (sydämen vajaatoimintapotilaat). Tulehduskipulääkkeiden munuaishaitoista on varoitettu myös postoperatiivisen kivun hoidossa (33). Jos preoperatiivinen munuaistoiminta on normaali, kipulääkityksen haitalliset munuaisvaikutukset ovat lieviä, eivätkä äskettäisen Cochrane katsauksen mukaan estä niiden käyttöä tässä tarkoituksessa (34). COX-2-entsyymi ilmenee normaalin munuaisen macula densassa ja interstitiaalisoluissa, minkä vuoksi on ymmärrettävää, että COX-2-selektiivisyys ei näytä suojaavan tulehduskipulääkkeen munuaisvaikutuksilta (35).

Munuaisriskisen kipupotilaan ensimmäinen analgeetti tulisi olla parasetamoli, jolla ei suositelluilla annoksilla ole merkittäviä munuaisvaikutuksia.

Tulehduskipulääkkeiden kardiovaskulaarivaikutuksista

Prostanoidien osuus verihitaleiden aggregaatioissa on vakiintunut tieto, jota hyödynnetään salpaamalla trombosyyttien proagregatorisen ja verisuonia supistavan tromboksaanin (TXA2) tuotanto (COX-1-entsyymi) pienellä ASA-annoksella (36). Pieni annos ei riitä estämään endoteelin vastavaikuttajan, antiagregatorisen ja vasodilatoivan prostasykliinin (PGI₂) tuotantoa. COX-2-salpaajien käyttöön ottamisen jälkeen todettiin, että COX-2 onkin endoteelin prostasykliiniä tuottava entsyymi. Voimakas endoteelin COX-2-salpaus ilman vaikutusta verihitaleiden COX-1-entsyymiin voi siis teoreettisesti johtaa päinvastaiseen tulokseen kuin mini-ASA:n käyttö. Tällä hetkellä ei ole varmuutta siitä, onko rofekoksibin protromboottinen vaikutus kaikille COX-2-salpaajille yhteinen haitta. Toisaalta erityistilanteissa, kuten sepelvaltimon ohitusleikkauksessa, koksibin käyttö kivun hoidossa on lisännyt tromboottisia tapahtumia, ja tämän vuoksi ainakin valdekoksibin ja parakoksibin kohdalta vasta-aiheinen. Käytännön lääkähoidossa on – kuten aina – turvallisinta noudattaa valmisteyhteenvetojen varoituksia ja

suosituksia. Euroopan lääkevirasto EMEA tekee parhaillaan selektiivisten COX-2-salpaajien turvallisuus-analyysiä. Mahdollinen kysymys on, voiko olla ideaalista, ”sopivan selektiivista” koksibia, joka vähentäisi mahasuolikanavan ulseraation riskiä lisäämättä kardiovaskulaaririskiä. Koksibien viitteelliset selektiivisyysluvut (COX-1: COX-2) vaihtelevat suuresti arvosta noin 1:10 (selekoksibi) arvoon noin 1:700 (lumirakoksibi).

Kirjallisuus

1 Festen HP. Gastrointestinal lesions during treatment Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Neth J Med* 1989 Dec;35(5-6):327-33.

2 Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med*. 1998 Jul 27;105(1B):31S-38S.

3 Lanás A, Ferrandez A. Treatment and prevention of aspirin-induced gastroduodenal ulcers and gastrointestinal bleeding. *Expert Opin Drug Saf*. 2002 Sep;1(3):245-52.

4 Whittle BJ, Hansen D, Salmon JA. Gastric ulcer formation and cyclo-oxygenase inhibition in cat antrum follows parenteral administration of aspirin but not salicylate. *Eur J Pharmacol*. 1985 Oct 8;116(1-2):153-7.

5 Dammann HG, Saleki M, Torz M, Schulz HU, Krupp S, Schurer M, ym. Effects of buffered and plain acetylsalicylic acid formulations with and without ascorbic acid on gastric mucosa in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Feb 1;19(3):367-74.

6 Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, Sheehan J, Koff RS, Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet*. 1996 Nov 23;348(9039):1413-6.

7 Banoob DW, McCloskey WW, Webster W. Risk of gastric injury with enteric- versus nonenteric-coated aspirin. *Ann Pharmacother*. 2002 Jan;36(1):163-6.

8 Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, ym. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996 Jun 22;312(7046):1563-6.

9 Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res*. 2001;3(2):98-101. Epub 2000 Dec 15.

10 MacDonald TM, Morant SV, Robinson GC, Shield MJ, McGilchrist MM, Murray FE, ym. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *BMJ*. 1997 Nov 22;315(7119):1333-7.

11 Rumack BH. Acetaminophen misconceptions. *Hepatology*. 2004 Jul;40(1):10-5.

12 James LP, Mayeux PR, Hinson JA. Acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Dispos*. 2003 Dec;31(12):1499-506.

13 Bannwarth B. Gastrointestinal safety of paracetamol: is there any cause for concern? *Expert Opin Drug Saf*. 2004 Jul;3(4):269-72.

14 Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR, Matthews JN, Rawlins MD, Wiholm BE. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NA-NSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Sep;54(3):320-6.

15 Lanza FL. A review of mucosal protection by synthetic prostaglandin E analogs against injury by non-steroidal anti-inflammatory agents. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1989;163:36-43.

16 Hawkey CJ. Prostaglandins: mucosal protection and peptic ulceration. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1989;11 Suppl 1:45-51.

17 Raskin JB, White RH, Jackson JE, Weaver AL, Tindall EA, Lies RB, ym. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med*. 1995 Sep 1;123(5):344-50.

18 Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med*. 1996 Jul 22;156(14):1530-6.

19 Singh G, Rosen Ramey D. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective -1997. *Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System*. *J Rheumatol Suppl*. 1998 May;51:8-16.

20 Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, ym. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med*. 2002 Dec 26;347(26):2104-10.

21 Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, ym. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med*. 2001 Mar 29;344(13):967-73.

22 Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wong VW, Hui AJ, Wu JC, ym. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a rando-

mized double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004 Oct;127(4):1038-43.

23 Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, ym. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *JAMA*. 2000 Sep 13;284(10):1247-55.

24 Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, ym; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000 Nov 23;343(21):1520-8.

25 Perini RF, Ma L, Wallace JL. Mucosal repair and COX-2 inhibition. *Curr Pharm Des*. 2003;9(27):2207-11.

26 Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ*. 2004 Feb 21;328(7437):434.

27 Sonnevile A. Current synthetic notions on aspirin induced asthma. *Biomed Pharmacother*. 1999 Aug;53(7):312-4.

28 Simon RA. Treatment of patients with respiratory reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004 Mar;4(2):139-43.

29 West PM, Fernandez C. Safety of COX-2 inhibitors in asthma patients with aspirin hypersensitivity. *Ann Pharmacother*. 2003 Oct;37(10):1497-501.

30 Schnuelle P, Van Der Woude FJ. Analgesics and renal disease in the postphenacetin era. *Am J Kidney Dis*. 2003 Aug;42(2):385-7.

31 Brix AE. Renal papillary necrosis. *Toxicol Pathol*. 2002 Nov-Dec;30(6):672-4.

32 Fox JM, Siebers U. Caffeine as a promoter of analgesic-associated nephropathy - where is the evidence? *Fundam Clin Pharmacol*. 2003 Jun;17(3):377-92.

33 Feinstein AR, Heinemann LA, Curhan GC, Delzell E, Deschepper PJ, Fox JM, ym. Relationship between nonphenacetin combined analgesics and nephropathy: a review. *Ad Hoc Committee of the International Study Group on Analgesics and Nephropathy*. *Kidney Int*. 2000 Dec;58(6):2259-64.

34 Lee A, Cooper MC, Craig JC, Knight JF, Keneally JP. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD002765. Update of: *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD002765.

35 Perazella MA. COX-2 selective inhibitors: analysis of the renal effects. *Expert Opin Drug Saf*. 2002 May;1(1):53-64.

36 Paakkari I. Koksibit puntarissa. *Duodecim* 2003;119(21):2071-7.

Strontiumranelaatit

Osseor 2 g rakeet oraalisuspensiota varten
Protelos 2 g rakeet oraalisuspensiota varten
Les Laboratoires Servier, Ranska

Strontiumranelaatit on tarkoitettu postmenopausaalisen osteoporoosin hoitoon vähentämään nikama- ja lonkkamurtumien riskiä naisilla. Suositeltu annos on yksi 2 g:n annospussi kerran vuorokaudessa suun kautta. Annospussi sekoitetaan lasilliseen vettä ja otetaan mieluiten nukumaan mennessä, vähintään kaksi tuntia aterian jälkeen. Ruoka, maito ja maitotuotteet heikentävät lääkkeen imeytymistä. Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla, lievän tai kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan eikä maksan toimintahäiriön vuoksi.

Farmakologia

Strontiumranelaatit muodostuu kahdesta strontiumatomista ja raneliinihappomolekyylistä. Strontiumranelaatit dissosioituu ruoansulatuskavannassa. Strontium muistuttaa ominaisuuksiltaan kalsiumia ja hakeutuu luuhun. Strontium sekä lisää luun muodostumista että estää sen resorptiota. Siten vaikutusmekanismi poikkeaa käytettävissä olevista muista osteoporoosilääkkeistä. Tarkka vaikutusmekanismi on kuitenkin vielä selvittämättä. Strontiumin poistumista luusta hoidon lopettamisen jälkeen on selvitetty puutteellisesti, mutta lisätietoja on odotettavissa tutkimuksista, joissa käytetään apu-

na luubiopsioita. Käytettäessä lääkettä osteoporoosin hoitoon on huomioitava strontiumin vaikutus luun mineraalitiheyden (BMD) mittauksiin. Arvioidaan, että hoidon aikana todettavasta BMD-lisäyksestä noin 50 % johtuu strontiumista luustossa eikä varsinaisesti lisääntyneestä mineraalimassasta.

Suun kautta otetun strontiumranelaatin absoluuttinen hyötyosuus on noin 25 % ja pitoisuuden huippu plasmassa saavutetaan 3–5 tunnissa. Vakaa tila saavutetaan noin kahdessa viikossa. Kalsium ja ruoka vähentävät merkittävästi imeytymistä. Strontium erittyy munuaisten ja ruoansulatuskanavan kautta, ja puoliintumisaika on noin 60 tuntia.

Teho

Tehoa on tutkittu kahdessa kaksois-sokossa, lumekontrolloidussa faasin III tutkimuksessa. Niihin osallistui noin 6 700 postmenopausaalista naista, joilla oli todettu osteoporoosi. Yli 80-vuotiaiden osuus oli merkittävä (n. 1 500 potilasta). Potilaat saivat kalsium- ja D-vitamiinilisää. SOTI-tutkimukseen osallistui potilaita, joiden keski-ikä oli 70 vuotta. TROPOS-tutkimuksessa potilaat olivat iäkkäämpiä (keski-ikä 77 vuotta), ja osteoporoosi pidemmälle edennyt.

Kummassakin tutkimuksessa uusien nikamamurtumien suhteellinen riski pieneni noin 40 % lumenhoitoon verrattuna kolmen vuoden aikana. SOTI-tutkimuksessa vaikutus oli todettavissa ensimmäisen vuoden aikana. Hoidon teho oli samankaltainen myös yli 80-vuotiaiden ryhmässä. Lonkkamurtumien riski pieneni *a posteriori* -analyysin perusteella 36 %:a potilailla, joilla oli suuri riski.

Turvallisuus

Haittavaikutusten ilmaantuvuudessa ei todettu merkitseviä eroja lumenlääkkeeseen verrattuna, mutta seuraavia yleisiä (1–10 %) haittavaikutuksia ilmoitettiin hieman useammin strontiumranelaatia kuin lumetta saaneilla potilailla: päänsärky, pahoinvointi, ripuli, löysät ulosteet, dermatiitti ja ekseema. Syvän laskimotromboosin ilmaantuvuus oli hieman suurempi strontiumranelaatia saaneilla potilailla (suhteellinen riski 1,42, 95 %:n luottamusväli 1,02–1,98). Ilmiön taustaa ei tunneta, mutta varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on lisääntynyt laskimotromboosin vaara.

Strontiumranelaatit on sekä luun muodostumista kiihdyttävä että sen resorptiota estävä postmenopausaalisen osteoporoosin hoitoon naisille tarkoitettu lääke, jonka on osoitettu vähentävän uusien nikama- ja lonkkamurtumien vaaraa. Vertailevia tutkimuksia muihin osteoporoosilääkkeisiin ei ole tehty. Tehoa miesten osteoporoosissa ei ole osoitettu. Laajojen kliinisten tutkimusten perusteella lääkkeen etuna on hyvä siedettävyyttä, mutta varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on lisääntynyt laskimotromboosin vaara. Strontiumin vaikutus luun tiheysmittauksen tulokseen on huomioitava hoitoa seurattaessa.

Solifenasiini

Vesicare 5 mg ja 10 mg kalvopäällysteiset tabletit Yamanouchi Europe B.V., Alankomaat

Solifenasiini on kilpaileva, spesifinen kolinergisten reseptorien antagonist, joka on tarkoitettu epästabiiista virtsarakosta johtuvan voimakkaan ja tihentyneen virtsaamistarpeen ja/tai pakkoinkontinenssin hoitoon aikuisilla. *In vivo* ja *in vitro* -eläinkokeiden perusteella solifenasiinin vaikutukset ovat suhteellisesti voimakkaammat rakossa kuin sylkirauhasssa. Tämä selektiivisyys johtuu ilmeisesti solifenasiinin erilaisista kudospitoisuuksista ennemminkin kuin erilaisesta sitoutumiskapasiteetista M₃-reseptoreihin. Tarkoituksena on ollut kehittää aiempiin antikolinergisiin aineisiin verrattuna kudosselektiivisempi ja täten vähemmän haittoja omaava tuote.

Farmakologia

Virtsarakon hermotus tapahtuu parasympaattisten kolinergisten hermojen kautta. Asetyylikoliini supistaa detrusorin sileää lihasta muskariinireseptorien kautta, joista tärkein on M₃-alatyypin. Farmakologiset tutkimukset *in vitro* ja *in vivo* osoittavat, että solifenasiini on muskariini-M₃-alatyypin reseptorin kilpaileva estäjä. Lisäksi solifenasiinin todettiin olevan spesifinen muskariinireseptorien antagonist, jolla on vähän tai ei lainkaan vaikutusta muihin tutkittuihin reseptoreihin ja ionikanaviin.

Solifenasiini imeytyy hitaasti ja sitoutuu suuressa määrin (n. 98 %) plasman proteiineihin. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan annoksesta riippumatta noin 3–8 tunnin kulutta tabletin oton jälkeen. Hyötyosuus on keskimäärin 88 % ja puo-

liintumisaika noin 50 tuntia. Solifenasiini eliminoituu pääasiassa maksassa metaboloitumalla. Ihmisellä on neljä aineenvaihduntatuotetta, joista yksi on farmakologisesti aktiivinen. Erittyminen tapahtuu virtsaan (70 %).

Ikä, sukupuoli, paino tai rotu ei vaikuta solifenasiinin farmakokineetiikkaan, mutta annostuksessa on huomioitava mahdollinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta. Solifenasiinialtistuksen on todettu olevan merkittävästi suurempi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min) sairastavilla potilailla kuin terveillä vapaaehtoisilla (C_{max} noin 30 % ja $t_{1/2}$ yli 60 % suurempi). Vastaavasti kohtalaisesta maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla (*Child-Pugh*-pisteet 7–9) AUC-arvo suurenee 60 % :lla ja $t_{1/2}$ kaksinkertaisu.

Solifenasiini metaboloituu CYP3A4:n vaikutuksesta, joten farmakokineettiset yhteisvaikutukset CYP3A4:n substraattien, estäjien ja induktoreiden kanssa ovat mahdollisia. Voimakkaan CYP3A4-estäjän, ketokonatsolin, samanaikaisen käytön on osoitettu nostavan annoksesta riippuen solifenasiinin AUC:n kaksin–kolminkertaiseksi. Solifenasiinia ei saa antaa samanaikaisesti CYP3A4-estäjän kanssa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tehtyjen tutkimusten perusteella solifenasiini ei vaikuta muiden CYP-entsyymien kautta metaboloituvien lääkkeisiin.

Teho

Kliinistä tehoa on tutkittu kahdessa faasin II ja neljässä faasin III tutkimuksessa, yhteensä 3 788 potilaalla. Faasin III tutkimuksissa plaseboa sai 1 217 potilasta, solifenasiinia vuorokausiannoksella 5 mg 580 potilasta ja 10 mg 1 235 potilasta vähintään 12 viikon ajan. Aktiivista kontrollia, tolterodiinia sai 266 potilasta annoksella 2 mg kaksi kertaa päivässä.

Solifenasiini oli plaseboa tehokkaampi relevanttien päätapahtumien suhteen. Virtsaamiskertojen määrä (< 8 virtsaamiskertaa/24 tuntia, ensisijainen päätapahtuma) väheni tilastollisesti merkitsevästi plaseboon (22 %:lla potilaista) verrattuna sekä 5 mg:n (33 %) että 10 mg:n (37 %) annoksella. Solifenasiini oli tilastollisesti merkitsevästi tehokkaampi plaseboon verrattuna myös toissijaisissa päätapahtumissa: Virtsapakko-, inkontinenssi- ja nokturiakertojen määrät vähenivät. Lisäksi virtsavolyymien määrä virtsaamiskertaa kohti oli suurempi. Toissijaisten päätapahtumien suhteen vain nokturiakertojen määrä väheni annoksesta riippuvasti. Solifenasiini oli vähintään yhtä tehokas kuin tolterodiini.

Turvallisuus

Tavallisimmat haittavaikutukset olivat suun kuivuminen, ummetus ja näköhäiriöt. Muita haittavaikutuksia on raportoitu vähemmän kuin 5 %:lla hoitoryhmää kohti. Lääkehoidon liittyneitä kuolematapauksia ei ole raportoitu. Solifenasiinilla ei todettu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia sydämen repolarisaatioon.

Solifenasiini on epästabiiista virtsarakosta johtuvan voimakkaan ja tihentyneen virtsaamistarpeen ja/tai pakkoinkontinenssin hoitoon tarkoitettu antikolinerginen. Se metaboloituu maksassa CYP3A4:n vaikutuksesta ja aineenvaihduntatuotteet erittyvät suurimmaksi osaksi virtsaan. Kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset ovat mahdollisia erityisesti CYP3A4:n estäjien kanssa. Tavallisimmat haittavaikutukset ovat suun kuivuminen, ummetus ja näköhäiriöt.

Harvinaislääke keskosille: ibuprofeeni-injektioneste Pedeo 5 mg/ml injektioneste, Orphan Europe SARL, Ranska

Laskimoon annettava ibuprofeeni-liuos on hyväksytty hemodynaamisesti merkittävän avoimen valtimotiehyen (*patent ductus arteriosus*, PDA) hoitoon vastasyntyneille keskosille, jotka ovat syntyneet ennen 34. raskausviikkoa. Harviolääkkeenä myyntiluvan saanut Pedeo on ensimmäinen tähän käyttöaiheeseen tarkoitettu valmiste.

Hoitoa käytetään vain vastasyntyneiden tehohoitoyksiköissä kokeen neonatologin valvonnassa.

Ibuprofeeni annetaan kolmena lyhytkestoisena infuusiona (10 + 5 + 5 mg/kg) 24 tunnin välein.

Valtimotiehyt ja prostaglandiinit

Ennen syntymää oikeasta kammios- ta lähtevä veri kulkeutuu valtimotiehyen kautta suoraan aorttaan ohittaen keuhkot. Tavallisesti tiehyt sulkeutuu pian syntymän jälkeen, mutta keskosilla sulkeutuminen voi viivästyä. Prostaglandiinit, erityisesti PGE₂ ja PGI₂ ylläpitävät valtimotiehyen tonusta ja aukipysymistä, joten prostaglandiinisynteesin estäminen edistää tiehyen sulkeutumista. Samat prostaglandiinit ovat tärkeitä myös munuaisten verenkierron kannalta.

Teho

Julkaisemattomassa annos-vastetutkimuksessa käytettiin nyt suositettavan annoksen lisäksi suurempaa annosta, 15 + 7,5 + 7,5 mg/kg. Valtimotiehyt sulkeutui suuremmalla annoksella 10/11 lapsella, pienemmällä annoksella 6/8 lapsella. Suurempi annos aiheutti useammin munuaisten toiminnanvajausta, joten pienempi annos valittiin kliinisiin tutkimuksiin.

Julkaisemattomassa lumekontrollidussa tutkimuksessa osoitettiin ibuprofeenin teho, mutta samalla päädyttiin siihen, että lääkitystä ei pidä käyttää ennaltaehkäisevästi. Ehkäisevään käyttöön liittyi enemmän keuhko- ja munuaisperäisiä haittatapahtumia. Tutkimus keskeytettiin, kun kolmella lapsella todettiin pulmonaalihypertensioon liittyvää vaikeaa hypoksemiaa tunnin sisällä ensimmäisen infuusion annosta.

Indometasiinia on aikaisemmin käytetty PDA:n hoitoon. Sen ja ibuprofeenin tehoa ja haittoja on verrattu kahdessa laajassa satunnaistetussa tutkimuksessa (1, 2). Toisessa oli 148 ja toisessa 175 lasta, jotka olivat syntyneet 23–34. raskausviikolla ja joilla oli kaikukardiografialla varmistettu PDA 2–4 vrk syntymän jälkeen. Lapset saivat kolme infuusiota, joissa annettiin joko indometasiinia 0,2 mg/kg (sama annos joka kerran) tai ibuprofeenia ensin 10 mg/kg ja kahdesti 5 mg/kg.

Valmisteiden tehossa ei ollut eroa. Indometasiinihoidon jälkeen valtimotiehyt sulkeutui 66–69 %:lla, ibuprofeinihoidon jälkeen 70–73 %:lla lapsista. Vastaava tulos on nähty myös useissa pienemmissä tutkimuksissa (3, 4, 5).

Turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa seurattiin erityisesti munuaisvaikutuksia, koska tulehduskipulääkkeet voivat aiheuttaa akuutin munuaisten toiminnanvajausten. Van Overmeiren ja Lagon tutkimuksissa ibuprofeeni aiheutti oligurian (virtsan erityys < 1 ml/kg/t) 1 %:lle ja 7 %:lle, indometasiini 15 %:lle ja 19 %:lle vastasyntyneistä. Nesteen saanti oli sama

molemmissa ryhmissä. Seerumin kreatiniini suureni enemmän indometasiinilla hoidetuilla lapsilla. Yhdessä tutkimuksessa ryhmien väliset erot olivat tilastollisesti merkitseviä 3.–7. päivänä (1), toisessa vain ensimmäisen annoksen jälkeen (2).

Van Overmeiren tutkimuksessa todettiin yleisen haitan, nekrotisoivan enterokoliitin, olevan merkitsevästi yleisempi lapsilla, joille kehittyi oliguria (21 vs. 5 %). Tämä saattaa liittyä prostaglandiinisynteesin eston aiheuttamaan mesenteriumin ja suoliston verenkierron heikentymiseen. Nekrotisoiva enterokoliitti oli yleisempi indometasiiniryhmässä, mutta ero ibuprofeeniryhmään ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Viitteet

1. van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D ym. A comparison of ibuprofen and indomethacin for the closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000; 343:674-81.
2. Lago P, Bettiol T, Salvadori S ym. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial. *Eur J Pediatr* 2002; 161:202-7.
3. Patel J, Roberts J, Azzopardi D ym. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indometacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatric Res* 2000; 47:36-42.
4. Pezzati J. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1999;135: 733-738.
5. Mosca F, Bray M, Lattanzio ym. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1997;13:549-554.

Pedeo on ensimmäinen lääke, joka on hyväksytty keskosina syntyneiden lasten avoimen valtimotiehyen sulkemiseen. Aikaisemmin tähän on käytetty indometasiinia, mutta ibuprofeeni on yhtä tehokas ja turvallisempi vaihtoehto vähäisempien munuaisvaikutusten vuoksi.

Isotretinoiinivalmisteille uudet ehdot 1.3.2005 alkaen

Euroopan komission päätöksellä kaikille aknen hoitoon käytettäville isotretinoiinivalmisteille (Roaccutan, Isotretinoin Alpharma ja Isotretinoin ratiopharm) on nyt Suomessakin määrätty uudet ehdot, silloin kun potilaana on hedelmällisessä iässä oleva nainen.

Syynä tähän on lääkkeen epämuodostumia aiheuttava vaikutus, joka on erityisen ongelmallinen niissä maissa, joissa ehkäisy ja toisaalta raskaudenkeskeytys ovat vaikeasti saatavilla, minkä seurauksena lääkkeelle altistuneita lapsia on syntynyt. Nyt voimaan tulevalla rajoituksella on tarkoitus minimoida tästä lääkkeestä johtuvat epämuodostumat ja raskaudenkeskeytykset Euroopan unionin alueella.

Seuraavat ehdot tulevat voimaan 1.3.2005

- Lääkevalmistetta saadaan toimittaa vain iho- ja sukupuolitautilien/ihotautien ja allergologian erikoislääkäreiden määräyksellä.
- Lääkkeen määrääminen ja toimittaminen hedelmällisessä iässä oleville naisille on rajoitettu 30 päivän lääkitykseen yhdellä reseptillä, ja hoidon jatkaminen vaatii uuden tai käsin uusitun lääkemääräyksen. Lääkeyritykset ovat ottaneet rajoitukset huomioon pakkauskokoja suunnitellessaan, joskin joitakin viiveitä tässä asiassa saattaa ilmetä.
- Hedelmällisessä iässä oleville naisille kirjoitettu lääkemääräys on voimassa seitsemän (7) päivää lääkemääräyksen kirjoittamisesta. Vanhat reseptit siis eivät enää ole voimassa 1.3.2005 jälkeen.
- Myyntiluvan haltijoita on veloitettu liittämään lääkkeen valmisteyhteenvetoon raskaudenehkäisyohjelma.

Tapani Vuola

Alzheimer-taudin lääke galantamiini lievien kognitiivisten heikkenemisoireiden hoidossa

Galantamiinia (Reminyl) käytetään lievän tai keskivaikean Alzheimerin taudin hoitoon. Sitä koskevien, vielä julkistamattomien tutkimustulosten mukaan lääke lisäsi kuolleisuutta lumevalmisteseen verrattuna, kun tutkimuksen kohteena oli lievistä kognitiivisesta heikkenemisestä (*mild cognitive impairment*) kärsivät potilaat. Tämä oireisto ei kuulu lääkkeen käyttöaiheisiin.

Lääkettä käytti viime vuonna Suomessa noin 4 700 ihmistä. Nyt arvioitavien kahden uuden tutkimuksen kysymyksenä oli, voidaanko Reminylin käytöllä hidastaa dementian puhkeamista ihmisillä, joilla on todettu lievä kognitiivinen heikkeneminen. Lääkettä saaneen ryhmän tulokset eivät kuitenkaan eronneet lumelääkettä saaneiden ryhmästä.

Alustavien tulosten mukaan näissä kahdessa eri galantamiinia ja lumevalmistetta vertailevassa tutkimuksessa kuoli 15 ihmistä Reminyl-ryhmässä verrattuna lumeryhmän 5 potilaaseen. Riski on Reminyl-ryhmässä kolminkertainen verrattuna lumevalmisteryhmään.

Tutkimuksessa menehtyneiden henkilöiden kuolinsyyt vaihtelivat, mutta ne liittyivät useimmiten sydän- ja verenkiertoelimistöön tai aivoverenkiertoon. Tutkimukseen osallistui kummassakin ryhmässä yli 1 000 ihmistä eri maissa. Edellä mainitut kaksi tutkimusta ovat ensimmäiset kaksi vuotta kestäneet tutkimukset tällä lääkkeellä. Suurin osa Alzheimerin taudin hoidon tutkimuksista on kestänyt enimmillään 6 kuukautta. Aiemmissa tutkimuksissa nyt esille tullutta kuolleisuuden lisääntymistä ei ole todettu. Lisätietoja ja -tuloksia tässä mainituista tutkimuksista odotetaan lähiaikoina.

Tällä hetkellä galantamiinia ei tule käyttää muuhun kuin hyväksytyyn käyttöaiheeseen, joka on Alzheimerin taudista johtuvan lievän tai kohtalaisen vaikean dementian hoito. Dementiaa sairastavien potilaiden lääkitystä tulee kuitenkin arvioida riittävän usein ja kriittisesti.

Lääkelaitos arvioi tilannetta yhteistyössä Euroopan viranomaisten kanssa.


Erkki Palva

Tee sähköinen haittavaikutusilmoitus!

Uusi sähköinen ilmoituslomake lääkkeen epäillystä haittavaikutuksesta on nyt täytettävissä osoitteessa <http://hava.nam.fi>. Sen linkki tulee myös verkkosivuillemme sekä mahdollisuuksien mukaan muillekin lääkärin käyttämille sivuille. Lomakkeen täyttö edellyttää Fimnet-tunnuksien käyttöä.

Lomakkeen jokaisella sivulla on ohje, miten edetä. Jos pakollisia (tähdellä merkittyjä) kenttiä on jäänyt täyttämättä, lomake kysyy niitä uudestaan. Lomake on sisällöltään samanlainen kuin paperisena käytössä oleva.

Tapani Vuola



Ilmoitus epäillystä haittavaikutuksesta

Ilmoitus on lisätietoa aiemmin lähetettyyn ilmoitukseen.

Ilmoittaja	Potilas	Lääkitys	Haitan kuvaus	Seuraukset
-------------------	----------------	-----------------	----------------------	-------------------

Ilmoittajan tiedot

*Ilmoittajan etunimi: *Ilmoittajan sukunimi:

*Ammattiryhmä: Sähköpostiosoite:

Toimipaikka:

Lähiosoite:

Postinumero ja postitoimipaikka:

Ilmoituksen päivämäärä: 03.02.2005

* pakollinen tieto

Lähetä	Tulosta	Tallenna keskeneräisenä	Poistu tallentamatta
---------------	----------------	--------------------------------	-----------------------------

Yhteystietosi

Kirjoita tälle sivulle yhteystietosi. Vaikka emme tavallisesti anna palautetta (yksinkertaisesti resurssisyistä), on mahdollista, että tarvitsemme lisätietoja.

Pakollisia kenttiä ovat nimesi ja ammattiryhmäsi. Lomakkeella on ammattiryhmällä kolme vaihtoehtoa: avohoidon lääkäri, sairaalalääkäri, hammaslääkäri. Vain näihin ryhmiin kuuluvat voivat tällä hetkellä tehdä haittavaikutusilmoituksen. Mikäli olet kandi, valitse ryhmäsi virkasi mukaan.

Kysymykset ja kommentit voit lähettää: hava@nam.fi

Lääkäreitä ja hammaslääkäreitä kehoitetaan ilmoittamaan lääkelaitokselle kaikki toteamansa tai epäilemänsä lääkkeiden käyttöön liittyneet haittavaikutukset, erityisesti seuraavissa tapauksissa:

- kun lääkkeen käytön epäillään tai todetaan aiheuttaneen vakavan haittavaikutuksen.
Sellaisia ovat
 - kuolemaan johtaneet,
 - henkeä uhanneet,
 - sairaalahoitoon aloittamista tai jatkamista vaatineet,
 - jatkuvaan tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtaneet haittavaikutukset sekä
 - synnynnäiset anomaliat/epämuodostumat
- kun lääkkeen käytön epäillään tai todetaan aiheuttaneen haitallisen yhteisvaikutuksen toisen lääkkeen kanssa
- kun haittavaikutus on odottamaton (poikkeaa laadultaan tai voimakkuudeltaan lääkkeen valmisteyhteenvedossa mainitusta)
- kun haittavaikutus on uuden, vähemmän kuin kaksi vuotta markkinoilla olleen lääkkeen aiheuttama tai sen aiheuttamaksi epäilty
- kun haittavaikutuksen ilmaantumistiheys näyttää ilmoittajan mielestä lisääntyvän

Haittavaikutuksista voi ilmoittaa Lääkelaitokselle sähköisesti osoitteessa hava.nam.fi (eteen ei laiteta www-liitettä).

Selvyyttä seurantatutkimuksiin

Lääkelaitos valvoo kliinisten lääketutkimusten asianmukaisuutta. Tämän valvotun toiminnan ohessa laitoksen tietoon tulee suunnitelmia tutkimusprojekteista, joita kutsutaan seurantaohjelmiksi tai muiksi selvittelyiksi. Epämääräisten termien käytöstä syntyy vaikutelma, että kyseessä ei olisi lääketieteellinen tutkimus tai ei ainakaan kliininen lääketutkimus, jollainen normaalisti tulisi käsitellä eettisessä toimikunnassa ja Lääkelaitoksessa.

Koveneva kilpailu lääkkeiden markkinoinnissa ajaa yritykset etsimään keinoja, joiden avulla pystyttäisiin luomaan uusia lääkärikontakteja ja tilaisuuksia toistuviin tapaamisiin. Seurantatutkimus saatetaan valjastaa näitä tavoitteita palvelemaan. Tyypillistä tällaiselle tutkimussuunnitelmalle on, että lääke-esittelijät rekrytoivat mittavan joukon lääkäreitä osallisiksi projektiin. Lääkärien tehtäväksi jää värvätä kymmenisen potilasta mukaan seurantaan.

Joskus seurantakyselyjen käytännön toteutus annetaan toimeksi ulkopuoliselle palveluyritykselle, joka on suoraan yhteydessä sekä potilaisiin että lääkäriin. Palveluyrityksen tehtävänä on kerätä tietokantaansa lääkeyrityksen kaipaamat tiedot.

Kun potilaalle on määrätty lääke ja saatu hänen suostumuksensa, yrityksen tietokantaan kerätään potilaan henkilötiedot, terveystiedot, tiedot lääkityksestä ja hoitavasta lääkäristä. Seurannan kuluessa potilaalta tiedustellaan erilaisia seikkoja, kuten tyytyväisyyttä hoitoon sekä tietoja lääkkeen tehosta, haittavaikutuksista tai lääkkeen käytöstä.

Yleensä näillä seurannoilla ei ole tieteellisiä tavoitteita tai selkeää kysymystä, johon etsitään vastausta. Seuranta pyritään toteuttamaan mahdollisimman vähäisellä viranomaisbyrokratialla, mieluiten niin, ettei sitä tarvittaisi lainkaan. Tällöin hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteiden noudattaminenkaan ei ole pakollista.

Vaatimaton seurantatutkimus voi joskus sisältää piirteitä, jotka tekevät siitä kliinisen lääketutkimuksen.

Rajanvetoa

Viranomaisvalvonnan ulkopuolella on sallittua tehdä **ei-interventiotutkimuksia**, joiden tarkoituksena on lisätä tietoa sairauksien syistä, oireista, diagnooseista, hoidosta, ehkäisyistä tai tautien olemuksesta yleensä. Samoin on mahdollista selvittää lääkkeen vaikutuksia ja ominaisuuksia.

Kun tutkimuksen vuoksi potilasta pyydetään osallistumaan ylimääräisiin toimenpiteisiin, kuten erilaisiin seurantoihin, on kyseessä **interventiotutkimus**. Jos tällöin kerätään systemaattisesti tietoa lääkkeen ominaisuuksista, kuten tehosta, turvallisuudesta tai kinetiikasta, on kyseessä **kliininen lääketutkimus**. Se on käsiteltävä eettisessä toimikunnassa ja siitä on tehtävä ilmoitus Lääkelaitokselle.

Seurantaprojektien ongelmia

Seurantaan osallistuva potilas saattaa kuvitella, että kyseessä on valvottu kliininen lääketutkimus eikä tule ajatelleeksi, että hän luovuttaa henkilö- ja terveystietonsa hoitosuhteeseen kuulumattoman ulkopuolisen tahon rekisteröitäviksi. Jos seuranta ei toteuteta valvottuna tutkimuksena, näiden tietojen käyttöä tai toiminnan asiallisuutta ei valvoukaan.

Lääkärit puolestaan saattavat kuvitella, että kyseessä on jälleen yksi harmiton tapa, jolla lääkeyritys markkinoi tuotettaan pyrkiessä lisäämään sen tunnettavuutta ja käyttöä. Projekti saatetaan mieltää myös täysin korrektiksi tutkimukseksi, joka

on sen verran yksinkertainen, ettei se vaadi byrokraattisia muodollisuuksia etenkin, jos projektin vetäjä asian sellaisena esittelee.

On kuitenkin hyvä tiedostaa, että tällaisella menettelyllä saatetaan potilas-lääkärisuhteen luottamukselliset tiedot ulkopuolisen kaupallisen yrityksen tietokantaan.

Yrityksen rekisteriin jää tieto lääkäristä ja hänen hoitokäytännöistään. Tätä profiloitua tietoa voidaan hyödyntää, kun markkinointia halutaan kohdentaa yhä tarkemmin.

Läakeyrityksen on hyvä muistaa, että vaikka palveluntuottajayritys tarjoaakin valmista palvelupakettia, seurannan kustantava lääkeyritys toimii projektin toimeksiantajana ja kantaa vastuun toiminnan asianmukaisuudesta ja tutkimukseen liittyvistä toimeksiantajan velvoitteista.

Lääkäriin on hyvä huomata, että hän voi hyvässä uskossa seurantaan ryhtyessään tulla todellisuudessa ryhtyneeksi tutkijaksi kliiniseen lääketutkimukseen kaikkine siihen liittyvine velvollisuuksineen.

Ajattelemisen aihetta

Aina kun potilaan ja lääkärin väliin normaaliin hoitosuhteeseen liittyy ulkopuolinen taho, pitäisi kaikkien osapuolten havahtua ja selvittää itselleen mihin ovat ryhtymässä.

Potilaan ei ole syytä heppoisin perustein luovuttaa henkilö- ja terveystietojaan millekään hoitosuhteen ulkopuoliselle taholle. Omasta vapaasta tahdostaan voi toki osallistua esimerkiksi valvottuun kliiniseen lääketutkimukseen. Tällöin yksilöity potilastieto luovutetaan ainoastaan

tutkimusta tekeväille lääkäriille, jolle tiedot myös jäävät, eikä tietoja luovuteta jollekin hoitosuhteen ulkopuoliselle tietojen kerääväälle yritykselle.

Lääkärillä on eettinen vastuu siitä, ettei ohjaa potilastaan luovuttamaan henkilökohtaisia tietojaan kaupalliselle yritykselle. Lisäksi lääkärin on syytä tuntea kliinisiä tutkimuksia koskevat periaatteet ja säännökset, sillä suurin osa tutkimuksista edellyttää melkoista byrokratiaa ja vastuun kantamista. Vaikka osa tutkimuksista, kuten ei-interventiotutkimukset, on mahdollista toteuttaa ilman erityistä viranomaisvalvontaa, on lääkärin oltava tietoinen niistä rajoituksista, joita tällaisen tutkimuksen toteuttamisella on.

Myös lääkeyrityksen ja seuranta toteuttavan palveluyrityksen olisi harkittava, mikä tieteellinen ongelma on niin tärkeä selvitettäväksi, että sen vuoksi on perusteltua puuttua luottamukselliseen potilas-lääkärisuhteeseen. Hoitosuhteeseen puuttuminen lähinnä markkinointisyistä on arveluttavaa, vaikka asia esitettäisiin kevyen tutkimuksen tai seurannan varjolla. Lääkeyrityksen on syytä hakea lausunto eettiseltä toimikunnalta, jos projekti voidaan tulkita lääketieteelliseksi tutkimukseksi. Lisäksi on syytä tehdä Lääkelaitokselle ilmoitus kliinisestä lääketutkimuksesta aina kun tällaisen tutkimuksen tunnusmerkistö on olemassa. Näin käy useimmiten silloin, kun potilailta aletaan systemaattisesti ja aktiivisesti kerätä tietoa lääkkeen ominaisuuksista ja vaikutuksista. Tätä velvoitetta ei voi välttää, vaikka keräämiseen käytettäisiin erillistä palveluntuottajaa.

Lopuksi

Tämän kirjoituksen tarkoituksena ei ole kyseenalaistaa lääkeyritysten toimiksiannosta tapahtuvia, viranomaisen valvomia kliinisiä lääketutkimuksia, jotka lähes poikkeuksetta ovat korkeatasoisia ja asianmukaisesti toteutettuja.

Lääkkeitten markkinointi on sallittua, ja tuotetietouden levittäminen palvelee myös lääkäreiden tiedon tarvetta.

Kuitenkin, kun markkinointi ja tutkimus yhdistetään erilaisiksi seuranta- ja tutkimusprojekteiksi, on vaarana, että

liikutaan kliinisiä lääketutkimuksia sivuavalla harmaalla alueella, jolta voidaan helposti lipsahtaa rajan väärälle puolelle. Kliininen lääketutkimus ei muutu harmaaksi ja epämuodolliseksi seurannaksi vain sillä, että sana "tutkimus" on asia-

kirjoissa korvattu jollain muulla termillä.

Jos lääkeyritys tai lääkäri kohtaa ongelmia arvioidessaan tulisiko tutkimus tai seuranta ilmoittaa Lääkelaitokselle kliinisenä lääketutkimuksena, Lääkelaitos antaa mielellään tulkinta-apua asian selvittämiseksi.

Kliininen lääketutkimus edellyttää eettisen toimikunnan ja Lääkelaitoksen käsittelyt

Eettisen toimikunnan käsittelyn lisäksi tutkimus on ilmoitettava Lääkelaitokselle kliinisenä lääketutkimuksena, kun suoritetaan ihmiseen kohdistuva **interventiotutkimus**, jolla selvitetään lääkkeen vaikutuksia ihmisessä sekä lääkkeen imeytymistä, jakautumista, aineenvaihduntaa tai erittymistä elimistössä. Tällöin tutkittavan potilaan koskemattomuuteen puututaan tutkimuksesta aiheutuvista syistä esimerkiksi antamalla tutkimuslääkettä tai kohdistamalla tutkittavaan sellaisia ylimääräisiä toimenpiteitä (mm. näytteet, tutkimukset, kyselyt), joita ei muutoin tehtäisi.

Ilmoitusta Lääkelaitokselle ei tarvita sellaisesta **ei-interventiotutkimuksesta**, joka täyttää kaikki seuraavat tunnusmerkit:

- kyseessä on potilaan normaali hoito, joka ei poikkea tavanomaisesta hoitokäytännöstä.
- potilaan koskemattomuuteen ei puututa tutkimuksesta johtuvien ylimääräisten toimenpiteiden vuoksi.
- tutkittaviin henkilöihin ei sovelleta ylimääräisiä diagnostisia tai muita seuranta-menettelyjä, vaan tieto kerätään normaalin hoidon yhteydessä syntyvästä tiedosta.
- lääkkeet määrätään tavanomaiseen tapaan, vakiintuneen hoitokäytännön mukaisesti.
- päätös lääkkeen määräämisestä on täysin riippumaton tutkimukseen mukaan ottamista koskevasta päätöksestä.
- tutkimusasetelmassa ei etukäteen määrätä potilaan erityisestä hoito-ohjelmasta ja lääkevalinnasta.
- tietojen analysoinnissa käytetään epidemiologisia menetelmiä.

Epäselvissä tapauksissa Lääkelaitos päättää, onko lääketutkimuksesta tehtävä ennakoilmoitus.

Esimerkkejä:

Jos lääkäri tekee omien potilaidensa potilasasiakirjoihin kertyneen tiedon perusteella jälkikäteen analyysin siitä, miten lääkitys on tehonnut tai mitä haittoja on ilmennyt, ei kyseessä ole kliininen lääketutkimus, koska potilaan koskemattomuuteen ei ole puututtu tutkimuksesta johtuvista syistä. Potilas on ollut normaalin hoidon piirissä täysin tutkimuksesta riippumattomalla tavalla ja tämä ei-interventiotutkimus hyödyntää olemassa olevaa tietoa.

Jos lääkäri päättää hoitaa seuraavat sata potilastaan tietyllä lääkkeellä, vaikka tutkisikin asiaa vasta jälkikäteen potilasasiakirjojen perusteella, on kyseessä kliininen lääketutkimus, koska potilaiden hoidosta on jo etukäteen päätetty ja valittu se tutkimusta palvelemaan.

Jos lääkäri suorittaa ilman ulkopuolisen tahon toimeksiantoa erilaisia hoitokokeiluja etsiäkseen parasta lääkitystä tai saadakseen käyttökokemusta uuden lääkkeen ominaisuuksista, on kyse normaalista lääkärintyöstä ilman kliinisen lääketutkimukseen liittyviä velvoitteita. Jos lääkäri kuitenkin systemaattisesti tutkii asiaa siten, että tutkimus ohjaa potilaan saamaan lääkitystä, joita hän ei normaalisti saisi, on kyseessä kliininen lääketutkimus, etenkin jos toiminnalla tähdätään tutkimusraporttiin tai julkaisuun.

Jos seuranta- ja tutkimuksessa kerätään kyselylomakkeella potilailta tietoja tiettyjen lääkkeiden tehosta tai mahdollisista haitoista, kyseessä on kliininen lääketutkimus.

Jos lääkäri satunnaistaa potilaansa kahteen eri lääkitysr ryhmään ja tutkii lääkitysten eroja, kyseessä on kliininen lääketutkimus.

Vaikka seuranta- ja tutkimuksessa ei selvitetäisi minkäänlaisia lääkkeeseen liittyviä seikkoja, se voi olla lain määrittelemä **lääketieteellinen tutkimus**. Näin on, jos potilaan koskemattomuuteen puututaan tutkimuksen vuoksi. Lääketieteellinen tutkimus edellyttää tutkimussuunnitelman käsittelyä eettisessä toimikunnassa.

Pohjoismainen lääkekulutus vuosina 1999–2003

Pohjoismainen lääketieteellinen tilastokomitea (Nordisk Medicinalstatistisk Komité) Nomesko on julkaissut lääketilaston, jossa esitetään tärkeimpien lääkeryhmien myynti Pohjoismaissa vuosina 1999–2003. Tässä muutamia poimintoja kirjasta Medicines Consumption in the Nordic Countries.

Lääkkeiden määriteltyinä vuorokausiannoksina (DDD/1 000 asukasta kohden vuorokaudessa) mitattu kulutus lisääntyi tasaisesti kaikissa Pohjoismaissa. Kulutuksen kasvu johtuu osin väestön ikääntymisestä, sillä lääkkeiden käyttö lisääntyy iän myötä (taulukko 1). Lisäksi viime vuosina on tullut lääkkeitä sairauksiin – esimerkiksi Alzheimerin tauti ja multippeli skleroosi – joihin niitä ei aikaisemmin ollut. Lääkkeisiin käytetyn rahamäärän kasvun suurin syy on siirtyminen uudempiin ja aikaisempaa kalliimpiin lääkkeisiin, mikä näkyy erityisesti mm. psykoosien ja astman lääkekulujen kasvuna.

Lääkekulujen lisääntymistä on pyritty hillitsemään kaikissa maissa käyttöönotetulla geneerisellä substitutiolla eli lääkevaihdoilla. Lääkevaihto yhdessä joidenkin tärkeiden lääkkeiden patenttisuojan päätymisen ja rinnakkaistuonnin kanssa hidasti kulujen nousua ainakin tilapäisesti. Selvimmin tämä näkyi mahahapon erityistä estävien lääkkeiden myynnissä, joka Ruotsissa jopa väheni yli 20 % vuosien 1999 ja 2003 välillä.

Pieni itsehoitolääkkeiden valikoima vapautettiin myytäväksi apteekkien ulkopuolella Tanskassa vuonna 2001 ja Norjassa vuonna 2003. Tämä ei ole aiheuttanut suu-

ria muutoksia kulutuksessa. Tanskalaisen selvityksen mukaan kyseisistä valmisteista vain noin 15 % myytiin muualla kuin apteekkeissa.

Eniten käytetyt lääkkeet

Pohjoismaissa yleisimmin käytetty lääke oli infarktien ehkäisyyn tarkoitettu pieniannoksinen asetyylisalisyylihappo, jota käyttää 5–10 % väestöstä. Furosemidi, simvastatiini ja/tai atorvastatiini olivat kaikissa maissa kymmenen kärjessä -listalla, enalapriili ja/tai ramipriili Ruotsissa, Suomessa ja Tanskassa. Kipulääkkeistä parasetamoli oli Tanskassa, Ruotsissa ja Norjassa,

Taulukko 1. Sairausvakuutuksen korvaamien lääkkeiden kulutus sukupuolittain ja ikäryhmittäin vuonna 2003, DDD/1 000 asukasta/vuorokausi.

	Tanska		Suomi		Islanti		Ruotsi	
	Miehet	Naiset	Miehet	Naiset	Miehet	Naiset	Miehet	Naiset
0–14 vuotiaat	70	55	73	56	107	77	214	200
15–24 vuotiaat	110	149	129	186	162	651	203	798
25–44 vuotiaat	263	333	301	370	343	860	393	826
45–64 vuotiaat	995	1 202	1 036	1 276	1 231	1 909	1 377	1 804
65–74 vuotiaat	2 217	2 309	2 196	2 254	2 906	3 264	2 969	2 996
75+ vuotiaat	2 974	3 101	2 791	2 876	3 226	3 082	4 297	4 372

Lääkekulutus esitetään vuorokausiannoksina (DDD, defined daily dose), jotka on suhteutettu väestöön ja aikaan (DDD/1 000 asukasta/vrk). Luku ilmoittaa promilleina sen osan väestöstä, joka on käyttänyt päivittäin kyseistä lääkeainetta vuorokausiannoksen verran. Lukemisen helpottamiseksi DDD/1000 as/vrk on tässä artikkelissa lyhennetty muotoon DID.

Tekstissä esitetyt luvut ovat vuoden 2003 tietoja. Färsaarten, Grönlannin ja Ahvenanmaan tietoja on esitetty vain kuvissa.

ibuprofeeni Suomessa ja Islannissa eniten myytyjen lääkkeiden listan kärkipäässä. Unilääkkeistä tsopikloni oli Islannin, Norjan ja Suomen listalla; Suomessa listalle mahtui myös toinen unilääke, tematsepami.

Kymmenen eniten myydyin lääkeaineen osuus vuorokausiannoksina mitatusta kulutuksesta oli Norjassa 49 % ja muissa Pohjoismaissa 23–28 %. Niiden osuus lääkekustannuksista oli selvästi pienempi, 7–12 %, eli eniten käytetyt lääkkeet ovat pääasiassa vanhoja, suhteellisen halpoja valmisteita.

Eniten kustannuksia aiheuttavia lääkkeitä kaikissa maissa olivat mahaavan, närästyksen ja reflukstaudin hoitoon käytetyt happopumpun salpaajat sekä veren rasvoja alentavat lääkkeet. Terapia-alueittain mitattuna määrällisesti eniten lääkkeitä käytettiin sydän- ja verisuonitautien, kivun ja psyykkisten sairauksien hoitoon.

Sydän- ja verisuonitautien lääkkeet

Sydän- ja verisuonitautien lääkkeiden kulutus lisääntyi edelleen nopeasti, mikä johtui lähinnä uudehkojen, reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden sekä kolesterolia alentavien lääkkeiden käytön kasvusta. Kolesterolilääkkeitä käytettiin eniten Norjassa, seuraavaksi eniten Suomessa ja vähiten Tanskassa (kuva 1).

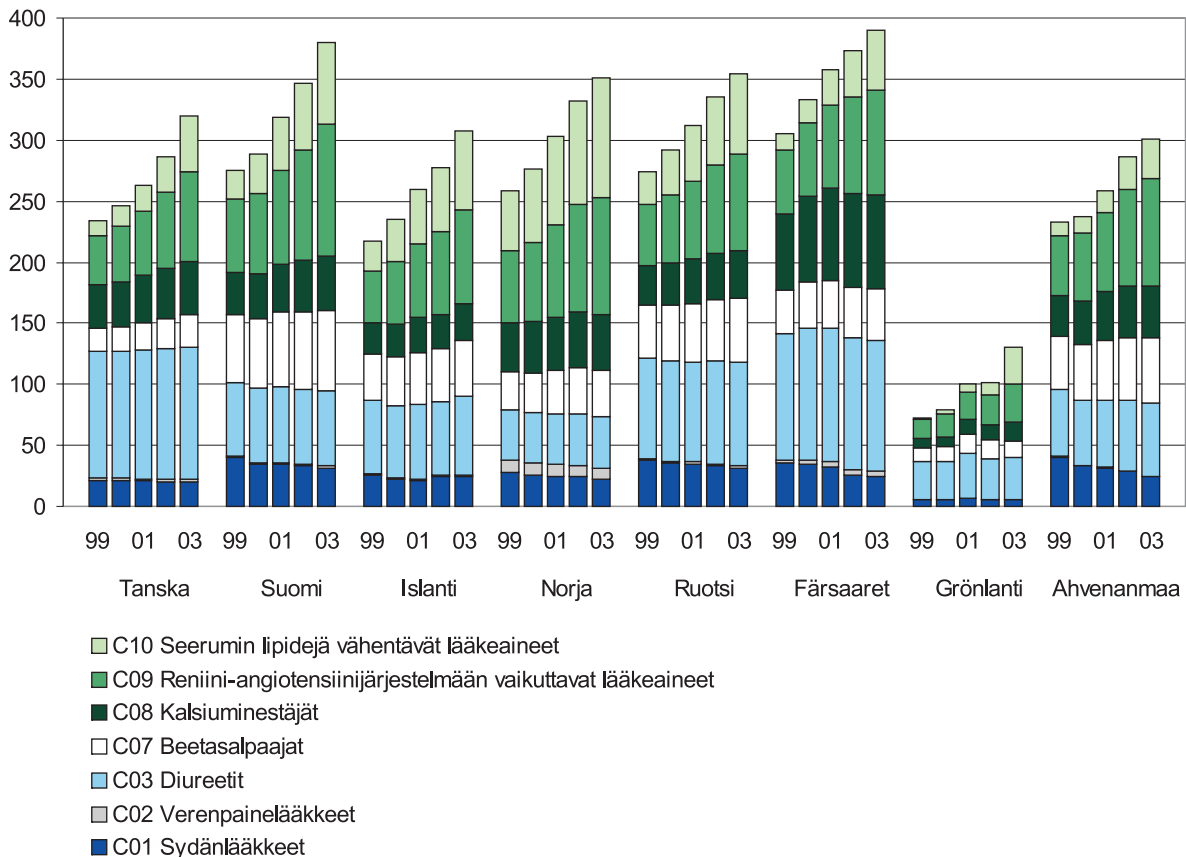
Verenpainelääkkeiden ryhmässä selvin ero oli diureettien käytössä. Niitä käytettiin eniten Tanskassa (108 DID), missä lähes puolet kulutuksesta oli pelkkien tiatsidien käyttöä, ja vähiten Norjassa (42 DID). Suomessa tiatsidien käyttö yksinään oli vähäistä (5 DID), mutta tiatsideja yhdessä kaliumia säästävien diureettien kanssa käytettiin meillä kaksi kertaa enemmän (23 DID) kuin Ruotsissa (12 DID) ja noin neljä kertaa enemmän kuin Tanskassa ja Norjassa (6–7 DID).

Beetasalpaajien kulutus oli suurinta Suomessa (66 DID) ja pienintä Tanskassa (27 DID). Kalsiumkanavan salpaajien käytössä ei ollut suuria eroja maiden välillä (31–45 DID).

Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavia lääkeaineita käytettiin eniten Suomessa (108 DID) ja Norjassa (96 DID) ja vähiten Tanskassa (74 DID). Ryhmän sisällä oli eroja: meillä käytettiin enemmän ACE:n estäjän ja diureetin yhdistelmävalmisteita (14 DID) kuin muissa maissa (Ruotsi 2,5; Tanska 3,5; Norja 7,5 DID), kun taas angiotensiini II antagonistien käyttö oli yleisempää Norjassa ja Ruotsissa (20–27 DID) kuin meillä (19 DID).

Statiinien kulutus kaksin–nelinkertaistui kaikissa maissa vuosien 1999 ja 2003 välillä. Vuonna 2003 kulutus oli Norjassa 98 DID, Ruotsissa, Islannissa ja Suomessa 64–66 DID ja Tanskassa 45 DID.

DDD/1 000 asukasta/vrk



Kuva 1. Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeiden kulutus vuosina 1999–2003, DDD/1 000 asukasta/vrk

Taulukko 2. Ehkäisytablettien kulutus vuosina 1999–2003, DDD/1 000 15–44-v. naista/vrk.

	Tanska	Färsaaret	Grönlanti	Suomi	Ahvenanmaa	Islanti	Norja	Ruotsi
1999	310	209	164	220	285	253	211	294
2000	315	258	186	224	281	265	225	296
2001	324	246	179	224	271	287	236	278
2002	331	279	187	222	261	279	246	269
2003	333	286	186	216	240	266	237	264

Taulukko 3. Estrogeenien sekä progestageenien ja estrogeenien yhdistelmävalmisteiden kulutus vuosina 1999–2003, DDD/ 1 000 asukasta vuorokaudessa.

G03C Estrogeenit

	Tanska	Färsaaret	Grönlanti	Suomi	Ahvenanmaa	Islanti	Norja	Ruotsi
1999	13,9	10,5	2,7	34,1	29,6	29,7	19,7	30,6
2000	13,8	10,7	2,7	33,9	30,1	28,4	18,4	26,9
2001	13,9	10,5	3,2	33,8	28,8	27,7	17,9	24,3
2002	14,3	10,3	3,7	32,6	28,2	25,1	16,7	22,2
2003	12,9	9,7	2,9	29,4	24,6	21,2	14,4	19,4

G03F Progestageenien ja estrogeenien yhdistelmävalmisteet

1999	15,4	12,9	4,5	19,3	19,5	27,1	26,9	23,6
2000	15,6	13,6	5,0	20,7	19,3	27,0	25,9	22,6
2001	16,0	13,6	5,0	22,2	18,5	27,8	25,6	20,8
2002	15,9	13,4	4,5	22,3	17,3	24,9	22,6	18,8
2003	13,3	12,2	5,1	18,9	14,2	15,6	16,1	15,0

Hormonit

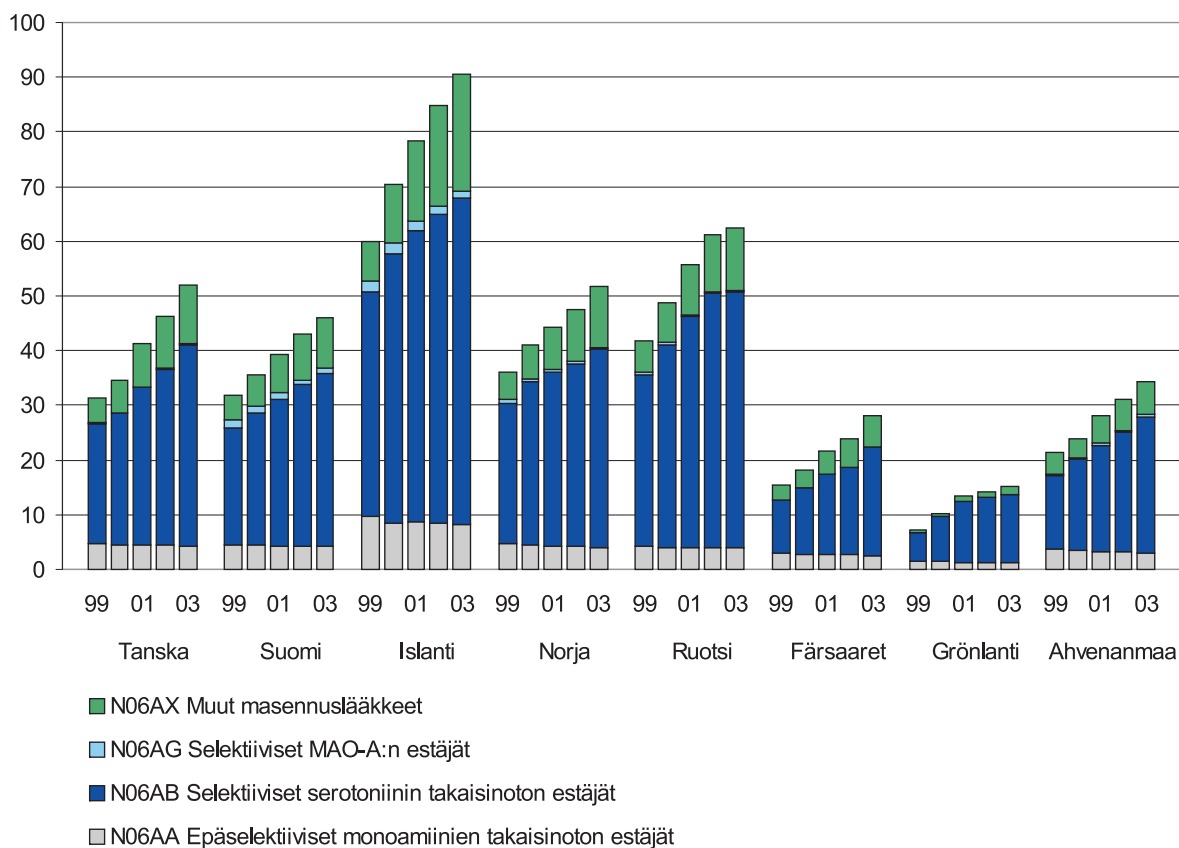
Ehkäisytablettien kulutus väheni hieman Suomessa ja Ruotsissa mutta kasvoi muissa Pohjoismaissa. Hormonikorvaushoidon valmisteen käyttö väheni Ruotsissa, Norjassa ja Islannissa vuodesta 1999 alkaen ja vuonna 2003 myös Tanskassa ja Suomessa (taulukot 2 ja 3).

Psykyen lääkkeet

Kaikissa maissa masennuslääkkeiden kulutus kasvoi edelleen. Ryhmän lääkkeitä käytettiin selvästi eniten Islannissa ja vähiten Suomessa (kuva 2). Erityisesti serotoniiniselektiivisten masennuslääkkeiden käyttö on lisääntynyt. Tässä ryhmässä on vaihtokelpoisia halvempia lääkkeitä, ja ryhmän rahassa laskettu kulutus lisääntyi vähemmän (Suomessa 35 %) kuin vuorokausiannoksina mitattu kulutus (45 %).

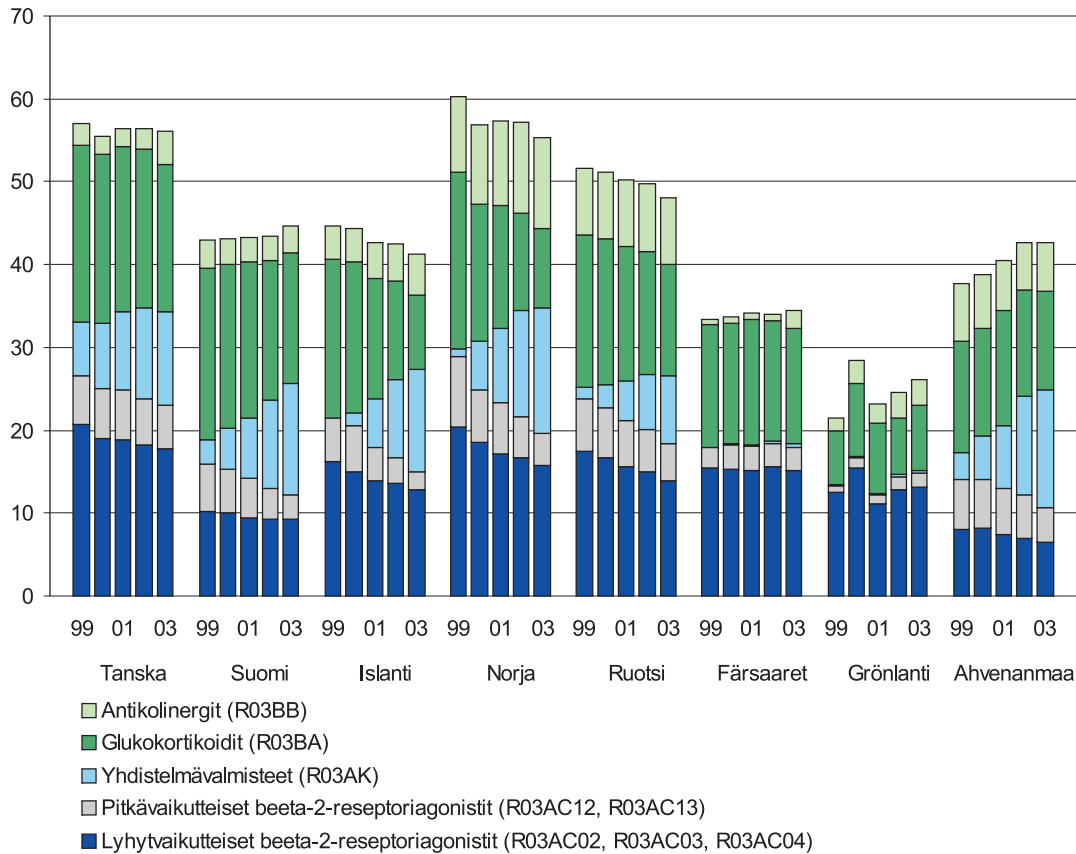
Psykoosien hoidossa on siirrytty käyttämään suhteellisen uusia ja aikaisempaa kalliimpia lääkkeitä. Kaikissa Pohjoismaissa psykoosilääkkeiden käyttö lisääntyi vain vä-

DDD/1 000 asukasta/vrk



Kuva 2. Masennuslääkkeiden kulutus vuosina 1999–2003, DDD/1 000 asukasta/vrk

DDD/1 000 asukasta/vrk



Kuva 3. Inhaloitavien astmalääkkeiden kulutus vuosina 1990–2003, DDD/1 000 asukasta/vrk.

hän, mutta rahassa mitattuna kulutus kasvoi jyrkästi, maasta riippuen 62–138 % vuosien 1999 ja 2003 välillä (Suomessa 109 %).

Astman lääkkeet

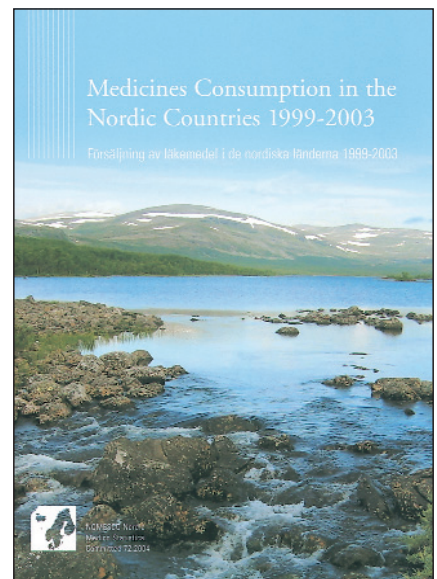
Astmalääkkeiden kulutus ei ole viime vuosina kasvanut vaan näyttää useimmissa maissa jopa vähentyneen (kuva 3). Tämä on tilastoinnin tuottama harha, mikä johtuu yhdistelmävalmisteiden käytön lisääntymisestä. Yhdistelmävalmisteelle on määritetty tietty vuorokausiannos; silloin kun molemmat vaikuttavat aineet otetaan erikseen, sama määrä lääkkeitä lasketaan kahtena vuorokausiannoksena. Yhdistelmävalmisteita tulisi käyttää vain potilaille, joiden oireita ei ole saatu riittävästi hallintaan inhaloidulla kortikosteroidilla ja tarvittaessa otettavilla beeta-2-agonisteilla, mutta tämäkään ohje ei näytä toteutuvan; etenkin Norjassa, Islannissa ja Suomessa yhdistelmävalmisteiden käyttö on lisääntynyt nopeasti. Tämän seurauksena astman hoito on kallis-

tunut selvästi kaikissa Pohjoismaissa. Esimerkiksi ATC-luokkaan R03A kuuluvien lääkkeiden (beeta-agonistit ja beeta-agonisti-kortikosteroidiyhdistelmät) rahassa mitattu myynti kasvoi vuosien 1999–2003 välillä vähimmillään 62 % (Tanska) ja enimmillään 165 % (Islanti). Suomessa myynti kasvoi 121 %.

Lopuksi

Lääkkeiden käyttö on kaikkiaan melko samansuuntaista Pohjoismaissa, kuten myös kulutuksen lisääntymisestä aiheutuvat haasteet niille, joiden tehtävä on pyrkiä rajoittamaan lääkekustannusten nousua.

Eroja lääkekulutuksessa on silti myös nähtävissä. Vähiten lääkkeitä käytetään Tanskassa ja eniten Ruotsissa ja Suomessa, kun laskeaan yhteen kaikki määritellyt vuorokausiannokset. Erot ovat kuitenkin vaihtelevia, eli yhdessä maassa saattaa yhden lääkeryhmän kulutus olla suurinta ja toisen ryhmän pienintä.



Medicines Consumption in the Nordic Countries -kirjaa voi tilata Nomeskon kotisivujen kautta osoitteesta www.nom-nos.dk.
Julkaisu on myös tulostettavana pdf-tiedostona samoilla sivuilla.

Myyntilupaosasto
Lääkelaitos

Kalaöljy ja kalanmaksaöljy

Keski-ikäiset suomalaiset muistavat aamuiset kalanmaksaöljyannokset, jotka nielaistiin silmät kiinni ja hengittämättä, jottei olisi ehtinyt tajuta öljyn makua ja kalan hajua. Sama kalanmaksaöljy on edelleen kaupan, mutta sen lisäksi 1990-luvulla apteekkeihin ja luontaistuotekauppoihin on ilmestynyt uusia kalaöljyvalmisteita.

Kalaöljy (*Piscis oleum*) on rasvaisista kaloista puristettua öljyä, joka pääosin on peräisin kalojen lihasta. Tuore kalan lihaöljy sisältää 10–30 % omega-3-sarjan eli n-3-rasvahappoja, joista tärkeimmät ovat eikosa-pentaeenihappo eli EPA ja dokosaheksaeenihappo eli DHA. EPA:n ja DHA:n lisäksi kalaöljy sisältää pieniä määriä muita omega-3-sarjan rasvahappoja ja muita sekä tyydyttymättömiä että tyydyttyneitä rasvahappoja. Kapseleiden valmistusta varten lihaöljy väkevöidään yleensä siten, että se sisältää 30–70 % omega-3-rasvahappoja. Valmiit kalaöljykapselit sisältävät vaihtelevia määriä näitä väkevöityjä lihaöljyjä.

Kalaöljy ei sisällä vitamiineja, mutta kalaöljyvalmisteisiin voidaan lisätä E-vitamiinia säilyvyyden parantamiseksi. Kalaöljyvalmisteet ovat Suomessa pääosin kaupan ravintolisinä, joita myydään sekä elintarvikeliikkeissä että apteekkeissa.

Eräiden kalaöljyvalmisteiden sanotaan sisältävän ‘farmaseuttista’ tai ‘puhdasta’ etyyli-EPA:aa eli E-EPA:aa. Tällöin EPA-rasvahappomolekyylin on lisätty etyyliiryhmä. Etyyli-EPA:aa on käytetty eräissä tutkimuksissa, joissa on tutkittu rasvahappojen keskushermostovaikutuksia. Etyyli-EPA saattaa läpäistä veri-aivoesteen paremmin kuin käsittelemätön EPA.

Kalanmaksaöljy (*Iecoris aselli oleum*) on turskakalojen, pääasiassa turskan (*Gadus morhua* L.) maksasta erotettua öljyä. Kalan lihaöljystä poiketen kalanmaksaöljy sisältää EPA:n ja DHA:n lisäksi luontaisesti myös A- ja D-vitamiineja. Kalanmaksaöljy sisältävät oraaliuokset

ja kapselit ovat Suomessa perinteisesti kaupan rohdosvalmisteina, joille Lääkelaitos myöntää myyntiluvat ja joita myydään apteekkeissa.

1980-luvulla Suomessa markkinoitiin voimakkaasti hainmaksaöljyä. Öljyn sisältämien alkyyliglyseridien väitettiin parantavan syöpätauteja ja suojaavan elimistöä sädehoidon haitoilta. Hainmaksaöljyllä on tehty joitakin alustavia eläinkokeita (1), mutta sen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu ihmisillä.

Elintarvikevirasto ja Tullilaboratorio analysoivat 11 Suomessa vuosina 1998–99 myynnissä ollutta rasvahappovalmistetta (2). Viisi vain omega-3-rasvahappoja ja kuusi sekä omega-3- että omega-6-rasvahappoja sisältävää valmistetta sisälsivät rasvahappoja vähintään pakkauksessa ilmoitetun määrän. Käyttöohjeen mukaan nautittuna valmisteista saatavien rasvahappojen vuorokausisaannit vaihtelivat suuresti. Valmisteiden mahdollisesti sisältämiä ympäristömyrkyjä ei analysoitu.

EPA:n ja DHA:n vaikutukset

Kalanmaksaöljyä on käytetty 1700-luvulta lähtien A- ja D-vitamiinien puutteen ehkäisyyn ja hoitoon ainakin Pohjoismaissa ja Britanniassa. Kalaöljyllä ei ole perinnekäyttöä. Nykyään sekä kalanmaksa- että kalaöljyä markkinoidaan ja käytetään etupäässä niiden sisältämien omega-3-rasvahappojen takia.

Ihmisen elimistö ei pysty valmistamaan riittävästi eikosa-pentaeeni- eikä dokosaheksaeenihappoa. Pääosa EPA:sta ja DHA:sta saadaan ravinnosta, etenkin rasvaisista kalois-

ta. Elimistössä EPA ja DHA ovat solukalvojen rakennusaineita ja eikosanoidien lähtöaineita. Tätä kautta EPA ja DHA saattavat vaikuttaa ainakin sydän- ja verisuonitautien ja reuman kehittymiseen ja etenemiseen.

Eikosanoidit ovat hormonin kaltaisia yhdisteitä, joihin kuuluvat muun muassa prostaglandiinit, tromboksaanit ja leukotrieenit. Ne säätelevät elimistön monia toimintoja, kuten verisuonten tonusta, verihiiutaleiden toimintaa ja tulehdusreaktiota.

Kalaöljyt ja sydän- ja verisuonitaudit

Kalan omega-3-rasvahapot näyttävät ehkäisevän sydän- ja verisuonitauteja, mutta tarkkoja vaikutusmekanismeja ja optimaalista annosta ei toistaiseksi tunneta (3, 4, 5). Luotettavin tutkimusnäyttö on kalan omega-3-rasvahappojen vaikutuksesta seerumin triglyserideihin; rasvahapot laskevat niitä noin 10–33 % (6). Vaikutus näyttää olevan annosriippuvainen ja tehokkain 3–5 gramman vuorokausiannoksella (5).

Tutkimusten mukaan EPA ja DHA vähentävät sydäninfarktin sairastaneilla henkilöillä ilmeneviä kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä (7, 8, 9, 10, 11). Sen sijaan niillä ei näytä olevan merkittävää vaikutusta kohonneeseen verenpaineeseen, kokonaiskolesteroliin eikä HDL-kolesteroliin (6). Kalan omega-3-rasvahapot eivät nosta merkittävästi LDL-kolesterolin pitoisuutta (5).

Kalaöljyt ja mieliala

Viime vuosina ravinnon merkitystä on tutkittu mielenterveysongelmien ehkäisyssä ja hoidossa (12, 13). Etenkin EPA:sta saattaa olla lisähyötyä lääkehoitoa saaville masennuspotilaille (14). Rasvahappojen vaikutusmekanismi masennuksen hoidossa on kuitenkin selvittämättä. Edullisia vaikutuksia on todettu myös skitsofrenian hoidossa (12, 15), ja alustavan pienen tutkimuksen mukaan kalan omega-3-rasvahapoilla voi suurilla annoksilla olla tasoittavaa vaikutusta kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa (16).

2000-luvulla on tutkittu myös rasvahappojen, etenkin DHA:n yhteyttä lasten keskittymishäiriöihin ja ADHD:n oireisiin, mutta tulokset ovat olleet ristiriitaisia (17, 18).

Kalaöljyt reumataudeissa ja diabeteksessa

Tutkimusten mukaan kalaöljyvalmisteet saattavat lievittää nivelreuman oireita, etenkin nivelten arkuutta ja aamujäykkyyttä (19, 20, 21, 22). Vaikutukset välittyvät eikosanoidien kautta. Positiivisia vaikutuksia on todettu 2,6–7,1 gramman päiväännoksilla ja ne ovat ilmenneet yleensä vasta 2–3 kuukauden pituisen käytön jälkeen (22).

Aikuistyyppin diabetesta sairastaville potilaille saatetaan suositella kalaöljyvalmisteita. Öljyn sisältämien rasvahappojen toivotaan pienentävän diabetespotilaiden kohonnutta riskiä sairastua sepelvaltimotautiin. Kalaöljyt eivät pienennä veren glukoosipitoisuutta. Yli 4 g:n päiväännokset rasvahappoja saattavat heikentää diabetespotilaan sokeitasapainoa lisäämällä maksan glukoosituotantoa (8, 22).

Kala parempi kuin kapseli?

Toistaiseksi kysymykseen ei ole selkeää vastausta. Tarvitaan lisätutkimuksia sen selvittämiseksi, onko kalassa myös muita sydän- ja verisuonitauteihin positiivisesti vaikuttavia tekijöitä kuin rasvahapot (5). Suomalaiset ravitsemusasiantuntijat suosittelevat ensisijaisesti rasvaisen kalan syöntiä kaksi kertaa viikossa (4, 24). Mutta etenkin sydäninfarktin sairastaneet potilaat ja henkilöt, joilla on kohonnut seerumin triglyseridipitoi-

suus, saattavat hyötyä myös kalaöljyvalmisteiden käytöstä (3).

Eurooppalaisissa sydän- ja verisuonitautien ehkäisy-suosituksissa mainitaan Suomen tapaan varovaisesti, että 'rasvaisessa kalassa ja omega-3-rasvahapoissa on erityisiä suojaavia ominaisuuksia' (25). Amerikkalaisissa ohjeissa taas kerrotaan selvemmin, että tarvittavan rasvahappolisän voi kalan sijaan saada myös kalaöljyvalmisteesta (26).

Muissa kuin sydän- ja verisuonisairauksissa kalarasvojen vaikutuksia on tutkittu pääasiassa kalaöljyvalmisteilla, eikä positiivisia vaikutuksia ole yleensä voitu todeta käytettäessä kalaa ravintona.

Kalaöljy parempi kuin kalanmaksäöljy?

Kalan liha- ja maksaöljyn rasvahappokoostumukset poikkeavat toisistaan. Valmisteita vertailtaessa EPA- ja DHA-rasvahappojen määrät suositetussa vuorokausiannoksessa ovat ratkaisevia. Markkinoilla on sekä kalanmaksa- että kalaöljyvalmisteita, jotka sisältävät suositettuja määriä omega-3-rasvahappoja vuorokausiannoksessa. Kalanmaksäöljyn sisältämällä A- ja D-vitamiineilla ei ole vaikutuksia sydän- ja verisuonitauteihin eikä reumaan.

Valmisteiden keskinäistä vertailua vaikeuttaa, että rasvahappojen pitoisuudet voidaan ilmoittaa joko millilitraa, kapselia tai vuorokausiannosta kohti ja että pakkauksissa kerrotaan joskus EPA:n ja DHA:n määrien sijaan tai lisäksi tuotteen öljyn, tyydyttymättömien rasvahappojen ja/tai omega-3-rasvahappojen kokonaismäärä.

Kalaperäiset omega-3-rasvahapot parempia kuin kasvipäiset?

Rypsin ja pellavan siemenöljy sisältää keskipitkaketjuisia omega-3-rasvahappoja, joista tärkein on alfa-linoleenihappo eli ALA. Kala- ja kasvipäiset omega-3-sarjan rasvahapot eli EPA, DHA ja ALA vaikuttavat eri tavoin veren rasvoihin (3). ALA ei näytä pienentävän triglyseridipitoisuutta, mutta se saattaa alentaa LDL-kolesterolia (3). Alfa-linoleenihappoa sisältävien ravintolisien mahdollisia sydän- ja veri-

suonivaikutuksia on tutkittu vähemmän kuin kalaöljyvalmisteiden vaikutuksia (27).

Sydänpotilaille suositetaan kuitenkin usein kalan omega-3-rasvahappojen lisäksi kasvipäisiä omega-3-rasvahappoja (3, 9). Esimerkiksi yksi ruokalusikallinen rypsiöljyä sellaisenaan sisältää suositeltavan päiväannoksen eli noin 1 500 mg alfa-linoleenihappoa.

Entä rasvahappojen annos?

Kalan omega-3-rasvahappoja sisältävien valmisteiden optimaalisesta annoksesta ei ole riittävästi tietoa. Tutkimuksissa omega-3-rasvahapot pienentävät triglyseridejä 3–5 g:n vuorokausiannoksella (5).

Annostusohjeiden antamista vaikeuttaa se, että tutkimuksissa käytettyjen ja kaupan olevien kala- ja kalanmaksäöljyvalmisteiden koostumukset ja rasvahappopitoisuudet vaihtelevat (2). Myös aikaisempi omega-3-rasvahappojen saanti ja pitoisuus elimistössä sekä omega-3- ja omega-6-rasvahappojen suhde ruokavaliossa voivat vaikuttaa omega-3-rasvahappolisän vasteeseen elimistössä. Samalla rasvahappokapselilla voi olla erilainen vaikutus amerikkalaiseen kuin suomalaisen ruokavalioon tottuneella ihmisellä.

Suomalaisten ravitsemussuosituksen mukaan omega-3-rasvahappoja tulee saada noin 1 % ravinnon energiamäärästä, mikä on 2 000 kcal päivässä kuluttavalla henkilöllä 2–3 grammaa omega-3-rasvahappoja (3). Tämä vastaa noin 150 g rasvaista kalaa tai 4–6 kalaöljykapselia päivässä, jos kapseli sisältää 500 mg omega-3-rasvahappoja eli lähinnä EPA:aa ja DHA:ta yhteensä.

Amerikkalaiset suosittelevat sepelvaltimotautipotilaille 1 grammaa ja hypertriglyseremiaa sairastaville henkilöille 2–4 grammaa EPA:aa ja DHA:ta yhteensä sisältävää rasvahappovalmistetta tai kala-ateriata päivässä (26).

Haittaa kala- tai kalanmaksäöljystä?

Valmisteet ovat suositetuilla annoksilla yleensä hyvin siedettyjä. Kala- ja kalanmaksäöljyä on käytetty ja tutkittu myös lapsilla, eikä suosite-

tuilla annoksilla ole todettu haitta-vaikutuksia. Omega-3-rasvahapoista ei ole todettu haittaa raskauden eikä imetyksen aikana, mutta toistaiseksi Suomessa rasvahappovalmisteiden käyttöä ei suositella valmisteiden mahdollisesti sisältämien ympäristömyrkköjen takia (28).

Suuret annokset kalaöljyä aiheuttavat kalanhajuisia röyhtäilyjä, närästystä ja ulosteiden löystymistä. Ne saattavat lisäksi suurentaa LDL-kolesteroliarvoja (28). Yli 3 gramman päiväannokset kalan omega-3-rasvahappoja voivat lisätä verenvuototaipumusta ja voimistaa anti-koagulanttien vaikutusta (29, 30). Verenhiyttymismekanismeihin vaikuttavia tauteja sairastavien potilaiden tulee välttää kalan rasvahappoja sisältäviä valmisteita.

Useimmat kalanmaksaöljyvalmisteet sisältävät Valtion ravitsemusneuvottelukunnan suositaman määrän A- ja D-vitamiineja vuorokausiannoksessa (31). A- ja D-vitamiinit ovat rasvaliukoisia vitamiineja, joiden pitkäaikainen liikakäyttö voi aiheuttaa muun muassa maksan toiminnan häiriöitä, iho- ja luustomuutoksia ja hyperkalsemiaa. Koska kalanmaksaöljy sisältää A- ja D-vitamiineja, sitä ei tule käyttää samanaikaisesti muiden A- ja D-vitamiinivalmisteiden kanssa. Raskauden aikana A-vitamiinin yliannostus voi vaurioittaa sikiötä (32).

Laadukkaat kala- ja kalanmaksaöljyvalmisteet eivät sisällä annostusohjeiden mukaisesti käytettäessä haitallisia määriä ympäristömyrkkyy-

jä. Vastuulliset valmistajat pyrkivät poistamaan mahdollisimman tarkasti epäpuhtaudet, joita kaloista saadut öljyt voivat sisältää. Tällaisia epäpuhtauksia ovat esimerkiksi syöpää aiheuttavat dioksiini ja PCB-yhdisteet sekä toksiset raskasmetallit, kuten elohopea ja lyijy. Suomessa Lääkelaitos arvioi rohdosvalmisteina myytävien valmisteiden laadun ja turvallisuuden. Ravintolisinä myytävien kalaöljyjen valmistaja vastaa markkinoille tuomiensa valmisteiden laadusta ja turvallisuudesta.

Vuonna 2002 Irlannin elintarvikkeviranomaiset analysoivat 15 kalaöljy- ja kalanmaksaöljyvalmistetta. Kymmenen valmistetta sisälsi dioksiinia yli sallitun määrän (33). EU:ssa ihmisille tarkoitettu kalaöljy saa sisältää dioksiinia enintään 2 pikogrammaa TEQ (toksisuusekvivalentti) grammassa rasvaa (34). Dioksiinin sallitut enimmäispitoisuudet tulivat voimaan kesällä 2002. Tämän jälkeen valmistajat ovat parantaneet tuotteidensa laatua, sillä Britanniassa 33 analysoidusta kala- ja kalanmaksaöljyvalmisteesta vain kahdessa oli liikaa dioksiinia (35). Italiassakaan kalanmaksaöljyvalmisteiden dioksiinipitoisuudet eivät ylittäneet EU:n enimmäisrajaa (36). Yhdysvalloissa analysoidusta kalaöljyvalmisteista ei löytynyt elohopeaa (37, 38).

Useimmat kalaöljyvalmisteet eivät sisällä allergisia reaktioita aiheuttavia kalaproteiineja. Joihinkin kala- ja kalanmaksaöljyvalmisteisiin on kuitenkin saattanut jäädä jonkin

verran kalaproteiineja, joten kalalle allergisten tulee olla valmisteiden käytössä varovaisia.

Kalanmaksaöljyvalmisteet saattavat sisältää pieniä määriä kasviöljyjä, kuten maapähkinä- tai soijaöljyjä. Koska nämä öljyt voivat aiheuttaa allergisille henkilöille reaktioita, niistä kerrotaan rohdosvalmisteiden pakkauksissa. Kun kalanmaksaöljystä poistetaan epäpuhtauksia, siitä poistuu myös öljyn luontaisesti sisältämiä A- ja D-vitamiineja. Rohdosvalmisteena myytävän kalanmaksaöljyn tulee täyttää Euroopan farmakopean kalanmaksaöljymonografian vaatimukset myös A- ja D-vitamiinien osalta. Puhdistuksessa poistuneiden vitamiinien tilalle joudutaankin yleensä lisäämään A- ja D-vitamiineja sellaisenaan tai konsentraatteina, jolloin vitamiinit on sekoitettu esimerkiksi maapähkinä- tai soijaöljyyn.

Nestemäiset kalaöljy- ja kalanmaksaöljyvalmisteet tulee pullon avaamisen jälkeen säilyttää jääkaapissa, sillä öljy härskiintyy helposti ilman hapen vaikutuksesta. Jääkaapissa öljy säilyy avatussa pullossa käyttökelpoisena yleensä pari kuukautta. Kapseleina myytävät kalaöljyvalmisteet ja avaamattomat nestemäiset öljyvalmisteet säilyvät hyvin myös huoneenlämmössä.

Kalaöljyjen lisäksi kasviöljyt sisältävät tyydyttymättömiä rasvahappoja

	Lähde	Tärkeimmät rasvahapot	Rasvahappojen kemiallinen rakenne
Kalaöljy	Rasvaisten kalojen, kuten makrilli ja lohi, liha Turskakalojen maksa	Eikosapentaeenihappo eli EPA (EicosaPentaenoic Acid) Dokosaheksaeenihappo eli DHA (DocosaHexaenoic Acid)	Omega-3-sarjan eli n-3 rasvahappoja, EPA: C 20:5, DHA: C 22:6
Kasviöljy	Rypsin siemen Pellavan siemen Soijapapu	Alfalinoleenihappo eli ALA (AlphaLinolenic Acid)	Omega 3-sarjan eli n-3 rasvahappoa, ALA: C 18:3
	Helokin, purasruohon, mustaherukan ja tyrnin siemenet	Gammalinoleenihappo eli GLA (GammaLinolenic Acid) Dihomogammalinoleenihappo eli DGLA (DihomoGammaLinolenic Acid)	Omega 6-sarjan eli n-6 rasvahappoja, GLA: C 18:3, DGLA: C 20:3
	Soijapapu Auringonkukan siemen Maissin siemen	Linoli happo eli LA (Linolenic Acid)	Omega-6-sarjan eli n-6 rasvahappoa, LA: C 18:2

Kirjallisuutta

1. Pedrono F, Martin B, Leduc C ym. Natural alkylglycerols restrain growth and metastasis of grafted tumors in mice. *Nutr Cancer*. 2004; 48:64-9.
2. Rautio T, Niemi E, Koimäki T ym. Eri-tyisvalmisteiden markkinavalvonta 1998–1999. *Elintarvikeviraston julkaisuja* 3/2001.
3. Sarkkinen E. N-3-sarjan rasvahapot – tarpeen ravinnossa, entä sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisyssä ja hoidossa? *Suom Lääkäril* 2002; 57:192 - 3.
4. Kara R, Aro A. Kalan merkitys ruokavaliassa. *Suom Lääkäril* 2001; 56: 194-6.
5. Din JN, Newby DE, Flapan AD. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease—fishing for a natural treatment. *BMJ* 2004; 328:30-5.
6. Balk E, Chung M, Lichtenstein A ym. Effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular risk factors and intermediate markers of cardiovascular disease. Summary, Evidence Report/Technology Assessment No. 93. AHRQ Publication No. 04-E010-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2004. www.ahrq.gov/clinic/epcsums/o3cardrisksum.htm
7. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447 - 55.
8. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106:2747 - 57.
9. Erkkilä A, Uusitupa M. N-3-sarjan rasvahapot suojaavat sepelvaltimotautipotilasta äkkikuolemasta. *Duodecim* 2002; 118:1631-2.
10. Albert C. Fish oil - an appetising alternative to anti-arrhythmic drugs? *Lancet* 2004; 363:1412 - 3.
11. Schrepf R, Limmert T, Weber PC ym. Immediate effects of n-3 fatty acid infusion on the induction of sustained ventricular tachycardia. *Lancet* 2004; 363:1441 - 2.
12. Tanskanen A, Sarkkinen E, Huttunen MO. Monitydyttämättömät rasvahapot psykiatriassa. *Suom Lääkäril* 2000; 32: 3109 - 11.
13. Joy CB, Mumby-Croft R, Joy LA. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. (tehty 16.1.2003)
14. Tanskanen A, Tiihonen J. Omega-3-rasvahapot – uusi lisähoito masennukseen? *Duodecim* 2004; 120:2033 - 5.
15. Peet M, Horrobin DF; E-E Multicentre Study Group. A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. *J Psychiatr Res*. 2002; 36:7-18.
16. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP ym. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder. A preliminary double-blind placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:407-12.
17. Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL ym. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr*. 2001; 139:189-96.
18. Stevens L, Zhang W, Peck L ym. EPA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids*. 2003; 38: 1007-21.
19. James MJ, Cleland LG. Dietary n-3 fatty acids and therapy for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27: 85-97.
20. Ariza-Ariza R, Mestanza-Peralta M, Cardiel MH. Omega-3 fatty acids in rheumatoid arthritis: an overview. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27; 366–70.
21. Kremer JM. N-3 Fatty acid supplementations in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 Suppl: S349–S351.
22. Cleland LG, James MJ, Proudman SM. The role of fish oils in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2003; 63:845 -53.
23. Farmer A, Montori V, Dinneen S ym. Fish oil in people with type 2 diabetes mellitus (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. (tehty 30.5.2001)
24. Sarkkinen E, Uusitupa M. Onko kala-rasvalla ja n-3-sarjan monitydyttämättömillä rasvahapoilla merkitystä sairauksien ehkäisyssä ja hoidossa? *Duodecim* 1996; 112: (19) 1755-63.
25. De Backer G, Ambrosini E, Borch-Johnsen K ym. Eurooppalainen suositus. Sydän- ja verisuonitautien ehkäisy käytännön lääkärin työssä. *Suom Lääkäril* 2004;59:2120-8.
26. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. New recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:151-2.
27. Wang C, Chung M, Lichtenstein A ym. Effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular disease. Summary, Evidence Report/Technology Assessment No. 94. AHRQ Publication No. 04-E009-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2004. www.ahrq.gov/clinic/epcsums/o3cardsum.htm
28. Suullinen tieto Heli Malm, Teratologinen tietopalvelu 30.12.2004
29. Harris WS. Dietary fish oil and blood lipids. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 3 - 7.
30. Buckley MS, Goff AD, Knapp WE. Fish oil interaction with warfarin. *Ann Pharmacother* 2004; 38:50 - 2.
31. Valtion ravitsemusneuvottelukunta. Suomalaiset ravitsemussuosituksat. *Komiteamietintö* 1998:7. Edita: Helsinki; 1998.
32. Vähäkangas K, Pelkonen O. Lääkkeet raskauden ja imetyksen aikana. *Läkelaitos* 2000.
33. Anonymous. Fish oil capsules exceed European dioxin limit to be enacted on 1 July 2002. *Pharm J* 2002; 7193:487 - 92.
34. Neuvoston asetus N:o 2375/2001
35. www.food.gov.uk/news/newsarchive/2002/jun/fishsupplement
36. Storelli MM, Storelli A, Marcotrigiano GO. Polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene, hexachlorocyclohexane isomers, and pesticide organochlorine residues in cod-liver oil dietary supplements. *J Food Prot*. 2004; 67: 1787-91.
37. Schaller JL. Mercury and fish oil supplements. *MedGenMed*. 2001; 3:20.
38. Robb-Nicholson C. By the way, doctor: Are fish oil supplements safe? *Harv Womens Health Watch* 2004; 12:8.

Kalaöljy ja kalanmaksaöljy sisältävät molemmat omega-3-sarjan rasvahappoja, pääasiassa eikosapentaenihappoa (EPA) ja dokosaheksaenihappoa (DHA). Kalaöljy saadaan rasvaisten kalojen lihasta ja kalanmaksaöljy turskan maksaasta. Kalanmaksaöljy sisältää lisäksi A- ja D-vitamiineja. Kalan omega-3-rasvahapot saattavat ehkäistä sydän- ja verisuonitauteja, mutta tarkkoja vaikutusmekanismeja ja optimaalista annosta ei toistaiseksi tiedetä. EPA ja DHA laskevat seerumin kohonneita triglyseridejä ja vähentävät sydäninfarktin sairastaneilla henkilöillä kuolemaan johtavia rytmihäiriötä (6). Omega-3-rasvahappoja tulee saada päivässä noin 2–3 grammaa. Tämä vastaa 150 g rasvaista kalaa tai 4–6 kalaöljykapselia, jos kapseli sisältää 500 mg omega-3-rasvahappoja. Kala- ja kalanmaksaöljyvalmisteet ovat pakkauksessa suositetuilla annoksilla yleensä turvallisia. Yli 3 gramman päiväannokset voivat lisätä verenvuototaipumusta ja voimistaa antikoagulanttien vaikutusta. Kalanmaksaöljyvalmistetta käytettäessä tulee muistaa, että valmiste sisältää myös A- ja D-vitamiineja, joiden liikasaanti voi olla haitallista. Laadukkaat valmisteet eivät sisällä haitallisia määriä dioksiiniä eivätkä elohopeaa.

Euroopan farmakopean viides painos ja rohdosvalmisteet

Euroopan farmakopean (Ph. Eur.) viides painos on julkaistu heinäkuussa 2004 ja se tuli voimaan tammi-kuussa 2005. Se sisältää parisen tuhatta monografiaa, joista 180 koskee rohdoksia tai rohdostuotteita ja 11 homeopaattisia valmisteita.

Viidennen painoksen ensimmäinen täydennysosa (suppl. 5.1) tulee voimaan 1.4.2005. Tämä täydennysosa sisältää kahdeksan uutta ja yhdeksän päivitettyä rohdosmonografiaa. Euroopan farmakopean monografiat ovat virallisia standardeja ja vähimmäisvaatimuksia, jotka lääkedirektiivien (mm. 2001/83/EU ja 2003/63/EU) kautta tulevat pakollisiksi kaikille lääkevalmisteille. Farmakopean viidettä painosta on käsitelty myös TABUn numerossa 6/2004.

Yleiskappaleet

Yleiskappaleet eivät sinällään ole velvoittavia. Kuitenkin silloin, kun monografiassa viitataan yleiskappaleeseen tai sen osaan, siitä tulee osa monografiaa ja näin ollen se muuttuu pakolliseksi.

Johdantokappaleessa muistutetaan, että Euroopan farmakopean monografiat saattavat käsittää myös rauhoitettuja kasvilajeja. Se, että tällaiselle kasvimateriaalille on olemassa monografia Ph. Eur.:ssa, ei ota kantaa näiden kasvien kansallisiin ja kansainvälisiin rauhoitusta ja suoje-
lua koskeviin määräyksiin.

Yleismonografiat rohdoksille

Yleismonografiat on suunniteltu käytettäväksi yhdessä rohdosohjeistojen (1, 2) kanssa. Ph. Eur. sisältää yleismonografiat rohdoksille (*herbal drugs*), rohdostuotteille (*herbal drug preparations*), rohdosteelle (*herbal teas*) ja uutteilille (*extracts*). Näiden monografioiden vaatimukset koskevat kaikkia rohdoksia ja rohdostuotteita riippumatta siitä, onko jos-

tain kasvista olemassa erillistä rohdosmonografiaa vai ei. Lisäksi Pharmeuropassa on esitetty haihtuvia öljyjä (*essential oils*) koskeva yleismonografiaehdotus.

Uutteita koskeva monografia on jaettu pienempiin osiin, joissa käsitellään erikseen nesteuutteita, tinktuuroita, sakeita uutteita ja kuiva-uutteita. Uutemonografian määritelmäkappaleessa kannattaa erityisesti huomata erityyppisiä uutteita koskeva jaottelu. Standardoitu uute (*standardised extract*) on uute, joka on säädetty määräpitoisuuteen terapeuttisen vaikutuksen aikaansaavan yhdisteen tai yhdisteryhmän suhteen lisäämällä utteeseen jotain inerttiä apuainetta tai sekoittamalla uute-eriä toisiinsa. Vakioitu uute (*quantified extract*) säädetään tietylle pitoisuusalueelle ominaisten merkkiaineiden avulla uute-eriä toisiinsa sekoittamalla. Molemmille edellä mainituista uutetyypeistä edellytetään asetettavan pitoisuuden osalta sekä hyväksymisylä- että alaraja. Muut uutteet (*other extracts*) määritellään lähinnä niiden valmistusprosessin ja laatuvaatimusten perusteella.

Varsinaiset rohdosmonografiat

Varsinaiset rohdosmonografiat koskevat yksittäisiä rohdoksia tai rohdostuotteita. Rohdosmonografiota uudistetaan melko usein. Syynä tähän on se, että kasvit ovat herkkiä ilmastossa tapahtuville muutoksille. Nämä ilmastomuutokset aiheuttavat muutoksia kasvimateriaalin laatuun ja edelleen niistä valmistettujen tuotteiden laatuun. Lisäksi analyysimenetelmien kehittyminen, tietämyksen lisääntyminen 'vääristä'

rohdoksista ja uudet käyttötarkoitukset johtavat monografioiden uudistamistarpeeseen.

Certification of suitability of monographs of the European Pharmacopoeia, CEP

Ph. Eur. -sertifikaattia on mahdollista hakea myös joko jollekin rohdokselle tai rohdostuotteelle tai molemmille samanaikaisesti. Mikäli sertifikaattia haetaan ainoastaan jollekin rohdostuotteelle, tulee tähän liittyvää rohdosta koskevat selvitykset toimittaa hakemuksen mukana. Ph. Eur. -sertifikaatti on voimassa viisi vuotta. Mikäli rohdoksessa tai rohdostuotteessa tapahtuu Ph. Eur. -sertifikaatin myöntämisen jälkeen muutoksia, niistä tulee ilmoittaa asianmukaisesti. Jos monografiassa, yleisissä kappaleissa tai lainsäädännössä tapahtuu muutoksia, myös Ph. Eur. -sertifikaatti tulee päivittää tarvittaessa.

Viitteet

1. Note for guidance on quality of herbal medicinal products (CPMP/QWP/2819/00)
2. Note for guidance on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal drugs, herbal drug preparations and herbal medicinal products (CPMP/QWP/2820/00)

JUHA NEVALAINEN
Dosentti, ortopedi, konsultti

PETRI POMMELIN
Osastopäällikkö
TLT-osasto
Lääkelaitos

Terveystieteiden tutkimuskeskus

Raportti julkaistaan Lääkelaitoksen verkkosivuilla www.nam.fi/ maaliskuussa 2005. Painetun julkaisun tai CD-ROMin voi tilata sähköpostitse osoitteella tilaukset@nam.fi

Raportti 2002–2003 endoproteeseista valmistunut

Lääkelaitoksen vuodesta 1995 lähtien ylläpitämän implanttirekisterin endoproteesiaineisto koostui vuoden 2003 lopussa yhteensä 180 446 tekoniivelen seurannasta. Seuranta-vuosia on reilusti yli miljoona.

Onko implanttirekisterillä ollut vaikutusta Suomessa?

Tekoniivelten käyttö Suomessa on lähes kymmenkertaistunut 20 vuoden aikana. Vieläkään leikkausten määrä ei vastaa väestön tarvetta leikkauksiin. Aikaisemmin hyvänä leikkausmääränä lonkan tai polven tekoniivelten osalta pidettiin 100 leikkausta 100 000 asukasta kohden vuodessa. Nyt on jo esitetty nelinkertaisia leikkaustarpeita. Suomessa on kuitenkin jo nyt huomattavan monta kuntaa, joissa tekoniivelleikkausten määrät ovat jo tällä tasolla johtuen väestön ikärakenteista. Lääkelaitos ei ole tutkimut leikkausten lukumäärien julkaisemisen vaikutusta kuntien päätöksiin ostaa leikkauksia väestölleen. Saattaa kuitenkin olla, että yleisemminkin toimenpiteiden lukumäärien julkistaminen edistää kansalaisten tasa-arvoisempaa kohtelua valtakunnan eri osissa – kansalaiset vertaavat kuntien leikkausmääriä naapurikuntaan, mikä luo terveydenhuollon resurssintarpeita.

Onko tuloksellisuus parantunut?

Suomessa havahduttiin 90-luvun puolivälissä poikkeavan suuriin lonkan tekoniivelten uusintaleikkausten määrään. Yhtenä osana tilanteen korjaamista Lääkelaitos lisäsi tiedon tuottamista implanttirekisteristä. Tietojen julkistaminen herättikin etenkin osassa ortopedien ammattikuntaa voimakasta kritiikkiä, joka kuitenkin on nyt parantuneiden leikkauksien myötä vaimentunut.

Tekoniivelten käytössä muutosta?

Vuonna 2003 lonkan tekoniivellei-

kurgiassa 10 suosituinta tekoniivelmallia kattoivat 85 % kokonaiskäytöstä. Tämä voi olla seurausta tuloksellisuustietojen julkistamisesta erityisesti pohjoismaisista endoproteesirekistereistä. Lähes kaikista nyt yleisimmistä tekoniivelmalleista on käytettävissä kattavia tutkimustietoja.

Lonkan tekoniivelleikkauksista oli koko maassa vuonna 1999 uusintaleikkauksia 24,6 %. Nyt ainoastaan kuuden sairaanhoitopiirin alueella uusintaleikkausten lukumäärä ylittää 20 %. Osassa näissäkin merkittävimäksi selitykseksi nousee niukasti kasvanut ensimmäisten leikkausten lukumäärä.

Eräiden tekoniivelmallien pysyvyydet ovat erittäin hyviä koko maassa sekä lonkkien että polvien osalta. Tulokset ovat valtakunnan valikoimattoman aineistonkin osalta vertailukelpoisia maailmalla julkaisuun sarjoihin. Valmistajien, maahantuojien sekä ammattilisten järjestöjen toteuttamalla koulutustoiminnalla on erittäin todennäköisesti vaikutusta tähän myönteiseen kehitykseen Suomessa.

Tekoniivertoiminta on siirtymässä suurempiin yksiköihin, jopa varta vasten tätä varten perustettuihin sairaaloihin. Tätä kehitystä on laiteturvallisuutta valvovan viranomaisen näkökulmasta tervehdittävä ilolla. Sosiaali- ja terveysministeriö on ollut halukas asettamaan julkisessa terveydenhuollossa tekoniivertoiminnalle jopa miniminleikkausmääräsuosituksia. Myönteisen tuloksellisuuskehityksen syntyyn on vaikuttanut moni osatekijä, eikä niitä voi erottaa toisistaan. Todennäköisesti suurempien leikkauksien tuloksellisuus on parempaa – ainakin pidemmässä seurannassa. Seuranta- ja tutkimustoiminnalle on suuremmissa yksiköissä paremmat mahdollisuudet.

Tekoniivertoiminnassa uusia merkittäviä ilmiöitä lähivuosina ovat uu-

det tai uudelleen käyttöön otetut liukupintamateriaalit sekä pinnoitusproteesin paluu. Suomessa on todennäköisesti maailman suurin pinnoituslonkkamateriaali väestön suhteutettuna riippumattoman rekisterin seurannassa (n = 557). Johtopäätöksiä menetelmän tuloksellisuudesta ei voi vielä tehdä, koska on vain yksi uusintaleikkaus toistaiseksi. Suomella on selkeä velvoite seurata menetelmää erityisen tarkasti ja raportoida tulokset ortopediselle yhteisölle.

Endoproteesitoiminnan tuloksellisuuden parantuessa on myös toiminnan seurantaan käytetyn rekisterin tietojen tarkennuttava. Lääkelaitoksen kannalta merkittävin hanke on yksilöidä käytettävissä olevat materiaalit. Lähiaikoina valmistuu implanttitietokanta, jossa jokaisella käytetyllä komponentilla on yksilöllinen tunnistus. Tämä on askel kohti sähköistä tietojärjestelmää. Sähköinen järjestelmä tulee aikanaan nykyisen järjestelmän rinnalle, mutta ei korvamaan sitä.

Tiedot on ennen rekisteriin kirjaamista tarkastettava kahden eri tahon toimesta, jotta tietojen korkea luotettavuusaste voidaan säilyttää. Tiedot tarkistetaan Lääkelaitoksessa ennen rekisteriin viemistä. Lisäksi sairaaloille tulee mahdollisuus vuosittain tarkistaa omat tietonsa ennen vuosiraportin ajoa. Vuonna 2003 noin 10 % sairaaloista käytti tätä mahdollisuutta hyväkseen. Valtaosa on todennut omissa tarkistuksissaan summatietojensa vastaavan omia tiedostojaan.

Rekisteritieto ei kerry ilman tietojen systemaattista keruuta sairaaloilta. Tietojen keruu vaatii työtä. Usein lomakkeen täyttö tapahtuu leikkauksen jälkeen kiireen jo vaatiessa siirtymään seuraavaan työtehtävään. Kiihtökset kaikille tietojen keruuprosessiin osallistujille!

Penikkatautirokotus ja pinsarit

1980-luvulta lähtien pinsereillä on raportoitu Suomessa runsaasti neurologisista oireista penikkatautirokotuksen jälkeen. Satunnaisesti samanlaisia oireita on todettu myös muun rotuisilla pennuilla. Pinseri (mellanpinscher, German Pinscher) on vanha, mutta maailmanlaajuisesti melko harvinainen koirarotu. Suomessa rekisteröidään keskimäärin noin 50–60 pentua vuosittain.

Kirjallisuudessa koirilla on kuvattu enkefaliittia ja enkefalomyeliittia harvinaisena, yleensä fataalina haittavaikutuksena penikkatauti- ja rabiesrokotusten jälkeen. Tyypillisiä oireita ovat olleet aggressiivinen käytös, koordinaatiohäiriöt, kohtaukset ja muut neurologiset oireet. Kliinisten oireiden, laboratorio- ja ruumiinavauslöydösten sekä kortikosteroidivasteen perusteella enkefaliittit voidaan luokitella immunologisiin (allergisiin) ja ei-immunologisiin (infektiivisiin). Monissa tapauksissa patogeneesi on kuitenkin epäselvä (1, 2).

Ei-immunologisen enkefaliitin aiheuttajaksi on epäilty rokotekannan lisääntynyttä virulenssia, immunosuppressiota tai subkliinistä infektiota rokotushetkellä (2, 3). Elävän penikkatautirokotteen on joskus raportoitu aiheuttaneen enkefaliittia. Tällöin penikkataudin tyypilliset neurologiset oireet alkavat yleensä 7–14 vuorokautta rokotuksen jälkeen. Oireet vaihtelevat, mutta useimmiten todetaan epileptiformisia kohtauksia, pareettisia oireita ja ataksiaa. Kohtaukset ovat tyypillisesti progressiivisia ja vaikeasti kontrolloitavissa. Myös ataksia on yleensä etenevä, mutta voi joissakin tapauksissa myös lieventyä. Terapia on oireenmukaista ja ennuste varauksellinen (4).

Mopseilla, maltankoirilla ja yorkshirenterriereillä on kuvattu enkefaliittia harvinaisena rotuspesifisenä ongelmana. Tarkka etiologia on tuntematon, mutta sekä immuunivälikkeistä että infektiivistä syytä on epäilty. Kliinisinä oireina ovat tyypillisesti progressiiviset kohtaukset, jotka saattavat väliaikaisesti lieventyä kortikosteroidihoidolla. Ennuste on kuitenkin yleensä huono (5, 6).

Pinsereillä ilmenneet rokotuskomplikaatiot

Historia ja yleisyys

Ensimmäinen varmasti tunnistettu tapaus Suomessa todettiin vuonna 1984. Kyseinen narttupentu sai silloisten rokotussuosittelujen mukaisesti penikkatautiparvovirusyhdistelmärokotteen 12 viikon iässä. Noin 10 vuorokauden kuluttua rokotuksesta pennulla todettiin ataksia ja lieviä epileptiformisia kohtauksia. Tutkimuksissa oireille ei löydetty selvää syytä, joten oireenmukaisena hoitona annettiin kortikosteroideja, antibioottia sekä B-vitamiinia. Oireet hävisivät noin 4–5 päivän aikana, minkä jälkeen pentu oli täysin normaali. Myöhempien tehosterokotusten aikana vastaavia oireita ei ilmennyt. Pennulla todettiin jonkin

ajan kuluttua rokotuksesta voimakas suolinkaisinfektio, jonka yhteyttä oireisiin myös epäiltiin.

Tämän tapauksen jälkeen vastaavista oireista pinserinpennuilla on raportoitu runsaasti. Rotuyhdistys (Suomen Snautseri-Pinseri-kerho r.y.) keräsi 1990-luvun alussa kasvattajilta ja koiranomistajilta tietoja ilmenneistä oireista (7). Tällöin 33,2 % vastanneista omistajista raportoi pennuillaan todetuista oireista penikkatautirokotuksen jälkeen. Kirjoittajan omassa aineistossa oireiden ilmaantuvuus on samaa tasoa. Rotuyhdistyksen myöhemmin tekemissä terveystutkimuksissa rokotusoireiden ilmaantuvuus on vaihdellut noin 20–30 %:n välillä. Rodun kasvattajilta ja harrastajilta saatujen tietojen perusteella oireita on todettu myös Alankomaissa, Ruotsissa ja Norjassa; Britanniassa jopa noin puolella rokotetuista pennuista (Kuisma I., Morrison D., Nilsson S., henkilökohtainen tiedonanto). Rodun harrastajien internet-keskustelupalstoilla on kuvattu vastaavia oireita myös Yhdysvalloissa ja Australiassa. Retrospektiivisesti suomalaiset koiranomistajat ovat kuvanneet tyypillisiä oireita lisäksi ainakin kahdella 1970-luvulla eläneellä koiralla.

Tyypilliset pinserien oireet

Pinserialle tyypilliset oireet alkavat noin 9–12 päivää penikkatautirokotuksen jälkeen. Kirjoittajan tiedossa ei ole toistaiseksi yhtään varmaa tapusta, jolloin oireet olisivat alkaneet jonkin muun rokotteen kuin penikkatautirokotteen annon jälkeen. Oireet ilmenevät tyypillisesti ensimmäisen (n. 12 viikon iässä an-

netun) penikkatautirokotteen jälkeen. Oireita on ilmennyt käytettäessä kaikkia Suomessa markkinoilla olleita penikkatautirokotteita ja käytettäessä yhdistelmärokotteita tai annettaessa penikkatautirokote yksinään (7, oma aineisto). Yhdellä pentueella tehdyn kokeilun perusteella ensimmäisen penikkatautirokotuksen lykkääminen ei estänyt oireita: tämän pentueen koirat saivat ensimmäisen penikkatautirokotteensa vasta 4 kuukauden ikäisinä. Siitä huolimatta kaikilla pennuilla todettiin tyypillisiä ja useimmilla myös voimakkaita oireita.

Ensioreina todetaan usein letargiaa, kuumetta, pahoinvointia ja silmävuotoa. Tyypillisesti neurologiset oireet alkavat 1–2 päivää tämän jälkeen. Neurologisten oireiden vakavuus on vaihdellut lievästä tärinästä vaihtelevan asteiseen ataksiaan ja toistuviin, voimakkaisiin epileptisyyppisiin kohtauksiin. Laboratoriotutkimuksissa joillakin koirilla on todettu lievää veren valkosolun määrän kohoamista, muut verinäytteet ovat olleet viitealueella.

Tiedetään, että muutamia koiria on lopetettu ilman hoitoa epilepsia oletusdiagnoosina. Patologista tutkimusta näille koirille ei ole tehty. Lisäksi tiedossani on koira, joka kuoli kolme päivää kohtausten alun jälkeen huolimatta hoidosta. Ruumiinavauksessa vallitseva muutos oli voimakas akuutti, allerginen enkefalomyyliitti. Penikkatauti-inklusioita tai penikkatautivirusta ei *post mortem* -tutkimuksissa todettu.

Oireiden hoito ja ennuste

Hoito perustuu oletukseen oireiden allergistyyppisestä taustasta ja aiemmista tapauksista saatuihin kokemuksiin. Useimpia oireilevia koiria on hoidettu kortikosteroidilla, ja nykyisin useimmat kasvattajat neuvovatkin pennun ostajia käyttämään suun kautta annettavaa kortikosteroidia (esim. Kyytabletteja tai vastaavaa) heti ensioireet huomattuaan. Lisäksi lääkityksenä on käytetty mm. B-vitamiini-injektioita sekä tarvittaessa kohtauksia laukaisevaa lääkitystä (mm. diatsepaamia tai fenobarbitaalia) (7, oma aineisto). Myös antibioottia on käytetty lähinnä silloin, kun oireita ei ole tunnistettu, mutta antibiootihoidosta ei näissä

tapauksissa näytä olevan hyötyä. Vakavimmissa kirjoittajan hoitamissa tai tiedossa olevissa tapauksissa toistuvat, voimakkaat epileptiset kohtaukset ovat kestäneet jopa viikon ajan. Lievimmissä tapauksissa omistaja on huomannut noin vuorokauden ajan ajoittaista tärinää. Edellä mainittuja tapauksia lukuun ottamatta kirjoittajan tiedossa olevat oireilleet koirat ovat toipuneet täysin. Oireita ei ole ilmennyt enää seuraavien rokotusten jälkeen.

Pohdinta

Maailmanlaajuisesti pinseri-populaatio on erittäin pieni, joten rodun kasvatuksessa on jouduttu käyttämään varsin ahdasta sisäsiitosta. Pinserin oireilun oletetaan johtuvan ainakin jossain määrin rodussa esiintyvistä perinnöllisistä immunologisista poikkeamista, jota ei toistaiseksi ole kuitenkaan tarkemmin tunnistettu. Perinnöllisysepäilyä vahvistaa havainto, että itse rokotusoireista kärsineillä koirilla on runsaammin oireilevia pentuja kuin "terveillä" yksilöillä. Kun on yhdistetty kaksi oireiluttua koiraa, pennuilla on ilmennyt oireita yleisemmin kuin oireettomien vanhempien pennuilla.

Toistaiseksi ei ole kontrolloituja tutkimuksia eri hoitovaihtoehtojen tehosta, joten hoito on lähinnä oireenmukaista ja aiempiin kokemuksiin perustuvaa. On pohdittu, ehkäisekö jo lievästi oireilevalle koiralle annettu kortikosteroidi oireiden voimistumista. Toisaalta on lievästi oireilleita koiria, joiden oireet ovat menneet ohi kokonaan ilman hoitoa. Vaikka on muutettu rokotusikää tai rokoteyhdistelmiä, oireita ei ole saatu estettyä.

Pinserioireiden kaltaisia oireita rokotuksen jälkeen on satunnaisesti todettu myös muilla roduilla. Kirjoittajan tiedossa on joitakin tapauksia kääpiöpinsereillä, joka on läheinen sukulaisrotu. Sen lisäksi olen todennut vastaavia oireita myös yhdellä mopsilla ja cavalierkingcharlesinspanielilla. Toisin kuin kirjallisuudessa kuvatuissa rotuspesifisissä enkefaliiteissa (5, 6), pinserioireissa ennuste on kuitenkin erittäin hyvä ja täydellinen toipuminen jopa erittäin vakavasta oireilusta odotettavissa.

Kirjallisuus

1. Hartley WJA: A post-vaccinal inclusion body encephalitis in dogs. *Vet Path* 11, 1974: 301-312.
2. Greene CE Immunoprophylaxis and immunotherapy. In *Infectious diseases of the dog and cat*. Ed. Greene CE W.B. Saunders Company, Philadelphia 1998, 717-744.
3. Povey RC: Distemper vaccination of dogs: factors which could cause vaccine failure. *Canadian Veterinary Journal*. 1986, 27:9 321-323.
4. Greene CE, Appel M.J: Canine distemper. In *Infectious diseases of the dog and cat*. Ed. Greene CE W.B. Saunders Company, Philadelphia 1998, 9-23.
5. Oliver JE, Lorenz MD, Kornegay JN: *Handbook of Veterinary Neurology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997, 453.
6. Vandeveld M.: Neurologic diseases of suspected infectious origin. In *Infectious diseases of the dog and cat*. Ed. Greene CE W.B. Saunders Company, Philadelphia 1998, 530-540.
7. Hillgen J., Koivisto M.: *Rokotukset ja rokotusten jälkeiset komplikaatiot koirilla*. Syventävien opintojen tutkielma. Eläinlääketieteellinen tiedekunta, Helsingin Yliopisto 1996, 47 sivua.



Haittavaikutusilmoitukset immunologisista eläinlääkkeistä vuonna 2003

Lääkelaitokselle vuonna 2003 tehdyt ilmoitukset eläinlääkkeiden käyttöön liittyneistä haitoista esitetään kahdessa eri artikkelissa. Tässä numerossa esitellään immunologisista lääkevalmisteista ilmoitetut haittavaikutukset. Tavanomaisista lääkkeistä tehdyt haittavaikutusilmoitukset vuodelta 2003 käsiteltiin numerossa 6/2004.

Rokotteiden käyttöön liittyneiden haittavaikutusilmoitusten määrä kasvoi selvästi vuosien 2002–2003 aikana (kuvio). Näitä ilmoituksia saatiin vuonna 2003 yhteensä 228 kpl. Ilmoituksista yli 90 % koski epäilyjä haittavaikutuksia koirilla. Immunologisista lääkkeistä ilmoitettuja haittoista muilla eläinlajeilla vastaanotettiin 18 ilmoitusta.

Odotamattomat haittavaikutukset ovat harvinaisia, eikä vuosina 2002–2003 niitä juurikaan raportoitu. Näistä haitoista kaivataan edelleen tietoa, jotta tarvittaviin toimenpiteisiin voitaisiin ryhtyä. Kysymykseen voi tulla esimerkiksi varoituksen lisääminen lääkkeen valmisteyhteenvedoon.

Haitat tuotantoeläimillä

Tuotantoeläimillä havaituista rokotehaitoista saatiin kuusi ilmoitusta. Näistä kaksi koski haittavaikutusepäilyä hevosella. Kummankin hevosen kaula oli kipeytynyt parin päivän ajaksi yhdistelmärokotteen antamisen jälkeen. Kolmella sialla todettiin anafylaktinen shokki sikaruusurokotteen ja yhdistetyn parvosikaruusurokotteen antamisen jälkeen.

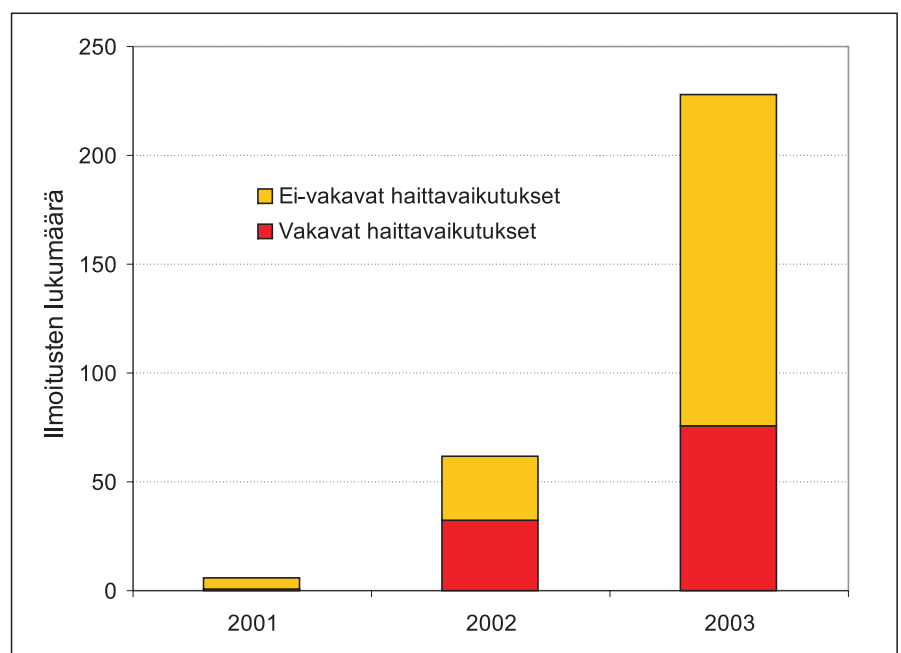
Lisäksi erällä siipikarjatilalla epäiltiin juomavedessä annetun sini-siipitautirokotteen tehon puuttumista.

Vasta-ainepositiivisten emojen määrä jäi seurantatarkkailussa huomattavasti odotettua pienemmäksi. Lääkelaitos otti yhteyden tilaa hoitaneeseen eläinlääkäriin saadakseen tarkempia tietoja tilan rokotuskäytännöstä sekä populaation koosta. Yhdessä EELAn virologian tutkimusyksikön ja peruseläinlääketieteen laitoksen kanssa selvitettiin, miten suurella näytteiden otosmäärällä rokotteen mahdollinen tehon puute voitaisiin osoittaa.

Ennen jatkotoimenpiteitä ja yhteydenottoa rokotevalmistajaan on tehonpuute-epäilytapauksissa ensin varmistuttava siitä, ettei rokotteen toimituksessa, säilytyksessä tai käytössä ole tapahtunut mitään, mikä on voinut heikentää rokotteen laatua. Näistä lääkevalmisteesta riippumattomista seikoista, jotka ovat voineet johtaa tehon heikkenemiseen, ei ollut kyseisessä tapauksessa mahdollista saada kaikkia tarvittavia tietoja. Muilla rokotetta käyttäneillä tiloilla ei ole todettu tehoon liittyviä ongelmia. Tapaus luokiteltiin epätodennäköisesti rokotteesta johtuvaksi haitaksi.

Haittavaikutukset kissoilla

Kissoilla epäiltiin rokotuksen aiheuttamia haittoja 12 tapauksessa.



Eläinrokotteista raportoidut haittavaikutukset 2001–2003

Näistä kolme luokiteltiin vakaviksi. Ilmoitukset koskivat useita eri rokotteita.

Kahdessa ilmoituksessa kuvattiin anafylaksian tavanomaisia oireita kissoilla. Molemmissa tapauksissa oireet tunnistettiin huonosti, ja toisessa tapauksessa hoitamaton anafylaktinen shokki johti kissan menetykseen. Molemmilla kissoilla ilmeni nopeasti rokotuksen jälkeen rajua oksentamista, levottomuutta ja läähätystä. Muita tyypillisiä oireita voi olla naaman kutina, hengenahdistus, syanoosi, salivaatio ja kollapsi.

Yhdellä kissalla todettiin rokotuksen jälkeen turvotusta ja alopeki-aa injektioalueella. Paikallinen alopeki-aa on kissalla rokotuksen jälkeen harvinainen. Syyksi arveltiin kutaanista vaskuliittia. Kuudella kissalla todettiin epäspesifisiä oireita, kuten syömättömyyttä, apeutta, pahoinvointia, ripulia tai lämpöä. Kolmessa tapauksessa rokotuksen jälkeen puhjenneet oireet sopivat viruksen aiheuttamaan ylähengitystie- tai silmätulehdukseen. Näissä tapauksissa epäilyksi jäi rokotteen kliiniseksi sairaudeksi laukaisema subkliininen viroosi.

Kahdella kissalla rabiesrokotuksen jälkeen otetussa verinäytteessä vasta-ainetaso ei ylittänyt vientiväestörajaa. Näissä tapauksissa voidaan todeta, aivan kuten koirallakin, että rokotesuoja muodostuu paitsi humoraalisesta myös soluvälitteisestä immuunivasteesta, joten vasta-ainetaso ei ehkä korreloi todellisen tautisuojaajan kanssa.

Haittavaikutukset koiralla

Vuonna 2002 Lääkelaitokselle tehtiin 56 ilmoitusta epäillyistä rokotteiden haittavaikutuksista koirilla. Vuonna 2003 ilmoituksia saatiin 210 kpl. Ilmoitukset rokotteen aiheuttamista haitoista koirilla dominoivat siten koko haittavaikutusseurantaa. Huolestuneet eläinlääkärit näkevät nyt enemmän rokotereaktioita kuin koskaan aiemmin ja myös ilmoittavat haitoista tunnollisesti. Vuoden aikana kävi ilmeiseksi, että koirien Suomessa käytettyjen rokotteiden haittavaikutusilmaantuvuus on poikkeuksellisen suuri verrattuna EU:n muihin jäsenmaihin. Suomi teki virallisen kyselyn EU:n jäsenmaille rokotteiden haittojen il-

maantuvuuksista, eikä missään muualla todettu läheskään yhtä suurta ilmaantuvuutta kuin Suomessa. Haittavaikutusasiatuntijoista kootun työryhmän jäsenillä ei ole selitystä ilmiölle.

Kaikkiaan 210 ilmoituksesta 71 luokiteltiin vakaviksi. Lähes kaikissa vakavissa tapauksissa koiralle oli kehittynyt nopeasti rokotuksen jälkeen anafylaktinen shokki. Suomessa myytiin vuonna 2003 yhteensä 383 000 koirarokoteannosta, joten kokonaistaajuus koiran rokotusreaktioille on noin 0,055 % ja vakaville reaktioille noin 0,019 %. Ilmaantuvuus 0,055 % tarkoittaa 5–6 reaktiota 10 000 rokotusta kohti.

Rabiesrokotteet eivät yksinään aiheuttaneet vakavia reaktioita. Sen sijaan koirille annetut erilaiset yhdistelmät, yhdistelmärokotteet yksinään tai ainoastaan parvovirus- tai leptospiroosirokote, ovat aiheuttaneet vakavia reaktioita. Vakavissa reaktioissa oli klassisia koiran anafylaksian oireita. Lievemmissä allergisissa reaktioissa (121 ilmoitusta) oireina todettiin pään alueen turvotusta, kutinaa, oksentelua, apeutta, urtikariaa ja harvinaisena oireena angioede-
maa.

Viidellätoista koiralla epäiltiin rokotuksen tehon puuttumista. Neljällätoista koiralla rabiesrokote ei ollut nostanut vasta-aineita vientivaatimusrajan ylittävälle tasolle. Yhdellä koiralla ei todettu leptospiroosirokotuksen jälkeen vasta-aineita lainkaan. Tämä koira oli saanut kahta muuta rokotetta samanaikaisesti leptospiroosirokotteen kanssa, joten epäilyksi jäi yhteisvaikutuksen aiheuttama tehon puute. Eri valmistajien rokotteiden yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.

Kahdella koiralla todettiin alumiinihydroksidia adjuvanttina sisältävän rokotteen aiheuttama paikallisreaktio; toisella kehittyi injektio-kohtaan paise ja toiselle granulomaattoinen patti. Ainoastaan yhden pinseri-pennun ilmoitettiin saaneen ensimmäisestä penikkatautirokotuksesta enkefaliittioireita.

Pohdinta

Koska Suomi on varsin pieni eläinlääkkeiden markkina-alue, eläinlääkevalmistajat ovat haluttomia hakemaan myyntilupia Suomeen. Näin

on käynyt myös koirien rokotteille. Lääkelaitos voi myöntää myyntiluvan valmistelle ainoastaan, jos myyntilupaa haetaan.

Koirien rokotevalikoiman supistuttua eläinlääkärit ovat ilmoittaneet haitoista ahkerasti. Rokotteiden haittavaikutusilmaantuvuus koirilla nousikin kansainvälisesti katsoen korkeaksi. Ilmiön syytä ei ole pystytty varmuudella tunnistamaan; samoista koirarokotteista ei ole raportoitu läheskään yhtä paljon haittoja muissa EU-maissa. Laihana lohtuna voitaneen pitää, että kuolemaan johtaneita vakavia reaktioita on ollut vain yksi. Haittavaikutusilmoituksista on havaittavissa, että koiran anafylaksia tunnistetaan melko hyvin, mutta hoito on varsin kirjavaa. Anafylaksian patofysiologiaa ja hoitoa käsittelevä artikkeli on julkaistu äskettäin TABUssa (1). Lääkelaitos toivoo, että tämä Erja Kuuselan artikkeli muistuttaisi parhaista hoitokäytännöistä. Ennen rokotusta eläinlääkäriin ja omistajaan on pohdittava rokotustarvetta hyöty/riskiarvion avulla.

Koirilla todettujen haittavaikutusten yhteydessä on ilmennyt epävarmuutta siitä, mitä rokotteita voidaan yhdistää. Lääkelaitos muistuttaa, että aina kun kahden rokotteen samanaikainen käyttö on todettu tutkimuksin turvalliseksi ja käyttöaiheiden määrittelemällä tavalla tehokkaaksi, tästä mainitaan rokotteen valmisteyhteenvedossa. Kun yhteiskäytöstä ei ole tietoa, tämäkin ilmoitetaan ja eläinlääkäriin velvollisuus on kertoa se omistajalle. Viime kädessä omistaja tekee valistuneen valinnan, kuinka haluaa lemmikkinsä rokotettavan.

Tilanne, jossa eläimen raivotauti-vasta-ainetiitteri alittaa rokotuksen jälkeen vientivaatimusrajan, on ikävä sekä eläinlääkärille että eläimen omistajalle. On kuitenkin muistettava, että raivotautirokote on kehitetty tuotteeksi, joka antaa mahdollisimman turvallisesti mahdollisimman tehokkaan suojan tappavaa zoonoottista sairautta vastaan. Rokotetta ei ole kehitetty nostamaan vasta-aineita tietyn keinotekoisien raivan yli. Vasta-ainetaso ei korreloi suoraan eläimen tautisuojaajan kanssa (2).

Rokotukseen liittynyt fibrosarkooma kissalla on ajankohtainen ai-

he paitsi Yhdysvalloissa myös Euroopassa (3, 4). Euroopassa fibrosarkooman ilmaantuvuus kissalla näyttää olevan hieman pienempi kuin Yhdysvalloissa (5). Suomessa kissan fibrosarkoomasta ei tullut yhtään ilmoitusta vuonna 2003, vaikka tapauksia varmasti ilmeni. Syynä lienee se, että kasvainta on vaikea yhdistää tiettyyn rokotevalmisteseen, jolloin tavanomaisen haittavaikutusilmoituksen tekeminen on hankalaa. Lääkelaitos suunnittelee yhteistyötä patologioiden kanssa näiden tapausten kartoittamiseksi. Patologi lähettää hoitavalle eläinlääkärille tai kissan omistajalle suostumuskaavakkeen, jolla omistaja suostuu siihen, että Lääkelaitos saa käyttöönsä patologin lausunnon, ja voi ottaa yhteyttä kissan omistajaan kissan rokotus- ja lääkityshistorian selvittämiseksi. Toivottavasti tämän erittäin huonoennusteisen sairauden yleisyys Suomessa saadaan näin selville, ja voimme osaltamme osallistua EU:n sisäiseen seurantaan.

Lähes kaikki rokotuksen jälkeen ilmenneet haittavaikutukset ovat olleet odotettuja: allergisia reaktioita, paikallisia reaktioita sekä epäspesifisiä reaktioita, kuten lämmön nousua, väsymystä tai oksentelua ja ripulointia. Odotettuihin haittavaikutuksiin on helppo varautua, ja ne ovat lähes kaikissa tapauksissa olleet hallittavissa. Odottamattomia haittavaikutuksia ei juuri ilmaantunut. Vakavat rokotuksesta aiheutuneet haittavaikutukset olivat vuonna 2003 hyvin harvinaisia, ja pieni hinta siitä, että sadat tuhannet eläimet Suomessa saivat suojan tappavilta tai zoonootisilta sairauksilta.

Kirjallisuutta

1. Kuusela, E. Eläinten anafylaksiasta. TABU 4, 2004:18-19.
2. Mackay, D., Ilott, M. & Page, K. Pets and postmarketing surveillance of veterinary rabies vaccines authorized in the UK. Vet Rec, Aug 2003: 155.
3. Kass, P.H., Spangler, W.L. ym. Multi-center case-control study of risk factors associated with development of vaccine-associated sarcomas in cats. J Am Vet Med Assoc. 2003 1;223(9):1238-1292.
4. Seguin, B. Feline injection site sarcoma. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2002 Jul;32(4):983-995.

5. Gobar, G.M. & Kass, P.H. World wide web-based survey of vaccination practices, postvaccinal reactions, and vaccine site-associated sarcomas in cats. J Am Vet Med Assoc. 2002 15;220(10):1477-1482.

Rokotukset ja haittavaikutuksista ilmoittaminen

Lääkelaitos seuraa eläinlääkkeiden haittavaikutuksia, ja EELAn tehtäviin kuuluu rokotteiden eräkohtainen valvonta. Yksittäiselle rokotevalmistelle lasketaan vuosikokonaisinsidenssi, eli haittavaikutusten ilmaantuvuus vuositasolla. Tämän lisäksi Lääkelaitos tarkastelee myös haittojen eräkohtaisia ilmaantuvuuksia, jotta nähdään, onko yksittäiseen rokote-erään liittynyt turvallisuusongelmia. Jotta tämä olisi mahdollista, on eläinlääkärin muistettava kirjoittaa käytetyn rokotevalmisteen eränumero haittavaikutuslomakkeeseen. Tämä ei tietenkään ole mahdollista, jos esimerkiksi eläimen rokotusreaktiota hoitaa muu kuin rokottanut eläinlääkäri.

Vuosien 2003–2004 aikana Lääkelaitos sai 400 koirien ja kissojen rokotteisiin liittynyttä haittavaikutusilmoitusta. Nyt on todettu, että keskimäärin joka kolmannelta rokotteeseen liittyneestä haittavaikutusilmoituksesta puuttui rokotteen erätieto. Tällainen määrä ilmoituksia, joita ei voida kytkeä tiettyyn rokote-erään, hankaloittaa rokoteerien turvallisuusseuranta. Erityisen tärkeää eränumeron ilmoittaminen on vakavissa reaktioissa (tavallisimmin anafylaksia).

Lääkelaitos ja EELA kiittävät eläinlääkärikuntaa siitä, että rokotusten aiheuttamia haittavaikutuksia on jaksettu ilmoittaa aktiivisesti ja muistuttaa eränumeron kirjaamisesta jatkossa!

Uusia eläinlääkkeiden myyntilupia tammikuussa 2005

EQUIMUCIN VET 2 g jauhe, CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH

Acetylcysteinum
QR05CB01R
Kohde-eläin: Hevonen

Trakeobronkiaalieritteen viskositeetin vähentäminen kroonisissa bronkopulmonaalisissa taudeissa, joihin liittyy poikkeava limaneritys ja mukostaasi.

Eurifel P injekt. -erityisluparokote poistuu, korvaava valmiste Feliniffa P

Elävän, heikennetyn kissaruttorokotteen, Eurifel P:n injekt., jota käytetään kissan aktiiviseen immunisointiin panleukopeniaa vastaan, toimitus Suomeen loppuu.

Korvaava valmiste on saman valmistajan, Merialin, Ranskassa myynnissä oleva Feliniffa P injektiokuiva-aine, jolle Lääkelaitos myöntää erityisluvan samoista perustelluista syistä kuin Eurifel P:lle aiemmin. Lääketukkuna toimii Oriola.

Lisätietoja saa Lääkelaitokselta

Kristina Lehmann
Eläinlääkäri
puh. (09) 4733 4287



Uusittu määräys lääkevalmisteiden rinnakkaistuonnista

Uusitussa määräyksessä Lääkevalmisteiden rinnakkaistuonti (6/2004), joka tuli voimaan 1.1.2005, lääkevalmisteen rinnakkaistuontilupaehdot on saatettu vastaamaan Korkeimman hallinto-oikeuden ja Euroopan yhteisön tuomioistuimen oikeuskäytäntöä sekä Euroopan yhteisön (EY) komission tiedonantoa KOM (2003) 839.

Lisäksi määräyksessä mainitut viittaukset on ajantasaistettu ja sisältö yhdenmukaistettu vastaamaan lääkevalmisteen myyntiluvan hakemista ja ylläpitoa koskevaa määräystä (2/2003) ja lääkevalmisteen myyntipäällysmarkintöjä ja pakkausselostetta koskevaa määräystä (3/2003). Määräys on voimassa 31.12.2009 asti.

Uusittu määräys on julkaistu Lääkelaitoksen verkkosivuilla suomen-, ruotsin- ja englanninkielisenä ja se löytyy alla olevista osoitteista: <http://www.nam.fi/lainsaadanto/index.html> ja <http://www.nam.fi/laaketeollisuus/myyntilupa-asiat/rinnakkaistuonti/index.html>

Määräys on myös tulostettavissa Lääkelaitoksen verkkosivulta.

Lisätietoja määräyksestä antaa tarvittaessa kehittämisspäällikkö Elvi Metsäranta, puh. 47334 380 tai sähköpostitse elvi.metsaranta@nam.fi.



Lääkelaitoksen ja Kelan yhteisjulkaisua Suomen Lääketilasto 2003 voi tilata sähköpostitse tilaukset@nam.fi tai puh. (09) 47 334 289.

Lääketilastoja on myös Lääkelaitoksen verkkosivuilla www.nam.fi/laaketieto/kulutustiedot/index.html

Kansainvälinen lääkeinformaatio-organisaatio, Drug Information Association, DIA, järjestää yhdessä Lääkelaitoksen asiantuntijoiden kanssa seminaarin aiheesta

Better medicines for children – Current regulatory and scientific status and future prospect

Helsingissä toukokuun 19.–20. päivinä.

Seminaari on tarkoitettu lasten lääkeshoidosta kiinnostuneilla henkilöille kliinisessä työssä, lääketeollisuudessa ja hallinnollisissa tehtävissä. Lue lisää ohjelmasta ja ilmoittautumisesta <http://www.diahome.org/Content/Events/05103.pdf>

Lääkelaitoksen uudet toimitilat vihittiin käyttöön

Uudet toimitilat Helsingin Ruskeasuolla vihittiin juhlallisesti käyttöön 11.1.2005. Tilat vihki käyttöön peruspalveluministeri Liisa Hyssälä. Euroopan lääkeviraston tervehdyksen toi pääjohtaja Thomas Lönngren. Lääkelaitos kiittää saamistaan lahjoista ja huomionsoituksista.



Peruspalveluministeri Liisa Hyssälä vihki uudet toimitilat virallisesti käyttöön.



Pääjohtaja Thomas Lönngren tervehdyksen Euroopan lääkevirastosta, EMEAsta.



Kuvassa etualalla vasemmalla Santen Oy:n toimitusjohtaja Jyrki Liljeroos, professorit Heikki Vapaatalo ja Mauno Airaksinen sekä toimitusjohtajan sihteeri Merja Raittinen NCC Rakennus Oy:stä.



Henkilöstön puheenvuoron käytti myyntilupakoordinaattori Ulla Nevalainen.



Juhlavierailia mahdollisuus tutustua Lääkelaitoksen tiloihin rajatulla alueella neljännessä kerroksessa. Aulassa vasemmalta vs. johtaja Jarkko Kangasmäki Sotilasapteekista, kansanedustaja Sirpa Asko-Seljavaara, erikoistutkija Jaana Martikainen Kelasta, farmaseuttinen johtaja Sirpa Peura ja viestintäjohtaja Erkki Kostainen Suomen Apteekkariliitosta sekä tarkastuspäällikkö Kari Klemola sosiaali- ja terveysministeriöstä.



Vasemmalta professori Juhani Leikola, osastopäällikkö Liisa Turakka Lääkelaitoksesta, operatiivinen johtaja Ari Rönkä Abbott Oy:stä, toimitusjohtaja Jorma Turunen Suomen Tamrosta ja lakimies Martti Heinonen Lääketeollisuus ry:stä ja johtaja Vesa Loponen Wyeth Oy:stä.



Vasemmalta toimitusjohtaja Leena Tervonen Farmasialiitosta, professori Marja Airaksinen Helsingin yliopistosta ja puheenjohtaja Inka Puumalainen Farmasialiitosta.



Vihkiäisjuhlaan oli kutsuttu Lääkelaitoksen sidosryhmien edustajia. Tilaisuudessa oli vieraita lähes kolmesataa.

Uuden toimitalon on rakennuttanut NCC Property Development Oy ja rakentanut NCC Rakennus Oy. Talon suunnittelusta vastasi arkkitehti Juha-Pekka Rindell Optiplan Oy:stä. Lääkelaitoksen toimitilojen sisustuksen ja kalustuksen suunnittelusta vastasi sisustusarkkitehti Hannu Laaksonen ISS Oy:stä. Toimitalon omistavat neljä ammattiliittoa; Metallityöväen liitto, Palkansaajajärjestö, Palvelualojen ammattiliitto PAM ja Paperiliitto.

Toimitalossa Lääkelaitoksella on 158 työpistettä, yhdeksän kokoushuonetta sekä video-neuvotteluhuone ja atk-luokka. Arkistoille on tilaa noin kahdeksan hyllykilometriä. Lääkelaitoksen laboratorio toimii edelleen Mannerheimintie 166:n tiloissa.

Katja-Lindgren-Äimänen

Kuvat: Marco Melander

Opioidi-julkaisussa sivuilla 28–29 olleet valmistetiedot päivitettyinä 10.1.2005 tilanteen mukaan (SAL-hinnasto)

Hinta/DDD*	Nimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Myyntiluvan haltija	Pakkauskoko
TRAMADOLI	DDD=300 mg				
1,9	TRADOLAN RETARD	100 mg	Depottabl.	LANNAC	20
1,7	TRADOLAN RETARD	150 mg	Depottabl.	LANNAC	20
1,5	TRADOLAN RETARD	200 mg	Depottabl.	LANNAC	20
1,4	TRADOLAN RETARD	100 mg	Depottabl.	LANNAC	100 UD
1,3	TRADOLAN RETARD	150 mg	Depottabl.	LANNAC	100 UD
1,2	TRADOLAN RETARD	200 mg	Depottabl.	LANNAC	100 UD
1,1–1,4	TRAMADIN	50 mg	Kaps.	MERCKL	20, 100
3,8	TRAMADOL GEA	50 mg/ml	Injekt.	GEA/Hexal	5 x 2 ml
1,0–1,2	TRAMADOL GEA	50 mg	Kaps.	GEA/Hexal	20, 100
1,3–1,7	TRAMADOL GEA	100 mg	Kaps.	GEA/Hexal	10, 30, 100
2,0	TRAMADOL GENERICS	100 mg	Peräp.	THERA	20
1,6	TRAMAGETIC OD	300 mg	Depottabl.	NYCOME	20
1,5–2,0	TRAMAGETIC OD	150 mg	Depottabl.	NYCOME	20, 100
1,4–1,8	TRAMAGETIC OD	200 mg	Depottabl.	NYCOME	20, 100
7,2	TRAMAL	50 mg/ml	Injekt.	ORION	5 x 1 ml
5,4	TRAMAL	50 mg/ml	Injekt.	ORION	5 x 2 ml
2,9	TRAMAL	100 mg	Peräp.	ORION	10
4,1–4,4	TRAMAL	100 mg/ml	Tipat	ORION	10 ml, 50 ml
1,0–1,3	TRAMAL	50 mg	Kaps.	ORION	20, 100
3,3–3,6	TRAMAL	50 mg	Liukeneva tabl.	ORION	30, 50
1,4–1,9	TRAMAL RETARD	100 mg	Depottabl.	GRUNEN	20, 100
1,3–1,7	TRAMAL RETARD	150 mg	Depottabl.	GRUNEN	20, 100
1,2–1,5	TRAMAL RETARD	200 mg	Depottabl.	GRUNEN	20, 100
1,0–1,1	TRAMBO	50 mg	Kaps.	ALPHA	20, 100
BUPRENORFIINI	DDD=1,2 mg P, SL, TD				
7,6	TEMGESIC	0,3 mg/ml	Injekt.	SCH-PL	5 x 1 ml
2,1	TEMGESIC	0,2 mg	Resoribl.	SCH-PL	50
1,8	TEMGESIC	0,4 mg	Resoribl.	SCH-PL	50
DEKSTROPROPOKSI FEENI	DDD=200 mg				
0,3	ABALGIN	65 mg	Kaps.	NYCOME	100
0,3–0,4	ABALGIN RETARD	150 mg	Depotkaps.	NYCOME	30, 100
FENTANYYLI	DDD=600 mikrogrammaa SL, 1200 mikrogrammaa TD				
42,9–49,6	ACTIQ	200 mikrog	Imeskelytabl.	CEPHAL	3, 30
21,5–24,8	ACTIQ	400 mikrog	Imeskelytabl.	CEPHAL	3, 30
14,3–16,5	ACTIQ	600 mikrog	Imeskelytabl.	CEPHAL	3, 30
10,7–12,4	ACTIQ	800 mikrog	Imeskelytabl.	CEPHAL	3, 30
7,2–8,3	ACTIQ	1200 mikrog	Imeskelytabl.	CEPHAL	3, 30
5,4–6,2	ACTIQ	1600 mikrog	Imeskelytabl.	CEPHAL	3, 30
6,5	DUROGESIC	25 mikrog/t	Depotlaastari	JAN-CI	5
5,7	DUROGESIC	50 mikrog/t	Depotlaastari	JAN-CI	5
5,2	DUROGESIC	75 mikrog/t	Depotlaastari	JAN-CI	5
4,8	DUROGESIC	100 mikrog/t	Depotlaastari	JAN-CI	5

Hinta/DDD*	Nimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Myyntiluvan haltija	Pakkauskoko
KODEIINI, IBUPROFEENI DDD=4 ED					
0,9-1,5	ARDINEX	Tabl.	ABBOTT	20, 100	
KODEIINI, PARASETAMOLI DDD=3 ED					
0,7-1,1	PANACOD	Tabl.	SAN-SY	20, 50, 100	
0,9-1,2	PANACOD	Poretabl.	SAN-SY	20, 60, 100	
0,7-1,4	GEPAGOD	Tabl.	SAN-SY	20, 50, 100	
0,7-1,4	PARAMAX COD	Tabl.	VITABALANS	10,20, 30, 50, 100	
OKSIKODONI					
DDD=75 mg O, 30 mg P					
3,8	OXANEST	10 mg/ml	Injekt.	LEIRAS	5 x 10 ml
8,0	OXANEST	10 mg/ml	Injekt.	LEIRAS	25 x 1 ml
10,3	OXYCONTIN	5 mg	Depottabl.	MUNDIPH	28
4,6-5,1	OXYCONTIN	10 mg	Depottabl.	MUNDIPH	28, 98
4,2-4,7	OXYCONTIN	20 mg	Depottabl.	MUNDIPH	28, 98
3,8-4,4	OXYCONTIN	40 mg	Depottabl.	MUNDIPH	28, 98
3,4-3,9	OXYCONTIN	80 mg	Depottabl.	MUNDIPH	28, 98
6,2	OXYNORM	1 mg/ml	Oraaliliuos	MUNDIPH	250 ml
4,8-5,4	OXYNORM	5 mg	Kaps.	MUNDIPH	28, 98
4,3-4,8	OXYNORM	10 mg	Kaps.	MUNDIPH	28, 98
5,4	OXYNORM	10 mg/ml	Oraaliliuos	MUNDIPH	120 ml
3,9-4,4	OXYNORM	20 mg	Kaps.	MUNDIPH	28, 98
6,6	OXYNORM	10 mg/ml	Injekt./inf.	MUNDIPH	5 x 2 ml
6,9	OXYNORM	10 mg/ml	Injekt./Inf.	MUNDIPH	5 x 1 ml
MORFIINI					
DDD=100 mg O, 30 mg P, R					
1,4	DEPOLAN	10 mg	Depottabl.	LANNAC	30
1,4	DEPOLAN	30 mg	Depottabl.	LANNAC	30
1,1	DEPOLAN	60 mg	Depottabl.	LANNAC	30
1,0	DEPOLAN	100 mg	Depottabl.	LANNAC	30
1,3	DEPOLAN UNIT DOSE	10 mg	Depottabl.	LANNAC	100
1,2	DEPOLAN UNIT DOSE	30 mg	Depottabl.	LANNAC	100
1,1	DEPOLAN UNIT DOSE	60 mg	Depottabl.	LANNAC	100
1,0	DEPOLAN UNIT DOSE	100 mg	Depottabl.	LANNAC	100
1,4-1,8	DOLCONTIN	10 mg	Depottabl.	MUNDIPH	25, 100
1,4-1,7	DOLCONTIN	30 mg	Depottabl.	MUNDIPH	25, 100
5,5	DOLCONTIN	30 mg/annos	Depotrakeet susp.	MUNDIPH	30
1,2-1,4	DOLCONTIN	60 mg	Depottabl.	MUNDIPH	25, 100
1,1-1,3	DOLCONTIN	100 mg	Depottabl.	MUNDIPH	25, 100
1,1-1,2	DOLCONTIN	200 mg	Depottabl.	MUNDIPH	30, 90
1,8	DOLCONTIN UNOTARD	30 mg	Depotkaps.	MUNDIPH	28
1,6	DOLCONTIN UNOTARD	60 mg	Depotkaps.	MUNDIPH	28
1,5	DOLCONTIN UNOTARD	120 mg	Depotkaps.	MUNDIPH	28
1,4	DOLCONTIN UNOTARD	200 mg	Depotkaps.	MUNDIPH	28
2,1	MORPHIN	20 mg/ml	Injekt.	LEIRAS	5 x 5 ml
47,6	MORPHIN	2 mg/ml	Injekt.	LEIRAS	25 x 1 ml
METADONI					
DDD=25 mg O, P					
2,6	DOLMED	5 mg	Tabl.	Leiras	30