



## Lääkeinformaatiota Lääkelaitokselta

Läkemedelsinformation från  
Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National  
Agency for Medicines, Finland

3 | 2005



## TABU 3.2005

13. vuosikerta  
13 årgången  
13th Annual volume

<b>Pääkirjoitus</b>	3	Lääkemarkkinoinnin valvonnassa linjaukset tarkentuvat Erkki Palva
	4	Rabdomyolyysi ja statiinien interaktiot – kaksi potilastapausta Juhani Kahri
<b>Uutta lääkkeitä</b>	8	Rasagiliini Nina Bjelogric-Laakso
	10	Duloksetiini – lääkkeitä virtsankarkailun ja masennuksen hoitoon Pirkko Paakkari
	12	Klorokiinitabletit takaisin reseptille Tapio Kuitunen
<b>Haittavaikutuksista</b>	13	Oma lääkehaittahavaintoni Agranulosytoosi Iruxol-voiteesta Jouko Autio
	14	Uusien masennuslääkkeiden käyttö lasten ja nuorten hoidossa
<b>Rohdosvalmisteista</b>	15	Okarennokki – paljon markkinoitu, mutta vähän tutkittu Anna-Liisa Enkovaara
<b>Lääkekäyttö</b>	16	Unilääkkeiden kulutuksen kasvu tasaantumassa Pirkko Paakkari   Tinna Voipio
<b>Terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista</b>	18	Ihmisperäistä materiaalia sisältävien tuotteiden turvallisuus Petri Pommelin
<b>Eläinlääkkeistä</b>	20	Ragdoll-kissa ja rokotukset Tita-Maria Saukko
	21	Lehmän jälkeiset ja mikrobilääkehoito Jouko Koppinen
<b>Ex tempore</b>	22	Doramektiini-injektionesteen teurasvaroaika lampaalla pitenee
	22	Lääkelaitoksen vuosikertomus 2004
	22	DIA-kongressi Helsingissä
	23	Lääketieteen toimittaja Lääkelaitoksessa



Erkki Palva  
Professori, osastopäällikkö  
Lääketurvaosasto  
Lääkelaitos

## Lääkemarkkinoinnin valvonnassa linjaukset tarkentuvat

Lääkäreihin – ja viime aikoina myös apteekkareihin – kohdistettu lääkemarkkinointi on ajoittain kriittisen julkisen keskustelun kohteena. Kummankin kohderyhmän osalta tähän markkinointiin liittyvä erityispiirre on, että lääkärit ja lääkevaihdon osalta apteekkihenkilökunta vaikuttavat lääkkeen valintaan ja sitä kautta potilaan ja yhteiskunnan kustannuksiin. Lääkkeiden markkinointia säätelevät yleisten markkinointia koskevien säädösten lisäksi yksityiskohtaiset, lääkelaisissa ja -asetuksessa olevat rajoitukset, jotka ovat yhtenäiset koko EU:n alueella. Markkinoinnissa annettavan informaation sisällön lisäksi myös eri kohderyhmille suunnattuja markkinointikeinoja on rajoitettu säädöksissä.

Merkittävä osa terveydenhuoltohenkilöstöön kohdistuvasta markkinoinnista muodostuu muista markkinointitavoista kuin mainonnasta. Tärkeitä toimintatapoja ovat mm. koulutus- ja tieteellisten tapahtumien tukeminen, lääke-esitelyt ja muut markkinointitilaisuudet.

Lääkelain 92 § määrittelee puitteet lääkeyritysten ja terveydenhuoltohenkilöstön kanssakäymiselle lääkemarkkinoinnin osalta: *Terveydenhuoltohenkilöstöön ja eläinlääkäreihin kohdistuvan lääkkeiden myynninedistämistoiminnan, kuten erilaisten etuuksien ja lahjojen, tulee olla taloudelliselta merkitykseltään vähäisiä ja liittyä heidän ammatilliseen toimintaansa. Myynninedistämistapahtumissa vieraanvaraisuuden on oltava kohtuullista ja toissijaista tilaisuuden tarkoitukseen nähden, eikä sitä saa ulottaa muuhun kuin terveydenhuoltohenkilöstöön. Myynninedistämistoiminta ei saa olla epäasiallista eikä sen laatuista, että sen voidaan katsoa vaarantavan väestön luottamusta lääkkeiden määräämisen, käytön tai luovutuksen riippumattomuuteen. Puhtaasti ammatillisissa tai tieteellisissä tarkoituksissa järjestetyissä tapahtumissa tarjottavan vieraanvaraisuuden on aina oltava kohtuullisella tasolla ja pysyttävä toissijaisena kokouksen tieteelliseen päätarkoitukseen nähden, eikä sitä saa ulottaa muihin kuin terveydenhuollon ammattihenkilöihin.*

*Henkilöt, joilla on oikeus määrätä tai toimittaa lääkkeitä, eivät saa pyytää tai hyväksyä mitään kannustimia, etuuksia tai lahjoja, jotka on kielletty 1 momentissa tai ovat muutoin siinä säädetyt vastaisia.*

Säädöksen päätavoitteena on riippumattomuuden varmistaminen: potilaan on voitava luottaa siihen, että lääkkeiden määrääminen ja toimittaminen perustuu ammatillisiin perusteisiin ja on markkinoinnista riippumatonta. Etuuksien, lahjojen ja vieraanvaraisuuden osalta korostetaan vähäistä taloudellista merkitystä ja kohtuullisuutta. Säädöksen muotoilu antaa periaatesuunnat, mutta se ei anna kovin selviä rajoja päivittäiseen toimintaan. Se, mikä on “taloudelliselta merkitykseltään vähäistä” tai “kohtuullista”, on sidoksissa yhteiskunnassa kulloinkin vallitseviin käsityksiin. Lääkelaki ja -asetus eivät myöskään anna Lääkelaitokselle valtuutta tarkempien ohjeiden antamiseen. Käytännön rajat muodostuvat siis valvontatoimien kautta.

Yllä siteeratun lääkelain kohdan toinen momentti, jossa kielletään lain vastaisten kannustimien hyväksyminen tai pyytäminen, korostaa markkinoinnin kohdehenkilöiden vastuuta, mikä usein on jäänyt vähälle huomiolle. Vuonna 2004 tehdyllä lääkelain muutoksella valvonta asetettiin näiltä osin lääninhallitusten ja Terveydenhuollon oikeusturvakeskuksen tehtäväksi.

Lääkkeiden markkinoinnissa toimii viranomaisvalvonnan lisäksi alan tehokas omavalvonta. Sen piirissä noudatettavat lääkemarkkinoinnin ohjeet on uudistettu viime vuoden lopussa, ja niissä on aiempaa enemmän annettu selviä käytännön rajauksia nimenomaan teollisuuden järjestämien tilaisuuksien, matkojen, vieraanvaraisuuden ja muiden kannustimien osalta. Tarkentuneet rajaukset vastaavat hyvin myös viranomaisten käsitystä markkinoinnin asianmukaisuuden rajoista ja näin sopii odottaa, että ne vähentävät viranomaisohjauksen tarvetta.



**Juhani Kahri**  
LT, kliininen opettaja, apulaisylilääkäri  
Sisätautien klinikka  
HUS

## Rabdomyolyysi ja statiinien interaktiot – kaksi potilastapausta

*Statiinit ovat yleensä hyvin siedettyjä lääkkeitä, ja vakavat haittavaikutukset ovat harvinaisia. Annoksesta riippuva lihasentsyymien nousu on haittavaikutus, jota ilmenee alle puolella prosentilla statiinien käyttäjistä. Statiinien myotoksisuus suurenee huomattavasti, jos niitä käytetään yhdessä statiinien metaboliaa estävien lääkeaineiden, fibraatin tai niasiinin kanssa.*

Hydroksimetyyliglutaryylikoentsyymi A:n (HMG-CoA) reduktaasin estäjät ovat yleisesti käytettyjä veren kolesteroli- ja verenpainealennusta alentavia lääkkeitä, jotka vähentävät sydän- ja verisuonitautisairastavuutta ja -kuolemia niin primaari- kuin sekundaaripreventiossakin (1-4). Lovastatiini, simvastatiini, atorvastatiini, fluvastatiini, pravastatiini ja rosuvastatiini ovat maailmanlaajuisesti kaupallisesti saatavissa.

Maksaentsyymien nousua havaitaan 1 %:lla statiineja käyttävistä potilaista ja sen arvellaan olevan annoksesta riippuvainen (5). Harvinaisempi haittavaikutus on lihasentsyymien nousu, jota ilmenee 0,1–0,5 %:lla statiinien käyttäjistä ja joka on myös annoksesta riippuvainen. Asetta vakavampi statiinien indusoima myopatia määritellään lihaskivuksi tai lihasheikkoudeksi, johon liittyy yli 10 kertaa viitearvoalueen ylittävä seerumin kreatiiniiniin (CK) nousu (5-6). Samalla saattaa ilmetä kuumetta ja pahoinvointia. Mikäli myopatiaa ei ajoissa tunnisteta ja statiinihoitoa jatketaan, seurauksena on lihassolujen nekroosi, rabdomyolyysi. Rabdomyolyysi johtaa myoglobiinuriaan ja myoglobiinin kertymiseen munuaisiin, mistä voi olla seurauksena akuutti munuaisten vajaatoiminta. Onneksi tämä on kuitenkin harvinaisen sivuvaikutus. *Heart Pro-*

*tection* -tutkimuksessa (HPS), joka oli suuri simvastatiinilla tehty sekundaaripreventiotutkimus, yli 10 000 potilasta sai simvastatiinia viiden vuoden ajan ja vain 0,05 %:lle potilaista kehittyi rabdomyolyysi (4).

Sytokromi P-450 (CYP) on entsyymiperhe, joka osallistuu monien lääkeaineiden aineenvaihduntaan lähinnä maksasoluissa (7). CYP3A4 on sytokromiperheen predominantti muoto, joka osallistuu lovastatiinin, simvastatiinin ja atorvastatiinin aineenvaihduntaan. Statiinien myotoksisuus voi suurenta kymmenkertaiseksi, jos statiinia annetaan yhdessä lääkeaineiden kanssa, joiden aineenvaihdunta tapahtuu CYP3A4:n välityksellä tai jotka estävät sen toimintaa. Annettaessa näitä lääkkeitä samanaikaisesti statiinin kanssa statiinin pitoisuus veressä suurenee, mikä lisää niiden lihastoksisuutta. Myös fibraatin tai niasiinin käyttö lisää myopatian riskiä, vaikkakaan nämä lääkeaineet eivät metaboloitukaan CYP3A4:n kautta.

Statiinien ja muiden lääkeaineiden interaktiot saattavat johtaa vakaviin sivuvaikutuksiin. Ikävä esimerkki tästä oli serivastatiini, joka vedettiin markkinoilta vuonna 2001. Se lisäsi rabdomyolyysin riskiä kymmenkertaiseksi verrattuna ensimmäisen sukupolven statiineihin (lovastatiiniin, simvastatiiniin ja pravastatiiniin) (8). 52 tapauksista johti kuolemaan, ja esimerkiksi Yhdysvalloista 12 näistä kuolemaan johtaneista tapauksista johtui statiinien ja gemfibrotsiilin samanaikaisesta käytöstä (8).

CYP3A4:n kautta metaboloituvien statiinien ja makrolidiantibioottien samanaikainen käyttö lisää statiinien lihastoksisuutta. Samoin systeemiset sienilääkkeet sekä siklosporiini, jotka käyttävät CYP3A4-metaboliareittiä, saattavat huomattavastikin lisätä statiinin toksisuutta (9). Systeemisistä sienilääkkeistä ketokonatsoli on *in vitro* vahvin CYP3A4:n estäjä (9). Itrakonatsoli ja mikonatsoli ovat myös voimakkaita estäjiä, kun taas flukonatsoli on niistä heikoin ekvimolaarisina pitoisuuksina (9-10). Flukonatsoli sitoutuu kuitenkin varsin heikosti plasman proteiineihin, mistä johtuen sen pitoisuus plasmassa nousee kymmenen kertaa suuremmaksi kuin yhtä suurena annoksena annetun itrakonatsolin pitoisuus (11). Tämän vuoksi todelliset erot interaktioiden suhteen *in vivo* näiden kahden lääkkeen välillä saattavat olla todellista pienemmät kuin mitä *in vitro* -tulosten perusteella voisi olettaa (9).

Simvastatiinin ja klaritromysiinin interaktion perustuvia rabdomyolyysitapauksia on kuvattu neljä tapausta (12-15), joista yksi (12) on tämän artikkelin esimerkkitapaus. Toisena tapauksena on flukonatsolin ja atorvastatiinin interaktion pohjautuva rabdomyolyysi, joita ennen kyseistä tapausta (16) ei ole toistaiseksi aiemmin julkaistu.

## Tapaus 1

Potilas on 49-vuotias mies, joka kävi Meilahden sairaalan sepelvaltimotaudin preventiopoliklinikalla familiarisen kombinoidun hyperlipidemian vuoksi. Hänen apoE-geotyypinsä oli apoE2/E3, joka varmistettiin DNA-testillä. Seerumin kolesterolipitoisuudet vaihtelivat välillä 7,1–18,0 mmol/l, triglyseridipitoisuus 4,8–46,4 mmol/l, ja HDL-kolesteroli 0,87–1,52 mmol/l. Hänellä oli lievä tyypin 2 diabetes, johon hänellä ei ollut lääkettä. Potilas oli tupakoinut 30 vuoden ajan, mutta lopettanut muutama vuosi aiemmin. Hän käytti ajoittain erittäin runsaasti alkoholia useiden viikkojen ajan mutta vietti myös pitkiä, täysin alkoholittomia kausia. Preventiopoliklinikalla hänen seerumin  $\gamma$ -glutamyltransferaasiarvonsa (S-GGT) vaihtelivat 49:stä 510:een U/l (10–60 U/l) korreloiden seerumin triglyseridiarvojen ( $r=0.79$ ,  $n=11$ ) ja seerumin kokonaiskolesteroliarvojen ( $r=0.88$ ,  $n=11$ ) kanssa ennen ja jälkeen akuutin sairastumisen. Potilas oli sairastanut kolmesti haimatulehduksen, joista viimeisin oli ollut kaksi vuotta aiemmin. Vuotta ennen sairastumistaan hänellä oli lievä non-Q-sydäninfarkti. Infarktin jälkeisessä ristikokeessa ei kuitenkaan todettu merkittävää iskemiaa, joten sepelvaltimoiden varjoainokuvausta ei suoritettu. Sydäninfarktin jälkeen potilaalle määrättiin asetyylisalisyylihappoa 100 mg päivässä, bisoprololia 5 mg päivässä sekä betsafibraattia 400 mg päivässä hänen säännöllisen simvastatiini 20 mg päivässä lääkityksensä lisäksi. Betsafibraatti jätettiin pois potilaan lääkityksestä korkean GGT-tason (394 U/l) vuoksi. Potilaan simvastatiiniannos nostettiin vähitellen 80 mg:aan korkean kolesterolitason (10,2 mmol/l) ja korkean triglyseriditason vuoksi (6,02 mmol/l). Potilaan GGT-taso oli annoksen nostovaiheessa 296 U/l. Muun lääkityksen lisäksi potilas käytti esomepratsolia seuranta-aikana refluktaudin vuoksi. CK-taso oli normaali ( $< 270$  U/l), kun simvastatiinihoito aloitettiin ja myös 10 kuukautta sen jälkeen.

Puolitoista kuukautta viimeisimmän preventiopoliklinikan käynnin jälkeen potilas otettiin sisään Meilahden sairaalan ensiapuun lihaskipujen ja lihasheikkouden vuoksi. Neljä päivää ennen Meilahteen tuloa hän oli lopettanut kahden viikon juomapatken. Samaan aikaan potilas sai keuhkoputkentulehduksen, jolloin terveyskeskuslää-

käri määräsi hänelle klaritromysiiniä 500 mg kahdesti päivässä -kuurin. Kolme päivää myöhemmin hän hakeutui samaisen lääkärin luokse lisääntyvien lihaskipujen vuoksi. Hänelle määrättiin nyt nimesulidia 100 mg tarvittaessa ja titsanidiinihydrokloridia 2 mg kahdesti päivässä. Potilaan lihaskipu kuitenkin jatkui ja hänellä oli jo vaikeuksia pysyä pystyssä ja kävellä. Hän hakeutui Malmiin sairaalaan, jossa seerumin kreatiini-nikinaasitaso oli 18 752 U/l, aspartaattiaminotransferaasi 1 183 U/l (15–35 U/l) ja alaniiniaminotransferaasi 391 U/l (10–50 U/l). Verensokeritaso oli 11,5 mmol/l (3,3–5,5 mmol/l). Natrium- ja kaliumpitoisuudet olivat normaaleja. Potilasta nesteytettiin 0,9 % NaCl-liuoksella ja sen jälkeen 0,3 % NaCl-liuoksella, johon oli lisätty 30 mmol/l kaliumia. Infusionopeus oli 400 ml tunnissa. Potilas siirrettiin Meilahteen ja klaritromysiini- ja simvastatiinilääkitykset keskeytettiin.

Sairaalaan tullessa potilas oli tajuisaan ja asiallinen. Sydämen ja keuhkojen kuuntelulöydökset olivat normaalit. Verenpaine olkavarresta oli 157/110 ja 152/105 mm Hg. Perifeerisiä turvotuksia ei havaittu. Yläraajarefleksit olivat normaalit, mutta alaraajarefleksit puuttuivat. Lihakset eivät olleet palpaatioarvoja, mutta lihasvoima oli alentunut. Potilaalla oli selviä vaikeuksia kävellessä ja hänen oli vaikea kantella päätään pystyssä. Vatsan palpatio oli normaali.

Potilaan selkäydinnestelöydös oli normaali lukuun ottamatta pientä proteiiniylimäärää 641 mg/l (150–450 mg/l) ja glukoosiylimäärää 5,7 mmol/l (2,3–4,3 mmol/l). Seerumin natrium-, kalium-, kalsium- ja kreatiinipitoisuudet olivat normaaleja. Potilaan nesteytystä jatkettiin ja aluksi CK-taso oli 3 513 U/l ja myoglobiinitaso 8 243 mikrog/ml ( $< 70$  mikrog/l). Huolimatta potilaan nesteytyksestä seuraavana päivänä CK-taso oli 43 200 U/l ja myoglobiinipitoisuus 20 577 mikrog/l. Potilaalle tehtiin kolmesti hemodiafiltratio kolmen seuraavan päivän aikana, kunnes myoglobiinipitoisuus oli 4 760 mikrog/l. Hemodiafiltratioiden ohessa potilaan virtsan alkalisoitua jatkettiin päämääränä saada virtsan pH yli 7,5. Viidentenä hoitopäivänä potilas siirrettiin päivystysosastolta normaalille vuodeosastolle. Potilaalle tehtiin vatsan tietokonekuvaus, jossa oli merkkejä kroonisesta haimatulehduksesta. Seitsemäntenä hoitopäivänä poti-

laalle tehtiin alaraajojen MRI-tutkimus, jossa oli epäspesifisiä ödemaattisia muutoksia. Seerumin CK- ja myoglobiinitasot normaalistuivat 10. hoitopäivänä, ja potilas pääsi kotiin 14. hoitopäivänä. Kontrollikäynnillä kahden viikon kuluttua kotiutuksesta lihasheikkoutta ei enää esiintynyt ja potilas voi hyvin. CK-arvo oli 96 U/l. Puolen vuoden kuluttua potilas voi edelleen hyvin, mutta seerumin kolesterolipitoisuus oli 7,2 mmol/l, triglyseridipitoisuus oli 6,27 mmol/l, HDL-kolesterolipitoisuus oli 0,77 mmol/l ja seerumin GGT oli 296 U/l, koska potilas edelleen käytti ajoittain alkoholia runsaasti, ei veren rasva-arvoihin vaikuttavaa lääkitystä aloitettu. Kontrollikäyntejä jatkettiin.

## Tapaus 2

Potilas oli 76-vuotias mies. Hänellä oli krooninen eteisvärinä ja kohtalainen aorttastenoosi (aorttaläpän maksimi-gradienti 67 mmHg ja aorttaläppäaukon pinta-ala 0,60 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> kaikukardiografiassa. Hän oli tupakoinut 40 vuotta, mutta lopettanut kaksi vuotta aikaisemmin, kun hänellä leikattiin akuutti aortan aneurysman repeämä ja tehtiin aortobiliakaalinen konstruktio verisuoniproteesilla. Vasen munuaisarteria anastomoitiin oikeaan lonkkavaltimoon käyttämällä lisäksi 6 mm:n läpimittaista siirrännäistä. Leikkauksen komplikaationa potilaalle kehittyi pneumonia, hepariinin aiheuttama trombosytopenia ja ohimenevä rhabdomyolyyysi, jonka aikana plasman myoglobiini oli suurimmillaan 2 351 mikrog/l, sekä lievä munuaisten toiminnan vajeus, joka ei vaatinut hemodialyysia. Hän toipui täysin rhabdomyolyyisistä, munuaisten toiminnan vajeuksesta ja trombosytopeniasta, mutta hänellä oli edelleen kuumetta ja pahoinvointia. Koholla olevien tulehdusarvojen sekä aortan CT-kuvauksessa todetun epäilyttävän massan perusteella potilaalla diagnosoitiin siirrännäisen infektio. Hänelle määrättiin pysyvä mikrobilääkitys.

Potilasta seurattiin edelleen infektiotautien avohoitoklinikalla ja yleislääkärin vastaanotolla. Hänen jatkuva lääkityksensä oli bisoprololi 5 mg x 1, digoksiini 0,125 mg x 1, varfariini 2,5–5 mg x 1 (INR-arvojen mukaisesti), doksisykliini 150mg x 1, fusidiinihappo 1000 mg x 3, prednisoloni 7,5 mg x 1, esomepratsoli 40 mg x 1, pravastatiini

40 mg x 1 ja flukonatsoli 150 mg x 1.

Potilas käytti tätä lääkitystä puoli-toista vuotta. Seerumin kreatiniiniarvot pysyivät normaaleina seurannan ajan. Kaksi kuukautta ennen kuin potilas otettiin aluesairaalaan, hänen pravastatiiniannoksensa kaksinkertaistettiin 80 mg:aan, koska LDL-kolesteroli oli 3,47 mmol/l. Kun pravastatiinia oli käytetty tällä annoksella 40 vuorokautta, LDL oli 2,72 mmol/l ja kreatiinikinaasi oli 58 (normaaliarvo < 270 U/l). Pravastatiini vaihdettiin atorvastatiiniin 40 mg x 1, jotta saataisiin aikaan suurempi kolesterolin aleneminen.

Viikon kuluttua statiinin vaihtamisesta potilas alkoi tuntea itsensä väsyneeksi. Hänet otettiin aluesairaalaan 20 päivää myöhemmin hengenahdistuksen vuoksi. Sairaalassa potilas voi kohtalaisesti. Sydänauskultaatiossa oli kuultavissa systolinen sivuääni. Keuhkojen auskultaatiolöydös oli normaali. Verenpaine oli 100/71 mmHg. Vatsan palpaatiolöydös oli normaali. Alarajoissa ei ollut turvotuksia, eikä jaloissa ollut arkuutta tai kipuja. Valtimoveren happiosapaine oli 7,1 kPa (viitealue 11–13,3 kPa), hiilidioksidiosapaine 5,6 kPa ja pH oli 7,41. Hemoglobiini oli 1,26 g/l, leukosyytit  $8,6 \times 10^9/l$ , C-reaktiivinen proteiini 63 mg/l (normaalialue < 10 mg/l), seerumin kreatiniini 121 U/l (viitealue 60–100 U/l), seerumin kreatiinikinaasi oli 910 U/l, CK-MB arvo 25 mikrog/l (viitealue 0–7 mikrog/l), troponiini T (TnT) 0,08 mikrog/l (normaaliarvot < 0,1 mikrog/l) ja alaniiniaminotransferaasi 31 U/l (viitearvot 10–50 U/l). Plasman INR oli 6,8 (viitealue 2,0–3,0 hoidettaessa eteisvärinä ja aorttasiirännäisiä). Keuhkojen ja sydämen röntgenkuvassa oli nähtävissä kardiomegalia ja keuhkokongestion merkkejä.

Potilas oli hypotoninen ja oliguuriinen. Suoneen annettava furosemidi- ja dopamiinilääkitys aloitettiin. Keuhkoverekkyys paheni ja potilas siirrettiin toisena päivänä HYKSiin. Atorvastatiini-, flukonatsoli-, fusidiinihappo- ja doksisykliinilääkitykset lopetettiin.

Toisena päivänä seerumin myoglobiini oli 16 120 mikrog/l. Potilaan tila heikkeni, hänet intuboitiin ja pantiin hengityskoneeseen sekä siirrettiin tehosastolle. Sentraalinen laskimopaine oli 17 mmHg, keuhkojen kiilapaine 25 mmHg, sydäniindeksi oli 1,91 l/min/m<sup>2</sup>. Jatkuvan hypotonian vuoksi dopamiinin anto keskeytettiin ja no-

radrenaliini- ja dobutamiini-infuusiot aloitettiin. Vatsan alueen dopplerkuvaus osoitti verenvirtauksen molempiin munuaisiin vähentyneen. Potilas hemodiafiltraitiin seitsemän kertaa seuraavina päivinä, jotta olisi voitu estää myoglobiinin kertyminen munuasiin. Koska potilaalla oli aiemmin ollut hepariinin aiheuttama trombositopenia, pienimolekyylisen hepariinin sijasta annettiin lepirudiini-infuusio. Hemodiafiltraatioista huolimatta potilaan anuria jatkui, ja seerumin myoglobiiniarvot suurensivat maksimiarvoon 261 070 mikrog/l kahdeksantena sairaalapäivänä. C-reaktiivinen proteiini kohosi 222 mg:aan/l. *Enterococcus faecalis* kasvoi virtsaviljelyssä. Keftriaksonia ja levofloksasiinia annettiin suoneen.

Tehoyksikössä potilaan tila ei parantunut. Hän tarvitsi jatkuvaa inotropista lääkitystä. Vaikean hypotonian vuoksi potilasta ei voitu dehyroida ensimmäisten neljän hemodiafiltraation aikana. Kahdeksan päivän tehohoidon jälkeen hän kuoli useiden elinten toimintojen loppumiseen. Ruumiinavausta ei tehty, koska potilas oli näin toivonut.

## Keskustelua

Rabdomyolyyssia ilmenee harvoin pelkän statiinihoidon aikana (4). Riski voi kuitenkin olla kymmenkertainen, jos simvastatiinin, lovastatiinin tai atorvastatiinin käytön aikana käytetään myös CYP3A4:n estäjiä tai fibraatteja (6). Ensimmäinen esimerkkipotilas sietä suurta simvastatiiniannosta, mutta alkoi kärsiä lihaskivuista ja -heikkoudesta, kun klaritromysiini lisättiin hänen lääkitykseensä. Toinen esimerkkipotilas sietä suurta pravastatiiniannosta, mutta niinkään alkoi kärsiä lihaskivuista, kun pravastatiini 80mg x1 vaihdettiin atorvastatiiniin 40mg x1.

Simvastatiinin ja klaritromysiinin yhteisvaikutuksena syntyvää rabdomyolyyssia on kuvattu esimerkkitapauksen lisäksi kolme tapaus (13–15). Ensimmäisen esimerkkitapauksen yhteydessä rabdomyolyyysin todennäköisesti aiheutti simvastatiinin pitoisuuden suureneminen plasmassa, joka täydentää Kantolan ym. havaintoja (17). Annettaessa toista makrolidiantibioottia, erytromysiiniä yhdessä simvastatiinin kanssa, simvastatiinin maksimipitoisuus nousi 3,4-kertaiseksi ja

24-tunnin *Area Under Curve* -arvo 6,2 kertaiseksi (AUC<sub>24</sub>) (17). Toisessa tutkimuksessa klaritromysiini suurensi atorvastatiinin AUC<sub>24</sub>-arvoa 82 % (18).

Aikaisemmin ei ole kuvattu samanaikaisen atorvastatiinin ja flukonatsolin käytön yhteydessä tapahtunutta rabdomyolyyssia, vaikka molempia lääkkeitä käytetään yleisesti maailmassa. Kuitenkin atorvastatiinin ja flukonatsolin yhteisvaikutus voidaan luokitella mahdolliseksi rabdomyolyyysin aiheuttajaksi Naranjon lääkehaittojen todennäköisyysasteikolla (19). Toisen esimerkkipotilaan rabdomyolyyysi johtui todennäköisesti siitä, että atorvastatiinin pitoisuus plasmassa suureni samanaikaisen flukonatsolilääkityksen takia. Tämä sopii Kantolan ja ym:n löydökseen (20) tutkimuksessa, jossa selvitettiin samanaikaisesti annetun sienilääke itrakonatsolin vaikutusta atorvastatiinin kinetiikkaan. Itrakonatsoli suurensi atorvastatiinin AUC-arvon ja eliminaation puoliintumisajan noin kolminkertaiseksi (20).

Vakavien haittavaikutusten, kuten rabdomyolyyysin, ilmaantumistiheys voi olla erilainen eri statiineilla. FDA:n haittavaikutusilmoituksissa fluvastatiini oli mukana kymmenessä (1,7 %) tapauksessa raportoiduista 601 rabdomyolyyssitapauksesta, mutta atorvastatiini 26,9 %:ssa tapauksista (21). Yksi mahdollinen selitys on, että fluvastatiini metaboloituu pääosin CYP2C9:n eikä CYP3A4:n kautta. On kuitenkin huomattava, että FDA:n haittavaikutustietokannasta nähdään vain raporttien määrä, ei haitan ilmaantumistiheyttä. ASCOT-LLA-tutkimuksessa oli yksi fataali rabdomyolyyysi 5 168 atorvastatiinia käyttäneen henkilön joukossa (22). Vakavien haittojen ilmaantuvuudessa ei ollut eroa atorvastatiinia ja lumetta saaneiden ryhmien välillä (22). Näin ollen statiinit ovat hyvin siedettyjä, kun niitä käytetään asianmukaisella varovaisuudella. Statiinien ja fenofibraatin yhteiskäyttöön liittyy huomattavasti vähemmän rabdomyolyysejä kuin statiinien ja gemfibrotsiilin yhteiskäyttöön (23). Fenofibraatin ja statiinien yhteiskäytössä raportoitujen rabdomyolyyssitapausten lukumäärä oli 0,58 per miljoona kirjoitettua reseptiä, kun taas gemfibrotsiilin kohdalla vastaava luku oli 8,6 per miljoona kirjoitettua reseptiä (23). Vaikka tässäkin tapauksessa kuvataan vain raportoitujen tapausten

määrä eikä niinkään niiden ilmaantuvuutta, voi kuitenkin päätellä, että fenofibraatti on turvallisempi vaihtoehto yhdistää statiinihoitoon kuin gemfibrosiili (23).

Ensimmäisen esimerkkitapauksen korkea simvastatiiniannos ja siihen yhdistetty klaritromysiini oli todennäköinen rabdomyolyyysin aiheuttaja tällä potilaalla. Toisen esimerkkipotilaan lipidilääkkeen vaihto atorvastatiiniin todennäköisesti aiheutti tapahtumaketjun, joka johti rabdomyolyyysiin ja potilaan kuolemaan. On silti mahdollista, että tämän potilaan aikaisempi historia, aorttaleikkaus ja sitä seurannut rabdomyolyyysi ja munuaisten toiminnan vajuus, altistivat hänet myoglobiinin vaikutuksille huolimatta normaaleista seerumin kreatiniinipitoisuuksista.

Vaikka rabdomyolyyysin ilmaantumisaste HMG-CoA reduktasiin estäjien kanssa on hyvin pieni, useat tapaukset voidaan estää riittävän varovaisella hoidolla. Statiinien ja muiden lääkkeiden yhteisvaikutukset tulisi muistaa ja tunnistaa paremmin. Käytettäessä statiineja yhdessä fibraatin kanssa tulisi potilaan maksa-arvot ja CK-arvo määrittää ennen hoidon aloittamista, ja niitä tulisi seurata säännöllisesti hoidon jatkuessa. Myös potilaita tulisi varoittaa mahdollisista lääkkeiden yhteisvaikutuksista sekä kehottaa ottamaan heti yhteys lääkäriin, jos esiintyy lihasten heikkoutta tai kipuja.

## Kirjallisuus

- Downs Jr, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruger W, Gotto AJ. Primary prevention of coronary events after myocardial infarction in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-1389.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Eng J Med* 1995; 333: 1301-1307.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101:207-213.
- Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001; 1096-1107.
- Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet* 2002;360:1155-1162.
- Farmer JA. Learning from the cerivastatin experience. *Lancet* 2001; 358:1383-1385.
- Albengres E, Le Louët H, Tillement J-P. Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance. *Drug Safety* 1998; 18: 83-97.
- Back DJ, Tjia JF. Comparative effects of antimycotic drugs ketoconazole, fluconazole, itraconazole, and terbinafine on the metabolism of cyclosporin by human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32:624-626.
- Grant SM, Clissold SP. Fluconazole: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses. *Drugs* 1990; 39:877-916.
- Kahri AJ, Valkonen MM, Vuoristo MK, Pentikäinen PJ. Rhabdomyolysis associated with concomitant use of simvastatin and clarithromycin. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 719.
- Lee AJ, Maddix DS. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 26-31. Review.
- Valero R, Rodrigo E, Zubimendi JA, Arias M. Rhabdomyolysis secondary to the interaction of statins with macrolides in a renal transplant patient. *Nefrologia* 2004; 24: 382-383.
- Trieu J, Emmet L, Perera C, Thanakrihnan K, Van Der Wall H. Rhabdomyolysis resulting from interaction of simvastatin and clarithromycin demonstrated by Tc-99m MDP scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2004; 29:803-4.
- Kahri J, Valkonen M, Backlund T, Vuoristo M, Kivistö KT, Rhabdomyolysis in a patient receiving atorvastatin and fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60: 905-7.
- Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Erythromycin and verpamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 177-182.
- Amsden GW, Kuye O, Wei GCG. A study of the interaction potential of azithromycin and clarithromycin with atorvastatin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 444-449.
- Naranjo Ca, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Thera* 1981; 30:239-245.
- Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 58-65.
- Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 288-295.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Östergren, for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
- Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate+statin versus gemfibrozil+any statin. *Am J Cardiol* 2005; 95: 120-122.

**Kiitokset yhteistyöstä lääketieteen tohtori Miia Valkoselle, erikoislääkäri Tom Bäcklundille, ylilääkäri Matti Vuoristolle, professori Pertti Pentikäiselle sekä dosentti Kari Kivistölle.**

## Rasagiliini

### Azilect 1 mg tabletti, Teva Pharma GmbH, Saksa

Rasagiliini on irreversibeli, selektiivinen MAO-B:n estäjä, joka on tarkoitettu idiopaattisen Parkinsonin taudin hoitoon joko yksinään tai yhdistelmähoitona potilaille, joilla on tilan vaihteluita. Sitä otetaan suun kautta 1 mg kerran vuorokaudessa ilman levodopaa tai yhdessä sen kanssa. Prekliinisten tutkimusten perustella rasagiliini on voimakkaampi MAO-B:n estäjä kuin markkinoilla jo kauemmin ollut selegiliini. Muutoin sen vaikutusmekanismi on sama kuin selegiliinillä.

#### Farmakologia

Parkinsonin tauti on pääasiassa aivojen tyviosissa sijaitsevien *substantia nigra*-tumakkeiden sairaus, joka rappeuttaa dopamiinihermosoluja ja niistä lähteviä nigrostriataalisia ratoja. Sen kliinisiä oireita ovat lepovapina, lihasjäykkyyks, liikkeiden hitaus sekä häiriöt kehon asennon ja tasapainon säätelyssä. Oireita voidaan lievittää dopaminergisellä ja antikolinergisellä lääkityksellä. Rasagiliini lisää dopaminergista toimintaa estämällä MAO-B:n aktiivisuutta, minkä seurauksena dopamiinin metabolia aivoissa vähenee ja ekstrasellulaarisen dopamiinin määrä lisääntyy striatumissa.

Rasagiliini imeytyy nopeasti saavuttaen huippupitoisuuden plasmassa noin puolessa tunnissa. Hyötyosuus on keskimäärin vain 36 % viitaten merkittävään ensikierron metaboliaan. Altistumäärä (AUC) pienenee noin 20 %, kun tabletti otetaan rasvaisen aterian yhteydessä. Tällä ei ole kuitenkaan kliinistä merkitystä, joten lääke voidaan ottaa ruuan yhteydessä tai tyhjän mahaan. Rasagiliini sitoutuu

60–70 %:sti plasman proteiineihin ja eliminoituu pääasiassa maksassa metaboloitumalla. Tärkein metaboliitti plasmassa on 1(R)-aminoindaani, joka ei ole MAO-B:n estäjä. Molemmat rasagiliinin aineenvaihdunnan pääreitit (N-dealkylaatio ja/tai hydroksylaatio) ovat riippuvaisia sytokromi P450 -järjestelmästä, erityisesti CYP1A2-isoentsyymistä. Eliminaation puoliintumisaika on 0,6–2 tuntia. Erittyminen tapahtuu ensisijaisesti virtsaan (62,6 %) ja toissijaisesti ulosteiden mukana (21,8 %).

Rasagiliinin käyttö on vasta-aiheinen vakavassa maksan vajaatoiminnassa. Rasagiliinialtistus on merkittävästi suurempi jo lievää maksan vajaatoimintaa (*Child-Pugh* -luokka A) sairastavilla potilailla kuin terveillä vapaaehtoisilla ( $C_{max}$  noin 38 % ja AUC 80 % suurempi). Kohtalaisesta maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla (*Child-Pugh* -luokka B) AUC-arvo suurenee 568 %. Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei rasagiliinin farmakokinetiikassa ole todettu kliinisesti merkittäviä eroja terveisiin koehenkilöihin verrattuna.

Rasagiliinin merkittävin, tutkimuksessa havaittu farmakokineettinen yhteisvaikutus liittyy sen samanaikaiseen käyttöön CYP1A2:n estäjien kanssa. Annettaessa rasagiliinia ja siprofloksasiinia, CYP1A2:n estäjä samanaikaisesti, rasagiliinin AUC suureni noin 83 % ja plasman huippupitoisuus saavutettiin noin 30 minuuttia myöhemmin. Yhteisvaikutukset ovat mahdollisia myös CYP1A2:n induktoreiden kanssa, joskin tulokset ovat osittain ris-

tiriitaiset. Tupakoivilla potilailla plasman rasagiliinipitoisuudet saattavat olla pienempiä kuin tupakoimattomilla potilailla johtuen tupakansavun CYP1A2:a indusoivasta vaikutuksesta. Muita CYP-välitteisiä interaktioita ei rasagiliinilla tiedetä olevan.

Kuten muillakin selektiivisillä MAO:n estäjillä rasagiliinilla voi olla vakavia farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia, jonka vuoksi samanaikainen käyttö muiden MAO-estäjien tai petidiinin kanssa on kielletty. Rasagiliinia ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti fluoksetiin, fluvoksamiinin, dekstrometorfaanin eikä sympatomi-meettien kanssa. Myös muiden masennuslääkkeiden käytössä on rasagiliinin MAO-inhibiittorivaikutuksen vuoksi noudatettava varovaisuutta. Tyramiinin käyttöä ei kuitenkaan ole tarpeen rajoittaa. Neljässä tyramiinialtistuskokeessa, jossa yli 400 vapaaehtoista koehenkilöä ja Parkinson-,potilasta käytti 0,5 mg tai 1 mg rasagiliinia tai lumentä kerran vuorokaudessa levodopan kanssa kuuden kuukauden ajan, ei rasagiliinilla ja tyramiinilla todettu teoreettisesti mahdollista, verenpainetta nostavaa yhteisvaikutusta.

#### Teho

Rasagiliinin kliinistä tehoa on tutkittu monoterapiana ja levodopahoitoon lisättynä kolmessa tutkimuksessa, yhteensä 1 864 idiopaattista Parkinsonin tautia sairastavalla potilaalla.

Monoterapiatutkimuksessa 404 potilaalle annettiin satunnaistetusti lumentä, rasagiliinia 1 mg/vrk tai 2 mg/vrk 26 viikon ajan. Tehoa mitattiin



käyttäen ensisijaisena muuttujana *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS, osat I-III) -mitta-asteikkoa, jolla kartoitetaan potilaan motorisia oireita sekä henkistä ja jokapäiväistä toimintakykyä. Pisteiden nousu 0–176 korreloi taudin pahenemiseen. Kokonaismuutoksen (osat I–III) keskiarvo (95 %:n luottamusväli) perustasolta kokeen päättymiseen oli 4,07 (3,04; 5,1) lumelääkettä, -0,13 (-1,16; 0,91) 1 mg/vrk rasagiliinia ja 0,51 (-0,55; 1,57) 2 mg/vrk rasagiliinia saaneiden ryhmässä. Muutos oli lumelääkkeeseen verrattuna tilastollisesti merkittävä ( $p < 0,0001$ ) molemmissa aktiivilääkettä saaneissa ryhmissä. Fyysistä toimintakykyä mittaavan muutoksen osalta (UPDRS, osa II) vastaavat keskiarvot lumelääke-, rasagiliini 1 mg/vrk ja 2 mg/vrk -ryhmissä olivat 2,33; -0,38 ja 0,65. Pienempi 1 mg:n vuorokausiannos oli siis yhtä tehokas kuin 2 mg:n vuorokausiannos. Potilaiden seuranta jatkettiin sitten avoimena tutkimuksena. Levodopahoidon aloittamisessa ei ryhmien välillä todettu eroja kuuden kuukauden seurannassa. Koko 5-vuotiskauden seurannassa pysyneistä 98 potilaasta 40 % käytti pelkästään rasagiliinia ilman levodopaa vielä tutkimuksen päättyessä.

Kahdessa tutkimuksessa, joissa rasagiliinia annettiin yhdistelmähoitona levodopa/dekarboksylaasin estäjän -yh-

distelmän kanssa, ensisijaisena tehon mittarina oli muutos perustasolta verrattuna hoitojakson vuorokauden aikana "OFF"-tilassa vietettyjen tuntien määrään. Tunnit määriteltiin "24-tunnin" kotipäiväkirjoista, joita täytettiin 3 vuorokautta ennen jokaista arviointikäyntiä. Toisessa näistä tutkimuksista potilaat jaettiin satunnaisesti ryhmiin, joissa heille annettiin lumelääkettä ( $n=229$ ), rasagiliinia 1 mg/vrk (231 potilasta) tai katekolioksimetyylitransferaasin (COMT) estäjää, entakaponia, (227 potilasta) 18 viikon ajan. Aktiivisen vertailuaineen tutkimukseen sisällyttämisen tarkoituksena oli varmistaa tutkimusasetelman validiteetti. Kolmannessa tutkimuksessa potilaille määrättiin satunnaisesti lumelääkettä (159 potilasta), rasagiliinia 0,5 mg/vrk (164 potilasta) tai rasagiliinia 1 mg /vrk (149 potilasta) 26 viikon ajan.

Molemmissa yhdistelmähoitotutkimuksissa rasagiliinin todettiin vähentävän "OFF"-aikaa 1 tunnilla yli 50 %:lla potilaista ja lisäävän "ON"-aikaa ilman dyskinesioita enemmän kuin "ON"-aikaa dyskinesioiden kanssa. Entakaponin teho oli samanlainen kuin rasagiliinin 1 mg:n vuorokausiannoksella. Rasagiliinia 0,5 mg/vrk saaneissa ryhmässä parannus oli suuruudeltaan vähäisempi mutta tilastollisesti merkittävä. Keskimääräinen 0,78–1 tunnin ero "OFF"-ajan vähenemässä

lume- ja aktiivilääkeryhmän välillä on tulkittu kliinisesti merkittäväksi tulokseksi. Tulosten merkittävyyttä tukee myös havainto siitä, että 30 % rasagiliinilla hoidetusta potilaista hyvä "ON"-aika lisääntyi vähintään 2 tuntia/vrk. Rasagiliinin hyödyistä Parkinsonin potilailla, joilla ei ole tilanvaihteluita tai joilla on annoksesta riippumattomia tilanvaihteluita, ei toistaiseksi ole tutkittua näyttöä.

## Turvallisuus

Eniten keskustelua kliinisen kehitystyön aikana on herättänyt rasagiliinia käyttäneillä potilailla havaitut melanoomatapaukset, joiden perusteella on alettu epäillä mahdollista syy-yhteyttä. Tehdyt epidemiologiset selvitykset viittaavat ensisijaisesti siihen, että Parkinsonin tauti ennemminkin kuin mikään yksittäinen lääke saattaa olla yhteydessä suurentuneeseen ihosyöpärisäkiin (ei pelkästään melanoomaan). Kaikkia epäilyttäviä ihomuutoksia suositellaan kuitenkin arvioitaviksi.

Yleisesti monoterapiana rasagiliini oli terapeuttisella annoksella (1 mg/vrk) hyvin siedetty. Lisättäessä rasagiliini levodopalaäkitykseen, yleisimmät haitat olivat tunnettuja dopaminergisia vaikutuksia, kuten dyskinesia, posturaalinen hypotensio ja oksentelu.

Rasagiliini on Parkinsonin taudin tilan vaihteluiden hoitoon joko yksin tai yhdessä levodopan kanssa tarkoitettu selektiivinen MAO-B:n estäjä. Sen biologinen hyötyosuus on vain 36 % johtuen merkittävästä ensikierron metaboliasta. Käyttö on vasta-aiheinen vakavan maksan vajaatoiminnan yhteydessä, ja annostuksessa on huomioitava jo lievä maksan vajaatoiminta. Rasagiliini metaboloituu maksassa CYP1A2:n vaikutuksesta, ja aineenvaihduntatuotteet erittyvät suurimmaksi osaksi virtsaan. Merkittävät farmakokineettiset yhteisvaikutukset ovat mahdollisia CYP1A2:n estäjien kanssa. Vakavien yhteisvaikutusten riskit muiden MAO-estäjien, petidiinin, sympatomimeettien ja masennuslääkkeiden kanssa ovat rasagiliinilla vaikutusmekanismin perusteella samat kuin muilla tavalla vaikuttavilla lääkeaineilla kuten selegiliinillä. Tavallisimmat haittavaikutukset liittyvät liialliseen dopaminergiseen aktivaatioon levodopan kanssa käytettynä. Kaikkia epäilyttäviä ihomuutoksia suositellaan arvioitavaksi, sillä rasagiliinin mahdollista syy-yhteyttä suurentuneeseen melanoomariskiä ei ole voitu täysin poissulkea.

## Duloksetiini – lääkkeitä virtsankarkailun ja masennuksen hoitoon

Serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinottoa hermosoluun estävä duloksetiini on tullut markkinoille kahteen eri käyttötarkoitukseen. Vaikutusmekanismi on sama kuin useilla masennuslääkkeillä, ja eniten onkin tutkittu duloksetiinin tehoa masennuksen hoidossa. Toisaalta eläintutkimuksissa serotoniini- ja noradrenaliinitasojen kohoaminen selkäytimen sakraaliosassa voimisti pudendaaliermon stimulaatiota virtsarakon poikkijuovaisessa sulkijamekanismeissa. Saman mekanismin uskotaan voimistavan virtsaputken sulkeutumista myös naisilla, ja duloksetiinin toinen käyttöaihe on ponnistusinkontinenssin hoito. Samalle potilaalle ei pidä epähuomioissa määrätä samaa ainetta eri kauppanimillä ja eri tarkoitukseen.

### Farmakokinetiikka

Duloksetiinin hyötyosuus on noin 50 %, mutta yksilöllinen vaihtelu on suurta (32–80 %). Duloksetiini metaboloituu CYP2D6:n ja CYP1A2:n kautta, ja inaktiiviset metaboliitit erittyvät virtsaan. Kinetiikassa on suuria yksilöllisiä eroja: mm. hitailla CYP2D6-metabolijoilla duloksetiinin pitoisuus plasmassa on suurempi kuin muilla potilailla. Tupakointi lisää CYP1A2:n aktiivisuutta, minkä seurauksena tupakoitsijoilla duloksetiinipitoisuudet plasmassa ovat noin puolet tupakoimattomien pitoisuuksista. Duloksetiini sitoutuu plasmassa albumiinin lisäksi myös happamaan alfa-1-glykoproteiiniin, jonka vaihtelevat pitoisuudet vaikuttavat osaltaan kinetiikan vaihtelevuuteen. Eliminaation puoliintumisaika on noin 12 tuntia (8–17 tuntia). Yli 65-vuotiailla AUC-arvo oli noin 25 % suurempi ja puoliintumisaika noin 25 % pidempi kuin nuoremmilla.

### Vasta-aiheet ja varoitukset

Maksan vajaatoimintaan johtava sairaus ja vaikea munuaisten vajaatoiminta ovat käytön vasta-aiheita.

Serotoniinioireyhtymän riskin vuoksi duloksetiinia ei pidä käyttää samanaikaisesti epäselektiivisten MAO-estäjien kanssa. Samasta syystä varovaisuutta tulee noudattaa yhteiskäytössä muiden serotonergisten lääkkeiden (esim. SSRI-masennuslääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, triptaanit, tramadoli) tai tryptofaanin kanssa. Myös samanaikainen CYP1A2:a estävien lääkkeiden (mm. siprofloksasiini, fluvoksamiini, enoksasiini) käyttö on vasta-aiheista, koska yhdistelmä johtaa duloksetiinipitoisuuksien nousuun plasmassa.

Duloksetiinia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on ilmennyt maniaa tai kouristuksia tai joilla on akuutin ahdaskulmaglaukooman riski (duloksetiini voi aiheuttaa mydriasiaa). Verenpaineauti- ja sydänpotilaille suositellaan verenpaineen seurantaa.

Mäkikuismaa sisältävien rohdosvalmisteiden samanaikainen käyttö voi lisätä haittavaikutuksia.

### Virtsankarkailun hoito Yentreve 20 mg ja 40 mg enterokapseli, Eli Lilly Hollanti BV, Alankomaat

Virtsankarkailun kolme päämuotoa ovat ponnistus-, pakko- ja sekamuotoinen inkontinenssi. Tavallisin inkontinenssin tyyppi on ponnistus- eli stressi-inkontinenssi, jossa virtsaa karkaa ponnistuksen, yskimisen tai aivastamisen yhteydessä. Tämän tyyppistä virtsankarkailua, yksinään tai sekamuotoisena, esiintyy noin 75 %:lla inkonti-

nenssipotilaista. Lantionpohjan lihasten toiminta on heikentynyt, virtsarakko ja virtsaputki painuvat alaspäin ja virtsaputken tonus on matala. Intra-abdominaalisen paineen noustessa virtsa karkaa, koska uretran paine ei nouse riittävästi estämään karkailua. Tärkein ponnistusinkontinenssin hoito on lantionpohjan lihasten vahvistaminen.

Duloksetiini on ensimmäinen naisten kohtalaisen tai vaikean ponnistusinkontinenssin hoitoon tarkoitettu lääke. Aikaisemmat virtsankarkailun hoidossa käytetyt antikolinergiset lääkkeet lievittävät pakkoinkontinenssin oireita hillitsemällä virtsaamistarvetta.

Yentreven suositeltu annos on 40 mg kahdesti vuorokaudessa aterioista riippumatta. Potilaan tila tulisi arvioida uudelleen 2–4 viikon kuluttua hoidon hyödyn ja siedettävyyden määrittämiseksi. Jos haittavaikutukset vielä kuukauden hoidon jälkeen hankaloittavat hoitoa, annoksen voi pienentää 20 mg:aan kahdesti vuorokaudessa, joskin tieto tämän annoksen tehosta on rajallista.

### Teho virtsankarkailussa

Vajaan 300 potilaan annos-vastetutkimuksissa 20 mg/vrk ei eronnut lumesta. Annoksella 80 mg/vrk saatiin aikaan vaste (inkontinenssikertojen määrän väheneminen ainakin 50 %) jonkin verran useammin kuin annoksella 40 mg/vrk. Näin ollen kliinisiin tutkimuksiin valittiin suurempi annos, vaikka sen haitat olivat hieman yleisempiä kuin pienempää annosta käytettäessä.

Kolmeen tärkeimpään lumekontrolloituun tutkimukseen osallistui 1 635 naista (22–83-vuotiaita). Tehon ensisijaisia mittareita olivat potilaspäiväkirjatiedoista kerätty inkontinenssikertojen yleisyys ja inkontinenssia kos-

kevat elämänlaatukselyt. Kaikissa tutkimuksissa kahden viikon lääkkeetöntä jaksoa seurasi kahden viikon lumehoitajakso, minkä jälkeen potilaat satunnaistettiin 12 viikoksi hoito- ja lumeryhmiin.

Kun kaikkien tutkimusten tulos analysoitiin yhdessä ottamatta huomioon inkontinenssin vaikeusastetta, duloksetiinilla hoidetuilla potilailla inkontinenssikertojen määrä väheni 52 % (95 %:n luottamusväli 47–56 %) ja lumeella hoidetuilla 33 % (95 %:n luottamusväli 29–36 %). Duloksetiini paransi elämänlaatua tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin lume. Hoidon teho oli havaittavissa ensimmäisten viikkojen kuluessa.

Hoito tehoi erityisesti potilailla, joilla inkontinenssi määriteltiin kohtalaiseksi tai vaikeaksi (> 14 inkontinenssiepisodia/viikko). Lievän inkontinenssin hoidossa duloksetiinin teho ei eronnut lumeesta.

Inkontinenssikerrat vähenivät vähintään puoleen 53 %:lla duloksetiinilla ja 38 %:lla lumeella hoidetuista. Kliinisesti merkitseväksi paranemiseksi määriteltiin elämänlaadun paraneminen vähintään 30 %. Tämän tavoitteen saavutti 46 % duloksetiinilla ja 34 % lumeella hoidetuista.

Kohtalaisesta tai vaikeasta inkontinenssista kärsivistä potilaista pysyi duloksetiinihoidolla jatkuvasti kuivina 5,4 %, ja vähintään 4 kuivaa päivää viikossa oli 27 %:lla. Lumeella hoidettujen vastaavat luvut olivat 2,9 % ja 14,7 %.

Kahdentoista viikon tutkimuksessa yhdistetyllä duloksetiini- ja lantionpohjan lihasten harjoittelulla saatiin parempi tulos kuin pelkällä lääkityksellä tai pelkillä lihasharjoituksilla.

## Masennuksen hoito Cymbalta 30 mg ja 60 mg enterokapseli, Eli Lilly Hollanti BV, Alankomaat

Masennuksen hoidossa duloksetiinin suositeltu aloitus- ja ylläpitoannos on 60 mg kerran vuorokaudessa. Mahdollinen hoitovaste saavutetaan yleensä 2–4 viikon kuluessa. Jos hoito lopetetaan yli viikon hoidon jälkeen, suositellaan annoksen asteittaista pienentämistä vähintään kahden viikon aikana vieroitusoireiden riskin pienentämiseksi.

Tutkimuksissa ei ollut alle 18-vuotiaita, joten duloksetiinin antamista lapsille tai nuorille ei suositella. Myös käytöstä yli 65-vuotiailla on vain vähän kokemusta.

## Teho masennuksen hoidossa

Kahdessa 9 viikon tutkimuksessa duloksetiinia verrattiin lumeeseen, neljässä 8 viikon tutkimuksessa lumeen lisäksi paroksetiiniin (20 mg/vrk) yhteensä noin 2 000 potilaalla. Duloksetiinin vuorokausiannos vaihteli 40 mg:n ja 120 mg:n välillä. Annoksen 60 mg x 1 tehoa ei verrattu suoraan muihin annoksiin tai paroksetiiniin. Potilailla oli DSM-IV-kriteerit täyttävä masennus ja vähintään 15 pistettä Hamiltonin masennusasteikolla (HAMD-17). Ensisijainen hoidon tehon mittari oli HAMD-17-pisteiden muutos. Vas- teeksi arvioitiin pisteiden väheneminen > 50 %. Lyhytaikaisista tutkimuksista neljässä HAMD-17-pisteet alenivat duloksetiiniryhmissä merkitsevästi enemmän kuin lumeryhmissä. Kahdessa tutkimuksessa ero ei ollut merkitsevä. Tulokset eivät eronneet paroksetiinilla hoidettujen tuloksista.

Kahdessa tutkimuksessa, joissa duloksetiinia (60 mg x 1) verrattiin lumeeseen, tilastollisesti merkitsevä pisteiden ero oli 1,7–3,8 ja duloksetiinilla hoidettujen joukossa oli vasteen saavuttaneita 15–22 % enemmän kuin lumeryhmissä.

Duloksetiinihoidosta annoksella 60 mg x 1 hyötynneet vajaan 300 potilasta satunnaistettiin puolen vuoden ajaksi jatkamaan duloksetiini- tai lumehoittoa. Kaksoisokkoutetun seurantajakson aikana duloksetiinilla hoidettujen joukossa oli merkitsevästi vähemmän relapseja kuin lumehoittoa saaneilla (17 % ja 29 %).

Noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinottoa estävät masennuslääkkeet jarruttavat kipuviestin etenemistä aivoihin, ja myös duloksetiinin selkä-, hartia- ym. lihaskipua lievittävää tehoa on tutkittu masennustutkimusten yhteydessä. Joillakin mittareilla arvioituna eroa lumeeseen on todettu, mutta useimmiten ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä; näin mm. Brannan ym:n tutkimuksessa (2005), jossa myöskään masennusta lievittävä vaikutus ei eronnut merkitsevästi lumevasteesta. Toisaalta Fava ym:n (2004) tutkimuksessa kivun ja masennuksen lievittyminen korreloivat toisiinsa. Kaikkiaan tulok-

set kivun hoidossa ovat ainakin toistaiseksi niin vaatimattomia, että niistä ei ole mainintaa valmisteyhteenvetossa.

## Duloksetiinin haitat molemmissa käyttöaiheissa

Etenkin hoidon alussa hyvin yleisiä haittavaikutuksia (yli 10 %:lla) olivat pahoinvointi, suun kuivuminen, ummetus, unettomuus ja väsymys. Päänsärkyä, huimausta, hikoilua ja ripulia esiintyi 5–10 %:lla hoidetuista. Haitat olivat useimmiten lieviä tai kohtalaisia, 10–15 % potilaista arvioi haitat vaikeiksi. Hoidon keskeytti haittojen vuoksi inkontinenssitutkimuksissa noin 20 % ja masennustutkimuksissa 10 % duloksetiinia (samoin paroksetiinia) käyttäneistä, molemmissa 4 % lumetta käyttäneistä. Myös duloksetiinihoidon lopettamisen yhteydessä ilmeni huimausta, pahoinvointia, unettomuutta, päänsärkyä ja tuskaisuutta. Näitä oireita voidaan pyrkiä vähentämään lopettamalla hoito asteittain.

Masennustutkimuksissa 18 %:lla duloksetiinia 60–120 mg/vrk käyttäneistä miehistä oli erektio- ja ejakulaatiohäiriöitä. Koska duloksetiini vaikuttaa virtsaputken tonukseen, miehillä voi ilmetä myös virtsaamisen käynnistysvaikeuksia. Kokemusta duloksetiinin käytöstä yli 65-vuotiailla (joilla AUC-arvot lisäksi suurenevät noin 25 %) on vain vähän.

## Vitteitä duloksetiinista virtsankarkailun hoidossa

Cardozo L, Drutz HP, Baygani SK ym. Pharmacological treatment of women awaiting surgery for stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2004;104(3):511-9.

Ghoniem GM, Van Leeuwen JS, Elser DM ym. A randomized controlled trial of duloxetine alone, pelvic floor muscle training alone, combined treatment and no active treatment in women with stress urinary incontinence. *J Urol*. 2005;173(5):1647-53.

McCormack PL, Keating GM. Duloxetine: in stress urinary incontinence. *Drugs*. 2004;64(22):2567-73; discussion 2574-5.

Millard RJ, Moore K, Rencken R ym. Duloxetine vs placebo in the treatment of stress urinary incontinence: a four-continent randomized clinical trial. *BJU Int* 2004;93(3): 311-8.

Moore K. Duloxetine: a new approach for treating stress urinary incontinence. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004 Jul;86 Suppl 1:S53-62.

Norton PA, Zinner NR, Yalcin I ym. Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(1):40-48.

Zinner NR, Koke SC, Viktrup L. Pharmacotherapy for stress urinary incontinence: present and future options. *Drugs.* 2004;64(14):1503-16.

#### **Viitteitä duloksetiinista masennuksen hoidossa**

Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB ym. Duloxetine 60 mg once-daily in the

treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2005;39(1):43-53.

Brannan SK, Mallinckrodt CH, Detke MJ ym. Onset of action for duloxetine 60 mg once daily: double-blind, placebo-controlled studies. *J Psychiatr Res.* 2005;39(2):161-72.

Cowen PJ, Ogilvie AD, Gama J. Efficacy, safety and tolerability of duloxetine 60 mg once daily in major depression. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(3):345-56

Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR ym. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Psychiatry.* 2002;63(4):308-15.

Dugan SE, Fuller MA. Duloxetine: a dual reuptake inhibitor. *Ann Pharmacother.* 2004;38(12):2078-85.

Fava M, Mallinckrodt CH, Detke MJ ym. The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: do improvements in these symptoms result in higher remission rates? *J Clin Psychiatry.* 2004;65(4):521-30.

Duloksetiini on ensimmäinen **ponnistusinkontinenssin hoitoon** tarkoitettu lääke. Se vähentää inkontinenssiepisoideja kohtalaisessa ja vaikeassa ponnistusinkontinenssissa, mutta lääkehoitoon tulisi yhdistää lihasharjoittelu tehon parantamiseksi. Serotoniini- ja noradrenaliinitasoa kohottava duloksetiini aiheuttaa etenkin hoidon alussa suhteellisen paljon haittavaikutuksia, joista pahoinvointi ja suun kuivuminen ovat yleisimmät. Duloksetiinin kinetiikka on hyvin vaihteleva, ja annoksen puolitamista voi kokeilla niillä potilailla, joilla tavallinen suositusannos aiheuttaa häiritseviä haittavaikutuksia.

**Masennuksen** hoidossa duloksetiini oli lumetta tehokkaampi neljässä tutkimuksessa, joista kahdessa sitä käytettiin suositusannoksella. Tulokset olivat verrattavissa paroksetiinilla (20 mg/vrk) saatuihin tuloksiin. Alun perin duloksetiinihoidosta hyötynneistä ja samaa lääkitystä jatkaneista potilaista relapsoi 26 viikon seurannan aikana 17 %, lumeryhmään satunnaistetuista 29 %.

Tapio Kuitunen  
Jaostopäällikkö  
Myyntilupaosasto  
Lääkelaitos

## Klorokiinitabletit takaisin reseptille

Lääkelaitoksen pyynnöstä Orion Oyj on siirtänyt toukokuun alusta alkaen Heliopar 250 mg tabletin 20 kappaleen pakkauskoon reseptivalmistekseen. Heliopar, jonka vaikuttava aine on klorokiinifosfaatti, on ollut Suomessa markkinoilla 40 vuotta. Kahdenkymmenen tabletin pakkauskoosta on ollut myynnissä itsehoitolääkkeenä malarian ehkäisyyn vuodesta 1979 alkaen.

Helioparin ei voida katsoa enää soveltuvan itsehoitoon, koska klorokiini ei ole tarkoituksenmukainen lääke malariaprofylaksiaan klorokiiniresistentin malarian levinneisyyden ja lääkkeen haittavaikutusten vuoksi. Maailmanlaajuisesti klorokiiniresistentti malaria on yleistynyt niin, että klorokiini tehoaa *P. falciparum* -malariaan ainoastaan Väli-Amerikassa, Karibiassa ja osassa Lähi-itä. Joka vuosi Suomessa todetaan muutamia malariatapauksia, joissa potilas on saanut malarian estolääkityksestä huolimatta. Osa sairastuneista on hakenut oma-aloitteisesti apteekista Heliopar-pakkauksen ja aloittanut lääkityksen konsulttimatta lääkärinä ja tuntematta kohdealueen resistenssitilannetta.

Malaria on maailmanlaajuisesti merkittävimpiä infektioitauteja ja on edelleen leviämässä uusille alueille. Euroopassa todetaan vuosittain vajaat 10 000 malariatapausta, joista Suomessa 30–60 tapausta. Matkailijoilla ja raskaana olevilla naisilla on suurin riski sairastua komplisoituneeseen malariaan.

Valmisteyhteenvedon ja pakkausselostetta on päivitetty muutoksen yhteydessä. Valmisteyhteenvedon on lisätty viittaus Kansanterveyslaitoksen verkkosivuihin (<http://www.ktl.fi>), joista lääkäri voi tarkistaa kohdealueen resistenssitilanteen. Lisäksi on täsmennetty tietoja raskauden ja imetyksen osalta sekä haitta- ja yhteisvaikutuksista.

## Oma lääkehaittahavaintoni Agranulosytoosi Irujol-voiteesta

Kloramfenikolin aiheuttama agranulosytoosi on yleisesti tunnettu haitta tai oire, minkä vuoksi kloramfenikolitabletteja ei ole ollut saatavilla vuosikymmeniin. Sen sijaan kloramfenikolia käytetään edelleen silmävoiteissa ja mm. nekroottisen haavan hoitoon tarkoitetussa Irujol-voiteessa. Yksi gramma voidetta sisältää klostridiopeptidaasia A 0,6 U ja kloramfenikolia 10 mg. Iruxolin valmisteyhteenvedon haittavaikutukset-kohdassa kerrotaan, että *Agranulosytoosi ja aplastinen anemia ovat mahdollisia hoidettaessa laajoja pölvämmojoja.*

Kuvaan voiteen aiheuttaman agranulosytoosin kantapäähaavauma-potilaalla.

Potilaani on 90-vuotias nainen. Hänellä on koronaaritauti, nivelrikko-vaivoja ja heikko kuulo. Muuten hän on ollut hyväkuntoinen, omatoiminen ja asunut yksin ilman kotiavun tai kotisairaanhoidon palveluja. Hänen vasen lonkkansa murtui 22.11.2004. Reisi-luunkaulan murtuma korjattiin gammanaulalla. Postoperatiivinen hoito sujui hyvin, ja potilas mobilisoitui. Komplikaationa kehittyi kuitenkin painehaava vasempaan kantapäähän ja se pitkitti sairaalahoitoa. Haavaa hoidettiin ajalla 28.12.2004–10.2.2005 Irujol-voiteella. Tämän jälkeen haavau-man hoitona oli Normgel, kosteuttava geelivalmiste. 24.2.05 potilaille nousee äkillisesti korkea kuume, erityisiä fokaalioireita ei ole. S-CRP on 294 mg/l ja veren kuvassa on agranulosytoosi, B-Leuk-arvo on  $0,6 \times 10^9/l$ . Sepsistilanteessa potilas siirrettiin keskussairaala-hoitoon. Siirtovaiheessa lääkehoitona oli: Oftagel 2,5 mg/g 1 tippa x 4 silmiin, Nitrosid 5 mg x 3, Furesis 40 mg x 2, Seloken 50 mg x 2, Primaspan 100 mg x 1, Panadol Forte 1 g x 3, Viscotears 2 mg/g 1 tippa x 3 silmiin, Agiolax 5 ml x 1, Insomin 5 mg x 1.

Keskussairaalaan tullessa veren leukosyytit ovat matalimmillaan  $0,7 \times 10^9/l$  ja potilas on agranulosytoosissa, eritelylaskennassa granulosyyttejä ei ole lainkaan. B-CRP on keskussairaalaan tullessa 417 mg/l. Potilaalla on jonkin verran lämpöilyä ja yleisvointi on huono. Hoidoksi aloitettiin tobramysiini- ja keftriaksonilääkitys i.v. Alkuun hän saa kahtena päivänä myös filgrastiimia, granulosyyttien kasvutekijää. Lääkitys tehoaa ja B-CRP kääntyy laskuun. Leukosyyttiarvot alkavat myös kohentua. Veriviljelyissä ei ole kasvua, virtsanäytteessä kasvaa *E. coli* -bakteeri yli  $10^5$ . Painehaavauma kantapäässä on alkuvaiheessa kovasti tulehtunut ja kipeä. Paikallishoidolla ja revisioilla tilannetta saadaan paremmaksi. Potilaan yleisvointi selvästi kohenee ja hän kykenee EVA-telineen avulla kävelemään. Keskussairaalassa potilaan ASA-hoito lopetetaan. Muuten lääkehoito jatkuu terveyskeskukseen siirtovaiheessa entisellään. Keskussairaalan sisätautiosaston hoitajakso kestää 11 päivää, jonka jälkeen potilas siirtyy taas jatkohoitoon terveyskeskukseen.

Toipuminen terveyskeskuksessa edistyy hyvin. Potilas mobilisoituu entiseen tapaan omatoimiseksi ja rollaattorin turvin liikkuvaksi. Laaja kantapään painehaava epitelisoituu pikkuhiljaa ja potilas suunnitellaan kotiutettavaksi lähiviikkoina haavan umpeuduttua.

### Pohdinta

Kloramfenikolin aiheuttamassa agranulosytoosissa on mukana immunologisia mekanismeja. Toksisuudessa on idiosynkrasiaa, millä tarkoitetaan sitä, että potilas reagoi tavallista voimakkaammin ja usein poikkeavasti pienehköön lääkeannokseen ilman, että kyseessä olisi lääkeyliherkkyys. Myös kloramfe-

nikolisilmävoiteiden aiheuttamia fataaleja agranulosytooseja on kuvattu. Käytettäessä kloramfenikolia paikallisvoiteissa etujen on katsottu voittavan riskit, koskapa myyntilupa on myönnetty. Tämäkään tapaus tuskin sitä miksi-kään muuttaa.

Iruxolin tuotenimikäytäntö on tavanomaisesta poikkeava. On mahdollista, että lääkettä määräävä lääkäri ei tule aina ajatelleeksi, että Irujol-voide sisältää klostridiopeptidaasi A:n lisäksi kloramfenikolia, kun taas Irujol Mono-voide sisältää pelkkää entsyymiä.

Lääkelaitoksen haittavaikutustietokantaan on tämän tapauksen lisäksi raportoitu yhteensä 7 muuta epäiltyä haittaa liittyen Iruxolin käyttöön. Kaikki ilmoitukset koskivat ihoreaktiota, osassa tapauksista ihottuma oli levinnyt myös hoitoalueen ulkopuolelle ja yhdellä potilaalla oli lisäksi konjunktiviitti, jota pahensi kloramfenikolia sisältävän silmävoiteen käyttö. Kahdessa tapauksessa epikutaaniteesti ilmoitettiin positiiviseksi kloramfenikolille, yhdessä Irujolille.

Oma potilaani toipui agranulosytoosista. Yhtä hyvin hän olisi voinut siihen menehtyäkin. Tällainen tapaus sattuu yksittäisen lääkärin kohdalle erittäin harvoin, silti se ohjannee antibioottien käyttöä jatkossa koko lääkärin ajan. Kloramfenikolipitoinen silmävoide on klassinen hoitomuoto esimerkiksi kornearikan poiston jälkeen. Korvaavaa laajakirjoista antibioottivoide ei ole. Silmätippoissa on lukuisia antibiootteja ja niitä voinee käyttää. Kloramfenikolin laajaa antibakteerikirjoja niillä ei ole.

Iruxolia käytettäessä tulee muistaa voiteen allergisoiva vaikutus ja erityisesti pitkäaikaisessa käytössä ja laajoja alueita hoidettaessa myös verenkuvamuutosten mahdollisuus.

## Uusien masennuslääkkeiden käyttö lasten ja nuorten hoidossa

Euroopan lääkevirasto EMEA on saanut valmiiksi arvionsa SSRI- (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät) ja SNRI- (selektiiviset serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät) masennuslääkkeistä ja todennut, ettei niitä pitäisi käyttää lapsilla ja nuorilla muutoin kuin niiden hyväksytyjen käyttöaiheiden mukaisesti.

EMEA:n lääkeviraston lääkevalmistekomitea on komission pyynnöstä arvioinut uudelleen masennuslääkkeiden turvallisuutta lapsilla ja nuorilla. Komitean kanta on, että näiden masennuslääkkeiden käyttöön liittyy lisääntynyt itsetuhokäyttäytymisen ja vihamielisen käyttäytymisen riski riippumatta siitä, mikä on lääkkeen käyttöaihe. Tämä ilmenee mm. itsemurhayrityksinä, itsemurha-ajatuksina, vihamielisyytenä ja mielialamuutoksina, mutta itsemurhakuolemia lapsilla ja nuorilla ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa.

Komitean ([www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int).) kanta näistä lääkkeistä on

- SSRI/SNRI-masennuslääkkeitä ei ole yleisesti hyväksytty lasten ja nuorten masennuksen ja ahdistusoireiden hoitoon. Näitä lääkkeitä ei tulisi yleensä käyttää lapsilla ja nuorilla, koska kliinisten tutkimusten perusteella nämä masennuslääkkeet lisäävät itsemurhayrityksiä ja -ajatuksia ja vihamielistä käyttäytymistä. Joissakin tapauksissa lasten ja nuorten hoito uusilla masennuslääkkeillä on kuitenkin välttämätöntä ja silloin potilaiden itsemurhakäyttäytymiseen, itsetuhoisuuteen ja vihamielisyyteen liittyviä oireita tulee seurata huolellisesti, varsinkin hoidon alussa.
- Lääkityksen lopettamisesta tulee keskustella hoitavan lääkärin kanssa. Lääkehoidon äkillinen lopettaminen voi johtaa vieroitusoireisiin, kuten ahdistuneisuuteen, huimaukseen ja unihäiriöihin. Lääkehoito lopetetaan asteittain annosta pienentämällä muutaman viikon tai kuukauden kuluessa. Hoitavan lääkärin tulee keskustella potilaansa kanssa lääkehoitoon liittyvistä kysymyksistä, muutoksista ja ongelmista.

Lääkelaitoksen näkemyksen mukaan lasten ja nuorten masennuslääkkeiden turvallisuuteen liittyvät asiat ovat olleet verrattain hyvin tiedossa, eikä tilanne ole oleellisesti muuttunut laitoksen edellisen tiedotteen 5/2004 jälkeen.

Erkki Palva

## Okarennokki – paljon markkinoitu, mutta vähän tutkittu

Keväällä 2004 Elintarvikevirasto tehosti kuntosaleilla myytävien ravintolisien valvontaa (1). Valvontaprojektin yhteydessä todettiin muun muassa, että eräät kuntoilijoille ja urheilijoille tarkoitettavat ravintolisät sisälsivät *Tribulus terrestris* -rohdoista. Rohdoksen suomenkielinen nimi on okarennokki, mutta rohdosta markkinoidaan pääasiassa sen latinankielisellä nimellä *tribulus*. Englanniksi rohdos tunnetaan nimellä *puncture vine*.

Rohdosta sisältäviä valmisteita on 1990-luvulta lähtien markkinoitu Suomessa muun muassa 'mieskunnan parantajina ja tehonlisäinä, jotka parantavat kehon suorituskykyä luonnollisella tavalla'. Rohdoksen väitetään myös nostavan elimistön testosteronitasoja luteinisoivan hormonin tuotantoa lisäämällä.

### Teho

Okarennokin tarkkaa koostumusta ei tiedetä. Rohdos sisältää ainakin steroidisaponiineja, kuten furostanolia sekä flavonoideja ja alkaloideja (2). Tullilaboratorio analysoi kesällä 2004 pari Suomessa myytävää, okarennokkia sisältävää valmistetta. Valmisteet eivät sisältäneet testosteronia eivätkä dehydroepiandrosteronia (DHEA).

Okarennokkia on käytetty perinteisesti aasialaisessa lääketieteessä muun muassa impotenssin ja alentuneen libidon hoidossa. Länsimaissa rohdos tuli tunnetuksi 1980-luvulla, kun bulgarialaiset olympiaurheilijat käyttivät rohdosta toivoen sen lisäävän fyysistä suorituskykyä (3). Bulgariassa tehtiin joitakin prekliinisiä ja kliinisiä tutkimuksia, joissa rohdoksen todettiin parantaneen suorituskykyä ja nostaneen testosteronin ja luteinisoivan hormo-

nin pitoisuuksia miehillä (3). Tutkimukset ovat laadultaan huonoja, eivätkä ne täytä nykyisiä tieteellisiä vaatimuksia (4).

Uudemman alustavan tutkimuksen mukaan okarennokki ei lisää miesten lihasvoimaa eikä kestävyyttä lumeeseen verrattuna (5). Muissa uudemmissa tutkimuksissa on lähinnä analysoitu rohdoksen koostumusta (2, 6).

### Turvallisuus

Okarennokilla ei ole tehty tavanomaisia toksisuustutkimuksia. Vähälukuisien, lyhytaikaisten kliinisten tutkimusten yhteydessä ei ole todettu haittoja. Lampailla rohdoksen on kuvattu aiheuttaneen keskushermosto-oireita, kuten ärtyneisyyttä ja takaraajojen heikkoutta (7). Eräissä tapauksissa okarennokkia sisältäneen ravintolisän on epäilty aiheuttaneen gynekomastiaa nuorelle miehelle (8). Tilanne normalisoitui kahden kuukauden kuluessa miehen lopetettua ravintolisän käytön.

Suomen Antidopingtoimikunnan valvontaryhmän mukaan okarennokki-valmisteet voivat sisältää testosteronin tai nandrolonin esiasteita (9). Okarennokin ei tiedetä sisältävän hormoneja, mutta joihinkin rohdosta sisältäviin tuotteisiin on saatettu lisätä synteettisiä hormoneja tai hormoneja on voinut vahingossa joutua tuotteisiin valmistuksen yhteydessä. Ulkomailta okarennokkia sisältäviä valmisteita analysoitaessa on löytynyt etenkin nandrolonin esiasteita.

### Luokittelu

Okarennokilla ei ole tehty tutkimuksia, joiden perusteella voitaisiin luotetavasti päätellä rohdoksen vaikutus-

ta tai tehosta ihmisellä. Koska rohdos ei ole lääke, ei sitä eikä sitä sisältäviä ravintolisiä saa markkinoida väittäen sillä olevan lääkkeellisiä vaikutuksia. Valmiste, jolle esitetään lääkkeellisiä käyttöaiheita, luokitellaan lääkkeeksi. Lääkelaitos on keväällä 2000 luokitellut *Tribulus terrestris* -uutetta sisältäneen, Tribestan-nimisen valmisteen lääkkeeksi (10). Kyseistä valmistetta markkinoitiin muun muassa esittämällä, että se lisää anabolisten hormonien määrää ihmisen elimistössä. Pohjoismaissa rohdoksen luokittelu on kirjavaa, Islannissa rohdos luokitellaan lääkkeeksi, Ruotsissa ja Tanskassa ei.

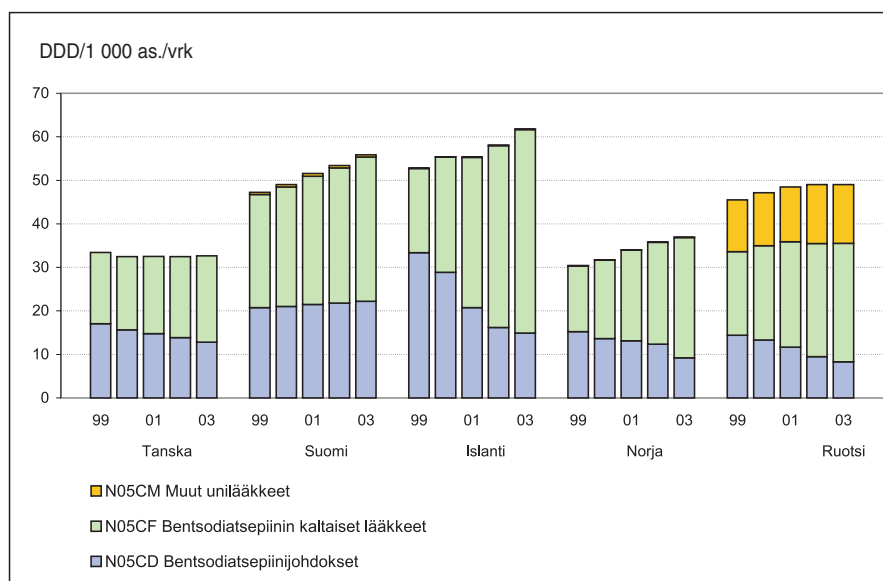
### Kirjallisuutta

1. Kankaanpää S. Projekti paljasti puutteita kuntosalien elintarvikemyynissä. Kaari 2004; 6:9.
2. DeCombarieu E, Furzatti N, Lovati M ym. Furastanol saponins from *Tribulus terrestris*. *Fitoterapia* 2003; 74:583 - 591.
3. Zarkova S. Tribestan: Experimental and clinical investigations. *Sopharma Chemical Pharmaceutical Research Institute*. Sofia, Bulgaria 1983.
4. Bucci LR. Selected herbals and human exercise performance. *Am J Clin Nutr* 2000; 72 (2 Suppl): 624S - 36S.
5. Antonio J, Uelmen J, Rodriguez R ym. The effects of *Tribulus terrestris* on body composition and exercise performance in resistance-trained males [abstract]. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2000;10:208-215.
6. Cai L, Wu Y, Zhang J ym. Steroidal saponins from *Tribulus terrestris*. *Planta Med* 2001; 67:196 - 8.
7. Bourke CA, Stevens GR, Carrigan MJ. Locomotor effects in sheep of alkaloids identified in Australian *Tribulus terrestris* (abstract). *Aust Vet J* 1992; 69:163-5.
8. Jameel JK, Kneeshaw PJ, Rao VS, Drew PJ. Gynaecomastia and the plant product 'Tribulus terrestris'. *Breast* 2004; 13:428-30.
9. Seppälä T. Lisäravinteet saattavat sisältää testosteronin tai nandrolonin esiasteita. [www.antidoping.fi](http://www.antidoping.fi)

## Unilääkkeiden kulutuksen kasvu tasaantumassa

Perinteisistä bentsodiatsepiineistä tematsepaami ja nitratsepaami sekä nopea- ja lyhytvaikutteiset midatsolaami ja triatsolaami luokitellaan unilääkkeiksi (ATC-ryhmä N05CD). Uudempiä unilääkkeitä ovat bentsodiatsepiineistä rakenteeltaan poikkeavat, mutta ominaisuuksiltaan niitä muistuttavat tsopikloni ja tsolpideemi (ATC-ryhmä N05CF). Pohjoismaista vain Islannissa käytetään unilääkkeitä enemmän kuin Suomessa.

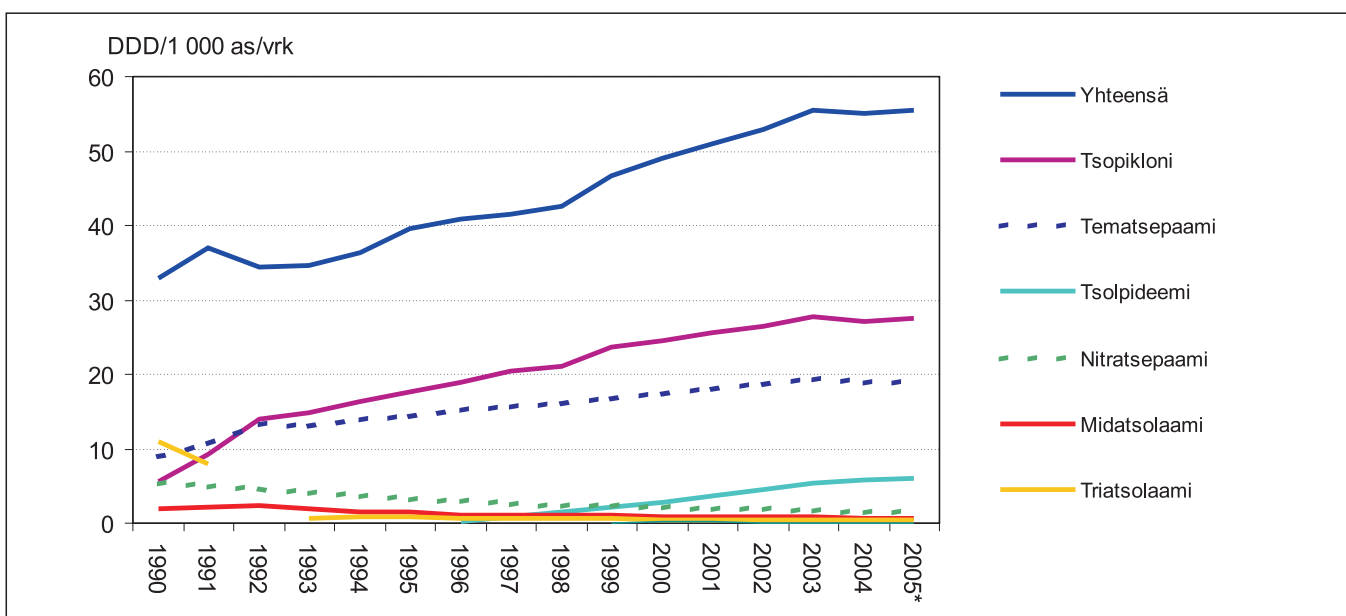
Kaikissa Pohjoismaissa bentsodiatsepiinien kaltaisten unilääkkeiden, erityisesti tsopiklonin, kulutus on kasvanut nopeasti. Muissa Pohjoismaissa niiden käytön lisääntymisen myötä tavallisten bentsodiatsepiinien kulutus on vähentynyt (kuva 1). Ruotsissa käytetään myös ryhmään 'muut unilääkkeet' kuuluvia valmisteita, kuten propiomatsonia ja valeriaanaa. Muualla valeriaanavalmisteet luokitellaan rohdoksiin, eikä niiden kulutusta tilastoida.



Kuva 1. Unilääkkeiden kulutus Pohjoismaissa 1999–2003

Suomessa tsopiklonin lisäksi myös eniten käytetyn bentsodiatsepiinin, tematsepaamin, kulutus lisääntyi vuo-

teen 2003 saakka (kuva 2). Vuonna 2004 unilääkkeiden käyttö Suomessa jäi ensimmäisen kerran kymmeneen



Kuva 2. Unilääkkeiden kulutus Suomessa 1990–2005 (\* I–IV kk)



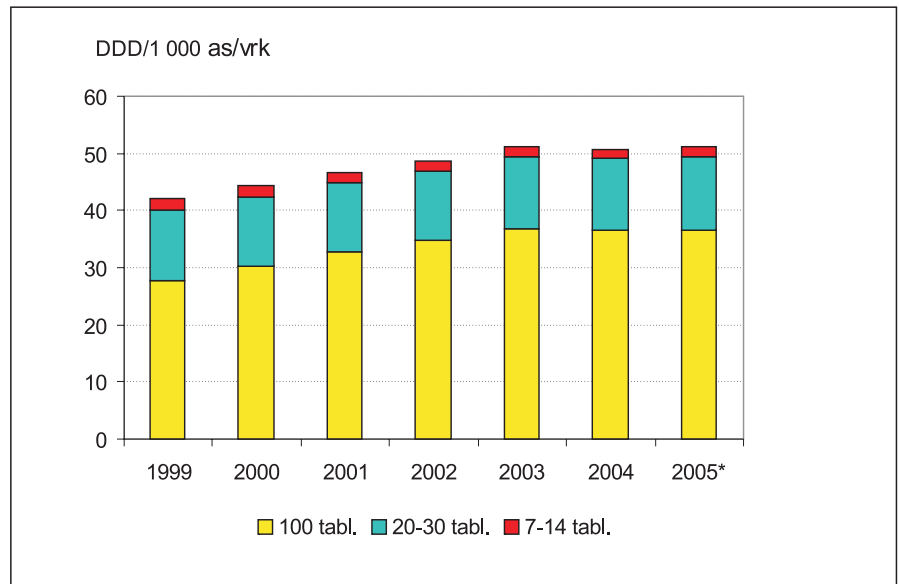
vuoteen hieman edellistä vuotta pienemmäksi. Vain tsolpideemin muihin unilääkkeisiin verrattuna vähäinen myynti kasvoi 9 %.

Unihäiriöiden hoidossa korostetaan sitä, että lääkkeiden käytön tulisi olla mahdollisimman lyhytaikaista. Haittojen ja toleranssin kehittymisen mahdollisuutta vähennetään sillä, että käyttö on tilapäistä ja satunnaista, ei säännöllisesti joka ilta tapahtuvaa lääkkeen ottoa. Avohoidon unilääketablettien kokonaisympärystä kuitenkin suurin osa on sadan kappaleen pakkauksia. Suositusten mukaiseen 7–14 päivän hoitoon tarkoitettujen pakkausten osuus on vain 3 % myynnistä (kuva 3). Ainoastaan tsolpideemia myydään lähes yksinomaan 20 kappaleen pakkauksina (kuva 4).

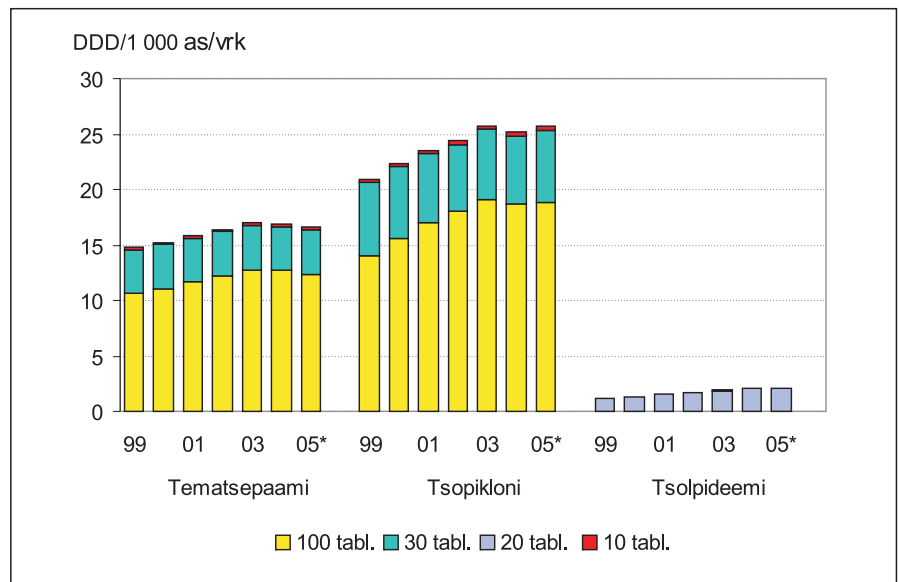
Laitoksissa kulutetaan 8 % kaikista unilääkkeistä. Tämä osuus on hieman vähentynyt viime vuosina: vuonna 1999 se oli 11 % (kuva 5). Laitoskulutuksen suhteellisen pieni osuus saattaa liittyä siihen, että psykoosilääkkeiden kulutus on meillä lähes kaksinkertainen muihin Pohjoismaihin verrattuna (vuonna 2003 niiden kulutus oli Ruotsissa 8,7 ja meillä 16,1 DDD/1000 as./vrk). Osa tästä lääkityksestä käytetään enemmän epäspesifiseen rauhoittamiseen kuin varsinaisten psykoosien hoitoon.

Perinteisistä bentsodiatsepiineistä eniten myydyt diatsepaami, oksatsepaami ja loratsepaami kuuluvat tilastoissa rauhoittavien lääkkeiden ryhmään (N05BA), vaikka osa niiden käytöstä liittyy ainakin osittain myös univaikeuksien hoitoon. Niiden kulutuksessa ei ole viime vuosina ollut suuria vaihteluja. Vuosina 2002–2004 se on ollut 30 DDD/1 000 as./vrk.

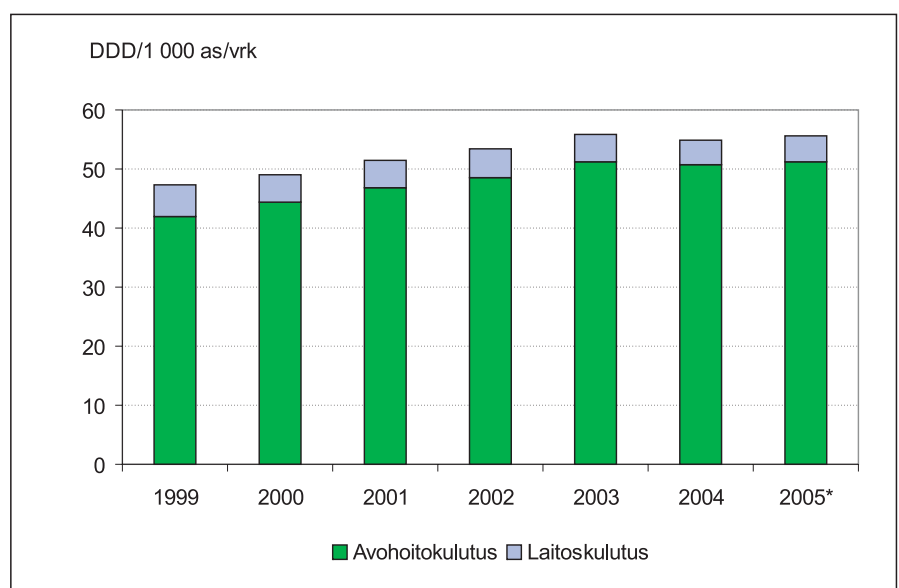
Lääkkeiden kulutus on esitetty vuorokausiannoksina, jotka on suhteutettu väestöön ja aikaan (DDD/1 000 as. /vrk). Luku ilmoittaa promilleina sen osan väestöstä, joka on käyttänyt päivittäin kyseistä lääkeainetta vuorokausiannoksen verran.



Kuva 3. Unilääkkeiden kulutus pakkauskoottain 1999–2005 (\* I–IV kk)



Kuva 4. Käytetyimpien unilääkkeiden kulutus pakkauskoottain 1999–2005 (\* I–IV kk)



Kuva 5. Unilääkkeiden kulutus avo- ja laitoshoidossa 1999–2005 (\* I–IV kk)

## Ihmisperäistä materiaalia sisältävien tuotteiden turvallisuus

*Ihmisperäistä materiaalia sisältävien tuotteiden kehittäminen on voimakasta ja tuotteita on kaupallisesti saatavilla maailmanlaajuisesti. Tuotteiden odotetaan tuovan täysin uudenlaisia mahdollisuuksia monien sairauksien hoitoon.*

Tuoreiden tai kudospankissa säilytettyjen elinten ja kudosten samoin kuin veren ja sen johdannais tuotteiden käyttö siirteinä erilaisiin tarkoituksiin on vakiintunut. Samoin voidaan sanoa erilaisista ihmiskudosperäisistä bioproteeseista. Uudet teknologiat tarjoavat nopeasti kasvavan joukon erilaisia tekniikoita ihmisalkuperäisten materiaalien hyödyntämiseen. On todennäköistä, että kolme erilaista teknologian haaraa tulevat dominoimaan lääketieteellisiä hoitokäytäntöjä lähitulevaisuudessa.

Yksi näistä on soluterapia, jolla tarkoitetaan elävien solujen asettamista ihmiskehoon tuottamaan luonnollisia aineita, joita potilaalta puuttuu erilaisien kliinisten tilanteiden ja vaurioiden johdosta. Toinen teknologian muoto on geeniterapia, jossa genejä siirretään eläviin soluihin joko aikaansaamaan solulta puuttuva geenituote tai jokin solulle aikaisemmin vieras tuote, tarkoituksena aikaansaada jokin aivan uusi toiminto. Kolmas tulevaisuuden hoitomuoto on kudosteknologia tai kudostuokaus (*tissue engineering*),

jossa viljeltyjä soluja käytetään korvaamaan normaalisti koordinoitusti toimivien solumassojen toimintaa. Raja näiden teknologioiden välillä on keino-tekoinen. Tällä hetkellä näyttää siltä, että kaikki kolme kehittyvät käsi kädessä – samojen tutkijoiden soveltaessa usein kaikkia kolmea samanaikaisesti riippuen siitä, millainen toiminto halutaan saada aikaan.

Markkinoilla olevien ihmisperäiseen materiaaliin perustuvien tuotteiden joukko on kasvamassa. Siitä pitää huolen alan kiihkeä kansainvälinen tutkimus ja tuotekehitys. Viime aikoina on julkaistu useita katsauksia erilaisista sovelluksista [1,2,3]. Euroopan komission teettämä selvitys antaa hyvän kuvan markkinatilanteesta ja alan tulevaisuuden näkymistä [4].

### Uuden teknologian riskit

Ihmisperäistä materiaalia sisältävään tuotteeseen liittyviä riskejä arvioitaessa tulee tuntea koko valmistusprosessi ja siihen liittyvät osavaiheet sekä ko. vaiheista vastuussa olevat toimijat. Osa tuotteisiin liittyvistä riskeistä on sellaisia, joista on kokemusta jo esimerkiksi elinsiirteiden käytössä, mutta jotka vaativat lisäselvitystä, jotta kudosteknologisista hoidoista voisi tulla turvallista rutiinotoimintaa. Tähän ryhmään kuuluvat mm. hyljintäriski ja infektioriskit. Infektioriskit ovat kudosteknologiatuotteissa kaikkein merkittävin yksittäinen riskitekijä. Infektiokontrollin on oltava hyvin tiukka koko solujen käsittelyprosessin ajan solujen talteenotosta ja materiaalin seulonnasta lähtien. Ihmissoluja käytettäessä suurimman infektioriskin muodostavat solujen

kontaminaatio sekä prionien, virusten ja mykoplasmojen siirtyminen luovuttajalta saajaan. Tuotteisiin katsotaan liittyvän useita sellaisia riskejä, joista ei ole kokemusta aiemmissa terveydenhuollon tuotteissa. Tuntemattomia riskejä ovat mm. solujen modifioinnin vaikutukset, tukirakenteiden (scaffolds) käyttö elimistössä, kantasoluihin liittyvä syöpäriski ja ksenogeenisten infektioiden (zoonoosit) siirtymisen riski käytettäessä eläinperäistä materiaalia. Tuotteiden turvallisuus onkin pitkälti riippuvaista ihmisperäisen materiaalin hankinnasta sekä hyvin kontrolloidusta valmistusprosessista.

### Säädökset varmistamaan turvallisuutta

Edellä kuvattujen tuotteiden hoitokäytön lisääntyminen, huoli tuotteiden laadusta ja turvallisuudesta sekä asiaan liittyvistä eettisistä näkökohdista on herättänyt Euroopan komission [5]. Paine vaatimusten ja valvonnan menettelytapojen harmonisoimiseksi EU:n jäsenvaltioiden välillä on kova.

Maaliskuussa 2004 annettiin Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2004/23/EY koskien ihmiskudosten ja -solujen luovuttamista, hankintaa, testausta, käsittelyä, säilömistä, säilytystä ja jakelua koskevien laatu- ja turvallisuusvaatimusten vahvistamista [6]. Direktiivin säännökset tulee siirtää kansalliseen lainsäädäntöön 2006-04-07 mennessä. Säännöksissä määritellään mm. kudosten ja/tai solujen luovuttajien valintakriteerit ja luovuttajille tehtävät pakolliset laboratoriotestaukset, solujen ja/tai kudosten hankinnassa noudatettavat menettelyt ja niiden

vastaanottaminen kudoslaitoksessa. Lisäksi tullaan antamaan vaatimukset kudoslaitosten toiminnalle ja niiden valvontamenettelylle. Käytännössä em. säännökset asettavat minimivaatimukset kudospankkitoiminnalle (kudoslaitoksille) ja samalla vaatimukset mm. kudosuokkaustuotteiden (*human tissue engineered products*) ja soluterapiatuotteiden lähtömateriaaleille luovutuksen, hankinnan ja testauksen osalta.

Euroopan komissio ryhtyi vuonna 2000 valmistelemaan ns. kudosuokkaustuotteita koskevaa EU:n säädöstä, jolla on tarkoitus kattaa lääkinnällisten laitteiden ja lääkkeiden välimaastoon jäävä tuotealue. Alan teollisuus on jo kymmenen vuoden ajan yrittänyt saada aikaan harmonisoituja eurooppalaisia vaatimuksia päästäkseen eroon toisistaan eroavista kansallisista vaatimuksista. Komission on vastikään julkistanut uusimmat ajatuksensa tämän välialueen sääntelystä [7]. Näyttää vahvasti siltä, että sääntely tulee perustumaan lääkkeiden valvontamenettelyihin. Tavoitteena on niputtaa nykyisin lääkevalmisteiksi luokitellut soluterapia- ja geeniterapiatuotteet sekä sääntelemättömät kudosuokkaustuotteet yhdeksi kokonaisuudeksi (*Advanced Therapies*). Sidosryhmät voivat ilmaista näkemyksensä komission ehdotukseen 20.6.2005 mennessä.

Lainsäätäjän tehtävänä on huolehtia siitä, että kansallinen lainsäädäntö turvaa aukottomasti potilaan turvallisuuden. On katsottava eteenpäin, tunnistettava kokonaisuudet ja huolehdittava tarvittavasta koordinoinnista yhteisöläinsäädännön valmistelussa. Suomessa sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö valmistelee säädökset ja määräykset. Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön ja Lääkelaitoksen vuodelle 2004 laaditun tulosopimuksen mukaan Lääkelaitos on tehnyt selvityksen ihmisalkuperää olevaa materiaalia sisältävien tuotteiden turvallisuudesta. Selvitys perustuu kirjallisuustutkimukseen ja kokoaa eri tahojen viime vuosina tuottamat aineistot yhdeksi kokonaisuudeksi [8]. Lääkelaitos lääkkeiden ja terveydenhuollon laitteiden valvontaviranomaisena avustaa ministeriötä säädösten valmistelussa asiantuntemuksensa puitteissa. Biologiset lääkevalmisteet, erityisesti bioteknologiset valmisteet, soluterapiavalmisteet ja geeniterapiavalmisteet ovat Lääkelaitoksen EU-vaikuttavuuden keskittymisalueita.

### Kirjallisuutta

1. Viljanen, V., Terveydenhuollon laitteissa ja tarvikkeissa käytettävät ihmisalkuperää olevat biomateriaalit, Lääkelaitoksen julkaisusarja 5/2003, <http://www.nam.fi/uploads/Biomateriaalijulkaisut/Ihmisalkuperaa.pdf>

2. E. A. Mäkelä, R. Uusitalo, T. Kivelä, A. Papp: Kudossiirteet ihmisten varaosina, *Duodecim* 2004;120:1410-8.

3. H. Lagus, J. Vuola: Keinotekoiset ihon korvikkeet, *Duodecim* 2004;120:1977-85

4. A-K Bock, D. Ibarreta, E. Rodriguez-Cerezo: Human tissue-engineered products - Today's markets and future prospects, Report EUR 21000 EN, European Commission, Joint Research Centre (DG JRC), Institute for Prospective Technological Studies, October 2003, <ftp://ftp.jrc.es/pub/EUR-doc/eur21000en.pdf>

5. Opinion on the state of the art concerning tissue engineering, European Commission, The Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices, October 2001, [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scmp/out37\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scmp/out37_en.pdf)

6. Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2004/23/EY ihmiskudosten ja -solujen luovuttamista, hankintaa, testausta, käsittelyä, säilömistä, säilytystä ja jakelua koskevien laatu- ja turvallisuusvaatimusten vahvistamisesta

7. European Commission, Advanced Therapies, <http://pharmacos.eudra.org/F3/human-tissue/index.htm>

8. Selvitys ihmisperäistä materiaalia sisältävien tuotteiden turvallisuudesta, Lääkelaitos 2005, [http://www.nam.fi/uploads/Ajankoh-taista/selvitys\\_Ihmisalkuperaisten\\_tuotteiden\\_turvallisuus.pdf](http://www.nam.fi/uploads/Ajankoh-taista/selvitys_Ihmisalkuperaisten_tuotteiden_turvallisuus.pdf)



## Ragdoll-kissa ja rokotukset

Lääkelaitokselle on tullut yhteydenottoja huolestuneilta eläinlääkäreiltä ragdoll-rotuisten kissojen rokotusreaktioista. Kissojen omistajat ovat kertoneet eläinlääkäreille kissojensa herkkyydestä rokotusreaktioille. Myös internetin kissasivulla käydään keskustelua asiasta. Lääkelaitokselle on tehty 12 haittavaikutusilmoitusta epäillyistä rokotusreaktioista ragdoll-kissoilla vuodesta 2003 lähtien. Vuonna 2003 saatiin ilmoitukset kahdesta ja 2004 kolmesta haittatapauksesta. Kuluvan vuoden aikana ilmoitusten määrä on lisääntynyt selvästi. Toukokuun puoleenväliin mennessä on ilmoitettu seitsemästä rokotteen aiheuttamasta haittavaikutuksesta. Ragdoll-kissat ovat selvästi yliedustettuja rokotteiden haittavaikutustilastossa. Puolet vuosien 2003–2005 haittavaikutuksista luokiteltiin vakaviksi (kuolemaan johtanut reaktio tai henkeä uhannut reaktio). Tämän vuoden tapauksista neljä (57 %) oli vakavia.

Taulukossa esitetään tapauksissa käytetyt rokotteet. Johtopäätöksiä eri rokotteiden turvallisuudesta ei voida tehdä materiaalin perusteella, koska käyttömäärät ovat erilaisia. Tapauksis-

sa, joissa kissa on saanut kahta rokotetta samanaikaisesti, ei voida sanoa, kumpi rokotteista on aiheuttanut reaktion.

Neljä kissaa sai anafylaktisen reaktion ja kahdessa tapauksessa anafylaksiaa voi epäillä oireiden perusteella. Useimmiten kissoilla ilmeni oksentelua ja/tai ripulia, jotka yleensä alkoivat kotimatalla tai pian kotiin saapumisen jälkeen. Oireilussa lienee kyse yleistyneestä tyyppi I allergisesta reaktiosta. Kahdessa kuolemaan johtaneessa tapauksessa oli todennäköisesti kyse anafylaktisesta reaktiosta. Toisessa näistä kissa ei saanut hoitoa ja toisessa hoito ei pelastanut kissaa.

Suomen kissaliiton tietojen mukaan meillä oli 1 854 rekisteröityä ragdoll-kissaa vuoden 2004 lopussa. Jos oletetaan, että näistä noin tuhat rokotettiin viime vuonna, rokotusreaktioiden ilmaantuvuus olisi ollut tällä rohdulla 0,3 %. Kuluvan vuoden haittavaikutusten ilmaantuvuutta on vaikea arvioida, mutta varovaisestikin arvioiden ilmaantuvuus saattaa olla yhden prosentin luokkaa. Ilmaantuvuudet ovat erittäin suuria, sillä rokotteiden aiheuttamat allergiset reaktiot ovat

erittäin harvinaisia kissoilla. Ilmiön taustoja ei tiedetä. Kirjallisuudessa ei ole kuvattu rotukohtaisia eroja kissojen herkkyydessä rokotusreaktioille.

Rokotuksen tulisi aina pohjautua hyöty-riskiarvioon. Kissa rokotetaan yleensä kissaruttoa ja kissan yleisimpiä hengitystievirooseja vastaan. Hengitystievirosit ovat vain poikkeustapauksissa henkeä uhkaavia sairauksia, mutta kissarutto on monessa tapauksessa kuolemaan johtava sairaus. Rokotuksen aiheuttama allergisen reaktion riski on siksi useimmissa tapauksissa pienempi paha kuin tauti, ja rokotuksen hyöty-riskiarvio on positiivinen.

Lääkelaitos seuraa tilannetta. Tapausten perusteella näyttää siltä, että ragdoll-kissojen omistajia tulisi neuvoa seuraamaan tarkasti kissan vointia rokotuksen jälkeen vähintään 4–5 tunnin ajan. Jos kissalla ilmenee oksentelua tai ripulointia, kissa tulisi viedä eläinlääkärin tarkastukseen. Kynnyksen hoitotoimenpiteille tulisi olla matala. Eläinlääkäreitä kehoitetaan jatkosakin ilmoittamaan havaitsemistaan haittavaikutuksista Lääkelaitokselle.

Vuosi	Käytetty rokotetyyppi	Oireita	Toipuminen
2003	Inaktivoitu nelosrokote Raivotautirokote, inaktivoitu	Oksentaminen, rauhattomuus, valitus	Toipui
	Elävä, heikennetty kolmoisrokote	Anafylaksia, oksentaminen, kuolema	Menehtyi
2004	Inaktivoitu kolmoisrokote	Oksentaminen, ripuli, kuolaaminen, mahdollinen anafylaksia	Toipui
	Elävä, heikennetty kolmoisrokote Raivotautirokote, inaktivoitu	Rauhattomuus, kuolaaminen, oksentaminen, limakalvojen punoitus, korostuneet hengitysäänet	Ei tiedossa
	Elävä, heikennetty kolmoisrokote Raivotautirokote, inaktivoitu	Oksentaminen	Toipui
2005	Inaktivoitu nelosrokote	Verinen ripuli, kuolaaminen, alilämpöisyys, shokkitila	Toipui
	Inaktivoitu kolmoisrokote	Anafylaksia, kuolaaminen, oksentaminen, letargia, kuolema	Menehtyi
	Inaktivoitu kolmoisrokote	Anafylaksia, oksentaminen, letargia, heikkous	Toipui
	Inaktivoitu nelosrokote	Oksentaminen, heikkous, anafylaksia	Toipui
	Inaktivoitu nelosrokote	Angioödeema	Toipui
	Inaktivoitu nelosrokote	Oksentaminen, urtikaria	Toipui
	Inaktivoitu kolmoisrokote	Oksentaminen	Toipui

## Lehmän jälkeiset ja mikrobilääkehoito

Naudan käpymäinen istukka ei irtoa synnytyksen jälkeen yhtä helposti kuin muiden kotieläinten. Irtoaminen on prosessi, joka alkaa useita viikkoja ennen synnytystä. Istukan kypsymiseen liittyy sidekudosmuutoksia ja paikallista valkosolujen kerääntymistä. Jos istukka jää kiinni yli 24 tuntia poikimisen jälkeen, tilaa kutsutaan jälkeisten jäämiseksi. Lähes joka kymmenes poikiva lehmä saattaa saada jälkeistaudin. Jälkeisten jääminen huonontaa joka toisen lehmän ruokahalua väliaikaisesti, altistaa kohtutulehdukselle ja viivästyttää kohdun palautumista, kiima-kiertojen alkamista sekä lehmän tiinehtymistä (1).

Jälkeisten jäämiselle altistavia tekijöitä ovat pitkä tiineys, abortointi, ennenaikainen synnytys, synnytysvaikeudet, kaksosvasikat, synnytyksen käynnistäminen lääkkeellä, huono synnytyshygieneia ja lehmän lihavuus. Patofysiologisia tekijöitä ovat kohtukäpysten kypsymättömyys, istukan tulehdus ja kohdun atonia. On esitetty, että vaillinaisen immunologisten viestien vaihto sikiön ja emon välillä saattaa johtaa jälkeisten jäämiseen (2). Suuri osa jälkeislehmistä paranee itsestään. Käpysten kuolioituessa istukka irtoaa tavallisesti noin viikon kuluessa.

Ennen jälkeiset hoidettiin käsin irrottaen. Irrottaessa osa sikiön puoleisesta istukasta jää väistämättä kohtuun. Jälkeisten poistaminen vaurioittaa kohtua ja haittaa sen immunitettia sekä huonontaa lehmän fertilitettä (3, 4).

Jälkeishoitona on kokeiltu prostaglandiini-F2-alfaa, oksitosiinia ja estradiolia, joiden tarkoitus on lisätä kohdun tonusta synnytyksen jälkeen. Näiden hormonien teho on kyseenalainen siksi, että jälkeisten jäämisen syy lienee pikemminkin istukan irtoamismekanismin häiriö kuin kohdun atonia (4).

Jälkeisten jääminen altistaa lehmän akuutille kohtutulehdukselle ja sepsik-

selle. Tulehduksen ehkäisemiseksi jälkeisten poiston jälkeen on kohtuun perinteisesti laitettu mikrobilääkettä, tavallisesti 2–4 g tetrasykliiniä. Petersin ja Lavenin (4) katsauksen mukaan antibioottien käytöstä ei ole hyötyä jälkeisten aiheuttaman endometriitin hoidossa eikä ehkäisyssä. Königsson ja kumppanit (5) tutkivat oksitetrasykliinin lihaksensisäistä käyttöä jälkeisten ja endometriitin hoidossa. Ennen jälkeisten lähtemistä annettu tetrasykliini ei nopeuttanut kohdun toipumista, vaan sen sijaan hidasti istukan irtoamista keskimäärin kahdella vuorokaudella. Sillä ei ollut väliä, annettiinkö antibioottihoito tulehduskipulääkkeen kanssa vai ilman.

Suosittelu jälkeisten hoito on katkaista tai puhdistaa roikkuvat istukan ja sikiökalvon osat, tarjota lehmälle hyvät olosuhteet synnytyksestä toipumiseen ja tarkkailla sen ruokahalua ja ruumiinlämpöä. Jos jälkeisten jäämistä seuraava bakteremia kehittyy toksiseksi endometriitiksi, lehmä on hoidettava systeemisesti annettavilla antibiooteilla ja tehokkaalla tukihoidolla. Injektoitavat prokaiinipenisilliini ja oksitetrasykliini ovat yhtä tehokkaita mikrobilääkkeitä. Kohdunsisäisestä tetrasykliinihoidosta ei ole etua lihaksensisäiseen nähden (6).

Lääkelaitos ei enää 1.8.2005 jälkeen myönnä erityislupia jälkeishoittoon tarkoitetuille kohtupuikoille (uteritorioille), koska paikallisen antibiootihoidon tehosta ei ole näyttöä lehmän jälkeisten hoidossa ja koska kohtuun annosteltu oksitetrasykliini saattaa huonontaa lehmän fertilitettä.

### Kirjallisuus

1. Correa MT, Erb H, Scarlett J. Path analysis for seven postpartum disorders of Holstein cows. *J Dairy Sci* 1993; 76:1305-1312.
2. Gustafsson H, Kornmatitsuk B, Königsson K ym. Peripartum and early post partum in the cow - physiology and pathology. 23rd World

3. Bolinder A, Seguin B, Kindahl H ym. Retained fetal membranes in cows: manual removal versus nonremoval and its effect on reproductive performance. *Theriogenology* 1988; 30:45-56.
4. Peters AR, Laven RA. Treatment of bovine retained placenta and its effects. *Vet Rec* 1996; 22:535-539.
5. Königsson K, Gustafsson H, Gunnarsson A ym. Clinical and bacteriological aspects on the use of oxytetracycline and flunixin in primiparous cows with induced retained placenta and post-partal endometritis. *Reprod Domestic Anim* 2001; 36:247-256.
6. Smith BI, Donovan GA, Risco C ym. Comparison of various antibiotic treatments for cows diagnosed with toxic puerperal metritis. *J Dairy Sci* 1998; 81:1555-1562.



### Uusi myyntilupa

NAXCEL 100 mg/ml injektioneste, suspensio, Pfizer Manuf. Belgium N.V./S.A  
*Ceftiofurum cristallinum sine acidum micro-nisatum QJ01DD90R*

*Kohde-eläinlaji: Sika.*

*Hengitystieinfektioiden hoito, kun aiheuttajana on Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Haemophilus parasuis tai Streptococcus suis.*

*Verenmyrkytyksen, moniniveltulehduksen ja moniherakalvotulehduksen hoito, kun ne liittyvät Streptococcus suis -bakteerin aiheuttamaan infektiin.*

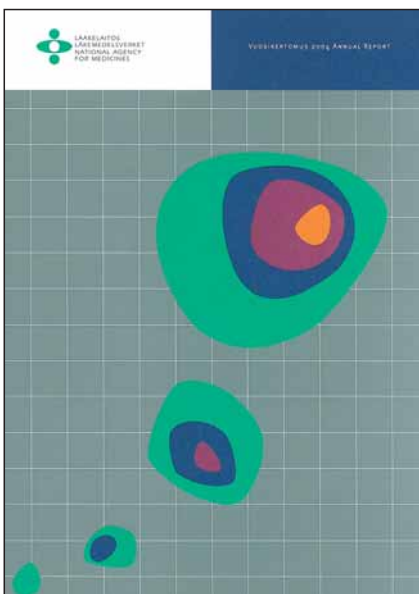
## Doramektiini-injektionesteen teurasvaroaika lampaalla pitenee

Komissio on antanut maaliskuussa 2005 päätöksen sovittelumenettelystä, jossa harmonisoitiin Dectomax 10 mg -injektionesteen lampaan teurasvaroaikoja Euroopan unionin alueella. Harmonisointi tehtiin Britannian aloitteesta, koska lampaan teurasvarojat olivat joissakin EU-maissa vain 35 vuorokautta ja pisimmillään 70 vuorokautta. EMEAn eläinlääkevalmistekomitean arvioinnin perusteella tämän doramektiinia sisältävän lääkevalmisteen teurasvarojaksi asetettiin 70 vuorokautta, kun valmistetta annetaan lihaksensisäisesti. Koska varoaikaa ei pystytty asettamaan nahanalaiselle injektioille, tämä antotapa poistettiin kokonaan.

Suomessa Dectomax-valmisteen kohde-eläinlajit ovat nauta, sika ja poro. Naudan teurasvaroaika on 42 vuorokautta. Kaskadisäädösten mukaisesti voidaan naudnan varoaikoja soveltaa muihin märehitjoihin. Eläinten lääkitsemisestä annetun lain (617/1997; B5) 15 § mukaan eläinlääkäri on kuitenkin määrättävä lääkevalmistelle pidempi varoaika kuin lääkevalmistelle lääkelain nojalla määrätty varoaika, jos on todennäköistä, että lääkevalmisteen antamisesta aiheutuu jäämiä tavanomaista pidemmäksi ajaksi. Vaikka Dectomax-injektionesteellä ei olekaan lampaalle lääkelain perusteella määrättyä varoaikaa Suomessa, on eläinlääkäriin syytä pidentää lampaita lääkitessään teurasvaroaika 70 vuorokauteen. Tämä lampaan teurasvaroaika on erittäin pitkä, ja lihaksensisäinen injektio voi olla stressaavampi kuin nahanalainen injektio, joten eläinlääkäriin on syytä harkita muita vaihtoehtoja lampaan loislääkityksiin.

Kaskadisäädännön mukaan naudnan teurasvaroaikaa voisi edelleen käyttää vuohelle, mutta koska tietoa jäämien poistumisesta vuohen elimistöstä ei ole, olisi suositeltavaa käyttää myös vuohen teurasvaroaikana lampaan 70 vuorokauden varoaikaa.

Liisa Kaartinen, Lääkelaitos  
Henriette Helin-Soilevaara, MMM ELO



Lääkelaitoksen vuosikertomus 2004 on valmistunut. Lisäkappaleita julkaisusta voi tilata sähköpostiosoitteella tilaukset@nam.fi tai puh. (09) 473341.

## DIA-kongressi Helsingissä

Kansainvälinen lääkeinformaatioliitto, Drug Information Association, DIA järjesti toukokuussa ensimmäisen kerran Suomessa kaksipäiväisen kongressin, jonka aiheena oli **Better Medicines for Children – Current regulatory and scientific status and future prospects**. Kokouksessa käsiteltiin uutta lääkelainsäädäntöä, lasten lääkkeisiin ja rokotteisiin liittyvää kehitystyötä, tutkimusta ja eettisiä kysymyksiä, tulevaa lastenlääkeasetusta ja myyntilupajärjestelmää sekä EU:n että FDA:n näkökulmasta. Kokoukseen osallistui yli 100 teollisuuden tai viranomaisen edustajaa 15 maasta. EU:n, EMEAn ja FDA:n ja kansainvälisen lääketeollisuuden asiantuntijat vahvistivat kansallisten asiantuntijoiden puhujajoukkoa.

## Lääketieteen toimittajia Lääkelaitoksessa

Lääkelaitos ja Lääkehoidon kehittämiskeskus Rohto kutsuivat lääketieteen toimittajia tutustumaan uuteen toimitilaan Mannerheimintie 103b:hen ja kuulemaan lääkealan ajankohtaisia asioita 19.4.2005. Tilaisuuteen saapui 20 lääketieteen toimittajaa.

Aluksi ylilääkäri Jaana Joensuu selvitti lastenlääkkeisiin liittyviä muutoksia myyntilupamenettelyssä. Ylilääkäri Pirkko Paakkarin esitys käsitteli tulehduskipulääkkeiden käyttöä. Hän kertoi Lääkelaitoksen ensimmäisestä, syksyllä tarkentuvasta väestökampanjasta, jonka aiheena on tulehduskipulääkkeiden oikea ja turvallisempi käyttö.

Kehittämispäällikkö Elvi Metsäranta selvitti lokakuussa 2005 muuttuvaa lääkelainsäädäntöä Euroopan unionin alueella.

Lopuksi Rohdon johtaja Taina Mäntyranta ja ylilääkäri Risto Mäkinen kertoivat Rohdon tavoitteista ja interaktiivisista toimintatavoistaan.

