

2 . 2 0 0 4



L Ä Ä K E I N F O R M A A T I O T A L Ä Ä K E L A I T O K S E L T A
LÄKEMEDELINFORMATION FRÅN LÄKEMEDELSVERKET, FINLAND | DRUG INFORMATION FROM THE NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES, FINLAND



*Lääkelaitoksen tarkastustoiminta – osa EU:n lääkevalvontaa
3 Miten lääkkeiden yhteisvaikutusten riski muodostuu? 4 Tu-
berkuloosirokote 7 Siklopiroksiolamiini 9 Haittavaikutusre-
kisteriin saadut ilmoitukset vuonna 2003 10 Uudet psykoosi-
lääkkeet – vanhat haitat 12 Psykoosilääkkeistä aivoverenkier-*

2.2004

12. vuosikerta
12 årgången
12th Annual volume

Pääkirjoitus

Eija Pelkonen 3 Lääkelaitoksen tarkastustoiminta – osa EU:n lääkevalvontaa

Hannu Raunio 4 Miten lääkkeiden yhteisvaikutusten riski muodostuu?

Uutta lääkkeitä

Jaana Joensuu 7 Tuberkuloosirokote

Pirkko Paakkari 9 Siklopiroksiolamiini

Haittavaikutuksista

Marja-Leena Nurminen | Leena Sommarberg .. 10 Haittavaikutusrekisteriin saadut ilmoitukset vuonna 2003

Tapani Vuola | Leena Sommarberg 12 Uudet psykoosilääkkeet – vanhat haitat
15 Psykoosilääkkeistä aivoverenkierron häiriöitä iäkkäillä
dementiapotilailla

15 Masennuslääkkeiden käyttö lapsilla ja nuorilla

15 Kapseli vaihdevuosien hormonihoidosta uusittu

Ulla Närhi | Erkki Palva 16 Lääkkeiden markkinoinnin valvonta vuonna 2003

Lääkekäyttö

Regina Marttila-Lehto | Suvi Halmepuro |

Erkki Säkö 18 Päänsäryn esiintymisen eroja maaseutu- ja kaupunkiväestön
otoksissa vuosina 1998 ja 2001

Pirkko Paakkari | Tinna Voipio 22 Antibioottikulutuksen seuranta Euroopassa: ESAC-tuloksia

Rohdosvalmisteista

Anna-Liisa Enkovaara 24 Mustikkaa silmäsairauksiin?

Terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista

Petri Pommelin 25 Koottua tietoa biomateriaaleista

Eläinlääkkeistä

Kristina Lehmann 27 Kissarokotteiden turvallisuutta valvotaan

Liisa Kaartinen 28 Tepoksaliinin varoituksia koiran haittavaikutuksista
terävöitetty

28 Eläinlääkeryhmä esittäytyy

29 Uusia eläinlääkkeiden myyntilupia

Ex tempore

30 Ajankohtaisseminaari EU:n lääkeasioista

30 Perinteisiä rohdosvalmisteita koskeva direktiivi hyväksytty

Lehden artikkelien otsikot löytyvät aiheittain ryhmiteltyinä Lääkelaitoksen kotisivulta www.nam.fi tai www.laakelaitos.fi kohdassa Julkaisut ja lomakkeet – TABU. Hakemistossa ovat mukana artikkeliaiheet ensimmäisestä numerosta (1,93) lähtien. Vuodesta 2000 lähtien lehdet ovat kotisivuilla pdf-muodossa.



Eija Pelkonen
YKSIKÖN PÄÄLLIKKÖ
Lupa- ja tarkastusyksikkö
Lääkelaitos

Lääkelaitoksen tarkastustoiminta – osa EU:n lääkevalvontaa

Lääkkeiden valmistus on luvanvaraista toimintaa. Lääkkeen teollisen valmistuksen asianmukaisuuden varmistaminen on osa lääkkeiden myyntilupahakemuksen käsittelyprosessia. EU-jäsenvaltion lääkevalvontaviranomaisen vastuulla on valvoa, että lääketieteellisyys noudattaa yhteisesti sovittuja lääkkeiden hyviä tuotantotapoja (*GMP, Good Manufacturing Practices*) ja että markkinoilla olevat lääkevalmisteet myös käytännössä valmistetaan myyntiluvan mukaisesti. GMP-vaatimukset ovat olennainen osa lääketurvallisuutta. Tätä valvotaan lääketehaiden säännöllisissä tarkastuksissa.

Myös EU:n ulkopuolella valmistettujen EU:n markkinoille tarkoitettujen lääkkeiden valmistuksessa tulee noudattaa EU:n GMP-vaatimuksia. Näiden lääketehaiden valvonta perustuu jäsenmaiden yhteistoimintaan.

Lääketieteellisuuden viime vuosien rakennemuutokset asettavat valvovalle viranomaiselle uusia haasteita. Nykyisin lääkevalmistusprosessit ovat pilkkoutuneet osiin, ja osaprosesseja teetetään sopimusvalmistajilla. Lääkkeen valmistusprosessi jakaantuu yhä useammin monen eri valmistajan vastuulle; yksi tehdas vastaa lääkeaineen valmistuksesta, toinen valmistaa siitä esimerkiksi tabletit, kolmas pakkaa valmisteeseen, neljäs huolehtii laadunvalvontatutkimuksista ja viides vapauttaa lääkkeen markkinoille. Toisaalta lääkevalmistus on enenevässä määrin siirtymässä halvan työvoiman maihin; vaikka myyntiluvan haltija on EU:ssa, voidaan lääke käytännössä valmistaa EU:n ulkopuolella. Edellä esitetyn kaltaisista menettelyistä seuraa ongelmia, jotka valvovan viranomaisen on tiedostettava.

Myyntilupa-asioiden ammattilaiset EU:ssa osaavat kyllä laatia myyntilupahakemuksen, joka muodollisesti täyttää kaikki viranomaisvaatimukset. Lääkevalmistukseen osallistuvat lääketehaat toisella puolella maapalloa eivät kuitenkaan aina tiedä, mitä myyntilupahakemuks-

seen on lääkkeen valmistuksesta kirjattu tai mitä EU:ssa lääkevalmistukselta vaaditaan. Käytännössä on jopa törmätty tilanteisiin, joissa tarkastaja on viety aivan eri tehtaaseen kuin mikä myyntilupahakemuksessa on ilmoitettu. Huolestuttavia ovat myös tapaukset, joissa viranomaisen ilmoittama tulevasta tarkastuksesta myyntiluvan hakija kiireesti ilmoittaa siirtävänsä lääkevalmistuksen toiseen tehtaaseen. Lääkkeen turvallisuuden varmistaminen on perustellusti muutakin kuin kirjallisen dokumentaation arviointia.

Osana EU-lääkevalvontaviranomaisten tarkastajatiimiä Lääkelaitoksen tarkastajat tekevät tarkastuksia koko EU:ta varten. Kun ulkomainen lääketehdas on tullut Lääkelaitoksen tarkastusohjelmaan, sen lääkevalmistuksen asianmukaisuuden arviointi pysyy Lääkelaitoksen vastuulla niin kauan kun lääkevalmisteeseen myyntilupa on voimassa. Tänä päivänä Lääkelaitoksen tarkastusohjelmaan kuuluu kotimaisten lääkevalmistajien lisäksi lääketehaita eri puolilta maailmaa mm. Yhdysvalloista, Intiasta ja Japanista.

Näköpiirissä on, että tarkastustoiminta tulevaisuudessa entisestään laajenee. Myyntiluvallisten lääkevalmisteiden lisäksi myös kliinisiin lääketutkimuksiin käytettävien lääkkeiden valmistukselle on jo yhteisötasolla lakisääteiset GMP-vaatimukset. Yhteisölääkelainsäädännön uudistamisen yhteydessä vastaavat vaatimukset tulevat koskemaan myös lääkeainevalmistajia. Uudistuksen tultua voimaan Lääkelaitoksen tarkastajat tarkastavat kotimaisen lääkeaineteollisuuden lisäksi myös EU:n ulkopuolella sijaitsevia lääkeainetehtaita EU:n lukuun. Lisääntyvä ja aktiivinen yhteistyö EU-tarkastajakollegoiden kesken näkyy aikanaan GMP-vaatimusten ja -tulkintojen harmonisoinnissa myös näillä lääkevalmistuksen osa-alueilla.



Hannu Raunio

PROFESSORI

Farmakologian ja toksikologian laitos

Kuopion yliopisto

Miten lääkkeiden yhteisvaikutusten riski muodostuu?

Lääkkeiden yhä lisääntyvä käyttö lisää haitallisten yhteisvaikutusten mahdollisuutta. Vaikka paljon on vielä opittavaa, tunnemme melko hyvin joitakin riskitekijöitä, jotka lisäävät todennäköisyyttä, että potilas saa merkittävän haitan lääkkeiden yhteisvaikutusten takia.

Lääkkeiden kulutus lisääntyy koko ajan mitattuna määrässä ja rahassa. Eriytyisen nopeasti lisääntyy masennuslääkkeiden ja statiinien käyttö (1). Kulutus lisääntyy kaikissa ikäryhmissä, ja etenkin lääkkeitä käyttävän iäkkään väestön osuus kasvaa nopeasti (2). Lääkkeiden kulutuksen kasvaessa useiden lääkkeiden samanaikainen käyttö yleistyy koko ajan, ja jopa 15 % monilääkityistä vanhuksista saa haitallisia yhteisvaikutuksia (3).

Merkittävin riski ja ehto yhteisvaikutusten syntymiselle on kahden tai useamman lääkkeen käyttö samanaikaisesti. On tärkeää muistaa, että ihmiset käyttävät lääkkeiden lisäksi monenlaisia rohdoksia, luontaistuotteita, funktionaalisia elintarvikkeita ja muita farmakologisesti aktiivisia aineita sisältäviä valmisteita. Reseptilääkkeitä potilaalleen määrävän lääkäri tulisiikin olla tietoinen kaikista potilaan käyttämistä tuotteista. Jos syystä tai toisesta tämä tieto ei välity lääkärille, on mahdollista, että yhteisvaikutus esimerkiksi reseptilääkkeen ja rohdostuotteen välillä syntyy tämän tietokatkoksen seurauksena. Tilanne voidaan välttää, jos lääkäri kysyy potilaalta kaikkien yllämainittujen valmisteiden käytöstä (ja potilas myös kertoo niistä). Myös mahdollinen erikoisruokavalio on syytä olla lääkärin tiedossa.

Monilääkityksen yleisyyteen nähden vakavia lääkkeiden yhteisvaikutuksia on melko vähän (4). Tunnistamalla yhteisvaikutuksiin johtavat riskitekijät voidaan tilannetta edelleen kohentaa. Lääkeainei-

den yhteisvaikutusten riskit voidaan jakaa kahteen luokkaan: lääkkeestä johtuviin ja potilaasta johtuviin tekijöihin. Lääkkeiden yhteisvaikutukset ilmenevät useimmiten silloin, kun kahta tai useampaa riskilääkettä annetaan riskipotilaalle.

Minkälainen on riskilääke?

Yhteisvaikutukset luokitellaan syntymekanismien perusteella farmakokineettiin ja farmakodynaamisiin. Farmakokineettinen häirtavaikutus syntyy, koska lääkeaineen pitoisuudet plasmassa muuttuvat. Farmakodynaaminen yhteisvaikutus syntyy lääkeaineen kohderakenteessa (reseptorissa) ilman pitoisuuksien muutoksia plasmassa. Yhteisvaikutusten ymmärtämisen kannalta on tärkeää jaotella lääke *aiheuttajaksi* tai *kohteeksi*. *Kohde* on lääkeaine, jonka pitoisuuden muutos plasmassa (elimistössä) aiheuttaa haitallisen vaikutuksen. *Aiheuttajalääke* on nimensä mukaisesti tekijä, joka muuttaa kohteen kinetiikkaa tai dynamiikka siten, että syntyy haitallinen vaikutus (4).

Koska *kohdelääke* on lopullisen häirtavaikutuksen aiheuttaja, sen ominaisuudet ratkaisevat haitan vakavuuden (5). Lääkeaineet poikkeavat tässä suhteessa erittäin paljon toisistaan. Varfariinin pienikin pitoisuuden muutos plasmassa voi johtaa verenvuotoihin (pitoisuuden suureneminen) tai hoitovasteen estymiseen (pitoisuuden pieneneminen). Toisaalta lääkkeet, joilla on suuri terapeuttinen leveys, esimerkiksi penisilliiniryhmän mikrobilääkkeet, ei-

vät aiheuta haittoja vaikka niiden pitoisuudet vaihtelisivat plasmassa suurestikin.

On huomioitava, että *aiheuttajalääkkeet* voivat olla missä terapeutisissa ryhmissä tahansa, ja niiden ominaisuudet poikkeavat paljon toisistaan. Erittäin hyvin siedetyt lääkeaineet, esimerkiksi itrakonatsoli ja erytromysiini, voivat olla merkittäviä yhteisvaikutusten aiheuttajia. Merkittävimpiä *kohdelääkkeen* riskiominaisuuksia on esitetty taulukossa 1.

Käytännössä kolme ensin mainittua ominaisuutta ovat merkittävimmät, sillä lääkeaineen vaarallinen vaikutus, jyrkkä annosvaste ja annoksesta riippuvainen toksisuus aiheuttavat potilaalle pahimmillaan jopa kuolemaan johtavan häirtavaikutuksen. Sen sijaan hoitovasteen

Taulukko 1. Lääkeaineiden riskiominaisuuksia

Riskiominaisuus	Esimerkki lääkkeestä
Vaarallinen vaikutus	Varfariini
Jyrkkä annosvaste	Verapamiili
Annoksesta riippuvainen toksisuus	Digoksiini
Hoitovasteen estyminen	Kodeiini
Ennaltaehkäisyn estyminen	Ehkäisytabletit
Saturoituva metabolia	Fenytoiini

estyminen, esimerkiksi kodeiiniin analgeettisen vaikutuksen heikkene-
minen CYP2D6-entsyymien estymisen seurauksena, on käytännössä harvoin vaarallinen potilaalle. Etenkin lääkeainemetabolialia lisäävät lääkkeet estävät ehkäisytablettien tehoa, ja seurauksena voi olla raskaus ehkäisytabletin säännöllisestä käytöstä huolimatta (6). Fenytoiini on esimerkki lääkeaineesta, jonka metabolia ja siten eliminaatio pois elimistöstä satureituu jo hoitoannoksilla. Onneksi näin tapahtuu vain harvoilla lääkeaineilla.

Minkälainen on riskipotilas?

Monet potilaasta johtuvat tekijät vaikuttavat lääkkeiden yhteisvaikutusten ilmenemisen riskiin. Näistä tekijöistä tärkeimpiä ovat potilaan ikä, sairaudet ja lääkevasteeseen vaikuttavien geenien rakenne (taulukko 2). Riskitekijä on myös se, että potilasta hoitaa useita lääkäreitä samanaikaisesti.

Ikä

Lääkevasteen kannalta erotetaan neljä ikävaihetta: vastasyntyneet, lapset, nuoret aikuiset ja vanhukset. Lasten lääkehoidon erityispiirteissä on kysymys kasvun ja kehityksen huomioimisesta lääkkeiden kinetiikassa ja dynamiikassa (7). Verrattuna aikuisiin tai vanhempiin lapsiin, vastasyntyneillä on puutteellinen kyky eliminoida useita lääkeaineita. Tämä voi johtaa vakaviin haittoihin, jos annettu lääkeaine on toksinen. Klassinen esimerkki on kloramfenikolin aiheuttama vastasyntyneen harmausoireyhtymä (*grey baby*).

Vanhukset ovat selvä riskiryhmä. He käyttävät paljon lääkkeitä, heillä on useita sairauksia, ja vanhuksilla on fysiologisia muutoksia, jotka edistävät yhteisvaikutusten syntyä. Vanhuksilla on lääkeaineiden eliminaatio hidastunut ja lisäksi heillä saattaa olla muutoksia reseptoritason vasteissa (8). Hyvä käytännön esimerkki on korostunut vaste antikolinergisille lääkkeille – monien psyykenlääkkeiden, parkinsonin taudin lääkkeiden ja kipulääkkeiden samanaikainen käyttö voi johtaa vaikutusten yllättävään kumulaatioon ja haitata potilasta ummetuksen, virtsaretention ja sekavuuden muodossa (9).

Elimen toiminnan vajuus ja lisäsairaudet

Useat sairaudet, etenkin ne, joissa maksan ja munuaisten toiminta heikkenee, aiheuttavat muutoksia lääkeaineiden kinetiikkaan ja dynamiikkaan. Akuutit ja krooniset maksataudit voivat vaikuttaa lääkeaineiden sitoutumiseen plasmassa, maksan verenvirtaukseen, lääkeainemetaboliaan, jakautumiseen elimistössä ja myös elimistön herkyyteen lääkeaineiden vaikutuksille (10). Munuaisten vajaatoiminnassa lääkeaineiden erittyminen virtsaan estyy, ja lisäksi voi olla muutoksia metaboliassa, jakautumisessa ja lääkeaineiden vaikutuskohdissa (11). Myös sydämen vajaatoiminta vaikuttaa useiden lääkkeiden kinetiikkaan.

Maksan kapasiteetti vierasaineiden, mukaan lukien lääkeaineiden, metaboliaan on erittäin suuri, joten käytännössä vain pitkälle edennyt maksasairaus muuttaa merkittävästi lääkkeiden vaikutusta elimistössä.

Sen sijaan munuaisten toiminnan heikkeneminen on fysiologinen ilmiö; 80-vuotiaalla on jäljellä noin puolet 30-vuotiaan munuaisfunktionista. Monet lääkkeet, etenkin tulehduskipulääkkeet, usein heikentävät iäkkäillä munuaisten toimintaa entisestään. Selvä käytännön ero maksan ja munuaisten vajaatoiminnan välillä on myös se, että munuaisten toiminta on helposti mitattavissa, kun taas maksan toimintaa heikentävät useat erilaiset sairaudet eri tavoilla ja toiminnan mittaaminen on vaikeaa (10,11).

Lääkehoidossa on otettava huomioon hoidettavan sairauden lisäksi muut sairaudet tai tilat, jotka voivat suurestikin vaikuttaa lääkehoidon toteutukseen (12). Taulukossa 3 on lueteltu joitakin esimerkkejä yleisistä lisäsairauksista, jotka voivat aiheuttaa tai pahentaa lääkkeiden yhteisvaikutuksesta johtuvia haittoja.

Poikkeava geenirakenne

Lopulliseen lääkevasteeseen vaikuttaa useita proteiineja (entsyymejä, kuljettajaproteiineja, reseptoreita), joita koodaavissa geneeissä esiintyy vaihtelevuutta väestössä (geneettinen polymorfia). Näistä geneeistä tunnetuin on jo useita poikkeavia muotoja (alleeleja), jotka liittyvät odottamattomaan lääkevasteeseen (13). Tunnetuimpia esimerkkejä lienee maksan CYP2D6-entsyymi, joka ei toimi noin 7 %:lla suomalaisista. Näillä ihmisillä CYP2D6-entsyymien kautta metaboloituvat lääkkeet eliminoituvat normaalia hitaammin, mistä voi olla seurauksena vakavia haittavaikutuksia.

On aivan ilmeistä, että poikkeavat geenirakenteet voivat johtaa hy-

Taulukko 2. Potilaiden riskiominaisuuksia

Riskiominaisuus	Esimerkkejä
Ikä	Vastasyntynyt, vanhus
Elimen toiminnan vajuus	Maksan ja munuaisten vajaatoiminta
Lisäsairaudet	Mahahaava, astma, dementia
Poikkeava geenirakenne	CYP2D6-entsyymien toimimattomuus

Taulukko 3. Lisäsairauksien vaikutus lääkehoitoon

Sairaus	Lääkkeet, jotka pahentavat sairautta
Ruuansulatuskanavan sairauksista - limakalvovauriot - ummetus	Tulehduskipulääkkeet, glukokortikoidit Opioidit, antikolinergit
Neurologiset ja psyykkiset sairaudet - epilepsia (kouristelut) - dementia	Psykoosilääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, amantadiini, kofeiini, fluorokinolonit Antikolinergit (trisykliset masennuslääkkeet, monet psykoosilääkkeet)
Muita sairauksia - astma - diabetes	Beetasalpaajat Diureetit, beetasalpaajat, glukokortikoidit

Taulukko 4. Esimerkkejä lääkeaineista, joilla on käytännössä merkittävä mahdollisuus farmakokineettisiin yhteisvaikutuksiin.

Kohdelääke	Pitoisuutta <i>nostaa</i> (aiheuttajalääke)	Pitoisuutta <i>laskee</i> (aiheuttajalääke)
Varfariini, tolbutamidi	Mikonatsoli, gemfibrotsiili	Mäkikuisma
Lovastatiini, felodipiini, midatsolaami, sisapridi, siklosporiini, buspironi	Itrakonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, greippimehu	Karbamatsepiini, fenytoiini, mäkikuisma
Digoksiini	Kinidiini, verapamiili	Rifampisiini
Imipramiini, amitriptyliini, metoprololi	Fluoksetiini, kinidiini	

vinkin vakaviin haittoihin lääkehoitossa. Seuraavan tapahtumaketjun on epäilty aiheuttaneen kuolemaan johtaneita yhteisvaikutuksia. Potilas käyttää lääkettä X, jolla on sydämen QT-aikaa pidentävä vaikutus. Tämän lääkeaineen eliminaatio riippuu CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymien toiminnasta. Potilaalla on geneettinen CYP2D6:n puutos, eikä hänellä tämä metaboliareitti toimi. Kaikki on tähän asti hyvin, koska CYP3A4 hoitaa lääkeaineen metabolian ja siten eliminaation. Sitten potilaalle lisätään lääkitys, esimerkiksi itrakonatsoli, joka salpaa CYP3A4-välitteisen metabolian. Tällöin lääkkeen X pitoisuus plasmassa nousee vaarallisen korkealle, ja potilas saa sydämeen kääntyvien kärkien takykardian. Jos vielä lisäksi samalla potilaalla sattuu olemaan pidentyneelle QT-ajalle altistava sydämen kaliumkanavan geneettinen poikkeama, ovat olosuhteet valmiit letaalille haittavaikutukselle. Tällaista epäillään tapahtuneen ainakin terfenadiinin kohdalla, joskaan aivan varmoja ei vielä minkään lääkeaineen kohdalla voida olla.

Mitä lääkkeitä tarkkailla?

Lääkkeiden yhteisvaikutuksista on lukuisia tietolähteitä, joissa on hyvinkin täydellisiä luetteloita keskenään interaktoivista lääkeaineista. Taulukossa 4 on lyhyt luettelo joistakin lääkeaineista, jotka ovat olleet viime vuosina esillä farmakokineettisten yhteisvaikutusten kohteina ja aiheuttajina. Taulukossa on joitakin esimerkkejä; täydellisempi luettelo on Pharmaca Fennicassa, jossa myös esitetään näiden yhteisvaikutusten tarkempi mekanismi ja seuraukset potilaalle (5).

Näiden lisäksi tunnetaan useita farmakodynaamisella pohjalla syntyviä merkittäviä yhteisvaikutuksia. Eniten viime aikoina on ollut esillä lääkeyhdistelmät, jotka eri mekanismeilla lisäävät serotoniinin määrää hermopäätteissä. Esimerkiksi paljon käytetty kipulääke tramadoli lisää serotoniinin määrää, ja käytettynä yhdessä masennuslääkkeiden kanssa se voi aiheuttaa liiallisen serotoniinivaikutuksen (14).

Lopuksi

Lääkkeiden yhteisvaikutusten riskiä voi vähentää tuntemalla lääkkeestä ja potilaasta johtuvat riskitekijät. Geneettisten tekijöiden osuus lääkkeiden haitta- ja yhteisvaikutuksissa selkiytyy nopeasti, ja tulevaisuudessa geenitestiä avulla voimme välttää käyttämästä vaarallisia lääkeyhdistelmiä herkillä potilasryhmillä. Yleissääntö lääkeshoidossa on: vältä kahden tai useamman riskilääkkeen käyttöä samanaikaisesti riskipotilaalla!

Kirjallisuutta

- 1) Paakkari P, Voipio T. Vuoden 2003 lääkekulutuksesta. Tabu 2004;1:18-21.
- 2) Linjakumpu T, Hartikainen S, Klauka T, Veijola J, Kivela S-L, Isoaho R. Ikääntyvien ja iäkkäiden monilääkitys yleisty. Suomen lääkärilehti 2002;57:4102-4104.
- 3) Barat I, Andreasen F, Damsgaard EMS. The consumption of drugs by 75-year-old individuals living in their own homes. Eur J Clin Pharmacol 2000;56:501-509.

- 4) Raunio H. Lääkkeiden yhteisvaikutukset - hallittavissa oleva ongelma. Suomen lääkärilehti 2003;58:3537-3541.
- 5) Neuvonen PJ. Lääkeaineiden haitalliset yhteisvaikutukset. Pharmaca Fennica 2004, s. 2785-2790. Lääketietokeskus Oy, Helsinki 2004.
- 6) Raunio H, Ojala R. Vähentävätkö mikrobilääkkeet ehkäisytablettien tehoa? Suomen lääkärilehti 2003;58:1313.
- 7) Hoppu K, Jaakkola R. Lapset, terapeuttiset orvot - vanha mutta edelleen ajankohtainen pulma. Tabu 1996;5:6-10.
- 8) Crome P. What's different about older people. Toxicology 2003;192:49-54.
- 9) Tilvis R, Neuvonen PJ. Lääkehoidon erityispiirteet vanhuksilla. Kirjassa: Kliininen farmakologia ja lääkehoito, toim. Neuvonen PJ ym., s. 101-113. Kandidaattikustannus Oy, Helsinki 2002.
- 10) Vuoristo M, Pentikäinen PJ. Lääkkeiden käyttö maksatautiin yhteydessä. Pharmaca Fennica 2004, s. 2798-2800. Lääketietokeskus Oy, Helsinki 2004.
- 11) Pasternack A, Pörsti I. Lääkkeiden käyttö munuaisten vajaatoiminnassa. Pharmaca Fennica 2004, s. 2801-2812. Lääketietokeskus Oy, Helsinki 2004.
- 12) Scheinin M. Lisäsairauksien vaikutus lääkehoitoon. Kirjassa: Kliininen farmakologia ja lääkehoito, toim. Neuvonen PJ ym., s. 130-135. Kandidaattikustannus Oy, Helsinki 2002.
- 13) Pelkonen O, Raunio H. Mitä tiedämme lääkeaineiden metaboliasta. Duodecim 1998;114:971-977.
- 14) Raunio H, Ojala R, Laitinen K. Tramadolien yhteisvaikutukset. Suomen lääkärilehti 2003; 58: 4826-4827.

Tuberkuloosirokote

BCG Vaccine SSI, injektiokuiva-aine ja liuotin, rokotesuspensiota varten, Tanska

BCG Vaccine SSI on tuberkuloosirokote, joka sisältää eläviä, heikennettyjä *Bacillus Calmette-Guerin* -bakteereja. Rokotteen käyttöaihe on aktiivinen immunisaatio tuberkuloosia vastaan. Rokote on tarkoitettu kaiken ikäisille, annos alle vuoden ikäisille on 0,05 ml ja vuoden täytäneille ja vanhemmille lapsille 0,1 ml intradermaalisesti annettuna.

Rokotteella on samat vasta-aiheet kuin muillakin elävillä rokotteilla. Erityisesti immuunipuutteisia henkilöitä ei tulisi rokottaa.

BCG-rokote kehitettiin alkuaan heikennetystä lehmän *Mycobacterium bovis* -kannasta Pasteur Instituutissa Ranskassa 1900-luvun alussa. BCG-kantaa ei koskaan kloonattu, ja rokotetta ryhdyttiin valmistamaan eri kannoista useissa laboratorioissa. BCG-rokotteen kehittäly alkoi Tanskassa 1931, kun Statens Serum Institut (SSI) sai BCG-rokote-kannan Pasteur Instituutilta. Neljä käytetyintä BCG-rokotekantaa ovat sittemmin olleet tanskalainen kanta 1331, ranskalainen kanta 1173 P2, Glaxo kanta 1077 (jota myös Suomessa aiemmin käytetty Evans Ltd:n rokote edusti) ja japanilainen kanta 172.

SSI:n BCG-rokote otettiin Tanskassa käyttöön jo 1960-luvulla, ja nykyisten EU-vaatimusten mukaisen myyntiluvan se on saanut Tanskassa 1993. Nykyään rokotteella on myyntilupa yli 30 maassa ja se on ollut jo vuosia käytössä mm. muissa Pohjoismaissa.

Taustaa

Suomessa tuberkuloosirokotus (BCG) kuuluu pienten lasten yleiseen rokotusohjelmaan, ja rokotteen saavat lähes kaikki vastasyntyneet. Monissa Länsi-Euroopan maissa yleisistä rokotuksista on luovuttu tautitapausten vähetessä. Suomessa

asiantuntijat ovat edelleen pitäneet rokottamista tuberkuloosia vastaan tärkeänä. Uusia tapauksia ilmaantuu vuosittain noin 10/100 000, mistä maahan muuttajien osuudeksi on arvioitu 10 %. Venäjän läheisyyttä ja siellä viime vuosina havaittuja useimmille antibiooteille vastustuskykyisiä tuberkuloosibakteerikantoja on pidetty uhkana (1, 2).

Aiemmin Suomessa vuosia käytössä ollut Evans Vaccines Ltd:n BCG-rokote vedettiin yllättäen pois markkinoilta kesällä 2002 valmistusongelmien takia. Ainoa saatavilla oleva korvaava BCG-rokote oli tanskalainen Statens Serum Institutin BCG Vaccine SSI, jolla ei Suomessa ollut tuolloin myyntilupaa, mutta joka saatiin heti käyttöön määräaikaisella erityisluvalla.

Teho

BCG-rokotteiden teho on vaihdellut eri tutkimuksissa. Yleisesti rokotteen tehon on parhaimmillaan ajateltu olevan noin 80 % ja suojan keston 15–20 vuotta. Rokote suojaa hyvin pienten lasten tuberkuloosilta aivokalvontulehdukselta ja yleistyneeltä tuberkuloosilta. Rokote estää myös ympäristömykobakteerien aiheuttamia imusolmuketulehduksia (2). Näillä kriteereillä arvioituna sekä Englannissa 1950-luvulla tehdyssä laajassa tehotutkimuksessa että Ruotsissa 80-luvulla tehdyssä seurantatutkimuksessa SSI:n BCG-rokote osoittautui tehokkaaksi (3,4).

Englannissa tehdyssä tutkimuksessa oli mukana 54 000 14–15 vuotiasta nuorta. SSI:n BCG-rokotteen teho oli ensimmäisen viiden vuoden aikana 84 % ja koko 20 vuoden seuranta-aikana 77 %. Teho sekä yleistynyt tuberkuloosia että tuberkuloosista aivokalvontulehdusta vastaan oli 100 % (3). Ruot-

sisissa, missä tuberkuloosia vastaan rokotetaan nykyään ainoastaan riskiryhmät, seurattiin 100 000 SSI:n BCG-rokotteella rokotettua lasta. Rokotteen teho oli 82% (4).

Kahdessa Intiassa tehdyssä suuressa tehotutkimuksessa, joissa oli mukana eri ikäisiä henkilöitä, SSI:n BCG-rokote ei osoittautunut yhtä tehokkaaksi, mutta näissä tutkimuksissa teho oli huono myös muilla BCG-rokotteilla. 1950-luvulla tehdyssä tutkimuksessa, johon osallistui 10 000 henkilöä, SSI:n BCG-rokotteen teho oli 56–60 % ensimmäisten vuosien aikana ja 20 vuoden seurannassa 20 % (5). Myöhemmin vielä laajemmalla intialais-tutkimuksessa (n. 281 000), joka tehtiin yhteistyössä WHO:n kanssa 1960-luvulla, SSI:n BCG-rokote ei antanut juuri lainkaan suojaa aikuisille keuhkotuberkuloosia vastaan ja suojan lapsilla arvioitiin olevan 27 %. Yhdeksi huonon rokotusvasteen syyksi on ehdotettu väestön vastustuskykyä mykobakteereita vastaan (ja samaten rokotebakteeria vastaan), jotka olivat endeemisiä tutkimusalueilla (6).

Turvallisuus

Osin eri rokotekannoista johtuen eri valmistajien BCG-rokotteet eroavat jonkin verran haittaprofiileiltaan. SSI:n BCG-rokote on ollut käytössä vuosikymmenien ajan ja on käytännössä osoittautunut turvalliseksi vaikka haittoja ilmeneekin. Vertailevissa tutkimuksissa on todettu, että neljästä käytetyimmästä BCG-rokotekannasta tanskalainen SSI:n BCG-kanta 1331 ja ranskalainen BCG-kanta 1172 P2 ovat ns. "voimakkaita" kantoja ja aiheuttavat voimakkaampia paikallisreaktioita.

BCG-rokotteiden, myös SSI:n BCG-rokotteen tavallisin haitta on paikallinen haavauma, joka kehittyy

yleensä 3–5 viikon kuluttua rokottamisesta. Haavauma saattaa märkiä, mutta paranee yleensä ilman erityisempää hoitoa muutamassa kuukaudessa. Haavauman kehittymistä pidetäänkin lähinnä “normaalina” rokotusreaktiona.

Epätavallisempaa on paikallisen imusolmukkeen voimakas turpoaminen tai absessi. Turvallisuustutkimuksissa on havaittu, että SSI:n BCG rokotteen haitoista tavallisimpia (ellei haavaumia huomioida), joskin harvinaisia, ovat juuri imusolmuketulehdukset ja absessit. Imusolmuketulehduksen tai absessin on arvioitu kehittyvän alle 0,1%:lle rokotetuista (7, 8).

International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) vastasi kuudessa Euroopan maassa vuosina 1979–1981 tehdystä selvityksestä, missä 5,5 miljoonan BCG-rokotteen saaneen lapsen eri rokotuskomplikaatiot kartoitettiin. SSI:n BCG-rokote, jonka oli saanut 157 600 henkilöä, luokiteltiin vertailussa haittojen suhteen “matalariskiseksi”, tavallisimmat haitat olivat haavaumat ja absessit (7). Absessit olivat tavallisin haitta myös Etelä-Afrikassa 1997–1999 tehdystä turvallisuustutkimuksessa, missä rokotettiin 10 000 vastasyntyntä lasta. Haittoja esiintyi kaikkiaan 3,1 %:lla ja näistä vajaa puolet (41 %) oli pistoskohdan absesseja. Esiintyneistä haitoista 18 % arvioitiin kliinisesti merkittäviksi imusolmuketulehduksiksi ja näistä kolmasosaan liittyi märkäeritystä (8).

Samassa tutkimuksessa havaittiin, että haittoja esiintyi erityisesti tutkimuksen alussa ja että ne vähenivät huomattavasti ajan kuluessa ilmeisesti pistostekniikan kehittyessä. Myös valmistaja on korostanut erityisesti tämän BCG rokotteen kohdalla intradermaalisen injektion tärkeyttä – absessimuodostus on osin liitetty ihon alle joutuneeseen rokotukseen (8). Hoitona on osassa ta-

pauksista käytetty mikrobilääkehoitoa tai kirurgista dreneerausta, josta hoidon hyödystä ei olla yksimielisiä.

Toisaalta Liettuassa 1990-luvulla alle 3 kk ikäisillä lapsilla (n 525) tehdyssä tutkimuksessa, jossa vertailtiin SSI:n ja WHO:n (IRP-vaccine) BCG-rokotteita, merkivää imusolmuketulehdusta tai muita vakavia haittoja ei havaittu vuoden seurannan aikana (9).

Hyvin harvinainen vakava BCG-rokotteen haitta on disseminoinut BCG-infektio mukaan lukien luutulehdus, joka voi ilmetä vuosienkin jälkeen rokotuksesta (10). SSI:n BCG-rokotteella on raportoitu yksittäisiä disseminoituja BCG-infektion taudinkuvia, mutta nämä ovat lähes poikkeuksetta liittyneet vakaviin immuunipuutosoireisiin. Luutulehduksia on raportoitu erittäin vähän. Ruotsissa tämän rokotteen aiheuttamien luutulehdusten ilmaantuvuudeksi on arvioitu 1,4 tapausta 100 000 rokotettua kohden (11). Norjassa rokotettiin SSI:n BCG-rokotteella vuosina 1995–1999 noin 260 000 lasta, joista kahdella raportoitiin luutulehdus (12, 13). Määrät ovat vähäisiä kun niitä verrataan esimerkiksi Suomessa vielä 1970-luvulla käytössä olleen BCG-rokotteen aiheuttamien luutulehdusten määrään. Ilmaantuvuus oli jopa 36,9 tapausta 100 000 rokotettua kohden (14). Viime aikoina, ennen siirtymistä SSI:n BCG-rokotteen käyttöön, luutulehduksia ilmeni Suomessa keskimäärin 1–2 vuosittain (1).

Kirjallisuus

1. Tala-Heikkilä M. Siirrykö BCG - Bacillus Calmette-Guerin historiaan? *Duodecim* 2002; 1: 89-90.
2. Tala-Heikkilä M, von Reyen CF, Hersh A, ym. Evaluation of the Finnish newborn BCG vaccination programme. National Public Health Institution publications 2001.

3. D'Arcy Hart P, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of the tuberculosis in adolescence and early-adult life (final report). *BMJ*, 1977;2:293-295
4. Romanus V, Svensson Å, Hallander HO. The impact of changing BCG coverage on tuberculosis incidence in Swedish-born children between 1969-1989. *Tubercle and Lung Dis*, 1992; 73:150-61.
5. Tuberculosis Research Centre (ICMR), Chennai. Fifteen year follow up of trial of BCG vaccines in South India for tuberculosis prevention. *Indian J Med Res*, 1999; 110: 56-69.
6. Frimodt-Moller j, Acharyulu GS, Pillai KK. Observations on the protective effect of BCG vaccination in a South Indian rural population: Fourth Report. *Bull. Int. Union Tuberc*, 1973; 48: 40-50.
7. Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N ym. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG vaccination. *Bulletin of IUATLD*, 1988; 63(2):47-59
8. Jeena PM, Chhagan MK, Topley J ym. Safety of the intradermal Copenhagen 1331 BCG vaccine in neonates in Durban, South Africa. *Bulletin of the World Health Organisation*, 2001; 79(4): 337-43
9. Sucilene E, Ronne T, Plesner AM, ym. Infant BCG vaccination study in Lithuania. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1999; 3(11):956-61
10. Böttinger M, Romanus V, de Verdier C ym. Osteitis and other complications caused by generalized BCG-infection. *Acta Paediatr Scand*. 1982; 71:471-78
11. Romanus V, Fasth A, Tordai P ym. Adverse reactions in healthy immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331: implications for the vaccination policy in Sweden. *Acta Paediatr*, 1993; 82: 1043-52
12. Haldal E. Komplikasjoner til BCG-vaksinasjon meldt I 1997 og 1998. *MSIS-rapport*, 1999
13. Brattås N, Haldal E, Ovberg K. Komplikasjoner til BCG-vaksinasjon meldt I 1998 og 1999. *MSIS-rapport*, 2000
14. Kröger L, Brander E, Korppi M, ym. Osteitis after newborn vaccination with three different Bacillus Calmette-Guerin Vaccines: twenty-nine years of experience. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 113-6

Suomessa on elokuusta 2002 ollut käytössä lasten yleisessä rokotusohjelmassa määräaikaaisella erityisluvalla tanskalainen BCG Vaccine SSI -tuberkuloosirokote, joka helmikuussa 2004 on saanut normaalin hakuprosessin jälkeen myyntiluvan myös Suomessa. Kyseessä on vanha rokote, joka on Tanskassa ollut käytössä jo 60-luvulta lähtien, ja sillä on nykyisin myyntilupa sekä useissa Euroopan maissa että lukuisissa Euroopan ulkopuolisissa maissa. Se on tällä hetkellä ainoa saatavilla oleva BCG-rokote.

Sekä tutkimukset että rokotteen käyttö vuosikymmenien ajan ovat osoittaneet SSI:n BCG-rokotteen tehon ja turvallisuuden. Rokotteen haittaprofiili näyttää jonkin verran poikkeavan aiemmin Suomessa käytössä olleesta BCG-rokotteesta. Voimakkaammat paikalliset imusolmukereaktiot ovat hallitsevia ja siksi tarkkaa intradermaalista pistoa on pidetty tärkeänä. Muut vakavammat haitat ovat erittäin harvinaisia.

Siklopiroksiolamiini

Stieprox 1,5 % shampoo, Stiefel Laboratories UK Ltd, Britannia

Ketokonatsolia ja seleenisulfidia sisältävien shampoiden lisäksi markkinoille on tullut siklopiroksialamiinia sisältävä hilseshampoo. Virallinen käyttöaihe on hiuspohjan seborrooisen dermatiitin hoito.

Siklopiroksiolamiinishampoota tulee käyttää kaksi tai kolme kertaa viikossa. Kosteisiin hiuksiin levitetty shampoo vaahdotetaan, ja päänahkaa hierotaan voimakkaasti sormenpäillä. Hiukset huuhdotaan ja shampoo pesu toistetaan. Shampooon tulee vaikuttaa päänahassa 3–5 minuutin ajan. Hoitoajaksi suositellaan neljä viikkoa.

Farmakologia

Seborrooisen dermatiitin etiologia ei ole aivan selvä, mutta se saattaa liittyä *Pityrosporum ovale* -hiivainfektiin. Paikallisesti käytettäviin sienilääkkeisiin kuuluva siklopiroksiolamiini tehoaa *in vitro* *Pityrosporum* (*Malassezia*) -lajeihin.

Siklopiroksiolamiinilla on myös anti-inflammatorista vaikutusta. Kaksoisokeutetussa tutkimuksessa verrattiin eri sienilääkkeiden tulehdusta lievittävää vaikutusta ultravioletti B -säteilyllä aiheutetussa eryteemassa. Siklopirokseksi oli tässä tulehdusmallissa hieman tehokkaampi kuin ketokonatsoli, ja molemmat olivat tehokkaampia kuin ekonatsoli ja 2,5 % hydrokortisoni (1). Vaikutus johtuu ilmeisesti prostaglandiini- ja leukotrieenien synteesien estymisestä.

Siklopiroksin antifungaalinen kirjo on laaja. Hiivojen kasvua *in vitro* estävät MIC-arvot olivat sa-

maa luokkaa kuin itrakonatsolilla ja dermatofyyttien kasvua estävät arvot samaa luokkaa kuin terbinafiinilla (2). Siklopiroksia on käytetty erilaisina voiteina useiden pinnallisten sienitautien hoidossa (3).

Kliiniset tutkimukset

Kuudessa kliinisessä tutkimuksessa on selvitetty siklopiroksiolamiinishampoon tehoa ja turvallisuutta. Vertailuaineina on käytetty lumeen lisäksi 2 % ketokonatsolishampoota ja 3 % salisyylihapposhampoota. Ainakin yksi 64 potilaan siklopirokseksi- ja ketokonatsolishampoota vertaileva tutkimus on julkaistu (4). Päänahan seborrooisessa dermatiitissa myös siklopiroksigeeli oli lumetta tehokkaampi 178 potilaan tutkimuksessa (5).

Siklopiroksiolamiinishampoota oli lumetta ja 3 % salisyylihappovalmistetta tehokkaampi hilseen ja seborrooisen dermatiitin hoidossa. Lisäksi osoitettiin, että siklopirokseksi-shampoo vähensi *Malassezia furfur* määrää lumetta paremmin. Yhdessä tutkimuksessa ketokonatsoli oli tehokkaampi kuin siklopirokseksi, muissa tutkimuksissa valmisteet olivat samanveroisia.

Turvallisuus

Siklopiroksiolamiinishampoo oli tutkimuksissa hyvin siedetty. Se voi aiheuttaa ihon ärtymistä, jolloin hoito on syytä keskeyttää. Henkilöiden, jotka ovat herkistyneet hajusteaine AF17050:lle, tulee välttää shampooon käyttöä.

Kirjallisuus

1. Rosen T, Schell BJ, Orengo I. Anti-inflammatory activity of antifungal preparations. *Int J Dermatol* 1997;36:788-92
2. Gupta AK, Kohli Y. In vitro susceptibility testing of ciclopirox, terbinafine, ketoconazole and itraconazole against dermatophytes and nondermatophytes, and in vitro evaluation of combination antifungal activity. *Br J Dermatol* 2003;149:296-305
3. Gupta AK, Skinner AR. Ciclopirox for the treatment of superficial fungal infections: a review. *Int J Dermatol* 2003;42 Suppl 1:3-9
4. Lee JH, Lee HS, Eun HC, Cho KH. Successful treatment of dandruff with 1,5 % ciclopirox olamine shampoo in Korea. *J Dermatolog Treat* 2003;14:212-5
5. Aly R, Katz HI, Kempers SE, Lookingbill DP, Lowe N, Menter A, Morman M, Savin RC, Wortzman M. Ciclopirox gel for seborrheic dermatitis of the scalp. *Int J Dermatol* 2003;42 Suppl 1:19-22

Siklopiroksiolamiinia sisältävän shampooon käyttöaihe on hiuspohjan seborrooisen dermatiitin hoito. Se estää hiivojen kasvua *in vitro* yhtä tehokkaasti kuin itrakonatsoli ja dermatofyyttien kasvua kuten terbinafiini. Kliinisissä tutkimuksissa se vähensi hilsettä yhtä tehokkaasti kuin ketokonatsolishampoo ja tehokkaammin kuin salisyylihappoa sisältävä shampoo. Kaksi tai kolme kertaa viikossa käytettävä shampoo on yleensä hyvin siedetty, mutta ihon ärtymistä voi ilmetä.

Haittavaikutusrekisteriin saadut ilmoitukset vuonna 2003

Viime vuonna Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin tehtiin yhteensä 936 ilmoitusta epäillystä lääkkeen haittavaikutuksesta, joista vakavia haittoja oli lähes puolet. Vähintään kymmenen ilmoitusta tuli 21 lääkeaineesta.

Useat listan kärjessä olevista lääkeaineista ovat äskettäin markkinoille tulleita lääkkeitä, joista saadaan yleensä enemmän ilmoituksia kuin vanhoista tutuista lääkkeistä. Oheista listaa ei voi käyttää eri lääkeaineiden keskinäisen turvallisuuden arviointiin, koska käyttäjämäärät vaihtelevat huomattavasti: runsaasti käytetystä lääkkeestä saattaa tulla enemmän ilmoituksia kuin vähemmän käytettävästä, vaikka haittavaikutuksen ilmaantumistiheys olisikin tosiasiaa samaa luokkaa.

Mikrobilääkkeet

Eniten haittavaikutusilmoituksia tehtiin fluorokinolonien ryhmään kuuluvasta bakteerilääkkeestä, levofloksasiinista (30 kpl). Ilmoituksista valtaosa (23) oli akillesjänteeseen kohdistuneita haittoja (jännetulehdus tai -ruptuura). Vuoden 2003 loppuun mennessä fluorokinolonien käyttöön liittyen on Lääkelaitokselle raportoitu yhteensä 97 jännehaittaa, joista 66 on ilmaantunut levofloksasiinihoidon yhteydessä. Suurimmas-
sa osassa tapauksista potilaat ovat olleet iäkkäitä (67±13 vuotta), ja potilaista 76 % oli miehiä. Saman aikainen kortikosteroidilääkitys lisää jänneruptuurin vaaraa. Jos potilaalla epäillään jännetulehdusta, tulee fluorokinolonien käyttö lopettaa välittömästi.

Telitromysiini on uusi ketolidiryhmän antibiootti, joka on rakenteellisesti sukua makrolidiantibiooteille. Lääke tuli Suomessa markkinoille vuoden 2002 puolivälissä. Viime vuonna siitä tehtiin yhteensä 20 haittavaikutusilmoitusta, joista kuudessa kyse oli ihoreaktiosta, viidessä huimauksesta ja viidessä näköhäiriöstä. Huimaus on mainittu valmisteyhteenvedossa yleisenä haittana (1–10 % potilaista), kun taas ihohaitat ja näköhäiriöt ovat melko harvinaisia (0,1–1 %). Vuonna 2003 telitromysiinin valmisteyhteen-
vetoa päivitettiin, ja lääkäreitä varoitettiin lääkkeen käytöstä lihasheikkoudesta kärsivillä myasthenia

gravis -potilailla, koska telitromysiini voi pahentaa taudin oireita.

Virtsatieinfektioiden hoidossa käytettävästä nitrofurantoiinista saatiin 13 ilmoitusta. Ilmoituksen aiheena oli keuhkoreaktio (alveoliitti, keuhkoinfiltraatti tai -fibroosi) kymmenessä tapauksessa, lisäksi yhdellä potilaalla raportoitiin hengenahdistusta. Vakavien keuhkoreaktioiden mahdollisuuden vuoksi nitrofurantoiinia käyttävien potilaiden kaikkiin keuhko-oireisiin, kuten yskään ja hengenahdistukseen, on kiinnitettävä erityistä huomiota.

Sienilääkkeistä eniten haittavaikutuksia ilmoitettiin aikaisempien vuosien tapaan terbinafiinitablettien

Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin vuonna 2003 useimmin ilmoituksia aiheuttaneet lääkeaineet

lääkeaine	ilmoitusten lukumäärä
levofloksasiini (Tavanic)	30
jopromidi (Ultravist)	27
selekoksibi (Celebra)	26
klotsapiini (useita valmisteita, mm. Leponex, Froidir)	26
rofekoksibi (Vioxx, Vioxxakut)	25
simvastatiini (useita valmisteita, mm. Corolin, Lipcut, Zocor)	21
telitromysiini (Ketek)	20
etorikoksibi (Arcoxia)	20
infliksimabi (Remicade)	19
terbinafiini (Lamisil)	17
atorvastatiini (Lipitor)	15
ketiapiini (Seroquel)	14
risperidoni (Risperdal)	14
etinyyliestradioli + etonogestreeli (Nuvaring-emätinrenas)	14
etinyyliestradioli + drospirenoni (Yasmin)	13
fluvastatiini (Canef, Lescol)	13
nitrofurantoiini (Nitrofur-C)	13
venlafaksiini (Efexor)	12
karbamatsepiini (useita valmisteita, mm. Tegretol, Neurotol)	11
bupropioni (Zyban)	11
mirtatsapiini (Remeron)	10

käytössä (17 kpl). Tavallisimpia haittoja olivat makuaistin häiriöt (9) ja erilaiset ihoreaktiot (5).

Tulehduskipu- ja reumalääkkeet

COX-2-selektiivisten tulehduskipulääkkeiden, etorikoksibin, rofekoksibin, selekoksibin ja valdekoksibin käytön yhteydessä raportoitiin viime vuonna yhteensä 78 haittavaikutusta, joista kuudessa kyse oli vakavasta ruoansulatuskanavan verenvuodosta tai ulkuksesta (selekoksibilla 3, etorikoksibilla 2, rofekoksibilla 1). Näistä potilaista lähes kaikki olivat iäkkäitä, yli 70-vuotiaita.

Selekoksibihoidon aikana havaituista haitoista suuri osa oli erilaisia allergiaoireita ja ihottumia (11 kpl). Allergiseen reaktioon viittaavia oireita raportoitiin myös etorikoksibihoidon aikana (7 kpl). Rofekoksibista raportoitiin mm. turvotusta, painon nousua ja/tai seerumin kreatiniinipitoisuuden nousua (7 kpl). Kahdella rofekoksibia saaneella potilaalla ilmoitettiin haitaksi litiummyrkytys yhteiskäytössä litiumin kanssa. Valmisteyhteenvedossa varoitetaan, että tulehduskipulääkkeet voivat lisätä litiumin pitoisuutta plasmassa ja että myös rofekoksibin käytön yhteydessä on raportoitu plasman litiumarvojen nousua.

Reumalääkkeistä tuli aikaisempien vuosien tapaan eniten ilmoituksia infliksimabista (19 kpl), jota käytetään vaikean, aktiivisen nivelreuman lisäksi myös Crohnin taudissa esimerkiksi silloin, kun muilla lääkkeillä ei ole saatu riittävää hoitovastetta. Lääke sai myyntiluvan EU:n keskitetyn järjestelmän kautta vuoden 1999 lopulla. Viime vuonna tavallisimmat infliksimabihoidon yhteydessä raportoidut haitat olivat vakavia yliherkkyysoireita (6). Maksareaktio ilmoitettiin kolmella potilaalla ja tuberkuloosi kahdella potilaalla. Joillakin infliksimabia saaneilla potilailla vastustuskyky infektioita vastaan on alentunut. Maailmanlaajuisesti infektiot ovatkin olleet lääkkeen markkinoille tulon jälkeen yleisin vakava haittavaikutus. Valmisteyhteenvedossa muistutetaan, että ennen infliksimabihoidon aloittamista kaikilta potilailta on arvioitava sekä aktiivinen että latentti tuberkuloosi. Vuoden 2003 loppuun mennessä Lääkelaitokselle on rapor-

toitu infliksimabihoidon yhteydessä yhteensä 54 haittavaikutustapausta, joista seitsemässä oli kyse tuberkuloosi-infektiosta; yksi näistä potilaista menehtyi. Lisäksi kolmessa muussa tapauksessa potilas menehtyi vakavaan infektiin.

Psykykenlääkkeet

Eniten ilmoituksia tehtiin ns. toisen polven psykoosilääkkeisiin kuuluvista klotsapiinista (26), risperidonista (14) ja ketiapiinista (14).

Valtaosa klotsapiini-ilmoituksista oli granulosityopenia- tai agranulositytoositapauksia (14 kpl). Verenkuva muutosten vuoksi valkosolut on kontrolloitava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti lääkityksen aikana. Hyperglykemia raportoitiin kahdella klotsapiinia saaneella potilaalla ja diabetes mellituksen puhkeaminen yhdellä potilaalla. Kaikki nämä tapaukset olivat vakavia ja johtivat sairaalahoitoon. Yhdysvalloissa lääkejärjestöt ovat äskettäin tiedottaneet atyyppisten neuroleptien käyttöön liittyvästä painonnoususta ja diabetesriskistä (Diabetes Care 27: 596-601, 2004), joka näyttäisi liittyvän erityisesti klotsapiini- ja olantsapiinihoitoon. Myös risperidonin ja ketiapiinin käyttöön liittyy painonnousua, mutta diabetesriskin osalta tutkimustulokset ovat ristiriitaisia.

Kahdella klotsapiinia saaneella potilaalla raportoitiin vakava aivoverenkiertohäiriö. Lääkelaitos on äskettäin varoittanut psykoosilääkkeiden käytöstä iäkkäillä dementiapotilailla, koska kliinisissä tutkimuksissa risperidoni- ja olantsapiinihoitoon on todettu liittyneen lumelääkkeeseen verrattuna suurentunut aivoverenkiertohäiriöiden vaara näillä potilailla. Muiden neuroleptien osalta ei ole käytävissä riittävästi tutkimukseen perustuvaa tietoa aivoverenkiertohäiriöistä dementiaa sairastavilla vanhuksilla.

Ketiapiinihoidon yhteydessä viime vuonna raportoiduista haitoista mainittakoon hyperprolaktinemia (2), maligni neuroleptioireyhtymä (1), ortostaattinen hypotensio (1) ja ekstrapyramidaalioireet (1), jotka kaikki ovat neuroleptihoidon tyypillisiä haittoja. Yhdellä ketiapiinihoitoa saaneella potilaalla raportoitiin QT-ajan piteneminen ja siihen liitty-

vä hengenvaarallinen kääntyvien kärkien takykardia. QT-ajan piteneminen on mahdollinen haitta kaikilla neurolepteilla, mutta tässä suhteessa eniten näyttöä on sertindolilla, tioridatsiinilla, pimotsidilla ja haloperidolilla. Pimotsidi ei ole enää Suomessa markkinoilla.

Risperidonilla vakavia neurologisia haittavaikutuksia (dystonia, ekstrapyramidaalinen häiriö, tardiivi dyskinesia) raportoitiin kolmella potilaalla ja maligni neuroleptioireyhtymä yhdellä potilaalla. Kahdella potilaalla ilmoituksen aiheena oli maksareaktio ja yhdellä QT-ajan piteneminen.

Masennuslääkkeistä eniten ilmoituksia tuli venlafaksiinilla (12 kpl) ja mirtatsapiinilla (10 kpl). Kahdella venlafaksiinia käyttäneistä potilaista raportoitiin QT-ajan piteneminen, toisella näistä todettiin myös kääntyvien kärkien takykardia. Lisäksi yhdellä potilaalla haittavaikutusilmoituksen syynä oli tajuttomuus, mutta tässä ilmoituksessa ei ollut tietoja mahdollisesta sydämen rytmihäiriöstä. Serotoniinioireyhtymä raportoitiin kahdella venlafaksiinia käyttäneellä potilaalla, toinen heistä sai myös mirtatsapiinia.

Masennuslääkkeenäkin käytettävä bupropioni oli haittavaikutusilmoituksen kohteena 11 tapauksessa. Bupropionia ei meillä kuitenkaan käytetä masennuksen hoidossa, vaan avuksi tupakoinnin lopettamisessa yhdessä motivoivien tukitoimien kanssa. Haittavaikutusilmoituksissa yhdeksässä oli mainittu allerginen reaktio tai ihoreaktio.

Hormonit

Uusista ehkäisyvalmisteista etonogestreelia ja etinyyliestradiolia sisältävän NuvaRing-emätinrenkaan käytön yhteydessä raportoitiin 13 ei-toivottua raskautta ja yksi keuhkoembolia. Drospirenonia ja etinyyliestradiolia sisältävistä yhdistelmäehkäisytableteista tehtiin viime vuonna 13 haittavaikutusilmoitusta, joista seitsemässä kyse oli verisuonitukoksesta (keuhkoembolia, aivoverisuonen tromboosi tai aivoinfarkti/-iskemia). Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden, myös ehkäisyrenkaan, käyttöön on yhdistetty suurentunut laskimo- ja valtimotromboosien riski. Toistaiseksi ei tiedetä, kuinka

suuri riski on näillä uudemmilla hormonaalisilla ehkäisyvalmisteilla vanhempiin yhdistelmäehkäisytabletteihin verrattuna.

Kolesterolilääkkeet

Statiineista saatiin Lääkelaitokselle vuonna 2003 yhteensä 60 haittavaikutusilmoitusta. Eniten ilmoituksia simvastatiinista (21 kpl) ja atorvastatiinista (15 kpl) ja fluvastatiinista (13 kpl). Myös uusimmasta markkinoille tulleesta statiinista, rosuvastatiinista, tuli viime vuonna melko paljon haittavaikutusilmoituksia (7 kpl), kun otetaan huomioon, että tämä lääke tuli kauppaan vasta heinäkuussa 2003. Tavallisimmat statiinihoidon yhteydessä ilmoitetut haitat olivat lihaskipu ja/tai kohonnut kreatiinifosfokinaasin pitoisuus (19 kpl) sekä maksareaktio (entsyymien nousu tai hepatiitti; 17 kpl).

Varjoaineet

Jopromidi on matalaosmolaalinen jodipitoinen varjoaine, jota käytetään angiografioihin, urografioihin ja varjoainetehosteisiin tietokonetomografiakuvauksiin. Siitä tehtiin Lääkelaitokselle vuonna 2003 yhteensä 27 haittavaikutusilmoitusta, joista aikaisempien vuosien tapaan valtaosa oli allergisia reaktioita.

Valmisteen käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta potilailla, jotka ovat yliherkkiä jodipitoisille varjoaineille. Myös allergiaan taipuvaiset potilaat saavat muita herkemmin yliherkkyysoireita. Niiden ilmaantumisesta voidaan yrittää ehkäistä antamalla potilaille esimerkiksi antihistamiineja ja/tai kortikosteroideja ennen tutkimusta.

Tapani Vuola

YLILÄÄKÄRI, PSYKIATRI

Leena Sommarberg

TUTKIJA

Lääketurvaosasto

Lääkelaitos

Uudet psykoosilääkkeet – vanhat haitat

Psykoosilääkkeiden kulutus näyttää pysyneen kutakuinkin samalla tasolla viimeiset 20 vuotta (kuva 1). Yhdeksänkymmentäluvun alusta myyntitilastoissa on näkynyt klotsapiinin käytön lisääntyminen ja vakiintuminen, ja viimeisten viiden vuoden aikana muut ”epätyypilliset” eli toisen polven psykoosilääkkeet ovat kasvattaneet osuuttaan runsaaseen kolmasosaan. Tämä näkyy myös haittavaikutusrekisterissä, jossa vanhempia lääkkeitä koskevia ilmoituksia on runsaasti rekisterin alkuvuosilta, mutta jossa uudet lääkkeet nousevat esiin viime vuosina. Tässä artikkelissa tarkastellaan psykoosilääkkeiden yleisimpiä haittavaikutuksia Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisterissä (HAVA) sekä koko 30 vuoden ajalta että viimeisten 10 vuoden ajalta eli vuodesta 1994 alkaen.

HAVA-rekisteriin on tehty kaiken kaikkiaan 974 ilmoitusta psykoosilääkkeiden haitoista, joista yli puolet viimeisen kymmenen vuoden aikana. Ilmoituksia tehdään siis nyt enemmän kuin ennen. Tämä heijastanee toisaalta yleisen ilmoitusaktiiviteetin lisääntymistä, toisaalta sitä, että uusista lääkkeistä ilmoitetaan enemmän kuin vanhoista, ja tässä tapauksessa erityisesti sitä, että klotsapiinin käyttö on lisääntynyt ja samalla myös sen aiheuttamat haitat. Esitetyissä luvuissa on päällekkäisyyttä, ts. useampi lääke voi olla epäilyksenalainen samassa ilmoituksessa, ja yhdessä ilmoituksessa voidaan mainita useita eri haittoja.

Koko aineisto

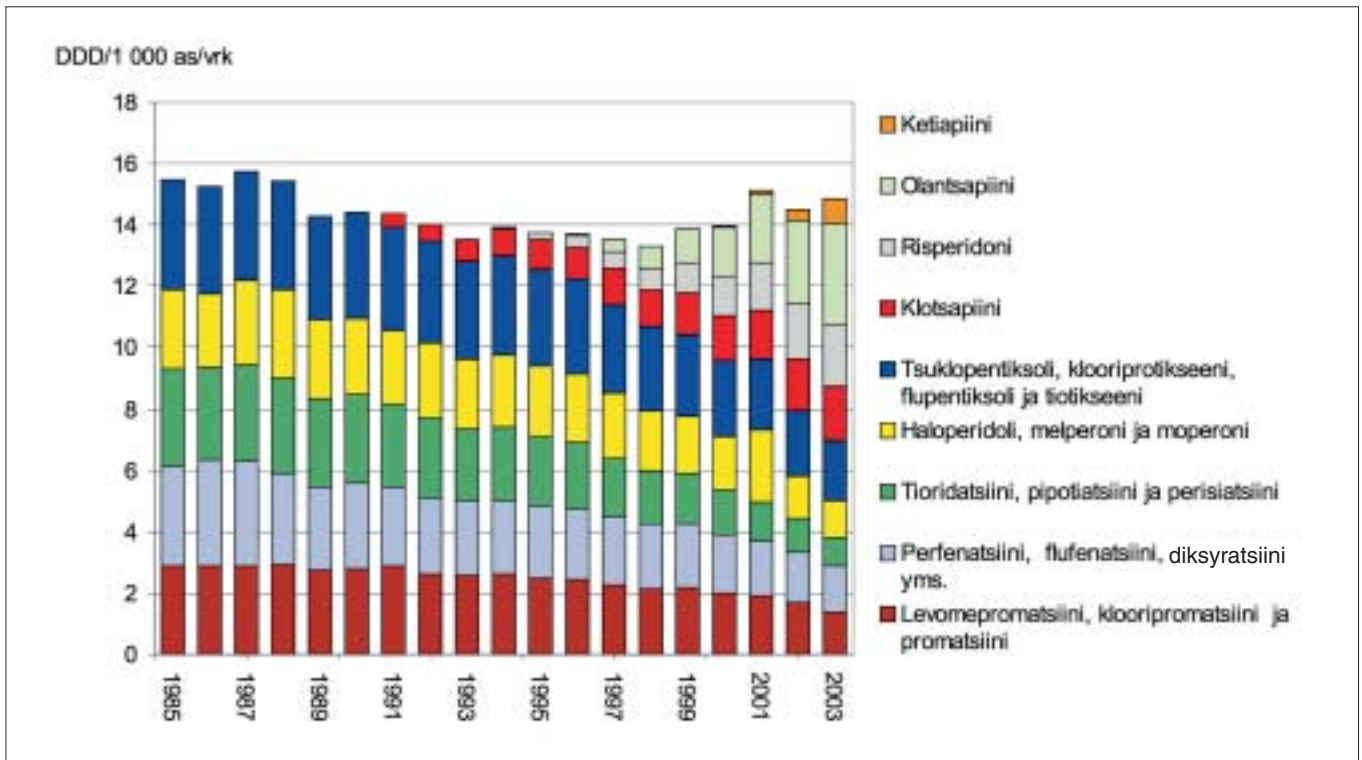
Puolessa kaikista tapauksissa on epäiltyinä lääkkeenä **klotsapiini** (484 ilmoitusta). Ilmoituksissa tulevat

Haittavaikutuksista

esille klotsapiinille tyypilliset verihaitat leukosytopenia, granulocytopenia ja agranulosoosi ja usein näihin liittyen vielä infektion merkkejä. Klotsapiinin käytön on epäilty johtaneen 22 potilaan menehtymiseen, ja lääke onkin ollut Suomessa aikanaan rajatussa käytössä ja tullut sitten uudelleen markkinoille uusien turvaohjeiden kera. Klotsapiinin käyttöön liittyneistä kuolemantapauksista 12:sta on epäilty johtuneen verenkuvamuutosten aiheuttamista infektiosta, viidessä tapauksessa on todettu lääkepitoisuuden nousu.

Seuraavaksi eniten haittavaikutusilmoituksia (75 kpl) on saatu laajasti ja kauan käytössä olleesta **klooripromatsiinista**, tyypillisimpinä haittoina erilaiset maksan toimintahäiriön oireet, kuten maksa-arvojen nousu, keltaisuus ja maksatulehdus (22 kpl). Myös erilaisista verenkuvan muutoksista on ilmoitettu 17 kertaa, samoin pahanlaatuisesta neuroleptioireyhtymästä (11 kpl). **Levomepromatsiini** ja **promatsiini** nostavat tätä ryhmää koskevien ilmoitusten määrän hieman yli 100:an, mutta eivät juurikaan muuta haittavaikutusten jakaamaa.

Risperidoni nousee esille kolmanneksi suurimpana ilmoituksien lähteenä 71 ilmoituksella. Sitä on epäilty mm. hyperprolaktemiasta ja/tai kuukautishäiriöistä (17 kertaa), pahanlaatuisesta neuroleptioireyhtymästä (8 tapausta) sekä mm. QT-ajan pidentymisestä (5 kertaa) ja verenkuvamuutoksista (4 epäilyä). Tyypillisiä psykoosilääkkeen haittavaikutuksia ovat myös ekstrapyramidaalioireet, liikehäiriöt, vapina ja lisääntynyt syljen erityys, joista on ilmoitettu 12 kertaa.



Kuva 1. Psykoosilääkkeiden kokonaiskulutus vuosina 1985–2003

Hieman lyhyemmän ajan markkinoilla ollut olantsapiini on psykoosilääkkeiden haittavaikutustilaston neljännellä sijalla 52 ilmoituksella. Sekalaisista oireista on eniten ilmoitettu hyperprolaktinemiasta tai maidonerityksestä (6), verenkuvamuutoksista (6), pahanlaatuisesta neuroleptioireyhtymästä (6) ja erilaisista turvotuksista (5 ilmoitusta).

Ketiapiinin ohi nousee kauan ja laajasti käytetty haloperidoli 43 ilmoituksellaan sekä tioridatsiini 39 ilmoituksellaan. Haloperidolia koskevista ilmoituksista yli puolet (22) koski pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää, kolme tardiivaa dyskinesiaa, kolme ekstrapyramidaalioireita ja kolme erilaisia rytmihäiriötä muiden jäädessä yksittäisiksi. Kuudessa pahanlaatuisissa neuroleptioireyhtymätapauksessa oli epäiltyä myös joku muu psykoosilääke. Tioridatsiinilla esiin nousevat verenkuvamuutokset (8 ilmoitusta), rytmihäiriöt (6) ja pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä (3 ilmoitusta). Kuudessa tapauksessa haittavaikutuksen epäiltiin johtaneen kuolemaan.

Ketiapiini on uusin psykoosilääke, mikä näkyy lisääntyneessä raportoinnissa (38 kpl). Yleensä ilmoitustiheys vähenee klinikkojen totuessa lääkkeeseen ja uusien, ”kiinnostavampien” lääkkeiden tullessa markkinoille. Ehkä raportointia li-

sää myös uusien lääkeaineiden tuottama pettymys: odotukset ovat korkealla, mutta ihmelääkettä ei löydykään. Ketapiiinista on raportoitu kahdeksan agranulosytopeniaa, viisi neuroleptioireyhtymää, kolme rytmihäiriötä sekä sekalainen joukko muita oireita.

Loput haittavaikutukset jakautuvat useille lääkkeille, mutta tästä ryhmästä nousee vielä esiin litium 32 ilmoituksella, joista kuudessa viitataan kilpirauhasen häiriöön ja viidessä lääkkeen pitoisuuden nousuun, joista kolmen epäiltiin johtuvan yhteisvaikutuksesta. Pelättyjä munuaisvaikutuksia on epäilty vain kahdessa tapauksessa.

Psykoosilääkkeiden haittavaikutukset vuodesta 1994

Viimeisen 10 vuoden aikana on ilmoitettu 564 kertaa psykoosilääkkeiden haittavaikutuksista. Näistä jälleen suuri osa eli 306 koski klotsapiinia ja erityisesti sen aiheuttamia verenkuvamuutoksia. Koska on siirtynyt yhä enemmän käyttämään uudempiä psykoosilääkkeitä, ilmoitettiin tässäkin aineistossa klotsapiinin jälkeen eniten nk. uusiin psykoosilääkkeisiin kohdistuneita haittoja (kuva 2). Eniten on ilmoitettu risperidonista (65 kpl), sitten olantsapiinista (45 ilmoitusta) ja kolmanneksi

eniten ketiapiinista (36 kpl). Näitä haittavaikutuksia käsiteltiin jo edellä.

Vaikka uudet lääkkeet valtasivat ajanjakson aikana alaa, ilmoitettiin edelleen monesta vakavasta haitasta. Niinpä pahanlaatuisesta neuroleptioireyhtymästä ilmoitettiin 45 kertaa. Eniten oli ilmoitettu klotsapiinista (8 tapausta), sitten risperidonista (8 ilmoitusta), sitten haloperidolista seitsemän kertaa, ketiapiinista ja olantsapiinista kuusi kertaa, tsuklopentiksolistä neljä kertaa, ja muutamasta muusta lääkkeestä hajanaisesti.

Neljäkymmentäneljä ilmoitusta tehtiin sydämeen liittyneistä haitoista, pääsääntöisesti jostakin rytmihäiriöistä ja/tai QT-ajan pidentymisestä.

Klotsapiini on mukana näissä ilmoituksissa 12 kertaa, risperidoni 8, sertindoli ja ketiapiini kumpikin 7 kertaa ja olantsapiini viidesti.

Sertindolia ei käsitellä tarkemmin, koska se oli myynnissä vain lyhyen ajan.

Verihaittavaikutuksia, lähinnä agranulosytoosia tai granuloseytopeniaa 10 vuoden aineistosta löytyy ilman klotsapiinia 32. Niissä epäilyllyalaisena on ollut ketiapiini (8 kpl), olantsapiini (7 ilmoitusta), risperidoni ja levomepromatsiini (4 ilmoitusta kumpikin) sekä joitakin muita yksittäisiä lääkkeitä.

Maidonerityksestä tai hyperprolaktinemiasta ilmoitettiin 29 kertaa, joissa 17:ssä oli epäiltyä risperidoni. Olantsapiini mainittiin kuusi kertaa, sertindoli ja ketiapiini kumpikin kaksi kertaa, mutta klotsapiinia ei kertaakaan. Edellisten lisäksi risperidoni mainitaan kahdessa tapauksessa, jossa oireena oli kuukautisten poisjääminen.

Maksaan kohdistuneista haitoista ilmoitettiin 28 kertaa oireiden vaihdeltaessa entsyymitasojen nousuista vaikeaan maksavaurioon. Klotsapiini näkyy tässäkin ryhmässä 11 ilmoituksella, klooripromatsiini ja risperidoni ovat epäiltyä viidessä tapauksessa, olantsapiini neljässä, ketiapiini kahdessa ja klooriprotikseeni kerran.

Turvotuksista on ilmoitettu 11 kertaa. Niiden on arveltu johtuneen olantsapiinista viidesti, ketiapiinista neljästi, ja risperidonista ja klooripromatsiinista, kummastakin kerran.

Ekstrapyramidaalioireet on mainittu ilmoituksissa 10 kertaa, joista kolme liittyi risperidoniin, kaksi perfenatsiiniin ja loput yksittäisiin lääkkeisiin, joiden joukossa uusi ketiapiini.

Kouristuksia käsittelevissä ilmoituksissa (8 kpl) aiheuttajiksi on epäilty klotsapiinia kolmasti, olantsapiinia ja sertindolia kaksi kertaa, ja risperidonia kerran.

Tardiiveista dyskinesioista on epäilty olantsapiinia, risperidonia ja sertindolia kutakin kaksi kertaa ja kerran haloperidolia eli yhteensä seitsemän kertaa. Yhtä 80-vuotiaista naista lukuun ottamatta potilaat olivat 21–50-vuotiaita.

Kuolemantapauksiakin on raportoitu viimeisen 10 vuoden aikana yhteensä 27. Näistä 10 ilmoitusta kohdistui klotsapiiniin, mutta myös olantsapiini ja risperidoni olivat epäiltyinä, kumpikin kolme kertaa, risperidoni tosin yhteiskäytössä. Yksittäisiä tapauksia oli klooripromatsiinista (useampi samanaikainen lääke), levomepromatsiinista, haloperidolista ja promatsiinista.

Ilmoitukset psykoosilääkkeistä vuonna 2003

Kaiken kaikkiaan haittavaikutusilmoituksia saatiin 936 kpl. Psykoosilääkkeistä ilmoitettiin viime vuonna 63 kertaa. Ryhmässä ilmoituksia aiheutti jälleen klotsapiini (26 kpl), kun ketiapiini ja risperidoni oli ilmoitusten lähteenä kumpikin 14 kertaa. Risperidonin osalta viisi ilmoitusta koski tuotteen uutta lihaksensisäisestä antotapaa. Olantsapiinista ilmoitettiin kaksi kertaa.

Psykoosilääkkeet ja vanhuks

Euroopan lääkearviointivirasto ja lääkeviranomaiset ovat varoittaneet olantsapiiniin ja risperidoniin liittyneestä dementiapotilaiden lisääntyneestä aivoverenkierron häiriöiden riskistä. Lisäksi olantsapiiniin on liitetty kaksinkertaistunut kuoleman riski tässä potilasryhmässä. Suomen haittavaikutusrekisteriin näitä lääkkeitä koskevista dementiapotilaiden aivoverenkierron häiriöistä ei ole ilmoitettu.

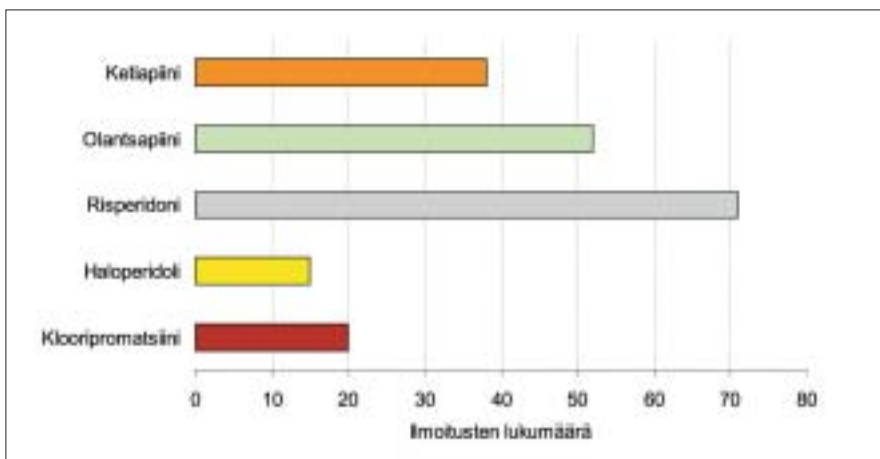
Yli 65-vuotiaita koskevista epäillyistä haittavaikutuksista (54 kpl) viimeisen 10 vuoden aikana

yleisin oli valkoisen veren kuvan muutokset (13 kpl), joista kuuden epäiltiin johtuvan klotsapiinista. Seuraavaksi eniten ilmoitettiin pahanlaatuisia neuroleptioireyhtymiä (11 kpl), joiden aiheuttajiksi epäiltiin haloperidolia neljästi, periatsiinia, olantsapiinia ja tsuklopentiksoolia kahdesti, ja risperidonia kerran. Kuudessa tapauksessa ilmoitettiin QT-ajan pidentymisestä, kahdesti liittyen sertindoliin ja risperidoniin, tosin toisessa tapauksessa yhdessä kahden muun psykoosilääkkeen kanssa.

Viimeisen 10 vuoden aikana yli 65-vuotiaiden potilaiden ryhmässä on psykoosilääkettä epäilty osatekijäksi potilaan kuolemaan kuusi kertaa, useimmiten pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän takia. Kaksi kuolemantapausta liittyi haloperidoliin, kaksi levomepromatsiiniin ja yksittäiset tapaukset olantsapiiniin sekä risperidonin, haloperidolin ja klooriprotikseenin yhteiskäyttöön.

Yhteenvedo

Liki tuhannesta psykoosilääkkeitä koskeneesta haittavaikutusilmoituksesta noin puolet koski klotsapiinia. Uusien lääkkeiden tulo markkinoille näkyy myös haittavaikutusilmoituksissa, ja niistä onkin raportoitu aktiivisesti: haitattomilta nekään eivät näytä.



Kuva 2. Eräiden psykoosilääkkeiden haittavaikutusilmoitukset vuosilta 1994–2003

Kaksikielinen lomake lääkkeiden haittavaikutusten ilmoittamista varten löytyy TABU-lehden viimeiseltä sivulta.

Täytetty lomake postitetaan Lääkelaitoksen lääketurvaosastoon, PL 55, 00301 Helsinki.

Lomake on tulostettavissa myös kotisivuiltamme suomenkielisenä osoitteessa

<http://www.nam.fi/uploads/lomakkeet/Haittavaikutusilmoitus.pdf>

ja ruotsinkielisenä osoitteessa http://www.nam.fi/uploads/svenska/Anm_om_biverkn.pdf

Psykoosilääkkeistä aivoverenkierron häiriöitä iäkkäillä dementiapotilailla

Euroopan lääkearviointiviraston arvion mukaan psykoosilääke olantsapiini (Zyprexa) lisää iäkkäiden dementiapotilaiden aivoverenkierron häiriöiden vaaran noin kolminkertaiseksi (olantsapiinilla 1,3 %, lumelääkkeellä 0,4 %) ja kuolleisuuden noin kaksinkertaiseksi (olantsapiinilla 3,5 %, lumelääkkeellä 1,5 %). Tiedot perustuvat viranomaisten omiin huomioihin ja uusiin tutkimustuloksiin.

Myös psykoosilääke risperidonin (Risperdal) on todettu lisänneen iäkkäiden dementiapotilaiden aivoverenkiertohäiriön vaaran noin kolminkertaiseksi (3,3 % vs. 1,2 %).

Tapahtumien mekanismeja ei tiedetä. Aivoverenkierron häiriön riski oli tutkimuksissa erityisesti suurentunut, kun potilas sairasti verisuoniperäistä tai sekamuotoista dementiaa. Muiden, jo pidempään käytössä olleiden psykoosilääkkeiden turvallisuutta dementiaa sairastavien vanhusten hoidossa ei ole tutkittu.

Tässä kuvattuja haittoja on todettu vain iäkkäillä dementiaa sairastavilla potilailla. Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin on 30 vuoden aikana ilmoitettu vain kolmesta aivoverenkierron häiriöstä psykoosilääkkeiden käyttäjillä.

Psykoosilääkkeiden käytössä dementiaoireiden hoidossa oltava kriittinen

Lääkelaitos suosittelee, että psykoosilääkkeitä käytetään dementiaan liittyvien psykoosien ja käytöshäiriöiden hoidossa vanhuksilla vain, mikäli se on aivan välttämätöntä potilaan tilan vuoksi. Dementiaa sairastavien potilaiden psykoosilääkkeiden tarve tulee arvioida säännöllisin väliajoin.

Tapani Vuola

Masennuslääkkeiden käyttö lapsilla ja nuorilla

Yhdysvalloissa, Kanadassa ja EU:n jäsenmaissa käydään keskustelua masennuslääkkeiden käytöstä lasten ja nuorten masennuksen hoitamisessa. On esitetty, että uudemmat masennuslääkkeet eivät ole tehokkaita lasten tai nuorten masennuksen hoidossa ja että ne voivat lisätä joidenkin lasten tai nuorten itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä. Britannian lääkevalvontaviranomainen on suositellut, että näitä lääkkeitä ei tule käyttää lapsilla tai nuorilla muuten kuin erityisesti harkiten ja erikoislääkärin ohjauksessa.

Lääkelaitos ei tässä vaiheessa katso lisärajoituksia aiheellisiksi, sillä Suomessa myynnissä olevien uudempienkaan masennuslääkkeiden käyttöaiheisiin ei kuulu masennuksen hoito lapsilla tai nuorilla, ja pääsääntöisesti valmisteyhteenvedoissa todetaan, että käytön turvallisuudesta ja tehosta lapsilla ei ole näyttöä. Masennuslääke sertraliinilla on tutkimustietoon perustuvana käyttöaiheena lasten pakko-oireinen häiriö. Fluvoksamiinin valmisteyhteenvedossa kerrotaan lyhyestä käyttökokemuksesta lapsilla pakko-oireisessa häiriössä, mutta käyttöä lasten masennukseen ei silti suositella. Lisääntyneiden itsemurha-ajatusten ja -käyttäytymisen merkitys on epäselvä, sillä tällaiset oireet ovat tyyppisiä masennuksen aikana. Lisäksi yleisesti ajatellaan, että masennustilan helpottaessa nämäkin oireet voivat olla merkki aivojen aktivoitumisesta, vaikka mieliala ei vielä olekaan kohentunut.

Lääkäri voi harkintansa mukaan määrätä lääkkeitä potilaan tilan niin vaatiessa myös muihin kuin hyväksytyihin käyttöaiheisiin. Suomessakin lasten ja nuorten masennusta hoidetaan jonkin verran masennuslääkkeillä. Esimerkiksi 15-vuotiaita tai sitä nuorempia potilaita, jotka viime vuonna saivat sairausvakuutuskorvauksia näistä lääkkeistä, oli noin 1 800. Masennuslääkitystä ei ole syytä eikä tarvetta lopettaa lapsilta tai nuorilta äkillisesti, vaan hyödyt ja haitat on hyvä harkita yksilöllisesti.

Masentunut lapsi ja nuori tulisi aina ohjata lastenpsykiatriseen tai nuorisopsykiatriseen konsultaatioon.

Tapani Vuola

Vaihdevuosien hormonihoidosta uusittuja ohjeita lääkäreille

Professorit Eeva-Marja Rutanen ja Olavi Ylikorkala Helsingin yliopistosta ovat uudistaneet vaihdevuosien hormonihoitoa ja oireiden hoidon muita vaihtoehtoja käsittelevän Kapselin, joka jaetaan mm. kaikille lääkäreille. Kirjoittajat pohtivat Lääkelaitoksen ja Kelan julkaisemassa kirjasssa hormonihoitojen turvallisuutta sekä antavat ohjeita hoidon toteutuksesta, seurannasta ja lopettamisesta. Ohjeissa painotetaan hoidon hyötyjen ja haittojen yksilöllistä arviointia. Kirjoittajien mukaan vaihdevuosioireiden hormonihoidossa tulisi käyttää pienintä tehokasta annosta, ja hoidon tulisi olla mahdollisimman lyhytkestoinen. Hormoneja ei pidetä oireettoman, terveen naisen ensisijaisena osteoporoosia ehkäisevänä lääkityksenä.

Lisäkappaleita Kapselistä nro 33 saa Lääkelaitoksen lääketurvaosastolta, puh. (09) 4733 4289 tai sähköpostitse maarit.laakso@nam.fi

Ulla Närhi
YLIPROVIISORI

Erkki Palva
PROFESSORI, OSASTOPÄÄLLIKKÖ

Lääketurvaosasto
Lääkelaitos

Lääkkeiden markkinoinnin valvonta vuonna 2003

Läkelain mukaan lääkemarkkinoinnin on kannustettava lääkkeen asianmukaiseen käyttöön. Lääkkeiden markkinointi ei saa olla epäasiallista tai houkutella väestöä lääkkeen tarpeettomaan käyttöön. Lääkelaitos valvoo lääkkeiden markkinointia. Viranomaisvalvonnan lisäksi lääkeyritykset harjoittavat itse omaehtoista markkinoinnin valvontaa.

Jos lääkkeen markkinoinnissa on menetely säännösten vastaisesti, Lääkelaitos voi kieltää jatkamasta tai uudistamasta markkinointia. Lääkelaitos voi myös määrätä kiellon saaneen toimittamaan markkinoinnin oikaisun, jos sitä lääketurvallisuuden vuoksi on pidettävä tarpeellisenä. Markkinointia koskeva ohjeistus on läkelain 91–93 §:ssä ja lääkeasetuksen 25 §:ssä.

Puuttuminen yrityksen lääkemarkkinointiin saattaa perustua Lääkelaitokseen tulleeseen kanteluun. Useimmin kanteluja saadaan yksityisiltä kansalaisilta tai esimerkiksi terveydenhuollon ammattilaisilta. Kantelussa tulee aina olla kantelun tekijän yhteystiedot, nimettäviä kanteluja ei Lääkelaitoksessa oteta käsittelyyn. Prosessi voi saada alkunsa valvontaviranomaisen huomaamasta virheestä tai aloite markkinointiin puuttumisesta voi myös tulla myös toisesta virastosta, esimerkiksi kuluttajavirastosta.

Jokainen asiallinen kantelu käsitellään Lääkelaitoksessa loppuun asti. Lääkeyritykselle lähetetään selvityspyyntö ja kopio tehdystä kantelusta. Kantelun tekijän yhteystietoja ei kuitenkaan tuoda esille. Yritykselle voidaan myös ilman selvityspyyntöä antaa huomautus havaitusta virheestä markkinoinnissa. Yrityksellä on aina mahdollisuus antaa vastine. Jos prosessi etenee toimenpiteisiin, siitä tiedotetaan kuulemiskirjeellä,

johon on myös mahdollista antaa vastine. Tieto tehdyistä toimenpiteistä ja prosessin lopputulos tiedotetaan sekä yritykselle että kantelun tekijälle.

Vuonna 2003 Lääkelaitos puuttui lääkkeiden markkinointiin 28 kertaa (taulukko). Viime vuoden markkinoinnin valvonnan teemana olivat lääkeyritysten verkkosivut ja niiden sisällön arviointi. Suurimaksi osaksi verkkosivut olivat informatiivisia ja taitavasti tehtyjä. Lääkelaitos kiinnitti huomiota kahteen yleiseen puutteeseen. Läkelain mukaan läkemääräyksellä toimitettavien lääkkeiden markkinointi väestölle on kielletty. Tämä koskee myös sähköistä markkinointia. Yritysten verkkosivuilla saattoi kuitenkin olla linkkejä, jotka johtivat reseptilääkkeiden markkinointia sisältäville sivuille (taulukossa *“sivuille linkitetty läkelain vastaista materiaalia”*). Tästä annettiin yritykselle huomautus. Läkelain mukaan yrityksen sähköinen markkinointi tulee olla siten suojattua, että se ei voi kohdistua sivullisiin. Jos lääkeyrityksen verkkosivuilla oli reseptilääkkeiden markkinoinniksi katsottavaa tuoteinformaatiota, ja sivuilta puuttui suojaus – esimerkiksi vaatimus salasanasta tai lääkärin sairausvaikutustunnuksesta – annettiin lääkeyritykselle huomautus (taulukossa *“puutteellinen suojaus”*).

Läkelain mukaan markkinoinnissa annettavien tietojen on perustuttava lääkkeen valmisteyhteenvedon. Valvonnassa puututtiin tapauksiin, jossa markkinoinnissa käytetty väite ei ollut valmisteyhteenvedon mukainen. Tällainen väite oli esimerkiksi *“ensisijaislääke”*. Myös markkinoinnissa käytetty vertailu voi johtaa huomautukseen, mikäli asiaa ei ole mainittu valmisteyhteenvedossa. Tällainen oli viime vuonna esimerkiksi väite vaikuttavan aineen nopeammasta vaikutuksesta tai suuremmasta tehosta toiseen verrattuna.

Viranomaiset puuttuivat kahteen väestölle tarkoitettuun kampanjaan, jotka muistuttivat terveydenhuoltohenkilöstölle suunnattua markkinointia. Myös lääkäreille lääke-esittelyn yhteydessä jaettujen tuotteiden, kommunikaattoreiden, jakamiseen puututtiin.

Yhteistyö lääkeyritysten kanssa on myös lääkemarkkinoinnin valvonnassa sujuvaa. Kaikissa viime vuonna olleissa tapauksissa lääkeyritys tai huomautuksen kohde itse korjasi viranomaisen puuttumiseen johtaneen markkinoinnin.

Yritys	Valmiste/kohde	Huomautuksen syy	Tulos
AstraZeneca Oy	Internetsivut	Sivuille linkitetty lääkelain vastaista materiaalia	Yritys korjasi sivut
Bayer Oy	Internetsivut	Sivuille linkitetty lääkelain vastaista materiaalia	Yritys korjasi sivut
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab	Internetsivut	Puutteellinen suojaus, sivuille linkitetty lääkelain vastaista materiaalia	Yritys korjasi sivut
Ferring lääkkeet Oy	Internetsivut	Puutteellinen suojaus, sivuille linkitetty lääkelain vastaista materiaalia	Yritys korjasi sivut
GlaxoSmithKline Oy	Internetsivut	Puutteellinen suojaus	Yritys korjasi sivut
Janssen-Cilag Oy	Internetsivut	Sivuille linkitetty lääkelain vastaista materiaalia	Yritys korjasi sivut
Oy Eli Lilly Finland Ab	Internetsivut	Puutteellinen suojaus	Yritys korjasi sivut
Oy H. Lundbeck AB	Internetsivut	Sivuille linkitetty lääkelain vastaista materiaalia	Yritys korjasi sivut
Meda Oy	Internetsivut	Puutteellinen suojaus	Yritys korjasi sivut
Suomen MSD Oy	Internetsivut	Puutteellinen suojaus, sivuille linkitetty lääkelain vastaista materiaalia	Yritys korjasi sivut
Novo Nordisk Farma Oy	Internetsivut	Sivuille linkitetty lääkelain vastaista materiaalia	Yritys korjasi sivut
Pharmacia Oy	Internetsivut	Sivuille linkitetty lääkelain vastaista materiaalia	Yritys korjasi sivut
Roche Oy	Internetsivut	Sivuille linkitetty lääkelain vastaista materiaalia	Yritys korjasi sivut
Schering Oy	Internetsivut	Sivuille linkitetty lääkelain vastaista materiaalia	Yritys korjasi sivut
Vitabalans Oy	Internetsivut	Puutteellinen suojaus	Yritys korjasi sivut
Wyeth	Internetsivut	Sivuille linkitetty lääkelain vastaista materiaalia	Yritys korjasi sivut
Apimed International Oy	Internetsivut	Puutteellinen suojaus	Sivusto poistettiin
Pharma-Vinci A/S	Vivag	Markkinoinnissa käytetty nimi poikkeaa myyntiluvan myöntämisen yhteydessä hyväksytystä	Markkinointi korjattiin
Prof. Nordströmin plastiikkakirurginen	Botox, Aethoxysklerol	Reseptilääkkeen nimen käyttö markkinoinnissa sairaala	Markkinointi korjattiin
Pfizer Oy	Viagra	Markkinoinnissa käytetty väite ei ollut valmisteyhteenvedon mukainen	Markkinointi korjattiin
Oy H. Lundbeck AB	Cipralex	Markkinoinnissa käytetty vertailu ei ollut valmisteyhteenvedon mukaista	Markkinointi korjattiin
Pfizer Oy	Kommunikaattorit	Kommunikaattoreiden jakaminen lääkäreille lääke-esittelyn yhteydessä	Menettely muutettiin Lääkelaitoksen vaatimusten mukaisesti
GlaxoSmithKline Oy	Tupakastavierottamis-kampanja	Väestölle suunnattu kampanja muistutti terveydenhuoltohenkilöstölle suunnattua	Markkinointi korjattiin
GlaxoSmith Kline Oy	”Merenneito-kampanja” hengitysvaikeuksista	Väestölle suunnattu kampanja muistutti terveydenhuoltohenkilöstölle suunnattua	Markkinointi korjattiin
Pfizer Oy	Viagra	Markkinoinnissa käytetty väite ei ollut valmisteyhteenvedon mukainen	Markkinointi korjattiin
Pfizer Oy	Zoloft	Markkinoinnissa käytetty väite ei ollut valmisteyhteenvedon ei ollut mukainen	Markkinointi korjattiin
Oy Valioravinto Ab	Carmolis	Markkinoinnissa käytetty väite ei ollut valmisteyhteenvedon mukainen	Markkinointi korjattiin
Lääkäripalvelu, Mäntsälä	Galavit-hoito	Hoidossa käytettävän valmisteiden markkinointi lääkkeenä	Markkinointi korjattiin



Regina Marttila-Lehto

APTEEKKARI

Suvi Halmepuro

PROVIISORI

NOVA Apteekki, Turku

Erkki Säkö

NEUROLOGIAN ERIKOISLÄÄKÄRI

Turun Pääsärkykeskus Oy

Apteekkikysely itsehoitosärkyläkkeen ostajille Pääsäryn esiintymisen eroja maaseutu- ja kaupunkiväestön otoksissa vuosina 1998 ja 2001

Pääsärky on yleisimpiä ihmisellä esiintyviä oireita: noin 70–95 % kärsii siitä jossakin elämänsä vaiheessa (1). Useimmiten sen taustalla ei ole mitään vakavaa sairautta. Pääsärky on suuri terveysongelma, sillä se aiheuttaa työstä poissaoloa noin yhdellä kymmenestä henkilöstä (2). Suomalaisilla yli 15-vuotiailla henkilöillä tehdyn kyselytutkimuksen mukaan pääsärystä joko äkillisessä tai pitkällisessä eli kroonisessa muodossa oli kärsinyt kuluneen vuoden aikana 73 % naisista ja 58 % miehistä (2).

Pääsärky voidaan jakaa 13:een eri luokkaan (3). Yleisimmät pääsäryn tyypit ovat migreeni ja tensionaalinen eli jännityspääsärky, jotka muodostavat kroonisista pääsärystä yhdessä yli 90 %. Migreenistä kärsii noin 10 % Suomen väestöstä, ja se on noin puolet yleisempää naisilla. Jännityspääsärystä kärsii jopa 90 % naisista ja 60 % miehistä (4). Migreenin ja jännityspääsäryn eroja on kuvattu taulukossa 1.

Pääsärkypotilaan esitiedot ja tarkka yleislääkärin tutkimus johtavat todennäköiseen diagnoosiin (4). Migreenin ja lihasjännityspääsäryn erottamiseksi on käytössä kysymyssarjoja, joiden huolellinen analy-

sointi ohjaa oikeaan diagnoosiin (6). On kuitenkin todettava, että yleislääkärin vastaanotolla tehdyn migreenidiagnoosin osuvuus on paljon parempi kuin jännityspääsäryn. Migreenidiagnoosin osuvuus oli 98 %. Sen sijaan potilaista, joilla oli diagnoosina jännityspääsärky, 87 % osoittautui migreenipotilaiksi.

Tutkimuksen mukaan vain 17 % pääsärkypotilaista käy oireidensa takia lääkärin vastaanotolla (2). Pääsäryn lääkehoito on valtaosaltaan itsehoitoa. Itsehoitosärkyläke ostetaan yleisimmin (50 % ostoista) juuri pääsäryn hoitoon (7). Lääkelaitoksen lääkemyyntirekisterin mukaan itsehoitosärkyläkkeistä ibuprofeenin käyttö lisääntyi noin 25 %:lla, ja asetyyliisilyihappovalmisteiden kulutus pieneni noin 20 %:lla vuosina 1998–2001. Parasetamolivalmisteiden käyttö suureni noin 15 %, ja ketoprofeenin käyttö pysyi lähes ennallaan (8).

Tutkimuksen tarkoitus, aineisto ja menetelmät

Tutkimuksessa pyrittiin selvittämään potilaiden oireistoa, lääkettä ja ostopäätökseen vaikuttavia tekijöitä itsehoitopääsärkylä-

keitä ostavien henkilöiden joukossa kahdella asuinpaikkakunnalla.

Tutkimus toteutettiin vuosina 1998 ja 2001 maaliskuussa valtakunnallisen pääsärkyviikon aikana. Tutkimuksen kohderyhmän muodostivat itsehoitosärkyläkettä ostaneet henkilöt Turussa (Turun XVII Kupittaaan Uusi apteekki) ja Ypäjällä (Ypäjän apteekki).

Farmaseutit tiedustelivat särkyläkkeen ostajilta, tuliko lääke pääsärkyyn. Myönteisesti vastanneita pyydettiin täyttämään kyselylomake. Tiedot kerättiin pääosin itse täytettävällä rasti ruutuun -lomakkeella. Ostajilta kysyttiin iän ja sukupuolen lisäksi heidän pääsärkynsä luonnetta, ilmaantumista, kestoa, lääkettä, ostopäätökseen vaikuttaneita seikkoja sekä sitä, oliko asiakas ollut lääkärin tutkimuksissa oireensa takia. Lääkevalintoja koskevat kysymykset olivat avoimia. Kyselylomakkeen palautti maaliskuussa 1998 Turussa 157 asiakasta ja Ypäjällä 54. Maaliskuussa 2001 kyselylomakkeen palautti 104 asiakasta Turussa ja 53 Ypäjällä. Yhteensä tietoja saatiin 379:ltä särkyläkkeen ostajalta.

Taulukko 1. Migreenin ja jännityspääsäryn eroja (5)

Migreeni	Jännityspääsärky
Ennako-oireet	Ei ennako-oireita
Rasitus pahentaa	Liikunta helpottaa
Oksennuksia	Ei oksennuksia
Valonarkuus	Ei valonarkuutta
Kova särky	Kohtalainen särky
Alkoholi voi aiheuttaa	Alkoholi voi auttaa
Alkaa öisinkin	Alkaa päiväsaikaan
Kohtausittainen	Jatkuva, tasainen

Tulokset

Itsehoitosärkyeläkkeiden ostajat

Kyselyyn vastanneiden ikäjakauma on esitetty taulukossa 2. Naisten osuus vastanneista (85 %) oli merkittävästi suurempi kuin miesten. Ikäjakaumassa ei ollut tilastollista eroa apteekin, sukupuolen ja otanta-vuosien välillä.

Päänsärryn ilmaantuvuus

Siinä, miten usein päänsärkyä ilmeni, ei maaseutu- ja kaupunkiotosten välillä ollut merkittävää eroa. Sen sijaan vuosien 1998 ja 2001 välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero ($p=0,005$) särryn ilmaantumistiheydessä. Vuonna 2001 vastanneiden joukossa oli selvästi aiempaa enemmän viikoittaisesta tai kuukausittaisesta päänsärystä kärsiviä henkilöitä (kuva 1).

Päänsärryn laatu

Päänsärryn laadusta kysyttiin, onko särky tasaista, puristavaa, jyskyttävää, viiltävää vai kaikkia näitä. Lisäksi tiedusteltiin, onko päänsärky molemminpuolista vai toispuolista. Tällä pyrittiin arvioimaan, onko päänsärky enemmän jännityspäänsärkyä vai migreenityyppistä.

Suurin osa vastaajista kuvasi päänsärkyään tasaiseksi tai jyskyttäväksi. Harvinaisinta oli viiltävä päänsärky tai kaikkien neljän mainitun yhdistelmä. Vuonna 1998 kaupunkilaisilla vastaajilla esiintyi enemmän puristavaa päänsärkyä kuin maalla asuvilla vastaajilla ($p=0,022$).

Vuonna 1998 molemminpuolinen päänsärky oli yleisintä kaikkien vastaajien keskuudessa. Sen sijaan vuoden 2001 vastauksissa molemminpuolinen särky oli vähentynyt vuodesta 1998, ja toispuolisen särryn osuus oli lisääntynyt; ero oli tilastol-

lisesti merkitsevä ($p=0,043$). Asuinpaikan suhteen ei ollut eroa.

Päänsärryn ensioireet

Päänsärryn ensioireista tiedusteltiin, ilmenikö vastaajilla väsymystä, näköhäiriöitä, tuntohäiriöitä, käsien puutumista, valoilmioita, ylivilkkautta tai muita mahdollisia oireita, vai olivatko he särkyä lukuunottamatta oireettomia. Mahdolliset ensioireet liittyvät migreenityyppiseen särkyyn, jännityspäänsärkyyn ei ensioireita liity.

Väsymys oli yleisin päänsärryn ensioire kaikilla vastaajilla. Noin kolmannes vastaajista ilmoitti, että heillä ei särryn lisäksi ole muita oireita. Verrattaessa vuosia 1998 ja 2001 toisiinsa huomataan, että näköhäiriön osuus päänsärryn ensioireena on lisääntynyt ($p=0,043$) kaikkien vastaajien keskuudessa. Ensioireiden (taulukko 3) kesken ei ollut eroja asuinpaikkakunnan suhteen.

Päänsärryn muita oireita

Vastaajilta kysyttiin, liittyykö päänsärkyyn muita oireita, kuten arkuutta valolle, äänille tai tuoksuille, pahoinvointia tai muita mahdollisia oireita (taulukko 4).

Päänsärkyyn liittyvien muiden oireiden ilmaantumisessa tutkimusvuosien tai asuinpaikkakuntien välillä ei ollut merkitsevää eroa. Vastaajilta kysyttiin lisäksi, pahentaako ponnistus tai viinilasillisen nauttiminen päänsärkyä. Fyysinen rasitus ja alkoholi saattavat pahentaa migreenipäänsärkyä, jännityspäänsärkyyn niillä voi olla helpottava vaikutus (9).

Vuonna 1998 kaikki maaseutuotoksen vastaajat ilmoittivat päänsärkynsä pahenevan ponnistaessa; kaupunkilaisvastaajista näin ilmoitti 79

Taulukko 2. Kyselyyn vastanneiden asiakkaiden ikäjakauma

Ikä	1998	2001
12–29	43	29
30–49	64	46
50–69	54	46
70–89	22	8
<i>Yhteensä</i>	183	129

Ikätieto puuttui 39 28

Taulukko 3. Päänsärryn ensioireet

	1998	2001
<i>Ensioireet (n)</i>	205	146
<i>Väsymys</i>	49	46
<i>Näköhäiriö</i>	27	37
<i>Tuntohäiriö</i>	5	7
<i>Käsien puutuminen</i>	9	8
<i>Kirkkaat valoilmiot</i>	23	21
<i>Ylivilkkaus</i>	2	3
<i>Muu oire</i>	12	16
<i>Ei muita oireita</i>	30	31

Taulukko 4. Päänsärkyyn liittyviä muita oireita

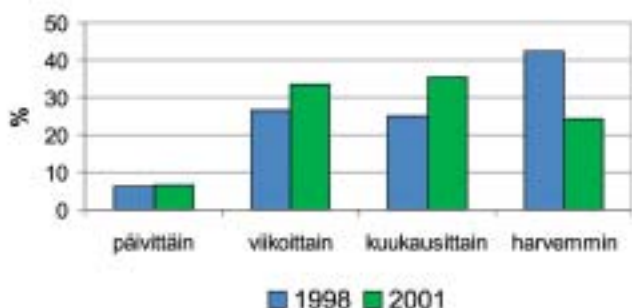
	1998	2001
<i>Oire (n)</i>	161	132
<i>Arkuutta kirkkaalle valolle</i>	65 %	64 %
<i>Arkuutta koville äänille</i>	51 %	53 %
<i>Arkuutta vahvoille tuoksuille</i>	37 %	35 %
<i>Pahoinvointia/ oksentelua</i>	42 %	39 %
<i>Jokin muu oire</i>	9 %	12 %

% ($p=0,006$). Maaseutuotoksesta vain 10 %:lla päänsärky paheni lasillisesta viiniä, kaupunkiotoksesta 38 %:lla. Vuoden 2001 tulokset ovat hyvin samansuuntaiset, mutta asuinpaikan välillä ei voitu enää todeta tilastollisesti merkitsevää eroa.

Päänsärryn kesto

Suurimmalla osalla vastaajista (80 %) päänsärkykohtaus kesti alle vuorokauden, ja tästä ryhmästä noin puolet toipui särystä alle puolessa vuorokaudessa. Tuloksissa ei ollut merkitseviä eroja asuinpaikkakunnan tai tutkimusvuosien välillä.

Kuva 1. Päänsärryn ilmaantuvuus



Lääkkeiden käyttö

Mitä lääkettä päänsärkyyn?

Suurin osa vastaajista (60 %) käytti itsehoitolääkkeitä päänsärkynsä hoitoon; vain noin 10 % käytti lääkärin määräämää reseptilääkettä. Noin kolmasosa (30 %) vastaajista käytti itsehoito- ja reseptilääkkeiden yhdistelmää päänsärlyn hoitoon (taulukko 5).

Kaupungissa asuneet käyttivät vuonna 2001 enemmän pelkkiä itsehoitolääkkeitä päänsärlyn hoitoon kuin maalla asuneet vastaajat. Jälkimmäiset käyttivät merkittävästi enemmän resepti- ja itsehoitolääkkeiden yhdistelmää kuin kaupunkiotoksen henkilöt ($p=0,005$).

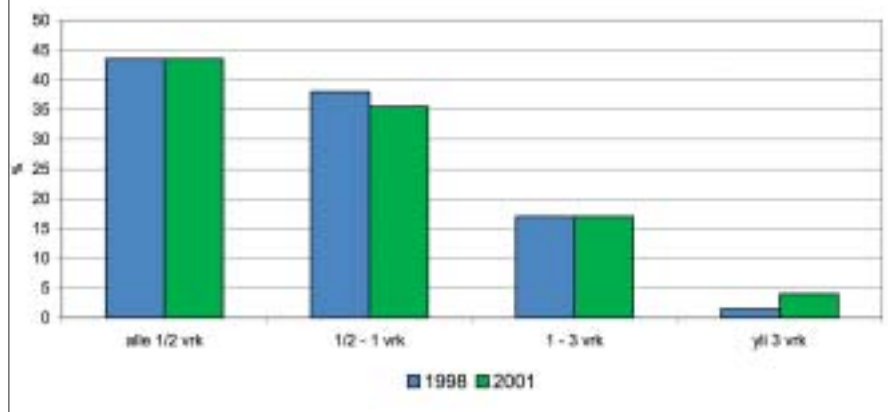
Vastaajien yleisimmin käyttämät päänsärkylääkkeet olivat ibuprofeeni, parasetamoli, asetyylisalisyylihappo ja ketoprofeeni. Samaan tulokseen päätyivät myös Ahonen ja Kaija omassa tutkimuksessaan vuonna 1996 (7).

Kuinka usein lääkettä päänsärkyyn?

Vuonna 1998 vastanneista henkilöistä suurin osa (43,5 %) käytti päänsärkylääkkeitä harvemmin kuin kuukausittain. Lääkkeitä viikoittain ja kuukausittain käytti yhteensä noin puolet vastaajista. Lääkkeiden päivittäiskäyttäjistä oli vain pieni osa vastaajista (6 %). Maaseutuotoksessa oli enemmän päänsärkylääkkeiden päivittäiskäyttäjää kuin kaupunkiotoksessa. Kaupunkilaisvastaajien keskuudessa taas oli enemmän päänsärkylääkkeiden viikoittaisia ja kuukausittaisia käyttäjiä ($p=0,049$).

Vuonna 2001 päänsärkylääkkeiden käyttötiheydessä ei ollut enää eroa asuinpaikan suhteen. Viikoittainen (36 %) ja kuukausittainen (33 %) päänsärkylääkkeen käyttö oli yleisintä vuonna 2001 ($p=0,002$). Päänsärkylääkkeiden päivittäiskäyttäjien ryhmä oli pysynyt samankokoisena kuin vuonna 1998. Harvemmin kuin kuukausittain päänsärkylääkkeitä käyttävien ryhmä oli pienentynyt. Tulokset on esitetty kuvassa 3, ja ne pitävät yhtä päänsärlyn ilmaantumistiheydessä vuosien 1998 ja 2001 välillä tapahtuneen muutoksen kanssa.

Kuva 2. Päänsärlyn kesto



Taulukko 5. Vastaajien käyttämät lääketypit

Lääketyyppi	1998		2001	
	n=147 Kaupunki	n=60 Maaseutu	n=102 Kaupunki	n=59 Maaseutu
Itsehoitolääke	61	62	67	39
Reseptilääke	11	8	8	12
Molemmat	29	30	25	49

Ostopäätös

Vastaajilta kysyttiin lääkkeen ostopäätökseen vaikuttavia tekijöitä. Vaikuttiko lääkevalintaan mahdollisesti lääkärin, terveydenhoitohenkilöstön, apteekkihenkilökunnan tai tuttavien suositus tai mainonta?

Vuonna 1998 noin puolet vastaajista käytti lääkärin määräämää reseptilääkettä, mutta vain pieni osa lääkärin määräämää reseptivapaata lääkettä. Mainonta sekä tuttavien suositus vaikuttivat merkittävästi ostopäätökseen. Apteekkihenkilökunnan tai terveydenhoitohenkilöstön suosituksella näytti olleen vähäisempi merkitys ostopäätökseen. Tuttavien suosituksella oli maaseutuotoksessa (30 %) merkittävästi suurempi vaikutus ostopäätökseen kuin kaupunkiotoksessa (14 %, $p=0,020$). Mainonnalla taas oli suurempi vaikutus kaupungin (29 %) kuin maaseudun vastaajien (9 %) ostopäätökseen ($p=0,007$).

Vuoden 2001 otoksessa lääkärillä oli edelleen suurin vaikutus kyselyyn vastanneiden ostopäätökseen. Kolmasosa (30 %) käytti lääkärin määräämää reseptilääkettä ja pienempi osa (10 %) lääkärin suosittelemaa reseptivapaata lääkettä. Mainonnalla (27 %) ja tuttavien suosituksella (21 %) oli lähes yhtä suuri merkitys ostopäätökseen. Vähäisin merkitys koettiin olevan apteekki-

henkilökunnan tai terveydenhoito-
henkilöstön suosituksella.

Vuonna 2001 lääkärin määräämiä reseptilääkkeitä käytettiin merkittävästi enemmän maaseutuotokseen kuuluvien vastaajien (51 %) kuin kaupunkiotokseen kuuluvien vastaajien (18 %) keskuudessa ($p=0,001$).

Vuosien 1998 ja 2001 välillä ei ollut merkittäviä eroja ostopäätökseen vaikuttavien tekijöiden välillä.

Lääkärissä käynnit päänsärlyn vuoksi

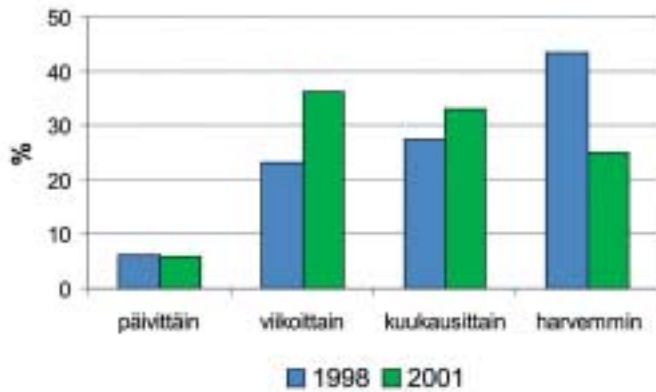
Vastaajilta tiedusteltiin, olivatko he käyneet lääkärissä päänsärlyn vuoksi tai aikoivatko he kenties joskus mennä.

Vuonna 1998 vastanneista suurin osa (65 %) ei ollut käynyt lääkärissä päänsärkynsä vuoksi. Kolmasosa (31 %) vastaajista oli käynyt lääkärissä, ja pieni osa (4 %) aikoi joskus mennä. Asuinpaikan välillä ei aineistossamme ollut merkittävää eroa lääkärissäkäyntien suhteen.

Vuonna 2001 suurin osa vastaajista (61 %) ei ollut edelleenkään käynyt lääkärissä päänsärlyn vuoksi. Noin kolmannes oli käynyt (32,5 %), ja pieni osa aikoi mennä (6,5 %). Asuinpaikkakunnan suhteen ei ollut merkittävää eroa.

Vaikka vuonna 2001 päänsärky ja päänsärkylääkkeiden käyttö oli-

Kuva 3. Kuinka usein lääkettä päänsärkyyn?



vat koko otoksessa yleistyneet verrattuna vuoteen 1998, ei lääkärissä käyty kuitenkaan useammin päänsärkyä vuoksi kuin vuonna 1998.

Pohdinta ja johtopäätökset

Tutkimus toteutettiin valtakunnallisella päänsärkyviikolla vuonna 1998 ja uusittiin samana ajankohtana kolmen vuoden kuluttua. Tuloksista voidaan havaita, että päänsärkyä yleistymisen myötä myös päänsärky-lääkkeiden käyttö oli aineistossamme yleisempää vuonna 2001 kuin vuonna 1998. Lääkkeiden päivittäinen käyttö ei ollut kuitenkaan lisääntynyt, vaan eniten kasvua oli viikoittain lääkettä päänsärkyyn käyttävien ryhmässä.

Aikavälillä 1998–2001 itsehoitosärky-lääkkeistä ibuprofeenin käyttö lisääntyi neljänneksellä ja parasetamolivalmisteiden käyttö lisääntyi noin 15 %.

Aineistossamme käytetyimpiä itsehoitopäänsärky-lääkkeitä olivat ibuprofeeni, parasetamoli, asetyylisalisyylihapo ja ketoprofeeni. Ibuprofeeni oli ostetuin lääke kyselyyn vastanneiden keskuudessa.

Vuonna 2001 lääkärin määräämien reseptilääkkeiden vaikutus ja mainonnan merkitys ostopäätöksiin olivat suurentuneet maaseutuotoksessa. Sensijaan lääkärin päänsärkyyn määräämien reseptilääkkeiden vaikutus ostopäätökseen oli vähentynyt kaupunkiväestön keskuudessa. Apteekkihenkilöstön vaikutus itsehoitosärky-lääkkeen valintaan oli vähäistä, ja vain muutama asiakas valitsi lääkärin suositteleman itsehoitosärky-lääkkeen.

Migreenipotilaita arvioidaan olevan Suomessa noin 500 000, ja jännityspäänsärkyoireisia huomattavas-

ti enemmän. Tutkimuksessamme pyrimme erottelamaan migreeni- ja jännityspäänsärkyoireiset toisistaan erityisesti särlyn laatua ja luonnetta kuvaavilla kysymyksillä ja päänsärkyyn liittyvillä lisäoirekysymyksillä.

Vastanneilla todettiin toispuolisen päänsärkyä osuus lisääntyneeksi vuosien 1998 ja 2001 välillä, ja merkittävämmän kaupunkiotoksessa. Samoin erilaisten näköhäiriöiden osuus päänsärkyä ensioireena oli vuonna 2001 suurentunut merkittävästi. Enemmistöllä vastanneista päänsärkyyn liittyvä lisäoireilu, kuten arkuus valolle, äänille ja hajuille sekä lähes puolella esiintyvä pahoinvointi viittasi vahvasti migreenioireistoon. Samoin migreenioireiluun viittasi etenkin maaseutuotoksessa lähes 100 %:lla ja koko otoksessa 90 %:lla henkilöistä ilmennyt ponnistukseen liittyvät päänsärkyä pahentaminen. Kaksi kolmasosaa vastaajista tiesi kärsivänsä migreenityyppisestä särystä. Sen sijaan viininjuonti ei näyttänyt pahentaneen etenkin maaseudun vastaajien oireilua, ja kaikilla vastaajillakin vain 24 %:lla viinilasillinen näytti pahentaneen oireita. Toisaalta migreenipotilaat yleensäkin välttävät joko tietoisesti tai tiedostamatta alkoholia, koska se voi pahentaa heidän oireitaan. Vaikuttaa siltä, että valtaosa aineistomme itsehoitosärky-lääkkeitä ostaneista päänsärkypotilaista oli migreenipotilaita.

Verrattaessa vuosien 1998 ja 2001 aineistoja toisiinsa huomataan, että näköhäiriön osuus päänsärkyä ensioireena on kasvanut kaikkien vastaajien, eniten miesten keskuudessa. Myös migreeniin liittyvä väsymys oli yleisin päänsärkyä ensioire. Toiseksi yleisimmät ensioireet olivat niin ikään migreenityyppiset näkö-

häiriöt ja erilaiset valoilmiot. Samat asiat tulivat esiin myös Landmark-tutkimuksessa (6).

Tutkimuksessamme päänsärkyoireiden takia lääkärissä käyneiden henkilöiden osuus oli melko suuri (31 % ja 32,5 % vuonna 2001). Merkittävää eroa kaupungin ja maaseudun otosten välillä ei ollut. Vaikka saamiemme tulosten perusteella päänsärky ja päänsärky-lääkkeiden käyttö oli sekä kaupunki- että maaseutuotoksessa lisääntynyt verrattuna vuoteen 1998, ei lääkärissäkäyntien määrä ollut merkittävästi lisääntynyt vuonna 2001. Vaikka potilaat näyttävät luottavan itselääkintään ja lääkevalintaan vaikuttavat tutkimuksemme mukaan eniten tuttavien suositus ja mainonta, tulisi apteekkihenkilöstön aktiivisemmin ohjata säännöllisesti päänsärky-lääkkeitä käyttäviä lääkärin vastaanotolle, koska päänsärky usein voi johtua migreenistä.

Kirjallisuus

1. Färkkilä M. ja Tokola R., kirjassa Kliininen farmakologia ja lääkehoito, luku 41: Päänsärky, s. 515-523, Kandidaattikustannus, Gummerus Kirjapaino Oy, Jyväskylä 2002.
2. KYS, neurologian klinikka: Päänsärky. Yhteistyön kehittäminen. www.kuh.fi/~neu-web/verk08.htm, 28.1.2004
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and Diagnostic criteria for Headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 1988; 8 (Suppl 7): 1-96.
4. Murros K. ja Fogelholm R.: Jännityspäänsärkyä hoito. Suomen Lääkäriliiton 1993; 48 (14): 1317.
5. Suomen Neurologinen Yhdistys ry: Käypä hoito. Migreeni. Duodecim 2002; 118: 1200-1209.
6. Newman L. Headache diagnosis in Primary Care: Results of the Landmark Study. www.medscape.com/viewarticle/451273_8, 28.1.2004
7. Ahonen R. ja Kaija P. Särkyä ja kivun itseteräily - tutkimus itsehoitosärky-lääkkeiden ostajista. TABU 1996; 6: 17-20.
8. Lääkelaitos ja Kansaneläkelaitos: Suomen lääketilasto 2001, s. 281. Edita Prima Oy, Helsinki 2002.
9. Aaltonen M. Apteekki itsehoiton asiantuntija, Päänsärky. Suomen Apteekkarilehti 1998; 6: 32-35.

Antibiootikulutuksen seuranta Euroopassa: ESAC-tuloksia

ESAC (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption*)-projekti aloitettiin marraskuussa 2001. Projektin tarkoitus on koota yhdenmukaista, vertailukelpoista tietoa antibioottien kulutuksesta 31 maassa. Päämääränä on seurata kulutuksen ja resistenssin yhteyttä, pyrkiä vaikuttamaan antibiootikulutukseen ja kyetä arvioimaan interventioiden tehokkuutta.

Retrospektiiviseen selvitykseen kerättiin avohoidossa ja sairaaloissa käytettyjen bakteerilääkkeiden kulutuslukuja vuosilta 1997–2001. Aineistoa toimitettiin 24 maasta, joista 21 pystyi antamaan tietoja tavalla, joka mahdollisti vertailun. Neljän-toista maan tietojen perusteella oli mahdollista arvioida, mikä osuus väestöstä oli altistunut mikrobilääkkeille. Projektiin ja tähänastisiin tuloksiin voi tutustua osoitteessa www.ua.ac.be/ESAC.

Suomessa sairaalassa käytettyjen antibioottien osuus ryhmän kokonaiskulutuksesta oli 17 %, mikä oli selvästi enemmän kuin useimmissa muissa maissa (yleensä alle 10 %). Ero johtuu ainakin osittain siitä, että Suomessa terveystieteiden vuodeosastojen kulutus on laskettu kuuluvaksi sairaalahoitoon, mutta useimmissa muissa maissa se lasketaan avohoidon kulutukseksi.

Kokonaiskulutus avohoidossa

Kokonaiskulutuksen vertailua varten maat jaettiin eteläiseen, itäiseen ja pohjoiseen ryhmään (taulukko). Mikrobilääkkeiden kulutus avohoidossa oli suurinta eteläisen ryhmän maissa, noin 27 DDD/1000 as/vrk, kohtalaista idässä – 18 DDD/1000 as/vrk – ja pienintä pohjoisen ryhmän maissa, 14 DDD/1000 as/vrk.

Kulutuserovertailun maaryhmät

Pohjoinen ryhmä		Itäinen ryhmä		Eteläinen ryhmä	
AT	Itävalta	BG	Bulgaria	BE	Belgia
DE	Saksa	CZ	Tsekin tasavalta	ES	Espanja
DK	Tanska	HR	Kroatia	FR	Ranska
FI	Suomi	HU	Unkari	GR	Kreikka
LT	Liettua	PL	Puola	IT	Italia
LV	Latvia	SI	Slovenia	LU	Luxemburg
NL	Alankomaat	SK	Slovakia	MT	Malta
NO	Norja			PT	Portugali

Euroopan eteläisissä ja itäisissä maissa antibioottien kulutuksessa on suurta vaihtelua vuodenajan mukaan: talvella kulutus oli lähes kaksinkertaista verrattuna kesäkuukausien kulutukseen. Myös pohjoisissa maissa ilmenee vuodenaikavaihtelua, mutta kulutus talvikuukausina suureni vähemmän kuin 25 % kesään verrattuna.

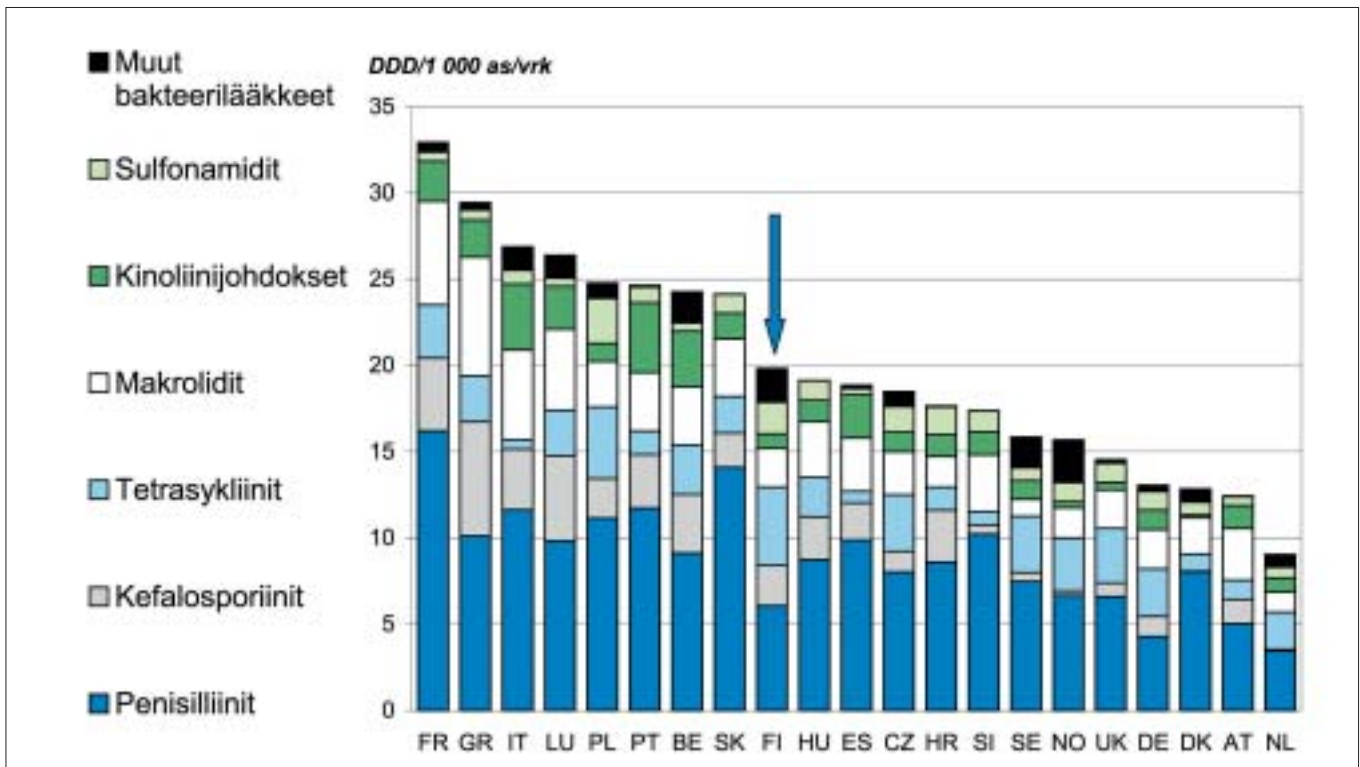
Yksittäisten maitten välillä erot antibioottien kokonaiskulutuksessa olivat suuria. Vuonna 2001 avohoidon kulutus oli suurinta Ranskassa (33 DDD/1000 as/vrk) ja pienintä Alankomaissa (10 DDD/1000 as/vrk). Ranskan lisäksi Portugali, Italia ja Kreikka kuuluivat suuren kulutuksen (yli 24 DDD/1000 as/vrk) maihin (kuva). Viiden seurantavuoden aikana kulutus suureni selvästi Kreikassa ja Puolassa ja pieneni selvästi Bel-

giassa ja Espanjassa.

Suomen antibiootikulutusta arvioitiin muihin maihin verrattuna 'kohtalaiseksi'. Avohoidon kokonaiskulutus oli noin 20 DDD/1000 as/vrk, mikä oli myös koko Euroopan keskiarvo. Muissa pohjoismaissa vastaava luku oli 12–15:n DDD/1000 as/vrk välillä.

Tiettyjen mikrobilääkkeiden kulutus

Tiettyjä antibioottiryhmiä tarkasteltaessa erot olivat maaryhmien välillä suurempia kuin erot kokonaiskulutuksessa. Etelässä käytettiin avohoidossa kefalosporiineja lähes kolme kertaa niin paljon kuin pohjoisessa, itä oli tässäkin välimaastossa (DDD/1000 as/vrk-luvut vastaavasti noin 13, 5 ja 9).



Sairaalahoitossa käytännöt ovat yhtenäisempiä: kokonaiskulutus tai kefalosporiinin käyttö eivät eronneet maaryhmien välillä tilastollisesti merkitsevästi. Muiden maiden käytännöstä poikkeavia sairaalalukulutuslukuja olivat mm. Saksan suuri karbapeneemien kulutus sekä Latvian ja Bulgarian aminoglykosidien käyttö, joka oli noin nelinkertaista muihin maihin verrattuna.

Suomessa käytettiin avohoidossa enemmän tetrasykliinejä kuin muissa maissa, ja kapeaspektristen penisilliinien osuus kulutuksesta oli vastaavasti pienempi. Kaikkiaan pohjoisen ryhmässä (etenkin Norja, Ruotsi, Suomi, Tanska, Alankomaat ja Latvia) kulutus painottui kapeaspektristen penisilliinien ja tetrasykliinien puolelle, kun taas eteläisissä maissa (erityisesti Portugali, Italia, Kreikka ja Ranska) käytettiin erittäin paljon kefalosporiineja, makrolideja ja kinoloneja, ja tavallisen penisilliinin kulutus oli olematonta.

Avohoidon makrolidien kulutus oli suurinta – kaksin-kolmenkertaisena Suomen kulutukseen verrattuna – Kreikassa, Ranskassa, Italiassa ja Luxemburgissa. Muista bakteerilääkkeistä Suomessa käytettiin nitrofurantoiinia ja metenamiinihippuria enemmän kuin muualla Euroopassa.

Johtopäätöksiä

- Euroopan maiden välillä on suuria eroja mikrobilääkkeiden käytössä.
- Erot ovat suuria etenkin avohoidon mikrobilääkekäytössä, sairaaloiden hoitokäytännöt ovat yhtenäisempiä.
- Euroopan pohjoisosissa kulutus on pienempää kuin eteläosissa, joissa lisäksi käytetään runsaasti laajaspektrisiä antibiootteja.
- Suomen avohoidon antibioottiläkulutus on Euroopan keskitasoa.

ATC (Anatomical Therapeutic Chemical)-luokituksessa lääkkeet jaotellaan 14 pääryhmään sen mukaan, mihin elimen tai elinjärjestelmään ne vaikuttavat sekä neljään alatasoon niiden farmakologisten, terapeuttisten ja kemiallisten ominaisuuksien mukaan.

Lääkekulutus esitetään vuorokausiannoksina (DDD, defined daily dose), jotka on suhteutettu väestöön ja aikaan (DDD/1 000 as/vrk). Luku ilmoittaa promilleina sen osan väestöstä, joka on käyttänyt päivittäin kyseistä lääkettä vuorokausiannoksen verran. DDD on kansainvälisesti lääketilastoinnissa käytetty yksikkö, joka perustuu lääkeaineen pääkäyttöaiheen keskimääräiseen aikuisten päiväannokseen.

Julkaisua Lääkkeiden luokitus (ATC) ja määritellyt vuorokausiannokset (DDD) 2004 voi tilata lääketurvaosastolta, puh. (09) 4733 4289 tai sähköpostilla salesstatistics@nam.fi.

Mustikkaa silmäsairauksiin?

Mm. apteekeissa jaetaan esitettä, jossa silmätautien erikoislääkäri suosittelee mustikkavalmistetta sanoen 'mustikkauute auttaa silmiä pysymään kunnossa'. Mustikan marjaa on sen sisältämien parkkiaineiden takia perinteisesti käytetty ripulin hoitoon ja mustikan lehdestä valmistettua teetä virtsavaivojen hoitoon. Mustikan marjauutteen suosittaminen silmäsairauksien hoitoon ja ehkäisyyn perustuu toistaiseksi enemmän uskollen ja toivollen kuin perusteelliselle lääketieteelliselle tutkimukselle.

Ei paranna hämäränäköä

Toisen maailman sodan aikana brittiläiset sotilaslentäjät uskoivat, että mustikkahillo parantaa heidän näkökykyään yölennoilla. Tutkijat kiinnostuivat mustikan (*Vaccinium myrtillus*) mahdollisesta vaikutuksesta näkökykyyn. 1960-luvulla tehdyissä tutkimuksissa mustikan marjauute näyttikin parantavan hämäränäköä (1).

Tuoreen katsauksen mukaan uudemmissa tutkimuksissa mustikkauutteen ja lumevalmisteen vaikutukset hämäränäköön eivät kuitenkaan eronneet toisistaan (2). Vanhemmissa, pääosin 1960-luvulla tehdyissä lumekontrolloiduissa, mutta ei sattunaistetuissa tutkimuksissa, mustikkauute näytti parantaneen hämäränäköä (1).

Johtopäätösten tekoa vaikeutti kuitenkin se, että neljässä uudessa tutkimuksessa (3,4,5,6) mustikkauutteen annokset vaihtelivat suuresti. Yhdessä tutkimuksessa annettiin vain 12–36 mg:n kerta-annos mustikkauutetta (3) ja toisessa 160 mg:aa vuorokaudessa kuukauden ajan (6). Katsauksen tekijät kiinnittivät huomiota myös siihen, että negatiiviseen tulokseen päätyneissä uudemmissa tutkimuksissa käytetyt annokset olivat pienempiä kuin positiiviseen tulokseen päätyneissä vanhemmissa tutkimuksissa (2).

Uutteiden koostumuksissa eroja

Tutkimuksissa käytetyn mustikkauutteiden koostumus ja uutteiden sisältämien antosyanosidien jakauma ja pitoisuus vaihtelevat riippuen raaka-aineen alkuperämaasta. Mustikka ja siitä valmistettu uute sisältää 15 eri antosyanosidia, joiden oletetaan olevan mustikan vaikuttavia aineita. Useissa tutkimuksissa on käytetty mustikkauutetta, joka on vakioitu siten, että se sisältää yhteensä 25 % antosyanosideja. Marjauutteen vakiointi ei kuitenkaan yksinään takaa uutteen tasalaatuisuutta, sillä yksittäisten antosyanosidien määrät voivat vaihdella uutteissa riippuen mustikan kasvupaikasta ja uutteen valmistusmenetelmästä (7,8). Esimerkiksi Suomessa ja Italiassa kasvaneista mustikoista valmistetut uutteet voivat molemmat vakioituina sisältää 25 % antosyanosideja. Kuitenkin yksittäisten antosyanosidien pitoisuudet ja täten mahdollisesti myös uutteiden vaikutukset eroavat toisistaan.

Entä silmäsairaudet?

Kirjallisuudesta ei löydy kliinisiä tutkimuksia, jotka tukisivat väitteitä, että mustikkauutteesta olisi apua väsyneille ja vanheneville tai kuiville ja punoittaville silmille kuten markkinoijat esittävät. Lääketieteen tärkeimmästä hakuohjelmasta PubMedista (www.ncbi.nlm.nih.gov) löytyy vuosilta 1990–2003 sanoilla *bilberry* 41 ja *myrtillus* 50 artikkelia. Yksi näistä on kliininen tutkimus mustikan vaikutuksesta hämäränäköön (5). Muissa artikkeleissa käsitellään mm. mustikan kemiallista koostumusta ja sen sisältämien aineiden biokemiallisia vaikutuksia. Tulee muistaa, että PubMedistä löytyy myös rohdostutkimuksia. Samalta ajanjaksolta esimerkiksi mäkikuis-masta hakusanalla *hypericum* löytyy 836 artikkelia.

Kahdessa pienessä 1980-luvun tutkimuksessa mustikan vakioidun

marjauutteen todettiin hidastaneen eri syitä johtuvan retinopatian eli silmän verkkokalvomuutoksien etene-mistä (9,10). Näiden vanhojen ja alustavien tutkimusten perusteella mustikkaa ei voi suositella silmän verkkokalvon sairauksien hoitoon eikä ehkäisyyn.

Suomessa voimakkaasti markkinoitu mustikkavalmiste on ravintolisä, joka on valmistettu lääketeh-taassa ja markkinoidaan apteekeissa lää-kärin asiantuntemukseen vedoten. Terveydenhuoltohenkilöstö tai valvova viranomainen ei voi leimata ravintolisien tai luontaistuotteiden mahdollista laitonta lääkkeellistä markkinointia yksinomaan 'luontais-tuotealan haihatteluksi'.

Kirjallisuus

- Jayle GE, Aubert L. Action des glucosides d'anthocyanes sur la vision scotopique et mesopoque du sujet normal. *Therapie* 1964; 19: 171.
- Canter PH, Ernst E. Anthocyanosides of *Vaccinium myrtillus* (bilberry) for night vision - a systematic review of placebo-controlled trials. *Surv Ophthalmol* 2004; 49: 38–50.
- Levy Y, Glovinsky Y. The effect of anthocyanosides on night vision. *Eye* 1998; 12:967–969.
- Zadok D, Levy Y, Glovinsky Y. The effect of bilberry anthocyanosides in a multiple oral dose on night vision. *Eye* 1999; 13: 734–736.
- Munth ER, Laurent JM, Jasper P. The effect of bilberry nutritional supplementation on night vision acuity and contrast sensitivity. *Altern Med Rev* 2000; 5: 164–173.
- Mayser HM, Wilhelm H. Effects of anthocyanosides on contrast vision (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(Suppl.):63.
- Martinelli EM, Baj A, Bombardelli E. Computer aided evaluation of liquid-chromatographic profiles for anthocyanins in *Vaccinium myrtillus*. *Anal Chim Acta* 1986; 191:275.
- Busse W. The significance of quality for efficacy and safety of herbal medicinal products. *Drug Inform J* 2002; 34:15–23.
- Perossini M, Guidi G, Chiellini S, Siravo D. Diabetic and hypertensive retinopathy therapy with *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides. (Artikkeli italiaksi) *Ann Ottal Clin Ocul* 1987; 113: 1173–1190.
- Scharrer A, Ober M. Anthocyanosides in the treatment of retinopathies. (Artikkeli saksaksi) *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1981; 178: 386–389.

Koottua tietoa biomateriaaleista

Lääkelaitoksen verkkosivuilla on julkaistu laaja selvitys terveydenhuollossa käytettävistä biomateriaaleista, **Biomateriaalit**, Lääkelaitoksen julkaisusarja 12/2003. Selvitys koostuu kahdeksasta osaselvityksestä. Yleiskatsaus biomateriaaleihin sekä yhteenvedo antavat lukijalle yleiskuvan aiheesta. Tarkempaa tietoa löytyy viidestä soveltamisalan mukaan laaditusta osaselvityksestä (ortopedia ja traumatologia, sydänkirurgia ja kardiologia, verisuonikirurgia, pehmytosakirurgia, hammaslääketiede, suu- ja kasvokirurgia sekä korva-, nenä- ja kurkkutaudit). Ihmisalkuperää olevista biomateriaaleista laadittiin erillinen katsaus.

Hankkeen toteutus

Lääkelaitos ja Finn-Medi Tutkimus Oy yhteistyökumppaneineen sopivat terveydenhuollossa käytettäviä biomateriaaleja koskevan kokonais selvityksen toteuttamisesta vuosina 1998–2000. Hankkeen rahoituksesta vastasi Lääkelaitos, ja käytännön organisoinnista ja koordinoinnista Finn-Medi Tutkimus Oy. Selvityksen tavoitteena oli tuottaa tietoa terveydenhuollon laitteissa ja tarvikkeissa

käytettävien biomateriaalien kliinisestä käytöstä sekä materiaalien turvallisuuteen ja käytettävyyteen liittyvistä tekijöistä.

Kukin osaselvitys laadittiin nimetyin vastuuhenkilön (editori) johdolla kyseisen alan asiantuntijoista koottuissa ryhmissä. Editorin tehtävänä oli huolehtia asiakokonaisuuden sisällön kattavuudesta sekä ryhmän sisäisestä kommentoinnista.

Kirjoittajat huolehtivat siitä, että heidän laatimansa teksti kuvasi kattavasti biomateriaalien soveltamisesta ko. alueella. Työskentelytavan eräänä tavoitteena oli edistää biomateriaaliasiantuntijoiden verkottumista maassamme.

Kukin osaselvitys käsiteltiin ja hyväksyttiin hankkeen ohjausryhmässä ennen luovutusta Lääkelaitokselle. Kielenhuollon ja muun toimituksellisen työn jälkeen selvitys julkaistiin Lääkelaitoksen julkaisusarjassa.

Tietoa, ohjausta ja uusia vaatimuksia

Lääkelaitoksen strategisena tavoitteena on selvittää laitteisiin ja tarvikkeisiin ja niiden käyttöön liittyviä riskejä ja tiedottaa niistä kulut-

Mikä on biomateriaali?

Biomateriaali ja siitä valmistettu implantti on synteettinen tai luontoperäinen tuote, jota käytetään kontaktissa kudokseen, vereen tai kudostenesteisiin, proteettiseen, diagnostiseen tai terapeuttiiseen tarkoitukseen siten, että se ei haittaa elävän organismin toimintaa.

Synteettiset biomateriaalit yleensä ovat metalleja, keraamisia aineita, polymeereja tai komposiitteja, yhdistelmä materiaaleja. Luontoperäiset aineet voivat olla peräisin ihmisen tai eläimen luusta, dentiinistä, rustosta, sidekudoksesta, keuhkosta ja ihosta.

tajille ja terveydenhuollon ammattilaisille. Erityisenä painoalueena on ihmiseen asetettavat laitteet ja tarvikkeet. Päämääränä on oikean ja turvallisen käytön edistäminen.





Oman lisämausteensa ovat tuoneet lääkevalmisteita koskevien direktiivien uudistaminen sekä kliinisiä lääketutkimuksia koskevan direktiivin valmistuminen.

Lainsäätäjän tehtävänä on huolehtia siitä, että kansallinen lainsäädäntö turvaa aukottomasti potilaan turvallisuuden. Suomessa sosiaali- ja terveysministeriö valmistelee säädökset ja määräykset. Lääkelaitos lääkkeiden ja terveydenhuollon laitteiden valvontaviranomaisena avustaa ministeriötä asiantuntemuksensa puitteissa. Bioteknologisten tuotteiden vyöry asettaa paitsi Lääkelaitokselle myös terveydenhuollolle uusia haasteita; osaamista on syvennettävä ja lisättävä.

http://www.nam.fi/laittevalvonta/yleiskatsaus_biomateriaaleihin/index.html

Biomateriaaleja koskeva selvitys oli Lääkelaitokselle tärkeä askel em. tavoitteiden toteuttamisessa. Selvityksen toivotaan olevan hakuteos, jonka avulla alan tutkijat ja terveydenhuollon ammattilaiset oppivat tunnistamaan ja arvioimaan biomateriaalien käyttöön liittyviä riskejä. On tärkeää välttää jo toteutuneiden virheellisten ratkaisujen toistuminen. Tämä on erityisen tärkeää uusien materiaalien ja teknikoiden kehittämisessä ja käyttöönotossa.

Toinen merkittävä askel oli Tekesin, Sitran ja Lääkelaitoksen yhteinen seminaari Terveyden tutkimuksesta tuotteeksi (30.1.2002). Bioteknologisille tuotteille on jo vuosien ajan ennustettu ruusuista tulevaisuutta. Odotukset uusille innovaa-

tioille ovat olleet korkealla. Kilpailu tutkimusryhmien kesken on kiivasta. Myös mahdollisuudet menestyä tuotteita myymällä on kiehtonut useita tahoja. Riskirahoitusta on ollut saatavilla, mutta tiedot viranomaisvaatimuksista ovat olleet heikot. Seminaarin tavoitteena olikin antaa tietoa lääke- ja laitealan viranomaismenettelyistä.

Kolmas merkittävä askel on ollut Lääkelaitoksen osallistuminen EU:n toimielimissä ns. ihmiskudospäätöihin (direktiivi laatu- ja turvallisuusstandardien asettamisesta ihmisperäisten kudosten ja solujen luovuttamiselle, hankinnalle, tutkimiselle, käsittelylle, varastoinnille ja jakelulle) ja ns. kudospäätötuotteita koskevan direktiivin valmisteluun.

Kissarokotteiden turvallisuutta valvotaan

Kentällä on liikkunut epäilyjä, että myyntiluvallisten kissoille tarkoitettujen rokotteiden turvallisuudessa olisi ongelmia. Suomalaiset eläinlääkärit ovat esittäneet, että tietyissä soluviljelmissä valmistetut myyntiluvalliset kissarokotteet aiheuttaisivat autovasta-aineiden muodostumista seurauksena munuaisten vaurioituminen. Tällä perusteella osa eläinlääkäreistä on siirtynyt käyttämään erityisluvilla saatavia kissarokotteita. Epäily ko. haittavaikutuksesta perustunee yhteen amerikkalaiseen tutkimukseen, josta ei ole lopullisia tuloksia. Lääkelaitoksella ja EELAlla ei ole tietoa yhdestäkään vastaavalaaisesta epäilystä Suomessa tai muualla Euroopan yhteisössä, vaikka esimerkiksi Suomessa on vuonna 2003 myyty myyntiluvallisia rokotteita yhteensä useita kymmeniä tuhansia annoksia. Tästä syystä erityisluvallisten kissarokotteiden käyttö myyntiluvallisten rokotteiden sijaan ei ole perusteltua epäilyn haitan takia.

Turvallisuus

Erityislupavalmisteista on Suomen lääkevalvontaviranomaisilla vain rajalliset tiedot. Sitä vastoin myyntiluvallisten rokotteiden turvallisuutta valvotaan huolella valmisteen koko elinkaaren ajan. Euroopan yhteisössä edellytyksenä myyntiluvalla on dokumentaatio, jolla osoitetaan valmisteen olevan laadukkaan, turvallisen ja tehokkaan. Dokumentaatioissa vaadittavat tutkimukset esitetään yksityiskohtaisesti direktiivin



2001/82/EY liitteessä yksi vain myyntiluvallisten rokotteiden osalta.

Turvallisuustutkimuksissa haittavaikutusten ilmenemistä provosoidaan mm. käyttäen suurinta mahdollista annosta valmisteyhteenvedon mukaisesti nuorimmilla mahdollisilla kohde-eläimillä. Lisäksi rokotetta annetaan yliannoksella ja toistetusti. Eurooppalaisten periaatteiden mukaisesti selvitetään rokotteen aiheuttamat haittavaikutukset sekä laboratorio-olosuhteissa että käytännössä ennen kuin rokote päästetään markkinoille. USA:ssa rokotteen turvallisuus osoitetaan päinvastaisesti; esim. rokotteen yliannostusta ei tutkita myyntiluvan myöntämisen yhteydessä, vaan viranomaisen saa haittavaikutustieto- ja valmisteen oltua kliinisessä käytössä myyntiluvan saaneena, mutta turvallisuutensa puolesta ikään kuin koekäytössä.

Elävien rokotteiden ja tiineille eläimille tarkoitettujen rokotteiden

on täytettävä direktiivin erityisvaatimukset ennen kuin niille myönnetään lupa. Valmisteyhteenvedossa on ilmoitettava mm. elävien rokotevirusten mahdollisesta leviämisestä ja zoonoosien rokotemikrobien vaarallisuudesta muille kuin kohde-eläinlajille tai ihmiselle.

Jälkivalvonnan peruspilareita ovat myyntiluvan haltijan toimittamat määräaikaisten turvallisuusraportit, joita toimitetaan erityisen tiheästi viranomaisten arvioitavaksi heti myyntiluvan myöntämisen jälkeen, sekä Euroopan laajuinen ja kansallinen haittavaikutusseuranta. Harvinaisten haittojen löytämisessä on olennaista yhteistyö eläinlääkärin, myyntiluvan haltijan ja viranomaisen välillä.

Rokotteisiin liittyviä turvallisuusasioita käsitellään Euroopan lääkearvointiviraston tieteellisen eläinlääkintökomitean (CVMP) immunologisten valmisteen työryhmän ja lääketurvatyöryhmän säännöllisissä kokouksissa. Niissä on edustettuina kaikki jäsenvaltiot, jolloin eri maiden yhteistyötahot ovat verkostuneet ja ajankohtaiset ongelmat tulevat nopeasti esiin. Asiantuntijoiden kannanotot julkaistaan EMEAn verkkosivuilla (<http://www.emea.eu.int/>).

Kiitän Eläinlääkintä- ja elintarviketutkimuslaitoksen asiantuntijoita, ryhmänjohtajia Miia Jakava-Viljasta ja Ulla Rikulaa hyvistä kommentteista.

Tepoksaliinin varoituksia koiran haittavaikutuksista terävöitetty

Zubrin-tulehduskipulääke, tepoksaliini, estää sekä syklo-oksigenaasin että 5-lipo-oksigenaasin toimintaa, minkä seurauksena prostaglandiinien ja leukotrieenien synteesit estyvät. Lääke on ollut käytössä Suomessa vuodesta 2001 lähtien käyttöaiheena tulehdusoireiden vähentäminen ja kivun lievittäminen erilaisissa tuki- ja liikuntaelinsairauksissa koiralla.

Komissio hyväksyi tammikuussa Zubrin-tableteille uuden käyttötavan. Tabletti voidaan nyt antaa myös ruuassa. Samalla komissio teki CVMP:n ja sen lääketurvatyöryhmän lausuntojen perusteella muutoksen valmisteyhteenveen, joka koskee valmisteen haittavaikutuksia.

Sen jälkeen, kun tepoksaliinin laajamittainen käyttö on alkanut, se on aiheuttanut niin monia vakavia ja jopa kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia eri EU-maissa, että CVMP katsoi aiheelliseksi varoittaa vakavista haittavaikutuksista (kursiivilla kirjoitettu osa lisätty): Hoidon aikana saattaa ilmetä oksentelua ja ripulia. Alopesiaa ja erytemaa saattaa myös esiintyä ajoittain. Tulehduskipulääkkeisiin yleisesti liittyviä haittavaikutuksia ovat oksentelu, löysät ulosteet, ripuli, veriset ulosteet, heikentynyt ruokahalu ja väsymys. Jos tällaisia haittavaikutuksia ilmenee, hoito tulee lopettaa välittömästi. *Joissakin harvinaisissa tapauksissa, erityisesti vanhoilla tai herkillä koirilla, nämä haittavaikutukset voivat olla vakavia tai kuolemaan johtavia.* Valmisteen tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa mahasuolikanavan reaktioiden (ripuli tai oksentelu) esiintymisyleisyys oli 10 %.

Eläinlääkäreiden toivotaan kiinnittävän huomiota tähän muutokseen. Kun haittavaikutusepäilyjä tulee, niistä pitää raportoida Lääkelaitokseen.

Liisa Kaartinen



Eläinlääkeryhmä esittäytyy

Eläinlääkeasioita Lääkelaitoksella hoitaa tämä iloinen joukko. Vasemmalla toimistos sihteeri Pia Blomqvist ja hänen edessään jaostopäällikkö, eläinlääkäri Liisa Kaartinen. Seuraavana eläinlääkäri Jouko Koppinen, joka vastaa tuotantoeläinlääkkeisiin liittyviin kysymyksiin ja seuraavana eläinlääkäri Tita-Maria Saukko, joka palvelee pieneläinlääkeasioissa. Hänestä oikealla eläinlääkäri Kristina Lehmann, jonka vastualueena on immunologiset eläinlääkevalmisteet. Äärimmäisenä oikealla myyntilupakoordinaattori Paula Kajaste.

Uusia eläinlääkkeiden myyntilupia helmi-maaliskuussa 2004

DALMARELIN 25 mikrog/ml injektioneste, liuos, Fatro S.p.A.

Lecirelinum/lesireliini QHo1CA R

Kohde-eläinlajit: Lehmä ja kani.

Lehmä: Munasarjojen follikkelikystojen hoito. Ovulaation induktio siemennyksen aikaan lyhyessä, hiljaisessa tai pitkittyneessä kiimassa.

Kani: Ovulaation induktio. Tiinehtymisen parantaminen eläinryhmässä.

IBAFILIN 30 mg ja 900 mg tabletti, Intervet International B.V.

Ibafloxacinum QJ01MA96R

Kohde-eläinlaji: Koira. Ibaflin on tarkoitettu seuraavien sairauksien hoitoon koirilla: Ihotulehdukset (pyoderma - pinnallinen ja syvä, haavat, paiseet), joiden aiheuttajana on Staphylococcus, E. coli ja Proteus mirabilis -bakteerien herkätkannat.

Akuutit komplisoitumattomat virtsatieinfektiot, joiden aiheuttajana on Staphylococcus, Proteus spp., Enterobacter spp., E. coli ja Klebsiella spp. -bakteerien herkätkannat. Hengitystieinfektiot (ylähengitystiet), joiden aiheuttajana on Staphylococcus, E. coli ja Klebsiella spp. -bakteerien herkätkannat.

NOBILIS RT INAC injektioneste, emulsio, Intervet International B.V.

TRT-virusia, inaktivoituja QI01AA17R

Suomi on tautivapauden perusteella kieltänyt maahantuonnin, myynnin ja käytön.

Kohde-eläinlajit: Kana ja kalkkuna.

Kanojen aktiivinen immunisointi Swollen Head -oireyhtymää aiheuttavan siipikarjan pneumovirusinfektion kliinisten oireiden, kuten egg-drop -oireyhtymän vähentämiseksi.

Kalkkunoiden aktiivinen immunisointi kalkkunan rinotrakeiittiviruksen aiheuttamien kliinisten oireiden vähentämiseksi. Immunitetti säilyy yhden munintakauden ajan ja kehittyy kolmen viikon kuluttua rokotuksesta.

NOVEM NAUDALLE 5 mg/ml injektioneste, Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH

Meloxicamum QM01AC06R

Kohde-eläinlaji: Nauta (vasikat ja nuorkarja). Käytetään lievittämään kliinisiä oireita akuuteissa hengitystieinfektioissa yhdistettynä asianmukaiseen antibioottihoitoon vasikoilla ja nuorkarjalla.

NOVEM NAUDALLE JA SIALLE 20 mg/ml injektioneste, Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH

Meloxicamum QM01AC06R

Kohde-eläinlajit: Nauta ja sika.

Nauta: Naudoilla vähentämään kliinisiä oireita akuuteissa hengitystieinfektioissa yhdessä asianmukaisen antibioottilääkityksen kanssa. Yli viikon ikäisille vasikoille ja ei-laktoivalle nuorkarjalle vähentämään ripulin kliinisiä oireita yhdessä oraalisen nestehoidon kanssa. Tukihoitona akuutin mastiitin hoidossa yhdessä antibioottilääkityksen kanssa.

Sika: Tulehdus- ja kipuoireiden lievitys ei-infektiivisissä liikuntaelinten sairauksissa.

Tukihoitona porsimisen jälkeisessä verenmyrkytyksessä ja toksemiassa (MMA-oireyhtymässä) yhdessä asianmukaisen antibioottilääkityksen kanssa.

PORCILIS GLÄSSER injektioneste, suspensio, Intervet International B.V.

Haemophilus parasuis -bakteereja, inaktivoituja QI09AB07R

Kohde-eläinlaji: Sika. Sikojen aktiivinen immunisointi Haemophilus parasuis -bakteerin serotyyppi 5:n aiheuttamien, Glässerin taudille tyypillisten vaurioiden vähentämiseksi. Immunitetin kehittyminen: 2 viikkoa rokotusohjelman päättymisestä. Immunitetin kesto: 14 viikkoa rokotusohjelman päättymisestä.

PORCILIS PARVO VET injektioneste, suspensio, Intervet International B.V.

Sian parvovirusia, inaktivoituja QI09AA02R

Kohde-eläinlaji: Sika. Sian parvovirusinfektion (PPV) aiheuttaman tarttuvan sikiökuoleman ehkäisy.

Ajankohtaisseminaari EU:n lääkeseisioista

Lääkelaitos järjesti yhteistyössä sosiaali- ja terveysministeriön kanssa keskeisten sidosryhmien edustajille ajankohtaisia EU-asioita käsittelevän seminaarin 3.2.2004. Paikalla oli edustajia mm. Lääketeollisuus ry:stä, Suomen Apteekkariliitto ry:stä, Suomen Lääkäriliitto ry:stä, Suomen Eläinlääkäriliitto ry:stä, Suomen Farmasialiitto ry:stä ja Apteekkitavaratukkukauppiat ry:stä.

Seminaarin ohjelma kattoi katsaukset EU-lääkelainsäädännön uudistuksen tilanteeseen, "lääkepaketin" ja "rohdosdirektiivin" olennaiseen sisältöön, EMEAn kehitykseen ja suuntaviivoihin vuoteen 2010 sekä EY-tuomioistuinten viimeisimpiin oikeustapauksiin. Seminaari päättyi osallistujien kysymyksiin ja rakentavaan keskusteluun.

Tilaisuudessa esitettyyn aineistoon voi tutustua Lääkelaitoksen verkkosivuilta osoitteessa: <http://www.nam.fi/ajankohtaista/kalenteri/ajankohtaisfoorumi2004.html>

Katja Lindgren-Äimänen



Kuvassa ylläkäri Terhi Hermanson sosiaali- ja terveysministeriöstä.



Perinteisiä rohdosvalmisteita koskeva direktiivi hyväksytty

Euroopan parlamentti ja neuvosto on 31.3.2004 antanut perinteisiä kasvirohdosvalmisteita koskevan direktiivin (2004/24/EY). Direktiivi tulee voimaan sinä päivänä huhtikuussa 2004, kun se julkaistaan Euroopan unionin Virallisessa lehdessä. Jäsenvaltiot antavat omat kansalliset säädöksensä direktiivin noudattamisesta 18 kuukauden kuluessa direktiivin voimaantulopäivästä. Säädöksiä on sovellettava seitsemän vuoden kuluessa myös sellaisiin perinteisiin rohdosvalmisteisiin, jotka ovat ja markkinoilla direktiivin tullessa voimaan.

Direktiivillä lisätään lääkedirektiiviin 2001/83/EY säädökset perinteisten rohdosvalmisteiden (*traditional herbal medicinal products*) yksinkertaistetusta rekisteröintimenettelystä. Tämä uusi lääkeryhmä ei korvaa myyntiluvan vaativia rohdosvalmisteita (*herbal medicinal products*), vaan se tulee lainsäädäntöön niiden lisäksi. Perinteisten rohdosvalmisteiden rekisteröintivaatimuksia on kuvattu tämän lehden joulukuun numerossa 6/2003 (1).

1. Enkovaara A-L. Rhdosvalmisteiden myyntilupahakemusten vaatimuksista. TABU 2003; 6:29.



ILMOITUS EPÄILLYSTÄ LÄÄKKEEN HAITTAVAIKUTUKSESTA

--

I HAITTAVAIKUTUS

1 Potilaan nimekirjaimet	2 Henkilötunnus (jää vain viranomaisen tietoon) pkkkvv-tunnus	3 Ikä tapahtumahetkellä	4 Sukupuoli	5 Haittavaikutus alkoi pkkkvv
6 Haittavaikutuksen kuvaus (oireet, diagnoosi, myös asiaa selvittävät tutkimustulokset ja haittavaikutuksen hoito sekä mahdollinen uudeleenaaltistus)				
<input type="checkbox"/> a Epäiltsi lähteenä <input type="checkbox"/> b Muu erillinen selvitys lomakkeen kääntöpuolella				
7 Haittavaikutus			8 Haittavaikutuksesta toipuminen	
<input type="checkbox"/> a johti kuolemaan <input type="checkbox"/> b oli henkeä uhkaava <input type="checkbox"/> c vaati sairaalahoitoa tai pidensi sitä <input type="checkbox"/> d aiheutti pysyvän vaurion tai alensi toimintakykyä <input type="checkbox"/> e ei mikään näistä			<input type="checkbox"/> a täysin toipunut <input type="checkbox"/> b ei vielä toipunut <input type="checkbox"/> c pysyvästi seurauksia <input type="checkbox"/> d ei tiedossa	

II LÄÄKITYS

9 a	b	c	d	e	f	g	h
Epäilty lääke (kauppanimi, vahvuus)	Lääke- muoto	Anto- tapa*	Annos/ vrk	Lääkitys alkoi ppkkvv	Lääkitys päätyi ppkkvv	Käyttöaihe	Aiempi altistus**
10 a	b	c	d	e	f	g	
Muu samanlainen lääkitys (kauppanimi, vahvuus)	Lääke- muoto	Anto- tapa*	Annos/ vrk	Lääkitys alkoi ppkkvv	Lääkitys päätyi ppkkvv	Käyttöaihe	

III ILMOITUKSEN ANTAJA

11 Ilmoituspäivämäärä
12 Ilmoittajan nimi, toimipaikka, osoite ja puhelin <input type="checkbox"/> a Avoehdon lääkäri <input type="checkbox"/> b Sairaalalääkäri <input type="checkbox"/> c Hammaslääkäri
<input type="checkbox"/> d Haluan, että nimeni ja yhteystietoni jäävät vain Lääkelaitoksen tietoon

*) Antotapa esimerkiksi: p.o., i.v., l.m., i.a., s.c., inhalaatio, rektaalisesti

***) Onko potilas saanut ko. lääkettä aikaisemmin kuin raportissa kuvatulla jaksolla? Kyllä / Ei / Ei tietoa