

6.2003



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
LÄKEMEDELSINFORMATION FRÅN LÄKEMEDELSVERKET, FINLAND | DRUG INFORMATION FROM THE NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES, FINLAND



Pääkirjoitus

- Erkki Palva **3** Erityisluvulla paikataan lääkkeiden saatavuusongelmia
- Martti Färkkilä **4** Crohnin taudin muuttuvat hoitolinjat

Uutta lääkkeitä

- Veijo Saano **10** Rosuvastatiini

Haittavaikutuksista

- Jyrki Vanakoski | Leena Sommarberg |
 Erkki Palva **11** Lääkelaitokselle ilmoitetut munuaisten ja virtsateiden
 haittavaikutukset vuosina 1973–2003
- Heikki Kauma | Timo Timonen **13** Oma lääkehaittahavaintomme: hydroksikarbamidin
 aiheuttama lääkekuume
- Jussi Holmalahti **15** Keliakia, gluteeni ja lääkkeet
- Tiina Seppä | Esko Nuotto **16** Lääkelaitoksen GCP-tarkastukset
18 Eritvisluvulla varmistetaan välttämätön lääkehoito
- Tinna Voipio | Pirkko Paakkari **20** Tuoreet lääkekulutustiedot verkossa

Rohdosvalmisteista

- Anna-Liisa Enkovaara **21** Punaista riisiä

- Ulla Närhi | Sanna Viljakainen **23** Lääke vai elintarvike?

Ex tempore

- 25** Uudet suositukset hormonihoidon määräämisestä
26 Tietoja Hexavac- ja Infanrix Hexa -rokotteista
26 Kapseli masennuslääkkeistä julkaistu
27 Rohdosvalmisteiden myyntilupahakemusten vaatimuksista
27 Lääkelaitoksen yleinen osasto tiedottaa

Terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista

- Kaisu Hämäläinen **28** Uusi tekonivelmallien koodausjärjestelmä
29 *In vitro* -diagnostiikkadirektiivi konkretisoituu –
 siirtymäkausi päättyy

Eläinlääkkeistä

- Liisa Kaartinen **30** Eläinlääkärit TABUn lukijoiksi
 Jouko Koppinen **30** Ohje eläinlääkkeiden haittavaikutusten ilmoittamisesta
31 Eläinten hoitoon käytetyt mikrobilääkkeet
32 Uusi myyntilupia eläinlääkkeille
- 33** Kuulemistilaisuus sidosryhmille
33 Ministeri Liisa Hyssälä vieraili Lääkelaitoksessa
33 Vieraita Kiinasta



Erkki Palva
PROFESSORI, OSASTOPÄÄLLIKKÖ
Lääketurvaosasto
Lääkelaitos

Erityisluvilla paikataan lääkkeiden saatavuusongelmia

Myyntiluvallisten lääkevalmisteiden määrä kasvaa Suomessa koko ajan, ja käytävissä oleva lääkevalikoima on näin laajempi kuin koskaan. Siitä huolimatta törmätään välillä tilanteeseen, jossa tästä valikoimasta ei löydy sopivaa hoitoa, vaan potilaan hoitoon tarvitaan lääke, jolla ei ole myyntilupaa. Lääkelaiissa on otettu huomioon tällaiset poikkeustilanteet, ja se antaa mahdollisuuden myöntää erityisistä sairaanhoidollisista syistä ns. erityisluvan tällaisen myyntiluvattoman lääkkeen luovuttamiseen potilaan käyttöön.

Toisaalla tässä lehdessä on esitelty tarkemmin erityislupajärjestelmän toimintaa ja myönnettyjen lupien jakautumista. Yksittäisten lupien runsas määrä, 17 000 päätöstä vuodessa, herättää joskus kysymyksiä siitä, voiko näin usein olla perusteltu tarve muulle kuin myyntiluvalliselle lääkehoidolle. Erityislupien lähempi tarkastelu osoittaa, että toisin kuin kuulee arveltavan, kyseessä ei useimmiten ole lähtökohtaisesti mikään erikoinen ja poikkeava lääkehoitoratkaisu, vaan pienen potilasryhmän vakiintunut hoito.

Osa erityisluvallisista lääkkeistä on sellaisia, joilla ei ole koskaan Suomessa ollutkaan myyntilupaa, joko lääkkeen varhaisen kehitysvaiheen tai esim. hoidettavan sai-

rauden harvinaisuuden takia. Myös sellainen lääke, jonka myyntilupa on turvallisuussyistä peruuntunut, saattaa joissakin tilanteissa olla yksittäiselle potilaalle perusteltu hoitovaihtoehto. Erityisesti näissä tapauksissa korostuu hoitavan lääkärin vastuu ja hänen asiantuntemuksensa merkitys lääkehoitopäätöstä tehtäessä. Lääkkeen tehoa ja turvallisuutta koskevan asianmukaisen tiedon hankkiminen voi näissä tilanteissa olla työlästä, ja hoidon seuranta vaatii tavanomaista suurempaa huolellisuutta.

Merkille pantavaa on, että noin kolmasosa kaikista lupapäätöksistä koski sellaisia lääkkeitä, joiden myyntilupa on rauennut lääkeyritysten ratkaisuihin johtuen. Markkinoilta poistetaan koko ajan vanhoja, suhteellisen pienimennekkisiä lääkevalmisteita, joiden kaupanpitoa yritys ei enää pidä kannattavana. Tuotesarjat vahvuus- ja lääkemuotovalikoimineen ovat joutuneet aiempaa kriittisempään kannattavuustarkasteluun. Näin jotkut vakiintuneet lääkehoidot lopulta joutuvat meillä myyntilupajärjestelmän ulkopuolelle. Tällainen ilmiö kohtaa erityisen helposti Suomen kaltaista pientä kieli- ja markkina-aluetta. Lääkelaitoksen mahdollisuudet vaikuttaa tällaisten lääkkeiden markkinoilla pysymiseen rajoittuvat vuosimaksusta vapauttamiseen.



Martti Färkkilä

DOSENTTI, VASTAAVA YLILÄÄKÄRI
Gastroenterologian klinikka
Sisätaudit
HYKS

Crohnin taudin muuttuvat hoitolinjat

Vaikka Crohnin taudin etiopatogeneesi on edelleen avoin, on tauti ollut vilkkaan lääketutkimuksen kohteena, uusia biologisia vasteenmuuttajia on tullut kliiniseen käyttöön ja vanhojen lääkkeiden, kuten 5-ASA-valmisteiden, asemaa on arvioitu uudelleen. Uudet biologiset lääkkeet ovat tehokkaita, mutta myös kalliita ja edellyttävät selkeää hoitosuunnitelmaa potilaalle ja ennen kaikkea hoitovasteen objektiivisia mittareita ja kriteereitä hoidon jatkamiselle. Myös hoitotavoitteet ovat muuttumassa: potilaan oireettomuuden lisäksi tavoitteena on myös endoskooppinen hoitovaste. Endoskooppisen remission on osoitettu parantavan potilaan elämänlaatua, vähentävän sairaala- hoitojaksoja ja luonnollisesti myös leikkaushoidon tarvetta.

Crohnin tauti on krooninen tulehduksellinen suolistosairaus, joka saattaa käsittää koko mahasuolikanavan, vaikka muutokset paikantuvatkin yleisemmin ohutsuolen loppuosaan ja paksusuolen oikealle puolelle. Puhtaasti ohutsuoleen rajoittuvia tapauksia on noin 30 % ja vain paksusuolta käsittäviä noin 25 %. Tauti jaetaan kliinisen kuvansa mukaan strikturoivaan, fistuloivaan ja non-penetroivaan, non-strikturoivaan eli koliittityypiseen muotoon (Wienin luokittelu), ja myös lääkehoitovalinnat ovat riippuvaisia taudin alatyypistä. Nykyisen käsityksen mukaan Crohnin taudissa on kyse jonkin laukaisevan tekijän, tavallisesti suolistoinfektion laukaisemasta suolen immunologisesta säätelyhäiriöstä geneettisesti alttiilla henkilöllä, jonka seurauksena immunologinen toleranssi suolen normaalille bakteeriflooralle murtuu. Tämä johtaa jatkuvasti aktiiviseen tulehdusvasteeseen, ja lisääntyneestä suolen limakalvon läpäisevyydestä johtuen suoli "vuotaa" bakteeriantigeneja, jotka puolestaan aktivoivat

lamina propria T-lymfosyytit ja makrofagit. Aktivoituneiden T-solujen apoptoosi on normaalisti keskeinen tulehdusvasteen säätelymekanismi, joka on Crohnin taudin yhteydessä heikentynyt ja ylläpitää tulehduksen kroonistumista. T-solujen aktivoimat makrofagit tuottavat proinflammatorisia sytokiinejä, kuten IL1, TNF ja IL 12, voimistaen edelleen tulehdusreaktiota. Kroonisesti aktiivinen inflammaatio johtaa kudosaaurioihin ja lopulta oireisiin, kuten vatsakipuihin, ripuliin ja verenvuoroon.

Crohnin tauti on 14–15 kertaa tavallisempi ensimmäisen asteen sukulaisilla muihin verrattuna ja monotsygoottisten kaksosten konkordanssi taudin suhteen on 67 %. Taudille altistava ensimmäinen geeni, CARD 15, on löydetty kromosomista 16. Se selittää kuitenkin Crohnin taudin synnystä verrattain pienen osan, eikä mutaation määrittämisellä ole kliinistä merkitystä taudin ennustetta tai hoitoa arvioitaessa.

Lääkehoito

Taudin lääkehoito on edelleen empiiristä. Hoito voidaan jakaa aktiivisen taudin rauhoittamiseen eli remission induktioon (taulukko 1) ja remission ylläpitohoitoon (taulukko 2). Hoidon suunnittelu edellyttää varmaa diagnoosia sekä taudin laajuuden, aktiiviteetin ja mahdollisten komplikaatioitten selvittämistä. Diagnoosi nojautuu oireiden ohella pitkälle endoskopiattutkimuksiin: ileokolonoskopiaan ja gastroskopiaan. Tarvittaessa ohutsuolen tila voidaan selvittää esim. magneettienterografialla ja endokapselikameratutkimuksella. Hoitovasteen arviointi on etenkin kliinisissä tutkimuksissa pitkään perustunut erilaisiin oireindekseihin, joista eniten käytetty on kliiniseen työhön liian hankala Crohnin taudin aktiiviteetti-indeksi (CDAI). Endoskopiattutkimusten korvaamiseksi on kehitetty lukuisia seerumista tai ulosteesta määritettäviä epäsuoria mittareita. Ulosteen kalprotektiini-, α -1-antitrypsiini- ja laktoferrini määrityksistä on julkaistu lupaavia tuloksia.

Taulukko 1. Aktiivisen Crohnin taudin hoito. Remission induktio

Taudin sijainti	Ensisijaishoito	Toissijaiset hoidot
Ileokekaalinen/ileaalinen tauti	prednisoni, budesonidi	antibiootti, sulfasalatsiini, glukokortikoidi, atsatiopriini, infliksimabi
Kolon/kolorektaalinen tauti	1) metronidatsoli 2) sulfasalatsiini 3) 5-ASA (post op)	antibiootti, glukokortikoidi, atsatiopriini, merkaptopuriini, infliksimabi
Fistuloiva tauti	metronidatsoli, atsatiopriini, merkaptopuriini	infliksimabi

Remission induktio

Kortikosteroidit ovat aktiivisen Crohnin taudin ensisijaishoito (1, 2). Jopa 80 % potilaista saavuttaa kliinisen remission oraalisella prednisonihoidolla 4 viikon kuluessa (3, 4). Kortikosteroidihoitoon liittyvien haittojen vuoksi on tutkittu maksassa nopeasti hajoavan kortikosteroidin, budesonidin tehoa aktiivisessa Crohnin taudissa prednisoniin verrattuna. Budesonidin 9 mg/vrk annos on remission induktiossa lähes

yhtä tehokas kuin prednisoni 40 mg, mutta sillä on vähemmän haittoja. Budesonidi soveltuu kuitenkin vain terminaalisen ileumin ja/tai oikean puoleisen kolonin Crohnin taudin hoitoon. Sen sijaan kumpikaan kortikosteroidi ei ole taudin ylläpito-hoidossa lumelääkettä parempi. Mikrobilääkkeistä metronidatsolin on osoitettu olevan tehokas aktiivisen Crohnin taudin koliitissa tai ileokoliitissa, mutta ei ilmeisesti vain ohutsuoleen rajoittuvassa taudissa (5, 6). Aminosalisyylilääkkeiden teho

aktiivisessa taudissa on erittäin vähäinen. Mesalatsiinin tehosta lievässä ja keskivaikeassa Crohnin taudissa on julkaistu kuusi satunnaistettua lumekontrolloitua tutkimusta (7). Merkitsevä ero plaseboon nähden todettiin vain kahdessa tutkimuksessa, joissa käytettiin $\geq 3,2$ g:n vuorokausiannosta. Mesalatsiinia prednisoniin vertaavissa tutkimuksissa todettiin vasten olevan aminosalisyylilihappovalmisteilla merkittävästi heikompi (7). Sulfasalatsiini ja mesalatsiini soveltuvatkin paremmin lähinnä lievän ileokolonin tai kolonin Crohnin taudin ylläpitohoitoon. Siklosporiini on osoittautunut aktiivisessa Crohnin taudissa tehottomaksi useassakin tutkimuksessa.

Immunosuppressiivisella hoidolla, kuten atsatiopriinilla tai metotreksaatilla, ei ole keskeistä merkitystä taudin akuutissa vaiheessa, koska vaste niille tulee hitaasti. Ne soveltuvat kuitenkin erinomaisesti kroonisesti aktiivisen taudin hoitoon ja ylläpitohoitoon. Hoito aloitetaankin yleensä jo akuutissa vaiheessa yhdessä induktiolääkkeiden kanssa (vertaa remission hoito).

Osalla Crohnin taudin potilaista todetaan koholla olevia tuumorinekroositekijä-alfan (TNF- α) pitoisuuksia. TNF- α on proinflammatorinen sytokiini, joka osallistuu keskeisesti mm. makrofagien aktivaatioon ja sytokiinin synteesiin ja siten voimistaa tulehdusvastetta. Monosyytit ja makrofagit ovat tärkeimmät TNF-alfa tuottavista soluista. Tuotanto riippuu solun aktivoitumisesta. Lipopolysakkaridit ovat voimakkaimmat makrofagien TNF-alfa-tuotannon induktoreista. TNF- α -vasta-

Taulukko 2. Crohnin taudin remission hoito

Taudin sijainti	Ensisijaishoito	Toissijaiset hoidot
Ileokekaalinen/ileaalinen tauti	atsatiopriini, merkaptopuriini	metotreksaatti, infliksimabi
Kolon/kolorektaalinen tauti	metronidatsoli, sulfasalatsiini 4–6 g, atsatiopriini, merkaptopuriini	metotreksaatti, infliksimabi
Fistuloiva tauti	metronidatsoli, atsatiopriini, merkaptopuriini, fluorokinoloni	infliksimabi

Taulukko 3. Crohnin taudin hoitoon käytettävien lääkkeitten tavallimmat haittavaikutukset

Sulfasalatsiini	Päänsärky, vatsakivut, pahoinvointi, ihottuma, kuume, hepatiitti, hemolyyttinen anemia, leukopenia, agranulosytoosi, pankreatiitti
Mesalatsiini	Päänsärky, pahoinvointi, ripuli, pankreatiitti, hepatiitti, intestiaalinefriitti
Kortikosteroidit	Kuukasvoisuus, akne, luukato, painonnousu, striat, verenpaineen nousu, hyperglykemia, harmaakaihi
Tiopuriinit	Pahoinvointi, vatsakivut, ihottuma, leukopenia, pankreatiitti, hepatiitti
Metotreksaatti	Pahoinvointi, vatsakivut, luuydindepressio, stomatiitti, väsymys, kuume, hepatiitti, pneumoniitti, teratogeenisuus
Infliksimabi	Välittömät: infuusioreaktiot, hengenahdistus, ihottumat, urtikaria, anafylaksia, pahoinvointi, ripuli, vatsakivut Viiveellä tulevat: lisääntynyt infektioherkkyys, opportunisti-infektiot, maksa-arvojen muutokset, autovasta-aineet, SLE-tyyppinen taudin kuva

aineet näyttävät lisäävän aktivoituneitten T-solujen apoptoosia ja myös tätä kautta katkaisevan inflammatiokaskaadin. TNF- α :n kimerisellä monoklonaalisella vastaaineella, infliksimabilla, on saavutettu hyviä tuloksia hoitoresistentin aktiivin keskivaikean tai vaikean Crohnin taudin hoidossa. Kertainfuusiolla (5 mg/kg) saatiin kliininen vaste (yli 70 pisteen pudotus aktiiviteetti-indeksissä, CDAI) 81 %:lla ja lumelääkkeellä 17 %:lla potilaista, ja remission saavutti (CDAI alle 150) 33 % vs. 4 % potilaista neljässä viikossa (8). Vastaavasti fistuloivassa aktiivisessa Crohnin taudissa on saavutettu hyviä tuloksia käyttämällä infliksimabia 5 mg/kg iv. viikoilla 0, 2 ja 6 (9). Noin 50 % aktiivisista fisteleistä umpeutui kuuden viikon aikana annetulla kolmen infuusion sarjalla.

Remission ylläpitohoito

Valtaosassa akuuteissa Crohnin tautitapauksista onnistutaan ainakin lyhyellä tähtämellä saamaan aikaan remissio. Huomattavasti ongelmallisemmaksi onkin muodostunut remission ylläpito.

Taulukossa 2 esitetään Crohnin taudin ylläpitohoiton lääkkeet, joista käytetyimmät ja tehokkaimmat ovat immunomodulaattorit: atsatiopriini ja merkaptopuriini sekä metotreksaatti.

Tiopuriinit

Meta-analyysi atsatiopuriinin ja merkaptopuriinin tehosta Crohnin taudissa osoittaa tiopuriinien tehon olevan aktiivisissa taudissa 3,1-kertainen (95 %:n luottamusväli 2,4–3,9) ja remission ylläpidossa 2,3-kertainen (95 %:n luottamusväli 1,8–2,9) plaseboon verrattuna (10). Ne ovat osoittautuneet tehokkaiksi myös fisteleiden hoidossa ja kuuluvatkin ensilinjan hoitoon kroonisesti aktiivisessa fistuloivassa taudissa (10). Tiopuriinihoidoilla on mahdollista päästä myös täydelliseen endoskooppiseen remissioon käytettäessä riittäviä annoksia (11). Suositeltavat annokset ovat atsatiopriinille 2–2,5 mg/kg/vrk ja merkaptopuriinille 1–1,5 mg/kg/vrk. Atsatiopriini on aihiolääke, joka metaboloituu merkaptopuriiniksi non-entsymaattisesti. Merkaptopuriiniin (MP) liittyy jonkin verran vähemmän dyspeptisiä haittoja, mutta muilta osin lääkkeitten siedettävyys on samankaltainen (taulukko 3). Tiopuriineihin liittyneet vakavat haitat ovat kliinisissä tutkimuksissa johtaneet hoidon lopettamiseen noin 9 %:lla potilaista. Allergiset reaktiot, kuten ihottumat ja lämpöily sekä luuydindepressio (2–3 %) ja haimatulehdus (3–7 %) ovat tavallisimmat haittavaikutukset. Teoreettisesti merkaptopuriinin metaboliitilla tioguaaniinilla annoksella 40 mg/vrk saattaisi olla vähemmän haittavaikutuksia kuin merkaptopuriinilla ja atsatiopriinilla, mutta

myös sen käyttöön liittyy leukopeniaa ja maksaentsyymien nousuja sekä haimatulehduksia (12), eikä pitkäaikaisturvallisuudesta ole näyttöä. Laaja-alaisen, kroonisesti aktiivisen tai fistuloivan tai tiheästi uusiutuvan Crohnin taudin ensisijainen ylläpitohoito on atsatiopriini tai merkaptopuriini.

Metotreksaatti

Jos potilas ei siedä tiopuriineja, on metotreksaatti toissijainen vaihtoehto. Näyttö sen tehosta on kuitenkin selvästi heikompi kuin atsatiopriinin tai MP:n. Steroidiriippuvaisessa (annos \leq 12,5 mg/vrk yli 3 kk) kroonisesti aktiivisessa taudissa metotreksaattia (25 mg/viikko) lihakseen saaneista potilasta 39,4 % saavutti remission CDA-indeksillä mitaten ja pääsi irti steroidihoidosta, kun lumeryhmässä vastaava luku oli 19,1 %. Tutkimus oli kuitenkin vain 40 viikon mittainen eikä endoskooppisesti kontrolloitu (13). Kun aiemmin metotreksaatista hyötynneiden potilaiden hoitoa jatkettiin metotreksaattilla 15 mg/viikko im., heistä 65 % pysyi remissiassa. Lumehoidolla vastaava luku oli 39 % (14).

Aminosalisyylihappolääkkeet

Mesalatsiinin teho Crohnin taudin ylläpito- ja remission hoidossa on kiistanalainen. Ylläpito- ja remission hoidosta on julkaistu 9 satunnaistettua lumekontrolloitua tutkimusta, joissa on ollut yhteensä noin 1 500 potilasta (15). Lumeryhmän relapsien lukumäärä on tutkimuksissa vaihdellut 32–71 % (keskimäärin 53 %) ja hoitoryhmissä 22–64 %, (45 %). Kuudessa tutkimuksessa ei todettu tilastollista eroa kontrolliryhmän ja hoitoryhmän välillä. Käytetyt vuorokausiannokset vaihtelivat 1–4 g/vrk, keskimäärin 2,4 g. Meta-analyysissä (16) mesalatsiinihoidon teho ei poikennut tilastollisesti plasebosta tutkimuksissa, joissa selvitettiin sen tehoa lääkkehoidolla indusoidun remission ylläpidossa, ja ainoastaan leikkaushoidon jälkeen 5-ASA-valmisteet olivat lumetta tehokkaampia säilyttämään remission.

Nykyinen aminosalisyylihappolääkkeiden rooli Crohnin taudissa osoitettuun hyötyyn nähden on kriittisesti uudelleen arvioitava. Mitkä sitten ovat näiden käyttöaiheet Crohnin taudissa? Aktiivisen Croh-

nin taudin hoidossa erittäin suuret sulfasalatsiiniannokset (4–6 g/vrk) saattavat olla tehokkaita hoidettaessa lievää tai keskivaikeaa kolonin Crohnin tautia ja yli 3 g:n mesalatsiiniannokset saattavat olla tehokkaita ileumin Crohnin taudin hoidossa (17). Ylläpito­hoidossa ainoa selkeä näyttö on postoperatiivisten relapsien esto mesalatsiinin yli 3 g:n vuorokausiannoksilla, joten nykyinen laaja suuntaamaton käyttö Crohnin taudin ylläpito­hoidossa ei ole perusteltua. Crohnin taudin osalta ei ole käytettävissä tuloksia dysplasioiden tai kolorektaalisyövän ke­mopreventiosta 5-ASA-lääkkeillä.

Infliksimabi

Infliksimabin tehosta ja turvallisuudesta Crohnin taudin ylläpito­hoidossa on julkaistu 335 potilaan tutkimus (18), johon valittiin ne Crohnin tauti -potilaat, joiden CDAI oli 220–400 ja jotka olivat hyötäneet ensimmäisestä 5 mg/kg infliksimabi­infuusiosta (yli 70 pisteen pudotus CDAI:ssa 2 viikkoa infuusion jäl­keen). Alkuperäisestä aineistosta näitä potilaita oli 59 %. Potilaat satunnaistettiin kolmeen hoitohaa­raan, jossa yksi ryhmä sai plaseboa, toinen infliksimabia 2 ja 6 viikon kohdalla ja tämän jälkeen vielä kahdesti 8 viikon välein. Kolmas ryhmä sai saman induktiohoidon, mutta ylläpito­hoitojaksossa 10 mg/kg 8 viikon välein. Remissiossa (CDAI < 150) pysyneiden potilaiden määrä analysoitiin viikolla 30, eli 8 viikkoa

hoidon päättymisestä, ja viikolla 54 selvitettiin kuinka monella tauti oli uusiutunut. Lumeryhmässä 21 % potilaista oli remissiossa, ryhmässä II (ylläpito­hoito 5 mg/kg) 39 % ja ryhmässä III (ylläpito­hoito 10 mg/kg) 45 %. Infliksimabihoito (ryhmät II ja III) oli lumetta 2,7-ker­taa tehokkaampi (95 %:n luotta­musväli 1,6–4,6), mutta 5 mg/kg:n ja 10 mg/kg:n annokset eivät tilas­to­llisesti eronneet toisistaan. Haitta­vaikutuksia ilmeni melko runsaasti. Tutkimuksen joutui keskeyttämään 9 % potilaista. Mikrobilääkitystä edellyttäviä infektioita oli keskimää­rin 32 %:lla ja vakavia infektioita 4 %:lla potilaista. Infuusioreaktioita ilmeni 17 %:lla potilaista. Tämän tutkimuksen perusteella arvioituna aiemmin infliksimabilla hoitamatto­man, aktiivista Crohnin tautia sai­rastavan potilaan todennäköisyys saavuttaa remissio 30. viikon kohdalla on 23 % (5 mg/kg). Saavutet­tuun hoitovasteeseen ja sen kestoon vaikuttaa mm. vasta-aineiden muo­dostuminen infliksimabille (19). Li­säksi vasta-aineet lisäävät infuusioreaktioiden riskiä. Vasta-aineiden muodostumiseen puolestaan vaikut­taa käytetty immunomodulatiivinen lää­kitys: kortikosteroidit, tiopuriinit ja metotreksaatti sekä infuusioiden määrä. Immunomodulatiivista hoi­toa saavilla potilailla on vähemmän infuusioreaktioita, parempi primaarinen hoitovaste ja pitempi vasteen kesto. Vasta-ainemuodostuksen li­säksi tupakointi heikentää merkittä­västi sekä atsatiopriinilla että inflik­simabilla saatavaa hoitovastetta, jo­pa niin että on syytä kyseenalaistaa tupakoivan Crohnin tautia sairasta­van potilaan hoito näillä lääkkeillä.

Kenelle infliksimabihoito on siten perusteltu? Eurooppalaisen (20) ja amerikkalaisen hoitosuosituksen (21) mukaisesti se on tarkoitettu en­sisijaisesti potilaille, joilla ei muulla hoidolla (kortikosteroidit ja immu­nomodulaattorit) ole saatu tyydyttä­vää vastetta, tai jos vaikeiden haitta­vaikutusten takia immunomodulatiivisia lääkkeitä voida käyttää eikä tautia voida hoitaa kirurgisesti, tai potilaille, joilla on tavanomaiselle hoidolle reagoimaton fistuloiva tauti (20). Ylläpito­hoidon kriteerit ovat sen sijaan muuttuneet aiempaan eu­rooppalaiseen suositukseen nähden. Jos induktio­hoidolla saadaan selkeä

hoitovaste, on ylläpito­hoito aiheelli­nen, mutta induktio­hoidossa hoito­vasteetta jääneiden kohdalla ei ole perusteluja jatkaa hoitoa. Taulukos­sa 4 on esitetty suositus HUS-piirissä noudatettaviksi infliksimabi­hoidon kriteereiksi (20-22). Jos vasta-aiheita ei ole, riittävä immunomodulatiivi­nen hoito on edellytys infliksimabi­hoidon aloittamiselle. Ylläpito­hoi­toon siirtyminen edellyttää selkeän hoitovasteen saamista. Viimeistään vuoden kuluttua hoitosarjan aloitta­misesta ylläpito­vaste on syytä kont­rolloida uudelleen ja päättää mah­dollisesta hoidon jatkamisesta.

Muut TNF- α -antagonistit ja inhibiittorit

CDP571 on humanisoitu monoklo­naalinen IgG4-luokan vasta-aine. Kliinisissä tutkimuksissa se on kui­tenkin osoittautunut teholtaan sel­västi heikommaksi kuin infliksimabi. Etanersepti on TNF-reseptorin liu­koinen fuusiopeptidi, joka on osoit­tautunut tehottomaksi Crohnin tau­din hoidossa. Talidomidia estää TNF:n biosynteesiä lisäämällä TNF-mRNA:n hajoamista makrofageissa. Primaarihoitovasteet ovat olleet ver­rattain vaatimattomia, mutta ylläpi­to­hoidossa infliksimabi-induktion jälkeen käytettäessä talidomidia an­noksella 100 mg/vrk yli 80 % poti­laista pysyi remissiossa 12 kuukaut­ta viimeisestä infliksimabi-infuusios­ta (23).

Crohnin taudin muu lääkehoito

Crohnin tautia sairastavan potilaan oireiden taustalla saattaa olla muita­kin syitä kuin taudin aktivoitumi­nen. Terminaalisen ileumin resektion jälkeen ilmaantuva ripuli voi olla sappihappomalabsorption pohjalta syntynyt tauti, jonka hoidossa kole­styramiini- tai kolestipolihoito on tehokas. Laajan ohutsuoliresektion jälkeen kuituvalmisteita ja loperami­dia voidaan käyttää hidastamaan ohutsuolen transit-aikaa ja vähentä­mään ripulia sekä lisäämään nestei­den imeytymistä. Rasvaliukoisten vi­tamiinien korvaus on perusteltu osoitettujen puutosten pohjalta. Li­säksi tulehdussellisia suolistosai­rauksia potevilla on vähintään yhtä usein toiminnallisia vatsavaivoja kuin muulla väestöllä.

Taulukko 4. HYKS: Suositus in­fliksimabin käytöstä Crohnin taudissa

Käyttöaiheet

- *muulle hoidolle reagoimaton laaja-alainen tai fistuloiva Crohnin tauti*

Annostus

- *Non-penetroiva tauti; kaksi infuusiota 5 mg/kg o. ja 8. viikko*
- *Penetroiva tauti (fistelit); kolme infuusiota 5 mg/kg o., 2. ja 6. viikko*

Vastekontrolli

- *hoitotuloksen kliininen ja endoskooppinen evaluaatio: 4 viikkoa hoitosarjan päätyttyä*

Ylläpitohoito

- *mikäli objektiivinen hoitovaste: reinfuusiot 2–4 kuukauden välein*

Uusia lääkkeitä Crohnin tautiin

Crohnin taudin hoidossa tutkitaan lukuisia uusia biologisia vasteenmuuntajia, jotka vaikuttavat tulehdusprosessin eri vaiheisiin: CD4 T-helper -lymfosyyttien erilaistumiseen (anti-interferoni- γ -vasta-aine, anti-interleukiini-12-vasta-aine) ja lymfosyyttien liikkumiseen vaikuttavia vasta-aineita, kuten anti- α -4-integrini-vasta-aineet (natalisumabi) sekä uusia TNF-välitteisiä sytokiinivasta-aineita. Ilmeistä onkin, että Crohnin taudin hoito on tulevaisuudessa aiempaa yksilöidympää yhdistelmähoitoa. Vaikka tällä hetkellä Crohnin tautia ei pystytä parantamaan, saadaan valtaosa potilaista oireettomiksi ja pitkäaikaiseen remissioon. Endoskooppinen remissio vähentää potilaan oireita, parantaa elämänlaatua, vähentää sairaalahoidon ja operatiivisen hoidon tarvetta. Tauti ei myöskään lyhennä potilaiden elinikää.

Kirjallisuus

1. Summers RW, Switz DM, Session JT. National cooperative Crohn's disease study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77:847-869.
2. Malchow H, Ewe K, Brandes JW. European Cooperative Crohn's disease study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86:249-266.
3. Rutgeerts P, Löfberg R, Malchow H ym. A comparison budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1994;331:842-845.
4. Campieri M, Ferguson A, Doe W, Persson T, Nilsson LG and the Global Budesonide study group. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. *GUT* 1997;41:209-214.
5. Ursing B, Alm T, Barnaby F, ym. A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease.:the Cooperative Crohn's disease study in Sweden. II. Result. *Gastroenterology* 1982;83:550-562.
6. Blichfeldt P, Blomhoff JP, Myhre E ym. Metronidazole in Crohn's disease.: a double blind cross-over clinical trial. *J Gastroenterol* 1978;13:123-127.
7. Sandborn WJ, Feagan BG. Review article. Mild to moderate Crohn's disease.-defining the basis for new treatment algorithm. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:263-277.
8. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer B ym. A short term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997; 337:1029-1035.
9. Present DH, Rutgeerts P, Targan S ym. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-1405.
10. Pearson DC, May GR, Frik GH ym. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;37:123-131.
11. D'Heans G, Geboes K, Ponette E ym. Healing of severe recurrent ileitis with azathiopurine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;112:1475-1481.
12. Herrlinger KR, Kreisel W, Schwab M ym. 6-thioguanine-efficacy and safety in chronic active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:503-508.
13. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN ym. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 1995;332:292-297.
14. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ ym. A comparison of methotrexate with placebo for maintenance of remission in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2000;342:1627-1632.
15. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J ym. Role of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease. A systematic review. *Dig Dis Sci* 2002;47:471-488.
16. Camma G, Guinta M, Rosselli M ym. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: A meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997;113:1465-1473.
17. Sands BE. Crohn's disease. Kirjassa: Sleisenger&Fordtran's Gastrointestinal and liver diseases. 7. painos. Toim. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Saunders 2002. 2005-2038.
18. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR ym. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002;359:1541-49.
19. Baert F, Noman M, Vermeire S ym. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-608.
20. Use of anti-tumour necrosis factor agents in inflammatory bowel disease. European Guidelines for 2001-2003. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:1-11.
21. Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: A user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2962-2972.
22. Kinney T, Rawlins M, Kozarek R, ym. Immunomodulators and "on demand" therapy with infliximab in Crohn's disease: Clinical experience with 400 infusions. *Am J Gastroenterol* 2003;98:608-612.
23. Sabate JM, Villarejo J, Leman M ym. An open label study of thalidomide for maintenance therapy in responders to infliximab in chronically active and fistulizing refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1117-1124.

Rosuvastatiini

Crestor 10 mg, 20 mg ja 40 mg tabletit, AstraZeneca Oy

Rosuvastatiinia käytetään primaarisen hyperkolesterolemian (tyyppi IIa mukaan lukien heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia) tai sekamuotoisen dyslipidemian (tyyppi IIb) hoidoksi ruokavalion ohella, kun ruokavaliolla ja muilla lääkkeettömillä keinoilla ei saavuteta riittävää vaikutusta. Lääke on hyväksytty myös homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoidoksi ruokavalion ja muiden rasva-arvoja alentavien hoitojen (esim. LDL-afereesi) ohella tai jos muut hoidot eivät sovellu.

Annos on aikuisille, iäkkäät potilaat mukaan lukien, 10 mg kerran vuorokaudessa. Annos voidaan tarvittaessa suurentaa 20 mg:aan neljän viikon hoidon jälkeen. Potilaat, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suurentunut sydäntapahtumien riski, voivat ottaa 40 mg kerran vuorokaudessa, jos hoitotavoitetta ei saavuteta 20 mg:n annoksella.

Farmakologia

Rosuvastatiini estää selektiivisesti ja kilpailevasti HMG-CoA-entsyymiä. Se lisää maksasolujen pinnalla olevien LDL-reseptoreiden määrää, mikä lisää LDL:n soluunottoa ja kataboliaa ja estää VLDL:n muodostumista maksassa.

Rosuvastatiini on saanut ennakkomainetta erityisen tehokkaana statiinina, koska *in vitro* -kokeissa se on voimakkaampi HMG-CoA:n estäjä maksasoluissa kuin muut statiinit. Koe-eläimissä rosuvastatiinin vaikutuksen voimakkuus on kuitenkin samaa luokkaa kuin muilla statiineilla.

Rosuvastatiini pienentää seerumin suurentuneita LDL-kolesteroli-, kokonaiskolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksia ja suurentaa HDL-kolesterolipitoisuutta. Se pienentää myös ApoB:n, nonHDL-kolesterolin, VLDL-kolesterolin ja VLDL-triglyseridien pitoisuuksia ja suurentaa ApoA-I:n pitoisuutta.

Uusilta lääkeaineilta vaadituissa laajoissa toksikologisissa tutkimuksissa rosuvastatiini osoittautui varsin myrkyttömäksi aineeksi sekä aikuisille eläimille että sikiöille. Suuret annokset rosuvastatiinia tuottivat koe-eläimille samoja haittoja kuin muutkin statiinit.

Farmakokinetiikka

Farmakokinetiikkaa on selvitetty 36:ssä kliinisessä tutkimuksessa. Aine imeytyy ruoansulatuskanavasta hitaasti (t_{max} noin 5 tuntia). Aineen absoluuttinen hyötyosuus on vain 20–30 %, koska rosuvastatiini siirtyy verenkierrosta nopeasti maksaan. Ruoka hidastaa imeytymistä hieman, mutta ei muuta hyötyosuutta. Veressä rosuvastatiini sitoutuu plasman proteiineihin 85–90 %:sti. Noin 90 % niellystä annoksesta poistuu muuttumattomana ulosteissa ja loput erittyy virtsaan. Eliminaation puoliintumisaika on noin 19 tuntia.

Aine metaboloituu vain 10 %:sti, joten on epätodennäköistä, että muut aineet muuttaisivat sen eliminaatiota. Siklosporiini kuitenkin suurentaa plasman rosuvastatiinipitoisuutta niin paljon, että näiden aineiden yhtäaikainen käyttö on vasta-aiheista. Myös gemfibrosiili lisää

pitoisuutta, joten sen käyttöä yhdessä rosuvastatiinin kanssa ei suositella. Erytromysiini (CYP1A2:n ja 3A4:n estäjä) puolestaan pienentää rosuvastatiinin pitoisuutta, mutta itakonatsoli, flukonatsoli ja ketokonatsoli, kaikki tunnettuja CYP-isoentsyymien estäjiä, eivät vaikuta. Myöskään fenofibraatti ei muuta rosuvastatiinin kinetiikkaa.

Rosuvastatiini ei estä CYP1A2-, 2D6-, 3A4-, 2C9- eikä 2C19-isoentsyymejä, joten myöskään muihin lääkeaineisiin kohdistuvat interaktiot eivät ole todennäköisiä. Varfariinin vaikutusta rosuvastatiini voimistaa luultavasti farmakodynaamisella mekanismilla. Etinyyliestradiolin pitoisuutta rosuvastatiini lisää.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta nostaa rosuvastatiinin pitoisuudet 3-kertaisiksi verrattuna terveisiin. Siksi päivittäistä annosta ei saa nostaa yli 10 mg:n, jos potilaalla on vaikea munuaisten toiminnanvajausta. Maksan vajaatoiminnalla tuskin on merkittävää vaikutusta pitoisuuksiin – tosin ei ole tietoa rosuvastatiinin kinetiikasta vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien elimistössä.

Teho ja turvallisuus

Tehoa ja turvallisuutta on selvitetty 14:ssä hyvin suunnitellussa vertailututkimuksessa, joissa yli 9 000 potilasta sai rosuvastatiinia tai vertailulääkitystä (lumelääke, atorvastatiini, pravastatiini, simvastatiini, kolestyramiini, niasiini tai fenofibraatti) 12–52 viikon ajan.

Tyyppin IIa ja IIb dyslipidemiaoissa rosuvastatiini pienentää seerumin LDL-kolesterolin pitoisuutta jo yh-

den milligramman päivittäistä annosta käytettäessä. Lasku on tuolloin noin 30 %. Annoksen kaksinkertaistaminen laskee LDL-arvoa 5 prosenttiyksikköä lisää, joten suurin annos, 40 mg/vrk, pienentää LDL-kolesterolin pitoisuutta noin 60 % lähtöarvosta. Myös kokonaiskolesterolin (20–45 %), triglyseridien (15–25 %) ja apolipoproteiini B:n (25–55 %) pitoisuudet pienenevät. Viikossa tulee esiin noin 60 %, kahdessa viikossa noin 90 % rosuvastatiinin kullekin annokselle ominaisesta täydestä vaikutuksesta.

HDL-kolesterolin pitoisuutta rosuvastatiini nostaa, mutta vain noin 8–14 %, eikä vaste riipu niin selvästi annoksen suuruudesta kuin yllä kuvattujen muuttujien suhteen.

Kun rosuvastatiinin vaikutusta verrattiin atorvastatiinin, pravastatiinin ja simvastatiinin vaikutuksiin, rosuvastatiini pienensi ”pahan kolesterolin” pitoisuuksia ja suurensi HDL-kolesterolin pitoisuutta enemmän kuin muut statiinit. Tulosten perusteella 10 mg rosuvastatiinia tuottaa vähintään saman vaikutuksen kuin 20 mg atorvastatiinia tai 40 mg simvastatiinia tai 40 mg pravastatiinia. Triglyseridien osalta ei yhtä suurta voimakkuuseroa aina todettu.

Triglyseridipitoisuuksia rosuvastatiini pienentää suunnilleen yhtä hyvin kuin fenofibraatti. Niasiiniin verrattuna rosuvastatiini on tehokkaampi ja vaikutukseltaan laajalaisempi, mutta HDL-kolesterolia suurentava vaikutus saattaa fenofibraatilla ja niasiinilla olla hieman parempi kuin rosuvastatiinilla. Rosuvastatiinin ja fenofibraatin yhdistelmä pienentää triglyseridipitoisuuksia enemmän kuin rosuvastatiini yksin, mutta kolestryamiinin liittäminen rosuvastatiinihoitoon ei tuo lisähyötyä.

Kliinisesti tärkeiden muuttujien (sepelvaltimotauti, sydäninfarktit, sydänkuolemat, aivohalvaukset jne.) osalta ei näyttöä rosuvastatiinin tehosta vielä ole. Vaikutus seerumin lipidipitoisuuksiin on kuitenkin hyväksytty korvikemittari statiinien tehon arvioinnissa. Laajat, monipuoliset ja riittävän pitkään kestäneet tutkimukset osoittavat, että rosuvastatiini korjaa tehokkaasti hyperlipidemiaa. Vaikutus säilyy ainakin vuoden kestävässä lääkityksessä heikentymättömänä.

Siedettävyytensä puolesta rosuvastatiini ei tässä vaiheessa käytävissä olevien tutkimustulosten perusteella poikkea muista statiineista. Päänsärkyä, faryngiittiä, ripulia,

voimattomuutta ja lihaskipuja oli rosuvastatiinia saaneilla potilailla hieman useammin kuin lumelääkityillä. Muiden statiinien tapaan rosuvastatiini voi lievästi nostaa maksaentsyymien ja kreatiini-kinaasin tasoja. Rosuvastatiinin käytön yhteydessä näitä haittoja voi tulla useammin yli 75-vuotiaille kuin nuoremmille henkilöille. Kliinisessä käytössä todetuista allergisista reaktioista (iho-oireita, mm. urtikariaa ja ihotumaa) on tullut joitakin raportteja.

Haittojen esiintyvyydessä ei näy yhteyttä rosuvastatiinin annoksen suuruuteen alueella 5–40 mg/vrk. Annoksen suurentaminen tasolle 80 mg/vrk näyttää lisäävän mm. myalgian ja maksaentsyymien nousujen esiintyvyyttä. Poikkijuovaiseen lihakseen kohdistuvia haittoja (myopatia, raskomyolyyysi) pidetään statiineille tyypillisinä, joten kehotukset mitata seerumin kreatiniini-kinaasin (S-CK) tasoa ja lakkauttaa lääkitys myopatialle altistavissa tilanteissa koskevat myös rosuvastatiinia.

Tavanomaisten verenpaine-lääkkeiden ja rosuvastatiinin yhteiskäyttö sujui kliinisissä tutkimuksissa ongelmitta, samoin diabeteslääkkeiden yhdistäminen rosuvastatiiniin.

Rosuvastatiini on uusi lääkeaine hyperlipidemioiden hoitoon. Se on hieman voimakkaampi vaikutukseltaan (eli sitä tarvitaan pienempiä annoksia) kuin vanhemmat statiinit, mutta muuten se ei niistä olennaisesti poikkea. Tietoa statiinilääkityksen varsinaisista toivotuista tuloksista, sepel- ja muiden valtimoiden ahtautumisen estymisestä sekä sydänkuolemien ja aivohalvausten vähenemisestä, ei rosuvastatiinista vielä ole.

Jyrki Vanakoski

YLILÄÄKÄRI

Leena Sommarberg

TUTKIJA

Erkki Palva

PROFESSORI, OSASTOPÄÄLLIKÖ

Lääketurvaosasto

Lääkelaitos

Lääkelaitokselle ilmoitetut munuaisten ja virtsateiden haittavaikutukset vuosina 1973–2003

Munuaiset ovat elimistön kokonaisverenkierron kannalta yksi keskeisimmistä elimistä, joihin kohdistuvat lääkehaittavaikutukset voivat aiheuttaa vakavia seurauksia. Noin 25 % elimistön verenkierrosta tapahtuu munuaisten kautta, ja munuaiset vastaavat osaltaan erilaisten elimistölle vieraiden aineiden ja ravinnon mukana saatavien kuona-aineiden poistamisesta elimistöstä. On arvioitu, että 2–3 % lääkkeiden haittavaikutuksista kohdistuisi munuaisiin ja virtsateihin. Arviota tukevat Lääkelaitokselle aikavälillä 1973–syyskuu 2003 toimitetut haittavaikutusilmoitukset (17 608 kpl), joista 2,1 % koski munuais- tai virtsatiehaittoja.

Kuten muidenkin elinryhmien osalta munuaistoksisuus voidaan jakaa annoksesta riippumattomiin ja

ennalta arvaamattomiin reaktioihin (idiosynkrastinen munuaistoksisuus) sekä ennakoitaviin annosriippuvaisiin haittavaikutuksiin (annoksen suuruuteen liittyvä toksisuus). Useimmiten suora toksisuus liittyy joko lääkkeen aiheuttamaan suoraan munuaiskudosvaurioon tai muutoksiin munuaisverenkierrossa. Lääkeaineisiin, joiden tiedetään aiheuttavan annosriippuvaisesti munuaishaittoja kuuluvat mm. aminoglykosidiryhmän antibiootit, infektioiden hoitoon tai immunosuppressioon tarkoitetut lääkkeet (amfoteriisiini, siklosporiini ja vankomysiini), eräät syöpälääkkeet (ifosfamidi, fluorourasiili, sytarabiini ja tioguaaniini), tulehduskipulääkkeet, parasetamoli sekä litium. Käytännössä samat lääkeaineryhmät voivat aiheuttaa myös idiosynkrastisia reaktioita.

Mikäli potilaalla on perussairauteen liittyen munuaisten vajaatoiminta, niin sitä pahentavia lääkeaineryhmiä ovat mm. ACE:n estäjät, aminoglykosidit, tulehduskipulääkkeet, varjoaineet sekä angiotensiinireseptorin salpaajat.

Yleisimmin raportoituja munuaisten ja virtsatie-elinten haittavaikutuksiin liittyneitä oireita ja diagnooseja olivat (raportoidut termit suluissa) munuaisten vajaatoimintaan viittaavat oireet, (suurentunut seerumin kreatiniiniarvo, albuminuria ja epänormaali munuaistoiminta) 69 ilmoitusta, virtsaamiskipu 66 ilmoitusta, suoranaiseen munuaisvaurioon viittaavat oireet tai diagnoosit (akuutti tai krooninen munuaisten vajaatoiminta, anuria, uremia, nefroottinen oireyhtymä) 63 ilmoitusta, histologiset munuaisvauriot (interstitiaalinefriitti, munuaistulehdus, munuaistubulusnekroosi ja *minimal change* -glomerulonefriitti) 29 ilmoitusta, virtsaretentio 29 ilmoitusta, hematuria 27 ilmoitusta ja virtsanpidätysvaikeudet 16 ilmoitusta (taulukko). Raportoiduista oireista mm. hematuriaa voidaan pitää melko epäspesifisenä, sillä se voi liittyä käytetyn lääkeaineen lisäksi esimerkiksi akuuttiin virtsatietulehdukseen ja munuaisten tai virtsateiden kasvaimiin.

Yksittäisten lääkeaineiden ja lääkeaineryhmien osalta ilmoitukset jakaantuivat melko tasaisesti (kuva). Selkeimmin tulivat esille ACE:n estäjien käyttöön liittynyt kreatiniiniarvojen nousu (14 ilmoitusta), syöpälääkkeisiin ja siklosporiiniin liitty-

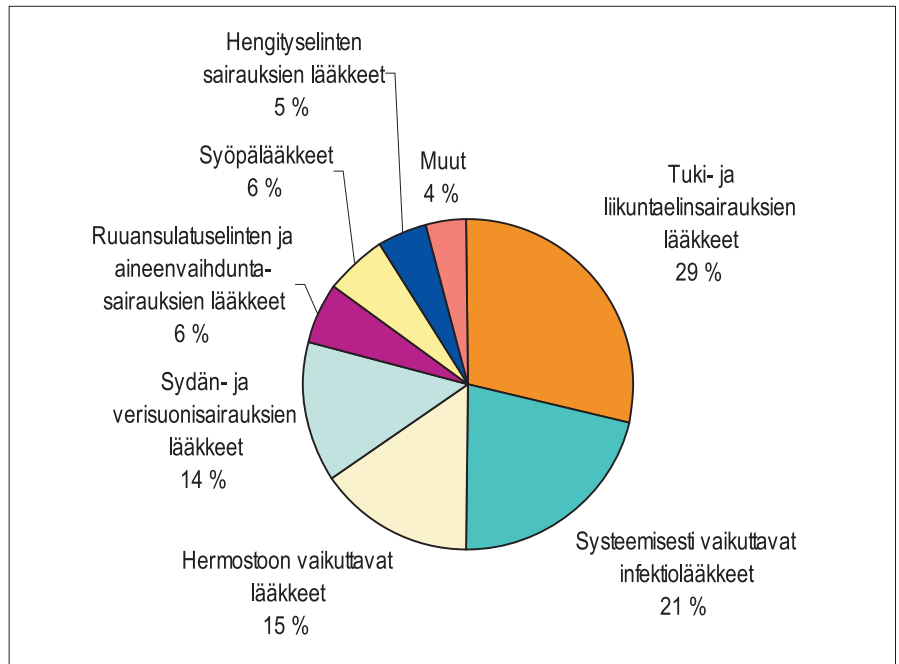
Vuosina 1973–2003 raportoitujen munuais- ja virtsatiehaittavaikutusten yleisyys diagnooseittain/oireittain

Ilmoitusten lukumäärä

Munuaisten vajaatoimintaan viittaavat oireet (suurentunut kreatiniiniarvo, albuminuria, epänormaali munuaistoiminta)	69
Virtsaamiskipu	66
Munuaisvaurioon viittaavat oireet ja diagnoosit (akuutti/krooninen munuaisvajaatoiminta, nefroottinen oireyhtymä, uremia, anuria)	63
Histologiset munuaisvauriot (interstitiaalinefriitti, munuaistulehdus, munuaistubulusnekroosi, glomerulonefriitti)	29
Virtsaretentio	29
Hematuria	27
Virtsanpidätysvaikeudet	16

neet munuaisvauriot tai niiden oireet (14 ilmoitusta), tolfenaamihapon käytön yhteydessä esiintyneet virtsaamiskivut tai kirvely virtsatessa (31 ilmoitusta), seerumin kreatiniiniarvojen nousu tai albuminuria reumasairauksien hoitoon käytetyn aurotiomalaatin yhteydessä (10 ilmoitusta). Mikrobilääkkeistä ilmoitetut haittavaikutukset liittyivät useimmiten laajakirjoisten penisilliinijohdannaisien, kefalosporiinien ja aminoglykosidien käytön yhteydessä raportoituihin interstitiaalfriitteihin, seerumin kreatiniiniarvojen nousuun, munuaisvaurioihin tai alkavan munuaisvaurion oireisiin (20 ilmoitusta).

Näiden haittavaikutusilmoitusten perusteella voi todeta, että varsinkin pidempään käytössä olleiden lääkkeiden munuaishaitat ovat kliinisessä käytössä hyvin tunnettuja, ja ilmoitetuista munuais- tai virtsatiehaitoista ei ole havaittavissa uusia lääketurvallisuussignaaleita. Munuaishaittavaikutusten tai niihin viittaavien signaalien arviointi tuleekin erityisesti jatkossa keskittää uusiin, varsinkin munuaisiin kertyviin sekä munuaisten kautta elimistöä poistuviin lääkeaineisiin. Yleisesti annosriippuvaista toksisuutta on syytä seurata erityisen tarkasti, ja raportoida jokainen epäily munuaisreaktioista Lääkelaitokselle.



Kirjallisuutta

Aitio M-L. Kipulääkkeet ja munuainen. Duodecim 1998; 9: 841-847.

Himberg J-J, Vapaatalo H. Lääkkeiden haittavaikutukset elinryhmittäin. Kirjassa Neuvonen PJ, Himberg J-J, Iisalo E, Mattila MJ, Ylitalo P. (toim.) Kliininen farmakologia, ss. 591-595, Kandidaattikustannus, 1994.

Feehally J. Poisoning and drug overdose. Kirjassa Johnson RJ, Feehally J (toim.) Comprehensive Clinical Nephrology, ss. 95.1-95.7, Mosby, 2000.

ILMOITA LÄÄKEHAITOISTA

Vuosittain saadaan lääkäreiltä ja hammaslääkäreiltä 800–1000 ilmoitusta epäillyistä tai todetuista lääkkeiden haittavaikutuksista Suomessa.

Lääkäreitä ja hammaslääkäreitä kehoitetaan ilmoittamaan toteamansa tai epäilemänsä haittavaikutukset, erityisesti seuraavissa tapauksissa:

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

Käytä mieluiten haittavaikutusilmoituslomaketta, jonka voi tulostaa www.nam.fi/laakevalvonta/laaketurvallisuus/index.html. Lomakkeen (720s) voit tilata maksutta postituskuorineen Edita Prima Oy:stä, puh. (020) 45005. Haittavaikutusilmoitukseen voit liittää kopion sairauskertomuksesta. Lähetä ilmoitus osoitteella Lääkelaitos, Lääketurvaosasto, PL 55, 00301 Helsinki.



Oma lääkehaittahavaintomme

Hydroksikarbamidin aiheuttama lääkekuume

Kuume on harvinainen lääkesivuvaikeus, vaikkakin on arveltu, että sitä esiintyisi jopa 10 %:lla sairaalapotilaista (1). Kuumeen ja yksittäisen lääkkeen välisen yhteyden toteaminen voi olla vaikeaa, koska kuume oireena on hyvin yleinen, potilaalla voi olla samanaikaisesti monia eri lääkkeitä ja koska pitkäänkin käytössä ollut lääke voi laukaista kuumeen. Lääkekuumeen varhaisella diagnosoinnilla vältetään monia turhia ja kalliita tutkimuksia. Kuvaamme potilaan, jolla todettiin hydroksiurean eli hydroksikarbamidin laukailema lääkekuume. Aikaisemmassa kirjallisuudessa on kuvattu yksittäisiä vastaavia tapauksia.

Oma tapauksemme

Potilaamme on 55-vuotias mieshenkilö, jolla oli todettu hypereosinofiilinen oireyhtymä ihomanifestaatioin noin seitsemän vuotta aikaisemmin. Veren eosinofiilisten valkosolujen määrä oli diagnoosivaiheessa tasolla $1\,500 \times 10^9/l$. Tutkittavalla ei ollut muita perussairauksia, eikä hänen tautihistoriansa ollut myöskään mitään allergiataipumusta. Hyper eosinofiilista oireyhtymää oli hoidettu suun kautta otettavalla prednisolonilla. Annosta ei kuitenkaan oltu kyetty pienentämään alle 15 mg:n vrk-annokseen ja koska potilaalle kehittyi myös luukatoa, päätettiin hoitoon liittää hydroksikarbamidi. Prednisolonin annos oli 15 mg/vrk 31.7. asti, jonka jälkeen annosta pienennettiin 5 mg:lla. Samanaikaisesti aloitettiin hydroksikarbamidihoidon annoksella 500 mg kahdesti päivässä. Annos suunniteltiin puolitettavaksi 10 vuorokauden kuluttua.

18.8. eli vajaan kolmen viikon hoidon jälkeen potilaalle nousi kor-

kea kuume (39°C), ja hänelle ilmaantui pään ja lihasten särkyä. Pahoinvointia, oksentelua, ihomuutoksia tai nivelvaivoja ei esiintynyt. Seuraavana päivänä saapuessaan sairaalaan potilas oli kuumeinen ($39,3^\circ\text{C}$), mutta hänen yleistilansa oli kuitenkin jokseenkin hyvä. Silmien sidekalvot verestivät. Niskajäykkyyttä tai muutakaan neurologista löydöstä ei todettu. Potilas otettiin infektio-osastolle hoidettavaksi.

Tulovaiheessa laboratoriotulokset olivat varsin normaaleja. Lasko oli viitealueella (7 mm/t) ja C-reaktiivinen proteiini (CRP) lievästi koholla (33 mg/l). Verokuva oli normaali, valkosolujen kokonaismäärä oli $6,9 \times 10^9/l$, ja niiden erittelylaskennassa todettiin neutrofiilisiä granulosyyttejä 81 %, lymfosyyttejä 9 %, monosyyttejä 8 %, eosinofiilejä 1 % ja basofiilejä 1 %. Seerumin maksa-arvot (alaniiniaminotransferaasi, aspartaattiaminotransferaasi ja alkalinen fosfataasi) olivat viitealueella, mutta laktaattidehydrogenaasin pitoisuus oli lievästi koholla (508 U/l). Selkäydinnesteen perustutkimuksissa ei todettu poikkeavuutta, myöskin bakteerivärjäys ja -viljely jäivät negatiivisiksi, samoin kuin herpes simplex - ja enterovirusten nukleinihapon osoitus geenimonistustekniikalla. Seerumissa ei todettu myyräkuume- eikä tularemiavasta-aineita, eikä seerumin virusvasta-aineseulonnessa todettu merkittäviä löydöksiä. Keuhkojen ja nenän sivuonteloiden röntgenkuvauksissa ei todettu poikkeavaa.

CRP oli korkeimmillaan 20.8. (45 mg/l) ja lasko nousi 31:een. Hydroksikarbamidihoidon keskeytettiin sairaalaan tullessa, mutta prednisolonihoidon jatkettiin. Kuume asettui parissa vuorokaudessa, 20.8. kuume

oli korkeimmillaan $39,7^\circ\text{C}$, 21.8. $37,2^\circ\text{C}$ ja kotiuttamispäivänä 22.8. $36,8^\circ\text{C}$.

26.8. potilas otti kokeeksi yhden 500 mg:n hydroksikarbamiditabletin. Pian tämän jälkeen potilaalle nousi kuume vilunväristyksineen ja hänelle ilmaantui kovaa päänsärkyä, eli kaikkiaan oireisto muistutti suu- resti aikaisempaa.

Pohdinta

Esittelemme potilaan, jolle mitä ilmeisemmin hydroksikarbamidi aiheutti lääkekuumeen. Uudelleenaltituksen aiheuttama samantyyppinen reaktio tukee juuri hydroksikarbamidin osuutta. Myöskään mitään muuta syytä kuumeelle ei voitu osoittaa. Erityisesti viruksen aiheuttamaa aivokalvontulehdusta – johon oireet olisivat hyvin sopineet – ei voitu osoittaa.

Hydroksikarbamidi on suun kautta otettava solunsalpaaja, joka on ollut käytössä jo 60-luvulta. Sen vaikutus perustuu DNA-polymeraa- sin estoon. Hydroksikarbamidia käytetään hematologiassa ennen kaikkea kroonisten myeloproliferatiivisten tautien hoitoon, mutta myös akuutin myeloblastileukemian palliaatioon ja jättiannoksina autologisen kantasolusiirron yhteydessä hematologisissa ja ei-hematologisissa maligniteeteissa (2). Sitä käytetään sirppisoluanemian hoitoon (3) ja lisäksi muuhun hoitoon liitettynä esim. psoriaasissa ja HIV-infektiossa. Lääkeaine imeytyy hyvin, saavuttaa huippupitoisuutensa veressä noin kahdessa tunnissa ja poistuu elimistöstä 24 tunnissa. Lääke eliminoituu munuaisten kautta. Tavanomainen vuorokausiannos on potilaasta ja käyttö- aiheesta riippuen 0,5–3 g, mutta jät-

tiannokset aplasian saavuttamiseksi voivat olla jopa 100 mg painokilo kohden vuorokaudessa (4). Lääke on useimmiten hyvin siedetty ja lyhyestä puoliintumisajasta johtuen sen annosta on yleensä helppo titrata. Tunnetuimmat haittavaikutukset ovat luuydindepressio ja siitä johtuvat sytopeniat, mahasuolikanavan oireet, munuaisten toiminnan huononeminen ja ihoreaktiot.

Harvinaisina hydroksikarbamidin käyttöön liittyneinä haittavaikutuksina on kuvattu kuumereaktioita (5, 6, 7, 8 ja 9). Kuitenkin vain osassa raportoiduista tapauksista varmistava uudelleenaltistus on tehty. Osassa tapauksista oireisiin on liittynyt flunssan kaltaisia oireita ja – kuten meidänkin tapauksessamme – lihaskipuja ja vilunväristyksiä. Kahdella psoriaasipotilaalla tilannetta komplisoi palpoitava purpura, joka histologisesti vastasi pienten suonten nekrotisoivaa vaskuliittia (5). Raportoiduissa tapauksissa lääkityksen aloittamisen ja kuumeen välinen aika on vaihdellut suuresti. Lossos ja Matzner kuvasivat essentiellia trombosytoosia sairastavan potilaan, jolle kuume nousi jo 12 tunnin kuluttua lääkehoidon aloittamisesta. Moschella ja Greenwald (5) kuvasivat 60 hydroksikarbamidilla hoidettua psoriaasipotilasta, joiden seuranta-aika oli 18 kk. Kuudelle potilaalle kehittyi lääkemuume (kahdelle näistä lisäksi ihon vaskuliitti), joka alkoi kaikissa tapauksissa kuuden viikon kuluessa lääkkeen aloituksesta. Tyyppillisesti kuume meni ohi parissa vuorokaudessa lääkkeen lopettamisesta.

Lääkekuumeen voi laukaista miltei mikä tahansa lääkeaine. Lukumääräisesti useimmat tapaukset ovat liittyneet antibioottihoitoihin. Johnson ja Cunha (1) luettelevat katsauksessaan yleisesti lääkemuumetta aiheuttaviksi lääkeaineiksi mm. amfoterisiini B:n, fenytoiinin, interferonin, kefalosporiinit, kinidiinin, penisilliinit, salisylaattit ja sulfonamidit. Mackowiak ja LeMaistre (10) raportoivat 148 lääkemuume-episodia vv. 1959–1986. Näistä 51 episodia oli kerätty kahdesta dallasilaisesta sairaalasta ja loput kirjallisuudesta. Artikkelissa mainitaan miltei 60 erilaisista lääkeainetta kuumeen laukaisijana – hydroksikarbamidi muiden mukana. Listalla on mukana myös vanho-

ja lääkeaineita, joita Suomessa ei enää ole käytössä, kuten alfa-metyylidopa, prokainamidi ja simetidiini.

Aika lääkkeen aloituksesta kuumeen alkuun vaihteli suuresti, keskimäärin se oli 21 vrk (mediaani 8 vrk). Tämä aika oli merkittävästi lyhyempi solunsalpaajiin liittyvässä kuumeessa (keskiarvo 6 vrk) kuin muissa lääkeryhmissä. Antibioottihoitoon liittyvän kuumeen keskimääräinen ilmaantumisaika oli noin 8 viikkoa. Miltei aina lääkemuume loppui 2–3 vrk:ssa lääkkeen loppumisen jälkeen. Vain aika harvoin kuumeeseen liittyi veren eosinofiliaa (22 %:lla) tai ihottumaa (18 %:lla), joka neljännellä esiintyi lihassärkyä, päänsärkyä 16%:lla potilaista. Jos eosinofiliaa esiintyi, se oli yleensä lievää. Atopiataipumus, naissukupuoli tai korkea ikä eivät altistaneet lääkemuumeelle. Tutkijat eivät havainneet mitään lääkemuumeelle ominaista kuumeen tyyppiä.

Ei ole tarkkaa tietoa siitä, miten yleinen haittavaikutus lääkemuume on. On arvioitu, että kuume yksinomaan haittavaikutuksena käsittäisi 3–5 % kaikista lääkehaittavaikutuksista (11). Luultavaa on, että ainakin beetalaktaamiantibiooteilla lääkemuumetta esiintyy paljon useammin. Antibioottihoitoon liittyvää lääkemuumetta on syytä epäillä, jos pitkän – usein viikkoja kestäneen – antibiootihoidon aikana kuumeilu jatkuu tai alkaa uudestaan ja jos kuumeelle ei tarjoudu luontevaa selitystä, kuten antibioottripulia, absessia tai endokardiittia. Diagnoosi on yleensä helppo, jos samanaikaisesti potilaalla on ihottumaa tai eosinofiliaa. Lääkemuumeessa tyyppillisesti potilaan yleistila säilyy kuumetasoon nähden hyvänä, mutta toisaalta vilunväristykset ja muut yleisoireet eivät poissulje lääkemuumeen mahdollisuutta (1). Lääkemuumeessa voidaan tavata veren leukosytoosia, tulehdusarvojen (lasko ja CRP) huomattavaakin suurentumista ja lieväasteista maksan entsyymiarvojen nousua.

On epäselvää, millä mekanismilla lääkeaine aiheuttaa kuumeita; vaikka mekanismeja onkin erilaisia – tätä tukevat vaadittavan altistumisajan huomattava vaihtelu ja se, että hyvin erilaiset lääkeaineet voivat aiheuttaa kuumeen – yleisimpänä pidetään lääkkeen aiheuttamia immunologisia

tai yliherkkyysoireita (1). On esitetty, että lääkeaine tai sen metaboliitti voi toimia haptteenina ja muodostaa elimistön omien proteiinien kanssa antigeneisia rakenteita. Antigeeni-vasta-ainekompleksit voivat sitten vapauttaa endogeenisiä pyrogeeneja aiheuttaen kuumeita. Toisaalta lääkeaine tai sen metaboliitti voi suoraan reagoida kudosproteiinien kanssa aiheuttaen pyrogeenien vapautumista. Kolmantena mahdollisuutena on viivästynyt soluvälitteinen immuunivaste. Veressä havaittavat vasta-aineet lääkeaineelle voivat tukea lääkemuumeen mahdollisuutta, mutta niiden puuttuminen ei poissulje sitä.

Kirjallisuutta

1. Johnson DH, Cunha BA. Drug fever. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 85-91.
2. Vaughan WP, Bierman PJ, Reed EC ym. High-dose hydroxyurea in autologous bone marrow transplantation: a promising “new” agent. *Semin Oncol* 1992; 19: 110-115.
3. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, McMahon RP, Bonds DR, for The Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 1317-1322.
4. Petti MC, Tafuri A, Latagliata R ym. High-dose hydroxyurea in the treatment of poor-risk myeloid leukemias. *Ann Hematol* 2003; 82: 476-480.
5. Moschella SL, Greenwald MA. Psoriasis With Hydroxyurea. An 18-Month Study of 60 Patients. *Arch Dermatol* 1973; 107: 363-368.
6. Folan DW. Severe reaction to hydroxyurea. *Cutis* 1977; 20: 95.
7. Bauman JL, Shulruff S, Hasegawa GR ym. Fever Caused by Hydroxyurea. *Arch Intern Med* 1981; 141: 260-261.
8. Blonk MC, Ossenkoppele GJ. Hydroxyurea as a cause of drug fever in chronic myeloid leukemia. *Neth J Med* 1988; 32: 240-242.
9. Lossos IS, Matzner Y. Hydroxyurea-induced fever: case report and review of the literature. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 132-133.
10. Mackowiak PA, LeMaistre CF. Drug Fever: A Critical Appraisal of Conventional Concepts. An Analysis of 51 Episodes in Two Dallas Hospitals and 97 Episodes Reported in the English Literature. *Ann Intern Med* 1987; 106: 728-733.
11. Lipsky BA, Hirschmann JV. Drug fever. *JAMA* 1981; 245: 851-854.

Keliakia, gluteeni ja lääkkeet

Keliakia on vehnän, ohran ja rukiin sisältämän valkuaisaineen, gluteenin aiheuttama sairaus. Keliakiaa sairastavalla henkilöllä ravinnon, lääkkeiden tai luontaistuotteiden sisältämä gluteeni aiheuttaa ohutsuolen limakalvolla tulehdusreaktion, joka voi johtaa suolinukan vaurioon. Suolinukan vaurioituminen vaikeuttaa taas ravintoaineiden imeytymistä elimistöön. Keliakian ainoa hoitomuoto on gluteeniton ruokavalio, jota potilaan on noudatettava jatkuvasti. Ravinto on merkittävin gluteenin lähde, mutta gluteiinia voi olla myös lääkkeissä ja luontaistuotteissa.

Keliakiadiagnoosi on noin 18 000 suomalaisella, mutta todennäköisesti keliakiaa sairastaa ainakin 50 000, mahdollisesti jopa 1 000 000 suomalaista.

Tärkkelys on tärkeä apuaine lääkevalmisteissa, erityisesti tableteissa ja kapseleissa. Tabletit sisältävät tavallisesti useita apuaineita, joilla kaikilla on oma tarkoituksensa lääkevalmistuksessa. Kapselit on mahdollista valmistaa vähemmän apuainein kuin vastaavat tabletit. Täyteaineen (esim. laktoosi) tarkoituksena on muodostaa tuotantoprosessiin sopivan tilavuuden omaava jauhe; sideaine auttaa tablettia pysymään koossa; hajotusaine hajottaa tabletin mahassa tai suolistossa vapauttaen lääkeaineen ja liukuaine varmistaa jauheen valumisen tabletikoneissa ja tablettien tarttumattomuuden muotteihin.

Tärkkelys on perinteinen ja eräs halvimmista hajotus- ja täyteaineista. Lääkevalmisteet voivat sisältää myös säilytysaineita, jotka varmistavat lääkeaineen kemiallisen säilyvyyden sekä väri- ja makuaineita. Tabletissa voi myös olla erityinen päällyste sen ominaisuuksien muuttamiseksi tai parantamiseksi.

Lääkevalmistuksessa käytettävä luontainen tärkkelys on yleensä maissitärkkelystä. Tämän lisäksi käytetään myös peruna- tai riisi- tärkkelystä. Vehnätärkkelys on ai-

kaisemmin käytetty lääketieteellisyydessä apuaineena lähinnä tableteissa, mutta keliakian yleistyttyä vehnätärkkelyksen käytöstä on lääkevalmisteissa lähes kokonaan luovuttu. Tärkein lääkevalmisteissa tänä päivänä käytettävä tärkkelys on ns. esigelatinoitua tärkkelystä, joka on kemiallisilla menetelmillä luontaisesta tärkkelyksestä valmistettu apuaine. Muokkauksella tärkkelyksestä on saatu tasalaatuisempi ja paremmin lääkkeisiin soveltuva apuaine, joka toimii hajotusaineena kiinteissä lääkevalmisteissa (esim. tabletit). Esigelatinoitua tärkkelyksen laatuvaatimukset on ilmoitettu Euroopan farmakopeassa, jossa määritellään laatuvaatimukset yli kahdelle tuhatkalle lääkevalmisteissa käytettävälle lääke- ja apuaineille. Esigelatinoitu tärkkelys valmistetaan peruna-, maissi- tai riisitärkkelyksestä. Kyseisten laatuvaatimusten mukaan esigelatinoitua tärkkelyksen valmistuksessa ei saa käyttää vehnätärkkelystä.

Tärkkelyksestä valmistetaan entsymaattisesti myös eräitä sokereita. Kyseiset sokerit ovat yleisesti käytössä elintarvikkeissa. Lääkkeiden osalta puhtausvaatimukset apuaineina käytettäville sokereille menevät kuitenkin huomattavasti pidemmälle, joten on hyvin epätodennäköistä, että näiden kautta tulisi gluteeniin liittyviä ongelmia keliakiaa sairastaville.

Suomen lääkemarkkinoilla on tänä päivänä ainoastaan kolme vehnätärkkelystä sisältävää valmistetta. Kyseiset valmisteet on kuitenkin katsottava gluteenittomiksi, sillä vehnätärkkelyksen laatuvaatimuksissa on asetettu rajat myös gluteenin määrälle. Ruis- tai ohratärkkelystä ei ole käytetty markkinoillamme olevissa lääkevalmisteissa.

Lääkkeitä ei ole merkitty myyntipäällymerkinnöissä tai apteekkien hyllyissä gluteenittomiksi, sillä kaikki Suomessa kaupan olevat lääkkeet on katsottava gluteenittomiksi. Gluteenin suhteen lääkkeitä voidaan siis pitää keliakiaa sairastaville potilaille ongelmattomina. Käytännössä lääkkeet kuitenkin aiheuttavat ongelmia keliakiapotilaille ja muille potilasryhmille. Keliakian suhteen ongelmat liittyvät ilmeisesti sairauden myötä suolistossa tapahtuviin muutoksiin, sillä suolistonukan kunnolla on keskeinen rooli lääkeaineiden imeytymistapahtumassa ja pääsyssä vaikutuspaikkaansa elimistössä. Näissä tiloissa suolistoon liittyvät ongelmat ovat moninaisia eivätkä seurausta yhdestä nimenomaisesta tekijästä.

Tiina Seppä

ERIKOISTUTKIJJA, GCP-TARKASTAJA

Esko Nuotto

YLILÄÄKÄRI, GCP-TARKASTAJA

Valvontaosasto

Lääkelaitos

Lääkelaitoksen GCP-tarkastukset

Lääkelaitoksen tehtävänä on valvoa kliinisiä lääketutkimuksia. Tutkimuksista on tehtävä ennakoilmoitus Lääkelaitokselle ennen niiden aloittamista. Kliinisten lääketutkimusten tarkastukset ovat osa Lääkelaitoksen suorittamaa jälkivalvontaa. Tarkastusoikeus kattaa kaikki Suomessa tehtävät kliiniset lääketutkimukset. Tutkimusasiakirjojen, potilasasiakirjojen ja tutkimuspaikan tarkastuksella halutaan varmistaa tutkimushenkilöiden oikeudet ja turvallisuus sekä kliinisten tutkimusten tulosten luotettavuus.

Lääkkeen myyntiluvan edellytyksenä on tutkimuksiin perustuva aineisto, jossa lääkkeen teho, turvallisuus ja laatu on osoitettu. Kliiniset lääketutkimukset terveillä vapaaehtoisilla ja potilailla ovat keskeinen osa tätä aineistoa. Tutkimusten laadun takaamiseksi edellytetään, että ne on suoritettu hyvän kliinisen tutkimustavan (*Good Clinical Practice, GCP*) periaatteita noudattaen. GCP-periaatteiden noudattaminen koskee nykyisin kaikkia kliinisiä lääketutkimuksia mukaan luettuna puhtaasti akateemisista lähtökohdista syntyvät tutkimukset, jotka eivät tähtää myyntiluvan myöntämiseen.

GCP on laatujärjestelmä

Tutkimusten laadunvalvonnan tarpeisiin on kansainvälisenä yhteistyönä laadittu ohje hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamisesta, CPMP/ ICH/135/95 (*Note for Guidance on Good Clinical Practice*). Euroopan parlamentin ja neuvoston lääketutkimusdirektiivin 2001/20/EY perusteella EU-komissio tulee antamaan erillisen GCP-direktiivin, jonka perusteella hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteet tulevat jatkossa olemaan jäsenvaltioita velvoittavia.

Ohjeiston CPMP/ICH/135/95 yksityiskohdista on edelleen mahdollista poiketa, mikäli poikkeaminen on perusteltavissa ja lopputulos on sellainen, että tutkittavien turvallisuus ja asianmukainen kohtelu on riittävästi varmistettu ja tutkimustulosten luotettavuus jälkikäteen varmennettavissa.

Lääkelaitoksen GCP-tarkastustoiminta

Lääkelaitos on suorittanut 25 GCP-tarkastusta vuosina 1995–2003. Aluksi tarkastusten kohteena olivat Suomessa tehdyt tutkimukset, mutta viime vuosina tarkastuksia on tehty myös ulkomailla yhteistyössä muiden EU-maiden viranomaisten kanssa.

Tarkastuksessa selvitetään, onko tutkittavia henkilöitä kohdeltu oikein, onko tutkimussuunnitelmaa noudatettu, onko tutkimuslomakkeiden täyttö asianmukaista ja pohjautuvatko tutkimustulokset tosiasioihin.

Vuosittain Lääkelaitokselle ilmoitetaan noin 250–300 kliinistä lääketutkimusta, joista pyritään kohdennetusti tarkastamaan hiekan yli 2%, eli 6–8 tutkimusta vuosittain. Tarkastuksista laaditaan vuosisuunnitelma, jota voidaan tar-

peen mukaan muuttaa, mikäli tarvetta kiireellisiin tarkastuksiin ilmenee esimerkiksi eettisiltä toimikunnilta tai potilailta tulleiden yhteydenottojen perusteella.

Vaikka tarkastettavien tutkimuspaikkojen määrä on suhteellisen pieni, tarkastukset tuottavat viranomaiselle arvokasta tietoa tutkimuksissa ilmenneistä ongelmista. Tarkastukset auttavat myös tutkijoita ja tutkimusten toimeksiantajia hiomaan toimintatapojaan, joten niillä on myös koulutuksellinen ulottuvuus.

Tarkastuksen kulku

Lääkelaisissa tarkoitettulla tutkimuspaikan tarkastamisella ei tarkoiteta ainoastaan huonetilaa, jossa potilasta on tutkittu. Tutkimuspaikan tarkastamiseen kuuluvat myös tutkimusvälineiden, ensiapuvälineiden sekä lääkkeiden ja asiakirjojen asianmukaisuuden ja säilytyspaikkojen selvittäminen. Myös laboratorio tai apteekki voidaan tarkastaa. Tarvittaessa tarkastus voidaan ulottaa myös tutkimuksen toimeksiantajan laatujärjestelmään ja arkistoihin.

Tutkimuskeskuksen tarkastukseen liittyy tutkijoiden ja tutkimushenkilökunnan haastattelu sekä eri-

laisten toimintatapojen ja käytösten selvittäminen. Tarkastusta on voitava kohdentaa tarkastajan harkinnan mukaan kaikkeen tutkimukseen liittyvään, jotta voidaan varmistua tutkimuksen asianmukaisuudesta. Tarkastajan arvion mukaan tarkastussuunnitelmaa voidaan joutua muuttamaan kesken tarkastuksen. Tarkastuksesta laaditaan pöytäkirja, josta toimitetaan kopio tarkastettavalle osapuolelle.

Mikäli tutkimuksen suorittamisessa havaitaan puutteita, tarkastajat tekevät ehdotuksen puutteiden korjaamiseksi. Mikäli tämä ei ole mahdollista, ja puutteet ovat vakavia tai niitä ei korjata, tutkimus voidaan määrätä keskeytettäväksi. Keskeyttämisestä ilmoitetaan eettiselle toimikunnalle, muille EU-viranomaisille, Euroopan lääkearviointivirastolle (EMA) ja EU:n komissiolle.

Epäiltäessä vakavia puutteita tai rikosta tarkastajien on ilmoitettava asiasta terveydenhuollon oikeusturvakeskuksella (TEO) tai poliisille. Tähän mennessä Lääkelaitos ei ole joutunut määräämään käynnissä olevaa tutkimusta keskeytettäväksi tarkastuslöydösten perusteella. Suuri osa GCP-tarkastuksista kohdistuu jo päättyneisiin tutkimuksiin, jolloin myös tutkimustulokset ovat tarkastettavissa.

Tarkastuksissa havaittua

Yleisenä havaintona voi todeta, että Suomessa tehdään korkeatasoista ja GCP-periaatteet hyvin täyttävää tutkimusta. Vain poikkeustapauksissa havaitut puutteet ovat ol-

leet luonteeltaan sellaisia, että tutkimuksen asianmukainen suorittaminen olisi vaarantunut. Yleisimpiä Lääkelaitoksen tarkastajien havaitsemia puutteita tutkimusten suorittamisessa ovat olleet epäselvyydet tutkimushenkilökunnan toimenkuvissa, resurssien riittämättömyys sekä tutkimustulosten puutteellinen dokumentointi. Myös haittavaikutusraportoinnissa ja tutkimusvalmisteita koskevassa kirjanpidossa on esiintynyt huomautettavaa.

GCP-periaatteista poikkeaminen voi johtaa tilanteeseen, jossa on jälkikäteen mahdotonta varmistua tulosten oikeellisuudesta. Tulokset voivat olla hyvinkin oikeat, mutta asiakirjojen perusteella ei voida sulkea pois mahdollisia virheitä tai jopa systemaattista vilppiä.

Viime vuosina kielteistä julkisuutta saaneiden yksittäisten tutkijoiden toiminta on johtanut toimintatapojen uudistamiseen koko tutkimustyötä tekevässä yhteisössä, mikä osaltaan parantaa tutkimustulosten laatua. Myös tieto mahdollisesta viranomaistarkastuksesta on motivoinut tutkimusryhmiä panostamaan GCP-periaatteiden enintään parempaan noudattamiseen.

Lopuksi

GCP-tasoisessa tutkimuksessa ei riitä, että tutkittavien hoito on vakiintuneen kliinisen hoitokäytännön mukaista. GCP-periaatteiden noudattaminen takaa, että tutkimustulokset ovat varmennettavissa alkuperäisistä laboratoriotuloksista ja sairauskertomuksista ja että tutkittavien henkilöiden kohtelu on

ollut asiallista. Tällöin tutkimuksen arvo ei jää uskon varaan, vaan perustuu kiistattomaan näyttöön.

Eva Alhava

PROFESSORI, YLILÄÄKÄRI

Erkki Palva

PROFESSORI, OSASTOPÄÄLLIKKÖ

Lääketurvaosasto

Lääkelaitos

Erityisluvilla varmistetaan välttämätön lääkehoito

Erityislupamenettely on myyntilupahakemusmenettelyä täydentävä poikkeusjärjestelmä potilaille välttämättömän lääkehoidon turvaamiseksi. Se mahdollistaa lääkärin erikseen perustellun hoitopäätöksen mukaisen lääkehoidon potilaalle myös silloin, kun lääkevalmisteella ei ole myyntilupaa. Monet tutut pienimennekkiset lääkevalmisteet ovat hävinneet markkinoilta ja niitä voi saada ainoastaan erityisluvalla.

Erityislupaa voi hakea lääkevalmistelle, jolla ei ole myyntilupaa tai joka ei ole myyntiluvallisenä kaupassa Suomessa.

Erityislupaa haetaan kirjallisesti erityislupahakemuslomakkeella, jonka voi tulostaa Lääkelaitoksen kotisivuilta word- tai pdf-tiedostona www.nam.fi/laakevalvonta/erityisluvat/hakeminen.html tai sen voi myös ostaa Oy Edita Publishing Ab:sta puh. (020) 450 05, faksi (020) 450 2380 tai tilata sähköpostilla asiakaspalvelu.publishing@edita.fi.

Hakemuksen tulee sisältää täydellisesti täytetty erityislupahakemuslomake, jäljennös lääkemääräyksestä sekä valmisteyhteenvedo tai vastaava selvitys uudesta erityislupalääkkeestä. Kun hakemus koskee yksittäistä potilasta, lääkärin täyttämä erityislupahakemuslomake ja lääkemääräys annetaan potilaalle, joka toimittaa asiaperit apteekkiin. Sairaalakohtaisissa luvissa potilasta ei tarvitse yksilöidä. Erityislupaa voi hakea apteekki, sivuapteekki, Sotilasapteekki, sairaala-apteekki, lääketukku, lääketehdas, Kansanterveyslaitos tai Eläinlääkintä- ja elintarviketutkimuslaitos.

Kiireellistä erityislupaa haetaan Lääkelaitokselta telekopiona: faksi (09) 4733 4323. Hakemuksen tulee sisältää paitsi täydellisesti täytetty erityislupahakemuslomake ja jäljennös lääkemääräyksestä myös perustelu kiireellisyydestä sekä hakijan

faksinumero. Lääkelaitos ilmoittaa myöntämästään kiireellisestä erityisluvasta hakijalle telekopiolla. Hakemus on myös välittömästi postitettava Lääkelaitokseen normaalina kirjallisena hakemuksena.

Erityislupahakemuksen käsittelymaksu on 10 euroa (2003).

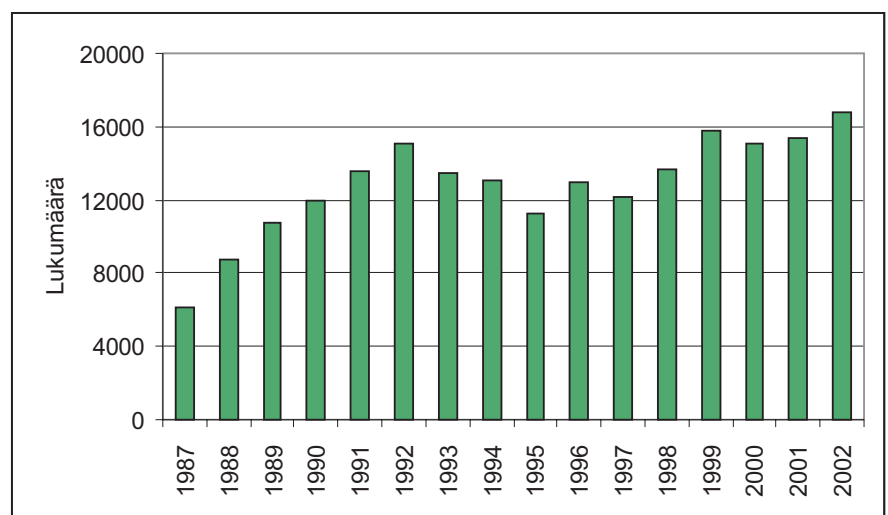
Lupapäätösten määrä kasvaa

Erityislupien määrä on viidentoista vuoden aikana lisääntynyt moninkertaiseksi (kaavio). Luvuissa ovat mukana sekä ihmis- että eläinlääkkeet, mutta ihmislääkkeiden osuus päätösten kokonaismäärästä on 86–87 %.

Tässä katsauksessa tarkastellaan ensisijaisesti ihmislääkkeitä.

Lääkelaitos käsittelee vuosittain lähes 17 000 erityislupahakemusta.

Lääkevalmiste, jolle erityislupaa haetaan, voi olla kliinisessä lääketutkimusvaiheessa oleva lupaavalta vaikuttava lääke, esim. uusi syöpälääke. Se voi myös olla lääke, jolla Suomessa ei ole myyntilupaa ainakaan toistaiseksi, kuten eräät keskushermostoa stimuloivat lääkkeet tai eräät vanhemmat syöpälääkkeet. Se voi olla Suomessa myyntiluvan saanut valmiste, jota ei ole syystä tai toisesta tuotu kauppaan. Kysymyksessä voi olla myös lääkevalmiste, jonka myyntilupa on myyntiluvan haltijan toimesta peruutettu (ns. poistovalmiste) tai poistovalmisteen korvaava lääkevalmiste, jolla ei ole myyntilupaa Suomessa tai lääkeval-



Erityislupien määrät vuosina 1987–2002

Lääkelain 21 § 4 momentin mukaan Lääkelaitos voi erityisistä sairaanhoidollisista syistä myöntää 1 momentin estämättä luvan lääkevalmisteen kulutukseen luovuttamiseen yksittäistapauksissa. Lääkeasetuksen 10b §:ssä todetaan lisäksi, että Lääkelaitos voi myöntää lääkelain 21 §:n 4 momentissa tarkoitetun luvan (erityislupa) lääkevalmisteen luovuttamiseksi kulutukseen, jos yksittäisen potilaan taikka yksittäisen eläimen tai eläinryhmän hoitoon ei ole käytettävissä muuta hoitoa tai tällaisella hoidolla ei ole saavutettavissa toivottua tulosta.

Lääkevalmistetta erityisluvalla toimitettaessa luovuttajan tulee osaltaan varmistua siitä, että valmisteen käyttäjä saa riittävät tiedot valmisteen oikeasta ja turvallisesta käytöstä sekä säilytys- ja muista ohjeista.

Saman asetuksen 10c, 10d, 10e §:ssä annetaan ohjeet erityisluvan hakemisesta. Asetuksen 10f § toteaa: Lääkelaitos voi myös ilman eri hakemusta myöntää lääkevalmistelle määräaikaisen erityisluvan, jonka perusteella se voidaan luovuttaa kulutukseen, vaikka sillä ei ole lääkelain 21 §:n 1 momentissa tarkoitettua myyntilupaa. Erityislupavalmisteen määräämistä on ohjeistettu myös sosiaali- ja terveysministeriön määräyksessä Lääkkeiden määrääminen sekä Lääkelaitoksen määräyksessä nro 10/2002 ja Lääkelaitoksen kirjeessä Dno 2417/849/96.

Erityislupamenettelyn säädöstaustaa on selkeytetty nostamalla se asetuksen tasolle ja määräaikainen erityislupa on nyt sisällytetty asetukseen. Samalla on korostettu menettelyn poikkeusluonnetta ja tarvittavia perusteluja.

miste, joka on viranomaisten toimesta myyntikiellossa. Erityislupaa voidaan myös joutua hakemaan lääkevalmisteele, jonka tuotannossa tai saatavuudessa on katkos, jolloin valmisteen käyttö katkoksen aikana on turvattava erityisluvan avulla.

Erityislupapäätökset jakautuivat vuonna 2002 potilaskohtaisiin erityislupiin, 51 %, sairaalalupiin, 42 % sekä yksityisten lääkärikeskusten lupiin, 7 %.

Noin 80 % lääkäreistä, jotka ovat päätyneet hoitamaan potilasta erityislupalääkkeellä ja antaneet siihen lääketieteellisen perustelun (erityinen sairaanhoidollinen syy), ovat eri alojen erikoislääkäreitä.

Vuonna 2002 sellaisten lääkevalmisteen, joita jostain syystä ei ollut tuotu kauppaan Suomessa, osuus kaikista erityisluvista oli suhteellisen pieni, 0,4 %. Sama osuus oli lääkevalmisteele, joiden tuotannossa tai saatavuudessa oli katkos. Sen sijaan poistovalmisteen eli valmisteen, joiden myyntiluvan ja kaupanpidon myyntiluvan haltija oli peruuttanut, oli suuri, noin kolmannes kaikista päätöksistä.

Kun tarkastellaan ihmislääkkeiden erityislupapäätöksiä vuonna 2002, on nähtävissä laissa mainittu yksittäistapausten periaatteen toteutuminen, sillä vain viidentoista eniten myönnetyn valmistekohtaisen päätöksen lukumäärä oli 100 kappaletta tai sen yli, muiden selkeästi alle 100 kappaletta.

Poistovalmisteet yleisiä

Erityislupahakemusten ja vastaavasti -päätösten lukumäärien jatkuva nousu viittaa siihen, että vaikka myyntilupajärjestelmät nykyisin ovat harmonisoituja ja hakemusten käsittely määräaikaan sidottua, on kuitenkin enenevässä määrin tilanteita, joissa potilaalle arvioitu paras mahdollinen lääkehoito ei ole toteutettavissa myyntiluvallisella valmisteella. Erityislupamenettely tavallaan paikkaa myyntilupahakemusmenettelyssä esiintyviä ongelmia. Erityislupamenettely on hyvin samankaltainen kaikissa Euroopan unionin jäsenmaissa.

Lääkärin antama lääketieteellinen perustelu erityislupavalmisteen käytölle, erityinen sairaanhoidollinen syy, on useimmiten selkeä ja

täysin riittävä. Moni lääkäri kirjoittaa perusteluksi lyhyen tiivistelmän potilaan sairaudesta, aiempien lääkehoitojen tehottomuudesta/haittavaikutuksista sekä niistä syistä, jotka ovat johtaneet erityislupaläkkeen valintaan. Tämä on juuri järjestelmän hengen mukaista. Lääkelaitos joutuu pyytämään lisäselvityksiä erityisiin sairaanhoidollisiin syihin hyvin harvoin.

Poistovalmisteen eli niiden lääkevalmisteen, joiden myyntilupa ja kaupanpito on valmistajan toimesta peruutettu esim. jättämällä vuosimaksun maksamatta, on huolestuttavan suuri. Syy on lääkevalmisteen kaupanpidon heikko kannattavuus tai muu taloudellinen syy. Poistovalmisteen käyttö erityisluvilla osoittaa sen, että niitä ei aina voida muilla, esim. uudemmilla valmisteilla korvata parhaan mahdollisen hoitotuloksen saavuttamiseksi. Usein on kysymyksessä vanha lääke, joka on potilaalle välttämätön tai johon potilas on totunut ja hänen hoitomyöntyvyytensä on hyvä.

Silloin kun lääkevalinnassa päädytään erityisluvalliseen lääkkeeseen, lääkärin on hoitopäätöstä tehdessään hyvä olla selvillä siitä, miksi käytettäväksi suunnitellulla lääkkeellä ei ole myyntilupaa. Syynä saattavat olla edellä mainittujen kaupallisten syiden lisäksi erilaiset lääkkeen tehoon tai turvallisuuteen liittyvät ongelmat. Näiden merkitys lääkehoidon toteuttamisessa on aina harkittava.

Lääkelaitos ei voi edellyttää myyntiluvan ylläpitämistä ja kaupanpitoa. Olisi kuitenkin erittäin toivottavaa, että yritykset hyvin tarkoin harkitsivat nämä tilanteet ja hakisivat nykyistä enemmän vapautusta vuosimaksusta ja myyntilupahakemuksen käsittelymaksusta. Erityisen pulmallisia ovat tilanteet, joissa valmistaja on päättänyt lopettaa tuotteen valmistuksen kokonaan, jolloin joidenkin potilasryhmien hoito vaikeutuu kohtuuttomasti. Valmistuksen lopettamisesta ja muusta tuotannon tai kaupanpidon katkoksesta olisi tiedotettava Lääkelaitokselle, lääkäreille ja apteekkeille hyvissä ajoin. On syytä muistaa, että myös lääkeyrityksillä on vastuunsa potilaiden lääkähoidosta.

Tuoreet lääkekulutustiedot verkossa

Suomen lääketilastoa on julkaistu vuodesta 1987 alkaen. Lääkekulutustilastoja on julkaistu Lääkelaitoksen verkkosivuilla kahden vuoden ajan. Nyt on saatavilla tietoja myös kuluvan vuoden lääkekulutuksesta ja myynnin arvosta verkkosivuilla (www.nam.fi/laakeinformaatio/laakekulutus/index.html).

Tämänhetkisestä raportista nähdään lääkkeiden kulutus ja myynti tammi-kuusta syyskuun 2003 loppuun. Lisäksi raportissa on kulutuslukujen ja myynnin muutosprosentit verrattuna edellisvuoden vastaavaan ajanjaksoon. Neljän edellisen vuoden lääkemyynti- ja kulutustiedot ovat erillisinä raporteina. Raportit ovat selailtavina html-versioina sekä tulostettavina pdf-tiedostoina.

Tilastoissa lääkkeet on ryhmitelty ATC-luokituksen perusteella. ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*)-luokituksessa lääkkeet jaotellaan 14 pääryhmään sen mukaan, mihin elimeen tai elinjärjestelmään ne vaikuttavat sekä neljään alatasoon niiden farmakologisten, terapeuttisten ja kemiallisten ominaisuuksien mukaan.

Lääkkeiden kulutus 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 lääkeainetta vuorokausiannoksen verran. DDD on kansainvälinen lääketilastoinnin yksikkö, joka perustuu lääkeaineen pääkäyttöaiheen keskimääräiseen aikuisten päiväannokseen.

Lääkkeiden myyntiluvut ilmoitetaan arvonlisäverottomin tukku- myyntihinnoin tuhansina euroina. Arvion vähittäismyyntihinnasta saa kertomalla luvut 1,6:lla.

Tilastot perustuvat Lääkelaitoksen lääkemyyntirekisterin tietoihin eli lääketukkukauppojen lääkeainekohtaiseen myyntiin apteekkeille ja sairaaloille. Suomen lääketilasto il-

mestyy jatkossakin kerran vuodessa sekä kirjana että verkkosivuilla.

Tilastojen selaaminen

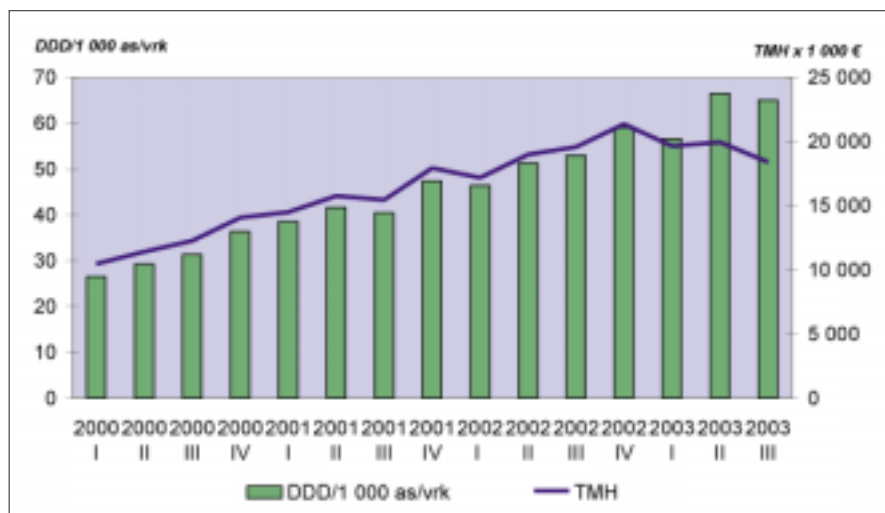
Selailtavissa raporteissa tietoihin voi siirtyä ATC-luokituksen päätasolta aina lääkeainetasolle saakka. Esimerkiksi sitalopraamin myyntitiedot neljältä edelliseltä vuodelta löytyvät raportista Lääkemyynti vuosina 1999–2002. Raportin aloitussivulta valitaan pääryhmä *N-Hermostoon vaikuttavat lääkkeet*. Seuraavalta sivulta valitaan *N06-Depressiolääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkkeet*, josta valitaan *N06A-Depressiolääkkeet* ja edelleen *N06AB-Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät*. Näin saadaan näkyville paitsi *N06AB04-sitalopraamin* myyntiluvut myös muiden saman ryhmän masennuslääkkeiden myyntitiedot. Tilastot eivät sisällä

tietoja yksittäisen valmisteen menekistä.

Lääkevaihdon vaikutus näkyy

Keväällä aloitettu lääkevaihto näkyy selvästi kulutuksen ja hintojen välisissä yhteyksissä. Lääkevaihdon piirissä olevien valmisteiden kulutus on edelleen kasvanut entiseen tapaan, mutta myynnin arvo on selvästi kääntynyt laskuun (kuva). Aiemmissä tilastoissa kulutus ja myynnin arvo ovat seuranneet toisiaan, mutta tämä yhteys ei enää näy kaikissa lääkeryhmissä. Erityisen selvästi halvempien lääkevalmisteiden käyttö näkyy esimerkiksi sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeitä kolesterolia alentavan simvastatiinin ja verenpainelääke enalapriilin sekä masennuslääkkeistä sitalopraamin kohdalla.

Statiinien myynti ja kulutus neljännesvuosittain vuosina 2000–2003



Punaista riisiä

Punaiseksi riisiksi kutsuttua jauhetta on vuosisatoja käytetty Aasiassa elintarvikkeiden valmistuksessa, lähinnä väri- ja säilöntäaineena, sekä lääkkeenä vatsavaivoihin ja parantamaan verenkiertoa (1).

Punaista riisiä valmistetaan siten, että *Monascus*-sukuun kuuluvaa rihmasientä laitetaan keitetyn riisin päälle, ja riisiä inkuboidaan pari viikkoa noin 30 asteen lämpötilassa (2). Valmistuksen yhteydessä syntyy voimakkaan punaista väriainetta, josta punariisi on saanut nimensä. Rihmasienen fermentoimat punaisiksi värjäytyneet riisinjyvät kuivataan ja jauhetaan. Tarkoitukseen on käytössä useita *Monascus*-lajeja, mm. *M. purpureus* ja *M. pilosus*. Kumpaakin näistä rihmasienistä on käytetty mm. Suomessa kaupan olevien punariisiä sisältävien tuotteiden valmistuksessa. Punariisistä ja sitä sisältävistä valmisteista käytetään muun muassa seuraavia nimiä: *Red Yeast Rice*, *Hong Qu*, *Xuezhikang*, *Beni-Koji*, *Akakoji*, *Cholestin* ja *Cholestat*.

Punariisissä lovastatiinia?

Punariisin valmistuksen yhteydessä jotkut *Monascus*-rihmasienistä, mm. *M. purpureus*, tuottavat monakoliineja, joista tärkein on monakoliini-K (3). Punariisistä on eristetty yhteensä 13 monakoliinia (4). Monakoliini-K on kemialliselta rakenteeltaan samanlainen kuin lovastatiini, jota käytetään kohonneen kolesterolin alentamiseen (5). Lovastatiini on 1970-luvulla eristetty *Aspergillus*-rihmasienestä, joita *Monascus*-lajit muistuttavat.

Statiinilääkkeiden kolesterolia alentava vaikutus perustuu siihen, että ne estävät kolesterolin muodostumista maksassa. Lovastatiini pienentää kokonaiskolesterolin, LDL-

kolesterolin ja triglyseridien pitoisuuksia veressä ja nostaa hyödyllisen HDL-kolesterolin pitoisuutta.

Monascus purpureus-rihmasienen avulla valmistetussa punariisissä monakoliini-K:ta eli lovastatiinia on yleensä 0,2 % ja monakoliineja yhteensä 0,4 % (6). Kolesterolin alentamiseksi punariisiä suositetaan käytettäväksi 2,4 g vuorokaudessa, mikä vastaa noin 5 mg lovastatiinia. Reseptilääkkeenä käytetyn lovastatiinin suositettu hoitoannos on 20–80 mg vuorokaudessa.

Lääkkeellinen käyttö

Punariisiä sisältäviä tuotteita markkinoidaan Pohjois-Amerikassa ja Euroopassa verenpainetaudin ja hyperkolesterolemian hoitoon. Punariisivalmisteilla on tehty kymmenkunta parin kuukauden pituista tutkimusta, joissa on seurattu henkilöiden kolesterolipitoisuuksia.

Merkittävimmissä kliinisissä tutkimuksissa oli mukana 83 henkilöä, joiden veren kokonaiskolesterolipitoisuus oli kohonnut (6). Tässä satunnaistetussa, kaksoisokossa ja lumekontrolloidussa tutkimuksessa jauhettua punariisiä sisältävä ravintolisä päiväannoksella 2,4 g pienensi 8 viikon käytön jälkeen tilastollisesti merkittävästi lumeseen verrattuna kokonaiskolesterolia 18 %, LDL-kolesterolia 22 % ja triglyseridejä 11 % lähtötasosta. HDL-kolesterolitasossa ei todettu muutoksia. Tutkimuksessa käytettiin kaupallista punariisivalmistetta, joka sisälsi lovastatiinia 0,2 % ja monakoliineja yhteensä 0,4 %. Punariisivalmisteen li-

säksi potilaat noudattivat kolesterolia alentavaa ruokavaliota.

Kiinassa on tehty joitakin kliinisiä tutkimuksia punariisivalmisteella, joka sisälsi 1,1% monakoliineja (7, 8). Tutkimuksissa *Xuezhikang*-nimisen punariisivalmisteen päiväannos oli 1,2 g, joka vastasi 13,5 mg monakoliineja. Tutkimuksissa kokonaiskolesterolin ja LDL-kolesterolipitoisuudet pienivät merkittävästi lähtötilanteesta, mutta lumeryhmä puuttui ja vertailuaineena oli ainoastaan kiinalainen rohdosvalmiste (7).

Punariisivalmisteilla ei ole tehty pitkäaikaistutkimuksia ihmisellä. Vuonna 2003 on julkaistu ensimmäinen eläimillä tehty, seitsemän kuukautta kestänyt tutkimus, jossa punariisi laski kolesterolikanien kokonais- ja LDL-kolesterolia vertailuryhmään verrattuna (9).

Eläinkokeissa *Monascus pilosus*-rihmasienen on todettu alentavan verenpainetta (10). Hypotonisen vaikutuksen on väitetty perustuvan kyseisestä rihmasienestä eristettyyn gamma-aminovoihappoon (GABA).

Turvallisuus

Ihmisillä tehdyissä lyhytaikaisissa, pari kuukautta kestäneissä tutkimuksissa punariisiä sisältävillä valmisteilla ei ole todettu vakavia haittoja, ainoastaan vatsavaivoja ja närästystä (7). Punariisivalmisteiden turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä ei kuitenkaan ole tutkittu.

Lovastatiinin ja muiden statiinien harvinainen ja annosriippuvainen haitta on lihasoireet (11). Lyhytai-

kaisissa kliinisissä tutkimuksissa punariisin ei ole todettu aiheuttaneen lihaskipuja eikä -tulehduksia (6). Erään tapausselostuksen mukaan siklosporiinia käyttäneen munuaissiirtopotilaan epäillään sairastuneen rhabdomyolyysiin käytettyään punariisiä sisältävää ravintolisää (12). Rhabdomyolyysi on hengenvaarallinen oireyhtymä, jolle on ominaista poikkijuo-vaisten lihasten vaurioituminen ja lihaspunan eli myoglobiinin erittyminen virtsaan.

Statiinit saattavat aiheuttaa myös maksan toiminnan häiriöitä. Lyhytaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa punariisivalmisteet eivät ole nostaneet maksa-arvoja eikä käytön yhteydessä ole raportoitu maksahaittoja. Erään tapausselostuksen mukaan rihmasienikäsitelty jauhettu punariisi saattaa, ainakin hengitettynä, aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita (13).

Punariisin valmistuksessa käytetyt *Monascus*-rihmasienet eivät ole tauteja aiheuttavia eli patogeenisiä sieniä. Virheellisen valmistuksen yhteydessä punariisivalmisteet saattavat kuitenkin sisältää sitriniiniä, jonka tiedetään vaurioittavan munuaisia (14).

Punariisiravintolisää ei suositeta lapsille eikä käytettäväksi raskauden aikana valmisteiden mahdollisesti sisältämän lovastatiinin takia. Punariisiä sisältäviä valmisteita ei tule käyttää samanaikaisesti staniinilääkkeiden kanssa, koska valmisteet voivat voimistaa statiinien haittavaikutuksia. Myös greippimehua tulee välttää, sillä mehun tiedetään nostavan samanaikaisesti käytetyn statiinin pitoisuuden 5–20-kertaiseksi (15).

Punariisivalmisteiden luokittelu

Ravintolisänä myytävä punainen riisi eroaa Aasiassa perinteisesti käytetystä punariisistä (5, 16). Perinteisesti punariisin valmistukseen käytetään useita eri *Monascus*-lajeja eikä perinteinen punariisijauhe sisällä merkittäviä määriä lovastatiinia (5). Lovastatiinia tuottavat rihmasienilajit erittävät vain vähän punaista väriainetta (5).

Vuonna 2001 julkaistun analyysin mukaan Yhdysvalloissa kaupan olleiden punariisiä sisältävien ravintolisien lovastatiinipitoisuudet vaihtelivat huomattavasti (0–0,58 %) (14).

Vuonna 1998 FDA kielsi *Cholestin*-nimisen jauhettua punariisiä sisältävän valmisteiden myynnin ravintolisä-

nä, koska valmiste sisälsi lovastatiinia ja FDA:n mukaan valmiste oli lääke eikä elintarvike (5, 17). Valmistaja valitti päätöksestä. Oikeus asettui keväällä 2001 asiassa FDA:n kannalle (1). Oikeuden mukaan ainetta, jolle on myönnetty myyntilupaa reseptilääkkeenä, ei voi markkinoida ravintolisänä, vaikka se olisi luontainen, ravinnosta peräisin oleva aine. Selvityksen yhteydessä FDA analysoi 33 kaupan ollutta punariisivalmistetta (5). Näistä vain kolme tuotetta sisälsi pieniä määriä lovastatiinia (0,012–0,066 %).

Lääkelaitos päättää tarvittaessa, ovatko punariisiä sisältävät valmisteet lääkkeitä, ja luokittelu tehdään valmistekohtaisesti.

Kirjallisuus

1. Sharpe E. Red yeast rice. Cholesterol-busting superfood or just another pharmaceutical? www.lifelink.com.
2. Aniya Y, Yokomakura T, Yonamine M ym. Screening of antioxidant action of various molds and protection of *Monascus* anka against experimentally induced liver injuries of rats. *Gen Pharmacol* 1999; 32: 225 - 231.
3. Endo A. Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent that specifically inhibit 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *J Antibiot (Tokyo)*. 1980; 33: 334 - 336.
4. Ma J, Li Y, Ye Q ym. Constituents of red yeast rice, a traditional Chinese food and medicine. *J Agricultural and Food Chem* 2000; 48: 5220 - 5225.
5. US Department of Health and Human Services, FDA. Public Docket no. 97P-044. www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/97p0441/ans0002.pdf
6. Heber D, Yip I, Ashley JM, Elashoff DA, Elashoff RM, Go VLW. Cholesterol-lowering effects of proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 231 - 236.
7. Wang J, Lu ZL, Chi JM ym. Multicenter clinical trial of the serum lipid lowering effects of a *Monascus purpureus* (red yeast) rice preparation from traditional Chinese medicine. *Curr Ther Res* 1997; 58: 964 - 978.
8. Qin SC, Zhang WQ, Qi P ym. Effect of Zuezhikang on older hyperlipidemia patients through random double-blind comparison trial. *Chin J Intern Med* 1998; 37: 401 - 402.
9. Wei W, Li C, Wang Y, Su H, Zhu J, Kritchevsky D. Hypolipidemic and anti-atherogenic effects of long-term Cholestin (*Monascus purpureus*-fermented rice, red yeast rice) in cholesterol fed rabbits. *J Nutr Biochem* 2003; 14: 314 - 318.
10. Tsuji K, Ichikawa T, Tanabe N, Abe S, Tarui S, Nakagawa Y. Antihypertensive activities of Beni-Koji extracts and gamma-aminobutyric acid in spontaneously hypertensive rats. *Jpn J Nutr* 1992; 50: 285 - 291.
11. Tokola R, Palva E, Sommarberg L. Statiinit ja lihaksiin kohdistuneet haittavaikutukset. *TABU* 2002; 5: 12 - 14.
12. Ramesh Prasad GV, Wong T, Mkeliton G, Bhaloo S. Rhabdomyolysis due to red yeast rice (*Monascus purpureus*) in renal transplant recipient. *Transplantation* 2002; 74: 1200 - 1201.
13. Wigger-Alberti W, Bauer A, Hilper UC, Elsnner P. Anaphylaxis due to *Monascus purpureus*-fermented rice (red yeast rice). *Allergy* 1999; 54: 1330- 1331.
14. Heber D, Lembertas A, Lu QY, Bowerman S, Go VL. An analysis of nine proprietary Chinese red yeast rice dietary supplements: implications of variability in chemical profile and contents. *J Altern Complement Med* 2001; 7: 133 - 139.
15. Kantola T, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 397 - 402.
16. Havel R. Reply to D Haber. *Am J Clin Nutr* 1999a; 70: 106A - 108.
17. Havel RJ. Dietary supplement or drug? The case of Cholestin. *Am J Clin Nutr* 1999b; 69: 175 - 176.

Lääke vai elintarvike?

Kuluttajia ovat viime aikoina hämentäneet valmisteet, joiden koostumus näyttäisi olevan lääkkeellinen mutta joita myydään myös muualla kuin apteekissa. Mitä valmisteita nämä ovat? Mikä on elintarvikkeen ja lääkkeen raja ja kuka näitä valmisteita valvoo? Tässä artikkelissa pyritään valaisemaan elintarvikkeiden ja lääkkeiden myyntiin ja markkinointiin liittyvää lainsäädäntöä ja viranomaisvalvontaa sekä selvittämään näiden kahden ryhmän välistä rajanvetoa.

Mikä on lääke...

Lääkelaki määrittelee lääkkeen tarkasti. Lääke on valmiste tai aine, jonka tarkoituksena on sisäisesti tai ulkoisesti käytettynä parantaa, lievittää tai ehkäistä sairautta tai sen oireita ihmisessä tai eläimessä.

Lääkkeeksi katsotaan myös ihmisen tai eläimen terveydentilan tai sairauden syyn selvittämiseksi tai elintoimintojen palauttamiseksi, korjaamiseksi tai muuttamiseksi sisäisesti tai ulkoisesti käytettävä valmiste tai aine. Lääke on siten esimerkiksi monivitaamiinivalmiste, joka on tarkoitettu vitamiini- ja hiivenpuutosten ehkäisyyn.

Lääkkeitä ovat myös rohdosvalmisteet. Lisäksi lääkkeitä ovat sellaiset homeopaattiset ja antroposofiset valmisteet, jotka vahvuutensa puolesta ovat rohdosvalmisteita. Tällaisia ovat ne homeopaattiset ja antroposofiset tuotteet, jotka ovat vahvempia kuin D4 tai joita käytetään parenteraalisesti.

...ja mikä on elintarvike?

Elintarvikkeita ovat perinteisten tuotteiden lisäksi mm. täydennetyt elintarvikkeet, joissa elintarvikkeeseen on ravitsemuksellisessa tarkoituksessa lisätty esimerkiksi vitamiini-

neja ja ns. terveysvaikutteiset elintarvikkeet, joita markkinoidaan terveysväitteillä. Ns. terveysvaikutteisille elintarvikkeille ei kuitenkaan ole olemassa kansainvälisesti hyväksyttyä määritelmää.

Elintarvikevalvontaviranomaisen valvonnan piiriin kuuluvat ravintolisät ovat lääkkeitä lähellä oleva tuoteryhmä. Ravintolisällä tarkoitetaan puristeena, kapselina, pastillina, tablettina, pillerinä, jauheena, tiivisteenä, uutteenä, nesteinä tai muussa vastaavassa annosmuodossa myytävää, valmiiksi pakattua valmistetta, jota pidetään kaupan elintarvikkeena, jota nautitaan pieninä mitta-annoksina ja josta saatavalla energiamäärällä ei ole merkitystä ruokavalion kannalta.

Ravintolisän tarkoitus on sille ominaisten ravintoaineiden tai muiden aineiden vuoksi täydentää ruokavaliota tai muutoin vaikuttaa ihmisen ravitsemuksellisiin tai fysiologisiin toimintoihin. Ravintolisien, kuten muidenkaan elintarvikkeiden mainonnassa, ei saa esittää ihmisen sairauksien ennalta ehkäisemiseen, hoitamiseen tai parantamiseen liittyviä ominaisuuksia eikä viitata tällaisiin tietoihin. Ravintolisät ovat laaja valikoima erilaisia valmisteita. Niihin kuuluvat mm. yrttiuutteet, kasvipuristeet ja vitamiini- ja kivennäisainevalmisteet, joita myydään elintarvikkeina.

Kuka valvoo?

Lääkkeiden valmistusta, markkinointia ja myyntiä valvoo Lääkelaitos. Se valvoo myös terveydenhuollon laitteiksi ja tarvikkeiksi luokiteltuja valmisteita (kaavio).

Elintarvikevirasto johtaa ja koordinoi elintarvikkeiden valvontaa. Se vastaa valvonnan organisoinnista, tiedottamisesta ja tutkimuksesta. Kuntien ja läänien elintarvike-

valvontaviranomaiset tekevät käytännön valvontaa ja tullilaitos valvoo maahantuotavia elintarvikkeita.

Kuluttajan näkökulma

Elintarvikkeina voidaan joissakin tapauksissa myydä valmisteita, jotka sisältävät jotakin lääkeluettelon ainetta. Markkinoilla voi siis olla samoja aineita sisältäviä valmisteita, joiden valmistukseen ja myyntiin kohdistuvat erilaiset vaatimukset riippuen siitä, tuodaanko ne markkinoille lääkelainsäädännön vai elintarvikelainsäädännön mukaan.

Onko kuluttajalle merkitystä sillä, ostaako hän valmisteeseen lääkkeenä vai elintarvikkeena? Vain lääkkeille voidaan esittää lääkkeellisiä käyttötarkoituksia. Niiden myynti edellyttää voimassa olevaa myyntilupaa. Myyntiluvan saaminen lääkevalmisteelle edellyttää laatu-, turvallisuus- ja tehotutkimuksia, jotka viranomaisen arvioi hakemuksen käsittelyssä. Myös myyntiluvan myöntämisen jälkeen lääkevalmisteeseen käytön turvallisuutta arvioidaan säännöllisesti. Kun kuluttaja ostaa lääkkeen, hän ostaa valmisteeseen, jonka esitetty käyttötarkoitus, turvallisuus, teho ja laatu on arvioitu etukäteen ja jonka turvallisuutta seurataan.

Elintarvikkeilla ei ole ennakoivaa valvontaa. Ravintolisät kuuluvat ilmoitusmenettelyn piiriin, mutta niiden koostumusta, tehoa tai turvallisuutta ei arvioida ennen valmisteeseen myyntiä. Ravintolisien valmistusaineista ei ole olemassa mitään ennakkoon hyväksyttyä, turvalliseksi katsottavien aineiden luetteloa. Elinkeinonharjoittaja voi tuoda tuotteen markkinoille katsoessaan, että se on elintarvikkeeksi sopiva ja terveydelle vaaraton.



Lääkelaitos luokittelee valmisteiden pyydettäessä

Lääkelaitoksen tehtävänä on tarvittaessa päättää, onko ainetta tai valmistetta pidettävä lääkkeenä. Luokittelua voi hakea luokituspyynnöllä, jonka sisältö selvitetään Lääkelaitoksen www-sivuilla. Luokituspäätös tehdään valmistekohtaisesti ja valmiste luokitellaan joko lääkkeeksi, ei lääkkeeksi tai terveydenhuollon laitteeksi ja tarvikkeeksi. Päätökseen vaikuttavat valmisteiden koostumus ja käyttötarkoitus. Jos valmistetta käytetään lääkkeen määritelmän mukaisesti, on sen käyttötarkoitus lääkkeellinen. Tietoa luokittelusta sekä Lääkelaitoksen luokittelupäätökset ovat Lääkelaitoksen verkkosivuilla www.nam.fi/lainsaadanto/luokittelenin/.

Luokituspäätöksen jälkeen

Kun valmiste on luokiteltu lääkkeeksi, ei sitä saa pitää kaupan elintarvikkeena. Lääkkeeksi luokitellulle valmisteelle tulee hakea myyntilupa, ennen kuin se voidaan tuoda markkinoille. Elinkeinonharjoittaja on vastuussa tuotteensa myynnistä ja myyntikanavan valinnasta sekä siitä, että lääkkeeksi luokiteltu tuote poistetaan elintarvikkeita myyvien kauppojen hyllyiltä. Valvontaviranomaiset voivat puuttua tuotteen lainvastaiseen myyntiin.

Markkinoinnin valvonta

Lääkkeet

Lääkelain mukaan lääkkeenä saa

mainostaa tai markkinoida ainoastaan lääkelaisia tarkoitettuja lääkkeitä. Lääkkeiden markkinointi jaetaan väestölle ja terveydenhuoltohenkilöstölle suunnattuun markkinointiin. Jos lääkkeen markkinoinnissa on menetelty lääkelain tai -asetuksen vastaisesti, voi Lääkelaitos kieltää jatkamasta tai uudistamasta markkinointia. Lääkelaitos voi myös määrätä kiellon saaneen toimittamaan markkinoinnin oikaisun, jos sitä lääketurvallisuuden vaarantumisen vuoksi on pidettävä tarpeellisena. Kieltoa ja määräystä markkinoinnin oikaisemiseksi voidaan tehostaa uhkasakolla.

Elintarvikkeet

Elintarvikevirasto valvoo elintarvikkeiksi luettavien valmisteiden markkinointia. Elintarvikelain nojalla valvontaviranomainen voi määrätä elinkeinonharjoittajan muuttamaan elintarvikkeen pakkausmerkinnät ja myynnin yhteydessä annettavat tiedot elintarvikemääräysten mukaiseksi. Jollei toimenpiteitä pidetä riittävinä, voidaan elintarvike asettaa väliaikaiseen myyntikieltoon, kunnes muutokset on tehty. Elintarvikevirasto voi kieltää markkinointia tilaavaa tai suorittavaa elinkeinonharjoittajaa jatkamasta säännösten vastaista yleisölle tarkoitettua markkinointia taikka uudistamasta sellaista tai siihen rinnastettavaa markkinointia. Päätöstä voidaan tehostaa uhkasakolla.

Elintarvikkeiden terveysvaikutuksia käytetään yhä enemmän tuotteiden markkinoinnissa. Elintarvikevirasto on tehostanut kuluvana vuon-

na terveystuotteiden markkinoinnin valvontaa mm. kokoamalla terveystuoteryhmän, valmistelemalla koulutus- ja valvonta-aineistoa kunnallisen elintarvikevalvonnan tueksi, perustamalla asiantuntijaverkoston arvioimaan terveystuotteiden taustalla olevaa tutkimusnäyttöä sekä lähettämällä elinkeinonharjoittajille huomautus- ja varoituskirjeitä tai antamalla markkinointikieltoja.

Virasto on puuttunut etenkin selkeisiin lainvastaisiin lääkkeellisiin tuotteisiin sekä harhaanjohtavaan markkinointiin, jossa tuotteiden tueksi ei ole löytynyt riittävästi tieteellistä tutkimustietoa (mm. ternimaitokapselit). Terveystuotteiden valvonnasta Elintarvikevirasto on laatinut Terveystuotteiden valvontapoppaan, joka on saatavilla osoitteesta www.elintarvikevirasto.fi/yrittajalle/opaat.

Yhteistyötä

Vaikka Elintarvikeviraston ja Lääkelaitoksen valvonta-alueet ovat erillään, tehdään virastoissa paljon yhteistyötä. Tietoja aineiden ja valmisteiden luokittelusta vaihdetaan virastojen välillä, ja yhdessä suunnitellaan toimenpiteitä valvonnan tehostamiseksi. Elintarvikevirasto voi tarvittaessa tehdä Lääkelaitokselle yksittäistä ainetta, rohdosta tai valmistetta koskevan luokituspyynnön, jolloin arvioidaan, onko valmiste lääke. Esimerkiksi keuhkokuumeen Lääkelaitoksessa arvioitiin ja luokiteltiin lääkkeeksi useita runsaasti vitamiineja ja kivennäisaineita sisältäviä valmisteita.

Keskeisintä lainsäädäntöä

Elintarvikelaki (361/1995 ja muutokset)

Kauppa- ja teollisuusministeriön asetus ravintolisistä (571/2003)

Asetus elintarvikkeiden pakkausmerkinnöistä (794/1991 ja muutokset)

Lääkelaki (395/1987 ja muutokset)

Lääkelaitoksen päätös lääkeluettelosta

Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista (1505/1994 ja muutokset)

Uudet suositukset hormonihoidon määräämisestä

EMEA:n lääkevalmistekomitean (CPMP) hormonihoidon asiantuntijaryhmä on arvioinut uudelleen hormonihoidon hyötyjä ja haittoja Women's Health Initiative ja Miljoonan naisen -tutkimusten perusteella ja päätyntä seuraaviin suosituksiin. Asiantuntijaryhmän esittämät muutokset tullaan tekemään hormonivalmisteiden valmistetietoihin. Muutokset tehdään samanaikaisesti kaikissa Euroopan yhteisön maissa.

Suosituksien määräämisestä

- Hormonihoitoa suositellaan edelleen elämälaatuja heikentävien vaihdevuosisoireiden hoitoon. Hoidossa tulisi käyttää pienintä tehokasta annosta ja lyhyintä mahdollista hoitoaika. Hoidon aloittaminen päätetään yhdessä potilaan kanssa ja naiselle kerrotaan hoidon hyödyt ja haitat. Hoidon jatkaminen tulee arvioida vuosittain ottaen huomioon potilaan riskitekijät ja uudet tiedot hormonihoidosta.
- Estrogeenihoitoa tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoitoa ei enää suositeta luukadon estoon potilaille, joilla on suurentunut murtumariski. Hormonihoito ei ole enää ensisijaishoito tässä käyttöaiheessa.
- Potilaskohtaisen hyöty-haitta-arvion jälkeen hormonihoitoa voidaan edelleen käyttää murtumien estoon sellaisille riskipotilaille, joille muut osteoporoottisten murtumien estoon tarkoitetut lääkkeet eivät sovi.

Euroopassa hormonivalmisteet on tarkoitettu vaihdevuosisoireiden hoitoon, minkä lisäksi useat hormonivalmisteet on hyväksytty myös luukadon ehkäisyyn. Women's Health Initiative ja Miljoonan naisen -tutkimusten perusteella estrogeenihoitoon liittyy suurentunut rintasyöpä-, endometriumsyöpä- ja mahdollisesti munasarjasyöpäriski. Miljoonan naisen -tutkimuksen perusteella estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoitoon liittyy suurempi rintasyöpävaara kuin estrogeenivalmisteisiin, mutta yhdistelmähoito vähentää endometriumsyövän vaaraa, joka liittyy estrogeenin käyttöön. Rintasyöpävaara suurenee käyttöajan myötä, mutta pienenee, kun hormonihoito lopetetaan. Viiden vuoden kuluttua vaara on samaa tasoa kuin naisilla, jotka eivät ole koskaan käyttäneet hormonihoitoa.

Näiden edellä mainittujen sairauksien vaara suurenee mitä iäkkäämmästä naisesta ja pidemmästä hormonihoitoajasta on kysymys.

Luettavaa:

Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet* 2003; 362: 419-427.

Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321-33

Sari Ekholm

Tietoja Hexavac ja Infanrix Hexa -rokotteista

Euroopan lääkearviointivirasto antoi huhtikuussa 2003 yleisötiedotteen kahden heksavalentin eli kuudelta eri infektiosairaudelta suojaavan yhdistelmärokotteen (Hexavac ja Infanrix Hexa) mahdollisesta yhteydestä pienten lasten kuolemantapauksiin. Kumpikaan rokote ei ole Suomessa markkinoilla.

Lääkevalmistekomitea (CPMP) on jatkanut näihin rokotteisiin liittyvän tiedon seuraamista sekä arvioinut useiden asiantuntijatyöryhmien kannanottoja, minkä perusteella CPMP päätti marraskuussa 2003, ettei rokotteiden turvallisuusprofiili ole muuttunut eikä rokotteiden käyttösuosituksia muuteta.

Lääkkeiden turvallisuusseurannan osana CPMP on jatkuvasti seurannut kaikkia ilmoitettuja heksavalentteihin rokotteisiin liitettyjä haittavaikutuksia. Vuoden 2000 jälkeen on raportoitu neljän toisella ikävuodella olevan lapsen tapahtunut äkillinen ja odottamaton kuolema (*sudden unexpected death, SUD*), jolla on ollut läheinen ajallinen yhteys heksavalentilla rokotteella rokottamiseen (kolme tapausta Saksassa ja yksi Itävallassa). Rokotteilla arvioidaan rokotetun noin kolme miljoonaa lasta. Asian selvittämiseksi tehtiin Saksasta kerättyihin epidemiologisiin tietoihin perustuva taannehtiva tilastotieteellinen analyysi, joka osoitti, että havaittujen SUD-tapausten määrä toisen elinvuoden aikana 48 tuntia Hexavac-rokotteen saamisen jälkeen ylitti odotettavissa olevien tapausten määrän.

CPMP:n asiantuntijoiden mielestä tämä saattaa olla signaali Hexavac-rokotteen ja SUD:n välisestä yhteydestä, mutta he tunnustavat tietolähteen ja käytettyjen menetelmien rajoitukset. Signaali herättää ainoastaan epäilyn ja tarvitaan edelleen jatkotutkimuksia osoittamaan, onko todellista riskiä olemassa. CPMP on myös tarkistanut heksavalenttien rokotteiden laatuun liittyviä asioita ja niiden mahdollista yhteyttä turvallisuuteen konsultoiden laajalti asiantuntijoitaan ja työryhmiään. Mitään yhteyttä ei ole löytynyt toisaalta laatu- ja turvallisuustietojen ja toisaalta SUD-tapausten väliltä. Käytettävissä olevaan tietoon perustuen CPMP vahvistaa kantanaan, että ei ole mitään luotettavaa biologista syytä, joka liittäisi heksavalentit rokotteet ja SUD-tapaukset toisiinsa toisen elinvuoden aikana. Komitean mukaan mahdollinen signaali on olemassa, mutta se ei aiheuta tällä hetkellä vaaraa kansanterveydelle.

Tiedetään, että hyvin pieni osa lapsista kuolee ensimmäisinä vuosinaan monista osin tuntemattomaksi jäävistä syistä. Pian rokottamisen jälkeen tapahtunut kuolema saattaa johtaa haittavaikutusilmoitukseen, jossa ajallisen yhteyden takia rokote liitetään kuolemaan.

CPMP on päättänyt ryhtyä seuraaviin toimenpiteisiin havaitun signaalin vahvistamiseksi tai haittaepäilyn kumoamiseksi:

Riippumattomissa tutkimuslaitoksissa tehdään viranomaisten valvomia eteneviä ja taannehtivia tutkimuksia SUD:n tutkimiseksi. Nämä vuoden 2004 alusta alkavat aktiiviset seurantaohjelmat nopeuttavat viranomaisten ja myyntiluvan haltijoiden rokotteita koskevan lisätiedon keräämistä. Tuloksia tullaan seuraamaan tarkasti, jotta tarvittaessa voidaan ryhtyä viranomaistoimenpiteisiin.

Tämänhetkisen tiedon perusteella lääkevalmistekomitea

- vahvistaa kantanaan, että kaiken käytettävissä olevan tiedon perusteella ei ole mitään biologista syytä, joka yhdistäisi heksavalentit rokotteet ja SUD-tapaukset toisen elinvuoden aikana.
- suosittelee, ettei mihinkään viranomaistoimiin ryhdyttäisi rokotteiden suhteen tämän vahvistamattoman turvallisuus-signaalin takia.
- ei suosittele muutoksia heksavalenttien rokotteiden käyttöön.
- muistuttaa terveydenhuollon ammattilaisia siitä, että rokotteisiin kuten muihinkin lääkkeisiin liittyvistä vakavan haittavaikutuksen epäilyistä tulee ilmoittaa lääkevalvontaviranomaiselle.
- esittää yhteenvetona, että rokotukset, mukaan lukien heksavalentit rokotteet, tarjoavat sekä kullekin yksittäiselle lapselle että koko väestölle etuja, jotka painavat vaa'assa enemmän kuin rokotteiden mahdolliset haitat; rokottamisen tulee jatkaa kansallisten rokotusohjelmien mukaisesti.

Näistä rokotteista löytyy lisätietoja EMEA:n kotisivuilta www.emea.eu.int/htms/human/epar/g-lepar.htm

Kapseli 32 masennuslääkkeistä julkaistu

Lääkelaitoksen ja Kansaneläkelaitoksen toimittama lääkehoitosuositus masennuksen hoidosta uusittu. Julkaisussa keskitytään erityisesti masennuslääkkeisiin reagoivien häiriöiden tunnistamiseen ja lääkehoidon periaatteisiin, mutta siinä korostetaan myös psykoterapian ja potilas-lääkärisuhteen jatkuvuuden merkitystä hoidon onnistumisessa. Kapselin käsikirjoituksen ovat laatineet psykiatrian erikoislääkäri Johan Spoo ja professori Erkki Syvälahti. Lisäkappaleita voi tilata lääketurvaosastolta, puh. (09) 4733 4289 tai sähköpostilla maarit.laakso@nam.fi

Rohdosvalmisteiden myyntilupahakemusten vaatimuksista

Rohdosvalmisteet

Komission direktiivi 2003/63/EY on saatettu voimaan Lääkelaitoksen määräyksellä Nro 2/2003 'Lääkevalmisteiden myyntiluvan hakeminen ja ylläpitäminen'. Rohdosvalmisteita (*herbal medicinal product*) koskevat myyntilupahakemukset ovat yleensä nk. kirjallisuuteen perustuvia hakemuksia (direktiivi 2001/83/EY artikla 10.1 (a) (ii)). Tällöin hakijan tulee osoittaa yksityiskohtaisin viittauksin julkaistuun tieteelliseen kirjallisuuteen, että valmisteiden sisältämällä vaikuttavalla aineella tai aineilla on vakiintunut asema lääkkeellisessä käytössä sekä tunnustettu teho ja hyväksyttävä turvallisuus. Rohdosvalmisteiden vakiintuneen käytön osoittamiseen sovelletaan direktiivin 2003/63/EY liitteen 1 osan II kohdassa 1 'Lääkkeen vakiintunut käyttö' mainittuja erityissääntöjä.

Rohdosvalmisteiden kirjallisuushakemukseen on aina liitettävä täydellisinä hallinnollinen osio (moduuli 1) ja yhteenvedo/asiantuntijalausunnat (moduuli 2). Hakemuksen laatuosion (moduuli 3) tulee valmisteiden tavanomaisten kemiallisten, farmaseuttisten ja biologisten tietojen lisäksi käsittää direktiivin 2003/63/EY liitteen 1 osan III kohdassa 4 'Rohdosvalmisteet' mainitut erityistiedot. Kirjallisuushakemuksessa moduulit 4 (Ei-kliiniset tutkimusraportit) ja 5 (Kliiniset tutkimusraportit) voidaan korvata tieteellisillä julkaisuilla, joissa käsitellään direktiivin 2003/63/EY liitteen 1 osan II kohdassa 1 'Lääkkeen vakiintunut käyttö' mainittuja erityistekijöitä.

Perinteiset kasvirohdosvalmisteet

Keski-Euroopassa on markkinoilla satoja rohdoksia sisältäviä, vuosikymmeniä lääkkeellisesti käytettyjä valmisteita, joiden tehoa ei pystytä osoittamaan edes edellä mainitun kirjallisuushakemuksen vaatimusten mukaisesti. Komissio valmistelee parhaillaan näitä valmisteita varten uutta direktiiviä, jonka tarkoituksena on lisätä lääkedirektiiviin 2001/83/EY säädökset perinteisten kasvirohdosvalmisteiden (*traditional herbal medicinal products*) erityisestä yksinkertaistetusta rekisteröintimenettelystä. Direktiivillä luotaisiin myyntiluvan vaativien lääkelain alaisen rohdosvalmisteiden ja elintarvikelain alaisen ravintolisien väliin uusi valmisteryhmä. Näille perinteisille kasvirohdosvalmisteille voitaisiin hyväksyä itsehoidollisia käyttöaiheita yksinomaan pitkäaikaisen käytön perusteella ilman tavanomaisilta rohdosvalmisteilta vaadittavaa kirjallisuusnäyttöä. Pitkäaikaisella käytöllä direktiiviluonnoksessa tarkoitetaan sitä, että valmistetta tai sen sisältämiä rohdoksia on Euroopan yhteisössä käytetty lääkkeellisesti vähintään 30 vuotta. Direktiivin uskotaan tulevan voimaan vuoden 2004 aikana.

Perinteisten kasvirohdosvalmisteiden rekisteröinnin perusajatus on se, että valmisteiden pitkäaikainen käyttökokeemus ja riittävä laatuohjaus takaa valmisteiden turvallisuuden tietyissä rajatuissa itsehoidon käyttöaiheissa. Direktiiviluonnoksessa valmisteiden turvallisuutta ja oikeaa käyttöä pyritään edistämään sillä, että tavanomaisten pakkausmerkintöjen lisäksi valmisteiden myyntipäällyksmerkintöihin vaaditaan huomautus siitä, että valmisteiden lääkkeellinen käyttö perustuu yksinomaan sen pitkään jatkuneeseen käyttöön ja kehoitus ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos oireet jatkuvat.

Anna-Liisa Enkovaara

Lääkelaitoksen yleinen osasto tiedottaa

Ilmoitus apteekin tuloista ja menoista vuodelta 2003 tehdään Lääkelaitoksen ohjeen 1/2002 mukaisesti. Ohje ja lomake on saatavissa Lääkelaitoksen kotisivulla www.nam.fi/lainsaadanto/maaraykset/ohjeet.html

Yksityisten apteekkien liikevaihdon keskiarvo vuonna 2002 oli 2,59 miljoonaa euroa. Tämän perusteella niille sivuapteekkeille, joiden liikevaihto vuonna 2003 on vähintään 1,295 miljoonaa euroa, ei apteekkimaksulain (L apteekkimaksulain muuttamisesta 896/96, 2§) mukaan anneta sivuapteekki vähennystä edellyttäen, että niiden perustamisesta vuonna 2003 on kulunut vähintään viisi vuotta. Sivuapteekin liikevaihdolla tarkoitetaan sivuapteekin arvonlisäverotonta liikevaihtoa ennen vähennyksiä.

Lisätietoja asiasta talouspäällikkö Marja-Liisa Hurme, puh. (09) 4733 4216

Uusi tekonivelmallien koodausjärjestelmä Korkeatasoinen tekonivelkirurgia asettaa suuremmat vaatimukset tunnistetietojen tarkkuudelle

Vuonna 1980 perustetun endoproteesirekisterin tavoitteena on ollut endoproteesien laadun ja potilasturvallisuuden varmistaminen. Sittemmin Lääkelaitokseen siirretty rekisteri palvelee tuota samaa tavoitetta.

Implanttitietojen uudella tallennusjärjestelmällä on tarkoitus parantaa rekisterin tietosisältöä palvelemaan kehittyvää endoprotetiikkaa.

Tekonivelkirurgian tulokset ovat parantuneet merkittävästi viime vuosina (kuvat). Uusia liukuparimateriaaleja ja pinnoiteproteeseja on otettu käyttöön. Rekisteröityjen endoproteesi-ilmoitusten analysoinnin hyödyistä on paljon kiistatonta näyttöä. Sekä Norjan että Suomen analyysien tulosten perusteella muutamia sementtittömiä proteeseja poistettiin käytöstä huonon pysyvyyden vuoksi 1990-luvulla (1, 2). Rekisterin tiedoilla oli myös osuutensa Boneloc-sementin markkinoilta poistamisessa (1). Reumapotilaiden tekonivelkirurgisten toimenpiteiden määrässä havaittiin merkittäviä eroja Suomen eri kunnissa rekisteritietoihin perustuvassa selvityksessä vuonna 2000 (3). Lisäksi selvityksessä saatiin tietoja eri implanttien pysyvyydestä reumatekonivelkirurgiassa.

Tähän asti implanttitiedot ovat perustuneet lyhyihin koodeihin, joilla asennettujen implanttien tiedot on viety endoproteesirekisteriin. Koodit eivät ole aina kertoneet implantin valmistajaa, maahantuoja tai implantin materiaalia. Koodin lisätietona on usein ollut ainoastaan mallin nimi. Alkuperäisessä koodausjärjestelmässä yhden valmistajan implantit on koodattu samalla numerolla alkaviksi, mutta tästä koodaustavasta on luovuttu implanttimallien suuren määrän vuoksi.

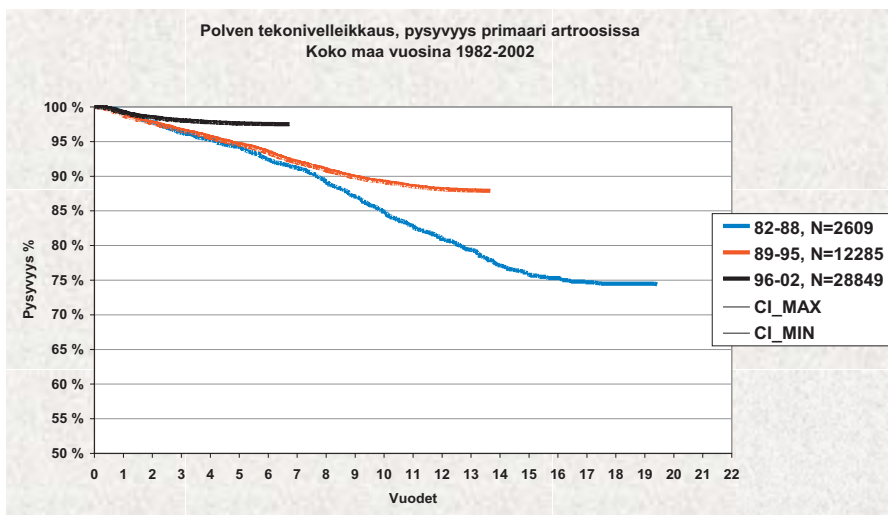
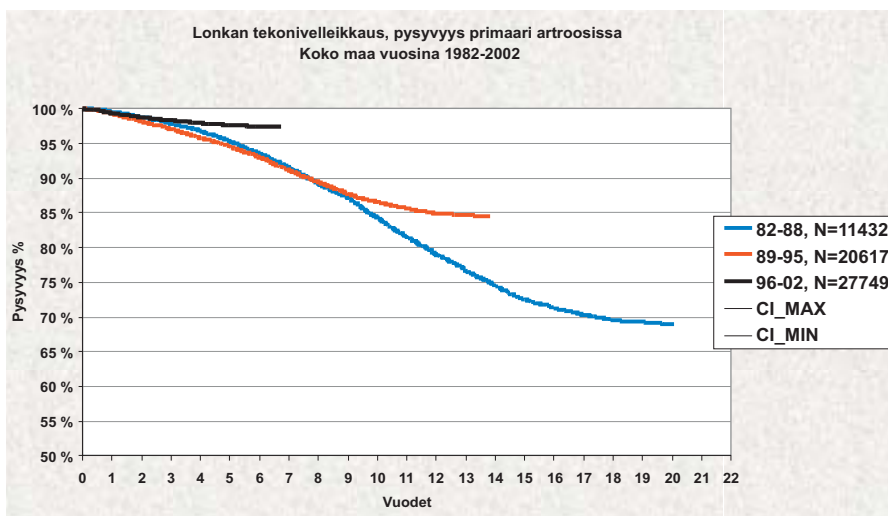
Lonkka- ja polviproteesien eri osille käytettiin yhteisiä koodeja,

mutta vuonna 1996 järjestelmää muutettiin siten, että eri osien tiedot tallennetaan erikseen. Lonkka- proteesien kupin sisäosista tai varren nupuista tallennetaan tällä hetkellä ainoastaan materiaalitieto liukuparin osalta sekä tieto nupin halkaisijasta. Tämä on ongelmallista, koska eri osia voidaan yhdistellä melko vapaasti.

Uuden järjestelmän suunnittelumiseksi ja erilaisten tarpeiden kartoittamiseksi konsultoitiin mm. endoproteesikirurgian edustajia sekä implanttien maahantuoja ja vii-

vakoodialan yrityksiä. Tekoniveliä maahantuovia yrityksiä on tällä hetkellä maassamme 13. Norjan artroplastiarekisteristä on saatu ideoita ns. Malli- ja endoproteesirekisterin kehittämiseen.

The Global Medical Devices Nomenclature on kansainvälinen lääkintälaitteiden kuvaus- ja luokittelujärjestelmä, jonka lääkintälaitteisiin perehtyneet asiantuntijat ovat koonneet teollisuutta ja valvontaa varten. Tähän luetteloon on koottu myös tietoja tekonivelistä, mutta nämä koodit eivät ole valmis-



taja- ja mallispesifejä eivätkä siten sovellu rekisterimme käyttöön.

Mallirekisteri implanteille ja muita uudistuksia

Tulevaisuudessa ryhdytään tallentamaan uusia tietoja implanteista Mallirekisteriin sekä tekemään uudistuksia tietojenkeruujärjestelmään sekä laajentamaan rekisterien tietosisältöä.

Vuoden 1996 jälkeen asennettujen implanttimallien tiedot vanhoine koodeineen on viety Mallirekisteriin. Uusi kooditus tulee perustamaan implanttien tuotenumeroiden (ref-numerot) käyttöön. Mallirekisteriin tallennetaan tiedot kaikista tekonivelten osista. Valmistaja- ja maahantuojatietojen lisäksi tallennetaan tiedot implantin materiaalista, muotoilusta ja kiinnittymisestä. Mallirekisteri mahdollistaa tulevaisuudessa pysyvyykäyrien analysoinnin endoproteesin tietyn ominaisuuden mukaan.

Mallirekisteriin luodaan myös tiedot erilaisista kiinnityssementeistä, kaupallisista luunsirrevalmisteista ja ydintulpista. Luunsirrevalmisteiden seurantaan on tärkeää kiinnittää huomiota, koska niitä koskeva lainsäädäntö on tulossa.

Endoproteesirekisteriin tallennetaan implanttien tiedot tuotenumeroilla, joihin Mallirekisteri perustuu.

Implantin tuotetietojen oikeellisuus ja jäljitettävyys varmistuu, kun käytetään tuotenumeroita.

Ilmoituslomakkeet uudistetaan ja kullekin nivelelle tehdään erilliset lomakkeet. Lomakkeista tehdään sähköiset versiot.

Vastaisuudessa tullaan tallentamaan myös implantin eränumero (lot-numero), jolla kyseinen leikkauksessa asennettu kappale voidaan yksilöidä valmistusajankohtaan ja -erään. Myös pakkauksien viivakoodeja (tuote- ja eränumerot) voidaan käyttää tallentamiseen, mikä vähentää virheitä. Kaikki nivelien eri osat tallennetaan omilla tuote- ja eränumeroillaan, mikä myös parantaa tietojen oikeellisuutta. Uusia lomakkeita käytetään myös luunsiirteiden ja kiinnitysmateriaalien tietojen entistä tarkempaan tallentamiseen.

Rekisterin uudistuksia suunniteltaessa on pyritty erityisesti pohtimaan, mitkä asiat on järkevää tallentaa valtakunnallisesti ja mitkä kuuluvat leikkaavassa yksikössä kerättäviin tietoihin. On tärkeää, että jatkossa jokaisesta uudesta mallista saadaan maahantuojilta tiedot mallirekisteriin jo ennen kuin endoproteesin myynti Suomessa alkaa.

Tietojen kerääminen Mallirekisteriin on jo aloitettu. Varsinainen

käyttöönotto on tarkoitus tehdä keuhkoon 2004 mennessä. Tämän jälkeen aloitetaan lomakkeiden uudistaminen. Niitä voidaan tulevaisuudessa hyödyntää myös uusien implanttien (murtumalonkkaproteesit, verisuoniproteesit, selkäproteesit ja koklea-implantit) ilmoituksissa.

Endoproteesirekisterin kattavuuden varmentamiseksi sekä suuremman hyödyn saamiseksi suunnitellaan tutkimus- ja tarkistusajoja Stakesin HILMO-hoitoilmoitusrekisterin kanssa.

Kirjallisuus

1. Havelin LI, Espehaug B, Lie SA, Engesaeter LB, Furnes O, Vollset SE: The Norwegian Arthroplasty Register. 11 years and 73,000 arthroplasties. Acta Orthop Scand 71:337-353, 2000.
2. Puolakka TJS, Pajamäki KJJ, Pulkkinen PO, Nevalainen JK: Poor survival of cementless Biomet total hip. Acta Orthop Scand 70:425-429, 1999.
3. Konttinen YT, Santavirta S, Waris V ja TULES-tutkimusseura: Reumapotilaiden tekonivelkirurgia Suomessa 1980-1998. Lääkelaitoksen julkaisusarja 4/2000.

In vitro -diagnostiikkadirektiivi konkretisoituu – siirtymäkausi päättyy

Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetuista lääkinnällisistä laitteista annettiin vuonna 1998. Suomessa siihen pohjautuva asetus annettiin syyskuussa 2000. Asetus koskee potilaasta diagnostisiin tarkoituksiin otettavien ja kehon ulkopuolella tutkittavien näytteiden tutkimiseen käytettäviä laitteita, näytteenotto- ja kuljetusastioita, testikittejä ja reagensseja sekä muita vastaavia tuotteita.

A) Siirtymäkausi **markkinoille saattamisen** osalta on päättynyt 7. joulukuuta 2003.

Käytännössä tämä tarkoittaa, että valmistaja joulukuun seitsemännen päivän 2003 jälkeen voi toimittaa tukku- ja vähittäismyyntiportaaseen tai loppukäyttäjille ainoastaan asetuksen edellyttämien vaatimustenmukaisia tuotteita, joiden vaatimustenmukaisuus on osoitettu CE-merkillä.

B) Siirtymäkausi **käyttöön ottamisen** suhteen jatkuu 7. joulukuuta 2005 asti.

Tuotteita, joissa ei ole CE-merkintää, voivat tukku- ja vähittäiskauppiat toimittaa eteenpäin, ja loppukäyttäjä voi hankkia niitä vielä kahden vuoden ajan 7.12.2003 jälkeen. Tuotteita voi käyttää vuoden 2005 joulukuun seitsemännen päivän jälkeenkin, mikäli tuotteen käyttökelpoisuusaikaa on vielä jäljellä. Uusia tuotteita ei saa kuitenkaan enää myydä ilman CE-merkintää.

Kun terveydenhuollon laitos valmistaa *in vitro* -diagnostiikkatuotteita ainoastaan omaan käyttöönsä luovuttamatta niitä muille, direktiiviä ei sovelleta tähän valmistukseen eikä tällainen laite tai tuote tarvitse CE-merkkiä.

Lisätietoja ylilääkäri Kimmo Linnavuori p. (09) 47334 264

Eläinlääkärit TABUn lukijoiksi

Sidosryhmien kuulemistilaisuudessa Suomen eläinlääkäriliitto esitti Lääkelaitokselle toiveen saada myös eläinlääkärit TABUn jakelulistalle. Nyt tämä toive toteutuu, ja toivotan Lääkelaitoksen – ja erityisesti eläinlääkeryhmän – puolesta kaikki eläinlääkärit tervetulleiksi lukijakuntaan.

Myös muille lukijoille kuin eläinlääkäreille tarjoutuu tämän muutoksen myötä mahdollisuus päästä kurkistamaan eläinlääkkeiden kiinnostavaan maailmaan, sillä Lääkelaitoksen eläinlääkeasiantuntijaryhmä pyrkii kirjoittamaan TABUn jokaiseen numeroon jotakin “eläimellistä”. Vaikka jotkut näistä kirjoituksista kiinnostanevat enimmäkseen vain eläinlääkäreitä, toivon kuitenkin, että muutkin lukijat löytävät luettavaa eläinten lääkintään liittyviltä sivuilta, koska nämä asiat koskettavat jokaista, joka syö tai juo eläinperäisiä elintarvikkeita tai jolla on eläimiä. Osa eläinten sairauksista tarttuu ihmisiin, joten zoonoottiset taudit koskettavat kaikkia. Eläimille käytetään samoja lääkkeitä tai samoihin lääkeaineryhmiin kuuluvia lääkkeitä kuin ihmisille, joten myös mikrobilääkeresistenssiin liittyvät kirjoitukset saattavat tarjota uutta näkökulmaa ongelmaan.

Eläinlääkkeiden turvallisuusarviointi (kuva) poikkeaa ihmislääkkeiden arvioinnista, sillä ei riitä, että eläinlääke on turvallinen eläimelle, jolle sitä käytetään. Lääkkeen on oltava turvallinen myös sille, joka lääkitsee eläintä – olipa tämä eläinlääkäri tai eläimen omistaja. Elintarvikkeita tuottavien eläinten lääkkeiden keskeisin turvallisuusarvioinnin osa on lääkkeiden varoaikojen asettaminen, jotta kuluttaja ei altistu haitallisille lääkejäämille. Eläinlajien moninaisuus tuo arviointityöhön oman haasteensa.

Eläinlääkkeiden myyntilupamenettelyt ja dokumentaatiovaatimukset ovat vastaavat kuin ihmislääkkeillä. Geeniteknologisin menetelmin valmistetut eläinlääkkeet saavat myyntiluvat keskitetyllä menettelyllä. Tällä menettelyllä voi myyntilupaa hakea myös innovatiiviselle tai uutta lääkeainetta sisältävälle valmistelle. Tunnustamismenettely on vakiinnuttanut asemansa eläinlääkkeiden myyntilupia myönnettäessä keskitetyn menettelyn rinnalle. Eläinlääkkeiden saatavuuteen liittyvät ongelmat ovat toistaiseksi ratkaisematta, sillä EU:lla ei ole toissijaisille eläinlääkkeille minkäänlaista lainsäädäntöä, kun taas ihmisen harvinaislääkkeille on oma tieteellinen komitea ja omat EU-säädökset.



Jouko Koppinen

ELÄINLÄÄKÄRI
Jaosto 3
Myyntilupaosasto
Lääkelaitos

Ohje eläinlääkkeiden haittavaikutusten ilmoittamisesta

Haittavaikutusten seuranta on tärkeä työkalu eläinlääkkeiden turvallisuuden tarkkailussa. Eläinlääkkeiden haittoja ovat ei-toivottu vaikutus eläimelle, ihmiselle tai ympäristölle, haitallinen yhteisvaikutus muiden lääkkeiden kanssa, puutteellinen teho ja riittämätön varoaika.

Lääkelaitos pitää yllä tiedostoa eläinlääkkeiden haittavaikutusilmoituksista. Haittavaikutuksista ilmoit-

tavat eläinlääkärit, myyntiluvan haltijat ja lääkkeen käyttäjät. Jokainen tapaus analysoidaan ja johtopäätös ilmoitetaan lähettäjälle. Kun ilmoitetut haittavaikutukset antavat aiheutta, lääkkeen valmisteyhteenveetoon ja pakkausselosteeseen voidaan lisätä varoitus, sen käyttöä tai annostusta voidaan rajoittaa tai lääke voidaan poistaa markkinoilta lisätutkimuksien ajaksi tai lopullisesti.

Viime vuonna Lääkelaitokselle tehtiin ilmoituksia noin sadasta epäillystä eläinlääkkeen haittavaikutuksesta. Suurin osa tapauksista koski koirien lääkityksiä, ja näistä yli puolet oli rokotteiden aiheuttamia reaktioita.

Vuoden vaihteessa tulee voimaan päivitetty ohje *Eläimelle annetun lääkevalmisteen haittavaikutuksesta ilmoittaminen*.

Uusitus ohjeessa on muutettu joitakin seikkoja. Seuraavassa ovat ohjeen tärkeimmät muutokset.

- Teurastuksen yhteydessä ja meijerissä todetusta riittämättömästä eläinlääkkeen varoajasta ilmoittamista on täsmennetty. Ilmoitus tehdään, kun hoidetun eläimen lihasta tai maidosta löytyy jäämiä yli enimmäismäärän (MRL). Teurasvaroajan riittämättömyyttä koskevan ilmoituksen tekee tarkastuseläinlääkäri tai eläintä hoitanut eläinlääkäri neuvoteltuaan tarkastuseläinlääkärin kanssa. Jos eläimellä havaitaan voimakas lääkkeen aiheuttama paikallisreaktio, myös tämä kannattaa ilmoittaa. Maitoa tutkittaessa havaitusta riittämättömästä varoajasta ilmoittaa luontevimmin laitosta valvova viranomainen tai tilalla todetusta eläintä hoitanut eläinlääkäri.

- Ohjeessa täsmennetään, että epäillyistä haittavaikutuksista pitäisi ilmoittaa, kun on kyse muille kuin eläinlääkkeen hyväksytyille kohde-eläinlajeille tai muihin kuin hyväksytyihin käyttöaiheisiin käytetyistä eläinlääkkeistä. Eläinlääkäreitä kehoitetaan ilmoittamaan haittavaikutuksesta myös, kun on vahingossa tai tarkoituksellisesti poikettu hyväksytystä annoksesta tai kun eläimiä on lääkitty ihmislääkkeillä.
- Ilmoituksia eläinlääkkeiden epäillyistä haittavaikutuksista ei odoteta ainoastaan eläinlääkäreiltä, vaan myös muilta eläinlääkkeiden käyttäjiltä. Uusi ohje painottaa tätä sopusoinnussa EU:n ohjeiden kanssa. Ennen kuin apteekista ilman reseptiä hankitun eläinlääkkeen haittavaikutuksesta ilmoitetaan, on suotavaa, että ilmoittaja keskustelee tapauksesta eläinlääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.
- Eläinlääkkeen eränumeron ilmoittamisen tärkeyttä painotetaan erityisesti immunologisten valmisteiden (rokotteiden) osalta. Ainoastaan eränumeron perusteella voidaan jäljittää lääkkeen mahdollinen tuotevirhe.
- Haittavaikutuslomake on tulostettavissa Lääkelaitoksen kotisivulta www.nam.fi/laakeinformaatio/elainlaakkeet/haittavaikutukset.html

Ilmoituksia toivotaan erityisesti vakavista ja odottamattomista haittavaikutuksista ja silloin, kun havaittujen haittojen ilmaantuvuus kasvaa ja kun mikrobi- tai loislajin vastustuskyky lääkkeelle lisääntyy merkittävästi. Eläinlääkäreitä voi askarruttaa, miten ilmoittaja havaitsee, että haittojen ilmaantuvuus on kasvamassa. Kokenutkaan eläinlääkäri ei välttämättä näe lääkkeiden haittavaikutuksia siinä määrin, että voisi arvioida haittojen lisääntymistä. Tämä on ongelma, johon ei ole tällä hetkellä ratkaisua. Toisaalta voidaan kysyä, miten arvioidaan merkittävästi lisääntynyt mikrobi- tai loislajin vastustuskyky. Tämäkin jää ilmoittajan pohdittavaksi.

Ei ole olemassa yksiselitteistä sääntöä siitä, mikä on riittävä syy epäillyn haittavaikutuksen ilmoittamiselle. Suurin hyöty ilmoituksesta saadaan silloin, kun havaitaan uusi ja toimenpiteitä vaativa haitta tai huolestuttava kehitys. Vähemmän hyötyä on siitä, että ilmoitetaan odotettu ja tavallinen haitta. Vaikka esimerkiksi rokotuksen aiheuttama paikallisreaktio voi olla koiranomis-

tajalle pelottava ilmiö, sen informaatioarvo on pieni. Kokemus ja kliininen arvostelukyky auttavat erottamaan tapaukset toisistaan.

Tämä ei tarkoita sitä, ettei lievistä haitoista pitäisi lainkaan raportoida. Ilmoittakaa haittavaikutuksesta aina, jos olette epävarmoja sen merkityksestä.

Eläinlääkärit osaavat raportoida harkitusti. Tästä on merkinä se, että viime vuonna kaikista ilmoitetuista haittavaikutuksista oli lähes 40 % vakavia, kun niiden osuus oli aiemmin paljon pienempi. Toisaalta ilmoitusaktiivisuus on ilahduttavasti kasvanut. Tänä vuonna olemme saaneet haittavaikutusilmoituksia lähes kolme kertaa enemmän kuin vuonna 2002.

Eläinten hoitoon käytetyt mikrobilääkkeet

Lääkelaitos seuraa eläimille käytettävien lääkkeiden myyntiä. Erityisen mielenkiinnon kohteena ovat mikrobilääkkeet, koska niiden käyttö voi aiheuttaa bakteerien vastustuskyvyn kehittymisen, ja eläimille tauteja aiheuttavat mikrobit voivat joissain tapauksissa tarttua ihmisiin. Mikrobilääkeresistenssi on siksi riski sekä kansanterveydelle että kotieläinten terveydelle.

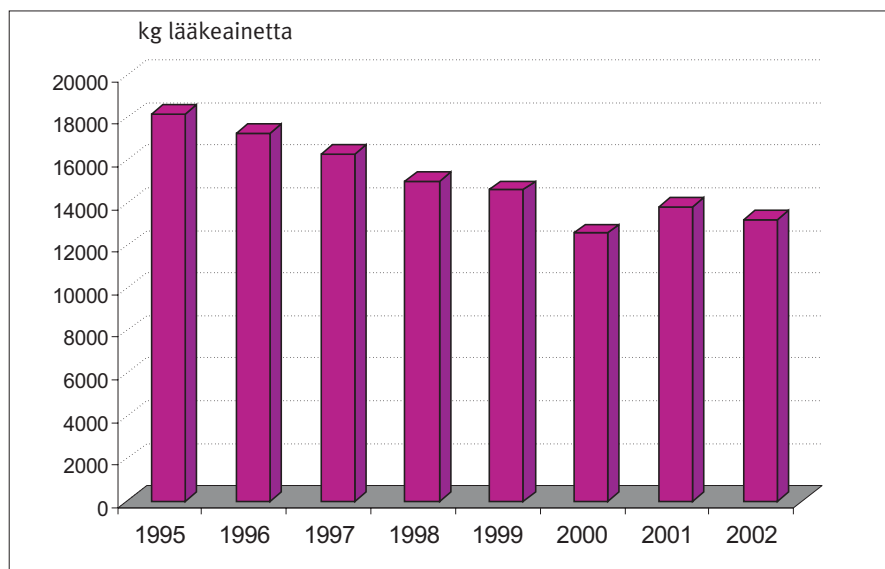
Ihmislääkekulutuksen mittaamiseen käytetyt määritetyt vuorokausiannokset (*DDD, defined daily dose*) eivät sovi eläinlääkkeiden kulutuksen seurantaan, koska eläinlajeja ja käyttöaiheita on lukuisia. Eläinten hoitoon käytettyjen lääkkeiden kulutusta mitataan siksi vaikuttavan aineen määränä.

Esitetyt luvut eivät sisällä ihmisten hoitoon tarkoitettuja mikrobilääkkeitä. Vuodesta 1995 alkaen mikrobilääkkeiden käyttö eläinten hoitoon on vähentynyt noin 27 % (kuva 1). Kulutuksen pieneneminen on merkki siitä, että eläinlääkärit, elintarviketuottajat, lemmikkieläinten omistajat ja muut lääkkeiden käyttäjät ovat pystyneet karsimaan tarpeettomia hoitoja. Esimerkiksi sikojen terveydenhoito-ohjelmilla on voitu vähentää mikrobilääkehoitoja vaativia tauteja, ja sitä kautta mikrobilääkkeiden käyttöä.

Kuvassa 2 esitetään eri lääkeryhmien kulutus vuosittain. Eläimille eniten käytettyjä mikrobilääkkeitä ovat beetalaktaamit, joiden osuus kokonaismäärästä on yli puolet. Yksinomaan injektoitavia penisilliinivalmisteita myytiin 5 800 kg vuonna 2002.

Tetrasykliinien käyttö on vähentynyt melko tasaisesti. Niiden myynti oli vuonna 1995 noin 23 % kokonaismäärästä ja viime vuonna enää 15 %. Myös aminoglykosidien (enimmäkseen

Kuva 1. Vuosina 1995–2002 eläinten hoitoon myydyt mikrobilääkkeet



streptomysiiniin) osuus on vähentynyt kuudesta kahteen prosenttiin.

Fluorokinolonien myynti sisältyy kohtaan *Muut*. Niitä käytettiin eläinten hoitoon 96 kg vuonna 2002, vuoden 2001 myynti oli 81 kg ja 116 kg vuonna 2000. Koska fluorokinolonit ovat erittäin tärkeitä antibiootteja ihmiselle, niiden käyttöä eläinten lääkinnässä pyritään erityisesti valvomaan. Lisäksi bakteereissa syntyy niitä vastaan vastustuskyky helposti. Fluorokinoloneja tulee käyttää eläimille ainoastaan silloin, kun muut antibiootit eivät resistenssimääritysten perusteella sovellu hoitoon.

Mikrobilääkkeitä annetaan suun kautta, injektioina, utareen sisäisesti lypsylehmille sekä vähäisiä määriä iholle ja kohdun sisäisesti. Kuvassa 3 on eritelty eri lääkemuojoina käytetyt eläinlääkkeet lukuun ottamatta kahta viimeksi mainittua antotapaa.

Lisää tietoja eläimille käytettyjen mikrobilääkkeiden määristä löytyy sivulta ww.nam.fi/laakeinformaatio/elainlaakkeet/index.html.

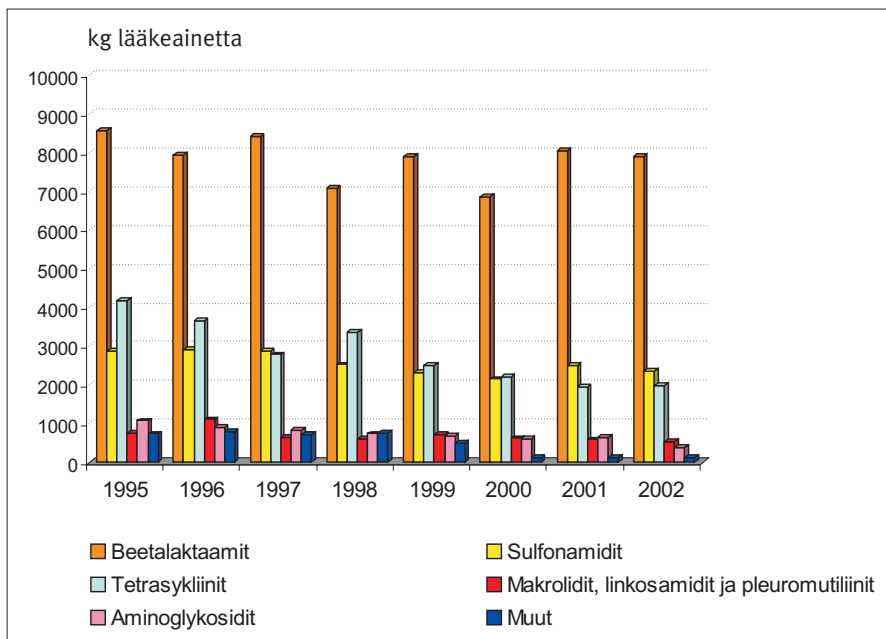
Uusia eläinlääkkeiden myyntilupia loka-marraskuu 2003

HYPERCARD VET 10 mg tabletti, päällystetty, Arnolds Veterinary Products Limited
Diltiazemi hydrochloridum QCo8DB01R
 Kohde-eläinlaji: Kissa. Kissojen primaarin hypertrofisen kardiomyopatian hoito.

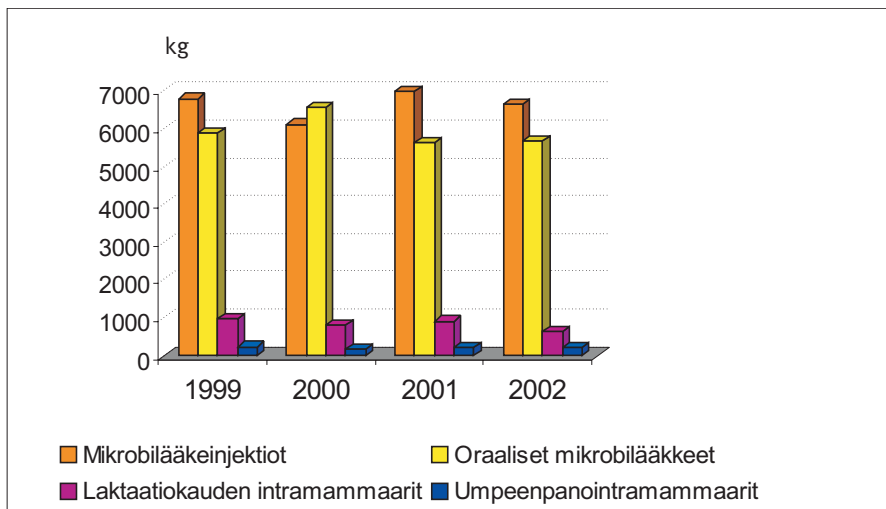
METACAM HEVOSELLE 15 mg/ml oraalisuspensio, Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
Meloxicamum QMo1ACo6R
 Kohde-eläinlaji: Hevonen. Tulehdusreaktion ja kivun lievittäminen sekä akuuteissa että kroonisissa luustolihas sairauksissa.

DRAXXIN 100 mg/ml injektioneste, Pfizer Limited
Tulathromycin/tulatromysiini QJo1FA
 Kohde-eläinlaji: Nauta ja sika. Naudan hengitysteiden infektioiden hoito ja ehkäisy, kun aiheuttajana on tulatromysiinille herkkä bakteeri, *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*, *Pasteurella multocida* tai *Haemophilus somnus*. Taudin esiintymisestä karjassa on varmistuttava ennen ehkäisevän hoidon aloittamista. Sian hengitysteiden infektioiden hoito, kun aiheuttajana on tulatromysiinille herkkä bakteeri, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* tai *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Kuva 2. Vuosina 1995–2002 myydyt mikrobilääkkeet lääkeryhmittäin



Kuva 3. Vuosina 1999–2002 myydyt mikrobilääkkeet lääkemuojoina



Kuulemistilaisuus sidosryhmille

Lääkelaitos kutsui toistamiseen sidosryhmiensä edustajia keskustelemaan ja antamaan palautetta toiminnastaan. Ensimmäinen kuulemistilaisuus järjestettiin lähes tasan vuosi sitten. Paikalla oli edustajia edunvalvontajärjestöistä sekä sosiaali- ja terveysministeriöstä ja maa- ja metsätalousministeriön lääke- jaoksesta.

Lääkelaitoksesta oli mukana johtoryhmän lisäksi jaosto- ja yksikön päälliköitä tai heidän edustajiaan.

Tilaisuuden kulkua ja keskustelun aiheita ei rajattu etukäteen, vaan Lääkelaitoksen edustajat kommentoivat keskustelussa esille nousseita kysymyksiä.

Lääkelaitos kiittää saamastaan palautteesta ja pyrkii huomioimaan sen suunnitellessaan ensi vuoden toimintaa.



Ministeri Liisa Hyssälä vieraili Lääkelaitoksessa

Peruspalveluministeri Hyssälän aloitteesta toteutuneen vierailun tarkoituksena oli keskustella lääke- ja laitealan ajankohtaisista asioista sekä tutustua hallinnonalansa laitokseen. Vierailun isäntinä ja emäntinä toimi Lääkelaitoksen johtoryhmä.

Keskustelussa nostettiin esille Lääkelaitoksen puolesta erityisesti kudos- ja kudosuokkaustuotteiden valvontaan liittyvän tarpeen kansallisille säädöksille sekä tarkennettiin aiemmin syksyllä aiheesta ministerille lähetetyn kirjeen sisältöä. Lisäksi käsiteltiin myös lääkealan ajankohtaisia asioita ja teemoja eri osastojen toiminnan kautta. Laitoksen tehtäviä ja toimintaa esitteli ylijohtaja, professori Hannes Wahlroos.



Vieraita Kiinasta

Kiinan lääkevalvontaviranomaisen (*The State Food and Drug Administration, SFDA*) edustajat vierailivat toistamiseen Lääkelaitoksessa marraskuussa 2003. Vierailun aiheena oli erityisesti lääkkeiden myyntilupajärjestelmä. Kiinan viranomaiset kertoivat viime vuosien aikana tekemästään työstä myyntilupajärjestelmänsä kehittämiseksi. Kuvassa vasemmalta apulaisjohtaja Ding Jianhua, biologisten valmisteiden edustaja Jinqi Liu ja ylijohtaja Cao Wenzhuang sekä ylijohtaja Wahlroos.

