

EX TEMPORE

Sanna Edelman

FT

Vs. kemisti

HYKS, Iho- ja allergiasairaala, Allergeenilaboratorio

Haasteena allergeeni- valmisteiden laatu

Allergeenivalmisteiden laatu, teho ja turvallisuus ovat perusedellytys luotettavan allergiadiagnostiikan ja siedätyksen toteuttamisessa. Allergeenivalmisteiden laadun vakiointi on ollut haastavaa, ja Suomessa kansallisen myyntiluvan saaneita allergeenivalmisteita on lainsäädännön muutoksista huolimatta markkinoilla edelleen vähän.

Allergeenivalmisteet luokiteltiin vuonna 2001 EU-direktiivissä (2001/83/EC Artikkelin 1) lääketuotteiksi, joille tulee hakea myyntilupa. Allergeenivalmisteiden valmistukseen, karakterisointiin, vertailtavuuteen, potenssin ja stabiilisuuden määrittämiseen sekä referenssimateriaalien käyttöön asetettiin Euroopan lääkeviraston EMAN yksityiskohtainen ohjeistus vuonna 2009. Lisäksi Euroopan farmakopeaan lisättiin kappale allergeenivalmisteiden laatuvaatimuksista vuonna 2010. Tarkoituksena on ollut parantaa käytössä olevien allergeenivalmisteiden laatua ja valvontaa.

Allergeenituotteiden vakiointiin kaivataan referenssimateriaaleja ja validoituja mittausmenetelmiä

Allergeenivalmisteet on yleisimmin eristetty luonnollisesta lähteestä kuten siitepölystä tai ruoka-aineesta. Käytössä on monenlaisia eristysmenetelmiä, ja valmisteiden sisältämät

allergeenipitoisuudet ja puhtaus voivat vaihdella merkittävästi valmistajasta riippuen.

Allergeenivalmisteet vakioidaan usein ihotestien reaktiivisuuden tai humaanin IgE-vasta-aineiden sitoutumisen perusteella määritettävän kokonaisallergeenipitoisuuden mukaan.

Myyntiluvan edellytyksenä on allergeenivalmisteiden allergiavasteen potenssin osoittaminen. Muissa valmisteissa allergeenipitoisuus on ilmoitettu esimerkiksi proteiinin konsentraation mukaan. Eri valmistajien tuotteiden vertailu on käytännössä mahdotonta valmistajien käyttämien omien allergeeniyksiköiden vuoksi (taulukko 1). Allergeenivalmisteiden vakiointi onkin ollut hankalaa lukuisista EU:n jäsenmaiden yhteisistä tavoitteista ja yrityksistä huolimatta.

Laatuasioista vastaava European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) on vastikään

koordinoinut monikeskustutkimuksena toteutetun vakiointiohjelman (Biological Standardization Program [BSP] 090), joka on kehittänyt tutkijoiden, allergeenivalmistajien, bioteknologia-yhtiöiden ja lääkealan viranomaisten kanssa yhteistyössä in vitro -vakiointimenetelmän koivun ja timotein siitepölyjen pääallergeeneille Bet v 1 ja Phl p 5a. Nämä allergeenit ovat nyt ensimmäiset EDQM:stä tilattavissa olevat ja Euroopan farmakopeaan päivitetyt referenssi-allergeenit. Tämän pioneeriprojektin jälkeen allergeenien referenssivalmisteiden ja vakioitujen mittausmenetelmien saatavuus toivottavasti laajenee.

Onko Suomi liian pieni markkina-alue myyntiluvallisille allergeenivalmisteille?

Allergeenivalmisteille, joilla ei ole myyntilupaa Suomessa, voidaan hakea Fimeasta erityislupa. HYKSin Iho- ja allergiasairaalan Allergiatutkimuskeskuksessa, jossa on maan

Taulukko 1. Allergeeniyksiköt valmistajittain.

Valmistaja	Allergeeniyksikkö
ALK-Abelló	Histamiinia vastaava yksikkö Histamine equivalent unit (HEP) mg/ml w/v Vakioitu laatuysikkö Standardized quality unit (SQ-U)
Allergopharma	Biologinen yksikkö Biological unit BU/ml Vakioitu biologinen yksikkö Standard biological unit (SBU)/ml Terapeuttinen yksikkö Therapeutic units (TU)
Allergy Therapeutics	% Vakioitu yksikkö Standardized units (SU)
HolisterStier	w/v Proteiinien tyyppiysikkö Protein nitrogen units (PNU) Biovastaava allergeeniyksikkö Bioequivalent allergen unit (BAU)
Laboratorios LETI	Histamiinia vastaava yksikkö HEP/ml
Stallergenes	Reaktiivisuusindeksi Index of reactivity IR/ml Konsentraatioindeksi Index of concentration IC/ml

laajin allergiadiagnostiikan ihopistotestausyksikkö, yli puolet suoraan allergeenivalmistajilta tilattavista testiuutteista oli vuonna 2016 erityisluvallisia.

Suomessa vain ALK Abelló on hakenut 18:lle ihopistotesteihin käytettävälle allergeenivalmisteelle myyntiluvat vuosina 1989–1991. Tämän uudempia myyntilupia ei ole ihopistotestivalmisteille. Suomen tilanne on hyvin erilainen verrattuna esimerkiksi Saksaan, jossa myyntiluvan saaneita rekisteröityjä ihopistotestituotteita on Paul Ehrlich Instituutin mukaan 371 kappaletta. Suomen kokoiselle markkina-alueelle ei ole siis ollut suurta kiinnostusta hakea myyntilupia. Käyttäjien kannalta Euroopan

laajuiset myyntiluvat toisivat merkittävää helpotusta allergeenivalmisteiden valintaan ja vähentäisivät erityislupakäsittelyiden määrää.

Proteiinipitoisuus ei kuvaa laatua, tehoa tai turvallisuutta

HYKSin Iho- ja allergiasairaala toteuttaa sekä myynti- että erityislupalisten testiuutteiden laaduntarkkailua niin sanotulla in house -Immunospotmenetelmällä, jossa valmisteen allergeenisuus varmistetaan spesifisen IgE:n sitoutumisen mittauksella.

Laaduntarkkailua toteutetaan muun muassa testiaineen valmistajan vaihdosten yhteydessä tai jos valmisteen säilyvyydessä tai potenssissa epäil-



län poikkeamaa. Tarvittaessa laadultaan poikkeavista tuotteista tehdään tuotevirhe-epäily. Viime vuonna havaittiin ilman myyntilupaa olevan lateksitestiutteen käyttöönoton harkinnan yhteydessä tuotteen allergeenisuuspitoisuudessa poikkeama, josta tiedotettiin valmistajalle ja Fimealle.

Valmistajan vastineessa testiaineesta oli varmistettu tuotteen proteiinipitoisuus, steriiliys, pH, NaCl-, fenoli- ja glyserolipitoisuudet sekä ulkonäkö, mutta valmisteen allergeenipitoisuutta tai potenssia ei oltu tutkittu. Ilman myyntilupaa olevien allergeenivalmisteiden laadussa ja laadunvalvonnassa olisikin parannettavaa. HYKSin Iho- ja allergiasairaalan Allergeenilaboratorio ja Allergiatutkimuskeskus pyrkivät jatkossa kehittämään yhteistyötä sekä viranomaisten että sairaanhoitopiirien testiysyksiköiden kesken. ●

KIRJALLISUUTTA

- Kaul S, ym. Standardization of allergen products: 3. Validation of candidate European Pharmacopoeia standard methods for quantification of major birch allergen Bet v 1. Allergy 2016; 71(10): 1414–24.

