

TABU 6.2006

14. vuosikerta
14 årgången
14th Annual volume

Pääkirjoitus	3	Lääkeinnovaatiot – mistä oikea hinta? Hannes Wahlroos
	4	Lääkeinnovaatio – mistä oikein on kysymys? Anna Karjalainen
	9	Aspiriiniresistenssi Eero Mervaala
	11	Kannabiksesta endokannabinoidijärjestelmään Pirkko Paakkari
Uutta lääkkeitä	13	Rimonabantti Pirkko Paakkari
	15	Ihmisen papilloomavirusrokote Jaana Joensuu
	17	Tigesykliini Maria Virkki
	19	Uutta EMEAsta Radhakrishnan Rajaratnam
Haittavaikutuksista	20	Mikonatsoligeelin käyttöä tulee välttää varfariinihoitoa saaville potilaille Annikka Kalliokoski
Biologiset lääkkeet	21	Soluterapiatyöryhmä
	22	Lääkeväärennöksiä ei tavattu Suomen laillisesta lääkejakelujärjestelmästä Jussi Holmalahti
	23	Lääke-erien maahantuonti Euroopan talousalueelle Eija Pelkonen Anne Junttonen
	24	Lausuntokierros PIC/S:n ohjeluonnoksesta
Terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista	25	Endoproteesirekisteri tuottaa tietoa Suomen tekonivelkirurgiasta Pekka Rantanen
Ex tempore	27	Kasvirohdosvalmisteita ja perinteisiä kasvirohdosvalmisteita koskevia ohjeita
	27	EU-lääkevirastojen vertaisarviointi eteni Helsingissä
	28	Vastine TABUn 5.2006 pääkirjoitukseen
	29	FDA 100 vuotta
Eläinlääkkeitä	30	Tavanomaisten eläinlääkkeiden haittavaikutuksista Irmeli Happonen



Hannes Wahlroos
Ylijohtaja, professori
Lääkelaitos

Lääkeinnovaatiot – mistä oikea hinta?

Kun apteekkiharjoittelija **Friedrich Wilhelm Adam Sertürner** (1783–1841) ensimmäisenä raportoi veteen liukenemattoman kiteisen aineen eristämistä oopiumista vuonna 1806, ei vielä puhuttu innovaatiosta. Kuitenkin hänen vuonna 1817 morfiiniksi (kreikkalaisen Morpheus-unenjumalan mukaan) nimeämänsä aineen eristäminen oli kiistatta innovatiivinen teko. Morfiini on aina ollut hintansa väärtti.

Lääkkeen hinnan arvioinnissa piilee yksi nykyisen lääkepolitiikan suurimmista ongelmista. Kuinka erottaa todellinen keksintö, jotta voitaisiin tietää, mitä siitä voidaan maksaa. Hiljattain on esitetty, että “onnistuneen innovaatioprosessin ainoa oikea lopputulos on tuote tai palvelu, joka myy kuin häkä”.¹ Tämä ei riitä lääkeinnovaation määritelmäksi.

Läkealalla innovaatio- ja innovatiivisuuskäsitettä on viime vuosikymmeninä käytetty melko väljästi. Vuosittain maailman markkinoille tulevista lähes 50:stä uudesta lääkeaineesta vain muutaman on arvioitu olevan todellinen läpimurtokeksintö tai innovaatio. Kuten **Anna Karjalainen** lehden seuraavassa artikkelissa esittää, lääkeinnovaation käsitteinflaatioon saattavat vaikuttaa näkökulmaerot asian tarkastelussa. Onkin aika luonnollista, että yhteiskunnallinen arvio (usein maksajan näkökulma) eroaa lääketeollisuuden (kehittäjä), tutkijan (tiede) tai lääkärin ja potilaan (käyttäjän) näkökulmasta.

Euroopan on todettu menettäneen asemiaan Yhdysvalloille lääkekeksintöjen aikaansaamisessa. EU:ssa on jo noin vuosikymmenen ajan haettu keinoja eurooppalaisen lääketutkimuksen ja lääketeollisuuden kilpailukyvyyn palauttamiseksi. Esimerkiksi kelpaa vaikkapa harvinaislääkkeitä ja lastenlääkkeitä koskeva lainsäädäntö. Patenttisäännökset, nopeutetut valvontaprosessit, yksinmyyntiajat ja kasvava julkinen tuki tutkimukselle ovat keinoja, joiden toivotaan kiihdyttävän lääkeinnovaatioiden syntyä ja lisäävän lääketeollisuuden kilpailukykyä.

Lääkkeiden hinnoittelu ja lääkekorvausjärjestelmät ovat muodostuneet Euroopassa erityisiksi ongelmiksi. Kansalliset

terveyspalvelujärjestelmät, niiden rahoitus samoin kuin sosiaalivakuutus (kuten lääkekorvausjärjestelmä) ovat kansallisen suvereniteetin piirissä. Kilpailukykyä ja innovatiivisuutta on Euroopan tasolla vaikea edistää, jos ei voida sopia lääkkeiden yhtenäisistä hinnoista ja korvauspolitiikasta. Käytännön tosiasia nimittäin on, että lääke on markkinoilla ja käytössä vasta sitten, kun se on hyväksytty korvausjärjestelmään.

Ennen kuin lääkkeen korvattavasta hinnasta voidaan päättää, pitäisi tietää mikä on lääkkeen terapeuttinen arvo suhteessa olemassa olevaan lääketerapiaan. Käsitteitä suhteellinen tehokkuus ja terapeuttinen lisäarvo yritetään selvittää parhaillaan Euroopan komission *Pharmaceutical Forum* -hankkeessa. Pitäisi sopia menetelmistä, joiden avulla maksaja ja käyttäjä saisivat selville uuden lääkkeen innovatiivisuuden asteesta. Toivottavasti EU:ssa edistytään näissä asioissa. Se olisi yhteiskunnan, potilaiden ja myös lääketeollisuuden etu.

Samalla voisi löytyä yhteinen ymmärrys todellisten lääkeinnovaatioiden erottamiseksi vähempiarvoisten lääketuotteiden suuresta massasta. Kehittyneet yhteiskunnat ovat valmiita maksamaan kalliimpaakin lääkehoitoa kunhan sen terapeuttisesta lisäarvosta oikealle potilasjoukolla voidaan riittävästi varmistua. Uusia lääkkeitä on runsaasti kehitteillä ja osa niistä tulee varmasti ansaitsemaan innovaation arvon.

Sertürnerin eristämän morfiinin kohdalla kävi kuten innovaatioiden kohdalla usein käy. Tarvittiin vielä toinen innovaatio, joka vasta avasi tien morfiinin laajamittaiselle käytölle kivunhoidossa. Tämä keksintö oli ruiskun ja onton injektioneulan käyttöönotto 1850-luvulla. Sertürner ei ehtinyt kokea tätä menestystä eikä hän saanut mielestään riittävästi tunnustusta omasta keksinnöstään.

¹ *Ruonala J. Yritykset innovoivat, eivät kansakunnat. Presso 27.10.2006.*



Anna Karjalainen
Lääkehuollon yleinen suunnittelu
Lääkelaitos

Lääkeinnovaatiot – mistä oikein on kysymys?

Jäsenmaiden kasvavien lääkekulujen myötä EU:ssa on ryhdytty kiinnittämään aiempaa suurempaa huomiota lääkeinnovaatio-käsitteeseen. Eurooppalaista konsensusta etsitään lääkkeen terapeuttisen lisäarvon ja suhteellisen tehokkuuden määrittelemiseksi. Toisaalta myös eurooppalaisen lääketeollisuuden innovaatio- ja kilpailukyky tulisi pystyä säilyttämään, eikä kansanterveydellisiäkään näkökohtia pitäisi jättää huomiotta. Lääkeinnovaation määritelmä koskettaa useita eri intressitahoja, eikä yhteisen näkemyksen löytäminen välttämättä ole yksinkertaista.

Lääkekehityksen tilasta on kannettu huolta jo pitkään. Ns. läpimurtolääkkeitä on tullut viime vuosina markkinoille vain muutamia (1), ja lääketeollisuutta on syytetty rahastamisesta vanhojen lääkevalmisteiden vähäisillä modifikaatioilla. Paradoksaalisesti lääkerytysten innovatiivisuus tuntuu hiipuneen yhtä aikaa tutkimus- ja tuotekehityspanostusten nousun kanssa. Vaikka tutkimus- ja tuotekehittelyinvestoinnit ovat nousseet 13 %:n vuosivauhtia aina vuodesta 1970 alkaen, markkinoille tulleiden innovatiivisiksi määriteltyjen lääkkeiden määrä on pysynyt suhteellisen vakiona (n. 20 lääkeainetta vuosittain) vuosina 1990–2004 (2, 3).

Hyödyntämättömiä mahdollisuuksia uskotaan kuitenkin löytyvän. Molekyylibiologian ja geenitutkimuksen perusteella mahdollisia vaikutuskohteita ihmisessä voi olla vähintään 5 000–10 000, kun käytössä oleva lääkehoito perustuu noin 500 tunnettuun kohdevaikutukseen (4).

Innovaatiovajeen syiksi on esitetty lääketeollisuuden suuntautumista yhä vaikeammin hoidettaviin kroonisiin sairauksiin, viranomaisten tiukentuneita vaatimuksia turvallisuuteen ja tehoon liittyvän dokumentaation osalta sekä uusien teknologioiden, kuten genomiikan hyödyntämiseen liittyviä ongelmia (ks. esim. 5). *Charles River Associates*in (CRA) Euroopan komissiolle vuonna 2004 tuottamassa raportissa päädytään kuitenkin siihen, ettei lääketeollisuuden innovaatiovajetta voida historiallisesti tarkasteltuna

pitää huolestuttavana. Uusien lääkeaineiden myyntilupahakemusten määrän ennustetaan kääntyvän nousuun muutaman seuraavan vuoden aikana (6).

Viime vuonna markkinoille tuotiin vähintään yhdessä maassa 30 innovatiivista lääkevalmistetta (7), minä lisäksi kliinisten tutkimusten faasin III vaiheessa on suuri joukko lupaavia lääkemolekyylejä (8). Lähes puolet kehitteillä olevista lääkkeistä on tarkoitettu syöpäsairauksien hoitoon (9). Myös biologisiin lääkkeisiin liittyvä tuotekehitys on voimakkaassa nousussa. Vuonna 2005 tuotekehitysvaiheissa olevista lupaavista lääkevalmisteista peräti 27 % oli biologisia (8), ja markkinoille tuoduista uusista molekyyleistä biologisten lääkkeiden osuus oli noin viidennes (10). Biologisia lääkkeitä myytiin vuonna 2005 lähes 45 miljardilla eurolla koko maailman lääkemyynnin arvon ollessa 510 miljardia euroa (8). Luvut ovat suurempia kuin koskaan aikaisemmin.

Lääketeollisuus on eurooppalaisen talouspolitiikan kannalta merkittävä toimija, eikä sen hiipuminen suhteessa Yhdysvaltoihin ja nouseviin Aasian valtioihin ole jäänyt poliittisilta elimiltä huomaamatta. Erityisesti tutkimus- ja tuotekehityspanosten suuntaaminen Yhdysvaltoihin ja halvempiin Itä-Euroopan ja Aasian valtioihin on herättänyt huolta eurooppalaisissa päättäjissä. Euroopan unionin vuonna 2000 julkistama Lissabonin strategia (ks. esim. 11) pitääkin innovatiivisuuden lisäämistä heikentyneen euroop-

palaisen kilpailukyvyn edellytyksenä. Vaikka periaatteellista poliittista tahtoa riittäisikin, innovatiivisuuden kannustamisen priorisointi on vaikeaa terveydenhuollon kustannuskriisien kanssa kamppailevissa jäsenvaltioissa. Innovatiivisuuden tukeminen sen johtamatta ylipääsemättömiin taloudellisiin ongelmiin näyttääkin edellyttävän sitä, että todellinen innovaatio pystytään erottamaan – ja palkitsemaan – vähäisten modifikaatioiden runsaslukuisesta joukosta. Lääkevalmisteiden innovatiivisuusasteen määrittely on kuitenkin ongelmallista.

Mikä on innovaatio?

Klassisten määritelmien mukaan innovaatioksi käsitetään jonkin uuden esittelemineen. Innovaationa voidaan kuitenkin myös pitää muutosta johonkin jo olemassa olevaan (12). Innovaation määritelmä vaihtelee valitun sektorin mukaan. Taloustieteessä innovaatiota lähestytään arvon käsitteen kautta. Tullakseen luokitelluksi innovaatioksi keksinnön tulee tuottaa lisäarvoa joko käyttäjälleen tai tuottajalleen. Yrity maailmassa innovaatioon liitetään yhä useammin taloudellisen lisäarvon tuottaminen: innovaatio ei ole innovaatio, ellei joku valjasta ideaa rahantekotarkoituksiin (12). Kuten Hansén (2006) toteaa, idean, keksinnön ja innovaation erottaminen toisistaan on tärkeää. Idea – spontaani ajatus, systemaattisesti kehitetty hypoteesi tai vastaava – voi johtaa keksintöön, joka puolestaan voi kaupallista-

misen myötä kehittyä innovaatioksi. Innovaatio ei välttämättä ole keksintö: tässä kauppatieteellisessä kontekstissa se määritellään kaupallisesti menestyksekkääksi uudeksi tuotteeksi, prosessipalveluksi, konseptiksi tai vastaavaksi (13).

Lääkeinnovaatio

Lääkeinnovaation määritelmä vaihtelee usein kulloisenkin määrittelijän lähtökohdista riippuen (5). Lääkeinnovaationa voidaan pitää paitsi vaikeaan sairauteen kehitettyä läpimurto-lääkettä myös jo kauan markkinoilla olleeseen tuotteeseen tehtyä parannusta. Yhdysvaltalainen *National Institute for Health Care Management* kuvaa lääkeinnovaatiota jatkumoksi, jonka toisessa ääripäässä on uusi, vielä tuntematon lääke, toisessa jo jonkin aikaa markkinoilla olleeseen lääkkeeseen tehty tuoteparannus. Ääripäiden väliin mahtuu luonnollisesti monenasteisia innovatiivisia lääkkeitä (14). CRA:n (2004) määritelmän mukaan innovaationa voidaan pitää teknologista edistystä, jonka myötä syntyy täysin uusi tuote, tuotantokustannuksia voidaan alentaa tai olemassa olevan lääkkeen hoidollista arvoa lisätä. Tuote- ja prosessi-innovaatiot voidaan erottaa toisistaan, joskin lääkevalmisteiden kyseessä ollessa tämä on monesti ongelmallista, sillä uusien molekyylien myötä joudutaan usein turvautumaan myös uudenlaisiin prosesseihin (6).

Esimerkiksi Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (FDA) luokittelee myyntiluvan saaneet lääkkeet kaksijakoisella innovatiivisuusasteikolla: lääkkeitä arvioidaan sekä kemiallisen tyyppin että terapeuttisen tärkeyden mukaan. Hoidollisen tärkeyden mukainen luokitus määrittelee myyntilupamenetelyn nopeuden, eli markkinoilla oleviin lääkkeisiin verrattuna merkittäväksi parannukseksi katsottu lääkevalmiste saa myyntiluvan nopeammin kuin terapeuttisilta ominaisuuksiltaan jo markkinoitujen lääkkeiden kaltainen valmiste. Myös kemiallisen tyyppin mukainen luokittelu arvottaa innovaatioita: 7-portainen asteikko alkaa uudesta molekyylistä (NME) päätyen vanhan lääkkeen uuteen käyttöaiheeseen (3). Tarkastelujaksolla 1989–2000 FDA:n todella innovatiivisiksi määrittelemien lääkkeiden luokkaan kuului 15 % myyntiluvan saaneista lääkevalmisteista (1 035 kpl) (14).

On esitetty, että esimerkiksi vuonna 2005 myyntiluvan saaneista, uutta vaikuttavaa ainetta sisältävistä lääkkeistä vain 4–5 olisi todellisia uudistuksia eli innovaatioita (15). Periaatteessa lääkeinnovaation määritelmän hankaluuteen kiteytyykin koko ongelman ydin: uuden lääkkeen luokittelu on innovaatioksi takaa korkean hinnan ja kasvattaa lääketeollisuuden voittomarginaalia. Määritelmän tarkkuuteen on kuitenkin syytä kiinnittää huomiota, sillä vain täten lääkekulut pysyvät hallinnassa ja panokset voidaan ohjata potilaille todellista lisäarvoa tuottaviin hoitoihin.

Lääkeinnovaatio ja Euroopan unioni

EU asetti Lissabonin strategiassa tavoitteekseen pyrkiä kilpailukykyisimmäksi ja dynaamisimmaksi tietoon perustuvaksi taloudeksi vuosikymmenen loppuun mennessä (11). Innovaatiokäsitteen voidaan katsoa tuolloin nousseen yhteiseurooppalaisen politiikan keskiöön. Lissabonin strategian päivitettyssä versiossa keskitytään ennen kaikkea talouskasvun ja eurooppalaisten työpaikkojen säilymisen suhteeseen (ks. esim. 16). Vuonna 2002 julkaistuissa G10-suosituksissa myös kansanterveydellisiin näkökulmiin pyrittiin kiinnittämään huomiota (17). Kuten Wahlroos (18) huomauttaa, EU:n lääkepolitiikka on aina ollut kamppailua liiketaloudellisten ja kansanterveydellisten intressien välillä. Eurooppalaisen lääketeollisuuden kilpailukyvyyn ja kansanterveysnäkökulmien yhdistäminen on tavoitteena myös sekä julkisia että yksityisiä toimijoita yhdistävässä *Pharmaceutical Forumissa* (19). EU-tasolla innovaatio voidaankin nähdä eurooppalaisen kilpailukyvyyn ja työllisyyden tukemisen sekä kansanterveydellisen hyödyn synteesinä.

Eurooppalaista innovatiivisuutta ja kilpailukykyä pyritään tukemaan monenlaisin aloittein. Euroopan komission tilaama raportti *Creating an Innovative Europe* korostaa innovaatioita suosivien markkinoiden luomisen tärkeyttä (20). Raportin suositukset heijastuvat Euroopan komission toimintaohjelmassa (21), joissa kiinnitetään huomiota mm. innovaatioyöstyvällisten ”tiennäyttäjämarkkinoiden” (jossa julkisen sektorin rooli innovaation käyttöönotossa on suuri), koulutusjärjes-

telmän ja tutkimusympäristön luomiseen sekä tutkimuksen ja teollisuuden välisten linkkien voimistamiseen. Myös EU:n seitsemäs tutkimuksen puiteohjelma (2007–2013) tulee olemaan merkittävä: tutkimukseen on esitetty suunnattavaksi peräti 73 miljardia euroa nykyisen 18,5 miljardin euron asemesta (22). Tähän puiteohjelmaan liittyy julkisen ja yksityisen sektorin toimijoita yhdistävä *Innovative Medicines Initiative*, jonka tavoitteena on nopeuttaa lääkkeiden keksimistä ja kehitystä, tuottaa potilaille parempia lääkkeitä sekä parantaa Euroopan kilpailukykyä varmistamalla biolääketieteellisen sektorin kehitys (23).

Myös Suomessa innovatiivista (lääke)teollisuutta on tuettu aktiivisesti: niin Suomen Akatemia, Suomen itsenäisyyden juhlarahasto (Sitra) kuin Teknologian edistämiskeskus (Tekes) ovat edistäneet suomalaista (bio)lääketutkimusta erilaisin rahoitusohjelmin (24). Suomalaisen biolääketeollisuuden ongelmina pidetään kuitenkin yhä riittävän pitkäjännittöisen rahoituksen puutetta sekä vaikeuksia tuotteiden kaupallistamisessa (22, 24).

Kansallisen päätöksentekijän huomio kiinnittyy kuitenkin helposti eurooppalaisen lääketeollisuuden kilpailukyvyyn tukemisen asemesta lääkekustannuksiin. Maksajat – korvausjärjestelmistä vastaavat viranomaiset, vakuutusyhtiöt, hallitukset – reagoivat lääkeinnovaatioihin kustannusten hallinnan näkökulmasta (5). Vaikka vähän muunnelluilla lääkkeillä voidaankin saavuttaa hyötyjä vaikkapa lisääntyneenä hoitona sitoutumisena, kyseenalaista on, voidaanko yhteiskunta velvoittaa maksamaan niistä alkupe- räislääkkeen tasoisia hintoja. Toisaalta yhteiskunnan lääkekustannusten hallintaan kiinnittävä huomio myös ruokkii vähän muunneltujen lääkevalmisteiden kehittämistä: koska EU-maissa geneeristä substituu- tiota suositetaan järjestelmällisesti, lääkeyritykset pyrkivät pidentämään lääkevalmisteitensa suoja-aikaa vähäisillä muutoksilla (6).

Euroopan unionissa lääkeinnovaatioiden ja -kustannusten ongelmalliseen suhteeseen on kiinnitetty huomiota mm. terapeuttisen lisäarvon (ATV) käsitteen kautta. Terapeuttista lisäarvoa omaavan lääkkeen toivotaan pääsevän mahdollisimman nopeasti

osaksi jäsenvaltioiden kansallisia korvausjärjestelmiä, minkä uskotaan edistävän sekä kansanterveyttä että innovatiivisen lääketeollisuuden kilpailukykyä (25). Terapeuttisen lisäarvon tai lääkkeen suhteellisen tehokkuuden määrittely on hankalaa, ja kansalliset käytännöt kirjavia. Euroopan komission tavoitteena onkin suhteellisen tehokkuuden arviointijärjestelmien yhtenäisyyden, nopeuden ja läpinäkyvyyden parantaminen. Yhtenäistämispöytäkirjojen toivotaan lopulta johtavan yhteneviin perusvaatimuksiin, mikä helpottaisi lääketeollisuuden työtä ja siten parantaisi eurooppalaista kilpailukykyä (16).

Innovaatio ja lääkevalvonta

Lääkevalvontaviranomaiset tasapainoilevat potilaiden lääketurvallisuuden varmistamisen ja tieteen ja teknologian uusimpien saavutusten soveltamisen välillä. Liika rohkeus voi johtaa turvallisuusriskeihin. Toisaalta liiallinen varovaisuus hidastaa kehitystä ja uusien lääkehoitojen markkinoille pääsyä. EMEAn ja sen lääkekomitean asiantuntijat pohtivat parhaillaan yhteistyössä lääkeyritysten ja tiedejärjestöjen kanssa sitä, miten parhaiten edistää uusien innovatiivisten lääkkeiden pääsyä markkinoille (26).

Valvontaviranomaisiin kohdistuu poliittisia paineita huolimatta siitä, että lääkkeiden hinta- ja korvausasiat kuuluvat useassa jäsenmaassa valvontaviranomaisen toimintamandaatin ulkopuolelle. Valvontaviranomaisen näkökulmasta lääkeinnovaatioissa voidaan katsoa yhdistyvän terapeuttista lisäarvoa tuottavan merkittävän uudistuksen, hyvän potilasturvallisuuden sekä lääketeollisuuden kilpailukykyyn säilyttämisen piirteitä.

EMEAN julkilausuttuna tavoitteena on "helpottaa innovointia ja stimuloida tutkimusta" (27) mm. lisäantyneen tieteellisen neuvonnan kautta. Innovatiivisten lääkkeiden pääsyä markkinoille helpotetaan nopeutetulla myyntilupamenettelyllä (vrt. FDA:n käytäntö). EMEA pyrkii myös aktiivisesti ohjaamaan innovatiivista lääkekehitystä saavuttaakseen eurooppalaisittain merkittäviä kansanterveyshyötyjä. Jotta lääketeollisuus kehittäisi kaupallisesti vähemmän tuottavia lasten- ja harvinaislääkkeitä, näiden lääkkeiden saatavuuden parantamiseksi on kehitetty erinäisiä porkkanoita.

Mikäli EMEA nimeää tuotteen harvinaislääkkeeksi, päätös takaa lääkeyritykselle 10 vuoden yksinmyyntioikeuden. Harvinaislääkehakemus pääsee automaattisesti keskitetyn myyntilupamenettelyn piiriin ja hakijalle myönnetään alennuksia käsittelymaksuista. EU voi myös tukea harvinaislääketutkimuksia taloudellisesti (28).

Lääkeinnovaatio ja potilas

Maailman terveysjärjestö WHO:n määritelmän mukaan innovaatio kansanterveyssektorilla tarkoittaa sellaisten uusien ideoiden, käytäntöjen ja ohjelmien esittelemistä, jotka parantavat väestön terveydentilaa (29). Potilaan kannalta innovaationa voidaan pitää lääkettä sairauteen, johon aiemmin ei ole ollut tarjolla tehokasta hoitoa. Toisaalta myös olemassa olevan tuotteen uusi käyttöaihe voi tuottaa potilaalle merkittävää lisäarvoa (6).

Uusien lääkevalmisteiden turvallisuuteen liittyviä kysymyksiä – siis hyväksyttävää riskitasoa – pohditaan jatkuvasti. Lääkeinnovaatioita voidaan tarkastella hyväksyttävän riskitason kautta myös potilaan näkökulmasta. Moni, erityisesti amerikkalainen väestö, kannattaa innokkaasti uutta lääketieteellistä teknologiaa ja siihen suunnattuja julkisia investointeja (5). Kulluttaja ei kuitenkaan mielellään rahota lääketeollisuuden innovatiivisuutta omasta kukkarostaan. Potilas määrittelee hyväksyttävän riski- ja kustannustason omista lähtökohdistaan. Vakavasti sairas henkilö on valmiimpi ottamaan suuremman riskin ja maksamaan kalliimman hinnan hoidostaan kuin vähemmän vakavasti sairas. Potilaalle koituvien kustannusten osuus tulee kuitenkin todennäköisesti kasvamaan yhteiskunnan lääkekustannuskriisiin myötä. Myös hoitovaihtoehtojen määrä vaikuttaa hyväksyttävän riskin tasoon: mikäli vaihtoehtoja ei ole, hyväksytään ainoan lääkkeen mukanaan tuoma suurikin riski (5).

Priority Review = FDA:n innovatiivisen lääkevalmisteen hakemukseen soveltama nopeutettu myyntilupamenettely
Standard Review = FDA:n normaali myyntilupamenettely
NME = New Molecular Entity, uusi molekyyli
ATV = Added Therapeutic Value, terapeuttinen lisäarvo

Läpimurtolääkkeen nopeaa pääsyä markkinoille voidaan siis pitää potilaan etuna, huolimatta siitä, että mahdolliset haitat saattavat jäädä huomaamatta, mikäli kliinisten kokeiden laajuudesta ja kestosta joudutaan tinkimään nopeutetun myyntilupakäsittelyn vuoksi. Nykyaikainen lääkevalvonta pyrkii minimoimaan potilaan kannettavaksi koituvan riskin, mutta kaikkien haittavaikutusten paljastaminen ei aina ole kliinisten tutkimusten rajoitetuissa puitteissa mahdollista.

Liiketaloudellisen näkökulman painottumisesta on oltu huolissaan. Kehittyneiden maitten tulisi kantaa vastuuta myös useita kehitysmaita piinaavien sairauksien lääkehoitojen kehityksestä (30), koska voittoon tähtäävän lääketeollisuuden ei voida olettaa kiinnostuvan kehitysmaiden lääkeshoidon tarpeista. Kyse on usein kuitenkin poliittisesta tahdosta. Länsimaita on syytetty reviiiritietoisesta ajattelusta, jonka myötä tutkimusmäärärahopäätökset tehdään taloudellisten kasvustrategioiden, ei suinkaan humanitaarisen avun ehdoilla (30).

Vähäinen lääkkeiden kehityshalukkuus on ongelmallinen myös harvinaisista sairauksista kärsivien potilaiden kannalta. Lääketeollisuus keskittyy kehittämään lääkkeitä ennen kaikkea yleisiin sairauksiin, koska suurten volyymien ansiosta tuotantokustannukset jäävät melko pieniksi. Harvinaislääkekehityksen houkuttelevuusongelmiin vaikuttaa myös vähäisestä potilasmäärästä johtuva kliinisen tutkimisen hankaluus, minkä lisäksi potilasmäärä jää usein todellista esiintyvyyttäkin pienemmäksi, koska harvinaisen sairauden diagnosointi on haastavaa (31). Ilman julkisen sektorin kannustimia harvinaislääkkeen kehittäminen on lähes mahdotonta. Tärkeänä kannustimena toimii valmius maksaa harvinaislääkkeestä korkeampi hinta. Kalliiden harvinaislääkkeiden maksamista voidaan pitkällä tähtäimellä pitää kannattavana, ennen kaikkea lääketeollisuuden innovatiivisuuden kannalta: maksuhalukkuuden oletetaan stimuloivan innovatiivisten lääkkeiden kehittämistä (31).

Lääkeinnovaatio ja lääketeollisuus

Lääketeollisuuden tarkoituksena on markkinatalouden logiikan mukaan tuottaa voittoa osakkaalleen. Vaatimus ovat kova, sillä myyntiä ja voittoa näyt-

tää olevan yhä hankalampi kasvattaa (14). Lääkeyritysten voidaan katsoa olevan vastuussa paitsi omistajatahoilleen myös tuotteitaan käyttävälle suuralle yleisölle. Paineita aiheutuu myös viranomaisvaatimusten sekä korvausjärjestelmäkäytäntöjen vuoksi. Nämä sisäiset ja ulkoiset paineet saattavat heikentää teollisuuden innovaatiokykyä (5). Lääkekehitykseen tarvittavien resurssien jatkuva kasvu kaventaa sekin mahdollisuuksia, sillä kustannusten lisääntyminen johtaa siihen, että lääkeyritykset investoivat mahdollisimman suuren voiton tuottaviin kehitysprojekteihin (5). Lääketeollisuuden näkökulmasta innovaatio näyttyy siis monimutkaisena investointi-tuotto-suhteen, potilastyytyväisyyden ja -turvallisuuden sekä kansallisten lääkekorvausjärjestelmien edellyttämien terapeuttisen lisäarvon ja kohtuullisen hinnan yhdistelmänä. Myös lääkeyrityksen tutkimus- ja tuotekehityshistorialla on suuri merkitys, sillä yritykset pyrkivät usein hyödyntämään aiemmista kehitysprojekteista kertynyttä asiantuntemusta ja aineistoa uusissa lääkekehityshankkeissa (5).

Lääketeollisuus vetoaa usein tuotekehityksen kalleuteen perustellessaan lääkkeiden korkeita hintoja. Yksittäisen innovaation hintaa on kuitenkin lähes mahdotonta määritellä (31). DiMasin ym. (2003) arvion mukaan lääkeinnovaation tuottaminen vaatii keskimäärin 800 miljoonaa dollaria. Kustannukset ovat nousseet ennen kaikkea kliinisten tutkimusten kallistumisen seurauksena (32). Tuotekehityskustannukset vaihtelevat kuitenkin suuresti lääkeryhmien välillä (6). Toisaalta lääketeollisuuden tuotekehitystoimintaa voidaan myös arvostella tehotuudesta: suurin osa vuosittain markkinoille tulevista lääkevalmisteista kuuluu *me-too*-kategoriaan.

Lääketeollisuuden näkökulmasta useat julkisen sektorin käytännöt ja päätökset voivat vähentää innovatiivisuutta. Tällaisia ovat mm. lääkkeiden korvauspäätöksiin liittyvät epävarmuustekijät: lääkevalmisteen pääsy kansallisiin korvausjärjestelmiin tulisi voida ennakoida nykyistä paremmin (33). Ongelma korostuu Euroopassa, missä korvauspäätökset ovat kunkin jäsenvaltion omassa harkinnassa. Monia säännöksiä pidetään kehitystä ehkäisevinä ja kalliina toteuttaa – lääke-teollisuuden näkökulmasta turhan monet viranomaisvaatimukset perus-

tuvat asiantuntijoiden mielipiteisiin, ei niinkään kattavaan todistusaineistoon. Lisäksi useat julkisen sektorin käytännöt nähdään vanhentuneina, eikä niiden koeta tarjoavan riittäviä innovaatiokannustimia; toisaalta myös nopeiden käytäntömuutosten mukanaan tuoma epävarmuus verottaa innovaatiokapasiteettia (33).

Pohdintaa

Lääkeinnovaation määrittelyyn ja arvottamiseen liittyy useita ongelmia. On selvää, että innovatiivisia lääkkeitä kaivataan, ja julkisen sektorin suurena haasteena onkin tarjota lääke-teollisuudelle riittäviä kannustimia, jotta kansanterveydellisesti merkittäviin sairauksiin, harvinaisiin sairauksiin sekä kolmannen maailman tauteihin saataisiin kipeästi kaivattuja lääkehoitoja. Julkisen vallan tulisi myös pohtia todellisten innovaatioiden vaikutuksia pitkällä tähtäimellä. Lääkekustannusten hetkellinen nousu saattaa viime kädessä kompensoitua potilaan parantuneen terveyden ja toimintakyvyn myötä. Olisi myös toivottavaa, että lääke-teollisuus kiinnittäisi huomionsa ja resurssinsa todellisten innovaatioiden tuottamiseen *me-too*-lääketehtäilyn ja suoja-aikariitojen asemesta.

Viime vuosina markkinoille on tullut suhteellisen vähän innovatiivisiksi luokiteltuja lääkkeitä. Huoli innovatiivisuuden hiipumisesta on siis tilanteen hienoisesta elpymisestä huolimatta aiheellinen. Ongelma ei kuitenkaan kosketa ainoastaan Euroopan unionia. Japanissa ja Yhdysvalloissa on luotu erilaisia ohjelmia innovaatiolanteen parantamiseksi. Esimerkiksi FDA:n *The Critical Path Initiative* pyrkii muokkaamaan lääkekehitysprosessia entistä tehokkaammaksi ja ennustettavammaksi (34). Yhteistä innovatiivisuuden tehostamiseen liittyville aloitteille näyttää olevan erilaisten toimijatahojen – niin yksityisten kuin julkistenkin – yhteistyön lisääminen.

Yhdysvalloissa suunnitellaan innovoinnin kannustamiseksi erityistä palkintorahastojärjestelmää. Rahasto nähdään eräänä vaihtoehtona patentti- ja suoja-aikajärjestelmille, ja sen avulla uskotaan voitavan kanavoida tutkimusta yhteiskunnan erityisen tärkeiksi kokemille alueille, kuten tartuntatautien lääkkeiden kehittämiseen ja olemassa olevien tuotteiden innovatiiviseen käyttöön. Suunnitellun järjestel-

män uskotaan poistavan tehokkaasti kannusteet vain vähän muokattujen valmisteiden kehittämiseen, sillä tällaisista tuotteista myönnettävä palkinto olisi merkittävästi pienempi (35).

Euroopassakaan ei ole jääty toimettomiksi. Innovatiivisuus ja kilpailukyky ovat jatkuvasti keskeisiä EU-politiikan puheenaiheita. Konkreettisia tuloksia voitaneen odottaa ainakin innovatiivisuuden tukemiseen tähtäävältä EU:n seitsemänneltä tutkimuksen puiteohjelmalta, jossa lääkkeet tulevat olemaan tärkeässä roolissa mm. *Innovative Medicines Initiative*:n kautta. EU tukee harvinais- ja lastenlääkkeiden kehittämistä erilaisin porkkanoin, EMEAn tarjoamaa tieteellistä ja hallinnollista neuvontaa on lisätty ja kehitetty järjestelmällisesti, pienten ja keskikokoisten lääkeyritysten tarpeet huomioiden. *Pharmaceutical Forum* tuo oman lisänsä innovaatiokeskusteluun pohtimalla lääkkeiden suhteellisen tehokkuuden määrittelyyn liittyviä kysymyksiä. Keinovalikoima on siis runsas, mutta vaarana on liian monen eri tahon suuntautuminen liian moneen asiaan samanaikaisesti; tämä voi johtaa koordinaation puutteeseen, suunnitelmien hajanaisuuteen ja verovarojen haaskaukseen Euroopassa.

Jäsenvaltioiden lääkekustannuskriisiin pyritään pureutumaan lääkkeen suhteellisen tehokkuuden ja terapeuttisen lisäarvon määrittelyyn avulla. Jäsenmaiden käytännöt ovat toistaiseksi kirjavia, minkä lisäksi määrittelyyn liittyy useita eettisiä ongelmia. Miten arvottaa eri sairauksiin kehitettyjä erilaisia lääkehoitoja? Vaikka vertailu syövän ja kaljuuntumisen hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kesken onkin yksinkertaista, hoidot eivät aina asetu selvään hierarkkiseen järjestykseen. Onko harvinaissairausten lääkehoito vähemmän arvokas kuin suurempaa potilasmäärää koskettava innovaatio? Jonkinlaista hierarkkia voidaan rakentaa terapeuttisen edistyksen varaan: Tärkeimmäksi luokitellaan lääkehoito sairauteen, johon ei aiemmin ole ollut lääkettä. Tätä seuraavat tärkeysjärjestyksessä merkittävät odotetun eliniän piteneminen, invaliditeettiasteen pieneneminen, haittavaikutusten väheneminen sekä lääkkeen antotapaa koskeva tuoteparannus (ks. 6). Suhtautumista elintapasairauksiin kehitettyihin innovatiivisiin lääkehoitoihin voidaan myös pitää ongelmallisena. Elintapasairauksiksi voidaan luokitella useita

länsimaiden väestöä piinaavia ongelmia, kuten tyypin 2 diabetes tai monet tupakoinnista ja alkoholin käytöstä aiheutuneet terveyshaitat. Luokitte- lu on kuitenkin hankalaa ja eettisesti arveluttavaa: miten määritellä yhteis- kunnan vastuu yksilöstä, toisaalta yksilön vastuu itsestään? Lääkekustan- nusten kasvu jatkuu ja se johtaa ennen pitkää hoitokustannuspriorisoin- teihin.

Onko näkökulmien yhteen- soveltaminen mahdollista?

Tarkasteltaessa eri perspektiivejä – jul- kisen sektorin, potilaiden ja lääketeol- lisuuden – suhteessa innovaatiomääri- telmän laajaan haarukkaan voidaan julkisen sektorin innovaatiomääritelmää pitää kapeimpana: innovaatio on (merkittävää) terapeutista lisäarvoa tuottava uusi lääkevalmiste. Tästä ja vain tästä ollaan valmiita maksamaan. Potilasnäkökulmasta valmisteen inno- vatiivisuuden aste on vähemmän mer- kittävä. Potilasta hyödyttävä lääke voi- daan laskea innovaatioksi, oli sitten kyse läpimurtotuotteesta tai vanhan lääkkeen uudesta käyttöaiheesta tai jopa vähäisemmästä muutoksesta. Po- tilaan kokeman hyödyn mittaaminen on kuitenkin vaikeaa. Ilmeisimpien mittarien kuten pidentyneen elinajan tai vähentyneiden haittavaikutusten lisäksi hyötymääritelmään liittyy usei- ta subjektiivisia elementtejä, kuten lääkevalmisteen käyttömukavuus ja sen vaikutus potilaan elämän laatuun. Myös potilaalle koituvat kustannukset vaikuttavat innovaation kokemiseen. Tuotteen innovaatioaste voidaan näh- dä myös lääketeollisuuden kannalta vähemmän merkittävänä. Tärkeintä on taloudellinen kannattavuus, joskin myös imagoiseikoilla voidaan olettaa olevan vaikutusta.

Voidaanko erilaiset lääkeinnova- tiokäsitykset yhdistää kaikkia hyödyt- täväksi synteetiksi? Tämä lienee mah- dollista – ja kaikkien osapuolten kan- nalta suotavaa. On myös selvää, että kaikki asianosaiset joutuvat tinki- mään: Yhteiskuntien tulisi hyväksyä kohoavat lääkekustannukset, jolloin tärkeää on ennen muuta käytettävissä olevien varojen oikea kohdentaminen. Erityisesti perusterveydenhoidossa joudutaan suosimaan pitkälti halpoja geneerisiä lääkkeitä, jotta todellisista innovaatioista voidaan maksaa myös teollisuuden kannalta riittävän kan-

nustava korvaus. Potilaiden puoles- taan olisi hyväksyttävä suurempi oma- vastuuosuus sekä nopeammin myynti- luvan saaneiden lääkkeiden kohdalla mahdollinen kohonnut turvallisuus- riski, jonka viranomaiset ottavat huo- mioon myyntilupia myöntäessään. Lääketeollisuuden tulisi hyväksyä li- sääntyvä geneerinen kilpailu ja aiem- paa pienemmät voitot. Näiden myön- nytysten avulla kirkastuisi myös lääke- innovaatio-termin hämärtyneet merki- tys. Onnistuneen lääkeinnovaation voidaan siis katsoa olevan hoidollista lisäarvoa tuottavan merkittävän uu- distuksen, korkean potilasturvallisuus- den sekä lääketeollisuuden kilpailuky- vyn ja työpaikkojen säilyttämisen syn- teesi: tällaisena se myös hyödyttäisi kaikkia osapuolia.

Kirjoittaja kiittää professori Jussi Holmalahtea arvokkaista kommentteista käsikirjoitukseen.

Kirjallisuus

1. Ranki-Pesonen M & Mustonen M: Lääkkeiden kehittäminen muuttuu. *Duodecim* 2006;122:949–951.
2. Lindsay MA: Finding new drug targets in the 21st century. *DDT* 2005;10:1683–1687.
3. FDA 2005: CDER NDAs Approved in Calendar Years 1990–2004 by Therapeutic Potential and Chemical Type, <http://www.fda.gov/cder/drmd/pstable.htm>, 18.8.2006.
4. Drews J: Drug Discovery. A Historical Perspective. *Science* 2000;287:1960–1964.
5. Kaplan W: Benefit, Risk and Innovation in Pharmaceutical Research and Development: Opportunities and Issues. Priority Medicines for Europe and the World. "A Public Health Approach to Innovation." Background Paper. October 7th 2004.
6. CRA: Innovation in the pharmaceutical sector. A study undertaken for the European Commission by Charles River Associates. Charles River Associates, London 2004.
7. Aitken M: Kansainväliset lääkemerkinnät 2005. Teoksessa *Medicines & Health* 2006. Lääkkeet ja terveys. Lääketietokeskus, Helsinki 2006.
8. Sandler C: Maailman lääkevuosi 2005. *Apteekkari- lehti* 5/2006, 34–35.
9. Kallioniemi O & Mäkelä T: Syöpälääkkeiden haasteet ja näkymät. *Duodecim* 2006;122:985–994.
10. EFPIA: The Pharmaceutical Industry in Figures. 2006 Edition. EFPIA, Brussels 2006.
11. Eurooppa-neuvosto: The Lisbon European Council – an Agenda of Economic and Social Renewal for Europe. Contribution of the European Commission to the Special European Council in Lisbon, 23–24 March 2000, http://ec.europa.eu/growthandjobs/pdf/lisbon_en.pdf, 28.9.2006.
12. The New Shorter Oxford English Dictionary, Oxford University Press, Oxford 1993.
13. Hansén S-O: From Idea to Innovation – Experiences from the Pharmaceutical Industry. *Alustus, BIOTEC* 2006 -avajaisilaisuus, 12.9.2006.
14. NIHCM Foundation: Changing Patterns of Pharmaceutical Innovation. A research report by The National Institute for Health Care Management Research and Educational Foundation. May 2002.
15. Stern: Gesundheitsexperte Professor Peter Sawicki greift Pharmaindustrie an. Artikel vom 15. August 2006, <http://www.stern.de/presse/vorab/%0A%09%09%3C%3Estern%3C-i%3E-%0A%09%09%09-Gesundheitsexperte-Professor-Peter-Sawicki-Pharmaindustrie/567746.html>, 16.8.2006.
16. Verheugen G: Future Post-G10/Pharmaceutical Strategy. *Speech/05/311*, Brussels, 1 June 2005.
17. G10 Medicines Report: High Level Group on innovation and provision of medicines. Recommendations for action. European Communities, Bryssel 7.5.2002.
18. Wahlroos H: Euroopan unionin lääkevalvonnan kehitys ja lääkeinformaatio – sisämarkkinoita vai kansanterveyttä? Kuopion yliopiston julkaisuja A. *Farmaseuttiset tieteet* 63, Kuopio 2003.
19. Euroopan komissio 2006: Competitiveness in the Pharmaceuticals industry and Biotechnology – introduction, http://ec.europa.eu/enterprise/phabiocom/index_en.htm, 24.10.2006.
20. Aho E, Cornu J, Georgiou L, Subirá A: Creating an Innovative Europe. Report of the Independent Expert Group on R&D and Innovation appointed following the Hampton Court Summit and chaired by Mr. Esko Aho. European Communities, Brussels 2006.
21. Euroopan unionin neuvosto: Competitiveness (Internal Market, Industry and Research). Press release 12254/06, 25 september 2006. Council of the European Union, Brussels 2006.
22. Sundqvist H & Hansén S-O: Biolääkeala ideasta innovaatioon. Lääkealan asema ja kehitysedellytykset Suomessa. TS-yhtymä Oy, Turku 2006.
23. Innovative Medicines Initiative: Europe's Innovative Medicines Initiative moves forward. IMI Brussels, 18th September 2006.
24. Brännback M, Jalkanen M, Kurkela K, Soppi E: Pharma development in Finland today and 2015. *Technology Review* 179/2005, Tekes, Helsinki 2005.
25. Euroopan unionin neuvosto: Council conclusions of 29 June 2000 on medicinal products and public health. 2000/C 218/04. Official Journal of the European Communities, 31.7.2000.
26. Kurki P: Biologisten lääkkeiden kehitys: innovaatioita ja valvontaa. *TABU* 4.2006, 3.
27. EMEA: EMEA mission statement 2006, <http://www.emea.eu.int/mission.htm>, 23.8.2006.
28. EMEA: Harvinaislääkkeiden nimeäminen Euroopan unionissa, <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/comp/leaflet/661801Fi.pdf#search=%22'Orphan%20Medicinal%20Product%20Designation%20%22>, 25.9.2006.
29. WHO: Intellectual property rights, innovation and public health. Report by the secretariat. WHO, Geneva 2003.
30. Boelaert M, Matthys F, Henkens M, Alessandro UD: European Union's research policy: a moving target? *Trop Med Int Health* 2001;6:843–844.
31. Hollis A: Drugs for Rare Diseases: Paying for Innovation. November 2005, <http://econ.ucalgary.ca/hollis.htm>, 23.8.2006.
32. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG: The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ* 2003;22:151–185.
33. Institute of Medicine: Medical innovation in the changing healthcare marketplace: conference summary, 2002.
34. FDA 2006: The Critical Path to New Medical Products, <http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/initiative.html>, 26.9.2006.
35. Lyles A: Creating Alternative Incentives for Pharmaceutical Innovation. *Clin Ther* 2006;28:126–128.



Eero Mervaala
LT, professori
Farmakologian ja toksikologian laitos
Kuopion yliopisto

Aspiriiniresistenssi

Asetyylisalisyylihappo (ASA) on säilynyt lääkemerkkinoilla jo yli 100 vuotta. ASAlla on nykyään keskeinen asema sydän- ja aivoperäisten tromboembolisten valtimotukosten estossa. Pieniannoksisen ASAn on todettu vähentävän kuoleman, aivohalvauksen ja sydäninfarktin riskiä merkittävästi. ASAn hoitovasteelle on tyypillistä suuri yksilöiden välinen vaihtelu. Tässä katsauksessa kuvataan lyhyesti aspiriiniresistenssin syntymekanismeja, diagnoosia ja sen kliinistä merkitystä.

Pieniannoksista (50–100 mg/vrk) ASAa suositellaan sydäninfarktin ja aivohalvauksen ennaltaehkäisyyn (1, 2). Sen on todettu vähentävän kuoleman, aivohalvauksen ja sydäninfarktin riskiä noin 25 % korkean riskin potilailla (3). ASAn hoitovasteelle on kuitenkin tyypillistä erittäin suuri yksilöiden välinen vaihtelu; noin 5–45 % sydänpotilaista (4) ja 5–65 % aivohalvauspotilaista (5–6) eivät hyödy lääkehoidosta odotusten mukaisesti. Poikkeavan lääkevästee on esitetty selittyvän ainakin osittain *aspiriiniresistenssillä*. Termiä käytetään kuitenkin hyvin kirjavasti ja epä johdonmukaisesti kirjallisuudessa. Sillä tarkoitetaan yleensä joko lääkähoidon epäonnistumista eli kliinisen päätetapahtuman ilmaantumista ASAhoidosta huolimatta (*kliininen aspiriiniresistenssi*) tai todellista aspiriiniresistenssiä eli ASAn kyvyttömyyttä estää verihiutaleiden tromboksaani A₂:n tuotantoa (*laboratorio-aspiriiniresistenssi*).

ASAn farmakologiasta

ASA vähentää verihiutaleiden aktivaatiota asetyloimalla trombosyyttien COX-1-entsyymiä (seriini 529), minkä seurauksena trombosyyttien kyky muodostaa tromboksaani A₂:ta (TXA₂) estyy. ASAn aikaansaama COX-1-inhibiatio on luonteeltaan nopea ja irreversiibeli. Tästä johtuen tumattomien verihiutaleiden kyky muodostaa TXA₂:ta estyy pysyvästi (7). Verihiutaleiden tromboksaanisynteesin esto saadaan aikaan jo erittäin pienillä annoksilla; noin 30 mg:n päivittäisen ASA-annoksen on havaittu estäneen TXA₂-syntee-

siä osalla henkilöistä yli 95% (7). Tavallinen ASA-valmiste imeytyy mahalaukusta ja ohutsuolesta nopeasti ja lähes täydellisesti: huippupitoisuus plasmassa havaitaan tavallisilla ASA-valmisteilla 30–40 minuutin kuluttua lääkkeen otosta. Sen sijaan enterovalmisteisen ASA-tabletin imeytyminen on vähäisempää ja hitaampaa (plasman huippupitoisuus 3–4 h) (8, 9). ASAn puoliintumisaika on hyvin lyhyt (15–30 min), koska ASA hydrolysoituu inaktiiviseen muotoon nopeasti suoliston mukoosassa, maksassa ja veressä. Pieniannoksisen ASAn vaikutuksen verihiutaleiden toimintaan katsotaan tapahtuvan jo suoliston alueen laskimoissa ja porttilaskimossa presysteemisesti (8–10).

Aspiriiniresistenssin diagnosointi

Aspiriiniresistenssin määrittämisen tulisi nykyisen käsityksen mukaan perustua luotettaviin ja standardoituihin laboratoriodiagnostisiin menetelmiin, joiden tulisi myös ennustaa kliinisten päätetapahtumien riskiä (7). Diagnoosi perustuu joko verihiutaleiden TXA₂-tuotannon määrittämiseen (seerumin tai plasman TXB₂-pitoisuuden mittaaminen) tai tromboksaaniriippuvaisten verihiutaleiden funktioiden tutkimiseen (verihiutaleiden aggregaatiotestit). Perinteisten ja uudempien diagnostisten menetelmien haasteita ovat edelleen standardointi sekä menetelmien herkkyyden ja tarkkuuden optimointi. Aspiriiniresistenssin diagnosointi *in vitro* on hyvin laboratoriotestistä riip-

puvaa, yksilöiden väliset erot ovat suuria, eikä varsinaisia normaaliarvoja ole kyetty asettamaan diagnostisille menetelmille. Menetelmien merkitys kliinisten päätetapahtumien ennustajana on myös edelleen epäselvä.

Aspiriiniresistenssin ja heikon lääkevästee taustatekijöitä

Tutkimusten mukaan jopa 40 % sydän- ja verisuonisairauksia sairastavista potilaista ei noudata ASA-lääkitykseen liittyviä hoito-ohjeita (7). ASAn käyttöön liittyvä huono hoitomyöntyvyys voi olla yleinen syy heikolle lääkevästeele. Vaikka jo hyvin pieni ASA-annos näkyy selvästi aspiriiniresistenssiä mittaavissa laboratoriotesteissä, yksilöiden väliset erot lääkevästeissä ovat suuria ja näin ollen liian pieni ASA-annos voi myös selittää aspiriiniresistenssiä. ASA-annosta suurentamalla onkin voitu parantaa lääkkeen vaikutusta verihiutaleesteissä. Annoksen suurentamisen (75 mg–1 300 mg) ei ole kuitenkaan voitu osoittaa parantaneen potilaiden ennustetta; sen sijaan haittavaikutusten (yläruoansulatuskanavan ärsytysoireet ja verenvuoto) ilmaantumisen yleistyy selvästi lääkeannosta suurennettaessa (7).

Myös lääkeaineinteraktiot saattavat olla aspiriiniresistenssin taustalla. On esitetty, että mahalaukun happamuuden vähentäminen protonipumpun estäjällä on lisännyt ruoansulatuskanavan mukoosan kykyä metaboloida ja inaktivoida ASAa (7). Havainnon kliininen merkitys on kuitenkin edelleen epäselvä. Aspiriiniresistenssiä ja/tai heikentynyttä lääkevästettä on myös kuvattu tilanteissa, joissa tromboksaanin muodostuminen on kiihtynyt muissa solutyypeissä kuin verihiutaleissa (monosyytit, makrofagit), tai kun tromboksaanin metabolia on muuttunut, verihiutaleiden aktivaatio tapahtuu tromboksaanista riippumattomilla mekanismeilla, ja kun verihiutaleiden vaihtuvuus on suurentunut (esim. ko-

ronaarisuonten ohitusleikkaukset ja erilaiset infektiot). COX₋₁ ja COX₋₂ geneeissä havaitut polymorfiat saattavat myös muokata perinnöllisesti ASAn verihitulevaikutuksia (7, 11).

Enterovalmisteinen ASA ja aspiriiniresistenssi

Enterovalmisteisen ASAn avulla pyritään vähentämään lääkkeelle tyypillisiä yläruoansulatuskanavan ärsytysoireita ja mahdollisia verenvuotoja. Vaikka ärsytysoireiden määrä onkin useissa tutkimuksissa havaittu enterovalmisteilla vähäisemmäksi, suolistoverenvuotojen riskin suhteen ei ole havaittu merkittävää eroa enterovalmisteiden ja tavallisen ASAn (kaksinkertainen riski) välillä (12, 13). Pieniannoksinen ASA enterovalmisteena annettuna saattaa altistaa huonomman ja hitaamman imeytymisensä takia aspiriiniresistenssin kehittymiselle. Cox ym. selvitti asiaa vertaamalla pieniannoksisten enterovalmisteiden ja perinteisen ASA-valmisteen eroja verihituleiden toimintaan terveillä vapaaehtoisilla (14). 71 henkilöä osallistui kolmeen vaihtovuoroiseen bioekvivalenssitutkimukseen. Tutkimuksessa verrattiin viittä eri ASA-valmistetta (kolme enterovalmistetta, joissa ASAA 75 mg, tavallinen ASA sekä tavallinen ASA-dipyridamoli-yhdistelmä). ASAn vaikutuksia verihituleiden toimintaan arvioitiin määrittämällä seerumin TXB₂-pitoisuus sekä arakidonihapon indusoima trombosyyttiaggregaatio ennen hoitoa ja kahden viikon kuluttua hoidon jälkeen. Tutkimuksessa todettiin, että enterovalmisteiden vaikutus seerumin TXB₂:een oli merkittävästi vähäisempi kuin tavallisen ASAn, ja myös verihituleiden toimintakokeissa enterovalmisteet olivat heikompia. Tutkijat esittivät johtopäätöksensä, että ekvivalenttisenä annoksena annettu enterovalmiste ei ole yhtä tehokas kuin tavallinen ASA. Ero korostui ylipainoisilla henkilöillä. Valmisteen välinen ero selittynee enterovalmisteiden vähäisemmällä hyötyosuudella huonomman imeytymisen ja ohutsuolessa tapahtuvan lisääntyneen metabolian takia. Havainnon kliinistä merkitystä on tällä hetkellä vielä vaikea arvioida, koska tutkimustietoa valmistemuotojen vaikutuksista kliiniseen ennusteeseen, ts. päätapahtumien kehittymiseen, ei ole vielä käytettävissä. Toisaal-

ta monissa hoito-ohjeissa suositellaan enterovalmisteisen ASAn pureskelua akuuttitilanteissa, minkä tiedetään nopeuttavan ASAn imeytymistä ja voivan tehostaa lääkkeen vaikutusta trombosyytteihin.

ASAn ja muiden tulehduskipulääkkeiden yhteiskäyttö

Myös muut tulehduskipulääkkeet estävät verihituleiden tromboksaansynteesiä salpaamalla COX₋₁-entsyymiä. ASasta poiketen muiden tulehduskipulääkkeiden aikaansaama entsyymi-inhibitio on luonteeltaan palautuvaa. Tulehduskipulääkkeiden ja ASAn sitoutumiskohdat COX₋₁-entsyymissä ovat hyvin lähellä toisiaan, ja tämän takia ASAn ja tulehduskipulääkkeiden samanaikaisen käytön on osoitettu heikentävän pieniannoksinen ASAn vaikutuksia verihituleiden toimintaan (7, 10). Esimerkiksi ibuprofeenin (400 mg/vrk) on todettu heikentävän pieniannoksinen ASAn (81 mg/vrk) verihitulevaikutuksia (15). Viitteitä vastaavan tyyppisestä lääketeraktiosta on esitetty myös muihin tulehduskipulääkkeisiin liittyen (16). Käytännössä interaktio-ongelmaan voidaan vaikuttaa lääkkeiden annostusvälejä muokkaamalla; interaktion merkitys vähenee, jos ibuprofeeni otetaan vähintään 30 minuuttia ASAn ottamisen jälkeen tai vähintään 8 tuntia ennen ASAn ottoa (16). Tämän hetkisen tutkimustiedon perusteella on vielä vaikea arvioida lääketeraktioiden kliinistä merkitystä (17-19).

Lopuksi

Ainutlaatuisen verihitulevaikutuksensa johdosta ASA on säilyttänyt hyvin asemansa sydän- ja aivoperäisten tromboembolisten valtimotukosten estossa. Uudet verihituleiden diagnostiset menetelmät samoin kuin farmakogeneettiset tutkimukset tulevat jatkossa tehostamaan ASA-hoitoa ja vähentämään aspiriiniresistenssin kliinistä merkitystä.

ASAn eri valmistemuotojen farmakokineettiset erot heijastuvat myös eroina trombosyyttien toimintakokeissa, joissa enterovalmisteiden vaikutukset ovat heikompia. Farmakokineettisten erojen merkitys potilaan ennusteeseen on toistaiseksi epäselvä. Mikäli ASAn vaikutukset eivät ole riittäviä komplikaatioiden ennaltaeh-

käisemiseksi, yhdistetään siihen usein toinen trombosyyttien toimintaa suo-raan salpaava lääkeaine, kuten klopidogreeli.

ASAn yhteiskäyttö muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa saattaa heikentää sen verihitulevaikutuksia, erityisesti käytettäessä suurempia tulehduskipulääkeannoksia. ASAn ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö lisää merkittävästi ruoansulatuskanavaan kohdistuvien vakavien haittojen riskiä. Uudet tiedot aspiriiniresistenssistä ja lääketeraktioista eivät ole vielä riittäviä hoitosuosituksen tai nykyisten ASA-annosten (50–100 mg/vrk) muutoksiin.

Kirjallisuus

1. Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Aivoinfarkti. Käypä hoito -suositus. Duodecim 2006; 122: 2770-2790
2. Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Sepelvaltimotautihoito: epästabili angina pectoris ja sydäninfarkti ilman ST-nousuja – vaaran arviointi ja hoito. Duodecim 2003; 119: 430-441
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86
4. McKee SA, Sane DC, Deliangryis EN. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence, mechanisms, and clinical significance. Thromb Haemost 2002; 88: 711-715
5. Sztrihá LK, Sas K, Vecsei L. Aspirin resistance in stroke: 2004. J Neurol Sci 2005; 229/230: 163-169
6. Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin resistance and atherothrombotic disease. J Am Coll Cardiol 2005; 46:986-993
7. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. Lancet 2006; 367: 606-617
8. Lordkipanidze M, Pharand C, Palisaitis DA, Diodati JG. Aspirin resistance: Truth or dare. Pharmacol Ther 2006; 112:733-743.
9. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. NEJM 2005; 353: 2373-2383
10. Pedersen AK, Fitz Gerald GA. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. NEJM 1984; 311: 1206-1211
11. Schrör K, Hohlfeld T, Weber A-A. Aspirin resistance – does it clinically matter? Clin Res Cardiol 2006; 95: 505-510
12. de Abajo FJ, Garcia Rodriguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin and enteric-coated formulations. BMC Clinical Pharmacol 2001;1:1
13. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, Sheenan J, Koff RS, Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. Lancet 1996; 348: 1413-1416
14. Cox D, Maree AO, Dooley M, Conroy R, Mus B, Byrne MF, Fitzgerald DJ. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. Stroke 2006; 37: 2153-2158
15. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cicchiaro AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, Fitzgerald GA. Cyclooxygenase Inhibitors and the Antiplatelet Effects of Aspirin. NEJM 2001;345:1809-17.
16. http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/ibuprofen_aspirinHCP.htm
17. Corman SL, Fedutes BA, Ansani NT. Impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the cardioprotective effects of aspirin. Ann Pharmacother 2005; 39: 1073-1079
18. Garcia Rodriguez LA, Varas-Lorenzo C, Maguire A, Gonzalez-Perez A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. Circulation 2004; 109: 3000-3006
19. Patel TN, Goldberg KC. Use of aspirin and ibuprofen compared with aspirin alone and the risk of myocardial infarction. Arch Int Med;164:852-6

Kannabiksesta endokannabinoidijärjestelmään

Opioidireseptoreiden eristäminen aivoista johti aikoinaan endorfiinien etsintään ja kuvaamiseen. Vastaavasti kannabinoidireseptoreiden löytyminen 1990-luvun alussa antoi aiheen olettaa, että elimistö tuottaa omia, niihin sitoutuvia aineita.

Endorfiinit tunnetaan jo peräkyliä myöten, mutta useimmat saattavat tavata endokannabinoidijärjestelmän ensimmäisen kerran siihen vaikuttavan laihdutuslääke rimonabantin myötä.

Kannabiksen käyttöä kivun tai ahdistuksen lievittäjänä on kuvattu jo tuhansia vuosia sitten Kiinassa ja Intiassa. Länsimaihin levinnyt huumeikäytön yleistymisen johti 1930-luvulla kannabiksen lääkekäytön kieltoon Yhdysvalloissa. Viime vuosikymmeninä farmakologinen tutkimus on edennyt kannabinoidien eristämistä niitä sitovien reseptoreiden löytymiseen ja endokannabinoidijärjestelmän kuvaamiseen. Tässä lyhyt esitys kannabinoidien lääkkeellisestä käytöstä ja elimistön omasta kannabinoidijärjestelmästä. Aiheesta löytyy lukuisia tuoreita katsauksia (1-5).

Kannabinoidit ja niiden reseptorit

Cannabis sativa -nimisen hamppukasvin psykoaktiivinen ainesosa on delta-9-tetrahydrokannabinoli (THC), yksi kasvin sisältämistä kymmenistä kannabinoideista. Sen vaikutusten tutkiminen johti kannabinoidireseptoreiden löytymiseen. Toistaiseksi on kuvattu ja kloonattu kaksi G-proteiinikytkentäistä, adenyylaattisyklaasia estävää kannabinoidireseptoria, CB₁ ja CB₂.

CB₁ on yksi aivojen yleisimmistä reseptoreista, minkä lisäksi sitä löytyy myös ääreishermostossa ja lukuisissa muissa kudoksissa. Aivoissa sitä on

erityisen paljon alueilla, jotka liittyvät motoriikan säätelyyn, tunteisiin ja kognitiivisiin toimintoihin. CB₁-reseptoria on eniten presynaptisissa neuronissa, joissa se estää useiden välittäjäaineiden (mm. dopamiini, noradrenaliini, serotoniini, GABA, asetyylikoliini) vapautumista. Immuunivasteeseen osallistuvia, mm. sytokiinin vapautumiseen vaikuttavia CB₂-reseptoreita on pääasiassa immuunijärjestelmän soluissa, verisoluissa ja aivojen mikroglia soluissa.

Näiden lisäksi tutkitaan mahdollisten CB₁- ja CB₂-reseptoreiden alatyypien lisäksi erilaisia lähisukuisia reseptoreita, mutta tällä hetkellä CB₁-reseptori on parhaiten tunnettu kannabinoidien neuroendokriinisten ja metabolisten vaikutusten välittäjä.

Kannabinoidien lääkkeellinen käyttö

Ruokahalun lisääjä ja pahoinvointilääke?

Kannabinoidien ruokahalua lisäävää vaikutusta on käytetty hyödyksi lähinnä syöpään ja AIDSiin liittyvän ruokahaluttomuuden ja kiihtymisen hoidossa. USA:ssa hyväksyttiin 1980-luvulla tähän tarkoitukseen THC:a sisältävä kapseli sekä sen synteettinen analogi nabiloni. THC:a on tutkittu myös sytostaattien aiheuttaman pahoinvoinnin hoidossa. THC on tehollaan samanveroinen kuin vanhat pahoinvointilääkkeet (mm. metoklopramidi, domperidoni), mutta se aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia, kuten uneliaisuutta, huimausta, suun kuivumista ja dysforiaa (6). Uudemmat 5HT₃-reseptorin salpaajat ovat pahoinvoinnin estämisessä tehokkaampia ja vähähaittaisempia.

Spastisuuden lievittäjä?

Multipple skleroosiin liittyvän spastisuuden hoidossa on tutkittu THC:a ja toista kannabiskasvin ei-psykoaktiivista kannabinoidia, kannabidiolia (CBD). Englantilaisessa yli 600 poti-

laan lumekontrolloidussa tutkimuksessa THC ei lievittänyt spastisuutta, mutta yli 60 % potilaista koki silti hoidon helpottaneen liikkumista (7). Vuoden mittaisessa seurannassa teho näytti edelleen vähäiseltä (8). Suuhun suihkutettavalla THC-CBD-valmisteella havaittiin alustavassa lumekontrolloidussa tutkimuksessa myös spastisuuden vähenemistä, mutta tehoa on vaikea arvioida, sillä avoimena tutkimuksena jatkettuna 10 viikon hoidon keskeytti yli 42 % (58/137) potilaista, useimmiten tehon puutteen tai haittojen vuoksi (9).

Kivun hoito?

Tulokset kannabinoidivalmisteiden tehosta kivun hoidossa ovat ristiriitaisia. Vuoteen 1999 mennessä julkaistuista satunnaistetuista, kontrolloiduista tutkimuksista tehty katsaus päätyi siihen, että kannabinoidit lievittivät kipua saman verran kuin kodeiini, mutta aiheuttivat enemmän haittavaikutuksia (10). Pienissä tutkimuksissa ja tapausselostuksissa todetut positiiviset vaikutukset on koottu tänä vuonna ilmestyneeseen katsaukseen, joka päättyy siihen, että kannabinoidit saattavat olla yksi vaihtoehto etsittäessä uusia keinoja etenkin kroonisten, monilääkitystä vaativien kipujen hoitoon (11). Tämä käyttöaihe edellyttäisi myös pitkäaikaiskäytön turvallisuuden selvittämistä.

Muut sairaudet

Kannabinoideja on tutkittu myös luukuisten muiden sairauksien hoidossa. Näitä ovat mm. glaukooma, masennus ja monet tyvitumakkeisiin – joissa on runsaasti CB₁-reseptoreita – liittyvät motoriset sairaudet, kuten parkinsonismi, Huntingtonin tauti ja muut dyskinesiat. Eläinmalleissa on yleensä saatu lupaavampia tuloksia kuin vähäisissä ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa.

Endokannabinoidit

Endokannabinoidit ovat prostaglandiinin tavoin paikallisesti syntyviä arakidonihapon johdannaisia. Tähän mennessä on löytynyt neljä endokannabinoidia, jotka sitoutuvat CB₁- ja CB₂-reseptoreihin. Niistä tärkeimmät ja eniten tutkitut ovat anandamidi (*ananda* on sanskritin kielessä onnea tai autuutta tarkoittava sana) ja 2-arakidonyyglyseroli.

Endokannabinoidien vaikutukset ulottuvat ilmeisesti paljon laajemmalle kuin mitä arveltiin kannabiksen vaikutuksia selvittävän tutkimuksen alkuvaiheissa. Endokannabinoidit näyttävät liittyvän keskushermostossa mm. kognitiivisten toimintojen sekä tunteiden säätelyyn, riippuvuuden kehittymiseen sekä motoriikan dopamiinergiseen säätelyyn. Sensorisen ja autonominen hermoston kautta endokannabinoidit vaikuttavat kivun aistimiseen sekä verenkiertoelimistön ja maha-suolikanavan toimintoihin. Näiden pääasiassa CB₁-reseptorin kautta välittyvien vaikutuksien lisäksi endokannabinoidit ovat CB₂-reseptorien välityksellä mukana immuunivasteessa ja mahdollisesti mm. kroonisen neuropaattisen kivun synnyssä.

Endokannabinoidit pyrkivät yleensä hillitsemään solujen toimintaa estämällä niiden yliaktiivatiota. Eläintutkimuksissa on osoitettu, että erilaisissa sairaustiloissa endokannabinoidien määrä lisääntyy paikallisesti ja ne pyrkivät palauttamaan muiden välittäjäaineiden toimintaa normaalille tasolle. Mahdollisia vaikutuksia ovat hermosolujen suojaaminen epilepsias-
sa (glutamaatin vaikutusten vähentäminen), ruokahalun palauttaminen anoreksiassa ja liiallisen lihassupistuksen estäminen (mm. selkäytimen neuronien säätely).

Kroonisissa tautitiloissa endokannabinoidijärjestelmä voi olla jatkuvasti yliaktiivinen. Vaikutus voi olla osittain suojaava, mutta toisaalta se voi aiheuttaa joitakin tautiin liittyviä oireita. Yksi esimerkki on eläinten perinnöllinen lihavuus, jossa hypotalamuksen tai rasvasolujen yliaktiivinen endokannabinoidituotanto voi johtaa ylemsyömiseen ja rasvan kertymiseen.

Eläinmalleissa on löytynyt myös sairauksia, joissa endokannabinoidijärjestelmän toiminta on vähentynyt. Esimerkiksi multippeli skleroosin tiettyjen motoristen häiriöiden on arvioitu liittyvän tyvitumakkeiden alentu-

neisiin CB₁-reseptoreiden ja endokannabinoidien pitoisuuksiin (katsaus: viite 12).

CB₁-reseptorin salpaajat

Endokannabinoidijärjestelmään voidaan pyrkiä vaikuttamaan reseptoreihin sitoutuvilla ligandeilla tai estämällä endokannabinoidien hajoamista. Eniten on tutkittu CB₁-reseptorin salpaajia, joista rimonabantti on ensimmäisenä hyväksytty laihdutuslääkkeeksi.

Eläinkokeissa CB₁-agonistit lisäävät ruoan kulutusta ja vastaavasti CB₁-antagonistit vähentävät sitä. Jyr-sijöillä CB₁-salpaajan syömistä vähentävä vaikutus menee ohi muutamassa viikossa, mutta paino ei lähde lisääntymään niin kauan kun hoitoa jatketaan. Tämän on arveltu johtuvan maksaan ja rasvasoluihin kohdistuvista CB₁-välitteisistä vaikutuksista (13).

Rasvaisen ja makean ruoan himoitsemista, mitä rimonabantin toivotaan vähentävän, voinee nimittää yhdenlaiseksi addiktioksi. CB₁-salpaajia on tutkittu myös muissa riippuvuusongelmissa. Riippuvuutta aiheuttavat aineet aktivoivat aivojen dopamiinergista palkitsemisjärjestelmää ja lisäävät dopamiinipitoisuuksia erityisesti *nucleus accumbens*issa, "palkitsemiskeskuksesta". CB₁-reseptoreita on runsaasti palkitsemisjärjestelmän neuroneissa. Niiden salpaus on eläinkokeissa estänyt THC:n dopamiinia lisäävän ja palkitsevan vaikutuksen sekä vähentänyt myös mm. kokaiinin ja nikotiinin aiheuttamaa riippuvuus-käyttäytymistä (14). Rimonabantin tehoa on tutkittu myös tupakoinnin lopettamisen helpottajana, mutta nikotiiniriippuvuus on ollut helpompi poistaa eläinkokeissa kuin ihmisillä. Kliinisissä tutkimuksissa tulokset ovat olleet vaihtelevia, eikä oikeasta annoksesta ole toistaiseksi varmuutta, joten tupakasta vieroittamista ei ole hyväksytty rimonabantin käyttöaiheeksi (15).

CB₁-salpauksen pitkäaikaisvaikutuksista ei toistaiseksi ole tietoa. Esimerkiksi masennuksen tai kroonisen kivun mahdolliseen pahenemiseen on aiheellista kiinnittää huomiota.

Uusia mahdollisuuksia?

Kannabinoidien kliininen kokeilu eri sairauksien hoidossa on usein tuotta-

nut lieviä pettymyksiä – vaikka eläinkokeissa osoitettua tehoa olisi havaittu myös ihmisillä, haitat ovat vähentäneet hoidosta saatavaa hyötyä. Elimistön oman endokannabinoidijärjestelmän muuntelu näyttää taas lupaan uusia mahdollisuuksia.

Tulevaisuuden selvittäväksi jää se, kuinka paljon hyötyä ja haittoja saadaan aikaan puuttamalla endokannabinoidijärjestelmään.

Kirjallisuus

1. Howlett AC ym. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology* 2004; 47 (suppl 1):345-358
2. DiMarzo V ja Petrocellis LD. Plant, synthetic and endogenous cannabinoids in medicine. *Annu Rev Med* 2006; 57:553-574
3. Mackie K. Cannabinoid receptors as therapeutic targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2006; 46:101-122.
4. Pacher P, Batkai S ja Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharm Rev* 2006;58:389-462
5. Pagotto U ym. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev* 2006;27:73-100
6. Tramèr MR ym. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001;323:16-21
7. Zajicek J ym. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1517-26
8. Zajicek J ym. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1664-9
9. Wade DT ym. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12:639-45
10. Campbell FA ym. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001;323:13-16
11. Burns TL ja Ineck JR. Cannabinoid analgesia as a potential new therapeutic option in the treatment of chronic pain. *Ann Pharmacother* 2006;40:251-60
12. DiMarzo V ja De Petrocellis L. Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine. *Annu Rev Med* 2006;57:553-74
13. Osei-Hyiaman D ym. Endocannabinoid action at hepatic CB1 receptors regulates fatty acid synthesis: role in diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005;115:1298-305
14. Maldonado R ym. Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends Neurosci* 2006;4:225-32
15. EMEA:n arviointilausunto: www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/acomplia

Rimonabantti

Acomplia 20 mg kalvopäällysteiset tabletit, Sanofi-Aventis, Ranska

Rimonabantti on uusi kannabinoidijärjestelmään vaikuttava laihdutuslääke. Valmiste on tarkoitettu ruokavalion ja liikunnan lisäksi potilaille, joiden BMI on yli 30 kg/m², tai potilaille, joiden BMI on yli 27 kg/m² ja joilla on ylipainoon liittyviä riskitekijöitä, kuten diabetes tai dyslipidemia.

Aikuisille suositeltu annos on 20 mg aamuisin ennen aamiaista. Hoito tulee aloittaa yhdessä lievästi vähäkalorisen ruokavalion kanssa. Rimonabantin tehoa ja turvallisuutta tässä käyttöaiheessa on arvioitu kahden vuoden ajan. Vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta on käytön vasta-aihe.

Rimonabantin käyttöä ei tule aloittaa vaikeita psyykkisiä sairauksia sairastaville potilaille.

Farmakologia

Rimonabantti on ensimmäinen selektiivinen kannabinoidi-1(CB₁-reseptori)-reseptorin antagonistti.

CB₁-reseptoreja esiintyy runsaasti aivoissa, erityisesti aivokuoressa, basaaliganglioissa, hippokampusissa, limbisessä järjestelmässä ja pikkuaivoissa. CB₁-reseptoreita on myös useissa muissa kudoksissa, mm. rasvasoluissa. Fysiologinen endokannabinoidijärjestelmä osallistuu mm. syömisen ja muiden palkitsevien mekanismien säätelyyn. Rimonabantin arvioidaan vaikuttavan nälän ja kylläisyyden tunteisiin hypotalamuksen alueella.

Farmakodynaamisissa tutkimuksissa rimonabantilla ei havaittu olevan vaikutuksia kognitiivisiin toimintoihin.

Rimonabantti imeytyy nopeasti ja ruokailu lisää imeytymistä (ruoan kanssa otettaessa AUC-arvo suureni noin 50 %). Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan noin 13 vuorokaudessa normaalipainoisilla henkilöillä. Suuremmasta jakaantumistilavuudesta ja

pidemmästä puoliintumisajasta johtuen lihavilla henkilöillä vakaan tilan saavuttamiseen kului noin kuukausi.

Rimonabantti eliminoituu metaboloitumalla pääasiassa CYP3A4-järjestelmän kautta inaktiiviseksi metaboliiteiksi, jotka erittyvät sappeen. Kolmasosa annoksesta erittyy muuttumattomana ulosteisiin. Puoliintumisaika oli normaalipainoisilla noin 9 vrk, lihavilla noin 16 vrk.

Yhteisvaikutukset

Voimakkaat CYP3A4-estäjät (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini, nefatsodoni, ritonaviiri) suurentavat rimonabantin AUC-arvoa, joten yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta.

Rimonabantti ei estä tai indusoi merkittävästi CYP-entsyymejä tai P-glykoproteiineja.

Yhteisvaikutuksista masennuslääkkeiden kanssa ei ole riittävästi tietoa, joten samanaikaista käyttöä ei suositella.

Teho

Tutkimuksessa, jossa etsittiin annosta varsinaisia kliinisiä tutkimuksia varten, rimonabantin annokset 5 mg, 10 mg ja 20 mg alensivat painoa 16 viikon aikana annossuhteessa lumetta enemmän. Lähtötilanteessa potilaiden painoindeksi oli > 30 kg/m² ja < 40 kg/m². Tutkimuksen aloitti 265 potilasta, teho arvioitiin 175 potilaalla. Vähintään 5 %:n painon aleneminen saavutettiin rimonabanttiryhmissä 20–34 %:lla, lumeryhmässä 7 %:lla hoidetuista potilaista.

Keskeisten tutkimusten lähtötilanne

Tärkeimmässä neljässä tutkimuksessa verrattiin rimonabantin 5 mg:n ja 20 mg:n tehoa lumeeseen lihavuuden

ja siihen liittyvien häiriöiden hoidossa: RIO-North America (n=3 040), RIO-Europe (n=1 507), RIO-Lipids (n=1 033) ja RIO-Diabetes (n=1045). Poissulkukriteerejä olivat mm. vaikeat kardiovaskulaari- tai keuhkosairaudet, edeltävien kuuden kuukauden aikana tapahtunut aivoinfarkti, epilepsia, DSM-IV:n mukaiset syömishäiriöt sekä vaikea masennus anamneesissa.

Ensisijainen tehomuuttuja oli painon aleneminen ja vasteen säilyttäminen vuoden ajan. Toissijaisina muuttujina mitattiin 2 vuoden ajan painon säilyttämistä, verenpainetta, veren rasvoja ja elämänlaatua. RIO-Europe- ja RIO-Lipids-tutkimuksissa seurattiin lisäksi glukoositoleranssia ja RIO-Diabetes-tutkimuksessa sokeritasapainoa.

Tutkimuksissa pyrittiin analysoimaan myös metabolisen oireyhtymän esiintyvyyttä. Kriteereitä olivat vyötärön ympärysmitta (naiset > 88 cm, miehet > 102 cm), HDL naisilla < 1,295 mmol/l ja miehillä < 1,036 mmol/l, TG > 1,69 mmol/l, verenpaine > 130/85 mmHg ja paastoverensokeri > 6,11 mmol/l. Vähintään kolme kriteeriä täyttävien henkilöiden prosenttiosuudet laskettiin.

Keskeisten tutkimusten tulokset

Vuoden verran tutkimuksessa mukana pysyneiden potilaiden osuus oli pohjoisamerikkalaisessa tutkimuksessa 52 %, eurooppalaisessa 61 %, lipiditutkimuksessa 62 % ja diabetespotilaiden tutkimuksessa 66 %. Tulokset on esitetty kaikki hoidetut mukaan ottaen (*intention to treat* -aineisto).

Painon aleneminen

Vuoden rimonabanttihoito (20 mg/vrk) alensi painoa 6–7 kg. Lumeryhmissä paino aleni 1,5–1,8 kg. Painon väheneminen tapahtui pääasiassa ensimmäisten 9 kuukauden aikana. Amerikkalaisessa tutkimuksessa rimo-

nabanttia saaneet potilaat satunnaisesti vuoden kuluttua kahteen ryhmään, joista toinen sai rimonabanttia edelleen vuoden ajan ja toinen lumetta. Rimonabanttiryhmän paino pysyi suunnilleen ennallaan, mutta lumeryhmän paino palautui vuoden aikana lähtötasolle (kuva).

Rimonabantihoidon aikana puolella lääkityistä paino aleni 5 %. Lumeryhmissä tämän vasteen saavutti 20 % osallistujista, paitsi diabetespotilasta 15 %. Vähintään 10 % painon laskuun ylsi 27 % rimonabantin käyttäjistä, diabetespotilaista 16 %. Lumeryhmissä vähintään 10 % laihtuneiden osuus oli 8 %, diabetestutkimuksen lumehoidetuilla 2 %.

Vaikutus veren rasvoihin ja glukoositasapainoon

Rimonabantihoidon aikana HDL-kolesterolipitoisuus suureni keskimäärin 16 %, lumehoidetuilla 9 %. Triglyseridipitoisuudet pienenevät 5–13 % rimonabantin käytön aikana. Lumeryhmissä triglyseridipitoisuudet kohosivat 7–8 %, paitsi RIO-Lipids-tutkimuksessa, missä ne pysyivät muuttumattomina. Rimonabantin vaikutus HDL-kolesteroliin ja triglyserideihin tasaantui noin 9 kuukauden hoidon jälkeen.

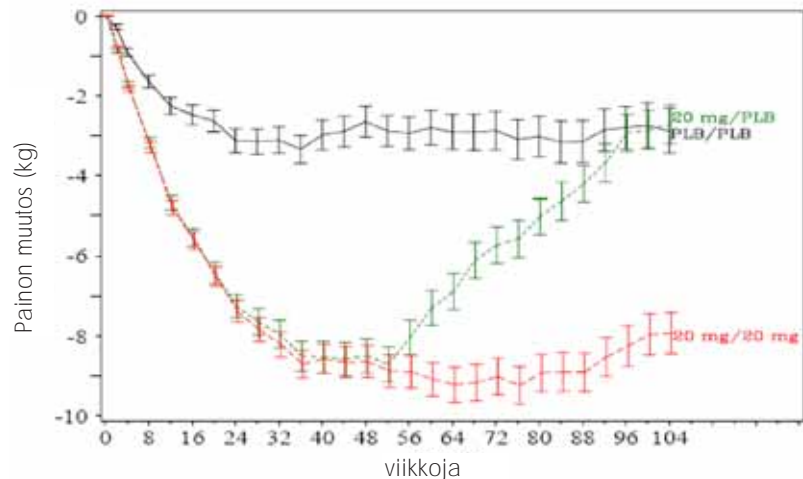
RIO-Diabetes-tutkimuksen lähtötilanteessa metformiinilla tai sulfonyyliurealla hoidettujen potilaiden HbA1c:n keskiarvo oli 7,3 %. Rimonabantihoidon aikana HbA1c pieneni 0,6 %, mutta suureni 0,1 % lumeryhmässä. Erillisissä analyyseissä arvioitiin, että HDL- ja HbA1c-arvoissa tapahtunut parantuminen oli noin 50 % enemmän kuin pelkän painon pudotuksen aikaan saama arvojen parantuminen.

Metabolista oireyhtymää sairastaviksi määriteltyjen potilaiden osuus pieneni rimonabanttiryhmissä karkeasti ottaen noin puoleen (lähtöarvo ja vuoden hoidon jälkeinen arvo): amerikkalainen tutkimus 35 % → 21 %, eurooppalainen tutkimus 42 % → 20 %, lipiditutkimus 53 % → 26 %. Diabetestutkimuksessa vaste oli jälleen pienempi: 79 % → 64 %. Lumeryhmissä metabolisen oireyhtymän osuus väheni 1–10 %.

Turvallisuus

Rimonabantin lumekontrolloituihin III vaiheen tutkimuksiin osallistui

Painon väheneminen kahden vuoden aikana, 20 mg/20 mg -ryhmä sai lääkettä 2 vuoden ajan (punainen), 20 mg/PLB -ryhmä sai rimonabanttia vuoden ja lumelääkettä vuoden (vihreä) ja PLB/PLB -ryhmä sai yksinomaan lumelääkettä (violetti). Lähde myyntilupahakemusaineisto.



noin 11 000 henkilöä. Liikapainoa ja siihen liittyviä metabolisia ongelmia selvittävässä tutkimuksessa oli noin 7 000 potilasta. Muista tutkimusaiheista laajin oli tupakasta vieroittaminen, jota ei esitetä käyttöaiheeksi.

Tavallisimmat rimonabantin haitat kohdistuivat mahasuolikanavaan (pahoinvointi, ripuli, oksentelu) ja keskushermostoon (huimaus, keskittymishäiriöt, uneliaisuus). Tavallisimmat psyykkiset oireet olivat unettomuus, ahdistuneisuus, mielialan vaihtelut, masentuneisuus ja ärtyisyys. Noin 16 % rimonabanttia saaneista keskeytti tutkimuksen osallistumisen haittojen takia. Vakavaa masennusta raportoitiin kuudella rimonabanttia 20 mg käyttäneistä (0,5 %) ja kahdella lumehoitoa saaneista (0,1 %) potilaista.

Kirjallisuus

Despres JP, Golay A, Sjostrom L ym. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121-34.

Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ ym. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365:1389-97.

Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM ym. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO North-America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:761-75.

Simons-Morton DG, Obarzanek E ja Cutler JA. Obesity research – limitations of methods, measurements, and medications. *JAMA* 2006;295:826-28.

Rimonabantti on endokannabinoidijärjestelmän CB₁-reseptoria salpaava aine, jota käytetään laihtutuslääkkeenä liikunnan ja ruokavalion lisänä. Noin puolella rimonabantilla hoidetuista paino aleni 5 % ja vajaalla kolmasosalla 10 %. Diabetesta sairastavilla tämänsuuruinen vaste saavutettiin hieman harvemmin. Painon aleneminen säilyi lääkityksen ajan (pisimmillään 2 vuotta), mutta vuoden kuluttua hoidon lopettamisesta potilaiden painot olivat takaisin lähtölukemissa.

Rimonabanttia ei ole suoraan verrattu sibutramiiniin, mutta tulokset painon alenemisen ja metabolisten vaikutusten suhteen näyttävät samansuuntaisilta. Sibutramiinin, orlistaatin ja rimonabantin vaikutusmekanismit ja haittavaikutusprofiilit ovat erilaisia, joten lääkkeellistä tukea laihtumisen alkuun tarvitseville rimonabantti on uusi vaihtoehto. Kuten kaikkia laihtutuslääkkeitä käytettäessä, laihtuminen onnistuu vain osalla potilaista ja heilläkin paino pyrkii palautumaan entiselle tasolle lääkityksen loputtua.

Yleisimmät haittavaikutukset olivat pahoinvointi ja psyykkiset oireet, kuten masennus ja levottomuus sekä unihäiriöt. Tutkimuksessa ei ollut mukana aiemmin vakavasta masennuksesta kärsineitä potilaita. Kyseessä on uudentyyppinen lääke, josta on vain rajallista kokemusta, joten mahdollisia haittoja tulee seurata tarkoin.

Ihmisen papilloomavirusrokote

Gardasil injektioneste, suspensio, Sanofi Pasteur MSD SNC, Ranska

Gardasil on ihmisen papilloomavirusrokote eli HPV-rokote (*human papilloma virus*), joka koostuu viruksen kaltaisista partikkeleista (VLP). Nämä partikkelit eivät sisällä viruksen onkogeenisesta DNA:ta, eikä rokote aiheuta infektiota. Gardasil on tarkoitettu esittämään sisältämiensä HP-virustyyppien (6, 11, 16, 18) aiheuttamia sairauksia, kuten syövän esivaiheeseen kuuluvia vaikeita kohdunkaulan muutoksia (CIN 2/3), kohdunkaulan syöpää, vaikeita ulkosynnytinten muutoksia (VIN 2/3) sekä visvasyyliä.

Pitkäaikaisseurannan toistaiseksi puuttuessa rokotteen todellinen teho syöpää vastaan selviää vasta vuosien kuluttua. Rokotussarjaan kuuluu kolme 0,5 ml:n annosta, jotka injektoidaan lihakseen aikataululla 0, 2 ja 6 kuukautta. Tehosterokotteen tarvetta ei toistaiseksi tiedetä.

Cardasilin kliiniset tutkimukset on tehty 9–26-vuotiailla naispuolisilla henkilöillä. Miespuolisten osalta tutkimustieto on vähäistä, eikä tehoa ole arvioitu. Virallista rokotussuosittelusta ei toistaiseksi ole, mutta rokotteen antama suoja on paras silloin, kun rokotussarja annetaan ennen kuin henkilö on ollut kosketuksessa rokotteen edustettuina oleviin HPV-tyyppihin. Jos tartunta on jo saatu, rokotteesta ei ole hyötyä. Käytännössä tämä tarkoittaa, että optimaalisin rokotusajankohda on ennen sukupuolielämän alkamista.

Taustaa

Kohdunkaulan syöpä on maailmanlaajuisesti toiseksi yleisin naisten syö-

pä. Sen aiheuttaja on papilloomavirus. Tautitapauksia todetaan vuosittain noin puoli miljoonaa ja tautiin kuolee noin 250 000 naista vuodessa. Yli 80 % uusista tapauksista ilmenee kehityksimaissa (1).

Suomessa Papa-kokeeseen perustuvat kohdunkaulan syövän joukkotarkastukset aloitettiin 1960-luvun alussa. Seulontakäytännön myötä kohdunkaulansyöpä väheni noin 80 % 1990-luvun alkuun mennessä. Sitten tapausten määrä varsinkin alle 40-vuotiailla naisilla on lähtenyt kasvuun ja sama suuntaus on todettu myös muualla Euroopassa. Ilmaantuvuuden kasvu liittyy ilmeisimmin seksuaalitapojen muutoksesta johtuvaan HP-virusinfektioiden yleistymiseen (1, 2). Suomessa kohdunkaulan syöpään sairastuu noin 160 naista ja kuolee noin 50–70 naista vuodessa (Suomen Syöpärekisteri 2003).

Valtaosa nuorista aikuisista altistuu HP-viruksille. Neljän vuoden kuluttua seksuaalielämän aloittamisesta yli 60 %:n on todettu altistuneen viruksille (1). Noin 90 % HP-virusinfektioista paranee itsestään, eikä limakalvovauriota synny. Myös lievillä limakalvovaurioilla on suuri taipumus parantua itsestään. Lieviä limakalvovaurioita (CIN 1) seurataan ja keski-vaikeat sekä vaikeat (CIN 2/3) hoidetaan, koska spontaani paraneminen on epätodennäköistä (2).

HP-virustyyppiä tunnetaan yli 100. Kohdunkaulan syövän suhteen suuren riskin HPV-tyyppiä on toistakymmentä. Gardasil-rokotteen edustettuina olevat HPV-16 ja -18 ovat hallitsevia ja aiheuttavat 70–75 % ta-

pauksista. HPV-6 ja -11, joilta rokote myös suojaa, aiheuttavat 90 % genitaalialueen visvasyyliätapauksista (1).

Suojateho

Gardasilin immunogeenisuustutkimuksiin on osallistunut lähes 9 000 iältään 18–26-vuotiasta naista, ja 3 400 iältään 9–17-vuotiaita lapsia ja nuoria. Kaikissa tutkituissa ikäryhmissä todettiin korkea seropositiivisuus kuukauden kuluttua kolmannelta rokotannoksesta eri HPV-tyyppien osalta seuraavasti: 99,9 % (HPV-6); 99,8 % (HPV-11); 99,8 % (HPV-16) ja 99,6 % (HPV-18). Vasta-ainetasot olivat myös korkeat kaikilla ikäryhmillä.

Varsinaisia tehotutkimuksia ei ole tehty 9–15 vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Heidän kohdallaan immunogeenisuutta verrattiin 16–26 vuotiaisiin. Immunogeenisuus ei ollut nuoremalla ikäryhmällä huonompi kuin vanhemmalla ryhmällä, joka oli mukana myös varsinaisessa tehotutkimuksessa. Gardasilin teho 9–15-vuotiailla on päätelty immunogeenisuuden ekstrapoloinnin perusteella.

HPV-rokotteen tehotutkimuksia on tehty sekä neljä (6, 11, 16 ja 18) että kaksi (16 ja 18) HPV-tyyppiä sisältävillä rokotteilla. Gardasilin teho on arvioitu neljässä lumekontrollidussa, satunnaistetuissa faasien II ja III kliinisissä tutkimuksissa, joihin on osallistunut yli 20 000 naista, jotka ovat olleet iältään 16–26 vuotiaita. Osallistuneet ovat olleet Euroopasta, Aasiasta, Latinalaisesta Amerikasta ja Pohjois-Amerikasta, myös Suomi on

ollut tutkimuksissa vahvasti mukana (1, 3, 4, 5, 6, 7).

Gardasil estää hyvin syövän esivaiheeseen kuuluvia kohdunkaulan ja ulkosynnytinten muutoksia. Rokotteen suojateho HPV-tyypeistä 6, 11, 16 ja 18 johtuvia kohdunkaulan vaikeita muutoksia (CIN 2/3, AIS) vastaan oli 95–100 %. Suojateho HPV-tyyppien 6 ja 11 aiheuttamia vaikeita ulkosynnytinten muutoksia (VIN 2/3) vastaan oli 100 %. Teho pitkäaikaista HPV-16 ja -18 infektiota vastaan oli 93–100 % (1, 3, 4, 5, 6, 7).

Rokotteen antaman suojan kesto ei ole vielä tiedossa ja on mahdollista, että tehosteannoksia tarvitaan. Rokotteen todellinen teho syöpää vastaan selviää vasta vuosien kuluttua pitkäaikaisseurantatutkimusten myötä.

Turvallisuus

Kliinisten tutkimusten turvallisuuspopulaatioissa on ollut yli 20 000 henkilöä, joista rokotteen saaneita lähes 12 000. Tarkka turvallisuusseuranta on tehty yli 10 000 henkilöstä, joista rokotteen saajia oli noin 6 000. Rokote osoittautui hyvin turvalliseksi. Tavallisimpia haittoja olivat pistoskohdan paikallisreaktiot (HPV-rokotteen saaneilla 83 %:lla, plasebon saaneilla 77 %:lla) ja lievät kuumereaktiot (HPV-rokotteen saaneilla 12 %:lla, plasebon saaneilla 9,7 %:lla) (1, 3, 4, 5, 6, 7).

Kirjallisuus

1. Paavonen J ja Lehtinen M. Papilloomavirusrokote käyttöön – häviääkö kohdunkaulan syöpä? *Duodecim* 2006; 122:2409-14
2. Kalliala I ja Nieminen P. Kohdunkaulansyövän esiasien hoitojen pitkäaikaisvaikutukset – syöpäriski ja obstetriset komplikaatiot. *Duodecim* 2006; 122:2401-6
3. Koutsky LA, Ault KA, ym. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;47:1645-51
4. Lehtinen M, Idänpään-Heikkilä I, Lunnas T; ym. Population based enrolment of adolescents in a long-term follow-up trial of human papillomavirus vaccine efficacy. *Int J STD AIDS* 2006; 17:237-46
5. Lehtinen M, Apter D, Dubin G, ym. Enrollment of 22 000 adolescent women to cancer registry follow-up for long term human papillomavirus vaccine efficacy: marching towards outcomes and guarding against guessin. *Int J STD AIDS* 2006; 17:517-21
6. Villa L, Costa R, Petta C, ym. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised doubleblind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005; 6(5): 271-8
7. Lehtinen M, Herrero R, Mayaud P, ym. Studies to assess long-term efficacy and effectiveness of HPV vaccination in developed and in developing countries. *Vaccine* 2006(b); 24 (Suppl 3): 233-41

Ensimmäinen ihmisen papillomavirus (HPV)-rokote Gardasil on saanut myyntiluvan EU:ssa.

Rokotteessa on edustettuina neljä ihmisen papilloomavirustyyppiä (6, 11, 16, 18). Rokote on tarkoitettu estämään näiden virustyyppien aiheuttamia tauteja, kuten syövän esivaiheeseen kuuluvia vaikeita kohdunkaulan muutoksia (CIN 2/3), kohdunkaulan syöpää, vaikeita ulkosynnytinten muutoksia (VIN 2/3) sekä visvasyyliä.

Pitkäaikaisia seurantatutkimustuloksia ei toistaiseksi vielä ole ja siksi rokotteen todellinen teho syöpää vastaan selviää vasta vuosien kuluttua. Rokotussarjaan kuuluu kolme 0,5 ml:n annosta, jotka pistetään lihakseen aikataululla 0, 2 ja 6 kuukautta. Rokote tulisi antaa ennen mahdollista HPV-tartuntaa, mikä tarkoittaa rokottamista ennen sukupuolielämän alkamista.

Tigesykliini

Tygacil 50 mg infuusiokuiva-aine liuosta varten, Wyeth Europa Ltd, Britannia

Tigesykliini on komplisoituneiden iho- ja pehmytkudosinfektioiden sekä komplisoituneiden intra-abdominaalisten infektioiden hoitoon tarkoitettu lääke.

Tigesykliinin aloitusannos aikuisille on 100 mg, jonka jälkeen annostus on 50 mg joka 12. tunti 5–14 vuorokauden ajan. Lääke annetaan laskimonisäisenä infuusiona 30–60 minuutin kuluessa välittömästi liuotuksen jälkeen. Hoidon kesto riippuu infektion vaikeusasteesta ja sen sijainnista sekä potilaan kliinisestä hoitovasteesta. Tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu lasten ja nuorten hoidossa, minkä vuoksi sitä ei suositella alle 18-vuotiaiden potilaiden hoitoon.

Läkettä ei tule käyttää potilaille, joilla ilmenee yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai jollekin lääkkeen sisältämälle apuaineelle. Myös potilaat, jotka ovat yliherkkiä tetrasykliiniluokan antibiooteille, saattavat olla yliherkkiä tigesykliinille.

Annostuksen säätäminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eikä hemodialyysissä olevilla potilailla. Farmakokinetiikka yhden annoksen jälkeen ei muuttunut potilailla, joilla oli munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min, n=6). Vakavassa munuaisten vajaatoiminnassa AUC oli 30 % korkeampi kuin potilailla, joilla oli normaali munuaistoiminta.

Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child Pugh A tai Child Pugh B), annostusta ei tarvitse muuttaa. Varovaisuutta tulee kuitenkin noudattaa potilailla, joilla on todettu vaikea maksan vajaatoiminta (Child Pugh C). Heillä 100 mg:n aloitusannoksen jälkeen ylläpitoannos on 25 mg joka 12. tunti. Farmakokineettiset tutkimukset yhden annoksen jälkeen näillä potilailla ni-

mittäin osoittivat, että vakavassa maksan toimintahäiriössä (Child-Pugh C) tigesykliinin systeeminen puhdistuma väheni 55 % ja puoliintumisaika piteni 43 %. Kohtalaisessa maksan toimintahäiriössä (Child-Pugh B) systeeminen puhdistuma väheni vastaavasti 25 % ja puoliintumisaika piteni 23 %.

Farmakologia

Tigesykliini on laajakirjainen glyssyyli-sykliiniryhmään kuuluva bakteristaattinen mikrobilääke. Se vaikutusmekanismi perustuu valkuaisaineiden translaation estoon bakteereissa. Se sitoutuu ribosomin 30S alayksikköön ja estää aminoasyyli-tRNA-molekyylien pääsyn ribosomin A paikkaan. Uuden aminohapon liittäminen kasvavaan peptidiketjuun estyy.

Tigesykliinin vaikutus kattaa tavallisimmat gram-positiiviset ja gram-negatiiviset bakteerit. Se soveltuu myös ESBL+ -kantojen hoitoon. Tigesykliinin kliinisestä tehosta enterokokki-infektioissa on rajallista näyttöä. Anaerobisten bakteereiden osalta kliinisissä tutkimuksissa osoitettiin, että tigesykliini tehoaa polymikrobisiin intra-abdominaalisiin infektioihin.

Pseudomonas aeruginosa on luonnostaan resistentti tigesykliinille. Samoin *Proteae*-suvun patogeenit (*Proteus spp.*, *Providencia spp.* ja *Morganella spp.*) ovat yleisesti vähemmän herkkiä tigesykliinille kuin muut enterobakteerit. *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Morganella morganii*, *Providencia spp.* ja *Stenotrophomonas maltophilia* -bakteereilla on alentunut herkkyys tigesykliinille.

Tigesykliini jakautuu hyvin kudoksiin. *In vitro* tigesykliinin sitoutuminen plasman proteiineihin vaihtelee välillä 71 % ja 89 %. Keskimäärin 20

% tigesykliinistä metaboloituu ennen erittymistä. Ensijainen poistumisreitti tigesykliinillä on muuttumattomana sapen kautta. Glukuronidaatio ja poistuminen munuaisten kautta on toiseksi tärkein poistumisreitti. Suonensisäisen infuusion jälkeen on tigesykliinin kokonaispuhdistuma 24 l/h. Eliminaation puoliintumisaikan keskiarvo on 42 tuntia, mutta se vaihtelee suuresti eri yksilöiden välillä. Ei tiedetä, ylittääkö tigesykliini ihmisen veri-aivoesteeseen. *In vivo* -tutkimuksessa ihmisillä tigesykliini ei vaikuttanut niiden lääkkeiden eliminaatioon, jotka metaboloituivat CYP3A4-, CYP2D6-, CYP1A2-, CYP2C8-, CYP2C9-, ja CYP2C19- entsyymien välityksellä.

Teho

Tigesykliinin teho ja turvallisuus osoitettiin neljässä satunnaistetussa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa. Kahdessa tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 1 568 potilasta, potilailla oli komplisoitunut intra-abdominaali-infektio. Vertailuvalmisteena tutkimuksissa käytettiin imipeneemi/silastatiinia. Kahdessa muussa tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 1 129 potilasta, potilailla oli komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio. Vertailuvalmisteena näissä tutkimuksissa käytettiin vankomysiiniä ja atstreonamia.

Tygacil osoittautui yhtä tehokkaaksi kuin vertailuvalmisteet komplisoituneiden intra-abdominaali-infektioiden hoidossa (80,6 % vs. 91,3 % ja 82,4 % vs. 89,9 %) ja komplisoituneiden iho- ja pehmytkudosinfektioiden hoidossa (82,9 % vs. 89,7 % ja 82,3 % vs. 94,4 %).

Tutkimuksissa, joissa hoidettiin komplisoituneita iho- ja pehmytkudosinfektioita, tyypillisin infektio oli

selluliitti (59 %) ja seuraavaksi suuret märkäpesäkkeet (27,5 %). Huomionarvoista on, että tutkimuksista oli suljettu pois potilaat, joilla oli heikentynyt immuunivaste, makuuhaavainfektio, nekrotisoiva faskiitti tai infektio, joka vaati yli 14 vuorokauden hoidon. Ainoastaan 5 %:lla tutkimukseen osallistuneista potilaista oli diabetekseen liittyvä jalkainfektio (5 %). Tutkimuksiin osallistui lisäksi rajoitettu määrä potilaita, joilla oli jokin komplisoiva tekijä, kuten sokeritauti (20 %), perifeerinen verisuonisairaus (7 %), suonensisäisten huumeiden käyttöä (2 %) tai HIV-infektio (1 %). Bakteriemia esiintyi potilaista 3 %:lla.

Kliinissä tutkimuksissa, joissa hoidettiin tigesykliinillä komplisoituneita intra-abdominaalisia infektiota, yleisin infektio oli komplisoitunut appendisiitti (51 %), seuraavaksi komplisoitunut sappirakkotulehdus (14 %), intra-abdominaalinen absessi (10 %), suolen perforaatio (10 %) ja 24 tunnin sisällä tapahtunut mahalaukun tai pohjukaissuolen perforaatio (5 %). Näistä potilaista 76 %:lla oli vatsakalvon tulehdus. Tutkimuksissa oli rajoitetusti mukana potilaita, joilla oli vaikeita perussairauksia, kuten heikentynyt immuunivaste tai joiden APACHE II oli > 15 (4 %) tai potilaita, joilla oli useita intra-abdominaalisia absesseja (10 %). Bakteriemia ilmeni 6 %:lla potilaista.

Turvallisuus

Turvallisuustiedot perustuvat aineistoon, jossa tigesykliinillä hoidettuja potilaita oli yhteensä 1 415 ja vertailuvalmisteilla hoidettuja 1 382. Potilaat saivat tigesykliiniä vähintään yhden 100 mg:n annoksen. Haittavaikutuksia raportoitiin noin 41 %:lla tigesykliiniä saaneista potilaista. Hoito keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi 5 %:lla potilaista. Yleisimmät haittavaikutukset olivat pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Lisäksi potilailla raportoitiin vertailuvalmisteisiin verrattuna merkittävästi enemmän anoreksiaa, dyspepsiaa, keltaisuutta, tromboplastiiniajan ja protrombiiniajan pidentymistä, amylaasi- ja bilirubiiniarvojen suurenemistä, hypoproteinemiaa ja pneumoniaa.

Vakavia haittavaikutuksia ilmeni 13,3 %:lla tigesykliinillä hoidetuista potilaista (vertailuvalmisteilla 11,5

%). Tavallisimmat vakavat haittavaikutukset olivat absessit ja infektiot. Tigesykliinillä hoidetuista potilaista 14:lla (1 %) raportoitiin sepsisiä, kun vastaava luku vertailuvalmisteilla hoidetuista potilaista oli 3 (0,2 %). Kuolemantapauksia esiintyi 67/111 tigesykliinillä hoidetuista potilaista, kun vastaava luku vertailuvalmisteilla hoidetuista potilaista oli 44/111. Ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Suurin osa potilaista menehtyi komplisoituneeseen intra-abdominaalialueen infektioon. Potilaat olivat iäkkäämpiä, heillä oli korkeammat pisteet APACHE-luokituksessa ja heillä ilmeni tavallista useammin suoliston perforaatioita ja siihen liittyen peritoniittia. Turvallisuustietojen analyysissä heräsi epäily mahdollisen tehon puutteesta niillä potilailla, jotka olivat vakavasti sairaita ja joiden sairaudenkuva oli erityisen raju ja nopea. Tästä syystä erityisesti potilailla, joilla epäillään komplisoituneen intra-abdominaalisen infektion pohjalta suolen perforaatiota tai potilailla, joilla on uhkaava sepsis tai septinen shokki, tulee harkita tigesykliinin yhdistämistä muihin bakteerilääkkeisiin.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen Yhdysvalloista on raportoitu muutamia pankreatiittitapauksista.

Tigesykliinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tarkkoja tietoja. Kuten muut tetrasykliini-luokan antibiootit, myös tigesykliini saattaa aiheuttaa pysyviä hammasvaurioita (väri- ja hammaskiillemuutoksia) sekä pitkittää sikiön luunmuodostumista viimeisen raskauspuoliskon aikana. Tigesykliiniä ei tule käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä. Imetyksen keskeyttämisestä tulisi harkita tigesykliinin käytön yhteydessä.

Tigesykliinillä on vähän tunnettuja interaktioita muiden lääkkeiden kanssa. Varfariinin (25 mg kerta-annos) ja tigesykliinin samanaikainen käyttö terveillä aikuisilla vähensi R-varfariinin puhdistumaa 40 % ja S-varfariinin puhdistumaa 23 %. AUC kasvoi vastaavasti 68 % ja 29 %. CYP450-entsyymejä estävien tai indusoivien aineiden ei oleteta vaikuttavan tigesykliinin puhdistumaan.

Suositteluna annoksina käytettynä tigesykliini ei vaikuttanut terveiden aikuisten digoksiinin (0,5 mg aloitusannos, jonka jälkeen 0,25 mg päivittäin) imeytymisnopeuteen tai -mää-

rään eikä puhdistumaan. *In vitro* tutkimuksissa ei todettu antagonismia tigesykliinin ja muiden yleisesti käytettyjen antibioottiluokkien välillä. Tigesykliinin käyttö samanaikaisesti oraalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa voi vähentää niiden tehoa.

Myyntiluvan haltija on sitoutunut seuraamaan tigesykliinin käyttöön liittyviä vakavaa haittoja, kuten pankreatiittia, maksa-arvojen muutoksia, QT-ajan pitenemistä, hyytymishäiriötä ja interaktioita sekä mahdollista tehon puutetta hoidettaessa vaikeasti sairaita potilaita.

Tigesykliini on bakteriostaattinen mikrobilääke komplisoituneiden iho- ja pehmytkudosinfektioiden ja komplisoituneiden intra-abdominaalisten infektioiden hoitoon tarkoitettu lääke. Sen aloitusannos aikuisille on 100 mg, jonka jälkeen annostus on 50 mg joka 12. tunti 5–14 vuorokauden ajan. Tygacil annetaan laskimonsisäisenä infuusiona 30–60 minuutin kuluessa. Hoidon kesto riippuu infektion vaikeusasteesta ja sen sijainnista sekä potilaan kliinisestä hoitovasteesta. Tigesykliiniä ei suositella alle 18-vuotiaiden potilaiden hoitoon.

Tigesykliinin teho ja turvallisuus on osoitettu neljässä satunnaistetussa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa. Laajakirjoisena mikrobilääkkeenä se teho on hyvä sekä gram-positiivisten että gram-negatiivisten bakteereiden aiheuttamien infektioiden hoidossa. *Pseudomonas aeruginosa* on luonnostaan resistentti tigesykliinille. Samoin *Proteae*-suvun patogeeneilla on todettu alentunut herkkyys.

Yleisimmät haittavaikutukset ovat pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Vakavasti sairaita potilailla, joilla on intra-abdominaalinen raju infektio ja joilla epäillään suolen perforaatiota tai potilailla, joilla on uhkaava sepsis tai septinen shokki, tigesykliinin yhdistämistä muihin bakteerilääkkeisiin tulee harkita.

Uutta EMEAsta

Ihmislääketyöryhmä (CHMP) on antanut lausunnon seuraavien lääkevalmisteiden myyntilupahakemuksista:

Inovelon (rufinamidi, Eisai Ltd.): Lennox-Gastautin oireyhtymään liittyvät kohtaukset. Tähän oireyhtymään kuuluvat monentyypiset kohtaukset, erityisesti tooniset ja poissaolokohtaukset, jotka ovat erittäin hoitoresistenttejä lapsilla aikuisikään saakka. Inovelon on 34. harvinaislääke, joka on saanut CHMP:ltä positiivisen lausunnon.

Exforge, Dafiro, Copalia ja Imprida (amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmävalmiste, Novartis): Essentiaalinen hypertension hoito, kun kohonnutta verenpainetta ei saada riittävässä määrin hallintaan yksinään amlodipiinilla tai valsartaanilla.

Lucentis (ranibitsumabi, Novartis): Neovaskulaarinen (kosteaa) ikään liittyvä makuladegeneraatio (AMD). Tässä silmän rappeuman muodossa suonikalvostosta kasvaa verkkokalvon alle uudisverisuonia, jotka heikentävät näköä aiheuttaen nestekertymiä ja verenvuotoja.

- CHMP on antanut positiivisen lausunnon Keppra (levetirasetami, UCB S.A.) lääkevalmisteen käyttöalueen laajennukselle primaaristi yleistyvien toonis-kloonisten kohtauksien hoitoon yhdessä muiden epilepsialääkkeiden kanssa aikuisille ja yli 12-vuotiaille potilaille, jotka sairastavat idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa.
- CHMP on antanut positiivisen lausunnon Neupro (rotigotiini, Schwarz Biosciences GmbH) lääkevalmisteen käyttöalueen laajennukselle edenneen idiopaattisen Parkinsonin taudin hoidossa levodopaan yhdistettynä. Tämä lääke on aiemmin hyväksytty Parkinsonin taudin alkuvaiheen hoitoon.
- CHMP ei puoltanut Mycograb (efungumabi, NeuTec Pharma Plc) myyntilupahakemusta, koska sen hyöty-haittasuhde amfoterisiini-B:n kanssa invasiivisessa kandidainfektion yhdistelmähoidossa näyttää olevan negatiivinen. Mycograb on rekombinantti-DNA-tekniikalla valmistettu sienilääke. Lääkkeen laadun puutteellisuuden lisäksi sen turvallisuutta ei ole riittävästi osoitettu. Myyntiluvan haltija on ilmoittanut, että kliiniset tutkimukset jatkuvat suunnitellusti.
- La Jolla Limited on peruuttanut Riquent-nimisen lääkevalmisteen (abetimuusi) myyntilupahakemuksen, jossa esitettiin käyttöaiheeksi lupus nefriitin hoitoa SLE-potilaille. Hakijan mukaan käynnissä olevat kliiniset tutkimukset eivät valmistu hakemusprosessin aikana. Abetimuusi on saanut harvinaislääkestatuksen lupus nefriitin hoitoon vuonna 2001.
- CHMP on arvioinut uudelleen tavanomaisten tulehduskipulääkkeiden käytön turvallisuutta sydän- ja verisuonielimistöille. Näiden lääkkeiden hyödyt ovat edelleen mahdollisia haittoja suuremmat, kun niitä käytetään valmisteyhteenvetöjen mukaisesti, ottaen huomioon yksittäisen potilaan ruuansulatuselimistöön, verenkiertoelimistöön tai munuaisiin liittyvät riskitekijät. Verisuonitukosten (sydäninfarkti tai aivohalvaus) riskin pientä lisääntymistä ei voida sulkea pois, etenkin jos lääkkeitä käytetään suurina annoksina pitkän aikaa. Yksittäisiä NSAID-valmisteita koskevat turvallisuustiedot päivitetään valmisteyhteenvetöihin. Tämä arvio ei koske piroksikaamivalmisteita, joiden arviointi on vielä kesken. CHMP suosittelee edelleen, että tulehduskipulääkkeitä käytetään mahdollisimman lyhyen aikaa ja pienimmällä tehokkaalla annoksella.
- Uusi vasta-aihe: Ketek (telitromysiini, Aventis Pharma S.A.) on vasta-aiheinen potilaille, joilla on ollut telitromysiinin käyttöön liittynyttä hepatiittia tai keltaisuutta.

Lisätietoa ks. <http://www.emea.eu.int>

Radhakrishnan Rajaratnam

Mikonatsoligeelin käyttöä tulee välttää varfariinihoitoa saaville potilaille

Daktarin oraaligeeli sisältää mikonatsolia 2 %. Käyttöohjeen mukaan aikuisen annos on 50 mg (2,5 ml) kuuden tunnin välein suun sammaksen hoitoon. Geeliä pidetään suussa mahdollisimman kauan, minkä jälkeen se niellään eli kyseessä on suun kautta otettava lääke eikä paikallishoito. Vaikka geeliä ei nieltäisikään, se voi imeytyä merkittävästi tulehtuneeseen suun limakalvon läpi. Mikonatsoli estää CYP2C9-välitteistä varfariinin metaboliaa voimakkaasti ja nostaa siten plasman INR-tasoa. Varfariinin veren hyytymistä estävä vaikutus moninkertaistui terveillä vapaaehtoisilla tehdysä tutkimuksessa, jossa koehenkilöt saivat varfariinia kerta-annoksena (0,75 mg/kg) käytettyään mikonatsolia 125 mg vuorokaudessa kolmen päivän ajan.

Lääkelaitoksen haettavaikutustietokantaan on vuoden 2005 aikana saatu kaksi haetta ilmoitusta Marevanin ja Daktarin oraaligeelin samanaikaiseen käyttöön liittyen. Marevan-lääkitys oli aloitettu potilaille eteisvärinän vuoksi. 75-vuotiaan naisen INR suureni hoitotasolta lukemaan 15 kuusi vuorokautta sen jälkeen, kun Daktarin oraaligeelin käyttö oli aloitettu suolistohiivan hoitoon. 62-vuotiaan naisen INR oli määrittämättömän korkea (näyte ei hyytynyt) noin 2 viikkoa sen jälkeen, kun suun sammaksen hoitoon oli aloitettu Daktarin. Tänä vuonna on saatu yksi ilmoitus lisää. 84-vuotiaalle naiselle ilmaantui verta virtsaan ja INR oli yli 7 sen jälkeen, kun Daktarin oraaligeeli oli lisätty lääkitykseen, johon kuului ennestään Marevan. Näillä potilailla ei ilmennyt vakavia vuotokomplikaatioita ja INR-tasokin normalistui hoidoin (K-vitamiini, jää-

plasma, hyytymistekijätiiviste) Daktarinin lopettamisen jälkeen.

Kansallisessa haettavaikutustietokannassa on näiden tapausten lisäksi 10 ilmoitusta mikonatsolioraaligeelin ja varfariinin aiheuttamasta yhteisvaikutuksesta. Kaikkiin liittyi Marevanin vaikutuksen tehostuminen ja osaan verenvuotoja. Mikään näistä tapauksista ei johtanut potilaan menehtymiseen.

Todellisuudessa tämän lääkeyhdistelmän aiheuttamat yhteisvaikutusongelmat ovat ilmoitettua yleisempiä, koska Lääkelaitoksen tietoon tulee vain pieni osa (varsinkin jo tunnetuista) haetta- ja yhteisvaikutuksista. Kirjallisuudessa on kuvattu useita vastaavanlaisia tapauksia, osa kuolemaan johtaneita. Yleensä haettavaikutukset ovat ilmenneet 1–2 viikon kuluessa lääkkeiden samanaikaisen käytön aloittamisen jälkeen. INR-taso alkaa nousta jo huomattavasti aiemmin.

Kirjallisuuden perusteella on viitteitä siitä, että emättimeen annosteltava mikonatsolivalmiste voi aiheuttaa varfariinin veren hyytymistä estävän vaikutuksen tehostumista etenkin, jos limakalvot ovat rikki tulehduksen vuoksi tai ohentuneet kuten postmenopausaalisilla naisilla. Myös rikkinäiselle iholle levitetystä mikonatsolivoiteesta voi imeytyä mikonatsolia siten, että varfariinin vaikutus tehostuu. Näiden mikonatsolin lääkemuuotojen ja varfariinin välisistä yhteisvaikutuspauksista ei toistaiseksi ole ilmoitettu Lääkelaitokselle.

Oraaligeeli on reseptilääke, joten lääkäri voi tarkistaa, käyttääkö potilas varfariinia. Viisainta on pidättäytyä Daktarin oraaligeelin käytöstä kokonaan varfariinia saavilla potilailla.

Muita annosmuotoja (esim. emätinvoidetta ja -puikkoja) saa myös itsehoitovalmisteina, joiden käyttöön potilas ei välttämättä saa sanallista ohjausta apteekissa. Pakkausselosteissa toki mainitaan varfariini lääkkeenä, jonka käyttäjän tulisi kääntyä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen mikonatsolivalmisteen käytön aloitusta. Näitäkään mikonatsolivalmisteita ei voi suositella Marevania saaville potilaille. Ainakin INR-tasoa tulee seurata tiheään, jos hoidolle ei löydy muuta vaihtoehtoa.

Lisätietoja

Daktarin oraaligeelin ja Marevanin valmisteyhteenvedot ja pakkausselosteet.

Palva E. Mikonatsoligeelikin voi lisätä varfariinin vaikutusta. TABU 1997 (5):16.

Lappalainen K, Huupponen R, Hartikainen S. Sieni-infektion paikallinen mikonatsolihoito ei sovellu varfariinia saavalle. Suom Lääkäril 2006;61:1110-11.

BIOLOGISET LÄÄKKEET

Soluterapiatyöryhmä

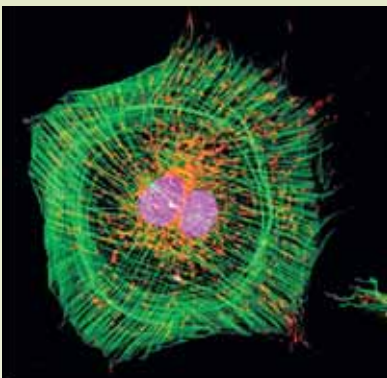
Kuluneen vuoden aikana tällä palstalla on esitelty Euroopan lääkeviraston ihmislääkekomitean (CHMP) alaisia työryhmiä ja niiden toimintaa biologisten lääkevalmisteiden valvonnassa. Viimeisenä esittelyvuorossa on työryhmien kuopus, soluterapiatyöryhmä (*Cell Based Products Working Party*, CPWP), joka perustettiin viime vuonna. Työryhmässä on CHMP:n nimeämä puheenjohtaja ja 7 varsinaista asiantuntijajäsentä sekä 8 lisäjäsentä. Lisäksi työryhmässä on edustaja kolmesta CHMP:n muusta työryhmästä (*Efficacy Working Party* EWP, *Biologics Working Party* BWP ja *Safety Working Party* SWP), joiden kanssa soluterapiatyöryhmällä on yhteisiä tehtäviä. Suomella on soluterapiatyöryhmässä kaksi asiantuntijaa; sekä puheenjohtaja että yksi varsinainen jäsen ovat Lääkelaitoksesta.

Solupohjaiset valmisteet ovat herättäneet suurta toivoa palautumattomien kudosaivurioiden hoidossa. Valmisteet voivat sisältää joko potilaan omia tai ulkopuolisen luovuttajan soluja, joita on kasvatettu tai muokattu käyttötarkoitukseen sopiviksi. Lisäksi ne voivat sisältää lääketieteellisiä laitteita, biohajoavia matrikseja, kemiallisia ja/tai biomolekyylejä jne. Ensimmäiset, yksinkertaisimmat soluvalmisteet ovat kahdesta tai useammasta solutyypistä kasvatettuja ihosiirännäisiä palovammojen ja vaikeasti paranevien haavojen hoitoon. Soluvalmisteiden monimuotoisuuden ja kompleksisuuden vuoksi soluterapiatyöryhmään on pyritty valitsemaan asiantuntijoita mahdollisimman laajalti solubiologian, bioteknologian, materiaaliteknologian ja laitevalvonnan alueilta. Työryhmä ottaa kantaa solupohjaisten valmisteiden laatuun, tehoon ja turvallisuuteen liittyvissä kysymyksissä, joskin valmisteiden laatua koskevissa asioissa päävastuun kantaa biologisten lääkkeiden työryhmä.

Soluterapiatyöryhmä kokoontuu 4–5 kertaa vuodessa Lontoossa ja sen tehtävänä on avustaa ihmislääkekomiteaa soluja sisältäviin valmisteisiin liittyvissä asioissa sekä valmistella näitä koskevia ohjeistoja. Työryhmä ottaa kantaa paitsi soluterapiaan liittyviin asioihin, myös kudostuotteita koskeviin kysymyksiin, koska niissäkin elävät solut ovat tärkeä osa valmistetta. Somaattiset soluterapiatuotteet on määritelty lääkkeiksi direktiivissä 2001/83/EC ja niitä koskeva ohjeisto on julkaistu Euroopan lääkeviraston toimesta vuonna 1998. Kudostuotteita ei ole virallisesti luokiteltu EU:ssa, joskin vireillä on uusi pitkälle kehitettyä terapiavalmisteita koskeva asetusta, jonka tarkoituksena on selkeyttää solu- ja geeniterapiatuotteita ja kudostuotteita koskevia vaatimuksia ja valvontaa lääkkeinä (ks. TABU 6/2005, s.19, <http://www.nam.fi/uploads/tabu/tabu62005kk.pdf>).

Tähän mennessä Euroopan lääkevirastossa on ollut vain muutamia soluterapiatuotteita koskeneita myyntilupahakemuksia arvioitavana; keskitetysti EU:ssa myyntiluvan saaneita soluterapia- tai kudostuotteita ei ole markkinoilla vielä lainkaan, joskin kansallisen luvan saaneita valmisteita on jäsenvaltioilla käytössä jonkin verran. Alan kehitys on nopeaa ja yhä enenevässä määrin Euroopan lääkevirastoon tulee kyseisiä valmisteita koskevia luokittelupyynnöitä (lääke, laite vai transplantaatiovalmiste?) sekä tieteellisiä neuvontapyynnöitä, joiden arvioinnissa soluterapiatyöryhmä on vahvasti mukana. Edellä mainittujen tehtävien lisäksi ryhmä on avustanut Euroopan komissiota solupohjaisiin valmisteisiin liittyvien teknisten vaatimusten linjauksessa ja kuluvan vuoden alusta lähtien ryhmä on uudistanut vuoden 1998 soluterapiaohjeistoa. Alkuperäinen näiden valmisteiden laatuun liittyvä ohjeistus on muokattu uuteen muotoon ja se tulee käsittämään myös ei-kliinisiin ja kliinisiin tutkimuksiin liittyvän ohjeistuksen. Tällä hetkellä ohjeisto on lausuntokierroksella CHMP:n työryhmissä ja muiden tahojen kommentoitavaksi. Ohjeisto on tarkoitus julkaista ensi vuoden alkupuolella.

Kesäkuussa 2006 soluterapiatyöryhmä järjesti suljetun kaksipäiväisen kokouksen, jonka tarkoituksena oli kuulla alan johtavia asiantuntijoita ja toimijoita. Kokouksen puhujiksi oli kutsuttu teollisuuden ja yliopistojen edustajia sekä laitevalvonnan asiantuntijoita mm. Suomesta. Kokouksessa pyrittiin selvittämään solupohjaisiin valmisteisiin liittyviä keskeisimpiä vaikeuksia ja niiden vaikutuksia lääkevalvontaan. Osallistujat olivat kokoukseen tyytyväisiä, ja työryhmä sai runsaasti uusia eväitä ohjeiston kirjoitustyöhön. Vuonna 2007 työryhmä järjestää uuden, kaikille avoimen kokouksen, joka keskittyy uusittuun, solupohjaisia valmisteita koskevaan ohjeistoon ja sen tulkintaan.



Kuvassa fluoresenssimikroskopiakuva ihmisen ihon fibroblastisolusta, jonka aktiinisäikeet näkyvät vihreinä, jakautuva tuma pinkin punaisena sekä mitokondriot oranssinpunaisina.

Lähde Molecular Probes, Image Gallery.

Paula Salmikangas

Lääkeväärennöksiä ei tavattu Suomessa laillisesta lääkejakelujärjestelmästä

Suomalainen asiakas saa lailliset lääkevalmisteensa nikotiinikorvaushoitovalmisteita lukuun ottamatta lähiapteekistaan. Apteekit hankkivat lääkkeensä Suomessa toimivista lääketukku-kaupoista, jotka puolestaan toimittavat ainoastaan lääkkeiden valmistajilta tai niiden virallisilta maahantuojilta saamansa lääkkeet.

Lääkelaitos myöntää kaikkien lääkealan yritysten toimiluvat ja tarkastaa niin apteekit, lääketukku-kaupat kuin lääketehtaatkin säännöllisin väliajoin. Mikäli Lääkelaitos havaitsee luvanhaltijoiden toiminnassa väärinkäytöksiä tai virheitä, toimija velvoitetaan välittömästi korjaaviin toimenpiteisiin; vakavassa tapauksessa toimilupa voidaan jopa peruuttaa.

Tullilaitos saa Suomen rajalla kuitenkin kiinni yhä enemmän väärennettyjä lääkkeitä. Koska lääkeväärennösten pääsy Suomen lailliseen, yksikanavaiseen lääkejakelujärjestelmään on hyvin epätodennäköistä, kysymys kuuluu, mitä Tullin löytämät lääkeväärennökset ovat ja minne ne ovat matkalla. On oletettavaa, että Suomi toimii läpikulkumaana Venäjän ja EU:n lääkemarkkinoille. Tätä tukee myös se asia, että Tullin haaviin ei ole jäänyt Suomen laillisille markkinoille

tarkoitettuja lääkepakkauksia (suomen- ja ruotsinkielisiä, laillisen suomalaisen lääkepakkauksen kopioita).

Toisaalta myös Suomeen on kehityksessä laittomia lääkemarkkinoita. Laittomat markkinat koostuvat lääkkeiden katukaupasta ja internet-kaupasta. Laiton katukauppa on pääasiassa huumaus- ja dopingaineiden kauppa, joka on laajentunut myös ns. elämäntapalääkkeisiin. Kansalaisten kannalta laitton lääkekauppa on rikollisen toiminnan tukemisen lisäksi huomattava terveysriski; lääkkeitä käytetään mielivaltaisesti ilman lääkärin tapauskohtaista harkintaa ja samalla käyttäjä altistuu lääkeväärennöksen arvaamattomille vaikutuksille.

Lääkkeiden hankkiminen internetin kautta tuntuu helpolta ja vaivatonta. Kyse on kuitenkin toiminnasta, joka on käytännössä rinnastettavissa lääkkeen ostamiseen torikauppialta. Kansalaisen kannalta on merkittävää myös, että kyse on rikollisesta toiminnasta, jossa usein ainoa rikoksesta kiinni jäävä on lääkevalmisteen tilaaja. Lääkeväärennöksen valmistaja ja todelliset rikolliset ovat tavoittamattomissa internetin kyber-avaruuksissa.

Lääkeväärennykset ovat globaali ongelma, jonka ratkaisuun ei ole olemassa yksinkertaista mallia. Kolmansissa maissa lääkeväärennykset koskevat koko terveydenhuoltoa ja vaarantavat potilaiden terveyttä kaikkialla. Teollistuneissa maissa lääkeväärennykset kohdistuvat pääsääntöisesti tiettyihin marginaaliryhmiin ja lääkahoitoihin. Ongelman ratkaisuun etsitäänkin keinoja eri tasoilla niin Maailman terveysjärjestössä (WHO), Euroopan neuvostossa, Euroopan yhteisössä kuin kansallisesti Suomessa. Ongelman lopullinen ratkaisu edellyttää myös lääke-, tulli- ja poliisiviranomaisten yhteistyötä.

Lääkeväärennöksiä ei ole tavattu Suomen laillisista lääkejakelujärjestelmistä. Lääkevalvonnan tarkoituksena on varmistaa lääkahoitojen turvallisuus tehokkailla, turvallisilla ja laadukkailla lääkkeillä. Lääkevalvonta kattaa vain laillisen lääkevalmistuksen, maahantuonnin ja lääkejakelun, lääkevalvonta ei yllä yksityisen kansalaisen kotiin. Lääkeväärennösten pääsyn kodin lääkekaappiin voi estää vain jokainen itse hankkimalla lääkkeensä apteekista.

Eija Pelkonen
Yksikön päällikkö

Anne Junninen
Yliproviisori

Lupa- ja tarkastusyksikkö
Valvontaosasto
Lääkelaitos

Lääke-erien maahantuonti Euroopan talousalueelle – tuloksia viranomaiskyselystä

Lääketeollisuuden taholta on useaan otteeseen tuotu esille, että lääkkeiden tuontia Euroopan talousalueen ulkopuolelta sekä lääketehdasluvun haltijan palveluksessa olevan kelpoisuusehdot täyttävän henkilön, QP:n (*Qualified Person*), vastuita koskevien säädösten tulkinnat vaihtelevat EU-jäsenmaissa. Lisäksi on esitetty, että Suomen viranomaisen tulkinnat eroaisivat muiden jäsenmaiden tulkinnosta.

Lääkelaitoksen tulkinnan mukaan lääke-erän fyysinen maahantuojaja Euroopan talousalueen ulkopuolelta edellyttää maahantuojalta lääketehdastoimilupaa. Lääkelaiissa asiasta säädetään lääkkeiden maahantuontia koskevassa 17 §:ssä ja lääkedirektiiveissä käytetään termiä maahantuojaja (*importer*), jolla on oltava valmistuslupa (*manufacturing authorisation*).

Lääke-erän vapauttaminen EU:n alueelle edellyttää, että sen on sertifioinut kelpoisuusehdot täyttävä henkilö, QP. Kelpoisuusehdot täyttävä henkilö on yksi lääketehdasluvun myöntämisen edellytyksistä sekä direktiiveissä että lääkelaiissa. EU:n markkinoille lääke-eriä sertifioiva QP voi jakaa vastuutaan erien vapauttamisesta, myös EU:n alueelle kuljettamisen osalta, ainoastaan toisen QP:n kanssa. Vastuun jakaminen tapahtuu jäsenmaita sitovan EU:n GMP-opin liitteen 16 periaatteiden mukaisesti. Lääketukkukauppaa koskevilla säädöksillä ei vastaavaa QP-vaatimusta ole.

Lääkelaitoksen tulkinta on perustunut EMEAn ja komission kanssa käytyihin keskusteluihin. On myös yksiselitteistä, että erä täytyy ensiksi

tuoda EU/ETA-alueelle ja vasta sen jälkeen se voidaan sertifioida ja/tai vapauttaa. Tämä vaatimus perustuu siihen, että myös kuljetuksen aikainen laadun säilyminen on kolmansista maista tuotua erää vapauttavan QP:n vastuulla. Lääketukkukaupoissa tulee näin ollen liikkua vain jo vapautettuja lääke-eriä, ja kertaalleen EU/ETA-alueella vapautettu erä voi liikkua sisämarkkinoilla ainoastaan QP:n vapautustodistuksen (*Control report*) kanssa. Todistuksen puuttuessa tarvitaan uudelleen analysointi ja uudelleen vapauttaminen erää siirrettäessä jäsenmaasta toiseen.

Lääkelaitos teki kesällä 2006 jäsenmaiden tarkastusviranomaisille kyselyn, jonka tarkoituksena oli selvittää jäsenmaiden käytännön tulkintoja EU/ETA-alueelle tuontia ja QP:tä koskevista säädöksistä. Kyselyn tuloksista on keskusteltu EMEAssa GMP-tarkastajien kokouksessa syyskuussa.

Kyselyn tuloksia

Kyselyyn vastasi 26 lupa- ja tarkastusviranomaista 23 eri maasta, sillä osassa jäsenmaista eläinlääkkeiden ja ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden valvontaan on erilliset virastot. Kysymykset koskivat EU/ETA-alueelle tuontia ja QP:n pätevyysvaatimuksia ja vastuita. Ne oli pyritty asettamaan mahdollisimman yksiselitteisesti ja tarvittaessa samaa asiaa kysyttiin kahdesta eri näkökulmasta.

Jäsenmaat olivat yksimielisiä siitä, että lääkevalmiste-eriä ETA-alueelle tuovalla yrityksellä on oltava direktiivien tarkoittama lääketehdastoimilupa. Vain Ranskassa on käytössä lääke-

tehdaslupasta erillinen toimilupa lääkkeiden tuontiin kolmansista maista. Jäsenmaiden näkemykset erosivat hieinan siitä, tarvitseeko yritys, joka fyysisesti ottaa vastaan ja varastoi vapauttamattoman lääke-erän lääketehdastoimiluvan vai riittääkö lääketukkukauppilupa. Vastanneista virastoista 23 edellytti lääketehdaslupaa. Asian varmistamiseksi toisin päin kysyttäessä vastaajista 23 ei hyväksynyt, että ETA-alueelle tuojalla oli vain lääketukkukauppilupa.

ETA-alueelle tuovan yrityksen QP:n pätevyysvaatimuksista vastaajat olivat myös lähes yksimielisiä. QP:n tulee täyttää kaikki direktiiveissä esitetyt pätevyysvaatimukset. Ainoastaan Norjan viranomainen katsoi, että käytännön työkokemuksen osalta voitaisiin joustaa. Kysymykseen, hyväksytäänkö QP:ksi henkilö, jolla on käytännön työkokemusta ainoastaan yksityisapteekista tai sairaala-apteekista, vastaajista neljä ilmoitti hyväksyvänsä QP:n, jolla on työkokemusta yksinomaan sairaala-apteekista, muut vastaajat ilmoittivat vaativansa aina lääketehdaskokemusta. EMEAn kokouksessa läsnä olleen komission edustajan mukaan QP, jolla on vain sairaala-apteekikokemusta, voidaan hyväksyä, jos kyseisen maan sairaala-apteekki-toiminta vaatii direktiivien tarkoittaman lääketehdastoimiluvan.

QP:n toimipaikka oli kysymys, jossa jäsenvaltioiden tulkinnat erosivat eniten. Vastaajista 10 hyväksyi, että lääketehdasluvun omaavan yhtiön QP sijaitisi toisessa EU-maassa, 16 vastaa-jaa ei sitä hyväksynyt. Ulkomaisen QP:n hyväksyvien vastaajien lisäkommenteissa asiaa selvitettiin tarkem-

min. Tsekin tasavallan eläinlääkevalvonnasta vastaavalla virastolla ei ollut käytännön kokemusta tällaisista tapauksista, Ruotsissa oli hyväksytty kaksi tällaista toimilupaa viimeisen 10 vuoden aikana ja Tanska hyväksyisi Ruotsissa asuvan QP:n. Irlanti hyväksyisi ulkomaisen QP:n ainoastaan poikkeustapauksessa edellyttäen, että QP viettää riittävästi aikaa tehtaalla ja on paikan päällä tehtaassa lääke-eriä vapauttaessaan. Myös muilla järjestyksen hyväksyvillä mailla oli lisäkriteereitä esimerkiksi QP:n asumisesta naapurimaassa.

Jäsenvaltioiden näkemyksiä kartoitettiin myös esimerkkitapauksen avulla, jossa Yhdysvalloissa valmistetun lääkkeen myyntiluvan mukaan EU:n alueelle vapauttaja olisi Ranskassa sijaitseva lääketehdas, mutta Suomeen tuotavat lääke-erät tulisivat USA:sta suoraan suomalaisen lääketehdaan. Vastaajista kahdeksantoista ei hyväksyisi suomalaisen lääketehdaan toimilupahakemusta, jos ranskalaistehtaan QP olisi nimetty myös suomalaistehtaan QP:ksi. Kahdeksan virastoa olisi voinut hyväksyä menettelyn tietyin varauksin.

EMEAN tarkastajakokouksessa eniten keskustelua herättivät kysymykset ulkomaisesta QP:sta ja QP:n toimimi-

sestä eri maassa kuin lääketehdas, jonka lääke-erien vapauttamisesta hän vastaa. Loppupäätelmäksi sovittiin, että ulkomainen, toisessa EU-maassa sijaitseva QP voidaan hyväksyä ainoastaan sillä edellytyksellä, että QP pystyy todistettavasti hoitamaan tehtävänsä ja olemaan jatkuvasti käytettävissä. Ensisijaisen tärkeänä nähtiin, että QP osaa sen maan, jossa sijaitsevan lääketehdaan QP:nä hän toimii, kieltä ja tuntee maan kansallisen lääkelainsäädännön. Lisäksi yleisesti edellytetään, että QP:n on oltava fyysisesti läsnä lääketehdaassa erää vapauttaessaan.

Lopuksi

Lääketeollisuus on ollut huolissaan siitä, että jäsenvaltioiden käytännön tulkinnat EU/ETA-alueelle maahantuonnista vaihtelevat. Kyselyn tulosten perusteella Lääkelaitoksen ei ole tarpeen muuttaa omia tulkintojaan, sillä jokaisen kysymyksen kohdalla Lääkelaitoksen tulkinta oli sama kuin enemmistöllä jäsenmaista.

Aiheesta käydyt keskustelut ovat kuitenkin olleet tarpeen yhteinäisten tulkintojen vahvistamiseksi, ja tulokset näkynevät tulevaisuudessa käytännön viranomaisvalvonnassa.

Lausuntokierros PIC/S:n ohjeluonnoksesta

Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme PIC/S:n asiantuntijaryhmä on valmistellut sairaala-apteekkeille ja apteekkeille suunnatun, lääkevalmistusta käsittelevän uuden oppaan, jonka tarkoituksena on ottaa huomioon sairaaloiden ja apteekkien lääkevalmistuksen erityispiirteet.

Sairaala-apteekit ja apteekit voivat valmistaa pienessä mittakaavassa lääkkeitä omaan käyttöönsä ilman näiltä valmisteilta vaadittavaa myyntilupaa. Nykyinen EU:n lääkkeiden hyvien tuotantotapojen opas (GMP) ohjeistaa lähinnä myyntiluvallisten lääkkeiden teollista valmistusta.

Ohjeluonnosta on mahdollista kommentoida 15.3.2007 saakka. Kommentit pyydetään toimittamaan sähköisesti suoraan Lääkelaitoksen verkkosivuilla olevaa lomaketta käyttäen.

Risto Suominen

Endoproteesirekisteri tuottaa tietoa Suomen tekonivelkirurgiasta

Suomessa yli 20 vuotta käytössä olleen endoproteesirekisterin tietoja on käytetty hyväksi lukuisissa tieteellisissä tutkimuksissa. Lääkelaitos voi myös tarvittaessa hyödyntää rekisteritietokantaa endoproteesituotteiden turvallisuuden varmistamisessa. Rekisteristä nähdään, kuinka paljon Suomessa asennetaan tekoniveliä potilaille, ja sen avulla voidaan seurata implanttien pysyvyyttä. Mikäli jokin endoproteesi osoittautuu epäluotettavaksi tai aiheuttaa poikkeuksellisen paljon komplikaatioita, asiaan voidaan puuttua.

Alkuvaiheessa rekisterin tietosisältö oli suppea. Uudistusten myötä rekisteri tuli monipuolisemmaksi ja nykyisin se sisältää välttämättömän potilas- ja sairaalatiedon lisäksi mm. tietoja tekonivelleikkausten syistä, asennetuista komponenteista, mahdollisista luusiirteistä, mikrobilääkityksestä, kiinnitystekniikoista ja leikkauskomplikaatioista.

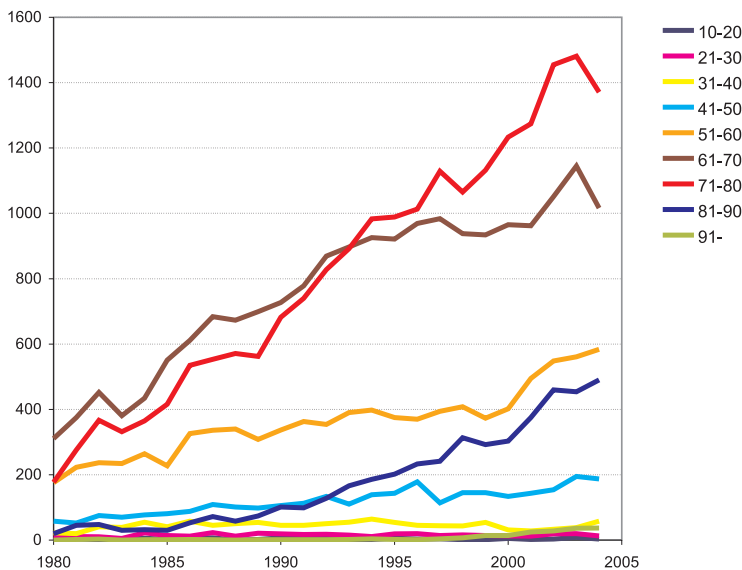
Rekisterin tietosisältöä verrataan ajoittain Stakesin hoitoilmoituksista saataviin toimenpidetietoihin. Tämän perusteella rekisteri sisältää käytännöl-

lisesti katsoen kaikki Suomessa tehdyt tekonivelleikkaukset. Proteesikomponentteja ja leikkaustekniikoita sisältävää tietoa voidaankin pitää varsin luotettavana, koska tieto kerätään hajautetusti sen syntypaikalla leikkausyksiköissä. Toki inhimilliset tekijät rekisteri-ilmoitusta täytettäessä ja kaavakkeelta tietokoneelle siirrettäessä voivat tuottaa virheitä. Siksi tavoitteena on, että rekisteriä varten tarvittava tieto siirtyisi sähköisesti leikkaussalista Lääkelaitoksen rekisteriin leikkauksia tekevistä sairaaloista.

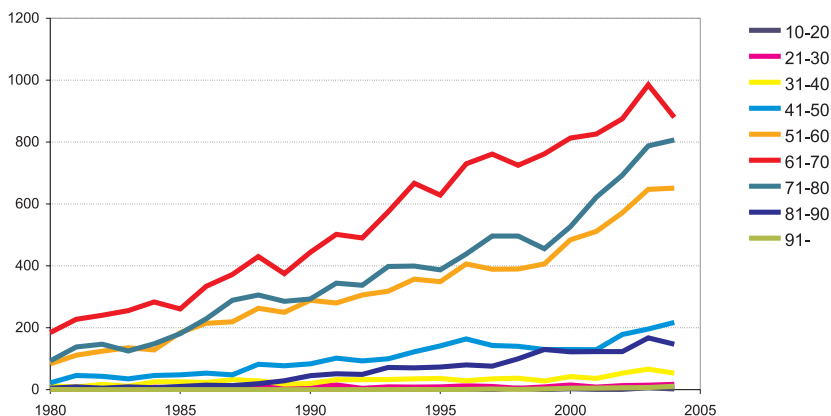
Komplikaatioihin liittynyt tieto ei todennäköisesti ole yhtä luotettavaa. Erityisesti tieto mahdollisista myöhäiskomplikaatioista jää luultavasti usein ilmoittamatta, koska potilas on siirtynyt alkuvaiheen hoitoyksiköstä jopa toiseen sairaalaan. Ilmeisesti myös osa niistä leikkauksista, joissa tekoniveltä ei poisteta tai vaihdeta, jää ilmoittamatta.

Uusin endoproteesirekisterin vuosikirja ilmestyi elokuun alussa. Se sisältää keskeiset tiedot vuosina 1980–2004 tehtyjen tekonivelleikkauksien tuloksista, joskin vanhimmat tiedot ovat puutteellisia. Uutta kirjassa on Stakesista saatu tietoa keskimääräisistä hoitoajoista lonkan ja polven tekonivelkirurgian yhteydessä vuosina 1997–2004.

Keskimääräinen hoitoaika sairaalassa on tällä hetkellä noin kahdeksan vuorokautta ja se on lyhentynyt em. aikana 1–2 vrk riippuen potilaiden iästä. Yleisin syy lonkan ja polven endoproteesikirurgiaan on nivelrikko. Näiden potilaiden määrä näyttää lisääntyvän voimakkaasti. Tekonivelleikkauksia tehdään myös yhä iäkkäämmille henkilöille (kuva 1 ja 2). Muiden nivelten tekonivelkirurgian taustalla on useimmiten nivelreuma, joskin sen osuus leikkausten synnä vähitellen pienenee (kuva 3). Myös muiden nivelreuman johdosta tehtävien tekonivelleikkausten kokonaismäärä näyttäisi hieman vähentyneen.



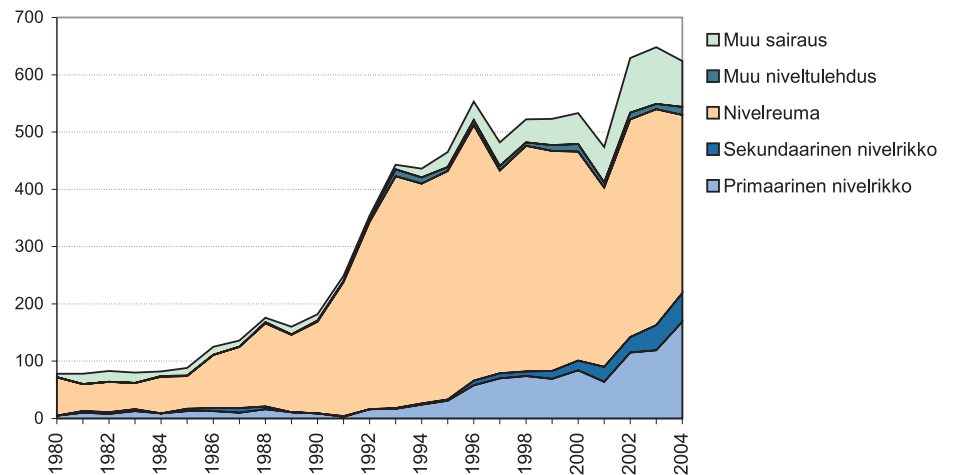
Kuva 1. Lonkan tekonivelen ensiasennukset eri-ikäisille naisille 1980–2004



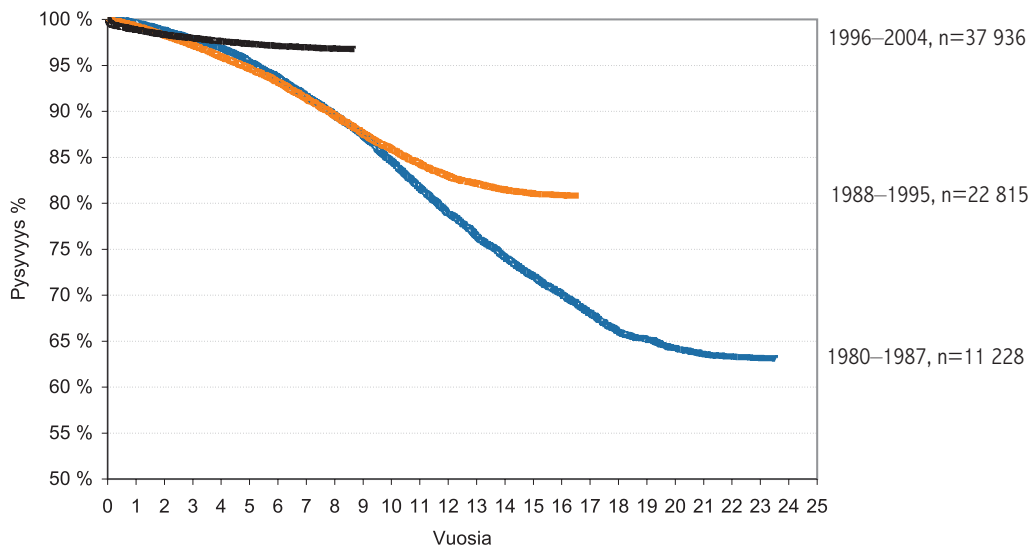
Kuva 2. Lonkan tekonivelen ensiasennukset eri-ikäisille miehille 1980–2004

Erityisen ilahduttavalta näyttää nykyisten tekonivelten pysyvyys verrattuna 1980- ja 1990-luvun tilanteeseen (kuvat 4 ja 5). Kymmenen vuoden seurannassa vähemmän kuin yksi kahdestakymmenestä tekonivelestä on jouduttu poistamaan. Välttämättömien uusintaleikkauksienkin tulokset ovat parantuneet huomattavasti. Nämä ovat erityisen hyviä uutisia siksi, että polven ja lonkan tekonivelleikkausten vuosittainen määrä tulee kasvamaan lähes kymmenellä tuhannella vuoteen 2030 mennessä pelkästään väestön ikääntymisen johdosta. Jo nykyinen leikkauksien määrä, hieman yli 15 000 vuosittain, kuormittaa terveydenhuoltoa merkittävästi. Tähän leikkaustarpeen lisääntymiseen on yhteiskunnan syytä varautua.

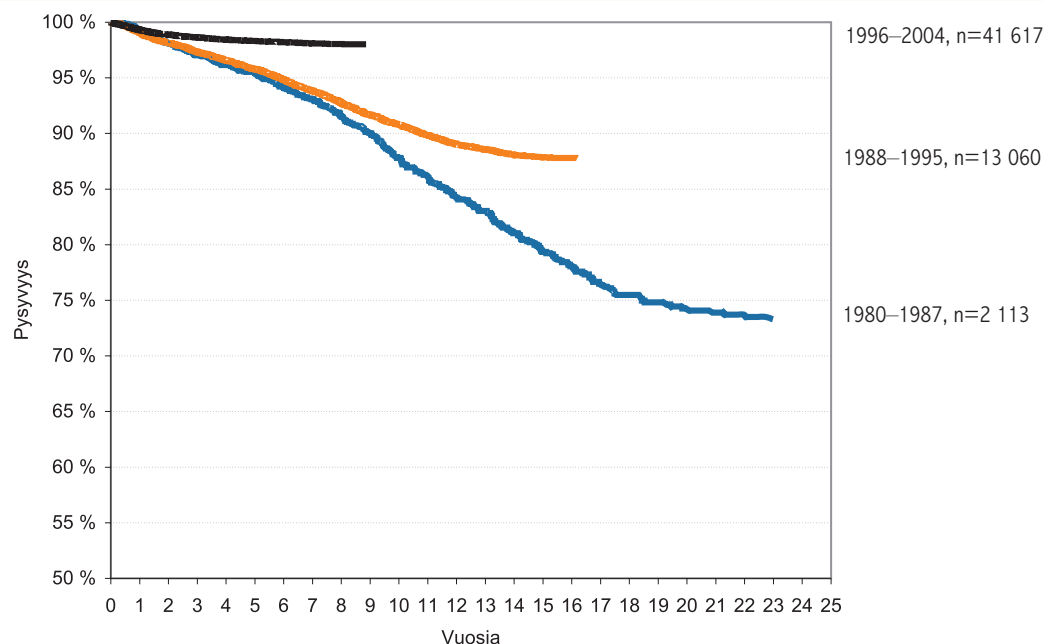
Endoproteesirekisterin vuosikirja 2004 on maksutta ladattavissa osoitteesta http://www.nam.fi/uploads/julkaisut/laitteet_ja_tarvikkeet/Year-book_2004.pdf



Kuva 3. Muiden kuin polvi- ja lonkanivelen tekonivelleikkauksien syyt 1980–2004



Kuva 4. Tekonivelen pysyvyyden ennuste lonkan primaarisessa nivelrikossa 1980–2004



Kuva 5. Tekonivelen pysyvyyden ennuste polven primaarisessa nivelrikossa 1980–2004

Kasvirohdosvalmisteita ja perinteisiä kasvirohdosvalmisteita koskevia ohjeita

EMEA:n lääkevalmistekomitea (CHMP) ja eläinlääkekomitea (CVMP) ovat hyväksyneet seuraavat kaksi kasvirohdosvalmisteiden laatua koskevaa ohjetta. Ohjeet ovat tulleet voimaan 1.10.2006.

Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (CPMP/QWP/2819/00 Rev 1, EMEA/CVMP/814/00 Rev 1)

Tämä laatuohje korvaa ohjeen *Note for guidance on quality of herbal medicinal products (CPMP/QWP/ 2819/00, EMEA/CVMP/814/00)*. Uusi ohje on lähinnä aikaisemmin voimassa olleen ohjeen päivitys, joka sisältää nyt myös perinteisten kasvirohdosvalmisteiden laatuselvityksiä koskevan lisäohjeistuksen.

Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products (CPMP/QWP/2820/00 Rev 1, EMEA/CVMP/815/00 Rev 1)

Tämä laatuvaatimuksia koskeva ohje korvaa aikaisemmin voimassa olleen ohjeen *Note for guidance on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal drugs, herbal drug preparations and herbal medicinal products (CPMP/QWP/2820/00, EMEA/CVMP/815/00)*. Tässä laatuvaatimusohjeessa annetaan ohjeita kasvipäristen aineiden ja kasvirohdostuotteiden sekä kasvirohdosvalmisteiden ja perinteisten kasvirohdosvalmisteiden laatuvaati-

musten asettamiseksi. Ohje sisältää myös perinteisten kasvirohdosvalmisteiden mahdollisesti sisältämiä vitamiineja ja mineraaleja koskevan laatuvaatimusohjeistuksen. Laatuvaatimusohjeessa painotetaan erityisesti lähtökasvimateriaalin laadunvarmistuksen tärkeyttä. Vain varmistamalla asianmukaisesti lähtökasvien oikeellisuus ja laatu ja dokumentoimalla valmistusvaiheet riittävän yksityiskohtaisesti, voidaan varmistua kasvirohdostuotteiden ja sitä kautta sekä kasvirohdosvalmisteiden että perinteisten kasvirohdosvalmisteiden hyvästä ja tasaisesta laadusta, turvallisuudesta ja tehosta.

Sari Koski

EU-lääkevirastojen vertaisarviointi eteni Helsingissä

Euroopan lääkevirastojen päälliköt (*Heads of Medicines Agencies*) kokoontuivat toista kertaa Suomen EU-puheenjohtajakaudella Helsingissä marraskuussa. Kahden päivän aikana keskusteltiin mm. lääkevalvontavirastojen vertaisarvioinnin kehittämistä, EU:n lääketurvalainsäädännön uudistamistarpeista sekä eläinlääkkeiden saatavuudesta. Edustajia oli yhteensä noin 70 nykyisistä ja tulevista EU-jäsenmaista, ETA-maista, komissiosta ja Euroopan lääkevirastosta.

Mari Saartinen



24.10.2006

Arvoisa professori Hannes

Haluamme kohteliaimmin kommentoida pääkirjoitustasi TABU- lehdessä 5/2006 sivulla 3.

Pääkirjoituksestasi käy selvästi ilmi se tosiseikka, että olet valitettavasti vieraantunut tämän päivän apteekkitoiminnan realiteeteista. Et ilmeisesti myöskään ole selvillä niistä apteekkien kannattavuuteen negatiivisesti vaikuttaneista lääkepoliittisista toimenpiteistä, joita viimeisten vuosien aikana on toteutettu.

Sinun olisi ollut tarkoituksenmukaista seurata mitä on tapahtunut lääkkeiden hinnoille ja niiden laskun myötä apteekkeille jäävälle toimintakatteelle. Reseptien toimittaminen on käynyt kannattamattomaksi työksi, jolla ei kyetä enää kattamaan siitä aiheutuvia kustannuksia. Reseptin toimittamisesta aiheutuu apteekille 8-10 € kustannus/resepti ja vain 37,3 % lääketaksan reseptilääkkeiden myyntikatteista ylittää 8 € raja-arvon. Joten koska reseptilääkkeiden toiminnasta saatava kate ei riitä edes peittämään kustannuksia, on apteekin vääjäämättä ryhdyttävä etsimään muista tuotteista rahoitusta tälle toiminnalle. Tässä kohtaa väitteesi siitä, että valtiovalta takaa apteekkeille mainitsemasi kohtuullisen hyvän elinkeinon, ei pidä paikkaansa. Pääkirjoituksesi oli todella murheellista luettavaa, kun voitaneen olettaa, että sillä ”asiantuntemuksella” asioista tässä maassa päätetään.

Yhteiskunta kehittyy ja sillä on omat legitimit tarpeensa ja kehitysnäkemyksensä aika paljon riippumatta siitä, mitä Sinä virkamiehenä tai me apteekkarit elinkeinonharjoittajina toivoisimme sen tekevän. Meidän on yrittäjinä sopeuduttava niihin muutoksiin, joita tässä maassa tehdään, olivat ne meidän mielestämme tehty miten asiantuntemattomin tai virheellisin perustein tahansa. On kohtuutonta, että Sinä pääkirjoituksessasi haukut meitä ahneiksi, kun yritämme jotenkin ylläpitää apteekkien toimintaedellytyksiä.

Tervetuloa tutustumaan apteekkien tämän päivän realiteetteihin.



Seija Kivimäki, apteekkari



Heikki Svensk, apteekkari



Onerva Pekkonen, apteekkari

Ps Toivomme Tabu-lehdestä tilaa tälle kommenttikirjeelle

Tiedoksi
Sosiaali- ja terveysministeriö, hallitusneuvos Pekka Järvinen
Apteekkariliitto, puheenjohtaja Klaus Holttinen

Edellisen johdosta

Arvoisat kolme apteekkaria ovat lähettäneet minulle oheisen kirjeen, jonka he pyytävät julkaisemaan TABU-lehdessä. Lehden lukijat voivat tykönään arvioida apteekkareiden esittämiä näkökohtia. Kirje ei anna aihetta muuttaa käsitystäni suomalaisen apteekkijärjestelmän perusluonteesta ja sen toivotuista kehityslinjoista.

Hannes Wahlroos

FDA 100 vuotta

Yhdysvaltain maineikkaan elintarvike- ja lääkeviraston (FDA, *U.S. Food and Drug Administration*) edeltäjä *Bureau of Chemistry* sai alkunsa vuonna 1906 presidentti Theodore Rooseveltin allekirjoittamalla liittovaltion lailla. Osavaltioiden omat lait ja valvonta eivät olleet pystyneet estämään maassa sitkeästi jatkunutta elintarvikkeiden ja lääkkeiden laimentamisesta, väärentämisestä ja virheellisiä merkintöjä. Amerikkalaiseen kulttuuriin juurtuneet epäkohdat herättivät silloisen median ja laillisesti toimivat valmistajat. Valvonnan tehostamisen edelläkävijänä toimi tuolloin liittovaltion maatalousministeriön pääkemisti Harvey Wiley, jonka mukaan yhäkin tunnetaan *Wiley Act*.

Washington DC:ssä 16.–17.11.2006 järjestetyn satavuotisjuhlakokouksen pääteemoina olivat molekulaarisen lääketieteen haasteet lääkevalvonnalle ja kansainvälisen lääkevalvontayhteistyön edistäminen. Kutsuseminaarin osallistujina (n. 40) olivat lääkevalvonnan johtajat kahdeksasta Euroopan maasta ja kymmenestä muusta maasta sekä Euroopan lääkevirastosta. Ohjelman kohokohtia olivat vuoden 2001 Nobel-palkinnon saajan Leland Hartwellin alustus sekä vierailu Valkoisessa talossa. Kokouksen puheenjohtajana toimi FDA:n Acting Commissioner Andrew C. von Eschenbach.

Hartwellin alustus korosti nykyaikaisen diagnostiikan merkitystä hoitotapahtumassa. Biomarkkereiden kehittämiskustannukset ovat vain murto-osa lääkkeiden kehityskuluista. Erityisesti proteiinianalytiikka voisi parantaa jo käytössä olevien, esimerkiksi syöpälääkkeiden hoitotuloksia tai ohjata lopettamaan tehoton hoito.

Uusien biologisten lääkkeiden ja kehittyvien terapioiden (solu- ja geeniterapia sekä kudostuokkaus) mekanismit ovat mutkikkaita ja niihin liittyy arvaamattomia riskejä. Valvontaviranomaisten pätevyys joutuu koetukselle. Keskusteluissa arvioitiin, että nyt tarvittaisiin uudenlaista ja viranomaisten omaan tutkimukseen perustuvaa osaamista, uutta lainsäädäntöä, uusia tieteellisiä komiteoita jne. Vain harvoilla viranomaisilla on kehittyneiden terapioiden osaamista ja asiantuntemusta. Tämän vuoksi tarvitaan globaalia yhteistyötä. Uusi diagnostiikka, biomarkkereiden käyttö ja tieteellinen neuvonta tuovat keskusteluun myös eettisesti ja poliittisesti herkkiä kysymyksiä.

Viime aikoina viranomaistoimintaa on kritisoitu niin tavanomaisten lääkkeiden (esim. koksibit) kuin biologisten lääkkeidenkin ("sytokiiniimyrsky" kliinisessä lääketutkimuksessa) vaaroista. Kuitenkaan lääkehoidot eivät koskaan ole absoluuttisen turvallisia. Nykyiset riskit voivat olla yllättäviä ja suuria. Yhteinen näkemys oli, että hyöty/haitta-käsitteen avaaminen laajalle yleisölle on tarpeen: esimerkiksi milloin ja miksi hyötyjen ja haittojen suhde on arvioitu hyväksyttäväksi.

FDA:ssa työskentelee yli 10 000 virkamiestä elintarvike-, lääke- ja laitevalvonnan tehtävissä. Nykyään yli 40 toimipisteessä sijaitseva virasto pääsee vuoteen 2009 mennessä yhtenäisiin toimitiloihin Washingtonin ulkopuolella *White Oak*-kampukselle, jossa on meneillään suuret saneeraus- ja rakennusprojektit. Kampus vapautui Yhdysvaltain merivoimien tutkimuslaitoksen käytöstä muutamia vuosia sitten. Kokousvieraille esiteltiin uusia laboratorioita ja toimitiloja. Kaikille tuli selväksi, että FDA pyrkii jatkossakin olemaan uuden lääke- ja laiteteknologian tieteellisen kehityksen kärjessä puolustaessaan yhdysvaltalaisen terveyttä ja edistäessään alan teollisuuden menestymistä.

Hannes Wahlroos ja Olavi Tokola



Tavanomaisten eläinlääkkeiden haittavaikutuksista

Lääkelaitos sai vuonna 2005 eläinlääkkeistä 276 haittavaikutusilmoitusta, mikä on hieman enemmän kuin edellisenä vuonna. Ilmoituksista 40 % koski muita lääkkeitä kuin rokotteita. Näistä 24 luokiteltiin vakaviksi.

Haittavaikutusilmoituksia saatiin 46 eläinlääkevalmisteesta sekä neljästä ihmislääkevalmisteesta, jotka koskivat pääosin epäiltyä haittavaikutusta eläimellä (taulukko). Tehon puuttumista epäiltiin kahdeksassa ja riittämätöntä varoaikaa neljässä tapauksessa. Yksi ilmoitus koski eläinlääkkeen epäiltyä haittavaikutusta ihmisellä.

Haittavaikutukset pieneläimillä

Loislääkkeet

Eniten haittavaikutusilmoituksia tehtiin loislääkkeiden käyttöön liittyen. Tapauksista 34 koski koiran ja yksi kissan läikehoitoa. Suurin osa ilmoituksista koski ulkoloislääkkeitä. Kudessa tapauksessa epäiltiin tehon puutetta. Näistä yksi koski permetriinivalmisteen tehon puutetta täiden hädössä ja muut moksidediini-imidaklopridi-valmisteen heikkoa tehoa sikaripunkin hädössä.

Paikallisvalmisteiden tavallisimmat haittaoireet olivat antokohdan reaktioita, kuten kutina, raapiminen, punoitus, tulehdus ja karvanlähtö. Pyretriinivalmisteista raportoitiin hermosto- ja käyttöoireita, kuten hyperestesiaa, täriseistä ja lihasvapinaa. Näissä tapauksissa lääkettä on voinut päästä elimistöön suun kautta tai imeytymällä ihon kautta.

Loislääkkeiden haitoista neljä tapausta luokiteltiin vakaviksi. Fiproniilia saanut kissa alkoi kuolata neljän päivän kuluttua. Se muuttui myöhemmin aggressiiviseksi ja sai epileptisia

kohtauksia. Diatsepaamilääkityksellä saatiin hyvä vaste, mutta oireet palasivat lääkkeen vaikutuksen loputtua. Kissa rauhoitettiin tutkimuksia varten, mutta se kuoli noin 1,5 tuntia heräämisen jälkeen. Fiproniili on vain vähän toksinen. Toksisuuskokeissa kissoille sitä on annettu toistuvasti moninkertaisia yliannoksia. Ainoat oireet ovat olleet ruokahalun heikkeneminen ja ärtyneisyys. Fiproniili imeytyy kissan iholta erittäin niukasti. Se on GABA-estäjä, joten suuri annos suun kautta saattaa aiheuttaa kuvattuja oireita (kuolaaminen ja kouristukset sekä myös oksentaminen). Britanniassa on raportoitu fibroniilin hyvin harvinaisena haittana hypersalivaatiota, hyperestesiaa, depressiota ja neurologisia oireita. Epileptisia kohtauksia ei ole todettu. Ajallinen yhteys ei tukenut lääkkeestä johtunutta haittavaikutusta, koska oireet alkoivat vasta neljä vuorokautta valmisteen annon jälkeen. Lisäksi muutkin sairaudet voivat aiheuttaa kuvattunkaltaisia oireita kissalle. Syysuhdetta ei voitu luokitella, koska taustatiedot olivat niukat eikä ruumiinavausta tehty.

Toisessa tapauksessa tiibetinspanielipennulle oli annettu ohjeen mukainen annos pyranteliembonaattia. Kahden tunnin kuluttua pentu alkoi oksentaa ja myöhemmin ripuloida. Kahden vuorokauden kuluttua pentu vietiin eläinlääkärin vastaanotolle, jossa se todettiin kuivuneeksi. Koira menehtyi nesteytyksestä ja antibiootihoidosta huolimatta. Pyranteli on turvallinen ja hyvin siedetty lääkeaine, joka ei juuri imeydy ruoansulatuskanavasta. Toksisuustutkimuksissa on todettu joskus ripulia ja joissakin haittavaikutusraporteissa on mainittu ripulin lisäksi ohimenevää oksentelua ja vatsakipua. Näitä oireita ilmenee

yleensä silloin, kun pennulla on runsaasti loisia. Pennun loisia oli hädätetty kerran aiemmin ilman haittoja. Oksentelun ja ripulin syitä pennulla voi olla monia. Erityisesti tulee huomioda parvovirusinfektio rokottamattomilla eläimillä. Oireet ovat tällöin voimakkaita, ja tila vaatii usein sairaalahoitoa. Oksentelun ja ripulin laadusta tai mahdollisista verinäytemuutoksista ei ollut tarkkaa kuvaa, eikä pennulle suoritettu ruumiinavausta. On mahdollista, että pennulla on ollut itämisvaiheessa sairaus, joka on manifestoitunut lääkityksen aikaan. Tapaus jäi syysuhteen osalta epäselväksi.

Kolmas tapaus koski lapinkoira, jonka kaulaan oli laitettu deltametriinipanta. Puolentoista kuukauden kuluttua koira alkoi kuolata ja oksentella ja takapää muuttui jäykäksi. Tällöin omistaja huomasi, että loislääkepanta oli kadonnut. Koira ei tutkittu eikä hoidettu ja se menehtyi neljän vuorokauden kuluttua oireiden alkamisesta. Kuolinsyytä ei selvitetty ruumiinavauksella. Oraalinen deltametriini voi aiheuttaa kuvattuja oireita.

Neljäs tapaus oli pikemminkin vahinko kuin läikehaitta. Kolme koira, joista yksi oli pentu, söivät vahingossa hevoselle tarkoitettua moksidediiniä. Parin tunnin kuluttua koirille ilmaantui hermosto-oireita. Koirat saivat oireenmukaista hoitoa. Pentu menehtyi. Toiselle aikuisista koirista kehittyi vaikea dyspnea ja se jouduttiin lopettamaan. Toinen sen sijaan toipui. Moksidediinin yliannoksen oireet ovat samat kuin muut saman luokan loislääkkeiden eli depressio, keskushermosto-oireet, ataksia, kooma ja kuolema.

Ei-vakavia sisäloislääkkeiden haittoja todettiin kolmessa tapauksessa. Norjanharmaahirvikoira sai febanteeli-

Eläinten haittavaikutusilmoitukset vuodelta 2005

ATC-koodi	Koira	Kissa	Nauta	Hevonen	Eksoottinen eläin	Lammas	Sika	Ihminen	Yhteensä (vakavat)
QA Ruuansulatuselinten sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet			1 (1)						1 (1)
QH Hormonit lukuunottamatta sukupuolihormoneja ja insulilineja		2 (1)							2 (1)
QG Sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeet, sukupuolihormonit	5 (1)		1	1					7 (1)
QI Immunologiset valmisteet	105 (34)	52 (10)	3	4		1	1		166 (44)
QJ Systemisesti vaikuttavat infektio-lääkkeet	12 (4)	3	10 (1)	5 (2)	2	1 (1)			33 (8)
QM Tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet	6 (3)								6 (3)
QN Hermostoon vaikuttavat lääkkeet	2 (2)	2 (1)		1	1 (1)			1 (1)	7 (5)
QR Hengityselinten sairauksien lääkkeet				1					1
QP Loisten ja hyönteisten häätöön tarkoitetut valmisteet	43 (3)	1 (1)							44 (4)
QS Silmä- ja korvatautiin lääkkeet	5								5
Ihmislääkevalmisteet:									
A03 metoklopramidi, A10 glargininsuliini, G04 fenyylipronololiamiini, J01 siprofloksasiini	2 (1)	2							4 (1)
Yhteensä	180 (48)	62 (13)	15 (2)	12 (2)	3 (1)	2 (1)	1	1 (1)	276 (68)

pratsikvanteeli-pyranteenivalmistetta. Seuraavana päivänä koira oli väsynyt, voimaton ja syömätön. Nitroskanaativalmistetta saaneet saman omistajan kaksi partacollieta muuttuivat väsyneiksi ja saivat gastroenteriitin pian lääkkeen annon jälkeen. Molemmissa tapauksissa syysuhdetta pidettiin mahdollisena mm. ajallisen yhteyden perusteella. Fenbedatsolivalmistetta kahden päivän ajan saanut vanha collie tuli väsyneeksi, vetämättömäksi ja ruokahaluttomaksi toisena lääkityspäivänä.

Mikrobilääkkeet

Antibioottien epäilyistä haitoista tehtiin 17 ilmoitusta, joista 12 koski koirien, kolme kissojen ja kaksi eksoottisen eläimen lääkkeitä.

Viidessä tapauksessa kyse oli sulfa-trimetopriimivalmisteista. Tapauksista kolme koski koiria ja kaksi marsua. Kahdella koiralla todettiin odotettuja haittavaikutuksia, toisella kuivasilmäisyys ja toisella polyartriitti. Molemmat toipuivat, kun lääkitys lopetettiin. Kolmannella koiralla oli syysuhteeltaan epätodennäköiseksi luokiteltu paikallinen pyoderma. Toisen marsun takapää petti ja toinen aristi niveliään ja oli haluton liikkumaan. Molempien lääkitykset lopetettiin ja ne toipuivat tukihoidoilla. Tapaukset jäivät luokittelemattomiksi, koska mahdollisesta syysuhteesta ei marsun osalta löydy kirjallisuudesta tietoa eikä muita mahdollisia syitä voitu sulkea pois.

Amoksisilliini- ja amoksisilliini-klavulaanihappovalmisteista tehtiin kuusi ilmoitusta, jotka koskivat kol-

mea kissaa ja neljää koiraa. Kahdella kissalla raportoitiin oksentelua ja yhdellä kutinaa ja raapimista. Ruoansulatuskanavaoireet ja allergiset reaktiot ovat tyypillisiä beetalaktaamien haittavaikutuksia. Perhoskoiralle kehittyi paise pistokohtaan. Syysuhdetta pidettiin mahdollisena. Kolme koirista tehtyä ilmoitusta luokiteltiin vakaviksi.

Keisarileikkauksen jälkeen amoksisilliinilla lääkityn welshcorgi-emon pennut muuttuivat unisiksi, niiden kaulan alustat turposivat ja niille tuli dyspnea. Viisi pennusta kuoli ja viisi toipui. Tapauksen syysuhde luokiteltiin epätodennäköiseksi, koska on vaikea uskoa, että kaikki pennut olisivat saaneet allergisen reaktion samanaikaisesti. Nuorelle samojedinpystykorvaurokselle määrättiin laparotomian jälkeen antibioottikuuri ja sille kehittyi vaskuliittiin viittaavia veri- ja ihomuutoksia pari viikkoa myöhemmin. Vaskuliitti voi johtua lääkealtistuksen aiheuttamasta viivästyneestä allergisesta reaktiosta, jonka oireet ilmenevät 8–21 vuorokauden kuluttua lääkehoidosta (tyypin III reaktio). Tällä perusteella syysuhdetta pidettiin mahdollisena. Nuori borderterrieriuro sai anafylaktisen shokin parin minuutin kuluttua ihonalaisten amoksisilliini-klavulaanihappo- ja meloksikaami-injektoiden jälkeen. Syysuhde arvioitiin todennäköiseksi, mutta avoimeksi jäi, kumpi lääkkeistä aiheutti reaktion. Beetalaktaameihin liittyy allergisten reaktioiden mahdollisuus, mutta meloksikaamiin ei. Lääkelaitos on kuitenkin saanut kaksi ilmoitusta epäilyistä meloksikaami-injektion aiheut-

tamista yliherkkyysoireista.

Yksittäisiä ilmoituksia tehtiin bentsyyliipenisilliiniin ja fenoksimetyyliipenisilliiniin yhdistelmästä (apatia ja poissaolevuus saksanpaimenkoiralla), tylosiinista (pyoderma labradorinoutajalla), kefaleksiinista (anafylaksia englanninsetterillä), klindamysiinistä (paikallinen rakkulainen ihottuma venäjänvinttikoiralla) ja enrofloxasiinista (oksentelu ja ruokahaluttomuus tiibetinspanielilla).

Sedatiivit ja tulehduskipulääkkeet

Rauhoittavien aineiden haittoja epäiltiin kahdella kissalla ja koiralla sekä yhdellä kanilla. Tapauksessa, jossa kissa rauhoitettiin ketamiinilla, medetomidinilla ja butorfanolilla, kissan herääminen kesti kauan. Herättyään kissa oli tokkurainen ja sokea. Lääkkeiden valmisteyhteenvedoissa tai kirjallisuudessa ei mainita haittaoireena sokeutumista. Pitkittänyt herääminen saattaa viitata anestesiaan liittyvään ongelmaan ja erityisesti aivokuoren hypoksiaan, sillä aivojen näköalue on herkkä hapen puutteelle. Reaktio on erittäin harvinainen. Sitä on kuvattu ketamiiniyhdistelmäänestesian yhteydessä. Yleensä näkö palautuu kahden viikon kuluessa, kuten edellä kuvatusakin tapauksessa.

Toisessa tapauksessa kissa rauhoitettiin medetomidini-ketamiiniyhdistelmällä. Kissan herättyä sen silmäluomet, sidekalvot ja huulet olivat turvoksissa, punoittavat ja kutisevat. Oireet sopivat tyypin I yliherkkyysoireisiin, vaikka kyseiset lääkeaineet eivät yleensä allergisoi.

Cavalierkingcharlesinspanielin pentu rauhoitettiin medetomidiniilla korvien puhdistusta varten ja herätettiin atipametsolilla. Seuraavana aamuna pennulla oli hengitysvaikeuksia ja se menehtyi hoidosta huolimatta. Ruumiinavauksessa todettiin akuutti hemorraginen pneumonia ja subakuutti keuhkoödeema. Medetomidini- ja butorfanolin haittavaikutuksiin lukeutuu keuhkoödeema, jonka mekanismia ei tunneta. Tällaisia tapauksia on kuvattu enemmän kissoilla.

Karjalankarhukoira rauhoitettiin medetomidinilla ja butorfanolilla röntgenkuvausta varten. Kuvantamisen jälkeen koira alkoi kouristella. Koira sai herätteen ja käveli kotiin. Se kuitenkin lopetettiin parin vuorokauden kuluttua, koska se oli kouristellut vuorokauden ja vastasi hoitoon vain satunnaisesti. Koiralla oli ollut lääkitykseen liittymätön kouristelukohtaus runsas vuosi aiemmin, joten kyseessä saattoi olla epilepsia. Epilepsiahoitoaukset laukeavat herkästi uni- ja valvetilan rajalla kuten kuvatussa tapauksessa. Medetomidiniin ja butorfanolin haittavaikutuksina ei ole kuvattu epileptisiä kohtauksia.

Kani rauhoitettiin medetomidinilla ja ketamiinilla kastraatiota varten. Toimenpide ja anestesia sujuivat ongelmitta. Kani kuoli, kun se oli vietty kotiin. Ruumiinavausta ei suoritettu. Tapaus luokiteltiin mahdollisesti valmistesta johtuneeksi anestesiakuolemiksi.

Karprofeeni-tulehduskipulääkkeestä saatiin kolme haittailmoitusta, joista yksi oli vakava. Vanhan saksanpaimenkoiran degeneratiivista osteoartiriittia oli hoidettu kuukauden ajan karprofeenilla. Koira alkoi ripuloida lääkityksen loppumista seuraavana päivänä. Se joi normaalia enemmän, ei syönyt ja oli väsynyt. Koiralla todettiin lievästi kohonnut maksaentsyymiarvot, ja se sai nesteitä ja sulfatrimetopriimia injektiona. Maksaentsyymiarvojen kohoaminen jatkui seuraavana päivänä. Maksan ultraäänitutkimuksessa ei todettu parenkyymimuutoksia. Koira oli parin vuorokauden ajan nestehoidossa sairaalassa. Lisäksi se sai happosalpaajalääkettä. Sekä tulehduskipulääkkeet että sulfonamidit voivat olla maksatoksisia. Mekanismia pidetään idiosynkraattisena. Kyseessä saattoi siis olla lääkeaineista johtuva haitta.

Meloksikaamista tehtiin kaksi ilmoitusta. Ensimmäisessä tapauksessa kyseessä oli injektiokohtaan syntynyt granulomatyypinen patti. Syysuhde oli epäselvä, koska koira oli saanut samanaikaisesti samaan kohtaan muitakin lääkevalmisteita eikä muutoksen luonne ollut selvillä. Toisessa tapauksessa vanha mäyräkoira alkoi kahden vuorokauden kuluttua meloksikaamilääkityksen aloittamisesta oksentaa ja ripuloida. Pari vuorokautta myöhemmin oksennus muuttui ruskeaksi. Koira menehtyi oireenmukaisesta hoidosta huolimatta. Kaksi viikkoa ennen meloksikaamin määräämistä koira oli ollut huonossa kunnossa. Siltä oli leikattu pyometra ja se oli saanut kipulääkkeeksi karprofeenia. Ruumiinavauksessa todettiin vertymiä mahalaukun limakalvolla. Kyseessä oli mahdollisesti kipulääkkeiden aiheuttama haitta.

Skotlanninhirvikoiran nivelrikkoa hoidettiin natriumpentosaanipolysulfaattilla. Noin 20 minuutin kuluttua neljänestä injektioista koira kuoli äkillisesti. Syy jäi avoimeksi, koska koiralle ei suoritettu ruumiinavausta.

Muut pieneläinlääkevalmisteet

Aglepristonivalmisteesta tehtiin kaksi ilmoitusta epäilystä tehon puuttumisesta. Vaikka molemmat koirat olivat saaneet valmistetta ohjeen mukaisesti ei-toivotun tiineyden keskeyttämiseksi, niiden tiineys jatkui. Medroksiprogesteronin epäiltiin aiheuttaneen pysyvän haitan jalostusnartulle, joka sai sitä kiiman keskeytykseen, minkä jälkeen koiralle kehittyi pyometra. Koiralta jouduttiin poistamaan kohtu ja munasarjat.

Virtsankarkailuun tarkoitettua fenyylipropranoliamiinista saatiin kaksi haittavaikutusilmoitusta. Vanha uroskoira ei jaksanut kävellä, hoippui ja oli äreä kahden tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Valmiste ei ole tarkoitettu urosten hoitoon. Toisessa tapauksessa vanha narttu alkoi läähättää, muuttui levottomaksi ja oksensi saatuaan päivän annoksen kerralla. Narttu oli epilepsialääkityksellä ja sillä oli todettu pari vuotta aiemmin kohonnut maksaentsyymiarvot. Valmisteyhteenvedossa fenyylipropranoliamiinin mahdollisiksi haittavaikutuksiksi mainitaan löysät ulosteet, vetinen ripuli, ruokahaluttomuus, rytmihäiriöt ja kollapsit. Kirjallisuudessa kuvataan myös ärtyisyyttä. Suurin osa

haitoista johtuu sympaattisen hermoston liiallisesta ärsytyksestä. Valmistetta kehoitetaan käyttämään varoen eläimillä, joilla on esimerkiksi sydämen tai verenkiertoelinten sairaus, vakava munuaisten tai maksan vajaatoiminta, viherkaihi, sokeritauti, hypertyreosi, lisämunuaisen liikatoiminta tai muu aineenvaihduntasairaus.

Korvalääkkeistä tehtiin viisi ilmoitusta. Kolmessa tapauksessa oli kyse todennäköisestä kontaktidermatiitista, kahdessa mahdollisesti lääkevalmisteesta johtuneesta kuuroudesta. Jälkimmäisissä tapauksissa käytetty valmiste sisälsi polymyksiini-B:tä, joka neurotoksisuutensa vuoksi saattaa heikentää kuuloa kroonisessa sisäkorvan tulehduksessa ja joutuessaan sisäkorvaan, kun tärykalvo on rikki.

Haittavaikutukset tuotantoeläimillä

Tuotantoeläimien haitoista tehtiin 30 ilmoitusta, mikä on kaksi kertaa enemmän kuin vuonna 2004 (taulukko).

Estradiolia ja progesteronia sisältävän emätinkierukan epäiltiin aiheuttaneen naudalle vaginiitin ja ulkosyntyneiden turvotusta. Valmisteen haittoihin kuuluu vaginavuoto, joka loppuu, kun kierukka poistetaan. Kuvatussa tapauksessa epätyypillisistä piirteistä huolimatta syysuhdetta pidettiin mahdollisena. Lehmän juoksumahan laajentumaa ja dislokaatiota hoidettiin muiden tukihoidojen ohella menbutonia sisältävällä erityislupavalmisteella. Melko pian menbutonin laskimonsisäisen annon jälkeen lehmä kuoli. Menbutoni tunnetaan turvallisenä lääkkeenä. Valmisteyhteenvedossa mainitaan haittoina ataksia ja vappina, ja välittömästi injektion jälkeen voidaan nähdä tummaa ulostetta, lisääntynyt pötsimotiliteetti sekä syljen ja kyynelten eritystä. On mahdollista, että lehmän laskimoon annettu deksametasoni aiheutti haitan tai että eläin kuoli juoksumahan dislokaation aiheuttamiin vaikutuksiin. Lehmälle ei tehty ruumiinavausta.

Kahdeksan nautaa koskenutta ilmoitusta tehtiin penisilliinistä. Näistä neljä oli todennäköisiä allergisia reaktioita (turvotukset, urtikaria, kutina), yksi injektiokohdan reaktio ja yksi neljännen pistokerran jälkeinen kuolema (todennäköisesti anafylaksia tai suoneen joutunut lääkeaine). Riittä-

mättömästä varoajasta saatiin kaksi ilmoitusta penisilliini-injektioista ja kaksi intramammaareista.

Neljä ilmoitusta koski prokaiinipenisilliinin aiheuttamia yliherkkyyssreaktioita hevosilla. Islanninhevonen sai bentsyylipenisilliiniä lihakseen ja pian tämän jälkeen takapää alkoi horjua. Se oli ataktinen ja ylireagoi ääniin ja sen silmät ja korvat pyörivät. Hevonen toipui 15 minuutin kuluttua. Walesin poni muuttui levottomaksi ja ataktiseksi, kouristeli ja potki seinää silmiään pyöritellen muutaman minuutin kuluttua prokaiinipenisilliini-injektion jälkeen. Poni toipui noin viidessä minuutissa. Kahdessa tapauksessa lääkahoito johti hevosten kuolemaan. Hevosen jalkahaavaa hoidettiin prokaiinipenisilliini-injektioilla. Noin minuutin kuluttua kuudennen injektion jälkeen hevonen alkoi hengittää raskaasti ja sen silmät pyörivät päässä. Se meni makuulle ja kuoli noin 10 minuutin kuluttua. Amerikkalainen ravuri kaatui suorilta jaloilta injektion jälkeen, hengitti raskaasti ja hikoili ja sen silmät pyörivät päässä. Se nousi ylös 25 minuutin kuluttua ja vaikutti muuten toipuneelta, mutta liikkui jäykästi. Hevonen kuoli yllättäen yön aikana. Kaikissa tapauksissa oireet voivat johtua allergisesta reaktiosta penisilliinille tai muulle valmisteen ainesosalle tai valmisteen joutumisesta suonen sisään.

Penisilliiniyliherkkyydeksi miellettyssä reaktiossa voi olla kyse myös prokaiinin toksisuudesta (1). Prokaiinipenisilliini on suspensio, jossa bentsyylipenisilliini ja prokaiini ovat sitoutuneena suolaksi. Aineet irtautuvat toisistaan lihaksensisäisen injektion jälkeen. Jos tämä vapautuminen tapahtuu nopeasti, veren prokaiinipitoisuus voi nousta korkeaksi. Prokaiini voi aiheuttaa keskushermosto-oireita estämällä neuronien jänniteriippuvaisia natriumionikanavia ja vaikuttamalla keskushermoston GABA-reseptoreihin. Plasman esteraasit hydrolysoivat vapautuneen prokaiinin myrkyttömiksi metaboliiteiksi (para-aminobentsoehappo ja dietyyliaminoetanoli). Ruotsalaisessa tutkimuksessa todettiin, että plasman esteraasipitoisuudet olivat merkittävästi matalammat prokaiinipenisilliiniin reagoineilla hevosilla kuin hevosilla yleensä (2), mikä viittaa siihen, että kyse on prokaiinin toksisuudesta eikä allergisesta reaktiosta. Ihmisellä vastaava tila on Hoignen oi-

reyhtymä, jossa prokaiinia saanut potilas tulee ataktiseksi ja pelokkaaksi, alkaa vapista ja saattaa kokea hallusinaatioita. Kyseessä ei ole anafylaksia, koska verenpaine ei laske eikä potilas mene shokkiin.

Lampaalla kuvattu haittavaikutus oli uuhien kuolema 45 minuutin kuluttua neljännen, keisarinleikkauksen jälkeen annetun penisilliini-injektion jälkeen. Oireet alkoivat heti. Ne olivat takypnea, takykardia, huohottaminen, kouristelu, limakalvojen sinerrys, hypertermia ja kuolema. Koska samasta valmiste-erästä raportoitiin kolme muuta reaktiota (edellä mainitut islanninhevonen ja kaksi nautaa), varmistettiin, ettei erässä ei ollut virhettä. Lampaan oireet sopivat anafylaktiseen reaktioon.

Ihmislääkevalmisteet

Eläimille annetuista, ihmisille tarkoitettuista lääkevalmisteista tehtiin neljä ilmoitusta. Kissalle annettiin metoklopramidia suun kautta. Kissa alkoi mouruta, kuljeskeli ympäriinsä, kuopi maata, istui apaattisena tai sekavana paikallaan ja välillä tonki paikkoja. Kirjallisuudessa mainitaan, että metoklopramidi voi aiheuttaa harvoin mielentilan vaihtelua hyperaktiivisuudesta depressioon. Erityisesti kissoilla ilmenee disorientaatiota tai vimmaista käyttäytymistä.

Glargininsuliinista saatiin yksi haittavaikutusilmoitus, jossa epäiltiin ongelmaa insuliinikynän annostarkkuudessa, koska sokeritautia sairastavan kissan verensokeriarvot vaihtelivat hoidon aikana. Sokeritaudin hoitoon vaikuttavia tekijöitä on useita. Tapauksen tiedot olivat puutteelliset eikä insuliinikynän annostarkkuutta varmistettu, joten sitä ei voitu luokitella.

Imettävä hovawart-narttu sai 10 vuorokauden kuurin siprofloksasiinia metriitin hoitoon. Pennut olivat tällöin runsaan viikon ikäisiä. Viikon kuluttua lääkityksen loppumisesta yhdelle pennusta ilmaantui neurologisia oireita ja kahden viikon kuluttua kummalle muulle tuli samanlaisia oireita, muun muassa kuuroutta ja pään kallistumista. Diagnoosi oli synnynnäinen vestibulaarinen oireyhtymä. Kaksi kuukautta myöhemmin todettiin kompensatiota vestibularioireissa ja kuulon paranemista. Tavallisimmat fluorokinolonien haitat eläimillä ovat ruoansulatuskanavan häiriöt, kuten

pahoinvointi, oksentaminen ja ripuli. Nuorilla eläimillä fluorokinolonit voivat aiheuttaa muutoksia nivelrustoon. Fluorokinolonien käyttö on vasta-aiheinen tiineillä ja imettävillä koirilla sekä nuorilla eläimillä, mutta niiden käyttö saattaa olla tarpeellinen tietyissä tilanteissa, kun hyöty-haitta-suhde on myönteinen.

Yhdeksän kuukauden ikäinen lagotto romagnolo -koira sai virtsanti-putteluun fenyylipropanoliamiinidepottabletteja. Puolentoista vuorokauden kuluttua koira alkoi oksentaa, ripuloida ja virtsata tiheästi. Oireet hävisivät vuorokauden kuluttua lääkityksen lopettamisesta. Lääkkeen valmisteyhteenvedossa mainitaan haittoina muun muassa löysät ulosteet ja vetinen ripuli. Syysuhde luokiteltiin mahdolliseksi. Uudelleenaltistus olisi saattanut antaa lisävalaistusta.

Eläinlääkkeen haitta ihmiselle

Henkilö oli rauhoittamassa ponia laskimonsisäisesti detomidiniinilla, kun poni hypähti ja neula ruiskuineen upposi lääkkeen antajan peukalon tyven lihakseen. Koko lääkeannos (0,3 ml) meni todennäköisesti lihakseen. Noin 15 minuutin kuluttua henkilöä alkoi väsyttää. Raajojen liikuttaminen oli raskasta ja olo oli välinpitämätön. Lisäksi hänelle kehittyi voimakas hypotensio. Hänet vietiin sairaalaan, jossa hän sai nukkua nesteytyksessä tarkkailun alla. Potilas toipui muutaman tunnin kuluttua. Alfa-2-agonisti voi aiheuttaa sedaatiota, suun kuivumista, verenpaineen laskua ja sydämen sykkeen harvenemista.

Lääkelaitoksen eläinlääkeryhmä kiittää lämpimästi kaikkia ilmoittajia. Olette avaintekijöitä eläinlääketurvan edistämässä.

Haittavaikutusilmoituksen voi nyt myös tehdä sähköisesti. Lisätietoja ja lomake on verkkosivuillamme <http://www.laakelaitos.fi/uploads/laakeinfo/s-vethavatied.pdf>

Kirjallisuus

1. Tjävle H. Läkemedelsbiverkningar hos djur rapporterade under 2004, del 1. Svensk Veterinärtidning 13, 2005: 23-29.

2. Olsén L, Ingvast-Larsson C, Broström H, Larsson P ja Tjävle H. Low plasma esterase activity may be a risk factor for the acute adverse reactions to procaine benzylpenicillin in horses. J Vet Pharmacol Therap 29, 2006 suppl 1: 66-67.