

# Lääketietoa Lääkelaitokselta



Läkemedelsinformation från Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National Agency for Medicines, Finland

<b>Pääkirjoitus</b>	3	Lääkepolitiikka ei tullut vielä hallitusohjelmaan <i>Hannes Wahlroos</i>
	4	Dementiapotilaan kivun arvioinnin ja hoidon ongelmia <i>Reijo Tilvis   Mikko Björkman   Antti Sorva</i>
	8	Internet suomalaisten lääketiedon lähteenä <i>Ulla Närhi</i>
<b>Uutta lääkkeitä</b>	11	Sitagliptiini <i>Pirkko Paakkari</i>
<b>Haittavaikutuksista</b>	12	Haittavaikutustietojen tulkinnasta
	13	Statiinien aiheuttama myopia: yleinen vai harvinainen haitta? <i>Reijo Laaksonen   Terho Lehtimäki   Hannu Päivä   Matej Oresic</i>
	16	Statiinien haittavaikutuksista <i>Radhakrishnan Rajaratnam   Marja Forsell</i>
	19	Desmopressiinin käyttöaiheen poisto
	19	Bevasitsumabin käytölle silmänpohjan kostean ikärappeuman hoidossa ei ole perusteita
	20	Statiini ja muistihäiriö <i>John Melin</i>
	21	Disulfiraami ja maksahaitat <i>Pauliina Molander   Tapani Vuola</i>
<b>Lääkekäyttö</b>	23	Biologisten reumalääkkeiden käyttö Suomessa 2005 <i>Anna Koski-Pirilä</i>
	28	Statiinien kulutus Suomessa ja muissa Pohjoismaissa <i>Tinna Voipio   Pirkko Paakkari</i>
<b>Biologiset lääkkeet</b>	30	Biologiset lääkkeet, innovaatio ja lääkevalvonta
	31	Maitohappobakteeriko matkakaveriksi? <i>Outi Lapatto-Reiniluoto</i>
<b>Terveydenhuollon laitteet ja tarvikkeet</b>	33	Ilmoitetut vaaratilanteet 2005 ja 2006 <i>Hannu Seitsonen</i>
<b>Ex tempore</b>	36	Ylijohtajan EU-kokemuksia
<b>Eläinlääkkeistä</b>	37	Tulehduskipulääkkeet koirien ja kissojen kirurgiassa ja traumahoidossa <i>Sari Mölsä</i>



Hannes Wahlroos  
Ylijohtaja, professori  
Lääkelaitos

# Lääkepolitiikka ei tullut vielä hallitusohjelmaan

Pääministeri Matti Vanhasen II hallituksen ohjelma<sup>1</sup> ei tavoitteissaan sisällä lääkepolitiikan nimellä olevaa kokonaisuutta. Lääkkeet kuitenkin mainitaan, muussakin kuin kustannusmielessä. Hallituksen tavoiteohjelmaa voidaan lukea ja tulkita myös siinä mainitsematta jäävien asioiden kannalta.

Viimeisen parinkymmenen vuoden aikana hallitusohjelmissa on käsitelty lääkkeitä ja lääkehoitoa vain pintapuolisesti<sup>2</sup>. Jos lääkeasioita on ohjelmiin lainkaan sisällytetty, on tavoitteet asetettu lääkekustannusten hillinnän näkökulmasta. Tämä on ymmärrettävää. Suomen lääkekulutuksen kasvu vuosina 1993–2006 oli reseptien määrällä mitattuna 45 % ja DDD-kulutuksella mitattuna 52 %. Samalla aikavälillä lääkkeiden myynnin arvo kasvoi 171 % ja lääkekorvausten kokonaismenot 193 %.

Niinpä nykyisenkin hallituksen hyvinvointipolitiikkaa käsittelevässä luvussa lääkeasioiden lähtökohtana on kustannusten nousun hillintä. Tämä luvataan toteuttaa lääkekorvausjärjestelmän uudistamisella. Erityiseksi huomioon otettavaksi perusteeksi uusien lääkkeiden korvattavuudessa mainitaan niiden kustannusvaikuttavuus sairauden hoidossa. Väestön ikääntyminen lisää haastetta, varsinkin kun vanhusväestön oikeus hyvään hoitoon halutaan turvata ja luoda oikeudenmukaisempi maksukattojärjestelmä paljon palveluja ja lääkkeitä käyttävien aseman parantamiseksi.

Uutena politiikkatason muotoiluna hallitusohjelmassa voidaan pitää turvallisen lääkehoidon edistämistä ja kattavan lääkehuollon turvaamista. Utta näissä poliittisissa tavoitteissa on ensinnäkin se, että linjaa vedetään selkeän asiasisällön kautta, joskin aika yleisellä tasolla. Utta on myös se, että rahan käyttöä ja kustannuksia ei ole sidottu samaan yhteyteen. Vaikka yleisluonteisten tavoitteiden konkreettinen sisältö paljastuu usein vasta hallituskauden edetessä, voi olettaa, ettei hallitus ryhdy ainakaan sellaisiin toimiin, jotka vaarantaisivat näitä hallitusohjelmassa mainittuja yleisiä tavoitteita. Turvallinen lääkehoito ja kattava lääkehuolto ovat hyvää kivijalkainesta mille ohjelmalle tahansa.

Mistä hallitusohjelma vaikenee? Hallitusohjelmiin näyttäisivät nousevan kulloinkin vain välttämättömiä uudistuksia kaipaavat asiat, joista hallituspuolueet voivat sopia. Mihinkään ohjelmaan ei voida kirjata kaikkia asioita, ja toisaalta esille nousee aina uusia kysymyksiä. Luultavaa on, että tälläkin hallituskaudella julkiseen keskusteluun ja päätöksentekijöiden pöydälle nousee monia lääkealan kysymyksiä. Näitä voivat olla esimerkiksi lääkkeiden kaksikanavainen rahoitus, rationaalisen lääkkeen määräämisen ohjaus, apteekkimaksu ja -lupajärjestelmä, itsehoitolääkkeiden myynti sekä lääkehallinnon viilaustarpeet.

Hallitusohjelman eniten käytettyjä sanoja ovat innovaatioalkuiset tavoitteet. Hallitus muun muassa valmistelee välittömästi toimikautensa alussa kansallisen innovaatiostrategian. Olisi erittäin perusteltua, että myös lääkeinnovaatioiden edistämistä arvioitaisiin tässä yhteydessä kansallisista lähtökohdista. Suomen tieteellinen osaamis pääoma pitää osata hyödyntää entistä paremmin innovatiivisiksi teollisiksi ja kaupallisiksi menestystarinoiksi. Tämä tukisi myös EU:n lääkesektorin innovaatiopolitiikkaa.

Lääkkeiden kulutus ja lääkeasioiden merkitys terveydenhuollossa kasvavat tulevina vuosina. Hallitusohjelmassa mainitaan nyt nimeltä ainakin 20 erilaista politiikkasektoria. Lääkehuolto kokonaisuudessaan sisältää monia myönteisiä mahdollisuuksia. Jonakin päivänä lääkepolitiikka on otsikoissa ja ohjelmassa.

<sup>1</sup> <http://www.vn.fi/hallitus/hallitusohjelma/fi.jsp>

<sup>2</sup> Helmiö T. ym.: Lääkkeet terveystalouden tavoitteissa. TABU 2005:5;11-17.



Reijo Tilvis  
LKT, professori  
Yleissisätautien ja geriatrian yksikkö  
Hyks

Mikko Björkman  
LL, tutkijalääkäri  
Yleissisätautien ja geriatrian yksikkö  
Hyks

Antti Sorva  
Ylilääkäri  
Akuuttisairaalaosasto/pitkäaikaissairaalat  
Helsingin terveystieteiden keskus

## Dementiapotilaan kivun arvioinnin ja hoidon ongelmia

*Dementoituneiden kivun hoidossa törmätään usein kolmeen ongelmaan, joita ovat kipujen tunnistaminen, sopivan hoitomuodon valinta ja hoitovasteen arviointi. Tarvitaan tiettyä herkkyyttä epäillä kipujen mahdollisuutta esimerkiksi dementoituneen potilaan käytösmuutosten aiheuttajaksi.*

Monet tutkimukset ovat osoittaneet yhtäpitävästi dementoituneiden vanhusten kipua hoidettavan vähemmän kuin muiden vanhuspotilaiden, joilla on vastaavia kipuja aiheuttavia sairauksia (1–8). Erot ovat nähtävissä esimerkiksi syöpä- (3), lonkkamurtuma- (1, 4) ja vanhainkotipotilailla (2, 6). Ero on käynyt ilmi myös suomalaisessa selvityksessä, jossa dementoituneiden terveyskeskuspotilaiden kipuja havaitaan ja hoidetaan vähemmän kuin muiden kiputiloija (7). Myös pitkäaikaisen laitoshoidon potilailla kivun esiintyvyys näyttää vähentyvän dementian asteen syvenemisen myötä (5). Viitteet siitä, että kipujen hoito on vähäisempää Alzheimerin tautia sairastavilla kuin esimerkiksi vaskulaarista dementiaa sairastavilla ovat antaneet uusia virikkeitä ja ulottuvuuksia kognition ja kipujen yhteyksien tutkimukselle (8).

### Muuttuuko kipuaistimus dementiassa?

Kipuaistimuksen muutoksia vanhetessa on tutkittu paljon ja yksittäisistä ristiriitaisista tutkimustuloksista huolimatta jonkinlainen yleiskuva on hahmottunut (9–11). Perifeerinen kipukynnys näyttää nousevan hieman vanhetessa. Käytännössä muutos on vähäinen ja johtuu hermoston A-

deltasäikeiden heikentyneestä toiminnasta. Toisaalta vaikean kivun sietokyky on heikentynyt ikääntyneillä potilailla, vaikka lievä ärsytys ei heistä tunnu aina yhtä herkästi kivulta kuin nuoremmissa. Syynä pidetään kipuja moduloivien järjestelmien heikentymistä. Viskeraalisen kivun tunteen vaimentumisesta on paljon kliinistä näyttöä. Syyksi katsotaan autonomisen hermoston toiminnan heikentymistä, mitä voivat aiheuttaa monet sairaudet. On osoittautunut vaikeaksi selvittää sitä, missä määrin ja miten kipuaistimus ja reaktiot kipuun muuttuvat kognition heikentyessä (12). Benedtin työryhmän tutkimusten mukaan Alzheimerin taudissa sensorisen kiputuntemuksen (lateraaliset kipuradat) kynnykset näyttäisivät säilyvän hyvin, mutta kipujen laukaisemat autonomiset ja affektiiviset vasteet (mediaaliset kipuradat) vaimentuvat (12). Tällöin jo vähäisetkin viitteet kipukäyttäytymisestä voivat olla merkinä merkittävästä kivusta Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla. Muiden dementoivien aivosairauksien osalta muutokset ovat vielä epäselvempiä.

### Dementoituneiden potilaiden kivun arviointi

Melko dementoitunutkin potilas kykenee yleensä ilmaisemaan ki-

puaan sanallisesti ja ymmärtää tätä koskevat kysymykset (13). Vaikeasti dementoituneiden kohdalla joudutaan turvautumaan havainnointiin ja käytöksen muutosten tulkintoihin. Laajasti käytetty *Resident Assessment Instrument* (RAI) -järjestelmä, josta on kehitetty vertailukelpoiset työvälineet muun muassa pitkäaikaisen laitoshoidon ja akuuttihoiton tarpeisiin, sisältää myös arvion potilaan kivusta (14, 15). RAI-järjestelmä arvioi kivun intensiteettiä ja ilmaantumistiheyttä perustuen potilaan omaan ja ymmärrys- tai kommunikaatiovaikeuksien yhteydessä myös arvioitsijan ilmoitukseen.

Dementoituneiden ja kommunikoimaan kykenemättömien potilaiden kivun arviointiin on myös kehitetty useita erilaisia, mutta toistaiseksi vajavaisesti standardoituja mittareita (16–18). *Pain Assessment in Advanced Dementia Scale* (PAINAD-mittari) on yksi näistä mittareista, joka perustuu kivun aiheuttamien käyttäytymisen muutosten strukturoituun havainnointiin (19). PAINAD-kipumittari rakentuu viidestä havaintokategoriasta: hengitys, ääntely, kasvojen ilmeet, kehon kieli ja lohdutettavuus. Kussakin kategoriassa on kolme pisteluokkaa (0–2) kivun aiheuttamille käyttäytymisen muutoksille (taulukko 1). Kivun

Taulukko 1. PAINAD-mittari (Pain Assessment in Advanced Dementia Scale (PAINAD-mittari)).			
	0	1	2
Hengitys	Normaali ja huomaamaton.	Hengitys ajoittainen vaivalloista. Lyhyitä hyperventilaatiojaksoja.	Hengitys äänekästä ja vaivalloista. Pitkiä hyperventilaatiojaksoja. Cheyne-Stokes-tyyppinen hengitys.
Ääntely	Ei ääntelyä. Tyytyväinen ääntely.	Satunnaista vaikerointia tai voihketta. Valittavaa tai moittivaa, hiljaista puhetta.	Rauhatonta huutelua. Äänekästä vaikerointia tai voihketta. Itkuu.
Ilmeet	Hymyilevä tai ilmeetön.	Surullinen. Pelokas. Tuima.	Irvistää.
Kehon kieli	Levollinen.	Kireä. Ahdistunutta kävelyä. Levotonta liikehdintää.	Jäykkä. Kädet nyrkissä. Polvet koukussa. Pois vetämistä tai työntämistä. Riuhdomista.
Lohdutettavuus	Ei tarvetta lohduttamiseen.	Ääni tai kosketus kääntää huomion muualle tai tyynnyttää.	Lohduttaminen, huomion pois kääntäminen tai tyynnyttäminen ei onnistu.

arviointi suoritetaan noin 5 minuutin havaintojakson aikana. Kipua arvioidaan yhteenlasketun kokonaispisteiden 0–10 perusteella, jossa 0 vastaa kivutonta tilaa ja 10 voimakkainta kipua. Kivun taso arvioidaan ennen hoitotoimenpiteitä ja niiden aikana.

Vertailimme äskettäin kipujen ilmaantuvuutta iäkkäillä demen-toituneilla sairaalapotilailla sekä päivystyssairaalassa että pitkäaikaishoidossa Helsingissä (20). Akuuttisairaalassa (n = 95) RAI-AC-mittarin perusteella 51 % potilaista oli kärsinyt kivusta viimeisen vuorokauden aikana (taulukko 2). PAINAD-mittarilla puolestaan todettiin levossa 47 %:lla ja hoitotoimenpiteiden aikana 77 %:lla potilaista viitteitä kivusta. Mittareiden arviot olivat yksimielisesti levossa vain hieman yli puolella potilaista. RAI-AC-mittarilla kivuttomiksi todetuista potilaista lähes joka toinen osoittautui PAINAD-mittarilla kivuliaaksi. Hoitotoimenpiteiden aikana PAINAD-mittarilla jo yli kaksi kolmesta RAI-AC-mittarilla kivuttomaksi arvioituista potilaista näytti kivuliaalta. Potilaiden kognition tasoa ei vertailussa määritetty, mutta akuuttisairaalassa potilaat pääsääntöisesti kykenivät itse vastaamaan RAI-järjestelmän kipua koskeviin kysymyksiin.

Pitkäaikaisessa laitoshoidossa olevat potilaat (n=202) eivät pääsääntöisesti kyenneet lainkaan vastaamaan RAI-LTC-mittarin kipua koskeviin kysymyksiin, vaan vastaukset perustuivat potilaiden

hoitajien yhteiseen arvioon. PAINAD-mittarilla kipua ilmeni levossa 43 %:lla ja hoitotoimenpiteiden aikana 75 %:lla potilaista. Päivittäisen kivun osalta mittarit olivat yksimielisiä enää noin kolmanneksen kohdalla ja muutoin mittareiden yksimielisyys oli runsaat 50 % akuuttigeriatrian vuodeosastopotilaiden tavoin. PAINAD -mittarilla kivusta kärsivien potilaiden osuus levossa oli noin 40 % ja hoitotoimenpiteiden aikana noin 70 % RAI-LTC-mittarilla kivuttomiksi tulkituista. Val-

taosa PAINAD-mittarilla levossa kivuttomiksi tulkituista potilaista näytti kärsivän kivusta hoitotoimenpiteiden aikana. Pienellä osalla näistä potilaista hoitotoimenpiteiden aikaiset kivut olivat jopa erittäin voimakkaita. Hoitotoimenpiteiden aikana kivuttomiksi todetuista potilaista puolestaan lähes 95 % luokiteltiin kivuttomiksi myös levossa.

RAI-järjestelmän ja PAINAD-mittarin antamat arviot kivusta poikkesivat siis huomattavasti toisistaan sekä lievemmin demen-

Taulukko 2. Kivun kirjautuminen PAINAD-mittarilla levossa ja hoitotoimenpiteiden aikana sekä RAI-järjestelmässä (%).

	PAINAD levossa		PAINAD toimenpiteissä		RAI-kipua yhteensä
	Kipua	Ei kipua	Kipua	Ei kipua	
Kipua viimeisen 24 h aikana akuuttigeriatrian vuodeosastopotilailla (n = 95)					
RAI-kipua	25,3	25,3	43,2	7,4	51
Ei RAI-kipua	22,1	27,4	33,7	15,8	49
PAINAD-kipua yhteensä	47	53	77	23	100
Kipua harvemmin kuin päivittäin pitkäaikaisen sairaalahoidon potilailla (n = 202)					
RAI-kipua	23,8	21,8	39,1	6,4	46
Ei RAI-kipua	19,3	35,1	35,6	18,8	54
PAINAD-kipua yhteensä	43	57	75	25	100
Päivittäistä kipua viimeisen viikon aikana pitkäaikaisen sairaalahoidon potilailla (n = 202)					
RAI-kipua	7,9	5,9	12,4	1,5	14
Ei RAI-kipua	35,1	51	62,4	23,8	86
PAINAD-kipua yhteensä	43	57	75	25	100



toituneilla akuuttisairaanhoidon että vaikeasti dementoituneilla pitkäaikaissairaanhoidon vanhuspotilailla. Erikseen kipumittareiden tuloksia tarkasteltaessa molemmat raportoivat lähes joka toisen aineistomme potilaan kärsivän vähintään viikoittaisista kivuista, mutta yksimielisesti RAI-järjestelmä ja PAINAD-mittari luokittelivat vain noin joka neljännen potilaan kivuliaaksi. Lisäksi hoitotoimenpiteiden aikana PAINAD-mittarilla todettiin viitteitä kivusta miltei kolmella neljästä RAI-järjestelmällä kivutomaksi tulkituilla potilailla.

Tulosten tulkintaa vaikeuttaa objektiivisen ns. kultaisen standardin puuttuminen vaikeasti dementoituneiden potilaiden kivun arvioinnissa. Näiden potilaiden kohdalla PAINAD-mittarin luotettavuudesta ja validiteetista on maailmalla kuitenkin jo rohkaisevaa näyttöä (16-18). PAINAD-mittarin käyttöönotto ja arviointien tekeminen hoitotoimenpiteiden yhteydessä näyttäisi kuitenkin lisäävän kipujen raportointia, mikä on johtanut esimerkiksi lisääntyneeseen kipulääkkeiden käyttöön (21). Lisäksi potilaan omaa ilmoitusta on pidetty soveltumattomana kivun arviointimenetelmänä keskivaikeaa tai vaikeaa dementiaa sairastavilla potilailla, koska oman ilmoituksen on todettu selvästi poikkeavan sekä hoitohenkilökunnan tekemistä arvioista että PAINAD-mittarilla saaduista tuloksista (22). Tähän sopien RAI-järjestelmän onkin todettu aliarvioivan kognitiivisesti heikentyneiden laitospotilaiden kipuja (23). Vertailun perusteella erityisesti hoitotoimenpiteiden aikana PAINAD-mittarilla todettu kivuttomuus näyttäisi antavan melko vahvan viitteen potilaan todellisesta kivuttomuudesta. Lisätutkimuksia kuitenkin vielä tarvitaan ennen kuin PAINAD-mittaria voidaan laajamittaisesti suositella dementoituneiden vanhusten ainoaksi kivunarviointivälineeksi.

Dementoituneidenkin potilaiden kipu on aina subjektiivinen kokemus ja erityisesti kommunikoimaan kykenemättömien potilaiden kaikki kivun arviointime-

netelmät ovat vajavaisia. Potilaan käyttäytymisen muutosten taustalla voi kivun sijaan tai ohella olla myös muita tekijöitä, kuten esimerkiksi jano, WC-tarve, epätarkoituksenmukainen viriketaso, masennus, psykoosi tai epämukava vaatetus. Lisäksi muutokset dementoituneen potilaan käyttäytymisessä voivat olla hyvin monimuotoisia. Käyttäytymistä havainnoivia kivun arviointimenetelmiä kehiteltäessä ja arvioitaessa onkin jatkossa perusteltua keskittyä mittareihin, joissa tarkkailaan käyttäytymisen muutoksia useissa eri havainto-osiossa.

Vaikka käyttäytymisen muutoksia strukturoidusti havainnoivien kipumittareiden voidaan katsoa tulkitsevan dementoituneen potilaan yleistä tyytymättömyyttä helposti kivuksi, niin näiden mittareiden avulla saadaan kuitenkin yksi mahdollisuus lisää pysähtyä potilaan kohdalle ja arvioida tarkemmin syytä kipumittarin ilmoittaman poikkeaman taustalla.

### Pitäisikö kivun hoitoa tehostaa?

Jo eettisistä syistä tulisi myös dementoituneiden potilaiden kohdalla pyrkiä kivun lievitykseen, jos kivuttomuutta ei voida taata. Kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia, joissa olisi testattu kipulääkityksen vaikutuksia dementoituneiden potilaiden kipukäytökseen tai muihin seurauksiin, on kuitenkin tehty hyvin vähän. Kahdessa retrospektiivisessä selvityksessä on saatu viitteitä siitä, että kipulääkkeiden lisättyyn käyttöön on liittynyt psykenlääkkeiden käytön vähentyminen (24, 25). Agitoitumisasteen (*Cohen-Mansfield Agitation Inventory*)

muutosta on mitattu 25:llä kivutomaksi tulkittuna dementoituneella potilaalla, joille annettiin neljän viikon ajan lumelääkettä ja edelleen seuraavan neljän viikon ajan pieni annos pitkävaikutteista morfiinia (oksikodoni 10 mg 1 x 2). Oletuksena oli, että osa agitoitumisesta johtuu tunnistamattomista kivuista ja että oireet helpottuvat kipulääkityksellä. Näin ei kuitenkaan käynyt, joskin hypoteesin mukainen havainto löytyi yli 85-vuotiaiden alaryhmästä. Spekulaatioksi jäi se, että vain vanhimmilla morfiiniannos oli ollut riittävän korkea (26). Vastaava koe tehtiin parasetamolilla, jota annettiin (3 x 1 000 mg) vuoroin lumelääkkeen kanssa kumpaakin sokkoutetusti neljän viikon ajan (27). Kipulääkejaksojen aikana potilaat olivat enemmän liikkeellä ja sosiaalisesti aktiivisempia. Vastoin odotuksia agitaatio-oireet eivät vähentyneet eikä henkinen hyvinvointi parantunut. Psykenlääkkeiden käyttö ei myöskään vähentynyt. Tutkittaessa 39 dementoitunutta (MMSE 4,3 ± 5) degeneratiivista nivelsairautta sairastavaa potilasta säännöllisen ja tarvittavan parasetamolilääkityksen välillä ei todettu eroa kivun hoidossa (28). Käytetty 2 600 mg:n vuorokausiannos oli kuitenkin riittämätön vähentämään tyytymättömyyttä lumelääkeryhmään verrattuna. Uusia laajempia tutkimuksia tarvittaisiin pikaisesti tämänkin kysymyksen selvittämiseksi.



TABU 3. 2007

## Kirjallisuus

1. Feldt KS, Ryden MB, Miles S. Treatment of pain in cognitively impaired compared to cognitively intact older patients with hip-fracture. *J Am Ger Soc* 1988;46:1079-1085.
2. Sengstaken FA, King SA. Problems of pain and its detection among geriatric nursing home residents. *J Am Ger Soc* 1993;41:541-544.
3. Bernabei R, Gambassi G, Lapane K, Landi F, Gatsonis C, Dunlop R, Lipsitz L, Steel K, Mor V. Management of pain in elderly patients with cancer. SAGE Study Group. Systematic Assessment of Geriatric Drug Use via Epidemiology. *JAMA*. 1998 Jun 17;279(23):1877-82.
4. Morrison RS, Siu AL. A comparison of pain and its treatment in advanced dementia and cognitively intact patients with a hip fracture. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:240-8.
5. Finne-Soveri UH, Ljungren G, Schroll M, ym. Pain and its associates with disability in the institutional long-term care in four Nordic countries. *The Canadian Journal of Aging* 2000; 19:38-49.
6. Herr K, Decker S. Assessment of pain in older adults with severe cognitive impairment. *Ann Long Term Care* 2004;12:46-52.
7. Mäntyselkä P, Hartikainen S, Louhivuori-Laako K, Sulkava R. Effects of dementia on perceived daily pain in home-dwelling elderly people: a population-based study. *Age Ageing*. 2004; 33:496-499.
8. Lindeboom J, Weinstein H. Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment. *Eur J Pharmacol*. 2004 Apr 19; 490(1-3):83-6.
9. Gibson SJ. Pain and aging: The pain experience over the adult life span. *Proceedings of the 10th World Congress of Pain Vol 24*. Toim. O.Dostrovsky, DB Carr ja M Kolzenburg IASP Press, Seattle 2003; 767-90
10. Tilvis R. Vanhusten kivut. *Duodecim* 2004;120:223-7.
11. Tilvis R. Muuttuko kipu ihmisen vanhetessa? *Suom Lääkäril* 2004;36: 3265-7.
12. Scherder E, Oosterman J, Swaab D, Herr K, Ooms M, Ribbe M, Sergeant J, Pickering G, Benedett F. Recent development in pain in dementia; Clinical review. *BMJ* 2005;330: 461-464.
13. Pautex S, Michon A, Guedira M, Edmond H, Le Lous P, Samaras D, Michel J-P, Herrmann F, Giannakopoulos P, Gold G. Pain in severe dementia: self-assessment or observational scales? *Journal of the American Geriatrics Society* 2006;54(7):1040-5.
14. Noro A, Finne-Soveri H, Björkgren M, Vähäkangas P (toim.). Ikääntyneiden laitoshoidon laatu ja tuottavuus - RAI-järjestelmä vertailukehittämisessä. Stakes 2005.
15. Noro A, Finne-Soveri H, Björkgren M, Häkkinen U, Laine J, Vähäkangas P, Kerppilä S, Storbacka. RAI-tietojärjestelmän käyttöönotto ja pitkäaikais-hoidon benchmarking. RAI-raportti 1/2001. Stakes Aiheita 17/2001.
16. Stolee P, Hillier L, Esbaugh J, Bol N, McKellar L, Gauthier N. 2005. Instruments for the assessment of pain in older persons with cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* 53(2):319-326.
17. Herr K, Bjoro K, Decker S. Tools for Assessment of Pain in Nonverbal Older Adults with Dementia: A State-of-the-Science Review. *Journal of Pain and Symptom Management* 2006;31(2):170-192.
18. Zwakhalen S, Hamers J, Abu-Saad H, Berger P. Pain in elderly people with severe dementia: a systematic review of the behavioural pain assessment tools. *BMC Geriatrics* 2006;6:3.
19. Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia. *Journal of the American Medical Directors Association* 2003;4(1):50-51.
20. Björkman M, Palviainen J, Laurila J, Tilvis R. Kivun arviointi iäkkäillä dementoituneilla sairaalapotilailla; kokemuksia kahdesta kipumittarista. *Suom. Lääkäril*, painossa 2007.
21. Hutchison R, Tucker W, Kim S, Gilder R. Evaluation of a behavioral Assessment Tool for the Individual Unable to Self-report Pain. *American Journal of Hospice & Palliative Care* 2006;23(4):328-31.
22. Leong I, Chong M, Stephen J. The use of self-reported pain measure, a nurse-reported pain measure and the PAINAD in nursing home residents with moderate and severe dementia: a validation study. *Age & Ageing* 2006;35(3):252-6.
23. Cohen-Mansfield J. The Adequacy of the Minimum Data Ser Assessment of Pain in Cognitively Impaired Nursing Home Residents. *Journal of Pain and Symptom Management* 2004;27(4):343-351.
24. Douzjian M, Wilson C, Schulz M ym. A program to use pain control medication to reduce psychotropic drug use in residents with difficult behavior. *Ann Long Term Care* 1998;6:174-179.
25. Kovach CR, Weissman DE, Griffe J ym. Assessment and treatment of discomfort for people with late-stage dementia. *J Pain Symptom Manage* 199;18:412-419.
26. Manfredi PI, Breuer B, Wallestein S, Stegman M, Bottemley G, Libow L. Opioid treatment for agitation in patients with advanced dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:700-705.
27. Chibnall JT, Tait R, Harman B, Luebbert RA. Effects of acetaminophen on behavior, Well-being, and psychotropic medication use in nursing home residents with moderate-to-severe dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53:1921-1929.
28. Buffum MD, Sands L, Miaskowski C, Brod M, Washburn A. A clinical trial of the effectiveness of regularly scheduled versus as-needed administration of acetaminophen in the management of discomfort in older adults with dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2004 Jul;52(7):1093-7.

## Internet suomalaisten lääketiedon lähteenä

*Lääkelaitos selvitti vuonna 2005 Internetin merkitystä suomalaisen lääketiedon lähteenä. Kuten olettaa saattaa, varsinkin nuoret käyttävät Internetiä yhä enemmän myös lääketiedon etsimiseen. Tämä ei kuitenkaan näytä vähentävän kirjallisen tai kasvokkain annettavan lääketiedon tarvetta.*

Verkosta haetaan usein terveyteen liittyvää tietoa. Viime vuonna julkaisun tutkimuksen mukaan 7 % Internetin amerikkalaisista käyttäjistä (noin 10 miljoonaa aikuista) etsi terveystietoa verkosta yhden päivän aikana (1). Eurooppalaisen tutkimuksen mukaan jo vuonna 2003 noin 8 % (noin 26 miljoonaa) EU-kansalaisista haki terveyteen liittyvää tietoa verkosta kerran kuukaudessa ja noin 1 % (noin 190 000) päivittäin (2). Noin 7 % suomalaisista (yli 420 000 henkeä) haki terveystietoa verkosta kerran kuukaudessa ja noin 1 % (noin 53 000 henkeä) kerran viikossa (2).

Internetin avulla etsitään yhä enemmän myös lääketietoa. Kansanterveyslaitoksen selvityksen mukaan vuonna 1999 lääketietoa haki Internetistä noin 1 % ja vuonna 2002 noin 3 % vastaajista (3, 4). Vuonna 2005 tehdyn tutkimuksen mukaan jo 9 % vastaajista oli etsinyt tietoa käyttämistään resepti- ja itsehoitolääkkeistä Internetistä (5).

### Menetelmät

Tutkimus tehtiin puhelimitse valtakunnallisen omnibustutkimuksen yhteydessä kahdessa osassa: ensimmäinen viikolla 39 ja toinen viikoilla 48 ja 49 v. 2005. Molemmassa haastateltiin 502 vastaajaa, joten lopulliseen tutkimusjoukkoon kuului 1 004 henkilöä. Tutkimushenkilöt olivat

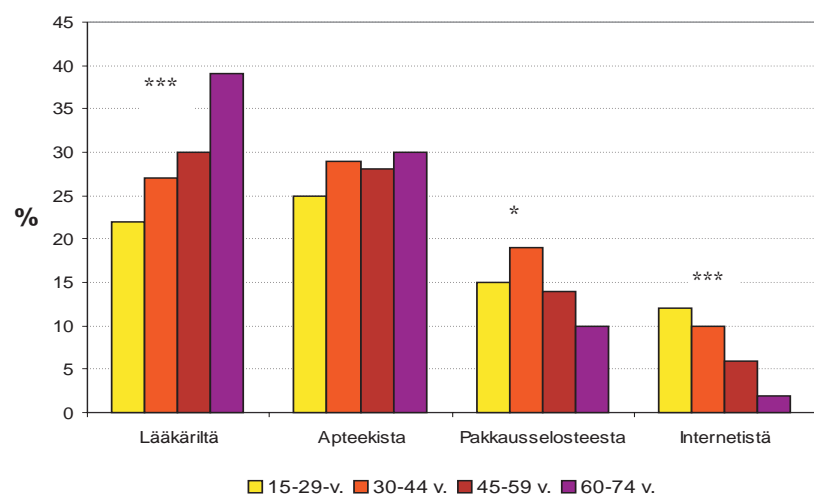
iältään 15–74-vuotiaita. Heidän valintansa oli kiintiöity sukupuolen ja ikäryhmän mukaan alueittain, ja pienet poikkeamat oli painotettu vastaamaan todellista ikä- ja sukupuolijakaumaa. Tulosten analysointia varten vastaajat jaettiin neljään ikäryhmään: 15–29, 30–44, 45–59 ja 60–74-vuotiaat. Vastaajilta kysyttiin:

1. *Oletteko hakeneet tietoa lääkkeistä Internetistä?*
2. *Mistä viimeksi haitte tai saitte johonkin lääkkeeseen liittyvää tietoa?*
3. *Mistä lääkkeisiin liittyvästä asiasta haitte tai saitte tuolloin tietoa?*
4. *Missä muodossa haluaisitte saada lääketietoa?*

Ensimmäisen kysymyksen vastausvaihtoehdot olivat *kyllä* tai *ei*. *Kyllä*-vastanneilta (n=312) kysyttiin vielä millä tavalla he yleensä hakevat tietoa verkosta.

Kaikilta vastaajilta (n=1 004) kysyttiin viimeisintä lääketiedon lähdettä, ja vastaukseksi hyväksyttiin yksi lähde monesta vaihtoehdosta (ks. tulokset ja kuva). Internetistä viimeksi tietoa hakenneilta (n=76) kysyttiin haetun tiedon aihetta. Vastaus valittiin taulukossa 1 esitetyistä vaihtoehdoista.

Kaikilta vastaajilta kysyttiin vielä millä menetelmällä he tulevaisuudessa haluaisivat saada lääketietoa. Vastausvaihtoehdot on esitetty taulukossa 2.



Kuva. Yleisimmät lähteet (%), joista vastaajat (n=1 004) olivat viimeksi hakeneet tai saaneet lääkkeisiin liittyvää tietoa ikäryhmien mukaan jaoteltuina<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Khiini neliolesti ikäryhmien välillä: \*p ≤ 0,05 ja \*\*\*p ≤ 0,001



## Tulokset

Kolmannes vastaajista (31 %, n=312) oli etsinyt tietoa lääketietoa Internetistä etsineistä (59 %, n=184) oli naisia. Ikäryhmittäin tarkasteltuna kaikista 15–29-vuotiaista vastaajista lääketietoa oli verkosta etsinyt 34 % (n=106), 30–44-vuotiaista 36 % (n=111), 50–64-vuotiaista 22 % (n=69) ja 60–74-vuotiaista 8 % (n=26). Ikäryhmien väliset erot olivat tilastollisesti merkitseviä ( $p \leq 0,001$ ).

Yleisin keino (82 % Internetistä tietoa hakeneista, n=255) etsiä tietoa verkosta oli käyttäjä hakukonetta (esimerkiksi Googlea). Tietäyttyä sivulta tietoa haki 31 % (n=98).

Vastaajien viimeisin tietolähde oli yleisimmin lääkäri (29 %, n=292), apteekki (28 %, n=281) tai lääkevalmisteen pakkausloste (PL) (15 %, n=147) (kuva). Internet oli viimeisin lääketiedon lähde 8 prosentille (n=76) vastaajista. 15–29-vuotiaiden ryhmässä Internet oli merkittävästi useammin viimeisin lääketiedon lähde kuin muissa ikäryhmissä ( $p \leq 0,001$ ). Vain muutama vastaaja oli hakenut viimeksi lääketietoa terveyden- tai sairaanhoidajalta, lääkealan lehdistä tai kirjoista, sukulaisilta tai ystävilä, televisiosta, sanoma- ja aikakauslehdistä, lääkkeitä kertovista vihkosista tai esitteistä, tai lääkeyrityksiltä. Kukaan vastaajista ei maininnut lääkemainoksia, radiota, potilasjärjestöjä, lääkeviranomaista tai palvelupuhelimia tuoreimmaksi lääketiedon lähteeksi.

Ne, jotka olivat viimeksi etsineet lääketietoa Internetistä, olivat yleisimmin hakeneet tietoja lääkkeen vaikutuksesta tai käyttötarkoituksesta (54 %, n=41) ja sen haittavaikutuksista (26 %, n=20) (taulukko 1). Moni vastaaja valitsi vaihtoehdon *muu aihe*, mikä tarkoitti mm. kauppanimellä haettua yleistietoa lääkkeestä tai tietoa rokotteista.

Vastaajat pitivät parhaimpana painettuna (47 %, n=472) ja kasvokkain (42 %, n=422) annettua lääketietoa (taulukko 2).

Työikäiset (30–59-vuotiaat) pitivät painettuna saatua ( $p \leq 0,05$ ), vanhimmat vastaajat (60–74-vuotiaat) kasvokkain annettua ( $p \leq 0,05$ ) ja nuorimmat (15–29-vuotiaat) Internetistä haettavaa ( $p \leq 0,01$ ) lääketietoa toivutuimpana tapana saada lääketietoa tulevaisuudessa.

## Pohdinta

Kolmannes tämän tutkimuksen vastaajista oli käyttänyt Internetiä lääketiedon etsimiseen. Se nimettiin viimeisintä tietolähdettä kysyttäessä neljän yleisimmän lähteen joukkoon heti lääkärin, proviisorin tai farmaseutin ja pakkauslosten jälkeen. Suomalaisen Internetin käyttö on lisääntynyt 70,5 % vuodesta 2000 vuoden 2007 maaliskuuhun (6), ja on todennäköistä, että Internetin merkitys myös lääketiedon lähteenä kasvaa edelleen (1).

Lääketietoa haettiin yleisimmin hakukoneen avulla. Samanlaisia tuloksia on saatu myös muualla (1, 7). Yleensä tiedon hakijat tutustuvat vain muutama ensimmäiseen hakukoneen antamaan osumaan (7). Sivuston taustatiedot (esimerkiksi kirjoittaja, sivuston omistaja tai käyttötiedot) tarkistetaan vain harvoin (7, 8). Internetin kautta saatavan tiedon laatu vaihtelee, eikä tietoa etsivä välttämättä osaa erottaa luotettavaa tietoa vähemmän luotettavasta (9). Kuluttajia

**Taulukko 1.** Aiheet, joista Internetistä haettiin lääkkeisiin liittyvää tietoa. Mukana ovat ne vastaajat (n=76), jotka ilmoittivat Internetin viimeisimmäksi lääketiedon lähteeksi.

Lääketiedon aihe	%
Vaikutus tai käyttötarkoitus	54
Haittavaikutukset	26
Annos	7
Hinta	7
Yhteisvaikutukset	4
Koostumus	4
Korvaava valmiste	3
Yhteisvaikutus alkoholin kanssa	3
Käyttö lapsille	3
Lääkkeen ottaminen	1
Säilytys	1
Käyttö raskauden/imetyksen aikana	1
Milloin lääkettä ei saa/voi käyttää	1
Muu	9
Ei osaa sanoa	4

tuleekin opastaa kriittisyyteen ja arvioimaan löydetyn tiedon laatua ja luotettavuutta (10).

Tämän tutkimuksen perusteella verkosta haetaan eniten lääkkeen vaikutukseen tai käyttötarkoitukseen liittyvää tietoa. Internetistä haetun lääketiedon aiheesta on julkaistu vain vähän tutkimuksia. Vakavaa sairautta, esimerkiksi syöpää sairastavien potilaiden on kuitenkin raportoitu etsivän Internetistä perustietoa lääkkeestä ja sen käytöstä (11).

Vuonna 2005 julkaistussa tutkimuksessa potilaat ilmoittavat ensisijaiseksi terveyteen liittyvän

Missä muodossa	15–29 v.	30–44 v.	45–59 v.	60–74 v.	Yhteensä
Painettuna	41	52	52	44	47*
Kasvokkain	44	35	41	48	42*
Internetin välityksellä	10	8	5	2	6**
Television välityksellä	4	3	2	4	3
Puhelimitse	1	1	1	0	1
Radion välityksellä	0	0	0	1	0
Ei osaa sanoa	0	1	0	1	1

**Taulukko 2.** Missä muodossa vastaajat (n = 1 004) haluaisivat saada lääketietoa (paras vaihtoehto). Vastaukset on jaoteltu ikäryhmän mukaan.

<sup>1</sup> Khiin neliötesti ikäryhmien välillä: \* $p \leq 0,05$  ja \*\* $p \leq 0,01$

tiedon lähteekseen lääkärin, mutta todellisuudessa he kuitenkin useimmin etsivät ensin tietoa Internetistä ja ottivat lääkäriin yhteyttä vasta tämän jälkeen (12). Tämä ei kuitenkaan tarkoita lääkärin antaman lääketiedon merkityksen vähentymistä. Euroopalaisen tutkimuksen mukaan Internetin kautta saatavan tiedon avulla arvioidaan lääkärikäynnin tarpeellisuutta, valmistaudutaan vastaanotolle ja etsitään lisätietoa lääkärin vastaanoton jälkeen (13). Internet näyttää pikemminkin täydentävän perinteisiä lääketiedon lähteitä kuin uhkaavan niitä.

Tietoa tarvitaan monessa eri muodossa vastaamaan ihmisten erilaisiin tiedontarpeisiin. Painettu tieto on helposti käytettävissä. Kasvokkain annettu tieto taas mahdollistaa interaktiivisuuden; tietoa voidaan räätälöidä potilaan mukaan ja potilas voi tehdä lisäkysymyksiä. Työikäiset näyttäsivät suosivan painettua ja heitä vanhemmat henkilökohtaisesti annettavaa tiedonvälitystä. Internetin suosijat löytyvät nuoremasta ikäryhmästä. Nuoret myös toivovat saavansa lääketietoa mieluummin verkon kuin muiden kanavien välityksellä. Internet näyttääkin monesti korvaavan kirjat ja terveydenhuollon ammattilaiset nuorten lääketiedon lähteenä (14).

Tässä tutkimuksessa ei määritelty *lääketieto*-käsitettä. Sen on siis voitu ymmärtää tarkoittavan monentasoista ja -laajuista informaatiota. Vastaajat kertoivat, mistä lähteistä he itse kokivat saaneensa lääketietoa. Tutkimus ei myöskään sisältänyt vaihtoehtoa *muut*, joten potilaat ovat voineet saada tietoa myös muista kuin tutkimuksessa luetelluista lähteistä.

## Yhteenveto

Internetiä käytetään yhä enemmän lääketiedon etsintään, mutta perinteisemmät lähteet (lääkäri, apteekin farmaseuttinen henkilöstö ja pakkausseloste) ovat edelleen suositumpia. Internetin merkitys lääketiedon hankkimisessa tulee todennäköisesti yhä

kasvamaan. Verkosta haetaan tietoa erityisesti lääkkeen vaikutuksesta ja mahdollisista haittavaikutuksista. Nuoret käyttävät Internetiä lääketiedon etsimiseen enemmän kuin vanhemmat. Internet välineenä ei kuitenkaan näyttäisi vähentävän painetun tai kasvokkain annettavan lääketiedon merkitystä.

## Kiitokset

*Kirjoittaja kiittää lämpimästi FM Anna Karjalaista Lääkelaitoksesta ja tilastotieteen asiantuntija Vesa Kiviniemeä Kuopion yliopistosta asiantuntevista kommentteista.*

## Kirjallisuus

1. Fox S. Online health search 2006. Pew Internet & American Life Project, saatavilla [http://www.pewinternet.org/PPF/r/190/report\\_display.asp](http://www.pewinternet.org/PPF/r/190/report_display.asp) (luettu 2.5.07).
2. Spadaro R. European Union citizens and sources of information about health. Eurobarometer 58.0, saatavilla [http://ec.europa.eu/public\\_opinion/archives/eb\\_special\\_en.htm](http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/eb_special_en.htm) (luettu 2.5.07).
3. Helakorpi S, Uutela A, Prättälä R, Puska P. Suomalaisen aikuisväestön terveystietäytyminen ja terveys, kevät 1999. Kansanterveyslaitos, epidemiologian ja terveyden edistämisen osasto, terveyskasvatustutkimuksen yksikkö, Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B19/1999, ISBN 951-740-153-1, 1999.
4. Helakorpi S, Patja K, Prättälä R, Aro AA, Uutela A. Suomalaisen aikuisväestön terveystietäytyminen ja terveys, kevät 2002. Kansanterveyslaitos, epidemiologian ja terveyden edistämisen osasto, terveyskasvatustutkimuksen yksikkö, Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B12/2002, ISBN 951-740-311-9, 2002.
5. Närhi U, Helakorpi S. Sources of medicine information in Finland. Health Policy, (2007), doi:10.1016/j.healthpol.2007.05.005.
6. Internet usage in Europe. Saatavilla <http://www.internetworldstats.com/stat4.htm#europe>, (luettu 2.5.2007).
7. Eysenbach G, Köhler C: How do consumers search for and appraise health information on the world wide web? Qualitative study using focus groups, usability tests, and in-depth interviews. BMJ 2002;354:573-577.
8. Flanagin AJ, Metzger MJ: Perceptions of Internet information credibility. J&MC Quaterly 2000;77:515-540.
9. Eysenbach G, Powell J, Kuss O, Sa ER: Empirical studies assessing the quality of health information for consumers on the World Wide Web. A systematic review. JAMA 2002;287:2691-2700.
10. Närhi U, Karjalainen A. Internetistä löytyvää terveystietoa on syytä arvioida kriittisesti. Helsingin Sanomat, vieraskynä, 17.12.2006.
11. Hardyman R, Hardy P, Brodic J, Stephens R: It's good to talk: comparison of a telephone helpline and website for cancer information. Patient Educ Couns 2005;57:315-320.
12. Hesse BW, Nelson DE, Kreps GL, Croyle RT, Arora NK, Rimer BK, Kasisomayajula V. Trust and sources of health information. The impact of the Internet and its implications for health care providers: findings from the first health information nationals survey. Arch Intern Med 2005;165:2618-2624.
13. Andreassen HK, Bujnowska-Fedak MM, Chronaki CE, Dumitru RC, Pudule I, Santana S, Voss H, Wynn R. European citizens' use of E-health services: a study of seven countries. BMC Public Health 2007;7:53, saatavilla <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/7/53/abstract> (luettu 7.5.2007).
14. Gray NJ, Klein JD, Noyce PR, Sesselberg TS, Cantrill JA: Health information-seeking behaviour in adolescences: the place of the internet. Soc Sci Med 2005;60:1467-1478.

## Sitagliptiini

Januvia 100 mg tabletti, Merck Sharp & Dohme Ltd., Britannia

Januvia on tarkoitettu tyyppin 2 diabeteksen hoitoon parantamaan glukoositasapainoa yhdessä metformiinin tai PPAR-agonistin (tiatsolidiinin) kanssa, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa pelkästään ruokavaliolla, liikunnalla ja metformiinilla tai tiatsolidiinilla.

Annos on 100 mg kerran vuorokaudessa. Metformiinin tai tiatsolidiinin annos pidetään samana, kun sitagliptiini lisätään hoitoon. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä munuaisten vajaatoiminnassa eikä lievässä tai kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa.

Vähäisen kliinisen kokemuksen vuoksi sitagliptiinia ei suositella kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Samasta syystä varovaisuutta on noudatettava yli 75-vuotiaiden potilaiden hoidossa. Sitagliptiinia ei saa käyttää raskauden ja imetyksen aikana.

### Farmakodynamiikka

Sitagliptiini on ensimmäinen dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4:n) estäjiin kuuluva oraalinen diabeteslääke. Entsyymi DPP-4 pilkkoo glukoositasapainon säätelyyn osallistuvia maha-suolikanavan inkretiinihormoneja, joihin kuuluvat glukagonin kaltainen peptidi-1 (GLP-1) ja glukoosista riippuva insulintrooppinen peptidi (*gastric inhibitory peptide*, GIP). Suolistosta syömisen yhteydessä vapautuva GLP-1 lisää insuliinin eritystä ja vähentää glukagonin eritystä. Sillä on myös mahalaukun tyhjenemistä hidastavaa ja ruokahalua vähentävää vaikutusta. Estämällä inkretiinihormonien hajoamista sitagliptiini lisää GLP-1:n ja GIP:n pitoisuuksia. Tyyppin 2 diabetesta sairastavilla hyperglykeemisillä poti-

lailla nämä muutokset pienentävät hemoglobiini A1c -arvoa (HbA1c) ja laskevat glukoosin paasto- ja aterianjälkeisiä arvoja.

### Farmakokinetiikka

Sitagliptiini imeytyy nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–4 tunnin kuluttua annoksesta. Sitagliptiinin hyötyosuus on lähes 90 %. Ruokailu ei vaikuta farmakokinetiikkaan, joten lääke voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Sitagliptiini jakautuu laajasti kudoksiin, vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 200 litraa. Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (38 %).

Sitagliptiini eliminoituu pääasiassa erittymällä muuttumattomana virtsaan (noin 80 %) aktiivisen tubulussekreetin kautta (munaispuhdistuma 350 ml/min). Näennäinen terminaalinen puoliintumisaika on 10–12 tuntia.

### Yhteisvaikutukset

Sitagliptiinin vähäinen metabolia tapahtuu pääasiallisesti CYP3A4- ja 2C8-entsyymien kautta. Kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten todennäköisyys on pieni.

Sitagliptiini suurensi hieman digoksiinin maksimipitoisuutta (18 %) ja AUC-arvoa (11 %) plasmassa, mikä viittaa siihen, että sitagliptiini voi olla heikko glykoproteiini P:n estäjä. Digoksiinin annoksen muuttaminen samanaikaisessa käytössä ei ole tarpeen, mutta digoksiinitoksisuuden rajoilla olevia potilaita on syytä seurata.

### Teho

Kliinistä tehoa tutkittiin neljässä II ja viidessä III vaiheen satun-

naistetussa tutkimuksessa, joissa noin 3 900 potilasta sai sitagliptiinia.

Kahdessa III vaiheen tutkimuksessa arvioitiin sitagliptiinin vaikutuksia ainoana lääkkeenä. HbA1c aleni enemmän kuin lumeryhmissä (erot 18 ja 24 viikon tutkimuksissa -0,60 % ja -0,79 %; HbA1c:n lähtötaso 7–8 %). Paras vaikutus saavutettiin potilailla, joilla diabetesdiagnoosista oli kulunut alle 3 vuotta. Myös glukoosin paastoarvot pienivät merkittävästi (-1,07 mmol/l ja -0,88 mmol/l).

Kahdessa 24 viikon tutkimuksessa sitagliptiini lisättiin joko metformiini- tai pioglitatsonihoitoon. Kumpaankin lääkitykseen lisätty sitagliptiini alensi HbA1c-arvoja 0,65–0,7 % enemmän kuin lume-metformiiniyhdistelmä. Myös paastoglukoosiarvot alenivat merkittävästi. Metformiini-sitagliptiinihoidon teho säilyi seurannassa, joka jatkui pisimpään 2 vuotta.

Yhdessä 52 viikon tutkimuksessa lisättiin sitagliptiini tai sulfonyyliurea (glipitsidi) metformiini-lääkitykseen. HbA1c:n lähtötaso oli molemmissa ryhmissä noin 6,5 %, ja molemmat lisälääkkeet pienensivät sitä edelleen noin 0,67 %. Hoidon keskeytti tehon puutteen takia sitagliptiini-ryhmässä 15 % (86 potilasta) ja glipitsidiryhmässä 10 % (58 potilasta). Sitagliptiinia saaneiden potilaiden paino laski 1,5 kg ja glipitsidiä saaneiden potilaiden paino nousi 1,1 kg lähtötasosta.

### Turvallisuus

Turvallisuuden arvioinnissa on tiedot yli 2 700 potilaasta, jotka saivat sitagliptiinia 100 mg päivässä enimmillään 2 vuoden ajan (429 potilasta yli vuoden).

Haittoja ilmeni yhtä paljon si-

tagliptiini-metformiinihoidon, lume-metformiinihoidon tai sitagliptiini-pioglitatsonihoidon aikana (9–10 %:lla kaikissa ryhmissä). Yleisimpiä haittoja olivat pahoinvointi, uneliaisuus, ylävatsakivut, ruokahaluttomuus, ripuli, ääreisturvotus ja hypoglykemia. Haittojen takia hoidon keskeytti

0,8 % sitagliptiinia ja 1,5 % muita hoitoja käyttäneistä.

Lumeeseen vertaavissa tutkimuksissa (sitagliptiini yksin tai yhdessä metformiinin/pioglitatsonin kanssa) sitagliptiinin aikana hypoglykemiaa oli 1,2 %:lla, lumeryhmissä 0,9 %:lla potilaista. Tutkimuksessa, jossa verrattiin

metformiiniin lisätyn glipitsidin tai sitagliptiinin vaikutuksia, glipitsidiryhmässä oli hypoglykemiaa 32 %:lla ja sitagliptiiniryhmässä 4,9 %:lla.

Yli 65-vuotiaiden potilaiden haitat (noin 1 000 potilasta) eivät eronneet nuoremmilla havaituista haitoista.

## Kirjallisuus

Aschner P, Kipnes MS, Jared K ym. for the Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2632-7.

Charbonnel P, Karasik A, Liu J ym. for the Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006;29:2638-43.

Nauck MA, Meininger G, Sheng D ym. for the Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonyleurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205.

Raz I, Hanefeld M, Xu L ym. Sitagliptin 023 Study Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006;49:2564-71.

Rosenstock, J, Brazg, R, Andryuk PJ ym. for the Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006;28:1556-68.

Sitagliptiini on ensimmäinen diabeteksen hoitoon markkinoille tullut lääke, joka vaikuttaa maha-suolikanavan hormonien eli inkretiinien lisääntymisen kautta. Kun verensokeri on koholla, inkretiinit edistävät haiman insuliinineritystä ja estävät glukagonin eritystä. Tyypin 2 diabetesta sairastavilla hyperglykeemisillä potilailla metformiini- tai tiatsolidiinilääkitykseen lisätty sitagliptiini pienentää HbA1c-arvoja ja laskee glukoosin paasto- ja aterianjälkeisiä arvoja. Sitagliptiini on ollut kliinisissä tutkimuksissa hyvin siedetty. Kaikkiaan sitagliptiini on lupaava uutuus diabeteksen hoidossa. Pitkäaikaisen käytön turvallisuudesta on toistaiseksi niukasti tietoa.

## Haittavaikutustietojen tulkinnasta

Läkelaitoksen haittavaikusrekisterin tarkoituksena on pyrkiä tunnistamaan lääkkeisiin liittyviä uusia riskejä saatujen ilmoitusten perusteella. Esimerkiksi vuonna 2005 havaittiin kahden silmälääkärin tekemien ilmoitusten ansiosta tamsulosiinin käytön yhteydessä uusi haitta, kaihikirurgiaa vaikeuttava värikalvon oireyhtymä (*Intra-operative Floppy Iris Syndrome*, ks. TABU 6.2005).

Haittavaikutusrekisterin tarkoituksena ei ole tehdä päätelmiä kunkin haitan yleisyydestä, eikä se ilmoitusten perusteella ole mahdollistakaan. Yleisyyden selvittämiseksi tarvitaan klinisiä tai epidemiologisia tutkimuksia, joissa haittatapahtumat kerätään järjestelmällisesti ja verrataan niiden ilmaantuvuutta lääkkeelle altistuneiden ja altistumattomien välillä.

Esimerkiksi klotsapiinia saavia potilaita on Suomessa noin 10 000, joten agranulosytoosi voisi kehittyä jopa sadalle potilaalle vuosittain (haitan esiintyvyys on noin 1 % epidemiologisen tutkimuksen perusteella). Klotsapiiniin liittyvästä agranulosytoosista saatiin vuonna 2006 yhteensä seitsemän ilmoitusta, lisäksi yhtä monta ilmoitusta saatiin lievistä valkosoluhaitasta. Lähes kaikissa näistä kuvattiin vakavia haittoja. Sen sijaan klotsapiinille yleisestä painonnoususta (yleensä ei-vakavasta haitasta) ei tullut yhtään ilmoitusta.

Toinen esimerkki siitä, mihin haittavaikutusrekisteriä ei voi käyttää, on hormonaalisten ehkäisy menetelmien aikana ilmaantuneiden ei-toivottujen raskauksien lukumäärän arvioiminen. Esimerkiksi etonogestreeliä ja etinyyliestradiolia vapauttavan emättimeen asetettavan ehkäisyrenkaan käytön yhteydessä saatiin viime vuonna 12 ilmoitusta ei-toivotusta raskaudesta. Valmisteyhteenvedon mukaisen Pearlin indeksin (0,4–0,6) mukaan ei-toivotuja raskauksia tällä valmisteella voisi olla noin 80–120 vuosittain, mikä arvio vastaa myös lääkeyrityntilaston tietoja.

Haittavaikutusten ilmoittaminen on tärkeä ja usein ainoa menetelmä uusien haittojen tunnistamisessa, ja siksi ilmoittajien valppausta potilaiden seurannassa ei voi liikaa korostaa. Rekisterin tietojen perusteella ei voida kuitenkaan tehdä haittojen yleisyyden arviointia tai lääkkeiden keskinäistä vertailua.

Annikka Kalliokoski



Reijo Laaksonen  
Dosentti, lääketieteellinen johtaja  
Zora Biosciences Oy  
reijo.laaksonen@zora.fi

Terho Lehtimäki  
LKT, professori  
Lääketieteen laitos/kliininen kemia  
Tampereen yliopisto

Hannu Päivä  
Ylilääkäri  
Ensiavun ja tarkkailun vastualue  
TAYS

Matej Oresic  
Johtava tutkija  
Valtion teknillinen tutkimuskeskus

## Haittavaikutuksista

# Statiinien aiheuttama myopatia: yleinen vai harvinainen haitta?

*Laajoissa kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että statiinit alentavat kolesterolia tehokkaasti ja turvallisesti (1-3). Käytännön lääkärin on kuitenkin hyvä muistaa, että erityisesti suuriannoksiin statiinihoitoihin voi liittyä haittoja, kuten seuraavassa tarkasteltavaa myopatiaa.*

Uusimpien tutkimusten perusteella näyttää siltä, että erityisesti tehokas lipidien aleneminen johtaa ateroskleroottisten komplikaatioiden vähenemiseen. Näin ollen useilla potilailla suurennetaan statiiniannoksia, jotta saavutettaisiin uudet, entistä tiukemmat tavoitteet LDL-kolesterolin suhteen. Suurten statiiniannosten on kuitenkin esitetty lisäävän statiinien aiheuttaman lihasvaurion vaaraa, joten olisi erittäin tärkeää tunnistaa ne potilaat, joilla haittojen todennäköisyys on suuri. Statiinien aiheuttamasta myopatiasta on äskettäin ilmestynyt useita hyviä julkaisuja, joiden yksi sanoma on se, että lihashaitat saattavat olla käytännössä yleisempiä kuin mitä on arvioitu kliinisten tutkimusten perusteella.

Kashanin ja kumppaneiden satunnaistetuista tutkimuksista tekemän systemaattisen katsauksen mukaan statiinihoito aiheutti transaminaasien kohoamista hieman enemmän kuin lume, mutta lihaskipujen, rhabdomyolysin tai hoidon keskeyttämisen vaarassa ei ollut eroa lumehoitoon verrattuna (4). Kirjoittajien mukaan tarvitaan kuitenkin jatkotutkimuksia sen selvittämiseksi, ovatko kliinisten tutkimusten tulokset samankaltaisia kuin käytännössä, erityisesti hoidettaessa potilaita, jotka ovat vanhempia, sairastavat useampia tauteja tai käyttävät suurempia statiiniannoksia kuin useimmat katsauksen kliinisten tutkimusten potilaista. Bruckert

ym. ovat julkaisseet laajan selvityksen suuria statiiniannoksia käyttävien potilaiden lihasoireiden vaarasta, syystä, luonteesta ja hoidosta (5). Yksi tämän PRIMO-tutkimuksen tärkeistä havainnoista oli, että lievien ja kohdalaisten lihasoireiden esiintyvyyttä saattaa olla aiempaa luultua yleisempi ja jokapäiväistä elämää haittaavampi. PRIMOn tutkimusaineistossa (n = 7 924 suurta statiiniannosta käyttävää potilasta), 10,5 % potilaista valitti lihaskipuja, jotka yleisimmin (18,2 %) liittyivät suuren simvastatiiniannoksen käyttämiseen. Voidaan siis hyvin perustein sanoa, että vakavien lihashaittojen kannalta statiinit ovat turvallisia, mutta yhtä hyvin on osoitettu, että lieviä, jokapäiväistä elämää haittaavia vaikutuksia ilmenee yleisesti.

Joukko pienempiä tutkimuksia on tehty statiinien mahdollisten lihasvaikutusten mekanismin selvittämiseksi. Phillips ym. osoittivat, että joillakin potilailla, joille kehittyi lihasoireita statiinihoidon aikana, oli havaittavaa lihasheikkoutta ja lihasvaurioon liittyviä histopatologisia löydöksiä, vaikka seerumin kreatiini-kinasipitoisuudet (CK) olivat normaalitasolla (6). Omissa tutkimuksissamme olemme havainneet lihaskudoksen kolesterolimetaboliassa ja hengitysketjun entsyymiaktiivisuudessa merkitseviä muutoksia suurilla statiiniannoksilla saavilla potilailla, jotka

olivat oireettomia ja joiden CK-pitoisuudet olivat normaalitasolla (7). Näiden havaintojen perusteella näyttää todennäköiseltä, että potilaan lihasten metaboliassa voi tapahtua merkitseviä muutoksia ilman CK-pitoisuuden muutoksia. Luotettavan merkkiaineen puute vaikeuttaa statiinien turvallisuuteen liittyvää kliinisten tutkimusten tulosten tulkintaa, sillä turvallisuusseuranta on perustunut pääasiassa CK:n mittamiseen. Paremmat merkkiaineet auttaisivat myös lääkärinä päättämään, tarvitaanko lääkityksen muutoksia silloin, kun potilaalla on lihasvaivoja, joihin ei liity havaittavaa CK:n pitoisuuden nousua.

### Tulokset

Määritimme lihasnäytteistä geenien ilmentymän ja plasmanäytteistä lipidiprofiilin (lipidomiikanalyysi) yllämainitun tutkimuksen potilailta, jotka saivat joko simvastatiinia (80 mg/vrk, n=14), atorvastatiinia (40 mg/vrk, n=15) tai lumetta (n=14) (7). Löysimme 111 poikkeavasti ilmevästä geenistä (1,5-kertainen muutos, p < 0,05) suurta simvastatiiniannosta saaneilla, kun taas lumeryhmässä vain yhden geenin ja atorvastatiiniryhmässä viiden geenin ilmentymä oli muuttunut (8). Geeniverkoston toimintaa tutkiva analyysi tunnisti 23 huomattavasti muuttunutta, muun muassa eikosanoidisynteesiin ja



fosfolipaasi-C:hen liittyvää metaboliareittiä lihaksessa suuren simvastatiiniannoksen jälkeen. Havaitimme myös, että simvastatiinihoidon aiheuttamat plasman lipidiprofiilin muutokset korreloivat arakidonaatti 5-lipoksi-genaasia (ALOX5AP) aktivoivan proteiinin ilmentymään lihaksessa. Suuri simvastatiiniannos vaikutti siis useisiin tapahtumiin lihaksen aineenvaihdunnassa ja signaalin välittymisessä. Havaintojemme perusteella plasman lipidiprofiili voi toimia erittäin herkkänä statiinien aiheuttamien lihaksen aineenvaihdunnan muutosten merkkiaineena ja se saattaisi näin ollen auttaa löytämään ne potilaat, joita tulisi hoitaa pienellä statiiniannoksella mahdollisten haittojen välttämiseksi.

Statiinien aiheuttaman myopatian tarkka mekanismi on yhä epäselvä. Tiettyjen sairauksien, kuten kilpirauhasen vajaatoiminnan, maksan vajaatoiminnan ja diabeteksen, tiedetään lisäävän lihashaittojen vaaraa. Myös urheilu, alkoholinkäyttö ja infektiot saattavat suurentaa riskiä. Joillakin potilailla statiinien hyötyosuus on suurentunut, johtuen mahdollisesti lääkkeiden yhteisvaikutuksista tai tuntemattomista (mahdollisesti geneettisistä) statiinien metaboliaan vaikuttavista tekijöistä. Troseid ym. kuvasivat neljä toisilleen sukua olevaa potilasta, joilla oli statiinien käyttöön liittyviä lihasoireita ja normaalit CK-pitoisuudet (9). Kahdella potilaista (äiti ja poika) oli EMG:ssä myopatiaan liittyviä löydöksiä ja myös lihasnäytteessä patologinen mitokondriolöydös. Kolmannella potilaalla (tytär) havaittiin lievään myopatiaan viittaavia löydöksiä EMG:ssä ja lihasnäytteessä. Neljännellä potilaalla ei ollut havaittavia patologisia löydöksiä. Kirjoittajat päättelivät, että perinnöllinen alttius, mahdollisesti mitokondrioihin liittyvät patologiset muutokset, saattaa aiheuttaa tai pahentaa oireita joillakin statiineilla hoidettavilla potilailla. Myös PRIMO-tutkimuksessa suvussa esiintyneet lihasoireet ennakoivat statiineihin liittyvien

lihaskipujen ilmenemistä. Geneettinen alttius saattaa siis olla tärkeä tekijä statiinien käyttöön liittyvien lihasoireiden kehittymisessä.

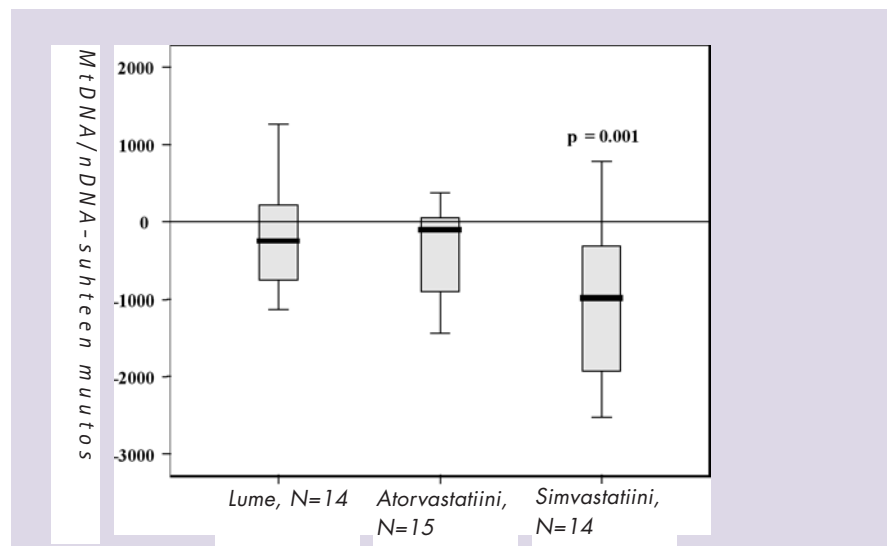
Halusimme selvittää, saattaisiko statiinihoito pahentaa jo olemassa olevaa mitokondriaalista patologiaa. Määritimme lihasten mitokondriaalisen DNA:n (mtDNA) määrää edellä mainitun tutkimuksen 86 lihasnäytteestä (10). MtDNA:n ja tuman DNA:n suhde (mtDNA/nDNA) mitattiin lihasnäytteistä. Lähtötilanteessa mtDNA/nDNA-suhteet olivat samanlaiset kaikissa hoitoryhmissä, mutta simvastatiinihoidon aikana lihaksen mtDNA-pitoisuus aleni merkittävästi (-47 %) (kuva). Puolella simvastatiiniryhmän potilaista (7/14) mtDNA aleni enemmän kuin 50 %; atorvastatiiniryhmässä vastaava aleneminen todettiin kahdella (2/15), eikä lumeryhmässä kenelläkään (0/14).

Löydös oli suhteessa mitokondriaalisen hengitysketju-entsyymikompleksin aktiivisuuteen, mikä viittaa simvastatiiniryhmässä alentuneeseen mitokondrioiden kokonaismäärään tai vähäisempään mitokondrioiden määrään solua kohti. Selektiivistä mitokondrioiden katoa on kuvattu apoptoottisissa soluissa (11) ja soluissa, jotka on altistettu mitokondrioiden toimintaa estäville aineille (12). Tuloksemme viittaa siihen, että statiinihoito voi aiheuttaa mtDNA:n katoa. Kuten

metabolisissa mitokondriosairauksissa, tämän kaltainen mtDNA:n depleetio voi johtaa mitokondrioiden dysfunktioon ja olla osatekijä statiinien aiheuttamassa lihaskivertä. Huomattava asia tässä tutkimuksessa on se, että yhdelläkään henkilöllä ei todettu lihaskivertä, lihaskipuja tai kohonneita seerumin CK-arvoja, vaikka lihaksen mtDNA oli merkittävästi alentunut simvastatiinilla hoidetuilla. Tämä sopii mtDNA-kato-sairauksissa havaittuun kynnysvaiikutukseen, sillä kliiniset lihasoireet ilmenevät vasta kun mtDNA-pitoisuudet pienenevät alle 25–30 %:n normaalista. Havaintomme saattavat herättää mittaamaan lihaksen mtDNA-pitoisuuksia potilailta, joille statiinihoidon aikana kehittyi lihaskivertä, erityisesti ottaen huomioon, kuinka suuri mtDNA:n aleneminen havaittiin hyvin lyhyen ja oireita aiheuttamattoman statiinihoidon aikana.

## Pohdintaa

Mukhtar ja Reckless esittivät äskettäisessä katsauksessaan neljä mahdollista statiinimyopatian mekanismia: solunsisäisen kolesterolin väheneminen, mikä johtaa lisääntyneeseen kalsiumin soluun pääsyyn; mevalonaattihaapon ja sen metaboliittien vähenemisestä johtuva proteiinisynteesin, signaalin transduktion ja metabolian väheneminen; pienenty-



Kuva. Mitokondrioiden ja tuman DNA:n muutokset 8 viikon suuriannoksisen statiinihoidon jälkeen.

neet ubikinoni (koentsyymi Q)-pitoisuudet; ja lisääntynyt apoptoosi (13). Tutkimuksessamme statiinit vaikuttivat vain vähän kolesterolimetaboliaan tai mevalonaattireitteihin liittyvien geenien ilmentymään. Näin ollen tulokset eivät tue oletusta, että statiinit aiheuttaisivat mitokondrioiden dysfunktiota ubikinonin vähenemisen kautta. Tulokset eivät viitanneet myöskään siihen, että statiinit estäisivät proteiini-synteesiä vähentämällä lihasten mevalonaattihappoa. Koska potilaillamme ei ollut kliinisiä lihasvaurion merkkejä, emme voi arvioida varhaisten proapoptoottisten löydösten merkitystä myopatian yhteydessä. Havaintomme tukevat kuitenkin teoriaa proapoptoottisten tapahtumien osallisuudesta statiinien lihastoksisuuteen. Myös merkittävä fosfolipaasi-C:n upregulaatio ja kalsiumia sitovia proteiineja koodaavien geenien toiminnan häiriö tukee teoriaa lisääntyneen Ca<sup>2+</sup>:n soluunpääsyn merkityksestä statiinien lihashaitoissa. Toinen suuren simvastatiiniannoksen aiheuttama tapahtuma oli proinflammatoristen tekijöiden kuten eikosanoidisynteesin aktivoituminen. Tuloksemme eivät kuitenkaan selvitä, mikä tapahtuma johtaa mitokondrioiden toiminnan heikkenemiseen ja proinflammatoristen tekijöiden aktivoitumiseen.

Terveillä vapaaehtoisilla on tehty samankaltainen geeniekspressiota mittaava tutkimus (Urso ym., 14). Neljän viikon hoito atorvastatiinilla (80 mg/vrk) ei juuri vaikuttanut geenien ilmentymään tavallisissa oloissa. Kun hoitoon yhdistettiin ruumiillinen rasitus, 56 geenin ilmentymä muuttui. Niistä 18% prosenttia sääteli ubikitiiniin liittyviä proteiineja ja 20% proteiinien laskostumista, kataboliaa ja apoptoosia.

Huolimatta lihasvaurion vaarasta, mikä näyttää olevan suurentunut henkilöillä, joilla on geneettinen alttius lihassairauksiin (9, 15), statiinihoito on selkeästi hyödyksi suurimmalle osalle hyperkolesterolemiapotilaista, joilla on sydän- ja verisuonitaudin vaa-

ra. Tuloksemme kuitenkin muistuttavat statiineja – erityisesti suurina annoksina – käyttävien potilaiden seurannan tarpeesta, sekä tarpeesta löytää luotettava statiinitoksisuuden kliininen merkkiaine.

Kuvaamamme plasman lipidi-profiilin muutos saattaa paljastaa lihaskudoksessa tapahtuvat vaikutukset ajoissa ja auttaa näin estämään varsinaisen lihasvaurion syntymisen. Nämä mahdolliset uudet biomerkkiaineet ovat nyt käytettävissä ja validoitavissa potilailla, joilla on osoitettu statiinien aiheuttama myopatia.

## Kirjallisuus

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994 Nov 19;344(8934):1383-1389.
2. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, ym. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N. Engl. J. Med.* 1996 Oct 3;335(14):1001-1009.
3. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, ym. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995 Nov 16;333(20):1301-1307.
4. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, ym. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006 Dec 19;114(25):2788-2797.
5. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to Moderate Muscular Symptoms with High-Dosage Statin Therapy in Hyperlipidemic Patients The PRIMO Study. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2006 Dec;19(6):403-14.

6. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, Hathaway S, Gray NL, Kimura BJ, ym. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann. Intern. Med.* 2002 Oct 1;137(7):581-585.
7. Paiva H, Thelen KM, Van Coster R, Smet J, De Paepe B, Mattila KM, ym. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005 Jul;78(1):60-68.
8. Laaksonen R, Katajamaa M, Paiva H, Sysi-Aho M, Saarinen L, Junni P, ym. A systems biology strategy reveals biological pathways and plasma biomarker candidates for potentially toxic statin-induced changes in muscle. *PLoS ONE* 2006 Dec 20;1:e97.
9. Troseid M, Henriksen OA, Lindal S. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. Case report from a Norwegian family. *APMIS* 2005 Sep;113(9):635-637.
10. Schick BA, Laaksonen R, Frohlich JJ, Paiva H, Lehtimäki T, Humphries KH, ym. Decreased skeletal muscle mitochondrial DNA in patients treated with high-dose simvastatin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2007 May;81(5):650-653.
11. Xue L, Fletcher GC, Tolkovsky AM. Mitochondria are selectively eliminated from eukaryotic cells after blockade of caspases during apoptosis. *Curr. Biol.* 2001 Mar 6;11(5):361-365.
12. Lyamzaev KG, Pletjushkina OY, Saprunova VB, Bakeeva LE, Chernyak BV, Skulachev VP. Selective elimination of mitochondria from living cells induced by inhibitors of bioenergetic functions. *Biochem. Soc. Trans.* 2004 Dec;32(Pt 6):1070-1071.
13. Mukhtar RY, Reckless JP. Statin-induced myositis: a commonly encountered or rare side effect? *Curr. Opin. Lipidol.* 2005 Dec;16(6):640-647.
14. Urso ML, Clarkson PM, Hittel D, Hoffman EP, Thompson PD. Changes in ubiquitin proteasome pathway gene expression in skeletal muscle with exercise and statins. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005 Dec;25(12):2560-2566.
15. Vladutiu GD, Simmons Z, Isackson PJ, Tarnopolsky M, Peltier WL, Barboi AC, ym. Genetic risk factors associated with lipid-lowering drug-induced myopathies. *Muscle Nerve.* 2006 May;34(2):153-162.

## Statiinien haittavaikutuksista

*Vuoden 2006 loppuun mennessä Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin on lähetetty kaikkiaan 513 ilmoitusta statiinien haittavaikutuksista. Suurin osa ilmoituksista koski statiinien yleisiä ja tunnettuja haittoja, kuten lihas-, mahasuolikanavan- ja maksan toimintaan kohdistuneita haittoja. Vakavat haitat ovat kuitenkin harvinaisia, ja osa niistä on liittynyt suuriin statiiniannoksiin sekä lääkkeiden yhteisvaikutuksiin.*

HMG CoA -reduktaasin estäjät eli statiinit ovat sienten metaboliatuotteita. Ensimmäinen statiini, kompaktiini, eristettiin 1970-luvun puolivälissä *Penicillium citrinum* -kannasta. Statiinit alentavat seerumin kolesterolia estämällä kolesterolin synteesiä, mikä puolestaan lisää maksan LDL-reseptorin ilmentymää ja aterogeenisen LDL:n poistumaa. Laajoissa satunnaistetuissa tutkimuksissa on osoitettu vakuuttavasti, että seerumin kolesterolin pienentäminen statiineilla vähentää merkittävästi koronaarikuolleisuutta sekä primaari- että sekundaaripreventiossa.

Hyvien tulosten saavuttamiseksi käytetty intensiivinen statiinihoito lisää lääkkeiden haittavaikutusten vaaraa. Maksaan ja sappien kohdistuvat haitat, mahasuolikanavan oireet ja lihashaitat ovat statiinien käyttöön liittyviä hyvin tunnettuja haittavaikutuksia. Harvinaisia haittoja ovat ihottumat, krooninen väsymys, yliherkkyys ja neuropatiat. Jotkut haitoista, kuten rhabdomyolyyysi ja maksan vajaatoiminta, voivat johtaa kuolemaan. Vuonna 2002 serivastatiini vedettiin pois markkinoilta suurentuneen rhabdomyolyyysivaaran takia.

Statiinit ovat olleet Suomessa markkinoilla vuodesta 1988 lähtien. Tällä hetkellä Suomen markkinoilla on kuusi statiinia: atorvastatiini, fluvastatiini, lovastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini ja simvastatiini. Geneeristen

valmisteiden määrä lisääntyy jatkuvasti. Tällä hetkellä on myyntilupa 12 geneerisellä lovastatiini-, 22 pravastatiini- ja 28 simvastatiinivalmisteella. Simvastatiini on yleisimmin käytetty statiini ennen atorvastatiinia. Statiinien tarkemmista kulutustiedoista on artikkeli sivuilla 28–29.

Vuosien 1988–2006 aikana Lääkelaitos on saanut 513 haittavaikutusilmoitusta, joissa statiini on epäilty haitan aiheuttajaksi (taulukko 1). Näissä ilmoituksissa oli yhteensä 857 haittavaikutusoiretta. 141 tapausta arvioitiin vakavaksi. Suurin osa ilmoituksista koski atorvastatiinia, ja seuraavina tulevat simvastatiini, fluvastatiini, rosuvastatiini, lovastatiini ja pravastatiini. Haittojen yhteyttä lääkitykseen ei ole välttämättä osoitettu. Tässä yhteydessä ei käsitellä haittavaikutusilmoituksia, joissa statiinit olivat mukana muuna lääkityksenä kuin epäiltynä haitan aiheuttajana.

### Yleiset haittavaikutukset

Kuten saattaa olettaa, yleisimmin ilmoitettiin lihaksiin, maksaan, ihoon ja mahasuolikanavaan kohdistuvista haitoista (taulukko 1). Lihaskipuja ja/tai kreatiniinin (CK) nousua oli kaikkiaan 215, joista 56 liittyi simvastatiinin, 27 lovastatiinin, 9 pravastatiinin, 34 fluvastatiinin, 44 atorvastatiinin ja 45 rosuvastatiinin käyttöön.

Jos epäilee myopatiaa statiinihoidon aikana, seerumin CK-pi-

toisuus tulee mitata. Jos se ylittää viisinkertaisesti normaalin ylärajan, hoito tulisi lopettaa.

### Harvinaiset haittavaikutukset

Muita statiinien käytön yhteydessä ilmoitettuja haittoja ovat uni-häiriöt, unettomuus, painajaiset, erektiohäiriöt, muistin menetys, masennus ja pahanlaatuiset kasvaimet. Joissakin valmisteyhteydenvedoissa nämä mainitaan kohdassa 4.8 *Haittavaikutukset*.

EMEAN lääketurvatyöryhmässä on pohdittu, ovatko nämä mahdollisesti luokkavaikutuksia eli kaikille statiineille yhteisiä haittoja. Atorvastatiinin käyttöön liittynyt lisääntynyt aivoverenvuodon vaara havaittiin äskettäin julkaisutussa SPARCLE-tutkimuksessa. PROSPER-tutkimuksessa pravastatiinin käyttöön liittyi lisääntynyt kasvaimien riski, mutta samaa ei havaittu simvastatiinin 10 vuotta kestäneessä seurannassa pohjoismaisessa 4S-tutkimuksessa. Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin on ilmoitettu yhdestä prostatasyövästä atorvastatiinia käyttäneellä potilaalla. Toisessa tapauksessa 59-vuotiaalla miehellä todettiin uusiutuva liposarkooma ja leiomyosarkooma noin vuoden kestäneen rosuvastatiinihoidon jälkeen.

Taulukossa 2 on luettelo statiinien tietyistä keskushermostoperäisistä haitoista sekä erektiohäiriöistä.

Lääke	Ilmoitusten lkm **	Vakavien ilmoitusten lkm	Oireiden lkm	MedDRAn termit kohde-elinryhmittäin (SOC) ( 4 yleisintä) (sis. laboratoriotermit)	Oireiden lkm
Simvastatiini	123	33	212	Tuki- ja liikuntaelimet	87
				Iho	36
				Maksa ja sappi	23
				Muut yleisoireet	15
Lovastatiini	64	9	105	Tuki- ja liikuntaelimet	36
				Maksa ja sappi	16
				Psykiatriset oireet	15
				Ruuansulatuselimet	10
Pravastatiini	24	7	37	Tuki- ja liikuntaelimet	21
				Maksa ja sappi	8
				Psykiatriset oireet	3
				Silmä ja korva	3
Fluvastatiini	94	28*	172	Tuki- ja liikuntaelimet	50
				Maksa ja sappi	43
				Ruuansulatuselimet	24
				Muut yleisoireet	10
Atorvastatiini	131	44*	205	Tuki- ja liikuntaelimet	63
				Maksa ja sappi	36
				Iho	30
				Hermosto	19
Serivastatiini	7	1	10	Haitat jakautuvat eri SOCeihin	10
Rosuvastatiini	75	19*	116	Tuki- ja liikuntaelimet	55
				Maksa ja sappi	15
				Ihohaitat	11
				Muut yleisoireet	9

\* yksi haitta on johtanut kuolemaan.

\*\* muutamassa ilmoituksessa on ollut epäiltyä enemmän kuin yksi statiini.

	Atorvastatiini	Fluvastatiini	Lovastatiini	Rosuvastatiini	Simvastatiini
Urtikaria	5	1	1	1	3
Angioödeema	1				
Polymyalgia rheum.			2	1	
LE-kaltainen oireyhtymä			1		1
Valoherkkyys	1	2			
Nivelkipu	4	6	3	3	6
Niveltulehdus	1	1		1	2
Eosinofilia			1		1
Verisuonitulehdus			1		1

Taulukko 2. Statiinien keskushermostopäisiä haittoja ja erektiohäiriöitä.

Simvastatiini	masennus	1
	unihäiriöt	1
Lovastatiini	masennus	4
	unettomuus	5
	painajaisunet	1
	unihäiriöt	2
Pravastatiini	erektiohäiriöt	1
	painajaisunet	1
Fluvastatiini	unihäiriöt	1
	muistihäiriö	1
Atorvastatiini	unettomuus	2
	unettomuus	3
Rosuvastatiini	erektiohäiriöt	3
	muistihäiriö	1
	unettomuus	1

### Yliherkkyysoireet

Lääkkeiden aiheuttamat yliherkkyysoireet ovat immunologisen järjestelmän kautta välittyviä tapahtumia, joista on ilmoitettu myös statiinien käyttöön liittyen. Urtikaria, angioödeema ja hengenahdistus ovat yleisimpiä yliherkkyysoireita. Lääkelaitoksen aineistossa urtikarian lisäksi nivelkipuja on ilmoitettu usein kaikkien muiden statiinien paitsi pravastatiinin käytön yhteydessä (taulukko 3). Muutamasta *polymyalgia rheumatica*-tapauksesta on ilmoitettu lovastatiinin ja rosuvastatiinin käyttäjillä. Pravastatiinista on raportoitu yksi autoimmuunihemolyyttinen anemia.

Statiinien valmisteyhteenvedoissa *yliherkkyys vaikuttavalle aineelle* on mainittu vasta-aiheiden luettelossa. Kyseiset reaktiot ovat harvinaisia, mutta niiden tunnistaminen on tärkeää.

### Yhteisvaikutuksia

Kaikkiaan 8 epäiltyä statiineihin liittyvästä yhteisvaikutuksesta on ilmoitettu Lääkelaitokselle (taulukko 4). Rabdomyolyyysi oli kyseessä viidessä tapauksessa, joissa oli käytetty suurta statiiniannosta. Statiinien metabolia tapahtuu sytokromi-P-450-järjestelmän kautta, joskin mekanismi vaihtelee eri statiinien välillä. Sytokromi-P-450-järjestelmää estävät lääkkeet voivat aiheuttaa kliinisesti merkittävän yhteisvaikutuk-

**Taulukko 4.** Yhteisvaikutuksia.

Potilas	Statiini	Muu samanaikainen lääkitys	Haittavaikutus	Oireiden alkaminen
52-v. M	simvastatiini 80 mg/vrk	siklosporiini	rabdomyolyyssi	n. 1 kk siklosporiinin aloituksesta
51-v N	simvastatiini 80 mg/vrk	fluvoksamiini	rabdomyolyyssi	n. 1 kk simvastatiinin aloituksesta
85-v N	simvastatiini 80 mg/vrk	klaritromysiini	rabdomyolyyssi	n. 1 vk klaritromysiinin aloituksesta
- N	simvastatiini 10 mg/vrk	lerkanidipiini	alopekia	n. 1 kk lerkanidipiinin aloituksesta
54-v N	lovastatiini 80 mg/vrk	itrakonatsoli	rabdomyolyyssi	n. 2 vk itrakonatsolin aloituksesta
45-v M	fluvastatiini 20 mg/vrk	etanoli	pitkittynyt alkoholin vaikutus	-
67-v M	atorvastatiini 80 mg/vrk	gemfibrosiili, eplerenoni (Ep)	CK nousu, munuaisten vajaatoiminta	n. 1 kk (Ep) annoksen nousun jälkeen
77-v -	atorvastatiini 40 mg/vrk	flukonatsoli	rabdomyolyyssi	-

sen. Tietyt CYP3A4:n estäjät ovat vasta-aiheisia statiinien käytön aikana. Jos CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö on kuitenkin välttämätöntä, on ehdotettu, että statiiniannoksen tulee olla hyvin pieni ja potilasta tulee seurata tarkoin, kiinnittäen huomiota erityisesti lihashaittoihin.

Additiivisen vaikutuksen vuoksi HMG-CoA-reduktaasin estäjän ja fibraatin yhteiskäyttö on johtanut rajuun rabdomyolyyssiin jopa vain kolmen viikon hoidon jälkeen. Myös etsetimibi saattaa lisätä statiinihoidon aiheuttamaa myopatiaa. Yhdistelmähoitoa tulisi käyttää vain silloin, kun mahdollinen hyöty on suurempi kuin lisääntynyt haittavaikutusten vaara.

### Haittavaikutukset ohimeneviä?

Yhteensä noin 300 potilaan ilmoitettiin toipuneen täysin tai lähes täysin pian statiinihoidon lopettamisen jälkeen. Noin 150 potilasta ei ollut vielä toipunut ilmoitusta tehtäessä ja 55 ilmoituksessa ei kerrottu toipumisesta.

Kuva kertoo, kuinka potilaat ovat toipuneet tietyistä vakavista haitoista. Haittailmoituksen laatimisen aikana noin puolet rabdomyolyyssi- ja pankreatiittipotilaisista sekä valtaosa neuropatia- ja nivelkipuoireisista ei ollut vielä toipunut. Yksi rabdomyolyyssipotilas menehtyi. Useimmat maksaentsyymien kohoamiset ja myopatiat olivat ohimeneviä, kun statiinihoito lopetettiin.

### Kuolemantapaukset

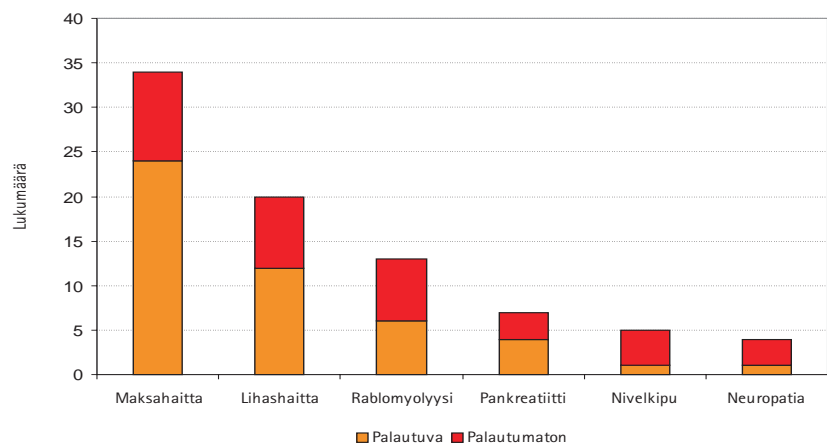
Vuodesta 1973 lähtien haittavaikutusrekisteriin on ilmoitettu yh-

teensä 630 kuolemaan johtanutta haittavaikutusta. Näistä vain kolmessa tapauksessa statiinin epäillään myötävaikuttaneen potilaan kuolemaan. Flukonatsolia (CYP3A4-estäjä) käyttävän 76-vuotiaan potilaan statiinilääkitys vaihdettiin pravastatiinista atorvastatiiniin, minkä jälkeen potilaalle kehittyi etenevä myopatia, rabdomyolyyssi ja kuolemaan johtanut munuaisten vajaatoiminta. Flukonatsolin ja atorvastatiinin yhteisvaikutuksen epäiltiin johtaneen tähän, vaikkakin potilaalla oli aiemminkin ollut repeytyneen vatsa-aortan leikkauksen jälkeen rabdomyolyyssia ja munuaisten vajaatoimintaa. Atorvastatiini, toisin kuin pravastatiini, metaboloituu pääosin CYP3A4-järjestelmän kautta. Toisessa tapauksessa 41-vuotias, 20 mg rosuvastatiinia ja etsetimibiä käyttänyt mies kuoli äkillisesti kävelyretkellä. Lisätietoja ei ollut saatavilla. Kolmannessa tapauksessa 58-vuotias nainen kuoli maksakirroosiin ja akuuttiin maksan toiminnan vaurjukseen 4 kuukauden fluvastatiinihoidon jälkeen.

Kuolemaan johtava rabdomyolyyssi ja akuutti maksan vajaatoiminta ovat erittäin harvinaisia statiinien käyttöön liittyviä haittoja. Kyseessä on yleensä suuri statiiniannos tai lääkkeiden yhteisvaikutus.

### Lopuksi

HMG-CoA-estäjät kuuluvat yleisimmin käytettyihin lääkeaineisiin ja ne ovat yleensä hyvin siedettyjä. Joillakin potilailla havaitaan ohimeneviä haittoja, kuten transaminaasien nousua, kreatiniini-naasin nousua ja lihaskipuja. Haittoja ilmenee useammin käytettäessä suuria statiiniannoksia tai muita samanaikaisia lääkkeitä (esim. siklosporiini, erytromysiini, ketokonatsoli, fibraatit ja etsetimibi). Statiinin annosta tulisi suurentaa vähitellen vasteen mukaan. On tärkeää, että lääkärit ovat tietoisia haitoista ja yhteisvaikutuksista, ja mahdollisista haitoista on hyvä varottaa potilaita. Harvinaisten haittavaikutusten ilmoittaminen auttaa lisäämään tietoja statiinien turvallisuudesta.



Kuva 3. Tietyistä vakavista haittavaikutuksista toipuminen.



## Desmopressiinin käyttöaiheen poisto

Lasten yökastelun hoitoon käytettäviltä desmopressiini nenätipoilta ja -sumutteelta on poistettu haittavaikutusten vuoksi käyttöaihe primaarisen, muuhun sairautteen liittymättömän, yökastelun hoito. Nenän kautta annosteltavien valmisteiden muut käyttöaiheet säilyivät ennallaan. Primaarisen yökastelun hoitoon voidaan käyttää oraalista valmistemuotoa.

Desmopressiini vähentää virtsaneritystä ja voi siten johtaa elimistön nestetasapainon järkkymiseen ja hyponatremiaan eli suolavajeeseen. Hyponatremia on harvinainen, mutta vakava desmopressiinin haittavaikutus. Oireita ovat väsymys ja sekavuus, vaikeissa tapauksissa ilmenee päänsärkyä, pahoinvointia, jopa kouristeluja tai tajunnan mene-

tys. Nenän kautta annosteltavien lääkevalmisteiden käyttöön liittyen on ilmoitettu 15 hyponatremiatapausta 100 000 potilasvuotta kohti ja oraalilla valmisteilla kuusi tapausta 100 000 potilasvuotta kohti. Suurin osa näistä haittavaikutuksista on aiheutunut yliannoksesta, liiallisesta nesteen nauttimisesta tai muuten valmisteen väärästä käytöstä.

Koska useimmat hyponatremiatapaukset havaittiin primaarisen yökastelun hoidossa nenän kautta annosteltavilla valmistemuodoilla, tulee primaarisen yökastelun hoitoon jatkossa käyttää ainoastaan suun kautta annosteltavaa valmistemuotoa. Potilas voi käyttää loppuun hänelle määrätyn nenän kautta annosteltavan desmopressiinivalmisteen. Jos jatkolääkitystä tarvitaan, on

otettava yhteyttä lääkäriin.

Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin on runsaan 20 vuoden aikana tullut 10 ilmoitusta, joissa on mainittu hyponatremian kehittyminen lapselle *Minirin*-nenäsumutteen käytön aikana. Lähes kaikissa ilmoituksissa käyttöaiheena oli primaarinen yökastelu.

Nenän kautta annosteltavan desmopressiinin muita, ennallaan säilyviä käyttöaiheita ovat sentraalinen *diabetes insipidus* (aivo-peräinen vesitystauti), aivolisäkkeen poiston jälkeinen polyuria-polydipsia (runsasvirtsaus ja jatkuva runsas juominen) sekä munuaisten konsentrintikyvyn testaus.

Annikka Kalliokoski

## Bevasitsumabin (Avastin) käytölle silmänpohjan kostean ikärappeuman hoidossa ei ole perusteita

Silmänpohjan kostean ikärappeuman hoitoon on viime vuosina myyntiluvan saanut ja Suomessa saatavissa kolme lääkevalmistetta: verteporfiini (Visudyne), pegaptanibi (Macugen) ja ranibitsumabi (Lucentis). Näistä ensimmäinen on tarkoitettu käytettäväksi suonensisäisesti ja kaksi jälkimmäistä injektoidaan suoraan silmään.

Lääkelaitoksen tietoon on tullut, että Suomessa käytetään silmänpohjan kostean ikärappeuman hoitoon myös bevasitsuma-

bia (Avastin). Avastinin hyväksyty käyttötarkoitus on metastasoituneen paksu- tai peräsuolisyyövän ensilinjan hoito yhdessä laskimonsisäisesti annettavien 5-fluorourasiilin ja foliinihapon tai 5-fluorourasiilin, foliinihapon ja irinotekaanin kanssa. Myyntilupa liitetyn ehdon mukaan *Avastinia tulee käyttää vain syövän hoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa.*

Avastinin myyntiluvan haltijan edustaja, Roche Oy, on ilmoittanut, ettei yritys suunnittele

bevasitsumabin kehittämistä oftalmologiseen käyttöön. Yritys toteaa edelleen, ettei Avastinilla ole tehty silmäannosteluun tärkeitä turvallisuus- eikä säilyvyystutkimuksia.

Edellä mainittuihin seikkoihin perustuen Lääkelaitos toteaa, että bevasitsumabin (Avastin) oftalmologiselle käytölle ei ole perusteita.

Erkki Palva

## Oma lääkehaittahavaintoni Statiini ja muistihäiriö

Akateeminen johtavassa asemassa oleva 59-vuotias mies tuli sisätautilääkärin vastaanotolle kohonneen verenpaineen takia elokuussa 2004. Hän oli keskivartalolihava, vaikka ruokatottomukset olivat oikeat ja hän harasti paljon liikuntaa, jopa maratoneja juosten. Siitä huolimatta hän tarvitsi kohonneen verenpaineen hoitoon yhdistelmä-lääkityksen. Miehelle aloitettiin ramipriililääkitys 10 mg ja hoitoon lisättiin 12.11.2004 lerkanidipiini 10 mg sekä ASA 100 mg. Kohonnut verenpaine saatiin tyydyttävästi hallintaan ja potilaan vointi oli hyvä.

Kolesterolitasojen hallinta ei onnistunut riittävän hyvin eilääkkeellisin keinoin, sillä kolesteroliarvot olivat edelleen korkeita vaikkakin pienentyneet: 7,2–5,7 mmol/l, LDL-kolesteroli 4,5–3,4 mmol/l, HDL-kolesteroli 2,2–1,9 mmol/l, triglyseridi 1,1–1,0 mmol/l. Näin ollen läkehoitoon liitettiin 2.12.2004 rosuvastatiini 10 mg.

Aluksi potilas ei havainnut mitään haittoja läkehoidosta, mutta kolmen kuukauden kuluttua maaliskuussa 2005 häntä alkoi vaivata merkittävä muistin heikkeneminen. Työtovereiden nimet alkoivat unohtua ja syntyi kiusallisia tilanteita.

Tuolloisten normien mukaan päästiin 23.3.2005 hyvään lipiditasapainoon: kol 5,0 mmol/l, LDL-kolesteroli 2,2 mmol/l, HDL-kol 2,5 mmol/l ja triglyseridit 0,6 mmol/l. Tämän jälkeen 5.4.2005 hän lopetti oma-aloitteisesti rosuvastatiinin käytön ja totesi 30.5.2005 muistin palautuneen ennalleen. Ihanteelliseen hoitotulokseen pyrkien hän aloit-

ti uudelleen rosuvastatiinin käytön 1.9.2005 sillä seurauksella, että muisti alkoi selvästi heiketä jo 10.9.2005. Hän siirtyi ensin joka toinen päivä 10 mg:n annostukseen ja lopetti sitten tyystin rosuvastatiinin käytön.

Kyseessä ajateltiin olleen mahdollisesti lääkeainespesifisen ominaisuuden, koska rosuvastatiini on hyvin vesiliukoinen. Tilalle vaihdettiin 29.9.2005 fluvastatiinin depot-valmiste 80 mg x 1. Jälleen potilas havaitsi kolmen viikon käytön jälkeen selvää muistin heikkenemistä ja nyt tilalle vaihdettiin 1.12.2005 etsetemibi 10 mg. Puolen vuoden käytön jälkeen hänellä ei ilmennyt muistin heikkenemistä ja lipidi-profiili oli erinomainen (kol 4,1 mmol/l, LDL-kol 1,7 mmol/l, HDL-kol 2,1 mmol/l, triglyseridit 0,6 mmol/l), joten muistihäiriö ei liittynyt lipiditasoihin.

Seurantatutkimuksissa on nähty viitteitä siitä, että statiinit pienentäisivät dementiaan sairastumisen riskiä ja mekanismina voisi olla amyloidituotannon estyminen ja siten plakkin muodostumisen estyminen aivoissa (1). Toisaalta on raportteja statiinien aiheuttamista muistihäiriöistä, joihin on ehdotettu mekanisiksi myeliinituotannon estyminen, joka johtaa hermosäikeiden demyelinisaatioon (2).

Jatkotutkimukset eivät ole kyenneet yksiselitteisesti osoittamaan hyödyllisiä anti-amyloidivaikutuksia (3). Statiineilla hoidettavilla potilailla esiintyy yleisesti kardiovaskulaarisairauksia ja sen myötä myös aivoverenkiertohäiriöitä, mikä saattaa sekoittaa muistihäiriöiden etiologiaa selvitetessä. Potilaallamme ei

ole mitään merkkejä aivoverenkierron häiriöistä.

Kyseessä on hyvin harvainen haittavaikutus ja laajimmassa kirjallisuudesta löytyneessä katsauksessa oli 60 potilasta. Muistihäiriöistä noin kolmannes oli äkillisiä globaalin amnesian kaltaisia muistinmenetyksiä ja 2/3 epäspesifisiä muistihäiriöitä (3). Mediaaniaika läkehoiton aloittamisesta muistihäiriön toteutumiseen oli 60 vuorokautta. Muistihäiriöitä on raportoitu ainakin simvastatiinin, lovastatiinin, fluvastatiinin, pravastatiinin, serivastatiinin ja rosuvastatiinin käytön yhteydessä (4, 5). Tällä harvinaisella haittavaikutuksella ei ole suurta merkitystä lääkkeen määräämisen kannalta hoidettaessa suurta joukkoa suuren vaaran potilaita, mutta se on kuitenkin hyvä ottaa huomioon statiinihoidossa.

### Kirjallisuus

1. King DS ym. Cognitive impairment associated with atorvastatin and simvastatin. *Pharmacotherapy* 2003;23(12):1663-7.
2. Orsi A ym. Simvastatin-associated memory loss. *Pharmacotherapy* 2001; 21(6):767-9 .
3. Wagstaff LR ym. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case report and reviews of the literature. *Pharmacotherapy* 2003;23(7):871-80.
4. Trotter M. Reports submitted to Health Canada of amnesia suspected of being associated with statins from date marketed in Canada to May 31, 2005.
5. Adverse Drug Reaction Reporting Committee of the Therapeutic Goods Administration of Australia. National Prescribing Service Limited. 2004: Nov 18.

## Oma lääkehaittahavaintomme Disulfiraami ja maksahaitat

Disulfiraamia on käytetty jo kauan alkoholismien vieroitushoitona sekä tabletteina että implanttina. Disulfiraamitablettien käyttö on viimeisten vuosien aikana hieman lisääntynyt. Laskennallisesti sitä käytti päivittäin viime vuonna noin 4 400 henkilöä. Disulfiraamin tehosta on selvää näyttöä, kun tabletti otetaan valvotusti ja kun lääkitykseen liitetään tukihoidoja. Valvomaton hoito (potilaalle annetaan resepti) ja implanttivalmisteen käyttö on usein tuleksetonta (1).

### Disulfiraami voi olla haitallinen ilman alkoholiakin

Disulfiraami inhiboi ilmeisesti useitakin maksan entsyymejä ja myös CYP2E1-entsyymiä. Farmakokineettisten yhteisvaikutusten lisäksi sillä on todettu mm. verenpaineen laskua sydämeen ja verenkiertoon vaikuttavien lääkkeiden yhteisvaikutuksena, ja mm. sekavuutta masennuslääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä.

Disulfiraamin tiedetään aiheuttaneen enkefalopatiaa, jossa oireet voivat vaikuttaa psykiatrisilta, mutta psykooseja, sekavuutta, unihäiriöitä, harhoja, masennusta ja ahdistusta on todettu muutenkin lääkkeen käyttäjillä. Perifeerista neuropatiaa on todettu sekä muita neurologisia oireita (optikusneuriitti, päänsärky, huimaus, ataksia kouristukset) ja ihottumaakin on kuvattu. Myös maksaperäisiä kuolemantapauksia ja lasten fataaleja myrkytyksiä on tiedossa (2, 3).

Tavallisimmat Läkelaitokselle ilmoitetut haitat ovat olleet maksan toiminnan häiriöitä. Yhteensä

34 haitasta 24 liittyi maksan toimintaan. Näistä yhdeksässä tapauksessa ilmoitettiin kohonneista maksa-arvoista, 12 tapaus-ta käsitteli hepatiitteja, ja kahden niistä arvioitiin johtaneen potilaan kuolemaan. Lisäksi on ilmoitettu kahdesta maksan nekroosista. Tänä vuonna on saatu toukokuun alkuun mennessä peräti neljä ilmoitusta vakavista maksahaitoista disulfiraamia käyttäneillä potilailla.

### Potilastapaus

Potilaamme on 38-vuotias perusterve mies. Hän on tupakoinut 18-vuotiaasta asti ja käyttänyt alkoholia kohtuullisesti kahdenkymmenen vuoden ajan. Viimeisen kahden vuoden aikana alkoholin käyttö on lisääntynyt merkittävästi läheisten kuolemantapausten ja niihin liittyneen masennuksen takia. Joulukuussa 2006 mies lopetti alkoholin käytön kokonaan ja aloitti terveyskeskuslääkärin määräämän disulfiraamilääkityksen ohjeen mukaisella annostuksella. Potilaalle ei oltu tehty laboratoriotutkimuksia. Hänellä ei ollut anamneesissa muiden lääkkeiden, luontaistuotteiden, huumausaineiden, hormonien, etnisten ravintovalmisteiden eikä sienien käyttöä. Potilas ei ollut käynyt ulkomailla viimeisen vuoden aikana, eikä hänellä ollut irtosuhteita.

Potilaamme hakeutui sairaala-päivystykseen 16.2.2007 kolme päivää aiemmin ilmaantuneen ikeruksen ja kutinan vuoksi. Statuksessa todettiin hyväkuntoinen mies, jonka iho ja skleerat olivat selvästi ikteeriset. Muilta osin statuksessa ei todettu poikkeaa-

vaa. Vatsan ultraäänitutkimuksessa todettiin normaali löydös, maksa oli kooltaan ja kaikuintensiteetiltään normaali, sappirakko oli supistunut, eikä intra- tai ekstrahepaattista sappitiedilataatiota todettu.

Laboratoriotutkimuksissa todettiin merkittävää transaminaasin suurenemista, S-ALAT oli 3 903 U/l ja S-ASAT 2 059 U/l. Verenkuva oli normaali, samoin kreatiniini, elektrolyyttitasot ja CRP, S-AFOS oli 256 U/l, S-Bil 119 mikromol/l, S-Bil-Kj 88 mikromol/l, P-TT 88 %, albumiini 40 g/l ja EtOH alle mittausrajan. Seurannassa potilaan transaminaasiarvoissa oli vielä pientä nousua (S-ALAT ad 4 325 U/l, S-ASAT ad 2 725 U/l) sekä maksan toimintakokeissa selkeää huononemista (P-TT ad 39 %, S-Alb 31,7 g/l, S-Prealb < 25 g/l). Bilirubiini oli korkeimmillaan 341 mikromol/l, S-AFOS 269 U/l ja CRP vain 13 mg/l.

Hepatiitin etiologian selvittämiseksi otettiin laajat laboratoriotutkimukset. Näissä autoimmuni-serologia (ENA-, ANA-, sileälihas-, mitokondrio- ja LKM-vasta-aineet) sekä laajat virusvasta-ainetutkimukset (CMV, EBV, HHV6, HAV, HBV, HCV ja virusseula) jäivät negatiivisiksi. Seerumin proteiinielektroforeesi ja immunoglobuliinitasot olivat normaalit.

Transaminaasiarvojen vaihdellessa päädyttiin tekemään maksan ja maksalaskimoiden ultraäänitutkimus, jossa todettiin voimakasta sappirakon seinämän paksuuntumista ja turvotusta ilman painearkuutta viitaten epätyypilliseen sappirakkotulehdukseen. Muilta osin ultraäänilöydös oli

ennallaan. Maksabiopsiassa todettiin laajat panasinaariset nekroosit, arviolta noin 65 % biopsianäytteestä oli tuhoutunut maksakudosta, rasvoittumista ei todettu. Vähäsoluisuutensa vuoksi löydös sopi parhaiten toksiseen maksavaurioon. MIB-1-värjäyksen perusteella hepatosyyteissä todettiin runsasta proliferaatioaktiviteettia, mikä pidetään positiivisena ennusteena.

Potilaan hoitona oli ensimmäisen kolmen vuorokauden ajan asetyylikysteini-infuusio sekä sittemmin aloitettu pentoksifylliini-, siprofloksasiini-, pantopratsoli- ja kortikosteroidihoito alenevin annoksina. Kaikista lääkehoidosta luovuttiin akuutin maksan vajaatoiminnan etiologian varmistuttua. Seurannassa potilaan transaminaasi- ja bilirubiiniarvot vähitellen pienivät (S-ALAT 207 U/l, S-ASAT 137 U/l, S-Bil 48 mikromol/l), maksan toiminta korjaantui (P-TT 111 %, S-Prealb 52 g/l) ja ikterus väistyi. Katsottiin, että akuutin maksan vajaatoiminnan taustalla oli disulfiraamin käyttö.

Potilas oli kaikkiaan sairaalahoitossa kahden viikon ajan ja tämän jälkeen sairauslomalla vielä kahden viikon ajan. Potilaan toipuminen ja seuranta sairaalan poliklinikalla jatkuvat edelleen.

### Valmisteyhteenvedon ohjeistusta noudatettava.

Disulfiraamin valmisteyhteenvedossa lääkkeen haitat ja tehokkaan käytön edellytykset on otettu huomioon. Käyttöaiheissa todetaan, että valmistetta käytetään hoitoon hakeutuvien alkoholistien tukiterapiana muiden hoitomuotojen ohella.

Maksahaittojen ehkäisemiseksi on annettu tarkat ohjeet seurannasta. Transaminaasit, S-GT ja bilirubiini tulee määrittää ennen lääkehoidon aloitusta ja kahden viikon välein seuraavan kahden kuukauden ajan, minkä jälkeen maksa-arvoja tulee seurata 3–6 kuukauden välein.

Koska hyödystä on näyttöä vain valvotussa käytössä muiden tukitoimien kanssa, ja koska haitat voivat olla henkeä uhkaavia,

<b>Potilas</b>					
Henkilötunnus					
<b>Hoitava lääkäri</b>					
<b>Antabus-kortti</b>	Päivämäärä	S-Alat	S-Asat	S-GT	S-Bil
Hoidon alussa					
2 viikkoa					
4 viikkoa					
6 viikkoa					
8 viikkoa					
Tämän jälkeen 3 - 6 kk:n välein	Päivämäärä	S-Alat	S-Asat	S-GT	S-Bil
(taita tästä)					
<b>Antabus-kortti</b>	Päivämäärä	Vastaanottaja			
Seuraava käynti					

*Esimerkki disulfiraamihoidon seurantalomakkeesta. Lomake on tulostettavissa <http://www.nam.fi/julkaisut/lomakkeet/muut/index.html>*

disulfiraamin käytölle ehdotetut rajoitukset on otettava kirjaimellisesti. Maksahaittoja tulee aktiivisesti epäillä ja maksa-arvoja tarkistaa, onhan maksa alkoholista muutenkin kovalla rasituksella.

### Kirjallisuus

1. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
2. [www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi)
3. <http://www.micromedex.com/products/martindale/>

## Biologisten reumalääkkeiden käyttö Suomessa vuonna 2005

*Biologiset reumalääkkeet ovat uusimpia edistysaskeleita nivelreuman ja muiden reumasairauksien hoidossa. Niillä kyetään hoitamaan myös potilaita, joiden sairautteen tavanomaiset reumalääkkeet eivät ole riittävästi tehonneet. Käyttö on kuitenkin ollut vähäistä, sillä niillä voi olla vakavia haittavaikutuksia, minkä lisäksi ne ovat erittäin kalliita.*

Biologiset reumalääkkeet ovat reumasairauksien hoitoon tarkoitettuja proteiinirakenteisia makromolekyylejä, joita tuotetaan soluviljelmissä. Vuonna 2005 niitä oli Suomen markkinoilla neljä. Infliksimabi, jota annetaan potilaalle infuusiona ja yksinomaan sairaalassa, sai Suomessa myyntiluvan vuonna 1999. Injektoitavista biologisista reumalääkkeistä etanersepti sai myyntiluvan vuonna 2000, anakinra vuonna 2002 ja adalimumabi vuonna 2003. Biologisista lääkkeitä myös rituksimabia käytetään nivelreuman hoidossa, mutta koska sitä on käytetty pääasiassa non-Hodgkin-lymfooman hoidossa, sitä ei käsitellä tässä yhteydessä.

Biologiset reumalääkkeet hilitsevät reumaattista nivel tulehdusta estämällä tulehdusreaktiota voimistavien sytokiinin vaikutusta. Lääkkeet hidastavat tai jopa estävät reumaattiselle nivel tullehdukselle tyypillistä etenevää rustotuhoa ja siten nivelvaurioiden syntymistä. Biologisilla reumalääkkeillä kyetään lievittämään myös vaikeahoitoisen eli perinteiseen yhdistelmähoitoon reagoimattoman aktiivisen reuman oireita. Etanerseptiä ja adalimumabia voidaan käyttää joko monoterapiana tai yhdessä metotreksaatin kanssa. Infliksimabia ja anakinraa taas suositellaan käytettäväksi nivelreuman hoidossa nimenomaan metotreksaatin kanssa. Etanersepti ja infliksimabi voidaan yhdistää myös mui-

hin reumalääkkeisiin. Anakinraa ei pidä yhdistää muihin biologisiin reumalääkkeisiin.

Injektoitavia biologisia reumalääkkeitä annostetaan aikuisille tavallisimmin seuraavasti: adalimumabia 40 mg joka toinen viikko, etanerseptiä 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa ja anakinraa 100 mg päivittäin. Infliksimabia infusoidaan 3–5 mg/kg ensin 2 ja 6 viikon välein aloituksesta ja myöhemmin 8 viikon välein.

### Lääkekorvaukset

Biologiset reumalääkkeet tulivat Kelan lääkekorvausten piiriin vuonna 2002. Ne kuuluvat rajoitetusti peruskorvattaviin lääkkeisiin, sillä ne ovat erittäin kalliita, ja käyttö pyritään kohdentamaan niistä eniten hyötyville potilaille. Vaikka käyttäjämäärä on melko pieni, biologisten reumalääkkeiden osuus oli vuonna 2005 jo yli 70 % Kelan korvaamista reumalääkkeiden kokonaiskustannuksista (taulukko 1) (1).

Vuonna 2005 biologisia reumalääkkeitä myytiin Suomessa 0,57 DDD/1 000 as./vrk. Infliksimabin osuus tästä oli 46 % (0,26 DDD/1 000 as./vrk). Etanerseptin kulutus avohoidossa oli 0,17 DDD/1 000 as./vrk, adalimumabin 0,13 DDD/1 000 as./vrk ja anakinran 0,01 DDD/1 000 as./vrk.

Kelan tietojen mukaan vuonna 2005 lääkekorvauksia maksettiin

etanerseptistä 1 344, adalimumabista 970 ja anakinrasta 58 henkilölle (2). Koska infliksimabia käytetään pääsääntöisesti sairaaloissa, valmiste ei kuulu Kelan korvauksen piiriin. Muista biologisista reumalääkkeistä poiketen infliksimabin käyttöaiheita ovat myös Crohnin tauti ja haavainen koliitti. Lääkelaitoksen myyntirekisterin mukaan laitoshoidon osuus biologisten reumalääkkeiden kulutuksesta oli etanerseptillä 1,0 %, adalimumabilla 1,7 %,

*Etanersepti, infliksimabi, anakinra ja adalimumabi ovat peruskorvattavia*

- aktiivisen nivelreuman,
- aktiivisen kroonisen juveniilin polyartriitin,
- aktiivisen psoriaasiin liittyvän nivel tulehduksen,
- aktiivisen selkärankareuman ja
- edellä mainittuja nivel tulehduksia läheisesti muistuttavien nivel tulehdusten

tutkimusnäyttöön perustuvan hyvän hoitokäytännön mukaisessa hoidossa, kun vaste tavanomaisille antireumaateille on ollut riittämätön tai kun nämä ovat vasta-aiheisia.

*Infliksimabi on lisäksi peruskorvattava vaikean aktiivisen ja fistuloidun Crohnin taudin hoidossa, kun tavanomaiset lääkkeet ovat osoittautuneet riittämättömiksi hoitovasteen saamiseen.*

Kansaneläkelaitoksen päätös 31.12.2004



anakinralla 0,5 % ja infliksimabilla 99,8 %.

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli täydentää biologisten reumalääkkeiden käyttäjistä poimitun rekisteriaineiston avulla kuvausta perinteisten reumalääkkeiden käyttäjistä ja heidän lääkekustannuksistaan (3). Kelan rekisteristä poimittiin 90 prosentin otos niistä henkilöistä, joilla biologisten reumalääkkeiden rajoitettu peruskorvausoikeus (313) oli ollut voimassa koko vuoden 2005. Heidän lääkeostoistaan poimittiin tiedot reuma- ja kipulääkkeiden osalta eriteltyinä ja muiden lääkkeiden osalta vuosittain. Tiedonkeruutapa ja tietosisältö vastaavat pääpiirteittäin aiemmissa tutkimuksissa (3, 4) kuvattua. Tilastokeskuksessa yhdistettiin Kelan tietoihin henkilöiden ikäryhmä, sukupuoli, äidinkieli, asuinkunnan kokoluokka ja pääasiallinen toiminta sekä poistettiin henkilöiden tunnistetiedot.

Aineistoon sisältyi yhteensä 1 417 henkilöä eli 71 % niistä henkilöistä, joille oli vuonna 2005 maksettu lääkekorvauksia biologisista reumalääkkeistä. Kymmentä henkilöä lukuun ottamatta heillä oli myös reumalääkkeiden erityiskorvausoikeus 202 *Hajapesäkkeiset sidekudostaudit, reumaattiset niveltulehdukset ja niihin verrattavat tilat.*

**Taulukko 3. Tavanomaisia reumalääkkeitä ja systeemisiä glukokortikoideja käyttäneiden osuudet aineiston korvattuja biologisia reumalääkkeitä käyttäneistä vuonna 2005.**

	Kaikki korvattua biologista reumalääkettä käyttäneet (n=1 417) %	Etanerseptiä käyttäneet (n=889) %	Adalimumabia käyttäneet (n=627) %	Anakinraa käyttäneet (n=45) %
<i>Tavanomainen reumalääke<sup>a</sup></i>	70	67	75	73
Metotreksaatti (oraalinen)	41	39	42	40
Hydroksiklorokiini	18	18	18	27
Sulfasalatsiini	16	15	17	20
Leflunomidi	11	10	13	13
Atsatiopriini	6	6	6	11
Siklosporiini	5	5	5	16
Natriumaurotiomalaatti	4	3	4	16
<i>Glukokortikoidi<sup>b</sup></i>	59	55	66	76
Prednisoloni	44	42	50	49
Metyyliprednisoloni	6	6	7	7

a) Korvausoikeuden 202 kattamat taudin etenemiseen vaikuttavat lääkkeet  
b) Korvausoikeuden 202 kattamat systeemiset kortikosteroidit

**Taulukko 1. Reumalääkkeiden kustannukset ja lääkekorvauksia saaneet vuosina 2002–2005 (1).**

	2002	2003	2004	2005
<i>Korvausoikeuden 202<sup>a</sup> lääkkeet (tavanomaiset reumalääkkeet)</i>				
kustannukset (1 000 €)	10 780	11 210	12 560	12 410
korvauksia saaneet	49 446	50 718	51 907	53 036
kustannukset/potilas (€)	218	221	242	234
<i>Korvausoikeuden 313<sup>b</sup> lääkkeet (biologiset reumalääkkeet)</i>				
kustannukset (1 000 €)	0,155	4 331	19 231	30 601
korvauksia saaneet	2	533	1 502	2 167
kustannukset/potilas (€)	775	8 125	1 283	14 120

a) Hajapesäkkeiset sidekudostaudit, reumaattiset niveltulehdukset ja niihin verrattavat tilat.  
b) Etanersepti, infliksimabi ja muut merkittävät ja kalliit reumasairauksien hoidossa käytettävät lääkkeet.

**Taulukko 2. Tutkimusaineiston ominaisuuksia rinnastettuna kaikkiin reumalääkkeitä käyttäneisiin ja koko väestöön.**

Ikä	Osuus biologisten reumalääkkeiden käyttäjistä (%)	Osuus reuma--lääkkeiden käyttäjistä <sup>a</sup> (%)	Osuus väestöstä (%)
alle 15-vuotiaat	6	2	17
15–24-vuotiaat	8	2	12
25–34-vuotiaat	10	4	12
35–44-vuotiaat	17	9	12
45–54-vuotiaat	23	16	15
55–64-vuotiaat	25	24	13
yli 65-vuotiaat	10	44	16
<i>Pääasiallinen toiminta</i>			
eläkeläinen	41	62	22
työllinen	39	29	43
lapsi/opiskelija	14	4	8
työtön	3	3	6
muu	3	1	4

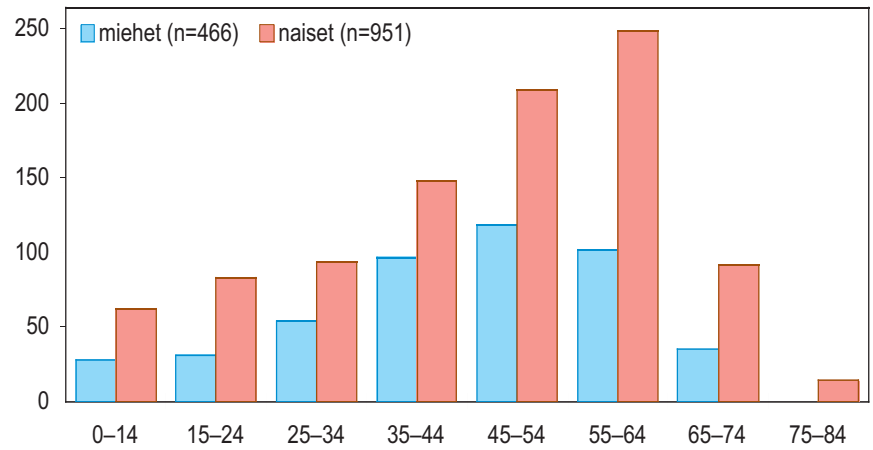
a) Renko 2007

Tiedoista ei kuitenkaan käynyt ilmi sairauden diagnoosi tai vaikeusaste. Aineisto kattoi 71 % etanerseptin ja adalimumabin sekä 77 % anakinran kokonaiskulutuksesta avohoidossa. Infliksimabin kulutustiedot saatiin Lääkelaitoksen lääkemyyntirekisteristä.

## Tulokset

Peruskorvattujen biologisten reumalääkkeiden käyttäjistä 84 % oli 15–64-vuotiaita (kuva 1, taulukko 2). Mediaani-ikä oli miehillä 47 vuotta, naisilla 49 vuotta. Eläkeläisten osuus 15–64-vuotiaista oli 38 %. Tämä kuvastaa sairauden vaikeuden astetta, sillä vastaava osuus väestössä oli 13 % (5). Aineistosta 67 % oli naisia.

Aineiston henkilöistä 889 (63 %) oli hankkinut etanerseptiä, 627 (44 %) adalimumabia ja 45 (3 %) anakinraa. Valtaosa (1 275, 90 %) oli käyttänyt vuoden aikana vain yhtä peruskorvattua biologista lääkettä, mutta 140 henkilöä (10 %) oli käyttänyt kahta ja ainoastaan kaksi henkilöä oli käyttänyt kolmea lääkettä. Vain yhtä korvattua biologista lääkettä käyttäneistä 755 (59 %) oli käyttänyt etanerseptiä, 497 (39 %) adalimumabia ja 23 anakinraa (2 %). Korvattuja biologisia reumalääkkeitä oli yhteensä kulunut keskimäärin 297 DDD (mediaani 328 DDD) henkilöä kohti. Miehillä kulutus oli keskimäärin 300 DDD ja naisilla 295 DDD. Etanerseptiä kuului vuoden aikana käyttäjää kohti keskimäärin 267 DDD, adalimumabia 279 DDD ja anakinraa 186 DDD (kuva 2). Sukupuolten välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero vain etanerseptin kulutuksessa, joka miehillä oli keskimäärin 18 DDD suurempi kuin naisilla. Alle 15-vuotiailla keskimääräinen vuosikulutus lasta kohti oli etanerseptillä 248 DDD (n=77) ja adalimumabilla 243 DDD (n=16). Vain kaksi lasta oli käyttänyt anakinraa. Useampaa kuin yhtä biologista lääkettä käyttäneillä korvattujen biologisten lääkkeiden kokonaiskulutus oli 296 DDD.



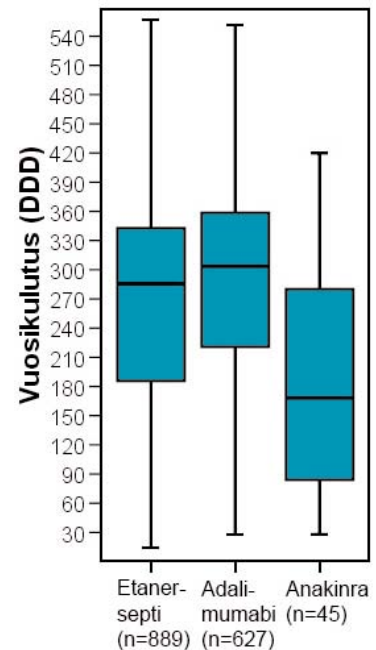
Kuva 1. Tutkimusaineiston jakautuminen iän ja sukupuolen mukaan.

Korvattuja biologisia reumalääkkeitä vuonna 2005 käyttäneistä 70 % oli käyttänyt myös jotakin tavanomaista taudin etenemiseen vaikuttavaa reumaläkettä ja 59 % systeemistä glukokortikoidia (taulukko 3); 45 % oli käyttänyt lääkkeitä kummatkin edellä mainitusta erityiskorvattujen lääkkeiden ryhmästä, 15 % ei kummastakaan. Systemisiä glukokortikoideja oli käyttänyt alle 25-vuotiaista 40 %, 25–54-vuotiaista 57 % ja 55 vuotta täyttäneistä 71 %. Kolme neljäsosaa biologisten lääkkeiden käyttäjistä oli käyttänyt myös peruskorvattuja kipulääkkeitä. Näistä tavallisimpia olivat tulehduskipulääkkeet (M01A), joita oli käyttänyt 71 % aineiston henkilöistä. Ibuprofeenia oli käyttänyt joka neljäs potilas. Kipulääkkeiden keskimääräisessä kulutuksessa ei ollut eroja eri biologisia lääkkeitä käyttäneiden välillä.

Avohoidon biologisista reumalääkkeistä aiheutuneet kustannukset olivat henkilöä kohti keskimäärin 15 800 euroa vuodessa (mediaani 16 900 euroa). Etanerseptin keskimääräinen vuosikustannus henkilöä kohti oli 14 300 euroa (mediaani 15 300 euroa), adalimumabin 15 000 euroa (mediaani 16 300 euroa) ja anakinran 6 800 euroa (mediaani 6 100 euroa). Kelan maksamat lääkekorvaukset kattoivat kustannuksista keskimäärin 96 %. Eriytyiskorvausoikeuden 202 kattamien reumalääkkeiden kustannukset olivat keskimäärin 321 euroa ja reumalääkkeiden koko-

naiskustannukset keskimäärin 16 100 euroa vuodessa.

Korvattujen biologisten reumalääkkeiden käyttöä tarkasteltiin myös suhteessa sairauden kestoon. Keskimäärin puolella korvattuja biologisia lääkkeitä käyttäneistä sairaus oli vuonna 2005 kestänyt jo vähintään kymmenen vuotta, sillä tavanomaisten reumalääkkeiden erityiskorvausoikeuden alkamisajan mediaani oli kaikilla biologisia lääkkeitä käyttäneillä 1995, etanerseptiä käyttäneillä 1996 ja adalimumabia käyttäneillä 1994. Noin neljännekselle erityiskorvausoikeus oli myönnetty vuon-



Kuva 2. Biologisten reumalääkkeiden vuosikulutus avohoidossa. Laatikko kattaa 50 % käyttäjistä, viivat vaihteluvälin.

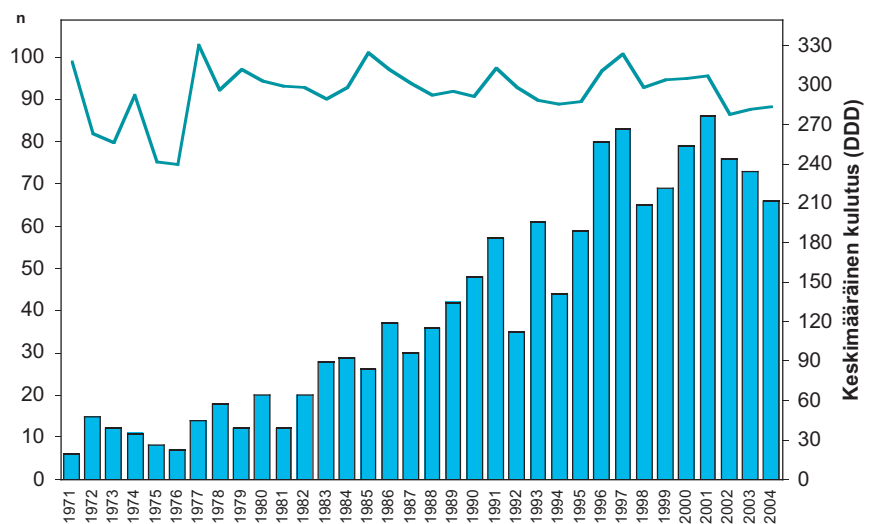
na 2000 tai myöhemmin. Keskimääräinen biologisten lääkkeiden kulutus vuonna 2005 oli jokseenkin riippumaton sairauden kestosta (kuva 3).

Koska sairaanhoitopiireittaiset käyttäjämäärät olivat pieniä, biologisten reumalääkkeiden käytön alueellista jakautumista tarkasteltiin pääasiassa läänijaon ja lääkukulutuksen avulla. Anakinran kulutus oli niin vähäistä, ettei sitä otettu mukaan yksityiskohtaisiin aluetarkasteluihin. On kuitenkin huomattava, että noin puolet (49 %) anakinran kokonaiskulutuksesta aineistossa oli tapahtunut Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä, jonka osuus väestöstä on kuitenkin vain noin neljännes (27 %), ja jossa reuman esiintyvyys oli Kelan Terveyspuntarin mukaan vuonna 2005 maan pienin (reumalääkkeiden erityiskorvausoikeuksia 26 % harvemalla kuin koko maassa keskimäärin). Lisäksi lähes neljännes (23 %) anakinrasta kulutettiin Pohjois-Savon sairaanhoitopiirissä.

Etanerseptin ja adalimumabin väestöön suhteutettu käyttöaste ei juuri vaihdellut läänien välillä, mutta niiden kulutuksessa oli sairaanhoitopiirien välisiä eroja (kuva 4). Infliksimabin kulutus asukasta kohti oli Ahvenanmaalla seitsenkertaista (1,8 DDD/ 1 000 as./vrk) Manner-Suomeen verrattuna. Suhteessa väestöön infliksimabin kulutus oli Kanta-Hämeessä koko maan tasoon nähden kaksinkertaista, mutta Länsi-Pohjassa vain neljännes koko maan tasosta (kuva 4).

### Pohdinta

Biologisten reumalääkkeiden kliininen vaste havaitaan nopeasti, usein jo muutaman viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Käypä hoito -suosituksen mukaan biologisen reumalääkkeen vaste tulee arvioida kolmen hoitokuukauden jälkeen *American College of Rheumatology*n asettamia ACR50-kriteereitä käyttäen (6). Jos vaikutusta ei ole, lääkettä tulee muuttaa. Biologisia reumalääkkeitä käytetään kuuriluontaisesti eli kunnes tulehdus rauhoit-



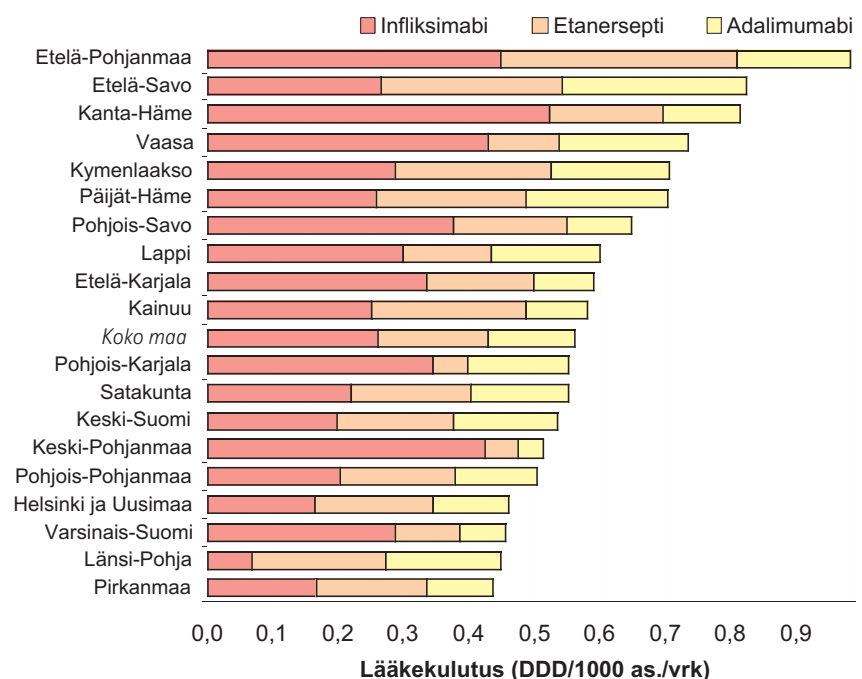
Kuva 3. Biologisten reumalääkkeiden käyttäjien lukumäärä (pylväät) ja keskimääräinen kulutus (viiva) aineistossa perinteisten reumalääkkeiden erityiskorvausoikeuden myöntämisen mukaan.

tuu. Remissiovaiheet ovat reumasairauksille tyypillisiä, ja tilanne voidaan saada hallintaan pidemmäksi aikaa, mutta käytännössä oireettomuuden ylläpito vaatii yleensä jatkuvan lääkehoidon.

Useampaa kuin yhtä biologista reumalääkettä oli vuoden aikana tässä aineistossa käyttänyt 140 henkilöä, mikä todennäköisesti merkitsee lääkkeen vaihtamista. Vaihtaminen yhdestä biologisesta lääkkeestä toiseen voi tapahtua

joko ensimmäisen lääkkeen huonon tai heikenneen tehon tai sen aiheuttamien haittavaikutusten vuoksi (7). Biologisten reumalääkkeiden haittavaikutuksia ovat allergiset reaktiot ja potilaan altistuminen infektioille. Erityisesti latentti tuberkuloosi saattaa aktivoitua immunosuppressiivisen hoidon aikana (6).

Nivelreuman Käypä hoito -suosituksen mukaan biologisia hoitoja tulee antaa ensisijaisesti metotreksaattiin yhdistettynä (6).



Kuva 4. Infliksimabin, etanerseptin ja adalimumabin kokonaiskulutus Manner-Suomen sairaanhoitopiireissä vuonna 2005.

Käytännössä tämä toteutui alle puolella aineiston potilaista (taulukko 3), mutta aineisto sisälsi myös muita kuin nivelreumaa sairastavia potilaita, eikä metotreksaatti sovi kaikille potilaille. Esimerkiksi selkärankareuman hoidossa ei ole voitu osoittaa lisähyötyä metotreksaatin yhdistämisestä biologisiin reumalääkkeisiin.

Systeeminen glukokortikoidi oli yhdistetty biologisiin lääkkeisiin lapsilla harvemmin kuin aikuisilla, mikä johtunee siitä että glukokortikoidi voi hidastaa lapsen kasvua (8). Systeemisten kortikosteroidien käytön on kaiken kaikkiaan todettu olevan yleisempää pidempään reumaa sairastaneilla (3).

Lääneittäisen tarkastelun perusteella biologisten reumalääkkeiden kulutus jakautuu melko tasapuolisesti maan eri osien välillä, mutta sairaanhoitopiirien välillä on eroja (kuva 4). Kulutuslukuja tarkasteltaessa on kuitenkin muistettava, että infliksimabia käytetään myös tulehduseläin suolistosairauksien hoidossa.

Aktiivinen hoito biologisilla reumalääkkeillä on erittäin kallista – kolmen kuukauden hoitajakso maksaa noin 5 000 euroa – mutta parhaimmillaan myös hyvin tehokasta. Vastikään ilmestyneessä meta-analyysissä (9) adalimumabi, etanersepti ja infliksimabi todettiin tehokkaiksi nivelreumalääkkeiksi potilailla, joilla ei saada tyydyttävää hoitovastetta perinteisillä reumalääkkeillä. Kustannustehokkaimmaksi vertailussa todettiin etanersepti.

Tuoreessa kotimaisessa selvityksessä (10) laskettiin valtaosan nivelreuman kustannuksista aiheutuvan epäsuorista kustannuksista työkyvyttömyyseläkkeiden ja menetety tuottavuuden muodossa. Laskelmien mukaan epäsuorat kustannukset olisivat nykyistään suuremmat ilman nivelreuman etenemistä ehkäisevien ja viivästyttävien hoitomenetelmien kehittymistä viimeisten parinkymmenen vuoden aikana.

Kyseisessä tuotantotaloudellisessa tutkimuksessa ei vielä voitu arvioida biologisia reumalääkkei-

tä, mutta niiden yleistyttyä riittävästi on syytä tehdä vastaava selvitys, jossa huomioidaan kansallisella tasolla kasvavien reumalääkekustannusten vastapainona myös yhteiskunnan saavuttamat kustannussäästöt. On kuitenkin ilmeistä, että pysäyttämällä ajanmittaan pysyviä vaurioita aiheuttavan reumasairauden etenemisen jo varhaisessa vaiheessa voidaan minimoida sekä sairauden suorat vaikutukset potilaan elämänlaatuun että sairauden yhteiskunnalle aiheuttamat epäsuorat kustannukset.

### Kopiolääkkeiden rooli?

Lääkekustannussäästöjä on viime vuosina saavutettu geneeristen lääkkeiden avulla. Biologisilla lääkkeillä yhtä tiettyä tuotetta katsotaan vastaavan vain yksi tietty prosessi, sillä biologisten tuotteiden samankaltaisuutta ei voida kemiallisin menetelmin osoittaa. Niinpä biologisista lääkkeistä ei myöskään voida kehittää tavanomaisia geneerisiä lääkkeitä. Sen sijaan biologisista lääkkeistä kehitetään ns. biosimilaarilääkkeitä, joihin ei kuitenkaan voida suoraan soveltaa geneeristen lääkkeiden lyhennettyjä myyntiluvanmyöntämismenettelyjä. Perinteisten lääkkeiden puolella tapahtuneen kustannuslaskun kaltaista hintakilpailuilmiotä ei siis ole biologisten reumalääkkeiden kohdalla aivan lähiaikoina odotettavissa, mutta alati kasvavan kilpailun ja tuotantoteknologioiden kehittymisen voidaan kuitenkin olettaa johtavan parempaan kustannustehokkuuteen ja siten biologisten reumalääkkeiden hintojen alenemiseen ennen pitkää.

### Kiitokset

*Kirjoittaja kiittää Helsingin yliopiston reumatologian professori Marjatta Leirisalo-Repoa tutkimusta ja reumasairauksien hoitokäytäntöä koskevista kommentista.*

### Kirjallisuus

1. Lääkelaitos ja Kela. Suomen lääketilastot 2002-2005. Helsinki: Lääkelaitos ja Kela; 2003-2006.
2. Klaukka T, Kaarela K. Reumasairaudet ja niiden läkehoito Kelan tietojen valossa vuonna 2005. Suom Lääkäril. 2006;6(26):2870-2.
3. Renko T, Koski-Pirilä A. Perinteisten reumalääkkeiden käyttö Suomessa vuonna 2004. Tabu. 2007;15(1):18-22.
4. Helmiö T. Lasten diabeteslääkkeiden käyttö vuonna 2004. Tabu. 2006;13(1):16-9.
5. Eläketurvakeskus (ETK), Kela. Tilasto Suomen eläkkeensaajista 2004. Helsinki: ETK ja Kela; 2004.
6. Suomen Reumatologisen Yhdistyksen asettama työryhmä. Nivelreuma. Käypä hoito -suositus. 2003. <http://www.kaypahoito.fi/kh/kaypahoito?suoitus=hoi21010>, luettu 15.5.2007.
7. Karjalainen A, Leirisalo-Repo M, Möttönen T. Milloin valitaan biologinen hoito reumasairauteen? Suom Lääkäril. 2005;60:1925-30.
8. Kauppi M. Glukokortikoidit. Teoksessa: Leirisalo-Repo M, Hämäläinen M, Moilanen E (toim.). Reumataudit. Rauma: Duodecim; 2002.
9. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, Fry-Smith A, Burls A. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. Health Technol Assess. 2006;10(42):1-248.
10. Lillrank P, Parvinen P, Herse F, Väänänen J. Nivelreuman yhteiskunnalliset kustannukset ja kehittyneellä hoidolla saavutetut hyödyt hoitoprosessin tuotantotaloudessa 1987-2004. Lillrank & Co, 6.11.2006.

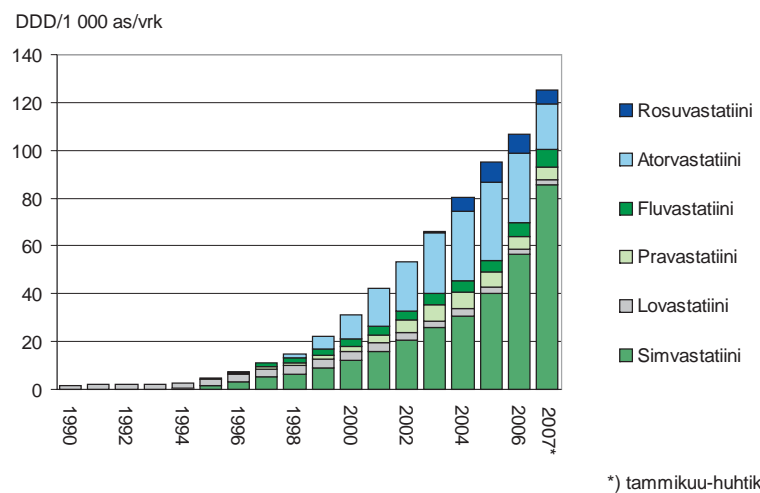
## Statiinien kulutuksesta Suomessa ja muissa Pohjoismaissa

Ensimmäinen statiini, lovastatiini, sai myyntiluvan Suomessa vuonna 1988. Statiinien kulutus oli vähäistä eikä juuri lisääntynyt ennen vuotta 1994 (kuva 1). Kulutus lähti kasvuun, kun 4S-tutkimuksen (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) tulokset osoittivat statiinien hyödyt valtimotaudin sekundaaripreventiossa.

Lääkeryhmän kulutus on kasvanut jyrkästi kaikissa Pohjoismaissa etenkin 2000-luvulla, kun hoitosuosituksissa on alennettu lääkehoitoa vaativien lipidiarvojen rajoja. Norjassa statiinien käyttö on suurinta ja myös Tanskassa niitä käytetään hieman enemmän kuin Suomessa (kuva 2).

Simvastatiini on säilyttänyt asemansa eniten käytettynä statiinina muissa Pohjoismaissa paitsi Islannissa, missä atorvastatiini on käytetyin statiini (taulukko 1). Atorvastatiini on muualla toiseksi myydyin statiini, mutta Norjassa ja Suomessa sen käyttö on selkeästi suurempaa kuin Ruotsissa ja Tanskassa. Rosuvastatiini on saanut jalansijaa lähinnä vain Suomessa ja Islannissa.

Kulutus lasketaan ns. määritelyinä vuorokausiannoksina (*defined daily dose*, DDD), jotka päättää WHO:n *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*. Jos lääkettä siirrytään käyttämään suurempina annoksina kuin alun perin määritelty keskimääräinen vuorokausiannos on, saattaa kulutuksen kasvu näyttää todellista suuremmalta. Näin on käynyt esimerkiksi sim-



Kuva 1. Statiinien kulutus (DDD/1 000 as/vrk) Suomessa vuosina 1990–2007 tammikuu-huhtikuu).

Taulukko 1. Statiinien kulutus (DDD/1 000 as/vrk) Pohjoismaissa vuosina 2004–2006.

	Suomi	Ruotsi	Norja	Tanska	Islanti
<i>Simvastatiini</i>					
2004	30.9	48.0	40.6	50.2	34.1
2005	40.4	58.2	53.8	72.4	35.9
2006	56.3	68.9	85.3	97.0	34.7
<i>Lovastatiini</i>					
2004	2.7	-	0.7	0.4	0.9
2005	2.4	-	0.6	0.4	0.7
2006	2.2	-	0.5	0.3	0.6
<i>Pravastatiini</i>					
2004	7.0	5.5	12.5	3.1	1.2
2005	6.2	4.5	11.6	2.5	1.1
2006	5.4	3.9	8.1	2.3	1.1
<i>Fluvastatiini</i>					
2004	5.0	0.8	2.5	0.4	0.2
2005	5.1	0.7	2.4	0.3	0.1
2006	5.6	0.7	2.0	0.3	0.1
<i>Atorvastatiini</i>					
2004	29.0	18.2	53.2	11.3	34.3
2005	32.7	17.5	61.3	12.1	44.0
2006	29.2	18.0	51.0	14.6	52.8
<i>Rosuvastatiini</i>					
2004	6.0	0.6	-	1.2	4.0
2005	8.3	0.7	-	1.8	5.4
2006	8.0	1.1	-	2.7	6.1



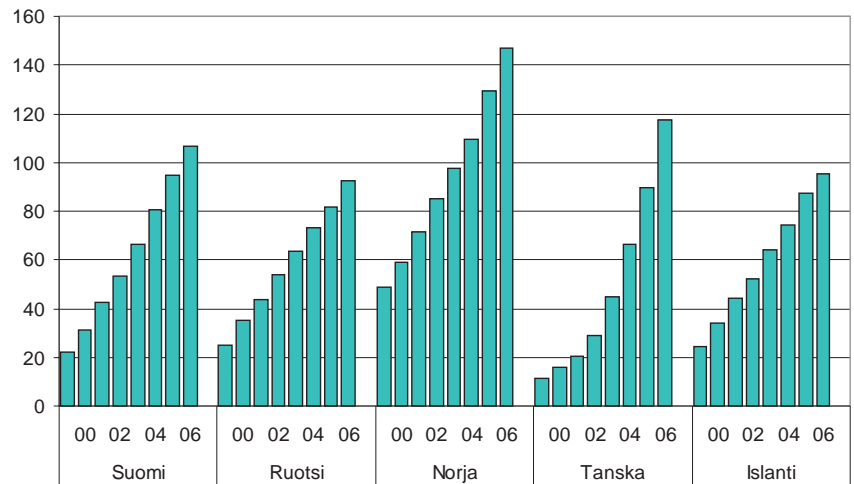
vastatiinin kohdalla, jonka DDD-annokseksi on aikanaan määritetty 15 mg.

Sekä simvastatiinin että atorvastatiinin kohdalla pienimpien annosten myynti on viime vuosina hieman vähentynyt ja suurempien annosten myynti vastaavasti kasvanut. Taulukossa 2 esitetään kunkin tablettivahvuuden osuus koko kulutuksesta viime vuosina.

Statiinien vuoden 2006 kulutus DDD-annoksina laskettuna on 107 DDD/1000 asukasta/vrk, jonka mukaan noin 11 % väestöstä eli 565 000 henkilöä käyttäisi sitä jatkuvasti. Kelan tilastojen mukaan lähes 510 000 henkilöä sai korvauksen statiinihoidosta vuonna 2006.

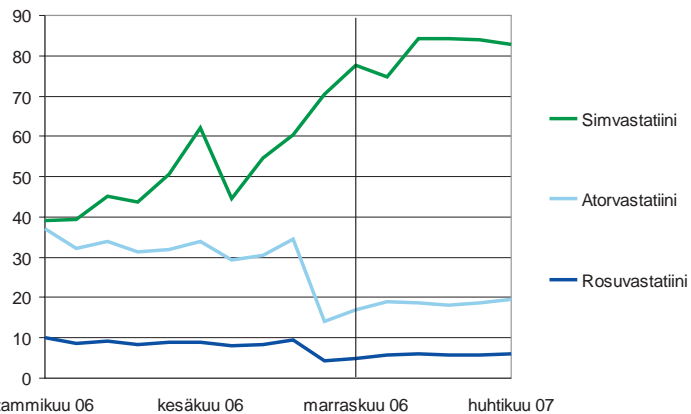
Lokakuusta 2006 lähtien atorvastatiini ja rosuvastatiini ovat olleet korvattavia vain vaikeahoitoisen rasva-aineenvaihdunnan hoidossa korkean riskin potilailla, joilla muut keinot eivät ole olleet riittäviä tai mahdollisia. Korvattavuuden muutos näkyi välittömästi statiinien myynissä (kuva 3).

DDD/1 000 as/vrk



Kuva 2. Statiinien kulutus Pohjoismaissa vuosina 2000–2006.

DDD/1 000 as/vrk



Kuva 3. Simvastatiinin, atorvastatiinin ja lovastatiinin kulutus kuukausittain tammikuu 2006 - huhtikuu 2007.

Taulukko 2. Simvastatiini- ja atorvastatiinitablettien kulutuksen jakautuminen vahvuuden mukaan.

	2004	2005	2006	2007*
<i>Simvastatiini</i>				
10 mg	25 %	22 %	17 %	13 %
20 mg	51 %	52 %	50 %	48 %
40 mg	21 %	24 %	30 %	37 %
<i>Atorvastatiini</i>				
10 mg	50 %	47 %	42 %	30 %
20 mg	34 %	35 %	34 %	35 %
40 mg	12 %	13 %	16 %	22 %
80 mg	4 %	4 %	8 %	13 %

\*) tammi-huhtikuu

## Biologiset lääkkeet, innovaatio ja lääkevalvonta

EU:ssa on huoli innovatiivisen lääkekehityksen tulevaisuudesta Euroopassa. Euroopan komission *Innovative Medicines Initiative* -projekti on kiinnittänyt huomiota lääkekehityksen ja -valvonnan väliseen suhteeseen. Lääkevalvontaviranomaisten halutaan ottavan vastuuta paitsi lääkkeiden turvallisuudesta, myös niiden saatavuudesta. Taustalla on myös huoli EU:n lääketeollisuuden kilpailukyvyistä. Asia on erityäin ajankohtainen bioteknologian avulla tuotettujen lääkkeiden osalta, koska niitä kehittävät usein pienet yritykset, joiden kokemus lääkekehityksestä ja viranomaisvaatimuksista on puutteellinen.

CHMP:n ja EMEAn yhteinen *Think Tank* -työryhmä on saanut valmiiksi raporttinsa *Innovative Drug Development*, joka perustuu keskusteluihin useiden suurten ja pienten lääkeyritysten sekä tutkijajärjestöjen kanssa (<http://www.emea.europa.eu/>).

Tulevaisuudessa lääkeyritysten ja lääkeviranomaisten kanssakäyminen ei rajoitu tieteelliseen neuvontaan, vaan harkinnassa on säännönmukainen ohjeistus siirryttäessä lääkekehitysvaiheesta toiseen. Työryhmä suosittelee tämän menettelyn soveltamista erityisesti pienten innovatiivisia lääkkeitä kehittävien yritysten ohjaukseen. Työryhmä raottaa ovea myös *rolling review*'lle eli laatu-, teho- ja turvallisuusdokumentaation arvioinnille pienissä erissä ennen kehitystyön lopullista valmistumista. Uutta menettelyä tullaan todennäköisesti kokeilemaan ensin kehittyneiden terapioiden tuotteilla (solu- ja geeniterapia, kudospuolustus).

Ohjeistojen tarve on suurin alueilla, joilla sovelletaan tieteen uusimpia saavutuksia. Erityisesti halutaan ohjeistusta kehittyneistä terapioidista, biomarkkereista, laite-lääkeyhdistelmistä (diagnostiset tuotteet ja lääkehoito yhdistettynä), mallintamisesta ja simuloinnista sekä joustavista tutkimusasetelmista. Raportissa ehdotetaan läheistä yhteistyötä FDA:n *Critical Path Institutien* kanssa esimerkiksi biomarkkereiden validoinnissa ([www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/](http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/)).

Jälkivalvonnan merkitys lisääntyy ehdollisen myyntiluvan ja nopeutetun lääkekehityksen yleistyessä. Eri-tyisten riskinhallintaohjelmien merkitys korostuu varsinkin uusien bioteknologisten lääkkeiden tulossa markkinoille. Spontaaniraportoinnin rinnalle kehitetään parempia riskinhallintaohjelmia, joissa hyödynnetään farmakoepidemiologisia menetelmiä, terveydenhuollon rekistereitä ja edistynyttä informaatioteknologiaa. EU:n kliinisten tutkimusten valvontaa pidetään tuotekehityksen kannalta hankalana, koska viranomaisvaatimukset vaihtelevat eri maissa. Hajautetulla valvonnalla on etunsa, mutta viranomaisvaatimuksia pitää yhtenäistää ohjeistuksella.

Raportin suosituksia lähdetään seuraavassa vaiheessa muokkaamaan käytännön toimenpiteiksi. Näiden toimenpiteiden toteuttaminen riippuu kansallisten lääkelaitosten halusta ja kyvystä luovuttaa enemmän asiantuntijakapasiteettia EMEAn ja CHMP:n käyttöön. Raporttia on syytä tarkastella siitä näkökulmasta, että EMEAn vaikutusvalta kasvaa kansallisten lääkevirastojen kustannuksella ja että keskitetty menettely laajenee muiden myyntilupamenettelyjen kustannuksella. Arviointityön vaatimukset kasvavat ja kilpailu arviointitehtävistä kovenee. Toimivat asiantuntijaverkostot tulevat entistä tärkeämmiksi.

Pekka Kurki

## Maitohappobakteeriko matkakaveriksi?

*Tämän kirjoituksen tarkoituksena on selvittää syitä siihen, miksi samantyyppisiltä vaikuttavista valmisteista markkinoidaan monella eri tavalla ja myydään eri paikoissa. Maitohappobakteereissa on kuitenkin eroja eikä niitä sisältävien valmisteiden käyttöä voida suositella jokaiselle.*

Maitohappobakteerivalmisteet ovat viime vuosina yleistyneet Suomessa niin nopeasti, että kukaan ei enää voi välttyä niiden mainoksilta tv:ssä ja lehdissä. Lisäksi suuri osa meistä saa niitä päivittäin huomaamattaan, kun syö tai juo eri bakteerikantoja sisältäviä elintarvikkeita kuten mehujä, jugurttia tai piimää. Mainosten mukaan eri maitohappobakteerit tehoavat lähes kaikkiin suolistoperäisiin vaivoihin, niin turistiritipuliin, antibioottiritipuliin, stressin aiheuttamiin mahavaivoihin kuin myös ummetukseen ja painonhallintaan. Lääkkeiden ja ravintolisien valmistajat ovat huomanneet ihmisten yleisen kiinnostuksen ”pehmeään” itsensä hoitamiseen ja uusia valmisteita tuleekin markkinoille kaiken aikaan. Viime syksynä Mediuutiset -lehdessä oli ansiokas artikkeli probiooteista yleensä ja niiden hyödyllisyydestä tietyissä tilanteissa (1). Artikkelissa mainittiin vain lyhyesti se tosiasia, että samoja maitohappobakteereita myydään niin elintarvikkeina ruokaan tai juomaan lisättynä, ravintolisinä kuin lääkkeenä.

### Lääkkeet ja rohdokset

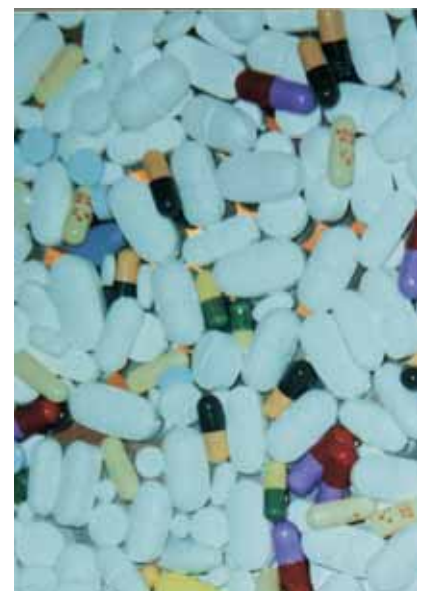
EU-alueella vuonna 2005 voimaan tullut laki jaotteli aiemmin rohdosvalmisteina myydyt valmisteet uudestaan. Rohdoksiksi oli perinteisesti luokiteltu mm. kasviperäiset valmisteet, kuten auringonhattu tai neidonhiuspuu,

eikä niiden tehosta ja turvallisuudesta oltu vaadittu yhtä laajoja tutkimuksia kuin lääkkeitä. Uusi laki jakoi rohdos-nimikkeellä myydyt valmisteet kasviperäisiksi kasvirohdosvalmisteiksi ja ei-kasviperäisiksi lääkkeitä, joihin kuuluvat mm. maitohappobakteerit (3). Näille ei-kasviperäisille lääkevalmisteille joudutaan hakemaan uutta myyntilupaa ja myös jo markkinoilla olevat vastaavat valmisteet arvioidaan kriittisesti uudestaan sekä tehon että turvallisuuden suhteen. Valmisteille myönnettävien lääkkeellisten käyttötarkoitusten pitää perustua tieteellisiin tutkimuksiin kyseisestä bakteerista. Koska eri bakteereilla on eroja probioottisten kykyjensä suhteen ja jopa bakteerien eri kantoja on tutkittu erilaisella intensiteetillä, on tarkoituksenmukaista, että tämä näkyisi myös valmisteiden käyttäjille.

### Maitohappobakteerit

Maitohappobakteereja ja probiootteja käytetään paljolti toistensa synonyymeinä. Probiootit on kuitenkin laajempi terveyttä edistävien bakteerivalmisteiden käsite, mikä pitää sisällään mm. maitohappobakteerit. Tavallisimpia probiootteina käytettyjä maitohappobakteereja ovat *lactobacillukset* ja *bifidobakteerit*. Myös *enterokokkeja* käytetään probiootteina. Enterokokit ovat osa suoliston normaaliflooraa, ja aiemmin niitä on pidetty varsin

apatogeenisina. Nykyään kuitenkin tiedetään, että enterokokit voivat aiheuttaa hankaliakin, erityisesti opportunisti-infektioita. Enterokokit olivat vuonna 2004 suomalaisilla työikäisillä seitsemänneksi yleisin (160 tapausta) ja vanhuksilla viidenneksi yleisin (303 tapausta) bakteremioiden aiheuttaja (2). Lisäksi niiden antibioottien vastustuskyky on kehittynyt. Enterokokeille on tyypillistä resistenssi tavanomaisia infektioiden hoidossa käytettyjä antibiootteja vastaan kuten kefalosporiineille, mutta niillä on lisäksi kyky hankkia lisäresistenssiä vaihtelemalla resistenssigeenejä muiden enterokokki- ja bakteerikantojen kanssa. Erityisen kliinisen ongelman ovat muodostaneet vankomysiinille, usein myös am-



pisilliinille, resistentit enterokokkikannat (yleensä *E. faecium* kantoja) ns. VRE-kannat.

### Lääkkeenä myytävät maitohappobakteerit

Tällä hetkellä meillä on lääkkeenä kaksi eri maitohappobakteerivalmistetta. Toinen on *Lactobacillus casei* sisältävä jauhe ja toinen *Enterococcus faecium* sisältävä kapseli. Ensin mainitun käyttöaiheena on suolistoflooran tasapainottaminen vatsavaivojen ja ripulin ehkäisyssä ja hoidossa esimerkiksi antibiootihoidon tai ruokavaliomuutosten yhteydessä. Jälkimmäisen käyttöaihe on turistiripulin hoito eikä sitä suositella alle 12-vuotiaille. Huomatavasti rajatumpi käyttöaihe *E. faeciumilla* johtuu siitä, että valmistetta on aiemmin myyty rohdoksena ja tuolloin tehdyt tutkimukset eivät enää olleet kailta osin riittäviä uutta myyntilupaa arvioitaessa. Myös turvallisuuden suhteen on toistaiseksi otettu varovainen linja mahdollisen antibiootiresistenssin takia, mistä johtuen tätä valmistetta ei suositella immuunipuutteisille, tekonivelpotilaille, keinoeläinpotilaille eikä aivan pienille lapsille. *E. faeciumia* sisältävät valmisteet ovat tämän vuoksi Suomessa lääkkeitä ja Lääkelaitoksen suosituksen mukaan niitä ei pitäisi myydä ja markkinoida ravintolisinä.

### Ravintolisänä myytävät maitohappobakteerit

Ravintolisäpuolella on tällä hetkellä runsaasti erilaisia maitohappobakteereita. Eniten on erilaisia *Lactobacillus*-kantoja, joita käytetään myös tavallisiin elintarvikkeisiin kuten jogurteihin ja maitoon lisättyinä. Näiden valmisteiden taustalla olevien tutkimusten laatu on varsin vaihteleva. Osaa on tutkittu paljon, kuten *Lactobacillus reuteria*, jonka on todettu mm. vähentävän keskoslasten sairaalassaoloaika. Mukana on kuitenkin myös vapaamatkustajia, jotka eivät sisällä mitään tutkittua bakteerikantaa vaan yleisesti maitohappo-

bakteereita ja väitteet niiden tehosta ja turvallisuudesta perustuvat yleiseen käsitykseen maitohappobakteereiden hyödyllisyydestä.

### Lääke vai ravintolisä?

Valmisteiden edellä mainituista eroista johtuen (siis lähinnä tutkimusten olemassaolo tai niiden puute) on sovittu tietyistä terveysväittämistä, joilla ravintolisä tai elintarvikkeita saa markkinoida. Elintarvikevirasto (Evira) on listannut myös väitteitä, joita vain lääkevalmisteet saavat käyttää mainonnassaan (taulukko (4)).

Koska ravintolisänä myytäviin tuotteisiin ei tähän asti ole liittynyt minkäänlaista ennakkovalvontaa, tämä tarkoittaa sitä, että luotettavat valmistajat markkinoivat tuotteitaan ohjeiden mukaisesti vaatimattomammin sanankääntein, kun taas osa valmistajista käyttää valitettavasti surutta hyväkseen lähes koko gastrointestinaalialueen oppikirjaa kuvatessaan mihin kaikkeen kyseinen valmiste tehoaa. Tilanne toivottavasti muuttuu kesän jälkeen, kun heinäkuussa voimaan tulee uusi asetus, joka siirtää valvonnan jälkivalvonnasta etukäteisvalvontaan.

### Lopuksi

Maitohappobakteeri on nimenä siis vain yläkäsite ja sen alle mahtuu monia eri lajeja ja niiden osalta myös eri kantoja. Mikäli tällaista valmistetta halutaan myydä lääkkeelliseen käyttötarkoitukseen, sille on haettava myyntilupa Lääkelaitoksesta. Kun valmiste on saanut myyntiluvan, valmisteen käyttäjät voivat luottaa siihen, että valmiste on osoittanut tehonsa tieteellisissä tutkimuksissa ja myös turvallisuus käyttäjille on arvioitu. Jos valmisteelle ei myönnetä myyntilupaa lääkkeenä, valmistaja voi silti myydä sitä edelleen ravintolisänä, mutta tällöin mainonta ei saa sisältää taulukossa lueteltuja lääkkeellisiä väitteitä. *E. faeciumia* sisältävät valmisteet ovat Suomessa lääkkeitä. Niitä ei voi

Seuraavia vatsan alueen sairauksiin ja olotiloihin määritellyjä lääkkeellisiä väitteitä ei saa käyttää ravintolisien markkinoinnissa:

- \* Ruoansulatuksen vajaatoimintaan
- \* Vatsakipuun
- \* Mahavaivoihin
- \* Koliikkioireisiin
- \* Löysälle ja kovalle vatsalle
- \* Estää ummetusta/auttaa ummetuksessa
- \* Lievästi laksatiivinen
- \* Ennaltaehkäisee/hoitaa ripulia
- \* Lyhentää ripulisairauksien kestoa ja lievittää oireita
- \* Vähentää maha-suolikanavan sairauksia
- \* Estää suolitulehduksia ja infektoita
- \* Auttaa tulehduksellisiin vatsavaivoihin
- \* Häätää helikobakteerin
- \* Vähentää taudinaiheuttajien aktiivisuutta suolistossa
- \* Lievittää laktoosi-intoleranssin oireita
- \* Sopii hyvin laktoosi-intolerantille.

myydä ja markkinoida ravintolisinä, vaan niille on haettava Lääkelaitokselta myyntilupa.

Mitä hyllyn edessä seisovan kuluttajan ja häntä neuvovan farmaseutin tai vastaanotolla olevan lääkärin sitten pitäisi miettiä ennen purkkiin tarttumista tai valmisteen suosittelemista? Tiivistysty voidaan todeta, että lääkkeenä myytävien maitohappobakteerien tutkimukset on arvioitu sekä tehon että turvallisuuden suhteen ja näyttö riittää valmisteyhteenvedossa/pakkauselosteessa/mainoksessa oleviin käyttöaiheisiin. Ravintolisä- ja elintarvikkepuolella pitää jokaisen itse ratkaista, mihin osaan tuotteen lupauksista uskoo.

### Kirjallisuus

1. Mediuutiset, Nro 40, 17.11.2006.
2. Suullinen tiedonanto, KTL.
3. [www.nam.fi/laaketeollisuus/rohdosvalmiste/index.html](http://www.nam.fi/laaketeollisuus/rohdosvalmiste/index.html)
4. [www.evira.fi/portal/fi/elintarvikkeet/valvonta\\_ja\\_yritt\\_j\\_t/terveysvaitteet/](http://www.evira.fi/portal/fi/elintarvikkeet/valvonta_ja_yritt_j_t/terveysvaitteet/)

## Ilmoitetut vaaratilanteet vuosina 2005 ja 2006

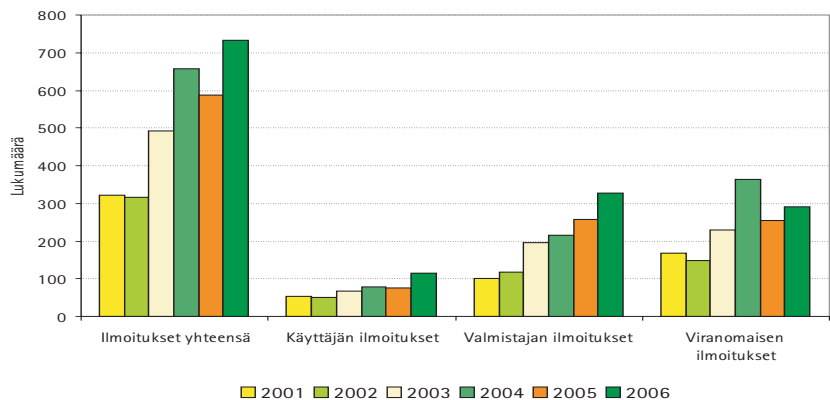
Lääkelaitos valvoo ja edistää terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden turvallista käyttöä mm. vaaratilanneilmoitusjärjestelmän avulla. Vaaratilanneilmoituksia saadaan käyttäjiltä, valmistajilta ja muiden maiden viranomaisilta. Näistä ilmoituksista saatavaa tietoa käytetään vaaratilanteiden ennalta ehkäisyssä. Tässä toiminnassa ovat apuna Lääkelaitoksen ylläpitämät rekisterit; sekä varsinkin vaaratilannerekisteri että tuoterekisteri.

### Vaaratilannerekisteri

Vaaratilanteiden käsittelyn työkaluna toimii vaaratilannerekisteri, johon on kerätty vaaratilanneilmoitukset koko EU-jäsenyyden ajalta. Rekisteritietojen perusteella voidaan tehdä tilannearvioita sekä toimenpiteitä joko yksittäisten laitteiden tai suuremman laiteryhmän osalta.

### Vaaratilanneilmoitusten määrä

Ilmoitusten kokonaismäärät ovat kasvanut tasaisesti viime vuosina. Kuvassa 1 on esitetty ilmoitusten kehitys kuudelta viime vuodelta siten, että käyttäjien, valmistajien ja muiden viranomaisten lähettämien ilmoitusten osuudet näkyvät. Osa ilmoituksista ei ole koskenut suoraan Suomessa ja osa koski valmistajien markkinoilta pois vetämiä tuotteita. Vuonna 2006 ilmoitusten kokonaismäärä oli yli 700. Näis-

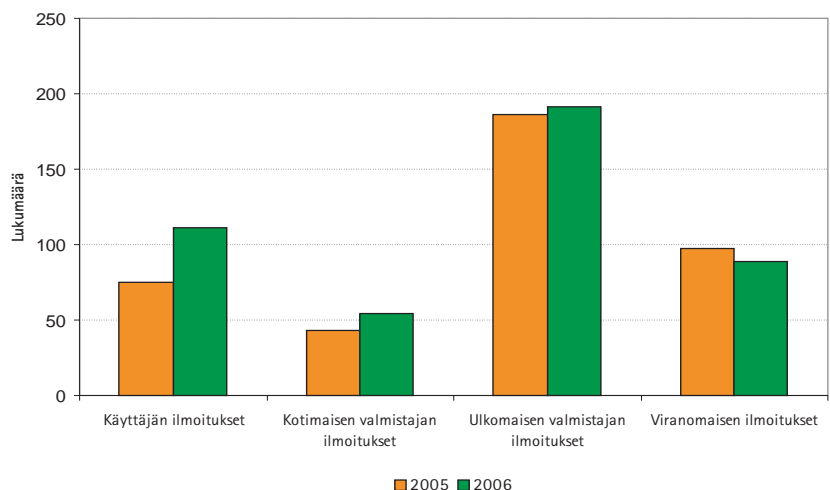


Kuva 1. Vaaratilanneilmoitusten määrä 2001–2006.

tä Suomessa käytössä olevia tarvikkeita koskeneita vaaratilanneilmoituksia saatiin yli 400 (kuva 2). Vaaratilanneilmoitusten määrän kasvu koskee kaikkia ilmoittajaryhmiä eli käyttäjiä, ulkomai-

sia valmistajia, kotimaisia valmistajia ja viranomaisia (kuvat 2 ja 3).

Kun tarkastellaan vaaratilanneilmoituksia laiteryhmittäin (laitekategoriat standardin EN



Kuva 2. Suomessa käytössä olevia tarvikkeita koskeneet vaaratilanneilmoitukset 2005–2006.



ISO 15225 mukaan), niin esiin nousee neljä laiteryhmää: näytemittauslaitteet (IVD-laitteet), kertakäyttötuotteet, sähkökäyttöiset ja mekaaniset lääkintälaitteet sekä ei-aktiiviset implantit sekä (kuva 4).

Standardin EN ISO 15225 mukaiset ryhmät eivät ole lukumäärältään yhtä suuria ja pääasiassa siksi sähkökäyttöiset ja mekaaniset laitteet -ryhmä on vahvasti edustettuna vaaratilanneilmoituksissa. Tyypillisiä tämän ryhmän laitteita, joissa on myös vaaratilanteita, ovat potilasvalvontalaitteet ja ulkoiset defibrillaattorit.

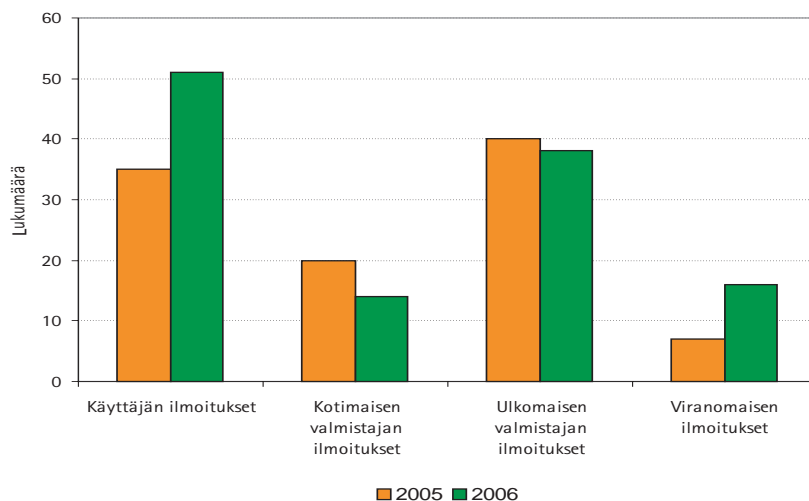
Ei-aktiivisten implanttien vaaratilanteet ovat koskeneet useimmiten ortopedisia implantteja, erityisesti tekoniveliä. Lääkelaitos pystyy seuraamaan tekoniveliä laatua vaaratilanneilmoitusten lisäksi myös implanttirekisterin tietojen avulla.

IVD (*in vitro diagnostic*) -laitteiden vaaratilanteiden suuri määrä johtuu siitä, että kohtuullisen usein markkinoilla on testikitti- ja reagenssieriä, jotka eivät toimi vaatimusten mukaan ja ne vedetään pois markkinoilta tai suoritetaan muita korjaavia toimenpiteitä. Läheskään aina nämä erät eivät ole löytäneet tietään Suomeen asti.

Kertakäyttöisissä terveydenhuollon laitteissa olleet vaaratilanteet ovat olleet pääasiassa käytön aikana tapahtuneita mekaanisia vaurioitumisia esimerkiksi katetreilla. Vakavia nämä tilanteet ovat olleet silloin, kun osia laitteesta on jäänyt kehon sisään.

### Vaaratilanteiden syyt

Kuvassa 5 on esitetty vaaratilanteiden syiden jakautuma Suomea koskevien vakavien vaaratilanteiden osalta vuonna 2006. Tätä edeltävänä vuonna tilanne oli hyvin samankaltainen.

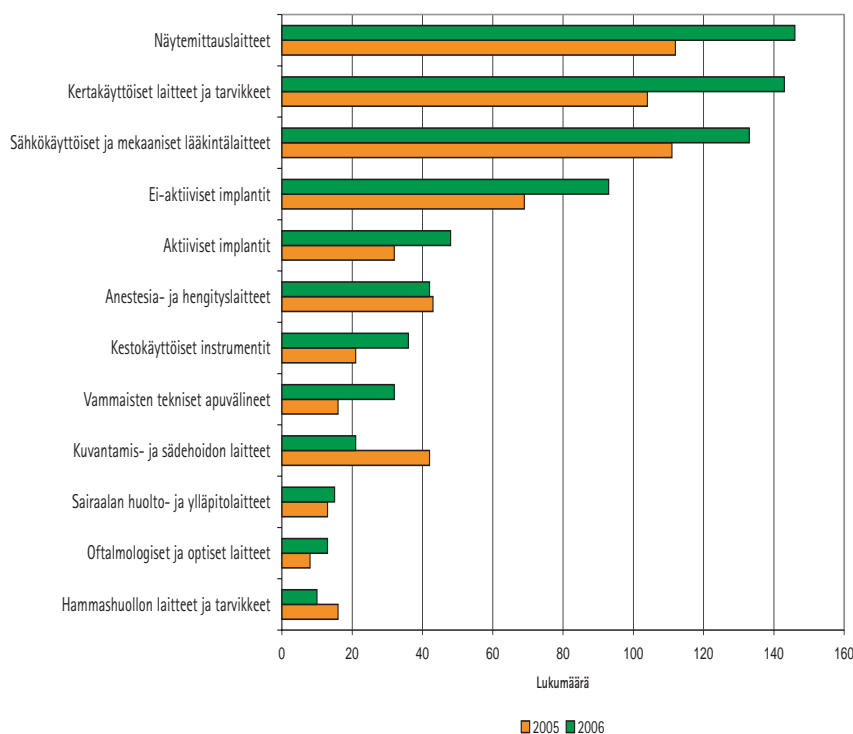


Kuva 3. Suomessa tapahtuneet vakavat vaaratilanteet 2005–2006.

den osalta vuonna 2006. Tätä edeltävänä vuonna tilanne oli hyvin samankaltainen.

Valtaosa vaaratilanteista johtuu siitä, että laite vioittuu käytön jälkeen tai on viallinen

jo ennen käyttöönottoa. Viat voivat olla joko mekaanisia tai sähköisiä. Käyttövirheiden osuus on 10 prosentin luokkaa.



Kuva 4. Vaaratilanteet laiteryhmittäin vuosina 2005–2006.

## Turvallisuustiedotteet

Laiteturvallisuustiedotteet on yksi väline, jonka avulla Lääkelaitos pyrkii ennalta ehkäisemään uusien vaaratilanteiden syntymistä. Vuonna 2005 Lääkelaitos lähetti vaaratilanneilmoitusten perusteella kolme laiteturvallisuustiedotetta. Nämä koskivat rytmihäiriötahdistinta, terapialamppua ja potilaan sidontajärjestelmiä (ns. lepositeet). Viimeksi mainittujen käyttöön liittyi useita kuolemantapauksia, ja kahteen muuhun laitteeseen liittyi niin merkittävä terveysriski, että turvallisuustiedote katsottiin aiheelliseksi lähettää.

Vuonna 2006 lähetettiin kaksi laiteturvallisuustiedotetta. Molemmat koskivat varsin tavallisia terveydenhuollon laitteita: sairaaläsänkyjä ja suihkutuoleja. Kuolemantapauksiltakaan ei välttytty. Suihkutuolia koskeva tiedote oli esimerkki tapauksesta, jossa valmistajan korjaavat toimenpiteet eivät olleet riittäviä. Sairaalasänkyjen suhteen joudutaan jatkuvasti korostamaan valmistajan ohjeiden tarkkaa noudattamista sen suhteen, mitä lisävarusteita ja

millä tavoin niitä voidaan käyttää.

Laiteturvallisuustiedotteet löytyvät Lääkelaitoksen verkkosivulta molemmilla kotimaisilla kielillä.

## Viranomaisten välinen yhteistyö

Hyvin vakavista vaaratilanteista tulee lähettää tieto muiden jäsenvaltioiden viranomaisille. Käytännössä tämä tapahtuu ns. MDV- (*Medical Devices Vigilance*) ilmoitusten avulla. Näitä ilmoituksia varten on sovittu käytettäväksi yhtenäistä lomakepohjaa.

Suomi on pitänyt melko korkeaa kynnystä tämän ilmoitusmenettelyn suhteen. Nyt on jäsenvaltioiden kesken sovittu, että käytäntöä tulee yhtenäistää. Se johtanee siihen, että Suomestakin jatkossa lähetetään enemmän ilmoituksia. Vuosina 2005–2006 Suomesta lähetettiin yksi MDV-ilmoitus, joka koski analysoivassa defibrillaattorissa olevaa ohjelmisto-ongelmaa. Tämä oli esimerkki tapauksesta, jossa ulkomainen laite oli aiheuttanut kuolemantapauk-

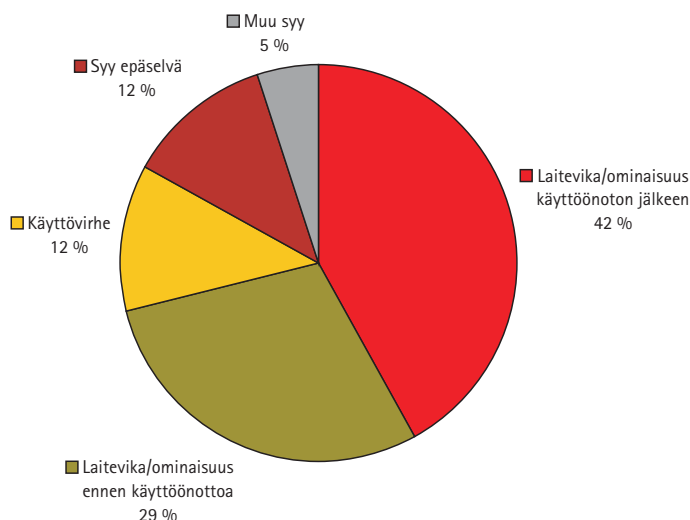
sia eikä laitteen valmistaja ei ollut havainnut ongelmaa.

## EU-komission uusin ohjeistus

Komissio on julkaisemassa uutta versiota turvallisuusseurannan ohjeiksi. Ohje on nimeltään *Guidelines on a Medical Devices Vigilance System* (julkaisun koodi on MEDDEV 2.12/1 Rev 5.5.) Suomen kansallisten ohjeiden seuraavassa painoksessa tullaan ottamaan huomioon tässä MEDDEV-ohjeessa olevat tärkeät muutokset. Tällaisia muutoksia ovat mm. käyttövirheiden mukaan ottaminen järjestelmään sekä uudet tiukemmat ilmoitusaikarajat. Tähän asti ilmoitus on pitänyt tehdä vakavuuden mukaan joko 10 tai 30 päivän sisällä, mutta uudessa ohjeessa on otettu mukaan uusi 48 tunnin aikaraja koskemaan niitä tapauksia, jotka ovat erittäin vakavia ja joissa kansanterveysnäkökohdat vaativat nopeaa reagointia.

## Maailmanlaajuinen järjestelmä

Eurooppalaisen viranomaisten välisen tiedonvaihdon lisäksi GHTF:n (*Global Harmonisation Task Force*) piirissä on kehitetty maailmanlaajuinen vaaratilanneilmoitusten vaihtojärjestelmä (NCAR-järjestelmä), jonka puitteissa lähetetään maailmanlaajuisesti ilmoitukset erittäin vakavista vaaratilanteista toisten järjestelmään liittyneiden tietoon. Sihteeristö, joka hoitaa tätä tietojen vaihtoa, on tällä hetkellä Kanadassa. Parin viime vuoden aikana on Lääkelaitoksen vaaratilannerekisteriin sisällytetty myös näitä viranomaisilmoituksia.



Kuva 5. Vakavien vaaratilanteiden syyt 2006.

## Ylijohtajan EU-kokemuksia

Ylijohtaja Hannes Wahlroosin kolmivuotinen kausi Euroopan lääkeviraston (EMA) hallintoneuvoston puheenjohtajana on päättynyt. Uudeksi puheenjohtajaksi valittiin kesäkuun kokouksessa Irlannin lääkevalvonnan (IMB) johtaja Pat O'Mahoney.

Wahlroosin kauteen ajoittui myös Suomen EU-puheenjohtajuus syksyllä 2006, jolloin hän toimi jäsenvaltioiden lääkevirastojen verkoston (HMA) puheenjohtajana.

### *Millaisin mieltein luovut EMAn näkyvästä luottamustehtävästä?*

On ollut hienoa päästä kokemaan tällainenkin tehtävä. EU:n lääkevalvonta etenee kuin juna. EMAn kehityksessä jokainen voi vuorollaan olla mukana vaikuttamassa, mutta vain yhteistyössä muiden kanssa.

En asettunut ehdolle jatkokaudelle, koska kotimaan haasteet kutsuvat. Lääkelaitoksessa tarvitaan täysipainoista johtamista. Henkilöstön määrä on kasvanut, osastopäällikkö- ja muulla esimiestasolla on ollut runsaasti vaihdoksia ja Lääkelaitoksessa tapahtuu muutoksia. Käynnistämme sähköiseen asiointiin siirtymisen, myyntilupa-asiat kärkihankkeena. Myyntilupa-asioihin syntyneet ruuhkat ja jonot pitää purkaa.

### *Mitkä olivat mielestäsi merkittävimpiä muutoksia Euroopan lääkevalvonnassa kuluneen kolmen vuoden aikana?*

Puheenjohtajakaudellani EU laajentui 10 uudella jäsenvaltiolla ja sen mukana EMAn toiminta laajeni. Samoin vuosituhannen alussa valmisteltu laaja lääkelainsäädännön uudistuspaketti sekä lastenlääkkeitä koskeva uusi asetus tulivat voimaan tällä kaudella. Hallintoneuvosto nimitti puheenjohtaja Thomas Lönngrenin toiselle viisivuotiskaudelle.

### *Miten luonnehtisit Euroopan lääkeviraston ja jäsenvaltioiden lääkeviranomaisten muodostamaa verkostoa ja sen toimivuutta?*

Verkoston toiminta tiivistyy jatkuvasti, ja vaatimukset tehokkuudesta kasvavat. Lainsäädännössä on vieläkin korjattavaa, jotta yhteistyömuodot ja lääkevalvonnan käytännöt Euroopassa toimisivat mahdollisimman hyvin. Jäsenvaltioiden viranomaisten ja EU:n instituutioiden välisen tasapainon etsiminen vaikuttaa usein toiminnan taustalla.

### *Kuinka kuvailisit Suomen roolia ja asemaa eurooppalaisessa lääkevalvonnassa?*

Tätä pitäisi kysyä muilta kuin minulta. Olemme koko ajan tekemisissä EMAn, muiden maiden viranomaisten ja lääketieteellisuuden kanssa. Kuitenkin uskallan ilmaista oman käsitykseni, jonka mukaan Lääkelaitos toteuttaa eurooppalaisessa lääkevalvonnassa hyvin strategiaansa olla osaava, asiantunteva ja tehokas kumppani.

### *Millaisina näet lähivuosien haasteet ja mitkä ovat omassa työssäsi keskeisiä tavoitteita?*

EU:n lääkevalvontaverkoston yhtenä suurena haasteena on uudistaa lääketurvatoimintaa ja viranomaisten yhteistyötä nykyistä sujuvammaksi ja nopeammaksi. Kansalaisten ja potilaiden lääketurvallisuus EU:ssa on yksi kokonaisuus, johon liittyvät lääketurva-asiat tulisi hoitaa yhtenäisellä tavalla. Tietojärjestelmien ja kulluttajille suunnatun lääkeinformaation kehittämiseen liittyy myös suuria odotuksia. Omassa työssäni tärkeintä on edistää Lääkelaitoksen strategisten tavoitteiden saavuttamista.

Haastattelija Katja Lindgren-Äimänen



## Tulehduskipuläkkeet koirien ja kissojen kirurgiassa ja traumahoidossa

*Eläinten kivun havaitsemisessa ja hoitamisessa on edetty selvästi viimeisen vuosikymmenen aikana. Pieneläinten leikkauskivun hoito kipuläkkeillä on jo rutiinia. Tulehduskipuläkkeitä käytetään runsaasti myös kroonisen nivelrikkokivun hoidossa. Koirien ja kissojen on todettu olevan ihmistä herkempiä tulehduskipuläkkeiden haittavaikutuksille, joten niihin on varauduttava käytön yleistyessä.*

Suomessa koiralle hyväksytyjä ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä ovat meloksikaami, karprofeeni, tepoksaliini, firokoksibi, vedaprofeeni ja nimesulidi. Näistä kahdella ensin mainitulla on kohde-eläinlajeina myös kissa (1).

Tulehduskipuläkkeiden analgeettinen vaikutus perustuu syklo-oksigenaasientsyymien (COX-1 ja COX-2) toiminnan ja siten prostaglandiinisynteesin estoon. COX-2-välitteisillä prostaglandiineilla on tärkeä merkitys tulehdusprosessien ja kipuvasteen syntymisessä. COX-1-entsyymien syntetisoimat prostaglandiinit sensijaan osallistuvat elimistön homeostaattisiin toimintoihin, kuten mahalaukun limakalvon suojaamiseen ja munuaisten verenkierron sekä verihiutaleiden toiminnan ylläpitämiseen (2). Meloksikaamin, karprofeenin ja firokoksibin on todettu estävän pääosin COX-2-entsyymin välittämiä toimintoja. Selektiivisyys COX-2:lle ei kuitenkaan ole täydellistä vaan lääkeaineilla on aktiivisuutta myös COX-1-entsyymien estolle. Tepoksaliini ja nimesulidi inhiboivat sekä COX-1:n että COX-2:n toimintaa (3–6).

### Preoperatiivikäyttö ja vaikutukset munuaisiin

Tulehduskipuläkkeet lievittävät tehokkaasti leikkauksen jälkeistä somaattista kipua (7, 8). Kipuläkkeen antoajankohdan vaikutuksesta postoperatiivikivun voi-

makkuuteen on melko vähän tutkimustuloksia, ja ennaltaehkäisevästi annetun kipulääkityksen hyödystä keskustellaan edelleenkin. Koirilla tehdyissä tutkimuksissa kuitenkin havaittiin, että preoperatiivisesti annettu tulehduskipuläke vähensi leikkauksen jälkeistä kipua tehokkaammin kuin postoperatiivisesti aloitettu lääkitys (9, 10).

Munuaisten verenvirtausta säätelee monimutkainen sympaattisesta hermostosta, hormoneista sekä munuaisten sisäisestä kontrollista koostuva järjestelmä. Prostaglandiinit osallistuvat munuaisten verenkierron säätelyyn erityisesti hypotension tai hypovolemian aikana sekä sympaattisen tonuksen lisääntyessä (11). Nämä ovat yleisiä kirurgisen anestesian aikana. Nykykäsitetyksen mukaan COX-1:n lisäksi myös COX-2-välitteisillä prostaglandiineilla tiedetään olevan munuaisten verenkiertoa tukevia vaikutuksia edellä mainituissa tiloissa (12, 13). Siten COX-2-selektiivinenkin tulehduskipuläke saattaa heikentää munuaisten verenkiertoa tilanteissa, joissa verenvirta tai veritilavuus esimerkiksi anestesian aikana laskee merkittävästi.

Meloksikaamin ja karprofeenin munuaisvaikutuksista on tehty koirilla useita tutkimuksia (14–19). Niissä seurattiin anestesian ja tulehduskipuläkkeen vaikutusta munuaisten verenkiertoon tilanteissa, joissa verenvirta-

oli anestesian aikana normaali ja tilanteissa, joissa se oli alhainen. Glomerulaarifiltraatiossa tai munuaisarvoissa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä muutoksia normaaliarvoihin nähden. Näin ollen terveillä eläimillä tehtyjen, elekttiivisten toimenpiteiden yhteydessä tulehduskipuläkkeen antaminen preoperatiivisesti on aiheellista ja turvallista. Sensijaan vakavasti sairailta tai iäkkäillä eläimillä vastaavia tutkimuksia ei ole tehty. Näillä eläimillä leikkauksen aikaisten veritilavuuden tai verenvirtausten muutosten ennustaminen on vaikeaa, ja siten tulehduskipuläkkeen anto on turvallisempaa siirtää leikkauksen loppuvaiheeseen tai postoperatiivihoidon. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla eläimillä tulehduskipulääkkeitä ei pidä käyttää lainkaan (1).

### Vaikutukset murtuman paranemiseen

Tulehduskipulääkkeitä on perinteisesti käytetty runsaasti murtumahoidon jälkeisen kivun hoitoon. Tulehduskipuläke lievittää tehokkaasti luustoperäistä kipua ja vähentää leikkaushoidon jälkeistä turvotusta (8). Tulehduskipuläkkeiden on kuitenkin havaittu hidastavan murtumien paranemista (20, 21). Erityisesti COX-2:lla on todettu olevan merkitystä murtuman paranemisen säätelyssä. COX-2-selektiiviset tulehduskipuläkkeet ovat sel-



västi hidastaneet ja jopa estäneet murtuman paranemista rotilla ja hiirillä tehdyissä tutkimuksissa (20, 22, 23).

Koirien ja kissojen murtumien hoidossa tulehduskipulääkkeen tuoma hyöty kivun ja turvotuksen lievittämisessä on toistaiseksi katsottu mahdollista haittaa suuremmaksi. Yliopistollisessa eläinsairaalassa suurin osa murtumaleikatui- koirista ja kissoista saa tulehduskipulääkityksen leikkauskivun hoitoon. Lääkitystä jatketaan vain akuutin kipuvaiheen ajan eli noin 3–5 vuorokautta. Tulehduskipulääkityksen korvaamista muun tyyppisellä kipulääkkeellä voidaan harkita tilanteessa, joissa edellytykset murtuman paranemiselle ovat potilaasta johtuvista syistä muutoinkin heikentyneet (esimerkiksi kääpiökoirien kyynärvarren murtumat, iäkkäät eläimet).

### Ruoansulatuskanavan kirurgia

Prostaglandiineilla on tärkeä merkitys ruoansulatuskanavan limakalvovaurioiden korjaamisessa (2). COX-1:n esto vaikuttaa mm. limakalvon verenvirtausta heikentävästi sekä bikarbonaatin ja liman eritystä vähentävästi. Myös COX-2:lla on havaittu ruoansulatuskanavaa suojaavia vaikutuksia. COX-2:n estämisen on todettu alentavan ruoansulatuskanavan limakalvovaurioiden korjauskykyä ja hidastavan paranemista (24). Ruoansulatuskanavaleikkausten postoperatiivihoidossa, mahahaavapotilailla sekä ripulovilla tai oksentavilla eläimillä ei suositella käytettävän tulehduskipulääkkeitä, vaan ne korvataan esimerkiksi opioidikipulääkityksellä (1).

### Traumapotilaat

Vaikeasti sairaiden ja traumapotilaiden hoidossa hyvä kipulääkitys on erittäin tärkeää eläimen toipumiselle. Hyvä kivunlievitys vähentää stressiä, parantaa immuunipuolustusta, tukee sydämen toimintaa ja siten nopeuttaa paranemista. Tutkittua tietoa tulehduskipulääkkeiden käytöstä vakavasti sairailta eläimillä ei juurikaan ole.



Elintoiminnoiltaan vakaan, normovoleemisen ja normotensiivisen traumapotilaan tulehduskipulääkitykselle ei ole estettä edellyttävää, että eläimen munuaisten ja maksan toiminta on normaalia. Tulehduskipulääkkeitä ei tulisi käyttää dehydroituneilla, hypovolemisilla, hypotensiivisillä tai septisillä eläimillä, joilla munuaisperfuusion heikentyminen voi altistaa munuaisvaurioille.

Tulehduskipulääkkeet heikentävät verihiihtaleiden toimintaa, joten käyttöä ei suositella potilaille, joilla on veren hyytymishäiriö. Samanaikainen kortikosteroidilääkitys on myös vasta-aihe tulehduskipulääkitykselle (1, 25).





## Tulehduskipulääkkeet ja kissa

Kissoilla tulehduskipulääkkeiden metabolia on puutteellisen glukuronisaatiokyvyn vuoksi hidasta. Kissat ovatkin herkkiä tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksille, ja niitä on käytettävä varoen. Sekä karprofeeni että meloksikaami ovat rekisteröityjä kissalle kerta-annoksena. Ns. *off-label* -käytössä niitä on käytetty pidempäänkin, kuitenkin annosta pienentäen ja annostusväliä harventaen.

## Lopuksi

Tulehduskipulääkkeet poistavat kipua ja tulehdusta. Tilanteissa, joissa kipua ei voida lievittää tulehduskipulääkkeellä, vaihtoehtoisen, eläimelle turvallisen kipulääkkeen antaminen on tärkeää. Tavallisimmin tulehduskipulääke korvataan eläinpotilailla opioidi-kipulääkkeellä. Leikkauspotilailla erilaiset puudutteet toimivat myös tehokkaina kivun lievittäjinä. Lisäksi lääkkeisiin liittyviä haittavaikutuksia voidaan minimoida ja kipulääkitystä tehostaa käyttämällä useita eri mekanismein vaikuttavia lääkkeitä samanaikaisesti normaalia alhaisemmilla annoksilla (multimodaalinen analgesia). Esimerkiksi opioidi- ja tulehduskipulääkkeen yhdistämisellä aikaansaadaan selvästi yksittäistä kipulääkettä tehokkaampi kipua poistava vaikutus.

## Kirjallisuus

1. Suomen eläinlääkkeet 2007. Gummerus.
2. Roberts II LJ, Morrow JD. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents. Kirjasta: Pharmacological basis of therapeutics. Hardman JG, Limbird LE. 10th edition. McGraw-Hill 2001.
3. Kay-Mugford P, Benn SJ, LaMarre J, Conlon P. In vitro effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs. Am J Vet Res 2000;61:802-10.

4. Plumb DC. Plumb's veterinary drug handbook. Blackwell Publishing. 5th edition. 2005:735-6.
5. <http://www.emea.europa.eu/hotms/vet/epar/eparintro.htm>
6. <http://spc.nam.fi/html/vetspc.-html>
7. Mathews KA, Pettifer G, Foster R, McDonnell W. Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. Am J Vet Res 2001;62:882-8.
8. Grisneaux E, Pibarot P, Dupuis J, Blais D. Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopaedic surgery for control of postoperative pain in dogs. J Am Vet Med Assoc 1999; 215:1105-10.
9. Welsh EM, Nolan AM, Reid J. Beneficial effects of administering carprofen before surgery in dogs. Vet Rec 1997;141(10):251-3.
10. Lancelles BD, Cripps PJ, Jones A, Waterman-Pearson AE. Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. Vet Surg 1998;27(6):568-82.
11. Jones CJ, Budsberg SC. Physiologic characteristics and clinical importance of the cyclo-oxygenase isoforms in dogs and cats. J Am Vet Med Assoc 2000;217:721-9.
12. Schnitzer TJ. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors: are they safe? Am J Med 2001;110(1A):46S-9S.
13. Breyer MD, Hao C, Qi Z. Cyclooxygenase-2 selective inhibitors and the kidney. Curr Opin Crit Care 2001; 7:393-400.
14. Ko JCH, Miyabiyashi T, Mandsager RE, Heaton-Jones TG, Mauragis DF. Renal effects of carprofen administered to healthy dogs anesthetized with propofol and isoflurane. J Am Vet Med Assoc 2000;217:346-9.
15. Boström IM, Nyman GC, Lord PF, Häggström J, Jones BEV, Bohlin HP. Effects of carprofen on renal function and results of serum biochemical and hematologic analyses in anesthetized dogs that had low blood pressure during anesthesia. Am J Vet Res 2002; 63:712-21.
16. Grandell DE, Mathews KA, Dyson DH. Effect of meloxicam and carprofen on renal function when administered to healthy dogs prior to anesthesia and painful stimulation. Am J Vet Res 2004;65:1384-90.
17. Bergmann HML, Nolte IJA, Kramer S. Effects of preoperative administration of carprofen on renal function and hemostasis in dogs undergoing surgery for fracture repair. Am J Vet Res 2005;66:1356-63.
18. Boström IM, Nyman G, Hoppe A, Lord P. Effects of meloxicam on renal function in dogs with hypotension during anaesthesia. Vet Anaesth Analg 2006;33:62-9.
19. Frendin JHM, Boström IM, Kampa N, Eksell P, Häggström JU, Nyman GC. Effects of carprofen on renal function during medetomidine-propofol-isoflurane anesthesia in dogs. Am J Vet Res 2006;67:1967-73.
20. Murnaghan M, Li G, Marsh DR. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced fracture non-union: an inhibition of angiogenesis? J Bone Joint Surg 2006;88A3,140-7.
21. Beck A, Salem K, Krischak G, Kinzi L, Bischoff M, Schmelz A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the perioperative phase in traumatology and orthopedics. Effects on bone healing. Oper Orthop Traumatol 2005;17:569-78.
22. Simon AM, Manigrasso MB, O'Connor JP. Cyclo-oxygenase 2 function is essential for bone fracture healing. J Bone Miner Res 2002;17: 963-76.
23. Simon AM, O'Connor JP. Dose and time-dependent effects of cyclo-oxygenase-2 inhibition on fracture-healing. J Bone Joint Surg 2007;89A3: 500-11.
24. Tomlinson J, Blikslager A. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in gastrointestinal tract injury and repair. J Am Vet Med Assoc 2003;222: 946-51.
25. Hellyer PW. Pain management. Kirjasta: Wingfield WE, Raffe MR. The veterinary ICU book. Teton NewMedia 2002:68-83.