

TABU 6.2005

13. vuosikerta
13 årgången
13th Annual volume

Pääkirjoitus	3	Lääkevaihto laajenee Olavi Tokola
	4	Bentsodiatsepiinien vieroituksessa maltti on valttia Aki Rovasalo
	8	Lasten lääkehoidon historiasta Kauko Kouvalainen
	13	ASCOT – edustavin verenpainetutkimus Markku S. Nieminen
Lääkekäyttö	15	Melko terveitä suomalaisia runsaasti Terhi Helmiö
Lasten lääkehoito	18	Tutkittuja lääkkeitä lasten käyttöön
	18	Suomalaiset asiantuntijat mukana lasten lääkehoidon kehittämisessä
	18	Lastenlääketutkimusverkosto
Biologiset lääkkeet	19	Lääkelaitos ja biologiset lääkkeet
	19	Kehittyneiden terapiavalmisteiden ohjeistus etenee
Haittavaikutuksista	20	Tamsulosiinin käyttöön liittyneet iiriskomplikaatiot kaihileikkauksen yhteydessä Olavi Pärssinen
	21	Ohje lääkkeiden haittavaikutusten ilmoittamisesta uusittu
Ex tempore	22	Keskeisiä käsitteitä lääkevaihhdossa
	22	Luettelo suun kautta otettavista lääkemuodoista
	22	Myyntilupamääräys uusittu
	22	Uusittu määräys myyntipäällymerkinnöistä ja pakkauselosteesta
	22	Ohje lääkevalmisteen pakkausmerkinnöistä
	23	Uusittu määräys lääketurvatoiminnasta
	23	Lääkelaitoksen yleinen osasto tiedottaa
	23	Aiheuttaako Tamiflu neuropsykiatrisia haittoja?
	24	Influenssarokotteet ja -lääkkeet pandemiaan varautumisessa
Eläinlääkkeistä	25	Vuoden 2004 ilmoitukset immunologisten eläinlääkkeiden haittavaikutuksista Irmeli Happonen
	27	Muutos milbemysiinin erityislupamenettelyyn
	27	Kliiniset eläinlääketutkimukset -määräyksen muutoksista
	27	Määräys eläinlääketurvatoiminnasta



Olavi Tokola
Osastopäällikkö, professori
Myyntilupaosasto
Lääkelaitos

Lääkevaihto laajenee

Lääkelain ja sairausvakuutuslain muutoksissa vuonna 2002 Lääkelaitoksen tehtäväksi tuli laatia luettelo keskenään vaihtokelpoisista lääkevalmisteista, joiden vaikuttava aine ja määrä ovat samat ja jotka ovat keskenään biologisesti samanarvoisia. Lääkelaitos julkisti lokakuussa 2002 vaihtokelpoisten luettelon laadinnan periaatteet ja julkaisi ensimmäisen luettelon verkkosivuillaan helmikuussa 2003. Lääkevaihto eli geneerinen substituutio alkoi Suomessa huhtikuussa 2003.

Luettelo laadittiin alun perin siten, että lääkevaihto voitaisiin tehdä potilasturvallisuus säilyttäen ja vaarantamatta hoitomyöntyvyyttä tai eri osapuolten luottamusta. Tässä onnistuttiin. Luettelon laatimisperiaatteet on voitu pitää lähes muuttamattomina kolmen vuoden ajan. Ensimmäisessä luettelossa oli 1 502 myyntiluvallista valmistetta, jotka edustivat 217 vaikuttavaa ainetta tai yhdistelmävalmisteiden ryhmää ja noin 31 prosenttia lääkevalmisteista. Nyt vuoden 2006 ensimmäiselle vuosineljännekselle vahvistetussa luettelossa vastaavat luvut ovat 3 205 lääkevalmistetta, 270 lääkeainetta ja noin 49 % valmisteista on vaihtokelpoisia.

Lääkelaitoksen kokemusten mukaan luettelon laatimisperiaatteita ei ole kyseenalaistettu, luettelot on toimitettu oikea-aikaisina ja lisäpalveluna alan toimijoille on tarjottu korvaukset tietokantoihin ladattava luettelo.

Lääkelaitos on varmistanut vain laadukkaiden rinnakkaisvalmisteiden pääsyn Suomen markkinoille: rinnakkaisvalmisteiden laatu arvioidaan samoin kriteerein kuin alkuperäisvalmisteiden laatu, lääkevalmistus on viranomaisten säännöllisen tarkastustoiminnan piirissä ja rinnakkaislääkevalmisteiden biologinen samanarvoisuus osoitetaan kliinisillä lääketutkimuksilla tai vertailevilla imeytymistutkimuksilla.

Lääkelain uudistuminen marraskuussa 2005 ja kertyneet kolmen vuoden kokemukset lääkevaihdoista ovat olleet perus-

tana luettelon laatimisperiaatteiden päivittämiselle ja vaihtokelpoisuuden laajentamiselle.

Vuoden 2006 alusta lukien vaihtokelpoisuuden periaatteet merkitsevät sitä, että saman aineen eri suoloja, estereitä, eettereitä, isomeereja, isomeerien seoksia, komplekseja ja johdannaisia voidaan pitää tietyin edellytyksin samana vaikuttavana aineena ja siten myös vaihtokelpoisina, mikäli vaihtokelpoisuuden kriteerit muuten täyttyvät. Myyntilupahakemuksissa on jo vuosia rinnastettu välittömästi lääkeainetta vapauttavat lääke muodot (tabletit ja kapselit eri muotoineen), nyt tämä periaate on siirretty myös lääkevaihtoon.

Vaihtokelpoisiin lääke muotoihin on lisätty depottabletit, depotkapselit, voiteet ja sampoot. Depottabletit ja depotkapselit keskenään ja samoin enterotabletit ja enterokapselit keskenään voivat olla vaihtokelpoisia, jos samanarvoisuuden edellytykset muuten täyttyvät.¹

Vaihtokelpoiksi katsotaan nyt myös psykoosi- ja demensialääkkeet. Termistöön on lisätty keskitetyn menettelyn rinnakaistuontia vastaava rinnakkaisjakelu.

Tänään lääkärit, potilaat, apteekit ja lääketeollisuus tuntevat jo oikeutensa ja velvollisuutensa lääkevaihdoissa. Lääkäri voi tarvittaessa kieltää lääkevaihdon lääketieteellisin tai hoidollisin perustein. Reseptinkirjoitustilanteessa on pohdittava edelleenkin lääkevaihdon kannalta mm. potilaan yliherkkyyttä, vaikeasti tasapainotettavaa taudin tilaa, hoitoon sitoutumista tai mahdollisuutta lääkitysvirheisiin. Potilas voi aina halutessaan ja syytä ilmoittamatta kieltää vaihdon, eikä kieltö vaikuta hänen Kelalta saamaansa lääkekorvauksen määrään.

¹ Sivulla 22 lisää tietoa lääkevaihdoista



Aki Rovasalo
LL, vs. apulaisylilääkäri
Yleissairaalapsykiatrian poliklinikka
Hyvinkään sairaala

Bentsodiatsepiinien vieroituksessa malti on valttia

Jos potilas on käyttänyt bentsodiatsepiinejä tai niiden kaltaisia nukkahtamislääkkeitä useita viikkoja, on pohdittava kriittisesti lääkityksen tarpeellisuutta. Vieroitus ei ole aina ehdoton tavoite, mutta se kannattaa aloittaa, jos lääkityksen haitat ovat suuremmat kuin hyödyt. Kun lääkeriippuvuus on syntynyt, lääkitystä ei saa lopettaa yhtäkkiä. Vieroitus tehdään rauhallisesti asteittain useiden viikkojen, joskus kuukausienkin aikana. Bentsodiatsepiinin määrääminen on aina hyvä keskittää yhdelle lääkärille.

Bentsodiatsepiiniriippuvuuteen kuuluu toleranssi eli lääkkeen tehon vähittäinen heikentyminen, pyrkimys annosten suurentamiseen, vieroitusoireet annosta vähennettäessä ja käytön jatkuminen haitoista huolimatta.

Bentsodiatsepiiniriippuvuudella on käytännössä kolme tavallista muotoa (1). **Riippuvuus tavanomaisilla hoitoannoksilla** (pieniannosriippuvuus) on iatrogeenista. Sitä ilmenee noin puolella vanhuksista tai pitkäaikaispotilaista vuosien käytön jälkeen. **Eskaloituvassa riippuvuudessa** käyttö on voinut alkaa tavanomaisesta hoidosta, mutta jää lopettamatta ja annokset alkavat kasvaa. Nämä potilaat voivat kiertää useillakin lääkäreillä. Lääkeaddiktien riskiryhmään kuuluu Suomessa 2–3 % PKV-lääkkeitä käyttävistä henkilöistä. **Päihteiden sekakäytössä** bentsodiatsepiineillä yritetään lisätä muiden päihteiden vaikutuksia tai lievittää vieroitusoireita.

Bentsodiatsepiinien haitallisessa käytössä potilaalla ei ole riippuvuutta, mutta käyttö aiheuttaa ruumiillista tai mielenterveydellistä haittaa, esimerkiksi käytös- tai muistihäiriöitä. Bentsodiatsepiinien vieroitusoireistossa voidaan todeta selkeitä löydöksiä (taulukko), joskus viikkoa paria myöhemmin salakavalasti deliriumkin. Käytön lopetusoireistossa erotetaan teoreettisesti uusiutumisoireet (relapsi

eli alkuperäinen ahdistuneisuushäiriö palaa), kimmovaste eli poisjättooireet (*rebound*, alkuperäiset oireet pahenevat tilapäisesti) ja varsinaiset vieroitusoireet (2).

Selvitä aluksi käytön todellinen luonne!

Hoidon aluksi selvitetään käytön todellinen määrä ja kesto. Tiedot kerätään kaikista aiemmista hoitopaikoista. Haastattelemalla selvitetään potilaan motivaatio käyttöön ja vieroitukseen. Lääkityksen hyödyt ja haitat punnitaan avoimesti potilaan kanssa. Pitkäaikaisesta käytöstä on ainakin näennäistä hyötyä potilaalle, jos käyttö kerran jatkuu. Joskus muu hoito ei riitä ahdistuneisuus- tai unihäiriön oireiden hallintaan tai lääkityksestä on selvää apua ajankohtaisen psykiatrisen tai neurologisen sairauden hoidossa (1, 2, 3).

Tavallisesti pitkäaikaisen käytön haitat ylittävät hyödyt selvästi (1, 3, 4, 5). Kaikkiin bentsodiatsepiineihin voi kehittyä riippuvuus. Ne sedatoivat ja altistavat tapaturmille ainakin osan potilaista. Ne aiheuttavat kognitiivisten toimintojen häiriöitä, sekavuutta ja agitaatiota varsinkin dementiapotilaille. Joskus ne heikentävät impulssikontrollia ja altistavat siten päihteiden sekakäytölle ja aggressiivisuudel-

le. Bentsodiatsepiinit voivat lisätä alkoholin himoa päihdepotilailla. Ne läpäisevät istukan. Ylipäätään niistä on haittaa liikenteessä ja työelämässä, vaikka potilas ei aina sitä itse huomaisi. Yleensä vasta suuret annokset ovat hengenvaarallisia, mutta toisaalta pienikin sekakäyttö alkoholin kanssa voi aiheuttaa arvaamattomia reaktioita. Unilääkkeiden hyöty on osoitettu vain lyhytaikaisessa käytössä. Ei ole mitään näyttöä siitä, että bentsodiatsepiinit tehoaisivat alkoholiriippuvuuteen (6).

Vieroituksesta on paljon hyötyä. Ensinnäkin vain vieroituksen jälkeen lääkkeen käyttötärpeestä saadaan realistinen kuva (2). Ylipäätään potilas pääsee irti tarpeettomasta tai haitallisesta lääkityksestä, jolloin elämänlaatukin kohenee.

Diagnostisten kriteerien (tautiluokituksessa), vieroitusoireiden (taulukko) ja lääkityksen hyötyjen ja haittojen pohdinta avoimesti potilaan kanssa on hyödyllistä. Kartoitetaan aikaisemmat psykiatriset häiriöt ja tarvittaessa aloitetaan niiden hoito. Mikäli potilaalla on entuudestaan mielialaoireilua tai ahdistuneisuushäiriöitä, mahdollinen masennuslääkitys tai muu hoito kannattaa aloittaa ainakin 2–3 viikkoa ennen bentsodiatsepiinien vieroituksen aloittamista.

Vieroitus ei ole ehdoton itsetar-

Bentsodiatsepiinien vieroitusoireita

Mielialan ja kognition häiriöt

*ahdistuneisuus, pelokkuus
huonovointisuus, ärtyneisyys
pessimismi
toistuvat pakkoajatukset, epäluuloisuus*

Unihäiriöt

unettomuus, häiriintynyt vuorokausirytm, päiväväsytys

Ruumiilliset oireet ja löydökset

*takykardia (syke yli 100/min), kohonnut verenpaine
hyperrefleksia, lihasjännitys, lihasnykäykset, vapina, ataksia
agitaatio, motorinen levottomuus
lihas- ja nivelkivut
pahoinvointi
hikoilu
tinnitus
grand mal -kouristukset*

Havaintotoimintojen häiriöt

*depersonalisaatioelämykset (vieraantuneisuuden kokemus)
näön hämärtyminen, kuulon herkistyminen
illuusiot (aisti-elämyksien väärintulkinnat), hallusinaatiot (aistiharhat)*

suuriannosriippuvuus), aloitusannoksesta ei saada luotettavaa kuvaa, potilaalla on useita päihderiippuvuuksia tai toistuvaa sekakäyttöä (6), potilaalla on muita vaikeita sairauksia, kuten vaikea uniapnea, koronaaritauti, vakava masennus tai jos potilas käyttää barbituraatteja.

Hoitosuunnitelma kirjallisesti

Pitkäaikaiskäytön tai vieroituksen suunnitelma tehdään kirjallisesti. Sairauskertomusmerkinnän kopiokin riittää, ja potilas voi allekirjoittaa sen. On tärkeä pyytää potilaalta kirjallinen lupa saada kerätä tiedot aikaisemmista hoitopaikoista, lupa lähettää kaikkiin aikaisempiin hoitopaikkoihin heti sopimuksen kopio ja myöhemmin tieto sen etenemisestä tai raukeamisesta ja myös lupa pyytää lähiseudun apteekkeista tiedot asiakkaan lääketoista viimeisen puolen vuoden ajalta.

Potilaalta tarkistetaan alkoholipitoisuus ja/tai tehdään huumeepikatesti. Hänelle kerrotaan jo etukäteen, että reseptiä ei uusita vaikka se olisi kadonnut tai varastettu. Tarvittaessa hoidetaan objektiivisesti todetut akuutit vieroitusoireet päivystyksessä.

Hankalan potilaan kanssa tehdään ns. apteekkisopimus (ohjeet ja mallilomake, <http://www.teo.fi/Hakemistot/h14/Apteekkisopimusohjeistus.doc>). Tämä tulee kyseeseen, jos potilaan annostus poikkeaa virallisista annossuosituksista, epäillään hoidon keskittämisen epäonnistumista tai vieroitukset ovat toistuvasti epäonnistuneet. Potilasta voi pyytää pitämään päiväkirjaa lääkkeiden käytöstä. Samalla potilas voi yrittää tunnistaa liikkakäytön riskitilanteita ja pohtia muita selviytymiskeinoja (6).

Aloitusannoksen haku

Aluksi haetaan lääkityksen vuorokausiannos, jonka turvin potilas pystyy nukkumaan riittävästi eikä vieroitusoireita ilmene. Vieroitusoireita voi arvioida myös ns. CIWA-B-asteikon avulla (http://www.terveysportti.fi/xmedia/extra/ykt/ciwa_b_pohja.pdf).

Laitosoloissa annosta nostetaan alkuvaiheessa jopa 20 mg diatsepaamia 2 tunnin välein (ad 200 mg/24 tuntia), mutta vain, jos vieroitusoireet todetaan statuksessa eikä potilas ole lainkaan sedatoitunut. Hyvin suuret lähtöannokset voidaan useimmiten

koitus, sillä siitä voi olla myös haittaa. Pitkäaikaiskäyttöä voi jatkaa kontrolloidusti, jos vieroituksen haitat ovat suuremmat kuin odotettavissa olevat hyödyt. Ahdistuneisuus ja unihäiriöt saattavat lisääntyä tilapäisesti, ainakin jos vieroitus on liian nopeaa. Vieroitus vaatii motivaatiota, aikaa, kärsivällisyyttä ja yhteistyötä myös lääkäriltä (4, 6). Vieroitus kannattaa aloittaa, kun potilaan tilan oletetaan siitä paranevan.

Hoito keskitetään yhdelle lääkärille

Terveyskeskuksen päivystyksessä potilas ohjataan väestövastuulääkärille. Päivystysoloissa ei pääsääntöisesti kirjoiteta rauhoittavien lääkkeiden reseptejä, mutta aina tarvittaessa annetaan akuuttilääkitys vieroitusoireisiin (7). Päihteiden tai lääkkeiden vieroitusoireita hoidetaan vain, jos ne ovat objektiivisesti todettavissa. Uhkailu ei ole vieroitusoire, vaan potilasta voi pyytää tarvittaessa palaamaan tai suositella laitoshoidoa.

Vieroitus voidaan aloittaa perusterveydenhuollossa, jos annostus on enintään noin puolitoista kertaa virallinen enimmäissuositusannos, potilaalla ei ole vakavaa psykiatrista sairautta eikä päihteiden sekakäyttöä ja potilas sitoutuu hoitosuunnitelmaan.

Psykiatrin konsultaatio on hyvä pyytää, jos yhteistyösuhde potilaan kanssa rakoilee, on viitteitä vaikeasta persoonallisuushäiriöstä, hoitamattomasta vaikeasta masennuksesta, vaikeasta ahdistuneisuushäiriöstä tai jos potilaalla on psykoottista taustaa. Jos bentsodiatsepiinilääkitystä jatketaan yli neljä kuukautta ilman vieroitusta, on hyvä kuulla myös psykiatrin näkemys siitä, onko diagnoosi kohdallaan ja onko muita hoitomahdollisuuksia.

Psykiatrin tai päihdelääkärin konsultaatio on syytä pyytää tai tehdä lähete A-klinikkaan, jos aiempi vieroitus on epäonnistunut, aloituksen vuorokausiannos on noin puolitoista kertaa yli virallisen enimmäissuositusannoksen tai enimmäissuositusannoksen ylittävää bentsodiatsepiinilääkitystä jatketaan ilman vieroitusyritystä. A-klinikka sopii hoitopaikaksi, jos potilas on päihteiden sekakäyttäjä tai alkoholin suurkuluttaja. Neurologin konsultaatio on hyvä pyytää, jos potilaalla on neurologinen sairaus, jonka hoidossa bentsodiatsepiinista voi olla hyötyä.

Vieroitus on parasta toteuttaa tai ainakin aloittaa laitosoissa, kuten terveyskeskuksen vuodeosastolla, sosiaalisairaalassa tai psykiatrisella osastolla, jos bentsodiatsepiinin aloitusannos on kaksi kertaa yli virallisen enimmäissuositusannoksen (vaikea

pudottaa (laitosoloissa) noin viikossa noin puoleen, varsinkin jos potilas käyttää diatsepaamia. Annosta voi vähentää tasaisesti tai suhteessa vieroitusoireiden voimakkuuteen, näiden menetelmien välillä ei ole laitosoissa oleellista eroa. Vaikeassa suuriannosriippuvuudessa voi käyttää karbamatsepiinia tai valproaattia tukilääkkeenä (5). Jos aiempi vieroitus on epäonnistunut, potilas on altis vieroitusoireiden kokemiseen tai käytössä on erittäin lyhytvaikutteisia lääkkeitä, ensin voi vaihtaa diatsepaamiin ekvivalenttiannoksien mukaisesti limittäin 1–2 viikon aikana.

Pieni- ja suuriannosvieroituksen toteutus

Jos lähtöannos on yli virallisen enimmäissuosituksen, vuorokausiannosta voi yleensä pienentää 10–25 % 1–2 viikon välein. Enimmäissuositus on noin 40 mg diatsepaamia, 120 mg oksatsepaamia tai 6 mg alpratsolaamia vuorokaudessa.

Kun annos on noin enimmäissuosituksen mukainen tai sen alle, annoksen pienentäminen sujuu helpoimmin maltillisesti: 10–20 % pois 2–3 viikon välein (1). Myös unilääkehoito kannattaa lopettaa asteittain.

Jos potilaalle tulee lieviä vieroitusoireita, annosta ei pitäisi nostaa takaisin, vaan sen sijaan odotetaan hieman pidempään ennen seuraavaa pudotusta (2, 4). Vieroitusoireet kehittyvät 1–2 vuorokaudessa lyhytvaikutteisen ja vasta 2–14 vuorokaudessa pitkävaikutteisen bentsodiatsepiinin annoksen vähentämisen jälkeen. Tässä vaiheessa olisi hyvä välttää ns. tarvittaessa otettavia rauhoittavia lääkkeitä ja pyrkiä säännölliseen lääkitykseen. Potilas pyydetään vastaanotolle vähintään kuukauden välein (aluksi tiheämmin). Potilaan kanssa keskustellaan avoimesti vieroitusoireista ja rohkaistaan jatkamaan vieroitusta (1, 2, 8).

Vieroituksen nopeudesta voi tarvittaessa tinkiä, mutta ei päämäärästä. Potilas hyötyy seurantakäynneistä myös vieroituksen jälkeen. Vaarana on relapsi, ja muu psykiatrinen oirehdinta voi vaatia omat hoitonsa (1, 8). Vaikeat persoonallisuushäiriöt heikentävät ennustetta ainakin sekakäyttäjillä.

Kun vieroitus epäonnistuu

Vieroituksen epäonnistuuessa lääkärin ei pidä syyttää potilasta, vaan kannustaa aina uuteen yritykseen. Tilanteesta tiedotetaan muihin hoitopaikkoihin hoitosuunnitelman mukaisesti.

Tukilääkkeistä on yleensä vain niukka hyöty, mutta niitä voi kokeilla varsinkin, jos aiempi vieroitus on epäonnistunut (1). Esimerkiksi propranololi 10–20 mg (tarv. 40 mg) 2–3 kertaa vuorokaudessa auttaa autonomisen hermoston somaattisiin kiihotusoireisiin. Valproaatti, karbamatsepiini ja mahdollisesti gabapentiini saattavat hieman lievittää vieroitusoireita tai ainakin parantaa hoitotulosta ja estää kouristuksia. Sedatiiviset masennuslääkkeet (mirtatsapiini, mianseriini, amitriptyliini) lievittävät unihäiriöitä (5), samoin 25–100 mg hydroksisiinia (3). Imipramiini tukee vieroitusta yleistyneestä ahdistuneisuushäiriöstä kärsivillä. Buspironin teho on useimmiten riittämätön lääke-riippuvaisella potilaalla (4), mutta myönteisiäkin kokemuksia on ollut yleistyneestä ahdistuneisuudesta kärsivillä. Melatoniinista (annos 2–6 mg illalla) on joskus apua vieroitusvaiheen unihäiriöissä. Anestesiologin valvonnassa käytetyllä deksmedetomidinilla on voitu lievittää vaikeita bentsodiatsepiinien ja opioidien vieroitusoireita, myös lapsipotilailla. Aina on muistettava, että tukilääkkeillä on omat haittansa ja vasta-aiheensa.

Lääkeriippuvuutta voi ehkäistä

Kun bentsodiatsepiinejä tai muita unilääkkeitä otetaan käyttöön, kannattaa luoda potilaan kanssa yhteinen näkemys siitä, koska lääkitys lopetetaan (4). Aina olisi haettava muitakin hoitovaihtoehtoja ahdistuneisuuteen tai unihäiriöön. Luonnollisesti pyritään käyttämään pienintä mahdollista annosta. Jos lääkkeen annos on pieni, jo lääkärin yksinkertainen suositus lääkkeen vähennyksestä voi kannustaa potilasta lääkityksen vähennykseen tai taukojen pitämiseen.

Bentsodiatsepiinien johdokset aiheuttavat riippuvuutta eri tavoin. Niinpä muussa kuin akuuttilääkinnässä on hyvä suosia esimerkiksi oksatsepaamia tai klooridiatsepsoksidia (vaikutus ei ala liian nopeasti). Vältettäviä ovat ainakin riippuvuusongelmista kärsivillä potilailla esimerkiksi diatsepaami, loratsepaami ja alpratsolaami (4, 5). Suuria lääkemääriä kannattaa välttää ja suosia reseptin iterointia. Jos resepti ”katoaa”, iterointia ei voi käyttää.

Aiemmin alkaneen pitkäaikaiskäytön perusteet pitäisi arvioida ja todeta ainakin vuosittain (4, 6). Asenne ei ole moralisoiva vaan kriittinen. Muissa kuin päiuvystyksyksiköissä voidaan luoda periaate, ettei ensikäynnillä koskaan kirjoiteta bentsodiatsepiinireseptiä, mikä voidaan kertoa selvästi myös potilaalle.

Kirjallisuus

1. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry* 2005;18:249-255.
2. Huttunen M. Bentsodiatsepiiniriippuvuus ja sen hoito. *Suom Lääkäril* 1999;54:3721-3725.

3. Lauerma H, Syvälahti E. Bentsodiatsepiineja tulee välttää riippuvaisuuksiin taipuvaisten potilaiden hoidossa. *Suom Lääkäril* 1999;54:3713-3719.

4. Tacke U. Bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäyttö ja hoidon lopettaminen. *Duodecim* 1996;112:55.

5. Ciraulo DA, Sarid-Segal O. Sedative-, hypnotic-, or anxiolytic-related disorders. Kirjassa: Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8th Edition, Lippincott Williams & Wilkinsin päivitetty verkkoversio 2005.

6. Vorma H, Kuoppasalmi K. Bentsodiatsepiiniriippuvuus ja sen hoito. *Suom Lääkäril* 2005;60:1279-1282.

7. Leppävuori A. Bentsodiatsepiinien käyttö psykiatrisissa päivystystilanteissa. *Duodecim* 2002;118(3):297-304.

8. Holopainen A. Uni- ja rauhoittavat lääkkeet. Kirjassa: Salaspuro M, Kiianmaa K, Seppä K toim. Päihdelääketiede. 2. painos. Kustannus Oy Duodecim, 2003, s. 436-445.

Muuta kirjallisuutta bentsodiatsepiiniriippuvuudesta

Alho H. Rauhoittavat lääkkeet. Kirjassa: Salaspuro M, Kiianmaa K, Seppä K toim. Päihdelääketiede. 2. painos. Kustannus Oy Duodecim, 2003, s. 145-150.

Ashton H. Benzodiazepine withdrawal: outcome in 50 patients. *Br J Addict* 1987; 83:665-671.

Baillargeon L, Landreville P, Verreault R, ym. Discontinuation of benzodiazepines among older insomniac adults treated with cognitive-behavioural therapy combined with gradual tapering: a randomized trial. *CMAJ* 2003;169:1015-1020.

Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. An evaluation of persisting cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use. *J Int Neuro-psychol Soc* 2005;11:281-289.

Busto UE, Sykora K, Sellers EM. A clinical scale to assess benzodiazepine withdrawal. *J Clin Psychopharmacol* 1989;9:412-416.

Curran HV, Collins R, Fletcher S, ym. Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life. *Psychosom Med* 2003; 33: 1223-1237.

Finkel JC, Elferai A. The Use of Dexmedetomidine to Facilitate Opioid and Benzodiazepine Detoxification in an Infant. *Anesth Analg* 2004;98:1658-9.

Garfinkel D, Zisapel N, Wainstein J, Laudon M. Facilitation of benzodiazepine discontinuation by melatonin: a new clinical approach. *Arch Int Med* 1999;159:2456-2460.

Grönholm M, Leino A, Saarimies J, Lillsunde P. Huuempikatestien luotettavuuden ja käyttökelpoisuuden arviointi virtsa- ja sylkinäytteistä. *Suom Lääkäril* 2001;56:871-875.

Hakkarainen P, Metso L. Onko huumeiden käytön yleistymisen taitumassa? Vuoden 2000 huumeikyselyn tulokset. *Suom Lääkäril* 2001;56:4421-4425.

Hartikainen S, Linjakumpu T, Klaukka T, Sulkava R. Vältä bentsodiatsepiineja sisältäviä yhdistelmävalmisteita etenkin iäkkäillä. *Suom Lääkäril* 2002;57:658-659.

Heather N, Bowie A, Ashton H, ym. Randomised controlled trial of two brief interventions against long-term benzodiazepine use: outcome of intervention. *Addict Res Theory* 2004; 12: 141-154.

Kallio T, Jaakkola M, Poikolainen K, Heinälä P. Bentsodiatsepiinivieroitus hoito Järvenpään sosiaalisairaalassa. *Suom Lääkäril* 1998;53:1104.

Kaukonen O, Haavisto K. Päihdetapauslaskenta 1995. Alkoholi- ja lääkepolitiikka 1996;61:130-138.

Morin CM, Bastien C, Guay B ym. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 2004;161:332-342.

Morin CM, Belanger L, Bastien C, Vallieres A. Long-term outcome after discontinuation of benzodiazepines for insomnia: a survival analysis of relapse. *Behav Res Ther* 2005; 43:1-14.

Multz AS. Prolonged Dexmedetomidine Infusion as an Adjunct in Treating Sedation-Induced Withdrawal. *Anesth Analg* 2003;96:1054-5.

Poulos CX, Zack M. Low-dose diazepam primes motivation for alcohol and alcohol-related semantic networks in problem drinkers. *Behavioural Pharmacology* 2004;15:503-512.

Rickels K, DeMartinis N, Garcia-Espana F, Greenblatt DJ, Mandos LA, Rynn M. Imipramine and buspirone in treatment of patients with generalized anxiety disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *Am J Psychiatry* 2000;157:1973-1979.

Terveydenhuollon oikeusturvakeskus. PKV-lääkkeiden määrääminen ja ei-lääkinnällisen käyttö: työryhmämuistio 2002. Helsinki: Terveydenhuollon oikeusturvakeskus 2002.

Verdoux H, Lagnaoui R, Begaud, B. Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. *Psychological Medicine* 2005;35:307-315.

Vorma H, Naukkarinen HH, Sarna SJ, Kuoppasalmi KL. Predictors of benzodiazepine discontinuation in subjects manifesting complicated dependence. *Substance Use & Misuse* 2005; 40:499-510.

Wagner AK, Zhang FMS, Soumerai SB ym. Benzodiazepine use and hip fractures in the elderly: who is at greatest risk? *Arch Int Med* 2004;164:1567-1572.

Zitman FG, Couvee JE. Chronic benzodiazepine use in general practice patients with depression: an evaluation of controlled treatment and taperoff. *Br J Psychiatry* 2001; 178:317-324.



Kauko Kouvalainen
Lastentautiopin professori emeritus
Oulun yliopisto

Lasten lääkehoidon historiasta

Maailman ensimmäisenä lapselle annettuna lääkemääräyksenä voitaneen pitää noin 3 500 vuoden takaista egyptiläisessä loitsussa tallentunutta tietoa lääkkeellisestä parantamisesta (1). Olen sen saksan kielestä hyvin vapaasti kääntänyt. Lapsi oli sairastunut tai osoittanut alkavia taudin oireita. Sairaudet olivat aaveiden ja pahojen henkien aikaansaannoksia. Niinpä äiti suuntaa toimenpiteensä ja lääkkeensä tämän etiologian mukaisesti:

Mene tiehesi sinä pahuuden henki, joka olet tullut pimeästä tuomaan taudin lapselleni.

En anna sinun tehdä sitä!

Olen valmistanut lapselle suojan sinua vastaan. Olen tehnyt sen yrteistä, valkosipulista, joka vahingoittaa sinua, hunajasta, joka on hyvä ihmiselle, mutta myrkkujen myrkyä aaveille.

Olen tehnyt sen kalan ruodoista, hauen leukaluusta terävine hampaineen ja ahvenen selkäevistä. Niistä et selviä! Ajan sinut pois!

Mene takaisin pimeyteesi.

Huomio kiintyy yrttien, valkosipulin ja hunajan mukana oloon lääkeseoksessa. Sanonta *hunaja on hyvä ihmiselle, mutta myrkkujen myrkyä aaveille* sekä valkosipulin lääkerooli osoittavat kyseisten, nykyäänkin kansanlääketieteessä ja myös modernin lääketutkimuksen kohteena olevien aineiden todella pitkää ikää. Lienee ennätys alallaan. Luonnon terävät aseet, petokalojen hampaat ja ahvenen teräväpiikkinen selkäevä lienevät mukana symbolisina vaikuttajina – vaikka kyllähän kalojen evien limassa on vaikuttavia kemiallisia aineitakin.

Kreikkalais-roomalaisen valtakauden ajalta tarkkoja tietoja erityisesti lasten lääkehoidosta on vähän. Hippokrates (460–377 eaa.) tunsikin kolmi-

senkymmentä lastentautia. Mukana olivat mm. astma ja itkuinen unettomuus.

Kreikan lääketieteestä on mainittava, että Soranos Efesolainen (120–199 jaa.) huomasi rintamaidon lääkkeen-omaisen tehon vastasyntyneiden ja pienten imeväisten hoidossa. Hän puhui voimakkaasti rintaruokinnan tärkeydestä. Itse asiassa kreikkalaisten lastenlääkkeiden valikoiman sanotaan olleen runsas, mutta kreikkalaiset lääkärit näkivät lapsen hyvän yleishoidon, puhtauden, hyvän ravitsemuksen, hieronnan ja suotuisan sään keskeisimpinä terveystekijöinä.

Kreikkalais-roomalaisen lääketieteen suuri nimi oli Galenus (kreikassa Galenos; 130–203 jaa.). Hän kirjoitti noin 4 000 tutkimusartikkelia, joista valtaosa kuitenkin on tuhoutunut tulipaloissa. Vain 83 Galenuksen alkuperäistä tutkimusraporttia on säilynyt. Galenus oli armoitettu klinikkoo, jonka terapeuttisena johtolinjana oli ns. vastakohtaterapia: kylmän aiheuttamat vaivat ja sairaudet hoidettiin lämmöllä, jne. Hän käytti runsaasti fysioterapiaa. Lääkkeitakin Galenus viljeli. Vanhan lääketieteen erittäin runsaasti käyttämät ulostuslääkkeet saattanevat pohjautua Galenuksen oppeihin (1, 2). Galenus oli niin suuri auktoriteetti, että lääketiede nojasi häneen 1000–1500 vuotta! Kehitys pysähtyi. “Galeenisesta unesta” herättiin vasta keskiajan lopulla. Suurin herättäjä, myös lääkehoidon osalta, oli Paracelsuksen nimeä käyttänyt saksalainen Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493–1542) (2). Hän on tuonut kemian ja kemiallisen ajattelun lääkehoitoon.

Keskiaika ja uuden ajan alku olivat

lääketieteen historiassa hitaan kehityksen aikaa. Kuitenkin kyseiseltä ajanjaksolta ovat peräisin hyvin monien sairauksien, ennen kaikkea infektiotautien kliiniset kuvaukset. Lääkkeitä käytettiin, mutta varsinaisesti kontrolloidusti saadut tutkimustulokset niistä ovat sängen myöhäissyntyisiä; pääasiassa lääkehoidon tieteellinen perusta alkoi muovautua vasta 1800-luvun lopulla. Lasten lääkkeellisen hoidon osalta merkittäviä olivat infektio- ja antiseptiikki-kehitykset. Myös asetyylisalisyylihappo ja parasetamoli kehitettiin jo 1890-luvulla. Hyvistäkin lääkkeistä huolimatta koululääketieteessäkin oli vielä paljon uskomuksia. Lääkehoidossa vallitsi suurelta osin kansanperinteeseen pohjautuva yrttilääketiede (3). Useimmat lääkkeet sisälsivät yhden tai muutaman yrttivalmisteen, mutta ennätys on jopa 40 komponenttia käsittävä sekoitus. Itse asiassa kansanrunous ja Elias Lönnrothin kirjoitelmat ja tutkimukset antavat erinomaisen kuvan kyseisestä lääketieteen vaiheesta. *Suomalaisen Talonpojan Koti-Lääkäri* (1839), joka pohjautui ruotsalaisen Carl Nordbladin kirjaan *Sundhet-Lärobok för menige Man*, on hoito-ohjeineen verraten hyvä lastensairauksien osalta (3). Kirjan suuri erikoisuus on, että riisitaudin hoito on kuvattu täysin oikein: *Lääkitykseksi annetaan teelusikallinen apotekeista saatavaa kalanmaksasarastavaa illoin aamuin usiampina kuukausina perätysten*. D-vitamiini kuvattiin vasta 1920-luvulla, ja riisitaudin hoito vakiintui kalanmaksajlyyn hitaasti 1800-luvun lopun ja 1900-luvun alun vuosina. Tutkitun tiedon saaminen terapian tueksi näyttää joskus olevan toivottoman hidasta! Mainittakoon, että auringon valon ri-

sitautia parantavan vaikutuksen mainitsee jo ruotsalainen Nils Rosén von Rosenstein vuonna 1764 ilmestyneessä maailman ensimmäisessä kattavassa pediatrian oppikirjassa *Barn-Sjukdomar och deras Botemedel*. Kuten kirjan nimi kertoo, siinä esitetään taudeille myös hoito. Sillä on kansainvälisen perusteoksen maine ja teos on käännetty kahdeksalle kielelle.

Pediatriksen lääkehoidon kehitys

Lapsia hoidettiin aikuisten lääkehoidon periaatteilla pitkälle 1800-luvulle saakka. Vähitellen alkoi kuitenkin kuulua voimakkaitakin mielipiteitä, joissa korostettiin, ettei lapsi ole farmakologisesti pieni aikuinen, vaan yksilö, jolla on monia yleisistä säännöistä poikkeavia farmakologisia piirteitä (lääkkeiden imeytyminen, erityis, metabolia, antotavat, annoksen määräytyminen, erilaiset haittavaikutukset, ym.) (1, 2, 4). Pediatriksen lääkehoidon tuleekin nykyisin perustua eri-ikäisillä lapsilla tehtyihin tutkimuksiin.

Suomessa lasten lääkehoitoon kiinnitti huomiota ensimmäisenä Elias Lönnrot, joka vuonna 1839 kirjoitti: *Ainoastaan uutteran luvun, tarkan tutkinnon ja hartaan opin kautta taitaan täydellisempi tieto ihmisen ruumiin sekä terveestä että sairaasta olostaa saada ja samaten lääketten luonnosta ja vaikuttamisesta. Lääketten sisään-otosta muistetaan, että lapsille ja ikivanhoille annetaan vähemmän kuin minkä täysi-ikäiset saavat* (3). Kyseessä on ansiokas sanoma.

1800-luvun lopulta alkaen lönnrotilainen yleisohje lasten lääkehoidosta tarkentui. Seuraavassa esitettävät ohjeet olivat Suomessa käytössä vielä 1960-luvulla, kun lapsipotilaan hoitoon jouduttiin käyttämään lääkkeitä, joista tiedettiin vain aikuisen annos (5). Lapsen enimmäisannos perustui hänen ja aikuisen ihmisen keskimääräiseen painoon (taulukko 1). Gaubiuksen sään-

nössä pediatriinen lääkeannos laskettiin hieman erilaisilla suhdeluvuilla. Yksilölliseen annokseen pyrittiin Clarcken säännöllä ja muilla kaavoilla.

Lasten lääkepitoisuuksien ym. kineetiikkaan ja metaboliaan sekä tehoon kohdistuva tutkimus oli vielä 1960-luvulla vähäistä. Monet pitivät sitä jopa epäeettisenä. Kokemuksen kertyessä lasten lääkeannos alettiin kuitenkin ilmoittaa paino- tai muina yksikköinä lapsen painon yhtä kilogrammaa kohti. Varsinkin 1960-luvulta alkaen lääkeannos ilmoitettiin usein myös yksiköissä ihon pinta-alaa kohden. Ihon pinta-alan määrittystä varten oppaisiin liitettiin lapsen painoon ja pituuteen perustuvia nomogrammeja. Ihon pinta-alan oli todettu korreloituvan moniin fysiologisiin reaktioihin paremmin kuin painoon. Ihon pinta-alaan perustuvaa lääkeannostusta pidettiin kuitenkin vaivalloisena. Sen käyttö on sittemmin rajoittunut tiettyihin lääkeaineisiin (6).

Lasten lääkehoito on 1950–1960-luvulta alkaen alkanut hahmottua omaksi oppialakseen. Ensimmäinen suomalainen pediatri-kliininen farmakologi valmistui vuonna 1988 ja alle myönnettiin ensimmäinen dosenttuuri vuonna 1993. Lasten lääkehoitoon liitettiin pitkään suuriakin vaaramomentteja ja pienempiä sudenkuoppia (6, 7 ja taulukot 2–3). Vavahduttavia olivat talidomidin aiheuttamat sikiövauriot 1950-luvun lopulla (8, 9). Silvermanin työryhmän kliininen kokeilu (10), jossa keskosten sairaalainfektioita pyrittiin ehkäisemään sulfafuratsolilla, johti ikteeristen lasten ryhmässä kuolemantapauksiin ja vaikeisiin aivovaurioihin sulfan sitoutuessa albumiinin bilirubiiniin sitoviin kohtiin. Tällöin vapaa bilirubiini pääsi aivoihin aiheuttaen tärkeiden aivotumakkeiden vaurion. Koesarja oli pediatrian historiassa onneton, sillä kontrollilapset saivat oksitetrasykliiniä ja sen seurauksena ilmeisen hammaisvaurion. Kuvatut kaksi onnettomuutta muiden pienempien ohella osoittivat,

Taulukko 1. Lapsen annoskaavioita

Lapsen ikä	Keskimääräinen paino, kg	Lääkeannos
< 3 kk	3,5	1/20 aikuisen annoksesta
3 kk–9 kk	7	1/10
9 kk–2 v	10	1/7
2–4 v	15	1/5
4–6 v	18	1/4
6–10 v	25	1/3
10–14 v	35	1/2
> 14 v	50	2/3
Aikuinen	70	

Gaubiuksen sääntö pediatriisesta lääkeannoksesta

< 1 v:	1/12 aikuisen annoksesta
< 2 v:	1/8
< 3 v:	1/6
< 4 v:	1/4
< 7 v:	1/3
< 14 v:	1/2
< 20 v:	2/3

Clarcken sääntö

Pediatriinen annos (lapsen paino (kg) x aikuisannos/70)

Alle 2-vuotiaiden lääkeannoksen määrittämisessä käytettiin myös **Friedin kaavaa**

Imeväisen annos = lapsen ikä kuukausina x aikuisannos/150

Isompien lasten ryhmässä oli käytössä myös **Youngin kaava**

Pediatriinen annos = lkä (v) x aikuisannos/(lkä + 12)

Taulukko 2. Lasten lääkehoitoon liittyneitä erityisiä sivuvaikutuksia

Lääke tai toimenpide	Sivuvaikutus
<ul style="list-style-type: none"> • Limakalvoilta tapahtuva lääkkeen nopea imeytyminen 	Atropiinisilmätipat ja eräät nuhalääkkeet ovat aiheuttaneet vakavia myrkytyksiä. Boorihappomyrkytyksiä mm. sammaksen hoidosta booraksiglyserolilla. Kortikosteroidien imeytyminen.
<ul style="list-style-type: none"> • Nopea lääkebolus suoneen annettuna 	Esimerkiksi keskosilla ilmeisesti hyperosmolariteetti aiheutti aivoverenvuotoja (natriumbikarbonaatti). Sydänaktiiviset aineet, esim. kalsiumioni, aiheuttivat sydänpysähdyksiä.
<ul style="list-style-type: none"> • Albumiinin toksisia aineita sitovien kohtien kyllästymisen samaa sitomiskohtaa käyttävillä lääkeaineilla 	Ikteerisillä lapsilla vapaan bilirubiinin aiheuttama aivovaurio (kernikterus).
<ul style="list-style-type: none"> • Kasvuun vaikuttavat lääkeaineet 	Kasvun hidastuminen esimerkiksi pitkäaikaisessa kortikosteroidihoidossa.
<ul style="list-style-type: none"> • Iholta lääkkeen imeytyminen (erityisesti tulehtuneelta alueelta) 	Esimerkiksi iktyoosia sairastavalla lapsella vaikea salisyylimyrkytys salisyylivaseeliinista. Boorihappomyrkytyksiä vauvojen ihonhoitoon käytetyistä jauheista. Kortikosteroidien lisämunaista deprimoiiva vaikutus.
<ul style="list-style-type: none"> • Lukuisat lääkkeiden väliset interaktiot ja entsyymi-induktiot sekä geneettiset poikkeavuudet (esim. nopea-hidas asetylaatio) 	Lapsilla muistettava esim. fenytoiinin ym. aiheuttama entsyymi-induktio, jonka seurauksena parasetamolista tulee enemmän maksatoksista metaboliittia.
<ul style="list-style-type: none"> • Tetrasykliinit 	Hammaskiilteen ja -luun vaurio alle 8–10 vuotiailla.
<ul style="list-style-type: none"> • Kloramfenikoli 	Keskosilla usein fataali "harmaa oireyhtymä" (alilämpöisyys, heikentynyt verenkierto, paralyttinen ileus, harmaa iho). Tutkimuksissa on todettu, että kloramfenikolin metabolia vaihtelee keskosilla erittäin runsaasti. Turvallisena on pidetty 20 mg/kg/vrk, mutta osalla tarvitaan jopa 100 mg/kg terapeuttisen ja vielä ei-toksisen tason saavuttamiseksi.
<ul style="list-style-type: none"> • Kumuloituvat lääkkeet 	Keskosilla ja vastasyntyneillä alentunut munuaisteho ja lääkkeen kumuloituminen voi johtaa esimerkiksi aminoglykosidien aiheuttamaan kuulovaurioon.
<ul style="list-style-type: none"> • Asetyylisalisyylihappo 	Vasta-aiheinen vesirokossa ja influenssassa Reyen oireyhtymäriskin vuoksi.
<ul style="list-style-type: none"> • Raskauden ajan lääkityksen vaikutus sikiöön 	Talidomidin aiheuttama epämuodostuma. Suuri joukko teratogeneja sekä lievempiä vaurioita aiheuttavia aineita.
<ul style="list-style-type: none"> • Vesiliukoiset lääkkeet, mm. antibiootit 	Vastasyntyneiden ja imeväisten solun ulkoinen vesimäärä on 10–20 % suurempi kuin suurilla lapsilla ja aikuisilla. Esimerkiksi antibiootihoidossa aikuislääkityksen mukainen (esim. mg/kg) annos voi suuren jakautumistilavuuden vuoksi olla huonotehoinen.

että aikuisista saadut farmakologiset tiedot eivät riitä lasten lääkehoidon perustaksi. Pediatriseen farmakologiaan sisältyy lukuisia merkittäviä ominaispiirteitä, joita aikuisilla ei esiinny tai joiden merkitys on heillä vähäinen (7). Lapset, erityisesti vastasyntyneet ja keskoset ovat potilasryhmä, jonka lääkkeellisen ja muun hoidon on pohjaututtava heille suoritettuihin tutkimuksiin. Taulukossa 2 on luetteloitu lasten lääkehoitoon liittyviä riskejä, jotka on opittu kiertämään vain lisääntyneen pediatri-farmakologisen tietouden pohjalta (taulukko 3). Tärkeää tietoa on ilahduttavasti tuonut myös suoma-

lainen tutkimus (mm. 11, 12). Syntymässä oleva eurooppalainen lasten lääkehoidon tutkimusverkosto on avaimmassa asiassa aivan uusia mahdollisuuksia (henkilökohtainen tiedonanto, Kalle Hopppu, ks. myös sivu 18).

Miten eteenpäin?

Historia osoittaa, että lasten lääkehoito on vasta viime vuosina saanut oikeaoppiset suuntaviivat. Jo Lapsi ja lääke -kirjassa aloitettu periaate lasten lääkehoidon jakamisesta niin, että lääkehoidossa neonatologian osa-alue erotetaan omaksi osakseen on yleisesti hyväksyt-

ty. Lisäksi isompienkin lasten ollessa kyseessä imeväisiä ja murrosiän erityiset piirteet on otettava huomioon.

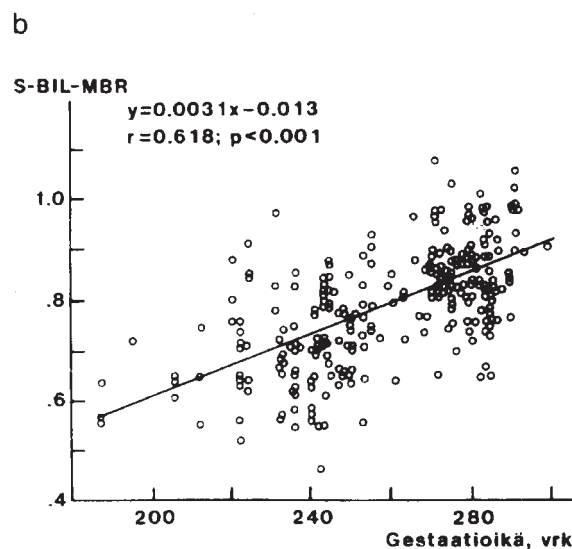
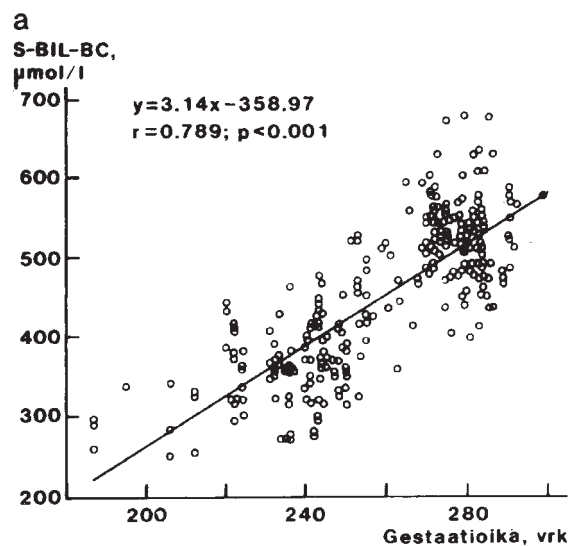
Lasten lääkehoidon perustaksi tarvitaan lisää huolellista kontrolloitua farmakologista tutkimusta. Tarvitaan myös periaatteellisia järjestelmän muutoksia. Kirjoittaja on aina ihmetellyt, että lääkkeiden annostuksessa ja jopa lääkkeiden vaikutuksen vertailussa on (esim. mikrobien lääkeherkkyydet) suurelta osalta pohjattu painoyskiköihin, siis maan vetovoimaan. Kuitenkin lääkkeiden toivottu vaikutus kuten haittavaikutuksetkin tapahtuvat molekyyli- ja ionitasolla kemian ja fysikaali-

Taulukko 3. Lasten lääkehoidon vaaratilanteiden välttämiseksi tehtäviä toimenpiteitä

- Lääkemääräyksen on oltava selväkielinen, ja ohjeet annettava myös suusanallisesti.
- Varmistettava, että lääkeohjeissa annettu annos on vuorokausi- eikä kerta-annos. Varmistettava, että isommille lapsille painon mukaan laskettu annos ei ylitä aikuisen annosta (esim. sulfat!).
- Suoneen annettavissa lääkkeissä on tarkoin noudatettava ko. lääkkeelle ilmoitettua annostusnopeutta.
- Uusien lääkkeiden ryhmissä on tarkoin perehdyttävä niistä oleviin teoreettisiin ja kliinisiin tietoihin.
- Annettava ohjeet lääkkeiden säilytyksestä (myrkytystapaturmat!).
- Toiset lääkkeet, myös ns. luonnonlääkkeet, voivat muuttaa lääkkeen kinetiikkaa ja metaboliaa. Luonnonlääkkeet ovat usein puutteellisesti tutkittuja. Näin on varsinkin lapsipotilaiden ryhmissä, joten heille ko. valmisteiden käyttö vain tarkan harkinnan jälkeen.
- Lääkkeitä ei saa lisätä seuraaviin i.v.-liuoksiin: aminohappoliuokset, alkoholipitoiset liuokset, dekstraaniliuokset, liuokset, joissa on mannitolia, natriumbikarbonaattia tai natriumlaktaattia, veri ja muut verivalmisteet, rasvaemulsioissa vain hepariini sallittu.
- Lääkeannostelussa tulisi siirtyä molaarisiin annostusyksiköihin.
- Lääkeannokset on määriteltävä erikseen keskosille ja vastasyntyneille ja erikseen isommille lapsille.
- Paikallishoidossa lääkeannos ei saa ylittää systeemisen lääkehoidon vastaavaa.

sen kemian periaatteiden mukaan. Kun kliinisessä kemiassa ja laboratoriotutkimuksissa siirryttiin molaarisiin yksiköihin, asioiden ymmärtäminen helpottui ja muuttui loogisemmaksi. Mutta uudistus jäi puolitiehen. Lääkemolekyylit jäivät vanhojen yksiköiden pimentoon. Kliinisessä farmakologiassa ja lääkehoidossa olisi siirryttävä yleisesti molaarisiin yksiköihin (7). Asian tärkeys tulee erittäin hyvin esille pediatrian lääkehoidon historiassa.

Kun vastasyntyneiden veren happamuutta alettiin 1960-luvulla korjata natriumbikarbonaatilla, annosyksiköksi tuli oikeaoppisesti millimooli. Mutta ajatus pysähtyi siihen. Oppikirjat ilmoittivat, että annos 3 mmol/kg voidaan antaa nopeasti. Jos mainitun suuruinen natriumbikarbonaattibolus injektoidaan nopeasti 3 kg:n painoisen lapsen verisuoniin, se sekoittuu noin 100 ml:n plasmamäärään. Osmolariteetti nousee lyhyeksi ajaksi korkeuksiin, varsinkin, kun molekyyli jakaantuu vielä ioneiksi. Tilanne tasoittuu kyllä nopeasti. Natriumbikarbonaattiterapian alkuvuosina raportoitiin aivovuotojen lisääntymistä. Eikä kumma, sillä koe-eläimistä tiedetään, että jo noin 20 mOsmol/l:n osmolariteetin nousu voi aiheuttaa viidessä minuutissa aivoverenvuotoja. Molekulaarisen annoksen ja ionisaation ajattelu paljastaa vaaran välittömästi. Toinen molekulaarisen lääkeannostuksen ratkaisevaa hyödyllisyyttä kuvaava esimerkki on jo edellä esitetty bilirubiinin ja lääkeaineiden kilpailu albumiinin sitomiskohdista. Vastasyntyneiden albumiinin bilirubiiniin sitomiskyky vaih-



Seerumin bilirubiinin sitomiskapasiteetti S-Bil-BC (a) ja molaarisen bilirubiinin sitomissuhteen (S-Bil-MBR) (b) korrelaatio vastasyntyneen gestatioikään (Sorto 1984)

Tärkeitä edistysaskeleita lasten sairauksien lääkehoidossa ja ehkäisyssä

- Geenitietouden ja biokemian sekä immunologian valtava kehitys.
- Rokotukset (Suomessa yksi maailman täydellisimmistä rokotusohjelmista).
- Mikrobilääkkeiden kehittäminen.
- Joukko eri lääkeryhmiä: keuhkosurfaktantti, hormonit (insuliini, tyroksiini kortikosteroidit ym.), astmalääkkeet, vitamiinit, anestesia-aineet, syöpälääkkeet, epilepsialääkkeet, i.v.-nesteteet, ym.
- Pediatrisen farmakologian tietouden lisääntyminen. Lapsille sopivien lääkemuotojen ja annostuslaitteiden kehittäminen.

teelele gestatioiän mukaan noin 300 $\mu\text{mol/l}$:sta noin 600 $\mu\text{mol/l}$:aan (kuva, 7, 11). Kun tiedetään lääkkeen albumiiniin sitoutumisen aste ja lääkkeen sisältämä moolimäärä (molaarinen annos), saadaan välittömästi mielikuva, ylittyykö albumiinin sitomiskapasiteetti (7). Tavallinen sulfafuratsolin lastenannos on 100 mg/kg/vrk (375 $\mu\text{mol/kg/vrk}$). Albumiinin sitoutuvuus on noin 84–90 %. Ei ole vaikea havaita, että käytetty annos kyllästää vastasyntyneen albumiinin nopeasti; vaara vapaan bilirubiinin jäämisestä puolustusjärjestelmän ulkopuolelle ja pääsystä aivoihin on ilmiselvää. Itse asiassa Silvermanin kokeilussa sulfaa saaneet lapset saivat aivovaurion jo matalalla bilirubiinitasolla (keskiarvo n. 14 mg/100 ml, vasta yli 20 mg/100 ml katsottiin sisältävän riskin).

Lääkärikunta ja muut terveydenhuollon ammattiryhmät ovat ilman vaikeuksia tottuneet molaaristen yksiköiden käyttöön laboratoriotutkimuksissa. Ei ole epäilystäkään siitä, etteikö ne yhtä helposti siirtyisi molaaristen yksiköiden käyttöön myös kaikessa lääkehoidossa. Samalla syntyisi tosiasioiden perustuva pohja lääkeaineiden tehon vertailulle. Asiassa tarvittavat

kansainväliset sopimukset ja direktiivit saattavat kuitenkin olla kovan työn takana. Ainakin riskilääkkeiden osalta, muutos olisi tarpeen nopeammin.

Koska lääkkeiden kinetiikka ja metabolia ovat yksilöllisesti vaihtelevia, pitkäaikaisessa hoidossa lääkeannos tulisi perustaa tasomäärityksiin (veritaso, virtsataso). Usein tasomääritys olisi tarpeen myös lyhyissä terapioissa.

Lopuksi on korostettava, että lääketutkimusten ja kliinisen farmakologian menetelmiä tulisi kehittää erityisesti myös lasten kliinisen farmakologian tarpeita silmällä pitäen. Tässä suhteessa olemme jo oikealla tiellä. Uskon, että muutaman vuosikymmenen kuluttua olemme tilanteessa, jossa potilaan turvallisuus ja samalla hoidon teho on varmistettu yksilöllisesti. Tasmähoitossa tarvitaan myös rationaalinen, täsmällinen lääkeannos. Yleinen lääkkeiden molaariseen annostukseen siirtyminen yhdessä tasomääritysten kanssa olisi keskeinen peruskivi turvallisen täsmälääkityksen kehittämisessä.

Kirjallisuus

1. Peiper A. Geschichte der Kinderheilkunde. Kirjassa Handbuch der Kinderheilkunde. Springer Verlag. Berlin, Heidelberg, New York. 1972.
2. Margotta R. Lääketiede kautta aikojen. Suomennos Irma Rastedt. Werner Söderström Oy. Porvoo. Helsinki 1972.
3. Lönnrot E. Suomalaisen Talonpojan kotilääkäri (1839). Lääketieteellisen oppimateriaalikeskuksen kustannuksella tehty näköispainos. Kirjapaino Virtaset Oy. Tampere.
4. Cooke R E (toim). The biologic basis of pediatric practice. McGraw-Hill Book co. New York, Toronto, Sidney, London, 1968.
5. Catzel P. Pediatric Prescriber. Blackwell Scientific Publications. Oxford. 1959.

6. Shirkey HC (ED). Pediatric therapy. C.V. Mosby Co. 6. painos 1990.

7. Kouvalainen K, Rantanen P, Uhari M. (toim) Lapsi ja Lääke. Kustannus Oy. Duodecim. Helsinki. 2001.

8. Briggs G G, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. Willkins & Willkins. Baltimore. 1994.

9. Vähäkangas K, Pelkonen O. Lääkkeet raskauden ja imetyksen aikana. Skylla ja Kharybdis, Lääkelaitos. 2000.

10. Silverman WA, Fertig JW, Berger AP. A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. Pediatrics 1956;18:614-624.

11. Sorto A. Vapaa bilirubiini ja bilirubiinin sitomiskapasiteetti vastasyntyneillä. Väitöskirja. Tampereen yliopisto. 1984.

12. Turpeinen M. Percutaneous absorption of hydrocortisone and adrenocortical suppression in patients with dermatitis. Väitöskirja. Helsingin yliopisto. 1988.

ASCOT – edustavin verenpainetutkimus

ASCOT-tutkimuksen tuloksesta on tiedotettu julkisuuteen laajasti. Osa tiedotuksesta on esittänyt sydänkuolleisuuden alentuneen merkitsevästi, kun itse asiassa pääasiallinen muutos oli aivohalvausten määrän väheneminen. Uusittavassa verenpainetaudin käypä hoito -suosituksessa tullaan huomioimaan ASCOT-tutkimuksen tulos.

Yleensä verenpainetutkimuksissa on verrattu uutta lääkettä ja sitä yhdessä diureetin kanssa nk. "käypään verenpainetaudin lääkitykseen". Usein vertailulääkkeenä on ollut atenololi 50 mg x 1–2 ja bendroflumetiatsidi 2,5–5 mg vuorokaudessa, mikä vastaa 25–50 mg hydroklooritiatsidia.

ASCOT-tutkimuksen hypoteesi oli, että käyttämällä vasodilatoivaa lääkitystä, joka oli amlodipiini, tarvittaessa yhdistelmähoitona ACE:n estäjä perindopriilin kanssa, ei-kuolemaanjohtavat ja kuolemaan johtavat sydäninfarktit vähenevät. Tutkimus suunniteltiin 1990 alussa ja se käynnistyi helmikuussa 1998. Tutkimuksen tilastollinen voima arvioitiin sen mukaan, että kyseisiä sydäntapahtumia olisi 2 % vuodessa beetasalpaajaryhmässä ja että vasodilatoiva hoito vähentäisi sydäninfarkteja 15 % atenololi-tiatsidiryhmään verrattuna. Tutkimuksen arvioitu voima oli 80 %:n todennäköisyydellä 5 %:n luokkaa. Tutkimusta suunniteltaessa suositeltiin yleisesti, että tutkimuksen hypoteesi ja tilastollinen voima tulisi suunnitella sen mukaan, että hypoteettinen malli olisi vertailuryhmää parempi. Siten ASCOT-tutkimuksen tilastollista analyysia suunniteltaessa siihen ei liitetty nk. *non-inferiority*-periaatetta eli samanarvoisuutta päätetapahtumien suhteen.

Tutkimukseen otettavilla potilailla oli oltava verenpainetaudin lisäksi vähintään kolme seuraavista riskiä lisäävistä tekijöistä: tupakointi, vasemman kammion hypertrofia, miessukupuoli,

suvussa sepelvaltimotautia, diabetes, mikroalbuminuria, ikä yli 55 vuotta, sairastettu aivoverenkierron häiriö, muu verisuonisairaus tai rasva-aineenvaihdunnan häiriö. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, jotka olivat sairastaneet sydäninfarktin tai joilla oli lääkitys oireiseen sepelvaltimotautiin. Potilaat, joilla oli ollut aivohalvaus viimeisten 3 kuukauden aikana suljettiin myös pois.

Tutkimuksen aikana amlodipiinia käytettiin 82 % ja perindopriilia noin 50 % lääkitysjaksosta. Vastaavasti atenololia käytti yhden vuoden kohdalla 87 % potilaista ja koko tutkimuksen ajan 79 %. Potilaista 66 % käytti diureetteja. Eräillä potilailla oli kolmantena lääkkeenä molemmissa ryhmissä alfasalpaaja doksatsosiini ja diureettiryhmässä doksatsosiini tai/ja spironolaktoni.

Tutkimusmateriaaliin kuului siis potilaita, joilla oli muita riskitekijöitä, mutta ei oireista tai muutoin osoitettua koronaaritautia. Vertailulääkkeenä oli suuriannoksinen tiatsidi ja beetasalpaaja. Kyseisellä atenoliannoksella 6 % potilaista kärsi oireisesta bradykardiasta.

Tutkimuksen arvioitu kesto oli noin 3,5 vuotta, mutta koska tutkimuksen aikana sydäninfarkteja ilmeni odotettua vähemmän, tutkimusaika pitkeytyi lähes kuuteen vuoteen.

ASCOT-tutkimusta ei keskeytetty infarktivaaran vuoksi vaan turvakomitean suosituksista, koska ensinnäkin aivohalvausten määrä oli suurempi

beetasalpaajaryhmässä, ja lopuksi myös kokonaiskuolleisuus oli pienempi amlodipiiniryhmässä. Sen sijaan sydäninfarktien määrä ei vähentynyt merkittävästi.

Ensisijaisia päätetapahtumia oli amlodipiiniryhmässä 429 ja atenololiryhmässä 474, ja vakioimaton riskin pienemä oli 10 % ($p < 0,1$). Aivohalvauksien määrässä amlodipiinivetoisen lääkityksen johti 23 %:n alenemaan tapahtumissa (327/422). Kaikkien sydänverisuonitapahtumien ja toimenpiteiden suhteen alenema amlodipiinivetoisessa hoidossa oli 16 %. Kokonaiskuolleisuus oli 738 amlodipiiniperindopriiliryhmässä ja 820 atenololidiureettiryhmässä, riskinalenema 11 % ($p=0,025$). Vastaavasti uusia diabetes-tapahtumia ilmeni selvästi enemmän atenololiryhmässä (799) ja amlodipiiniryhmässä (567) riskin alenema vasodilatoivassa hoidossa oli -30 %, $p < 0,0001$. Tämä on erittäin merkitävä ja varteenotettava tulos diabeteksen ollessa keskeinen sydänverisuonisairauksien riskitekijä.

Sydäninfarktien määrissä ei ollut kahden ensimmäisen vuoden aikana eroa, ja pieni ero vasodilatoivan hoidon suhteen tuli myöhemmässä seurannassa.

Ajateltaessa Suomen hoitokäytäntöjä on selvää, että ASCOT-tutkimuksen tulos tukee sitä käsitystä, että potilailla, joilla ei ole beetasalpaajahoitoa vaativaa sepelvaltimotautia, rytmihäiriötä tai hyperkinesiaa, ensisijaisena lääkkeenä voi olla vasodilatoiva hoito.

Tutkimuksessa potilaiden keski-ikä oli 63 ± 8 vuotta. Siten päätelmiä ei voi suoraan soveltaa iäkkäisiin henkilöihin, joiden hoitosuosituksena on edelleen pieniannoksinen diureetti. Tutkimuksen tulosta ei pidä tulkita myöskään siten, että se sulkee pois beetasalpaajan käytön verenpainelääkkeenä. Usein sydämen tiheälyöntisyyden tai lisälyöntisyyden vuoksi beetasalpaaja voi olla tarpeellinen ja se sopii hyvin yhdistelmälääkehoitoon.

Aikaisemmat beetasalpaajatutkimukset ovat perustuneet suuriin beetasalpaaja-annoksiin. Käytännössä niitä kuitenkin määrätään sykevasteen mukaan pienempinä annoksina kuin isoissa hoitotutkimuksissa, ja useimmilla potilailla on lisänä vasodilatoiva lääke.

On huomioitava, että suurella osalla hypertoniapotilaista on rytmihäiriötä, eteisvärinää, lisälyöntisyyttä tai tyykytystä ja sepelvaltimo-ongelma. Käytännössä yksilöllinen verenpaineen lääkehoito toteutuu Suomessa pääasiallisesti hyvin.

Toisaalta on selvää, että beetasalpaaja-diureettilääkityksiin, erityisesti suurilla atenololi- ja tiatsidiannoksilla, lisääntyy diabeteksen riski. Tämä vahvistaa sitä käytäntöä, joka on vuosia ollut pääsääntönä Suomessa, eli hydroklooritiatsidin vuorokausiannoksen tulisi olla 12,5–25 mg.

Lääkelaitoksen kulutustilastoista nähdään, että ACE:n estäjien ja angiotensiinireseptorin salpaajien samoin kuin kalsiumin estäjien ja beetasalpaajien käyttö on lisääntynyt viime vuosina.

Uusilla verenpainepotilailla ja potilailla, joilla ei ole nopeapulssisuutta tai hyperkinesiaa sekä pitkäkestoisessa verenpaineongelmassa on suosittu vasodilatoivaa lääkitystä yksin tai yhdistettynä pieneen tiatsidiannokseen ja tarvittaessa myöhemmin beetasalpaajaan. Siten ASCOT-tutkimuksen tulosten ei suoranaisesti voida tulkita vaikuttavan merkittävästi vakavien tapahtumien

määrään Suomessa, vaan tulokset tukevat nykyistä yksilöllistä hoitokäytäntöä.

Onko ACE:n estäjän tai/ja amlodipiinin välillä eroa?

On selvää, että potilailla, joille tulee turvotuksia, ACE:n estäjä on suositeltavampi, sekä erityisesti, jos potilaalla on sydämen vajaatoimintaa. Muuten ei ole syytä vaihtaa amlodipiinityypistä kalsiumin estäjää, mikäli vaste on ollut hyvä, ja erityisesti, jos muuta lääkehoitoa ei tarvita. Suuria tiatsidi- tai/ja beetasalpaaja-annoksia tulee välttää, koska ne näyttävät usean tutkimuksen mukaan lisäävän diabetes- ja aivohalvausriskiä. Liikunta vähenee, ja yleensä painokin nousee.

Arvioitaessa ASCOT-tutkimusta tulee huomioida potilasvalikoima ja hypoteesi. Seuraavaksi tärkeintä on verrata tätä käytäntöömme ja korjata suosituksiamme, joissa suuria tiatsidiannoksia on jo pyritty erityisesti välttämään. Beetasalpaajaa käytettäneen verenpainepotilailla pääsääntöisesti sen muiden vaikutusten takia ja annostus sovitaan potilaan mukaan.

Verenpainepotilaita hoidettaessa on muistettava, että muiden riskitekijöiden hyvä hallinta ja erityisesti kolesterolitason hallinta dieetin ja lääkityksen avulla vähentää eniten sydänkohtauksia.

Lähteitä

Poulter NR. Wedel H. Dahlof B. Sever PS. Beevers DG. Caulfield M. Kjeldsen SE. Kristinsson A. McInnes GT. Mehlsen J. Nieminen M. O'Brien E. Ostergren J. Pocock S. ASCOT Investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet*. 366(9489):907-13, 2005 Sep 10.

Dahlof B. Sever PS. Poulter NR. Wedel H. Beevers DG. Caulfield M. Collins R. Kjeldsen SE. Kristinsson A. McInnes GT. Mehlsen J. Nieminen M. O'Brien E. Ostergren J. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 366(9489):895-906, 2005 Sep 10.

Sever PS. Poulter NR. Dahlof B. Wedel H. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *American Journal of Cardiology*. 96(5A):39F-44F, 2005 Sep 5.

Melko terveitä suomalaisia runsaasti

Vuonna 2004 lähes kaksi miljoonaa suomalaista ei käyttänyt lainkaan sairausvakuutuksen korvaamia reseptilääkkeitä (1). Lisäksi noin miljoona henkilöä käytti peruskorvattuja reseptilääkkeitä alle 100 euron arvosta vuodessa.

Kaksi kolmasosaa lääkekorvauksista maksettiin erityiskorvausluokkien lääkkeistä yli miljoonalle suomalaiselle, joilla oli erityiskorvausoikeus johonkin sairauteen (1), minkä vuoksi tämän ryhmän lääkehoito on ollut näkyvimmissä osassa mm. Kelan omista tutkimuksissa (2, 3, 4, 5). Edellä kuvattujen väestöryhmien väliin jää kahden miljoonan suomalaisen peruskorvattavia lääkkeitä käyttänyt ryhmä, joka jaoteltiin lääkerekustannustensa perusteella kahteen osaan: a) ns. "perusterveisiin", eli satunnaisia, lyhytaikaisia ja edullisia lääkkeitä käyttäneisiin sekä b) enemmän ja säännöllisemmin lääkkeitä käyttäneisiin henkilöihin. Tässä artikkelissa kuvataan "perusterveiden" henkilöiden reseptilääkkeiden käyttöä ja sosioekonomista tilannetta suhteessa koko Suomen väestöön.

Suomen terveydenhuollon kokonaiskustannukset kasvoivat vuosina 1992–2002 vajaat 7 %. Lääkekustannukset kasvoivat samalla ajanjaksolla lähes 57 %, kasvattaen osuutensa terveydenhuollon kustannuksista 11 prosentista 16 prosenttiin (6). Korvauksen perusteena olleet lääkekustannukset olivat vuonna 2004 noin 1,5 miljardia euroa ja niistä potilaille maksetut korvaukset miljardi euroa. Noin kolmannes korvauksista maksettiin peruskorvatuista lääkkeistä. Lääkekorvauksia saaneiden henkilöiden määrä on 2000-luvulla pysynyt vuosittain 3,2–3,4 miljoonassa, mutta apteekkien toimittamien reseptien määrä on suurentunut vuosittain. Toimitettujen reseptien määrä ylitti ensimmäisen kerran 40 miljoonan rajan viime vuonna (1, 7).

Terveyden ja terveystyöskäytymisen sekä terveyspalvelujen käytön eriarvoisuutta on tutkittu jonkin verran. Esi-

merkiksi OECD:n tutkimuksen mukaan suomalainen terveydenhuoltojärjestelmä on ihmisten varallisuuteen suhteutettuna yksi OECD-maiden eriarvoisimpia lääkäri- ja erikoislääkärikäyntien määrän perusteella arvioituna (8, 9). Suomessa lääkkeiden käytön eriarvoisuudesta on tehty vain yksittäisiä selvityksiä. Potilaiden tasa-arvoa lääkkeitä ja lääkkeitä käyttävien kannalta on tutkittu lähinnä iän, asuinpaikan ja sukupuolen suhteen. Tutkimusten perusteella esimerkiksi miehille on määrätty vähemmän mutta kalliimpia lääkkeitä kuin naisille (10). Heille on määrätty myös kalliimpia verenpainelääkkeitä kuin naisille (11). Astmalääkkeiden käytössä on puolestaan havaittu selkeitä alueellisia eroja (12, 13).

Vuosia jatkunut keskustelu lääkekustannusten kasvusta ja kasvun rajoittamisesta on siirtynyt konkreettisiin ehdotuksiin sairaanhoitokorvausten uudistuksista. Syksyllä 2005 tehtiin sekä lääkelain, lääkekorvausjärjestelmän että sairausvakuutuslain uudistuksia (14, 15, 16).

Vuonna 2004 noin 42 % korvauksia saaneista suomalaisista käytti lääkkeitä alle 100 euroa, ja jatkuvasti kasvavien lääkekorvausten leikkaamiseksi on jo valmisteltujen uudistusten lisäksi ehdotettu mm. sadan euron omavastuuta reseptilääkkeitä käyttävälle (17).

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, mitä reseptilääkkeitä "perusterveet" ihmiset ovat käyttäneet ja mitkä sosioekonomiset ryhmät käyttivät avohoidossa lyhytaikaisia Kelan korvaamia reseptilääkkeitä ilman erityiskorvattavuusdiagnooseja. Tutkittiin siis, miten korvattujen reseptilääkkeiden satun-

nainen käyttäjä poikkeaa keskiarvo-suomalaisesta sosioekonomisesti, ts. alueittain, tuloluokittain, koulutusta-soittain sekä iän, sukupuolen ja työllisyystilanteen perusteella.

Tutkimus toteutettiin rekisteritutkimuksena niin, että henkilöiden tunnistetiedot oli poistettu. Tutkimukseen valittiin ne, joiden reseptilääkekustannukset olivat pienemmät kuin millään tietyllä väestöryhmällä ikä- ja sukupuoliryhmittäin jaoteltuna keskimäärin, eli ne, joiden lääkekustannukset olivat alle 100 euroa vuodessa. Pienimmät ikä- ja sukupuoliryhmittäiset lääkekustannukset olivat noin 101 euroa, kun koko väestön keskimääräiset lääkekustannukset avohoidossa olivat 470 euroa vuodessa (1).

Menetelmät

Aineistoina käytettiin Kelan erityiskorvausoikeustietokantaa ja reseptirekisteriä vuodelta 2004 sekä Tilastokeskuksen koulutus- ja varallisuustietoja loppuvuodelta 2003. Kelan reseptirekisteristä vuodelta 2004 poimittiin niiden henkilöiden reseptilääkeostot, joilla ei ole mitään erityiskorvausoikeutta ja joiden lääkekorvauksen perusteena olleet kustannukset jäivät alle 100 euron viime vuonna. Näin saadusta aineistosta poimittiin tutkimukseen 50 prosentin satunnaisotanta. Reseptitiedoista otettiin mukaan ATC-koodit, pakkausten lukumäärä, ostopäivämäärä, lääkekustannukset ja maksettu lääkekorvaus. Poimitusta aineistosta poistettiin niiden potilaiden tiedot, joilla oli erityiskorvausoikeus, ylemmän tai alemman erityiskorvausluokan lääkkeitä, erityislupavalmisteita tai joiden tiedoissa oli puutteita.

Tilastokeskuksen aineistoista potilaille kerättiin seuraavat sosioekonomista tilannetta kuvaavat muuttujat vuoden 2003 lopun tilanteen mukaan: ikä, sukupuoli, äidinkieli, sairaanhoitopiiri, asuinkunnan koko, työllisyys, tutkinto, tuloluokka. Aineistojen käsittely ja analysointi tehtiin Statistica-ohjelmistolla.

Tutkimukseen sisällytettiin ainoastaan peruskorvattujen reseptilääkkeiden käytön tiedot. Ulkopuolelle jäivät siis laitoshoidon lääkkeiden jakelu sekä avohoidon itsehoitolääkkeiden, hinnaan Kelan omavastuun (ostokerkko kohtaisesti 10 euroa) alittaneiden lääkkeiden ja ei-korvattujen reseptilääkkeiden käytön tiedot.

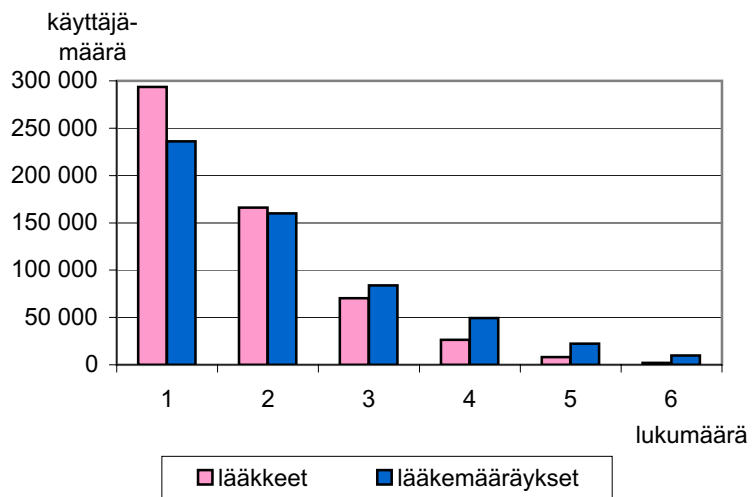
Tulokset

Aineistossa oli 566 855 henkilöä, joilla oli yhteensä 1 215 354 lääkemääräystä 998 012 lääkkeelle. Yhdellä henkilöllä oli 1–16 lääkemääräystä 1–9 eri lääkkeelle (kuva 1). Vuoden 2004 aikana lähes 52 prosentilla oli vain yksi lääke ja 42 prosentilla vain yksi lääkemääräys. Enimmillään yhdellä henkilöllä oli vuoden aikana kymmenen lääkemääräystä samalla ATC-koodilla. Yhden henkilön keskimääräiset lääkekustannukset aineistossa olivat 37,5 euroa ja niistä maksettu korvaus 10,1 euroa (mediaani kustannuksista 30,1 euroa ja korvauksista 7,1 euroa).

Yleisimmin käytettyjä lääkkeitä olivat systeemisesti vaikuttavat infektio-lääkkeet (ATC-luokka J, 410 000 lääkkeiden käyttäjää), tuki- ja liikuntaelinsairauksien lääkkeet (M, 190 000) ja hengityselinten sairauksien lääkkeet (R, 150 000). Lääkeryhmien ja lääkeaineiden kymmenen käytetyintä on esitetty taulukossa.

Mikrobilääkkeistä (J01) yleisimpiä olivat amoksisilliini, kefaleksiini ja atsitromysiini. Tähän lääkeryhmään kuuluu kuitenkin paljon lääkkeitä, joiden kulut asiakkaalle jäävät alle 10 euron omavastuuosan. Tällöin niistä saa korvausta vain, kun hankkii samanaikaisesti muita lääkkeitä niin, että ostokerkko kohtaiset kustannukset ylittävät kymmenen euron omavastuuosan. Tästä syystä todellinen käyttäjämäärä on huomattavasti suurempi. Mikrobilääkkeiden kokonaiskustannukset vuonna 2004 olivat 6,3 ja maksetut korvaukset 1,4 miljoonaa euroa.

Tulehduskipulääkkeistä (M01) yleisimmin käytettiin ibuprofeenia ja dik-



Kuva 1. Käyttäjämäärät lääkkeiden ja lääkemääräysten lukumäärän suhteen

lofenaakkia. Koksibeja käytti tässä aineistossa 32 000 henkilöä. Myös monet tulehduskipulääkkeet ovat niin edullisia, etteivät ne näy reseptirekistereissä. Lisäksi tulehduskipulääkkeitä myydään runsaasti ilman lääkemääräystä eli itsehoitovalmisteina. Tämän takia näissäkin todellinen käyttäjämäärä oli suurempi. Tulehduskipulääkkeiden kokonaiskustannukset perusterveille olivat 2,4 miljoonaa euroa ja maksetut korvaukset 700 000 euroa.

Hengityselinten sairauksien lääkkeitä (R) yleisimmät olivat setiiriitsiini, mometasoni ja pseudoefedriiniä sisältävät yhdistelmävalmisteet (17 000 käyttäjää). Myös tämän lääkeryhmän valmisteita myydään paljon itsehoitovalmisteina. Hengityselinten sairauksien lääkkeiden kokonaiskustannukset perusterveille olivat 2,8 miljoonaa euroa ja maksetut korvaukset 900 000 euroa.

Nukahtamislääkkeiden suurten pakkausten korvattavuudesta on käyty keskustelua sen vuoksi, että nämä lääkkeet on tarkoitettu tilapäiseen käyttöön (18). Pienille pakkauksille ei ole haettu korvattavia tukkuhintoja. Perusterveistä henkilöistä nukahtamislääkkeitä (N05CD, N05CF) käytti noin 9 500 henkilöä, joista yli puolet käytti tsopiklonia. Perusterveiden henkilöiden nukahtamislääkkeiden kustannukset olivat 191 000 euroa ja niistä maksetut korvaukset 36 000 euroa.

Perusterveiden henkilöiden sosioekonomista asemaa verrattiin kaikkien suomalaisten sosioekonomiseen asemaan, jotta nähtäisiin, ovatko jotkut väestöryhmät yli- tai aliedustettuina tässä ryhmässä. Perusterveet eivät poikenneet keskivertosuomalaisesta merkittävästi sukupuolen, äidinkielen,

koulutustason, tulotason eikä sairaanhoitopiiriin tai asuinkunnan koon perusteella. Ikä- ja työllisyysjakaumat poikkesivat siten, että aineistossa oli suhteessa enemmän lapsia ja vähemmän vanhuksia/eläkeläisiä kuin koko väestössä. Tämä selittyy sillä, että useammalla vanhuksella ja ennenikäisesti eläkkeelle jääneellä henkilöllä on

Lääkeryhmät 10 kärjessä

1. systeemiset bakteerilääkkeet (390 000 käyttäjää)
2. tulehduskipu- ja reumalääkkeet (148 000)
3. systeemiset antihistamiinit (53 000)
4. nenän limakalvojen hoitoon tarkoitetut valmisteet (51 000)
5. sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet (37 000)
6. ihonhoitoon käytettävät kortikosteroidit (34 000)
7. lihasrelaksantit (31 000)
8. obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet (28 000)
9. silmätautien lääkkeet (22 000)
10. liikkahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet (19 000)

Lääkeaineet 10 kärjessä

1. amoksisilliini (95 000 käyttäjää)
2. kefaleksiini (85 000)
3. atsitromysiini (57 000)
4. ibuprofeeni (47 000)
5. amoksisilliini ja entsyyminihibiittori (29 000)
6. tiisanidiini (28 000)
7. setiiriitsiini (23 000)
8. diklofenaakki (23 000)
9. mometasoni (20 000)
10. fenoksimetyylipenisilliini (18 000)

pitkäaikaissairaus ja siten useampi heistä ei ole mukana aineistossa (kuva 2).

Erillään aineistosta analysoitiin erityisluvallisia lääkkeitä saaneiden 13 863 henkilön 18 844 lääkemääräystä. Mediaani erityisluvallisten lääkkeiden kustannuksista oli 14,0 euroa lääkemääräystä kohti ja korvauksista 4,2 euroa per lääkemääräys (keskiarvot 17,6 euroa ja 5,6 euroa). Mediaani kustannuksista potilasta kohden oli 18,3 euroa ja korvauksista 5,7 euroa (keskiarvot 23,9 euroa ja 7,7 euroa). Erityisluvallisten lääkemääräysten yhteenlasketut kokonaiskustannukset olivat 331 000 euroa ja näistä maksetut korvaukset 106 000 euroa.

Johtopäätöksiä

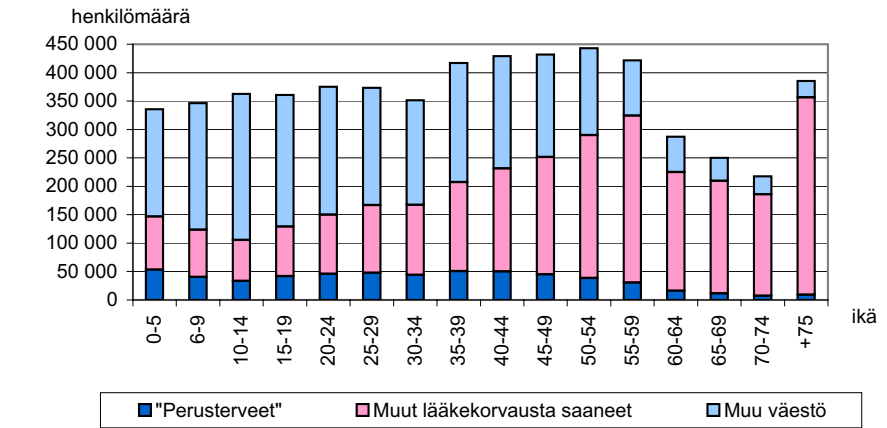
Vuonna 2004 Suomessa käytettiin korvattuja reseptilääkkeitä suunnilleen seuraavasti:

- 2/5 ei käyttänyt korvattuja reseptilääkkeitä
- 1/5 käytti peruskorvattuja reseptilääkkeitä alle 100 euron arvosta ("perusterveet")
- 1/5 käytti peruskorvattuja reseptilääkkeitä yli 100 euron arvosta
- 1/5 käytti ylemmän ja alemman erityiskorvausluokan reseptilääkkeitä (myös peruskorvattuja lääkkeitä).

Noin 22 % suomalaisista (kolmannes lääkekorvauksia saaneista 3,3 miljoonasta henkilöstä) kuului "perusterveiden" ryhmään eli käytti peruskorvattuja reseptilääkkeitä alle 100 euron arvosta vuodessa. Tämä ryhmä maksoi reseptilääkkeistään yhteensä 42,5 miljoonaa euroa ja sai lääkekorvauksia 11,5 miljoonaa euroa, eli heidän todellinen korvausprosenttinsa oli noin 27 %. Perusterveiden lääkekustannukset olivat vajaat 3 % kokonaislääkekustannuksista ja korvaukset noin 1 % kaikista lääkekorvauksista.

Suomalaisista kahden viidesosan lääkehoito synnytti 97 % lääkkeiden kokonaiskustannuksista ja kaikista lääkekorvauksista 99 % meni näiden henkilöiden läikehoitoihin.

Se, että enemmistö suomalaisista saa korvauksia lääkekustannuksistaan, vaikuttaa väestötasolla oikeudenmukaiselta. Kustannusvaikuttavuuskin on melko hyvä: runsaalla 11 miljoonalla eurolla hoidetaan yli miljoonan ihmisen lääkekorvaukset. Nykyisessä "lääkekustannusahdingossa" nousee joidenkin mieliin kuitenkin kysymys,



Kuva 2. Lääkekorvauksia saaneiden ja perusterveiden ikäryhmittäiset määrät väestöstä

onko järkevää maksaa yli miljoonalle lääkekorvauksia ihmiselle keskimäärin kymmenen euroa vuodessa, kun summa on henkilötasolla näin marginaalinen. Entä pitäisikö pyrkiä lisäsäästöihin tarkastamalla yli 100 euroa peruskorvattuihin reseptilääkkeisiin kuluttaneen suomalaisviidenneksen lääkekorvauksia?

Apteekit kirjaavat tiedot kaikista resepteistä, mutta toimittavat Kelaan tiedot vain niistä ostokerroista, joista maksetaan lääkekorvauksia. Tämä aiheuttaa aineistoon vääristymän reseptilääkkeiden saatavuutta ja lääkkeiden käytön sosioekonomista jakautumista tutkittaessa. Jatkotutkimusten kannalta olisikin syytä perustaa valtakunnallinen, kaikkien suomalaisten reseptitietokanta. Se voisi olla joko Kelan nykyisen reseptirekisterijärjestelmän yhteydessä tai erillinen tietokanta, josta tiedot voitaisiin kuitenkin yhdistää Kelan tietokantoihin. Tämän rekisterin avulla voitaisiin tutkia lääkkeiden käyttöä sekä lääkekorvausten ja niiden mahdollisten muutosten sosioekonomista kohdentumista perusteellisemmin.

Kirjallisuus

1. Lääkelaitos ja Kela. Suomen lääketilasto 2004. Helsinki, 2005.
2. Ikäheimo P, Hartikainen S, Tuuponen T, Kiuttu J, Klaukka T. Aikuisastmaatikon lääkemäärä on suuri. Suom Lääkäril 2005;60:3383.
3. Klaukka T, Idänpään-Heikkilä JE. Verenpainelääkitys muutoksen alla - hoitotulokset silti huonot. Suom Lääkäril 2004;59:4728-30.
4. Klaukka T. Diabetes yleistyi merkittävästi vuonna 2004. Suom Lääkäril 2005;60:802-803.
5. Klaukka T, Idänpään-Heikkilä JE, Rajaniemi S, Helin-Salmivaara A, Huupponen R. Lääkekustannusten jyrkän kasvun taustateki-

jät vuosina 2000–2004. Suom Lääkäril 2005;60:1424-1428.

6. STAKES. Tilastotiedote - Statistikmeddelande - Statistical Summary 5/2004. Sosiaali- ja terveysalan tutkimus- ja kehittämiskeskus.
7. Suomen Apteekkariliitto, 2005. Apteekkien toimittamat reseptit v. 1990–2004. Suomen Apteekkariliiton tilastotietoja 29.4.2005. Helsinki.
8. van Doorslaer E, Masseria C, the OECD Health Equity Research Group. Income-related inequality in the use of medical care in 21 OECD countries. OECD Health working paper no. 14. DELSA/ELSA/WD/HEA (2004)5.
9. Teperi J. Kuka saa terveyspalveluja? Teoksessa: Heikkilä M, Roos M (toim.). Sosiaali- ja terveydenhuollon palvelukatsaus 2005. Stakes.
10. Klaukka T, Rajaniemi S. Miehet käyttävät vähemmän mutta kalliimpia lääkkeitä kuin naiset. TABU Lääkeinformaatiota Lääkelaitokselta, 1997;1.
11. Martikainen J, Klaukka T, Koivisto P, Rajaniemi S. Verenpainelääkityksen kustannuksissa potilas- ja lääkäriyhmäkohtaisia eroja. Suom Lääkäril 1997;52:1267-1272.
12. Haahtela T, Stenius-Aarniala B. Astmalääkkeet. Hoidon periaatteet. 2002. Kapseli 31, Lääkelaitos & Kela.
13. Helin-Salmivaara A, Mäkinen R, Haahtela T. Uusien astmapotilaiden läikehoito vaihtelee alueittain suuresti. Suom Lääkäril 2005;60:920-922.
14. Lääkelaki (395/87). Säädos 853/2005: Laki lääkelain muuttamisesta. Voimaantulo 7.11.2005.
15. STM. Lääkekorvaukset muuttuvat vuoden alusta. Tiedote 479/2005.
16. STM. Hallitus esittää sairausvakuutuksen rahoituksen uudistamista. Tiedote 237/2005.
17. Hukkanen V. Lääketeollisuus kaipaa Kela-korvauksiin sadan euron omavastuuta. Kauppalehti 5.4.2005.
18. Eränkö P. Prosentin säästö lääkekorvauksiin. Mediuutiset 22.4.2005.

Yksityiskohtaisemmat läike- ja väestöryhmäkohtaiset tulokset pyritään julkaisemaan lähiaikoina kansainvälisessä tieteellisessä lehdessä.

LASTEN LÄÄKEHOITO

Tutkittuja lääkkeitä lasten käyttöön

Euroopan unioni valmistelee parhaillaan lastenlääkeasetusta. Sen tavoitteena on lisätä lapsille tarkoitettujen lääkkeiden ja lääkemuotojen korkeatasoista tutkimusta ja kehittämistä ja siten edesauttaa lääkkeiden turvallista ja tehokasta käyttöä lasten hoidossa. Lastenlääkeasetusehdotus sisältää säännökset mm. Euroopan lääkevirastoon (EMA) perustettavasta uudesta lastenlääkekomiteasta, myyntiluvan saamiseen liittyvistä velvoitteista, lääketeollisuuden kannustimista ja tutkimustietokannan perustamisesta.

Asetusehdotuksessa veloitetaan lääketeollisuus lääkekehitystyön varhaisvaiheessa laatimaan lapsille tehtävistä tutkimuksista tutkimusohjelma, jolle on haettava lastenlääkekomitean hyväksyntä. Tutkimusohjelman mukaisesti suoritettujen tutkimusten tulokset esitetään myyntilupahakemuksen yhteydessä, ellei lastenlääkekomitea ole myöntänyt poikkeusta tai lykkäystä. Myyntiluvan hakija voi hakea poikkeuslupaa tutkimusohjelmalle, jos lääke soveltuu lasten käyttöön. Joissakin tapauksissa on edullista odottaa alustavia kokemuksia lääkkeen käytöstä aikuisilla ennen lapsilla tehtävien tutkimusten aloittamista.

Lastenlääkeasetusehdotuksessa tarjotaan uusille lääkkeille ja patenttisuojan tai lisäsuojatodistuksen piiriin kuuluville tuotteille lisäsuojatodistuksen voimassaolon pidennystä, mikäli kaikkia hyväksytyyn lapsiin kohdistuvan tutkimusohjelman sisältämiä toimenpiteitä on noudatettu, tuote on hyväksytty kaikissa jäsenvaltioissa ja valmisteyhteenvedossa annetaan asiaankuuluvaa tietoa tutkimustuloksista. Kannustimeksi patenttisuojattomien lääkkeitten tuottamiseen ehdotetaan ns. lastenlääkkeen myyntilupaa, joka myönnetään pelkästään lapsille kehitetyille lääkkeille. Harvinaislääkkeiden osalta asetusehdotuksessa esitetään harvinaislääkkeen markkinayksinoikeuden kymmenvuotisen keston jatkamista, jos lasten hoidossa tapahtuvaa käyttöä koskevat tietovaatimukset täyttyvät.

EU:n alueella on noin 100 miljoonaa lasta ja nuorta. Mahdollisesti ensi vuoden aikana voimaan tuleva lastenlääkeasetus tulee edistämään Euroopan lasten terveyden lisäksi lasten terveyttä globaalisti.

Maria Virkki

Suomalaiset asiantuntijat mukana lasten lääkehoidon kehittämisessä

EMEA:n lasten lääkehoitoa käsittelevä työryhmä koostuu eri EU-maiden lääkeviranomaisista sekä lastentautien, lastenlääkkeiden turvallisuuden ja farmasian asiantuntijoista. Ryhmän tehtäviä ovat lasten lääkehoidon kehityksen arviointi, lasten lääkehoitoa koskeva tieteellinen neuvonta sekä yhteydenpito kliinikkojen ja akateemisten tutkijoiden organisaatioihin ja potilasjärjestöihin. Lääkelaitos ja useita suomalaisia asiantuntijoita osallistuu työryhmän työhön jo nyt.

Lastenlääketyöryhmä on kerännyt tietoja lasten kivun, lasten sydän- ja verisuonisairauksien ja lasten reuman hoitoon tarvittavista lääkkeistä sekä kemoterapiasta ja näihin lääkkeisiin liittyvistä lisätutkimustarpeista (<http://www.emea.eu.int/htms/human/peg/pegassessment.htm>). Luetteloiden sisältöihin toivotaan kommentteja kliinikoilta ja lääketeollisuudelta, kipulääkkeiden osalta joulukuun 2005 loppuun mennessä.

Työryhmä on laatinut ohjeiston lapsille sopivista lääkkeiden valmistemuodoista sekä osallistunut mm. lastenlääkkeiden farmakokinetiikan, tutkimusasetelmien ja lääkkeiden turvaohjeistojen laatimiseen. Parhaillaan valmistellaan ohjeistoa vastasyntyneiden sydämen, keuhkojen, aivojen, munuaisten ja maksan toiminnan kehittymättömyyden vaikutuksesta lääketutkimuksiin.

Lastenlääketyöryhmän työ jatkuu kunnes lastenlääkeasetus tulee voimaan, ja lastenlääkekomitea aloittaa työnsä. Lääkelaitos tulee osallistumaan aktiivisesti myös komiteatyöskentelyyn. Suomalaisen asiantuntijoiden vahvaa panosta tarvitaan jatkossakin lasten lääkehoidon kehittämisessä EU:ssa.

Pirjo Laitinen-Parkkonen

Lastenlääketutkimusverkosto

Lastenlääkeasetuksen tullessa voimaan lasten lääketutkimukset tulevat lisääntymään. Lastenlääkkeisiin liittyvien tutkimusten koordinoimiseksi, tarvittavien tieteellisten ja hallinnollisten valmiuksien luomiseksi Euroopan tasolla sekä lapsiin kohdistuvien tarpeettomien tutkimusten välttämiseksi asetusta tulee velvoittamaan EMEA:n muodostamaan pysyvän eurooppalaisen lastenlääketutkimusverkoston. Verkoston tarkoituksena on koota yhteen ne eurooppalaiset tutkijat ja tutkimuskeskukset, joilla on lapsiväestössä tehtävien tutkimusten toteuttamiseen liittyvää erityisosaamista. Eurooppalaisen verkoston rakentamiseksi on vuoden 2005 aikana käynnistetty epävirallinen yhteistyö MEDICCHILDREN (*Medicines for Children European Network*). Syksyllä 2005 aloitti myös EU:n määräämäisesti rahoittama lasten lääkkeiden huipputasaamisen verkosto (*Network of Excellence*), TEDDY (*Task-force in Europe for Drug Development for the Young*, <http://www.teddy-noe.org/>).

Eurooppalainen verkosto muodostetaan kansallisista verkostoista. Suomessa yliopistosairaaloiden lastenkliniikoiden sekä Lastenlääkäriyhdistyksen edustajat ovat neuvotelleet kansallisen verkoston perustamisesta keväästä 2005 lähtien. Lääkelaitos on antanut asiantuntija-apua verkoston suunnittelutyöhön.

Kansallinen verkosto antaa suomalaisille lastenlääketutkijoille mahdollisuuden vaikuttaa ja hyödyntää lastenlääkeasetuksen mahdollisuudet entistä parempien lasten lääkehoitojen kehittämiseksi Suomen ja Euroopan lapsille. Näin voidaan saada myös uusien terapeuttisesti merkittävien lääkkeiden tuoma hyöty mahdollisimman nopeasti suomalaisille lapsipotilaille.

Jaana Joensuu

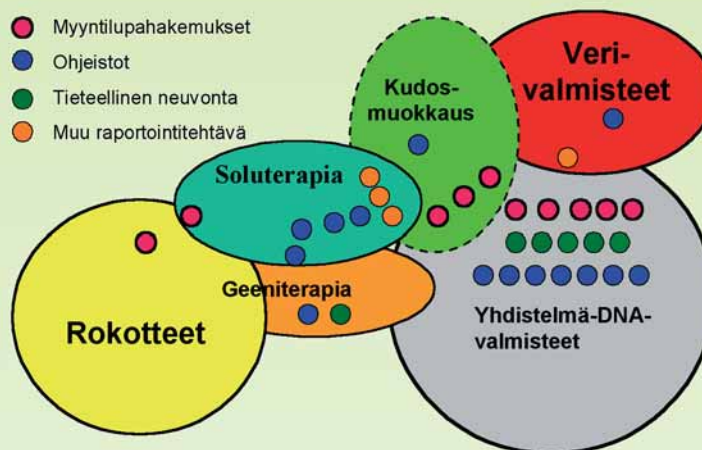
Lääkelaitos ja biologiset lääkkeet

Biologisia lääkkeitä ovat rokotteet, verituotteet, allergeenit ja yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistetut tuotteet. Biologisten lääkeryhmän uusimpana tulokkaana ovat niin sanotut kehittyneet terapiat: geeniterapia, kudosismuokkaus ja soluterapia (ks. TABU 5.2005). Bioteknologisesti valmistetuilla lääkkeillä arvellaan olevan erittäin merkittävä asema tulevaisuuden lääkehoidossa, sillä noin 30 % kehitteillä olevista lääkkeistä on bioteknologisia valmisteita.

Viime vuodet Lääkelaitos on systemaattisesti kehittänyt osaamistaan biologisten lääkkeiden alueella ja osallistunut aktiivisesti EU-yhteistyöhön Euroopan lääkevirastossa EMEAssa. Kuvasta nähdään, millä biologisten lääkkeiden osa-alueilla Lääkelaitoksen virkamiehet ja ulkopuoliset suomalaiset asiantuntijat ovat olleet avainasemassa EMEAn eri tieteellisissä tehtävissä.

Lääkelaitoksen asiantuntijoita on valittu kaikkiin EMEAn biologisia lääkkeitä käsitteleviin asiantuntijatyöryhmiin, ja kaksi työryhmistä on Suomen vetämiä. Lääkelaitoksella on siis erinomaiset mahdollisuudet vaikuttaa biologisten lääkkeiden valvontaan EU:ssa. Kymmenet suomalaiset sairaaloissa, yliopistoissa ja muissa tutkimuslaitoksissa toimivat asiantuntijat ovatkin olleet mukana Lääkelaitoksen omien asiantuntijoiden tukena EMEAn tieteellisissä tehtävissä. Lääkelaitoksen ja EMEAn asiantuntijana toimiminen antaa mahdollisuuden kurkistaa tulevaisuuden lääkkeiden maailmaan.

Pekka Kurki



EU-tehtäviä biologisten lääkkeiden alueella

Kehittyneiden terapiavalmisteiden ohjeistus etenee

EU komissio julkaisi 16.11.2005 asetusehdotuksen, joka koskee uusia kehittyneisiin terapioihin luettavia lääkevalmisteita, kuten geeni- ja soluterapiatuotteita sekä kudosismuokkaustuotteita (<http://pharmacos.eudra.org/F2/advtherapies/index.htm>). Asetusehdotus luokittelee kaikki kolme tuoteluokkaa biologisiksi lääkevalmisteiksi, ja niiden valvonnassa tullaan käyttämään sekä uutta lainsäädäntöä että soveltuvien osin jo olemassa olevia, lääkevalmisteita ja laitteita koskevia direktiivejä ja asetuksia.

Geeniterapiassa potilaaseen viedään plasmidiin tai virukseen liitetty geeni, joka solujen sisällä tuottaa haluttua, terapeuttisen vasteen aikaansaavaa proteiinia. Soluterapiatuotteet puolestaan voivat sisältää joko potilaan omia tai ulkopuolisen luovuttajan soluja, joita on kasvatettu tai muokattu käyttötarkoitukseen sopiviksi. Soluterapiatuotteet voivat solujen lisäksi sisältää lääketieteellisiä laitteita (esim. luun muodostusta edistäviä kemiallisia tai biohajoavia matrikseja) sekä kemiallisia ja/tai biomolekyyliä (esim. antibiootteja, sytokiineja jne.). Uuden asetuksen mukaan myös valmisteet, joissa solut on hajotettu ennen potilaaseen antoa (esim. syöpärokotteet), luokitellaan soluterapiavalmisteiksi. Yhteistä näille valmisteille on, että niiden sisältämien solujen fysiologiset ominaisuudet ovat valmistusprosessin myötä olennaisesti muuttuneet ja että ne saavat potilaassa aikaan terapeuttisen vaikutuksen, joka perustuu joko farmakologiseen, metaboliseen tai immunologiseen vaikutusmekanismiin. Kudosismuokkaustuotteet ovat käsitteeltään soluterapiatuotteiden kanssa osittain päällekkäisiä. Myös ne voivat sisältää soluja/kudoksia, laitteita sekä kemiallisia ja/tai biomolekyyliä. Kudosismuokkaustuotteet poikkeavatkin soluterapiatuotteista lähinnä vaikutusmekanismiltaan; niillä pyritään korjaamaan tai jopa korvaamaan vaurioituneita/puuttavia kudoksia.

Vaikka kehittyneille terapiatuotteille onkin omat määritelmänsä, yksittäinen tuote voi kuulua useampaan tuoteluokkaan. Geeniterapiassa plasmidi/virus voidaan viedä *ex vivo* potilaan soluihin ja nämä geneettisesti muunnellut solut palauttaa potilaaseen. Kyseessä on silloin sekä geeni- että soluterapiatuote.

Kehittyneisiin terapioihin liittyviä tuotteita on ollut markkinoilla jo yli 10 vuoden ajan. Suurimmat markkinaosuudet on "keinoiholla" (soluista ja proteiineista valmistettuja ihojäljitelmiä), rustosoluvalmisteilla sekä erilaisilla luunmurtumien hoitoon tarkoitetuilla valmisteilla. Euroopassa geeniterapia- ja soluterapiavalmisteita valvotaan lääkelainsäädännön puitteissa, kun taas kudosismuokkaustuotteiden markkinoille pääsy on riippunut kunkin maan kansallisesta lainsäädännöstä. Nyt annettujen asetusehdotusten mukaan kudosismuokkaustuotteista tehdään siis kolmas jäsen kehittyneiden terapioiden lääkeryhmään. Uusi asetus luo pohjan kaikkien kehittyneiden terapiavalmisteiden kehittämiseksi, hyväksynnälle ja jälkivalvonalle. EMEAn tieteellinen komitea CHMP tulee yhdessä uuden ehdotetun asiantuntijaelimen, CAT:n (*Committee for Advanced Therapies*) kanssa täydentämään nykyisiä kehittyneitä terapiota koskevia ohjeistoja tarpeen mukaan.

Paula Salmikangas

Tamsulosiinin käyttöön liittyneet iiris-komplikaatiot kaihileikkauksen yhteydessä

Tamsulosiini on selektiivinen α_{1A} -adrenoseptoriantagonisti, jonka pääasiallinen käyttöaihe on hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun oireiden hoito.

Tamsulosiinia käytetään Suomessa melko yleisesti (vuonna 2004 6,6 DDD/1 000 asukasta/vrk, keskimääräinen päiväannos 0,4 mg)). Eturauhasen liikakasvun oireista kärsivät miehet ovat usein samaa ikäryhmää kuin potilaat, jotka tarvitsevat kaihileikkausta.

Äskettäin J Cataract and Refractive Surgery -lehdessä kuvattiin tamsulosiinin käyttöön liittynyt kaihileikkauksen aikana ilmenevä oireyhtymä, jolle kirjoittajat antoivat nimeksi IFIS, *Intraoperative Floppy Iris Syndrome* (1). Kyseisessä yhden vuoden retrospektiivisessä tutkimusaineistossa 3 % kaihipotilaista oli käyttänyt tamsulosiinia. Jälkikäteen tarkastellen oireyhtymä voitiin havaita kymmenellä kuudestatoista tamsulosiinin käyttäjästä, mutta ei yhdelläkään niistä, jotka olivat käyttäneet muita systeemisiä α_1 -antagonisteja. Yksi potilas, jolla todettiin IFIS, ei tietävästi käyttänyt tamsulosiinia tai muuta α_1 -antagonistia. Eräs IFIS-potilaista oli lopettanut tamsulosiinin käytön vuosi ja toinen kolme vuotta ennen kaihileikkausta. Kirjoittajat oletivat, että näin pitkään lääkkeen lopettamisen jälkeen jatkuva iiriksen hypotonia voisi johtua tamsulosiinin käytön aiheuttamasta diffuusista *iris dilator pupillae* -lihaksen atrofiasta.

Konno ja Takayanagi (2) sekä Nakamura ym. (2) totesivat, että kanilla *iris dilator pupillae* -lihaksen supistuminen välittyy α_1 -adrenoseptoreiden kautta. α_{1A} -adrenoseptoreiden alatyypin on todettu dominoivan iiriksessä, korioidessa (suonikalvossa) ja retinassa (verkkokalvossa) (4). *In vitro* -tutkimuksissa tamsulosiinin affiniteetti

α_{1A} -adrenoseptoreihin on 12–20-kertainen verrattuna α_{1B} -reseptoreihin ja 2–3-kertainen α_{1D} -reseptoreihin verrattuna (5, 6, 7). Saton ym. tutkimuksessa koirilla tamsulosiinin pitoisuus plasmassa pieneni suun kautta annostuksen jälkeen lähelle pienintä mitattavissa olevaa rajaa 4 tunnissa, mutta pitoisuudet eturauhasessa ja virtsaputkessa pysyivät 13–44-kertaisina (8). Tämän on arveltu johtuneen tamsulosiinin pitkäkestoisesta sitoutumisesta kohdekudoksiin.

Miespuolisilla kaihipotilailla on muutaman viime vuoden aikana ollut entistä useammin havaittavissa leikkauksen yhteydessä epänormaalisti käyttäytyvä, veltto iiris, joka on hankaloittanut leikkausta. Kun ilmeni, että yhteinen tekijä näillä potilailla oli tamsulosiinilääkitys, aloitettiin Keski-Suomen keskussairaalassa, yhteistyössä Kuopion yliopiston farmakologian laitoksen kanssa, vuoden 2004 keväällä tutkimus, jossa on pyritty tarkemmin selvittämään kyseisen haitan mekanismeja. Alustavia tuloksia tutkimuksesta on julkaistu äskettäin *Acta Ophthalmol Scand* -lehdessä (9).

Kaikilla tutkimuksen julkaisuun mennessä leikatuilla seitsemällä tamsulosiinia käyttäneellä potilaalla (ja tähän mennessä kaikilla yhteensä 17 potilaalla) todettiin leikkauksen yhteydessä IFIS, eli veltto ja purjomainen iiris, kun tavallisesti kaihileikkauksessa mustuainen on hyvin laajentunut ja iiris on jäntevä, niin että se pysyy leikkauksen aikana hyvin paikallaan eikä prolapoidu leikkauksaukkoihin. Kuudella seitsemästä tamsulosiinia käyttäneestä poti-

laasta ilmeni iirisprolapsi leikkauksen yhteydessä ja neljällä potilaalla iiris pyrki takertumaan leikkauksessa käytettävien fako- tai imuhuuhtelulaitteiden kärkeen (9). Lisäksi mustuainen oli huonosti laajentunut ja supistui leikkauksen aikana vielä merkittävästi kuudella potilaalla seitsemästä vaikeut- taen leikkauksen suorittamista.

Edellä kuvatut ilmiöt vaikeuttavat siis huomattavasti kaihileikkausta ja lisäävät merkittävästi muiden leikkaukskomplikaatioiden riskiä. Leikkauksaukkoihin prolapoitunut iiris voi repeytyä tai vaurioitua niin, että seurauksena on epämuotoinen mustuaisaukko tai mustuainen ei enää supistu ja laajene normaalisti. Chang ja Campbell (1) kuvaivat aineistossaan myös mykiön takakapselin repeytymää ja lasiaishukkaa 12 %:ssa leikkauksistaan. Omassa potilasaineistossani ei takakapseliin kohdistuvia komplikaatioita ole ilmennyt.

Kaihileikkauksen yhteydessä mustuainen laajennetaan lamaamalla mustuaista supistava *sfincter pupillae* -lihaksen parasympatolyttisillä tipoilta (joko syklopentolaatilla tai tropikamidilla). Mustuaisen laajennusta tehostetaan stimuloimalla sympatomimeettisesti hermotettua iiriksen *dilator*-lihasta sympatomimeettisillä metaoksedriinitipoilta. On ilmeistä, että tamsulosiini sitoutuu vahvasti iiriksen *dilator*-lihaksen postsynaptisiin reseptoreihin estäen näin mustuaisen laajenemisen. Pitkään kestäneestä tamsulosiinin käytöstä voisi seurata *dilator*-lihaksen atrofiaa, joka selittäisi IFIS-oireyhtymän.

Chang ja Campbell (1) suosittelivat, että tamsulosiinia käyttävät poti-

laat pitäisivät 1–2 viikon tauon lääkityksessä ennen kaihileikkausta. Itse olen suositellut muutamalle potilaalle erimittaisia, 1–4 viikon taukoja, mutta toistaiseksi 4 viikon taukokaan lääkityksessä ei ole poistanut kyseistä ilmiötä. Sen sijaan yhdellä potilaalla jo viikon tauko lääkityksessä johti pahaan virtsaumpeen.

Tamsulosiinia määräävien lääkäreiden on hyvä muistaa, että lääke vaikeuttaa mahdollista myöhempää kaihileikkausta. Leikkaavan lääkärin on puolestaan syytä kiinnittää huomio muiden lääkkeiden ohella erityisesti tämän lääkkeen leikkausta hankaloittaviin vaikutuksiin. Jatkossa on edelleen syytä pyrkiä selvittämään, millä tavoin tavanomaista kaihileikkausta modifioimalla voitaisiin mahdollisesti vähentää edellä kuvattuja tamsulosiinin aiheuttamia ongelmia.

Lääkelaitoksen häirtavaikutusrekisteriin on ilmoitettu tamsulosiinin aiheuttamasta kaihileikkauksen aikaisesta iiriskomplikaatiosta kolme kertaa. Kaikki potilaat olivat yli 70-vuotiaita miehiä, jotka käyttivät tamsulosiinia hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun

vuoksi. Kaikilla potilailla kaihileikkaus oli teknisesti merkittävästi vaikeutunut, vaikka toiminnallista haittaa aiheuttavia pysyviä vaurioita ei syntynyt kenellekään.

Tämä häirtavaikutus tullaan päivittämään tamsulosiinia sisältävien valmisteiden valmisteyhtenvetoihin sekä pakkauselosteisiin.

Toistaiseksi ei tiedetä, onko kyseessä mahdollisesti α_{1A} -reseptorisaappaajien luokkavaikutus.

Kiitokset kollega Sulevi Kaipiaiselle tämän häirtavaikutuksen saattamisesta Lääkelaitoksen tietoon.

Kirjallisuus

1. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:664-73.
2. Konno F, Takayanagi I. Characterization of postsynaptic alpha1-adrenoceptors in the rabbit iris dilator smooth muscle. *Naunyn Schmiederberg's Arch Pharmacol* 1986;333:271-6.
3. Nakamura S, Taniguchi T, Suzuki F, Akagi Y, Muramatsu I. Evaluation of alpha1-adrenoceptors in the rabbit iris: pharmacological

characterization and expression of mRNA. *Br J Pharmacol* 1999;127:1367-74.

4. Suzuki F, Taniguchi T, Nakamura S, Akagi Y, Kubota C, Satoh M, Muramatsu I. Distribution of alpha1-adrenoceptor subtypes in RNA and protein in rabbit eyes. *Br J Pharmacol* 2002;135:600-8.
5. Foglar R, Shibata K, Horie K, Hirasawa A and Tsujimoto G. Use of recombinant alpha1-adrenoceptors to characterize subtype selectivity of drugs for the treatment of prostatic hypertrophy. *Eur J Pharmacol* 1995;288:201-7.
6. Leonardi A, Hieble JP, Guarnieri L, Naselsky DP, Poggesi E, Sironi G, Sulpizio AC, Testa R. Pharmacological characterization of the uroselective alpha1-antagonist Rec 15/2739 (SB 216469): role of the alpha-1L adrenoceptor in tissue selectivity, part I. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;281:1272-83.
7. Taguchi K, Saitoh M, Sato S, Asano M, Michel MC. Effects of tamsulosin metabolites at alpha-1-adrenoceptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;280:1-5.
8. Sato S, Ohtake A, Matsushima H, Saitoh C, Usuda S, Miyta K. Pharmacological effect of tamsulosin in relation to dog plasma and tissue concentrations: Prostatic and urethral retention possible contributes to uroselectivity of tamsulosin. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:697-703.
9. Pärssinen O. The use of tamsulosin and iris hypotony during cataract surgery. *Acta Ophthalmol* 2005;83:624-626.

Ohje lääkkeiden häirtavaikutusten ilmoittamisesta uusittu

Suurin muutos uudessa ohjeessa on kohderyhmän laajentaminen proviisoreihin ja farmaseutteihin. Nyt siis lääkäreitä, hammaslääkäreitä, proviisoreja ja farmaseutteja kehoitetaan ilmoittamaan Lääkelaitokselle kaikki toteamansa tai epäilemänsä lääkkeiden käyttöön liittyneet häirtavaikutukset, erityisesti silloin,

- kun lääkkeen käytön epäillään tai todetaan aiheuttaneen vakavan häirtavaikutuksen. Sellaisia ovat kuolemaan johtaneet, henkeä uhanneet, sairaalahoitoon tai sairaalahoiton pitkittymiseen johtaneet, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtaneet häirtavaikutukset sekä synnynäiset anomaliat/epämuodostumat.
- kun lääkkeen käytön epäillään tai todetaan aiheuttaneen haitallisen yhteisvaikutuksen toisen lääkkeen kanssa.
- kun häirtavaikutus on odottamaton (poikkeaa laadultaan tai voimakkuudeltaan lääkkeen valmisteyhtenvedossa mainituista).
- kun häirtavaikutus on uuden, vähemmän kuin kaksi vuotta markkinoilla olleen lääkkeen aiheuttama tai sen aiheuttamaksi epäilty.
- kun häirtavaikutuksen ilmaantumistiheys näyttää ilmoittajan mielestä lisääntyvän.

Ilmoittajan tulisi varmistua, että hän pystyy tarvittaessa toimittamaan häirtavaikutuksen arviointiin tarvittavat seuraavat tiedot:

- häirtavaikutuksen kuvaus: oireet, diagnoosi, tapauksen selvittämiseksi tehdyt tutkimukset ja mahdolliset hoidot
- epäilty lääke tai lääkitys: annos, antotapa, lääkityksen aloittamis- ja lopettamispäivämäärä, käyttöaihe, muu samanaikainen lääkitys
- potilastiedot: tunnistettavissa/jäljitettävissä oleva henkilö (ikä, sukupuoli, sosiaaliturvatunnus), terveydentila ennen lääkityksen aloittamista, muut sairaudet ja sukualtistus, muut riskitekijät
- tapauksen kulku: häirtavaikutuksen kesto, sairaalahoito, toipuminen, lääkkeen tai lääkityksen lopettamisen tai uudelleen aloittamisen vaikutus haittaan
- ilmoittajan tunnistetiedot: tunnistettava lääkkeiden määräämiseen tai toimittamiseen oikeutettu henkilö

Lääkkeen häirtavaikutusilmoituksen tekemiseen suositellaan käytettäväksi sähköistä lomaketta osoitteessa (<http://hava.nam.fi>), tai Lääkelaitoksen verkkosivuilla tulostettavissa olevaa pdf-lomaketta (www.nam.fi), tai tarkoitusta varten painettua lomaketta "Ilmoitus epäillystä lääkkeen häirtavaikutuksesta" (nro 720), jota voi tilata palautuskuorineen Edita Oyj:sta, puh. 0204 5005.

Keskeisiä käsitteitä lääkevaihhdossa

Alkuperäisvalmisteella (vertailuvalmisteella) tarkoitetaan vaikuttavan lääkkeen kehittäjän tai tämän oikeuttaman tahon markkinoille tuomaa lääkevalmistetta.

Rinnakkaislääkevalmisteella eli geneerisellä valmisteella tarkoitetaan lääkevalmistetta, joka sisältää samaa vaikuttavaa lääkeainetta kuin alkuperäisvalmiste ja jonka vahvuus ja lääkemuo- to ovat samat kuin vastaavassa alkuperäisvalmisteessä. Apuaineissa ja valmisteen tekotavassa voi olla eroja alkuperäisvalmisteeseen verrattuna. Biologinen samanarvoisuus on osoitettu.

Rinnakaistuontivalmiste on alkuperäisvalmiste, jonka rinnakkaismaahantuoja tuo maahan ilman alkuperäisvalmistajan lisenssiä.

Geneerisessä substituutiossa eli lääkevaihhdossa apteekki vaihtaa lääkärin tai hammaslääkärin määräämän lääkevalmisteen halvimpaan tai lähes halvimpaan vaihtokelpoiseen rinnakkaislääkevalmisteeseen tai rinnakaistuontivalmisteeseen.

Kahta lääkevalmistetta pidetään **biologisesti samanarvoisina** ja yleensä keskenään vaihtokelpoisina, kun niiden pitoisuus-aikaprofiilit vertailevassa imeytymistutkimuksessa ovat niin samanlaiset, ettei lääkkeen tehossa tai sen mahdollisesti aiheuttamissa haitta-vaikutuksissa ole odotettavissa eroja.

Jussi Holmalahti

Myyntilupamääräys uusittu

Suomen lääkelain (395/87) muutos tuli ajankohtaiseksi Euroopan unionin uudistuneen lääkelainsäädännön myötä. Lääkelain muutos tuli voimaan 7.11.2005 ja se aiheutti muutoksia myös määräykseen Lääkevalmisteen myyntiluvan ja rekisteröinnin hakeminen ja ylläpitäminen, 4/2005, joka tuli myös voimaan 7.11.2005. Tällä määräyksellä Lääkelaitos saattaa kansallisesti voimaan ihmislääkevalmisteen ja eläinlääkevalmisteen myyntiluvan sekä perinteisen kasvirohdosvalmisteen rekisteröinnin hakemista ja ylläpitoa koskevat vaatimukset.

Keskeinen muutos edelliseen myyntilupamääräykseen verrattuna on se, että nyt suuri osa aiemmin myyntilupamääräykseen sisällytetyistä asioista on kirjattu lääkelakiin. Tästä syystä määräyksessä voidaan viitata asianomaisissa kohdin vastaaviin lääkelain pykäliin.

Myyntilupamääräys kattaa uutena hakemustyyppinä hajautetun menettelyn. Samoin uutena ryhmänä määräykseen sisältyvät perinteisiä kasvirohdosvalmisteita koskevat rekisteröintivaatimukset. Homeopaattiset ja antroposofiset valmisteet, joita koskevat vaatimukset aiemmin omassa määräyksessään, on nyt sisällytetty myyntilupamääräykseen.

Elvi Metsäranta

Uusittu määräys lääkevalmisteen myyntipäällysmarkkinnoista ja pakkauselosteesta 5/2005

Normi antaa määräykset lääkevalmisteiden myyntipäällysmarkkinnoista ja pakkauselosteesta. Määräyksessä on otettu huomioon Euroopan yhteisöjen direktiivit (2001/83/EY ja 2001/82/EY) ja niissä tapahtuneet muutokset. Uudessa määräyksessä sisältö on yhdenmukaistettu lääkevalmisteen myyntiluvan hakemista koskevan määräyksen kanssa. Samalla määräystä on sisällöllisesti ajantasaistettu.

Uusi normi antaa mm. yksityiskohtaiset määräykset pistekirjoituksen käyttöön- otolle lääkevalmisteiden pakkausmerkinnöissä. Määräyksen perusteella myös lääkevalmisteiden pakkauselosteen käyttäjätasteaus tulee vaatimukseksi.

Jussi Holmalahti

Luettelo suun kautta otettavista lääkemuo- doista, jotka ovat vaihtokelpoisia tai ei-vaihtokelpoisia

Nämä lääkemuo- dot ovat keskenään vaihtokelpoisia:
dispergoituva tabletti
kapseli
kapseli, kova
kapseli, pehmeä
liukeneva tabletti
tabletti
tabletti, kalvopäällysteinen
tabletti, päällystetty
tabletti, suussa hajoava
enterokapseli
enterokapseli, kova
enterokapseli, pehmeä
enterotabletti
depotkapseli
depotkapseli, kova
depotkapseli, pehmeä
depottabletti
Nämä lääkemuo- dot eivät ole vaihtokelpoisia toisen lääkemuo- don kanssa:
bukkaalitabletti
bukkaalitabletti, kiinnittyvä
imeskelytabletti
kapseli suuonteloon
oblaattikapseli
porettabletti
purutabletti
tabletti, kylmäkuivattu

Ohje lääkevalmisteen pakkausmerkinnöistä

7.11.2005 voimaantulleen ohjeen 2/2005 Lääkevalmisteen pakkausmerkinnät tarkoituksena kannustaa myyntiluvan haltijoita innovatiivisiin ratkaisuihin, joilla potilaan tai lääkkeen käyttäjän kannalta tärkeän tiedon sisällyttäminen lääkepakkaukseen varmistetaan.

Uusina asiakokonaisuuksina ohjeistetaan mm. lääkeväärennyksien estämiseen liittyviä toimia ja lapsiturvallisten lääkepakkauksen käyttöönottoa.

Jussi Holmalahti

Uusittu määräys lääketurva- toiminnasta

Lääkediirektiivin muutokset on otettu huomioon Lääkelaitoksen lääketurvatoimintamääräyksessä 1/2005. Lääkkeen myyntiluvan, rinnakkaistuontiluvan ja perinteisen kasvirohdosvalmisteen rekisteröinnin haltijan tulee nimetä lääketurvasta vastaava henkilö, jonka kotipaikka on Euroopan talousalueella. Haittavaikutukset on ilmoitettava pääsääntöisesti sähköisesti.

Lääkkeen määräaikaisten turvallisuuskatsausten merkitys kasvaa ja katsausten toimittamisaikoja muutetaan siten, että katsaukset on toimitettava joka kuudes kuukausi myös ennen kuin valmiste on tuotu markkinoille ja joka kolmas vuosi uudistamisen jälkeen. Turvallisuuskatsausten laatuun kiinnitetään entistä enemmän huomiota. Niihin on liitettävä tieteellinen arvio lääkevalmisteen hyödyistä ja haitoista.

Lisäksi määräyksessä korostetaan myyntiluvanhaltijan velvollisuuksia lääketurvasta tiedotettaessa. Viranomaiselle tulisi kertoa etukäteen, tai viimeistään samanaikaisesti, kun julkisuteen annetaan lääkkeen turvallisuuteen liittyviä tietoja. Julkaistavien tietojen tulee olla tasapuolisia.

Sari Ekholm

Lääkelaitoksen yleinen osasto tiedottaa

Yksityisten apteekkien liikevaihdon keskiarvo vuonna 2004 oli 2,90 miljoonaa euroa. Tämän perusteella niille sivuapteekkeille, joiden liikevaihto vuonna 2005 on vähintään 1,450 miljoonaa euroa, ei apteekkimaksulain (L apteekkimaksulain muuttamisesta 896/96, 2§) mukaan anneta sivuapteekkivähennystä edellyttäen, että niiden perustamisesta vuonna 2005 on kulunut vähintään viisi vuotta. Sivuapteekin liikevaihdolla tarkoitetaan sivuapteekin arvonlisäverotonta liikevaihtoa ennen vähennyksiä.

Ilmoitus apteekin tuloista ja menoista vuodelta 2005 tehdään Lääkelaitoksen ohjeen 1/2002 mukaisesti. Ohje ja lomake on saatavissa Lääkelaitoksen verkkosivulla www.nam.fi/apteekit/apteekkimaksu/index.html

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

Aiheuttaako Tamiflu neuropsykiatrisia haittoja?

Osetamiviiri (Tamiflu) on influenssa A- ja B-virusten neuraminidaasientsyymiin estäjä. Se estää influenssa A- ja B-virusten replikaatiota ja patogeenisuutta. Tamiflu-lääkettä käytetään yli 1-vuotiailla lapsilla influenssan hoitoon sekä aikuisilla ja yli 13-vuotiailla influenssan ehkäisyyn ja hoitoon.

Japanissa epäillään kahden nuoren miehen itsemurhan liittyneen Tamiflun käyttöön. Ensimmäisestä tapauksesta (17-vuotias poika) raportoitiin heinäkuussa 2004 ja toisesta (14-vuotias poika) heinäkuussa 2005. Molemmat kuolivat tapaturmaisesti ilmeisesti sekavuustilan seurauksena. Tamiflu-lääkettä on käytetty maailmanlaajuisesti ja sitä arvioidaan käytetyn yli 27 miljoonalla ihmisellä.

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat ruoansulatuskanavan häiriöitä. Euroopan lääkevirastolle, EMEAlle on ilmoitettu yhteensä 63 vakavasta psykiatrisesta haitasta. Neuropsykiatristen haittojen syy-yhteyttä Tamiflu-lääkkeeseen ei ole voitu osoittaa. Influenssaan ja korkeaan kuumeeseen voi liittyä neuropsykykkisiä oireita, nimenomaan lapsilla ja vanhuksilla. Arviointia vaikeuttavat myös lasten psykykkisen tilan kliininen arviointi sekä iäkkäillä potilailla monen lääkkeen samanaikainen käyttö.

Lääkelaitokselle ei ole ilmoitettu minkäänlaisista neuropsykiatrisista haitoista Tamiflun käytön yhteydessä.

Tamiflun valmisteyhteenvedossa ei mainita neuropsykykkisiä haittoja lukuun ottamatta päänsärkyä ja unettomuutta. Myyntiluvanhaltijalta on pyydetty selvitystä vakavista neuro-psykykkisistä oireista.

Rajaratnam Radhakrishnan

Influenssarokotteet ja -lääkkeet pandemiaan varautumisessa

Influenssavirusten aiheuttama hengitystieinfektio aiheuttaa säännöllisin välein maasta toiseen nopeasti leviäviä kausittaisia epidemioita, joihin liittyy väestön huomattavaa sairastuvuutta. A-influenssavirus voi joskus muuntua siten, että sen aiheuttama tauti on tavallista vakavampi ja yleisempi. Tällöin puhutaan influenssapandemiasta.

Viime vuosisadalla esiintyi kolme pandemiaa. Taudin leviämiseen vaikuttavat paitsi viruksen ominaisuudet, myös väestön immuniteetti kyseistä virustyyppiä vastaan. Esimerkiksi H5N1-lintuinfluenssaviruksen muuntuminen helposti ihmisestä toiseen siirtäväksi voi aiheuttaa pandemian.

Rokotteet keskeisiä influenssan ehkäisyssä

Influenssaviruksille on tyypillistä, että ne muuntuvat nopeasti. Rokotteiden koostumusta joudutaankin muuttamaan vuosittain sen mukaan, mikä influenssavirustyyppi aiheuttaa sairastuvuutta. Kausittaisen influenssan ehkäisyyn tarkoitettujen influenssarokotteiden sisältävät influenssavirusten pinta-antigeeneja kolmesta viruskannasta, jotka Maailman terveysjärjestö (WHO) ja Euroopan unioni valitsevat vuosittain. Suomessa myynnissä olevat influenssarokotteet sisältävät siis antigeeneja samoista viruskannoista. Näiden rokotteiden käyttöohjeet noudattavat EMEAn hyväksymää mallia influenssarokotteille.

Rokote influenssapandemiaa varten

Useat rokotevalmistajat kehittävät parhaillaan ns. pandemiamallirokotetta, jolle voidaan hakea myyntilupaa ennen pandemian puhkeamista. Pandemiarokote poikkeaa kausittaisesta influenssarokotteesta, koska se sisältää ainoastaan

yhä, eli pandemiaa aiheuttavaa viruskantaa. Pandemian aikana rokotteiden saatavuus on ongelmallista suuren kysynnän ja rokotteiden kehittämiseen ja tuotantoon tarvittavan ajan vuoksi. Pandemian alkaessa valmistajan tavoitteena on päivittää rokote pandemiaviruksen mukaiseksi.

EMEA on laatinut ohjeet varsinaisen pandemiarokotteen myyntiluvan hakemista varten. Se on sitoutunut myöntämään pandemiarokotteen myyntilupahakemukselle nopeutetun käsittelyn.

Influenssaviruslääkkeet

Influenssavirusten lisääntymistä estäviä adamantiiniyhdisteistä amantadiini estää influenssa A-viruksen lisääntymistä ja neuraminidaasientsyymien estäjät tsanamiviiri ja oseltamiviiri influenssa A- ja B-virusten lisääntymistä.

Kaikki influenssaviruslääkkeet ovat periaatteessa tehokkaita kausiluontoisen influenssan hoidossa ja ennaltaehkäisyssä. Influenssan hoidossa niiden teho on melko vaatimaton; oireiden kesto lyhenee noin vuorokauden, mikäli hoito aloitetaan 48 tunnin kuluessa niiden alkamisesta. Influenssaviruslääkkeet estävät influenssaa ainoastaan sen ajan, kun niitä otetaan.

Influenssaviruslääkkeille, kuten myös muille mikrobilääkkeille voi kehittyä resistenssiä hoidon aikana. Influenssaviruslääkkeiden tehoa tulevien pandemioiden torjunnassa ei voi enustaa luotettavasti, joskin joitakin johtopäätöksiä voidaan tehdä potentiaalisten pandemiavirusten, kuten H5N1-lintuinfluenssaviruksen osalta.

EMEA:n lääkevalmistekomitea on laatinut katsauksen (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/pandemicinfluenza/33997205.pdf>) antiviraalilääkkeiden mahdollisesta käytöstä pandemiatilanteissa. Katsaus sisältää tietoa näiden

lääkkeiden ominaisuuksista, käytön tavoitteista pandemiatilanteissa ja muista huomioita otettavista tekijöistä.

Lisätietoa aiheesta

STM:n asettama pandemiavarautumistyöryhmän väliraportti (<http://www.stm.fi/Resource.phx/stm/index.htx>)

Kansanterveyslaitoksen sivuilla lintuinfluenssasta (http://www.ktl.fi/portal/suomi/osiot/tietoa_terveydesta/infektiotaudit/lintuinfluenssa/)

Eläinlääkintä- ja elintarviketutkimuslaitoksen sivuilla tietoa lintuinfluenssasta (http://www.eela.fi/ajankohtaista/muuta_r.html?&Id=111144400.html)

Euroopan komission sivuilla lintuinfluenssasta (http://europa.eu.int/comm/food/animal/diseases/controlmeasures/avian/index_en.htm)

EMEA:n vahvistamat mallirokotteen hyväksymiskriteerit (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/vwp/471703en.pdf>)

EMEA:n vahvistama ydinvalmisteyhteenveto pandemiarokotteelle (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/vwp/19303104en.pdf>)

EMEA:n lääkevalmistekomitean CHMP:n antiviraaliraportti (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/pandemicinfluenza/33997205.pdf>)

Maailman terveysjärjestön sivuilla (http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/index/html)

Tamiflun valmisteyhteenveto ja pakkausseoste (<http://www.emea.eu.int/human-docs/Humans/EPAR/tamiflu/tamiflu.htm>)

Vuoden 2004 ilmoitukset immunologisten eläinlääkkeiden haittavaikutuksista

Viime vuonna eläinlääkevalmisteista tehdyistä 263 haittavaikutusilmoituksesta 76 % (199) koski immunologisia valmisteita. Nämä ilmoitukset saatiin haittavaikutuksista eläimillä ja vain neljässä tapauksessa epäiltiin immunologisen lääkkeen tehon puuttumista. Eläimistä 183 oli koiria, 13 kissoja, kaksi hevosia ja yksi sika. Vakavia haittavaikutuksia oli 67 (34 %), joista 61 oli anafylaktisia ja loput muita vakavia reaktioita. Lukumäärä ei eroa suuresti vuoden 2003 lukumäärästä (1). Määrät ja haitat olivat samankaltaisia kuin Ruotsissa raportoiduissa tapauksissa (2, 3).

Rokotteiden haitoista

Rokotteiden aiheuttamia haittoja ovat välittömät ja viivästyneet allergiset reaktiot, epäspesifiset reaktiot, paikalliset reaktiot ja vierasesinereaktiot. Haittavaikutuksen voi aiheuttaa rokotteen inaktivoitu tai heikennetty antigeeni, apuaine tai valmistusjäämä. Tavallisin on tyypin I yliherkkyys. Välitön allerginen reaktio ilmenee parin minuutin – muutaman tunnin kuluttua rokotuksesta. Lievissä tapauksissa oireina on naaman turvotusta (kuva), urtikariaa ja kutinaa. Vakava allerginen reaktio, anafylaktinen sokki, kehittyy yleensä 15 minuutin kuluessa ja vaatii välitöntä hoitoa (4). Anafylaksian oireet vaihtelevat eri eläinlajeilla. Niitä ovat hengitysvaikeudet, kollapsi, kiihtyminen, oksentelu, ripuli, syanoosi ja kutina. Allergisten reaktioiden riski lisääntyy seuraavilla rokotuskerroilla, mutta niitä voi ilmetä jo ensimmäisen rokotuksen jälkeen. Viivästyneet allergiset reaktiot (tyypin III yliherkkyys) ovat harvinaisia. Niiden oireet, esimerkiksi ihon papulat, märkivät ihottumat ja ihonalainen turvotus, ilmaantuvat 1–3 viikon kuluttua rokotuksesta.

Epäspesifisiä oireita ovat lyhytaikainen kuumeilu ja 1–3 vrk kuluttua ro-

kotuksesta ilmenevät ruokahaluttomuus ja levottomuus sekä koirilla ja kissoilla oksentelu ja ripuli. Paikalliset pistokohdan reaktiot ovat ei-immunologisia. Pistokohtaan voi ilmestyä turvotusta, joka on yleensä suurimmillaan 48 tunnin kuluttua ja häviää sitten vähitellen. Kipua voi myös esiintyä, erityisesti silloin, kun rokote on kylmä, rokotus osuu lähelle hermoa tai rokotteen osmolaalisuus ja pH poikkeavat elimistön arvoista. Vierasesinereaktioihin lukeutuu pistokohtaan muodostuva granulooma (tyypin IV yliherkkyys).

Haittavaikutukset pieneläimillä

Suurin osa haitoista oli odotettuja reaktioita eli allergisia, epäspesifisiä ja paikallisia reaktioita. Nämä haitat tunnistetaan yleensä hyvin ja niihin osataan varautua. Anafylaktisen sokin varalta asiakasta pyydetään odottamaan eläimen kanssa vastaanotolla vähintään 15 minuuttia rokotuksen jälkeen, jotta hoito pystytään aloittamaan ajoissa. Eläinlääkärillä tulee olla valmius ja selkeä toimintatapa anafylaksian hoidossa (4). Taulukossa on esitetty koirilla ja kissoilla epäiltyjen haittavaikutusten määrät rokotetyypeittäin.



Tavallisimpia rokotusten haittavaikutuksia ovat naaman turvotukset

Koirat

Koirien 183 epäillystä rokotehaittavaikutuksesta vakaviksi luokiteltiin 63, joista anafylaktisia reaktioita oli 59 ja muita vakavia oireita neljä. Vuosi 2004 oli huippuvuosi koirilla raportoitujen allergisten reaktioiden suhteen. Ilmoitusten määrä väheni selkeästi loppuvuodesta. Koirien rodut vaihtelivat, mutta kääpiörodut olivat edustetuimpia: kääpiösnautseri 18 (10 %), mäyräkoira 12 (7 %), bichon frise 8 (4 %), kääpiömäyräkoira 7 (4 %), kääpiövillakoira 6 (3 %) sekä tiibetinspanieli ja chihuahua, molempia 4 (2 %). Shetlanninlammaskoiria oli 8 (4 %) ja cockerspanieleita 7 (4 %). Narttuja oli 103 (57 %) ja uroksia 79 (43 %).

Narttujen haittavaikutuksista ilmoitettiin siis hieman enemmän kuin urosten. Rotu- ja sukupuolijakautumat ovat samankaltaisia kuin ruotsalaisessa vuoden 2003 haittavaikutusaineistossa (2). Pienikokoiset rodut vaikuttaisivat olevan alttiimpia haitoille, mutta mainitut rodut ovat myös lukumäärältään yleisiä. Sukupuolen vaikutus rokotushaittojen ilmenemiseen on epäselvä, koska kaikissa haittavaikutusaineistoissa, myös Ruotsin vuoden 2004 aineistossa (3) sukupuolieroja ei ole todettu. Mooren ym. mukaan (5) nuoret aikuiset ja pienet koirat, jotka saavat useamman rokotteen samanaikaisesti, ovat muita alttiimpia haittavaikutuksille.

Haittavaikutuksia ilmenee sekä pennuilla että aikuisilla. Ensimmäiseen penturokotukseen liittyviä tapauksia oli seitsemän. Näissä oireina ilmeni urtikariaa, oksentelua, ripulia, heikkoutta, väsymystä ja uneliaisuutta. Yksi tapaus koski pinslerin pentua, joka sai penikkatautiyhdistelmärokotteesta enkefaliitin (6). Yhdellä pennulla oli epäspesifinen dermatiitti.

Epäilyt puuttuvasta tehosta koskivat kahdessa tapauksessa rabiesrokotteita ja yhdessä nelosrokotetta. Rabies-

Rokotteiden aiheuttamien epäiltyjen haittavaikutusten määrä rokotetyypeittäin koiralla ja kissalla

Rokotetyyppi	Koira		Kissa	
	Haittavaikutukset yhteensä	Vakavat	Haittavaikutukset yhteensä	Vakavat
Yhdistelmärokote *	88	31	9	2
Yhdistelmärokote *+ rabies	48	18	4	1
Parvo	31	10		
Parvo + rabies	3	1		
Rabies	6	1		
Leptospira	5	1		
Muu **	2	1		
Yhteensä	183	63	13	3

*) Koira: elävä, heikennetty/avirulentti koiran penikkatauti-, adeno- ja parvovirus ± parainfluenssavirus.

Kissa: elävä, heikennetty herpes-, kaliki- ja panleukopeniavirus; inaktivoitu rinotrakeiitti-, kaliki- ja panleukopeniavirus ± klamydia; elävä, heikennetty rinotrakeiitti-, kaliki- ja panleukopeniavirus.

***) Parainfluenssa, parainfluenssa + rabies.

rokotetapauksissa seerumin vasta-ainetaso alitti vientirajan. Tämä ei kuitenkaan tarkoita sitä, etteikö koirilla olisi suojaa tautia vastaan (1). Nelosrokotetapauksessa viiden kuukauden ikäinen pentu oli saanut yhdistelmärokotteen kolmen ja neljän kuukauden iässä, mutta sairastui parvovirusinfektioon ja kuoli. Pieni osa rokotetuista eläimistä ei saa suojaavaa immuniteettiä toivotulla tavalla. Mahdollinen syy voi myös olla parvoviruskannan muuntuminen, jolloin rokote ei enää suojaa taudilta. Tämä pentu ei ollut saanut muuta rokotetta, mutta on muistettava, että parvorokotuksen kanssa samanaikaisesti annettu muu rokote saattaa häiritä immuniteetin muodostumista, jos rokotteiden yhteisvaikutuksia ei tiedetä. Tapaus luokiteltiin syysuhteeltaan mahdolliseksi ja reaktio odottamattomaksi.

Kissat

Kissoista tehdyistä 13 haittavaikutusilmoituksesta kolme luokiteltiin vakaviksi. Näistä yksi oli anafylaktinen sokki, yksi vakavia yleisoireita ja yksi vakavaksi luokiteltu paikallisreaktio lapojen alueella, joka osoittautui koepalan perusteella sarkoomaksi. Kissojen injektioipaikan sarkoomasta löytyy tarkempaa tietoa TABU-lehden numerosta 4/2005 (7). Tänä syksynä Lääkelaitos käynnisti eläinpatologien kanssa projektin sarkooman esiintymisen kartoittamiseksi. Kissoista kolme oli ragdollrotuisia, kaksi siamilaista, kaksi burmalaisista, yksi eurooppalainen ja kolme kotikissaa, kahden rotua ei oltu mainittu. Uroksia oli kuusi ja naaraita seit-

semän. Ragdoll-kissojen haittavaikutuksista oli artikkeli TABU-lehdessä 3/2005 (8). Ragdolleilla ilmenneistä rokotusreaktioista raportoitiin melko tiheästi lyhyellä aikavälillä, minkä jälkeen raporttien määrä vähentyi. Voi vain spekuloida, johtuiko ilmoitusten väheneminen mahdollisesti rokotteen vaihtamisesta, jostain muusta syystä vai siitä, että kissanomistajat herkistyivät hetkeksi havainnoimaan haittoja.

Haitat tuotantoeläimillä

Molemmat hevosta koskeneet ilmoitukset tehtiin epäilystä rokotteen aiheuttamasta paikallisreaktiosta. Kolme- ja 11-vuotiaille puoliveritammoille annettiin hevosinfluenssa-jäykkäkouristusrokote. Seuraavana päivänä pistokohdassa todettiin turvotusta ja kipua. Syysuhde oli todennäköinen, ja reaktio odottamaton. Sikaa koskenut haittavaikutus oli rokotuksen jälkeinen anafylaktinen reaktio. Kyseessä oli kuuden kuukauden ikäinen karju, jolle annettiin sikaruusu-parvovirusrokote. Noin 20 sekunnin kuluttua rokotuksesta sika alkoi hoiperrella, se kaatui ja sai hengitysvaikeuksia. Korvat muuttuivat sinisiksi, kehon iholle tuli sinisiä läikkeitä ja silmät ja silmän ympärökset tulivat punaisiksi. Sialle annettiin adrenaliinia laskimonsisäisesti ja se toipui. Tapauksen raportoineen eläinlääkäri ripeä ja esimerkillinen toiminta pelasti sian.

Tuotantoeläimien rokotehaittavaikutukset ovat varmasti yleisempiä kuin ilmoitusten määrästä voisi päätellä.

Lääkelaitos ja EELA kiittävät kaikkia ilmoitusten tekijöitä ja toivovat ilmoitusaktiivisuuden säilyvän. Rokotteiden turvallisuusseurannan kannalta ilmoittajia halutaan muistuttaa rokotteen eränumeron merkinnästä haittavaikutusilmoitukseen, koska sen perusteella voidaan seurata rokotehaittojen eräkohtaisia ilmaantuvuuksia.

Kirjallisuus

Saukko T-M, Lehmann K. Haittavaikutusilmoitukset immunologisista eläinlääkkeistä vuonna 2003. TABU 2005;1: 30-32.

Tjälve H. Läkemedelsbiverkningar hos djur rapporterade under 2003, del 2. Svensk Veterinärtidning 2004;14:17-25.

Tjälve H. Läkemedelsbiverkningar hos djur rapporterade under 2004, del 2. Svensk Veterinärtidning 2005;14:17-24.

Kuusela E. Eläinten anafylaksiasta. TABU 2004;4:18-19.

Moore GE, Guptill LF, Ward MP ym. Adverse effects diagnosed within three days of vaccine administration in dogs. JAVMA 2005;7:1102-1108.

Leppänen M. Penikkatautirokotus ja pinsirit. TABU 2005;1:28-29.

Autio K. Kissojen rokotukset ja injektioipaikan sarkooma. TABU 2005;4: 20.

Saukko T-M. Ragdoll-kissa ja rokotukset. TABU 2005;3;20.

Muutos milbemysiinin erityislupamenettelyyn

Interceptor-tableteille (milbemysiini) on myönnetty erityislupia eläinten nenäpunkin, demodikoosin ja syyhypunkin häätöön sekä sydänmadon ennaltaehkäisyyn. Nykyään on kuitenkin olemassa myyntiluvallisia loislääkkeitä sydänmadon ennaltaehkäisyyn sekä demodikoosin ja syyhypunkin hoitoon. Täten Interceptorin pääkäyttökäyttöaiheeksi jää nenäpunkin hoito. Lupa myönnetään jatkossa vain tähän käyttötarkoitukseen.

Lupa voidaan kuitenkin yksittäisissä tapauksissa ja eläinakohtaisesti myöntää demodikoosin hoitoon, sydänmadon ennaltaehkäisyyn ja syyhypunkin häätöön, kun on osoitettu, ettei myyntiluvallinen eläinlääkevalmiste tehoa tai se aiheuttaa haittavaikutuksia. Erityislupamääräyksen myöntämisen ehtona on, että eläinakohtaisen erityislupahakemuksen liitteenä on ilmoitus haittavaikutuksesta (joko haittavaikutus eläimellä tai riittämätön teho) tai hakemuksessa on viittaus haittavaikutusilmoitukseen.

Lomake eläinlääkettä koskevan haittavaikutusilmoituksen tekemiseen eläinlääkkeestä löytyy sivulta <http://www.laakelaitos.fi/uploads/laakeinfo/Haittavaikutuslomake.pdf>.

Irmeli Happonen

Kliiniset eläinlääketutkimukset -määräyksen 3/2005 muutoksista

Muutokset määräyksessä suhteessa vanhaan 1/2002 määräykseen ovat vähäisiä. Sisällöllisesti suurimpiin muutoksiin lukeutuu se, että ennakoilmoituksen vaativiin tutkimuksiin kuuluvat nykyään myös myyntiluvan jälkeen tehtävät turvallisuustutkimukset (*post-marketing surveillance studies*). Lisäksi tutkimuslääkkeen valmistuspaikan ei tarvitse täyttää GMP-vaatimuksia; tämä on eläinlääkedirektiivimuutokseen 2004/28/EC perustuva lievennys. Myös tutkimuslääkkeen pakkausmerkintöjen vaatimuksia on jossain määrin lievennetty; jos pakkaus on kovin pieni, voidaan harkita tiettyjen merkintöjen jättämistä pois.

Kumoutuneessa määräyksessä todettiin selkeä puute hevosen osalta. Koska hevonen on mahdollista sulkea pois elintarvikkeetjusta, ei sitä koske sama lopetusvaatimus kuin muita tuotantoeläimiä kliinisissä eläinlääketutkimuksissa käytettäessä lääkeaineita, joille ei ole asetettu jäämien enimmäismäärän raja-arvoa (MRL). Uudessa määräyksessä on nyt annettu ohjeet selvitysten antamisesta näissä tapauksissa.

Tita-Maria Saukko

Määräys eläinlääketurvatoiminnasta

Lääkelaitoksen määräys 2/2005 eläinlääketurvatoiminnasta ottaa huomioon eläinlääkedirektiivin muutokset. Muutokset ovat osittain samoja kuin lääketurvatoimintamääräykseen 1/2005 tehdyt muutokset. Eläinlääkkeen myyntiluvan haltijan tulee nimetä lääketurvatoiminnasta vastaava henkilö, jonka kotipaikka on Euroopan talousalueella.

Lääkkeen määräaikaisten turvallisuuskatsausten merkitys kasvaa ja niiden määräaikoja muutetaan. Turvallisuuskatsausten laatuun kiinnitetään entistä enemmän huomiota. Niihin on liitettävä tieteellinen arvio eläinlääkevalmisteen hyödyistä ja haitoista.

Jouko Koppinen