



3.2001

9. vuosikerta
9 årgången
9th Annual volume

Pääkirjoitus

Hannes Wahlroos 5 Normit paikalleen

Matti J. Välimäki 6 Milloin ja mikä osteoporoosilääke?

Ali Bardy 10 Uusi määräys kliinisistä lääketutkimuksista

Uutta lääkkeitä

Pekka Kurki 12 Konjugoitu pneumokokkipolysakkaridirokote

Kimmo Malminiemi 14 Sibutramiini

Markku Toivonen 17 Nateglinidi

18 Eflornitiini

Eva Alhava 19 Diklofenaakkigeeli itsehoitoon

Lääkkeen käyttö

Timo Klaukka | Sinikka Rajaniemi 20 Mitkä lääkeryhmät kasvattivat eniten korvausmenoja vuonna 2000?

Rohdosvalmisteista

Anna-Liisa Enkovaara 23 Misteli syövän hoidossa

Ex tempore

24 Zybanin käyttöön liittyviä turvallisuusvaroituksia

25 Uusia ohjeita myyntiluvan hakijoille

25 Biomateriaalitietoa kommentoitavana Lääkelaitoksen kotisivuilla

Lehden artikkelien otsikot löytyvät aiheittain ryhmiteltyinä Lääkelaitoksen kotisivulta www.nam.fi tai www.laakelaitos.fi kohdassa Julkaisut ja lehdet – TABU. Hakemistossa ovat mukana artikkeliaiheet ensimmäisestä numerosta (1.93) lähtien. Vuodesta 2000 lähtien lehdet ovat kotisivuilla pdf-muodossa.



Hannes Wahlroos

YLIJOHTAJA
Lääkelaitos

Normit paikalleen

Viranomaisten määräyksillä ohjaaminen eli normiohjaus on noussut jälleen keskusteluun. Lääkeala on tunnetusti muusta terveydenhuollon ohjauksesta poiketen vahvasti normiohjauksessa. Lääkesektori on myös kansainvälisesti tarkoin säänneltyä ja ohjattua.

Ajat kuitenkin muuttuvat, ja tulee tarpeita tarkistaa paitsi viranomaisten antamien määräysten ja ohjeiden sisältöä myös niiden antamisvaltuuksia. Tällaiset tarkistukset hoidetaan yleensä ns. viran puolesta, mutta ulkopuolisiakin kiihdyttämiä esiintyy.

Valtioneuvoston oikeuskansleri Paavo Nikula päätti 13.2.2001 erään Lääkelaitoksen toimivaltaa koskevan kantelun johdosta kiirehtiä sosiaali- ja terveysministeriön selvitystä lääkelain valtuutussäännösten sisällöstä ja ulottuvuudesta uuden perustuslain pohjalta. Kysymys oli Lääkelaitoksen määräyksestä 3/1999, jolla kiellettiin lääkevalmisteiden markkinoiminen väestölle apteekin lukuun muualla paitsi apteekin tiloissa. Vaikka Lääkelaitoksen ei voitu sanoa ylittäneen toimivaltaansa määräystä antaessaan, oli asia kuitenkin tulkinnanvarainen ja siksi määräyksen soveltamisesta tuli ainakin pidättäytyä. Näin Lääkelaitos onkin menetellyt.

Sosiaali- ja terveysministeriössä on ripeästi ryhdytty selvitystyöhön, ja uudet arviot normiohjauksen oikeasta tasosta laissa, asetuksessa tai viranomaisnormissa ovat valmistumassa.

Erityisesti lääkkeiden markkinointia rajoittavat keskeiset säännökset ja nykyisin normitasolla olevat määräykset on nostettava lääkelakiin. Mainitsen kaksi esimerkkiä, joiden osalta tarve on ilmeinen ja nykyinen sääntely vajavaista.

Ensimmäinen esimerkki liittyy reseptilääkkeiden mainontakieltoon väestölle. Tämä yleisesti Euroopassa ja

erityisesti EU:ssa vallitseva kieltä on sinänsä yksiselitteinen ja se on toteutettu Lääkelaitoksen määräyksessä. Nyt kuitenkin jokainen voi havaita kadulla kävellessään, että tiettyjä vain reseptillä saatavia lääkkeitä mainostetaan peitellysti siten, että kuluttajaa kehoitetaan kääntymään lääkärin puoleen reseptin ja lääkkeen saadakseen. Tämä on lääketeollisuuden oivallisen kekseliäisyyden tulos mutta selvästi markkinointikiellon tarkoituksen vastainen. Tarvitaan siis tiukempaa lainsäädäntöä.

Toinen esimerkki koskee edellä mainittua apteekkien lääkemarkkinointia. Lääkelaitoksen keskeinen argumentti määräystä 3/1999 annettaessa oli apteekkien roolin säilyttäminen riippumattomana asiantuntijana kuluttajien suuntaan. Kuluttajan tulee voida luottaa siihen, että hänen lääkitystarpeitaan ei ratkaista apteekkien markkinointikampanjoiden perusteella. Sellainen apteekkijärjestelmä, jossa apteekki toimisi lääketeollisuuden markkinointipartnerina, ei sovellu nykyisen terveyspolitiikan tavoitteisiin. Koska apteekkisektorilla näyttää olevan tästä toiminnan perusluonteesta ristiriitaisia käsityksiä, on säännöksiä selkeytettävä. Oikeuskansleri totesi päätöksessään, että Lääkelaitoksen määräyksen tavoite on ollut lääkelain 1 §:n mukainen.

Lääkelainsäädännössä on kymmeniä normivaltuuksia. Voi olla, että löytyy muitakin syitä arvioida säännösten sisällön muuttamista suuntaan tai toiseen sen lisäksi, että määräysten antamisen taso tarkistetaan perustuslain mukaiseksi. Lääkelaitoksen näkökulmasta on tärkeää, että normiohjaus palvelee lääketurvallisuuden varmistamista ja lääkkeiden oikean ja turvallisen käytön edistämistä.



Matti J. Välimäki

DOSENTTI, VASTAAVA YLILÄÄKÄRI
HYKS, Endokrinologian klinikka
Meilahden sairaala
matti.valimaki@hus.fi

Milloin ja mikä osteoporoosilääke?

Osteoporoosin ehkäisyn ja hoidon tavoite on luunmurtumien esto. Ehkäisyn kulmakivet ovat riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti, säännöllinen liikunta ja tupakoinnin välttäminen. Näistä huolehditaan ensimmäiseksi jo osteoporoosia sairastavallakin. Paitsi osteoporoosin hoitoon varsinaisia osteoporoosilääkkeitä voidaan harkita myös sen ehkäisyyn osteoporoosin tasoa lähentelevän luun mineraalitiheyden omaavalla henkilöllä tilanteessa, jossa luun kunto todennäköisesti huononee (menopaussi, pitkäaikainen kortisonihoito).

D-vitamiini

Suomalaisten D-vitamiinitilanne on yllättävän huono iästä riippumatta (1). Vanhusten D-vitamiininpuutos tiedetään (2), mutta nuoriso näyttää olevan uusi riskiryhmä (3). D-vitamiinitilannetta kuvaa parhaiten seerumin 25(OH)D-vitamiinin pitoisuus. Kun tämä pienenee, seerumin kalsiumtaso laskee, mikä johtaa lisäkilpirauhashormonin (PTH) erityksen ja seerumin PTH:n pitoisuuden suurentumiseen. Lisäkilpirauhashormoni lisää luun vaihduntaa erityisesti kortikaalisessa luussa, mikä altistaa lonkkamurtumalle. Väestötutkimuksissa PTH-taso on noussut, kun seerumin 25(OH)D:n pitoisuus on pienentynyt tasolle 37 nmol/l (4). Tätä pidetään nykyään D-vitamiinipitoisuuden vähimmäistasona, joka on selvästi enemmän kuin suomalaisten viitearvojen alaraja 20 nmol/l. Lokakuussa 1998

tuon vähimmäistason alittava 25(OH)D-vitamiinipitoisuus löytyi kahdella kolmesta suomalaissairalan sisätautiosaston potilaasta (keski-ikä 63 vuotta) ja kahdella viidestä avovastaanoton asiakkaasta (keski-ikä 44 vuotta) (1). Talvella 1997 vastaava D-vitamiininpuutos oli kahdella kolmesta varsinaissuomalaisesta työstä (3) ja omien vielä julkaisemattomien havaintojemme perusteella kahdella kolmesta suomalaisesta varusmiehestä alkukesästä 2000.

Monissa tutkimuksissa on osoitettu, että kalsiumin ja D-vitamiinin yhteiskäytöllä voidaan estää lonkkamurtumia ja muita murtumia (5,6). Tärkeää on kalkan ja D-vitamiinin yhteiskäyttö. Hyötyä ei ole nähty pelkkää D-vitamiinia käytettäessä (7). Kalkan saannin tulisi olla 1–1,5 grammaa päivässä ja D-vitamiinin 400–800 yksikköä päivässä. Iästä riippumatta suomalaisten kannattaisi harkita 400 yksikön päivittäistä D-vitamiinilisää talvisaikaan. Vähän ulkona liikkuville vanhuksille voi turvallisesti antaa 800 yksikön päiväannoksia ympäri vuoden; myrkytystilat ovat kehittyneet vasta 10 000 yksikön tai sitä suuremmilla annoksilla (8).

On huomattava, että osteoporoosilääketutkimuksissa myös lumeryhmälle on yleensä aina annettu kalkkia ja D-vitamiinia. Jos varsinaisen osteoporoosilääke on vähentänyt luunmurtumia lumetta enemmän, hyöty on näin tullut kalkan ja D-vitamiinin yhteiskäytön lisäksi.

Milloin varsinainen osteoporoosilääke?

Osteoporoosin lääkehoidon indikaatiot ovat sairastettu osteoporoottinen murtuma tai osteoporoosin tasoa oleva luun mineraalitiheys lannerangassa tai reisiluun kaulassa [luun mineraalitiheys $-2,5$ standardipoikkeamaa (= noin 25 %) tai enemmän nuorten aikuisten keskimääräisen luuntiheyden alapuolella = ns. T-score $\leq -2,5$] (9). Hoitopäätökseen vaikuttavat potilaan ikä, kokonaistilanne, muut sairaudet ja lääkehoidot.

Osteoporoosin diagnostiikan pulma on luuntiheysmittausten huono saatavuus. Terveyskeskusten tulisi järjestää lääkäreilleen mahdollisuus lähettää potilaansa tiheysmittaukseen, joka voidaan ostaa joko sairaalasta tai yksityissektorilta. Tutkiva yksikkö antaa tutkimuksesta lausunnon, jonka kanssa potilas palaa omalle lääkärilleen. Sairaalaista tutkimus voidaan ostaa suoraan ilman tarpeetonta ja kallista poliklinikkakäyntiä. Tutkimuksiin lähettämisessä voidaan noudattaa tiukkoja kriteereitä. Ensimmäiseksi tutkimuksiin tulisi lähettää murtumia kokeneet (=osteoporoosin diagnoosin varmistus) ja yli 65-vuotiaat naiset, jotka eivät käytä estrogeenihoidoa tai muuta osteoporoosilta suojaavaa lääkettä. Tärkein on ensimmäinen diagnostinen tutkimus, seuranta tutkimuksista voidaan tinkiä.

Mikä lääke?

Osteoporoosin hoitoon tulee käyttää lääkkeitä, jotka kontrolloiduissa tutkimuksissa ovat estäneet luunmurtumia (taulukko). Kuten taulukosta ilmenee, etenevissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa nikamanmurtumia ovat estäneet useat lääkkeet, lonkkamurtumia kalsiumin ja D-vitamiinin lisäksi vain alendronaatti ja risedronaatti. Näyttö lonkkamurtumien estymisestä estrogeenihoidossa perustuu vain tapaus-verrokki- ja kohorttitutkimuksiin. Valintaan vaikuttavat lääkkeen hinta ja teho, osteoporoosin paikka (reisiluun yläosan osteoporoosin hoitoon vain lääkkeitä, jotka ovat estäneet lonkkamurtumia) ja lääkkeen mahdolliset muut hyödyt ja haitat, jotka huomioidaan potilaan kokonaistilanteen arvioissa. Menopausioireet puoltavat estrogeenihoitoa. Rintasyöpä sairastettuna, suvussa tai peikkona mielessä estää estrogeenihoitoa ja puoltaa bisfosfonaatteja (alendronaatti, etidronaatti, risedronaatti) tai selektiivisiin estrogeenireseptorin muuntelijoihin (SERM) kuuluvaa raloksifeenia, joka viiden vuoden seurannassa on estänyt rintasyövän ilmaantumista (10). Lievä hyperkolesterolemia puoltaa estrogeenihoitoa ja raloksifeenia, jotka molemmat pienentävät seerumin kokonais- ja LDL-kolesterolia 10–15 %. Kuukautisvuotoihin liittyvät ongelmat puhuvat estrogeenihoitoa vastaan ja puoltavat bisfosfonaatteja tai raloksifeenia, mikä ei ollenkaan vaikuta kohdun limakalvoon, ei aiheuta kuukautisvuotoja eikä sen yhteydessä tarvita progestiiniä. Nikamanluhistumamurtuman yhteydessä käytetään hyväksi kalsitoniinin kipuja lievittävää ominaisuutta.

Vaikka lumekontrolloidut tutkimukset eivät viittaa bisfosfonaattien aiheuttamaan mahasuolikanavan ärsytykseen, käytännön työssä nämä lääkkeet joskus joudutaan lopettamaan erilaisten ruoansulatuskanavan oireiden vuoksi. Lääketutkimuksista on yleensä suljettu pois vatsatauti- ja sairastaneet, mikä voi selittää eron käytännön kokemukseen. Raloksifeeni ei poista kuumia aaltoja ja sen yhteydessä voi esiintyä suonenvetoa. Raloksifeenin kohdalla ylimääräinen pulma on, ettei sille jostain syystä ole vielä myönnetty sairausvakuutuksen peruskorvattavuutta.

Kontrolloiduissa tutkimuksissa murtumia estäneet osteoporoosilääkkeet

Nikamissa

Estrogeenit
Raloksifeeni
Alendronaatti
Etidronaatti
Risedronaatti
Kalsitoniini (200 yksikköä/vrk)

Lonkassa

Alendronaatti
Risedronaatti
Kalsium + D-vitamiini

Kivuliaan nikamanmurtuman yhteydessä kalsitoniini voidaan hyvin yhdistää toiseen osteoporoosilääkkeeseen. Kahden tutkimuksen perusteella estrogeenin ja alendronaatin tai etidronaatin yhdistelmä on enemmän kuin jompikumpi lääke yksinään (11,12) ja alendronaatti yksinään todennäköisesti enemmän kuin estrogeeni (11).

Miehen osteoporoosi

Miehen osteoporoosin toteamisen jälkeen on mitattava seerumin testosteroni. Mikäli se on pienentynyt, aloitetaan testosteronikorvaushoito. On hyvä muistaa, että pitkäaikaisessa kortisonihoidossa oleva mies saattaa tarvita testosteronikorvaushoitoa, koska kortisoni pienentää testosteronin pitoisuutta. Miehen idiopaattista osteoporoosia hoidetaan kalsitoniinilla tai bisfosfonaateilla. Viimeksi mainituista sairausvakuutuksen peruskorvattavuus miespotilaille on vain alendronaattilla. Vaikka murtumien vähentyminen miesosteoporoosipotilailla on tois- taiseksi osoitettu vain alendronaattilla (13), peruskorvattavuus miehille pitäisi olla myös etidronaattilla ja risedronaattilla. Siksi samankaltainen alendronaattiin verrattuna on ollut niiden vaikutus naisilla tehdyissä tutkimuksissa, ja toisaalta on hyvin vaikea kuvitella, miksi miehen luuston vasteet vaihtelisivat bisfosfonaattista toiseen. Miehenkin osteoporoosin hoitoon tarvitaan vaihtoehtoja esimerkiksi siltä varalta, ettei alendronaatti jostain syystä sovi.

Sekundaaripreventiosta on aloitettava

Kolesterolia alentava lääkitys on kustannushyödyllisin sekundaaripreventiossa eli sepelvaltimotautia jo sairastavat hyötyvät siitä eniten. Samoin on mitä ilmeisimmin osteoporoosin lääkehoidossa. Murtumia jo kokeneet hyötyvät hoidosta eniten ja heidät on ensimmäiseksi saatava hoidon piiriin. Ensimmäinen murtuma ennustaa toista. Ensimmäisen nikamanmurtuman jälkeen uuden nikamanmurtuman vaara viisinkertastuu ja lonkkamurtuman vaara kaksinkertaistuu. Toisen nikamanmurtuman jälkeen myöhemmän nikamanmurtuman vaara on 11-kertainen. Rannemurtuman jälkeen lonkkamurtuman vaara on kaksinkertainen ja lonkkamurtuman jälkeen minkä tahansa murtuman vaara 2–5-kertainen. Uusin lääkkein murtumia kyetään estämään niillä, jotka ovat niitä jo kokeneet. Nikamanmurtuman sairastaneilla tehdyissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa uuden nikamanmurtuman ilmaantuvuus pieneni 47 % alendronaattilla (14), 41 % risedronaattilla (15), 30–50 % raloksifeenilla (16) ja 36 % intranasaalisella kalsitoniinilla (annos 200 yksikköä/vrk) (17). Näistä tutkimuksista lasketut NNT (*number needed to treat*)-luvut kertovat, montako potilasta oli hoidettava tutkimuksen ajan, jotta yksi potilas säästyi murtumalta. Murtumia sairastaneilla luvut ovat olleet realistisia ja vaihdelleet välillä 9–22 kolmen vuoden tutkimuksissa (14–17). Jos tutkimuksen valintakriteerinä on ollut vain osteoporoosin tasoa oleva mineraalitiheys ilman murtumaa, luvut ovat kasvaneet moninkertaisiksi ja vaihdelleet välillä 35–58 (16,18). Selityksenä erolle on lumeryhmien sairastuvuuden erilaisuus. Nikamanmurtumia sairastaneista uusia murtumia lumehoidossa on ilmaantunut 15–26 %:lle kolmen vuoden aikana (14–17), mutta vain tiheyskriteerein määriteltyä osteoporoosia sairastaneista 5–6 %:lle (16,18).

Miten hoitojen kustannushyödyllisyyttä voidaan parantaa?

Paitsi murtuman jo kokeneisiin osteoporoosin diagnostiikka ja hoito tulee suunnata riittävän ja sopivan

iäkkäisiin ihmisiin. Iän myötä osteoporoosin ja sen aiheuttamien murtumien ilmaantuvuus jyrkästi kasvaa. Ikä ennustaa itsenäisesti (=luun mineraalitiheydestä riippumatta) murtumaa siten, että murtuman vaara 2–3-kertaistuu jokaista kymmentä ikävuotta kohti. Lääkehoitojen teho on osoitettu iäkkäillä; kaikki edellä esitetyt tutkimukset on tehty keskimäärin 70-vuotiailla ihmisillä. Edelleen hoitojen kustannushyödyllisyys on varmasti suurempi vanhoilla ihmisillä, jotka luun kunnosta riippumatta kokevat enemmän murtumia kuin nuoret, joilla murtuma sittenkin on harvinaisuus.

Edelleen on kuitenkin avoin kysymys siitä, missä iässä aloitettu osteoporoosin lääkehoito on kustannushyödyllisintä. Tutkimuksissa, joissa alendronaatti (14,18) ja risedronaatti (19) ovat pienentäneet lonkkamurtuman ilmaantuvuutta 40–56 %, osallistujien keski-ikä on vaihdellut 68–74 vuoden välillä. Lumeryhmän pienen sairastavuuden vuoksi (vain 2–3 %) NNT-luvut ovat näissä tutkimuksissa kasvaneet kohtuuttoman suuriksi (81–98). Siis lonkkamurtuman ehkäisemiseksi lääkehoito tulisi kohdistaa vieläkin iäkkäämpiin, jotka kokevat näitä murtumia paljon. Risedronaattitutkimuksen alaryhmäanalyysissä päästiin lonkkamurtuman estossa niinkin hyvään NNT-lukuun kuin 40 kolmen vuoden hoidossa, kun tarkasteltiin niitä keskimäärin 74-vuotiaita potilaita, joilla reisiluun kaulan matalan mineraalitiheyden (T-score < -3) lisäksi oli vähintään yksi nikamanmurtuma (19). Siis kustannushyödyllisyyden parantamiseksi pitää hoitaa riittävän iäkkäitä potilaita, joilla on osteoporoosin tasoa oleva luun mineraalitiheys ja historiansaan sairastettu murtuma. Kus-

tannushyödyllisyyttä lisäävät luonnollisesti lääkkeen mahdolliset muut hyötyvaikutukset (rintasyövän esto, edullinen vaikutus sydän- ja verisuonisairauksien vaaratekijöihin).

Luuston hoito ei yksin riitä

Nikamanmurtuman syntyä määräävät pitkälle sisäiset vaaratekijät eli huono luun kunto. Nikama voi murtua ilman suurta ulkoista tälliä päivän normaaleissa askareissa. Lonkkamurtuman kohdalla tilanne on toinen. Sisäiset vaaratekijät määräävät murtumaa, jonka synty kuitenkin lähes aina edellyttää merkittävää ulkoista tälliä. Ikävuosien 60–80 välillä lonkkamurtuman vaara 13-kertaistuu (20). Tästä lääkkein hoidettavat asiat (mineraalitiheyden pienentyminen, luun kiihtynyt hajoaminen) selittävät nelinkertaistumisen. Lopun yhdeksänkertaistumisen selittää kaatumistapaturmien lisääntyminen. Niinpä lonkkamurtumien estämiseksi olisi pyrittävä kaatumistapaturmien estoon ja viime kädessä näissä suojautumiseen. Suojautuminen voi olla estoa helpompaa. Merkittävässä suomalaistutkimuksessa lonkkamurtuman vaara väheni 60 % lonkkasuojaimia käyttäneillä kahden vuoden seurannassa (21). Yhden lonkkamurtuman estämiseksi 41 henkilön täytyi kantaa suojaimia vuoden ajan. Jos NNT-luku laskettiin viidelle vuodelle, kahdeksan ihmisen täytyi kantaa suojaimia tuon ajan yhden lonkkamurtuman estämiseksi. Pulmana ainakin vielä toistaiseksi on hoitomyöntyvyys. Noin kolmannes kieltäytyi käyttämästä suojaimia ollenkaan, ja 13:sta suojainryhmän murtumasta yhdeksän sattui suojainten ollessa kaapissa.

Mitä tulevaisuudessa?

Toukokuussa sai myyntiluvan alendronaatin 70 mg:n tabletti, jota otetaan vain kerran viikossa. Lääkevalmiste tulee apteekkeihin alkusyksystä. Kerran viikossa annostus on osoittautunut yhtä tehokkaaksi kuin kerran päivässä annostus luun mineraalitiheyden ja luun vaihdunnan merkkiaineiden avulla arvioituna (22). Hoitomyöntyvyys ainakin joidenkin potilaiden kohdalla paranee, kun joskus hankalaksi koettu päivittäinen annostus tehdään vain yhtenä päivänä viikossa.

Pitkään on odotettu lääkettä, joka lisääsi luun rakentumista. Ehkä hieman yllättäen tällaiseksi on osoittautunut lisäkilpirauhashormoni kerran päivässä ihon alle injektoituna. Vain muutamia tunteja vaikuttava PTH on luulle hyödyksi, kun taas jatkuvasti suurentunut PTH:n pitoisuus on haitaksi. Uunituoreessa julkaisussa hoito lisäsi postmenopausaalisilla naisilla, jotka olivat kokeneet vähintään yhden osteoporoottisen nikamanmurtuman, lanneselän mineraalitiheyttä 9–13 % ja vähensi uuden nikamanmurtuman vaaraa 65–69 % 1,5 vuoden hoidossa (23). Parhaillaan etsitään vastausta kysymykseen, miten tämä hoito luontevasti yhdistetään nykyisiin luun hajoamista estäviin lääkkeisiin. Luontevaa olisi antaa lisäkilpirauhashormonia 1–2 vuoden ajan ja jatkaa sitten luun hajoamista estävällä hoidolla.

Lopuksi

Meillä on tänä päivänä useita tehokkaita lääkkeitä osteoporoosin hoitoon ja osteoporoottisten murtumien estoon. Ensimmäiseksi hoidon piiriin on saatava murtumia jo ko-

keneet. Pikaisesti olisi sovittava, kuka heidät ohjaa hoitoon. Murtuman hoitanut kirurgi vaiko perusterveydenhuollon lääkäri?

Kirjallisuus

1. Kauppinen-Mäkelin R, Tähtelä R, Löyttyniemi E, Kärkkäinen J, Välimäki MJ. A high prevalence of hypovitaminosis D in Finnish medical in- and outpatients. *J Intern Med*, in press.
2. Lamberg-Allardt C. Vitamin D, sunlight exposure and 25-hydroxyvitamin D levels in the elderly during one year. *Ann Nutr Metab* 1984; 28: 144-50.
3. Lehtonen-Veromaa M, Möttönen T, Irjala K, ym. Vitamin D intake is low and hypovitaminosis D common in healthy peripubertal girls. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 746-51.
4. Thomas MK, Llyod-Jones DM, Thadhani RI, ym. Hypovitaminosis D in medical patients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777-83.
5. Chapuy MC, Arlot ME, Deboef F, ym. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *New Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.
6. Dawson-Hughes B, Harris S, Krall EA, ym. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-6.
7. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 400-6.
8. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 845-56.
9. Hoitosuositusryhmä. Osteoporosis. *Duodecim* 2000; 116: 1772-88.
10. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, ym. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women – results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999; 281: 2189-97.
11. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, ym. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3076-81.
12. Wimalawansa S J. Combined therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on bone mineral density in the hip and vertebrae: four-year randomized study. *Am J Med* 1995; 99: 36-42.
13. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, ym. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604-10.
14. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, ym. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-1541.
15. Harris ST, Watts NB, Genant HK, ym. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1344-52.
16. Ettinger B, Black D, Mitlak BH, ym. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene – results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
17. Chesnut III CH, Silverman S, Andriano K, ym. An randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000; 109: 267-76.
18. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, ym. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-82.
19. McClung MR, Geusens P, Miller PD, ym. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-40.
20. De Laet C, van Hout B, Burger H, Hofman A, Pols HP. Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. *Br Med J* 1997; 315: 221- 5.
21. Kannus P, Parkkari J, Niemi S, Pasanen M, Palvanen M, Järvinen M, Vuori I. Prevention of hip fracture in elderly people with use of hip protector. *N Engl J Med* 2000; 343: 1506-13.
22. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi C, ym. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2000; 12: 1-12.
23. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, ym. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-41.



Ali Bardy

LKT, DOSENTTI, NEUROLOGIAN JA KLIINISEN FARMAKOLOGIAN ERIKOISLÄÄKÄRI, YLILÄÄKÄRI
Farmakologinen osasto
Lääkelaitos

Uusi määräys klinisistä lääketutkimuksista

Lääkelaitos on antanut uuden määräyksen, ”Ihmiisiin kohdistuvat kliiniset lääketutkimukset”. 1.5.2001 voimaan tullut määräys korvaa edellisen määräyksen vuodelta 1993. Uusiminen tuli tarpeelliseksi mm. muuttuneen lainsäädännön, EU:n ohjeistojen ja käytännön tarpeiden takia.

Suomessa annettiin vuonna 1999 laki ja asetus lääketieteellisestä tutkimuksesta. Niissä on maassamme ensi kerran säädetty lain tasolla mm. eettisten toimikuntien kokoonpanosta ja tehtävistä, eettisistä periaatteista, tutkittavan suostumuksesta sekä alaikäisistä ja vajaakykyisistä tutkittavina. Jokaisen ihmisiin kohdistuvaa lääketieteellistä tutkimusta tekevän on luettava huolelli-

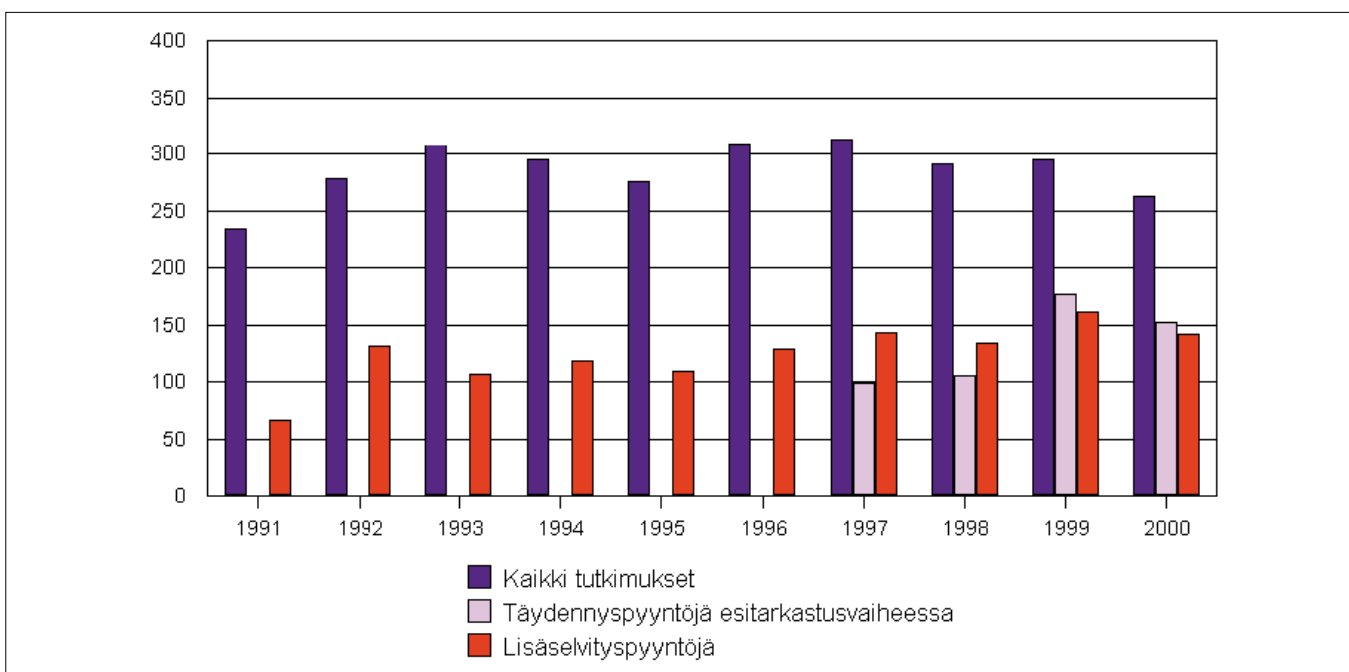
sesti tämä laki ja asetus.

EU:n hyvää kliinistä tutkimustapaa (*Good clinical practice, GCP*) koskeva ohje annettiin 1997. Tässä ohjeessa on mm. sanasto, neuvoja tutkimussuunnitelman ja potilastiedotteen sisällöstä, tutkimuksissa tarvittavista asiakirjoista ja niiden säilytyksestä. Ohjeisto löytyy EMEAn internet-sivuilta osoitteesta <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/013595en.pdf>. EU:n säädöksiin perustuvat myös uuden määräyksen tutkimuslääkkeiden valmistusta, laatua ja prekliinisiä tutkimuksia koskevat osat.

Seuraavassa esitetään lyhyesti joitakin kohtia, joissa uusi määräys eroaa aikaisemmasta.

Ettinen arviointi

Tähän asti on Lääkelaitokselle jätetyn tutkimusilmoituksen mukana vaadittu eettisen toimikunnan lausunto. Nyt riittää, kun kyseinen lausunto toimitetaan Lääkelaitokselle ennen tutkimuksen aloittamista. Tutkimusta koskeva ilmoitus voidaan nyt jättää samanaikaisesti sekä eettiselle toimikunnalle että Lääkelaitokselle. Ilmoituksen jättämisen jälkeen Lääkelaitoksella on 60 vuorokautta aikaa pyytää mahdollisia lisäselvityksiä. Jos niitä ei kyseisenä aikana pyydetä, voi tutkimus alkaa heti kun eettisen toimikunnan puoltava lausunto on toimitettu Lääkelaitokselle. Tämä kauan kaivattu uudistus nopeuttaa tutkimusten



Siniset pylväät kertovat Lääkelaitokselle ilmoitettujen ihmisiin kohdistuvien klinisten tutkimusten kokonaismäärät, punaiset pylväät niiden tutkimusten lukumäärät, joista tehtiin lisäselvityspyyntöjä ja violetit pylväät niiden tutkimusten lukumäärät, joita koskeviin ilmoitukseen pyydettiin täydennyksiä jo esitarkastuksen yhteydessä.

aloittamista. Tutkijan on kuitenkin varauduttava siihen, että sekä eettinen toimikunta että Lääkelaitos voivat pyytää lisäselvityksiä ja tehdä muutosehdotuksia tutkimussuunnitelmaan ja suostumusasiakirjaan.

Haittavaikutusten ilmoittaminen

Haittavaikutusten ilmoittamista on rajoitettu ja helpotettu. Aikaisemmin Lääkelaitokselle oli ilmoitettava kaikki vakavat haittatapahtumat. Nyt riittää, kun ilmoitetaan vain haittavaikutukset, jotka ovat sekä vakavia että odottamattomia. Haittavaikutus eroaa haittatapahtumasta siten, että vaikutukseksi sanotaan haitallista tapahtumaa, jonka syy-yhteys lääkkeeseen on mahdollinen. Ilmoitusten määräaikoja on pidentetty. Ne vakavat odottamattomat haittavaikutukset, jotka ovat johtaneet kuolemaan tai hengenvaaraan, on ilmoitettava Lääkelaitokselle 7 vuorokauden kuluessa. Muut vakavat ja odottamattomat haittavaikutukset on ilmoitettava 15 vuorokauden kuluessa. Jos haittavaikutus ei ole sekä vakava että odottamaton, riittää, kun siitä kerrotaan selvityksessä tutkimustuloksista. Mitä tarkoitetaan termeillä vakava ja odottamaton, ilmenee määräyksen alusta, jossa muutkin käytetyt termit on määritetty. Ilmoitukset on tehtävä mieluiten kirjeitse, mutta faksia voi käyttää poikkeustapauksissa. Sähköpostitse ilmoituksia ei tule tehdä.

Uusi asia on pitkäkestoisista tutkimuksista vuosittain annettava yhteenvedo epäillyistä vakavista haittavaikutuksista ja siihen liittyvä selvitys tutkittavien henkilöitten turvallisuudesta.

Muita muutoksia

Uuden määräyksen alussa on esitetty siinä käytettyjen termien määritelmiä. Termit ovat peräisin Suomen laista ja hyvän kliinisen tutkimustavan ohjeesta. Yhdenmukainen terminologia toivottavasti selventää määräyksen sisältöä ja helpottaa tietojen vaihtoa.

Tutkimustulosten harhaiseen raportointiin on viime vuosina kiinnitetty huomiota paitsi lääketieteellisissä lehdissä myös tiedotusvälineissä. Uusi määräys velvoittaa tutkijoi- ta antamaan selvityksen tutkimustuloksistaan vuoden kuluessa tutkimuksen päättymisestä. Jos tutkimus lopetetaan ennaikaisesti, keskeytyksestä ja siihen johtaneista syistä on ilmoitettava Lääkelaitokselle 15 vuorokauden kuluessa. Tutkimustulosten julkistaminen on tutkijan eettinen velvollisuus. Lääkelaitos pyrkii osaltaan seuraamaan, että tärkeitä tietoja ei salata, vaan ne annetaan viranomaisten ja koko lääketieteellisen yhteisön käyttöön.

Käytännön tarpeita palvelevat mm. käsittelymaksusta vapauttamista, monikeskustutkimuksen yhteishenkilöä, tutkimuksen käynnistämistä ja lopettamista koskevat yksiselitteiset ohjeet. Seikkaperäiset ohjeet ennen ihmistutkimuksia tarvittavista eläinkokeista on korvattu viittamalla EMEAn aiheeseen liittyviin jatkuvasti täydentyviin ohjeistoihin.

Mistä määräyksen saa?

Uusi määräys on luettavissa internetin kautta. Lääkelaitoksen kotisivulta www.nam.fi löytyvät yhteydet suomen- ja ruotsinkieliseen mää-

räykseen sekä epäviralliseen englanninkieliseen määräystekstiin. Kotisivulta löytyvät myös tarvittavat ilmoituslomakkeet täyttöohjeineen. Määräykseen on liitetty internet-osoitteita, joista löytyy tutkimuksiin liittyviä Suomen lakeja ja EU:n ohjeistoja. Painettua määräystä myy Edita Oy (puh. 020 45005) ja englanninkielisen käännöksen painettuna saa Lääkelaitoksesta, puh. (09) 4733 4213.



Konjugoitu pneumokokkipolysakkaridirokote Prevenar injektioneste, Wyeth-Lederle Vaccines S.A., Belgia

Prevenar on tarkoitettu 2 kuukauden – kaksivuotiaiden lasten rokotamiseen *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokki) serotyypin 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ja 23F aiheuttamia invasiivisia infektiota vastaan.

Rokotteen voi hankkia lääkemääräyksellä apteekista.

Pneumokokki voi aiheuttaa mm. bakteremian/sepsiksen, aivokalvontulehduksen ja bakteriemisen keuhkokuumeen. Rokote sisältää pneumokokkipolysakkarideja, jotka on konjugoitu difteriatoksoidiin ja adsorboitu alumiiniumfosfaattidjuvanttiin. Rokotteessa ei ole säilytysainetta.

Rokotteen kattamat pneumokokkityypit aiheuttavat suurimman osan näistä infektiosta. Alle kuuden kuukauden ikäisille lapsille annetaan lihakseen kolme annosta kuukauden välein, ensimmäinen yleensä kahden kuukauden iässä. Neljäs annos suositellaan annettavaksi toisen ikävuoden aikana. 7–12 kuukauden ikäisille lapsille suositellaan kahta annosta kuukauden välein ja kolmatta annosta toisen ikävuoden aikana. Yli vuoden ikäisille lapsille suositellaan kahta annosta, joiden väli tulee olla vähintään kaksi kuukautta.

Tehosterokotuksen tarvetta yli kaksivuotiailla lapsilla ei ole tutkittu, mutta riskiryhmiin kuuluvat lapset voidaan tarvittaessa rokottaa konjugoimattomalla pneumokokkipolysakkaridirokotteella. Prevenar voidaan antaa samanaikaisesti lasten muiden rokotteiden kanssa,

vaikkakin eri pistoskohtaan.

Pneumokokki aiheuttaa yleisesti mm. keskikorvan tulehduksia ja keuhkokuumeita. Vaikeita invasiivisia pneumokokki-infektioita tavataan etenkin pikkulapsilla, vanhuksilla ja henkilöillä, joiden vastustuskyky on alentunut. Suomessa pneumokokkrokotusta suositellaan erityisesti henkilöille, joilla pernatoiminta on huono tai se puuttuu kokonaan sekä niille, joilla on immuunipuutos.

Useissa maissa pneumokokki-infektioiden vaara on lisääntynyt bakteerikantojen antibioottiresistenssin takia. Pneumokokit jaetaan kymmeneen serotyyppiin bakteerin kapselipolysakkaridien mukaan. Kaupan olevissa konjugoimattomissa pneumokokkrokotteissa on 23 erilaista kapselipolysakkaridiantigeenia, joilla saadaan katetuksi noin 90 % pneumokokki-infektioista. Prevenarin seitsemän serotyyppiä kattavat Euroopassa hieman pienemmän osan infektiosta. Konjugoidun rokotteen etu verrattuna konjugoimattomaan polysakkaridirokotteeseen on parempi immunogeenisuus ja varsinkin immunologisen muistin syntyminen. Prevenarilla voidaan rokotaa pieniä lapsia, joilla konjugoimattoman rokotteen teho on huono. Toisaalta lisääntynyt immunogeenisuus saattaa merkitä lisääntyviä paikallisia ja systeemisiä reaktioita vanhemmilla lapsilla. Toistaiseksi Prevenarin käyttö on aiheellista vain alle kaksivuotiailla lapsilla.

Teho

Immunogeenisuutta ja siedettävyyttä on testattu useissa eri rokotusohjelmissa alle kaksivuotiailla lapsilla. Kliininen teho on osoitettu kahdessa vaiheen III tutkimuksessa, joista toinen tehtiin Kaliforniassa (Kaiser Permanente -tutkimus (37 868 lasta, vertailuryhmä sai meningokokkrokotuksen) ja toinen Suomessa (1 662 lasta, vertailuryhmä sai hepatiitti B-rokotuksen). Molemmissa tutkimuksissa rokote annettiin 2, 4 ja 6 kuukauden iässä. Lisäksi annettiin tehosteannos toisen ikävuoden aikana.

Yli 90 % lapsista kehitti merkittävän määrän vasta-aineita rokotteen sisältämille kapselipolysakkarideille. USA:n tutkimuksen ensisijainen tehomuuttuja oli rokotteen kattamien pneumokokkiserotyyppien aiheuttamat invasiiviset infektiot. Toissijaisena tehomuuttujana oli mm. keskikorvan tulehduksen ilmaantuvuus. Lähes kolmen vuoden seurannan aikana Prevenar-ryhmässä todettiin kolme rokotteen kattamien pneumokokkiserotyyppien aiheuttamaa invasiivista infektiota, kun vertailuryhmässä niitä tavattiin 49. Muiden pneumokokkiserotyyppien aiheuttamia invasiivisia infektiota tavattiin Prevenar-ryhmässä 3 ja vertailuryhmässä 6. Kliinisesti todetun ja röntgenologisesti vahvistetun keuhkokuumeen riski väheni 33 %, mutta keskikorvan tulehduksen vain 7 % (95 % luottamusväli 4,1–9,7).

Rokotteen tehoa akuutin keskikorvan tulehduksen ehkäisyssä tutkittiin Suomessa suoritettussa tutkimuksessa, jonka päämuuttuja oli bakteriologisesti vahvistettu otiitti. Niitä todettiin Prevenar-ryhmässä 1 177 ja vertailuryhmässä 1 267. Pneumokokin aiheuttamia otiitteja oli vastaavasti 271 (rokotteen kattamia tyyppinä 107) ja 414 (rokotteen kattamia serotyyppinä 250). Rokotteen teho sen kattamien pneumokokkien aiheuttamia keskikorvan tulehdusten ehkäisyssä oli siis huomattavasti suurempi kuin sen teho invasiivisia infektioita vastaan. Keskikorvan tulehdusten kokonaismäärä ei vähen-

tynyt merkittävästi. Molemmissa tutkimuksissa todettiin, että Prevenar-ryhmissä esiintyi hieman enemmän muiden kuin sen kattamien serotyyppien aiheuttamia otiitteja. Ilmiön kliinistä merkitystä ei toistaiseksi voida tarkasti arvioida, mutta epidemiologinen seuranta on paikallaan niissä maissa, joissa rokotetta käytetään paljon.

Turvallisuus

Yleisimmät haittavaikutukset ovat paikallisärsytys ja kuume. Paikallisreaktioiden määrä lisääntyy hieman vanhemmilla lapsilla ja varsinkin te-

hoiterokotuksen jälkeen. Kuume-reaktioita esiintyi 41,2 %:lla (yli 39° C 3,3 %:lla) lapsista, jotka saivat samanaikaisesti kokosolupohjaisen DTP-rokotteen. Yliherkkyysreaktiot olivat epätavallisia, kouristukset ja ohimenevä velttouskohtaus harvinaisia haittavaikutuksia. Yleiset rokottamisen vasta-aiheet ovat voimassa myös Prevenarin kohdalla.

Mahdolliset muut harvinaiset haittavaikutukset tulevat ilmi vasta rokotteen tullessa laajamittaiseen käyttöön.

Valmiste on tuotu apteekkeihin huhtikuussa.

Prevenar on konjugoitu pneumokokkipolysakkaridirokote, joka estää tehokkaasti niitä invasiivisia pneumokokki-infektioita, joiden aiheuttajat kuuluvat rokotteen kattamiin serotyyppihin. Rokotteen teho ja turvallisuus on osoitettu 2 kk:n – 2 vuoden ikäisillä lapsilla. Vanhemmilla lapsilla ja aikuisilla käytetään edelleen laajakirjoisempia konjugoimattomia pneumokokkipolysakkaridirokotteita. Rokote vähentää myös kattamiensa pneumokokkiserotyyppien aiheuttamien keskikorvan tulehdusten määrää, mutta sen vaikutus otiittien kokonaismäärään on erittäin vaatimaton. Yleisimmät haittavaikutukset ovat kuume ja paikallisreaktiot. Kuumereaktioiden määrä on lisääntynyt käytettäessä samanaikaisesti kokosolu-DTP-rokotteen kanssa. Suomessa pneumokokkirokotetta suositellaan potilaille, joiden perustautiin liittyy lisääntynyt vakavien pneumokokki-infektioiden riski.

Sibutramiini

Reductil 10 ja 15 mg kovat tabletit, Knoll Deutschland GmbH, Saksa

Farmakologia

Sibutramiini, beetafenetyyliamiini, voidaan katsoa kemiallisesti amfetamiinijohdokseksi, vaikka se ei amfetamiiniksi metaboloitukaan. Se on aihiolääke, jonka aktiiviset amiini-metaboliitit estävät noradrenaliinin ja serotoniinin sekä vähäisessä määrin dopamiinin takaisinottoa presynaptiseen hermopäätteeseen. Sibutramiinilla hoidetuista vapaaehtoisista otetut plasmanäytteet estivät merkittävästi noradrenaliinin (73 %) ja serotoniinin (54 %) takaisinottoa, mutta eivät juurikaan dopamiinin takaisinottoa (16 %). Sibutramiini ja sen metaboliitit eivät vapauta monoamiineja eivätkä estä monoamiinioksidaasia. Ne eivät sitoudu merkittävästi tunnettuihin keskushermoston välittäjänereseptoreihin. Ihmisellä sibutramiini aiheuttaa painon alenemista kylläisyydentunteen lisäämisen kautta. Sibutramiinilla on myös termogeenista vaikutusta, koska se vaimentaa lepoaineenvaihdunnan adaptiivista hidastumista laihduttamisen aikana. Painonlas-

kuun liittyy suotuisia muutoksia serumini lipideissä dyslipidemiapotilailla ja hoitotasapainossa tyyppin 2 diabetopotilailla.

Sibutramiini imeytyy käytännössä täydellisesti ja sillä on laaja ensikierron metabolia. Lähtöaineen huippupitoisuus (T_{max}) plasmassa saavutetaan keskimäärin 1,2 tunnin kuluttua annosta ja eliminaation puoliintumisaika on 1,1 tuntia. Kahden aktiivisen metaboliitin T_{max} on n. kolme tuntia ja eliminaation puoliintumisaika 14–16 tuntia. Kinetiikka on lineaarista annosvälillä 10–30 mg. Toistuvassa annossa metaboliittien vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan neljässä päivässä kerran vuorokaudessa annostuksella. Lihavuus, sukupuoli tai ikä eivät vaikuta merkittävästi sibutramiinin tai sen metaboliittien farmakokinetiikkaan. Aineet sitoutuvat plasman proteiineihin 94–97 %:sti. Sibutramiini ja sen aktiiviset metaboliitit metaboloituvat maksan kautta, jossa CYP3A4 on tärkein metaboliaan osallistuva sytokromi P450-isoent-

syymi. Metaboliittien jatkometaboliaan osallistuvat CYP3A4 ja CYP2C9. Muut (inaktiiviset) metaboliitit erittyvät lähinnä virtsaan. Sibutramiinilla tai sen metaboliiteilla ei ole merkittävää aktivoivaa tai inhibitorista vaikutusta CYP-entsyymeihin.

Teho

Näyttöä painonlaskusta liikalihavilla (BMI > 27 kg/m²) aikuisilla on saatu kuudesta plasebokontrolloidussa rinnakkaismuotoisessa kaksoissokkotutkimuksessa, jotka kestivät vähintään 12 kk. Suurimmalla osalla tutkimuksiin otetuista potilaista oli sairauksia: dyslipidemia 75 %:lla ja hypertensio 19 %:lla. Yksi kolmesta vertailevasta tutkimuksesta tehtiin ei-diabeetikoilla ja kaksi muuta tyyppin 2 diabeetikoilla. Sibutramiinin kykyä ylläpitää sillä aikaansaatu painonlaskua arvioitiin kahdessa tutkimuksessa ja sen kykyä alentaa painoa hyvin vähäkalorisen ruokavalion (VLCD) jälkeen arvioitiin yh-

Myyntilupakäsittelyn historiasta EU:ssa

Sibutramiini, noradrenaliinin ja serotoniinin kertymistä estävä liikalihavuuden hoitoon tarkoitettu lääke sai myyntiluvan Saksassa tammikuussa 1999, ja minkä jälkeen hakemukset jätettiin lähes kaikkiin EU-jäsenvaltioihin tunnustamismenettelyä noudattaen. Ranskaan on jätetty kansallinen hakemus. Lääke sai myyntiluvan USAssa 1997 ja se on rekisteröity myös lukuisissa Etelä-Amerikan maissa. Syyskuuhun 1998 mennessä lääkkeellä hoidettuja potilaita arvioitiin olevan yksin USAssa 600 000.

EU:n tunnustamismenettelyssä useat jäsenmaat esittivät vastalauseita, jotka koskivat lähinnä sibutramiinin turvallisuutta. Myyntiluvan hakija veti hakemuksen pois kahdeksasta jäsenvaltiosta, ja vain neljä jäsenvaltiota (Itävalta, Suomi, Italia ja Portugal) olivat valmiit myöntämään myyntiluvan. Belgian arvioija katsoi, että sibutramiini aiheutti verenpaineen ja sykkeen nousua huomattavalla osalla käyttäjistä ja että näiden vaikutusten pitkäaikaisseurauksia ei oltu dokumentoitu riittävästi. Hyöty/riskisuhte oli epäselvä, koska liikalihavilla potilailla on usein jo ennestään kohonnut verenpaine ja syke. Lisäksi näyttö sibutramiinin tehokkuudesta oli vaihteleva. Näistä syistä Belgia esitti lokakuussa 1999 EMEAlle eväämistä (eli lääkkeen käyttö koko EU:n alueella kyseenalaistettiin), ja pyysi sibutramiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty/riskisuhteen uudelleen arviointia.

Hakija toimitti lisätietoa tutkimuksista, ja komissio teki myönteisen päätöksen myyntiluvan suhteen 28.3.2001 ehdollisena. Myyntiluvan haltijan on tehtävä laaja kliininen tutkimus kardiovaskulaaririskien arvioimiseksi (plasebokontrolloitu, 5 vuoden pituinen, 11 000 potilasta) ja myyntiluvan haltijan tulee luoda ohjelma mahdollisen lääkeriippuvuuden seuraamiseksi.

dessä tutkimuksessa. Kaikkiaan pitkäkestoisiin tutkimuksiin osallistui yli 2 000 potilasta. Sibutramiinia (10 tai 15 mg vrk:ssa) saaneiden keskimääräinen painonlasku oli 7,6 kg, ja plaseboa saaneiden 3,1 kg. Useimmissa kuudesta kliinisestä tutkimuksesta ruokavaliota ja liikuntaa koskeva neuvonta oli melko yleisluonteista. Yhdessä tutkimuksessa käytettiin sisäänajovaiheessa VLCD-dieettiä, ja potilailta edellytettiin vähintään 6 kg:n laihtumista ennen lääkeshoidon aloittamista.

Paino oli kaikissa tutkimuksissa ensisijainen vastemuuttuja. Tulokset voidaan ilmoittaa myös onnistumisprosenttina: vähintään 10 % laihtuneiden osuutena. Tämä oli sibutramiinia saaneilla keskimäärin 33 % ja plaseboryhmässä (elämäntapa-, ruokavalio- ja liikuntavalistus) 14 %. Keskiarvona ilmoitettu painonlasku on vaatimaton, mutta 10 % vasteen saavuttaneiden määrä on hyväksyttävä. Laihdutuslääketutkimuksia koskevan ohjeiston (3) mukaan 10 %:n painonlasku katsotaan hoidollisesti merkitykselliseksi tavoitteeksi liikapainoisilla. Vyötärön ympäryksen pieneneminen (muutoskeskiarvo eri tutkimuksissa oli 4,2–11,3 cm) vastasi painonlaskua. Lihavilla tyyppin 2 diabeetikoilla todettiin glykoidun HbA:n laskeneen keskimäärin 0,6 prosenttiyksikköä sibutramiinihoidon aikana. Painonlasku korreloi positiivisesti glykemian hallintaan. Lihavilla dyslipidemiapotilailta todettiin seerumin HDL-kolesterolin nousseen 12–22 % ja triglyseridin laskeneen 9–21 % painonlaskun yhteydessä. Muita suotuisia vaikutuksia olivat seerumin virtsahappopitoisuuksien korjaantuminen ja kolesterolimuutoksia tukevat muutokset apolipoproteiini AI- ja B- fraktioissa.

Kliininen käyttö

Sibutramiini on indisoitu tukihoidona painonpudotusohjelmissa potilailta, joilla on ravitsemuksesta johtuva lihavuus sekä BMI vähintään 30 kg/m², tai joiden painoindeksi on vähintään 27 kg/m², kun mukana on muita lihavuuteen liittyviä riskitekijöitä kuten tyyppin 2 diabetes tai dyslipidemia. Valmistetta voidaan määrätä vain potilaille, joilla ei ole saatu lääkeshoidon aikana

Lihavuuden epidemiologiaa

Painoindeksi (BMI) saadaan jakamalla henkilön paino (kg) pituuden neliöllä (m x m). Normaalin ja liikapainon rajana pidetään yleensä painoindeksiä 25 kg/m². Aikuinen määritellään liikapainoiseksi tai lievästi lihavaksi, jos BMI on välillä 25–30 kg/m², ja lihavaksi, kun BMI > 30 kg/m². Lihavien miesten osuus on kaksinkertaistunut Suomessa viimeisen kolmen vuosikymmenen aikana. V. 1970 miehistä oli lihavia joka kymmenes, nyt joka viides, kuten naisistakin. FINRISKI-tutkimuksen mukaan 1990-luvun alussa oli työikäisistä miehistä 64 % ja naisista 48 % liikapainoisia. Kaikkein nopeinta lihavuuden kasvu on ollut alle 24-vuotiaiden joukossa (1). Merkittävin syy kansan lihomiseen lienee liikunnan ja työn fyysisen raskuuden väheneminen.

Lääkehoidolla saavutettava lisävaikutus laihdutustutkimuksissa on pääsääntöisesti heikompi kuin lääkeshoidon (elämäntapaohjaus, liikunnan lisäys, vähäenerginen ruokavalio jne.) perusvaikutus. Lääke saattaa kuitenkin olla ratkaisevana tukena laihtumisen alkuvaiheessa. Pienikin asetustason muutos ruokahalussa vaikuttaa pitkällä aikavälillä edullisesti painonkehitykseen. Tämä on kuitenkin yllättävän vaikeaa, sillä luonto on monin keinoin varmistanut ruokahaluun säilymisen.

Lihavuuden hoitoon käytettävät lääkkeet voidaan jakaa vaikutusmekanisminsa mukaan kolmeen luokkaan: ravinnon imeytymistä estävät, energiankulutusta lisäävät ja ruokahalua hillitsevät lääkkeet. Suomessa näistä on viime vuosina ollut käytettävissä vain rasvojen imeytymistä osittain estävä orlistaatti. Perusaineenvaihdunnan tasoa lisäävät lääkkeet soveltuvat vain pienelle ryhmälle, ja niinpä tutkimus on painottunut ruokahalua hillitseviin lääkkeisiin. Näistä amfetamiini- johdokset ovat tehokkaita, mutta niihin sisältyy sentraaliseen adrenergiseen stimulaatioon liittyvien haittojen ja ennen kaikkea riippuvuuden riski (2).

nonpudotusohjelmalla > 5 %:n laihtumista kolmen kuukauden aikana. Edelleen hoito tulee antaa osana pitkäaikaista integroitua painonpudotushoitoa lihavuuden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Valmisteyhteenvetoon on lisäksi sisällytetty potilasta ja reseptin kirjoittavaa lääkäriä velvoittavat lauseet: Potilaiden tulee muuttaa elintapojaan siten, että paino ei lähde nousemaan hoidon päättymisen jälkeen. Heille on kerrottava, että elleivät he pysty muuttamaan elintapojaan, he voivat lihoa uudestaan. Tämän kertominen on tuki Suomessa jo kuulunut hyvään kliiniseen hoitokäytäntöön.

Verenpainetta ja painoa tulee seurata aluksi kahden viikon välein. Potilaille, joiden vaste 10 mg:n sibutramiiniannokselle on riittämätön (alle 2 kg 4 vk aikana), annos voidaan nostaa 15 mg:aan. Jos paino ei laske seuraavan kuukauden kuluessa, hoito tulee keskeyttää. Edelleen hoidosta tulee sulkea ne potilaat, joilla verenpaine on lähtötilanteesta kohonnut oleellisesti (> 10 mmHg) kahdessa peräkkäisessä mittauksessa. Tutkimustietojen perusteella voidaan arvioida, että kolmen ensimmäisen kuukauden seurannan avulla voidaan karsia 60 % niistä potilaisista, jotka pyrkivät reagoimaan sibut-

ramiini- lääkeyhteyteen hypertensiivisesti. Hoito tulee keskeyttää 3 kk:n kohdalla, mikäli laihtuminen vakiintuu alle 5 %:iin lähtöpainosta. Kolmen kuukauden jälkeen seuranta-suositus on kuukauden välein 6 kk:een asti.

Vain pitkäaikainen painonlasku alentaa kardiovaskulaaritahtumien riskiä. Sibutramiinitutkimusten kesto on pääsääntöisesti ollut 12 kk. Ainoat käytettävissä olevat tiedot yli vuoden pituiselta ajalta on yhdestä tutkimuksesta (SB 1048), joka osoitti, että sibutramiinin käyttö lisää todennäköisyyttä säilyttää aiemmin aikaansaatu painonlasku. Koska turvallisuustieto pidemmästä hoitoajasta on niukkaa, on suositeltu hoidon enimmäiskesto yksi vuosi.

Lista kontraindikaatioista on pitkä. Sibutramiinia ei pidä antaa potilaille, joiden lihavuus johtuu elimellisistä tai tunnetusta hormonaalisesta syystä tai potilaille, joilla on psyykinen sairaus, sepelvaltimotauti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, takykardia, perifeerinen ahtauttava valtimosairaus, rytmihäiriö tai aivoverisuonisairaus (aivohalvaus tai TIA). Edelleen hoitoa ei pidä aloittaa epäadekvaatisti hoitotussa verenpainetaudissa (> 145/90 mmHg) tai potilaille, joilla on vaikea maksan tai munuaisten vaja-

toiminta, prostatahypertrofia ja siihen liittyvä virtsaretentio, feokromosytooma, hypertyreoidismi tai ahdaskulmaglaukooma. Huomattavaa on, että lääkkeen riski/hyötysuhdetta pidetään arveluttavana henkilöillä, joilla on aiempi syömishäiriö, huumeiden käyttö tai lääkkeiden tai alkoholin väärinkäyttö. Lääkettä ei saa määrätä toistaiseksi alle 18-vuotiaille tai yli 65-vuotiaille, tai raskauden tai imetyksen aikana. Monoamiinioksidaasinestäjän tai muun sentraalisesti vaikuttavan lääkkeen käyttö psykenlääkkeenä (depressio- tai psykoosilääke), painonpudotukseen tai unilääkkeenä samanaikaisesti sibutramiinin kanssa on kielletty.

Interaktiot

Metaboliatieta takia mahdollisia interaktioita aiheuttavia lääkkeitä on useita. CYP3A4:n estäjiä ovat mm. konatsolit, makrolidit ja siklosporiini. Indusioijia ovat mm. rifampisiini, fenytoiini, karbamatsipiini ja deksametasoni. Serotoniinireseptorin vaara piilee, mikäli sibutramiinia annetaan yhdessä muiden keskushermoston synapsiväleissä serotoniinipitoisuuksia lisäävien aineiden kanssa, kuten SSRI-depressiolääkkeiden, eräiden migreenilääkkeiden (kuten sumatriptani, dihydroergotamiini) tai eräitä opioidien (kuten pentatsosiini, petidiini, fentanyl, dekstrometorfaani) kanssa. Sentraaliset sympatomimeetit (esim. efedriini, pseudoefedriini ja ksymetatsoliini) voivat potentoida sibutramiinihoidon yhteydessä mahdollisesti esiintyvää verenpaineen nousua. Yhteiskäytöstä orlistatin kanssa ei ole tietoa. Sibutramiinin käytön lopettamisesta MAO-estäjän käytön aloittamiseen on kuluttava kaksi viikkoa.

Turvallisuus

Kliinisten tutkimusten mukaan verenpaine ja pulssitiheys nousevat sibutramiinihoidon aikana. Nousut ovat keskimäärin pieniä: systolinen ja diastolinen verenpaine nousivat keskimäärin 2–3 mmHg ja syke 4–5 /min. Kliinisesti merkittävä (> 10 mmHg) systolisen paineen nousu on havaittu n. 21 %:lla ja diastolisen paineen nousu 11 %:lla. Leposyke nousee > 10/min joka neljännellä. Lääkkeettömällä painonpudotusohjelmalla kohtalainen painonlasku saa aikaan 1–2 mmHg:n systolisen ja diastolisen verenpaineen laskun kutakin 1 %:n suuruista painonlaskua kohti. Sibutramiinihoidossa verenpaine nousi osalla potilaista vaikka heidän painonsa laski. Jos potilas kuitenkin onnistui oleellisesti (> 10 %) pudottamaan painonsa, ei verenpaineen nousua tapahtunut. Näillä potilailla nähtiin vuoden kestävässä tutkimuksessa merkittävä vasemman kammion massaindeksin (LVMI) pieneneminen (keskimäärin 4,4 g/m² 10 mg:n sibutramiiniannoksella).

Verenpaineen nousu tapahtuu todennäköisimmin sympaattisen hermoston stimulaation seurauksena. Tämä on merkittävin sibutramiinihoidon huolenaihe, koska verenpaineen nousu on yksi tunnustetuimmista kardiovaskulaarisista riskitekijöistä. Pulssitiheyden ja verenpaineen välillä on positiivinen korrelaatio, mutta ei tiedetä, onko takykardia itsenäinen riskitekijä. Kardiovaskulaarihaitan suhteen ollaan sensitiivisiä laihdutuslääkkeen kohdalla; laihdutuksen mahdollinen hyöty kohdistuu erityisesti kardiovaskulaaririskin pienentämiseen, ja edelliset ruokahalua hillitsevät, keskushermoston kautta vaikuttavat (fentermiini ja fenfluramiini) lääkkeet vedettiin markkinoilta pääasiassa kar-

diovaskulaarihaittojen (sydämen läppävauriot) takia (2).

Muutoin sibutramiini oli tutkimuksissa hyvin siedetty. Useimmat haittavaikutukset ilmaantuivat neljän ensimmäisen viikon aikana. Ne lievittyivät ja harvenivat ajan mittaan. Ne eivät yleensä olleet vakavia eivätkä vaatineet hoidon keskeyttämistä ja ne olivat korjaantuvia. Tavallisimmat haitat olivat verenpaineen ja sykkeen nousu, ummetus, suun kuivuus ja unettomuus. Hoidon päätyttyä vieroitusoireet, kuten päänsärky, masennus ja ruokahalun lisääntyminen, ovat olleet harvinaisia.

Sibutramiinilla on ominaisuuksia, joiden vuoksi väärinkäytön mahdollisuus on ilmeinen. Aine on piriste, ruokahalua vähentävä ja mielialaa mahdollisesti lievästi kohottava. EU:n yhteisesti sopimien, valmisteyhteenvedon liitettyjen velvoitteiden valvontaan ei löytyne resursseja Suomessa. Lihavuuden yleisyyden vuoksi sen hoitoon perehtyneitä lääkäreitäkin on paljon, joten lääkereseptien tulva on mahdollinen. Katukauppaan lääke tuskin kuitenkaan leviää.

Valmisteet on tuotu apteekkeihin toukokuussa.

Viitteet

1. Fogelholm M, Mustajoki P, Rissanen A, Uusitupa M (toim.). Lihavuus – ongelma ja hoito. Duodecim 1998.
2. Bray GA, Tartaglia LA. Medicinal strategies in the treatment of obesity. Nature 2000;404:672-677.
3. CPMP Note for Guidance on Clinical Investigation of Drugs Used in Weight Control (CPMP/EWP/281/96).

Sibutramiini on tervetullut lisä lääkärin valikoimaan lääkkeettömän painonpudotusohjauksen lisäksi. Aine on tällä hetkellä ainoa pääasiassa keskushermoston kautta vaikuttava laihdutuslääke. Mahdollisten riippuvuuden, väärinkäytön ja pitkäaikaishaittojen vuoksi lääkärikunnalta edellytetään kriittisyyttä. Lääkettä tulee määrätä vain terveydellisistä syistä, ja sibutramiinilla hoidettavaa, tervettäkin laihduttavaa tulee seurata jonkin aikaa myös hoidon päätyttyä. Hyöty-haittariskin arvioinnissa on syytä muistaa, että vain pitkäkestoinen muutos painossa on merkityksellinen.

Lisätietoja valmisteesta (European Public Assessment Report, EPAR ja valmisteyhteenvedo) on löydettävissä EMEA:n kotisivuilta internet-osoitteesta www.emea.eu.int/index/indexh1.htm

Nateglinidi

Starlix 60 mg, 120 mg, 180 mg kalvopäällysteinen tabletti

Novartis Europharm Limited, Britannia

Nateglinidin käyttöalue on yhdistelmähoito metformiinin kanssa tyyppin 2 diabetespotilaille, joiden diabetes ei ole hallinnassa suurimmalla siedetyllä metformiiniannoksella yksinään. Nateglinidia ei pidä käyttää yksinään, koska sen teho on metformiinia heikompi. Nateglinidia otetaan 1–30 minuuttia ennen aamiaista, lounasta ja päivällistä. Suositeltu aloitusannos on 60 mg kolme kertaa vuorokaudessa. Annosta voidaan lisätä postprandiaalisen (1–2 tuntia ateriasta) glukoosimäärityksen perusteella 120 mg:aan kolme kertaa vuorokaudessa. Enimmäisannos on 180 mg kolme kertaa vuorokaudessa. Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa lievässä tai keskivaikeassa maksan tai munuaisten vajaatoiminnassa. Kokemus vanhusten (yli 75-vuotiaat) hoidosta on vähäistä.

Farmakologia

Nateglinidi on D-fenyylialaniinin johdos eli se eroaa kemiallisesti muista oraalista diabeteslääkkeistä. Se on lyhytvaikutteinen insuliinierityksen lisääjä, joka vaikuttaa ennen kaikkea varhaiseen eritykseen aтерian jälkeen. Vaikutusmekanismi poikkeaa sulfonyyliureoista ja on samankaltainen kuin repaglinidilla. Nateglinidi sulkee ATP-riippuvat kaliumkanavat beetasolujen solukalvossa johtaen solun depolarisaatioon ja kalsiumkanavien avautumiseen. Nateglinidiannoksen jälkeen aikuis-

tyypin diabeetikoilla voidaan todeta insulinoerooppinen vaste ateriasta 15 minuutin kuluessa.

Nateglinidi metaboloituu hydroksyloitumalla pääasiassa CYP2C9-isoentsyymin välityksellä ja erittyy pääasiassa virtsaan. CYP2C9:n estäjät voivat lisätä hypoglykemian vaaraa. Nateglinidi ei näytä estävän CYP2C9:n eikä CYP3A4:n aktiivisuutta.

Teho

Nateglinidi on yksinään metformiinia tehottomampi, mutta yhdistettynä metformiiniin siitä on lisähyötyä. Metformiinin annos kahdessa kaksoissokossa lumekontrolloidussa yhdistelmähoitotutkimuksessa oli 1 g tai 1,5 g vuorokaudessa. Vaikutus HbA1c-arvoon ja paastoverensokeriin sekä aterianjälkeiseen verensokeriin oli additiivinen.

Nateglinidin tehoa on selvitetty useissa lume- ja aktiivilääkekontrolloiduissa tutkimuksissa. Niissä nateglinidi osoittautui lumetta tehokkaammaksi, mutta heikommaksi kuin metformiini. Yhteen tutkimukseen otettiin potilaita, joiden diabetes ei ollut riittävästi hallinnassa glibenklamidilla (10 mg/vrk). Glibenklamidin vaihtamisesta nateglinidiin ei ollut hyötyä. Toisessa tutkimuksessa nateglinidin lisääminen glibenklamidiin ei myöskään parantanut hoidon tehoa.

Nateglinidin ja metformiinin yh-

distelmää ei ole verrattu sulfonyyliurean ja metformiinin yhdistelmään. Näiden tutkimusten puuttuminen vaikeuttaa lääkkeen hoidollisen aseman määrittelyä. Vaikutuksista diabeetikkojen sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen ei ole tutkimuksia. Erona repaglinidiin on farmakodynaamisen tutkimuksen perusteella nateglinidin vaikutuksen nopeampi alkua ja lyhyempi kesto.

Turvallisuus

Merkittävin haittavaikutus on hypoglykemia. Kliinisissä tutkimuksissa tyyppin 2 diabeetikoilla ilmeni hypoglykemiaa hieman useammin nateglinidi-metformiinihoidon aikana (14,5 %:lla) kuin pelkkää nateglinidia (10,4 %:lla) tai metformiinia (6,9 %:lla) saaneilla potilailla. Hypoglykemia oli kuitenkin hieman harvinaisempaa yhdistelmähoitoa kuin pelkkää glibenklamidia (19,8 %:lla) saaneilla diabeetikoilla.

Harvinaisia haittavaikutuksia ovat yliherkkyysoireet ja maksasentsyymien nousu.

Pitkäaikaisissa tutkimuksissa nateglinidi yksinään ei aiheuttanut merkitsevää painonnousua. Vuoden hoidon jälkeen painon keskiarvon muutos oli nateglinidiryhmissä +1,2 kg, metformiiniryhmissä -1,0 kg ja yhdistelmähoitoryhmissä +0,3 kg. Nateglinidilla ei ole oleellista vaikutusta seerumin lipideihin.

Nateglinidi on lyhytvaikutteinen insuliinin vapauttaja, jota käytetään metformiiniin yhdistettynä, kun pelkällä metformiinilla ei ole saatu tyyppin 2 diabetesta hallintaan. Lääke otetaan 30 min kuluessa ateriasta. Yksinään sen teho on heikko. Yhdistämisestä sulfonyyliureaan tai sulfonyyliurean vaihtamisesta nateglinidiin ei ole osoitettu olevan hyötyä. Hoidollisen aseman määrittelyä vaikeuttaa puuttuva tutkimus tehosta suhteessa sulfonyyliurean ja metformiinin yhdistelmään.

Eflornitiini

Vaniqa 11,5 % emulsiovoide, Bristol-Myers Squibb, Britannia

Eflornitiinin käyttöaihe on naisten kasvojen hirsutismin hoito. Emulsiovoidetta levitetään hoidettavalle ihoalueelle kaksi kertaa vuorokaudessa. Ihoaluetta ei saa puhdistaa neljään tuntiin emulsiovoiteen levittämistä. Teho on osoitettu vain kasvojen ja leuanaluksen karvoittuneilla alueilla. Tilan paranemista on odotettavissa kahdeksan viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, mutta jatko hoito on tarpeen tuloksen säilyttämiseksi. Hoidon lopettamisen jälkeen tila saattaa palautua kahdessa kuukaudessa hoitoa edeltäneen kaltaiseksi. Hoito keskeytetään, jos neljän kuukauden kuluessa ei ole havaittavissa suotuisaa vaikutusta. Muiden karvanpoistomenetelmien käyttö hoidon ohessa voi olla tarpeen.

Farmakologia

Eflornitiini estää palautumattomasti ornitiinidekarboksylaasia. Ornitiinidekarboksylaasi osallistuu ihokarvojen kasvuun karvatupessa. Eflornitiiniannoksesta imeytyy tasapainotilas-

sa ihoon n. 0,8 %. Puoliintumisaika plasmassa on n. 8 tuntia, ja lääkeaine erittyy pääasiassa virtsaan.

Teho

Eflornitiinin tehoa on verrattu lumelääkkeeseen (voidepohja) kaksoissoikoissa tutkimuksissa, joihin osallistui yhteensä 594 naista. Hoitoaika oli 24 viikkoa. Hoitotulos arvioitiin muutoksena (neljän pisteen asteikolla, hoitavan lääkärin arvio) hoidon alusta. Arviointikohteet olivat karvojen pituus ja tiheys sekä sängin aiheuttama ihon tummuminen. Arvio tehtiin aina 48 tunnin kuluttua karvojen ajamisesta. Hoidon päättyessä 24 viikon kuluttua oli tulos parempi, huomattavasti parempi tai iho oli sileä/lähes sileä 70 %:lla naisista eflornitiiniryhmässä ja 42 %:lla lumeryhmässä. Selvin ero todettiin tuloksessa ”huomattavasti parempi” (29 % eflornitiiniryhmässä ja 9 % lumeryhmässä). Hoitotulos vähintään huomattava paraneminen useammin normaalipainoisilla (43 %) kuin ylipainoisilla (BMI vähin-

tään 30; 27 %) naisilla. Hoidon teho osoitettiin myös postmenopausaalisten naisten ryhmässä.

Potilaiden oman arvion perusteella kiusaantuneisuus kasvojen karvoituksen vuoksi väheni merkittävästi hoidon aikana, samoin aika, joka käytettiin karvoituksen poistamiseen tai peittämiseen.

Turvallisuus

Ainoa vasta-aihe on yliherkkyys eflornitiinille tai valmisteen apuaineille (mm. metyyli parahydroksibentsoaatti, propyyli parahydroksibentsoaatti).

Valmisteen käyttöä raskauden ja imetyksen aikana ei suositella.

Tavallisimmat haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa olivat akne (> 10 %), jota potilailla oli useimmiten jo ennen hoidon alkua. Voidepohjaan verrattuna ihon kirvely, pistely, kihelmöinti, ihottuma ja punoitus olivat eflornitiinia saaneilla naisilla tavallisempia. Näitä haittavaikutuksia ilmeni alle 10 %:lla potilaista.

Eflornitiinia sisältävä emulsiovoide on tarkoitettu kasvojen hirsutismin hoitoon. Teho on osoitettu lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Vaikutus on todettavissa yleensä 8 viikon kuluessa. Hoitoa ei pidä jatkaa 4 kuukautta kauemmin, jos se ei osoittaudu tehokkaaksi. Tila palautuu hoitoa edeltävän kaltaiseksi yleensä 2 kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä, joten jatko hoito on tarpeen saavutetun tuloksen säilyttämiseksi.

Diklofenaakkigeeli itsehoitoon

Diklofenaakkia 11,6 mg/g sisältävä Voltaren Emulgel 30 g:n pakkauksessa on hyväksytty itsehoitoon nyrjähdyksistä, venähdyksistä tai urheiluvammoista johtuvien lihasten ja nivelten kiputilojen hoitoon.

Käyttöaika itsehoidossa on rajoitettu 14 päivään. Jollei kiputila parane tai se pahene seitsemän päivän käytön jälkeen, suositellaan kääntymistä lääkärin puoleen. Voltaren Emulgeeliä ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille.

Diklofenaakkigeeli on hyväksytty itsehoitoon kaikkiaan 31 maassa, EU:n alueella Belgiassa, Ranskassa, Saksassa, Italiassa, Luxemburgissa, Portugalissa ja Britanniassa. Valmistuksesta on erittäin laaja kliininen kokemus, sillä vuodesta 1985 alkaen kaikkiaan noin 125 miljoonaa henkilöä on käyttänyt diklofenaakkigeeliä.

Käyttöaihe soveltuu itsehoitoon, jos hoidettava oire on itse helposti tunnistettavissa eikä sen hoitamatta

jättäminen johda vakaviin tai pysyviin haittoihin. Voltaren Emulgelin käyttöaihe täyttää nämä kriteerit.

Diklofenaakin teho myös geelinä on hyvin osoitettu. Geeliä hierotaan kevyesti kipeytyneelle alueelle 3–4 kertaa päivässä. Hoidon kesto riippuu käyttöaiheesta ja kliinisestä vasteesta.

Vasta-aiheena on yliherkkyys diklofenaakille, propyleeniglykolille, isopropanolille tai muille valmisteen sisältämille aineille. Voltaren Emulgel on vasta-aiheinen potilailla, joilla asetyylisalisyylihappo tai jokin muu prostaglandiinisynteesiä estävä anti-inflammatorinen aine on laukaissut astma-, urtikaria- tai akuutin riniitti-kohtauksen.

Valmisteen turvallisuus on hyvin osoitettu. Kliinisissä tutkimuksissa sitä on verrattu plaseboon sekä paikallisesti annettaviin vertailuvalmisteisiin, kuten ketoprofeeniin, naprokseeniin, indometasiiniin ja salisyylihappoon. Haittavaikutusten esiinty-

mistiheydessä ei ollut kliinisesti merkitsevää eroa Voltaren Emulgelin, plasebon ja vertailuvalmisteiden välillä. Geelin käyttöön liittyvät haitat ovat olleet lieviä ja ohimeneviä, pääasiallisesti ihohaittoja. Systeemisiä haittoja ei vähäisen imeytymisen vuoksi ole esiintynyt. Markkinoinnin jälkeisissä seurantatutkimuksissa 14 vuoden ajalta 128 miljoonalla potilaalla ei ole ilmennyt uusia haittoja eikä mitään sellaista, mikä puhuisi itsehoitokäyttöä vastaan.

Voltaren Emulgeeliä ei tule käyttää raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana muutoin kuin pakottavista syistä. Myöskään raskauden kolmannen kolmanneksen aikana sitä ei tule käyttää kuten ei muitakaan prostaglandiinisynteesin estäjiä kohdun supistelun heikentymisen ja/tai vastasyntyneen ductus arteriosuksen ennenaikaisen sulkeutumisen riskin vuoksi.

Itsehoitopakkaus on tuotu aptteekkeihin kesäkuun alussa.

Mitkä lääkeryhmät kasvattivat eniten korvausmenoja vuonna 2000?

Sairausvakuutus maksoi lääkekorvauksia viime vuonna 4 030 miljoonaa markkaa, mikä oli lähes 400 miljoonaa ja 10,9 % enemmän kuin vuonna 1999. Korvauksia sai 3,32 miljoonaa suomalaista.

Yli 65-vuotiaille maksettiin noin 40 % korvauksista, 16–64-vuotiaille noin 55 % ja alle 16-vuotiaille noin 5 %. Ikääntyneiden osuus korvauksista oli siis lähes kolminkertainen heidän väestöosuuteensa verrattuna.

Menot kasvoivat kaikissa korvausluokissa (kuva). Peruskorvausluokassa (50 %) ja alemmassa erityiskorvausluokassa (75 %) kasvu oli 10 %, ylempässä erityiskorvausluokassa (100 %) se oli 12 % ja lisäkorvauksissa 15 %.

Viime vuosien uudistuksiin kuuluvat ns. merkittävät ja kalliit lääkkeet. Tähän ryhmään kuuluvista lääkkeistä voidaan maksaa korvaus-

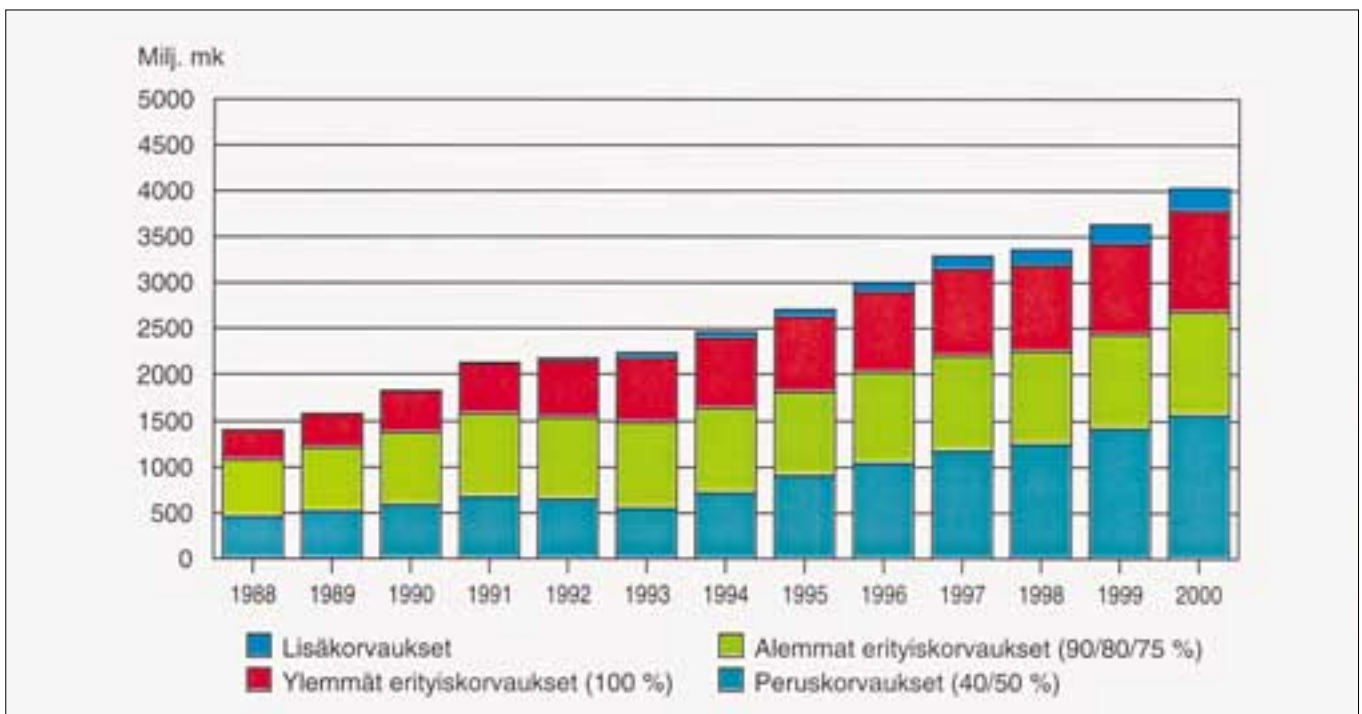
ta 50 %:n mukaan, jos potilas osoittaa lääkityksen tarpeellisuuden ja korvaamiselle asetettujen edellytysten täyttymisen lääkärin kirjoittamalla lausunnolla. Viime vuonna tähän ryhmään kuuluvista lääkkeistä sai korvauksia reilut 10 000 henkilöä, ja korvaussumma oli lähes 120 miljoonaa markkaa. Lähes puolet tämän ryhmän käyttäjistä sai korvauksia Alzheimerin taudin lääkkeitä. Muita tähän korvausluokkaan kuuluvia lääkeaineita ovat mm. interferonibeeta, sildenafili ja orlistiitti.

Taulukossa 1 mainitut suuret lääkeryhmät selittävät yli 70 % lääke-

menojen kasvusta vuonna 2000. Näiden lääkeryhmien kustannukset ennen korvauksen maksamista kasvoivat yhteensä 418 miljoonaa markkaa ja vastaavat korvaukset 284 miljoonaa markkaa. Potilaiden maksama osuus oli selvästi pienempi (131 mmk) kuin sairausvakuutuksen.

Statiinien käytön nopea kasvu jatkuu

Lääkkeiden pääryhmistä kasvoivat eniten sydän- ja verisuonilääkkeiden kustannukset. Kasvu edellisvuodesta oli 188 miljoonaa markkaa, mistä li-



Taulukko 1. Kustannusten kasvu eräissä lääkeyhmissä vuonna 2000 sekä sen jakautuminen Kelan ja potilaiden kesken

	Kustannuskasvu mmk	Kela mmk	Potilaat mmk
Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet	188	118	70
° seerumin lipidejä vähentävät lääkkeet	112	65	47
° reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet	52	39	13
° beetasalpaajat	20	13	7
° kalsiuminestäjät	14	9	5
Hermostoon vaikuttavat lääkkeet	113	91	22
° depressiolääkkeet	50	31	19
° psykoosilääkkeet	36	34	2
° epilepsialääkkeet	14	12	2
Ruansulatuselinten ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet	59	42	17
° ulkustaudin lääkkeet	30	16	14
° insuliinit	16	15	1
° oraaliset diabeteslääkkeet	4	3	1
Hengityselinten sairauksien lääkkeet	58	36	22
° adrenergiset inhalaattorit	44	32	12
° systeemisesti käytettävät astmalääkkeet	5	4	1

pidilääkkeiden osuus oli 112 mmk eli 60 %. Lipidilääkkeiden käyttäjämäärä on kasvanut nopeasti niin meillä kuin muuallakin Pohjoismaissa. Vuonna 1996 oli 73 000 käyttäjää ja viime vuonna jo 222 000 (taulukko 2). Käyttäjämäärä kasvoi 48 000 henkilöllä vuoden 2000 aikana. Tähän vaikutti osaltaan heinäkuun 2000 alussa voimaan tullut uudistus, jonka mukaan sepelvaltimotautipotilaat voivat saada lipidilääkkeet korvattuina alemman erityiskorvausluokan mukaan. Tällaiset oikeudet myönnettiin loppuvuoden aikana 44 000:lle sepelvaltimotautipotilaalle. Uudistus vaikutti välillisesti myös sepelvaltimotautipotilaiden kokonaismäärään Kelan rekisterissä, sillä uusia oikeuksia haettiin ja myönnettiin tämän sairauden vuoksi useita tuhansia enemmän kuin aikaisempina vuosina.

Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeistä sai korvauksia kaikkiaan 945 000 potilasta ja korvauksia maksettiin yli miljardi markkaa. Tästä summasta 70 % koostui erityiskorvauksista. Korvauksia saaneista potilaista yli puolella oli käytössään beetasalpaaja. Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä eli ACE:n estäjiä ja angiotensiini II:n estäjiä sekä niiden diureettiyhdistelmiä käytti 313 000 ja kalsiumin estäjiä 218 000 potilasta.

Psykoosilääkitys muuttuu kalliimmaksi

Depressio- ja psykoosilääkkeiden kustannukset kasvoivat hermoston sairauksien lääkkeitä eniten. Psykoosilääkkeistä korvausta saaneiden määrä kuitenkin pieneni hieman, mutta menot kasvoivat silti 36 miljoonaa markkaa, minkä sairausvakuutus kustansi lähes kokonaan. Kasvuun vaikuttivat toisen polven psykoosilääkkeiden lisääntyvä käyttö sekä olantsapiinin hyväksyminen 100 %:n korvausluokkaan.

Depressiolääkkeiden käyttö on kasvanut jatkuvasti 1980-luvun lopusta lähtien, ja viime vuonna niistä korvausta saaneiden määrä suureni 21 000:lla käyttäjällä ja lääkemeno 50 miljoonalla markalla. Sairausvakuutuksen osuus kustannusten kasvusta oli hieman yli 60 %. Lääkemenojen kasvu johtui paitsi käyttäjämäärän suurenemisesta myös siirtymisestä käyttämään uusimpia ja kalliimpia valmisteita. Korvausmenot kasvatettiin lisäksi mirtatsapiinin ja venlafaksiinin tulo erityiskorvattaviksi.

Muista hermostoon vaikuttavista lääkkeitä epilepsialääkitys uudistuu ja on muuttumassa aikaisempaa kalliimmaksi. Kustannukset kasvoivat 14 miljoonalla markalla, mistä sairausvakuutus maksoi valtaosan.

Kasvua vauhditti joidenkin uusien epilepsialääkkeiden saama erityiskorvattavuus.

Hermostoon vaikuttavista lääkkeistä korvausta saaneiden määrä pieneni kaikkiaan kuudella prosentilla edellisvuodesta (taulukko 2). Määrän pienentymiseen ovat vaikuttaneet suuresti neuroosi- ja unilääkkeistä korvausta saaneiden määrän supistuminen. Tämä puolestaan johtuu siitä, että lääkeyritykset ovat poistaneet jo lähes kaikki unilääkkeiden pienet ja keskikokoiset pakkaukset korvattavien lääkkeiden joukosta, ja sama on tapahtumassa neuroosilääkkeiden kohdalla.

Ulkuslääkkeiden käyttö yleisty edelleen

ATC-luokituksen pääryhmään A kuuluvien eli ruoansulatuselinten ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeiden kustannukset kasvoivat viime vuonna 59 miljoonalla markalla, mistä ulkuslääkkeiden osuus oli puolet. Ulkuslääkkeistä sai korvausta 274 000 henkilöä, mikä oli 18 000 enemmän kuin edellisenä vuonna. Ryhmän sisällä on tapahtunut siirtymistä H₂-salpaajien käytöstä protonipumpun estäjiin. Niiden käyttäjämäärät kasvoivat edellisvuodesta kaikilla muilla lääkeaineilla paitsi omepratsolilla, jolla

Taulukko 2. Käyttäjien määrä sekä vastaavat kustannukset ja korvaukset Kelan lääkekorvausrekisterissä 2000

	Käyttäjät	Kokonaiskustannukset mmk	Korvaus mmk
Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet	945 000 (+ 4 %)	1 686	1 024
° seerumin lipidejä vähentävät lääkkeet	222 000	420	215
° reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet	313 000	402	260
° beetasalpaajat	504 000	372	236
° kalsiuminestäjät	218 000	275	187
Hermostoon vaikuttavat lääkkeet	682 000 (- 6 %)	1 024	664
° depressiolääkkeet	268 000	374	209
° psykoosilääkkeet	121 000	208	173
° epilepsialääkkeet	73 000	108	92
Ruuansulatuselinten ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet	572 000 (+ 4 %)	743	519
° ulkustaudin lääkkeet	274 000	285	145
° insuliinit	67 000	193	186
° oraaliset diabeteslääkkeet	115 000	119	100
Hengityselinten sairauksien lääkkeet	1 092 000 (+ 4 %)	686	406
° adrenergiset inhalaatiot	223 000	204	141
° muut astmainhalaatiot	215 000	250	170

määrä pieneni noin 3 %:lla. Lansopratsoli saavuttikin jo käyttäjämäärässä omepratsolin.

Insuliinivalmisteiden kustannukset kasvoivat 16 miljoonalla markalla ja oraalisten diabeteslääkkeiden 4 miljoonalla markalla. Molemmat ryhmät korvataan ylemmän erityiskorvausluokan mukaisesti, joten sairausvakuutus maksoi kustannuskasvun lähes kokonaan. Insuliinin käyttö tyypin 2 diabeteksen hoidossa on ilmeisesti yleistymässä, mikä selittää osin sitä, että näitä valmisteita käytti 67 000 henkilöä ja määrä kasvoi noin 3 500:lla edellisvuoteen verrattuna. Uusimmat insuliinivalmisteet ovat kalliimpia kuin aikaisemmin käyttöön tulleet, joten potilaskohtaiset korvaukset kasvoivat.

Diabetes on etenkin 1990-luvun lopulla yleistynyt suhteellisen nopeasti etenkin miesten keskuudessa, mikä näkyy erityiskorvattaviin lääkkeisiin oikeutettujen rekisterissä selvästi. Oraalisten diabeteslääkkeiden menojen kasvu selittyikin lähes kokonaan sillä, että uusia käyttäjiä tuli lisää hieman yli 5 000. Kaikkiaan näitä lääkkeitä käytti 115 000 henkilöä.

Astmalääkitys uudistuu

Hengityselinten sairauksien lääkkeitä sai korvauksia vuoden 2000 aikana yli miljoona henkilöä. Kustannukset olivat 686 miljoonaa markkaa ja korvaukset 406 miljoonaa. Korvaussummasta lähes 70 % maksettiin alemman erityiskorvausluokan mukaisesti eli lähinnä astman vuoksi. Toisaalta tämän ryhmän lääkkeiden käyttäjistä valtaosa saa lääkkeitään peruskorvauksen, koska lääkkeitä yskän, allergisten silmäoireiden, heinänuhan tai lievän astman hoitoon eivät ole erityiskorvattavia.

Astmalääkkeistä kasvoivat erityisesti adrenergisten inhalaatioiden kustannukset. Keskimääräinen lääkehoidon kustannus oli käyttäjää kohti lähes 160 markkaa suurempi kuin edellisenä vuonna. Kyseiseen ryhmään kuuluvat uudet pitkävaikutteiset sympatomimeetit salmeteroli ja formoteroli. Niistä erityisesti jälkimmäisen käyttö yleistyi viime vuonna. Pelkkää salmeterolia sisältävän valmisteiden käyttäjämäärä sen sijaan väheni yli 3 000:lla, mutta tämän selittää salmeterolia ja flutikasonia sisältävän yhdistelmävalmisteiden melko nopeasti yleistynyt käyttö. Hiljattain on markkinoille tullut vastaava budesonidin ja formotero-

lin yhdistelmä, joten kilpailu ryhmän sisällä kiihtyy.

Tulevaisuusnäkymiä

Vuotuiset lääkekorvaukset ovat 90-luvulla kasvaneet lamavuosia 1992 ja 1993 sekä hintojen alennusvuotta 1998 lukuun ottamatta 8–16 %:lla. Korvauksia saaneiden osuus väestöstä on sen sijaan pysytellyt vuodesta toiseen melko vakaana, joten korvauksia on kasvattanut pääasiassa lääkehoidon uudistuminen. Vuoden 2000 kehitys osoittaa selvästi, että sairausvakuutuksen osuus lääkekulujen maksajaosapuolena on kasvamassa. Toisaalta Suomessa potilaat ovat maksaneet lääkkeitään suuremman osuuden kuin useimmissa muissa EU-maissa.

Väestön ikääntymisen odotetaan lisäävän sairastavuutta ja sen myötä lääkehoidon tarvetta. Pelkkä ikärakenteen muutos ei kuitenkaan tule vaikuttamaan olennaisesti lääkekustannuksiin lähimmän 10 vuoden aikana. Sen jälkeen tilanne muuttuu, kun suuret ikäluokat tulevat eläkeikään. Korvausten kasvu tulee lähivuosina riippumaan ratkaisevasti siitä, miten nopeasti uudet lääkkeet syrjäyttävät aikaisemmin käyttöön otettuja.

Misteli syövän hoidossa

Misteli (*Viscum album*) on loiskasvi, joka elää Keski-Euroopassa tiettyjen lehtipuuden oksilla. Sitä on käytetty vuosisatoja mm. kohonneen verenpaineen ja ahdistuneisuuden hoitoon. Antroposofisessa lääketieteessä misteliuutteita käytetään injektioina pahanlaatuisten kasvainten hoidossa.

Valmisteet ja niiden käyttö

Keski-Euroopassa on markkinoilla eri tavoin valmistettuja tuotteita, joiden koostumukset poikkeavat toisistaan. Useimmat valmisteet sisältävät voimakkaasti laimennettua misteliuutetta 0,0001–50 mg/ml. Lisäksi joihinkin valmisteisiin on lisätty erittäin pieniä määriä (< 0,001 %) metalleja, kuten elohopeaa, hopeaa tai kuparia. Terapeutit valitsevat käytettävän valmisteen ja annoksen yksilöllisesti potilaan, syöpätyypin sekä taudin vaikeusasteen ja levinneisyyden perusteella. Valmiste injektoidaan kasvaimen läheisyyteen ihon alle yleensä aamuisin 3–7 kertaa viikossa annosta asteittain suurentaen. Hoitajakso saattaa kestää useita viikkoja ja se saatetaan toistaa useita kertoja vuodessa. Hoito annetaan yleensä tavanomaisten syöpähoitojen rinnalla tai niiden jälkeen.

Lääkintöhallitus myönsi jo 1980-luvulla myyntiluvat kahdelle misteliinjektiosarjalle, joita edelleen saa apteekista lääkärin määräyksellä (Heli-xor, Iscador). Molempiin sarjoihin kuuluu useita eri valmisteita riippuen mistelin isäntäpuusta sekä valmisteeseen lisätystä metallista.

Mistelivalmisteiden käyttötarkoituksiksi hyväksyttiin ”Käytetään antroposofisena valmisteena”. Viranomaisen näkemyksen mukaan mistelivalmisteita voitiin pitää ohjeiden mukaan käytettyinä riittävän turvallisina, mutta näyttöä niiden tehosta syöpätautien hoidossa riittämättömänä. Valmisteille myönnettiin myyntilupa, jotta ne olisivat niiden lääkäreiden saatavilla, jotka halua-

vat hoitaa potilaitaan antroposofisen ideologian mukaisesti. Suomessa muutamat lääkärit käyttävät edelleen näitä valmisteita tukihoidona syöpäsairauksissa. Lääkelaitoksen tietoon ei ole tullut, että yksikään näistä lääkäreistä olisi suosittanut tavanomaisten syöpähoitojen lopettamista.

Teho

Mistelivalmisteilla on tehty kymmenkunta kontrolloitua kliinistä tutkimusta syövän hoidossa. Rohdosta on annettu ihonalaisina injektioina ja sen vaikutusta on verrattu joko lumeeseen tai kokonaan hoidotta oleviin potilaisiin. Potilaat sairastivat erilaisia ja eri vaikeusasteisia syöpäsairauksia. Tutkimukset on toteutettu joko tavanomaisen syöpähoiton lisänä tai terminaalivaiheessa muiden hoitojen lopettamisen jälkeen. Tutkimuksista tehdyissä kahdessa laajahkossa katsauksessa todettiin lähes kaikkien tutkimuksien suunnittelussa, toteutuksessa tai tilastokäsittelyssä merkittäviä puutteita (1,2). Laadullisesti parhaassa tutkimuksessa rohdoksella ei ollut merkittävää positiivista vaikutusta keuhkosyöpää sairastavilla potilailla (3).

Myöhemmin on julkaistu muutamia uudempia kliinisiä tutkimuksia, joista osa on edelleen laadullisesti

puutteellisia (4,5), osa alustavia negatiivisia tuloksia (6,7) ja yksi hyvä negatiiviseen tulokseen päätynyt saksalainen tutkimus (8). Tässä satunnaistetussa tutkimuksessa oli mukana noin 500 kaulan ja pään alueen syöpää sairastavaa potilasta. Puolet potilaista sai tavanomaisen syöpähoiton ja puolet niiden lisäksi misteliuutetta kahdesti viikossa 12 viikon jaksoissa 5 vuoden ajan. Potilaiden elämänlaadussa, kuolleisuudessa ja immuunivasteessa ei todettu merkittäviä eroja hoito- ja vertailuryhmien välillä.

Mistelini marjoja sellaisenaan tai yhdistelmävalmisteina on suositettu useiden eri tautien ja oireiden hoitoon. Rohdoksen englantilainen nimi ‘*all-beal*’ viittaa sen laajaan käyttöön. Marjojen käyttöä ei enää suositella, koska niiden tehosta ei ole näyttöä ja ne voivat aiheuttaa myrkytyksiä.

Turvallisuus

Ihonalaisina pieninä annoksina ohjeen mukaisesti käytetyt misteliuutteet eivät yleensä ole aiheuttaneet vakavia haittoja (2,9). Joitakin vakavia haittoja on kuvattu laskimon-sisäisen käytön yhteydessä tai nautittaessa marjoja tai suuria määriä rohdosta suun kautta, mm. oksentelua, kouristuksia, pulssin laskua ja jopa kuolemantapauksia (10). Myös eläimillä on kuvattu joitakin rohdoksen aiheuttamia myrkytyksiä.

Edellä mainitussa saksalaisessa viisi vuotta kestäneessä tutkimuksessa voimakkaasti laimennetun misteliuutteen ei todettu aiheuttaneen vakavia haittavaikutuksia (8).

Misteliuutteen ihonalainen injektio aiheuttaa usein pistoskohtaan arkuutta ja tulehdusreaktion. Lisäksi ruumiinlämpö saattaa nousta puolisen astetta aiheuttaen päänsärkyä ja vilunväristyksiä. Näiden haittojen sanotaan lieventyvän pistohoidon edetessä. Rohdosuute saattaa myös aiheuttaa ortostaattista hypotoniaa,



ja injektioiden yhteydessä on ilmennyt myös vakavia anafylaksiareaktioita (4).

1980-luvulla julkaistiin tapausselostus, jossa suun kautta nautitun mistelivalmisteen epäiltiin aiheuttaneen maksatulehduksen (11). Valmiste sisälsi kuitenkin muitakin rohdoksia ja tapaus jäi tarkemmin selvittämättä (12).

Milloin ei saa käyttää?

Saksassa misteli-injektioita ei suositeta käytettäväksi kroonisissa infektiotautisairauksissa, kuten tuberkuloosi- tai AIDS-potilailla, joskin USA:ssa rohdosta kokeillaan myös HIV-infektioissa. Misteliä ei suositella raskauden ja imetyksen aikana eikä lapsille. Rohdos saattaa lisätä kohtalihaksen supistusherkkyyttä.

Misteli saattaa teoriassa voimistaa verenpainelääkkeiden ja vähentää immunosuppressiivisten lääkkeiden, kuten siklosporiinin, hoitovastetta.

Kirjallisuus

1. Kleijnen J, Knipschild P. Mistletoe treatment for cancer: review of controlled trials in humans. *Phytomedicine* 1994; 1:255-60
2. Kaegi E. Unconventional therapies for cancer: 3. Iscador. *Can Med Assoc J* 1998; 158:1157-9

3. Dold U, Edler L, Mäurer HC, Muller-Wening D, Sakellariou B, Trendelenburg F ym. Krebszusatztherapie beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1991

4. Friess H, Berger HG, Kunz J, Funk N, Schilling M, Buchler MW. Treatment of advanced pancreatic cancer with mistletoe: results of a pilot study. *Anticancer Res* 1996; 16: 915-20

5. Grossarth-Maticke R, Kiene H, Baumgartner SM ym. Use of Iscador, an extract of European mistletoe (*Viscum album*) in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomised match-pair studies nested with a cohort study. *Altern Ther Health Med* 2001;7:57-66,68-72,74-6

6. Kleeborg UR, Brocker EB, Lejeune F ym. Adjuvant trial in melanoma patients comparing rIFN-alpha to rIFN-gamma to Iscador to a control group after curative resection of high-risk primary (o3 MM) or regional lymph node metastasis (EORTC 18871) *Eur J Cancer* 1999; 35 suppl 4:S82

7. Lenartz D, Dott U, Menzel J, Schierholz JM, Beuth J. Survival of glioma patients after complementary treatment with galactoside-specific lectin from mistletoe. *Anticancer Res* 2000; 20(3B): 2073-6

8. Steuer-Vogt MK, Bonkowsky V, Ambrosch P ym. The effect of an adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients: a randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2001; 37:23-31

9. <http://cancernet.nci.nih.gov/cam/mistletoe.htm>

10. Ernst E. Mistletoe for cancer? *Eur J Cancer* 2001; 37:9-11

11. Harvey J, Colin-Jones DG. Mistletoe hepatitis. *B Med J* 1981; 282:186-7

12. Stickel F, Egerer G, Seitz HK. Hepatotoxicity of botanicals. *Public Health Nutr* 2000; 3:113-24

Laboratoriotutkimuksissa mistelillä on solutasolla todettu joitakin vaikutuksia, jotka periaatteessa saattaisivat olla hyödyllisiä joissakin syöpäsairauksissa. Ihmisillä tehdyt tutkimukset ovat kuitenkin päättyneet siihen, että rohdoksella ei ole syövän etenemistä hidastavaa, syöpäpotilaiden elinikää pidentävää eikä elämäntilaa parantavaa vaikutusta. Mistelin puolestapuhujat saattavat viitata tutkimuksiin, joissa rohdoksella on todettu joitakin positiivisia vaikutuksia syöpätaudeissa. Nämä tutkimukset ovat laboratorio- tai eläintutkimuksia, joiden tulosten soveltaminen sellaisenaan syöpäpotilaiden hoitoon on vastuutonta, taikka yksittäisiä tapausselostuksia tai kontrolloimattomia ihmistutkimuksia, joiden tuloksia ei myöskään voi suoraan soveltaa potilaan hoitoon.

Zybanin käyttöön liittyviä turvallisuusvaroituksia

Bupropionia sisältävä lääkevalmiste on tarkoitettu nikotiinista riippuvaisten henkilöiden tupakasta vieroittamiseen. Zybanilla ei ole Suomessa myyntilupaa, mutta sitä määrätään meillä erityisluvulla tähän tarkoitukseen. Valmisteyhteiden tiedot lisäksi lääkkeen määräämisessä ja käytössä kehoitetaan nyt kiinnittämään erityistä huomiota seuraaviin seikkoihin:

Hoitoa aloitettaessa suositellaan 150 mg:n vuorokausiannosta jatkettavaksi kuuden (6) päivän ajan aiemman kolmen päivän sijaan ja siirtymistä 300 mg:n vuorokausiannokseen vasta seitsemäntenä (7.) hoitopäivänä alkuvaiheessa todettujen haittavaikutusten vähentämiseksi. Zybanin kerta-annos ei saa ylittää 150 mg:aa eikä vuorokausiannos 300 mg:aa.

Lääkettä ei saa käyttää, jos tupakoitsija sairastaa tai on sairastanut epilepsiaa, saanut tajuttomuus- ja kouristuskohtauksen tai muunlaisen epileptisen kohtauksen. Lääkettä ei saa käyttää, jos henkilöllä on todettu aivokasvain. Lääke on vasta-aiheinen potilailla, jotka ovat vastikään lopettaneet alkoholin tai bentsodiatsepiinien käytön.

Kaikkien potilaiden osalta on arvioitava haitoille altistavat riskitekijät, joita ovat mm. muiden kouristuskynnystä alentavien lääkkeiden samanaikainen käyttö, alkoholin väärinkäyttö, aiempi aivovamma, insuliinia tai oraalisia diabetislääkkeitä vaativa diabetes sekä piristeiden ja keskushermostoon vaikuttavien laihdutuslääkkeiden käyttö.

Lisää asiasta on luettavissa Lääkelaitoksen kotisivuilla www.nam.fi/tiedotteet.

Uusia ohjeita myyntiluvan hakijoille

EMEA:n lääkevalmistekomitea (CPMP) on hyväksynyt kolme uutta lääkkeiden laatua koskevaa ohjetta, jotka tulevat voimaan 1.9.2001.

- **Note for Guidance on Process Validation** (CPMP/QWP 848/96). Ohjeessa selvitetään, kuinka lääkevalmisteiden ns. tavanomaisten valmistusprosessien prosessivalidointitiedot liitetään myyntilupahakemukseen, ja miltä osin ne jäävät GMP-tarkastusten yhteydessä arvioitaviksi. Myyntilupahakemukseen tulee liittää tuotekehitystutkimusten ja ainakin laboratorio- ja/tai pilottierillä tehtyjen tutkimusten pohjalta suunnitelma tuotantoerillä tehtäväksi prosessi-validoinniksi (*process validation scheme*). Ohjeen liitteessä on esitetty, mitä tietoja suunnitelman vähintään tulee sisältää. Lopullisten tuotantoeriin perustuvien validointitietojen tulee olla niiden valmistuttua myyntiluvan myöntämisen jälkeen valmistuspaikassa tarkastusviranomaisten tarkastettavissa. Ohje ei sellaisenaan ole tarkoitettu sovellettavaksi bioteknologisten eikä biologista alkuperää olevien tuotteiden valmistusprosesseihin eikä muihin ns. *non-standard* -prosesseihin, joiden osalta myyntilupahakemukseen tulee aina liittää tässä ohjeessa esitettyä täydellisemmät validointitiedot. EMEA:n eläinlääkekomitea (CVMP) on hyväksynyt saman ohjeen sovellettavaksi myös eläinlääkkeisiin. Eläinlääkeohjeistossa sillä on oma viitenumerosa (EMEA/CVMP/598/99)
- **Note for Guidance on Parametric Release** (CPMP/QWP/3015/99). Ohje on tässä vaiheessa rajattu koskemaan erityisesti vain steriiliyskokeen korvaamista erien vapauttamisessa prosessiparametrien määrittämiseen ja seurantaan perustuvalla menettelyllä. Ohjeessa esitetään keskeiset asiat, jotka hakijan tulee dokumentoida ja liittää hakemukseen sekä viittaukset niihin GMP-säädöksiin ja asioihin, joihin kiinnitetään huomiota valmistuspaikan tarkastuksessa. Ennen hakemuksen hyväksymistä tehdään valmistuspaikassa yleensä tuotekohtainen GMP-tarkastus. Siitä voidaan perustellusta syystä luopua, jos samassa valmistuspaikassa valmistetulle vastaavanlaiselle tuotteelle on aikaisemmin hyväksytty *parametric release* -menettely. Useimmiten menettelylle haetaan hyväksyntää muutoshakemuksella vasta myyntiluvan myöntämisen jälkeen, sitten kun tuotteen valmistuksesta on kertynyt riittävästi kokemusta ja tietoa. Ohje ei kuitenkaan estä menettelyn esittämistä jo myyntilupaa haettaessa, mikäli valmistajalla on kaikki tarvittavat selvitykset siinä vaiheessa valmiina. Hakemuksia laatiessaan on hakijoiden on syytä perehtyä myös samanaikaisesti voimaan tulevaan vastaavaan GMP-ohjeeseen.
- **Note for Guidance on In-Use Stability Testing of Human Medicinal Products** (CPMP/QWP/2934/99). Ohje on tarkoitettu käytettäväksi muiden säilyvyystutkimusohjeiden ja tuotekehitystä käsittelevän ohjeen rinnalla useita annoksia sisältävien avattujen pakkausten käyttöajan ja niiden mahdollisten erityisten säilytysolosuhteiden määrittämiseksi tai esitettäessä perusteluita sille, ettei avatun pakkauksen käyttöaikaa ole erikseen ilmoitettu. Ottaen huomioon, että ohjetta voidaan soveltaa hyvin erilaisiin valmisteisiin, se on laadittu suhteellisen yleisellä tasolla. Siinä on lyhyesti ohjeistettu tutkittavien erien valintaa, koesuunnittelua ja säilytysolosuhteita sekä mainittu esimerkkejä tutkittavista parametreista. Lisäksi siinä on viitattu analyttisten menetelmien kuvaamiseen, validointiin ja valintaan sekä tulosten esittämiseen, arviointiin ja johtopäätösten tekemiseen. Aikaisemmin hyväksytty eläinlääkkeitä koskeva vastaava ohje tullaan mahdollisuuksien mukaan yhdenmukaistamaan tämän ohjeen kanssa.

Liisa Turakka

Biomateriaalitietoa kommentoitavana Lääkelaitoksen kotisivuilla

Biomateriaalit ovat merkittävä osa lääketieteen kehityksessä, ja kehityspolku lienee vasta alkumetreillään. Ajantasainen tieto biomateriaaleista on oleellinen osa lääketieteen kehityksen seuraamista. Tietoa biomateriaaleista tarvitsevat paitsi lääketieteen ammattilaiset myös lainsäädäntöön, valvontaan ja tuotteiden valmistukseen ja kauppaan osallistuvat henkilöt. EU:n lainsäädäntöhankkeisiin osallistuminen edellyttää ajan tasalla olevaa tietoa biomateriaaleista, joista on tulossa uutta lainsäädäntöä mm. ihmiskudosta sisältävistä materiaaleista. Tieto biomateriaaleista kiinnostaa myös potilaita ja suurta yleisöä.

Muutama vuosi sitten alan johtavat tahot koottiin hankkeeseen, jossa kerättiin vallitseva suomalainen käsitys biomateriaaleista.

Tieto on asiantuntijoiden ja kommentoijien saatavilla elektronisessa muodossa Lääkelaitoksen tähän tarkoitukseen suunnittelemassa järjestelmässä (www.nam.fi/biomateriaalit). Palautemahdollisuus on oleellinen osa järjestelmää: alan tutkijat ja tietäjät voivat osallistua tiedon tuottamiseen kirjoittamalla oman kiinnostuksensa ja asiantuntemuksensa mukaisesti uusista materiaaleista tai kertomalla vanhoja materiaaleja koskevista uusista havainnoista. Ylläpitoryhmä muokkaa tarvittaessa tekstiä, yhtenäistää terminologiaa ja poistaa vanhentunutta tietoa.

Projekti on osoittanut, että suomalaiset asiantuntijat pystyvät kokoamaan ajan tasalla olevaa tietoa biomateriaaleista. Aika näyttää, kyetäänkö tieto samalla tavoin pitämään ajantasaisena. Sitä tarvitaan lainsäädännön kehittämiseksi, ja toimiva lainsäädäntö ja sen tinkimätön noudattaminen on kansainvälisen menestymisen tae biomateriaalialan yrityksille ja tutkimustoiminnalle.