

Lääkelaitoksen julkaisusarja 10/2003

Yhteenveto

Yrjö T. Konttinen
Seppo Santavirta
Ville Waris
Nureddin Ashammakhi
Eero Waris



LÄÄKELAITOS
LÄKEMEDELSVERKET
NATIONAL AGENCY
FOR MEDICINES

YHTEENVETO

Osa 8

Yrjö T. Konttinen
Seppo Santavirta
Ville Waris
Nureddin Ashammakhi
Eero Waris

Kirjoittajat:

Yrjö T. Konttinen, professori, tutkimuspäällikkö, ylilääkäri (Helsingin yliopisto, Invalidisäätiö)
ja Seppo Santavirta, professori, ylilääkäri (Helsingin yliopisto, HUS)

Tapaukset:

Ville Waris, Nureddin Ashammakhi ja Eero Waris

Julkaisija:

Lääkelaitos
Terveystieteiden tutkimuskeskus ja tarvikkeet –osasto
PI 55
00301 Helsinki
Puh. 09 47334 242
Fax 09 47334 266
www.nam.fi

ISBN 952-5299-63-6

ISSN 1238-8777

SISÄLLYSLUETTELO

1. YLEISTÄ.....	3
2. BIOMATERIAALIEN KEHITYSTRENDEJÄ.....	4
3. MARKKINAVOIMIEN VAIKUTUS	5
4. IHMISALKUPERÄÄ OLEVAT BIOMATERIAALIT	7
5. STANDARDIEN MERKITYS	10
6. VALVONTA	11
7. RETRIEVAL-ANALYYSIT JA VAARATILANTEIDEN SELVITTELY	14
8. BIOMATERIAALIALAN KOULUTUS	15
9. PATENTOINTI JA KAUPALLISTAMINEN	16
10. TUTKIMUKSEN RESURSOINTI	17
11. TERVEYSTALOUS	18
12. ESIMERKKITAPAUKSIA.....	19
12.1. Surgibone-luusiirre kaularangan fuusioleikkauksessa.	19
12.2. Sementitön Biomet-lonkkatekonivel Hexloc- linerilla	21
12.3. Rinnan ja pehmytkudosten augmentaatio	23
12.4. Ihosiirteet.....	26

1. YLEISTÄ

Biomateriaalien käyttö on lisääntynyt valtavasti viime vuosikymmeninä, ja tämä suuntaus jatkuu yhä. Tavallisia biomateriaaleja ovat esim. korjaavassa karieshoidossa käytettävät paikkamateriaalit ja protetiikassa käytettävät akryylimuovit. Biomateriaalien käyttö on kuitenkin lisääntynyt ja lisääntyy sen vuoksi, että niille löytyy koko ajan uusia käyttöaiheita. Uusien käyttöaiheitten löytyminen johtuu toisaalta lääketieteen yleisestä kehitymisestä, joka teknisesti mahdollistaa hyvinkin monimutkaiset toimenpiteet ja hoidot, ja toisaalta biomateriaalien kehitymisestä. Biomateriaalien diversifikaatio on jo nyt saavuttanut sellaisen käyttöasteen, että jopa ilman uusia keksintöjä voidaan tuottaa tuhansittain erilaisia implantteja ja komposiitteja. Biomateriaalien käyttöä on myös lisännyt niitten käyttöaiheitten leviäminen selvästi lääketieteellisesti aiheellisista syistä kosmeettisiin tarkoituksiin. Ns. second youth -sukupolvi haluaa hohtavan valkoiset hampaat, suuret rinnat ja rypyttömän ihon vielä 50 vuotta täytettyäänkin. Kolmas biomateriaalien käyttöä laajalti lisäävä kehitystrendi on kudosteknologia, jonka avulla kudoksia korvataan ja muovataan käyttämällä yleensä sulavista biomateriaaleista peräisin olevia kehikkoja ja näillä viljeltyjä soluja. Täten voidaan laajojakin kudospuutoksia tai vajavuuksia korjata tavalla, jossa kehikolla viljeltyt solut ohjelmoidaan erikoistumaan toivotulla tavalla, niin että konstruktio lopulta kokonaan ikään kuin sulaa tai katoaa, ja korvautuu normaalin toiminnan ja ulkonäön omaavalla, tarkoitukseen sopivalla kudoksella. Neljäs seikka, joka lisää biomateriaalien käyttöä, on elektroniikan ja tietotekniikan nopea kehittyminen. Vielä 20 vuotta sitten ei oikein uskallettu uneksiakaan niin sofistikoituista laitteista kuin nykyaikaiset ohjelmoitavat rytmihäiriötahdistimet. Niissä yhdistyy usein monia osatoimintoja, esim. kammiotakykardian hoitoon sopiva ylitahdistus, matalaenerginen kaksivaiheinen synkronisoitu kardioversio, joihin yhdistetään suurienerginen synkronoimattomasti toimiva defibrillointi kammiovärinän varalta ja vielä tahdistus pradukardioitten hillitsemiseksi. Laajalti käyttöön tulleissa ja hyvän kustannus-hyötysuhteen omaavissa perkutaanisissa, transluminaalisissa koronaariangioplastioissa käytetään nyt jo lähes poikkeuksetta pallolaajennettuun sepelvaltimon ahtaumakohtaan asetettavaa stenttiä. Biomateriaalien, ohjatun kudoskasvun ja kudosteknologian kehittyessä todellinen muutospaine tulee alan erittäin nopeasta kehitymisestä.

Biomateriaaleja on helpompi testata pinnallisissa rakenteissa kuin esim. kardiologisissa ja sydänkirurgisissa sovellutuksissa. Tämä trendi tulee jatkumaan. Biomateriaalitutkimuksen alalla hammaslääketiede on joiltain osin kulkenut tutkimuksen eturintamassa osin juuri tästä syystä. Monet nykyiset biomateriaalit ja ideat ovat syntyneet aihioina hammaslääketieteen piirissä.

2. BIOMATERIAALIEN KEHITYSTRENDEJÄ

Lääketieteellisessä käytössä todennäköisesti yleistyvät teknologiat ja tuotetyypit jakautuvat erään luokittelun mukaan kuuteen eri joukkoon: 1) tietokoneisiin liittyvä teknologia, 2) molekyyli lääketieteen kehitys, 3) koti- ja omahoitosysteemien kehitys, 4) minimaalisesti invasiivisten toimenpiteiden yleistyminen, 5) laite/lääkehybridituotteiden yleistyminen sekä 6) elinsiirtojen/elimiä avustavien laitteiden yleistyminen hardware- ja tissue engineering -komponentteja yhdistellen. Erilaiset kuvantamistekniikat ja nykyaikainen tietokoneteknologia mahdollistavat tietokoneohjatun kirurgian, jonka kehitysmahdollisuuksia parantaa se, että vastaavanlaista kehitellään myös sotilaslääketieteelliseen käyttöön. Molekyyli lääketieteessä pystytään hyödyntämään uusia ydinmagneettiresonanssi-, röntgendifraktio- ja mallintamismenetelmiä rationaalisessa lääkekehittelytyössä. Rekombinantti-DNA -teknologia mahdollistaa nopeasti erilaisten kasvutekijöitten, sytokiinien, intelleukiinien ja muiden valmistamisen ja samoin voidaan nopeasti kehittää näitä neutralisoivia humanisoituja vasta-aineita. Tällainen kehitys lähentää valtavasti perustieteellistä tutkimusta kliiniseen käytäntöön. Kun aiemmin jollain huomattavallakaan tieteellisellä saavutuksella ei oikein ollut käytännön sovelluksia, on nykyisin tärkeän säätelytekijän löytyessä mahdollista hyvinkin nopeasti tuottaa sitä matkiva tai estävä synteettinen tai biologinen lääke.

Sairaalakustannukset ovat huomattava osa terveydenhuollon menoista. Yleensäkin on kiinnitetty huomiota laitoshoidon kalleuteen verrattaessa sitä kotihoitoon. Yleensä on yksipuolisesti kiinnitetty huomiota kustannuksiin, mutta usein myös kotihoitona annettu paljon miellyttävämpää ja takaa hänelle paremman elämänlaadun. Ei ole kovin kauan siitä, kun ei voitu kuvitellakaan potilaan vastaavan itse keinomunuais- tai dialyysihoidosta omahoito on potilaalle toki, antavan itselleen esim. hyytymistekijä 8:aa tai antibioottia oma- tai kotihoitona jne. Näillä uusilla mahdollisuuksilla voidaan siis parantaa potilaan elämänlaatua, joka kuitenkin on kaiken toimintamme tärkein päämäärä, mutta samalla voidaan saavuttaa myös parempi kustannus-hyötysuhde.

Hoidon lisäksi myös diagnostiikka ja seuranta tulevat tulevaisuudessa siirtymään paljon enemmän potilaan omiin käsiin ns. itsepalvelu -periaatteella. Biomateriaalien käyttöä lisäävät myös laseroptikkaan ja digitaalitekniikkaan perustuvat mini-invasiiviset toimenpiteet. Aikaisemmin esimerkiksi sappikivien poisto aiheutti huomattavaa postoperatiivista kipua ja oireilua, mutta nykyisin mini-invasiivinen laparoskooppinen kirurgia on tehnyt tästä hyvin pienen toimenpiteen.

Toimenpidekirurgiaan liitetään usein ja yhä enenevässä määrin myös erilaisten tukien, suturoiden, putkien, silmukoiden jne. käyttö, eli näin voidaan hyvin vähäisin kustannuksin ja kärsimyksin asentaa paikalleen potilaan terveydentilaa ja elämänlaatua parantavia biomateriaaleista valmistettuja implantteja ja kojeita. Hoitomyöntyvyys on monen taudin kohdalla ongelmallista, varsinkin silloin kun potilaalla diagnosoitu lääketieteellisesti merkittävä tauti ei aiheuta subjektiivisia oireita, esim. hyvin tavallisen verenpainetaudin kohdalla. Tämän vuoksi erilaiset laite/hybridituotteet, lääkkeen hidas ja kontrolloitu annostelu -tyyppiset biomateriaalien käyttöön pohjautuvat hybridituotteet tulevat yleistymään. Äkkipäätä tämä vaikuttaa helposti tieteiskirjallisuudelta, mutta ajateltakoonpa vain sitä, miten nopeasti esimerkiksi subkutaanisesti asetettavat ehkäisykapselit ovat tulleet laajaan käyttöön. Tällaisilla laite/hybridituotteilla voidaan myös pitkäaikaisesti vaikuttaa kudosten kasvuun ja ohjailta sitä sekä 3-dimensionaalisessa avaruudessa että siihen kvalitatiivisesti vaikuttaen, niin että esimerkiksi luuytimen kantasolu saadaan erikoistumaan tarpeen mukaan vaikkapa rustosoluksi, luusoluksi tai sidekudossoluksi. Elinsiirtojen ja elimiä avustavien laitteiden yleistyminen on myös hämmästyttävän nopeaa. Esimerkiksi mekaaniset verenkiertoa ylläpitävät laitteet (keinosydämet) ja vasemman kammion työtä tukevat laitteet ovat yleistymässä hyvin nopeasti, kun niitä on ruvettu käyttämään väliaikaisesti jopa kuukausien ajan siirtosydäntä tai oman sydämen toiminnan palautumista odoteltaessa.

Varsinkin ikääntymiseen liittyvät terveysongelmat asettavat haasteita biomateriaalien kehittämislle. Toisinaan voidaan käyttää kudostai elinsiirteitä kuten esimerkiksi vanhuuden myötä kehittyvän harmaakaihinhoidossa. Samanaikaisesti usein hyvinkin sofistikoituun elektroniikkaan ja muotoiluun perustuvat kuulolaitteet, kudosteknologisesti tuotetut rustot tai kondroprotektiivisesti vaikuttavat ja kontrolloidusti toimivat implantit, hermojen kasvua ja regeneraatiota stimuloivat pastat ja valmisteet ym. tämän tapaiset biomateriaalit tulevat laajempaan ja kasvavaan käyttöön.

3. MARKKINAVOIMIEN VAIKUTUS

Self-image on sairauden, tapaturman tai ikääntymisen vuoksi sisällöltään muuttuva. Olemme tunnetusti valmiita menemään hyvinkin pitkälle pitääksemme yllä tai parantaaksemme tätä self-imagea. Hyväksytyinä keinoina voidaan käyttää esimerkiksi liikuntaa ja urheilua ja terveellistä ravintoa. Nämä eivät useinkaan riitä, tai sitten ne vaativat niin paljon vaivannäköä, että tulokseen voidaan päästä nopeammin nykyaikaisen lääketieteen keinoin. Näin ollen nopeasti kehittyvät biomateriaalit, kudosteknologiset tuotteet ja niiden implantoitimenetelmät ovat todellinen window of opportunity, oikea näyteikkuna, suureen liikevaihtoon ja tuottoihin. Inflaatio ja matala

säästötilien pankkikorko ovat selvästi ohjailleet sijoituspääomaa omistavien ihmisten käyttäytymistä niin, että osake- ja säätiösäästäminen ovat nousseet hyvin tärkeiksi. Nämä ovat tunnetusti nykyisin erittäin tärkeä yhteiskuntaa ohjaava ja muovaava voima. Usein jopa valitellaan poliitikkojen kyvyttömyyttä järkevällä ja oikeudenmukaisella tavalla ohjalla näin tehokasta ja voimakasta moottoria, markkinavoimaa. Kaiken lisäksi usein suurimman voiton tuo usko tuotteen myöhempään voimakkaaseen kasvuun. Tämän vuoksi spekulatiivinen, joskin riskialtis, sijoittaminen esim. biomateriaaleihin ja kudosteknologiaan on erittäin suosittua. Näin ollen voidaan todeta, että muutospaineita syntyy paitsi nopeasti kehittyvän biomateriaaliopin ja lääketieteen lisäksi myös markkinavoimien puolelta. Tämä tulee pitämään huolen siitä, että esim. lääkärit ja yhä useammin päätöksentekoon osallistuva potilas että valvovat viranomaiset ovat suurien haasteiden edessä.

Lääkäriin ammattikin on monissa maissa hyvin kaupallinen. Lääkäri voi myydä osaamistaan ja taitojaan esim. kosmeettisiin tarkoituksiin suorittamalla hiustransplantaatioita, rinnan suurentamisleikkauksia, ryppyjen hoitoja injisoitavin biomateriaalein jne. Lääkärit yleensä vannovat oikeudet saadessaan laillistamisen yhteydessä jonkinlaisen Hippokrateen valan, jossa luvataan, että toimitaan parhaan ymmärryksen ja korkean moraalin mukaan pyrkiä ilman muuta siihen, että potilas hyötyy hoidosta ja että hoidosta aiheutuvat haitat jäävät pienemmiksi kuin siitä saatava hyöty parantumisen muodossa. Biomateriaalien kohdalla ongelma aiheutuu toisaalta siitä, että monia biomateriaaleja ei käytetäkään sairauden hoitoon vaan kosmeettisiin tarkoituksiin. On myös selvää, että koska tällaiset toimenpiteet voivat yksityissektorilla olla hyvin huomattava toimeentulon ja suorastaan rikastumisen lähde, innokkaita asentajia kyllä löytyy erilaisille puutteellisestikin testatuille tuotteille. Samanaikaisesti globalisoituminen ja lisääntynyt matkailu mahdollistavat varakkaan henkilön matkan johonkin keskukseen maassa, jossa toimenpiteitä suoritetaan edulliseen hintaan ja puutteellisessa valvonnassa. Jos tällainen toimenpide sitten aiheuttaa hankalia komplikaatioita, joudutaan jo lainsäädännöllisesti hankalaan tilanteeseen potilaan tehdessä valituksen omassa maassaan muualla suoritetusta toimenpiteestä aiheutuneesta vahingosta. Kansainvälinen laki ei välttämättä mitenkään yksiselitteisesti määrittele silloin potilaan omavastuuta ja suorittajan vastuuta tai tuottajan vastuuta, vaikka potilaalle saattaa aiheutua huomattavaakin terveydellistä haittaa ja vahinkoa tai jopa hengenmeno. Näin ollen voidaan todeta, että markkinavoimat ja taloudelliset edut ajavat kehitystä eteenpäin niin hyvässä kuin pahassa.

Biomateriaalien käytössä turvallisuus on tärkein hoitoon liittyvä eettinen kysymys. Muita tärkeitä eettisiä kysymyksiä ovat materiaalin luovuttajan oikeudet, ehdoton luovuttajan toivomusten noudattaminen ja vapaaehtoisuus. Potilastietojen tason on oltava korkea, niiden on oltava luotettavia, ja jäljitettävyyisperiaatetta on voitava noudattaa. Tasapuolisuuden turvaaminen

tarvitsijoiden välillä on myös aiheellista, koska monilla biomateriaaleilla, kudosteknologisilla konstrukteilla ja geeniterapialla voidaan hoitaa vaikeitakin tauteja, mutta hoito on usein hyvin kallista. Vaikka materiaalin alkuperän on biologisten materiaalien kohdalla oltava jäljitettävissä, vaatimuksena on anonymiteetin varmistaminen. Irrotusryhmän toiminnan on oltava eettiseltä kannalta pitävää ja laadukasta. Varsinkin materiaalin prosessoinnissa erilaiset standardit ja laadunvalvonta ovat tärkeitä. Altruismin ja non-profit -periaatteen on katsottu olevan tärkeitä eettiseltä kannalta. Sekä virusturvallisuuteen että eettisiin ongelmiin voidaan tehokkaasti vaikuttaa eurooppalaisen lainsäädännön kautta.

4. IHMISALKUPERÄÄ OLEVAT BIOMATERIAALIT

Ihmisalkuperää olevia biomateriaaleja käytetään jo varsin laajasti. Esimerkiksi voidaan ottaa hyvin hyödyllinen ja laajamittainen luupankkitoiminta. Luupankkitoiminta mahdollistaa rekonstruktiviset leikkaukset isojenkin vammojen ja syöpäleikkausten jälkeen, kun pankkikuulla voidaan täyttää luupuutteet ja rekonstruoida luusto, niin että myöskin samanaikaisesti asennettavat implantit, esim. tekonivel, saadaan luotettavasti kiinnittymään potilaaseen, uuteen isäntään. Ihmisalkuperää olevat materiaalit voidaan niiden prosessoinnin asteen ja tuotteen rakenteen mukaan jakaa useisiin alaryhmiin. Näihin kuuluvat perinteiset kudossiirteet, jotka voivat olla auto- tai allografteja, erilaiset verituotteet ja reproduktiiviset solut. Samanaikaisesti kuitenkin on kehitetty kudosis- ja solupohjaisia tuotteita kuten bioproteeseja (esim. läppäbioproteesi); viljeltyjä autologisia tai allogeenisia rakenteellisia solutuotteita (esim. keinoiho, rusto- ja luutuotteet); soluterapiat ja metabolisiin tarkoituksiin valmistetut toiminnalliset tuotteet (esim. haimasolutuotteet); ainakin osan alkuperäisestä struktuuristaan säilyttäneet tuotteet, esim. demineralisoitu luumatriksi; kudosisalkuperää olevat proteiinit, jotka voidaan tuottaa eristämällä tai rekombinaatiotekniikalla (esim. luun kasvua ohjaava bone morphogenetic protein eli BMP); kudosisalkuperää olevat DNA/geenisiirtotuotteet (geeni voidaan siirtää vektoriin liitettynä tai sellaisenaan haluttuun kohteeseen, jolloin sen avulla saadaan tässä kohteessa geenistä luettavan proteiinituotteen ilmentyminen); hybridituotteet (esim. kollageenilla päällystetty läppäbioproteesi) sekä kudosispankissa säilytettyjen kudosten käyttö alkuperäisestä poikkeavaan tarkoitukseen (esim. embryonaalisen kudoksen käyttö neuraaliseen degeneraatioon). Yksi nopeasti kehittyvä alue on kudosteknologia, jossa käytetään esim. biohajoavista polymeereistä valmistettuja kantajarakenteita ja niillä viljeltyjä ja kasvatettuja soluja korvaamaan puuttuvia kudoksia tai elimiä. Potilaalta voidaan esimerkiksi aspiroida luuydintä, eristää siitä mesenkymaaliset kantasolut ja kasvattaa niitä soluviljelyssä

moninkertaiseksi, haluttuun määrään. Kantasoluina ne kasvavat hyvin, mutta silti niillä on kyky erilaistua sopivien stimulusten vaikutuksesta esimerkiksi luusoluiksi, rustosoluiksi, sidekudossoluiksi tai rasvasoluiksi. Kun ne on alunperin otettu tuotteen käyttäjältä, vältetään immunologisilta hyljintäreaktioilta. Kantasoluissa yhdistyvät kasvupotentiaali (proliferaatiokyky), kyky erilaistua (differentiaatio) ja immunologisesti edulliset ominaisuudet (itse toleranssi).

Ihmiskuperäisiä biomateriaaleja käytettäessä ei siis puututa vain saajan eli resipientin fyysiseen integriteettiin, vaan usein tällainen tuote on myös peräisin jostain luovuttajasta eli donorista. Maailmanlaajuisesti esiintyy huomattavia varallisuuseroja niin, että itse asiassa suurin osa maailman väestöstä elää köyhyydessä ja suorastaan kurjuudessa. Biomateriaalit liittyvät tältä osin myös ihmisoikeuskysymyksiin: monissa osissa maailmaamme ihmishenki ei ole juuri minkään arvoinen. Pahimmillaan lehdet kirjoittavat katulapsista, joita jahdetaan ja tapetaan ihmisperäisten biomateriaalien tuottamiseksi. Joka tapauksessa on selvää, että huomattavia väärinkäytöksiä esiintyy, sellaisia väärinkäytöksiä joita emme suomalaisessa yhteiskunnassa voi millään pitää hyväksyttävänä. Tässäkin valvova viranomaisen joutuu haastavan tehtävän eteen, koska ihmiskuperää olevat biomateriaalit on pystyttävä jäljittämään luovuttajaan. On pystyttävä kontrolloimaan se, että eettiset seikat on huomioitu (esim. omaisluovuttaja munuaissiirrossa tai ruumiinsa lääketieteelliseen käyttöön testamentannut vapaaehtoinen), ja turvallisuustekijät (esim. HIV:n ja tuberkuloosin poissulku) on voitava asiallisesti tarkistaa myös käyttäjän maassa. Pitkä jakeluketju ja globaalin käytön mahdollistavat markkinointiorganisaatiot asettavat näin ollen jo tuotteen jäljittämisen suhteen huomattavia haasteita valvovalle viranomaiselle käyttömaassa, tuotteen käyttäjälle, yleensä potilaalle ja tuotetta asentaville terveydenhuollon henkilöille.

Moniin ihmis- tai biologista alkuperää oleviin biomateriaaleihin ja rekombinantti-DNA -teknologialla valmistettuihin tuotteisiin liittyy virusturvallisuusaspekti. Tämän lisäksi on huomioitava, että myös alkueläimet, bakteerit ja sienet saattavat levitä veriperäisten materiaalien myötä. Potentiaalista virusriskiä aiheuttavat esim. hepatiitti-B- ja -C -virukset, HIV-1/-2, sytomegalovirus, Epstein-Barr -virus, HTLV-virus, hepatitis-A -virus ja parvovirus B19. Lukuisten jo tunnettujen virusten lisäksi ihmisten käyttäytyminen ja virusten kehittyminen johtaa myös uusien virusvaaraa aiheuttavien taudinaiheuttajien tunnistamiseen, kuten esim. hepatitis-G -viruksen tunnistamiseen. Kirjallisuudessa on kiinnitetty huomiota siihen, että geeniterapiassa käytettävät retrovirukset saattavat periaatteessa johtaa haittoihin paitsi geeniterapian kohteeksi joutuneelle potilaalle myös muille ihmisille, jos retrovirukset rupeaisivat kontrolloitumattomasti leviämään.

Center for Disease Control and Prevention (CDC) on luonut strategioita virusturvallisuuden parantamiseksi. Tällaisia strategioita luodaan myös Euroopan unionin piirissä. Strategiat perustuvat usein luovuttajapopulaation tarkkaan valintaan. Luovuttajat voidaan testata viruksen osoittamiseksi suorilla menetelmillä tai epäsuorilla menetelmillä, esim. virusantigeenin tai virusvasta-aineiden osoittamisella. Paljon hyötyä saadaan jo nyt ja tulevaisuudessa enenevässä määrin nukleinihappomonistamistesteillä, esim. polymeerasiketjureaktion avulla. Plasmavalmisteista voidaan ennen niiden teollista prosessointia ja valmistusta tehdä ns. minipool, jolloin jokaisesta luovuttajasta otetaan pieni määrä näytettä, joka testataan herkillä PCR-reaktioilla mahdollisten virusvaaraa aiheuttavien mikrobien suhteen.

Testausten lisäksi käytetään tekniikoita, joilla voidaan poistaa tai inaktivoida virukset biomateriaaleista. Esimerkiksi immunoaffiniteettitekniikoita voidaan käyttää halutun tuotteen erottamiseksi verestä esim. puhdistettaessa koagulaatiofaktoreita. Nanofiltraatiotekniikoita käytetään niiden tehokkuuden vuoksi virusten poistamiseksi biomateriaaleista. Tämän lisäksi materiaalissa olevia viruksia voidaan inaktivoida käyttäen liuotin- ja detergenttikäsittelyjä, pastörintia, lyofilisaatiota tai kuivalämpökäsittelyjä. Korkealaatuisen tuotteen kohdalla käsittelyissä käytetään useitakin tekniikoita, kuten pastörintia ja immunoaffiniteettipuhdistusta.

Prosessoinnissa valmistusteknologia ja sterilointi, säilytys, varastointi jne. ovat tärkeitä. Sterilointiin voidaan käyttää esim. kuumakäsittelyä, höyrykäsittelyä ja gammasäteilytystä, mutta jos valmistettava tuote saattaa inaktivoitua tai johtaa immunogeenisten produktien syntymiseen, joudutaan valmistus suorittamaan puhdistilassa niin, että valmistustilan ja tuotteen steriliteetti taataan eikä varsinaista sterilisaatiota tarvita. Valvova viranomainen, meillä Lääkelaitos ja esim. USA:ssa FDA, seuraa sitä, että valmistajat noudattavat standardoituja ja voimassaolevia hyviä tuotantotekniikoita (GMP), jotta laatu, kontrolli ja takuu varmasti toimivat.

Tuottajan kannalta ihmisperäisten biomateriaalien tuottaminen on usein varsin monimutkainen prosessi, ja laatukontrolli täytyy pystyä kehittämään. Tällaisia ihmisperäisiä biomateriaaleja käytetään usein lääke/biologinen materiaali -hybridituotteissa, jolloin valvova viranomainen joutuu pohtimaan tuotteen rekisteröintiä toisaalta laitteita ja toisaalta biomateriaaleja tai lääkkeitä säätelevien lakien ja asetusten kannalta. Tuottaja myös periaatteessa vastaa lopputuotteen testaamisesta. Tuottaja kuitenkin toimii taloudellisten periaatteitten mukaan. Usein biomateriaali, olkoon se ihmis-, luonto- tai synteettisalkuperäinen, näyttää lyhyellä aikavälillä antavan toivotun vaikutuksen ilman tuotteen käyttöön liittyviä haittoja. Lääketieteessä on kuitenkin tuttua se, että

jotkut haitat saattavat esiintyä vasta vuosien tai jopa vuosikymmenten käytön jälkeen. Ajateltakoon vaikka hitaasti tapahtuvaa tuotteen hajoamista tai muuntumista, tuotteesta vapautuvien aineiden tai epäpuhtauksien aiheuttamaa teratogeenista tai karsinogeenista potentiaalia jne. Tämän vuoksi voidaan todeta, että huolimatta valvovan viranomaisen työstä usein vaikuttaa siltä, että markkinoilla jo käytössä oleva tuote on ehdottomasti puutteellisesti dokumentoitu. Nykyisinhän yleensä edellytetään dokumentaatiolta sitä, että se perustuu kontrolloituihin ja satunnaistettuihin kliinisiin kokeisiin, joilla saavutetaan riittävän selkeät tulokset tuotteen käyttökelpoisuudesta. Lääkepuolella ei ole ollenkaan harvinaista, että lääkkeen käyttöä dokumentoidaan useillakin miljardikustannuksia aiheuttavilla kontrolloiduilla kliinisillä kokeilla niin, että saadaan näyttöön perustuva lääketiede toimimaan. Usein tällaiset lääkeaineraportit julkaistaan myös korkealaatuisissa peer review - arviointimenetelmää käyttävissä lehdissä. Monen biomateriaalin ja ihmisperäisenkin biomateriaalin dokumentaatio on puutteellinen sikäli, että dokumentaatioon ei ole käytetty valideja menetelmiä, mikä ilmenee myös siinä, että tulokset julkaistaan usein vain tuottajan itse tuottamissa mainoslehtisissä tai hyvin huonoissa lehdissä, joitten impact-arvot ja yleinen status lääketieteellisten aikakauslehtien joukossa selvästi osoittavat, että kyseessä ei ole lääketieteellisesti merkittävä tutkimus. Kysymyksessä saattaa usein olla suoraan tai epäsuorasti tilattu tai maksettu tutkimus, joka nimenomaan on tuotettu osoittamaan tuotteen erinomaisuus. Tästä sitten saattaa koitua etua sekä tuottajalle että tätä tuotetta potilaisiin asentavalle yksityislääkärille tai yksityislääkäriasemalle.

5. STANDARDIEN MERKITYS

Yllä on käsitelty varsinkin laitesuunnitteluun ja muotoiluun liittyviä ongelmia sekä jatkuvaa uusien tuotteitten kehittelyä, jota tehdään toisaalta siksi, että pystyttäisiin vastaamaan paremmin tuotteelle asetettuihin vaateisiin, ja toisaalta myös aivan kaupallisessakin mielessä. Uutuuttahan on jollain lailla aina hyvä markkinoida, kun voidaan mainonnan yhteydessä tuoda esiin muuntunutta ominaisuutta, esim. pinnoitetta tai muotoilua, josta sitten väitetään olevan etua.

Varsinaiset biomateriaalit ovat jo aika hyvin standardien piirissä. Standardi on suositus tehdä jokin asia tietyllä tarkasti määritetyllä tavalla. Standardissa voidaan myös sopia laatuvaatimuksista, jotka tuotteen on täytettävä. Standardeja voidaan käyttää testauksessa varmistamaan se, että vaatimukset todella täytetään jonkin uuden myyntilupaa hakevan tuotteen kohdalla. Standardit ovat sovittuja niin, että myös niissä käytetyt sanat ja käsitteet pyritään yksiselitteisesti määrittämään. Täten standardit ovat melko universaaleja ja sopivat yleismaailmalliseen käyttöön. Standardeissa käytetään usein myös symboleita, niin että ne on helppo ymmärtää kielitaidosta riippumatta.

Standardointi on se prosessi, jossa suositukset standardin sisällöstä lyödään lukkoon. Standardointi tapahtuu yleensä yhteistyönä valmistajien, käyttäjien, testauslaitosten, viranomaisten ja muiden eturyhmien edustajien kanssa. Prosessissa pyritään ottamaan huomioon tekniset, sosiaaliset, kaupalliset ja muut näkökulmat. Pyritään löytämään lääketieteellisesti perusteltu ja poliittisesti hyväksyttävä yhteisymmärrys.

Standardeja voidaan käyttää myös kilpailukeinona. Laatutietoisten yritysten kannattaa osallistua aktiivisesti standardointiin. Näin ne voivat tuoda esille omasta mielestään tärkeitä ja perusteltuja näkökohtia, jotka voidaan sisällyttää biomateriaalistandardiin. Saattaa olla, että jossain muualla olisi käytössä hiukan standardista poikkeava tuote, joka ei sitten täytä alueellista esim. EU:n alueella voimassa olevaa standardia. Siinä tapauksessa tällaista muuta ulkopuolelta tulevaa tuotetta ei määräysten mukaan voida myöskään kyseisellä alueella markkinoida, jos markkinoinnin edellytyksenä on standardin täytyminen. Standardit täyttävä ja laadukas tuote on tietysti myös myyntivaltti.

Perusstandardi määrittelee erilaisten sanojen, yksiköiden ja matemaattisten symbolien sisällön. Tuotestandardi määrittelee tuotteen ominaisuudet, esim. sen kestävyys. Toiminnallinen standardi määrittelee tuotteen toiminnalliset ominaisuudet. Muotoilustandardi kuvailee tuotteen muotoilun ja menetelmästandardi kuvailee esim. testausmenetelmän, jolla tuotteen ominaisuudet voidaan määrittää. Laatustandardi kuvailee yhtiön laatujärjestelmän ja ympäristöstandardi yrityksen ympäristöhallinnan laatua. ISO eli International Organization for Standardisation ja International Electrotechnical Commission, IEC ovat standardeihin liittyviä tärkeitä kansainvälisiä järjestöjä. Suomen Standardisoimisliitto SFS ry toimii standardointityön keskusjärjestönä Suomessa. Standardeihin paneutuminen saattaa vaikuttaa aika uuvuttavalta ja yksitotiselta työltä, ja kimmokkeita niihin perehtymiseen on ehkä liian vähän. Tämän vuoksi mielestämme sekä yritytyksillä, valvovilla viranomaisilla ja käyttäjillä (potilaat ja terveydenhuollon henkilöstö, varsinkin lääkärit) on riittämättömästi asiantuntemusta standardointiasioista. Standardeja luotaessa pitäisi kuitenkin olla eri tahoja edustavia asiantuntijoita, jotka voivat antaa asiantuntevan lausunnon suunnitteilla olevasta standardista.

6. VALVONTA

Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista (1505/94) edellyttää, että Lääkelaitos suorittaa markkinavalvontaa. Tämä valvonta koostuu useasta eri komponentista. Tuotetta markkinoille tuova

yritys joutuu dokumentoimaan tuotteensa ja anomaan sille myyntilupaa. Aikaisemmin on jo kiinnitetty huomiota siihen, että biomateriaaleja koskevat dokumentaatiovaatimukset eivät ole olleet yhtä tiukat kuin lääkevalmisteita koskevat. Tämä johtuu osittain siitä, että monia biomateriaaleja käytettäessä ei välttämättä voidakaan edellyttää 100-prosenttista turvallisuutta tai pysyvyyttä. Ajateltakoon vaikka suurten kantavien nivelten tekonivelleikkauksia. Potilas saattaa olla kivuliaan loppuvaiheen lonkkanivelen kuluman vuoksi käytännössä liikuntakyvytön eikä pysty huolehtimaan itsestään, vaikka älyltään ja henkiseltä suorituskyvyltään voisi vielä aivan hyvin selviytyä kotona. Tällaisessa tapauksessa potilaan liikuntakyky voidaan palauttaa ja kivut hoitaa suorittamalla potilaalle myös kustannus-hyötysuhteeltaan edullinen lonkan tekonivelleikkaus. Vaikka lonkan tekonivelen pysyvyys ei ole 100 %, vaan osa tekonivelistä menetetään joko varhais- tai myöhäiskomplikaatioitten myötä, potilaalle annetaan kuitenkin tällä tavalla lisäaikaa. Tänä aikana potilaan omatoimisuus ja elämänlaatu ovat tietysti paremmat kuin ennen toimenpidettä. Tämän vuoksi ehkä markkinoille on tullut myös puutteellisesti dokumentoituja materiaaleja tai malleja. Toinen samansuuntaisesti vaikuttava seikka on Euroopan yhdentymisen: Periaatteessa virta vie biomateriaalialallakin mukanaan, niin että biomateriaali tai implantti, joka on jo mahdollisesti hyväksytty joissain suurissa maissa kuten Kanadassa, USA:ssa tai jossain eurooppalaisessa valtiossa, asettaa paineita myös pienessä Suomessa hyväksyä se, ja itse asiassa Euroopan alueella lainsäädäntö tätä edellyttääkin. Näin ollen olisi valvovien viranomaisten yhteinen etu, että kansalliset valvonnasta vastaavat laitokset pystyisivät kehittämään mahdollisimman saumattoman yhteistyön. Yllä on jo nimittäin korostettu implanttien moninaisuutta. Tämä samalla tarkoittaa, että suurikokoinenkaan valtio ei välttämättä pysty ylläpitämään sellaisia tutkimus- ja testauslaitoksia ja valmiuksia, että tarvittaessa voitaisiin testata myyntilupaa anova laite tai mahdollisesti jo asennettu, mutta potilaassa rikkoutunut laite. Tämän yhteistyön kehittämiseen on resursoitu liian vähän voimia, koska ei ole aivan huomattu sitä muutospainetta jota tieteellis-tekninen ja lääketieteellinen kehitys sekä markkinointijärjestelmien muuttuminen ja kehitys ovat alalla aiheuttaneet. Valvova viranomainen valvoo myös post-marketing -seurannan avulla. Implanttien suhteen edellytetään, lainvoimaisesti, että jos asennettu ortopedinen tai hammasimplantti irtoaa, siitä on tehtävä ilmoitus kansalliseen implanttirekisteriin. Tällaisia kansallisia implanttirekistereitä on lähinnä Pohjoismaissa ja joissain Euroopan maissa. Näillä onkin ollut suuri vaikutus myös yleismaailmallisiin alan kehitystrendeihin. Esimerkiksi varsinkin ruotsalaiset ovat varhain tuoneet esille implanttirekisterinsä tuloksia ja toimivuutta. Tätäkin toimintaa, vaikka se osin on jo terveydenhuollon teknologisten laitteitten arviointia, pitäisi edelleenkin kehittää ja nimenomaan Lääkelaitoksen piirissä. Tässä Suomikin kantaa omalta osaltaan vastuuta myös yleismaailmallisesta kehityksestä. Korkealaatuinen ja ripeä viranomaistoiminta luo kansainvälistä kilpailuetua suomalaisille alan yrityksille. Tavallaan

voidaan ajatella, että kansallisessa rekisterissämme ja yhteistyössä muitten toimivien rekisterien kanssa tehdyssä evaluaatiossa annamme myös tärkeää kehitysapua sellaisille maille, joiden varallisuus ja infrastruktuuri eivät missään nimessä salli tällaisten korkeatasoisten rekisterien perustamista ja ylläpitämistä. Tietosuojaa on kehitettävä, mutta kuitenkin niin, ettei se väärällä tavalla ja turhaan rajoita hyviin päämääriin ja yhteiseen hyvään tähtäävien rekisterien toimintaa.

Yksi melko tärkeä valvonnan muoto on ns. vaaratilanneilmoitus. Yleensä kuitenkin on tiedossa, kuinka kauan ja mitä erilaiset implantit ja biomateriaalit kestävät. Käyttäen täten esim. implanttirekistereistä saatavaa survival-tietoa ja omaa kliinistä kokemustaan potilasta seuraava implantin asentanut tai muu lääkäri saattaa havaita jonkun puutteen, esim. ennen aikojaan ilmenevän mekaanisen hajoamisen tai haitallisen kudoksenreaktion. Tällaisesta yllättäen ja tavanomaista varhaisemmin ilmenneestä haittavaikutuksesta pitää tehdä vaaratilanneilmoitus. Rekisteriin kertyy tietoa aika hitaasti ja siinä selvitetään lähinnä eri tuotteiden toimintaa käyttötarkoituksessaan. Vaaratilanneilmoitus on ainoa tehokas keino havaita selvästi puutteelliset, huonosti suunnitellut tai vajavaisista materiaaleista valmistetut tuotteet. Tässä pitää pyrkiä kehittämään lääkäreitten siviilirohkeutta: helpostihan on niin, että vahinkoilmoituksen tehnyt potilasta mahdollisesti hoitava lääkäri voi itse joutua huonoon valoon. Onhan periaatteessa mahdollista, että tämä varhainen haittavaikutus on johtunut siitä, että laite on väärin asennettu tai väärällä aiheella asetettu. Tämän vuoksi on todennäköistä, että vaaratilanneilmoituksia jää tekemättä. Alan kansallisiin ja kansainvälisiin kokouksiin osallistuneina olemmekin havainneet, että kun tällainen vaaratilanneilmoitus ensimmäisen kerran tehdään ja se tulee yleiseen tietoisuuteen, on varsin tavallista, että löytyy useita kollegoita, jotka raportoivat epävirallisesti heillekin sattuneen samanlaisia epäonnistumisia, ehkä jo useitakin kertoja. Kuitenkaan he eivät ole tehneet niistä lain, asetuksen ja lääkärimoraalin edellyttämää ilmoitusta.

Potilaan aktiivinen osuus oman terveydentilansa seurannassa ja hoidossa on siis jatkuvasti lisääntynyt. Yllä jo korostettiin esim. kotihoidon ja seurannan mahdollistavien biomateriaaleihin perustuvien teknologioitten yleistymistä. Valvovan viranomaisen kuuluu pitää huolta siitä, että markkinoille tulevista tuotteista on riittävät esitteet. Puutteita saattaa esiintyä sikäli, että joskus esitteitä ei tunnu löytyvän käännettyinä suomeksi. Käyttäjät tarvitsevat tällaisia esitteitä, varsinkin nykyisin kun laitteissa saattaa olla hyvinkin monimutkaista ohjelmoitavuutta ja toimintaa ja kun asennukseen liittyy useita korkeaa ammattitaitoa vaativia niksejä. Taitavinkin implantologi eli implanttien asettaja on joskus itse asettanut ensimmäisen implanttinsa, jolloin sen oikea asentaminen on perustunut toisaalta mahdollisesti vanhemman kollegan antamaan neuvoon tai, jos

kyseessä on ollut pioneeri, niin pelkästään ehkä tuotteen mukana seuraaviin käyttöohjeisiin. Potilaan osuus on sikäli nyt lisääntynyt, että markkinoilla on potilaan niin halutessa saatavilla erilaisia tuotteita. Potilas saattaa lyhytnäköisyydessään haluta kosmeettisesti lyhyellä tähtäyksellä toivottavaa vaikutusta. Siksi on tärkeää, että käyttöohjeita löytyy paitsi suomeksi käännettynä alan asiantuntijoille, lääkäreille ja terveydenhuollon henkilökunnalle, myös kansankielellä kirjoitettuna potilaalle itselleen. Näissä esitteissä tulee tuoda esiin myös tuotteen käyttöön mahdollisesti liittyvät riskit tai esim. pitkäaikaisseurannan ja tulosten puuttuminen.

Mainittakoon vielä, että biomateriaalien kehittyessä niin nopeasti on aivan selvää, että kansallisilla valvontaa suorittavilla viranomaisilla on huutava pula alan asiantuntijoista. Kenttä, joka tulisi kattaa, on niin laaja, että varsinaisesti talon palkkalistoille ei millään saada riittävästi asiantuntevaa henkilöstöä. Toisaalta asiantuntijatarve on usein tilapäinen. Sen takia valtiiovallan ja valvojan viranomaisen pitäisi yhteisen edun vuoksi pitää huolta riittävästi myös alan koulutuksen järjestämisestä. Koulutettujen alan tutkijoiden ja asiantuntijoiden projektinomaisen osallistuminen on tärkeää. Asiantuntijoita on tietysti usein vaikea houkuttaa edes rahallisin perustein tällaiseen toimintaan, kuluuhan niissä aina ylimääräistä aikaa. Kuitenkin esimerkiksi tähän Biomateriaaliselvitystyöhön aktiivisesti osallistuneet ovat kokeneet prosessin stimuloivana, ja uusia kontakteja on syntynyt.

7. RETRIEVAL-ANALYYSIT JA VAARATILANTEIDEN SELVITTELY

Kun implantti on yllättäen hajonnut ja vaikkapa vaaratilanneilmoitus on tehty, tai rekisterin perusteella jokin implanttiluonteinen lääkinnällinen laite ei kestäkään kohtuullista kulutusta tai käyttöä, poistettujen implanttien materiaaliset ominaisuudet ja irtoamiseen johtaneet syyt pitää analysoida. Tällaista implanttia voidaan tarkastella ensin paljain silmin, ja sitten suuremmalla tarkkuudella käyttäen stereomikroskooppia. Tätäkin suurempaan tarkkuuteen voidaan päästä käyttämällä profilometristä pintamorfologian analyysiä, jolloin implantin pinnoilta tuotetaan karttaa muistuttava dokumentti sen ominaisuuksista. Pyyhkäisyelektronimikroskopiolla päästään vieläkin suuremmalla suurennoksella tarkistelemaan implantin pintaa. Tähän voidaan liittää ns. energy dispersion X-ray -spektroskopia (EDS), jolla myös pinnan kemiallista rakennetta voidaan analysoida. Polarisaatiolaitteilla saadaan tietoa implantin korroosiosta ja elektrokemiallisista ominaisuuksista. Tietokonemallinnusta käyttämällä voidaan selvittää proteesin jännitystiloja ja sen muutoksia kuormituksessa. Paljon muitakin erityismenetelmiä on jo biomateriaalihuippuryhmässäkin saatavilla (Auger electron spectroscopy/AES, Ultraviolet

photoelectron spectroscopy/UPS, Secondary ion mass spectroscopy/SIMS, X-ray fluorescence/XRF, Low-energy electron diffraction/LEED, Infrared spectroscopy/IR/FTIR, Particle-induced X-ray emission/PIXE, Nuclear reaction analysis/NRA, Transmission electron microscopy/TEM, Atomic force microscopy/AFM, X-ray diffraction/ XRD, Contact angle). Kun jokin implantti on todettu toiminnallisesti liian heikoksi tai hajoavaksi, olisi entistä useammin tarpeellista suorittaa vaurioanalyysi, koska siten selvitetään ja saadaan lisätietoa siitä, miksi ja miten tähän tilanteeseen on jouduttu. Samoja metodeja voidaan käyttää myös silloin, kun harkitaan myyntiluvan myöntämistä uusille markkinoille tuleville tuotteille, joten teknologinen erityisosaaminen palvelee täten sekä profylaktisessa mielessä että sekundääripreventiossa vahingon jo tapahduttua.

8. BIOMATERIAALIALAN KOULUTUS

On varmasti aivan selvää, että biomateriaaliala on poikkitieteellinen ala, jonka tutkimus- ja koulutustyö edellyttää usean eri erikoisalan yhteistyötä. Vaaditaan lääketieteellistä ja biomateriaaliosaamista, kyseessä on ns. high-tec, high-med poikkitieteellinen osaaminen. Biomateriaalikoulutus edellyttää kuitenkin myös tämän lisäksi juridiikan tuntemusta, standardien tuntemusta, kuljetuksen ja sterilisaation asiantuntemusta, toksikologista ja farmakologista osaamista, keksintöjen patentoimiseen ja tuotteistamiseen liittyvää tietotaitoa jne. Tämän takia Suomen tuki- ja liikuntaelinten tutkimusseura ry pyrki jo viime vuosikymmenen lopulla aikaansaamaan ns. Finnish Graduate Schools in Health Sciences (FGSHS) -ryhmän piiriin Biomaterial Graduate School (BGS)-tyyppisen kansallisen osaamis- ja koulutusryhmittymän.

Biomaterial graduate school on siis poikkitieteellisyyteen, rotaatioon ja kansainväliseenkin verkostumiseen perustuva kattava ja laadukas koulutusjärjestelmä. Sen tärkeys on tunnustettu myös TEKESin tuella perustetun biomateriaaliklusterin piirissä, joka on päättänyt, että professori Yrjö Konttinen seuraavan tilaisuuden tullen esittäisi toisen kerran Suomen Akatemialle FGSHS-systeemiin liittyvää biomaterial graduate school -tyyppistä koulua. Tämä pyrkimys saa tärkeää tukea valtakunnalliselta vuonna 2000 perustetulta Biomateriaaliyhdistykseltä, joka tulee järjestämään korkeatasoisia koulutustilaisuuksia eri puolilla Suomea.

Tällaisen koulun periaatteena on toimia valtakunnallisena sateenvarjo-organisaationa ja vastata alan koulutuksesta. Koulutus tietysti lähinnä perustuu siihen, että korkealaatuista mutta pirstoutunutta osaamista rahoitusta saavan verkoston muodossa rakennetaan alalla jo toimivien tutkimusryhmien pohjalta. Tämän kaltainen valtakunnallinen koulutus- ja tutkimus/testausyksikkö on sen tärkeyden,

alalla tapahtuneen ja progressiivisesti kiihtyvän kehityksen ja aineaiheen poikkitieteellisen luonteen vuoksi parhaiten toteutettavissa osana FGSHS-systeemiä.

Biomateriaalikoulutus, väitöskirjan teko aiheeseen liittyvistä teemoista, on useita vuosia kestävä prosessi. Usein väitöskirjan työpanoksen lasketaan olevan noin 4-5 vuotta täyspäiväistä työtä. Toisaalta kun sekä kehittyvä kansallinen tutkimus- ja yritystoiminta, Suomeen biomateriaaleja markkinoivat yritykset, lääkärikunta ja terveydenhuollon järjestelmä, valvoja viranomaisen ja julkinen sana kaikki tarvitsevat biomateriaaliosaamista, olisi erittäin tärkeää, että tämä Suomessa toteuttamatta jäänyt hanke saataisiin käynnistettyä mahdollisimman pian. Mainittakoon, että Ruotsissa tällainen biomaterial graduate school -tyyppinen järjestelmä on ollut toiminnassa jo useita vuosia.

Postgraduate-tyylinen koulutus edellyttää pitkän päälle toimivaa peruskoulutusta, pitävää pohjaa. Alan tutkijat ja vaikuttajat pyrkivätkin eri kanavien kautta integroimaan biomateriaalikoulutusta peruskoulutukseen sekä biolääketieteessä, kaupallisilla aloilla että juridiikassa. Alan edustus yliopistojen ja ammattikorkeakoulujen piirissä on vähäistä, ja siksi biomateriaaliklusteri, yhdistys, huippuryhmä ja Graduate School -hankkeen kantavat voimat ovat viemässä asiaa eteenpäin. Esimerkiksi terveyden ja biotieteiden maisterikoulutuksessa on mahdollista opiskella biomateriaaleja. Koska järjestelmällistä ja johdonmukaisesti etenevää perus- ja jatkokoulutusta ei biomateriaalialalla ole järjestetty, myös täydennyskoulutuksen järjestäminen vaatii kiireellisiä toimenpiteitä. TEKESin toimesta ollaan laatimassa selvitystä seminaareista ja koulutusohjelmista akateemisissa ammateissa toimiville ja yritysten tarpeisiin.

9. PATENTOINTI JA KAUPALLISTAMINEN

Patentointi on uuden idean kaupallistamisen edellytys. Patentointiprosessin yhteydessä voidaan varmistua patenttiviraston kautta siitä, että kyseessä on todella uutuus. Tällöin patenttirikkomisen riski pienenee ja voidaan välttyä kalliilta ja hankalilta oikeudenkäynneiltä. Patentointi myös hidastaa kopiointia jarruttamalla sitä ainakin joillain vuosilla.

Korkealle kehittyneissä ja korkean palkkatason maissa kuten Suomessa hyvää koulutusta ja osaamista vaativa tuotanto takaa parhaiten maalle sen viennin ja vientitulot, joilla järjestelmää voidaan pitää yllä. Tietoliikennepuolella Nokian ja Soneran menestys ovat osoittaneet, että pienelläkin maalla on mahdollisuuksia globaalisesti merkittävään kontribuutioon ja tätä kautta myös

osin kotimaahan ohjautuvaan tulon muodostukseen. On tunnettu tosiseikka, että suomalaiset tutkijat eivät ole riittävässä määrin suojanneet keksintöjään patenttihakemuksin ja että heillä on puutteellinen ammattitaito tuotteistaa keksintönsä. Patenttihakemuksen voi täyttää itse, mutta nykyisin esim. yliopistojen yhteyteen on perustettu Patenting and Licencing Officeja tukemaan tutkijoita. Nämä yksiköt auttavat patenttien laatimisessa, joskin tällöin tutkijoille kuuluva omistusoikeus jaetaan laitoksen ja viraston välillä. Toisaalta on olemassa myös patentti- ja tavaramerkkitoimistoja, jotka toimeksiannosta yksityissektorilla selvittävät patentoinnin mahdollisuudet ja toteuttavat patentoinnin yhteistyössä tutkijoiden tai tukijaryhmän kanssa. Tätä toimintaa pitäisi edelleenkin kehittää, eikä tutkijoillakaan varmasti ole mitään sitä vastaan, että heidän koulutuksestaan vastannut ja heille tutkimusmahdollisuudet antava yliopisto tai tutkimuslaitos osallistuu myös patenttien hakemiseen ja tätä kautta patentoinnin ja tuotteistamisen perusteella keksinnöstä myöhemmin saatavan hyödyn jakamiseen. Suomessa on saatavissa huomattavaa apua keksinnön kaupallistamiseen yliopistojen ja tutkimuslaitosten omistamilta kaupallistajilta. Terveystieteiden alalla toimivat muun muassa Finn-Medi Tutkimus Oy, Lisentia, OuluTech ja Åbotech.

10. TUTKIMUKSEN RESURSOINTI

Biomateriaalitutkimus on Suomessa saanut pitkäjänteistä tukea lähinnä TEKESin ja Suomen Akatemian kautta. Tällöin kysymyksessä on yhteistyö tutkimuslaitoksen ja alan kotimaisen yrityksen välillä. Teknilliset korkeakoulut ja vähäisemmässä määrin biomateriaaleja käyttöön ottavat yliopistot, sairaalat ja laitokset ovat omalta osaltaan osallistuneet biomateriaalitutkimuksen rahoitukseen. Biomateriaalitutkimus on kuitenkin, niin kuin jo yllä on kirjattu, poikkeuksellisen nopeasti kehittynyt lääketieteen ala. Biomateriaaliopin ei esim. lääketieteellisissä tai hammaslääketieteellisissä tiedekunnissa Suomessa ole lainkaan alan oppituelleja. Järjestelmään on pyritty kehittämään niin, että oppialoja edustavien ja alan tutkimuksesta ja koulutuksesta vastaavien professorien virkanimikettä voitaisiin joustavasti muuttaa niin, että ne parhaalla mahdollisella tavalla vastaisivat tietotekniikan ja lääketieteen kehitystrendeihin ja yhteiskunnan tarpeisiin. Tuntuu erittäin tärkeältä, että yllä mainitun biomaterial graduate school -järjestelmän lisäksi perustettaisiin ainakin määräraikaisia biomateriaaliopin professuureja helpottamaan alan kehitystä valtakunnassa.

Valtiovaltakin on herännyt alan tutkimus- ja kehittämistarpeisiin ja myönsi 1.1.2000 alkaen akatemian professori Pertti Törmälän vetämälle ryhmälle A Tissue engineering and medical, dental

and veterinary biomaterials@-ryhmälle kuusivuotisen huippuryhmätuen. Jo tämän huippuryhmän rakenne herätti tutkimuksia arvioitaessa arvioijapaneelin ja Akatemian huomiota sikäli, että se oli aivan uudenlaatuinen tutkimusorganisaatio. Aikaisemmat huippuryhmät olivat keskittyneet nimenomaan tietyn yliopiston tai laitoksen alueelle, mutta tässä huippuryhmässä tutkimukseen osallistuu toisaalta koordinaattorina Tampereen teknillisessä yliopistossa toimiva Pertti Törmälä, ja toisaalta suurimman osan tästä huippuryhmästä muodostavat Helsingin yliopistossa, HUS:ssa ja Teknillisessä korkeakoulussa toimivat ryhmät. Lisäksi mukana on, niin kuin tutkimusryhmän nimikin jo osoittaa, sekä lääketieteellistä, hammaslääketieteellistä että eläinlääketieteellistä osaamista. Tätä osaamista on huippuryhmän perustamisen jälkeen jo huippuryhmän kautta levinnyt myös Kuopion yliopistoon, johon valittiin professoriksi soveltavan fysiikan alueelle Reijo Lappalainen. Hän oli aiemmin toiminut huippuryhmän piirissä Helsingin yliopistolla Suomen Akatemian vanhempana tutkijana. Hän johtaa Kuopioon vuonna 2000 perustettua Biomateriaalikeskusta. Turun yliopistossa lääketieteellinen tiedekunta on valinnut biomateriaalitutkimuksen yhdeksi tiedekuntaa profiloivaksi projektiksi. Helsingissä toimii erittäin aktiivinen ja poikkitieteellinen professori Seppo Santavirran johtama TULES tutkimusseura ry, jonka parissa on syntynyt biomateriaali-innovaatioita. Nämä tutkimusorganisaatiot ovat erittäin hyvä ydin sille rakennustyölle, jota valtakunnassa tehdään alan kehittämiseksi. Biomaterial graduate school oli vieläkin laajempi organisaatio, johon jo alunperin on sisällytetty myös Turun, Tampereen ja Oulun yliopistot sekä Kuopion yliopisto ja Jyväskylä.

11. TERVEYSTALOUS

Terveystaloustieteellisessä arvioinnissa tulisi yhteiskunnan kannalta huomioida kokonaiskustannusajattelu. Mikä on implantoinnin tavoite ja tulos, ja minkä verran se kuluttaa voimavaroja (kustannukset) suhteessa sen aiheuttamiin säästöihin ja muihin hyötyvaikutuksiin (tuotot)? Mitkä ovat vaihtoehtoiskustannukset? Kustannuksissa on luonnollisesti huomioitava myös pitkäaikaiskomplikaatioista aiheutuvat ”jätkilaskut”. On selvää, että onnistunut hoitotoimenpide yhteiskunnan kannalta vähentää pitkäaikaissairaanhoidon menoja ja johtaa eläkesäästöihin sekä verotuottoihin. Näissä arvioissa tulisi huomioida myös puolison kotona tapahtuvasta hoidosta kertyvä säästö. Sivilisaatioomme kuuluu myös subjektiivisten arvojen, kuten esimerkiksi toimintakyvyn paranemisen ja kivuttomuuden huomiointi. Yksilö voi arvostaa kykyään pystyä hankkimaan itse elantonsa ja sitä, että hän on riippumaton kanssaihmisistään jokapäiväisten askareitten tai ainakin usein toistuvien toimintojen suhteen.

Lääkepuolella vaaditaan nykyisin myyntiluvan saamisen jälkeen myöskin terveystaloustieteellinen osoitus uuden lääkkeen hyödystä, kun harkitaan lääkkeen perus- tai erityiskorvattavuutta. Vaikka biomateriaaleja käytetään erittäin laajasti, niistä on saatavilla melko vähän kontrolloitua ja tutkittua tietoa esim. kustannus-vaikuttavuusanalyysin, kustannus-hyötyanalyysin tai kustannus-utiliteettianalyysin muodossa. Koska biomateriaaleja käytetään enenevässä määrin myös kosmeettisiin tarkoituksiin, kuuluu tärkeitä terveystaloustieteellisissä tutkimuksissa huomioida myös potilaan kokema elämänlaatu ja implantin/biomateriaalin/toimenpiteen aiheuttamat vaikutukset potilaan tai vanhenevan kansalaisen hyvinvointiin.

12. ESIMERKKITAPAUKSIA

(LL Ville Waris, LT Nureddin Ashammakhi ja LK Eero Waris)

Yhteenvedossa on puututtu useaan tärkeään kysymykseen biomateriaalialalla. Jotta analyysimme ei jäisi pelkästään teoreettiseksi pohdinnaksi ja kannanotoksi niistä kehityksen suuntaviivoista, joista meidän kannattaisi keskustella ja joita meidän kannattaisi noudattaa, esitämme alla neljä tapauselostusta. Näistä ilmenee aika hyvin, minkälaisia prosesseja, tapahtumasarjoja, haittavaikutuksia ja ongelmia kehitystyön, markkinoinnin, valvonnan ja korvausoikeudenkäyntien yhteydessä biomateriaalit ovat nostaneet esiin viime vuosina. Yhtenä tapauksena esitetään Boneloc-lonkkatekonivelen kuppi, joka on vielä tätä yhteenvetoa kirjoitettaessakin ollut julkisen sanan käsiteltävänä. Toisena tapauksena esitetään luun korvikkeena käytetty luontoperäinen naudan luusta valmistettu tuote Surgibone. Sen kohdalla vahinkoilmoitus johti tuotteen käyttökieltoon, ja siinä ilmeisesti esimerkillisellä tavalla myös testattiin ko. tuote ja tuote-erä nopeasti projektia varten luodulla verkostetulla tutkimusorganisaatiolla. Kolmas tapaus liittyy edelleenkin paljon julkisuutta saaneeseen rinnan augmentaatioleikkauksiin ja rintaimplantteihin. Silikonit ovat tulleet jäädäkseen, ja ne ovat yleinen puheenaihe ja myös ihailun kohde miestenlehtien sivuilla. Lopuksi neljäntenä tapauksena esitetään erittäin nopeasti kehittyneet ihon korvikkeet, joiden pääasiallisia käyttöindikaatioita ovat alunperin olleet laaja-alaiset palovammat, mutta joille on tullut muitakin käyttöaiheita. Ihon korvikkeiden alueella kudosteknologia kehittyy nopeasti ja on johtanut myöskin käytännön sovelluksiin.

12.1. Surgibone-luusiirre kaularangan fuusioleikkauksessa.

Ongelmallinen Surgibone luusiirrännäinen oli naudan luusta jatkokäsitelty pieni lieriömäinen biomateriaalikappale, jollaisia käytetään luutumisen edistämiseen ns. Clowardin fuusio -tekniikassa.

Clowardin fuusio toteutetaan anteriorisesti, eli nikamiin käydään käsiksi etupuolelta. Kaksi nikamaa luudutetaan toisiinsa käyttäen apuna nikamarunkojen väliin porattua aukkoa, johon asennetaan luutumista edistävä biomateriaalikappale. Välikappaleena olevan biomateriaalin olisi kestettävä yläpuolisen nikaman kannattelema kuorma luutumisen alkuvaiheessa, kunnes muodostuva uudisluu on kyllin vahvaa ottamaan tämän tehtävän.

Surgibone-siirteitä ehdittiin Suomessa käyttää vuosina 1993-1997 yhteensä noin tuhat kappaletta, lähinnä OYKS:ssa ja KYS:ssa. Surgibone-siirteiden ongelma oli se, että biomateriaalikappaleet eivät olleet riittävän tasalaatuisia, jolloin muutamat lieriöistä luhistuivat pian leikkauksen jälkeen yläpuolella olevaan nikamaan kohdistuvan kuorman rasittamina. Tämä johti Suomessa ja muualla maailmassa vakaviin komplikaatioihin, mm. suomalaisen potilaan nelirajahalvaukseen elokuussa 1997. OYKS oli luopunut tuotteen käytöstä jo 1996 viallisen tuotteen takia.

Suomalainen potilas leikattiin C IV - C V -välin välilevypullistuman takia, joka oli syntynyt lasketteluvammana. Potilaan nelirajahalvaus havaittiin heti leikkauksen jälkeen. Magneettikuvassa todettiin selkäytimen kompressio ja välittömässä uusintaleikkauksessa havaittiin Surgibone-siirteen murtuneen useiksi pieniksi osiksi, jotka olivat osittain siirtyneet selkäydinkanavaan. Uusintaleikkauksen jälkeen potilaan halvausoireet hävisivät, joskin yläraajat jäivät tavallista kömpelömmiksi.

Lääkelaitokselle tehtiin välittömästi vaaratilanneilmoitus, joka johti Surgibone-siirteiden käyttökieltoon 2.9.1997 (Suomen Lääkärilehti 52: 3102, 1997). Vastaavia vaaratilanneilmoituksia tehtiin samoihin aikoihin muissakin Euroopan maissa. Tämä johti muutaman päivän aikana kunkin maan viranomaisten määräämään käyttökieltoon EU-alueella. Käyttökiellon jälkeen Suomessa ei ole siirrytty laajalti eläinperäisten siirteiden käyttöön kaularangan jäykistyksissä, vaan ne on korvattu potilaan omasta luusta otetuilla siirteillä, hiilipohjaisilla siirteillä tai metallivahvikkeilla.

Surgibone-tyyppisiä siirteitä oli toki tutkittu etukäteen, eikä mitään erityisen hälyttävää ollut havaittu (Brantigan ym., Malca ym., Hess, ym.). Osassa tutkimuksia todettiin myöhäisvaiheen osteolyysiä, jonka ajateltiin olevan immunologisen mekanismin aiheuttamaa. Useat tutkimuksista oli tehty eläinkokeina, joten laajaan käyttöön Surgibone-siirteet tulivat sangen pienen ihmispotilasmäärän jälkeen.

Ongelmaksi muodostui Surgibone-siirteiden kestävyysvaihtelu. Mahdollisesti siirreluun keräyspaikan lujuus vaihteli liiaksi, tai sitten siirteen fysikaaliskemiallinen jatko-prosessointi aiheutti joidenkin siirteiden haurastumiseen. Yksi mahdollinen selitys oli myös asennusohjeiden huolimaton lukeminen. Siirre tuli asentaa tiettyyn suuntaan siinä olevien luupalkkien maksimikeston suuntaisesti, ja liikaa voimaa tuli välttää asennusvaiheessa. Näiden tekijöiden laiminlyönti on saattanut altistaa varhaisille hajoamisille. Suomessa tapahtunutta ei käsitelty yleisissä tiedotusvälineissä lukuun ottamatta lyhyttä Suomen lääkirlehdessä ollutta ilmoitusta. Aiheesta olisi toki helposti syntynyt dramaattisia lehtijuttuja tai televisio-ohjelmia.

Kirjallisuutta:

Brantigan JW, Cunningham BW, Warden K, McAfee PC, Steffee AD: Compression strength of donor bone for posterior lumbar interbody fusion. *Spine* 18: 1213-1221, 1993

Malca SA, Roche PH, Rosset E, Pellet W: Cervical interbody xenograft with plate fixation: evaluation of fusion after 7 years of use in post-traumatic discoligamentous instability. *Spine* 21:685-690, 1996

Hess T, Gletiz M, Hanser U, Mittelmeier H, Kubale R: Primary stability of autologous and heterogenous implants for intervertebral body apodylodesis. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 133:222-226, 199

12.2. Sementitön Biomet-lonkkatekonivel Hexloc- linerilla

Lääkelaitos raportoi helmikuussa 1998 sementittömien Biomet-merkkisten lonkan tekoniveliä erityisen huonoista pysyvyydestuloksista. Tekoniveliä kuppiosassa käytettiin Hexloc-lineria (muovinen liukupinta). Sitä ennen Lääkelaitos oli saanut lukuisia kyseisiä tekoniveliä koskevia vaaratilanneilmoituksia. Myöhemmin valmistui Lääkelaitoksen aiheesta tilaama selvitys, jonka julkistamisen jälkeen aihepiiri oli hetken laajan huomion kohteena Suomessa. Tuolloin helmikuussa 1999 aiheesta käsiteltiin parissa television ajankohtaisohjelmassa ja siitä kirjoittivat mm. Helsingin Sanomat (7.2.1999 ja 19.4.1999), Aamulehti (10.2.1999) ja Satakunnan Kansa (9.2.1999). Sivujuonteena helsinkiläinen asianajotoimisto keräsi potilaita ryhmäkannetta varten, ja Helsingin kaupungin terveysvirastokin pohti mahdollisuutta haastaa Biomet-firma oikeuteen, mistä kuitenkin luovuttiin kalliiksi ja epävarmaksi arvioidun oikeusprosessin vuoksi.

Ongelma oli jo pidempään ollut ortopedikunnan tiedossa, ja kyseisiä tekoniveliä asennettiin lähinnä vuosina 1989-1995. Huonoa tekonivelmallia ehdittiin siinä ajassa asentaa sadoille potilaille Suomessakin, koska Biomet on maailman toiseksi suurin tekonivelvalmistaja ja sen valmistamat tekonivelet toiseksi käytetyimpiä Suomessa.

Ongelmallisessa tekonivelessä muovinen Hexloc-liner on ollut liian ohut, jolloin sen kiinnittyminen pohjana olevaan titaanikuppiin on ollut huono. Muovinen liukupinta on alkanut hajota nopeasti, ja hajoamisesta syntynyt muovihioke on käynnistänyt nopeasti edenneen luun syöpymisen kuppiosan ympäriltä, minkä seurauksena kuppi on irronnut.

Aiheesta on julkaistu hyviä suomenkielisiä artikkeleita, joissa on kuvattu Biomet-Hexloc -yhdistelmän pysyvyystuloksia ja irronneiden proteesien retrieval-analyyseja (Puolakka ym. 1997, Lepistö ym. 1998, Puolakka ym. 1998, Keränen ym. 1999). Lisäksi suomalaiset tutkijat ovat tehneet aiheesta laajan pysyvyysanalyysiselvityksen kansainväliseen julkaisuun (Puolakka ym. 1999).

Pysyvyysanalyyseissa Biomet-Hexloc -yhdistelmän ongelmallinen kohta on ollut juuri kuppiosan varhainen irtoaminen. 6 vuoden seurannassa n. 10-20 % kupeista oli irti. 9 vuoden seurannassa irronneita oli jo n. 40 %. Ensimmäiset aseptiset irtoamiset tapahtuivat muutaman vuoden kuluttua leikkauksesta. Irtoamista nopeutti liian vertikaalinen asennustapa. 16 irronneen ja poistetun Hexloc-linerin retrieval-analyysissä todettiin linerin kuluma selvästi muita vastaavia polyeteenimalleja suuremmaksi. Tietyn kokoisia tekonivelen nuppeja ja kuppeja ja niiden yhdistelmiä käytettäessä kuluminen oli erityisen nopeaa. Kirjoittajat nostivat esiin myös muovilinerin pitkään varastointiaikaan liittyvät muutokset muovin mikrorakenteessa, mikä saattaa nopeuttaa kulumista.

Yhteneväisesti artikkeleissa suositellaan kyseisen ongelmallisen tekonivelen saaneiden potilaiden tiheää ja säännöllistä seurantaa, jolloin uhkaava irtoaminen voidaan havaita mahdollisimman nopeasti ja siten voidaan luoda hyvät olosuhteet uusintaleikkaukselle.

Kirjallisuutta

Puolakka T, Pajamäki J, Pulkkinen P, Nevalainen J: Sementitön Biomet-tekonivelleikkaus lonkka-
artroosin hoitona -pysyvyysanalyysi. Suomen Ortopedia ja Traumatologia 20:57-66, 1997

Lepistö J, Varjonen S, Paavilainen T, Alho A: Sementittömän Biomet Press-fit -kupan 8 vuoden survival -järjestyksessä 100 ensimmäistä tapausta. Suomen Ortopedia ja Traumatologia 21:279-281, 1998

Puolakka T, Pajamäki J, Tarvainen T, Keränen J, Nevalainen J: Biomet-kuppien pysyvyys endoproteesirekisterin tietojen mukaan -Hexloc linerin poikkeava kuluminen? Suomen Ortopedia ja Traumatologia 21:282-284, 1998

Keränen J, Puolakka T, Pajamäki J, Tarvainen T, Nevalainen J: Biomet Hexloc-acetabulumkomponenttien retrieval-analyysi. Suomen Ortopedia ja Traumatologia 22: 2/1999 (5 sivua, sivunumerot etsittävä vielä)

Puolakka T, Pajamäki J, Pulkkinen P, Nevalainen J: Poor survival of cementless Biomet total hip: a report on 1,047 hips from the Finnish Arthroplasty Register. Acta Orthop Scand 70:425-429, 1999

12.3. Rinnan ja pehmytkudosten augmentaatio

Rinnan ja muiden pehmytkudosten täyttämässä ja kohottamisessa käytetyt biomateriaalit ovat herättäneet vilkasta keskustelua julkisuudessa. Biomateriaaleilla voidaan täyttää mm. rintoja ja huulia ja korjata kasvonpiirteiden epäsäännöllisyyksiä, ryppyjä, aknearpia ja erilaisia ihopainauksia. Eniten haitoista ja hyödyistä on varmasti keskusteltu silikonin ja rinnan augmentaatioissa käytettävien ratkaisujen kohdalla. Kosmeettisessa kirurgiassa käytettäviltä biomateriaaleilta tuleekin edellyttää erityisen hyvää dokumentaatiota kudosityhteensopivuudesta ja käyttöön liittyvistä mahdollisista haitoista. Silikonin tiimoilta on käyty lukuisia korvausoikeudellisia prosesseja etenkin Yhdysvalloissa, jossa silikonitäytteisten rintaproteesien käyttö ulkonäkökirurgiassa kiellettiin vuonna 1992. Tämä päätös perustui pitkälti yksittäisten naisten kokemuksiin siitä, että heidän terveysongelmansa johtuivat rintaimplanteista, kun taasen monet lääkärit ja muut terveydenhuollon ammattilaiset eivät kieltoa puoltaneet. FDA:n (Food and Drug Administration) kokoama asiantuntijaryhmä päätyi tuolloisessa selvityksessään siihen, että lisätutkimukset silikoniproteesin turvallisen käytön osoittamiseksi ovat tarpeen, ja ennen lisätutkimusten valmistumista silikoniproteeseja ei tulisi käyttää.

Perinteisen rintaimplantin kuori on silikonielastomeeria ja täyteaineena on silikonigeeli. Silikonisten rintaproteesien käyttöön liittyy ongelmia ja riskejä, jotka voivat ilmentyä vasta vuosia asennuksen

jälkeen ja vain osalle potilaista. Rintaimplantit aiheuttavat voimakkuudeltaan vaihtelevan vierasesinereaktion, johon osallistuu sekä fibroblasteja eli sidekudossoluja että tulehdussoluja. Seurauksena on ympäröivän sidekudoksen tiivistyminen ja sidekuduskapselin muodostuminen, mikä voi tuntua epämiellyttävältä ja kovalta ja aiheuttaa joillakin kipua. Proteesin pinnan teksturoinnilla eli karhennuksella on onnistuttu vähentämään kapselikontraktuuraa. Rintaimplantit voivat haitata mammografiaa ja erityisesti sen tulkintaa. Silikonin erittymisestä imettävän äidin maitoon ei ole todisteita. Silikoniproteesien on julkisuudessa spekuloitu lisäävän riskiä sairastua systeemi- ja autoimmuunitauteihin sekä syöpään. Reumataudeista keskusteluun ovat nousset erityisesti sidekudostaudit, kuten systeeminen skleroosi eli sklerodermia. Aiheen tiimoilta on tehty laajoja epidemiologisia tutkimuksia ja metanalyysyjä, mutta silikonin yhteyttä yllä mainittuihin tauteihin ei ole voitu todistaa. Yksittäisissä tapauksissa selvän syy ja seuraus -suhteen osoittaminen on vaikeaa. Erityisenä huolen aiheena on proteesin vuotaminen silastisen kalvon läpi tai hajoaminen trauman seurauksena. Tällöin geelimäinen silikoni pääsee valumaan ympäröivään kudokseen, mikäli proteesin ympärillä oleva kuduskapseli myös vaurioituu. Silikonigeeli voi aiheuttaa elimistössä paikallisen tulehdusreaktion ja levitä läheisiin imusolmukkeisiin. Silikonigeeliä turvallisemmaksi täytemateriaaliksi onkin nykyisin tarjolla mm. fysiologinen suolaliuos, jolloin hajoamiseen liittyvät riskit ovat tietysti vähäisempiä. Silikonin kudosityhteensopivuudesta keskusteltaessa tulee kiinteä, elastomeerinen silikoni erottaa nestemäisestä silikonista. Elastomeerinen silikoni on hyvin laajasti käytetty ja kudosityhteensopiva biomateriaali lääketieteessä. Sitä käytetään sydämen tekoläpissä ja muissa verisuoniproteeseissa, katetreissa, hammaslääketieteessä, ruoansulatuskanavassa, silmälääketieteessä, korvassa, nenässä, nielussa ja hengitysteissä, monien luuosien proteesina, kudoslajentimena ja monissa muissa sovelluksissa. Muita kiinteitä pehmytkudostäytemateriaaleja ovat mm. polytetrafluoroeteeni (mm. Gore-Tex®), polyeteeni, polyesteri, polyamidi, metallit ja polymetyylimetakrylaatti ja hydroksiapatiitti. Niitä käytetään pääasiassa pehmytkudosten alla olevien luurakenteiden augmentaatioon mm. leuassa, nenässä ja poskipäissä. Polytetrafluoroeteenisäikeitä, jotka ovat joustavaa materiaalia, on käytetty täytteenä myös pehmytkudoksissa mm. huulissa.

Pehmytkudoksia ja niiden puutoksia voidaan täyttää myös nestemäisillä, injisoitavilla biomateriaaleilla. Etenkin huulten täyttämisen eli paksuntamisen suosio on lisääntynyt viime vuosina. Ihanteellista biomateriaalia ei ole vielä löydetty, ja valittavana onkin joukko synteettisiä, biologisia ja autologisia materiaaleja. Syksyllä 1999 tehtiin Lääkelaitokselle vahinkoilmoitus Dermalive®-nimisestä täytemateriaalista, joka sisältää hyaluronaaniin dispersoitua synteettistä akryylihydrogeeliä. Kyseisessä tapauksessa täytemateriaalia oli injisoitu potilaan kasvoihin useita

kertoja niin, että materiaali oli vetäytynyt kudoksessa yhteen aiheuttaen nenän sivulta leukaluun reunaan ulottuvan kylkiluumaisen kohouman. Biomateriaali ja sitä ympäröivä sidekuduskapseli poistettiin kirurgisesti. Injisoitavien biomateriaalien käyttöä rajoittavat immunologiset ongelmat ja tulehdusreaktiot sekä arvaamattomat ja lyhytaikaiset hoitotulokset. Yleisimmin kliinisessä käytössä ovat nykyisin biologiset materiaalit, kuten kollageenivalmisteet ja hyaluronaani. Biologiset materiaalit resorboituvat muutamien kuukausien tai vuosien kuluessa, joten ylikorjaukset ja uusintahoidot ovat tältä osin välttämättömiä. Kseno- ja allogeenisia materiaaleja käytettäessä vaarana ovat immuunireaktiot ja mikrobien leviäminen. Viime vuosien aikana markkinoille on tullut yhä enemmän autologisia vaihtoehtoja, kuten viljeltyjä autologisia kollageenituotteita. Alloplastisia, nestemäisiä tai mikropartikkeleista koostuvia biomateriaaleja on viime vuosikymmenten aikana ollut kliinisessä käytössä ja tutkimuksessa useita. Niillä saavutetaan biologisia biomateriaaleja pysyvämpi hoitotulos, mutta ne aiheuttavat ympärilleen voimakkuudeltaan vaihtelevan fibroblasti- ja jättisolureaktion. Nestemäiset biomateriaalit voivat myös kiinteitä biomateriaaleja herkemmin levitä ympäröiviin kudoksiin, mikä kiihdyttää vierasesinereaktiota, kehittää granuloomia ja voi aiheuttaa yleistyneemmänkin ongelman. Komplikaatiotapauksissa nestemäisen tai mikropartikkeleista koostuvan biomateriaalin poisto on usein vaikeaa. Nestemäistä silikonia ei enää injektoida elimistöön, mutta se on edelleen käytössä mm. rintaproteesien täyteaineena.

Kirjallisuutta:

Alster TS, West TB: Human-derived and new synthetic injectable materials for soft-tissue augmentation: current status and role in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2000, 105: 2515-2525.

Duranti F, Salti G, Bovani B, Calandra M, Rosati ML: Injectable hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. A clinical and histopathological study. *Dermatol Surg* 1998, 24:1317-1325.

Maas CS, Papel ID, Greene D, Stoker DA: Complications of injectable polymers in facial augmentation. *Dermatol Surg* 1997, 23:871-877.

Waris E, Pakkanen M, Lassus J, Ashammakhi N, Konttinen YT: Injisoitavat biomateriaalit. Suom. Lääkäril, painossa.

12.4. Ihosiirteet

Palovammat, onnettomuudet ja verenkiertohäiriöt voivat johtaa ihopuutoksiin. Tällöin elimistön suoja ympäristöön puuttuu, ja tila voi olla jopa henkeä uhkaava. Käytetyimpiä ihon korvikkeita ovat yhä edelleen ihosiirteet. Autogeeniset ihosiirteet muodostavat pysyvän haavapeitteen mutta vaativat ottopaikan toisaalta elimistöstä. Osaihosiirre muodostuu orvaskedestä ja vaihtelevasta paksuudesta verinahkaa, kun taas kokoihosiirteessä on nimensä mukaisesti orvaskesi, verinahka ja ihon erityiselimiäkin. Ihosiirteiden kohdalla allografteja voidaan käyttää vain tilapäisenä haavan peitteenä. Tähän on syynä ihon voimakas immunogeenisyys. Hyljintäreaktion vuoksi eläinperäisten ihosiirteiden käytöstä on luovuttu.

Edelläkävijänä kudosteknologiassa ovat toimineet ihon korvikkeet, joista markkinoille on tullut ja on tulossa useita kudosteknologialla valmistettuja tuotteita. Epidermin korvikkeilla voidaan korvata vaurioitunut ihon pinnan orvaskesi. Orvaskeden keratinosyyttejä voidaan viljellä laboratoriossa, ja näin on mahdollista tuottaa suuri määrä autologista materiaalia. Keratinosyyttien käyttö on rajoittunut erityistilanteisiin, sillä ne ovat hauraita, mekaanisesti heikkoja ja alttiita bakteeri-infektioille. Autologisten keratinosyyttien viljely vaatii ihopalan potilaalta itseltään, ja sen tuottamiseen tarvitaan kolme viikkoa. Allogeenisillä, viljellyillä keratinosyyteillä voidaan välttää ihopalan otto potilaasta ja hoitoviive, mutta tällöin korvike ei ole pysyvä.

Verinahan korvikkeet koostuvat pääasiassa sidekudoksesta. Kuivajäädytettyä allogeenistä ihoa, josta poistetaan entsyymikäsittelyllä antigeeniset ominaisuudet, on käytetty yksinään tai yhdessä autogeenisten viljeltyjen keratinosyyttien kanssa. Laajoihin palovammoihin voidaan käyttää silikonikalvolla peitettyjä, naudan kollageenimatriksista ja kondroitiini-6-sulfaatista koostuvia verinahan korvikkeita. Eräs tuote koostuu biohajoavalla kalvolla kasvavista allogeenisista fibroblasteista. Verinahan korvikkeiden etuja ovat hyvä saatavuus, mutta niiden ongelmana on se, että alloplastinen epidermiosa ei integroidu haavaan ja se joudutaan myöhemmin korvaamaan osaihosiirteellä tai epidermin korvikkeella.

Viime vuosina on kehitelty kiivaasti korvikkeita, joissa on molemmat ihon kerrokset. Kaksikerroksisen kollageenista, elävistä ihmisperäisistä fibroblasteista ja keratinosyyteistä

muodostuvan ihon korvikkeen käytöstä on saatu lupaavia tuloksia kroonisten haavojen hoidossa. Kudosteknologialla tuotettujen ihon korvikkeiden käyttöä rajoittaa niiden korkea hinta.

Rekombinantti-kasvutekijöiden uskotaan olevan tulevaisuudessa tärkeä osa vaikeasti parantuvien haavojen hoitoa. Käytetyimmät kasvutekijät ovat verihiutalekasvutekijä (PDGF, engl. platelet derived growth factor), GM-CSF (engl. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), ja keratinosyyttikasvutekijät (KGF-1, KGF-2, engl. keratinocyte growth factor). Lisätutkimukset ovat tarpeen, sillä monet kliiniset tutkimukset kasvutekijöiden käytöstä eivät ole täyttäneet suuria odotuksia. Haavan paraneminen on hyvin monimutkainen tapahtuma, joka vaatii monien eri kudosten, liukoisten välittäjäaineiden, solujen ja soluväliaineen yhteistyötä.

Kirjallisuus

Machens HG, Berger AC, Mailaender P: Bioartificial skin *Cells Tissues Organs* 167:88-94, 2000.

Petruzzelli GJ, Johnson JT: Skin grafts *Otolaryng Clin North Am* 27:25-37, 1994

Rue LW III, Cioffi WG, McManus WF, Pruitt BA Jr: Wound closure and outcome in extensively burned patients treated with cultured autologous keratinocytes. *J Trauma* 34:662-668, 1993.

Yang EK, Seo YK, Youn HH, Lee DH, Park SN, Park JK: Tissue engineered artificial skin composed of dermis and epidermis. *Artif Organs* 24(1):7-17, 2000.

Woodley DT: Covering wounds with cultured keratinocytes. *JAMA* 262:2140-2141, 1989.