

KASVIROHDOSVALMISTEIDEN TOKSIKOLOGIAN ARVIOINTI Euroopan lääkevirastossa

Kasvirohdoslääkkeiden tehon ja turvallisuuden arviointi poikkeaa suuresti muista lääkkeistä. Perinteisten kasvirohdosvalmisteiden rekisteröimiseen ei vaadita mitään kliinisiä tutkimuksia, kun taas kasvirohdosvalmisteiden myyntiluvan hyväksyminen edellyttää yhden riittävän laadukkaan kliinisen tutkimuksen suorittamista. Varsinaisia toksisuustestauksia ei yleensä tarvita arviointiin.

Kasvirohdosvalmisteet sisällytettiin Euroopan yhteisön lääkelainsäädäntöön vuonna 2001. Perinteisille kasvirohdosvalmisteille on kuitenkin vuonna 2004 hyväksytty erillisellä direktiivillä omat säädöksensä. Niiden perusteella perinteinen kasvirohdosvalmiste voidaan rekisteröidä ilman tieteellistä näyttöä, jos "valmiste on ollut ennen hakemuksen tekopäivää lääkkeenä käytössä yhtäjaksoisesti vähintään 30 vuoden ajan, josta vähintään 15 vuotta Euroopan unionissa", eikä ole perusteltua syytä epäillä, että siitä olisi haittaa.

Myös myyntiluvallisten kasvirohdosvalmisteiden arviointi on käytännössä muita lääkevalmisteita kevyempi: jos valmiste on vakiintuneessa käytössä (yli 10 vuotta EU:ssa), tehonäytöksi on kasvirohdosvalmisteilta totunnaisesti hyväksytty yksi ainoa sokkoutettu ja satunnaisesti tehotutkimus, kun taas muiden lääkkeiden osalta tarkastellaan aina laajemmin koko tutkimusnäyttöä. Toisaalta uusien kasvirohdoslääkkeiden hakemuksilta vaaditaan yhtä laajat tutkimustiedot kuin muiltakin uusilta lääkkeiltä, esimerkkinä lääkekannabisvalmisteet.

Kasvimonografiat

Euroopan lääkeviraston EMAn kasvirohdoskomitea (Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC) on valmistellut ja hyväksynyt kasvirohdosten arviointia varten prekliinisen ja kliinisen arvioinnin ohjeistot sekä eritä muita ohjeistoja (esim. farmaseuttista laatua koskevat), joilla on merkitystä toksisuusarvioinneissa. Käytännössä näiden ohjeistojen mukainen arviointi toteutuu vajavaisesti erityisesti toksisuuden osalta, koska lähes kaikista valmisteista puuttuu tarvittavia tutkimuksia tai tutkimukset eivät ole heikotasoisuutensa vuoksi luotettavia.

HMPC:n tehtävänä on valmistella kasvirohdosten arvioinnit EU:ssa. Kansallisten viranomaisten päätökset voivat kuitenkin poiketa HMPC:n arvioinnista esimerkiksi paikallisten hoitokäytäntöjen erojen vuoksi.

Arviointityössä tärkeimmän osan tekee monografia- ja yhteisöluettelomerkintätyöryhmä (Monographs and Lists Working Party, MLWP). Työryhmä valmistelee arviointiraportin ja laatii sen pohjalta joko valmisteyhteenvedon pohjaksi tarkoitetun monografian tai merkinnän yhteisöluetteloon. Yhteisöluettelo on direktiivin määrittelemä luettelo hyväksytyistä perinteisistä kasvirohdosvalmisteista, joiden myynti ei tarvitse kansallisten lääkeviranomaisten arviointia ja hyväksyntää.

Jos kasvirohdoksesta ei voida valmistella monografi-aa tai yhteisöluettelomerkintää esimerkiksi perinnenäytön puuttumisen tai toksisuuden vuoksi, työryhmä laatii kyseisestä kasvirohdoksesta julkisen kannanoton. HMPC on myös valmistellut kannanottoja monista kasvirohdosvalmisteiden sisältämistä yksittäisistä toksisista aineista tai aineryhmistä (**taulukko 1**). Edellä mainitut asiakirjat menevät julkiseen konsultaatioon. Tämän jälkeen HMPC käsittelee kannanotot, laatii vastineet ja lopulta hyväksyy monografian ja yhteisöluettelomerkinnän.

Kliininen turvallisuus ja toksikologia

Läkelain mukaan myyntiluvan edellytyksenä on "hyväksyttävä tai riittävä turvallisuustaso". Yleensä tämä varmistetaan pitkäaikaisella käytöllä tai kliinisillä tutkimuksilla ja kokemuksilla. Jos kasvirohdosvalmisteilla havaitaan käytön aikana haittavaikutuksia, kansalliset lääkeviranomaiset ja HMPC arvioivat haitat. Tarvittaessa tuotteet voidaan vetää pois markkinoilta tai niiden

käyttöä voidaan rajata. Esimerkiksi mäkikuisma- ja valmisteiden aiheuttamien lääkeyhteisvaikutusten vuoksi niiden myynti on Suomessa rajattu apteekkeihin. Viime vuosien aikana erityisesti maksahaitat ovat työllistäneet EMAa. Niitä ovat aiheuttaneet esimerkiksi tähkäkimmikki- ja pelargoniavalmisteet.

Järjestelmällinen turvallisuusseuranta, farmakovigilanssi, on vasta hiljattain ulotettu koskemaan myös joitakin kasvirohdosvalmisteita. Tämän vuoksi käytön aikana ilmenneet haitat ovat olleet spontaanisti ilmoitettuja tapauksia tai tapaussarjoja, joiden tieteellinen arviointi on vaikeaa.

Prekliininen toksikologia

Arviointiraportin toksikologista osuutta varten kerätään ainetta tai valmistetta koskeva tieteellinen kirjallisuus ja saatavissa olevat viranomais- yms. katsaukset, joiden perusteella työryhmä kirjoittaa oman katsauksensa. Ehkä on syytä vielä painottaa, ettei varsinaisia toksisuustestauksia yleensä tarvita arviointityöhön. Huomattavana poikkeuksena on kuitenkin perinteisiä kasvirohdoksia koskeva yhteisöluettelo: ainoa merkittävä ehto merkinälle yhteisöluetteloon on hyväksyttävästi tehty, negatiivinen Amesin testi (OECD:n TG471:n mukaan).

Yllämainitusta syystä HMPC:n genotoksisuusohjeisto on toksisuuden arvioinnin kannalta ehkä merkittävin yksittäinen tutkimus. Ohjeisto tuli todella käyttöön vasta vuoden 2008 jälkeen, joten sitä ennen päätöksiä jouduttiin tekemään asia kerrallaan. Ohjeiston luomisessa käytettiin hyväksi lääkevalmistekomitean (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) tekemää ohjeistoa lääkeaineiden epäpuhtauksien genotoksisuusvaaran tutkimiseksi ja arvioimiseksi, vaikkakaan kasvirohdosten genotoksiset aineet eivät tarkkaan ottaen ole epäpuhtauksia.

Toksisuusarviointien ongelmat

Edellä on jo mainittu tutkimusten puutteellisuus ja ajoittainen huono laatu. Toinen ongelma on hyöty-haittasuhteen arviointi. Koska tiedot varsinkin perinteisten kasvirohdosten mahdollisista hyödyistä ja haitoista perustuvat vain kymmeniä vuosia jatkuneeseen käyttöön eivätkä tieteelliseen tutkimusnäyttöön, hyödyn ja haitan suhteen määrittely on hankalaa. Viivästyneen toksisuuden tai esimerkiksi karsinogeenisuuden arvioinnissa pitkään perinne ei takaa turvallisuutta.

Yleisempi lääketurvallisuuteen liittyvä ongelma on kasvirohdosvalmisteiden tuominen markkinoille ravintolisinä (botanicals). Tällöin ne ovat elintarvike- eivätkä lääkevalvonnan alaisia. Ravintolisiltä ei vaadita teho- tai perinnenäyttöä eikä myyntiin tuloa edeltävää laadunvalvontaa. Kuluttajan kannalta voi olla pulmallista, jos lääkepakkauksien näköiset purkit ja pullot sisältävät pillereitä ja uutteita, joiden koostumusta ei ole selvitetty. Euroopan elintarvikevirasto (European Food Safety Authority, EFSA) ja EMA pohtivatkin keinoja ohjeistojen yhtenäistämiseksi.

Päätelmät

Kasvirohdokset ovat melkoiselta osin lääkkeiden niin sanotulla harmaalla alueella: lain mukaan ne ovat lääkeaineita mutta tehon ja turvallisuuden näyttövaatimusten suhteen lähempänä kasviperäisiä ravintolisiä. Vaikka kasvirohdosvalmisteita pidetään yleensä turvallisina, monet esimerkit osoittavat, että siihen ei aina ole syytä (taulukko 1).

Ihanteellisissa oloissa kasvirohdosvalmisteiden toksisuudesta ja haittavaikutuksista tehtäisiin systemaattisempaa ja kattavampaa kartoitusta luotettavilla menetelmillä, mutta tällä hetkellä ei ole olemassa laajaa yksimielisyyttä käytännön keinoista. ■

Taulukko 1. Esimerkkejä joidenkin kasvirohdosten toksisista yhdisteistä.

Kasvirohdosaineen komponentti	Esimerkkejä rohdoskasveista	Toksisuus
Akonitum-alkaloidit	Ukonhattu	Akuutti toksisuus
Aristolokkiahappo	Piippuruohokasvit (tunnistusongelmien takia eräissä laihdutusvalmisteissa)	Genotoksisuus, munuaisvaurio, munuaissyöpä
Estragoli	Fenkoli	Genotoksisuus, syöpä koe-eläimillä
Hydroksiantrakiniini (reini, aloë-emiini, emodiini)	Sennavalmisteet	Mutageenisuus
Kversetiini	Lukuisissa rohdosvalmisteissa ja elintarvikkeissa	Genotoksisuus
Metyylieugenoli	Ainesosa lukuisissa eteerisissä öljyissä	Genotoksisuus, kudosaauriot
Pyrrrolitsidiini-alkaloidit (esim. lasiokarpiini, riddelliini)	Rohtoraunioyrtti, lukuisat muut kasvit	Genotoksisuus, maksavauriot, syöpä koe-eläimillä
Tujoni	Salvia, koiruoho	Keskushermostotoksisuus (kouristukset)