



1.2000

8. vuosikerta
8 årgången
8th Annual volume

Pääkirjoitus

- Petri Pommelin 5 Terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden laadunhallinta
- Merja Saarinen 6 EU ja antibioottiresistenssi
- Martti Marvola 8 Parafarmaseuttiset tuotteet apteekissa
- Irma Salovuori 10 Geenitekniikkalain edellyttämät ilmoitukset geeniterapia-
kokeista
- Pekka Autio 12 Inhaloitavat glukokortikoidit ja iho

Uutta lääkkeitä

- Markku Toivonen 16 Leflunomidi
17 Dofetilidi

Haittavaikutuksista

- John Melin 18 *Oma lääkehaittahaavaintoni: Reteplaasin aiheuttama
anafylaktinen reaktio*

Lääkkeiden käyttö

- Juha Karvonen | Hanna-Maija Koponen-Piironen 19 Pääasiassa keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden
käytön valvonnasta

- Eeva Leinonen 21 Apteekkien alueet määriteltiin uudelleen

- Kaarina Sinivuo | Liisa Turakka 22 Euroopan farmakopea sekä Suomen ja Ruotsin
lääkestandardit 2000

Rohdosvalmisteista

- Anna-Liisa Enkovaara 24 Rohtovirmajuuri – vanha rohdos unihäiriöissä

Ex tempore

- 27 Tuotevirhemääräystä tarkennettu
- 29 Uusia määräyksiä ja ohjeita
- 30 Lääkkeiden eläinperäiset raaka-aineet ja TSE
- 31 Liuotinjäämiä koskevan ohjeen soveltaminen
- 31 Depotvalmisteiden ohjeita uusittu
- 32 Tsanamiviirin (Relenza) käytössä astma- ja COPD-potilailla
noudatettava varovaisuutta
- 32 Lääkkeet raskauden ja imetyksen aikana -julkaisu
- 32 Vuorokausi kunniaan



Petri Pommelin
YKSIKÖN PÄÄLLIKKÖ
TLT-yksikkö
Lääkelaitos

Terveysthuollon laitteiden ja tarvikkeiden laadunhallinta

Lääkelaitos valvoo Suomessa markkinoilla olevien terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden vaatimustenmukaisuutta. Toimimme osana EU:n laitevalvontajärjestelmää, joka perustuu kolmeen lääkinällisiin laitteita koskevaan direktiiviin. Vastuu tuotteen vaatimustenmukaisuuden osoittamisesta on valmistajalla, jonka on kiinnitettävä kuhunkin laitteeseen ja tarvikkeeseen vaatimustenmukaisuutta osoittava CE-merkintä. Valmistajalla on pääsääntöisesti oltava laadunvarmistusjärjestelmä, joka kattaa sekä tuotteen suunnittelun että tuotannon.

Lääkelaitoksen toisena tärkeänä tehtävänä on edistää terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden turvallista käyttöä. Vuoden 1995 alussa voimaan tullut laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista sisältää myös laitteiden ja tarvikkeiden ammattimaista käyttöä koskevia vaatimuksia, joiden tavoitteena on varmistaa laitteiden ja tarvikkeiden turvallinen käyttö.

Keskeisiä vaatimuksia ovat laitteiden ja tarvikkeiden toimintakuntoisuuden varmistaminen sekä huolto- ja korjaustoimista vastaavien henkilöiden pätevyys. Terveydenhuollon yksiköiden tulee myös huolehtia, että laitteiden ja tarvikkeiden käyttäjillä on riittävä koulutus ja kokemus, ja että heidän saatavillaan on tarvittavat käyttöohjeet. Käyttöön luovutetuista ja käytössä olevista, erityisesti potilaaseen asennetuista laitteista ja tarvikkeista on pidettävä rekisteriä. Lääkelaitokselle on ilmoitettava laitteen tai tarvikkeen käytön yhteydessä tapahtuneesta vakavasta vaaratilanteesta.

Nämä vaatimukset muodostavat perustan terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden turvallisen käytön laadunhallinnalle. Ne on sisällytettävä jokaisen terveydenhuollon yksikön toimintajärjestelmään. Vaatimuksiin on ehdotettu täsmennyksiä ja täydennyksiä parhaillaan eduskunnan käsittelyssä olevassa hallituksen esityksessä terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista annetun lain muuttamisesta.

Lääkelaitos on viime vuosina tuottanut maksullisena palvelutoimintana ylläpitämästään implanttirekisteristä sairaala- ja sairaanhoitopiirikohtaisia selvityksiä paikallisia

teknonivelkirurgian kehittämishankkeita varten. Lääkelaitos on myös tuottanut useita terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden hankintaan, käyttöön ja ylläpitoon liittyviä julkaisuja, joiden toivotaan antavan valmiuksia terveydenhuollon toimijoille kehittää omaa laadunhallintaansa.

Luonnonkumista valmistettujen leikkaus- ja tutkimuskäsineiden allergeenipitoisuudet tutkittiin viime kesänä jo neljännen kerran. Tulokset on toimitettu terveydenhuollon yksiköiden käyttöön.

Lääkelaitos on antanut ohjausta terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden steriloinnista sekä hammasteknisten laboratorioiden hygieniakäytännöistä sekä hammasteknisten laboratorioiden hygieniakäytännöistä sekä hammasteknisten laboratorioiden hygieniakäytännöistä sekä hammasteknisten laboratorioiden hygieniakäytännöistä.

Yhteistyössä Säteilyturvakeskuksen kanssa on laadittu sekä UV-valohoitolaiteiden että magneettitutkimusten laadunvarmistusta koskevat selvitykset. Lääkelaitos on laatinut yhteistyössä VTT Automaation Terveydenhuollon tuotetekniikan kanssa julkaisut lääkintälaitteiden turvallisuudesta sekä lääkintälaitteiden vuotovirtamittauksista. Viime syksynä valmistui julkaisu, jossa annetaan suuntaviivoja terveydenhuollon laitteiden kalibroinnille.

Vuoden vaihteessa testattiin käytännössä, miten terveydenhuollon yksiköt olivat varautuneet vuoden 2000 mahdollisiin vaikutuksiin terveydenhuollon laitteissa ja järjestelmissä. Vastoin hurjimpiakin ennustuksia vuoden vaihte sujui terveydenhuollon yksiköissä rauhallisesti. Suurilta ongelmilta vältyttiin. Kiitos kussakin yksikössä huolellisesti ennakkoon tehdyn selvitystyön, jonka avaintekijöitä olivat toimivat laiterekisterit sekä osaava henkilöstö. Laadunhallinta oli tältä osin kunnossa. Seuraava testi onkin jo karkauspäivänä 29. helmikuuta.

Lääkelaitoksen tavoitteena on antaa terveydenhuollon toimijoille terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden turvallista käyttöä edistävää ohjausta yhteistyössä alan asiantuntijoiden sekä laitteiden ja tarvikkeiden käyttäjien että ylläpidosta vastaavien kanssa.



Merja Saarinen
LL, ERIKOISLÄÄKÄRI, YLILÄÄKÄRI
Ehkäisevän sosiaali- ja terveyspolitiikan osasto
Sosiaali- ja terveysministeriö

EU ja antibioottiresistenssi

Antibioottiresistenssin torjunta oli näkyvästi esillä Suomen puheenjohtajuuskauden EU-asialistalla. EU:n laajuisen resistenssiseurannan käynnistämiseksi tehtiin periaatepäätös. Antibioottien kulutuksen seuranta EU:ssa voi tulevaisuudessa muuttua pakolliseksi, mikäli komissio laatii neuvoston kehotuksen mukaisen säädösehdotuksen. Antibioottien käytön rajoittaminen rehun lisäaineena sai vauhtia.

Bakteerien lisääntynyt resistenssi mikrobilääkkeille on maailmanlaajuinen ongelma. Mm. Maailman terveysjärjestö on kiinnittänyt asiaan huomiota ja keväällä 1998 yleiskokouksessaan hyväksynyt päätöslauselman, jossa korostetaan antibioottien rationaalista käyttöä ja tarvetta vähentää niiden käyttöä eläintuotannossa (1).

Resistenssitilanne monien ihmisten ja eläinten taudinaiheuttajien suhteen on huonontunut viimeksi kuluneiden vuosikymmenien, erityisesti 1990-luvun aikana. Resistenssitilanne on Suomessa ja muissa pohjoismaissa kuitenkin huomattavasti parempi kuin esim. Keski- ja Etelä-Euroopassa. Pohjoismaissa on myös muuta Eurooppaa paremmat ja kattavammat seurantatiedot niin antibiootinkulutuksesta kuin bakteerien resistenssitilanteestakin. Antibioottien käyttö rehuissa on ollut Suomessa ja Ruotsissa huomattavasti vähäisempää kuin muissa EU-maissa. Koko EU:ssa vuonna 1997 kuluttu mikrobilääkemäärä on arvioitu 10 493 tonniksi. Tästä kokonaisuudesta 52 % käytettiin ihmisille, sekä sairaaloissa että avohoidossa. Eläinten sairauksien hoitoon käytettiin 33 % ja rehun lisäaineena 15 %. Maakohtaista vertailukelpoista ja kattavaa tietoa ei ole käytettävissä, mutta samana vuonna Suomen osalta suhteelliset osuudet olivat 68 %, 26 % ja 6 % (2).

EU:n piirissä keskustelu resistenssi-ongelmasta tuotiin näkyvästi

esille Kööpenhaminassa syksyllä 1998 pidetyssä mikrobiuhkaa käsitelleessä konferenssissa. Konferenssi pidettiin Euroopan lääkintäpäälliköiden aloitteesta, ja edustettuina olivat terveydenhuolto-, eläinlääkintä-, maatalous- ja elintarvikeviranomaiset ja -asiantuntijat, sekä yliopistojen, järjestöjen, teollisuuden ja kuluttajien edustajat. Konferenssi laati listan toimenpidesuosituksista EU:lle. Suosituksissa todettiin resistenssi-ongelman tunnistamisen tärkeys ja se, että vaikeivat uudet lääkkeet voi ratkaista ongelmaa lähitulevaisuudessa, tulisi lääketeollisuutta rohkaista uusien mikrobilääkkeiden kehittelyyn. Samoin todettiin, että EU:n ja sen jäsenmaiden tulisi rakentaa järjestelmä Euroopan resistenssitilanteen seurantaan varten sekä kerätä tiedot mikrobilääkkeiden kulutuksesta. Suosituksissa kehoitettiin myös EU:ta ja jäsenmaita edistämään mikrobilääkkeiden harkittua käyttöä ja antibioottiresistenssiä koskevaa tutkimusta (3).

Vaikka EU:n pohjoiset jäsenmaat ovat olleet aktiivisimpia resistenssin torjuntaan liittyvissä kysymyksissä, on ongelma tiedostettu muuallakin. EU:ssa on viime vuosina tehty runsaasti selvitystyötä ja aiheeseen liittyviä päätöksiä hallinnon eri alueilla. Saksan puheenjohtajuuskaudella laadittiin EU:lle yhteistä resistenssin vastaista strategiaa linjaava päätöslauselma, joka hyväksyttiin 8.6.1999 (4). Valmistelu tapahtui yhteistyössä maataloussektorin

kanssa, joten päätöslauselmaan kirjatuilla periaateilla oli sekä terveydettä maatalousviranomaisten yksimielinen hyväksyntä.

Neljän antibiootin (sinkkibasi-trasiini, spiramysiini, virginiamysiini ja tylosiinifosfaatti) käyttökielto rehun lisäaineena tuli voimaan 1.7.1999 ja kahden muun antibioottisen kasvunestäjän (olakvindoksi, karbadoksi) käyttökielto 1.10.1999.

Askel eteenpäin Suomen puheenjohtajakaudella

Suomi halusi puheenjohtajanaan viedä antibioottiresistenssin torjuntaa eteenpäin koko EU-tasolla. Eriytyisesti Suomi halusi korostaa sitä, että resistenssi-ongelmaa voidaan parhaiten torjua kaikkien asianosaisten samansuuntaisilla toimilla, kuten ehkäisemällä ihmisten ja eläinten infektioitauteja ja pyrkimällä samanaikaisesti varovaisuuteen mikrobilääkkeiden käytössä.

Suomen puheenjohtajakaudella laadittiin maa- ja metsätalousministeriön ja sosiaali- ja terveysministeriön yhteistyönä neuvoston työryhmien käsittelyyn uusi päätelmäteksti jatkotyön suuntaamiseksi. Luonnoksen sisältöön vaikuttivat sekä EU:n tieteellisen johtokomitean tuore raportti suosituksineen (1) että professori Jussi Huttusen johdolla toimivan poikkihallinnollisen antibioottiresistenssiä käsittelevän työryhmän EU-politiikkaa koskevat suositukset (5).

Päätelmissä jäsenmaat sitoutuvat edistämään ihmisten ja eläinten tartuntatautiin ehkäisytöitä ja -ohjelmia, parantamaan mikrobilääkkeiden myynnin ja jakelun valvontaa, poistamaan mikrobilääkkeiden epäasianmukaista käyttöä edistäviä taloudellisia kannustimia sekä laatimaan harkittuun käyttöön ohjaavia suosituksia.

Suosittelun laatimiseen voi myös komissio osallistua. Jotta välttäisiin tarpeettomalta komission puuttumiselta jäsenmaiden terveydenhuollon toimintaan, varattiin suosituksia koskevaan asiayhteyteen mahdollisuus ottaa huomioon paikallistason epidemiologiset olosuhteet ja resistenssitilanne.

Päätelmissä todetaan, että antimikrobisten kasvunestäjien käyttökieltoa rehuissa tulisi laajentaa myös sellaisiin antimikrobisiin aineisiin, joita vasta kehitetään käytettäväksi ihmis- tai eläinlääkkeissä. Lisäksi muutkin antimikrobiset kasvunestäjät rehuissa tulisi korvata muilla kuin antimikrobisilla vaihtoehdoilla. Kasvintuotannossa antibioottien käyttöä tulisi rajoittaa ja tarvittaessa kieltää kokonaan, jos sen käyttö aiheuttaa riskin ihmisten tai eläinten terveydelle. Neuvosto kehottaa komissiota tutkimaan mahdollisuuksia mikrobilääkkeiden käytön seurannalle siten, että jäsenmaat veloitettaisiin raportoimaan kulutustiedot komissiolle vertailukelpoisessa muodossa. Komissiota kehoitetaan myös järjestämään EU:n laajuisesti resistenssien mikrobien seuranta ja määrittämenetelmien yhteensovittaminen ihmis- ja eläinlääketieteen käyttöön, sekä lisäksi edistämään resistenssitutkimusta.

Kotimaisessa valmistelussa keskustelua herätti kysymys siitä, pitäisikö antaa kehoitus yhteisötasolla sovittuun, joko komission tai jäsenmaiden keskenään toteuttamaan mikrobilääkkeiden jakelun ja käytön auditointiin ja tarkastuksiin. Taustalla olivat tiedot siitä, että joissakin EU-maissa virallisesta reseptipakosta huolimatta antibiootteja myydään myös ilman reseptiä ja että joissakin jäsenmaissa tiettyjen antibioottireseptien uusiminen on mahdollista suoraan apteekista ilman lääkärin uusimismääräystä. Asiaa koskeva kohta luonnoksesta poistettiin, joten jäi näkemättä, olisiko tällä hetkellä

Euroopassa vallitseva laaja poliittinen yhteisymmärrys riittänyt pelkän jäsenvaltioille suunnatun kehoituksen sijasta myös sitovaan yhteistyöhön valvonnan osalta.

Päätelmät käsiteltiin EU:ssa virkamiestason terveys-, eläinlääkintä- ja rehutyöryhmissä, ja työryhmien päästyä yhteisymmärrykseen sisällystä yksimielinen hyväksyminen tapahtui maatalousministerien neuvostossa 14.12.99 (6). Myös terveysneuvosto puolsi päätelmän hyväksymistä.

Resistenssin torjunta uuden terveyskomissaarin prioriteetti

EU:lla on runsaasti sitovaa lainsäädäntöä maatalouden ja eläinlääkinnän alueella. Lääkelainsäädäntö kuuluu sisämarkkinaperusteisen yhteisön toimivaltaan. Sen sijaan terveyspalvelujärjestelmät ja niiden toiminta kuuluvat kansallisen lainsäädännön ja toimivallan piiriin. Näin ollen antibioottien käyttöä ihmislääketieteessä voidaan yhteisön tasolta ohjata korkeintaan suosituksia laatimalla. Suomen puheenjohtajakauden päätelmissä haluttiinkin korostaa jäsenmaiden omaa toimivaltaa ja vastuuta mikrobilääkkeiden määräämiseen liittyvien suositusten ja ohjeiden laadinnassa.

Kulutuksen ja resistenssitilanteen seuranta parantaisi suuresti edellytyksiä resistenssin torjuntaan EU:ssa. Tutkimuksen suuntaaminen siten, että sen tuloksia voidaan hyödyntää käytännön ehkäisytyössä, voi mahdollistaa suuria kansanterveydellisiä ja -taloudellisia säästöjä tulevaisuudessa. Lisätutkimusta saatetaan toisaalta tarvita jatkossa EU:n mielipiteiden ja käytäntöjen tueksi, mikäli esim. Maailman Kauppajärjestössä käydyn hormonilihakiistan tapaan joudutaan puolustamaan antibioottien käyttökieltoja rehujen kasvunestäjänä.

Neuvostossa ja työryhmissä puheenjohtajakauden aikana käyty keskustelu on tukenut uuden terveyskomissaarin David Byrnen työtä antibioottiresistenssin torjunnan eri alueilla. Hän on ilmoittanut pitävänsä antibioottiresistenssin torjuntaa kansanterveyden kannalta tärkeänä alueena.

Suomen puheenjohtajakauden aikana annettiin EU:n tartuntatautiin

epidemiologisen seurannan ja valvonnan verkoston toimintaan liittyen komission päätös, jonka mukaan resistenssiseuranta tullaan asteittain liittämään verkoston toimintaan. EU:n AIDSin ja tarttuvien tautien kansanterveysohjelmasta rahoitetaan jo hankkeita, joiden pohjalta kaikki jäsenmaat kattava resistenssiseuranta tullaan varsin todennäköisesti rakentamaan. EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) on hollantilaisten koordinoima verkostohanke, joka seuraa alkuvaiheessaan metisilliiniresistentin stafylokokin (MRSA) ja penisilliiniresistentin pneumokokin esiintyvyyttä jäsenmaissa. Lisäksi tuberkuloosia seuraava verkosto EuroTB kerää myös tuberkuloosibakteeria koskevia resistenssitietoja ja suolistobakteerien aiheuttamia infektioita seuraava Enternet mm. salmonellabakteerien resistenssitietoja.

Komissio on myös käynnistänyt tarjouskilpailun antibioottien kulutusseurannan toteuttamisesta alkuun projektityyppisenä EU:n alueella. Komissaari Byrne on ilmoittanut pyrkivänsä siihen, että asteittain voitaisiin luopua antibioottien käytöstä eläinten rehun lisäaineena ja että komissiossa on parhaillaan harkittavana ehdotus seuraavasta antimikrobisen aineen käyttökiellosta rehun lisäaineena.

Kirjallisuutta

1. Emerging and other communicable diseases: antimicrobial resistance. (www.who.int/wha-1998/WHA98/listang.htm)
2. Opinion of the scientific steering committee on antimicrobial resistance. DG XXIV 28 May 1999 (<http://europa.eu.int/comm/dg24/health/>)
3. The Copenhagen Recommendations 9-10.9.1998
4. Antibiotic resistance. A strategy against the microbial threat. Council Resolution 8.6.1999 (<http://ue.eu.int/newsroom/main.cfm?LANG=5>)
5. Bakteerien lääkeresistenssin torjuminen ja mikrobilääkepolitiikan kehittäminen. STM:n työryhmän välmietintö 15.5.1999
6. Further action in the framework of the strategy against antimicrobial resistance. Council Conclusions 14.12.1999 (<http://ue.eu.int/newsroom/main.cfm?LANG=5>)



Martti Marvola
FAT, BIOFARMASIAN PROFESSORI
Farmasian laitos
Helsingin yliopisto

Parafarmaseuttiset tuotteet apteekissa

Para-alkuliite sanoihin tulee kreikan kielestä ja tarkoittaa vieressä, sivulla tai lähellä olevaa. Eräissä eurooppalaisissa kielissä tunnetaan käsite parafarmaseuttinen. Sitä käytetään puhuttaessa esim. lääkkeitä tai apteekkitoimintaa lähellä olevista tuotteista tai palveluista. Tämä merkitys sillä on ajateltu olevan myös tässä kirjoituksessa. Viime vuosina on maassamme puhuttu paljon mm. apteekkien lääkejakejumonopolista, apteekkien markkinointi- ja myynninedistämistoiminnasta sekä erilaisista parafarmaseuttisista toiminnoista, jollaisina voidaan pitää mm. tieteellistä näyttöä vailla olevien, mutta lääkettä muistuttavien homeopaattisten, antroposofisten tai muiden vastaavien luontaislääketieteen valmisteiden myyntiä samoin kuin kosmeettisten valmisteiden tai sairaanhoitovälineiden myyntiä. Myös verenpaineen ja veren glukoosipitoisuuden mittaaminen kuuluvat tähän ryhmään. Monista näistä asioista on viime aikoina saatu tarkentavia viranomaismääräyksiä, mutta lienee kuitenkin sallittua pohtia eräitä näistä kysymyksistä myös puhtaasti filosofiselta kannalta.

Onko apteekki vain lääkkeiden vähittäisjakelua varten?

Suomessa on nykyään tapana liiankin helposti hakea kansallisiin ongelmiin ratkaisua EU:sta. Vaikka lääkkeiden teollisesta valmistuksesta ja lääkkeiden myyntiluvista säädetään EU:ssa hyvin pitkälle keskitetysti, ei lääkkeiden vähittäisjakelujärjestelmän kehittämiseen löydy ratkaisua tältä suunnalta. Päinvastoin EU:ssa on nimenomaan sovittu, että kukin maa saa ratkaista tämän alueen asiat itsenäisesti kunhan kaikkien jäsenmaiden kansalaisia ja yrityksiä kohdellaan yhdenvertaisesti. Tämän mukaisesti Suomen on mm. tunnustettava muissa EU-maissa suoritettua proviisorin tutkintoa vastaavat tutkinnot samanarvoiseksi suomalaisen tutkinnon kanssa, kun kysymys on esim. apteekkiluvan myöntämisestä.

Pohjoismainen hyvin puhdasoppinen apteekkijärjestelmä poikkeaa selvästi lähes kaikista muista maailman lääkejakejumajärjestelmistä. Vaik-

ka kaikki kuluttajille kohdistetut kyselytutkimukset ovat antaneet erittäin hyvän arvosanan suomalaiselle apteekkilaitokselle, on jatkuvasti esiintynyt myös vaatimuksia sen muuttamisesta tai ”kehittämisestä kansainvälisempään suuntaan”. Viime vuosikymmeninä on mm. erilaisten ihon ja ihosairauksienkin hoitoon tarkoitettujen kosmeettisten tuotteiden määrä apteekeissa lisääntynyt. Tätä ei liene pahemmin arvosteltu, sillä monet lääkeainetta sisältämättömät valmisteet ovat usein jopa suositeltavampia kuin varsinaiset lääkevoiteet. Enemmän erimielisyyttä on aiheuttanut ”vaihtoehtolääkkeiden” eli uskomuslääketieteen valmisteiden tulo apteekkiin. Tähän ryhmään kuuluvat homeopaattiset, antroposofiset ja monet fytotherapian valmisteet. Farmasian koulutusyksiköjä on myös kehoitettu lisäämään koulutusohjelmissa juuri näiden alueiden opetusta. Niin on tehtykin, mutta ei siksi, että farmaseuttinen henkilö-

kunta ”osaisi suositella ja myydä vaihtoehtolääkkeitä” vaan siksi, että farmaseutit ja proviisorit tietäisivät mistä on kysymys, kun näistä asioista puhutaan.

Näyttöön perustuvaa lääketiedettä eli ”koululääketiedettä” on perustellusti moitittu siitä, että se huipputekniikan ja -tutkimuksen ihailussaan on unohtanut ihmisen. Tätä vaihtoehtojen markkinoijat ovat osanneet tehokkaasti hyödyntää. Kaikkien – niin näyttöön perustuvan lääketieteen kuin uskomuslääketieteenkin kannattajien – on aina syytä muistaa seuraavat kolme tosiasiaa: 1) ihminen on psykofyysinen kokonaisuus, 2) monet sairaudet ja vaivat elimistö parantaa täysin hoidosta riippumatta ja 3) lopuksi tulee sairaus, jonka edessä kaikki hoidot ovat tehotomia.

Suomalaisen apteekkilaitoksen toiminta on mielestäni aina rakennettava tieteelliseen näyttöön perustuvan tutkimuksen tulosten pohjalta. Tämän kannan ovat tuoneet sel-

västi esille myös lääkehuollon viranomaistahot samoin kuin farmasian alan ammatilliset järjestötkin. Missään tapauksessa apteekin ei pidä lähteä aktiivisesti markkinoimaan tieteellistä näyttöä vailla olevia parannuskeinoja, vaikka se olisi taloudellisesti kuinka kannattavaa tahnansa. Tämä ei tietenkään sulje pois sitä, että apteekin tavaravalikoimaan kuuluisi myös asianmukaisen luvan saaneita vaihtoehtoisia tuotteita niitä varten, jotka syystä tai toisesta haluavat niitä käyttää. On jopa suoranainen taitovirhe kieltäytyä hankkimasta vaihtoehtolääkettä sitä pyytävälle terminaalivaiheen syöpöpotilaalle sanomalla, että kyseessä on puhdas humpuukivalmiste. Ihmiseltä ei saa koskaan viedä toivoa paraneemisesta. Mutta ei häneltä saa viedä myöskään viimeisiä rahoja; oikeiden lottonumeroiden kauppaajatkin on jo pantu oikeudelliseen vastuuseen.

Eettinen pohdinta tuleeikin erityisen tärkeäksi juuri parafarmaseuttisista tuotteista keskusteltaessa. Farmaseuttisen henkilökunnan todellinen ammattitaito punnitaan juuri tällaisissa tilanteissa, sillä oikeista menettelytavoista ei ole mahdollista antaa yksityiskohtaisia ohjekirjeitä. Siksi lääkkeiden vähittäisjakeluportaan henkilökunnan koulutuksen on oltava laaja-alaista, oikeisisältöistä ja ennen kaikkea itsenäiseen päätöksentekoon valmentavaa.

Apteekistako ruiskut ja neulat huumeiden käyttäjille?

Pitääkö apteekin myydä suonsisäisten huumeiden käyttäjille puhtaat neulat ja ruiskut, jotta he eivät saisi HIV- tai hepatiittitartuntaa liikkeisistä välineistä? Tähän ajankohtauaiseen kysymykseen ei mielestäni voi ilman muuta vastata vain kyllä tai ei. On varmasti tilanteita, joissa

ainoa oikea tapa on myydä pyydetty tarvikkeet mahdollisimman sujuvasti. Ei pitäisi kuitenkaan olla itseltään selvää, että näin menetellään myös jokaisen nuoren ja vielä terveen näköisen ostajan kohdalla kysymättä edes mihin niitä tarvitaan. Labiilissa tilassa olevalle nuorelle voi olla hyvin tärkeää, että hän huomaa edes jonkun olevan kiinnostunut siitä, mitä hän aikoo tehdä elämällään. Vanhempien huolenpito ja vastuunkanto lapsesta on toistaiseksi ainoa myös tieteellisesti todettu huumeilta suojaava tekijä; näin sanotaan 3.11.1999 Hanasaaressa pidetyn huumeriippuvuuden hoitoa käsitelleen konsensuskokouksen lopputulauksessa. Ei edes pelkkää ruiskua pitäisi myydä automaattisesti, koska se todennäköisesti tulee käytetyksi suun alueen syöpien yleisimmän aiheuttajan eli purutupakan (nuuskan) ottamiseen.

Huumeiden käyttö leviää Suomessa kulovalkean tavoin. Yhteiskunnan on vakavasti paneuduttava tähän ongelmaan. Kun metsä palaa, ei ole paljon hyötyä yrittää sammuttaa yksittäisiä pensaita, vaan koko metsäpalo olisi ensin saatava hallintaan. Tärkein ja tehokkain tapa tämänkin sairauden kohdalla on todennäköisesti ennaltaehkäisy, jossa eturintamassa ovat rajavartiosto, poliisi ja oikeuslaitos. Luonnollisesti myös huumeiden käyttöön jo sortuneiden hoito on järjestettävä. Edellä mainitussa konsensuskokouksessa todettiin tärkeimmäksi hoitomuodoksi ns. matalan kynnyksen hoitopaikat, joissa voidaan mahdollisimman anonymisti hoitaa akuutit henkilökohtaiset ongelmat, pitkäaikaishoitoon ohjaus sekä käytettyjen ruiskujen ja neulujen vaihto puhtaisiin. Oleellista on nimenomaan yhteys hoitohenkilöstöön ja sen yhteydessä tapahtuva käytettyjen neu-

lojen ja ruiskujen vaihto puhtaisiin, ei vain puhtaiden tarvikkeiden myynti. Vaihto on myös tärkeä tapa suojella ulkopuolisia likaisten neulujen aiheuttamilta vaaroilta. Näin ollen apteekkien rooli ei voine olla tulleisuudessa kovin suuri ratkottaessa huumeongelmaa.

Apteekki 2000-luvun alussa

Kun apteekkilaitos aikanaan syntyi, oli sen erityisosaamista lääkkeiden valmistustaito. Juuri päättynyt vuosisata merkitsi kuitenkin lääkkeiden valmistuksen siirtymistä asteittain pois apteekeista lääketehdaisiin. Samaan aikaan lääketutkimus on kuitenkin tuonut ihmisen käyttöön suuren määrän uusia ja entisajan rohtoihin verrattuna monin verroin tehokkaampia – mutta samalla myös vaarallisempia – lääkkeitä. Nyky-yhteiskunta tarvitseekin apteekkeja, paitsi lääkkeiden vähittäisjakeluun, nimenomaan siksi, että hoito nykyisillä tehokkailla lääkkeillä vaatii entistä enemmän asiantuntevaa opastusta. Apteekista on tullut osa terveydenhuollon peruspalveluja.

Helsingin yliopisto on asettanut tämän vuosituhannen alun strategiseksi tavoitteekseen nousta Itämeren alueen johtavaksi monitieteiseksi yliopistoksi. Suomalainen apteekkilaitos voisi olla, ei vain Itämeren alueen, vaan koko maailmankin johtava lääkkeiden vähittäisjakelujärjestelmä, joka rakentaa toimintansa tieteelliseen näyttöön erehtymättä uskomuslääketieteen usein harhautavan todentuntuisen markkinointiin. 2000-luvun suomalainen apteekki perustukoon aitoon yrittäjyyteen ja korkeatasoiseen ammatilliseen osaamiseen unohtamatta kuitenkin **koskaan yksittäisen ihmisen oikeuksia ja perustarpeita.**



Irma Salovuori
Geenitekniikan lautakunnan pääsihteeri
Ehkäisevän sosiaali- ja terveyspolitiikan osasto
Sosiaali- ja terveysministeriö

Geenitekniikkalain edellyttämät ilmoitukset geeniterapiakokeista

Euroopan unionissa geenitekniikalla muunnettujen organismien käytöstä säädetään kahdella direktiivillä, joista toinen (90/219/ETY) koskee geneettisesti muunnettujen mikro-organismien käyttöä suljetussa tilassa ja toinen (90/220/ETY) geneettisesti muunnettujen organismien tarkoituksellista levittämistä ympäristöön eli tutkimus- ja kehittämiskokeita sekä tuotteiden markkinoille päättämistä. Direktiivien tarkoituksena on varmistaa, ettei geenitekniikan käyttö aiheuta haittaa ihmisen terveydelle tai ympäristölle.

Kansallinen geenitekniikkalaki ja -asetus tulivat voimaan 1.6.1995.

Normimme poikkeaa direktiiveistä siten, että siinä säädetään myös kasveille ja eläimille tehtävistä geeninsiirroista. Lain 1. pykälässä todetaan lain tehtäväksi myös eettisten näkökohtien huomioiminen. Yleisen eettisen tarkastelun ja keskustelun tueksi laki määrää, että geenitekniikan lautakunnassa on oltava myös etiikan edustaja ja edellyttää laaja-pohjaista neuvottelukuntaa.

Jos geenitekniikalla muunnettuja organismeja on tarkoitus käyttää elintarvikkeina, on niiden käytöstä erikseen säädetty uuselintarvikeasetuksella 258/97.

Geenitekniikkalaki koskee geenitekniikalla muunnettujen organismien käyttöä. Ne on laissa määritelty organismeiksi, joiden perintöainesta on muunnettu tavalla, joka ei toteudu luonnossa pariumin tuloksena tai luonnollisena yhdistelmänä. Itse organismi puolestaan määritellään biologiseksi rakenteeksi, joka pystyy lisääntymään tai siirtämään perintöainesta. Organismeihin on laissa katsottu kuuluviksi myös virukset ja viroidit sekä solu- ja kudosisjelmät.

Laissa todetaan erikseen, ettei se koske ihmisen perintöaineksen muuttamista geenitekniikalla.

Lainsäädäntö uudistuu

Geenitekniikka on nopeasti kehittyvä tieteenala ja edellyttää myös lainsäädännön ajoittaista uudistamista. Suljetun käytön direktiivi uusittiin äskettäin. Uusittu direktiivi 81/98 julkaistiin Euroopan yhteisön virallisessa lehdessä 5.12.1998. Tämä uudistus vaikuttaa myös Suomen geenitekniikkalakiin, jota tullaan muuttamaan näiltä osin.

Avoimen käytön direktiivin uudistustyö on vielä meneillään ja sen valmistumista saataneen odottaa vielä pari vuotta. Direktiiviä uusittaessa on käyty keskustelua sen soveltamisesta lääketieteellisiin tuotteisiin. Keskusteluissa on päädytty siihen, etteivät lääketieteelliset tuotteet kuuluisi tämän direktiivin ilmoitusmenettelyn piiriin. Taustalla on ajatus lääketieteen jo olemassa olevasta varsin kattavasta lainsäädännöstä, mikä myös huomioi ympäristönäkökohdat.

Geenitekniikkasäännösten noudattamista valvoo ja ohjaa yleisesti ja erityisesti terveyteen liittyvissä kysymyksissä sosiaali- ja terveysministeriö. Ympäristöministeriö valvoo ja ohjaa säännösten noudattamista geenitekniikalla muunnettujen organismien käytöstä aiheutuvien ympäristöhaittojen ehkäisemiseksi ja tor-

jumiseksi. Määräyksissä, jotka koskevat tuotteiden markkinoille luovuttamista, on kuultava kauppa- ja teollisuusministeriötä sekä maa- ja metsätalousministeriötä.

Asiantuntijaviranomaisina toimivat Elintarvikevirasto, Eläinlääkintä- ja elintarvikelaitos, Kasvintuotantontarkastuskeskus, Lääkelaitos sekä Suomen ympäristökeskus. Asiantuntijalaitoksia ovat Kansanterveyslaitos, Maatalouden tutkimuskeskus, Metsätutkimuslaitos, Työterveyslaitos ja Valtion teknillinen tutkimuskeskus.

Geenitekniikan lautakunta

Lain mukainen toimivaltainen viranomainen on sosiaali- ja terveysministeriön yhteydessä toimiva geenitekniikan lautakunta. Lautakunnan jäsenet edustavat geenitekniikan käytön kannalta tärkeimpiä hallinnonaloja: sosiaali- ja terveysministeriötä, ympäristöministeriötä, kauppa- ja teollisuusministeriötä sekä maa- ja metsätalousministeriötä. Lisäksi lautakunnassa on tutkimuksen ja eettisen asiantuntemuksen edustukset. Lautakunta käsittelee geenitekniikkalain mukaiset ilmoitukset, antaa lain soveltamiseen tarvittavat ohjeet, toimii rekisteriviranomaisena sekä valmistelee kotimaisille ja kan-

sainvälisille viranomaisille annettavia geeniteknikalla muunnettujen organismien käyttöä koskevia lausuntoja. Lisäksi lautakunta huolehtii geeniteknikalla muunnettujen organismien käytön valvonnasta sekä voi rajoittaa ja tarvittaessa kieltää geeniteknikalla muunnetun organismin käytön.

Ilmoitusmenettely

Geeniterapiakokeet kuuluvat nk. suljettuun käyttöön. Käytöllä suljetussa tilassa tarkoitetaan kaikkia toimia, joissa organismeja muunnetaan geeniteknikalla tai joissa geeniteknikalla muunnettuja organismeja viljellään, säilytetään, käytetään, siirretään, tuhotaan tai hävitetään oloissa, joissa käytetään fysikaalisia tai fysikaalisten menetelmien ohella kemiallisia tai biologisia eristämismenetelmiä organismien pääsyn rajoittamiseksi väestön keskuuteen tai ympäristöön.

Geeniterapiakokeista tulee tehdä ilmoitus geeniteknikan lautakunnalle. Geeniterapiassa käytettävät vektorit mm. virusvektorit ovat geeniteknikkalaisissa tarkoitettuja geeniteknikalla muunnettuja organismeja. Kun vektoria tutkitaan, kehitetään, tuotetaan tai käytetään, täytyy tiloista, joissa tätä työtä tehdään, laatia geeniteknikka-asetuksen mukainen toimitilailmoitus geeniteknikan lautakunnalle. Ilmoitettaviin tiloihin kuuluvat siis myös ne potilastilat, joissa geeniteknikalla muunnettua organismia käsitellään.

Jos geeniteknikalla muunnettua organismia voidaan pitää vaarattomana ihmiselle ja ympäristölle, riittää, että on tehty vain tämä toimitilailmoitus. Jos arvioidaan, että geeniteknikalla muunnettu organismi saattaisi olla haitaksi ihmisille ja ympäristölle, täytyy siitä tehdä erillinen asetuksen mukainen toimintail-

moitus. Erillinen ilmoitus edellytetään myös silloin, kun geeniteknikalla muunnettu organismi tai vektori ei ole hyvin tunnettu. Uusi toimintailmoitus tehdään myös, kun otetaan käyttöön uusi, toimintailmoitusta edellyttävä organismi. Ilmoituksessa arvioidaan mahdollinen haitta ja kuvataan ne toimenpiteet, joilla riski minimoidaan.

Mitä edellytetään toimitila- ja toimintailmoitukselta ?

Toimitilailmoituksen tulee lain mukaan sisältää soveltuvin osin seuraavat tiedot:

- 1) laitoksen sijainti ja toiminnanharjoittaja;
- 2) geeniteknikalla muunnettujen mikro-organismien suljetussa tilassa tapahtuvasta käytöstä vastaava henkilöstö ja sen pätevyys;
- 3) käytettävät geeniteknikalla muunnetut mikro-organismit, niiden turvallisuustaso, käyttö ja käytön laajuus sekä valvonta;
- 4) kuvaus laitoksesta tai toimitilasta ja toiminnan kannalta keskeisistä laitteistoista;
- 5) selvitys asetuksen 19 §:ssä tarkoitetuista eristämis- ja turvatoimenpiteistä;
- 6) jätehuolto ja muut tarvittavat ympäristönsuojelutoimet;
- 7) suunnitelma vaaratilanteiden varalle ja onnettomuuksien ehkäisemiseksi; sekä
- 8) yhteenveto arvioinnista, joka koskee geeniteknikalla muunnettujen mikro-organismien suunnitellusta käytöstä ihmisen terveydelle tai ympäristölle mahdollisesti aiheuttuvia haitallisia vaikutuksia.

Toimintailmoituksessa kuvataan toimitilailmoitusta yksityiskohtaisemmin ko. toiminta ja kiinnitetään erityisesti huomiota riskinarviointiin sekä jätteiden käsittelyyn.

Ilmoituksen käsittely

Kun ilmoitus saapuu geeniteknikan lautakunnalle, tarkastetaan täyttääkö se lain edellytykset. Tarvittaessa pyydetään lausunto asiantuntijalta. Usein toiminnanharjoittajalta joudutaan pyytämään lisätietoja. Geeniteknikan lautakunta päättää, saako toiminnan aloittaa. Lautakunnan päätös toimitetaan toiminnanharjoittajalle, joka voi aloittaa työskentelyn ottaen huomioon päätöksessä mahdollisesti esitetyt lisätoimenpiteet.

Lopuksi

Geeniteknikkalaki koskee geeniterapiakokeita ainoastaan siltä osin kuin on kyse geeniteknikalla muunnettujen organismien mahdollisista haittavaikutuksista ihmisen terveydelle ja ympäristölle.

Geeniterapiatuotteiden hyväksyminen tapahtuu lääkelainsäädännön mukaisesti. Terapian kohde, ihminen, ei kuulu geeniteknikkalain piiriin. Geeniteknikan lautakunta on vastaanottanut tähän mennessä 3 geeniterapiaa koskenutta ilmoitusta.

Englannissa vuonna 1993 perustettu komitea "Gene Therapy Advisory Committee" käsittelee geeniterapiaa koskevat ilmoitukset ja antaa ohjeita geeniterapian käyttäjille. Komitea on julkaissut vuosiraportteja, jotka löytyvät internet-sivuilta <http://www.doh.gov.uk/genetics/gtac.htm>.



Pekka Autio
DOSENTTI, YLILÄÄKÄRI
Ihotautiyksikkö
Keskussotilassairaala
Helsinki

Inhaloitavat glukokortikoidit ja iho

Inhaloitavat kortikosteroidit ovat kuuluneet jo 70-luvulta astman hoitoon. Niitä on pidetty suhteellisen turvallisina, vaikka on ollut selvää, että niillä on jonkinasteinen systeeminen vaikutus paikallisen vaikutuksensa lisäksi. Inhaloitavien glukokortikoidien ihohaittavaikutukset, jotka suurelta osin aiheutuvat kollageenisynteesin vähenemisestä ihossa, ovat jääneet vähälle huomiolle. Niiden yleisyydestä on saatu lisätietoa, ja niiden mekanismit ovat viime vuosina tulleet paremmin ymmärretyiksi. Suurimmassa riskiryhmässä näiden haittojen suhteen ovat iäkkäät potilaat, jotka saavat inhalaatioiden lisäksi myös muita steroidihoitoja, esimerkiksi oraalisia kortisonikuureja. Pitkien inhaloitavien glukokortikoidihoitojen aiheuttamat mahdolliset ihohaitat tulisi muistaa tarkistaa potilaan tullessa kontrollikäynnille, ja niistä tulisi kertoa potilaalle hoidon alkaessa.

Glukokortikoidien vaikutusmekanismit

Glukokortikoidit vaimentavat tulehdus- ja immuunivasteita epäspesifisesti vaikuttamalla mm. keskeisten tulehdusvälittäjäaineiden synteesiin ja toimintaan. Kohdesolussa glukokortikoidi kiinnittyy reseptoriinsa ja steroidi–reseptorikompleksi puolestaan tumassa tiettyyn DNA:n säätelyalueeseen lisäten tai vähentäen useiden geenien toimintaa ja siten myös proteiinisynteesiä. Glukokortikoidit voivat myös epäsuorasti vaikuttaa geenien aktiivisuuteen ja proteiinisynteesiin (1).

Yksi glukokortikoidien vaikutuskohteista elimistössä on sidekudos. Nykyisin tiedetään hyvin, että glukokortikoidit vähentävät usean eri kollageenityypin, mm. I, II, III ja IV, synteesiä. Tyyppi I ja III kollageenia on valtaosa ihon kuivapainosta ja luun orgaanisesta matriksista n. 90 % on tyyppi I kollageenia. On siis selvää, että näissä kohde-elimissä glukokortikoideilla on merkittäviä vaikutuksia. Glukokortikoidit vaikuttavat myös kollageenia hajottavien entsyymien, kollageenaasien, toimintaan, yleensä vähentäen niiden aktiivisuutta. Glukokortikoidit vähentävät myös toisen merkittävän

sidekudoksen rakenneosan, kimmo-säikeiden eli elastiinin synteesiä. Glukokortikoidit vaikuttavat sidekudoksessa näiden lisäksi myös useiden muiden entsyymien aktiivisuuden säätelyyn ja määrällisesti vähäisempien proteiinien aineenvaihduntaan (2).

Ultraviolettisäteilyllä, siis myös auringonvalolla, on merkittäviä vaikutuksia ihon sidekudokseen. Fysiologisesti naisten iho on ohuempi kuin miesten (n. 0,8 x miehen ihon paksuus), ja iho ohenee iän mukaisesti. Nämä ovat seikkoja, jotka tulee huomioida glukokortikoidien ihovaikutuksia arvioivissa tutkimuksissa ja myös arvoitaessa glukokortikoidien riskejä kliinisessä työssä.

Inhaloitavat glukokortikoidit ja ihohaitat

Inhaloitavia glukokortikoideja (IGK) suositellaan astman ensisijaiseksi hoitomuodoksi (3). Sitä mukaa kun steroidien hyödyllisten ja haitallisten vaikutusten mekanismit ovat selvinneet, on myös yhä enemmän keskusteltu IGK:n riski–hyötysuhteesta (4). IGK:n haittavaikutukset voivat olla paikallisia, jolloin kyse on haitoista keuhkoputkissa tai ”väärässä paikassa”, jonne lääke

joutuu kohde-elimen sijasta, esimerkiksi suun limakalvoilla. Systeemiset haittavaikutukset syntyvät IGK:n imeytyessä verenkiertoon lähinnä keuhkoputkista ja ruoansulatuskanavasta. Systeemivaikutukset voivat siten periaatteessa kohdistua minne tahansa elimistöön, myös ihoon, ja ne ovat kliinisesti samanlaisia kuin jos kortikosteroidi annosteltaisiin paikallisesti.

Infektiot

Glukokortikoidien käyttö lisää bakteeri-, virus- ja sieni-infektioiden riskiä. IGK:a käyttävää potilasta neuvotaan huuhtelemaan suunsa lääkkeen oton jälkeen lähinnä ennalta ehkäisemään suun hiivasieni-infektioita, mutta myös vähentämään lääkkeen imeytymistä.

Ihon oheneminen ja purpura

Jo pian inhaloitavien kortikosteroidien markkinoille tulon jälkeen 70-luvulla havaittiin bronkusbiopsioissa atrofiaa tai kollageenin ja elastiinin vauriota 1–2 vuoden hoidon jälkeen (5). Käytännön havaintoja siitä, että IGK:t voisivat aiheuttaa ihohaittavaikutuksia, on tehty suhteellisen pitkään. Maxwell ja Webb ra-

portoivat voimakkaasta "easy bruisingista" potilaallaan, joka käytti muun lääkityksen lisäksi 750 µg beklometasonia kahdesti päivässä (6). *Easy bruising* johtunee pitkälti siitä, että ihon sidekudoksen, ennen kaikkea kollageenin ja elastiinin määrä vähenee, iho ohenee ja tulee helposti vaurioituvaksi, ihon verisuonet laajenevat epänormaalisti, niiden seinämä haurastuu ja ne ovat huonosti tuettuina ympäröivän kudokseen (7). Kliinisesti iho näyttää ohuelta, läpikuultavalta, verisuonet ovat hyvin näkyvissä, ja purpuraa ja mustelmataipumusta on havaittavissa (kuva 1). Glukokortikoidien aiheuttamat striat ovat puolestaan pitkälti dermiksen elastiinin vähentyneestä synteisistä johtuvia. Ensimmäisen ihon paksuusmittauksiin perustuvan tutkimuksen IGK:n iho-haittavaikutuksista teki Capewell ym.1990 (8). Kyseisessä poikkileikkaustutkimuksessa tutkittiin 68 astma- tai bronkiittipotilasta jaettuina neljään ryhmään: pitkäaikainen systeeminen (prednisoloni 5–20 mg / vrk), pieniannoksinen inhaloitava (200–800 µg / vrk beklometasonidipropionaattia) ja suuriannoksinen inhaloitava (1 000–2 250 µg / vrk beklometasonidipropionaattia) glukokortikoidihoito. Potilaiden ihon paksuus mitattiin ultraäänellä kolmesta kohtaa kehoa ja mahdollisten ihohaittavaikutusten silmämääräistä esiintyvyyttä verrattiin lääkkeettömiin verrokkeihin. Sekä systeemistä

että suuriannoksista IGK-hoitoa saavien potilaiden iho oli kaikissa mitatuissa kohdissa merkitsevästi ohuempi, ja heillä esiintyi enemmän purpuraa kuin verrokeilla. Ihon ohenemista ja lisääntyntä purpuraa suuriannoksista IGK:a saavilla potilailla pidettiin osoituksena systeemisestä vaikutuksesta.



Kuva 1. "Easy bruising". Pitkään glukokortikoidihoitoja saaneen potilaan ohuen ihon mustelmaherkkyys.

Capewellin työssä, kuten muissakin IGK:n iho- tai luustohaittoja selvittävissä tutkimuksissa (etenkin poikkileikkaustöissä) ovat hankalasti hallittavia sekoittavia tekijöitä potilaiden inhaloitavan lääkkeen lisäksi ajoittain saamat systeemiset kortikosteroidikuurit. Kokonaisannoksista on hankala saada varmuutta jälkikäteen, eikä annoksesta tiedossa ole-

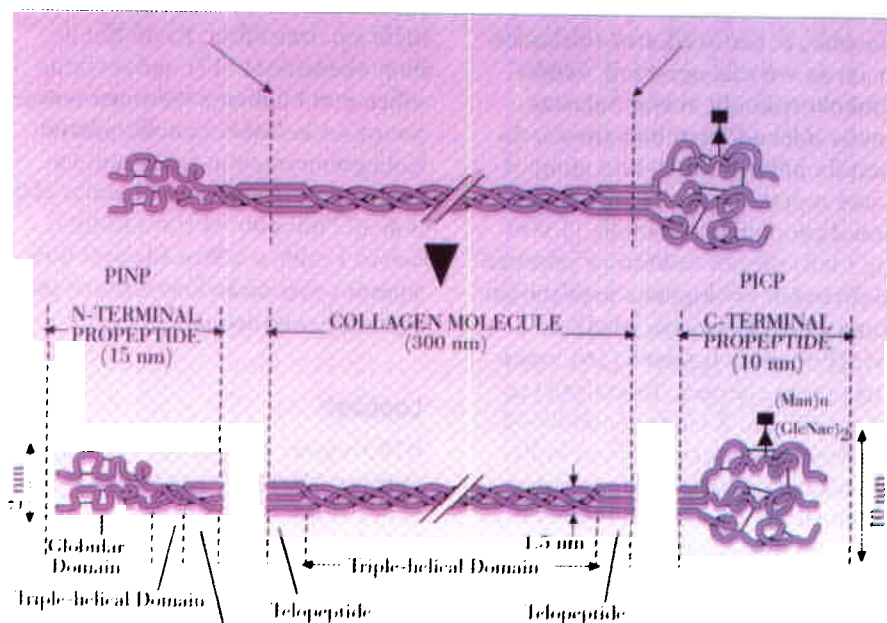
vienkin lyhyiden kuurien merkitystä ihohaittojen kannalta täysin tunnetta (9).

Mak'in ym. kyselytutkimuksella selvitettiin *easy bruisingin* vallitsevuutta IGK:a käyttävien potilaiden keskuudessa verrattuna ikä- ja sukupuolivakioituihin verrokkeihin (10). Muita mustelmaherkkyyttä aiheuttavia lääkkeitä käyttävät, mm. anti-koagulanttipotilaat, suljettiin pois. IGK:a käyttävistä potilaista 47 % (versus 21,6 % verrokeista) oli havainnut *easy bruisingia*, ja haittavaikutus korostui iäkkäimmillä potilailla sekä suurilla steroidiannoksilla ja pitkiä hoitajaksoja saaneilla potilailla.

Makroskooppiselta tasolta molekyylitasolle

Koska glukokortikoidien indusoi-
maa ihoatrofiaa pidetään ennen
kaikkea kollageenisynteesin häiriin-
tymisestä johtuvana, oli tätä tapah-
tunmaa selvittävälle in vivo -tutki-
mukselle selkeä tilaus. In vitro -olo-
suhteista puuttuu mm. useiden side-
kudoksen aineenvaihdunnalle kes-
keisten välittäjäaineiden vaikutus.
Säikeiset kollageenit, joihin ihon
pääasialliset kollageenityypit I ja III
lukeutuvat, syntetisoituvat ihossa
fibroblastisoluisissa esiasstemolekyylei-
nä, prokollageeneina, joiden päissä
olevat ylimääräiset jatkeet, prokolla-
geenin propeptidit, joutuvat solunul-
koiseen tilaan, ihossa soluvälinestee-
seen. Tämän jälkeen valmiit kolla-
geenimolekyylit voivat muodostaa
varsinaisia kollageenisäikeitä. Jo-
kaista esiasstemolekyyliä kohden ir-
rotetaan yksi karboksi- ja yksi ami-
noterminaalisen pään jatke (kuva 2)
ja siksi näiden radioimmunologinen
mittaaminen (RIA) antaa oivan
mahdollisuuden mitata kollageeni-
synteesiä, missä kehossa näitä "jä-
töspropeptidejä" onkaan saatavana.
Kaupallinen RIA on saatavana tyyppi
I prokollageenin karboksi- ja
aminoterminaalille propeptidille
(PICP ja PINP) sekä tyyppi III pro-
kollageenin aminoterminaalille
propeptidille (PIINP) (11).

Aiemmin kehitetyn menetelmän
avulla kyseisiä tyyppi I ja III kolla-
geenin ihosynteesiä kuvaavia mark-
kereita (PICP, PINP ja PIINP) on ol-
lut mahdollista määrittää ihon in-
terstitiaalinnestestä, joka kerätään



Kuva 2. Tyyppi I prokollageenin propeptidin rakenne. Päässä amino- ja karboksiterminaaliset propeptidijatkeet (kirjassa Risteli M. *Essay of collagen metabolism*. Orion Diagnostica 1993).

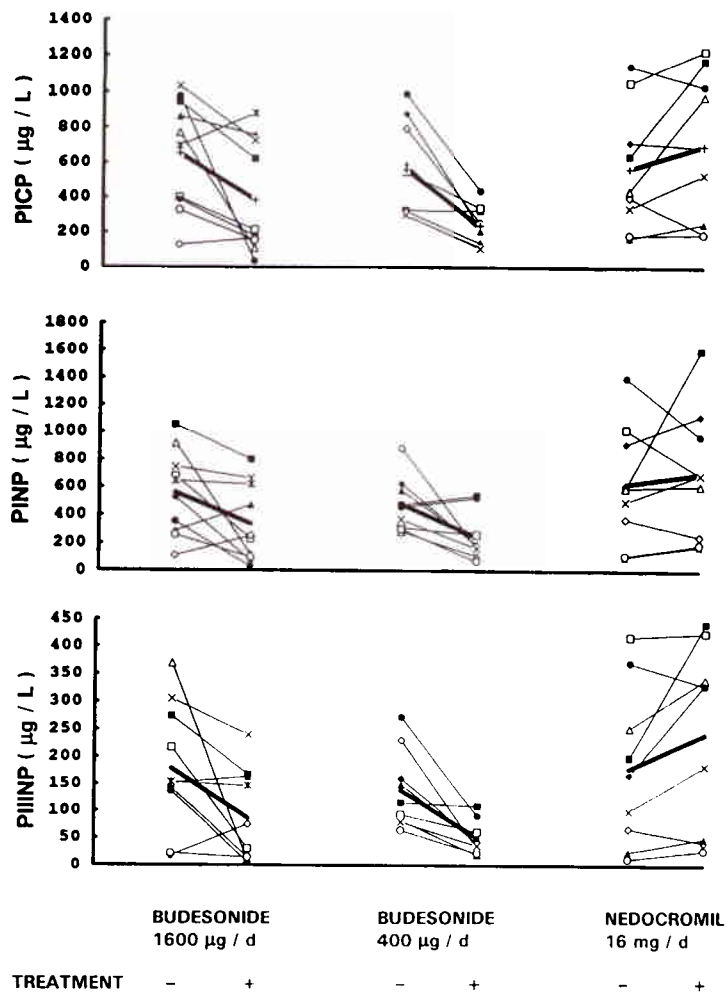
lähies noninvasiivisella imurakkulamennetelmällä (12). Kyseistä metodia käyttämällä on osoitettu, että paikallinen glukokortikoidirasva ja systeeminen glukokortikoidihoito laskevat nopeasti ja dramaattisesti ko. markkereiden määriä soluvälinesteessä osoittaen voimakasta kollageenisynteesin laskua (12-13). Toisaalta iho näyttää toipuvan suhteellisen nopeasti lyhyen glukokortikoidihoidon aiheuttamasta kollageenisynteesin suppressiosta hoidon jälkeen. Ei tiedetä varmasti, tapahtuuko täydellinen toipuminen myös pitkäaikaisen hoidon jälkeen.

Looginen jatkokysymys oli, voisiko kyseisellä herkällä menetelmällä havaita kollageenisynteesin laskun ihotasolla IGK-hoidon aikana. Mittasimme PICP, PINP ja PIIINP pitoisuudet ihon soluvälinesteestä (imurakkulanesteestä) ennen IGK-hoitoa ja 6 viikon hoidon jälkeen 29:ltä 18–29-vuotiaalta astmapotilaalta. Tutkimusalueeksi valittiin vatsan iho. Näistä uusista astmapotilaista kukaan ei ollut saanut inhaloitavia tai systeemisiä glukokortikoidihoitoja aiemmin. Heidät jaettiin hoitoryhmiin astman vaikeusasteen mukaan: suuriannos budesonidia 1 600 µg / vrk, pieniannos budesonidia 400 µg /vrk sekä nedokromiilia 16 mg / vrk (vertailuryhmä; nedokromiililla ei ole havaittu vaikutuksia sidekudosaineenvaihduntaan).

Kollageenisynteesi ihotasolla laskee kuuden viikon aikana IGK:aa saavilla potilailla eri markkereilla mitattuna 39–63 % lähtötasosta, eikä synteesin laskun voimakkuus yllättäen eronnut merkittävästi suuri- ja pieniannoksista budesonidia saavien potilasryhmien kesken (kuva 3). Vertailuryhmän synteesi ei muuttunut merkittävästi hoidon vaikutuksesta (14).

In vitro -olosuhteissa ja eläinmalleissa on voitu osoittaa, että systeeminen glukokortikoidi inhiboi ihon kollageenisynteesiä ohjaavien geenien ekspressiota konsentraatiolla 10⁻⁷–10⁻⁸ M (15). Tällainen serumipitoisuus voidaan teoreettisesti saada inhaloitavan budesonidin 400 µg:n vuorokausiannoksella. Ihon kollageenin aineenvaihdunta on kuitenkin hidasta, eivätkä lyhyet, joidenkin viikkojen pituiset inhaloitavat kortikoidihoidot vielä aiheuta

Kuva 3. Tyyppi I (PICP ja PINP) ja III (PIIINP) prokollageenien propeptidien pitoisuuden lasku ihon soluvälinesteessä astmahoitojen (6 viikkoa) aikana (14).



kliinisiä haittavaikutuksia. Koska kliinisiä sidekudosliitännäisiä haittoja kuitenkin IGK-hoitojenkin aikana ilmenee, ei nettovaikutus sidekudostasoon voi olla neutraali, vaikka glukokortikoidit voivat hidastaa myös sidekudoksen hajoamista. Äskettäin julkaistussa työssä ei myöskään todettu inhaloitavalla flutikasonidipropionaattihoidolla (1 000 µg / vrk) olevan vaikutusta yskösten sisältämien sidekudosta hajoittavien entsyymien (elastaasi, MMP-1, MMP-9) aktiivisuuteen (16), mikä tukee tätä ajatusta. Toisaalta Haapasaaren ym. 2 vuotta kestäneessä seurantatutkimuksessa ihon kollageenisynteesi kyllä laskee pysyvästi jatkuvaa IGK-hoitoa (budesonidi 800 µg / vrk) saaneilla potilailla, mutta heidän ihonsa paksuus tai kokonaiskollageenimäärä eivät muuttuneet merkittävästi (17). Tämä tulos puhuu sen puolesta, että kollageenin hidastuneella hajoamisella

IGK-hoidon aikana olisi merkitystä nettovaikutuksen suhteen. Jos sen sijaan IGK:n lisäksi potilaat saivat myös po. steroideja, havaittiin jo ihon ohenemista (17), mikä viittaa siihen että kliinisten haittojen syntyminen on kokonaisannoskysymys. Kollageenisynteesin hidastuminen keuhkoputkitasolla voi toisaalta olla IGK:n ”toivottu haittavaikutus”, onhan keuhkoputkien fibroosi (kollageenin ylimäärän kertyminen) osa astman patogeneesia.

Lopuksi

IGK:t voivat yksittäisten raporttien mukaan aiheuttaa myös allergiaa ja aknea (9). IGK:n aiheuttamat ihohaitat ovat lapsilla harvinaisia, mutta kasvuhäiriöistä ja spesifisemmin, luuston kollageenisynteesin häiriöistä, on näyttöä (18). Lasten ihon sidekudoksen reagoinnista steroidihoitoihin kaivataan lisätutkimusta.

Erilaisten annostelijoiden vaikutuksesta ihohaittojen määrään ei myöskään ole tutkittua tietoa saatavilla.

Suhteellisen paljon on siis jo näyttöä, että IGK:lla on systeemisiä haittavaikutuksia jotka eivät välity hypothalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin kautta. Näistä haittavaikutuksista suuri osa kohdistuu ihossa sidekudokseen aiheuttaen kliinisesti havaittavan ihon ohenemisen ja siihen liittyvän herkän vaurioitumisen mustelmataipumuksiin. Suurin riski näihin haittoihin on iäkkäillä potilailla, joilla hoito toteutetaan suurilla annoksilla pitkinä hoitokursina, erityisesti jos he saavat kortikosteroidihoitoja myös muutoin kuin inhalaatioina. Suosituksia inhaloitavan glukokortikoidihoidon toteuttamisesta pienimmällä mahdollisella annoksella haittavaikutusten minimoimiseksi onkin esitetty. Potilaalle tulisi muistaa kertoa mahdollisista ihohaittavaikutuksista glukokortikoidi-inhalaatiohoitoa aloitettaessa.

Kirjallisuus

(1) Moilanen E ja Vapaatalo H. Glukokortikoidien käytön perusteet. Käytännön Lääkäri 3: 105-110, 1996.

(2) Oikarinen AI, Uitto J, Oikarinen J. Glucocorticoid action on connective tissue: from molecular mechanisms to clinical practice. *Med Biol* 64: 221-230, 1986.

(3) Haahtela T, Järvinen M, Kava T et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 331: 700-705, 1994.

(4) Drazen JM and Israel E. Treating mild asthma-when are inhaled steroids indicated? *N Engl J Med* 331: 737-739, 1994.

(5) Anderson E, Smidt CM, Sikjaer B. Bronchial biopsies after beclomethasone dipropionate aerosol. *Br J Dis Chest* 71: 35-43, 1977.

(6) Maxwell DL, Webb J. Adverse effects of inhaled corticosteroids. (Letter) *Br Med J* 298: 827-828, 1989.

(7) Oikarinen A, Väänänen K. Glukokortikoidien vaikutukset sidekudokseen. *Duodecim* 107: 875-880.

(8) Capewell S, Reynolds S, Shuttleworth D et al. Purpura and dermal thinning associated with high dose inhaled corticosteroids. *Br Med J* 300: 1548-1551, 1990.

(9) Edwards C, Bone M, Mak VHF. Purpura and cutaneous atrophy as side effects of inhaled corticosteroids in asthma therapy: a review. *Int J Risk and Safety in Medicine* 5: 43-55, 1994.

(10) Mak VHF, Melchor SG, Spiro SG. Easy bruising as a side-effect of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 5: 1068-1074, 1992.

(11) Risteli L, Risteli J. Noninvasive methods of for detection of organ fibrosis. In: Rojkind, M (ed) *Connective Tissue in Health and Disease*, CRC Press, Boca Raton, Florida, p. 61-98, 1990.

(12) Oikarinen A, Autio P, Kiistala U et al. A new method to measure type I and III collagen synthesis in human skin in vivo: demonstration of decreased collagen synthesis after topical glucocorticoid treatment. *J Invest Dermatol* 98: 220-225, 1992.

(13) Autio P, Oikarinen A, Melkko J et al. Systemic glucocorticoid decreases the synthesis of type I and III collagen in human skin in vivo, whereas isotretinoin has little effect. *Br J Dermatol* 131: 660-663, 1994

(14) Autio P, Karjalainen J, Risteli L et al. Effects of an inhaled steroid (budesonide) on skin collagen synthesis of asthma patients in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 1172-1175, 1996.

(15) Oikarinen A, Vuorio E, Vuorio T. Comparison of the effects of dexamethasone and 13-cis-retinoic acid on connective tissue biosynthesis in human skin fibroblasts. *Arch Derm Res* 281: 273-278, 1989.

(16) Culpitt SV, Maziak W, Loukidis S et al. Effect of high dose inhaled steroid on cells, cytokines, and proteases in induced sputum in

chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 1635-1639, 1999.

(17) Haapasaari K-M. Effect of corticosteroids alone or in combination with topical tretinoin and postmenopausal hormone replacement therapy on healthy skin. Väitöskirja, Oulun Yliopisto, 1997.

(18) Sorva R, Turpeinen M, Juntunen-Backman K et al. Effects of inhaled budesonide on serum markers of bone metabolism in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 90: 808-815, 1992.

Leflunomidi

Arava 10 mg, 20 mg ja 100 mg tabletti, Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, Saksa

Leflunomidi on tarkoitettu aikuisten aktiivin nivelreuman hoitoon sairauden kulkuun pitkällä aikavälillä vaikuttavana lääkkeenä (Disease Modifying Antirheumatic Drug, DMARD). Aloitusannos on 100 mg/vrk 3 vuorokauden ajan, ylläpitoannos on 10–20 mg/vrk. Äskettäinen hoito hepatotoksisilla tai hematotoksisilla reumalääkkeillä saattaa lisätä haittavaikutusten vaaraa. Tämän vuoksi leflunomidihoitoa harkittaessa on punnittava huolellisesti sen hyötyä ja haittoja. Lisäksi leflunomidihoidon vaihtaminen muuhun reumalääkkeeseen ilman riittävää taukoa voi aiheuttaa haittavaikutusten lisääntyneen vaaran pitkäsi ajaksi. *Hoito tulee aloittaa reumatologiin perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa.*

Farmakologia

Leflunomidilla on immunomoduloiva/immunosuppressiivisia ja anti-proliferatiivisia vaikutuksia. Sen aktiivinen metaboliitti estää dihydro-orotaatti dehydrogeenasin aktiivisuutta ja siten pyrimidiinisynteesiä. Aktivoidut ja proliferoituvat lymfosyytit, joita esiintyy aktiivissa nivelreumassa, ovat erityisen herkkiä tälle vaikutukselle. Metaboliitti estää myös tyrosiini-kinasaa ja sillä on jonkin verran anti-inflammatorista vaikutusta. Interaktiot ovat mahdollisia, koska metaboliitti estää CYP2C9-isoentsyymiin aktiivisuutta.

Metaboliitin poistuminen on erittäin hidasta, puoliintumisaika on jopa 4 viikkoa. Tällä on merkitystä mm.

vakavien haittavaikutusten ilmaantuaessa ja lääkitystä vaihdettaessa. Poistumista voidaan nopeuttaa tarvittaessa antamalla joko suuria annoksia kolestyramiinia tai lääkehiiltä, mutta menetelmä on erittäin hankala. Leflunomidin käyttö on kiellettyä raskauden ja imetyksen aikana, koska se on kahdella eläinlajilla osoittautunut teratogeeniseksi. Metaboliitin hitaan eliminaation vuoksi mitattavia pitoisuuksia plasmassa voidaan todeta jopa 2 vuoden lääkkeettömän ajan jälkeen. Jos luotettavaa ehkäisyä ei voida käyttää, leflunomidia ei saa määrätä. Miespotilaille on kerrottava mahdollisesta siittiövälikteisestä sikiötoksisuudesta ja ehkäisyä on käytettävä.

Teho

Leflunomidin teho aikuisten nivelreuman hoidossa on osoitettu neljässä kontrolloidussa tutkimuksessa. Suurin osa potilaista oli saanut aiemmin reumalääkitystä. Annoksena 10 mg vuorokaudessa leflunomidi oli merkittävästi lumetta tehokkaampi vähentämään nivelreuman oireita ja merkkejä. American College of Rheumatology'n (ACR) mukaiset hoitovasteet olivat plaseboryhmässä 27,7 %, 10 mg:n annoksella 50,5 % ja 25 mg:n annoksella 54,5 %. Yhden vuoden hoidon jälkeen ACR:n mukaiset hoitovasteet leflunomidille olivat samankaltaiset kuin metotreksaattia tai sulfasalatsiinia saaneilla potilailla. Ero 10 mg:n ja 20 mg:n vuorokausiannoksen tehossa oli pieni. Yhdessä tut-

kimuksista metotreksaatti oli kuitenkin merkittävästi leflunomidia tehokkaampi. Hoidon teho tuli esille n. kuukaudessa ja vakiintui 3–6 kuukaudessa. Leflunomidista ei ole osoitettu olevan lisähyötyä verrattuna käytössä oleviin reumalääkkeisiin.

Leflunomidin ei ole vakuuttavasti osoitettu vaikuttavan sairauden kulkuun röntgenologisin kriteerein. Sen turvallisuudesta ja tehosta yhdistettynä muihin reumalääkkeisiin ei ole riittävästi tietoa eikä sitä suositella. Käyttö alle 18-vuotiailla on vasta-aiheista.

Turvallisuus

Tavallisimmat haittavaikutukset (1–10 %:lla) ovat verenpaineen nousu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, aminotransferaasien aktiivisuuden nousu, leukopenia, painon lasku, päänsärky, huimaus, heikotus, parestesiat, lisääntynyt hiustenlähtö, ihottuma ja yliherkkyysoireet. Melko harvinaisena (0,1–1 %:lla) esiintyy anemiaa ja trombosytopeniaa. Harvinaisia (0,01–0,1 %:lla) tai hyvin harvinaisia haittoja ovat vaikea maksan toimintahäiriö, eosinofilia, leukopenia, urtikaria ja anafylaktiset reaktiot. Infektioiden ilmaantuvuus voi lisääntyä. Maligniteettiriskin lisääntymistä ei voi sulkea pois immunosuppression vuoksi. Harvinaisina, mutta vakavina haittoina on ilmoitettu myös pansytopeniaa ja ihoreaktioita (Stevens-Johnson).

Leflunomidi on uusi aikuisten nivelreuman hoitoon tarkoitettu lääke. Se ei ole sulfasalatsiinia eikä metotreksaattia tehokkaampi. Haittavaikutukset ovat tavallisia, erityisesti ripuli. Harvinaisina haittoina on ilmoitettu mm. vakavaa luumydintoksisuutta, vaikeita ihoreaktioita ja maksan toimintahäiriöitä. Lääke poistuu elimistöstä erittäin hitaasti. Käyttö alle 18-vuotiailla on vasta-aiheista. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä luotettavaa ehkäisyä. Lääke saattaa olla sikiötoksinen myös siittiöiden välityksellä.

Lisätietoja valmistajasta (European Public Assessment Report, EPAR ja valmisteyhteenvedo) on löydettävissä EMEA:n kotisivuilta internet-osoitteesta www.eudra.org/emea.html

Dofetilidi

Tikosyn 125 µg, 250 µg ja 500 µg kapseli, Pfizer Limited, Yhdistynyt kuningaskunta

Dofetilidi on uusi luokan III rytmihäiriölääke, jonka käyttöaiheet ovat 1) vaikean eteisvärinän ja/tai eteislepauksen kääntäminen sinusrytmiin, kun sähköinen rytminsiirto ei ole soveliaista ja rytmihäiriö ei ole kestänyt yli kuutta kuukautta, ja 2) sinusrytmin ylläpito kardioversion jälkeen potilailla, joilla on vaikea eteisvärinä ja/tai eteislepatus. Koska dofetilidi voi aiheuttaa kammioarytmioita, sitä tulee käyttää vain, jos eteisvärinä/lepatus on hankalaoireinen ja muu rytmihäiriölääkitys ei sovellu. Dofetilidi ei tutkimusten perusteella tehoa paroksysmaalisiin rytmihäiriöihin (mukaan lukien paroksysmaalinen eteisvärinä). Hoito tulee aloittaa sairaalassa, jatkuvassa EKG-seurannassa. *Hoidon tulee tapahtua rytmihäiriöiden hoitoon erikoistuneen erikoislääkärin valvonnassa.* Potilaita tulee tarkkailla vähintään 3 ensimmäisen hoitopäivän ajan ja vähintään 12 tuntia sähköisen tai lääkkeellä tehdyn rytminsiirron jälkeen. Annos tulee määrittää yksilöllisesti kreatiniinipuhdistuman, sydänstatuksen ja QTc-ajan perusteella.

Farmakologia

Dofetilidi on luokan III rytmihäiriölääke, jonka vaikutus perustuu valikoivaan yksittäisen kaliumkanavatyypin estoon. Kliinisillä annoksilla sillä ei ole vaikutuksia natrium- tai kaliumkanaviin. Sillä ei myöskään ole negatiivista inotrooppista vaikutusta normaalissa tai vajaatoimintaisessa sydämessä. Dofetilidi pidentää vaiku-

tusmekanisminsa perusteella EKG:n QTc- aikaa, aktiopotentiaalın kestoja ja tehokasta refraktaariaikaa. Yhteys plasmapitoisuuksiin on selvä. Selvin vaikutus QTc-aikaan todetaan tavallisesti 2–3 hoitopäivän kuluessa.

Dofetilidi erittyy pääasiassa muutumatottomana virtsaan. Annosta määrättäessä on otettava huomioon potilaan kreatiniinipuhdistuma. Dofetilidi metaboloituu siinä määrin maksassa, että käyttö CYP3A4-estäjien kanssa on vasta-aiheista. Muita vasta-aiheita lääkkeen käytölle ovat mm. synnynäinen tai lääkkeen aiheuttama pitkän QT-ajan oireyhtymä, vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta, 2. tai 3. asteen AV-katkos tai sairas sinus -oireyhtymä ilman tahdistinta, hypokalemia sekä muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeiden käyttö.

Teho

Kaksoissokkotutkimuksissa dofetilidi oli merkittävästi lumetta tehokkaampi eteisvärinän ja/tai eteislepauksen kääntämisessä sinusrytmiin. Hoito onnistui lumeryhmässä 1 %:lla ja dofetilidiryhmässä n. 30 %:lla kahden tutkimuksen perusteella. Hoito onnistui useammin eteislepauksessa (56 %) kuin eteisvärinässä (26 %) ja silloin kun vasemman eteisen läpimitta oli korkeintaan lievästi suurentunut. Hoitotulos oli vähintään yhtä hyvä kuin pienellä sotaloliannoksella (80 mg kahdesti päivässä). Vertailevat tutkimukset flekainidiin ja amiodaroniin puuttuvat, mutta lisätutkimuksia

on luvassa. Kuuden kuukauden dofetilidihoiton jälkeen 62 % eteisvärinä- ja 71 % eteislepatuspotilaista oli sinusrytmisissä, kun rytminsiirto alunperin oli tehty joko sähköisesti tai dofetilidillä (lumeryhmässä vastaavasti 26 % ja 37 %).

DIAMOND-tutkimuksessa annettiin dofetilidia 1 511 potilaalle kolmen vuoden ajan. Potilailla oli vasemman kammion dysfunktio (ejektiofraktio alle 35 %) ja joko oireinen sydämen vajaatoiminta tai tuore sydäninfarkti. Dofetilidi ei lisännyt placeboon verrattuna kuolleisuutta kummassakaan potilasryhmässä.

Turvallisuus

Tiedot dofetilidin turvallisuudesta perustuvat yli 5 000 potilaan aineistoon. Vakavin annoksesta riippuva haittavaikutus on kääntyvien kärkien kammiotakykardia, jonka kokonaisilmaantuvuus oli 0,8 %, mutta suurempi DIAMOND-tutkimuksessa sydämen vajaatoimintapotilailla (3,3 %). Proarytmiariski on suurempi naisilla kuin miehillä. Valtaosa rytmihäiriöistä todettiin ensimmäisen kolmen hoitovuorokauden aikana. Muina haittavaikutuksina ilmeni päänsärkyä (1,1 %:lla), pahoinvointia, huimausta, voimattomuutta ja hengenahdistusta (alle 1 %:lla).

Eläinkokeissa todettiin sikiötoksisuutta ja mahdollinen teratogeenisuus. Valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on ehdottoman välttämätöntä.

Dofetilidi on uusi luokkaan III kuuluva eteisvärinän ja/tai eteislepauksen sinusrytmiksi kääntämiseen ja sinusrytmin ylläpitoon tarkoitettu lääke. Hoito on aloitettava sairaalassa erikoislääkärin valvonnassa. Sitä tulee käyttää vain, jos sähköinen rytminsiirto ei sovellu ja ylläpitohoitoon vain, jos rytmihäiriö on vaikeaoireinen ja muu lääkehoito ei sovellu. Dofetilidi aiheuttaa kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa kuten muutkin luokkaan III kuuluvat rytmihäiriölääkkeet. Lääkkeen etu on sen soveltuvuus potilaille, joilla on vasemman kammion dysfunktio (ei negatiivista inotrooppista vaikutusta). Lääkkeen tehoa ei ole verrattu amiodaroniin eikä flekainidiin.

Oma lääkehaittahavaintoni Reteplaasin aiheuttama anafylaktinen reaktio

Sydäninfarktin trombolyysohoidon tarkoitus on kääntäen verrannollinen hoidon aloituksen viiveeseen. Viiveen lyhentämiseksi trombolyysohoito aloitetaan yhä useammin sairaalan ulkopuolella joko terveyskeskuksessa, ambulanssissa tai potilaan kotona. Avohoitolääkäreiden ja mahdollisesti trombolyysohoitoa aloittavien sairaankuljettajien on myös hyvä tietää mahdollinen joskin harvinainen anafylaktisten reaktioiden esiintyminen. Esitän terveyskeskuksessa mallikkaasti hoidetun tapauksen reteleplaasin aiheuttamasta anafylaktisesta reaktiosta.

Kyseessä on 54-vuotias tupakoiva mies, jolla oli kaksi vuotta aikaisemmin todettu hypertonia, hyperkolesterolemia ja vaikea alaraajojen ateroskleroosi (ASO). Vuoden ajan ennen verenpainetaudin toteamista oli pyöräillessä esiintynyt painon tunnetta rinnassa pakottaen hidastamaan vauhtia. Kohonneen verenpaineen toteamisen yhteydessä nähtiin EKG:ssä selvä vasemman kammion hypertrofia ja kuormitusmuutokset. Sydämen UÄ-tutkimuksessa todettiin niin ikään vasemman kammion hypertrofia, mutta normaalina säilynyt systolinen funktio. Verenpainelääkityksen aloituksen jälkeen oireita oli vain ASO-taudista, joka vaikeutui johtaen pre-gangrenoottisessa tilassa vasemman jalan femorofemoraaliseen ohitukseen vuotta ennen nyky sairastamista. Sairauskertomuksesta löytyy maininta penisilliini-allergiasta, mutta sen tarkempaa luonnehdintaa mahdollisesta allergiareaktiosta ei ole.

Viikkoa aikaisemmin potilaalla oli muutamana päivänä rintakipua, ja häntä hoidettiin neljä vuorokautta terveyskeskuksen vuodeosastolla, muttei todettu muutoksia EKG:ssä eikä kohoamia sydänlihaskvauriota kuvaavissa entsyymeissä, ja hän kotiutui sydämen suhteen oireettomana. Kotilääkityksenä oli karvediloli 25 mg,

enalapriili 20 mg, isosorbidimononitraatti 20 mg x 2 ja asetyylisalisyylihappo 100 mg. Neljä päivää kotiutumisen jälkeen hän sai kovan puristavan rintakivun aamulla klo 9, ja otti neuvon mukaan kotilääkityksen lisäksi pureskeltuna Aspiriinin ja isosorbididinitraattisuihkeita ja hakeutui terveyskeskuksen ensiapuun.

Terveyskeskuksen tullessa potilaan hemodynaamikka oli vakaa; RR 180/100 mmHg, syke 70/min, PO₂ 99 %. Klo 10.24 todettiin EKG:ssä laaja anteriorisen sydäninfarktin St-segmentin kohoaminen ad 7 mm V1-5 kytkennöissä, ja päätettiin antaa trombolyysohoito reteleplaasilla. Ennen reteleplaasia annettiin ohjeen mukaisesti hepariinibolus laskimoon alkaen klo 11.30 ja heti sen jälkeen ensimmäinen annos ja 10 minuutin kuluttua toinen annos reteleplaasia. Toista reteleplaasiannosta injektoidaessa alkoi vaikea allerginen reaktio. Huulet ja kieli turposivat, verenpaine laski mitaamattomaksi, mutta tajunta säilyi koko ajan. Hoidoksi annettiin välittömästi adrenaliinia i.m., Solu-Medrol 125 mg x 2 tunnin välein i.v., nestetäyttönä Ringer-liuosta 1000 ml ja Haemaceliä 500 ml ja aloitettiin inotropiatueksi dopamiini-infuusio. Syketaso oli koko ajan 60–80 eikä arytmioita esiintynyt. Vähitellen verenpaineikin kohosi tasolle 100/60 mmHg, mutta vaati jatkuvasti dopamiinia (200 mg/100 ml) 20 ml/tunti. Tilan ollessa vakaan klo 13.05 potilasta voitiin lähteä siirtämään keskussairaalaan.

Keskussairaalaan tullessa potilas oli jo kivuton, RR 120/70 mmHg, syke 58 eikä todettu kliinisiä kongesttiivisen vajaatoiminnan merkkejä, mutta alaraajat olivat viileät säären puoliväliin saakka kuten käsivarretkin. EKG:ssä oli QS-kompleksi V1-3, ST-segmentti oli koholla vain 2 mm ja oli tullut T-inversio V1-6 -kytkentöihin.

Jatkettiin nestetäyttöä infusoimalla Ringeriä 1000 ml, jolla periferia lämpeni ja dopamiini-infuusio voitiin lopettaa. Onnistuneen trombolyysohoidon puolesta puhuvat potilaan nopea kivuttomuus, nopeasti korjautunut St-nousu ja varhainen entsyymipäästön huippu kuuden tunnin kohdalla (CK 2116 ja CK-MB 108 U/l). Sitten potilas toipui ilman hemodynaamisia ongelmia. Varhaisessa rasisuskokeessa tuli pienellä kuormalla (75W) iskeeminen EKG-muutos ja hänet ohjattiin koronaariangiografiaan. Hänellä todettiin diffuusi perifeerinen 3-suonen ahtauma ja hyvä vasemman kammion funktio, ejektiofraktio 69 %, joten päädyttiin konservatiiviseen hoitoon.

Streptokinaasilla on usein todettu allergisia reaktioita. Pharmaca Fennican 1999 mukaan reteleplaasilla on kuvattu vain yksi anafylaktinen reaktio. GUSTO III -tutkimuksessa todettiin 1 0138 reteleplaasilla hoidetusta potilaasta 0,05 %:lla anafylaktinen reaktio ja vastaavasti 4 921 alteplaasilla hoidetuista 0,06 %:lla. Potilaan kohdalla allergisesta reaktiosta huolimatta tapahtui ilmeisen onnistunut trombolyysohoito, ja tehokas komplikaation alkuhoito terveyskeskuksessa johti hyvään lopputulokseen. Uhkaamassa ollut massiivi etuseinän vaurio jäi suhteellisen pieneksi, ja vasemman kammion systolinen funktio säilyi normaalina. Hänellä oli esiintynyt myös sydäninfarktia edeltävästi rintakipua, joka mahdollisesti sai aikaan ”pre-conditioning” -ilmiön sydänlihaksessa ja suojausi infarktin yhteydessä myokardiumia ja pienensi siten syntyneitä sydänlihaskvauriota. Yksinkertaisen ja nopean annostelunsa vuoksi reteleplasi on laajasti käytössä, mutta senkin käytön yhteydessä on syytä varautua mahdollisiin allergisiin reaktioihin niiden harvinaisuudesta huolimatta.

Potilaiden mukaan tehdyssä yhteenvedossa 58 henkilölle oli kahden kuukauden aikana kirjoitettu enemmän kuin viisi PKV-lääkereseptiä. Reseptejä oli lähes poikkeuksetta usealta lääkäriltä, vain kahdeksassa tapauksessa lääkkeet oli saatu yhdeltä ja samalta lääkäriltä. Usein lääkkeet oli noudettu useammasta kuin yhdestä apteekista, mutta joissakin tapauksissa asiakas oli saanut suuria lääkemääriä yhdestä ja samasta apteekista. Yksittäistapauksena mainitakoon kahden kuukauden aikana kodeiinia sisältävää yskänlääkettä yli 6 litraa saanut asiakas. Lääkäreiden mukaan tehdyssä yhteenvedossa 87 lääkärinä oli kirjoittanut yli 30 lääkemääräystä, joista ei ollut saatu lääkekorvausta.

Tuloksista oli nähtävissä, että usein reseptit kertyivät joillakin paikkakunnilla vain tietyille lääkäreille. Syynä tähän saattaa olla se, että PKV-lääkkeitä paljon käyttävien potilaiden hoito on keskitetty terveyskeskuksessa jollekin tietyille lääkärille, jonka vastaanotolle myös väärinkäyttäjät pyrkivät hakeutumaan. Potilaskohtaisissa otannoissa puolestaan oli selvästi todettavissa henkilöitä, jotka todella kiertävät lääkäriltä toiselle ja hakevat lääkkeensä eri apteekeista.

Buprenorfiinimääräyksiä, oli annettu yhteensä 21 kappaletta. Pääsääntöisesti reseptit oli määrätty 20–30 vuotiaille. Suurin yksittäinen lääkemääräys oli 500 tablettia. Kahdessa tapauksessa samalle potilaalle oli määrätty kahden kuukauden aikana yli 400 tablettia: toiselle 450 kpl kolmella reseptillä ja toiselle 600 kpl kahdella reseptillä. Koska kyseisille lääketoille ei haettu korvauksia, on mahdollista, että lääkkeet on määrätty ilman riittäviä lääketieteellisiä indikaatioita, ja todennäköisesti ne ovat myös päättyneet katukauppaan ja väärinkäyttöön.

Mitä tuloksista voidaan päätellä?

Tämän otoksen tulosten mukaan apteekeista toimitettaisiin vuosittain noin 1,6 miljoonaa PKV-lääkereseptiä, joista ei suoriteta Kelan korvauksia. Suurin osa resepteistä on kirjoitettu suositusten mukaisesti pienille lääkemäärille, usein 30 kappaleelle. Kerrottuna 1,6 miljoonaa

lääkemääräystä 30 kappaleella saadaan reseptien sisältämäksi lääkemääräksi 48 miljoonaa jakeluyksikköä. Tämän selvityksen perusteella on kuitenkin erittäin vaikea arvioida sitä, mikä osa korvausten ulkopuolelle jäävistä lääkkeistä joutuu väärinkäyttöön. Suurin osa PKV-lääkkeistä käytetään varmaankin potilaan tarvitsemaan oireeseen aivan laillisesti ja ohjeiden mukaisesti.

Käytännön ongelmia

Käytännössä lääkärit joutuvat varmasti usein tietämättään ja tahattomasti harhaanohdetuiksi. Lääkärien on usein lähes mahdotonta selvittää sitä, saako potilas kyseisiä haluamiaan PKV-lääkkeitä muiltakin lääkäreiltä, ja onko potilaan lääkkeiden käyttö ohjeiden mukaista. Lääkkeiden väärinkäytön ehkäisemiseksi on 1.1.2000 voimaan tullessa uudessa lääkkeiden määräämistä koskevassa määräyksessä korostettu näiden lääkkeiden määräämisessä tarvittavaa entistä suurempaa varovaisuutta.

Tämän vuoden alussa voimaan tulleiden määräysten mukaan apteekin on kiinnitettävä erityistä huomiota lääkemääräyksen oikeellisuuteen, kun toimitetaan väärinkäyttöön soveltuvaa lääkettä. Epäiltäessä esimerkiksi lääkkeen väärinkäyttöä, apteekin tulee selvittää asia lääkkeen määrääjän kanssa ennen kuin lääke luovutetaan asiakkaalle. Nykyisten määräysten mukaisesti apteekin ei tarvitse toimittaa PKV-reseptiä, jos lääkäriä on esimerkiksi harhautettu reseptiä kirjoitettaessa. Apteekin tulisi varmistua siitä, että lääkäri on todella tarkoituksella määrännyt kyseisen lääkkeen, jos apteekissa esimerkiksi huomataan asiakkaalla olevan useita muitakin PKV-reseptejä ja näiden lääkkeiden yliannostelua. Apteekin tehtävänä on varmistua lääkkeen oikeasta käytöstä ja oikeasta annoksesta. Ongelmallisin tilanne on silloin, kun nämä asiakkaat kiertävät eri lääkäreillä ja eri apteekeissa. Asiakkaan kokonaislääkityksestä ei tällöin kenelläkään ole kokonaiskuvaa, eikä sitä valvoakaan. Kelan seurannassakaan nämä eivät ole, kun lääkkeistä ei ole suoritettu lääkekorvausta.

Jos valvontaa ei kehitetä, tilanne ylläpitää edellytyksiä PKV-lääkkei-

den väärinkäytölle ja näiden lääkkeiden hankkimiseen käyttämällä laillisia kanavia laittomaan katukauppaan. On myös tilanteita, joissa sosiaalisen sektorin maksassa näitä lääkkeitä yhteiskunta joskus rahoittaa tällaista toimintaa. Eräänä suurimpana valvonnan parantamisen esteenä ovat nykyiset salassapitovaatimukset ja ei-korvattavien lääkkeiden käytön puutteellinen valtakunnallinen seuranta. Lääkäreillä tulisi olla tarvittaessa mahdollisuus selvittää potilaansa kokonaislääkitys. Lääkärien tehtävänä ei ole epäillä potilaan kertomusta, mutta PKV-lääkkeitä potilaalle määrävän lääkärin tulisi saada nykyistä paremmin tietoja siitä, mitä lääkkeitä ja kuinka paljon potilas käyttää. Salassapitosäännösten velvoitteet pitää voida tarkistaa, kun kyseessä on lääkkeiden väärinkäyttäjät ja niitä esimerkiksi edelleen myyvä ihminen.

Koska suurin osa PKV-lääkkeistä luokitellaan Suomessa huumausaineiksi, on näiden luvaton hallussapito myös huumausainerikos. Kyseessä olevien aineiden laatu huomioiden olisi varmasti paikallaan saada näiden aineiden käyttöön tehokkaampi valvonta. Eräs keino näiden lääkeaineiden käytön parempaan valvontaan olisi koota näistä tietoa kuten korvatuista lääkkeistä tällä hetkellä kerätään. Lääkkeiden apteekista toimittamisen seurantaan on olemassa toimiva apteekkien ja Kelan välinen järjestelmä. Jos ei-korvattuja lääkkeitä koskeva tieto olisi mahdollista kerätä valtakunnallisesti samoin, saataisiin myös näiden lääkkeiden seurantaan nykyistä tehokkaampi järjestelmä.

Apteekkien alueet määriteltiin uudelleen

Lääkelain vuoden 1997 alussa voimaan tulleiden muutosten johdosta Lääkelaitoksessa määriteltiin uudelleen kolmen vuoden siirtymäkauden aikana 372 apteekin sijoittuminen. Tehtävä aloitettiin heti siirtymäkauden alussa, ensimmäiset aluepäätökset tehtiin kesäkuussa 1997 ja viimeinen päätös joulukuussa 1999. Aiemmin kunkin apteekin sijaitsemisalueelle oli voinut sijoittua pääsääntöisesti vain yksi apteekki, ja apteekkien alueet etenkin kaupunkien keskustoissa olivat tarkasti katujen tai jopa kiinteistöjen rajaamia. Apteekkien alueiden väliin oli joissakin tapauksissa jäänyt ”ei kenenkään” maita, joita ei oltu määrätty kuulumaan minkään apteekin alueeseen. Ympäristön ja palvelujen alueellisten painopisteiden muuttuessa apteekin yksilöllisten rajojen vähäisenkin muuttaminen edellytti uutta aluemäärittelyä valmisteluineen, kuulemisineen ja valitusmahdollisuuksineen. Lääkelain muutos, apteekkien alueen määrittäminen kunniksi tai kuntien osiksi, teki mahdolliseksi apteekin sijoittumisen entistä vapaammin.

Hallituksen lääkelain muuttamista koskevan esityksen yleisperustelujen mukaan ”Apteekkilupa annettaisiin apteekkiliikkeen harjoittamiseen kunnan alueella aina kun se suinkin olisi mahdollista, ja kunnan osaa käytettäisiin lähinnä silloin, kun muutoin olisi syytä pelätä laajojen alueiden jäävän ilman apteekkipalveluja”. Eduskunnan sosiaali- ja terveystieteiden valiokunta taas totesi mietinnössään, ettei apteekin sijaitsemispaikan määrittäminen aikaisempaa yleisluonteisemmin saa huonontaa lääkehuollon toimivuutta, ja apteekkien liiallinen alueellinen keskittyminen on estettävä ennakoita. Alueiden määrittäminen koski ainoastaan itsenäisiä apteekkeja sivuapteekkien rajojen säilyessä ennallaan.

Miten alueista päätettiin?

Lääkelaitoksessa laadittiin esitykset asianomaisen kunnan jakamiseksi apteekkialueisiin edellä esitetyt perustelut ja kannanotot huomioon ottaen siten, että koko kunnan alue tuli jaetuksi. Laadituista alue-esityksistä kuultiin asianosaisia kuntia ja kunnissa apteekkiliikettä harjoittavia apteekkareita. Päätökset valmisteltiin esityksen, lausuntojen ja vastineiden pohjalta.

Pääosassa niissä kunnista, joissa on vain yksi apteekki, apteekin alueeksi oli aiemmin määrätty koko kunta eikä uutta aluemäärittelyä tarvittu. Siirtymäkauden aikana apteekkien alueet määriteltiin kaikkiaan 127 kunnassa. Näistä 69 oli kuntia, joissa toimi useita apteekkeja.

Alueiden määrittämistyö aloitettiin suurimmista kaupungeista. Helsingin, Turun, Lahden, Espoon, Tampereen ja Vantaan apteekkien aluepäätökset allekirjoitettiin elokuussa 1997. Aluepäätöksistä haastavimmat olivat Helsingin, Espoon ja Vantaan päätökset. Lääkelaitoksen alkuperäisiin alue-esityksiin verrattuna alueiden määriä lisättiin päätöksien valmisteluvaiheessa näiden kaupunkien osalta. Helsingin alueita lisättiin esitetyistä seitsemästä neljääntoista. Espoon ja Vantaan kaupungeissa päädyttiin kyseisten kaupunkien sosiaali- ja terveydenhuollossa käytettyjä vastuualueita myötäileviin rajoihin ja viiteen alueeseen.

Vuonna 1997 tehtiin päätöksiä 21, vuonna 1998 kaikkiaan 20 ja vuonna 1999 yhteensä 86 päätöstä, joista suurin osa koski kuntia, joissa toimi vain yksi apteekki. Koko kunta määriteltiin apteekin tai apteekkien alueeksi 91 tehdyssä päätöksessä. Kunnan osa puolestaan määriteltiin apteekin alueeksi 36 kunnassa. Alueiden määrä näissä kunnissa vaihteli 2–14 välillä.

Alueiden määrittelyyn tarvittiin noin 130 kuulemistä ja saman verran alue-esityksiä. Lausuntoja ja vastineita Lääkelaitoksen alue-esityksistä toimitettiin Lääkelaitokseen noin 245. Kunnista 78 antoi lausuntonsa Lääkelaitoksen alue-esityksestä. Kunnan tai kunnassa apteekkiliikettä harjoittavan tai harjoittavien apteekkareiden lausunto tai vastine puuttuivat tyypillisimmin yhden apteekin kuntien osalta tai niiden kuntien osalta, joissa apteekkipalvelut jo nykyisellään sijoittuivat lähelle toisiaan kunnan keskustaan.

Apteekkien alueiden uudelleen määrittäminen puhutti etukäteen melkoisesti. Hallituksen esityksen perusteluissa arveltiin, että päätöksistä tultaneen valittamaan runsaasti. Tätä kirjoitettaessa Lääkelaitoksen tietoon on tullut valitukset kuudesta päätöksestä.

Yhteenveto

Mittavan projektin tuloksena Suomen apteekkien alueet ovat nyt yhdenmukaisesti kuntia tai kuntien osia. Apteekkien alueiden järjestelmällinen läpikäyminen oli jo sinällään hyödyllistä. Työläät prosessit apteekkien yksilöllisten sijaitsemisalueiden vähäiseksi muuttamiseksi – katujen ja korttelien mittely – ovat uusien alueiden myötä pääosin historiaa. Laajemmat alueet antavat monessa tapauksessa enemmän mahdollisuuksia ja vapautta apteekkien sijoittamiseen esimerkiksi ympäristön tai muiden palvelujen alueellisten painopisteiden muuttuessa. Mitään suurta muuttoaaltoa uudet alueet eivät näytä tässä vaiheessa aiheuttaneen. Suurempaan vapautteen liittyy luonnollisesti myös laajempi vastuu alueen lääkehuollon toimivuudesta, mikä on syytä muistaa.

Euroopan farmakopea sekä Suomen ja Ruotsin lääkestandardit 2000

Euroopan farmakopean kolmannen painoksen täydennysosa sekä Suomen ja Ruotsin lääkestandardit -kokoelman uusi painos (LS 2000) ovat tulleet voimaan vuoden 2000 alusta. Lisäksi vuoden 2000 alusta lukien on saatettu kiireellisenä voimaan Euroopan farmakopean TSE-riskivalmisteita koskeva monografia ja ohje sekä 27 uudistettua monografiaa.

Euroopan farmakopean täydennysosa 2000

Euroopan farmakopean toinen kumulatiivinen täydennysosa (Supplement 2000) sisältää tämän vuoden alussa voimaan tulleen aineiston lisäksi myös vuosina 1998 ja 1999 ilmestyneiden täydennysosien sisällöt. Voimassa oleva farmakopea koostuu siis päteoksesta (European Pharmacopoeia 1997) ja täydennysosasta 2000. Uuden täydennysosan alussa on sisällysluettelo sekä tiedoksi tarkoitettuja luetteloja, joista selviää uusien, teknisesti uusittujen tai toimuksellisesti korjattujen monografioiden ja muiden tekstien julkaisuvuosi. Kansainvälisesti harmonisoidut monografiat on merkitty luetteloihin monografian nimen eteen sijoitetulla vinoneliöllä. Täydennys-osan alku-lehdillä on lisäksi Corrigenda -kappale, johon on koottu viimehetkellä havaitut painovirheet.

Täydennysosa 2000 sisältää 100 uutta monografiaa, joista suurin osa on ainemonografioita. Joukossa on kuitenkin parikymmentä rohdos- tai rohdostuotemonografiaa, yksi eläinrokotemonografia ja yksi radioaktiivinen lääkevalmiste. Kiinnostavia uusia yleismonografioita ovat *Products of fermentation*, *Herbal drugs*, *Herbal drug preparations* ja *Herbal teas sekä Macrogols*, jolla korvataan aiemmat yhdeksän erillistä *Macrogol*-monografiaa. Toinen samantapai-

nen, mutta vain kahden aineen muodostama koostemonografia on *Macrogol glycerol cocoates*.

Euroopan farmakopean uusia fyysikaalis-kemiallisia tutkimusmenetelmiä ovat 2.2.43. *Mass spectrometry* ja 2.2.44. *Total organic carbon in water for pharmaceutical use*, joka on ollut käytössä jo puolisen vuotta, kun uudistetut vesimonografiat tulivat voimaan 1.7.1999 alkaen. Uusista rajakokeista mainittakoon 2.4.28 *2-Ethylhexanoic acid*, joka on tarkoitettu eräiden antibioottien puhtauskokeeksi ja käytettäväksi lähinnä aineiden tuotannossa. Uusia farmaseuttis-teknisiä menetelmiä ovat puolestaan 2.9.25. *Drug release from medical chewing gum* ja 2.9.26. *Specific surface area by gas adsorption*. Farmakopean yleisiä ohjeita on täydennetty kappaleella 5.6. *Assay of interferons* ja sinne on siirretty taulukko 5.7. *Table of physical characteristics of radionuclides mentioned in the European Pharmacopoeia*, joka aiemmin sisältyi monografiaan *Radio-pharmaceutical preparations*.

Monografioiden uudistusohjelman mukaisesti on noin 130 monografiaa tai tekstiä on ajanmukaistettu. Näistä 34 monografiaa on kiireellisesti korjattuina saatettu voimaan jo viime vuoden aikana (Lääkelaitoksen päätökset 1344/92/98 ja 853/92/99, ks. www.nam.fi). Uudistetuista monografioista vain *Hydro-*

xyethylcellulose on kansainvälisesti harmonisoitu. Synteettisten orgaanisten aineiden monografioissa korjauksia on tehty eniten puhtauskokeisiin, joissa esim. puolikvantitatiivisia TLC-tutkimusmenetelmiä on korvattu kvantitatiivisilla HPLC- ja GLC-menetelmillä. Perinteisiä raskasmetallikokeita on korvattu yksittäisten metallien AAS-tutkimuksilla ja epäpuhtauksien sekä kosteus/vesipitoisuuksien rajoja on tarkistettu.

Biologista alkuperää olevien aineiden, valmisteiden ja antibioottien monografioissa on jatkettu pyrogeenikokeiden korvaamista bakteeridoksiinikokeilla, koe-eläinten käyttöä vaativia tutkimuksia on edelleen vähennetty ja biologisista pitoisuusmäärittämisistä on siirrytty yhä enemmän HPLC-määrittäksiin. Kasviöljyjen ja erilaisten stearaattien monografioiden on lisätty rasvahappokoostumusta (*Fatty acid composition*) ja steroleja (*Test for sterols*) koskevat kokeet, tai ne on harmonisoitu saman tyyppisten monografioiden vastaavien kokeiden kanssa. Kokonaan tarkistettuja monografioita ovat *Ethinylestradiol* ja *Radiopharmaceutical preparations*. Huomattakoon vielä, että monografiaan *Human plasma for fractionation* on lisätty viittaus verenluovuttajia koskevaan EU:n suositukseen sekä vaatimus plasman hepatiitti-C-virustutkimuksesta uudella PCR-tekniikalla.

Tarkistetuista ja/tai täydennetyistä analyysimenetelmistä mainittuun spektrometriseen menetelmään 2.2.24. ja 2.2.25. sekä rasvaöljyjen puhtauskoe 2.4.22. ja *Sterility* 2.6.1. Depotlaastareiden tutkimukset on nyt sisällytetty menetelmiin 2.6.12. *Microbiological examination of non-sterile products - total viable count* ja 2.6.13. - *test for specified organisms* sekä ohjeeseen 5.1.4. *Microbial quality of pharmaceutical preparations*. Muita tarkistettuja tekstejä ovat 3.1. ja 3.2. *Plastic materials, containers and plastic additives* sekä 5.3. *Statistical analysis of results of biological assays and tests*.

Kiireellisenä voimaan saatetut monografiat ja ohje

Yllä mainitulla Lääkelaitoksen päätöksellä saatettiin kiireellisenä voimaan monografia eläinperäisille tuotteille, joissa on tarttuvien spongiformisten enkefalopatioiden riski (*Products with risk of transmitting agents of animal spongiform encephalopathies*) sekä ohje em. riskin minimoimiseksi lääkevalmisteissa (5.2.8 *Minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products*). Viimemainittu on sisällöltään yhdenmukainen EU:n CPMP:n hyväksymän ohjeen (*Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products*) kanssa ja mahdollistaa Euroopan farmakopean sertifiointijärjestelmän laajentamisen ja sertifikaattien myöntämisen aineille, jotka on arvioitu em. ohjeen mukaisiksi. Samalla saatettiin voimaan 25 korjattua monografiaa, joiden *Production*-kappaleeseen on sisällytetty TSE-riskiä koskeva vakio-lauseke. Kaksi muuta korjattua monografiaa (*Alcohol isopropyllicus*, *Magnesii stearas*) korvaavat täydennysosassa painetut vastaavat monografiat. Näistä isopropanolin monografiassa on puhtauskokeesta, *Benzene and related substances*, poistettu raja yksittäisille, nimeämättömille epäpuhtauksille ja magnesiumstearaatin monografiaan on tehty kaksi muutosta: edellä kuvattu korjaus *Production*-kappaleeseen ja sulfaattien rajaksi on palautettu 0,5 % kansainvälisen harmonisoinnin seurauksena. Monografioiden ja ohjeen

tekstit ovat painettuina em. Lääkelaitoksen päätöksen liitteissä.

Suomen ja Ruotsin lääkestandardit 2000

Kokoelma on entiseen tapaan valmistettu yhteistyössä Ruotsin farmakopeakomitean kanssa ottaen huomioon Euroopan farmakopean täydennysosan edellyttämät muutokset. Lisäksi siihen on tehty eräitä Ruotsin farmakopeaviranomaisten kanssa yhteisesti sovittuja tekstimuutoksia.

Täydennysosassa ilmestyneet uudet ja muutetut monografiat on tavanomaiseen tapaan lueteltu kokoelman 1. osassa. Muovisia säilytysastioita ja niiden valmistusmateriaaleja käsittelevä kappale on lyhennetty siten, että siinä on ainoastaan viittaukset Ph.Eur.:n asianomaisiin kohtiin.

Lääkestandardit-kokoelman 2. osassa esitetty voimassa olevien monografioiden luettelo on täydennetty Euroopan farmakopean uusilla monografioilla ja niille on samalla vahvistettu suomenkieliset nimet. Aineiden mikrobiologista puhtautta koskevan kappaleen alaviitteeseen on lisätty kaksi ainetta (*Aluminium magnesium silicate*, *Sodium hyaluronate*), joiden monografia sisältää mikrobiologisen puhtauskokeen. LS-kokoelman 2.osasta on poistettu kansallinen *Metoprololi succinas* -monografia Euroopan farmakopean vastaavan monografian voimaantullessa.

Euroopan farmakopean lääke-*muotomonografiat* on entiseen tapaan painettu kokonaisuudessaan LS-kokoelman 3. osaan. Uusia lääke-*muotomonografioita* ei ole tullut voimaan ja Euroopan farmakopean lääke-*muotomonografioiden kokonaisuudistus* on edelleen kesken, joten muutokset LS-kokoelman tässäkin osiossa ovat suhteellisen vähäisiä. Euroopan farmakopean Radioaktiivisten lääkevalmisteiden ja Hemodialyysi-, Peritoneaalidialyysi- sekä Hemofiltrationesteiden monografiat on uudistettu. Samalla viimemainittu monografian nimi on muutettu muotoon: Hemofiltratio- ja hemodiafiltrationesteet. Lääkepurukumien latinankielinen nimi on tarkistettu; uusi nimi on *Masticabilia gummis medicata*. LS-kokoelmaan painetusta Depotlaastareiden monografiasta on poistettu mikrobiologista laatua koskeva lisämääräys tarpeettomana,

koska vastaava puhtausuusitus on sisällytetty Euroopan farmakopeaan kohtaan *Microbiological quality of pharmaceutical preparations (Category 2)* ja viittaus siihen on lisätty monografiaan *Transdermal patches*. Nestemäisten ulkoisesti käytettävien lääkevalmisteiden -kattomonografian suomenkielinen nimi on muutettu Euroopan farmakopean nimen mukaisesti muotoon: Nestemäiset iholle käytettävät lääkevalmisteet. Lisäksi Nenätippoihin kuuluvien Nenäsumutteiden määritelmä on tarkistettu ja Purutablettien määritelmään liittyvä viittaus Euroopan farmakopeaan on korjattu.

LS 2000:n Liiteosassa esitettyä *Standard Terms* -luetteloa on täydennetty vuoden 1998 jälkeen hyväksytyillä uusilla ja tarkistetuilla termeillä. Luetteloa on lisäksi täydennetty taulukolla, jonka tarkoituksena on toimia ns. lyhytermien (*Short terms*) käyttöoppaana.

Euroopan farmakopean 3. painoksen täydennysosa (Supplement 2000), Suomen ja Ruotsin lääkestandardit 2000 sekä kiireellisenä voimaan saatettavaksi sovitut monografiat ja ohje on saatettu voimaan Lääkelaitoksen päätöksellä (Dnro 1645/92/99, 13.12.1999) 1.1.2000 alkaen.

Suomen ja Ruotsin lääkestandardit 2000 kokoelmaa myy Oy Edita Ab hintaan 215 mk.
Yhteystiedot: Oy Edita Ab, PL 800, 00043 Edita, puhelin (09) 566 0266, faksi (09) 566 0380

Euroopan farmakopean 3. painoksen ja sen täydennysosan voi tilata kirjakaupan kautta tai suoraan osoitteesta: EDQM Publications and Services, (European Pharmacopoeia), BP 907, F-67029 Strasbourg Cedex 1, France; Fax +33 3 88 41 27 71; E-mail: pub@pheur.org . Euroopan farmakopea on saatavana myös CD-ROM versiona.

Täydellisen Standard terms -luettelon (List of Standard Terms) uuden painoksen voi tilata samasta osoitteesta hintaan 38 Euroa.

Rohtovirmajuuri – vanha rohdos unihäiriöissä

Rohtovirmajuuri (Valeriana officinalis) on perinteinen lääkekasvi, jota Euroopassa on käytetty vuosisatoja lähinnä sen sedatiivisen vaikutuksen takia (1,2,3,4,5). Se on myös ensimmäinen rohdos, jonka lääkkeellisestä käytöstä Euroopan lääkevalvontaviraston (EMA) asettama, rohdosvalmisteita käsittelevä työryhmä on tehnyt ehdotuksen (6). Tämä ehdotus rohtovirmajuurivalmisteiden mallivalmisteyhteenvedoksi (core-SPC) on luettavissa Internetistä EMA:n kotisivuilta (www.eudra.org). Vielä ei ole päätetty, jäävätkö nämä rohdosten mallivalmisteyhteenvedot vain työryhmän ehdotuksiksi vai tullaanko niistä antamaan jäsenmaita sitovampia suosituksia tai ohjeita.

Rohdoksena käytetään rohtovirmajuuren kuivattua juurta. Se sisältää vaikuttavina aineosina mm. 0,3–0,8 % haihtuvia öljyjä ja 0,5–1,2 % valepotriaatteja (4,5,7,8,9). Rohdos sisältää myös pieniä määriä alkaloideja, lignaaneja ja vapaita aminohappoja, mm. gamma-aminovoihappoa (GABA) (9).

Valmisteiden standardointi

Euroopan Farmakopean vaatimusten mukaisesti lääkerohdoksena käytettävän rohtovirmajuuren juuri tulee kuivattaa alle 40 asteen lämpötilassa ja sen tulee sisältää vähintään 0,5 % haihtuvia öljyjä (10). Jotkut valmistajat standardoivat rohtovirmajuurivalmisteensa uutteen kokonaisvalereenihappopitoisuuden suhteen. Valereenihappoa voidaan käyttää valmisteiden merkkiaineena, koska vain Euroopassa kasvava rohtovirmajuuri (*Valeriana officinalis*) sisältää tätä haihtuvaa öljyä (4,5,8,9).

Farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka

Rohtovirmajuuriuutteilla ei ole tehty ihmisellä farmakokineettisiä tutkimuksia (5). Vielä ei ole pystytty määrittämään mitään rohtovirmajuuren erillistä aineosaa, joka yksinään vaikuttaisi sedatiivisesti (2,4,5,8). Rohtovirmajuuri on tyypillinen esimerkki lääkerohdoksesta, jonka terapeuttinen vaikutus perustuu useampien eri

aineosien yhteisvaikutukseen (9). 1950-luvulla rohdoksen vaikutuksen uskottiin perustuvan etupäässä sen sisältämiin haihtuviin öljyihin (7). Vuonna 1966 rohdoksesta eristettiin valepotriaatteja, joiden merkitys rohtovirmajuuren tärkeimpinä aktiivisina aineosina korostui tutkimuksessa tämän jälkeen (7,8). Valepotriaatit ovat kuitenkin erittäin epästabiileja. Tee- ja tinktuuravalmisteissa valepotriaatteja ei ole havaittavissa ollenkaan ja kiinteissäkin valmiste-muodoissa niitä on vain hyvin pieniä määriä (4,5,8). Haihtuvien öljyjen ja valepotriaattien lisäksi rohdoksen muillakin aineosilla on vähäistä sedatiivista vaikutusta, koska sellaisellakin rohtovirmajuuriuutteella, joka ei sisällä näitä kumpaakaan, on todettu sedatiivisia vaikutuksia (4).

Rohtovirmajuuren vaikutusmekanismi on epäselvä ja tutkimustulokset ovat olleet osin ristiriitaisia (5,7,8,11,12). Mielenkiintoisimpia ovat 1990-luvulla tehdyt in vitro -tutkimukset, joissa rohtovirmajuuren vesiuutteen todettiin lähinnä ilmeisesti sen sisältämän gammahydroksivoihapon johdosta stimuloivan GABA:n vapautumista synaptosomissa ja estävän GABA:n takaisinottoa (13,14). Näiden löydösten merkitys rohtovirmajuuren vaikutusmekanismina on kuitenkin kyseenalainen, koska GABA ei kulkeudu veriaivoesteen läpi (12).

Monografioiden suositukset ja kliiniset tutkimukset

Rohtovirmajuurella on 1990-luvulla tehty vähemmän kliinisiä tutkimuksia kuin kahdella muulla keskushermostoon vaikuttavalla rohdoksella, mäkikuisimalla ja neidonhiuspuulla. Useissa katsauksissa (5,15,12,16) ja monografioissa (8,17,18) viitataan edelleen pääasiassa 1980-luvulla tehtyihin tutkimuksiin (19-23). Kyseisissä tutkimuksissa on useita metodologisia puutteita: mm. uutteen heterogeenisuus, pienet koehenkilö- tai potilasryhmät, tutkimusten lyhytaikaisuus (osassa annettu vain kertannos), ei vertailua aktiivineeseen tai puutteellinen tilastokäsittely. Amerikan farmakopean (USP) asian tuntijaryhmä päätyi 1998 rohtovirmajuuren monografiassa siihen, ettei rohdoksen käyttöä voi riittävän tieteellisen näytön puuttuessa toistaiseksi suositella unihäiriöiden hoitoon (8). Wongin ym. katsauksen mukaan kliinisten tutkimustulosten perusteella voidaan ainoastaan päätellä, että rohtovirmajuurella on vähäistä sedatiivista vaikutusta, mutta että toistaiseksi on vaikea arvioida, onko rohdoksella merkitystä unihäiriöiden hoidossa (12).

Kuitenkin sekä WHO:n että ESCOP:n (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) monografioissa päädytään siihen, että huomioiden rohtovirmajuuren perinteisen lääkkeenomaisen käytön sedatiivisena rohdoksena sitä voidaan

Rohtovirmajuurta sisältävät valmisteet

Kauppanimi	uutetta/annos (vastaa rohdosta/annos)	uutetta/vuorokausiannos (vastaa rohdosta/vuorokausiannos)
Sominex rohdosvalmiste	300-450 mg/annos (?/annos)	300-450 mg/vrk (?/vrk)
Valispert rohdosvalmiste	90-225 mg/annos (450-1350 mg/annos)	90-675 mg/vrk (450-4050 mg/vrk)
Herbilette rohdosvalmiste sis. myös melissauutetta	100-300mg/annos (400-1200 mg/annos)	300-900 mg/vrk (1200-3600 mg/vrk)
Herbival rohdosvalmiste sis. myös melissa- ja humalauutteita	200-400 mg/annos (800-1600 mg/annos)	200-400 mg/vrk (800-1600 mg/vrk)
Valrian lääkevalmiste	150-300 mg/annos (600-1500 mg/annos)	300-1200 mg/vrk (1200-4800 mg/vrk)

suositella käytettäväksi rauhoittavana ja unentuloa edistävänä rohdoksena, vaikka kliinisiä tutkimuksia rohdoksella on tehty vain vähän (17,18). Lähinnä näiden monografioiden perusteella myös EMEA:n rohdostyöryhmän ehdotuksessa mallivalmisteyhteenvedoksi rohdoksen indikaatioksi esitetään (6): Tilapäisen, lievän hermostuneisuuden ja tilapäisten nukahtamisvaikeuksien hoitoon tarkoitettu rohdosvalmiste. Työryhmän mielestä on tärkeää, että myös indikaatiossa selvästi mainitaan, että kyseessä on rohdosvalmiste. Ehdotuksessa korostetaan, että rohtovirmajuuren vesi uutteen on todettu lähinnä subjektiivisesti mitattuna lyhentävän nukahtamisaikaa ja parantavan unen laatua, mutta tätä vaikutusta ei ole todettu objektiivisilla mittareilla (6).

1990-luvulla on julkaistu yksi lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus, jossa puolet 121 unihäiriöpotilaasta sai 600 mg rohtovirmajuuren 70 % etanoliuutetta (3-7:1) ja puolet lumetta tuntia ennen nukkumaan menoa 28 päivän ajan (24). Tutkimuksessa valmisteen tehoa unihäiriöiden hoidossa mitattiin neljällä eri mittarilla, joista Clinical Global Impressions -mittarilla todettiin kahden viikon jälkeen tilastollinen ero rohtovirmajuuren ja lumeen välillä. Tutkimuksessa myös lumeella oli merkittävä positiivinen vaikutus.

Vuonna 1998 julkaistiin satunnaistettu, lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus, jossa 12 terveelle koehenkilölle annettiin kerta-annoksena joko 1 200 mg rohtovirmajuuren 70 % etanoliuutetta (5-7:1), 10 mg diatsepaamia tai kolmea muuta

sedatiivisesti vaikuttavaa rohdos-uutetta (25). Valmisteiden sedatiivista vaikutusta mitattiin koehenkilöiden itsearviointilla ja EEG-muutoksilla. Tutkimusta voidaan pitää lähinnä alustavana selvityksenä lievästi sedatiivisten rohdosten vaikutuksista toisiinsa verrattuina. Rohtovirmajuuri oli rohdoksista tehokkain. Mutta suurellakin rohtovirmajuuriannoksella (6-8 g kuivattua rohdosta) saatiin heikompi vaikutus kuin 10 mg:n diatsepaamilla.

Suosittu annos

Rohtovirmajuuriuutteilla ei ole tehty kunnollisia annos-vastetutkimuksia. EMEA:n työryhmän mallivalmisteyhteenvedossa suositetaan käytettäväksi aikuisille kerta-annoksena joko 2-3 g kuivattua rohdosta sellaisenaan (esim. teenä), 1-3 ml tinktuurana (1:5, etanolia enintään 70 %) tai vesi- tai 70 % etanolivesiuutteena annosta, joka vastaa 2-3 g kuivattua rohdosta (6). Rauhoittavana valmisteena käytettäessä kerta-annos annetaan kolmesti päivässä ja univalmiuden lisäämiseen kerta-annos annetaan 1/2-1 tuntia ennen nukkumaan menoa, tarvittaessa voidaan sama annos antaa kerran jo aikaisemmin illalla.

Rohtovirmajuuriuutteen mahdolliset positiiviset vaikutukset unihäiriöiden hoidossa ilmenevät aikaisintaan 2-4 viikon säännöllisen käytön jälkeen (5,24).

Haittavaikutukset

Käytettäessä rohtovirmajuuriuutteita lyhytaikaisesti annostusohjeen

mukaisesti sen ei ole todettu aiheuttaneen vakavia haittavaikutuksia (3,4,5,8,11,17). Erään tapausselostuksen mukaan nuori nainen otettiin itsemurhatarkoituksessa 20 g jauhettua rohtovirmajuurta tunti heikotusta, mahakipuja sekä käsien ja jalkojen vapinaa (26). Pitkäaikaisen käytön yhteydessä on ilmennyt mm. päänsärkyä, levottomuutta ja unettomuutta (8,18).

Kirjallisuudessa on raportoitu viisi tapausta, joissa mm. rohtovirmajuurta sisältävien yhdistelmärohdosvalmisteiden on epäilty aiheuttaneen maksavauriota (27,28). Tapausselostuksissa ei analysoitu kyseisten valmisteiden tarkempia koostumuksia. Näiden raporttien perusteella on vaikea päätellä syy-yhteyttä rohtovirmajuuren ja maksavaurion välillä. Ei ole myöskään prekliinisiä tutkimuksia, jotka osoittaisivat rohtovirmajuuren maksatoksisuutta (29).

Valepotriaattien on todettu in vitro -tutkimuksissa olevan sytotoksisia ja mutageenisia (1,3,30,31). Tämä johtuu valepotriaattien sisältämistä alkyloivista epoksiryhmistä. Tätä ei ole kuitenkaan voitu osoittaa suurilakaa annoksilla in vivo -tutkimuksissa (30), ja kirjallisuuden mukaan tällä ei olisi kliinistä merkitystä valepotriaattien epästabiilisuuden takia (17,18). Osa valmisteista kuumennetaan valmistusvaiheessa 50 asteeseen, jotta taataan valepotriaattien hajoaminen. Toistaiseksi missään maassa ei ole rajoitettu rohtovirmajuuriuutteiden käyttöä tämän takia. Lääkerohdokseksi ei kuitenkaan tule käyttää meksikolaisia eikä intialaisia lajeja (V. edulis, V. wallichii), koska ne saattavat sisältää jopa 8 % valepotriaatteja (5).

Rohtovirmajuuren käyttöä raskauden tai imetyksen aikana ei suositella, koska riittävää tietoa sen turvallisuudesta ei ole (4,6,8,12,17).

Rohtovirmajuuren ja tavanomaisten lääkkeiden mahdollisista yhteisvaikutuksista ei ole tutkimuksia. Eläinkokeissa on todettu, että rohtovirmajuuri voi tehostaa barbituraattien vaikutuksia (8,12).

Houghton varoittaa artikkelissaan mahdollisista yhteisvaikutuksista keskushermostoon vaikuttavien lääkeaineiden kanssa (9). Rohtovirmajuuren ei ole todettu tehostavan alkoholin vaikutuksia (9), mutta mm. rohdostyöryhmän valmisteyh-

teenvetoehdotuksessa varoitetaan mahdollisesta potensioivasta vaikutuksesta (6). Rohtovirmajuurivalmisteita ei myöskään suositeta otettavaksi ennen autolla ajoa (6).

Rohtovirmajuurivalmisteet

Rohtovirmajuurta sisältäviä valmisteita myydään Suomessa vain lääkelain alaisina itsehoitovalmisteina apteekista. Neljällä rohtovirmajuurta sisältävällä valmisteella on Lääkelaitoksen myyntilupa rohdosvalmisteenä ja yhdellä lääkevalmisteena (taulukko). Valmisteet on tarkoitettu aikuisille tilapäiseen käyttöön univalmiutta lisäämään tilapäisissä unenhäiriöissä ja rauhoittamaan lievissä jännitystiloiissa.

Riippumatta siitä, haetaanko rohtovirmajuurivalmisteelle myyntilupaa rohdosvalmisteenä tai 'tavallisena' lääkevalmisteena, sen tehoa ja turvallisuutta ei yleensä tarvitse osoittaa uusilla kliinisillä eikä toksikologisilla tutkimuksilla, koska rohdos on perinteinen eurooppalainen lääkerohdos. Myyntilupahakemukset arvioidaan Lääkelaitoksessa samojen vaatimusten mukaisesti ns. kirjallisuushakemuksina määräyksen 2/98 mukaisesti. Rohdosvalmisteetkin tulee valmistaa hyvien tuotantotapojen (GMP) mukaisesti lääketehaitaissa kuten 'tavalliset' lääkevalmisteet. Rohtovirmajuurivalmisteita myydään vain apteekista.

Yhteenveto

Rohtovirmajuuri on eurooppalainen perinteinen lääkerohdos, jolla on vähäistä sedatiivista vaikutusta. Sen vaikuttavia aineosia tai vaikutusmekanismia ei ole toistaiseksi selvitetty. Rohtovirmajuuriuutteilla on tehty vain muutamia kliinisiä tutkimuksia 1990-luvulla. Rohdoksen vaikutus perustuu useaan eri aineosaan, joista osa on erittäin epästabiileja ja mutageenisia. Rohtovirmajuuren mahdolliset positiiviset vaikutukset tulevat esille vasta 2–4 viikon säännöllisen käytön jälkeen, joten unettomuuden välittömään hoitoon siitä ei ole apua. Kerta-annoksena sen teho on selvästi heikompi kuin 10 mg:n diatsepamin teho. Vakavia haittavaikutuksia ei pitkän perinnekäytön myötä ole ilmennyt, joskaan systemaattista haittavaikutusseurantaa ei ole. Yhteis-

vaikutuksia alkoholin tai keskushermostolääkkeiden kanssa ei ole raportoitu. Rohtovirmajuurivalmisteelle on myönnetty lääkelain mukainen myyntilupa univalmiuden lisäämiseen tilapäisissä unenhäiriöissä. Kaikkien näiden valmisteiden annos-suositukset ovat pienempiä kuin EMEA:n rohdostyöryhmän ehdotuksessa on esitetty.

Kirjallisuus

1. Leung AY, Foster S: Encyclopedia of Comman Natural Ingredients used in Food, Drugs and Cosmetics, 2nd ed. A Willey-Interscience Puplicaton 1996
2. Bradley PR (ed.): British Herbal Compendium Vol 1, 1992
3. Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal Medicines. A Guide for Health-care Professionals. London: The Pharmaceutical Press, 1996
4. Grainger Bisset N (ed.): Herbal Drugs and Phytotherapeutics (translated from the German version by Wichtl M). Stuttgart: MedPharm Scientific Publishers, 1994.
5. Schulz V, Hänsel R, Tyler VE: Rational phytotherapy. A Physicians' Guide to Herbal Medicine. Springer 1998.
6. Final proposal for a core-SPC for Valerianae radix (EMEA/HMPWG/14/99)
7. Houghton PJ. The biological activity of valerian and related plants. J Ethnopharmacol 1988;22:121-2
8. Botanical Monograph Series. Information for the Health Care Professional and Consumer. Valerian. The United States Pharmacopeial Conv. Inc. 1998.
9. Houghton PJ: The Scientific Basis for the Reputed Activity of Valerian. J Pharm Pharmacol 1999; 51:505-2
10. European Pharmacopocia 3.ed. 1997. Council of Europe, 1996.
11. Blumenthal M (ed.): The Complete German Commission E Monographs. Therapeutic Guide to Herbal Medicines. American Botanical Council, Texas 1998
12. Wong AHC, Smith M, Boon HS. Herbal Remedies in Psychiatric Practice. Arch Gen Psychiatry.1998;55:1033-44.
13. Santos MS, Ferreira F, Faro C, Pires E, Carvalho AP, Cunha AP, Macedo T. The amount of GABA present in aqueous extracts of valerian is sufficient to account for (³H)GABA release in synaptosomes. Planta Med 1994;60:475-6.
14. Santos MS, Ferreira F, Cunha AP, Carvalho AP, Ribeiro CF, Macedo T. Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract: involvement of GABA carrier. Arch Int Pharmacodyn

Ther 1994;327:220-31.

15. Klepser TB, Klepser ME. Unsafe and potentially safe herbal therapies. Am J Health Syst Pharm 1999;56(2):125-38.
16. Morazzoni P, Bombardelli E. Valeriana officinalis: traditional use and recent evaluation of activity. Fitoterapia 1995;66:99-112.
17. ESCOP Monographs on the medicinal uses of plant drugs. Vol 4, 1997. ESCOP Secretariat, UK
18. WHO Monographs on selected medicinal plants. Vol 1; WHO, Geneva 1999
19. Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Munoz-Box R. Aqueous extract of valerian root (*V. officinalis* L.) improves sleep quality in man. Pharmacol Biochem Behav 1982;17:65-71.
20. Leathwood PD, Chauffard F. Quantifying the effects of mild sedatives. J Psychiat Res 1982/83;17:115-22.
21. Leathwood PD, Chauffard F. Aqueous extract of valerian reduces latency to fall asleep in man. Planta Med 1984; 50:144-8
22. Balderer G, Borbely AA. Effect of valerian on human sleep. Psychopharmacol 1985;87:406-9.
23. Lindahl O, Lindwall L. Double-blind study of valerian preparation. Pharmacol Biochem Behav 1989;32:1065-6.
24. Vorbach EU, Görtelmayer R, Bruning J. Therapie von Insomnien: Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Baldrian-Präparates. Psychopharmakotherapie 1996;3:109-15.
25. Schulz H, Jobert M, Hubner WD. The quantitative EEG as a screening instrument to identify sedative effects of single doses of plant extracts in comparison with diazepam. Phytomedicine 1998;5:449-58.
26. Willey LB. Valerian overdose: A case report. Vet Hum Tox 1995;37/4:364-5.
27. MacGregor FB, Abernethy VE, Danabra S, Cobden I, Hays PC. Hepatotoxicity of herbal remedies. BMJ 1989;299:1156-7.
28. Weeks GR, Proper JS. Herbal medicines. Gaps in our knowledge. Aust J Hosp Pharm 1989;19:155-7.
29. Larrey D. Hepatotoxicity of herbal remedies. J Hepatol 1997;26(Suppl 1): 47-51.
30. Houghton PJ: Valerian. Pharmaceut J 1994, 253:95-6
31. Ernst E, DeSmet PAGM. Risk of associated with complementary therapies. Dukes MNG (ed.) Meyler's Side Effects of Drugs. 13. ed. Elsevier, 1996.

Tuotevirhemääräystä tarkennettu

Tuotevirhe

Lääkkeiden valmistuksessa ja myös jakelussa voi laadunvarmistustoimenpiteistä huolimatta tapahtua virheitä, jolloin kulutukseen pääsee lääkkeitä, jotka voivat olla käyttäjälle vahingollisia. Näitä virheitä kutsutaan tuotevirheiksi. Tuotevirhe voi olla paitsi itse lääkkeessä myös sen pakkauksessa tai pakkausmerkinnöissä. Läkkeitä saa lääkelain mukaan Suomessa valmistaa lääke-
tehtaat, apteekit, sairaala-
apteekit, lääkekeskukset ja Sotilasapteekki. Läkkeiden jakelusta apteekkeihin taas vastaavat pääasiassa lääketuk-
kukaupat. Tämän määräyksen piiriin kuuluvat myyntiluvalliset lääke-
valmisteet (myös näyte- ja päivystys-
pakkaukset), Lääkelaitoksen erityis-
luvilla kulutukseen luovutetut lääke-
valmisteet, kliinisissä tutkimuksissa käytettävät lääkevalmisteet ja lääke-
keelliset kaasut sekä lääkeaineet.

Määräykseen tehdyt muutokset

Uudessa määräyksessä on aiempaa selvemmin tuotu esille myös muiden lääkealan elinkeinonharjoittajien (apteekit, sairaala-
apteekit, lääkekeskukset ja Sotilasapteekki lääke-
teollisuuden lisäksi) rooli tuotevirheen asianmukaisessa hoitamisessa. Lääkelain mukainen vastuu tuotevirheen hoitamisesta on edelleen myyntiluvan haltijalla. Käytännön vastuu, kuten esimerkiksi lääkevalmisteiden maahantuojatukuliikkeen vastuunalaisen johtajan toiminta tuotevirhetilanteessa, määräytyy muidenkin normien kautta. Lääkelaitos valvoo viranomaisena sitä, et-

tä tuotevirheen johdosta tehdyt toimenpiteet ovat asianmukaisia ja riittäviä. Lääkelaitos ryhtyy tarvittaessa tuotevirhetapauksen vaatimiin lisätoimenpiteisiin.

Tulevaisuutta ajatellen myös lääkevääreännökset on otettu huomioon määräyksessä yleisellä tasolla.

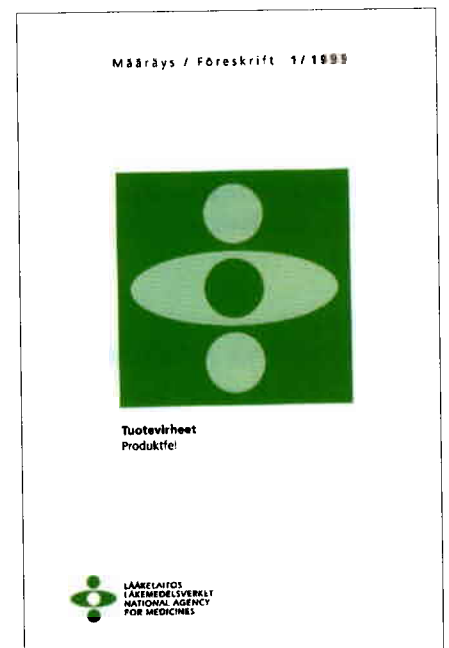
Koska tiedonkulussa yritysten sisällä on havaittu puutteita, tuotevirheiden käsittelyn yhteydessä korostetaan toiminnan ennalta suunnittelua, ohjeistamista ja henkilökunnan koulutusta. Määräyksessä korostetaan myös sellaisten toimenpiteiden tärkeyttä, joilla tuotevirheiden uusiutuminen minimoidaan sekä edellytetään tuotevirheiden käsitte-
lyä dokumentoidusti loppuun.

Markkinoilta poisvedon tai mahdollisten muiden toimenpiteiden ilmoittamisessa apteekkeille edellytetään asiallisuutta ja selkeää tuotevirheen syyn ilmoittamista. Ilmoitukseen ei saa yhdistää muuta tiedottamista.

Vientivalmisteen tuotevirheestä tulee jatkossa ilmoittaa vientimaan jakelijan lisäksi myös vientimaan viranomaiselle.

Tuotevirheiden luokitus

Tuotevirheluokat 1–3 ovat edelleen voimassa. Luokka 4 (muut) poistettiin määräyksestä, mutta saman tason tuotevirheiden ilmoitusvelvollisuus kuitenkin säilytettiin. Tähän ryhmään kuuluvat ne tuotevirheet, jotka eivät aiheuta haittaa käyttäjälle, mutta eivät muuten täytä täysin niille asetettuja vaatimuksia. Näitä virheitä ovat esimerkiksi lääketurvallisuuden kannalta merkitykset-



mät painovirheet ja merkityksetön poikkeama pakkauksen ulkonäössä. Lääkelaitos katsoo näiden ilmoittamisen tarpeelliseksi, koska niiden avulla voidaan vähentää tarpeettomia selvityksiä Lääkelaitoksessa.

Tuotevirheluokan tärkein määrittämisperuste esitetään määräyksessä kunkin luokan kohdalla ja tämä turvallisuusriski on arvioitava jo tuotevirheen käsittelyn alkuvaiheessa. Tämän vuoksi määräyksessä esitettyjen luokitusmerkintöiden määrä ei käsitykseni mukaan ole oleellinen. Koska kuitenkin suurin osa saadusta luonnosvaiheen kommentaista koski esimerkkien vähäisyyttä tai niiden sekavuutta, toivon, että seuraavat esimerkkiryhmät selkiinnytävät ja helpottavat luokitusta turvallisuusriskin arvioinnissa.

Luokka 1 (vaarallinen)

Tuotevirheet, jotka ovat tai saattavat olla hengenvaarallisia tai aiheuttaa käyttäjälleen vakavaa terveydellistä haittaa.

Esimerkiksi:

- Väärä valmiste (pakkauksen sisältö ei vastaa pakkauksen merkintöjä)
- Sama valmiste kuin nimilippu ilmoittaa, mutta sen väärä vahvuus, jolla voi olla vakavia terveydellisiä haittoja
- Steriilin injektion tai silmätippojen mikrobiologinen kontaminaatio
- Kemiallinen kontaminaatio, joka voi aiheuttaa vakavia terveydellisiä haittoja
- Eri valmisteita samassa pakkauksessa ja näitä pakkauksia löytyy kaksi tai useampia.
- Väärä vaikuttava lääkeaine yhdistelmävalmisteessa, joka voi aiheuttaa vakavia terveydellisiä haittoja

Luokka 2 (haitallinen)

Tuotevirheet, jotka ovat tai saattavat olla käyttäjälleen haitallisia, mutta eivät kuulu luokkaan 1.

Esimerkiksi:

- Virhe etiketöinnissä; väärä teksti tai kuva
- Pakkausseloste puuttuu tai se on virheellinen
- Ei-steriilin valmisteen sellainen mikrobiologinen kontaminaatio, josta aiheutuu terveydellistä haittaa käyttäjälle
- Kemiallinen/fysikaalinen kontaminaatio; merkittävä epäpuhtaus, ristikontaminaatio, partikkelit
- Eri valmisteita samassa pakkauksessa.
- Valmiste ei ole laatuvaatimusten mukainen (esimerkiksi pitoisuus, säilyvyys, valmisteen määrä)
- Lääkepakkauksen viallinen suljin aiheuttaa vakavia terveydellisiä haittoja (esimerkiksi sytotoksiset valmisteet, lapsiturvalliset pakkaukset, erittäin voimakkaasti vaikuttavat lääkevalmisteet)

Luokka 3 (vähäinen)

Tuotevirheet, joilla ei todennäköisesti ole merkittävää terveydellistä haittaa käyttäjälleen.

Esimerkiksi:

- Viallinen tai puutteellinen pakkaus (esim. väärä tai puuttuva eränumero tai kesto-aika)
- Viallinen suljin
- Silmin havaittava vaaraton epäpuhtaus (esim. mikrobiologinen pilaantuminen, hiukkaset, lika)

On kuitenkin syytä muistaa, että turvallisuusriskin laatu on luokituksen ensisijainen lähtökohta ja tukena siinä voidaan käyttää myös edellä mainittuja esimerkkejä.

Yleisimpiä ongelmia tuotevirheiden käsittelyssä

Seuraavassa muutamia merkittävimpiä ja usein myös käsitteilyä hidastavia käytännön ongelmia, joita Lääkelaitoksessa on havaittu tuotevirheiden hoitamisessa:

- Tuotevirheistä vastuussa olevia henkilöitä ei ole paikalla.
- Yhtymän puhelinnumerossa vastaa puhelinvastaaaja, joka kertoo henkilökunnan olevan koulutuksessa.
- Tuotevirheluokkaa ja turvallisuusriskiä ei ole määritetty.
- Lääkelaitokseen tehtävät ilmoitukset puutteellisia. Määräyksen kohdassa 4 esitetty luettelo ilmoitettavista asioista toimii hyvin omana muistilistana ja Lääkelaitokselle lähetettävänä kirjallisen ilmoituksen pohjana.
- Tuotevirheilmoituskirjeissä apteekeille yritetään peittää tuotevirheen syytä markkinointikeinoin.
- Tuotevirheen ilmoituskirjettä ei ole lähetetty Lääkelaitokseen.
- Tukkuilikkeillä, jotka eivät itse jakele maahantuomiaan valmisteita ei ole tietoa jakelijan toiminnasta tuotevirhetilanteissa.

Muuta oleellista tuotevirheiden käsittelyssä

Luonnoskommenteissa toivottiin myös yksityiskohtaisempia ohjeita käytännön toimintaan liittyvissä asioissa. Kunkin yrityksen käytännön menettelyjen yksityiskohtainen, selkeä ja looginen kuvaaminen tulee löytyä yrityksen omasta toimintaohjeesta. Toimintaohjeessa tulee tietenkin ottaa huomioon myös tämän määräyksen velvoitteet. Valmiutta toimintavarmuuteen saadaan, kun toimintaohjeen toimivuus harjoitteluun käytännössä niiden henkilöiden kanssa, jotka yrityksessä joutuvat tai voivat joutua tekemisiin tuotevirheen kanssa (lääketehtaassa, lääketukkukaupassa ja sairaalassa mukana myös esimerkiksi puhelinvaihte).

Tuotevirheen hoitamisessa on oleellista varmistua siitä, että laa-

dultaan moitteetonta, kyseisen lääkevalmisteen valmistuserää tai vastaavaa toista valmistetta on saatavilla. Kriittisessä tilanteessa voidaan jopa antaa lupa käyttää viallista valmiste-erää, mikäli se hoidon kannalta on välttämätöntä eikä kunnollista erää ole saatavilla.

Lääkelaitos lähettää omat yhteistyötönsä kohde- ja sidosryhmille ”Kiireelliset toimenpiteet” -tiedotteella. Tuotevirheiden hoitamisesta vastaavat Lääkelaitoksen yleisen osaston tarkastajat. Tarkastajat neuvottelevat tarvittaessa tuotevirheeseen liittyvistä asioista lääkäreiden ja muiden asiantuntijoiden kanssa. Mikäli tuotevirhetilanteen vakavuus ja laajuus sitä edellyttää, perustetaan Lääkelaitokseen kriisir ryhmä, joka seuraa tilannetta ja tekee sen edellyttämät päätökset.

Yhteissopimukseen perustuen tuotevirheet, jotka kuuluvat luokkaan 1 ilmoitetaan Lääkelaitoksesta kaikkiin EU- sekä PIC- ja PIC/S-maihin sekä EU:n lääkevirastoon EMEAan.

Lääkelaitos tarkastaa tuotevirhetuotoimintojen asianmukaisuutta teke millään tarkastuksilla. Tarkastus voi liittyä myös pelkästään tuotevirheeseen ja voi tapahtua välittömästi tuotevirhetapahtuman jälkeen.

Yhteenveto

Tuotevirheiden käsittely tulee tapahtua tehokkaasti ja asianmukaisesti. Suoritettavien toimenpiteiden tarkoituksena on vahingon estäminen ja jo sattuneiden vahinkojen minimoiminen. Toiminnassa on jokaisen tunnettava vastuunsa, ja kullakin taholla on oltava siihen riittävä toimintavalmius. Myös maalaisjärjen käyttö tuotevirheiden käsittelyssä on sallittua ja joskus jopa toivotavaa. Lääkelaitos toivoo, että uusi määräys tuotevirheistä edesauttaa entistä tehokkaampaan toimintaan tuotevirhetilanteessa ja sitä kautta myös parempaan lääketurvallisuuteen Suomessa.

Määräys ”Tuotevirheet” (1/1999) on luettavissa Lääkelaitoksen kotisivuilta, osoitteesta www.nam.fi.

Uusittu määräys lääkkeiden toimittamisesta

Ex tempore

Läkelaitoksen määräys "Lääkkeiden toimittaminen" (4/1999) on tullut voimaan 1.1.2000. Toimittamismääräyksen uudistamista valmisteltiin yhteistyössä sosiaali- ja terveysministeriön lääkkeiden määräämistä käsittelevän määräyksen kanssa. Lääkkeiden toimittamismääräykseen liittyviä uudistustarpeita kartoitettiin määräyksen keskeisimmiltä kohderyhmiltä ennen varsinaisen valmistelutyön aloittamista, ja määräyslunnot lähetettiin lausuntokierrokselle elokuussa 1999.

Uudistetussa määräyksessä korostetaan farmaseuttiseen asiantuntemukseen perustuvan lääkeneuvonnan velvoitetta myös apteekkien palveluvalintaosastoilla. Lääkkeen määrääjien ja apteekkien farmaseuttisen henkilöstön yhteistyötä yhdenmukaisen ja kattavan lääkeneuvonnan sekä turvallisen ja tehokkaan läkehoidon toteutumisen näkökulmasta korostetaan yhdenmukaisesti sosiaali- ja terveysministeriön lääkkeiden määräämistä käsittelevän määräyksen kanssa.

Määräykseen on lisätty mm. elektronisen lääkemääräyksen määrittelmä. Elektronisella lääkemääräyksellä tarkoitetaan lääkärin, hammaslääkärin tai eläinlääkärin tietojärjestelmästä apteekin tietojärjestelmään välitettävää lääkemääräystä.

Elektronisella, telefax- tai puhelinlääkemääräyksellä ei voi määrätä säilytettävän, alkuperäisen lääkemääräyksen edellyttävää lääkettä. Mikäli lääkemääräys on annettu elektronisesti, faksina tai puhelimitse, ainakin osa lääkkeistä tulee toimittamismääräyksen mukaan toimittaa siitä apteekista, johon lääkemääräys on edellä mainituissa muodoissa annettu.

Alkoholilääkemääräyksen määrittelmä on säilynyt ennallaan, mutta termejä on yhdenmukaistettu alkoholilainsäädännön kanssa siten, että alkoholilääkemääräyksellä tarkoitetaan lääkärin, hammaslääkärin tai eläinlääkärin antamaa yksinomaan etanolin (96 %), lievästi denaturoidun etanolin tai lääkekonjakin toimittamista apteekista tarkoittavaa määräystä. Lievästi denaturoidun etanolin toimittamista on selkiytetty siten, että lievästi denaturoidun etanolin laimennuksia voidaan toimittaa säilytettävällä (alkuperäisellä) lääkemääräyksellä asiakkaalle ulkoiseen käyttöön.

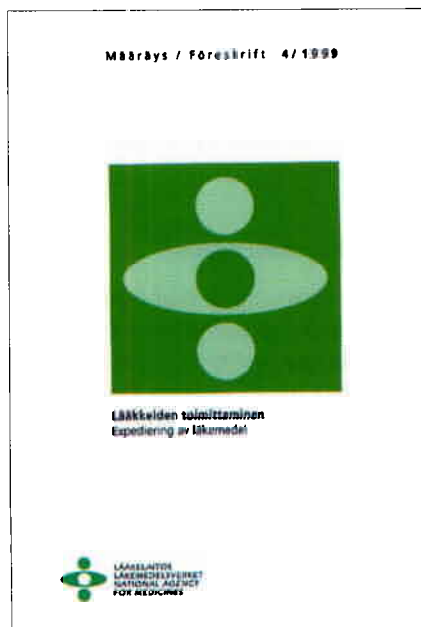
Mikäli lääkkeen määrääjä ei ole merkinnyt iteroituun lääkemääräykseen toimitusvälejä, seuraavan toimituksen ajankohta tulee uusitun määräyksen mukaan laskea apteekissa erityisesti toimitettaessa väärinkäyttöön soveltuvia lääkkeitä.

Lääkemääräyksellä toimitettavan lääkkeen hinta edellytetään merkittäväksi sekä lääkkeeseen liitettävään ohjelipuun että lääkemääräyslomakkeeseen.

Reseptipäiväkirjan säilytysaika lyhenee viiteen vuoteen. Erityisluvilla ja määrääkäsillä erityisluvilla toimitetusta lääkevalmisteista edellytetään pidettäväksi kirjaa ja kyseistä kirjanpitoa tulee säilyttää viisi vuotta.

Uudistettu määräys "Lääkkeiden toimittaminen" (4/1999) on luettavissa Läkelaitoksen kotisivuilta, osoitteesta www.nam.fi. Läkelaitos antaa pyynnöstä ohjausta ja neuvontaa määräyksen soveltamisesta.

Eeva Leinonen



Muita uusia määräyksiä ja ohjeita

Seuraavien Läkelaitoksen määräyksen ja ohjeen voimassaoloaikoja on jatkettu:

Lääkkeiden haittavaikutusten seuraaminen 5.1999
määräyksen uusi voimassaoloaika 1.1.2000-31.12.2000

Lääkkeiden haittavaikutusten ilmoittaminen 4.1999
ohjeen uusi voimassaoloaika 1.1.2000-31.12.2000

Määräystä 2.1998 **Lääkevalmisteen myyntiluvan hakeminen ja ylläpitäminen** on osin muutettu määräyksellä 7/1999. Voimassaoloaika 1.1.2000-31.12.2003

Lisäksi 1.1.2000 tuli voimaan uusi määräys 6/1999 **Eläinlääkäritoimen harjoittajan oikeus tuoda maahan lääkkeitä**, jonka voimassaolo jatkuu 31.12.2005 saakka, sekä ohje 3/1999 **Läaketukkukaupan hyvät toimitavat**, jonka voimassaolo jatkuu 31.12.2004 saakka

Läkelaitos on vahvistanut seuraavat luettelot

Luettelo lääkeaineista ja -valmisteista, joita saa toimittaa ainoastaan lääkemääräyksellä

Luettelo PKV-lääkevalmisteista

Luettelo lääkeaineista ja -valmisteista, joita saa toimittaa määrättyin ehdoin ilman lääkemääräystä

Luettelot ovat voimassa 1.2.2000 lukien toistaiseksi.

Lääkkeiden eläinperäiset raaka-aineet ja TSE

EU:n direktiivin 75/318/EEC liitteeseen on tehty tarttuvien spongiformisten enkefalopatioiden (TSE) ehkäisemistä koskeva lisäys, joka Suomessa on saatettu voimaan Lääkelaitoksen määräykseen 2/1998 tehdyllä muutoksella. Myyntiluvan hakijan/haltijan tulee osoittaa, että eläinperäistä raaka-ainetta sisältävä lääke on valmistettu CPMP:n TSE-ohjeen mukaisesti. Vaatimus koskee sekä uusia lääkkeitä että markkinoilla olevia lääkevalmisteita.

Lisäyksen mukaan eläinperäisiä raaka-aineita sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvan hakijoiden/haltijoiden tulee osoittaa, että lääkevalmiste on valmistettu CPMP:n ohjeen *Minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products (CPMP/BWP/2584/99)* mukaisesti. Se on saatettu voimaan 1.1.2000 lukien määräyksen muutoksella. Muutoksen edellyttämä osoitus tulee liittää 1.7.2000 jälkeen jätettäviin uusien lääkkeiden myyntilupahakemuksiin. Myyntiluvan saaneiden lääkevalmisteiden osalta tulee myyntiluvan haltijoiden hoitaa asia myyntilupaa koskevana muutoksena 1.3.2001 mennessä.

Vastaava lisäys on tehty myös eläinlääkedirektiiviin omine siirty-määikoineen.

Lääkelaitos suosittelee Euroopan farmakopean sertifiikaatin hakemista

Euroopan farmakopeaan on hyväksytty TSE-riskivalmisteille monografia *"Products with risk of transmitting agents of animal spongiform encephalopathies"* sekä em. CPMP:n TSE-ohjeen kanssa sisällöltään yhdenmukainen ohje *"Minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products"*. Näin on tehty mahdolliseksi Euroopan farmako-

pean sertifiointimenettelyn laajentaminen siten, että Euroopan farmakopean sertifiikaatti voidaan myöntää eläinperäisille aineille, jotka esitetyn dokumentaation perusteella on arvioitu em. monografian ja siten myös TSE-direktiivin ja -ohjeen mukaisiksi. Sertifiikaatin hakeminen on raaka-aineen valmistajalle vapaaehtoista, mutta Lääkelaitos suosittelee tämän menettelyn käyttöä vaatimustenmukaisuuden osoittamiseksi. Samaa sertifiikaattia voivat käyttää kaikki myyntiluvan hakijat /haltijat, joiden valmisteissa on käytetty kyseisen valmistajan raaka-ainetta. Siten voidaan huomattavasti vähentää sekä myyntiluvan hakijoiden että viranomaisten työmäärää. Tietoja ja ohjeita Euroopan farmakopean sertifiointimenetelmästä ja sertifiikaattien hakemisesta on saatavana EDQM:n (European Directorate for the Quality of Medicines) Internet-sivulla osoitteessa: <http://www.pheur.org> kohdassa *"Certification"*.

Myyntilupahakemukset

Mikäli eläinperäisen raaka-aineen valmistajalle on myönnetty Euroopan farmakopean sertifiikaatti, voidaan kopio siitä liittää kyseistä raaka-ainetta sisältävän lääkevalmisteen myyntilupahakemukseen, eikä muita selvityksiä TSE-direktiivin /ohjeen vaatimustenmukaisuuden osoittamiseksi tarvita.

Mikäli myyntiluvan hakijalla/haltijalla ei ole raaka-aineen valmistajal-

le myönnettyä Euroopan farmakopean sertifiikaattia, pitää myyntilupahakemukseen liittää kaikki tarvittavat selvitykset TSE-direktiivin / ohjeen vaatimustenmukaisuuden osoittamiseksi.

Myyntiluvan saaneet lääkkeet

Myyntiluvan saaneiden lääkevalmisteiden osalta TSE-direktiivin vaatimustenmukaisuuden osoittaminen hoidetaan myyntilupaa koskevana muutoksena. Kyseessä on joko I tai II tyyppin muutos riippuen siitä, onko raaka-aineella Euroopan farmakopean TSE-sertifiikaatti vai ei.

Myyntiluvan haltija voi hoitaa vaatimustenmukaisuuden osoittamisen I tyyppin muutoksena mikäli käytettävissä on raaka-aineen valmistajalle myönnetty Euroopan farmakopean sertifiikaatti. Mikäli sertifiikaatti on hankittu puolen vuoden kuluessa Ph.Eur. monografian voimaantulosta ts. ennen 1.7.2000, voi myyntiluvan haltija käyttää tyyppin I muutoksen nro 26 alaviitteen mukaista yksinkertaistettua menettelyä, eikä asiasta tarvitse erikseen ilmoittaa viranomaiselle.

Mikäli myyntiluvan hakijalla ei ole raaka-aineen valmistajalle myönnettyä sertifiikaattia, on kyseessä II tyyppin muutos, johon tulee liittää kaikki tarvittavat selvitykset.

Liuotinjämiä koskevan ohjeen soveltaminen

Liuotinjämiä koskeva ICH-ohje "Note for guidance on impurities: Residual solvents" (CPMP/ICH/ 283/95) koskee 1.7.2000 päättyvän siirtymäajan jälkeen myös markkinoilla olevia lääkkeitä. Ennen 1.7.2000 valmistettuja lääkevalmisteita ei kuitenkaan tarvitse vetää pois markkinoilta.

EU:n tunnustamismenettelyä edistävä työryhmä (MRFG) on esittänyt suosituksen siitä, miten myyntiluvan haltijoiden tulee toimia osoittaakseen, että markkinoilla olevat lääkkeet ovat liuotinjämiäohjeen mukaisia. Menettely on pyritty tekemään mahdollisimman kevyeksi. Yksityiskohtaiset ohjeet toimintakaavioineen on julkaistu Internetissä EU:n lääkevirastojen päälliköiden kotisivulla osoitteessa <http://heads.medagencies.org> kohdan "MRFG" alakohdassa "SOP". Lääkelaitos kehottaa noudattamaan näitä ohjeita.

Menettelytapa riippuu lääkevalmisteen ja/tai sen vaikuttavan aineen tai apuaineiden valmistuksessa käytetyn liuottimen toksisuudesta ts. onko kyseessä ICH-ohjeen luokituksen mukaan 1., 2. vai 3. luokan liuotin.

1. luokan liuottimet

Luokkaan 1. kuuluvat liuottimet ovat toksisia ja niitä tulee välttää. Mikäli mainittuja liuottimia poikkeustapauksessa vielä joudutaan käyttämään 1.7.2000 jälkeen, tulee siitä esittää hyväksyttävät perustelut. Asia hoidetaan II tyyppin muutoksena. Liuotinjämiä eivät poikkeustapauksessakaan saa ylittää ohjeessa esitettyjä raja-arvoja. Liuotin pitää vaihtaa, mikäli raja-arvot ylittyvät.

Myyntiluvan haltija voi vaihtaa luokkaan 1. kuuluvan liuottimen vähemmän toksiseen liuottimeen, tyyppin I muutoksena: nro 12/14 (vaikuttava aine) tai nro 15/17 (lääkevalmiste) edellyttäen, että liuottimen vaihtaminen ei muuta vaikuttavan aineen tai lopputuotteen fysikaalisia tai kemiallisia ominaisuuksia. Mikäli ominaisuudet muuttuvat, käsitellään liuottimen vaihtaminen II tyyppin muutoksena.

2. luokan liuottimet

Luokkaan 2. kuuluvien liuottimien käyttöä tulee rajoittaa. Jos lääkevalmisteen lähtöaineet (vaikuttava aine ja apuaineet) täyttävät 2. luokan liuottimille ICH-ohjeessa asetetut jäämäärärajat, katsotaan valmisteen täyttävän ohjeen vaatimukset, eikä myyntiluvan haltijalta edellytetä mitään toimenpiteitä.

Jos lähtöaineiden liuotinjämiä eivät sensijaan ole ICH-ohjeen mukaisissa rajoissa, tulee myyntiluvan haltijan perustella asia viranomaisille. Lääkevalmisteen liuotinjämiä määräästä riippuen hoidetaan asia joko I tai II tyyppin muutoksena seuraavasti:

a) jos lääkevalmisteen liuotinjämiä ovat ICH-ohjeen (vaihtoehdon 2.) mukaisesti lasketuissa rajoissa, nykyiset rajat lähtöaineille ovat hyväksyttävät, ja asia hoidetaan I tyyppin muutosilmoituksena.

b) jos lääkevalmisteen liuotinjämiä ylittävät nämä ICH-ohjeen (vaihtoehdon 2.) mukaiset raja-arvot, myyntiluvan haltijan pitää joko perustella rajat (tyypin II muutos) tai vaihtaa liuotin (tyypin I muutos, edellyttäen että vaikuttavan aineen tai lopputuotteen fysikaaliset ja kemialliset ominaisuudet eivät muutu). Perusteluiksi rajojen hyväksymiselle kelpaa esim. että valmistetta käytetään vain paikallisesti iholle tai valmiste on tarkoitettu vain lyhytaikaiseen käyttöön. Jos liuotinta vaihdettaessa vaikuttavan aineen tai lopputuotteen ominaisuudet muuttuvat, on kyseessä II tyyppin muutos.

3. luokan liuottimet

Luokkaan 3. kuuluvien liuottimien toksisuus on vähäinen. Niille ICH-ohjeen (vaihtoehdon 1.) mukaiset liuotinjämiä 50 mg päivässä tai 0,5 % ovat hyväksyttävät ilman perusteluita, eikä asiasta tarvitse ilmoittaa viranomaisille. Suuremmista jäämistä tulee tehdä I tyyppin muutosilmoitus.

Liisa Turakka

Depotvalmisteiden ohjeita uusittu

Depotvalmisteiden sekä farmaseuttisia tietoja (Part II) että farmakokinetiikkaa ja kliinisiä tietoja (Part IV) käsittelevät ohjeet on uudistettu ja laajennettu koskemaan suun kautta otettavien depotvalmisteiden lisäksi myös depotlaastareita. Ohjeiden nimet on muutettu vastaamaan niiden uutta sisältöä. Ohjeiden uudistamisen samanaikainen valmistelu CPMP:n "Efficacy" ja "Quality"-työryhmissä on mahdollistanut niiden liittämisen samaan ohjepakettiin ja terminologian yhdenmukaistamisen.

Ohjepaketin ensimmäinen osa, *Quality of modified release products: A: Oral Dosage Forms, B: Transdermal Dosage Forms: Section I (Quality)*, CPMP/QWP/604/96, käsittelee erityisesti depotvalmisteilla tehtäviä in vitro -tutkimuksia. Se korvaa entisen EU-ohjeen "Quality of prolonged release oral solid dosage forms". Sitä on tarkoitus käyttää rinnan ohjepaketin toisen osan ts. depotvalmisteiden farmakokinetiikkaa ja kliinisiä näkökohtia käsittelevän ohjeen *Modified release oral and transdermal dosage forms: Section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation)*, CPMP/EWP/280/96, kanssa. Viime mainittu korvaa entisen EU-ohjeen "Clinical testing of prolonged action forms with special reference to extended release forms". Ohjeet ovat luettavissa EMEA:n internet-osoitteessa <http://www.eudra.org>. Uudistetut ohjeet ovat tulleet voimaan 1.1.2000, ja ne koskevat mainitun päivän jälkeen jätettäviä myyntilupahakemuksia.

Liisa Turakka

Tsanamiviirin (Relenza) käytössä astma- ja COPD-potilailla noudatettava varovaisuutta

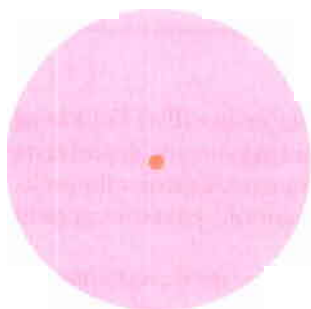
Tsanamiviiri on viime vuonna markkinoille tullut inhaloitava lääke influenssa A:n ja B:n hoitoon. Sen käytön yhteydessä on raportoitu bronkospasmiä ja hengitystoiminnan heikkenemistä pääasiallisesti astmaa tai keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla. Kuitenkin tapauksia on raportoitu myös sellaisilla potilailla, joilla ei ole ennestään ollut hengityselinsairautta.

Mikäli määrää tsanamiviiria astmaa tai keuhkohtaumatautia sairastavalle potilaalle, pitää samalla muistaa kertoa mahdollisesta bronkospasmin vaarasta ja neuvoa varmistumaan siitä, että nopeasti vaikuttava bronkodilataattori on saatavilla. Potilaita, joilla on bronkodilatoiva ylläpitolääkitys, on neuvottava ottamaan bronkodilataattori ennen Relenzaa.

Lääkkeet raskauden ja imetyksen aikana

"Skylia ja Kharybala"

Kirsi Vähäkangas ja Olavi Pelkonen



Julkaisun lisäkappaleita voi tilata maksutta Lääkelaitoksen lääkeinformaatioyksiköstä, puh. (09) 4733 4289.

Vuorokausi kunniaan

Olen iloinen, että Risto Haarala ja Veijo Saano puheenvuorossaan (Miten otetaan tabletti kolme kertaa päivässä?, TABU 6/1999) puuttuivat asiaan, johon usein törmään kääntäjentyössäni. Lääkkeiden annostusohjeissa aikailmaisut ovat monesti monitulkintaisia, vaikka suomen kieli antaa mahdollisuudet ilmaista tarkasti sekä vuorokausiannos että annosväli.

Lääkkeiden annostusohjeiden kielinä suomi ja ruotsi ovat siitä hyviä, että niissä on 24 tunnin jaksoa tarkoittava sana, vuorokausi (dygn). Vuorokausi-sana on niin kätevä, että on käsittämätöntä, miksi ehdotonta tarkkuutta vaativissa teksteissä kuten annostusohjeissa käytetään päivä-sanaa vuorokausi-merkityksessä. Rohkenen arvata, että kysymyksessä on aikaisemmin latinan, nykyisin englannin kielen vaikutus.

Huolellisen miehen velvoite ja tuotevastuu pakottavat käännöspalveluiden tuottajan ottamaan asioista selvää ja tarvittaessa tarkentamaan tekstin sanomaa. Olen joutunut toistuvasti keskustelemaan asiakkaitteni kanssa päivä-, dag- ja day-sanaan liittyvästä vääринymmärryksen vaarasta. Useimmiten olemme yhteistyössä löytäneet tyydyttävän ratkaisun. Aina näkökantaani ei kuitenkaan ole ymmärretty. Valitettavasti Lääkelaitos on ollut eräs niistä paikoista, joista en ole saanut vastakaikua. Nolona olen vuosien varrella joutunut perääntymään saatua kuulla, että "näissä yhteyksissä on käytettävä päivä-sanaa ja se tarkoittaa samaa kuin vuorokausi". Suostuipa joku sentään kerran myöntämään: "Jaa-a, enpä ole tullut koskaan asiaa ajatelleeksi."

Ruotsin FASS-lääkevalmisteluettelo käyttää vuoden 1997 painoksessaan melko tasaisesti sanontoja 'dagligen' ja 'per dygn'. En tiedä, onko Ruotsissa annettu asiasta ohjeita tai suosituksia. Vaikka englannin kielessä day-sanalla on toistaiseksi vankkumaton asema (Goodman & Gilman's -klassikossa esiintyy 'per 24 hours' kerran ja 'per day' 938 kertaa), monet englanninkieliset asiakkaani ovat kiittollisina ottaneet vastaan ehdotuksen korvata epäselvissä kohdissa sanonta 'per day' sanonnalla 'per 24 hours'. Muissa kuin annostusta koskevissa sanonnoissa '24 h' (24 h, 48 h, 72 h jne.) on tunnetusti yleisessä käytössä vuorokauden vastineena lääketieteen englannin kielessä.

Kun nyt sekä kielenhuoltaja että Lääkelaitoksen ylläkäri ovat nostaneet asian esille, lienee lupa toivoa, että aikailmaisut vähitellen täsmentyvät eivät vain apteekkien kirjoittamissa annostusohjelipukkeissa vaan lääketieteellisissä teksteissä yleisemminkin. Niin kuin Haarala ja Saano korostavat, hoito-ohjeiden täsmällisyys voi olennaisesti parantaa hoitomyöntävyyttä, jopa hoidon turvallisuutta.