

# Lääketietoa Lääkelaitokselta



Läkemedelsinformation från Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National Agency for Medicines, Finland

Pääkirjoitus	3	Kirjallisella tiedolla rajallinen vaikutus <i>Hannes Wahlroos</i>
	4	Tuberkuloosin lääkehoito on haaste sekä potilaalle että hoitohenkilökunnalle <i>Iiris Rajalahti   Tuula Vasankari   Kari Liippo</i>
	9	Lapsille sopivien lääkevalmisteiden erityishaasteita <i>Anne Juppo</i>
Uutta lääkkeitä	11	Omalitsumabi <i>Annikka Kalliokoski</i>
Haittavaikutuksista	13	Haittavaikutukset lapsilla <i>Annikka Kalliokoski   Leena Sommarberg   Marja Forsell</i>
	16	Oma lääkehaittahavaintoni Nuoren sekavuustila ja kefaleksiinihoito <i>Jani Penttilä</i>
	17	Piroksikaamitableteille ja -kapseleille käyttörajoituksia
	18	Rimonabantille käyttörajoituksia
Lääkekäyttö	18	Nelfinaviirivalmisteiden myyntiluvat toistaiseksi peruutettu
	19	Psykoosilääkkeiden käyttö avohoidossa vuonna 2005 <i>Anna Koski-Pirilä</i>
	26	Tavallisimmat särkylääkkeet 2000-luvulla <i>Tinna Voipio   Pirkko Paakkari</i>
Biologiset lääkkeet	28	Verestä moneksi ja turvallisesti
Ex tempore	30	Kliiniset lääketutkimukset Suomessa
	30	Muistathan, että rohdosvalmisteita koskeva lainsäädäntö on muuttunut?
	31	Lääkkeiden vireillä olevien myyntilupahakemusten luettelo uusittu
	31	Kapseli 35 läkkäiden lääkehoito tulossa
Terveydenhuollon laitteet ja tarvikkeet	32	Terveydenhuollon tuote ja kuluttaja <i>Tuomo Aarnikka</i>
	33	Valmistaja vetää piilolinssinesteitään markkinoilta
	33	Potilaskohtaiset lansettikynät henkilökohtaisia
Eläinlääkkeistä	34	Tavanomaisten eläinlääkkeiden haittavaikutusilmoitukset <i>Jonna Kumpulainen</i>



Hannes Wahlroos  
Ylijohtaja, professori  
Lääkelaitos

# Kirjallisella lääketiedolla rajallinen vaikutus

Lääketiedon tuottajan ja välittäjän suuri kysymys kuuluu: meneekö tieto perille ja onko sillä vaikutusta? Kysymys on relevantti riippumatta siitä, onko lääketiedon vastaanottaja terveydenhuollon ammattilainen vai lääketta tarvitseva kuluttaja. Eurooppalainen peruslähtökohta on, että lääketieteellisuuden tulee tuottaa lääkevalmisteistaan viranomaisten hyväksymät kirjalliset valmisteyhteenvedot (terveydenhuollon ammattilaisille) ja pakkausselosteet (potilaille). Tieto näiden ja muun kirjallisen tiedon vaikuttavuudesta on kuitenkin rajallista.

Potilaan saatavilla olevan kirjallisen lääketiedon merkityksestä ja vaikutuksesta on nyt uutta julkaistua tietoa, joka perustuu laajaan tutkimustiedon arviointiin ja potilaiden omiin mielipiteisiin.<sup>1</sup> Brittitutkijoiden päähavainto oli, että useimmat ihmiset eivät arvosta saamaansa kirjallista lääketietoa. Kirjallisen lääketiedon ja potilaiden arvostaman ja hyödylliseksi kokeman tiedon välillä näyttäisi olevan jonkinasteinen kuilu. Potilaat suosivat enemmän lääketietoa, jota on räätälöity heidän tarpeisiinsa ja jossa tuodaan esille sekä lääkehoidon hyötyjä että haittoja. Tiedot lääkkeiden haittavaikutuksista koetaan edelleen hyvin tärkeiksi ja niiden tulisi perustua mieluummin numeerisiin kuin sanallisiin riskiarvioihin.

Vaikka tutkijat korostavat kirjallisen lääketiedon laadun ja luettavuuden merkitystä, katsotaan terveydenhuollon ammattilaisten välittämä suullinen informaatio ensisijaiseksi. Kirjallisen lääketiedon ei tulisi korvata keskustelua ammattilaisten kanssa.

Suomalaisten usko painettuun sanaan on tunnetusti vahva. Sen vuoksi Britanniassa tehdyn tutkimuksen tuloksia voi tuskin yleistää sellaisenaan Suomen tilanteeseen. Eri asia on, ymmärretäänkö tekstejä tarkoitettulla tavalla, vaikka niihin sinänsä uskottaisiinkin.

Komissio julkaisi huhtikuussa raporttiluonnoksen<sup>2</sup>, jossa selvitetään muun muassa eri maiden käytäntöjä sairauksiin ja niiden lääkitykseen liittyvässä tiedonvälityksessä. Lopullisen raportin perusteella komissio harkitsee mahdollisia ehdotuksia tulevasta

lääketiedon strategiasta. Internetille lääketiedon kanavana ja lääketieteellisuuden roolille tässä yhteydessä haettaneen uusia toimintamalleja.

Lääketietoa etsitään yhä enemmän Internetistä ja sen merkitys lääketiedon hankkimisessa tulee todennäköisesti kasvamaan.<sup>3</sup> Kuluttajien saatavilla tulee olla luotettavaa lääketietoa myös Internetissä. Onko tähän tarpeeseen vastaaminen lääkeviranomaisten, julkisten terveydenhuollon organisaatioiden, ammattilisten yhteisöjen ja tiedeyhteisön vai lääketieteellisuuden tehtävä? Vai onko uskottava siihen, että kuluttajat osaavat arvioida kriittisesti mitä hyvänsä Internetissä julkaistavaa lääketietoa? Lääkemarkkinoinnissa rajanveto on kuitenkin selvä. Reseptilääkkeiden mainonta väestölle on kielletty ja mikäli suomalaiselta kuluttajaliikkeeltä kysyttäisiin, kiellettynä se haluttaisiin jatkossakin pitää.<sup>4</sup> Reseptilääkkeiden markkinointia väestölle ei tosin ilmoita mikään taho Euroopassa ajavansa.

Jos lääketieteellisuudelle ehdotetaan tai suositellaan uutta roolia sairauksia ja reseptilääkkeitä koskevan lääketiedon välittämisessä myös kuluttajille, ovat haasteet suuria. Lääketiedon välittämisen vastuuta siirrettäisiin näin lääketieteellisuuden suuntaan. Ollaanko Euroopassa tähän valmiita, jää nähtäväksi. Kysymys ei ole vain lääketiedon tuottamisesta ja välittämisestä sinänsä, vaan laajemmin kuluttajan ja lääketieteellisuuden välisestä vuorovaikutuksesta.

<sup>1</sup> Raynor DK, Blenkinsopp A, Knapp P, Grime J, Nicolson DJ, Pollock K, ym. A systematic review of quantitative and qualitative research on the role and effectiveness of written information available to patients about individual medicines. *Health Technol Assess* 2007;11(5).

<sup>2</sup> Draft report on current practice with regard to provision of information to patients on medicinal products, 19 April 2007.

<sup>3</sup> Närhi U: Internet suomalaisten lääketiedon lähteenä. *TABU – lääketietoa Lääkelaitokselta*, 3.2007, 8-10.

<sup>4</sup> Suomen Kuluttajaliitto: Ei reseptilääkkeiden mainontaa kuluttajille. *Tiedote* 21.6.2007.

Iiris Rajalahti

LT, keuhkosairauksien ja allergologian erikoislääkäri

Keuhkosairauksien klinikka TAYS,

Projektilääkäri, Filha ry

Tuula Vasankari

LT, keuhkosairauksien erikoislääkäri

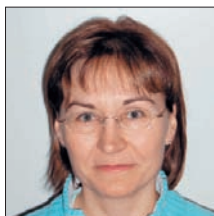
Keuhkosairauksien klinikka TYKS,

Projektilääkäri, Filha ry, Erikoistutkija, KTL

Kari Liippo

Professori, ylilääkäri

Keuhkosairauksien klinikka, TYKS



## Tuberkuloosin lääkehoito on haaste sekä potilaalle että hoitohenkilökunnalle

Tuberkuloosi (TB) on AIDSin jälkeen tappavin infektiosairaus maailmalla. Lääkkeille vastustuskykyiset kannat ovat ongelmana muun muassa Venäjällä ja Baltian maissa. Suomessa epidemiologinen tilanne on hyvä, mutta sairauden harvinaistuminen luo meille enenevästi haasteita. Vuonna 2006 uusien tapausten määrä oli ensimmäisen kerran alle 300 ilmaantuvuuden ollessa 5,6 per 100 000. Terveyskeskustyöntekijät eivät siis välttämättä kohtaa tuberkuloosipotilasta edes joka vuosi.

Tuberkuloosia pitäisi kuitenkin muistaa epäillä etenkin riskiryhmiin (mm. iäkkäät, päihderiippuvaiset, korkean ilmaantuvuuden maista tulleet henkilöt ja TB-potilaiden lähikontaktit) kuuluvien oireilevien henkilöiden hakeutuessa vastaanotolle. Taudin leviämisen ehkäisemiseksi varhainen epäily sekä viiveetön tutkimuksiin ja hoitoon ohjaaminen on olennaista.

Haasteeksi on tullut etenkin monisairaiden iäkkäiden potilaiden ja päihderiippuvaisten henkilöiden hoitaminen. Suomalaisessa tuberkuloosin hoidon lopputulosta koskeneessa tutkimuksessa todettiin sairauden hoitoon käytettyjen lääkeaineyhdistelmien ja hoitojen pituuksien vaihtelevan paljon (1). Tässä aineistossa 65 %:lla viljelyvarmennettua keuhkotuberkuloosia sairastavista potilaista hoidon lopputulos oli

WHO:n kriteerien mukaan hyvä (sairaus parantunut mikrobiologisin kriteerein tai hoito saatettu loppuun kliinisen vasteen ollessa hyvä) (2). Hoitohenkilökunnan tiedot ja hoitotaidot sekä muuttoliike korkean ilmaantuvuuden maista ratkaisevat sen, miten nykyinen epidemiologinen tilanne pysyy hallinnassa tulevaisuudessa. STM on julkaissut *Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2006* -kirjan (3), jossa on myös kattava lääkehoito-osuus. Taulukot 1–3 ja 6 on mukaeltu kirjan taulukoista.

### Lääkehoidon periaatteet

Tuberkuloosi on yleisvaarallinen tartuntatauti, jonka hoito on (potilaalle) maksutonta. Tuberkuloosin hoitoperiaatteet poikkeavat muiden mikrobitautien hoidosta. Resistenssi kehittyä käytössä olevia harvoja peruslääkkeitä kohtaan melko nopeasti ja sen vuoksi *Mycobacterium tuberculosisin* aiheuttaman sairauden hoidossa tulee aina turvautua usean lääkkeen yhdistelmään, ja hoidon on kestettävä kuukausia.

Tuberkuloosin hoidon peruslääkkeitä on viisi: isoniatsidi (INH), rifampisiini (RIF), pyratsiiniamidi (PZA), etambutoli (EMB) ja streptomysiini (SM).

Mykobakteerit hakeutuvat solujen sisään, minkä vuoksi niiden tuhoaminen edellyttää myös toimivaa soluvälitteistä immuniteet-

tia. Tuberkuloosibakteerin vahainen seinämä on tehokas suoja immuunipuolustusta ja mikrobilääkkeitä vastaan. Mykolihappo- ja sisältävä bakteerin paksu seinämä suojaa myös fagosyyttien sytolyttisiltä vaikutuksilta. Lisäksi bakteeri kykenee syntetisoimaan entsyymejä, jotka pystyvät hajottamaan lääkkeitä (4). Peruslääkkeet ovat bakterisidisiä lukuun ottamatta etambutolia. Niiden vaikutusmekanismit eroavat siten, että isoniatsidi kykenee tuhoamaan aktiivisesti jakautuvia bakteereita nopeasti ja rifampisiini on parhaimmillaan jaksoittain jakautuvia mykobakteereita kohtaan. Isoniatsidi ja rifampisiini yhdessä muodostavat lääkehoidon perustan, ja niiden yhdistelmää tulee käyttää aina ja koko hoidon ajan, mikäli haittavaikutukset eivät muodostu esteeksi.

Hoidon vakiopituus on kuusi kuukautta (taulukko 1). Hoito aloitetaan kahden kuukauden intensiivivaiheella, jolloin isoniatsidin ja rifampisiinin lisäksi käytetään myös pyratsiiniamidia. Tilanteissa, joissa on syytä epäillä lääkeresistenttiä tuberkuloosia tai tauti on uusiutunut, on käytettävä kaikkia viittä peruslääkettä samanaikaisesti. Kokonaishoitoaika pidennetään tällöin jopa 12 kuukauteen. Yhden lääkkeen lisääminen kerrallaan tehoamattomaan lääkeyhdistelmään on tuberkuloosin hoidossa taitovirhe ja saattaa johtaa nopeasti



Taulukko 1. Tuberkuloosin peruslääkehoito ja tehostettu hoito

<u>Tuberkuloosin hoito</u>	<u>Aloitushoito</u>		<u>Jatkohoito</u>	<u>Hoitoaika</u>	
Perushoito	INH, RIF ja PZA	2 kk	INH ja RIF	4 kk	6 kk <sup>1</sup>
Tehostettu hoito	INH, RIF, PZA, EMB ± SM <sup>2</sup>	2 kk	RIF ja EMB	10 kk	12 kk <sup>3</sup>
	INH, RIF, PZA, EMB ja SM	2 kk			
	ja INH, RIF, PZA ja EMB	1 kk	INH, RIF ja EMB	5 kk	8 kk <sup>4</sup>

INH isoniatsidi, RIF rifampisiini, PZA pyratsiiniamidi, EMB etambutoli, SM streptomysiini

<sup>1</sup> Luusto ja miliaarituberkuloosissa hoitoaika yhteensä 6–9 kk ja aivokalvotulehduksessa 12 kk

<sup>2</sup> Epäily INH tai INH ja SM resistenssistä

<sup>3</sup> INH tai INH ja SM resistenssi todettu

<sup>4</sup> Tauti uusiutunut

resistenssin kehittymiseen.

Mikäli potilaan taudinaiheuttajaksi epäillään usealle lääkkeelle vastustuskykyistä kantaa (MDR, *multi-drug resistant* tai XDR, *extensively drug resistant*, monilääkeresistentit tautimuodot), pyydetään potilaan yskösnäytteestä rifampisiini- ja isoniatsidiresistenssin geenitestaus Kansanterveyslaitoksen mykobakterilaboratoriolta. Lääkehoito suunnitellaan yksilöllisesti potilaan taustatietojen ja mahdollisen tartuttajan lääkeherkkyystietojen perusteella. Näillä potilailla lääkehoito kestää noin kaksi vuotta.

Tarkempia tietoja lääkeresistentin tuberkuloosin hoidosta löytyy osoitteesta: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241546956\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241546956_eng.pdf).

### Viisi peruslääkettä

Isoniatsidi on synteettinen lääkeaine, joka estää bakteeriseinämän mykolihappojen aineenvaihduntaa. Se imeytyy suun kautta hyvin, ja riittävä pitoisuus saavutetaan plasmassa muutamassa tunnissa ja samoin tasaiset pitoisuudet pleura- ja selkäydinesteessä. Lääke aiheuttaa joillekin perifeerisiä neuriitteja, minkä vuoksi potilaat käyttävät aina myös B<sub>6</sub>-vitamiinia. Rifampisiini on puolisynteettinen rifamysiini johdos, joka otettiin käyttöön 1960-luvun lopulla. Sen vaikutus on bakterisidinen. Rifampisiini imeytyy nopeasti suun kautta. Sen jakautuminen elimistöön on tasaista ja riittävät pitoisuudet saavutetaan myös kudosis- ja tulehdusnesteissä sekä tuberkuloosisissa kaviteeteissa. Pitoisuus- huippu saavutetaan veressä noin kolmessa tunnissa. Isoniatsidia ja rifampisiinia voidaan antaa myös suonensisäisesti.

Pyratsiiniamidi on synteettinen lääke, joka muuttuu elimistössä aktiiviseksi ja on parhaimmillaan solujen sisällä ja happamassa miljöössä. Se tehoaa vain tuberkuloosibakteeriin ja on bakterisidinen, kudosta tehokkaasti bakteereista steriloiva lääkeaine ja siksi tärkeä hoidon intensiivivaiheessa. Se imeytyy suun kautta tehokkaasti ja jakautuu elimistöön tasaisesti. Etambutoli on bakteriostaattinen lääkeaine, joka imeytyy hyvin maha-suolikanavasta, jakautuu tasaisesti elimistöön ja läpäisee veri-aivokynnyksen infektion yhteydessä. Se erittyy pääosin virtsaan muuttumattomana. Munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinin poistuma < 30 ml/min) sairastavalle potilaalle lääke annetaan 3 x viikossa. Streptomysiini aminoglykosidina voidaan antaa vain lihakseen. Se vaikuttaa mykobakteeriin bakterisidisesti, mutta on teholtaan heikko. Mykobakteriresistenssi saattaa kehittyä sille nopeasti (1–2 kk), kun sitä käytetään ilman muun tehoavan TB-lääkityksen tukea. Streptomysiini läpäisee veri-aivokynnyksen heikosti. Se erittyy pääasiassa virtsaan, joten munuaisten toiminnan heikketessä sen annos pienennetään tasolle 12–15 mg/kg ja harvennetaan annostusväliä. Peruslääkkeiden annokset ovat taulukossa 2 ja merkittävimmät haitat on lueteltu taulukossa 3.

loottisissa kaviteeteissa. Pitoisuus- huippu saavutetaan veressä noin kolmessa tunnissa. Isoniatsidia ja rifampisiinia voidaan antaa myös suonensisäisesti.

### Milloin steroidihoito tuberkuloosilääkityksen lisänä?

Riittävää näyttöä steroidihoidon hyödyistä on saatu lähinnä tuberkuloottisen aivokalvotulehduksen ja sydänpussin tulehduksen hoidossa. Näissä potilasryhmissä steroidihoito pienentää kuoleman vaaraa ja voi vähentää oireita ja komplikaatioita. Steroidihoidosta voi olla hyötyä, jos potilaalla on tuberkuloosiin liittyen voimakkaita kudonsvaurioita, kuten esimerkiksi pitkälle edennyt keuhkotuberkuloosi ja vajaaravitsemus sekä runsas keuhkopussin nestekertymä, joka ei hoidu tyhjennyspunctiolla. Kortikosteroidia voi käyttää myös harvinaisen IRIS-reaktion (IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome* eli paradoksaalinen taudin oireiden ja löydösten lisääntyminen lääkehoidon aikana immunologisen puolustuskyvyn toipuessa) ja lääkkeiden aiheuttamien voimakkaiden yliherkkyysoireiden hoitoon.

### Hoidon seuranta on erikoissairaanhoidon vastuulla

Tartuttavan (yskösvärjäyspositiivisen) potilaan hoito aloitetaan eristyshuoneessa. Lääkeherkkää tuberkuloosia sairastavan potilaan eristyshoitoa jatketaan vähintään 2 viikon ajan, minkä jälkeen potilas kotiutetaan, ja ensimmäinen kontrolli on poliklinikalla kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta. Sen jälkeen seuranta käyntejä jatketaan 1–2 kuukauden välein. Värjäysnegatiivisen tuberkuloosipotilaan hoito

suositellaan aloitettavaksi vuodeosastolla, kun potilas on iäkäs, monisairas tai hänellä on useita muita lääkkeitä, jolloin potilaan vointia on haittojen osalta helpompi seurata. Osastohoidon aikana kerrotaan potilaalle lääkkehoidoista ja arvioidaan potilaan hoitoon sitoutumista.

Poliklinikkakäynnin yhteydessä seurataan kliinistä vointia, mahdollisia lääkkeiden haittavaikutuksia sekä arvioidaan hoidon tehoa keuhkojen röntgenkuvan, yskösnäytteiden ja verikokeiden avulla. Laboratoriokokeita (ALAT, Bil, PVK rutiinisti sekä CRP ja La, jos ovat olleet hoidon alussa koholla) suositellaan otettavaksi 2 viikon välein ensimmäisen kuukauden aikana ja sen jälkeen 2 ja 4 kuukauden kuluttua hoidon alusta, mikäli maksaentsyymiarvot eivät suurene merkittävästi. Keuhkojen röntgenkuva otetaan 2 kuukauden hoidon jälkeen sekä hoidon lopussa.

Yskösten TB-bakteerivärjäys ja -viljely tutkitaan 2 ja 5 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta sekä hoidon lopussa. Jos potilaalta ei enää tule ysköksiä, tämä mainitaan loppuarviossa.

Taulukko 2. Tuberkuloosin peruslääkkeiden annokset aikuisille

<u>Lääke</u>	<u>mg/kg/vrk</u> (maksimi)	<u>Päivittäinen annos</u>	<u>mg/kg x 3 /vk</u> (maksimi)
Isoniatsidi, INH	5 (300 mg)	300 mg	15 (900 mg)
Rifampisiini, RIF	10 (600 mg)	450 mg <50 kg 600 mg >50 kg	10 (600 mg)
Pyratsiiniamidi, PZA	20–30 (2 000 mg)	1 000 mg <55 kg 1 500 mg 55–75 kg 2 000 mg >75 kg	35–40 (3 000 mg)
Etambutoli, EMB	15–25 (1 600 mg)	800 mg <55 kg 1 200 mg 55–75 kg 1 600 mg >75 kg	25–30 (2 400 mg)
Streptomysiini, SM	15 (1 000 mg)	750–1 000 mg	15 <sup>1</sup> (1 000 mg)

<sup>1</sup> Intensiivijakson (yleensä 2 kk) ajan annostus x 5–7 /viikko, hoidon jatkuessa annostus x 3 /viikko

Etambutolihoitoon aikana pitää muistaa tarkistaa kuukausittain potilaan näkö ja värinäkö näköhermotulehduksen poissulkemiseksi.

### Lääkehaittoja – miten toimitaan?

Osa potilaista, 5–33 %, saa tuberkuloosilääkkeistä haittavaikutuksia ja useimmiten ne ilme-

nevät ensimmäisten hoitokuukausien aikana (5). Maksaentsyymiarvojen lievä nousu on tavanomaista ja arvot voivat pienetä hoidon jatkuessa. Tässä vaiheessa riittää laboratorioarvojen seuranta. Jos todetaan selkeämpää arvojen suurenemista ja/tai voimakkaita oireita, lääkehoito keskeytetään (taulukko 4) (3, 5). Tällöin selvitetään myös muut mahdolliset maksan toimintaan

Taulukko 3. Tuberkuloosin peruslääkkeiden merkittävimmät haittavaikutukset

<u>Lääke</u>	<u>Yleinen</u>	<u>Harvinainen</u>	<u>Hyvin harvinainen</u>
Isoniatsidi	Maksaentsyymiarvojen suureneminen	Hepatiitti Perifeerinen neuropatia Iho- ja kuumereaktiot	Hemolyyttinen anemia <sup>1</sup> Agranulosytoosi, neutropenia <sup>1</sup> Dysartria, huimaus Ärtyisyys
Rifampisiini	Maksaentsyymiarvojen suureneminen Virtsa, hiki ja kyynelät värjytyvät oranssinpunaiseksi	Hepatiitti, bilirubiinitason suureneminen Pahoinvointi Anoreksia, vatsakivut Iho- ja kuumereaktiot Trombosytopeninen purpura <sup>1</sup>	Akuutti munuaisvaurio <sup>1</sup> Hemolyyttinen anemia <sup>1</sup> Shokki, hengenahdistus <sup>1</sup>
Pyratsiiniamidi	Maksaentsyymiarvojen suureneminen Pahoinvointi, anoreksia Ihon flush-reaktio Nivelkivut	Hepatiitti Ihoreaktiot Oksentelu Uraattipitoisuuden suureneminen	Kihti Valoherkkyysihottuma
Etambutoli		Näköhermon tulehdus <sup>1,2</sup> Nivelkivut	Hepatiitti Ihoreaktiot
Streptomysiini	Ototoksisuus <sup>1,3</sup> Munuaisten vajaatoiminta Iho- ja kuumereaktiot		

<sup>1</sup> Reaktion aiheuttava lääkehoito on lopetettava pysyvästi

<sup>2</sup> Näön tarkkuus tai värinäkö (puna-vihreä) huononee toisessa tai molemmissa silmissä. Vaikutus on annosriipuvainen, riski on pieni annoksella 15 mg/kg.

<sup>3</sup> Kuulohäiriöt, huimaus, päänsärky, oksentelu, tinnitus, tasapainohäiriöt. Riski suurenee vanhemmilla henkilöillä, kerta-annoksen suuretessa ja kumulatiivisen annoksen ylittäessä 100–120 g.

Taulukko 4. Suositus toimista tuberkuloosilääkitykseen (TB-lääkitys) liittyvän maksareaktion yhteydessä

<u>Maksaentsyymien arvo normaaliarvon ylärajasta</u>	<u>Potilaan vointi</u>	<u>TB-lääkityksen jatko</u> (isoniatsidi, rifampisiini, pyratsiiniamidi)	<u>Laboratorioarvojen seuranta</u>
ALAT-arvo < 3-kertainen (aminotransferaasi)	Oireeton Oireita <sup>1</sup>	TB-lääkitys jatkuu TB-lääkitys jatkuu	ALAT 1 x 2 viikkoa kunnes arvot normaalit ALAT ja bilirubiini x 1 / vk <sup>2</sup>
ALAT-arvo ≥ 3-kertainen	Oireeton Oireita <sup>3</sup>	TB-lääkitys jatkuu TB-lääkitys keskeytetään	ALAT ja bilirubiini x 1 / vk <sup>2</sup> ALAT ja bilirubiini x 1–2 / vk Lääkitystä jatketaan vasta kun arvot ovat normaalit ja oireet hävinneet
ALAT-arvo ≥ 5-kertainen tai bilirubiinitaso nousee	Oireeton tai oireinen	TB-lääkitys keskeytetään	ALAT ja bilirubiini x 1–2 / vk Lääkitystä jatketaan vasta kun arvot ovat normaalit ja oireet hävinneet

<sup>1</sup> Ruokahaluttomuus, lievä pahoinvointi tai vatsakipu

<sup>2</sup> Jos bilirubiini koholla, lääkitymisen keskeytys

<sup>3</sup> Pahoinvointi, vatsakipu, oksentelu, kuume, keltaisuus tai selittämätön yleistilan huonontuminen

Taulukko 5. Suositus tuberkuloosilääkityksen uudelleen aloituksesta lääkehaittavaikutusten aiheuttaman keskeytyksen jälkeen

<u>Haittavaikutus</u>	<u>1. uudelleen aloitus<sup>1</sup></u>	<u>2. uudelleen aloitus<sup>1</sup></u>	<u>3. uudelleen aloitus<sup>1</sup></u>
Iho tai kuumereaktio	Yksi lääke kerrallaan 2–3 päivän välein, normaalit lääkeannokset.  Reaktion aiheuttavan lääkkeen käyttö lopetetaan ja tilalle aloitetaan uusi lääke.	Yksi lääke kerrallaan <sup>2</sup> 2–3 päivän välein, normaalit lääkeannokset.  Reaktion aiheuttavan lääkkeen käyttö lopetetaan ja tilalle aloitetaan uusi lääke.	Yksi lääke kerrallaan <sup>2</sup> 2–3 päivän välein, normaalit lääkeannokset.  Reaktion aiheuttavan lääkkeen käyttö lopetetaan ja tilalle aloitetaan uusi lääke.
ALAT- tai bilirubiini-arvon nousu	Kaikki lääkkeet samanaikaisesti, normaalit lääkeannokset.	Yksi lääke kerrallaan <sup>2</sup> 5 päivän välein, normaalit lääkeannokset. <sup>3</sup>	INH + EMB aloitus samanaikaisesti, normaalit lääkeannokset. Sitten RMP ja PZA aloitus 5 päivän välein nousevin annoksien. <sup>3</sup> Reaktion aiheuttava lääke lopetetaan ja tilalle aloitetaan uusi lääke.

<sup>1</sup> Lääkehoitoja voi jatkaa, kun oireet ovat rauhoittuneet ja seurattavat laboratorioarvot ovat normaalit.

<sup>2</sup> Aloitus lääkkeellä, joka todennäköisimmin aiheuttaa reaktion.

<sup>3</sup> ALAT ja bilirubiini x 2 / vk uudelleen aloituksen yhteydessä.

vaikuttavat syyt (virushepatiitti, alkoholi, sappitiesairaus, muut maksatoksiset lääkkeet).

Isoniatsidi ja rifampisiini ovat edelleen tärkeimmät tuberkuloosilääkkeet. Niiden teho ja riittävä hoidon pituus on selvitetty lukuisissa tutkimuksissa. Näiden lääkkeiden käyttöä pyritään jatkaamaan, ellei ilmene vakavia haittoja (taulukko 3). Tilanteen mukaan lääkehoidot aloitetaan yksitellen ja tarvittaessa annosta suurentaen vähitellen hoitoannokseen (taulukko 5).

### Muista yhteisvaikutukset

Tuberkuloosilääkkeiden käytön aloituksen yhteydessä pitää aina muistaa tarkistaa mahdolliset yh-

teisvaikutukset, kuten myös silloin, kun lääkäri aloittaa tuberkuloosilääkitystä saavalle potilaalle jonkin uuden lääkkeen muuhun sairauteen. Rifampisiini indusoi monia sytokromi-P-450-järjestelmän isoentsyymejä kiihdyttäen tämän järjestelmän kautta metaboloituvien lääkkeiden eliminaatiota. Seurauksena on muun muassa varfariinin, diabeteslääkkeiden ja diatsepaamin tehon väheneminen, jolloin näiden lääkkeiden hoitoannoksia joudutaan usein suurentamaan. Steroidin annos joudutaan rifampisiinilääkityksen aikana yleensä kaksinkertaistamaan tehon säilyttämiseksi. Naispotilaalle kerrotaan estrogeenivalmisteiden tehon vähenemisestä ja neuvotaan vaihta-

maan ehkäisymenetelmä. Vastavasti rifampisiinihoidon lopetuksen jälkeen (indusoiva vaikutus jatkuu noin 2 viikkoa) on muis-tettava pienentää edellä mainittujen lääkkeiden hoitoannokset asianmukaiselle tasolle. Isoniatsidi taas inhiboi sytokromi-P-450-järjestelmän isoentsyymejä ja esimerkiksi karbamatsepiinin teho voi suurenta ja lääkepitoisuuden seuranta voi hoidon aikana olla tarpeen.

### Oikeus valvottuun hoitoon

Kyseessä on pitkä hoito usealla lääkkeellä, joilla kaikilla on omat haittansa. Lääkkeiden epäsäännöllinen otto ja jonkin lääkkeen pois jättäminen lisää huomatta-

Taulukko 6. Lääkitys ja hoitoaika, jos haitat estävät jonkin peruslääkkeen käytön

<i>Poisjäävä lääke</i>	<i>Aloitushoito</i>	<i>Jatkohoito</i>	<i>Hoitoaika</i>
PZA	INH, RIF, EMB 2 kk	INH, RIF 7 kk	9 kk
RIF	INH, PZA, EMB 2 kk	INH, EMB 10–16 kk	12–18 kk
INH	RIF, PZA, EMB 2 kk	RIF, EMB 10 kk	12 kk

vasti lääkeresistenssin kehittymisen vaaraa. Tämän vuoksi potilas tarvitsee jatkuvaa tukea ja motiivointia, jotta hän sitoutuu vaativaan hoitoon. Hoitoa tulee valvoa, jos näyttää siltä, että potilas ei pysty itsenäisesti suoriutuun lääkehoidosta. Valvotun hoidon potilasryhmiä ovat muun muassa iäkkäät henkilöt, muistamattomat, päihteiden suurkuluttajat, sosiaalisesti syrjäytyneet, maahanmuuttajat ja mielenterveysongelmaiset henkilöt.

Hoito toteutetaan avohoidossa. Perinteisesti hoitajan tehtäviin kuuluu seurata lääkityksen haittoja ja sitä, että potilas nielee lääkeannoksensa, mutta tärkeintä on potilaan kokonaisvaltainen tukeminen hoidon aikana. Tällöin muun muassa potilaan elämäntavat, kulttuuritausta ja kieli on otettava huomioon. Potilas päättää joka päivä siitä, ottaako hän lääkkeensä, ja esimerkiksi päihteiden käyttö tai kodittomuus tuo hoidon toteutukseen oman haasteensa. Työntekijän tai muun hoitoa valvovan henkilön kannalta on tärkeää, että tähän työhön varataan aikaa ja että erikoissairaanhoidon toimijoiden kanssa luodaan yhteysverkosto ja sovitaan selkeät toimintaohjeet ongelmatilanteita varten.

### Tarkkuutta hoidon lopetuksessa

Hoidon lopetuksesta päättäessään lääkäri varmistaa, että potilas on saanut lääkitystä riittävän kauan (taulukot 1 ja 6). Mahdolliset lääketauot vähennetään kokonaihoitoajasta. Jos yhdestäkin kolmesta peruslääkkeestä (isoniatsidi, rifampisiini, pyrasiniamidi) on jouduttu haittojen vuoksi luopumaan, hoitoaika pidennetään vastaavasti taulukon 6 mukaisesti. Mikäli kahden kuu-

kauden hoidon jälkeen yskösten viljelytulos on vielä positiivinen ja keuhkojen röntgenkuvassa todettiin alkuvaiheessa onteloita tai runsaasti muita muutoksia, hoitoaika tulisi pidentää 9 kuukauteen.

Jatkoseurantaa ei yleensä tarvita, mikäli hoito on sujunut pääosin ongelmitta. Seuranta 1/2 vuoden välein 1/2–2 vuoden ajan suositellaan, mikäli keuhkojen röntgenkuvaan jää runsaasti muutoksia tai potilaan elintavat ovat sellaiset, että uusi tartunta on mahdollinen.

### Lopputuloksen seuranta

WHO:n suosittelemien kriteerien tuberkuloosin hoidon lopputulos voidaan jakaa seitsemään eri kategoriaan (parantunut, hoito saatu loppuun, epäonnistunut hoito, kuollut, keskeytynyt hoito, siirto muualle, hoito jatkuu) (2). Lopputulos arvioidaan viimeistään vuoden kuluttua hoidon aloituksesta. Ensimmäinen saavutettu lopputulos rekisteröidään. Useissa Euroopan maissa on jo käytössä hoidon lopputulosten seuranta. Sen käynnistämistä suunnitellaan myös Suomessa osana Tartuntatautirekisterin toimintaa. Seurannan avulla pystytään kansainväliseen tuberkuloosin hoidon lopputulosten vertailuun ja saadaan tärkeää tietoa kansallisiin kehittämistarkoituksiin.

### Uusia lääkkeitä ja antotapoja?

Uusia lääkkeitä ja lääkeyhdistelmiä tutkitaan ja kehitellään sitkeästi tuberkuloosin hoitoon. Lääkehoidossa odotetaan merkittävää askelta seuraavan kymmenvuotisjakson aikana. Tavoitteena on lyhentää hoitoaika ja harven-

taa annostusta hoitoon sitoutumisen parantamiseksi sekä kehittää lääkkeitä, jotka tehoavat vastustuskykyisiin *Mycobacterium tuberculosis* -kantoihin. Uusia antotapoja, kuten esimerkiksi inhalatioita, pyritään kehittämään. Erilaisia immunoterapiahoitoja, kuten interferonigammaainhalaa-tiota ja TNF-salpaajia, on kokeiltu, mutta toistaiseksi ei varsinaista läpimurtoa ole saavutettu.

### Lopuksi

Tuberkuloosin hoito on parhaimmillaan mielenkiintoista tiimityötä, jossa hoitavalla lääkärillä on tärkeä vetovastuu. Paras lopputulos saavutetaan, kun sekä potilas että hoitohenkilökunta sitoutuvat hoidon toteutukseen ja seurantaan.

### Kirjallisuus

1. Vasankari T, Kokki M, Holmström P, Liippo K, Sarna S, Ruutu P. Great diversity of tuberculosis treatment in Finland. *Euro Surveill* 2007;12(1): E1201-224.
2. WHO, IUATLD, and KNCV. Revised international definitions in tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(3):213-215.
3. STM. Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2006. Yliopistopaino, Helsinki 2006. Löytyy osoitteista: <http://www.stm.fi/Resource.phx/julkt/Julkaistu-200609.htm> tai <http://www.ktl.fi/portal/suomi/julkaisut/aihealueittain/?msg=97> tai <http://www.filha.fi/suomi/julkaisut/tuberkuloosi/>.
4. Viljanen M. Mitä tuberkuloosibakteerin perimä kertoo? *Duodecim* 2004;120(18):2330-31.
5. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, Peloquin CA, Gordin FM, Nunes D, Strader DB, Bernardo J, Venkataraman R, Sterling TR. An official ATS statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Resp Crit Care* 2006;174:935-952.





Anne Juppö  
Teollisuusfarmasian professori  
Farmaseuttinen tiedekunta  
Helsingin yliopisto

## Lapsille sopivien lääkevalmisteiden erityishaasteita

Monet tutkimukset ovat osoittaneet, että lasten lääkähoidosta ei ole käytettävissä riittävästi tutkimustietoa niiden tehosta, turvallisuudesta ja laadusta, eikä eri-ikäisille lapsille ole olemassa riittävästi iänmukaiseen annostukseen sopivia lääkemuotoja. Euroopan unionin alueella noin puolella lapsille käytetyistä lääkkeistä ei ole myyntilupaa lasten käyttöön. Ongelma koskee yhtä lailla uusia kuin vanhoja lääkevalmisteita kehittyneissä maissa ja muualla. Yleismaailmallisesti on erityisen polttava puute lapsille sopivista lääkkeiden koostumuksista ja lääkemuodoista, jotka kestävät kuljetusta ja säilytystä lämpimässä ja kosteassa ilmastossa.

Lääkekoostumuksien ja -muotojen kehitystä on teollisuus tuottanut jonkin verran leikki-ikäisten ja näitä vanhempien lasten tarpeisiin, mutta vastasyntyneen tai keskosten lääkehoitoon uusia ideoita ja tietoa lääkemuodoista on varsin vähän.

Lasten lääkkeiden ongelma on tunnustettu USA:ssa ja EU:ssa, joissa on toteutettu lainsäädännöllisiä toimia lasten lääkkeiden kehityksen ja tutkimuksen kannustamiseksi. EU:n lastenlääkeasetuksen (1901/2006) tavoitteena on edistää lasten terveyttä lisäämällä lapsiväestölle tarkoitettujen lääkkeiden määrää ja laajentaa heidän tarpeitaan vastaavaa lääkevalikoimaa. Asetus velvoittaa lääkeyrityksen uuden lääkkeen myyntilupahakemusta jätettäessä esittämään myös lapsilla tehtyjen lääketutkimusten tulokset, mukaan lukien eri ikäryhmien tarpeisiin sopivan lääkevalmisteen ja -muodon kehittämisen.

Asetuksen myötä lapsille rää-

tälöityjen lääkevalmisteiden tutkimuksen tarve kasvaa. Tarvitaan uusia ratkaisuja lasten lääkinnän ongelmiin. Näitä ovat mm. veteen huonosti liukenevalle lääkeaineelle sellaisen lääkemuodon kehittäminen, jota käyttämällä lääkkeen voi antaa lapsille helposti ja tarkasti, sekä lääkeaineen stabiilisuuden varmistaminen nestemäisissä valmisteissa ja lääkeaineen pahan maun peittäminen.

### Ongelmat alkavat raaka-aineista

Jo lääkeräaka-aineiden epäpuhtaudet saattavat olla ongelma lastenlääkevalmisteita kehitettäessä. Vaikka lääkeaineiden epäpuhtaudet ovat aikuisilla osoitettujen vaarattomien rajojen puitteissa, ne voivat olla lapsille haitallisia, esimerkkinä liuotinjäätymät, kuten tolueni. Lisäksi voi olla, että lääkeaineissa on epäpuhtauksia, esimerkiksi lähtöainejäämiä, jotka ovat aikuisille vaarattomia, mutta vastasyntyneille ja keskosille äärimmäisen vahingollisia.

Apuaineet sellaisenaan voivat olla ongelmallisia. Usein lääkeai-

neet vaativat niukkaliukoisuutensa, pahan maun tai huonon puristuvuuden vuoksi apuaineita, joilla on erityisiä käsittelyä helpottavia ominaisuuksia. Kuitenkin saattaa olla, että näillä apuaineilla on toksisia tai muita haitallisia ominaisuuksia, etenkin vastasyntyneille ja keskosille. Tästä esimerkiksi ovat makeutusaineet, kuten fruktoosi, sakkaroosi ja sokerisii-rapit, jotka eivät sovellu diabetes- ja fruktoosi-intoleranssipotilaille ja jotka saattavat aiheuttaa pienille lapsille osmoottista ripulia, kuten myös sorbitoli. Säilytysaineet ovat toinen riskiapuaineryhmä. Esimerkiksi bentsyylialkoholi natriumkloridiliuoksessa aiheutti 10 kuolemantapausta maailmalla vuonna 1982. Bentsoehappo ja sen suolat saattavat aiheuttaa vastasyntyneelle keltaisuutta. Parabeenit voivat häiritä bilirubiinin sitoutumista ja aiheuttaa allergiaa. Veteen niukka-liukoisten lääkeaineiden määrä suurenee ja sen vuoksi myös erilaisten keraliuottimien ja pinta-aktiivisten aineiden käyttö lisääntyy lääkevalmistuksessa. Jopa etanolia käytetään lastenlääkkeissä yllättävän suurina määriä. Propyleeniglykolia ei suositella käytettäväksi alle 4-vuotiaiden lasten lääkevalmisteissa, koska se aiheuttaa suurilla annoksilla muun muassa keskushermostohaittoja erityisesti vastasyntyneille lapsille. Pinta-aktiiviset aineet, kuten esimerkiksi polyoksietyloitu risiiniöljy, voivat aiheuttaa anafylaktisen shokin. Polysorbaateilla on todettu kuolemantapauksia laskimonsisäisessä käytössä alipainoisilla vastasyntyneillä. Kaikenkaikkiaan turvallisten apuaineiden määrä on melko pieni, joten nii-



den ja niiden toimittajien valinnassa joudutaan lääketeollisuuden tai apteekkien tuotekehityksessä käyttämään huolellista harkintaa.

### **Innovatiiviset lääkemuodot lapsille**

USA:ssa lainsäädännön muutos on lisännyt lasten lääkemuotojen kehitystä kliinisiä tutkimuksia varten ja niiden tuloa markkinoille. Enimmäkseen kuitenkin markkinoille tulleet lääkevalmisteet ovat tarkoitettuja leikki-ikäisille tai niitä vanhemmille lapsille ja teini-ikäisille. Pieniä teknologia-yrityksiä on ilmaantunut tarjoamaan monenlaisia ratkaisuja lastenlääkehoitoon. Esimerkkinä innovatiivisesta ratkaisusta on saksalaisen Grünenthalin klaritromysiinipilli, johon lääkeainerakeet ovat pakattu ja jossa lisätään käyttömukavuutta sillä, että pieni potilas voi imeä lääkeainerakeet oman lempijuomansa kanssa. Fentanyylitikkari lääkemuotona eli tekniseltä nimeltään integroitu oromukosaalinen applikaattori on jo käytössä kivunhoitoon myös Suomessa. Suurempien lasten lääkehoitoon käytetään intraoraalisia lääkemuotoja, kuten suussa liukenevia polymeerikalvoja ja suussa liukenevia tabletteja. Idea-asteella on tanskalaisen Egaletin keksintö lusikkaan valmiiksi annostellusta lääkeaineesta. Lähes kaikki edellä mainituista innovaatioista on tarkoitettu leikki-ikäisille ja vanhemmille lapsille, joille on kaupallisesti kannattavampaa kehittää lääkevalmisteita. Vastasyntyneiden ja keskosten lääkintään on tarjolla vähemmän innovatiivisia ratkaisuja.

### **Maun peittämisen vaikeus**

Lääkeaineen paha maku on usein ongelma lapsille suun kautta annettavissa lääkemuodoissa, kuten liuksissa, suspensioissa ja suussa sulavissa lääkemuodoissa. Maku ei saisi olla liian karvas, hiekkainen tai ärsyttävä. Maun peittäminen makuaineella on haasteellista, koska lääkeaine voi olla joskus niin karvas, että aiheuttaa

pieninäkin määränä oksennusrefleksin. Jos huonon maun lisäksi lääkeaine on myös pahanhajainen, lääkkeen käyttömiihyttävyyden on todellinen haaste. Lääkeaineen suolainen maku on helpompi peittää makuaineilla kuin karvas. Lisäksi maun fysiologia tekee maun peittämisestä vaikean. Siinä tulisi onnistua sekä alkuvaiheen maun (ensimmäiset 10–20 s) että jälkimaun (1–10 minuuttia) peittämisessä. Tässä harvoin onnistutaan hyvin yhdellä makuaineella. Makuaineiden mieltymyksissä on myös kulttuurieroja. Joissain maissa pidetään marjaisista mauista kuten kirsikan maku, kun taas toisissa maissa makeahkot vanilja ja tuttifruutti ovat haluttuja makuja.

Toinen ratkaisu, mutta usein kalliimpi, on päällystää lääkeaine polymeerikalvolla, joka liukenee vasta mahalaukun happamassa pH:ssa. Tällöin kuitenkin lääkeaine tulisi pystyä jakamaan kiinteisiin yksiköihin: minitabletteihin, rakeisiin tai pelletteihin, jotka voidaan päällystää ongelmitta. Usein päällystyksen haasteena onkin, että sen tulee peittää tuotteet mahdollisimman hyvin. Pienikin särö kalvossa saattaa aiheuttaa lääkeaineen liukenemisen suun nesteisiin.

### **Annostuksen parantaminen**

Käytännössä sairaaloissa ja avohoidossa lapsille käytetään paljon lääkkeitä, joita ei ole rekisteröity lasten käyttöön tai joilla ei ole sopivaa lääkevalmistetta Suomen markkinoilla. Lääkkeet valmistetaan usein *ex tempore* aikuisten valmisteista annosjauheiksi, kapsleiksi tai suspensioiksi, jolloin voi syntyä ongelmia sekä lääkeaineen säilyvyydessä liuosmuotoisessa valmisteessa että annostuksessa. Huono annostusvaihtoehto on ei-jakourteellisen tabletin puolittaminen, minkä vuoksi lapsi voi saada jopa 50–150 % lääkeaineannoksesta. Annostuksen kannalta nestemäiset valmisteet, liukset ja suspensiot ovat yleensä joustavuudeltaan ja tarkkuudeltaan parempia. Kaikkia lääkeaineita ei kuitenkaan voi säilyvyyden vuoksi saada nestemäisiksi

valmisteiksi. Tuolloin tulevat mukaan uudet innovaatiot, kuten rakeet, pelletit ja muut pienet kiinteät lääkemuodot, joita voidaan annostaa joustavasti, mutta tarkasti.

Optimaalinen lasten lääkevalmiste koostuu lapsille soveltuvi- ta apuaineista, on hyvänmakui- nen ja helposti ja tarkasti annettavissa suun kautta siten, että yksilöllinen annostus on helppoa. Ehdottomana vaatimuksena on, että lääkevalmisteen kemiallinen ja mikrobiologinen säilyvyys olisi hyvä kaikilla maailman ilmasto- alueilla. Lisäksi tällaisen lääke- muodon tulee olla halpa valmistaa. Edellä esitettyjen haasteiden ratkaiseminen taloudellisesti kannattavilla keinoilla on todellinen ongelma lääketeollisuudelle ja haaste, jossa on tilaa monille uusille innovaatioille sekä yrityksissä että yliopistoissa.

### **Kirjallisuus**

Effner, N., Grave, A. Reducing the bitterness of the drugs. *PFQ* (2006) 8:5 (Sept), 24-27.

Freed, A.L., Silbering, S.B., Kolodsick, K.J., Rossi, D.T., Mahjour M., King- mill, C.A., The development and stability assessment of extemporeneous pediatric formulations of Accupril. *Int. J. Pharm.* (2005) 304, 135-144.

Nahata, M.C., Lack of pediatric drug formulations. *Paediatrics* (1999), 104, 607-609.

Nunn, T. Specific issues related to drug development and drug use in children. *Proceedings in Evaluation of Medicinal Products in children, ESDPPP* (2006), 9-11 Feb, Brussels, Belgium.

Standing, J.F., Tuleu, C. Pediatric formulations - getting to the heart of the problem. *Int. J. Pharm.* (2005) 300, 56-66.

Worthington, J., The Yuck Factor, *PFQ* (2007) 9:1, 26-30.

[www.egalet.com](http://www.egalet.com) 1.7.2007

[www.grunenthal.co.uk](http://www.grunenthal.co.uk) 1.7.2007

## Omalitsumabi

Xolair 75 mg ja 150 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten,  
Novartis Europharm Limited, Britannia

Omalitsumabi on tarkoitettu lisälääkkeeksi yli 12-vuotiaiden vaikean, jatkuvan allergisen astman hoitoon. Vaikea astma tarkoittaa heikentynyttä keuhkojen toimintaa ( $FEV_1 < 80\%$ ), toistuvia päiväaikaista oireita tai yöaikaista heräämisiä ja useita dokumentoituja vaikeita astman pahenemisvaiheita päivittäisestä suurianoksisesta inhaloitavasta kortikosteroidihoidosta ja pitkävaikutteisesta inhaloitavasta beeta-2-agonistista huolimatta. Astman tulee olla todistettavasti IgE (immunoglobuliini E)-välitteinen (positiivinen iho- tai RAST-testi ympäri-vuotiselle aeroallergeenille). Xolair-lääkityksen mahdolliseen kohderyhmään (vaikea allerginen astma) on arvioitu kuuluvan vain noin 2 % astmapotilaista.

*Hoidon saa aloittaa vain vaikean astman diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.* Lääke on tarkoitettu hoitohenkilöstön annettavaksi. Injektio annetaan ensisijaisesti olkavarren ihon alle. Sopiva annos ja antoväli (joko 2 tai 4 viikkoa) määräytyvät ennen hoidon aloittamista mitatun lähtötason IgE-arvon (IU/ml) ja potilaan painon (kg) perusteella. Oikea annos löytyy valmisteyhteenvedon taulukoista. Jokaisena antokertana voidaan tarvita 75–375 mg Xolairia 1–3 injektiona. Suurin suositeltu annos on 375 mg omalitsumabia joka toinen viikko.

Lääkärin on arvioitava hoidon teho, kun hoidon alusta on kulu-

nut 16 viikkoa. Noin 60 % potilaista saa kliinistä hyötyä lääkkeestä. Hoitoa jatketaan ainoastaan, jos potilaan astma on pysynyt huomattavasti paremmin hallinnassa. Kokonais-IgE-taso suurenee hoidon aikana, minkä vuoksi uutta IgE:n määritystä ei voida käyttää hoidon aikana annosmäärityksen apuna.

### Farmakodynamiikka

Omalitsumabi on yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettu monoklonaalinen vasta-aine. Se sitoutuu ihmisen IgE:hen ja estää sen tarttumista reseptoriinsa mastosolujen ja basofiilien pinnalla. Seurauksena allergian välittäjäaineiden vapautuminen vähenee allergenialtistuksen yhteydessä. Lisäksi omalitsumabi vähentää IgE-reseptorien määrää basofiilien pinnalla.

### Farmakokinetiikka

Ihon alle annetun omalitsumabin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 62 %. Imeytyminen on hidasta, ja huipputoisuus seerumissa saavutetaan keskimäärin 7–8 vuorokaudessa. Näennäinen jakautumistilavuus on hyvin pieni ( $78 \pm 32$  ml/kg). Omalitsumabi eliminoiduu maksan kautta. Näennäinen puhdistuma on keskimäärin  $2,4 \pm 1,1$  ml/kg/vrk, ja eliminaation puoliintumisaika 26 vuorokautta. Ei ole tietoa, muuttuuko farma-

kokinetiikka munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

### Yhteisvaikutukset

Omalitsumabilla ei ole tehty varsinaisia lääketeinteraktiotutkimuksia. Kliinisissä tutkimuksissa käytetyt astmalääkkeet eivät näyttäneet vaikuttavan omalitsumabin tehoon tai turvallisuuteen. Käytöstä siedätyshoidon kanssa on niukasti tietoa, mutta nykyisten tietojen valossa omalitsumabin annosta ei tarvitse muuttaa siedätyshoidon vuoksi.

### Teho

Kliinistä tehoa tutkittiin 28 viikkoa kestäneessä kaksoissokotetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 419 vaikeaa allergista astmaa sairastavaa potilasta (209 sai omalitsumabia). Päävastemuuttuja oli systeemistä kortikosteroidihoitoa vaativat astman pahenemisvaiheet, joita omalitsumabi vähensi tilastollisesti ei-merkittävästi 19 % lumeeseen verrattuna (0,7 vs. 0,9;  $p=0,153$ ). Kun korjattiin hoitoryhmien välinen epätasapaino koskien aiempien astman pahenemisvaiheiden lukumäärää, saatiin pahenemisvaiheissa tilastollisesti merkittävä 26 %:n vähenemä omalitsumabin hyväksi (0,7 vs. 0,9;  $p=0,042$ ).

Toissijaisia muuttujia, joissa omalitsumabi oli tilastollisesti

merkitsevästi lumetta parempi ( $p < 0,05$ ) olivat vaikeiden pahenemisvaiheiden väheneminen (0,2 vs. 0,5), astmaan liittyvien päivystyskäyntien väheneminen (0,2 vs. 0,4), lääkärin yleisarvio hoitoon vastanneista (61 % vs. 43 %) ja niiden potilaiden osuus, joilla astmaan liittyvä elämänlaatu parani (61 % vs. 48 %).

Toisessa, avoimessa kliinisessä tutkimuksessa oli 312 potilasta (206 sai omalitsumabia), jotka vastasivat ym. tutkimuksen potilaita. Heillä omalitsumabihoito vähensi kliinisesti merkitsevien astman pahenemisvaiheiden määrää 61 % lumeeseen verrattuna (1,1 vs. 2,9 pahenemisvaihetta potilasvuoden aikana,  $p < 0,001$ ).

Yllämainitut tutkimukset olivat viiden muun tutkimuksen lisäksi mukana analyysissa, joka käsitti yhteensä 4 308 vaikeaa allergista astmaa sairastavaa potilasta (2 511 sai omalitsumabia), joita oli hoidettu 28–52 viikkoa. Omalitsumabi vähensi vuoden aikana astman pahenemisvaiheita 38 % (0,9 vs. 1,5;  $p < 0,001$ ) ja päivystyskäyntejä 47 % (0,3 vs. 0,6;  $p < 0,001$ ) verrattuna niihin potilaisiin, jotka eivät saaneet omalitsumabia.

## Turvallisuus

Tavallisimmat kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet haittavaikutukset ovat olleet pistokohdan oireita (kipu, turvotus, punoitus ja kutina) sekä päänsärky. Anafylaksia ja muut vakavat allergiset reaktiot olivat harvinaisia, mutta niihin pitää varautua. Joidenkin potilaiden verihiutalearvot laskivat viitearvojen alapuolelle, mutta tähän ei liittynyt verenvuotoja tai hemoglobiinin laskua. Loisinfektioiden riski voi olla suurentunut omalitsumabia saavilla.

Omalitsumabi on monoklonaalinen IgE-vasta-aine. Se on tarkoitettu lisälääkkeeksi yli 12-vuotiaiden potilaiden vaikean, jatkuvan allergisen astman hoitoon. Astman tulee olla todistettavasti IgE-välitteinen, muiden hoidosta ei ole hyötyä. Sopiva annos ja antoväli määräytyvät ennen hoidon aloittamista mitatun lähtötason IgE-arvon ja potilaan painon perusteella. Injektiot on tarkoitettu hoitohenkilökunnan annettaviksi. 16 viikon kuluttua hoidon alusta lääkäri arvioi sen tehon. Noin 60 % potilaista saa kliinistä hyötyä lääkkeestä, muilla hoito lopetetaan. Omalitsumabilla ei ole tehty varsinaisia lääke- tai rokoteinteraktiotutkimuksia. Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat olleet pistokohdan reaktiot sekä päänsärky. Anafylaksia ja muut vakavat allergiset reaktiot ovat harvinaisia, mutta mahdollisia. Omalitsumabista voi olla hyötyä lisälääkkeenä pienellä osalla astmapotilaista, joilla on vaikea allerginen astma (noin 2 % astmaatikoista).

## Kirjallisuus

Humbert M, Beasley R, Ayres J, ym. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.

Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, ym. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to severe) allergic asthma. *Allergy* 2004;59:701-8.

Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, ym. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005;60:310-8.

Bousquet J, Rabe K, Humbert M, ym. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med* 2007;101:1483-92.



Leena Sommarberg  
Tutkija  
Lääketurvaosasto  
Lääkelaitos

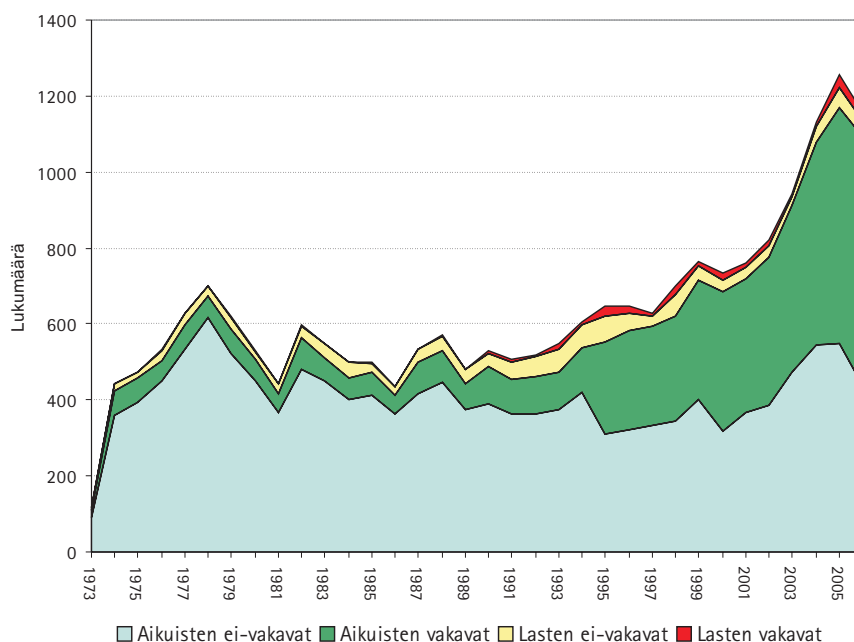
## Haittavaikutukset lapsilla

Tässä artikkelissa käsitellään tavanomaisten lääkkeiden haittavaikutuksia lapsilla. Rokotteiden haittavaikutusilmoitukset on jätetty artikkelin ulkopuolelle. Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin on vuodesta 1973 lähtien saatu yhteensä 1 203 ilmoitusta 0–15-vuotiailla lapsilla todetuista haitoista. Vuosittaisten ilmoitusten määrät ovat tässä ikäryhmässä vaihdelleet 24–69 ilmoituksen välillä 1990-luvun alusta lähtien. Tänä aikana vakavien haittavaikutusten osuus on ollut 18–63 % ilmoituksista (kuva 1).

Katsaukseen on otettu mukaan ne ilmoitukset, joissa ilmenee haittavaikutuksen saaneen lapsen ikä. Eniten ilmoituksia on tullut pienimmistä, 1–2-vuotiaista lapsista (kuva 2). Suurin osa tätä ikäryhmää koskevista haittavaikutuksista on ollut systeemisten infektio- ja lääkkeiden aiheuttamia, mikä kuvastanee antibioottien käyttöä tässä ikäryhmässä. Ilmoituksia oli hieman useammin pojilla (53 %) kuin tytöillä havaituista haitoista (47 %).

Eri lääkeriippymistä (luokiteltu merkittävimmän epäillyn lääkkeen mukaan) eniten ilmoituksia on tullut systeemisistä infektio- ja lääkkeistä (612 kappaletta), hermostoon vaikuttavista lääkkeistä (254) sekä hengityselimien sairauksien hoitoon käytetyistä lääkkeistä (103). Ilmoitukset lääkeriippymittäin on esitetty taulukossa.

Infektio- ja lääkkeistä eniten ilmoitettiin kefaklorista (137 ilmoitusta), amoksisilliinistä (133), sulfametoksatsoli-trimetopriimin yhdistelmästä (54) sekä V-penisilliinistä (51). Kefaklorin haitoista 120 kohdistui ihoon; lähes poik-

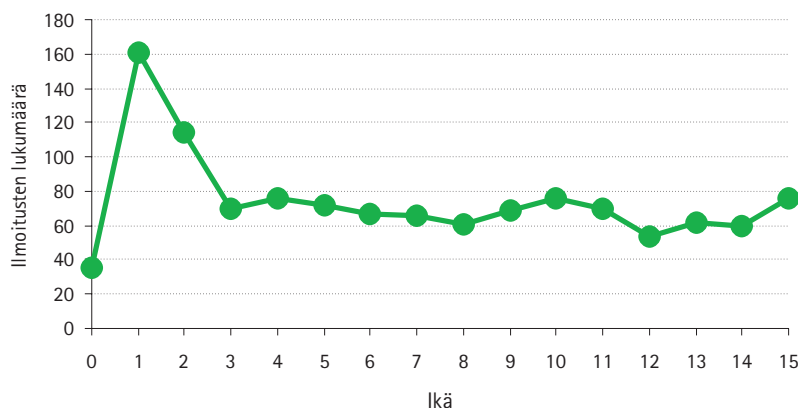


Kuva 1. Haittavaikutusilmoitukset vuosittain.

keuksetta kyseessä oli nokkosrokko ja siihen yhdistyneenä nivelreelit. Seerumitauti oli varsinaisena diagnoosina 10 tapauksessa.

Amoksisilliinin ilmoituksista 107 kuvasi erilaisia ihottumia, yleensä haittana oli pelkkä ihottuma tai nokkosrokko, toisinaan

ilmoitettiin muista oireista, kuten kuumeesta tai nivel tulehduksesta. Seerumitauti mainittiin kolmessa ilmoituksessa ja *erythema multiforme* kahdessa. Suolisto-oireista oli 20 ilmoitusta, näistä 15:ssä haittana oli meeleena tai muu suolistoverenvuoto, ja muita olivat



Kuva 2. Lasten haittavaikutusilmoitukset ikäryhmittäin.

pseudomembranoottinen koliitti/*Clostridium difficile* (3), koliitti (1) ja ripuli (1). V-penisilliinien haitat olivat samansuuntaisia kuin amoksisilliinien, mutta varsinaisesta seerumitaudista oli 11 ilmoitusta.

Sulfametoksatsoli-trimetopriimin haitoista 44 oli erilaisia ihotumia, viidessä tapauksessa diagnoosi oli Stevens-Johnsonin oireyhtymä. Yhdeksässä ilmoituksessa kuvattiin valkosolutasen lasku. Myös sulfadiatsiini-trimetopriimin ilmoituksista (yhteensä 27) suurin osa (22) kuvasi erilaisia ihohaittoja, epidermaalisesta nekrolyysista ja Stevens-Johnsonin oireyhtymästä oli kummastakin 4 ilmoitusta.

Hermostoon vaikuttavista lääkeaineista ilmoitetuin ryhmä oli epilepsialäkkeet. Karbamatsapiinista saatiin 40 ilmoitusta, okskarbatsepiinista 36, valproiinihapon 22 ja vigabatriinista 15. Karbamatsapiinin ilmoituksista 29 koski iho-oireita, maksahaitoista ja valkosolutasen laskusta oli kummastakin 4 ilmoitusta. Okskarbatsepiinilla ihohaittojen (18) jälkeen eniten ilmoitettu yksittäinen haitta oli hyponatremia (4). Valproiinihapon ilmoitetuimmat haitat kohdistuivat maksaan (7) ja vigabatriinin näkökenttään (10).

Eri paikallispuodutteista saatiin ilmoituksia yhteensä 24, eniten lidokaiinia tai artikaiinia sisältäneistä yhdistelmävalmisteista (kummastakin 7 ilmoitusta). Haitat olivat lähinnä erilaisia yliherkkyysoireita ja pahoinvointia.

Hengityselinten sairauksiin käytettävien lääkkeiden ryhmästä nousi esiin montelukasti, josta saatiin 16 ilmoitusta. Näistä ilmoituksista 9 kuvasi keskushermostoon ja psyykeen kohdistuneita haittavaikutuksia (agitaatio, lihasjäykkyys, aggressiivinen reaktio, unihäiriöt, kuten painajaiset ja yölliset kauhukohtaukset, päänsärky). Iho-oireista oli 2 ilmoitusta, muita yksittäisiä haittoja olivat oksentelu, nenäverenvuoto, hengenahdistus nokkosrokoon liittyneenä, QT-ajan piteneminen ja maksa-arvojen nousu.

Lasten lääkehoitoon liittyvät haittavaikutusilmoitukset vuodesta 1973 lääkeryhmittäin

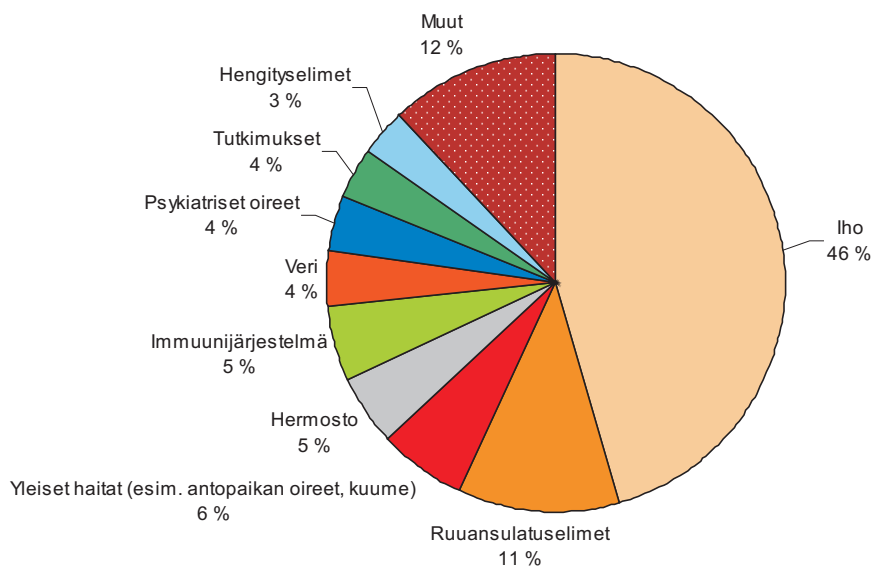
	Ilmoitusten lukumäärä
Systeemiset infektioläkkeet	612
Hermostoon vaikuttavat lääkkeet	254
Hengityselinten sairauksien lääkkeet	103
Ruansulatuselinten ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet	75
Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat	26
Muut lääkkeet	25
Tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet	18
Ihotautilääkkeet	17
Sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeet, sukupuolihormonit	17
Systeemisesti käytettävät hormonivalmisteet (ei sukupuolihormonit tai insuliinit)	16
Veritautien lääkkeet	12
Silmä- ja korvatautien lääkkeet	12
Loisten ja hyönteisten häätöön tarkoitetut valmisteet	9
Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet	7

Edellä mainitut keskushermoston ja psyyken oireet ovat sellaisia, joista kerrotaan Singulairin valmisteyhteenvedossa. Nämä haitat voivat olla merkittäviäkin, esimerkiksi eräs 7-vuotias poika ei uskaltanut mennä paniikkikohtausten vuoksi kouluun. Viikko lääkityksen lopettamisen jälkeen lapsi oli oireeton.

Kuvassa 3 on luokiteltu kaikki ilmoitukset merkittävimmän haitan elinjärjestelmän mukaan. Suurin osa ilmoituksista (46 %) kuvasi ihoon kohdistuneita haittoja, seuraavaksi eniten ilmoitettiin ruansulatuselimiin (11 %), yleisiin haittoihin (6 %), hermos-

toon (5 %) sekä immuunijärjestelmään (5 %) kohdistuneita haittoja. Yleisiin haittoihin luetaan mm. antotapaan liittyvät paikallisreaktiot, kuume sekä erilaiset turvotukset ja immuunijärjestelmän haittoihin mm. erilaiset allergiset oireet, kuten anafylaksia ja seerumitauti.

Haittavaikutusten kirjo lapsilla alkaa vastasyntyneiden raskaudenaikaiseen lääkealtistukseen liittyvistä ongelmista ja päättyy aikuisiän kynnyksellä ilmaantuviin haittoihin, jotka voivat liittyä esimerkiksi isotretinoiinin tai ehkäisyvalmisteiden käyttöön.



Kuva 3. Lapsilla ilmenneet haitat kohde-elinryhmittäin.

## Haittatapahtumia lapsilla

Nainen käytti koko raskausajan essitalopraamia paniikkihäiriön vuoksi. **Vastasyntynyt** oli aluksi unelias ja söi huonosti, mutta toipui oireistaan. SSRI-lääkkeille loppuraskauden aikana altistuneiden vastasyntyneiden oireet voivat olla moninaisia (esimerkiksi ärtyneisyys, kouristukset, vapina, hengitysvaikeudet). Ne johtuvat joko lääkkeen serotonergisistä vaikutuksista tai lääkkeen poistamiseen liittyvistä vieroitusoireista.

**3-vuotiaalle tytölle** aloitettiin setiritsiinihoito allergisiin silmäoireisiin annoksella 5 mg vuorokaudessa. Seuraavana päivänä tyttö alkoi änkyttää. Hoito lopetettiin ja lapsi toipui. Loratadiinin käytön aikana ei ilmennyt vastaavanlaista oiretta. Ilmoitus on ainoa setiritsiinin käyttöön liittynyt haittavaikutusrekisterissä.

**4-vuotias poika** oli tehohoidossa henkitorveen kohdistuneen leikkauksen vuoksi ja rauhoitukseen käytettiin oksikon ja midatsolaamia. Noin viikko leikkauksesta pojalle annettiin tropisetronia 2 mg laskimoon pahoinvointiin. Muutamia tunteja myöhemmin lapsi muuttui levottomaksi ja kärsi käsien pakkoliikkeistä, jotka sopivat ekstrapyramidaalioireiksi. Oireiden pitkeytyessä heräsi epäily tropisetronin poikkeavasta metaboliasta. Tropisetroni metaboloituu CYP2D6-entsyymin välityksellä, minkä suhteen lapsi oli hidaskas metaboloija, kuten 5–10 % valkoihoisista. Oireet helpottivat biperideenilääkityksellä, minkä purkamisen jälkeen lapsi oli täysin oireeton.

**5-vuotias** 18 kiloa painava nivelreumaa sairastava **tyttö** sai iriitin (värikalvon tulehdus) hoitoon skopolamiinisilmätippoja, joita ehdittiin antaa kahdesti. Tytön kävely muuttui huojuvaksi ja hän kaatui, sen jälkeen tyttö oli yliherkeä: ei nukkunut 36 tuntiin, leikki ja puhui taukoamatta ja näki harhoja. Lisäksi potilas oli hikinen ja takykardinen. Tyttö toipui skopolamiinin aiheuttamaksi sopineista oireistaan lääkkityksen lopettamisen jälkeen.

**6-vuotias tyttö** sai (tarkemmin määrittelemättömiä) ekstrapyramidaalioireita ja okulogyyrisen kriisin (silmämunien tahdoton kiertyminen yleensä ylöspäin) 2 vuorokautta sen jälkeen, kun metoklopramidi (30 mg/vuorokausi) oli aloitettu. Lapsi toipui lääkityksen lopettamisen jälkeen. Ekstrapyramidaalioireet ovat tunnettuja metoklopramidin dopamiiniantagonismiin liittyviä haittavaikutuksia. Dystonia-reaktioita, kuten okulogyyrisen kriisin, torticollis ja leukalukko, ilmenee erityisesti lapsilla ja ne voivat kehittyä jo kerta-annoksen jälkeen.

**7-vuotias poika** joutui sairaalaan oksentelun ja tajunnantason vaihtelun vuoksi (”motorisesti kuin humalainen, silmät pyörivät päässä, puhe epäselvää, sairaalaan saavuttaessa talutettava, kehoittaessa availut silmiään, ei puhunut”). Pään tietokonetomografiassa ja likvorin tutkimuksessa ei todettu poikkeavaa, mutta seerumin ammonium-arvo sekä aminotransferaasit olivat selvästi koholla. Kahden päivän kuluttua aivosähkökäyrätutkimuksessa (EEG) todettiin lievät yleishäiriömuutokset. Seurannassa ammonium- ja aminotransferaasiarvot kääntyivät laskuun ja tajunta normaalistui. Selvisi, että lapsi oli saanut sairaalaan joutumistaan edeltävän viikon aikana asetyylisilylihappona kolmena päivänä virusinfektion vuoksi. Diagnoosiksi asetettiin Reyen oireyhtymä, joka on vaikea, etiologialtaan tuntematon aivoja ja maksaa vaurioitava sairaus. Se on harvinainen ja ilmenee pääasiassa lapsilla. Reyen oireyhtymä on liitetty asetyylisilylihappon käyttöön infektioiden aikana, minkä vuoksi kuumelääkkeeksi lapsille ja nuorille tulee valita jokin muu valmiste.

**10-vuotias tyttö** sai viiden päivän kuurin sulfadiatsiini-trimetopriimia. Toisena päivänä lopettamisen jälkeen kehittyi toksinen epidermaalinen nekrolyysi (ihon laaja-alainen irtoaminen). Hoitoista ei ollut tarkempaa tietoa, eikä lapsi ollut vielä toipunut ilmoituksen tekovaiheessa (12 päivää oireiden alusta). Toksinen epidermaalinen nekrolyysi voi liittyä harvinaisena sekä sulfaan

että trimetopriimiin ja on laaja-alaisen palovamman tapaan henkeä uhkaava, koska potilas altistuu nestetasapaino- ja lämmönsäätelyhäiriöille sekä vaikeille infektioille.

**12-vuotias poika** oli saanut sitalopraamia 20 mg vuorokaudessa noin 3 kuukauden ajan, kun hänelle kehittyi *erythema fixum*-tyyppinen ihottuma pikkusormeeseen. Ihomuutos hävisi lääkehoidon lopettamisen jälkeen, eikä ole tietoa uudelleenaltistuksesta.

*Erythema fixum* (toistopunoittuma) on aina lääkkeen, esimerkiksi doksisykliinin, sulfan tai karbamatsepiinin, aiheuttama. Ihomuutos syntyy uuden altistuksen yhteydessä samaan kohtaan kuin aiemmin ja paranee muutamassa päivässä, minkä jälkeen ihoon jää pigmenttialue. ”Vanhojen” kohtien lisäksi uusi lääkealtistus voi laajentaa iho-oireistoa. Siksi potilasta ei pidä altistaa uudelleen aiheuttajaineelle diagnoosin selvittyä.

**14-vuotias poika**, jolla todettiin 4 vuorokautta olantsapiinin (annos nostettu vähitellen tasolle 20 mg/vuorokausi) aloittamisen jälkeen hieman koholla oleva seerumin alaniiniaminotransferaasi. Tehtiin ylävatsan ultraäänitutkimus, jonka löydös sopi rasvamaksa. Potilaan paino oli noussut olantsapiinilääkityksen aikana noin 40 kiloa. Painonnousu on olantsapiinin yleinen haittavaikutus ja siihen voi liittyä rasvamaksan kehittyminen, kuten tälle potilaalle. Olantsapiini voi muutenkin aiheuttaa aminotransferaasien nousua.

**15-vuotias** syöpää sairastava **poika** sai laskimoon ensin metronidatsolia 1 g puolenpäivän aikoihin ja noin 3 tuntia myöhemmin klindamysiiniä 600 mg. Klindamysiini-infusion aikana pojalle kehittyi antabus-tyyppinen reaktio (sydämentykytyys, hypotensio, kylmänhikisyys, kalpeus), joka ajateltiin metronidatsoliin yhdistettynä klindamysiini-valmisteen sisältämän bentsyylialkoholin aiheuttamaksi. Pojalle annettiin prometatsiinia laskimoon ja reaktio laukesi.

## Oma lääkehaittahavaintoni Nuoren sekavuustila ja kefaleksiinihoito

16-vuotias poika tuli keskussairaalan päivystykseen terveystieteiden lääkärin lähettämänä väsymyksen ja hajamielisyyden vuoksi. Potilaalla ei ollut aiempaa psykiatriasta anamneesia eikä tietävästi mitään päihdeiden käyttöä. Aiemmin samana vuonna häntä oli tutkittu lastentautien poliklinikalla hidastuneen pituuskasvun ja viivästyneen puberteetin vuoksi. 12-vuotiaana hän oli ollut tutkimuksissa lastenneurologian puolella kehitysviivästymän ja oppimisvaikeuksien takia. Heikkolahjaisuudesta johtuen hän oli käynyt peruskoulua mukautetussa opetuksessa. 14-vuotiaana hän oli kaatunut polkupyörällä ja saanut sen seurauksena oikean temporaaliluun murtuman sekä todennäköisesti pienen vasemmanpuoleisen subaraknoidaalivuodon.

Viikkoa ennen päivystyspoliklinikalle tuloa pojalle oli aloitettu kynsivallin tulehdukseen kefaleksiinikuuri annoksella 750 mg kahdesti päivässä. Vanhempien kuvauksen mukaan potilas oli lääkähoidon aloituksen jälkeen ollut väsynyt, hajamielinen, tuijotteleva ja poissaoleva. Monissa tilanteissa oli tullut esille lähi- ja kaukokuulohäiriöitä. Hän oli mm. hävittänyt tavaroitaan ja epäillyt muiden varastaneen niitä. Lisäksi hän oli jo jonkin aikaa nukkunut huonosti. Sairaalaan tuloa edeltävän vuorokauden ajan pojan kuvattiin olleen väsynyt, sekava ja heikosti orientoitunut.

Päivystyspoliklinikalla haasteltaessa potilas oli niukkasanaainen eikä juuri ottanut katsekontaktia. Hän vastaili moniin kysymyksiin viiveellä ja toisinaan ei tuntunut kuulevan lainkaan esitettyä kysymystä, vaan tuijotti eteenpäin omissa ajatuksissaan.

Poika kertoi äänien (esim. television) häiritsevän, mutta kielsi harha-aistimukset. Hän sanoi myös halunneensa olla viime aikoina enemmän itsekseen ja miettiä omia asioitaan, ja että oli asioita "mitä ei saa puhua kenenkään kanssa". Haastattelutilanteessa tuli esille lievää motorista levottomuutta ja itkuherkkyyttä.

Potilaalla ei ollut mitään infektio-oireita. Somaattisissa tutkimuksissa ja laboratoriotutkimuksissa ei sekavuutta selittävää syytä löytynyt. B-Hb oli matalahko 130; B-Leuk 7,4; P-K 4,1; P-Na 141; P-CRP < 1; P-Gluk 5,4; virtsan huumeseuja negatiivinen, ja EEG oli normaali.

Psykoosiepäilyn vuoksi potilas päädyttiin ottamaan nuorisopsykiatrian osastolle tarkempaa tilannearviota varten ja kefaleksiinilääkitys lopetettiin. Osastolla pojan vointi kohentui nopeasti, siten, että kaikki sekavuustilaan tai psykoosiin viittaavat oireet hävisivät kahden päivän aikana. Hänen vointiaan seurattiin vielä muutama päivä osastolla, minkä jälkeen hän kotiutui ja kykeni saman tien aloittamaan opinnot ammattikoulussa. Seitsemän kuukauden seuranta-aikana potilaan vointi on pysynyt hyvänä.

### Pohdinta

Kefalosporiineja käytetään laajalaisesti monenlaisten infektioiden hoidossa ja ne ovat yleensä varsin hyvin siedettyjä lääkkeitä. Vaikuttaa kuitenkin siltä, että joillakin ihmisillä ne voivat aiheuttaa merkittäviä keskushermostovaikutuksia. Kuvaamalla potilaalla lääkkeiden keskushermostohaittoille mahdollisesti altistavia tekijöitä ovat nuori ikä, neurologisen kehityksen viivästy-

mä sekä anamneesissa oleva kallo-aivovamma (1). Korn ym. (2) ovat esittäneet tutkimustuloksia, joiden mukaan suhteellisen lievänkin pään vamma saattaa heikentää veri-aivoesteen toimintaa jopa vuosien ajaksi, mikä oletettavasti voi lisätä lääkeaineiden penetroitumista aivokudokseen.

Kirjallisuudesta löytyy ainakin 2 kuvausta kefaleksiinihoidon aikaisesta sekavuustilasta aikuispotilailla (3, 4) ja lisäksi useita samantyyppisiä havaintoja muiden kefalosporiinien käytön yhteydessä (5). Lääkelaitoksen haittavaikutustietokantaan on tämän tapauksen lisäksi tehty 19 ilmoitusta kefalosporiinien psykiatrisista ja hermostohaitoista (Kari Salmela, Lääkelaitos).

### Kirjallisuus

1. Penttilä J, Pasila K, Tiisala A, Sipiläinen P. Delirium in an adolescent patient during treatment with cephalexin. *J Adolesc Health* 2006;39:782-783.
2. Korn A, Golan H, Melamed I, Pascual-Marqui R, Friedman A. Focal cortical dysfunction and blood-brain barrier disruption in patients with Postconcussion syndrome. *J Clin Neurophysiol* 2005;22:1-9.
3. Saker BM, Musk AW, Haywood EF, Hurst PE. Reversible toxic psychosis after cephalexin. *Med J Aust* 1973;1:497-498.
4. McDonald CA, Addis S. Cephalosporin-induced psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 2003;37:627-628.
5. Chow KM, Szeto CC, Hui AC, Wong TY, Li PK. Retrospective review of neurotoxicity induced by cefepime and ceftazidime. *Pharmacotherapy* 2003;23:369-373.



## Piroksikaamitableteille ja -kapseleille käyttörajoituksia

Oraalista piroksikaamia ei pidä käyttää lyhytaikaisten kipu- ja tulehdustilojen hoitoon. Tämän tulehduskipulääkkeen käyttöä rajoitetaan ruuansulatuskanavaan ja ihoon kohdistuneiden vakavien haittavaikutusten riskin vuoksi.

Piroksikaamin käyttöaiheina säilyvät nivelrikon, nivelreuman ja selkärankareuman oireenmukainen hoito silloin, kun muu tulehduskipulääke ei sovi potilaalle.

Suomessa ovat kaupan seuraavat oraaliset piroksikaamivalmisteet: Felden 20 mg tabletti, Felden 20 mg kapseli, kova, Bredidol 20 mg tabletti ja Piroxal 20 mg tabletti.

Käyttörajoitus ei koske paikallisesti käytettävää piroksikaami-geeliä.

Euroopan lääkevirasto EMEAn lääkevalmistekomitea sai vuoden 2006 lokakuussa valmiiksi arvionsa tavanomaisten tulehduskipulääkkeiden turvallisuudesta koskien ruuansulatuskanavaan sekä ihoon kohdistuvia haittoja sekä sydän- ja verisuonitapahtumia.

Piroksikaamin turvallisuus arvioitiin erikseen, koska sen käyttöön näytti liittyvän suurempi vakavien ruuansulatuskanavaan ja ihoon kohdistuvien haittojen riski kuin muihin tavanomaisiin tulehduskipulääkkeisiin. Lääkevalmis-

tekomitean uusimman arvion mukaan piroksikaamin hyödyt ylittävät siihen liittyvät riskit vain yllä mainituissa rajoitetuissa käyttöaiheissa.

Suomessa oli vuonna 2006 piroksikaamilla noin 1 400 käyttäjää.

Lääkelaitoksen haittavaikutustietokantaan on noin 30 vuoden aikana kertynyt 100 ilmoitusta oraalisen piroksikaamin käyttöön liittyneistä haitoista. Ilmoituksista 43 kuvasi ihohaittoja, suurimassa osassa kyseessä oli ihottuma tai nokkosrokko. Ruuansulatuselimistöön kohdistuneista haitoista saatiin 26 ilmoitusta, joista yli puolessa kuvattiin maha- tai pohjukaisuolihaavauma tai suolistoverenvuoto.

Piroksikaamia määrävän lääkärin tulisi ottaa huomioon seuraavat seikat:

- Piroksikaamia tulisi määrätä vain nivelrikon, nivelreuman ja selkärankareuman oireenmukaiseen hoitoon silloin, kun muut tulehduskipulääkkeet eivät sovellu potilaalle.
- *Piroksikaamihoito tulisi aloittaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta nivelrikon tai reumatautien hoidossa.*
- Piroksikaamihoitossa tulee käyttää pienintä tehokasta an-

nosta ja hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt. Enimmäisannos on 20 mg vuorokaudessa.

- Piroksikaamia käyttävän potilaan mahasuojälääkkeen (esim. misoprostoli tai protonipumpunestäjä) käytön tarve tulee ottaa huomioon.
- Piroksikaamia ei pidä määrätä potilaille, joilla on lisääntynyt haittavaikutusten riski, kuten aiempi ruuansulatuskanavan verenvuoto tai ihoreaktio muille lääkkeille.
- Piroksikaamia ei pidä määrätä käytettäväksi samanaikaisesti muun tulehduskipulääkkeen tai antikoagulantin kanssa. Lääkärin on muistutettava potilaalle, ettei hänen pidä käyttää myöskään ilman reseptiä saatavia tulehduskipulääkkeitä.
- Ensimmäisen, kahden viikon piroksikaamihoiton jälkeen hyödyt ja haitat tulisi arvioida.
- Piroksikaamia käyttävien potilaiden hoito tulee arvioida säännöllisesti.

Radhakrishnan Rajaratnam

## Rimonabantille käyttörajoituksia

Lihavuuden hoitoon käytettävää rimonabanttihoitoa (Acomplia) ei pidä aloittaa potilaille, joilla on vaikea masennustila tai masennuslääkitys. Tämä on jo mainittu valmisteyhteenvedon Varoituksia-osassa, mutta tätä tiukennetaan siirtämällä masennus vasta-aiheisiin. Syynä tähän muutokseen ovat lääkkeen käytön aikana ilmenneet psykeen kohdistuneet haittavaikutukset, erityisesti masennusoireet. Nämä haittavaikutukset voivat olla yleisempiä niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut jokin psyykinen sairaus.

Rimonabantin psykeen kohdistuvia haittavaikutuksia on seurattu tarkasti siitä lähtien, kun se sai myyntiluvan Euroopan unionin alueella kesäkuussa 2006.

Masennusta on arvioitu ilmenevän rimonabanttia käyttävillä henkilöillä noin kaksi kertaa yleisemmin kuin niillä lihavilla potilailla, jotka eivät sitä käytä. Li-

säksi itsemurha-ajatuksia on ilmennyt < 1 %:lla rimonabanttia saaneilla potilailla. Nyt Euroopan lääkeviraston EMEAn lääkevalmistekomitea (CHMP) on arviointinsa perusteella tullut siihen tulokseen, että valmisteyhteenvedossa aiemmin varoituksina mainitut psyken sairaudet on syytä muuttaa hoidon vasta-aiheiksi. Näin rimonabanttihoito kohdistuu paremmin niihin potilaisiin, joilla hoidon odotettavissa olevat hyödyt ovat mahdollisia haittoja suuremmat.

Rimonabantti on selektiivinen kannabinoidi, tyyppi-1-reseptorin antagonistin, jota voidaan käyttää ruokavalion ja liikunnan lisänä hoidettaessa

- lihavia potilaita, joiden painoindeksi on  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  sekä
- ylipainoisia potilaita, joiden painoindeksi on  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  ja joilla on yksi tai useampia ylipainoon liittyviä riskitekijöitä, kuten tyyppin 2 diabetes tai rasva-aineenvaihdunnan häiriö.

Jos nämä ehdot eivät täyty, rimonabanttihoitoa ei ole syytä aloittaa.

Rimonabanttihoiton aikana potilaan mielialan laskua tai muita psyykkisiä oireita on seurattava. Jos potilaalla ilmenee masennusta, rimonabanttihoito on lopetettava.

Lääkelaitoksen myyntitietojen perusteella Acomplialla on Suomessa noin 2 000 käyttäjää. Kansalliseen haittavaikutusrekisteriin on saatu 3 ilmoitusta Acompliahoiton aikana ilmenneistä psyykkisistä oireista, yhdessä tapauksessa kyseessä oli masennus. Tilanne korjaantui lääkkeen lopettamisen jälkeen.

Acomplian valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste tullaan päivittämään lähiaikoina.

Radhakrishnan Rajaratnam

## Nelfinaviirivalmisteiden myyntiluvat toistaiseksi peruutettu

Roche Oy on vetänyt Viracept-nimisten lääkevalmisteiden kaikki erät pois Suomen markkinoilta osana laajempaa, koko Euroopassa tapahtuvaa takaisinvetoa. Lääkkeen poistaminen myynnistä aiheuttaa muutoksia kyseisten potilaiden lääkitykseen. Euroopan komissio on lisäksi peruuttanut Viracept-valmisteiden myyntiluvat toistaiseksi.

Viracept on viruslääke nelfinaviiri, jota käytetään HI-virusinfektion hoidossa. Lääkkeen käyttäjiä arvioidaan olleen Suomessa noin 40.

Syy lääkkeen myynnistä poistamiseen on vaikuttavan aineen valmistuksen yhteydessä syntynyt haitallinen epäpuhtaus, etyyliimesylaatti (metaanisulfonihapon etyyliesteri). Etyyliimesylaatti luokitellaan ominaisuuksiensa vuoksi syöpää aiheuttavaksi aineeksi. Viraceptissa havaitun epäpuhtauden mahdollisesti aiheuttamaa riskiä potilaille on tässä vaiheessa vielä vaikea arvioida.

Erkki Palva

## Psykoosilääkkeiden käyttö avohoidossa vuonna 2005

*Psykoosilääkkeiden käytössä on siirrytty ns. perinteisistä uudentyyppisiin mutta aiempaa kalliimpiin lääkkeisiin, ja yksikkökustannusten lisäksi myös käyttäjämäärät ovat kasvussa. Noin puolet psykoosilääkkeiden käyttäjistä on oikeutettuja ylempään erityiskorvaukseen, jonka mukaan korvataan lääkemenot vaikeiden psykoosien ja muiden vaikeiden mielenterveyshäiriöiden hoidossa.*

Tuoreen arvion (1) mukaan 3,5 % suomalaisista sairastuu elinaikanaan psykoottisiin häiriöihin, joista yleisin on skitsofrenia. Skitsofreniaan sairastutaan tyypillisesti varhaisaikuisuudessa, mutta naisilla on toinenkin sairastumishuippu vaihdevuosien tienoilla (2). Miehet kuitenkin sairastuvat skitsofreniaan naisia useammin (3).

Psykoottisten häiriöiden hoidossa käytetään sekä ns. perinteisiä että uudempiä psykoosilääkkeitä. Psykoosien ja muiden samanaikaisten psyykkisten häiriöiden hoidossa käytetään myös muita psyykenlääkkeitä sekä epilepsialääkkeitä (taulukko 1). Epilepsiaan voi toisaalta myös liittyä psykoottisia oireita. Lisäksi dementiaan liittyy usein eriasteisia käytöshäiriöitä, joiden hoidossa voidaan myös käyttää psykoosilääkkeitä.

Psykoosilääkkeet ovat keskimääräiseltä teholtaan suunnilleen samanveroisia (4). Klotsapiinilla tosin on osoitettu olevan tehoa myös hoitoresistentissä skitsofreniassa, mutta verenkuvamuutosriskin vuoksi klotsapiinia ei suositella ensilääkkeeksi skitsofrenian hoitoon (5). Psykoosilääkkeiden tehossa on kuitenkin potilas-kohtaisia eroja. Ne myös eroavat toisistaan vaikutuskirjoltaan ja haittavaikutuksiltaan: uudet lääkkeet

tehoavat myös negatiivisiin oireisiin ja aiheuttavat vähemmän ekstrapyramidaalioireita (4).

Psykoosilääkkeiden käytössä on tapahtunut merkittävä muutos vuosituhatosen vaihteessa toisen polven psykoosilääkkeiden käytön yleistymisen myötä. Vuonna 1998 toisen polven lääkkeitä oli

Taulukko 1. Psykoottisten häiriöiden hoitoon käytettyjä lääkkeitä Suomessa

### Perinteiset psykoosilääkkeet

flupentiksoli  
haloperidoli  
klooripromatsiini  
klooriprotikseeni  
levomepromatsiini  
melperoni  
perfenatsiini  
sulpiridi  
tioridatsiini  
tsuklopentiksoli

### Uudet psykoosilääkkeet

aripipratsoli  
ketiapiini  
klotsapiini  
olantsapiini  
risperidoni

### Masennuslääkkeet

### Anksiolyytit ja unilääkkeet

Epilepsialääkkeet  
karbamatsiini  
lamotrigiini  
valproiinihappo

psykoosilääkkeiden kulutuksesta vain viidennes, mutta vuonna 2005 jo kaksi kolmasosaa. Samalla aikavälillä psykoosilääkkeiden kustannukset ovat nousseet yli kolminkertaisiksi. Koska kulutus lääkemenoksina mitattuna on tällä aikavälillä kasvanut vain parikymmentä prosenttia, suurin syy kustannusten kasvuun on uusien lääkkeiden kalleus (6), jota kuvastaa hyvin kolmen uudentyyppisen antipsykootin mahtuminen Suomen kymmenen tukkumyyntihinnoissa mitattuna käytetyn lääkemenon joukkoon vuonna 2005 (7). Hermostoon vaikuttavien lääkkeiden kustannusten kasvusta aikavälillä 2000–2004 noin 40 % aiheutui nimenomaan psykoosilääkkeistä, pääosin olantsapiinista ja ketiapiinista (8). Vuonna 2005 psykoosilääkkeistä korvausta saaneista potilaista 64 % sai korvausta toisen polven lääkkeitä, mutta näiden osuus kustannuksista oli 91 % (9).

Vuonna 2005 psykoosilääkkeistä maksettiin lääkekorvauksia sekä peruskorvauksina että kolmen eri erityiskorvausoikeuden perusteella: 112 (Vaikeat psykoosit ja muut vaikeat mielenterveyshäiriöt), 113 (Älyllisesti kehitysvammaisilla esiintyvät käyttäytymisen häiriöt) ja 188 (Vaikeahoitoinen psykoosi). Näiden erityis-

korvausoikeusluokkien kattamista lääkkeistä potilas maksoi vain viiden euron omavastuusuuden. Psykoosilääkkeiden erityiskorvausoikeus 112 oli 90 290 henkilöllä ja se oli ns. suurten kansantautien (krooniset sydän- ja verisuonitaudit, astma, diabetes) erityiskorvausoikeuksien jälkeen seuraavaksi yleisin. Erityiskorvausoikeuksien 113 ja 188 haltijoita oli 8 530 ja 10 460.

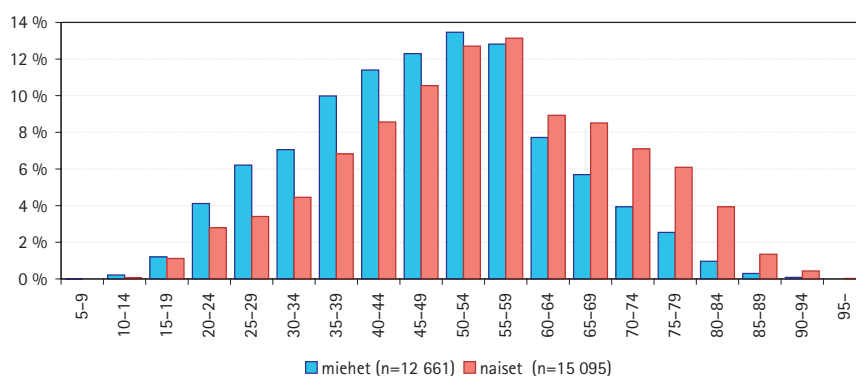
Psykoosilääkkeiden erityiskorvattavuus edellyttää vaikeaa psykoosia (skitsofrenia, harhaluuloisuushäiriö) tai muuta vaikeaa mielenterveyden häiriötä, kuten maanisdepressiivistä psykoosia. Reaktiivisten psykoosien hoito ei ole erityiskorvattavaa. Lisäksi kaikkein uusimmat ja kalleimmat lääkkeet eivät yleensä ole erityiskorvausten piirissä, eikä lääkkeistä saa korvausta lainkaan, ellei niillä ole Lääkkeiden hintalautakunnan hyväksymää korvattavaa hintaa. Vuonna 2005 erityiskorvausoikeuden 112 piirissä oli psykoosi-, masennus- ja epilepsia-lääkkeitä. Korvausoikeuteen 188 sisältyi vain olantsapiini, jonka korvattavuutta rajoitettiin vuoteen 2004 asti.

Avohoidon osuus psykoosilääkkeiden kulutuksesta on kasvanut. Vuonna 1995 avohoidon osuus kulutuksesta oli lääkeannoksina mitattuna 75 %, vuonna 2005 jo 83 % (10, 11). Vuonna 2005 Kela maksoi psykoosilääkkeistä (N05A) korvauksia yhteensä 116 634 potilaalle, joista erityiskorvaukseen oikeutettuja oli 63 166 (54 %). Korvattujen psykoosilääkkeiden keskimääräiset kustannukset potilasta kohden olivat 771 euroa (erityiskorvaukseen oikeutetuilla 1 186 euroa) ja kokonaiskustannukset 90 miljoonaa euroa, josta erityiskorvausoikeutettujen osuus oli 75 miljoonaa euroa (11, 12).

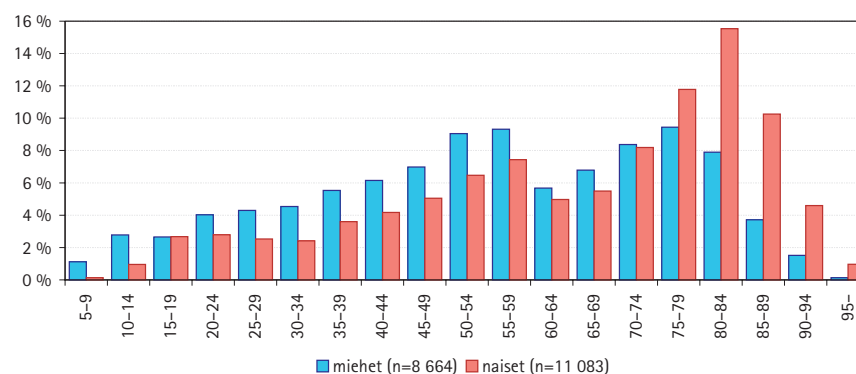
Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää psykoosilääkkeiden käyttöä sekä käytön ja kustannusten jakautumista iän, sukupuolen, äidinkielen ja asuinpaikan suhteen vuonna 2005. Peruskorvattuja psykoosilääkkeitä käyttäneet erotettiin tarkastelussa psykoosilääkkeiden erityiskorvausoikeuden haltijoista.

Taulukko 2. Tutkimusaineisto suhteessa väestöön.

	Erityiskorvausoikeuden 112 haltijat (%) (n= 27 756)	Peruskorvattuja psykoosilääkkeitä käyttäneet (%) (n=19 747)	Väestö vuoden 2004 lopussa (%)
<i>Ikä</i>			
alle 15-vuotiaat	0	2	17
15–24-vuotiaat	5	6	12
25–64-vuotiaat	74	43	54
65–74-vuotiaat	13	14	9
yli 74-vuotiaat	8	34	7
<i>Pääasiallinen toiminta</i>			
työllinen	10	14	43
työtön	3	7	6
lapsi/opiskelija	5	7	25
eläkeläinen	80	67	22
muu	3	5	4



Erityiskorvattuja psykoosilääkkeitä käyttäneet



Peruskorvattuja psykoosilääkkeitä käyttäneet

Kuva 1. Tutkimusaineiston jakautuminen iän ja sukupuolen mukaan.

## Aineisto ja menetelmät

Aineisto poimittiin Kelan reseptirekisteristä ja erityiskorvausoikeustietokannasta sekä Tilastokeskuksen Elinkeinorakenne ja työssäkäynti -tilastosta aiemmin esitetyllä tavalla (13). Alkuperäisestä, 50 % otoksen psyyken-

lääkkeitä vuonna 2005 käyttäneistä henkilöistä sisältäneestä rekisteriaineistosta poimittiin mukaan ne henkilöt, joille Kela oli maksanut korvauksia N05A-ryhmän lääkkeiden kustannuksista vuonna 2005.

Aineistosta karsittiin pois henkilöt, joilla ei ollut muita N05A-



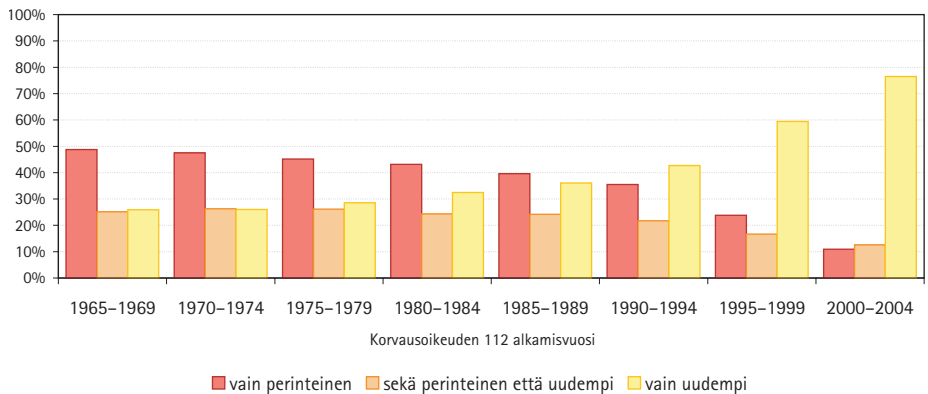
ryhmän ostoja kuin litium, proklooriperatsiini tai diksyratsiini, henkilöt, joilla erityiskorvausoikeus 112 oli voimassa vain joskus ennen vuotta 2005 tai vain osan vuotta 2005, kehitysvammaan (113), neuralgiaan (119) ja epilepsiaan (111, 181, 182, 183) liittyvien erityiskorvausoikeuksien haltijat sekä ne henkilöt, joille Tilastokeskuksen tietoja ei ollut. Tsiprasidonin, sertindolin, pimotsidin ja penfluridolin käyttäjiä oli aineistossa hyvin vähän, eikä näitä lääkkeitä otettu mukaan tarkasteluihin.

Lopullinen aineisto koostui 47 503 henkilöstä, mikä oli 41 % kaikista vuonna 2005 psykoosilääkkeistä lääkekorvauksia saaneista henkilöistä. Heistä 58 %:lla oli erityiskorvausoikeus 112 voimassa koko vuoden, mikä oli 22 % ko. korvausoikeuden haltijoista vuonna 2005. Aineiston henkilöistä 42 %:lla ei ollut koskaan ollut erityiskorvausoikeutta 112. Aineiston pääpiirteet on esitetty taulukossa 2 ja ikä- ja sukupuolijakaumat kuvassa 1. Aineiston yhteenlaskettu lääkekulutus kattoi keskimäärin 44 % psykoosilääkkeiden kulutuksesta avohoidossa vuonna 2005. Aineiston psykoosilääkekulutuksesta 90 % oli erityiskorvattua.

## Tulokset

Erytyiskorvattuja psykoosilääkkeitä käyttäneistä 54 % oli naisia, mutta alle 55-vuotiaiden ikäluokissa enemmistö oli miehiä (kuva 1). Miesten keski-ikä oli 48 vuotta, naisten 54 vuotta. Tämän aineiston perusteella arvioituna psykoosilääkkeiden käyttö oli vuonna 2005 miehillä yleisintä 45–59-vuotiailla (2,0 % ikäryhmästä), naisilla 50–69-vuotiailla (2,4 % ikäryhmästä).

Peruskorvattuja psykoosilääkkeitä käyttäneistä 56 % oli naisia; alle 75-vuotiaiden ikäluokissa enemmistö oli miehiä (kuva 1). Miesten keski-ikä oli 55 vuotta (mediaani 56 vuotta), naisten 64 vuotta (mediaani 70 vuotta). Peruskorvattujen psykoosilääkkeiden käyttäjien osuus ikäryhmästä oli tämän aineiston perusteella arvioituna suurin 90–94-



Kuva 2. Perinteisten ja uudempien psykoosilääkkeiden käyttäjien osuudet erityiskorvausoikeuden alkamisvuoden mukaan.

vuotiailla sekä miehillä (6,7 %) että naisilla (7,1 %).

Ruotsinkielisten potilaiden osuus peruskorvattujen psykoosilääkkeiden käyttäjistä (5,4 %) ei eronnut ruotsinkielisten väestöosuudesta koko maassa (5,5 %). Erytyiskorvausoikeuden haltijoista kuitenkin vain 3,8 % oli ruotsinkielisiä. Sairaanhoidopiirien osuudet aineiston erityiskorvausoikeuden haltijoista ja ruotsinkielisten asukkaiden alueittaiset väestöosuudet huomioon ottaen olisi ruotsinkielisten odotettu osuus aineistossa ollut 4,8 %. Osuus oli kuitenkin prosenttiosuutta pienempi.

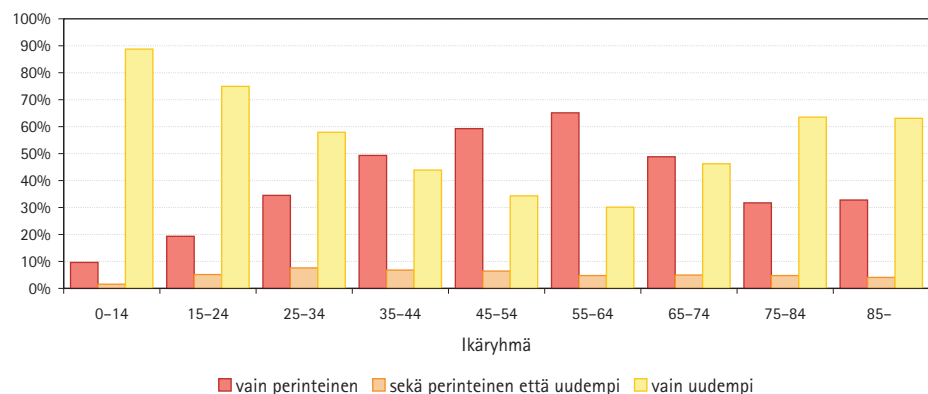
Käytettävissä oli myös tietoja henkilöiden koulutusasteesta sekä tuloista ja pääasiallisesta toiminnasta vuonna 2005. Valtaosa aineiston henkilöistä oli eläkkeellä, todennäköisimmin sairauseläkkeellä. Onkin oletettavaa, että sairauden laatu on vaikuttanut myös näihin tekijöihin hyvin voi-

makkaasti, eikä niiden tarkastelu ollut tässä yhteydessä mielekästä.

## Lääkekäyttö

Erytyiskorvausoikeuden haltijoista 31 % oli käyttänyt tarkasteluvoiton aikana vain perinteisiä psykoosilääkkeitä, 49 % vain uuden polven lääkkeitä ja 20 % molempia. Uusia lääkkeitä käyttäneiden osuus oli sitä suurempi mitä tuorempi erityiskorvausoikeus oli (kuva 2).

Peruskorvattuja lääkkeitä käyttäneistä 43 % oli käyttänyt vuoden aikana vain perinteisiä psykoosilääkkeitä, 52 % vain uudemman polven lääkkeitä ja 5 % molempia. Keski-ikäisistä valtaosa oli käyttänyt vain perinteisiä lääkkeitä, mutta suurin osa alle 35-vuotiaista ja 75 vuotta täyttäneistä henkilöistä oli käyttänyt vain uudempia lääkkeitä (kuva 3).



Kuva 3. Perinteisten ja uudempien psykoosilääkkeiden käyttäjien osuudet peruskorvattuja psykoosilääkkeitä käyttäneistä.

Nuorista ja työikäisistä (15–64-vuotiaat) vain uudempia psykoosilääkkeitä oli käyttänyt 51 % erityiskorvausoikeuden haltijoista ja 43 % muista. Vain perinteisiä lääkkeitä oli käyttänyt 27 % erityiskorvausoikeuden haltijoista ja 51 % muista. Sukupuolten välillä ei tässä ikäryhmässä ollut eroja.

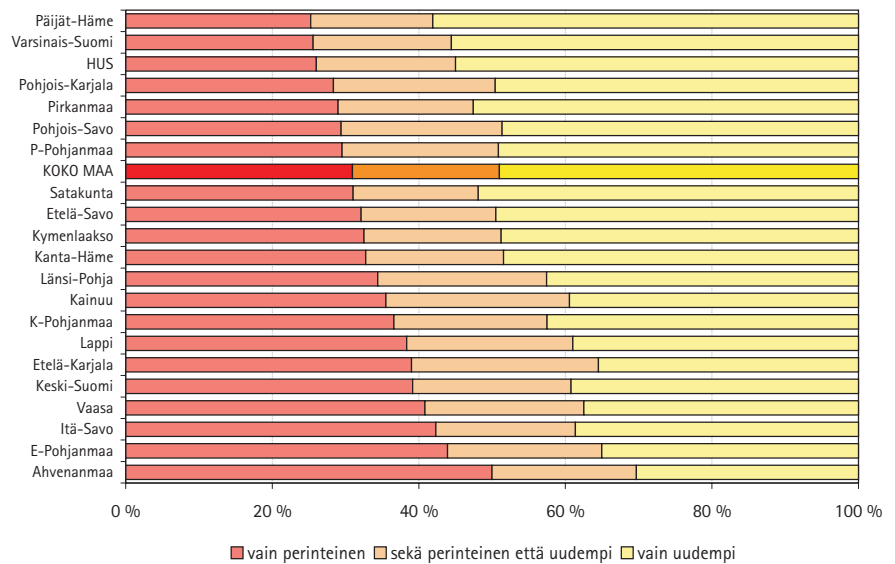
Perinteisten ja uudempien psykoosilääkkeiden käytössä oli myös alueellisia eroja. Erityiskorvausoikeuden haltijoita hoidettiin uusilla lääkkeillä koko maan keskiarvoa yleisemmin Päijät-Hämeen, Varsinais-Suomen sekä Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiireissä ja harvemmin mm. Ahvenanmaalla (kuva 4).

Peruskorvattuja psykoosilääkkeitä käyttäneitä hoidettiin uusilla lääkkeillä koko maan keskiarvoa yleisemmin Varsinais-Suomen, Pohjois-Savon ja Pohjois-Karjalan sairaanhoitopiireissä ja harvemmin mm. Ahvenanmaalla (kuva 5).

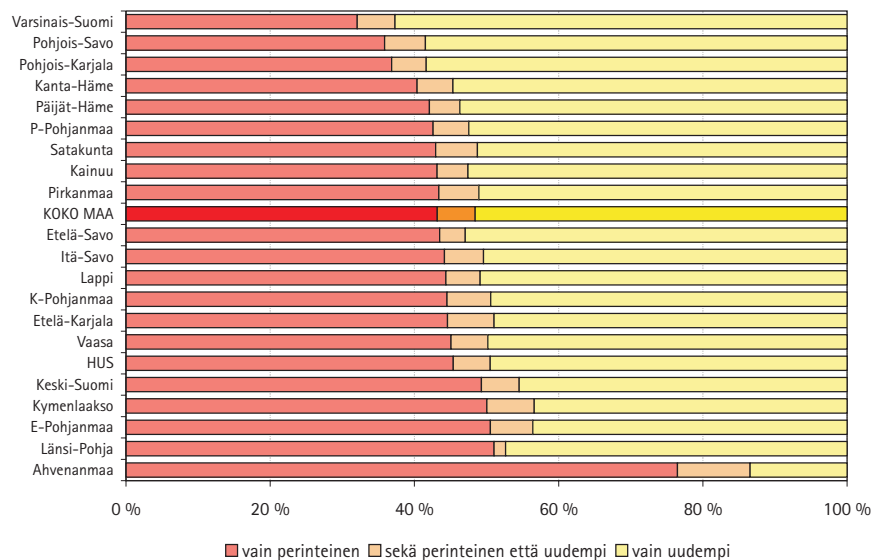
Erityiskorvausoikeuden haltijoilla käytetyimmät psykoosilääkkeet olivat olantsapiini, risperidoni ja ketiapiini. Peruskorvattujen psykoosilääkkeiden käyttäjillä käytetyimmät lääkkeet olivat risperidoni, ketiapiini ja levomepromatsiini.

Olantsapiinia, perfenatsiinia, levomepromatsiinia, klotsapiinia, klooriprotikseenia, tioridatsiinia, tsuklopentiksolia ja klooripromatsiinia käyttäneiden osuudet olivat suurempia erityiskorvausoikeuden haltijoiden kuin peruskorvattujen psykoosilääkkeiden käyttäjien ryhmässä. Risperidoni, ketiapiini, haloperidoli ja melperoni olivat yleisempiä peruskorvattuja kuin erityiskorvattuja psykoosilääkkeitä käyttäneillä (kuva 6). Flupentiksolia, sulpiridia, perisiatsiinia, aripipratsolia tai flufenatsiinia käyttäneiden osuudet jäivät kunkin lääkeaineen kohdalla alle 3 prosenttiin aineiston henkilöistä.

Erityiskorvausoikeuden haltijoilla oli vuoden aikana ollut käytössä keskimäärin 1,5 psykoosilääkettä, peruskorvattuja lääkkeitä käyttäneillä keskimäärin 1,1 sukupuolesta riippumatta. Erityiskorvausoikeuden haltijoista 63 % (miehistä 61 %, naisista 65 %)



Kuva 4. Perinteisten ja uudempien psykoosilääkkeiden käyttäjien osuudet erityiskorvattujen psykoosilääkkeiden käyttäjistä sairaanhoitopiireittäin.



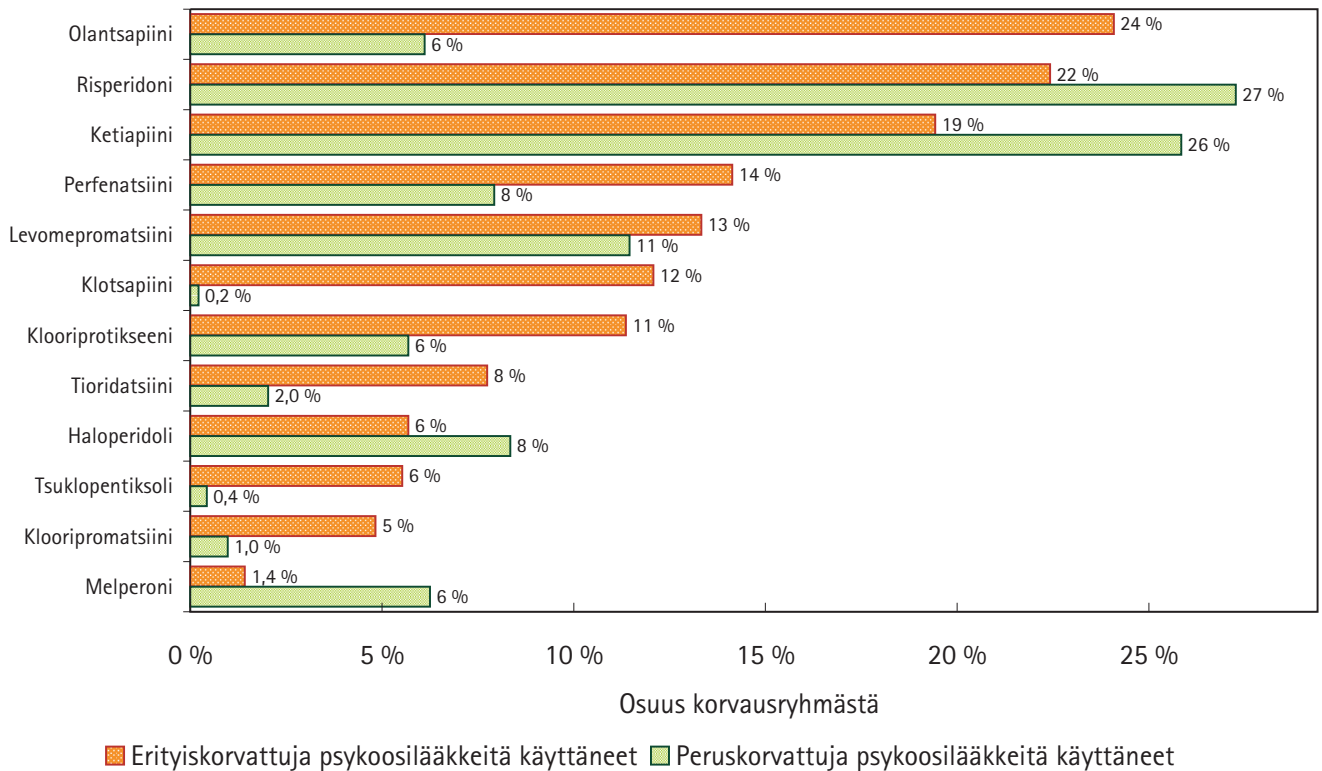
Kuva 5. Perinteisten ja uudempien psykoosilääkkeiden käyttäjien osuudet peruskorvattujen psykoosilääkkeiden käyttäjistä sairaanhoitopiireittäin.

oli vuoden aikana saanut korvauksia vain yhdestä psykoosilääkkeestä, 90 % enintään kahdesta. Peruskorvattuja lääkkeitä käyttäneistä 90 % oli saanut korvauksia vain yhdestä psykoosilääkkeestä.

Erityiskorvausoikeuden haltijoista 19 % oli käyttänyt psykoosilääkkeiden lisäksi epilepsialääkkeitä, 6,2 % litiumia ja 1,8 % molempia näistä. Peruskorvattujen psykoosilääkkeiden käyttäjistä 11 % oli käyttänyt epilepsialääkkeitä ja 0,6 % litiumia.

## Lääkekustannukset

Koko aineiston psykoosilääkekustannuksista uudempien psykoosilääkkeiden osuus oli 93 %. Potilaskohtaiset vuotuiset psykoosilääkekustannukset vaihtelivat suuresti korvausryhmän, sukupuolen ja käytetyn lääketyyppin mukaan (taulukko 3). Miesten keskimääräiset psykoosilääkekustannukset olivat poikkeuksetta jonkin verran suuremmat kuin naisten. Erityiskorvausoikeuden haltijoiden psykoosilääkekustannukset olivat keskimäärin 5–6 kertaa suuremmat kuin peruskorvattuja lääkkeitä käyttäneiden.



Kuva 6. Yleisimpiä psykoosilääkkeitä käyttäneiden osuudet korvausluokittain.

Psykoosilääkekustannukset olivat keskimäärin pienimmät vain perinteisiä psykoosilääkkeitä käyttäneillä. Heihin verrattuna keskimääräiset kustannukset olivat vain toisen polven psykoosilääkkeitä käyttäneillä noin 8–10-kertaiset ja sekä perinteisiä että uudempia lääkkeitä käyttäneillä noin 12–13-kertaiset.

Korkeimmat yksittäisen potilaan psykoosilääkekustannukset olivat erityiskorvaukseen oikeutetuilla miehillä noin 17 800 euroa, naisilla 15 100 euroa vuodessa. Peruskorvattujen lääkkeiden käyttäjillä suurimmat vuotuiset psykoosilääkekustannukset olivat miehillä 5 800 euroa, naisilla 5 200 euroa.

### Pohdinta

Psykoosilääkkeiden kulutuksen kasvu ja sen laadullinen muutos saattavat osittain selittyä uuden polven lääkkeiden perinteisiä laajemmalla vaikutuskirjolla ja paremmalla siedettävyydellä. Perinteiset psykoosilääkkeet ovat kuitenkin edullisia ja ne tehoavat hyvin positiivisiin oireisiin. Niistä etenkin perfenatsiini on menestynyt hyvin skitsofrenian hoidon

viimeaikaisissa vertailututkimuksissa (14, 15). Perinteisillä psykoosilääkkeillä on toisaalta runsaasti haittavaikutuksia, ja varsinkin nk. suuriannosneuroleptit (klooripromatsiini, kloori-

protikseeni, levomepromatsiini, promatsiini ja tioridatsiini) ovat aiheuttaneet myös runsaasti kuolemaan johtaneita myrkytyksiä. Perinteisten psykoosilääkkeiden käytön väheneminen näkyikin

Taulukko 3. Aineiston henkilöiden keskimääräiset psykoosilääkekustannukset vuonna 2005

	Erityiskorvausoikeuden haltijat		Peruskorvattuja lääkkeitä käyttäneet	
	Kustannus (€), suluissa korvaus-%	Omapastuu (€)	Kustannus (€), suluissa korvaus-%	Omapastuu (€)
<i>Vain perinteisiä psykoosilääkkeitä käyttäneet</i>				
Miehet	186 (91 %)	18	47 (39 %)	29
Naiset	145 (89 %)	17	42 (39 %)	25
<i>Vain uudempia psykoosilääkkeitä käyttäneet</i>				
Miehet	1 743 (98 %)	33	374 (60 %)	149
Naiset	1 501 (98 %)	30	352 (61 %)	137
<i>Sekä perinteisiä että uudempia psykoosilääkkeitä käyttäneet</i>				
Miehet	2 176 (98 %)	42	627 (66 %)	217
Naiset	1 858 (98 %)	40	493 (65 %)	171

myös psykoosilääkkeiden aiheuttamien myrkytyskuolemien määrän puolittumisena vuodesta 2000 vuoteen 2004 (16, 17).

Psykoosilääkkeiden kokonaiskulutuksen kasvua selittää osaltaan myös se, että psykoosilääkkeiden erityiskorvausoikeuksien määrä on ollut kasvussa koko 2000-luvun alkupuoliskon: vuonna 2005 erityiskorvausoikeuden 112 haltijoita oli 16 % enemmän kuin vuonna 2000. Kasvu selittyy osittain väestön ikääntymisellä, sillä 55 vuotta täyttäneiden henkilöiden väestöosuus kasvoi vastaavalla aikavälillä 14 %, ja psykoosilääkkeiden erityiskorvauksiin oikeutettujen osuus ikäluokasta kasvaa iän myötä: vuonna 2005 erityiskorvausoikeuden 112 haltijoita oli 55 vuotta täyttäneistä 2,9 % ja alle 55-vuotiaista 1,2 % (18).

Tämän tutkimuksen perusteella peruskorvattuja psykoosilääkkeitä käyttävät ovat keskimäärin vanhempia kuin erityiskorvattuja käyttävät; vuonna 2005 peruskorvattuja lääkkeitä käyttäneistä yli kolmannes oli 75 vuotta täyttäneitä. Vanhusten peruskorvattujen psykenlääkkeiden käyttöä on kuvattu tarkemmin erillisessä tutkimuksessa (13).

Selviä eroja korvausryhmän ja erityiskorvausoikeuden alkamisvuoden mukaan oli havaittavissa perinteisten ja uudempien psykoosilääkkeiden sekä yksittäisten lääkeaineiden käytössä. Nuorten ja työikäisten ikäryhmässä ei ollut sukupuolieroja uudempien psykoosilääkkeiden käyttäjien osuudessa. Vain perinteisiä psykoosilääkkeitä oli käyttänyt useampi peruskorvattujen lääkkeitä käyttäjistä (43 %) kuin erityiskorvausoikeuden haltijoista (31 %). Tämä saattaa selittyä osaksi sillä, että ilman erityiskorvausoikeutta potilaan maksettavaksi jäävät lääkekustannukset moninkertaistuvat siirryttäessä perinteisestä lääkkeestä uudempaan, kun taas erityiskorvausoikeuden haltijalle lääkkeen hinnalla ei ole euromääräisesti suurta merkitystä (taulukko 3).

Keskimääräiset psykoosilääkekustannukset olivat suurimmat niillä potilailla, jotka olivat käyt-

täneet sekä perinteisiä että uudempiä lääkkeitä, joten kahden erityyppisen lääkkeen käyttö vaikuttaa pikemminkin samanaikaiselta kuin siirtymiseltä yhdestä lääketyypistä toiseen tarkasteluvouden aikana.

Skitsofrenian Käypä hoito -suosituksessa (5) mainitaan psykoosien lääkehoidon keskeisenä tekijänä häirtävien välttäminen. Sen merkitys korostuu etenkin vanhusten hoidossa (19, 20). Yli 60 % peruskorvattuja psykoosilääkkeitä käyttäneistä vanhuksista olikin käyttänyt vain uusia psykoosilääkkeitä. Uusia psykoosilääkkeitä käyttäneiden suhteellinen osuus oli kuitenkin suurin alle 25-vuotiailla (kuva 3). Toisen polven lääkkeitä katso- taankin mahdollistavan lääkehoidon varhaisemman aloittamisen nuorten potilaiden psykoottisten häiriöiden hoidossa (19).

Käypä hoito -suosituksen (5) mukaan uudempien psykoosilääkkeiden käyttöä ensipsykoosien hoidossa puoltavat niiden vähäisemmät neurologiset häirtävien vaikutukset ja laajempi vaikutuskirjo, joskin myös perinteisten psykoosilääkkeiden mainitaan soveltuvan ensipsykoosien hoitoon ja etenkin sellaisille potilaille, jotka ovat niistä jo aiemmin hyötäneet. Tässä aineistossa potilailla oli sitä useammin käytössään perinteisiä psykoosilääkkeitä mitä kauemmin sairaus oli kestänyt (kuva 2). Erit- täin hyvin vaikuttaisi toteutuvan myös suositus käyttää psykoosilääkettä monoterapiana (5), sillä kolme neljäsosaa aineiston potilaista oli saanut vuoden 2005 aikana korvauksia vain yhdestä psykoosilääkkeestä.

Litiumia, karbamatsepiinia ja valproaattia suositellaan mieli- alanvaihteluihin ja aggressiivisen käyttäytymisen hallintaan (5). Näitä (tai lamotrigiinia) oli käytössä joka neljännellä erityiskorvausoikeutetuista ja joka kahdeksannella peruskorvattujen psykoosilääkkeiden käyttäjistä.

### **Psykoosilääkkeet laitoshoidossa**

Avo- hoidossa psykoosilääkkeistä korvauksia saaneista potilaista osa on ollut myös laitoshoidossa.

Psykiatrisessa laitoshoidossa oli vuonna 2005 yhteensä 32 054 potilasta ja 1 779 768 hoitopäivää. Hoitojakson pituus oli keskimäärin 40 päivää, skitsofreniaa sairastavilla 6 400 potilaalla 75 päivää (21). Laitospotilaiden lääkehoitotietoja vuodelta 2005 on hoitoilmoitusrekisterissä 99,7 prosentille potilaista (22).

Vuosina 2000–2005 keskimääräisen hoitojakson pituus on pysynyt samana, mutta potilasmäärä on vähentynyt 2 % ja hoitopäivien määrä 9 % (21, 23). Viimemainittu selittää osaltaan psykoosilääkekulutuksen laitoshoidon osuuden pienenemistä. Vaikka ilman lääkkeitä hoidettujen laitospotilaiden osuus on kyseisellä aikavälillä pienentynyt 12 prosentista 9 prosenttiin (21, 23), psykoosilääkkeiden käyttö on laitoshoidossa pysynyt jokseenkin samassa laajuudessa sekä mies- että naispotilailla (n. 65 %) (22). Iäkkäillä psykoosilääkkeiden käyttö on laitoshoidossa jonkin verran yleisempää (n. 74 %) kuin työikäisillä (n. 68 %) (22).

### **Kustannuskehitys**

Psykoosilääkkeiden yksikkökustannukset ovat jonkin verran laskeneet tämän tutkimuksen tarkasteluvuodesta. Vuoden 2006 alussa korvattavien lääkkeitä kohtuullisia tukkuhintoja leikattiin 5 prosentilla ja lääkevaihtoa laajennettiin psykoosilääkkeiden rinnakkaisvalmisteisiin. Tukkuymyyn- hinnoissa mitattuna myydyimpien psykoosilääkkeiden eli olantsapiinin, ketiapiinin ja risperidonin alkuperäis(tabletti)valmisteiden hinnat ovat vuodesta 2005 vuoteen 2007 laskeneet jokseenkin tukkuhintaleikkauksen verran (5–6 %). Klotsapiinivalmisteiden hinnat ovat laskeneet vuodesta 2005 enimmillään jopa 40 %. Risperidonin ja ketiapiinin alkuperäisvalmisteiden rinnalle on tullut noin 40 % edullisempia kilpailevia valmisteita, jotka on hyväksytty ylempään erityiskorvauksen piiriin. Lisäksi myös risperidonin alkuperäisvalmisteiden tukkuymyyn- hintaa lasketaan noin 40 % vuoden 2007 aikana.

Huolimatta uuden polven psy-



koosilääkkeiden kalleudesta lääkehoito muodostaa vain pienen osan psykoottisten häiriöiden yhteiskunnalle aiheuttamista kustannuksista muiden suorien (laitohoito, avohoidon kuntoutus) ja epäsuorien kustannusten (menetetty tuottavuus, työkyvyttömyyseläkkeet) muodostaessa valtaosan kustannuksista (24). Kohonneiden lääkekustannusten vastapainona onkin otettava huomioon uusien lääkeaineiden ja -muotojen tuomat hyödyt psykoottisten häiriöiden hoidossa.

## Kiitokset

*Kirjoittaja kiittää Simo Pelanteria (STAKES) lääkehoidon käyttöä psykiatrian erikoisalalla vuonna 2005 koskevista hoitoilmoitusrekisterin tiedoista.*

## Kirjallisuus

1. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, ym. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(1):19-28.
2. Suvisaari J. Incidence and risk factors of schizophrenia in Finland. Helsinki: KTL; 1999.
3. McGrath JJ. The surprisingly rich contours of schizophrenia epidemiology. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64(1):14-6.
4. Huttunen M. Lääkkeet mielen hoidossa. Helsinki: Duodecim; 2006.
5. Suomen Psykiatriyhdistys ry. Skitsofrenia. Käypä hoito -suositus. Duodecim. 2001;117(24):2640-57. <http://www.kaypahoito.fi>.
6. Martikainen J, Koskinen H. Psykoosilääkkeiden kulutus ja kustannukset vuosina 1998–2005. Teoksessa: Suomen lääketilasto 2005. Helsinki: Lääkelaitos ja Kela; 2006. s. 30-4.
7. Voipio T. Lääkemyyntin kasvu pienentynyt. *TABU*. 2006;13(1):20.
8. Klaukka T, Idänpään-Heikkilä JE, Rajaniemi S, ym. Lääkekustannusten kasvun taustatekijät vuosina 2000–2004. *Suom Lääkäril*. 2005;60(12-13):1424-8.
9. Klaukka T. Pharmaceutical services and the use of medicines. Teoksessa: Koskinen S, Aromaa A, Huttunen J, Teperi J (toim.). *Health in Finland*. Helsinki; KTL, STAKES ja Sosiaali- ja terveysministeriö: 2006. s. 148-50.
10. Lääkelaitos ja Kela. Suomen lääketilasto 1995. Helsinki: Lääkelaitos ja Kela; 1996.
11. Lääkelaitos ja Kela. Suomen lääketilasto 2005. Helsinki: Lääkelaitos ja Kela; 2006.
12. Kela. Lääkekorvaustilastot ([www.kela.fi](http://www.kela.fi)).
13. Koski-Pirilä A. Vanhukset ja peruskorvatut psyykenlääkkeet. *TABU*. 2007;15(2):21-5.
14. Tiuhonen J, Walhbeck K, Lönnqvist J, ym. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *Brit Med J*. 2006;333(7561):224-7.
15. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM ym. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:633-47.
16. Vuori E, Ojanperä I, Nokua J, Ojansivu R-L. Oikeuskemiallisesti todetut myrkytyskuolemat vuosina 2000 ja 2001. *Suom Lääkäril*. 2003;58(35):3403-7.
17. Vuori E, Ojanperä I, Nokua J, Ojansivu R-L. Oikeuskemiallisesti todetut myrkytyskuolemat Suomessa vuosina 2002–2004. *Suom Lääkäril*. 2006; 61(21-22):2339-44 .
18. Kela. Sairausvakuutusilasto 2005. Helsinki: Kela; 2006.
19. Koponen H, Lönnqvist J. Psykoosilääkkeet. Hoidon periaatteet. Kapseli 29. Tampere: Lääkelaitos ja Kela; 2001.
20. Rohto-keskus. Toisen polven psykoosilääkkeiden asema vanhuspotilaiden hoidossa. *Suom Lääkäril*. 2004;59(39):3632.
21. STAKES. Tilastotiedote 24/2006. Psykiatrian erikoisalalan laitohoito 2005.
22. STAKES. Tilastotiedote 24/2006. Psykiatrian erikoisalalan laitohoito 2005. Tiedotteeseen liittyvä lisämateriaali: Lääkehoidon käyttö psykiatrian erikoisalalla 2001–2005.
23. STAKES. Tilastotiedote 29/2005. Psykiatrian erikoisalalan laitohoito 2004.
24. Parvinen P, Herse F, Väänänen J. Skitsofrenia – yleisin psykoosi: kustannukset ja hoidon kehitys. Lillrank & Co, 19.1.2007.

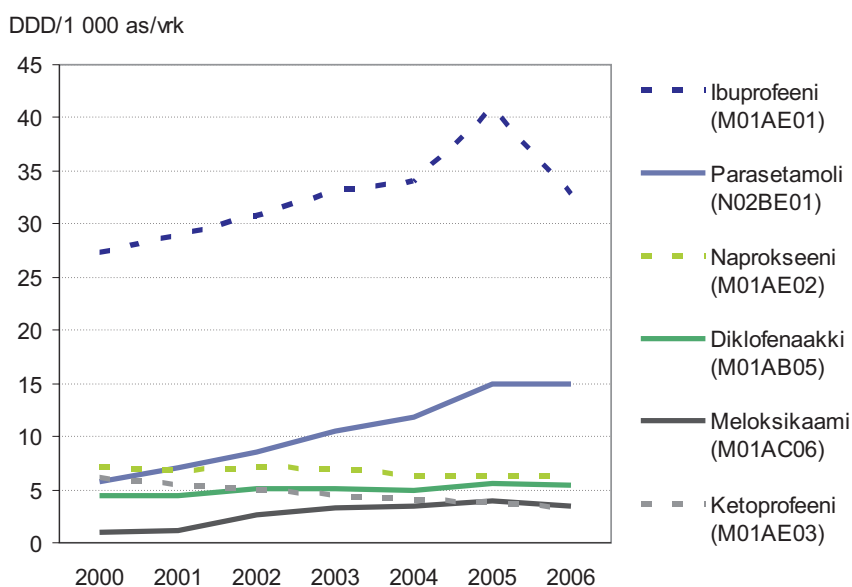
## Tavallisimmat särkylääkkeet 2000-luvulla

Yleisimmin käytetyt tulehduskipulääkkeet Suomessa ovat ibuprofeeni, naprokseeni, diklofenaakki, meloksikaami ja ketoprofeeni (kuva 1). Parasetamolien käyttö on meillä edelleen vähäistä muihin Pohjoismaihin verrattuna, vaikka sen kulutus on lisääntynyt tasaisesti viime vuosina (kuva 2). Uudempi tulokas nivelrikon aiheuttamien kipujen hoidossa on ruston ja nivelnesteen synteysiin vaikuttava glukosamiini.

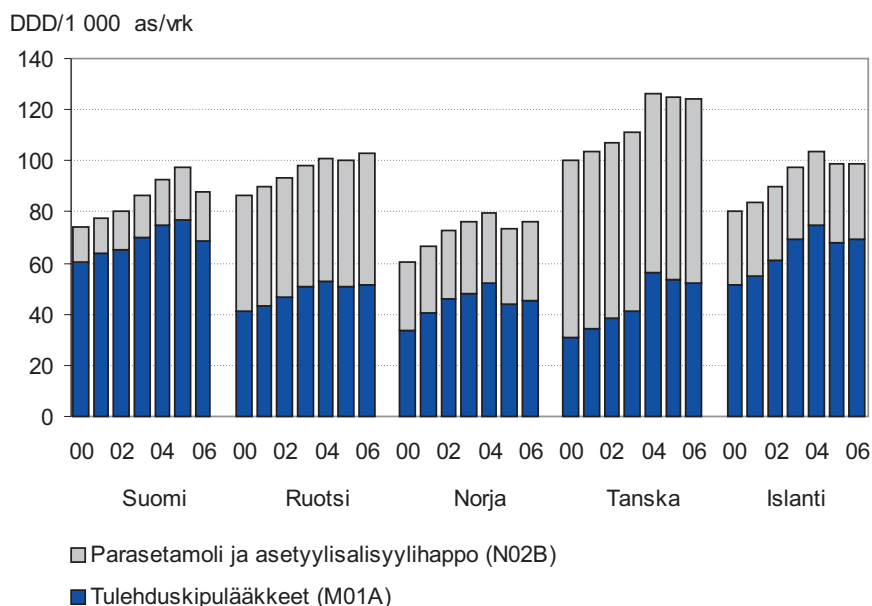
Suomessa ibuprofeenin kulutus näyttää vähentyneen viime vuonna. Syynä on todennäköisesti vuonna 2006 voimaan tullut lääkelain muutos, joka poisti apteekkeille annettavat alennukset. Tämän johdosta apteekit ostivat tavallista suurempia määriä suurimennekkisiä itsehoitovalmisteita varastoon vuoden 2005 lopussa, jolloin vuoden 2006 kulutus oli vastaavasti pienempi. Varastoon osto näkyy myös parasetamolien kohdalla, jonka vuosia jatkunut kulutuksen kasvu näyttää tasaantuneen vuonna 2006.

Ibuprofeeni on kaikissa Pohjoismaissa eniten käytetty tulehduskipulääke. Islannissa diklofenaakin kulutus on lähes kaksinkertainen verrattuna muihin maihin. Suomi on Pohjoismaista ainoa, jossa naprokseenia käytetään enemmän kuin diklofenaakkia. Meloksikaami on kuuden eniten käytetyn särkylääkkeen joukossa vain Suomessa (taulukko).

Koksibien kulutus lisääntyi hyvin nopeasti 2000-luvun alkuvuosina. Nousua seurasi vielä jyrkempi lasku, kun havaittiin rofekoksibin käyttöön liittyvä kar-



Kuva 1. Eniten käytettyjen särkylääkkeiden kulutus Suomessa 2000-luvulla.



Kuva 2. Särkylääkkeiden kulutus Pohjoismaissa 2000-luvulla.

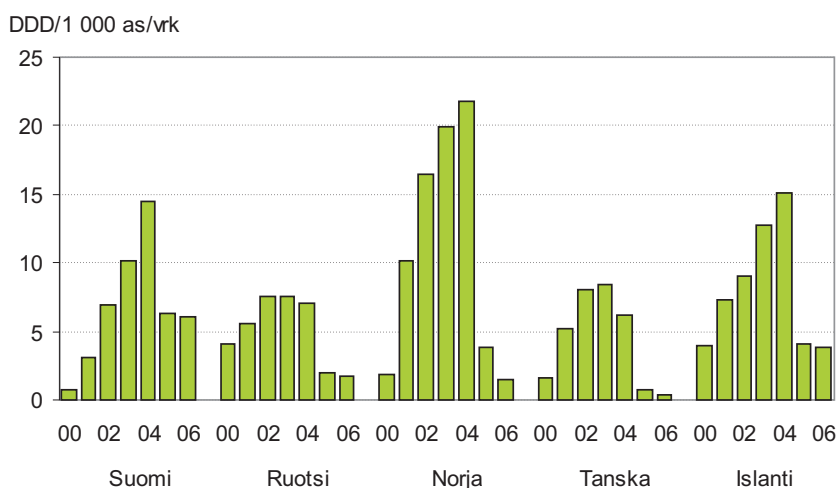
Kuusi eniten käytettyä (DDD/1 000 as/vrk) särkylääkettä Pohjoismaissa vuonna 2006.

	Suomi	Ruotsi	Norja	Tanska	Islanti
1	Ibuprofeeni (32,9)	Parasetamoli (41,4)	Parasetamoli (27,3)	Parasetamoli (59,3)	Ibuprofeeni (35,1)
2	Parasetamoli (15,0)	Ibuprofeeni (18,5)	Ibuprofeeni (15,2)	Ibuprofeeni (20,6)	Parasetamoli (20,2)
3	Glukosamiini (6,8)	Diklofenaakki (11,0)	Diklofenaakki (8,7)	Glukosamiini (14,4)	Diklofenaakki (18,7)
4	Naprokseeni (6,3)	ASA, yhdistelmävalmisteet (7,8)	Glukosamiini (5,2)	ASA, yhdistelmävalmisteet (10,6)	ASA (14,9)
5	Diklofenaakki (5,5)	Naprokseeni (7,0)	Piroksikaami (4,7)	Diklofenaakki (7,0)	Naprokseeni (6,6)
6	Meloksikaami (3,5)	Glukosamiini (6,2)	Naprokseeni (4,5)	Etodolaakki (3,5)	Ketoprofeeni (0,3)

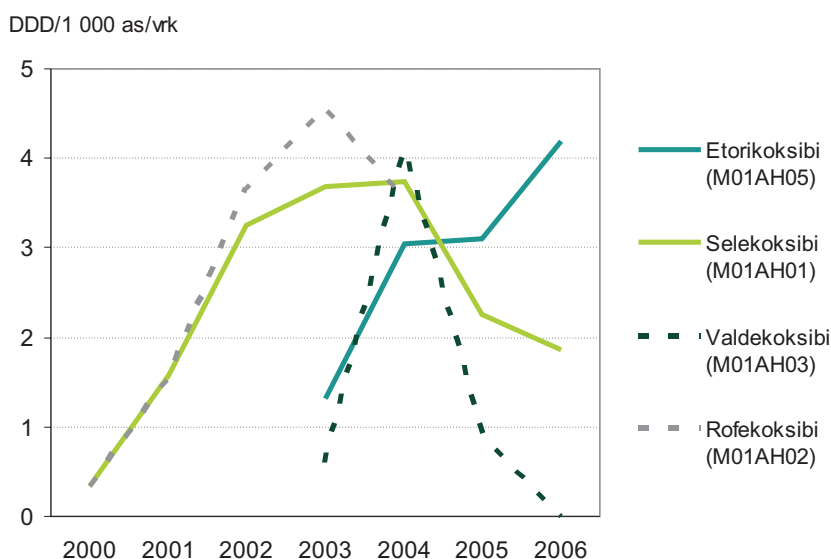
diovaskulaaritapahtumien lisääntynyt vaara. Rofekoksibi vedettiin markkinoilta vuonna 2004 ja valdekoksibi huhtikuussa 2005. Myös selekoksibin käyttö väheni vuoden 2004 jälkeen. Tanskassa ja Ruotsissa koksibit otettiin käyttöön maltillisemmin, ja viime vuosina niiden käyttö on lopunut lähes täysin etenkin Tanskassa (kuva 3).

Suomessa selekoksibia käytetään Pohjoismaista eniten, ja myös etorikoksibin kulutus on jatkuvasti kasvanut hieman (kuva 4), toisin kuin muissa Pohjoismaissa. Voi toivoa, että koksibien nykyinen käyttö kohdistuu aikaisempaa paremmin siihen ryhmään, jolle koksibit oli alun alkaenkin tarkoitettu eli potilaille, joilla on suurentunut maha-suolikanavan verenvuodon vaara, mutta ei valtimopuolen tukoksille altistavia tekijöitä.

Edellä mainittujen särkylääkkeiden joukosta meillä viime vuosina on selvästi lisääntynyt vain glukosamiinin kulutus, joka yli kaksinkertaistui vuosien 2004 (3,3 DDD/ 1 000 as./vrk) ja 2006 (6,8 DDD/ 1 000 as./vrk) välillä. Glukosamiinia käytetään Tanskassa selvästi enemmän kuin Norjassa, Suomessa tai Ruotsissa. Islannissa glukosamiini luokiteltiin lääkkeeksi vasta viime vuoden lopulla, joten vain osa sen kulutuksesta (0,2 DDD/ 1 000 as./vrk) on näkyvä vuoden 2006 lääketilastoissa.



Kuva 3. Koksibien kulutus Pohjoismaissa 2000-luvulla.



Kuva 4. Koksibien kulutus Suomessa 2000-luvulla.

## Verestä moneksi ja turvallisesti

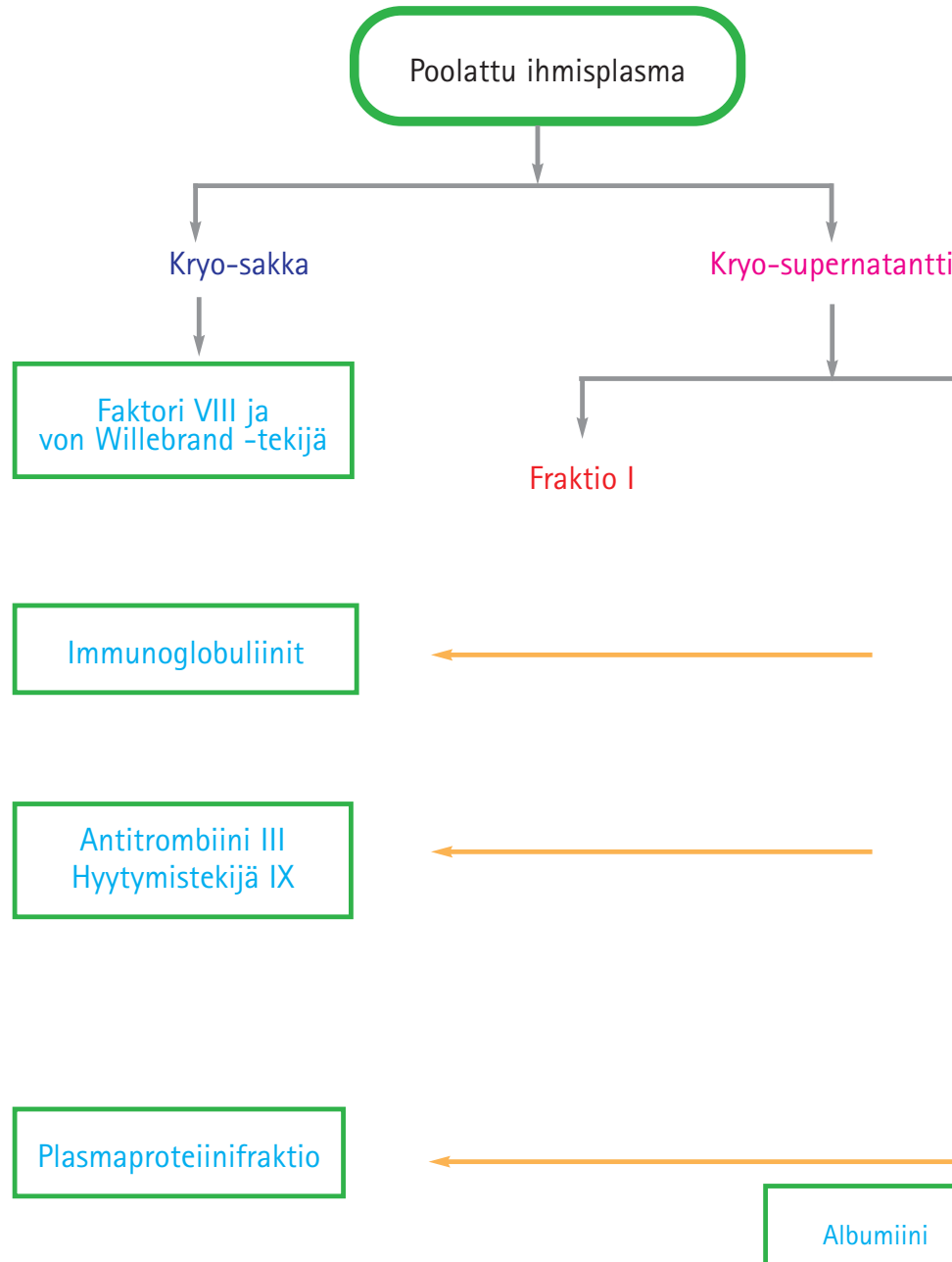
Veren terapeuttinen käyttö on saanut alkunsa jo 1900-luvun alussa koko ihmisveren siirron yleistyessä, mutta verivalmisteiden teollinen valmistaminen kehittyi vasta 1940-luvulla, jolloin Cohn työtovereineen kehitti plasman fraktioinnin. Tähän etanoli-fraktiointiin perustuu edelleen plasmaperäisten lääkkeiden valmistaminen Euroopassa.

Kallisarvoisesta ihmisverestä otetaan kaikki komponentit talteen (kuva). Proteiinien puhdistaminen ja käytön turvallisuus ovat parantuneet merkittävästi vuosien myötä. On huomattava, että veren siirrossa virusturvallisuus on yksilökohtainen, mutta plasma-valmisteita käytettäessä useat potilaat voivat altistua virusinfektioille, kuten tapahtui Ranskassa 1980-luvulla HI-viruksen levitessä verenvuototautia sairastavien potilaiden keskuuteen. Tämän takia veren virusturvallisuus on erityisen tarkastelun kohteena. Ensimmäkin verenuovuttajien virusinfektioiden seulontaan tarkoitetut testausmenetelmät ovat herkempiä kuin ennen. Lisäksi serologisten testien eli vasta-aineiden toteamiseen tarkoitettujen testien rinnalle on tullut nukleinihappojen monistamiseen perustuva menetelmä (PCR, NAT), jolloin myös latenssivaiheen infektiot voidaan todeta ennen kuin vasta-aineita on muodostunut. Virusten lisäksi myös variantti Creutzfeldt-Jakobin taudin (CJD) leviäminen pyritään estämään hylkäämällä sellaiset verenuovuttajat, joilla on perheenjäsentensä sairauksien vuoksi riski saada TSE, tai henkilöt, jotka ovat saaneet sarveiskalvon tai kovakalvon siirännäisen tai joita on aiemmin hoidettu ihmisen aivolisäkkeestä saaduilla lääkkeillä. Lisäksi vuoden kestänyt oleskelu Britanniassa vuosina 1980–1996, jolloin CJD-riski oli

korkeimmillaan, on esteenä veren luovutukselle.

Valmistusprosessit ovat kehittyneet vuosien myötä, mikä on lisännyt plasmaperäisten valmisteiden virusturvallisuutta. Cohnin etanoli-fraktiointi tuhoaa osin vaipallisia viruksia. Menetelmää kehitettiin lisäämällä detergentti-

liuotinkäsittely (S/D, *solvent detergent*) tehostamaan vaipallisten virusten tuhoutumista. Matalaa pH:ta ja pepsiinikäsittelyä käytetään myös virusten inaktivoimiseksi. Virussuodatus 15–20 nanometrin huokoskoon suodattimella on kaikkein tehokkain virusten poistomenetelmä, koska se pois-



taa sekä vaipalliset että vaipattomat virukset. Parvovirukset ovat ongelmallisia, sillä ne ovat sekä pieniä ja että fysikaalisesti kestäviä. Euroopan monografiassa onkin asetettu raja näille viruksille, jos plasmata käytetään anti-D-immunoglobuliinin valmistamiseen.

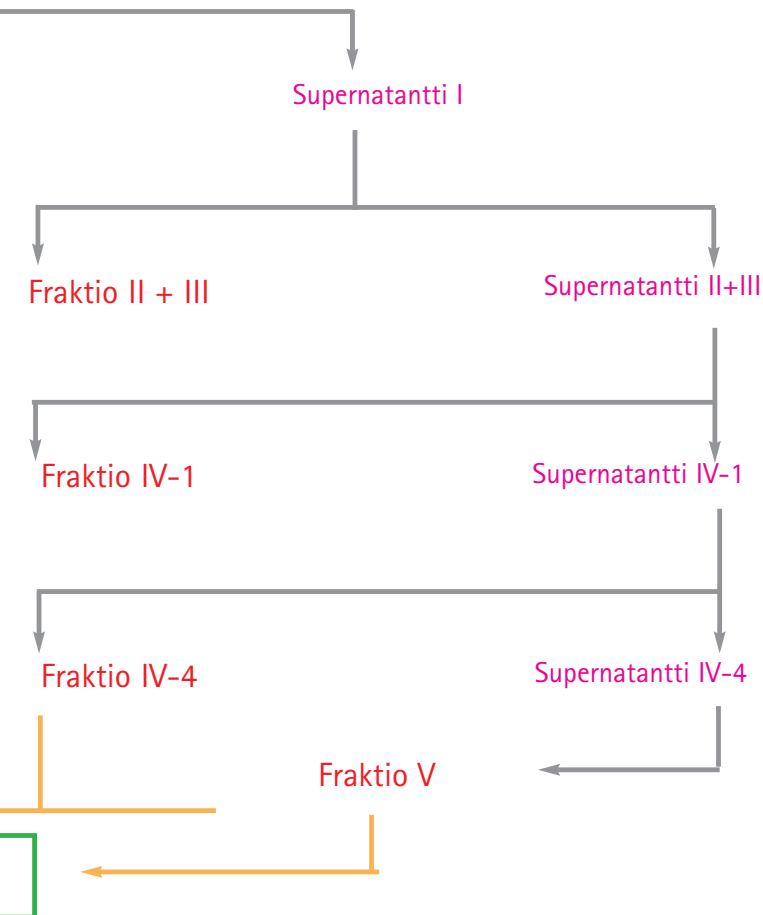
### Plasman sertifiointi

Euroopan parlamentti on asettanut "veridirektiivinä" tunnetun direktiivin 2002/98/EC, jonka jäsenmaat ovat hyväksyneet kansallisesti vuonna 2005. Tämä direktiivi asettaa velvoitteet ihmisveren luovutuskeskuksille ja testauksille riippumatta siitä, mikä on veren

käyttötarkoitus. Plasmaperäisten lääkkeiden laadun ja turvallisuuden lisäämiseksi on EMEA on myöntänyt *Plasma Master File* (PMF) -sertifikaatteja vuodesta 2004. Plasman sertifiointi tarkoittaa sitä, että plasman laatu on arvioitu ja hyväksytty keskitetysti. Näin jokainen EU:n jäsenmaa voi hyväksyä sertifioidun plasman lääkevalmistukseen. Tämä helpottaa paitsi lääkearviointia, myös plasmaperäisten lääkevalmistajien dokumentointia. Plasman sertifiointin ehdottomasti suurin hyöty on verivalmisteiden turvallisuuden parantuminen.

*Plasma Master File* -aineiston arvioi kaksi jäsenmaan laatuarviointijaa. Ihmisplasmasta selvitetään sen kaikki vaiheet veren luovutuksesta plasmapooliin. Plasmasta tulee toimittaa lisäksi vuosittain epidemiologinen selvitys, jossa ilmoitetaan ensiluovuttajien ja toistuvasti luovuttajien HI-, hepatiitti-C- ja hepatiitti-B-virusinfektioiden esiintyvyys. Tärkeä osa virusturvallisuutta on luovuttajien jäljitettävyyden. Näin myös piilevät infektiot jäljitetään ja mahdollisesti infektioituneet valmiste-erät saadaan pois markkinoilta. EU:n viranomaiset tarkastavat sertifioidun PMF:n haltijan verenluovutuskeskukset kahden vuoden välein. Samoin he tarkastavat myös EU:n ulkopuolisia keskuksia, millä pyritään siihen, että EU:n vaatimat standardit täyttyvät niissäkin.

Plasman sertifiointia määrittelee EMEAn ohjeisto BWP/3794/03 *Guideline on the Scientific Requirements for a Plasma Master File* ja plasmaperäisten valmisteiden valmistusta ohjeisto BWP/269/95 *Note for Guidance on Plasma-Derived Products*.





## Kliiniset lääketutkimukset Suomessa

Lääkelaitokselle on ilmoitettava kaikista ihmiseen kohdistuvista interventiotutkimuksista, joilla selvitetään lääkkeen vaikutuksia, imeytymistä, jakautumista, aineenvaihduntaa tai erittymistä ihmiselimestössä. Vuonna 2006 otettiin vastaan 285 uutta ilmoitusta, joista 70 % koski kansainvälisiä monikeskustutkimuksia. Hermostoon vaikuttavat lääkkeet sekä syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat ovat edellisten vuosien tapaan olleet suurimmat tutkittujen lääkkeiden ryhmät.

Ilmoitusten vuosittainen kokonaismäärä on pysynyt lähes ennallaan, vaikka ns. akateemisen tutkimuksen, esimerkiksi yksityisen tutkijan/tutkijaryhmän, yliopiston laitoksen, yliopistollisen sairaalan tms. rahoituksella

tehtävien tutkimusten, osuus on ollut koko 2000-luvun laskussa. Muulla kuin kaupallisella tutkimuksella on suuri merkitys lääketieteen kehitykselle. Euroopan unionissa etsitäänkin keinoja kehityksen korjaamiseksi.

Ilmoitusten lukumäärän laskua on havaittavissa myös lääketutkimuksen aloittavissa tai lääkkeiden kulkua elimistössä selvittävässä faasin 1 tutkimuksissa.

Tutkimusilmoituksia käsitellessään Lääkelaitos pyysi lisäselvityksiä lähes joka toiseen ilmoitukseen. Lisäselvityspyynnöt liittyivät useimmiten potilaalle annettavaan informaatioon ja potilassuostumukseen.

Selvitys tutkimuksen tuloksista tulee toimittaa Lääkelaitokselle viimeistään vuoden kuluttua

sen päättymisestä. Vastaanotettujen selvityksien lukumäärä on vuonna 2006 laskenut merkittävästi edellisvuodesta.

Lääketutkimusten tekeminen suomalaisilla potilailla on Suomelle tärkeää niin tieteellistä, terveydenhuollollisista kuin kansantaloudellisista syistä. Lääkelaitoksen strategisena tavoitteena on neuvonta- ja valvontapalveluin tukea tieteellisesti korkeatasoista ja ammattimaisesti toteutettua kliinistä lääketutkimusta Suomessa.

*Lue lisää [www.nam.fi/uploads/Ajankohtaista/uutiset/kliinisten\\_laaketutkimusten\\_tilasto\\_2006\\_2.pdf](http://www.nam.fi/uploads/Ajankohtaista/uutiset/kliinisten_laaketutkimusten_tilasto_2006_2.pdf)*

Tiina Kostiainen

## Muistathan, että rohdosvalmisteita koskeva lainsäädäntö on muuttunut?

Lääkelaki muuttui 7.11.2005. Uudistus perustui kodifioidun lääkedirektiivin (2001/83/EY) muuttamiseen eli kansalliseen lainsäädäntöön säädettiin muuttuneen lääkedirektiivin sisältö. Tässä yhteydessä Lääkelaitos antoi myös uusia määräyksiä.

Edellä mainitun muutoksen johdosta rohdosvalmiste-käsite poistuu vähitellen käytöstä kokonaan, ja nykyiset rohdosvalmisteet tulevat siirtymään valmisteesta riippuen joko myyntiluvalliseksi kasvirohdosvalmisteeksi, rekisteröidyksi perinteiseksi kasvirohdosvalmisteeksi, muuksi myyntiluvalliseksi lääkevalmisteeksi tai homeopaattiseksi/antroposofiseksi valmisteeksi.

Muuttuneen lääkelain voimaantulosäännöksissä säädetään lain voimaantulo hetkellä voimassa olevien rohdosvalmisteiden myyntilupia koskevista toimenpiteistä. Näitä koskeva ohjeistus löytyy Lääkelaitoksen verkkosivuilta osoitteesta <http://www.laakelaitos.fi/laaketeollisuus/rohdosvalmiste/index.html>.

Sari Koski

# Lääkkeiden vireillä olevien myyntilupahakemusten luettelo uusittu

Viranomaisten toiminnan julkisuudesta annettuun lakiin perustuen Lääkelaitos julkaisee verkkosivuillaan kahden viikon välein päivitettyä luettelo kaikista Lääkelaitoksessa vireillä olevista myyntilupahakemuksista osoitteessa [www.nam.fi/laaketeollisuus/myyntilupasiat/vireilla/index.html](http://www.nam.fi/laaketeollisuus/myyntilupasiat/vireilla/index.html).

Luettelo sisältää tietoja lääkevalmisteen myyntiluvan hakijasta, hakemustyyppistä, vireille tulon ajankohdasta ja hakemusten lukumääristä ATC-luokan ja lääkeaineen mukaan ryhmiteltyinä.

Luetteloon ei ole sisällytetty keskitetyn menettelyn mukaisia myyntilupahakemusasioita, joiden osalta tietopyynnöt tulee toimittaa Euroopan lääkevirastoon (EMA).

Leila Mälkönen



## Myyntiluvan hakeminen

Tilanne 01.08.2007 08:19

Hakija	Hakemuksen laatu	Saap.pvm	Hakemuskpl
<b>A01AA01 Natriumfluoridi Aine ja suola Natrii fluoridum</b>			
Actavis Group hf.	Myyntilupahakemus	31.10.2006	2
<b>A01AB09 Mikonatsoli Aine ja suola Miconazolum</b>			
BioAlliance Pharma SA	Myyntilupahakemus	25.07.2007	1
<b>A02BA02 Ranitidiini Aine ja suola Ranitidini hydrochloridum</b>			
Sandoz A/S	Myyntilupahakemus	30.05.2007	2
<b>A02BC01 Omepratsoli Aine ja suola Omeprazolium</b>			
Stada Arzneimittel AG	Myyntilupahakemus	20.09.2006	3
TEVA Sweden AB	Myyntilupahakemus	20.11.2006	3
Chemo Ibérica S.A.	Myyntilupahakemus	30.11.2006	3
Orion Corporation	Myyntilupahakemus	28.05.2007	3
Bluefish Pharmaceuticals AB	Myyntilupahakemus	29.06.2007	3
<b>A02BC02 Pantopratsoli Aine ja suola Pantoprazolum natrium sesquihydricum</b>			
Stichting ParkPharma	Myyntilupahakemus	16.02.2006	4
Sandoz A/S	Myyntilupahakemus	18.04.2006	1
KRKA Sverige AB	Myyntilupahakemus	28.07.2006	2
Alfred E.Tiefenbacher GmbH & Co. KG	Myyntilupahakemus	04.12.2006	4
Ranbaxy UK Ltd	Myyntilupahakemus	21.12.2006	2
Actavis Group hf.	Myyntilupahakemus	23.01.2007	2
M.F.C. Pharma s.r.o	Myyntilupahakemus	25.01.2007	4
Copyfarm A/S	Myyntilupahakemus	25.04.2007	2
Merck NM AB	Myyntilupahakemus	13.06.2007	2
<b>A02BC03 Lansopratsoli Aine ja suola Lansoprazolum</b>			
Universal Farma S.L.	Myyntilupahakemus	19.10.2004	4
Universal Farma S.L.	Myyntilupahakemus	17.11.2004	2
Universal Farma S.L.	Myyntilupahakemus	24.11.2004	2
Universal Farma S.L.	Myyntilupahakemus	07.03.2005	6
Sandoz GmbH	Myyntilupahakemus	29.06.2005	2
Arrow Generics Limited	Myyntilupahakemus	29.08.2005	2
Teva Pharma B.V.	Myyntilupahakemus	08.05.2006	2
Focus Farma BV	Myyntilupahakemus	19.06.2006	2
Tad Pharma GmbH	Myyntilupahakemus	24.07.2006	2

Lääkelaitos pyrkii asiakirjassa tietosisällön oikeellisuuteen ja ajantasaisuuteen, mutta on mahdollista, että yksittäisiä virheitä saattaa esiintyä. Asiakirjassa olevat tiedot perustuvat hakijan ilmoitukseen ja asiakirjan antamishetken mukaiseen tilanteeseen.

## Kapseli 35 läkkäiden lääkehoito tulossa

Lääkelaitos kokosi syksyllä 2005 asiantuntijatyöryhmän, joka on yhdessä Lääkelaitoksen ja Kelan kanssa työstänyt vanhusten lääkehoitoa käsittelevän Kapselin käsikirjoituksen.

Päävastuussa käsikirjoituksesta ovat olleet professori Sirkka-Liisa Kivelä ja dosentti Ismo Räihä.

Professorit Timo Strandberg, Raimo Sulkava ja Timo Klaukka, geriatrian erikoislääkäri Mervi Niemelä, terveyskeskuslääkärit Eila Kujansuu ja Tapio Pitkänen sekä apulaisylilääkäri Tapio Rajala ovat asiantuntijoina kommentoineet käsikirjoitusta.

Edellinen Vanhusten lääkehoitoa käsitellyt Kapseli julkaistiin vuonna 1989.

Uusi Kapseli valmistuu elokuun 2007 loppuun mennessä.

Julkaisu postitetaan lääkäreille, apteekkeille, lääketieteelle, viranomaisille, oppilaitoksille ja muille Lääkelaitoksen sekä Kelan sidosryhmille.

Lisäkappaleita voit tilata Lääkelaitokselta sähköpostilla [tilaukset@laakelaitos.fi](mailto:tilaukset@laakelaitos.fi) tai puh. (09) 4733 4289.

Sirkka-Liisa Kivelä | Ismo Räihä

**KAPSELI 35**

**IÄKKÄIDEN LÄÄKEHOITO**

## Terveydenhuollon tuote ja kuluttaja

Terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden markkinoilta poistot koskevat myös tuotteita, jotka kuluttaja on ostanut vähittäiskaupasta. Valmistajilta ja terveydenhuollon tuotteiden jakelijoilta vaaditaan menettelyä, jolla markkinoille saatetut tuotteet voidaan jäljittää ja tarvittaessa kerätä takaisin kenttäpäivityksiä varten tai vetää kokonaan pois markkinoilta. Järjestelmä toimii, kun loppukäyttäjänä ovat terveydenhuollon yksiköt tai muut ammattimaiset käyttäjät, koska heiltä vaaditaan rekistereitä hallussaan olevista tai edelleen luovuttamistaan laitteista (vrt. TABU 1/2007 artikkeli *Puutteita terveydenhuollon laiterekistereissä*). Suoraan kuluttajille myydyistä tuotteista ei tieto loppukäyttäjistä rekisteröidy, ja tuotteiden jäljitettävyyden katkeaa jakeluketjun viimeiseen lenkkiin eli tuotteen myyjälle.

### Moninainen jakeluketju ja laaja tuotealue

Jakeluketjun loppupäähän sijoituneita terveydenhuollon laitteita ja tarvikkeita myyviä vähittäiskauppoja on Suomessakin tuhansia. Tällaisia ovat mm. alan erikoisliikkeet, päivittäistavarakaupat, tavaratalot, apteekit, kioskit ja huoltoasemat. Näiden lisäksi erilaiset verkko- ja etäkaupat voivat toimia myös eurooppalaisen ja kansallisen valvonnan tavoittamattomissa.

Terveydenhuollon laitteiksi ja tarvikkeiksi luokiteltavia, kuluttajille suoraan markkinoituja tuotteita ovat mm. optiikkavälineet, kuumemittarit, haavanhoitotuotteet sekä kondomit. Näiden tuotteiden poistoista markkinoil-

ta ja valmistajien korvaavista toimenpiteistä tiedotetaan tiedotusvälineissä kuten päivälehtien ilmoituksilla. Lainsäädäntö ei velvoita kuluttajia reagoimaan ilmoituksiin, eikä kuluttajien hallussa (korjaavien toimien kohteena olevia) tuotteita saada täysimääräisesti pois markkinoilta, jolleivät kuluttajat itse aktiivisesti ota yhteyttä tavaran toimittajaan.

### Viranomaisyhteistyö tärkeää

Euroopan komission ylläpitämä RAPEX-tiedotusjärjestelmä julkaisee luetteloita vaarallisiksi havaituista, väestön käyttöön tarkoitettuista kulutustavaroista. Viikoittaisten luetteloiden avulla viranomaiset voivat nopeasti tiedottaa havaitsemiensa vaarallisten tuotteiden markkinoilta poistoista.

Terveydenhuollon laitteet ja tarvikkeet eivät kuulu tämän menettelyn piiriin, koska niille on säädetty oma vaaratilannetapauksiin perustuva tiedotusjärjestelmä. Tämä lainsäädäntöön perustuva eurooppalainen vaaratilanneilmoitusmenettely on osoittautunut toimivaksi tiedonvälittäjäksi viranomaisten sekä valmistajien kesken ja sitä tukee lisäksi yhteistyö Euroopan ulkopuolisten viranomaisten kanssa (FDA Yhdysvalloissa). Vaaratilanneilmoitusjärjestelmän avulla valmistajat tiedottavat toteuttamistaan omaehtoisista markkinoilta poistoista kansallisille viranomaisille, kuten Lääkelaitokselle. Tarvittaessa kansalliset toimivaltaiset viranomaiset määräävät valmistajia toteuttamaan markkinoilta poiston, jolloin viranomaiset myös valvovat ja arvioivat valmistajan suo-

rittamien toimien riittävyyttä. Tällöin valmistajilta vaaditussa loppuraportista selviää, kuinka paljon markkinoilta poistamisen kohteena olevia tuotteita on saatu kerätyksi ja samalla pystytään arvioimaan, kuinka tiedottaminen on onnistunut.

RAPEX-järjestelmän yhteistyöviranomaisena Suomessa toimii Kuluttajavirasto, joka samoin kuin Turvatekniikan keskus kertovat satunnaisesti tietoonsa tulleet terveydenhuollon laitteita koskevat ilmoitukset Lääkelaitokselle. Usein näiden tapausten markkinoilta poisvedon syyt ovat jo Lääkelaitoksen tiedossa. Lääkelaitoksen yhteistyö eri sekä kansallisten että muiden ulkomaisten alan viranomaisten kanssa on säännöllistä ja tärkeää.

### Lääkelaitos tiedottaa

Terveydenhuollon laitteita ja tarvikkeita valvovana viranomaisena Lääkelaitos pyrkii varmistamaan, että vaaralliset terveydenhuollon tuotteet saadaan pois kuluttajien käytöstä. Vaaratilanneilmoitusten perusteella Lääkelaitos julkaisee laiteturvallisuustiedotteita, jotka lähetetään ammattimaisille käyttäjille ja julkaistaan Lääkelaitoksen verkkosivuilla sekä TABU-lehdessä.

Siinä tapauksessa, että vaaratilanne tai muu virheellinen toiminta aiheuttaa akuutin vakavan vaaran esimerkiksi kuluttajalle, Lääkelaitos voi tiedottaa asiasta suoraan väestölle radion tai television kautta.

## Valmistaja vetää piilolinssinesteitään markkinoilta

Kansainvälinen terveydenhuoltoalan yritys AMO (*Advanced Medical Optical*s) vetää vapaaehtoisesti markkinoilta valmistamansa piilolinssinesteet, joita on markkinoitu Suomeen kahdella tuotenimellä:

### Complete Moisture Plus Multipurpose Solution

#### Eye-Q

Markkinoiltapoistoon päädyttiin Yhdysvalloissa havaitun, käyttäjiin kohdistuneen suurentuneen akantameba-infektiovaaran vuoksi. Kyseinen alkueläimen aiheuttama infektio voi aiheuttaa sarveiskalvovaurioita. Infektio saattaa normaalistikin puhjeta mm. vesijohtoveden käytöstä piilolinssien puhdistukseen tai uimista piilolinssit silmissä.

Valmistaja kehottaa kuluttajia lopettamaan edellä mainittujen nesteiden käytön ja palauttamaan hallussaan olevat nesteet liikkeeseen, josta on ne hankkinutkin.

Lääkelaitos muistuttaa, että poisveto koski ainoastaan näitä kahta edellä mainittua tuotenimeä ja että niiden käytöstä mahdollisesti aiheutunut riski tuotteen käyttäjille on erittäin pieni.

Lue lisää <http://www.fda.gov/cdrh/recalls/recall-052507.html>

Tuomo Aarnikka

## Potilaskohtaiset lansettikynät henkilökohtaisia

Esimerkiksi verensokerin seurannassa tarvittavan kapillaariverinäytteen ottoa varten on markkinoilla useita ns. lansettikyniä, joiden avulla tarvittava veripisara saadaan sormenpästä kätevästi ja kohtalaisen kivuttomasti. Tällaisia näytteenottokyniä on sekä henkilökohtaiseen käyttöön tarkoitettuja että sellaisia, jotka on suunniteltu ammattikäyttöön terveydenhuollon yksiköissä. Näissä *Pro, Professional* tms. malleissa kynän koko kärkikappale vaihdetaan potilaiden välillä. Sen sijaan henkilökohtaiseen käyttöön tarkoitetuissa lansettikynissä ainoastaan terä voidaan vaihtaa. Useiden potilaskohtaisten verensokerimittareiden mukana seuraa tällainen henkilökohtainen näytteenottokynä.

Terveydenhuollon tuotteita Britanniassa valvova viranomaisen MHRA (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) on tiedotteessaan kertonut hepatiitti B -tapauksista lan-

settikynien käyttöön liittyen.

Muutaman viimeisen vuoden aikana on Britanniassa todettu jopa pieniä laitosepidemioita. Hepatiitti B -tartunta on levinnyt, kun on käytetty henkilökohtaiseen käyttöön tarkoitettua näytteenottokynää eri potilaille vain terää vaihtamalla. Kynän rakenteisiin oli todennäköisesti jäänyt pieniä verijäämiä johtuen tartunnan leviämiseen.

Lääkelaitos seuraa terveydenhuollon laitteisiin ja tarvikkeisiin liittyviä vaaratilanteita Suomessa. Tiedossa ei ole, että vastaavanlaisia tartuntoja olisi tapahtunut meillä.

On epäselvää, kuinka yleisesti henkilökohtaisia näytteenottovälineistöä käytetään eri potilailla Suomessa, mutta Lääkelaitoksen saamien tietojen mukaan tapa ei ole tuntematon meilläkään.

Lansettikynät ovat terveydenhuollon laitteita ja tarvikkeita, joiden tulee täyttää EU:n lääkin-  
tälaitedirektiivin (93/42/ETY)

vaatimukset, mikä osoitetaan tuotteessa olevalla CE-merkillä. Direktiivin mukaan valmistaja määrittelee tuotteen käyttötarkoituksen. Käyttäjän velvollisuus on noudattaa valmistajan antamia käyttöohjeita. Valmistaja vastaa CE-merkityn tuotteen turvallisuudesta, kun käyttöohjeita noudatetaan. Jos niistä poiketaan, käyttäjä ottaa vastuun itselleen.

Jotta välttyttäisiin edellä kuvatuilta ikäviltä tapahtumilta, käyttäjän tulee ehdottomasti noudattaa valmistajan määrittelemää lansettikynän käyttötarkoitusta. Henkilökohtaiset näytteenottokynät tulee pitää sellaisina.

Osastoille, poliklinikoille ja muuhun ammattikäyttöön on markkinoilla virusturvallisia malleja, joissa verikontaminaation vaara on estetty vaihdettavalla kärkikappaleella.

Kimmo Linnavuori



## Tavanomaisten eläinlääkkeiden haittavaikutusilmoitukset

*Viime vuonna Lääkelaitokselle tehtiin yhteensä 270 haittavaikutusilmoitusta. Näistä tavanomaisia eläinlääkevalmisteita koskeneita oli 143 kpl. Loput ilmoitukset koskivat immunologisia valmisteita eli rokotteita. Edellisenä vuonna haittavaikutusilmoituksia saatiin 276, joista tavanomaisten lääkkeiden osuus oli 40 %.*

Haittavaikutusilmoitusten kokonaismäärä on pysynyt lähes samana, mutta viime vuonna 53 % ilmoituksista koski tavanomaisia eläinlääkkeitä. Suurin osa näistä ilmoituksista koski pieneläimiä (105 koiraa, 14 kissaa ja yksi punakorvakilpikonaa). Tuotantoeläimiä koskeneita ilmoituksia saatiin 20, joista 13 ilmoitusta koski nautoja, seitsemän hevosia, yksi sikaa ja yksi lammasta. Tuotantoeläimistä tehdyt ilmoitukset vähenivät edellisestä vuodesta. Ihmiseen kohdistuneesta haitasta saatiin yksi ilmoitus.

23 tapausta luokiteltiin vakaviksi. Tehon puuttumisesta tehtiin 24 ilmoitusta, mikä on huomattavasti enemmän kuin edellisenä vuonna. Näistä ilmoituksista 22 koski loislääkkeen tehon puuttumista. Kaksi ilmoitusta koski riittämätöntä maidon varoaikaa.

### Pieneläimet

#### Loisten ja hyönteisten häätöön tarkoitetut valmisteet

Eniten pieneläimiä koskeneita ilmoituksia (80 kpl) tehtiin loisten ja hyönteisten häätöön tarkoitettujen valmisteista. Suurin osa koski paikallisesti annettavia ulkoloisvalmisteita. Yhdeksän

ilmoitusta koski permetriinivalmisteen tehon puutetta: neljässä täi-infektiotapauksessa ja viidessä punkkienhätötapauksessa. Moksidektiini+imidaklopridivalmisteen tehon puutteesta demodikoosin hoidossa tehtiin kahdeksan ilmoitusta. Yksi ilmoitus koski fiproniilivalmisteen tehon puutetta täiden häädössä, yksi ilmoitus selamektiinivalmisteen tehon puutetta sisäloisten häädössä kissalla ja yksi ilmoitus pratsikvan-teeli+milbemysiinivalmisteen tehonpuutetta suolinkaisia vastaan kissalla. Tehon puutetta arvioita-

essa täydelliset taustatiedot ovat oleellisia. Näitä ilmoituksia kaitataan enemmän, jotta todellinen esiintyvyys saataisiin esille.

Yleisimmät haittaoireet paikallisvalmisteilla olivat antokohdan ihoreaktiot sekä erilaiset neurologiset oireet. Oraalisten ja parenteraalisten valmisteiden käytön yhteydessä tavallisimmat haittaoireet olivat ruoansulatuskanavan oireita (oksentelu, ruokahaluttomuus).

Vakaviksi luokiteltuja tapauksia oli yhdeksän. Kaksi näistä koski pyranteeliembonaattival-





misteen käyttöä. Lääkitylle chihuahualle ilmaantui ripuli ja voimakas anemia, sekä suomenajokoiralle levottomuutta, äänteilyä ja anoreksia. Ajokoiratapauksessa päädyttiin eutanasiaan. Nitroskanaatin käytön epäiltiin aiheuttaneen haitan kahdelle koiralle. Jämtlanninpystykorvanarttu synnytti ennenaikaisesti lääkityksen jälkeen, ja osa pennuista oli kuolleita. Toisessa tapauksessa pointterille kehittyi mahalaukun laajentuma ja sen seurauksena shokki sekä kuolema. Pratsikvanteeli-injektion saanut nuori kääpiövillakoira alkoi kouristella pian injektion jälkeen, ja sillä todettiin epilepsia-kohtaus. Fenbendatsolilla lääkityllä afgaaninvinttikoiralla todettiin maksakirroosi, joka johti eläimen kuolemaan. Koiralla, jolle oli kuusi viikkoa aiemmin laitettu deltametriinipanta, todettiin pemphigus foliaceus, joka johti koiran eutanasiaan. Tapauksessa, jossa vanha sekarotuinen koira sai selamektiinivalmistetta, koira meni liikuntakyvyttömäksi ja kuoli.

Pratsikvanteeli+milbemysiiniyhdistelmävalmistetta saanut kissa alkoi oksennella ja muuttui ruokahaluttomaksi. Sillä todettiin vakava anemia ja se menehtyi. Lähes kaikissa kerrotuissa tapauksissa ilmoituksen tiedot olivat puutteellisia, eikä syyuhdetta voitu luotettavasti arvioida.

### **Systemisesti vaikuttavat infektio-lääkkeet**

Pieneläimiä koskeneita haittailmoituksia saatiin mikrobilääkkeistä 17, joista 14 koski koiraa, kaksi kissaa ja yksi punakorvakilpikonaa. Yleisimmät haittaoireet olivat oksentelu, ripuli, ruokahaluttomuus ja väsymys. Lisäksi muutamissa tapauksissa esiintyi polyartriittia ja kuivasilmäisyyttä. Oireet ovat tyypillisiä penisilliiniryhmän antibiooteille ja jälkimmäiset lisäksi sulfalle. Vakavia tapauksia oli neljä. Näistä yksi koski amoksisilliini+klavulaanihappovalmistetta. Mopsi reagoi lihaksensisäiseen injektioon voimakkaasti, ja myöhemmin kyseiseen raajaan kehittyi lihasatrofia ja asentotunto heikke-

ni. Kyseessä saattoi olla ärsyttävän lääkeaineen joutuminen takajalan hermon lähelle. Kolme ilmoitusta tehtiin trimetopriimia ja sulfadiatsiinia sisältäneestä valmisteesta, näistä yhdessä labradorinnoutajalla epäiltiin polyartriittia lääkitykseen liittyen. Koiralla todettiin kuitenkin selkäydintä painava massa lannerangan alueella. Kahdessa tapauksessa koirien maksaentsyymiarvot kohosivat kaksi päivää trimetopriimi+sulfadiatsiinilääkekuurin loppumisen jälkeen ja koirilla todettiin akuutti hepatiitti. Toisen tapauksen koira menehtyi hoidosta huolimatta. Kyseisellä lääkeryhdistelmällä voi ilmetä joskus idiosynkraattista hepatiittia. Sen patogeenia ei tunneta, mutta on esitetty, että se voisi johtua T-soluvälitteisestä vasteesta. On huomattava, ettei näitä reaktioita ilmene muiden sulfonamidijohdannaisien kuin antimikrobi+sulfonamidien käytön yhteydessä.

### **Hermostoon vaikuttavat lääkkeet**

Keskushermostoon vaikuttavista lääkevalmisteista saatiin 11 ilmoitusta. Näistä viisi koski koiria ja kuusi kissoja. Yleisimpiä oireita olivat hengitysvaikeudet ja kuolema. Vakavia tapauksia oli kuusi. Viiteen tapaukseen liittyi deksmedetomidiniinivalmisteen käyttö (kaksi koiraa ja kolme kissaa). Muita lääkkeitä olivat medetomidini, ketamiini, butorfanoli ja levometadoni. Osassa tapauksista oli kyse useamman kuin yhden rauhoittavan aineen käytöstä. Näissä tapauksissa syyuhdetta ei voitu arvioida. Kahdella koiralla ja kahdella kissalla epäiltiin keuhkopöhöä. Yhdellä kissalla todettiin hengityslama ja sinertävät limakalvot. Kahdella koiralla epäiltiin sydämen äkillistä toiminnanvajausta. Kolme koiraa ja yksi kissa kuoli.

Deksmedetomidiniin valmisteyhteenvedossa kuvataan koiralla mahdollisina haittavaikutuksina sydämen sykkeen ja hengitystiheyden laskeminen, mutta ei keuhkopöhöä. Lisäksi kissan hoidossa mahdollisia haittoja ovat eteiskammiokatkokset, lisälyön-

nit, hengityspysähdykset, hypoventilaatio ja epäsäännöllinen hengitys silloin, kun deksmedetomidiniin jälkeen on annettu ketamiinia. Medetomidiniin haittoja ovat pulssin lasku, hengitystiheyden pieneneminen, oksentaminen muutaman minuutin jälkeen injektioista, lihasnykinät ja herkkyys kovalle äänille. Harvinaisena haittavaikutuksena on raportoitu keuhkopöhöä. Kirjallisuudessa mainitaan alfa-2-agonistien haittavaikutuksena keuhkopöhö<sup>1</sup>. Koska medetomidini- ja deksmedetomidiniinvalmisteiden vaikuttavat aineet ovat samankaltaiset, voisi olettaa myös deksmedetomidiniin voivan aiheuttaa keuhkopöhöä. Deksmedetomidiniinvalmisteen myyntiluvan uudistamisen yhteydessä valmisteyhteenvedon haittavaikutuksiin lisättiin maininta keuhkopöhostä. Varoitus lisättiin haittavaikutusilmoitusten perusteella, mikä on hyvä esimerkki siitä, että ilmoitusten avulla voidaan tarvittaessa puuttua esimerkiksi valmisteyhteenvedon varoituksiin. Vaikka kyseessä on harvinaisen haittavaikutus, se on hyvä tietää, jotta eläintä osataan hoitaa oikein tällaisen tilanteen sattuessa.

Ketamiini voi aiheuttaa hengityslamaa. Tämä vaikutus liittyy kuitenkin usein suuriin annoksiin tai nopeaan suonensisäiseen annostukseen. Myös hengenahdistusta, takykardiaa, sydänpysähdyttä sekä syljen ja keuhkoputkien liman erityksen lisääntymistä on todettu ketamiinin käytön yhteydessä. Butorfanoli saattaa aiheuttaa hengityslamaa ja bradykardiaa. Deksmedetomidiniin ja butorfanolin samanaikaisessa käytössä on raportoitu sydämen rytmihäiriöitä, sinusbradykardiaa, ensimmäisen ja toisen asteen AV-katkoksia, sinuspysähdyksiä ja -tauvoja sekä supraventrikulaarisia ja ventrikulaarisia ennenaikaisia komplekseja. Levometadoni voi aiheuttaa hengityslamaa ja bradykardiaa.

### **Tuki- ja liikuntaelinsairauksien lääkkeet**

Tämän ryhmän lääkkeitä tehtiin seitsemän ilmoitusta. Ilmoituksia

tehtiin karprofeenista, meloksikaamista ja natriumpentosaanipolysulfaattista. Oireina ilmeni mm. ripulia, oksentelua, outoa käytöstä ja yhdessä tapauksessa lääkekuurin aikana epileptiakohtaus. Ruoansulatuskanavan oireet ovat tyypillisiä tulehduskipulääkkeiden haittoja. Eräässä tapauksessa epäiltiin karprofeenin tehon puutetta kultaisen noutajan nivelrikon hoidossa. Omistaja ei ollut todennut lääkkeellä nivelrikon oireita vähentävää vaikutusta, sen sijaan oireet olivat lieventyneet omistajan annettua koiralle ketoprofeenia. Karprofeenin COX-1-entsyymin esto on heikompi kuin ketoprofeenilla, koska karprofeeni on selektiivisempi COX-2-estäjä. Tehon puute voi selittyä myös yksilöllisellä biologisella imeytymisellä. Tehon puute arvioitiin tapauksessa mahdolliseksi.

#### **Muut pieneläinlääkkeet**

Korvalääkkeistä tehtiin kaksi ilmoitusta. Ensimmäisessä tapauksessa kyseessä oli todennäköisesti lääkkeestä johtunut kontaktidermatiitti, toisessa koiralle tuli epäspesifisiä väsymysoireita lääkityksen aloittamisen jälkeen. Yksi ilmoitus tehtiin pimobendaanivalmisteesta. Tapauksen koira kärsi ummetuksesta lääkityksen aloittamisen jälkeen ja omistajan mukaan koiran vointi parani kun lääkitys vaihdettiin. Yksi ilmoitus koski aglepristonivalmistetta. Koiralle kehittyi injektiokohtaan kudosreaktio. Aglepristoni-injektio voi aiheuttaa paikallisreaktioita. Tapaus jäi avoimeksi, sillä muutokset ilmaantuivat tapauksen koiralle vasta kuukauden kulluttua lääkityksestä.

#### **Ihmisille tarkoitetun lääkkeen aiheuttama haittavaikutus**

Omistaja hoiti colliekoiran ripulia ihmisille tarkoitetulla loperamidivalmisteella. Koira sai lääkityksen yhteydessä neurologisia oireita. Loperamidi on vasta-aiheinen ivermektiiniherkillä koirilla kuten colliella. Aiheesta on aiemmin kirjoitettu TABU-lehden numerossa 5.2004.

## **Tuotantoeläimet**

### **Systemisesti vaikuttavat infektioeläinlääkkeet**

Mikrobilääkkeistä saatiin 11 ilmoitusta. Yleisimmät oireet olivat yliherkkyysoireita lääkelle. Kaksi tapauksista oli vakavia. Ensimmäisessä tapauksessa lehmä laitettiin umpeen kloksasilliinia ja ampisilliinia sisältävillä utaretuubeilla. Puoli tuntia tuubien laittamisen jälkeen lehmä meni makuulle, oli väsynyt, sen vulva turposi, iholle ilmestyi paukamia ja iho punoitti. Eläinlääkäri diagnosoi tapauksen allergiseksi reaktioksi. Tuubit lypsettiin pois ja lehmälle annettiin tukihoidtoa. Kyseessä oli todennäköisesti beetalaktaamin aiheuttama akuutti yliherkkyysoire.

Toisessa tapauksessa lihasika kaatui maahan ja kuoli heti prokaiinipenisilliini-injektion jälkeen. Kyseessä on voinut olla lääkeaineen joutuminen suoneen tai voimakas akuutti yliherkkyysoire lääkeaineelle. Prokaiinipenisilliini aiheuttamista haitoista voi lukea lisää TABU-lehden numerosta 2.2006. Kaksi ilmoitusta koski maidon riittämätöntä varoaikaa. Tapauksissa oli käytetty mastiitin hoitoon prokaiinipenisilliini- ja penetamaattivalmisteita.

#### **Muut tuotantoeläinlääkkeet**

Loislääkkeitä koskevia ilmoituksia oli viisi. Yksi tapauksista oli vakava. Saman tallin kahdestatoista lääkitystä hevosesta kymmenen sai ivermektiiniä ja pratsikvanteelia sisältävän valmisteen annon jälkeen neurologisia oireita. Tutkimuksissa ei löydetty infektiivistä syytä oireille. Lääkityksen yhteyttä taudinpurkaukseen pidettiin silti melko epätodennäköisenä. Lampaalla ja hevosella havaittiin kutinaa sekä ihon ärtymistä ja punoitusta deltametriinivalmisteen antamisen jälkeen.

Tulehduskipulääkkeistä meloksikaami- tai fluniksiinimeglumiinivalmiste aiheutti kolmelle hevoselle yliherkkyysoireita, kuten injektion jälkeinen tärinä ja kollapsi, tihen-

tynyt hengitys, kutina ja urtikaria. Oireet sopisivat herkistyneen eläimen tyyppi I:n allergiseen reaktioon, joka hevosella saattaa olla hyvin dramaattinen ja lyhytkestoinen. Allergiset reaktiot tulehduskipulääkkeille eivät ole niin tavallisia, että ne mainittaisiin tämän lääkeryhmän valmisteyhteenvedossa, mutta niitä tapahtuu ajoittain. Valtimoon annettu injektio aiheuttaa ataksiaa ja selvän kollapsin.

Hormonivalmisteista tehtiin yksi ilmoitus. Lehmä muuttui emätinkierukan asettamisen jälkeen levottomaksi, sen takapää kutisi, utare punoitti ja nahassa oli kohoumia. Oireet hävisivät kierukan poistamisen jälkeen. Tapaus arvioitiin harvinaiseksi yliherkkyysoireeksi.

#### **Ihmiseen kohdistunut haittavaikutus**

Ihmiseen kohdistunut haittavaikutusilmoitus tehtiin povidonia sisältävästä paikallisantiseptiiviokestesta. Eläinlääkärin avustaja oli reagoinut liuospullon avaamiseen voimakkaalla sierain- ja kyynelvuodolla. Oireet olivat kesänneet aineelle herkistymisen ajan ja hävinneet itsestään altistumisen loputtua. Ilmoitus luokiteltiin todennäköiseksi yliherkkyysoireeksi. Ihmiseen kohdistunut haitta luokitellaan aina vakavaksi. Vaikka kyseessä on ihmisille tarkoitettu lääkevalmiste, otettiin tapaus eläinten haittavaikutusrekisteriin, sillä valmistetta käytetään yleisesti eläinlääkinnässä.

<sup>1</sup> Maddison J, Page S, Church D. *Small Animal Clinical Pharmacology*. 1st ed, 2002, W.B. Saunders.