



2.2000

8. vuosikerta
8 årgången
8th Annual volume

Pääkirjoitus

- Erkki Palva 5 Ontuuko vai onnistuuko lääketurvatoiminta?
- Sari Ekholm | Liisa Turakka 6 Lääkevalmisteiden myyntilupien uudistaminen – kokemuk-
sia ensimmäiseltä uusimisjaksolta
- Kaija Holli 9 Lääkehoitoja saava rintasyöpäpotilas perusterveydenhuol-
lossa
- Raimo Suhonen 12 Kokeilenpa sienilääkkeellä...
- Uutta lääkkeitä**
- Veijo Saano 14 Mifepristoni
- Markku Toivonen 15 Atosibaani
16 Sevelameeri
- Pekka Kurki 17 Rofekoksibi
- Haittavaikutuksista**
- Marja-Leena Nurminen | Sari Ekholm 18 Lääkelaitos varoittaa yhteisvaikutuksista ja siirtää maki-
kuismavalmisteet apteekkimyyntiin
- Erkki Palva 19 Haittavaikutusrekisterin havainnot vuodelta 1999
- Jussi Holmalahti | Liisa Turakka 21 Lääkkeiden nasaaliannostus
- Pirkko Paakkari 23 Potilaiden mielipiteitä lääkeinformaatiosta ja lääkäreistä
- Rohdosvalmisteista**
- Anna-Liisa Enkovaara 24 Kuinka paljon luonnonlääkkeitä käytetään?
25 Rohdosvalmisteiden ja luontaistuotteiden markkinoinnin
valvonta
- Ex tempore**
- 26 Akkreditointipäätös Lääkelaitoksen farmaseuttiselle labo-
ratoriolle
- 27 Lääkkeiden laatuvaatimuksia koskeva ICH-ohje voimaan
- 27 Poimintoja Lääkelaitoksen toimintavuodelta 1999
- 27 Natural Rubber Allergen Content of Latex Gloves -julkaisu



Erkki Palva
TUTKIMUSJOHTAJA
Lääkeinformaatioyksikkö
Lääkelaitos

Ontuuko vai onnistuuko lääketurvatoiminta?

Menneenä vuonna Euroopan markkinoilta poistui useita uusia lääkkeitä yllättävien vakavien haittavaikutusten takia. Sertindolin, tolkaponin, trovafloksasiinin ja grepafloksasiinin turvallisuusongelmien havaitseminen ja niitä seuranneet toimenpiteet voivat herättää kysymyksiä yhtä hyvin siitä, pääsevätkö lääkkeet nykyisissä myyntilupajärjestelmissä keskeneräisinä markkinoille kuin siitä, onko markkinoille tulneiden lääkkeiden turvallisuusvaatimuksia nopeasti kiristetty.

Kompuroiko siis lääketurvatoiminta ja mitä se oikein on? Lääketurvatoiminta käsittää kaikki ne lääkkeiden markkinoille tulon jälkeiset toimet, joiden avulla pyritään tuottamaan turvallisuusriskejä koskevia signaaleja ja analysoimaan niitä, sekä hyötyjen ja riskien punnitsemisen perusteella tehtävät lääkkeiden turvallisuutta parantavat toimenpiteet. Kriittisiä tämän toiminnan kannalta ovat lääkkeen ensimmäiset markkinoillaolovuodet. Uutta lääkettä on ennen myyntiluvan myöntämistä tutkittu enimmilläänkin vain muutamalla tuhannella potilaalla, jolloin harvinaiset haittavaikutukset ovat jääneet huomaamatta. Kliinisissä tutkimuksissa lääkkeen käyttö on myös paljon kontrolloidumpaa kuin elävässä elämässä, jolloin liitännäissairauksiin ja yhteisvaikutuksiin liittyvät ongelmat vasta paljastuvat. Tämä kaikki on kuitenkin ollut samanlaista aiemminkin, itse asiassa tiedot näistä asioista ovat myyntiluvan myöntämishetkellä nykyään entistä paremmat. Miksi siis ongelmia näyttää nyt tulevan enemmän ja nopeammin?

Osan asiasta selittää nykyinen globaalinen markkinointi: merkittävät lääkekeksinnöt tulevat lähes yhtäaikaisesti käyttöön koko EU:n alueella ja Yhdysvalloissa. Tämä altistaa nopeasti suuret potilasmäärät uudelle lääkkeelle, jolloin erilaisia lääkkeen käytön aikaisia terveyshaittojakin havaitaan runsaasti. Kun haittavaikutusraportit kerätään koko markkinointialueelta tehokkaasti ja nopeasti yhteen, syntyy runsaasti haittavaikutuksia koskevia signaaleja. Näiden analysoinnissa on ongelmana se, ettei monia niistä niitä voida osoittaa oikeaksi tai vääräksi pelkästään haittavaikutusraportoinnista saatavilla tiedoilla. Usein tarvittaisiin lisätietoa perusmekanis-

meista sekä vertailevaa epidemiologista tietoa. Kun signaalit kuitenkin samalla kaiken aikaa voimistuvat, joudutaan helposti turvallisuutta koskeviin ratkaisuihin jo vaiheessa, jossa kuva lääkkeen turvallisuudesta on vielä nopeasti muuttuva ja epäselvä.

Lääketurvallisuutta koskevat ratkaisut tehdään EU:ssa yhä useammin yhteisesti, riippumatta siitä mikälaisin menettelyin kyseisten lääkkeiden myyntiluvat on myönnetty. Tämän toimintatavan hyötynä on se, että turvallisuusongelmat arvioidaan suurella asiantuntijajoukolla, jolloin ratkaisujen kriteerit vakiintuvat eivätkä kirjavat toimenpiteet jäsenmaissa aiheuta huolestumista lääkkeiden käyttäjissä. Toisaalta yhteisen käsittelyn haasteena on tehtyjen ratkaisujen sovitettavuus eri EU-maiden varsin vaihteleviin hoitokulttuureihin.

Lääketurvatoiminnassa kansallisilla haittavaikutusrekistereillä on edelleen merkittävä tehtävä. Ne luovat sen perusverkoston, jonka kautta uudet signaalit lääkkeiden turvallisuusongelmista syntyvät. Suomessa tämä perusta on jo yli kolmenkymmenen vuoden aikana muotoutunut vahvaksi, ja haittavaikutusten ilmoittamisaktiivisuus on kasvussa. Merkitykselliset signaalit syntyvät vain yksittäisten oivaltavien havaintojen ja epäilyjen kautta, ja siksi epävarmojen ja outojenkin haittojen ilmoittaminen on tärkeää.

Spontaani-ilmoitusten kerääminen ei kuitenkaan juuri koskaan riitä haittavaikutusten kvantitatiiviseen arviointiin ja tarkempaan luonnehdintaan, vaan tähän tarvitaan muita välineitä. Toisaalla tarvitaan paluuta havaittujen ilmiöiden mahdollisia mekanismeja valaiseviin kokeellisiin tutkimuksiin, toisaalla taas lääkehaittojen yleisyyttä ja riskien suuruuksia mittaavia epidemiologisia tutkimuksia. Kun haittavaikutusten mekanismit, riskien suuruudet ja riskiryhmät tunnetaan paremmin, ei lääketurvallisuuden kannalta ainoaksi toimenpidemahdollisuudeksi jää lääkkeen poisto markkinoilta, vaan saatetaan päästä ratkaisuihin, joissa osataan tunnistaa suuren riskin potilaat ja voidaan mahdollistaa tehokkaan lääkkeen käyttö siitä eniten hyötyville.



Sari Ekholm
Ylilääkäri
Farmakologinen osasto

Liisa Turakka
Professori, osastopäällikkö
Farmaseuttinen osasto

Lääkelaitos

Lääkevalmisteiden myyntilupien uudistaminen – kokemuksia ensimmäiseltä uusimisjaksolta

Suomen liittyessä ETAan 1.1.1994 tuli voimaan lääkelain muutos (1046/93), jonka 24 §:n mukaan lääkevalmisteelle myönnetään myyntilupa viideksi vuodeksi kerrallaan ja lupa voidaan uudistaa viideksi vuodeksi kerrallaan.

Lääkelaitos sopi ennen uudistamistoiminnan aloittamista lääketeollisuuden kanssa, että kaupan olevien lääkevalmisteiden myyntiluvat uudistetaan ATC-luokkien (anatomis-kemiallis-terapeuttinen luokittelu) mukaisesti ensimmäisen viiden vuoden aikana. Vuosittain uudistettavaksi tulevien myyntilupien määräksi arvioitiin silloin noin 600–700 hakemusta.

Toiminta alkoi vuoden 1995 alusta. Uudistamishakemusten arviointikäsitteily aloitettiin Lääkelaitoksessa yhden myyntilupasihteerin, yhden ylilääkärin ja yhden farmaseuttisen koulutuksen saaneen erikoistutkijan voimin. Hakemusten suuri määrä ja käytettävissä olevat voimavarat rajoittivat arviointiin käytettävää aikaa.

Myyntilupien uudistamisen ensimmäisellä kierroksella ei siis ollut mahdollisuutta suuriin muutoksiin tai korjauksiin eikä myöskään rinnakkaisvalmisteiden valmisteyhteenvetojen täydelliseen harmonisointiin.

Ensimmäisinä vuosina päätöksiä tehtiin vähemmän kuin mitä hakemuksia jätettiin. Farmaseuttista ja kemiallista laatua koskevien selvitysten täydentäminen vei enemmän aikaa kuin oli oletettu. Menettelytapaa muutettiin siten, että täydennettävät tiedot merkittiin päätöksen ehdoksi. Vuosittain peruutetuista hakemuksista lähes kaikissa ta-

pauksissa hakija itse oli päättänyt olla uusimatta myyntilupaa (taulukko). Lääkelaitoksen toimenpiteiden vuoksi peruutettuja tai hylättyjä hakemuksia on viideltä vuodelta yhteensä vain kymmenkunta.

Turvallisuus

Lääkkeen turvallisuus on ollut tärkein peruste päätettäessä uusitaanko myyntilupa vai ei. Lääkelain 27 §:n mukaan Lääkelaitos voi peruuttaa myyntiluvan, jos uusin tutkimuksin tai muutoin on voitu osoittaa, ettei luvan myöntämisen edellytyksiä enää ole olemassa.

Uudistamisen yhteydessä lääkkeen myyntiluvan haltija toimittaa Lääkelaitokselle viimeisen viiden vuoden käyttökokemukseen perustuvan lääkkeen turvallisuuskatsauk-

sen asiantuntijalausuntoineen. Tämä katsaus ja kliininen arvio ovat lääkkeen turvallisuusarvioinnin perustat. Ainoastaan muutama lääke on hylätty turvallisuusaineiston perusteella ja muutama lääke on siirretty itsehoidosta reseptille turvallisuuden parantamiseksi. Tehottomuuden vuoksi ei lääkkeitä ensimmäisellä kierroksella hylätty, vaikka muutamien lääkevalmisteiden kohdalla oli epäily siitä, ettei tehoa nykyisen tietämyksen mukaan ole.

Hylättyjä hakemuksia

Hylättyjä valmisteita ovat olleet kahta eri särkylääkettä sisältävät itsehoidon yhdistelmävalmisteet, joissa vaikuttavien aineiden teho perustuu samaan vaikutusmekanismiin, jolloin yhdistelmässä lääkkeen teho

Taulukko	Uudistettavia hakemuksia	Hakemuksia jätettiin	Päätöksiä tehtiin	Hakemuksia peruutettiin
1995	660	612	359	48
1996	617	543	457	74
1997	571	507	314	64
1998	570	503	822	67
1999	690	614	504	76
Yhteensä	3 108	2 779	2 456	329

ei lisääny, mutta haittavaikutusten riski kasvaa (esim. salisyylihappojohdannaiset). Myös fenatsonia sisältävät särkylääkeyhdistelmät on poistettu markkinoilta, koska fenatsoni on heikkotehoinen särkylääke, jonka käyttöön liittyy vakaviakin haittoja. Lisäksi on hylätty sellaiset yhdistelmävalmisteet, joissa yhdellä lääkeaineella on pyritty vähentämään toisen aineen aiheuttamia haittoja, kuten piristäväällä kofeiinilla kumoamaan kodeiinin väsyttävää vaikutusta. Markkinoilta on poistettu myös sellaiset barbituurihappojohdoksia sisältävät yhdistelmävalmisteet, joita ei voitu enää pitää lääkkeinä tarkoituksenmukaisina. Farmaseuttisen laadun puutteiden perusteella hylättiin yhden lääkevalmisteen myyntiluvan uudistamishakemus.

Lääkkeen toimitusehtojen muutos

Muutamia lääkkeitä on uudistamisen yhteydessä siirretty reseptille, jos lääke ei nykyisen käsityksen mukaan sovellu itsehoitoon. Ohjeena on käytetty *A guideline on changing the classification of a medicinal product for human use*. Reseptille siirrettyjä lääkkeitä ovat olleet injektoitavat lääkevalmisteet, koska lääkkeen antotapa on katsottu lääkemääräystä vaativaksi. Toisaalta sairaudet, joissa potilas tarvitsee injektoitavaa lääkevalmistetta, vaativat usein laboratoriodiagnostiikkaa, eikä hoidon teho tai seuranta ole potilaan itse arvioitavissa. Kivihiilitervaa sisältävät psoriaasiläkkeet siirrettiin karsinogeenisuusepäilyyn vuoksi reseptille. Kosmeettisissa aineissa kivihiilitervan käyttö on kielletty samasta syystä koko EU:n alueella. Suomalaisten asiantuntijoiden mukaan kivihiilitervavalmisteet ovat kuitenkin potilaille tarpeellisia, koska kotihoitoon soveltuvia ja tehokkaita psoriaasilääkkeitä on vähän.

Arviointityö

Työ perustuu Lääkelaitoksen määräksiin Lääkevalmisteen myyntiluvan hakeminen ja ylläpitäminen sekä Lääkevalmisteen myyntipäällyserkinnät ja pakkausseloste.

Farmaseuttiset ja kemialliset selvitykset

Uudistamisen ensimmäisellä kierroksella oli pyrkimyksenä saattaa vanhojen lääkevalmisteiden valmistusta ja laatua koskevat tiedot ajan tasalle ja nykyisiä vaatimuksia vastaaviksi. Koska tiedossa oli, ettei kaikki vanhoihin lääkevalmisteisiin vuosien varrella tehdyt muutokset olleet viranomaisen tiedossa, pyydettiin myyntiluvan haltijoita uudistamisen yhteydessä toimittamaan tiedot myös sellaisista muutoksista ja täydennyksistä, joille ei syystä tai toisesta oltu aikaisemmin haettu lupaa tai joista ei ollut ilmoitettu viranomaiselle. Erityisen työlääksi osoittautui sekä lääkeyritysten että viranomaisen kannalta 1960–70-luvuilla myönnettyjen myyntilupien laatua koskevien selvitysten täydentäminen. Myyntiluvan haltija ei aina ollut selvillä siitä, mitkä tiedot viranomaiselle oli aikanaan toimitettu, joten uudistamisen yhteydessä hakija mielellään toimitti kokonaan uuden farmaseuttisen dokumentaation ilmoittamatta kuitenkaan sitä, mikä siinä oli muuttunut.

Myyntilupien uudistamisen toisella jaksolla ei hakemukseen enää liitetä farmaseuttisia eikä kemiallisia selvityksiä. Kaikki valmistusta ja laatua koskevat muutokset tulee hoitaa erillisinä muutoshakemuksina tai -ilmoituksina.

Valmisteyhteenvedo

Suurin työ ensimmäisellä kierroksella on ollut lääkkeiden esitteiden muuttaminen valmisteyhteenvedoiksi. Tämä on ollut työlästä varsinkin vanhimpien lääkkeiden osalta, joiden esitetietoja ei oltu korjattu vuosikymmeniä nykytietoja vastaaviksi. Eniten aikaa ovat usein vieneet lääketieteellisesti arvioiden verrattain vähämerkitykselliset valmisteet, joiden valmisteyhteenvedoesityksissä on ollut paljon korjattavaa.

Lääkelaitoksen aloitteesta on jossain määrin pyritty harmonisoidaan ja ajanmukaistamaan eräiden lääkevalmisteiden tietoja. Esimerkiksi tiatsididiureettien liian suuria vuorokausiannoksia on korjattu systemaattisesti vastaamaan nykyisiä hoitosuosituksia. Myös itsehoitolääkkeiden käyttötarkoituksia

on joissain tapauksissa muutettu paremmin itsehoitoon sopiviksi. Usein aiempi käyttötarkoitus oli ollut sellainen, ettei taudin toteaminen ollut yksinkertaista (esimerkiksi tulehdukselliset nivelsairaudet tai uremia) tai hoidon kesto ei ollut lyhyt, kuten itsehoitolääkkeellä tulisi olla. Hoitokäytännötkin ovat voineet muuttua niin, ettei aiemmin hyväksytty käyttötarkoitus vastannut nykypäivän hoitoa. Vitamiinien ja hivenaineiden käyttöaiheita ja vaikutusten ilmoittamista on pyritty yhtenäistämään selkeästi itsehoitoon soveltuviksi. Itsehoitovalmisteiden epäasialliseen käyttöön ja pelkkään markkinoinnin lisäämiseen viittavia väitteitä, joille ei ole ollut tieteellisesti hyväksytyjä perusteita, on pyritty karsimaan.

Pakkausseloste

Kaikkiin lääkevalmisteisiin on vuoden 1994 jälkeen pitänyt liittää pakkausseloste lääkkeen käyttäjää varten. Vanhoihin lääkevalmisteisiin pakkausseloste-esitys on toimitettu ensimmäisen kerran uudistamisen yhteydessä. Pakkausselosteen tulee perustua hyväksytyyn valmisteyhteenvedoon ja se hyväksytään kansallisesti. Pakkausseloste-esityksissä on ollut hyvin paljon eroja. Hyväksymisen edellytyksenä on ollut, että käyttäjälle tärkeät perusasiat on mainittu ja teksti on lääkkeen käyttäjälle ymmärrettävä. Vuoden 1999 alussa tuli voimaan uusi ohjeisto pakkausselosteiden laatimisesta (*A guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use*), jonka mukaan pakkausselosteet tulee jatkossa laatia.

Sellaiset lääkkeet, joita antavat ainoastaan terveydenhoitohenkilökuntaan kuuluvat ammatti-ihmiset, esim. sairaalavalmisteet, voidaan hakemuksesta hyväksyä ilman pakkausselostetta, mutta niihinkin pitää liittää käyttöohje. Käyttöohjeessa tulee olla lääkkeen käytön kannalta oleelliset tiedot, kuten annostus ja yhteensopimattomuustiedot.

Lisäselvitykset

Uudistaminen on ollut lääketeollisuuden ja Lääkelaitoksen yhteistyötä. Esitykset uusiksi valmisteyhteen-

vetoteksteiksi ja pakkausselosteiksi ovat tulleet myyntiluvan haltijoilta, ja Lääkelaitos on joko hyväksynyt esitykset tai vaatinut korjauksia ja lisäselvityksiä. Varsinkin aluksi lisäselvityksiä jouduttiin pyytämään lähes kaikista valmisteista, vain 1 % hakemuksista voitiin hyväksyä suoraan saatujen tietojen perusteella. Vuosien kuluessa ilman lisäselvityksiä tai korjauksia hyväksytyjen hakemusten määrä on noussut 10–20 prosenttiin.

Onko uudistamisesta ollut hyötyä?

Ensimmäinen myyntilupien uudistamiskierros on ollut vaativa sekä myyntiluvan haltijoille että viranomaisille. Lähes 10 % aiemmin markkinoilla olleista lääkkeistä, 329 valmistetta, on poistunut. Vain muutama lääkevalmiste on poistettu markkinoilta Lääkelaitoksen toimenpiteiden johdosta, useimmiten myyntiluvan haltija on itse päättänyt jättää valmisteensa myyntiluvan uusimatta. Syyt uusimatta jättämiseen ovat monet. Aika on mennyt eräiden valmisteiden ohi, toisissa lääkkeen teho- tai turvallisuusprofiili on ollut huono. Joidenkin valmisteiden farmaseuttinen laatu ei olisi enää vastannut nykypäivän vaatimuksia. Usein syy lienee ollut lääkeyrityksen kannalta taloudellinen. Lääkkeen myynti on ollut liian vähäistä, jotta uudistamisen edellyttämiin tutkimuksiin, esimerkiksi säilyvyystutkimusten tekemiseen ja valmistetietojen päivittämiseen ja vaatimaan työhön olisi kannattanut

ryhtyä. Muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta markkinoilta poistuneita lääkevalmisteita ei ole suurensti kaivattu. Usein hoitoa on voitu jatkaa korvaavalla lääkevalmisteella.

Haittavaikutusseuranta

Uudistaminen on aikaansaanut sen, että myös vanhojen lääkkeiden haittavaikutuksia seurataan säännöllisesti sekä lääkeyrityksissä että Lääkelaitoksessa. Jos aihetta ilmenee, valmisteyhteenvedon tehdään lisäyksiä ja muutoksia. Tämä muutostyö oli monilta lääkkeiltä jäänyt vuosikausiksi tekemättä. Uudistamismenettely ja turvallisuuskatsaukset ovat pakottaneet kaikki lääkeyritykset ylläpitämään haittavaikutusseurantansa ajan tasalla ja tekemään tarkistukset heti kun tarve ilmenee.

Lisää tietoa lääkäreille

Lääkäreiden saama tieto määräämistään lääkkeistä on lisääntynyt uudistamisen jälkeen. Valmisteyhteenvedot sisältävät enemmän ja uudempaa tietoa kuin vanhat suppeat esitteet sisälsivät. Annostusohje on voinut kasvaa kahdesta virkkeestä sivun mittaiseksi ja koko valmisteyhteenvedo kahdeksasta rivistä useaksi sivuksi, kun turvallisuuden kannalta tarpeelliset varoitukset, käytön vasta-aiheet, yhteisvaikutukset ja haittavaikutusosio on lisätty. Tätä tiedon lisääntymistä ei ole pelkästään kehitetty, koska se on johtanut Pharmaca Fennican laajenemi-

seen yli kaksinkertaiseksi. Voidaan kuitenkin kysyä, kenen etua palvelee vanhentunut, joskin lyhyt tuoteinformaatio? Hoidon onnistumisen kannalta tarpeelliset tiedot on lääkärin täytynyt itse etsiä jostain, kun niitä ei entisissä esitteissä kerrottu.

Tietoa lääkkeen käyttäjille

Pakkausselosteen myötä potilaan tiedonsaanti lääkkeestään ja lääkeyrityksestään on parantunut. Tämä toivottavasti lisää hoidon onnistumista ja hoitomyöntyvyyttä ja samalla suojelee lääkkeen käyttäjää vältettävissä olevilta haitoilta ja hoidon epäonnistumiselta.



Kaija Holli

PROFESSORI | YLILÄÄKÄRI

Tampereen yliopisto | Tampereen yliopistollinen sairaala

Lääkehoitoja saava rintasyöpäpotilas perusterveydenhuollossa

Rintasyöpä -nimen alle kätkeytyy heterogeeninen joukko eri vaiheessa todettuja ja histologiselta sekä biologiselta kuvaltaan erilaisia tauteja. Toisessa ääripäässä ovat paikalliset, pienet, hyväennusteiset rintasyövät, joissa paranemisenuste on lähellä 100 % ja toisessa ääripäässä imusolmukealueille levinneet ja/tai aggressiiviset taudit, joissa taudin uusimisiriski on jopa 70 %.

Valtaosa rintasyövästä todetaan Suomessa paikallisina (yli 60 %) ja rintasyövän ennuste on hyvä. Viiden vuoden kuluttua sairastumisesta on elossa yli 80 % potilaista. Silti yleinen mielikuva on toisenlainen. Rintasyöpää pidetään huonoennusteisena ja pelottavana tautina. Sekä maallikoiden että terveydenhuollon henkilöstön mieliin jäävät juuri ne tapaukset, joissa tauti on uusinnut ja potilas on menehtynyt siihen. Mielikuva rintasyövästä muodostuu tästä syystä synkemmäksi kuin tosiasiat antaisivat aihetta.

Johtuen siitä, että lähtötilanne on niin erilainen, eri potilailla myös primaarihoito on erilainen tai sen ainakin tulisi olla. Vielä 80-luvun alussa rintasyövän hoito oli varsin yksinkertaista. Rinta poistettiin ja sädehoito annettiin, jos oli kainaloimusolmuke-metastaaseja ja sitten jäätettiin odottamaan ilmaantuuko taudin uusimaa. Potilaita seurattiin primaarihoidon jälkeen ja diagnostisia tutkimuksia tehtiin rutiininomaisesti miettimättä mitään merkitystä niillä itse asiassa oli. Rintasyövän biologian parempi tuntemus ja parantuneet diagnostiset menetelmät ovat mahdollistaneet yksilöllisen hoidon suunnittelun. Pääperiaatteena on, että primaaritalanteessa pyritään vähentämään turhia hoitoja niiltä, jotka eivät niitä tarvitse tai ei-

vät niistä hyödy ja vastaavasti tehostamaan hoitoa niillä, joilla uusimisiriski on korkea ja jotka hyötyvät hoidosta. Jo pitkään on tunnettu useita nk. prognostisia tekijöitä, joilla voidaan jo primaarivaiheessa ennustaa uusimisiriskin suuruutta. Hoidon onnistumisen kannalta oleellisempia ovat kuitenkin nk. prediktiiiviset tekijät, jotka ennustavat sitä, miten hyvin ja minkälainen hoito tehoaa kussakin tilanteessa. Tämä mahdollistaa yksilöllisen hoidon valinnan ja vähentää turhia hoitoja.

Primaarihoito

Rintasyövän primaarihoidossa leikkaus on edelleen tärkein hoitomuoto. Rintasyöpäleikkaus on erityisosaamista vaativa ja tästä syystä hoidon keskittäminen on välttämätöntä, jotta leikkaustaito olisi riittävän hyvä. Säästävien leikkausten osuus on lisääntynyt vähitellen ja on noin 40 % kaikista rintasyövästä valtakunnallisesti. Paikkakuntakohtaisia eroja on melko paljon. Sädehoidon rooli on paikallisuusosimien estossa edelleen tärkeä, ja hoidon suunnittelu ja toteutusmenetelmien kehittyminen on mahdollistanut entistä tehokkaamman ja haitattomamman hoidon.

Rintasyövän lääkehoito on kehittynyt ripeästi viime vuosina. Hoito-

käytäntö on muuttunut siten, että lääkehoidot ovat yhä yleisempiä primaarihoidon yhteydessä. Pyrkimyksenä on ennalta estää taudin uusiutuminen. Lääkehoito voidaan antaa jo ennen leikkausta, jolloin puhutaan nk. neoadjuvanttihoitosta tai leikkauksen jälkeen, jolloin puhutaan adjuvanttihoitosta (nk. liitännäislääkehoidot). Ne ovat tulleet jäädäkseen ja hoitojen indikaatiot laajenevat koko ajan. Muutamia vuosia sitten annettiin liitännäislääkehoitoa vain niille potilaille, joilla oli kainaloimusolmukeisiin levinnyt rintasyöpä. Nykyisin hoitoa pyritään tarjoamaan kaikille, joilla arvioidaan uusimisiriskin olevan yli 10 %.

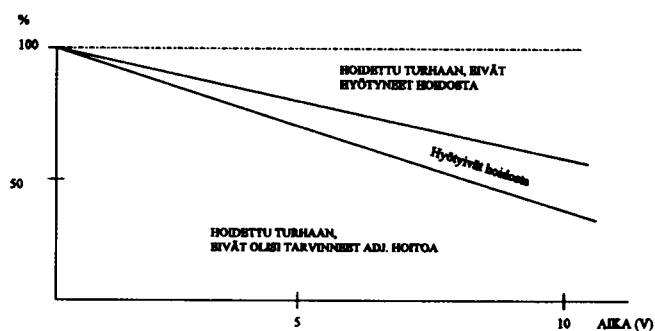
Adjuvanttihoitoa käytetään myös paikallisissa rintasyöväissä. Näiden hoitojen teho on kiistattomasti osoitettu laajoissa satunnaistetuissa tutkimuksissa (1,2). Hoidosta hyötyvien osuus on kuitenkin varsin pieni. Ongelmaksi muodostuukin se, että vaikka hoidon tehoa ennustavia tekijöitä tunnetaan, ei silti pystytä hoitoa täsmäämään ainoastaan siitä hyötyviin, vaan joudutaan hoitamaan suuri joukko potilaita, joista vain pieni osa hyötyy, mutta kaikki altistuvat hoitojen haitoille (kuva 1).

Rintasyövän primaarihoito käynnistetään ja pääosin toteutetaan erikoissairaanhoidossa. Perustervey-

denhuollossa on kuitenkin runsaasti potilaita, jotka saavat aktiivista syövänhoitoa parhaillaan tai ovat aiemmin saaneet. Mahdolliset hoidosta aiheutuneet akuutit ja myöhäisvaiheen haitat pitäisi pystyä tunnistamaan. Perusterveydenhuollossa työskentelevien olisikin hyvä olla tietoisia ei niinkään käytetyistä milligrammamääristä, vaan hoitojen aiheuttamista interaktioista ja muista seurauksista. Osa sytostaattihoidoista on mahdollista periaatteessa toteuttaa perusterveydenhuollossa, mutta käytännössä se on osoittautunut vaikeaksi ja monissa kokeilupaikoissakin siitä on luovuttu.

Rintasyövän primaarihoidossa käytetään sytostaatteja eli solunsalpaajia ja endokriinisia hoitoja. Mitä solunsalpaajaa tai minkälaista yhdistelmää kulloinkin käytetään, riippuu tilanteesta. Aiemmin hyvin paljon käytetty CMF-kuuri (syklofosfamidi, metotreksaatti ja fluorourasiili) on osittain väistymässä uudempien ja tehokkaammiksi todettujen yhdistelmien tieltä. CMF-kuuri on mahdollista antaa 3 viikon välein iv. tai antaa syklofosfamidi p.o. 2 viikkoa ja muut lääkkeet iv. päivinä 1. ja 8. Tavallisesti potilaat saavat 6–9 lääkekuuria eli kokonaishoitoaika on noin puoli vuotta. Antrasykliinijohdannaisia sisältävät yhdistelmät on todettu viimeaikaisissa tutkimuksissa paremmiksi uusimien estossa kuin CMF-kuuri (3). Antrasykliinit aiheuttavat haittoja, joihin perusterveydenhuollossa joutuu törmäämään yhä useammin. Hiustenlähtö on lähes täydellinen ja potilas tarvitsee peruukin. Peruukin hankintaa varten potilas saa maksusitoumuksen primaarihoitopaikasta. Hoidon päätyttyä hiukset kasvavat normaaliin tapaan. Antrasykliinit saattavat aiheuttaa myös myelodepressiota ja potilas voi tarvita päivystysluonteista apua neutropeenisten infektioiden takia lääkekuurien välillä. Olisikin tärkeää, että hoitoa saavilla potilailla olisi aina ajan tasalla oleva potilaskortti mukana, jossa on diagnoosin lisäksi viimeksi annettu hoito, laboratorioarvot ja päivämäärä. Tällöin päivystysasemalla toimivan lääkärin on helpompi järjestää potilaalle oikea hoito. Antrasykliineillä on myös sydäntoksisia vaikutuksia. Tällä hetkellä yhä vanhempia potilaita hoidetaan sytostaateilla ja koska heillä saattaa

Kuva 1. Hoidosta hyötyvien osuus kaikista hoidetuista.



entuudestaan olla sydämen vajaatoimintaa tai aiemmin sairastettuja infarkteja, on komplikaatoriski suurempi. Kardiomyopathia, joka voi johtaa kongestiiviseen sydämen vajaatoimintaan, varsinkin jos lääkkeen kumulatiivinen annos ylitetään, on pidettävä mielessä. Ruoansulatuskanavan oireet ovat myös yleisiä ja akuuttien pahoinvoinnin ja oksenteluoireiden lisäksi voi esiintyä stomatiittia ja mykosiitteja. Pitkäaikaisista haitoista on myös hyvä muistaa leukemiariskin mahdollisuus, joka on toki vähäinen mutta mahdollinen. Antrasykliinien käytössä on oltava myös huolellinen venakanyloinnin suhteen sillä lääkkeen joutuminen suonon ulkopuolelle aiheuttaa vakavia kudosaivaurioita. Adjuvanttihoidoissa käytetään myös uusia aiemmin levinneen syövän hoidossa käytettyjä lääkkeitä, kuten taksaaneja ja vinorelbiinia. Uusien lääkkeiden kohdalla tulee erityisesti kiinnittää huomiota pitkäaikaishaittojen havainnointiin, sillä ne eivät välttämättä ole vielä riittävän hyvin tiedossa.

Endokriinisissa hoidoissa adjuvanttihoitona tavallisimmin käytettyjä ovat antiestrogenit (tamoksifeeni, toremifeeni). Nykyisin käyttöaika on pidentynyt kolmesta viiteen vuoteen, ja usein potilaat ovat perusterveydenhuollossa heti alusta saakka. Endokriinisten hoitojen haitat ovat yleisiä, mutta harvemmin vakavia. Postmenopausaalisten oireiden korostuminen (hikoilu, kuumat aallot, emättimen kuivuminen, valkovoitto, painonnousu) ovat potilaan kannalta hankalimmat. Pitkäaikaisessa käytössä on endometriumien paksuuntumisen vaara ja lisääntynyttä kohtusyöpäriskiä on todettu. Tästä syystä, mikäli potilaalla esiintyy vuotohäiriöitä antiestrogenihoidon aikana, hänet tulisi ohjata gynekologisiin tutkimuksiin. Lisäksi antiestrogenit altistavat

tromboembolisille komplikaatioille. On muistettava myös, että tamoksifeenin on todettu voimistavan kumariiniryhmään kuuluvien antikoagulanttien, kuten varfariinin, verenvyytymistä estävää vaikutusta. Antiestrogeneja käytettiin aiemmin adjuvanttihoitoissa enimmäkseen postmenopausaalilla potilailla, mutta nykyisin myös premenopausaalilla hormonireseptoriposiitiivisilla potilailla käytetään antiestrogeneja sytostaattihoidon jälkeen viiden vuoden ajan. Toinen vaihtoehto heillä on kastratiohoito, joka voidaan tehdä joko kirurgisesti, sädetämällä tai kemiallisesti (LH-RH-agonisti). LH-RH-agonisti-implantti laitetaan 4 viikon välein ihonalaisesti vatsaontelon etuseinään. Myös uusia endokriinisia hoitoja on tulossa primaarihoitoon. Näistä pisimmällä tutkimuksen alla ovat uuden polven aromataasi-inhibiittorit, jotka ovat osoittautuneet paitsi tehokkaiksi, myös hyvin siedettyiksi.

Rintasyöpään sairastumisriski kasvaa iän myötä ja valtaosa potilaista on vaihdevuosi-ikässä. Lisäksi premenopausaalille potilaille aiheutetaan rintasyöpään tarkoitettuilla hoidoilla (solunsalpaajat, endokriiniset hoidot) estrogeenituotannon joko tilapäinen tai pysyvä lasku. Seurauksena on subjektiiviset vaihdevuosioireet (hikoilu, kuumat aallot, alavireisyys, unihäiriöt jne), mutta myös lisääntynyt osteoporoosin riski. Hormonikorvaushoitoihin on suhtauduttu varovaisesti rintasyöpään sairastuneilla naisilla lähinnä arvelen, että ne aktivoisivat taudin uusiutumaa tai lisääisivät toisen rinnan sairastumisriskiä. Pitkäaikaisen (> 5 v.) hormonikorvaushoidon on todettu lisäävän jonkin verran rintasyöpäriskiä (4). Keskimäärin 11 vuoden käytön aiheuttama riskisuhte oli 1,35. Alle viiden vuoden käytöllä ei todettu ris-

kiä lisäävää vaikutusta. Vielä ei tiedetä, onko hormonikorvaushoidosta haittaa, jos on aiemmin sairastanut rintasyövän. Jollei taudin uusimaa ole todettu, ei nykyisin katsota olevan ehdotonta estettä ainakaan lyhytkestoiselle (< 5 v.) korvaushoidolle, ei ainakaan silloin, jos ennen sairastumista olevaa käyttöä ei ole tai se on lyhyt. Hyöty-haitta-pohdinta on syytä käydä potilaan kanssa läpi hoitoa aloitettaessa ja jyrkkiä kannanottoja mihinkään suuntaan tulisi välttää, koska tieteellinen näyttö aiheesta puuttuu toistaiseksi. Estrogeenia sisältävien emätinpuikkojen tai -voiteiden käytölle ei ole myöskään todettu olevan estettä.

Levinneen rintasyövän hoito

Levinneen rintasyövän hoidossa käytetään samankaltaisia hoitoja kuin primaarihoidossa, mutta lääkekuurien yhdistelmät ovat erilaiset ja potilaiden kunto on usein huonompi kuin primaarivaiheessa. Etäispesäkkeiden paikat ja laajuus sekä niiden aiheuttamat oireet ratkaisevat hoidonvalinnan. Tauti itsessään huonontaa potilaan vointia, ja lääkkeiden sieto vähenee. Maksan, munuaisten tai luuytimen vajaatoiminta tuo usein lisäongelmia. Mitä useampi eri solusalpaaja ja/tai endokriininen hoitovaihtoehto on käytetty metastaasivaiheessa sitä epätodennäköisempää on, että saadaan tehoa seuraavalla vaihtoehdolla ja sitä ilmeisimpiä ovat hoidon aiheuttamat haitat. Laajalle levinneessä rintasyövässä tulisikin miettiä tavallista tarkemmin hoidosta aiheutuvat välittömät haitat ja toisaalta hoidosta saatava hyöty. Primaaririlanteessa välittömien haittojen merkitys on vähäisempi, kun taas pitkäaikais-haitoilla on suurempi merkitys.

Bisfosfonaatit, kuten klodronaatti, ovat yleisesti käytössä potilailla, joilla on luustometastasoitu. Tällä lääkityksellä pyritään estämään hyperkalsemiaa ja lyyttisiä luumuutoksia ja sitä kautta myös kipua ja murtumia. Klodronaatit imeytyvät huonosti suun kautta ja tarkat ohjeet potilaalle lääkkeen ottamisesta ovat tarpeen.

Oireenmukaista lääkitystä tarvitaan rintasyövässä erityisesti metastaasivaiheessa. Levinnyttä rintasyöpää sairastavilla potilailla saattaa olla käytössä anabolinen steroidi Deca-Durabolin, joka injektoidaan lihaseen 3 viikon välein. Lääke ei niinkään tehoa rintasyöpään, mutta se saattaa olla vointia muutoin kohentava lisälääke. Myös pieniannoksinen kortisonihoito on usein metastaasivaiheessa käytetty oireita lievittävä lääke. Luustomuutokset ovat usein kivuliaita ja vaativat säännöllisen ja riittävän voimakkaan lääkityksen (5). Kipulääkitystä aloitettaessa tulisi aina miettiä, mitä hoidetaan. Erityisesti kantavien luiden (lonkat, lantio) lyyttiset muutokset aiheuttavat murtumavaaran ja ne pitäisi kuvata viiveettä. Sädehoidolla on kivunlievityksen lisäksi mahdollista tiivistää lyyttistä luuta ja estää murtumia. Kipulääkkeiden ryhmittely kipuportaikoksi on hyvä muistikeino ja sitä apuna käyttäen voi edetä titrattaessa kullekin potilaalle hänen tilannettaan vastaavaa kipulääkitystä (kuva 2).

Metastaasivaiheen potilaiden oireet ovat usein moninaisia ja kokonaisvaltaisia. Masennus ja ahdistuneisuus pahentavat oireita ja nämä tulisi myös hoitaa. Kipulääke ei välttämättä vie depressiota pois ellei depressio ole kivun aiheuttamaa. Myös muut menetelmät kuin lääkkeet ovat tärkeitä potilaan oireenmukaisessa

hoidossa. Tällaisia hoitoja ovat mm. psykoterapia ja fysioterapia. Erityisasiantuntijajärjestelmiä on luotu ja tullaan luomaan sekä erityissairaanhoidoon että perusterveydenhuoltoon konsultaatiopalvelutoiminnan varmistamiseksi kivun ja muiden oireiden hoidossa.

Rintasyöpä on yleinen ja hyväenusteinainen tauti. Siksi rintasyövän prevalenssiluvut kasvavat koko ajan. Rintasyövän jossain elämänsä vaiheessa sairastaneita naisia on paljon, tällä hetkellä Suomessa jo yli 40 000. Perusterveydenhuollossa toimiva lääkäri joutuu väkisin näiden potilaiden kanssa tekemisiin joko diagnoosi-, hoito- tai seurantavaiheessa. Varhainen toteaminen ja primaarihoito ovat ennusteen kannalta ratkaisevia. Primaarihoidon keskittäminen syövän hoitokeskuksiin on järkevää, mutta potilaiden jatkoahoito ja seuranta soveltuu hyvin perusterveydenhuoltoon. Erikoissairaanhoidossa työskentelevien tulisi kiinnittää nykyistä enemmän huomiota hoitotietojen ja seurantaohjeiden antamiseen sekä konsultaatiokanavista informoimiseen siirtäessään potilaan jatkohoitoon tai seurantaan perusterveydenhuoltoon.

Kirjallisuutta

1. Early breast cancer trialists collaborative group: systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy: 133 randomized trials involving 31 000 recurrences and 24 000 deaths among 75 000 women. *Lancet* 1992, 339:1-15.
2. Goldhirsch A, Wood WC, Senn H-J ym. Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Nat Cancer Instit* 1995, 87:1441-1445.
3. Blum JL, Jones SE, Fay JW, ym. Guidelines for systemic therapy of early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997;43:259-276.
4. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast Cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350:1047-1059.
5. Leino T. Syöpäpotilaan kivunhoito perusterveydenhuollossa. *Suomen Lääkärilehti* 1999;1-2:29-36.

Kuva 2. Syöpäkivun hoidossa käytettävien kipulääkkeiden ryhmittely kipuportaikoksi.

Morfiini 30 mg ⇒ /vrk p.o.
Oksikodoni 20 mg ⇒ /vrk p.o.
Fentanyyli 25 ug ⇒ /h t.d.
Metadoni 10 mg ⇒ /vrk p.o.

Buprenorfiini 0,6-2,0 mg / vrk

Tramadoli 150-400 mg /vrk p.o.
Kodeiini 90-240mg /vrk p.o.
Dekstropropoksifeeni 300 mg /vrk p.o.

Ibuprofeeni 1 800 mg /vrk p.o.
Diklofenaakki 150 mg /vrk p.o.
Naprokseeni 1 000 mg /vrk p.o.



Raimo Suhonen
IHOTAUTIOPIN DOSENTTI
Mikkelin keskussairaala

Kokeilenpa sienilääkkeellä...

Joskus vastaanottotyössä syntyy vaikutelma, että ihotautilääkärin kaikki potilaat ovat ensin kokeilleet reseptivapaita (OTC) sienilääkkeitä. Näitä omadiagnoosi-hoitopäätöksiä tehdään paljon. Vuonna 1998 OTC-sienilääkkeitä myytiin apteekkeista n. 35 miljoonalla markalla (vähittäismyyntihinnoin), kun reseptillä määrättyjen ulkoisten sienilääkkeiden osuus oli vain vajaa 9 miljoonaa. Vertailuna voisi mainita myös kalliina pidettyjen systeemisten sienilääkkeiden apteekkimyyntin osuuden n. 70 miljoonaa mk.

Pinnallisten (ihon, hiusten ja kynsien) sienitautien diagnostiikka ei ole helppoa, jos tauti on muualla kuin ulkoreunimmaisessa varvasvälissä (1). Se ei ole helppoa itsekriittiselle ihotautilääkärille, se on vielä vaikeampaa yleislääkärille, käytännössä mahdollonta apteekkiväelle, ja tässä suhteessa aivan tuuliajolla on potilas, joka omin nokin tekee hoitoratkaisut.

Mitä reseptivapailla sienilääkkeillä yritetään hoitaa?

Varvasvälisilisa on yleisin sienitauti; sitä on noin joka neljännellä kansalaisella. Jos lateraalinen varvasväli kutiaa ja hilseilee, syynä on useimmiten silsa. Sen voi hyvin hoitaa itsehoitolääkkeellä, ja useimmiten se parantuneekin, jos hoitoaika on tarpeeksi pitkä. Ulkoisten sienilääkkeiden suositeltu hoidon pituus varvasvälin silsassa on yleensä 4 viikkoa, terbinafiinilla pari viikkoa. Kokeimuksen mukaan miehillä tämä toteutuu muodossa: neljä päivää; kutina kun helpottaa jo kolmantena. Liekö tämä osasy siihen, että kynsilisa on miehillä noin kaksi kertaa niin yleinen kuin naisilla (2)?

Jalkapohjassakin silsa on aika yleinen, mutta vaikeasti tunnistetta-

va. Se pitäisi hoitaa tehokkaasti, ettei se leviäisi ajan mittaan myös kynsiin. Ulkoisista sienilääkkeistä vain terbinafiinilla on saatu kohtalaisen hyviä tuloksia jalkapohjan silsassa, mutta ensisijaisena hoitona tulisi tässä tautimuodossa käyttää sisäistä sienilääkitystä. Itsehoito tahtoo mennä tässä siis 'harakoille'. Jalkapohjassa on myös muita yleisiä ihotauteja (ekseemat, psoriaasi, pustuloosi), joihin millään sienilääkkeellä ei ole tehoa.

Nivusseudussa silsa on miehillä yleinen. Ulkoinen sienilääke, myös itsehoitohyllystä, tehoaa siihen. Myös bakteerin aiheuttama erytrasma tottelee parin viikon atsolivoitelua. Kuitenkin samassa seudussa voivat esiintyä ekseemat tai psoriaasi, joiden vaste sienilääkkeille on huonompi. Paradoksina seborrooinen ekseema ja taivepsoriaasi voivat reagoida suotuisasti reseptivapaisiin sienilääkkeisiin ja erityisesti niiden ja hydrokortisonin yhdistelmiin. Tässä voi syntyä versio ns. 'sokean kanan jyvä' - mallista: väärä diagnoosi voi johtaa sattumalta suotuisaan tulokseen, kun hydrokortisoni rauhoittaa ihottumaa ja sienilääke joksikin aikaa nitistää paikalliset hiivat, joilla

voi olla enemmän tai vähemmän osuutta taudinkuvassa (Malassezia, Candida).

Vartalolla, kasvoissa, hiuspohjassa esiintyy lukuisia ihotauteja, jotka maallikoiden mielestä 'näyttävät sieneltä' tai ovat 'sienimäisiä' - mitä se sitten milloinkin tarkoittaneekaan? Todellinen sienitauti (silsa) on kuitenkin näillä alueilla harvinainen, mikä ei estä potilaita kokeilemasta ensin sienilääkettä ennen vaivansa 'arvuuttamista' lääkäriellä.

Diagnoosin tuho

Potilas tulee lääkärin vastaanotolle usein pitkähköön jatkuneen ongelman vuoksi. Usein ihomuutos on jaloissa tai käsissä, taiveissa tai kynsisä. Yleisesti jalkaihottumiin on ennen lääkäriä tuloa käytetty reseptivapaita sienilääkkeitä. Lääkäri saa siis tutkittavakseen jonkin asteisen 'post festum' tilanteen: kysymyksessä voi olla sienitauti, jonka hoitoon itsehoitolääkkeen teho ei riitä, mutta se on voinut muuttaa taudinkuvaa vaikeammin tunnistettavaksi. Diagnostiikassa apua olisi sieninäytteistä. Kuitenkin iholle käytetty sienilääke

Ilman reseptiä mm.

Natamysiini	PIMAFUCIN	emulsiovoide
Natamysiini ja hydrokortisoni	PIMAFUCORT	emulsiovoide, voide
Klotrimatsoli	CANESTEN KLOTRICID	emulsiovoide, liuos iholle emulsiovoide
Mikonatsoli	DAKTARIN MEDIZOL	emulsiovoide, emulsio iholle, puuteri emulsiovoide
Mikonatsoli ja hydrokortisoni	DAKTACORT	emulsiovoide
Tiokonatsoli	TROSYD	emulsiovoide, puuteri, linimentti
Tiokonatsoli ja hydrokortisoni	TROSYCORT	emulsiovoide
Ketokonatsoli	NIZORAL	emulsiovoide
Terbinafiini	LAMISIL	emulsiovoide
Reseptillä mm.		
Ekonatsoli	PEVARYL	emulsiovoide, emulsio iholle

tekee usein viljelyn 'vääräksi negatiiviseksi' – natiivitutkimukseen (suora mikroskopia) sen vaikutus on vähäisempi.

Allergia sienilääkkeille on melko harvinaista, mutta tunnetusti allergian syntymiseen vaikuttaa lääkkeiden käyttömäärä. Reseptivapaus johtaa todennäköisesti sienilääkkeiden ylikäyttöön – etenkin, jos maallikolle suunnatussa ohjeessa siihen kannustetaan.

Asianmukaisen hoidon viivästyminen

Daktarin ja Pimafucin emulsiivoiteiden käyttöperusteissa mainitaan myös päänahan sienitaudit. Tämä on selkeästi virheellinen ohje. Hiuspohjan sieni-infektioon tehoaa vain sisäinen sienilääke; hoidon viivästyminen saattaa erityisesti ns. kerion celsi-silsamuodossa johtaa pysyvään hius-tuhoutumiseen.

Jalkojen ja käsien iholla voi esiintyä useita erilaista hoitoa vaativia tauteja, mikä ei estä potilaita yrittämästä ensin niiden kaikkien hoitoa reseptivapailla sienilääkkeillä. Vaikka joskus voi syntyä näennäistä tulostakin – ovathan monet ihotaudit itsestään rajoittuvia tai paranevia – on myös riskinä taudin kroonistuminen. Ajoissa tehty oikea diagnoosi voisi johtaa myös varhemmin oikeaan hoitoon.

Liikakäytön ruokkiminen?

Canesten paikallisvalmisteiden käyttöohjeessa suositellaan 'pysyvän lopputuloksen varmistamiseksi' hoitoa vähintään 2 viikkoa oireiden häviämisen jälkeen, mikä on sinänsä O.K. Kuitenkin samassa kappaleessa "...jalkasilsan ennaltaehkäisyyn Canesten liniementtiä käytetään sumutteena kerran päivässä". Kun tällainen ohje on itsehoitovalmisteessa, eikä anneta ohjetta hoidon lopettamisesta, maallikko voi tulkita sen ohjeeksi käyttää lääkettä pysyvästi? Tällaisen ohjeelle ei ole lääketieteellistä perustetta, jos arvioinnissa pidetään mukana käsitteet kustannus-hyötysuhde, ehkä ajan mittaan myös riski-hyötysuhde.

Luvataanko liikaa?

Natamysiiniemulsiivoiteen käyttöalueissa mainitaan Pharmaca Fenni-

assa mm. 'akuutit ihon trichophyton-, microspora, epidermophyton jne. sieni-infektiot'. Natamysiini on dermatologiassa mielletty ja käytetty vain hiivasienilääkkeeksi, enkä natamysiinin dermatofyyttijulkaisuja löytänytkaan Medlinesta, ja 70-luvun kirjanenkin tuo esiin vain joitakin *in vitro* -tutkimuksia (3). Natamysiinin indikaatioluettelon 'tinea capitis' on virheellinen. Ellei parempaa näyttöä esitetä, natamysiinin käyttö pitäisi rajata vain ihon ja limakalvojen hiivasienen häätöön.

Miksi sienilääkkeitä ilman reseptiä?

Varmaan itsehoitosienilääkkeissäkään ajatuksena on ensisijaisesti madaltaa hoitokynnystä, säästää rajallisia terveydenhuollon resursseja ja potilaan kustannuksia. Oikea diagnoosi ja siihen suunnattu viivästyksen hoito on kuitenkin kustannustehokkaampi kuin pelkkä hoitoyritys umpimähkään. 'Näppituntumalla' väittäisin, että itsehoitosienilääkkeiden 35 miljoonan markan bruttokulutuksesta ainakin 25 miljoonaa käytetään väärin perustein. Arvion perustan tutkimukseen, jossa todettiin englantilaisen yleislääkärin ihotautidiagnoosin osuvuudeksi reilu 60 %. Apteekkipätki ja potilas jäävät reilusti tämän alapuolelle, kun potilaat harvemmin apteekin tiskillä riisuuntunevatkaan.

Ihotautilääkärit ovat käytännön työssä vakuuttuneet, että useimmat ihotaudit tulisivat hoidetuiksi pienimmin kustannuksin ja nopeimmin, jos suoraan hakeuduttaisiin ihotauteihin perehtyneen lääkärin hoitoon, ilman omia hoitoyrityksiä. Myös sienitaudit, niiden epäilyt ja hoitokokielujen tulokset ovat tätä käsitystä vahvistaneet.

Maailmanparannusta

Koska reseptivapaat sienilääkkeet tuskin palaavat takaisin reseptille, muutama kohennus nykytilanteeseen olisi suotava:

- niitä suositellaan käytettäväksi vain ulkoreunimmaisten varvasvälien kutisevan ihotaudin hoitoon (koska muilla ihoalueilla niillä todennäköisesti hoidetaan lähes aina kaikkea muuta kuin sienitauteja)
- poistetaan maininnat hiuspohjan ja kynsien hoidosta (koska näissä käyt-

tökohteissa ne aiheuttavat selvimmin haittaa)

- käyttöohjeessa mainitaan, että "tämän lääkkeen käyttö voi vaikeuttaa ihotaudin oikean diagnoosin tekoa"

Kirjallisuutta

1. Suhonen R, Dawber RPR, Ellis DH. Fungal infections of the skin, hair and nails. Martin Dunitz Ltd, London, 1999.
2. Heikkilä H, Stubb S. The prevalence of onychomycosis in Finland. Br J Dermatol 1995; 133: 699-703.
3. Raab W P. Natamycin (Pimaricin). Eigenschaften und medizinische Anwendung. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.



Varvasvälin silsa on tavallinen ja yleensä helposti diagnosoitava tauti, jonka voi hoitaa reseptivapaillakin sienilääkkeillä. Mutta niiden teho ei yleensä riitä, jos oireita on pitkin jalkapohjaa.



Jalkapohjan silsa voi olla pitkään vain toisessa jalassa. Tämän varpaan hoitaminen OTC-sienilääkkeellä ennen diagnostisia tutkimuksia voi viivästyttää oikean diagnoosin varmistumista. Kyseessä on psoriaasi.



Kynsisilva on yleensä ns. distaalinen subungvaalinen, kasvaa kynsien alla. Sen itsehoito on hyödyntöntä ja häiritsee sienitutkimuksia. Tämän asteisessa kynsisilsassa mikään paikallishoito ei ole tehokas.

Mifepristoni

Mifegyne 200 mg tabletti, Exelgyn, Ranska

”Aborttipillerinä” julkisuutta saanut progesteronireseptoreiden salpaajaa mifepristonia sisältävä valmiste on saanut myyntiluvan. Sen käyttötarkoituksia ovat: 1) varhaisessa kehitysvaiheessa, viimeistään 49 päivän kuluttua kuukautisten jäämisestä pois, olevan kohdunsisäisen raskauden keskeytys, 2) kohdunkaulan pehmentäminen ja laajentaminen ennen kolmen ensimmäisen raskauskuukauden aikana suoritettavaa kirurgista raskauden keskeytystä, 3) prostaglandiini-analogihoidon valmistelu lääketieteellisistä syistä suoritettavassa raskauden keskeytyksessä (kolmen ensimmäisen raskauskuukauden jälkeen), ja 4) synnytyksen käynnistäminen kuolleen sikiön poistamiseksi.

Mifepristonin käyttötarkoituksissa ei ole uutta, mutta tablettina antotapa on vaivaton. Indikaatioissa 1) ja 3) tarvitaan lisälääkityksenä prostaglandiinijohdos, misoprostolia tai gemeprostita.

Mifepristonia voidaan määrätä ja käyttää vain sellaisessa julkisessa tai yksityisessä sairaalassa tai lääkärikeskuksessa, jolla on lupa tehdä raskauden keskeytyksiä. Valmistetta saa käyttää ainoastaan lääkärin tai tehtävään koulutetun terveydenhoidon ammattilaisen läsnä ollessa.

Farmakologia

Mifepristoni on synteettinen steroidi, joka estää progestiinien ja glukokortikosteroidien vaikutuksia. Mifepristonin sekundaariset vaikutukset ovat vähäisiä, eikä aine ole akuutisti toksinen. Mifepristoni imeytyy nopeasti nielemisen jälkeen: huippupitoisuus tulee noin 1,5 tunnissa. Hyötyosuus

on vain noin 70 % ensivaiheen metaboliasta. Eliminaation puoliintumisaika on 15–17 tuntia.

Mahdollisia yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei ole tutkittu, eikä aineen kinetiikkaa iäkkäissä tai maksa- tai munuaissairaus tunnetta. Puute ei ole suuri ongelma, koska mifepristonia annetaan vain nuorehkoille naisille, jotka ovat yleensä terveitä. Kuitenkin on huomattava, että reseptorien salpauksellaan mifepristoni heikentää glukokortikoidihoidon tehoa esimerkiksi astmaan.

Teho

Varhaisen vaiheen raskaus keskeytyy pelkällä mifepristonilla vain noin 80 %:ssa tapauksista, joten ainoastaan käyttö prostaglandiinin kanssa on hyväksyttävää. Gemeprostitin ja misoprostolin kanssa käytettynä onnistumisprosentti on yli 90, kun mifepristonin annos on 600 mg. Tarkastuskäynti on hoidon jälkeen välttämätön, jotta täydellisestä keskenmenosta voidaan varmistua.

Kohdunkaulan pehmentäminen ja laajentaminen ennen kolmen ensimmäisen raskauskuukauden aikana suoritettavaa kirurgista raskauden keskeytystä perustuu mifepristonin kohdunkaulan vastusta vähentävään vaikutukseen, joka ilmenee 36–48 tunnissa lääkkeen ottamisesta. Vastuksen pienentyminen ja kohdunkaulan lievä laajeneminen helpottavat kirurgista toimenpidettä. 200 mg:n annos on osoittautunut sopivan tehokkaaksi, eikä se lisää kohdun verenvuotoa niin paljon kuin suuremmat annokset.

Pidemmälle ehtinyttä raskautta

keskeytettäessä 600 mg:n mifepristonin annos 36–48 tuntia ennen prostaglandiinin antoa parantaa selvästi jälkimmäisen tehoa. Sikiö poistuu kohdusta 12 tunnissa 60–90 %:lla mifepristonia saaneista naisista. Käyttämällä pelkkää prostaglandiinijohdosta saadaan raskaus keskeytymään vain 13–40 %:lla. Mifepristoni mahdollistaa prostaglandiinijohdoksen annoksen pienentämisen ja myös sairaalahoidon tarve lyhenee.

Synnytyksen käynnistäminen kohdussa kuolleen sikiön poistamiseksi tehdään 600 mg:n mifepristonin annoksella. Sikiö poistuu 72:ssa tunnissa lääkkeen ottamisesta yli 60 %:lla naisista. Tämä on yli kolme kertaa enemmän kuin spontaanisti tapahtuvien poistumisten määrä.

Turvallisuus

Mifepristoni lisää verenvuotoa kohdusta annoksesta riippuvasti: 600 mg:n annoksen jälkeen vuotoa ilmenee yli 25 %:lla hoidetuista, 200 mg:n annoksen ottamisen jälkeen noin 10 %:lla. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä vuotoa oli vain prosentilla. Vuoto on yleensä runsaudeltaan kuukautisvuodon kaltaista, mutta 5 %:lla potilaista vuoto on runsasta. Vuoto voi alkaa jopa 2 viikkoa mifepristonin annon jälkeen ja kestää kestävä pitkästi, noin 9 vrk. Kliinisissä tutkimuksissa kohdun kaavintaa vaativaa vuotoa oli 0,3–2,6 %:lla tapauksista, ja verensiirto tarvittiin 0,25 %:lla. Myös mahakipua, pahoinvointia ja oksentelua voi tulla, osittain prostaglandiinijohdosten aiheuttamana.

Mifepristoni on suun kautta otettava, kohtuun vaikuttava lääkeaine. Mikään ”aborttipilleri” mifepristoni ei ole, vaan sillä voimistetaan prostaglandiinijohdosten vaikutusta raskauden keskeyttämisessä ja pehennetään kohdunkaulaa kirurgista raskauden keskeytystä helpottamaan. Lääke lisää sikiön poistumisen jälkeistä verenvuotoa kohdusta, ja tämä haitta voi kestää hoidon lyhydestä (1–2 annosta) huolimatta jopa yli viikon. Mifepristonia käytetään vain terveydenhuollon ammattilaisten välittömässä valvonnassa eikä valmistetta luovuteta suoraan potilaalle.

Atosibaani

Tractocile 7,5 mg/ml injektioneste ja infuusiokonsentraatti Ferring AB, Ruotsi

Atosibaani on uhkaavan ennenaikaisen synnytyksen lykkäämiseen tarkoitettu oksitosiinireseptoriantagonisti. Kliinisen dokumentaation mukaisesti hoito on rajattu tilanteeseen, jossa 1) kohdun supistukset ovat säännöllisiä ja ne kestävät vähintään 30 sekuntia ja supistusten määrä on vähintään 4 supistusta 30 minuutissa, 2) kohdunkaula on auennut 1–3 cm (ensisynnyttäjillä 0–3 cm) ja kohdunkaulan häviäminen on vähintään 50 %, 3) naisen ikä on vähintään 18 vuotta, 4) sikiön ikä on 24–33 täyttä viikkoa, ja 5) sikiön syke on normaali. *Hoito on aloitettava ja annettava ennenaikaisen synnytyksen hoitoon perehtyneen lääkärin toimesta.* Valmistetta annetaan laskimonsisäisesti kolmessa jaksossa: aluksi kyllästysannos (6,75 mg) bolusinjektiona, sitten kyllästysinfuusio (300 µg/min) 3 tunnin ajan, ja lopuksi jatkoinfusio (100 µg/min). Hoidon kesto ei saa ylittää 48 tuntia. Kokonaisannos saa olla enintään 330 mg.

Farmakologia

Atosibaani on synteettinen peptidi (oksitosiinijohdannainen), joka toimii oksitosiinin kilpailevana antagonistina reseptoritasolla. Suosituksen mukaisella annostuksella atosibaani vähentää kohdun supistelua 10 min kuluessa. Infuusion lopettamisen jälkeen pitoisuus plasmassa pienenee nopeasti. Loppuvaiheen puoliintumisaika on n. 1,7 tuntia. Atosibaani läpäisee istukan. Sikiön ja äidin

plasman pitoisuussuhde on 0,12 infuusion jälkeen. Kaksi metaboliittia on tunnistettu, joista toisella on atosibaanin kaltainen vaikutus. Aktiivinen metaboliitti erittyy virtsaan ja sitä on todettu myös maidossa. Eläintutkimuksissa todettiin odotetusti maidoneritystä estävä vaikutus, muttei toksisia vaikutuksia emoon tai jälkeläisiin.

Teho

Faasi III:n kliinisiin tutkimuksiin osallistui 742 naista, joilla esiintyi ennenaikaista kohdun supistelua 23–33 raskausviikolla. Heidät satunnaistettiin saamaan joko atosibaania tai beetaresptoriagonistia. Ensisijainen tehon arviointikriteeri oli niiden naisten osuus, jotka eivät synnyttäneet eivätkä tarvitse vaihtoehtoista tokolyyttistä hoitoa 7 vuorokauden kuluessa hoidon aloituksesta. Tulos oli atosibaaniryhmässä 59,6 % ja beeta-agonistiryhmässä 47,7 %. Ero oli tilastollisesti merkitsevä. On kuitenkin huomattava, että beeta-agonistihoidon epäonnistumiseen (keskeytys) vaikutti ensisijaisesti haittavaikutusten runsaus, kun taas atosibaaniryhmässä hoidon epäonnistuminen johtui useammin riittämättömästä tehosta.

Atosibaani- tai beeta-agonistihoidon saaneet ryhmät eivät eronneet toisistaan merkitsevästi, kun analysoitiin niiden naisten osuus, joilla synnytys lykkäytyi 48 tunnin jälkeen hoidon aloituksesta. Vastasyntyneiden paino ja tehohoidon tarve

olivat hoitoryhmissä samankaltaiset. Vähintään yhden uusintahoidon sai 73 niistä 361 naisesta, joita hoidettiin atosibaanilla. Hoidon käytöstä monisikiöraskauksissa tai 24–27 raskausviikolla on vähän kokemusta. Teoriassa atosibaani voi lisätä synnytyksen jälkeistä verenvuotoa. Kohdun atoniaa ja/tai verenvuotoa ilmoitettiin kliinisissä tutkimuksissa < 0,1 %:lla. Lääkeaineinteraktioita ei ole selvitetty.

Turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset olivat yleensä lieviä. Vastasyntyneissä ei havaittu normaalista vaihtelusta poikkeavaa. Tavallisimmat äideillä esiintyneet haittavaikutukset olivat pahoinvointi (> 10 %), päänsärky, huimaus, kuumat aallot, oksentelu, takykardia, hypotension, pistokohdan reaktiot ja hyperglykemia (1–10 %). Harvinaisia haittavaikutuksia ovat kuume, unettomuus, kutina, ihottuma, kohdun verenvuoto/atonia ja allerginen reaktio. Atosibaanihoidon siedettävyyttä oli parempi kuin beeta-agonistihoidon. Erityisesti kardiovaskulaarihaittoja (takykardia, arytmiat), vapinaa ja elektrolyyttihäiriöitä (hypokalemia) esiintyi harvemmin kuin beeta-agonistilla.

Atosibaani on uusi tokolyytti, joka on tarkoitettu ennenaikaisen synnytyksen lykkäämiseen. Valmistetta annostellaan laskimonsisäisesti bolusinjektiona ja kestoinfuusiona. Tokolyyttinen teho saattaa olla heikompi kuin beeta-agonistilla, mutta siedettävyyttä on parempi. Kliinisissä tutkimuksissa beeta-agonistihoidon jouduttiin keskeyttämään haittavaikutusten vuoksi useammin kuin atosibaani. Siedettävyyserosta johtuen hoidon lopputulos kliinisissä tutkimuksissa oli atosibaaniryhmässä lopulta parempi kuin beeta-agonistiryhmässä. Hoidon tavallisin haittavaikutus on pahoinvointi.

Sevelameeri

Renagel 403 mg kapseli, Genzyme BV, Alankomaat

Sevelameeri on ruoansulatuskanavasta imeytymätön polyallyyliamidihydrokloridipolymeeri. Hyväksytty käyttöaihe on hyperfosfatemian hoito dialyysihoidossa olevilla aikuispotilailla. Renagelin tulisi olla osa kokonaisuhoitoa, joka mahdollisesti sisältää kalsiumlisän, 1,25-dihydroksi-D₃-vitamiinia tai sen analogeja renaalisen luustosairauden kehittymisen estämiseksi. Annos on yksilöllinen (1–10 kapselia ateriaa kohti) ja perustuu seerumin fosfaattipitoisuuteen. Tehoa ja turvallisuutta ei ole selvitetty alle 18-vuotiailla. Vastaaiheita ovat hypofosfatemia, suolistotukos ja yliherkkyys valmisteen aineosille. Pitkäaikaistutkimuksia valmisteen vaikutuksista seerumin fosfaatti- ja kalsiumpitoisuuteen sekä parathormonin pitoisuuteen ei ole käytettävissä. Myyntilupa on myönnetty ehdolla, että lisää vertailevia tutkimuksia tehdään.

Farmakologia

Sevelameeri sitoo fosfaattia ruoansulatuskanavassa ja pienentää siten seerumin fosfaattipitoisuutta. Jos sevelameeria käytetään kalsiumpohjaisen fosfaattisitojan (kalsiumkarbonaatti tai -fosfaatti) sijasta, suositellaan vastaavaa annosta milligrammoina. Koska valmiste ei sisällä kalsiumia, hyperkalsemiavaiheiden ilmaantuvuus on hemodialyysipotilailla ollut pienempi kuin kalsiumpohjaisia fosfaatin sitoimia käyttävillä potilailla. Sevelameeri sitoo myös sappihappoja ja alentaa seerumin LDL-kolesteroli-pitoisuutta keskimäärin 15–31 % vai-

kuttamatta johdonmukaisesti triglyseridi- tai HDL-kolesteroli-pitoisuuteen. Merkittävää vaikutusta D-vitamiinitasoon ei ole todettu dialyysipotilailla. Rasvaliukoisten vitamiinien ja foolihapon tasoa on kuitenkin suositeltavaa seurata.

Vaikka sevelameeri sitoo in vitro monia lääkeaineita, kliinisissä tutkimuksissa ei todettu merkittäviä yhteisvaikutuksia digoksiinin, varfariinin, enalapriilin tai metoprololin kanssa.

Teho

Sevelameerin vaikutus hemodialyysipotilaiden seerumin fosfaattipitoisuuteen oli kliinisesti merkittävä ja johdonmukainen lyhytaikaisissa (2–8 viikkoa) vaihtovuoroisissa tutkimuksissa verrattuna lumeeseen ja kalsiumasetaatiiin. Kun sevelameerin ja kalsiumasetaatiiin annoksia sovitettiin seerumin fosfaatin tavoitetason saavuttamiseksi dialyysipotilailla, tarvittavat annokset olivat hyvin samankaltaiset (mahdollinen samanaikainen D-vitamiinisubstituutio pidettiin vakiona). Seerumin fosfaattipitoisuus laski lähtötilanteeseen verrattuna yhtä paljon sevelameeria kuin kalsiumasetaatia saaneilla potilailla. Hyperkalsemiaa esiintyi selvästi harvemmin sevelameeri- (18,5 %) kuin kalsiumasetaatiryhmässä (45,1 %). Kalsium x fosfori -tulo laski samankaltaisesti lähtötilanteeseen nähden kummassakin hoitoryhmässä. Pelkkä sevelameerihoito ei vaikuttanut johdonmukaisesti seerumin intaktin parathormonin (iPTH) pitoisuuteen. Hyper-

paratyreoosin ja mahdollisen hypokalsemian hallintaan tarvitaan kalsiumia ja aktiivista D-vitamiinia.

Tiedot sevelameerin käytöstä samanaikaisen kalsium- ja/tai D-vitamiinilisän kanssa perustuvat yhteen kontrolloimattomaan pitkäaikaistutkimukseen hemodialyysipotilailla. Myyntiluvan haltija on velvoitettu tekemään kontrolloitu (vertailuvalmis-teena kalsiumkarbonaatti tai -asetaatii), pitkäaikainen (1 vuosi) lisätutkimus, jossa selvitetään tarkemmin sevelameerin tehoa seerumin fosfaatti- ja kalsiumtasapainon sekä hyperparatyreoosin hallinnassa potilailla, jotka saavat tarpeen mukaan samanaikaisesti kalsiumia ja/tai D-vitamiinia.

Turvallisuus

Sevelameerin siedettävyyden on hyvä. Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 384 potilasta, ilmoitettiin seuraavia haittavaikutuksia vähintään 10 %:lla: kipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, dyspepsia, ummetus, infektio, päänsärky, hengityselimiin liittyvä häiriö, yskä, verenpaineen lasku, huimaus, hengeahdistus, tromboosi, perifeerinen turvotus, tapaturma, rintakipu, vatsakipu, kuume, alaraajojen lihaskouristus, verenpaineen nousu ja kutina. Kaikkia mainittuja haittavaikutuksia esiintyy usein potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta. Lyhytaikaisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa haittavaikutusten ilmaantuvuus oli samankaltainen kuin lumeryhmässä.

Sevelameeri on tarkoitettu seerumin fosfaatin alentamiseen kroonista hemodialyysihoitoa saavilla potilailla. Koska valmiste ei sisällä kalsiumia, hypokalsemian esiintyminen ja kalsiumsubstituution tarve on mahdollista. Sevelameeri ei vaikuta merkittävästi seerumin intaktiin parathormoniin, joten hyperparatyreoosin hallitsemiseksi tarvitaan kalsiumia ja/tai D-vitamiinia. Valmiste on hyödyllinen vaihtoehto hemodialyysipotilaiden hyperfosfatemian hallitsemiseksi erityisesti silloin, kun hyperkalsemia on ongelma.

Rofekoksibi

VIOXX 12,5 ja 25 mg tabletit, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml oraalisuspensio Merck Sharp & Dohme B.V., Alankomaat

Rofekoksibi on tulehduskipulääke (NSAID), jonka käyttöaihe on nivelrikon oireiden hoito. Sen teho on samaa luokkaa kuin ibuprofeenin ja nabumetonin ja hieman heikompi kuin diklofenaakin teho. Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden, rofekoksibin vaikutus perustuu syklo-oksigenaasientsyymiin (COX) estoon ja siitä johtuvaan prostaglandiinisynteesin vähenemiseen. Rofekoksibi inhiboi COX-2 -isoentsyymiä, mutta ei merkittävästi COX-1 -isoentsyymiä. COX-2 -selektiivisyydellä pyritään välttämään tulehduskipulääkkeille tyypillisten maha-suolikanavan vaurioiden syntyä. Rofekoksibilla onkin kliinisissä tutkimuksissa todettu merkittävästi vähemmän maha-suolikanavan haittavaikutuksia kuin vertailussa käytetyillä ei-COX-2 -selektiivisillä tulehduskipulääkkeillä.

Farmakologia

Rofekoksibia voidaan kutsua COX-2-selektiiviseksi tulehduskipulääkkeeksi suositellulla annosalueella sillä perusteella, että terapeuttiset plasmapitoisuudet eivät vaikuta trombosyyttien COX-1 -entsyymiaktiivisuuteen. COX-2 -isoentsyymiin ilmentyminen indusoituu tulehtuneessa kudoksessa. COX-2 ilmenee rakenteellisesti mm. aivoissa, munuaisessa, kiveksissä ja munasarjoissa. Rakenteellisen COX-2 -entsyymiin ilmentymisen ja sen eston merkitystä ei vielä tunneta ihmisellä.

Suun kautta annettu rofekoksibi imeytyy lähes täydellisesti. Huippupi-

toisuus plasmassa saavutetaan 2–4 tunnin kuluttua annosta. Pitkähkön eliminaatiovaiheen perusteella annostelu tapahtuu kerran vuorokaudessa. Plasmassa noin 85 % rofekoksibista on sitoutunut proteiineihin. Rofekoksibi metaboloituu lähes täydellisesti maksassa ja inaktiivit metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta. Altistus rofekoksibille on lisääntynyt yli 65-vuotiailla henkilöillä, mutta aloitusannos on heilläkin 12,5 mg. Altistus lisääntyy myös kohtalaisessa maksan toiminnan ja vaikeassa munuaisen toiminnan vajauksessa. Käytöstä lapsilla ei ole kokemuksia.

Rofekoksibi ei ole eläinkokeiden perusteella mutageeninen, karsinogeeninen eikä teratogeeninen. Rofekoksibi aiheuttaa rotalla ovulaation ja munasolun implantaation estymistä. Lisäksi on todettu ennen aikaista ductus arteriosuksen sulkeutumista ja sikiöiden kuolleisuuden lisääntymistä. Rofekoksibi on siis vasta-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana eikä sitä suositella raskauden aikana muutenkaan ellei hyöty ole mahdollista riskiä suurempi. Rofekoksibin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa.

Teho

Tehoa on tutkittu potilailla, joilla oli polven tai lonkan nivelrikko ja jotka tarvitsivat jatkuvaa kipulääkitystä. Rofekoksibi on osoitettu tehokkaaksi nivelrikkoon liittyvien oireiden, kuten liike- ja lepokivun sekä nivellarkkuuden hoidossa. Tehon suhteen rofekok-

sibi 12,5 mg tai 25 mg kerran päivässä ei poikennut ibuprofeenista (2 400 mg jaettuna kolmeen annokseen) tai nabumetonista (1 500 mg kerran päivässä annosteltuna). Rofekoksibin teho oli hieman huonompi kuin diklofenaakin (150 mg jaettuna kolmeen annokseen).

Turvallisuus

Kliinisiin tutkimuksiin on osallistunut yli 5 000 potilasta. Rofekoksibin siedettävyyden on ollut hyvä. Tutkimuksissa kiinnitettiin erityistä huomiota maha-suolikanavaan, maksaan ja munuaisen kohdistuviin haittavaikutuksiin. Muutamista kuukausista yhteen vuoteen kestävässä käytössä rofekoksibi aiheutti merkittävästi vähemmän endoskooppisesti todettavia maha-suolikanavan vaurioita ja potilaan raportoimia maha-suolikanavan oireita kuin diklofenaakki, nabumetoni tai ibuprofeeni.

Toistaiseksi ei ole kuvattu vakavia maksavaurioita, mutta transaminaasien nousu on ollut melko yleistä. Rofekoksibin munuaisvaikutukset ovat samantapaisia kuin muillakin tulehduskipulääkkeillä, se voi aiheuttaa nesteretentiota, minkä seurauksena ilmenee turvotuksia ja verenpainelääkkeiden teho voi heiketä. Sydäninsuffiensiipotilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, samoin yhteiskäytössä munuaisten kautta eliminoituvien tai munuaisen toimintaa heikentävien lääkkeiden kanssa. Yliherkkyysreaktioita on raportoitu.

Rofekoksibi sopii erityisesti potilaille, joille tavanomaiset tulehduskipulääkkeet ovat aiheuttaneet maha-suolikanavan oireita. Toistaiseksi ei vielä tiedetä, tuleeko COX-2 -selektiivisten tulehduskipulääkkeiden käyttö vähentämään tulehduskipulääkkeiden aiheuttamien maha-suolikanavan verenvuotojen ja perforaatioiden määrää riskiryhmissä. COX-2 -selektiivisillä tulehduskipulääkkeillä, kuten rofekoksibilla, saattaa olla tärkeä asema nivelrikon oireenmukaisessa hoidossa, mutta niiden asemaa verrattuna tavanomaisiin ja hyvin tunnettuihin tulehduskipulääkkeisiin on ennenaikaista arvioida tässä vaiheessa.

Lääkelaitos varoittaa yhteisvaikutuksista ja siirtää mäkikuismavalmisteet apteekkimyyntiin

Lääkelaitos on 27.03.2000 päättänyt rajoittaa mäkikuismauutetta sisältävien rohdosvalmisteiden myynnin ainoastaan apteekkeihin. Aikaisemmin myyntikanava on ollut elintarvikeliikkeet ja apteekit. Syynä tähän päätökseen on se, että mäkikuismauutevalmisteet (*Hypericum perforatum*, *St John's Wort*) voivat alentaa samanaikaisesti käytettävien lääkeaineiden, esimerkiksi siklosporiinin, digoksiinin, ehkäisytablettien, teofylliinin, varfariinin ja HIV-proteaasin estäjien (esim. indinaviirin) pitoisuutta plasmassa ja heikentää näiden lääkeaineiden tehoa. Suurin osa yhteisvaikutuksista näyttää johtuvan mäkikuisman aiheuttamasta maksaentsyymien ja kuljetusproteiinin aktiivisuuden lisääntymisestä.

Mäkikuismavalmisteiden pakkauspäällyksmerkintöihin, pakkauselosteeseen ja valmisteyhteenveitoon on lisätty muiden lääkkeiden kanssa yhteiskäyttöön liittyviä tietoja, varoituksia ja toimenpideehdotuksia.

Mäkikuismauutteen haittavaikutuksista on äskettäin ilmestynyt yli­lääkäri Anna-Liisa Enkovaaran kirjoittama artikkeli TABU-lehden numerossa 6/1999.

Lääkelaitos suosittelee seuraavaa:

- ◆ Indinaviiria ja muita HIV-lääkkeitä saavien potilaiden ei pidä käyttää mäkikuismaa sisältäviä valmisteita, koska seurauksena voi olla HIV-lääkkeiden tehon menetys.
- ◆ Muita lääkevalmisteita (myös ilman reseptiä myytäviä) käyttävien potilaiden ei tulisi aloittaa mäkikuismauutetta sisältävien valmisteiden käyttöä kysymättä lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa, koska mahdollisen yhteisvaikutuksen seurauksena lääkehoidon teho saattaa heiketä.
- ◆ Mäkikuismavalmisteita ja samanaikaisesti lääkkeitä jo käyttäviä potilaita kehoitetaan ottamaan yhteyttä lääkäriin ennen mäkikuisman käytön lopettamista, koska joidenkin lääkeaineiden (esim. varfariini, digoksiini, siklosporiini, teofylliini) pitoisuus saattaa nousta vaarallisen korkeaksi.
- ◆ Potilaita kehoitetaan kertomaan lääkärilleen, jos he käyttävät mäkikuismaa sisältäviä valmisteita. Terveystieteiden henkilöstöä kehoitetaan tiedustelemaan potilailta mäkikuismaa sisältävien valmisteiden käytöstä ja pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä yhteisvaikutuksista Lääkelaitokselle.

Haittavaikutusrekisterin havaintoja vuodelta 1999

Vuonna 1999 Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin saatiin 776 ilmoitusta 750 haittavaikutustapauksesta, mikä on rekisterin tähänastinen ennätys. Ilmoitusten määrä on ollut jatkuvasti kasvusuunnassa, ja samaan aikaan on vakavien haittavaikutusten suhteellinen osuus pysynyt samana eli n. 40 %:na (kuva). Ilmoitukset jakautuvat melko tasaisesti eri lääkkeille, mitä kuvastaa se, että vain neljästätoista lääkeaineesta tuli yli kymmenen ilmoitusta (taulukko).

Tätä eniten ilmoitettujen taulukkoa ei saa missään tapauksessa pitää luettelona ”haitallisimmista” lääkkeistä, vaan luettelon kärkeen valikoituu lääkkeitä eri syistä. Listalta löytyvät monet sellaiset uudet lääkkeet, joiden käyttö lisääntyy nopeasti; kun näistä toivotaan ilmoitettavan kaikki haittavaikutukset. Uusista lääkkeistä saadaan tietysti ilmoituksia enemmän kuin monesta vanhasta tutusta lääkkeestä. Toisaalta listalla on myös sellaisia vanhoja lääkkeitä, jotka aiheuttavat usein vakavia haittavaikutuksia. Luetteloa on siis lähinnä tarkasteltava listana niistä lääkkeisiin liittyvistä turvallisuuskysymyksistä tai huolenaiheista, jotka ovat olleet useimmin esillä. Eri lääkkeiden keskinäisen turvallisuuden arviointiin sitä ei voi käyttää.

Luettelon kärjessä on atyyppinen neurolepti klotsapiini, josta tehdyistä ilmoituksista valtaosa koskee neutropeniaa tai agranulosytoosia. Haitta ilmenee n. 1 %:lla klotsapiinihoidon aloittavista. Rakennesukulaisaine olantsapiini näyttää tässä suhteessa huomatta-

vasti turvallisemmalta; siitä tehdyistä ilmoituksista vain yksi koski neutropeniaa.

Amoksisilliinin pysyvä asema listan kärkipäässä on seurausta sen runsaasta käytöstä, ja ilmoitetut haitat ovat etupäässä ihottumia.

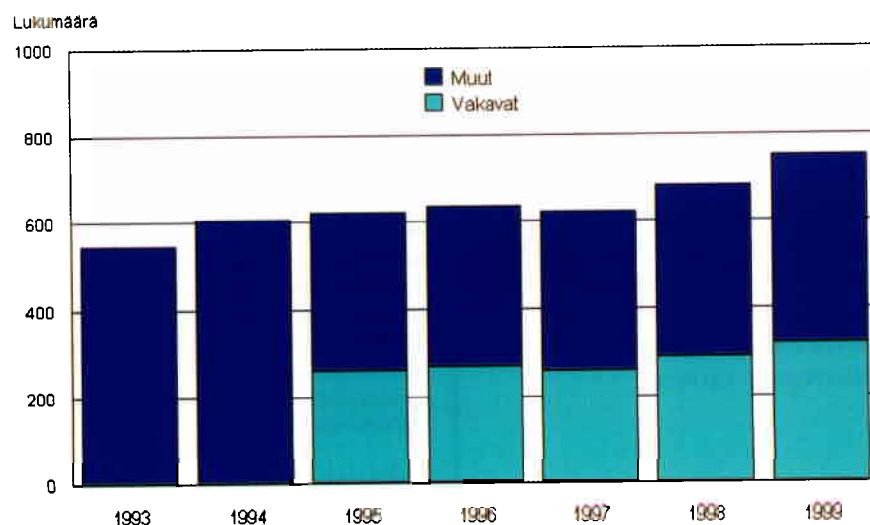
Terbinafiinin yhteydessä on ilmoitettu lähinnä makuainin menetyksiä ja ihoreaktioita, joista kolme vakavaa erythema multiformea.

Uusista tulehduskipulääkkeistä on nimesulidin yhteydessä raportoitu viisi maksaentsyymien nousua, lisäksi on raportoitu lähinnä ihon ja mahasuolikanavan oireista. Statiineista eniten ilmoituksia on saatu atorvastatiinista, simvastatiinista ja fluvastatiinista. Kaikkien kohdalla tyypillisiä ilmoitettuja asioita ovat lihaskivut ja maksaentsyymien nousut.

Uusista masennuslääkkeistä mirtatsapiini ja reboksetiini ovat

saaneet ilmoittajat reagoimaan useimmin; haittavaikutukset jakautuvat tasaisesti hyvin erilaisiin oireisiin ja löydöksiin. Vigabatriini on listan kärkipään aineista harvimmin käytetty lääke. Sen tiedetään aiheuttavan näkökentän kaantumista huomattavalle osalle, jopa yli kolmasosalle potilaita, ja viime vuoden 12 ilmoituksesta yhtä lukuunottamatta kaikki koskivat tällaisia tapauksia. Tämä kuvastaa sitä, että vigabatriinin turvallisuusseurantaa on tehostettu huomattavasti erityisesti näkökenttien seurannan osalta. Tramadolista tehtyjen ilmoitusten tavallisimpana syytä ovat sentraaliset haittavaikutukset kuten huimaus, pahoinvointi ja kouristukset. Valproaatin ilmoitusprofiili koostuu lähinnä maksa- ja verihaitoista.

Sildenafilin saama runsas julkiisuus on osaltaan pitänyt huolen sii-



Kuva. Lääkkeiden haittavaikutuksia koskevat ilmoitukset

tä, että haitoista ilmoitetaan aktiivisesti: 12 ilmoituksesta yhdessätoista on kyseessä kardiovaskulaaritapahtuma (7 sydäninfarktia). Kun kyseessä on kohdepotilasjoukossa muutenkin melko yleinen asia, on lääkkeen mahdollisesti aiheuttamasta riskistä vaikea näiden ilmoitusten perusteella sanoa mitään.

Taulukko: Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin vuonna 1999 useimmin ilmoituksia aiheuttaneet lääkeaineet

Lääkeaine	ilmoitusten lukumäärä
Clotsapiini	34
Amoksisilliini	26
Terbinafiini	23
Nimesulidi	16
Atorvastatiini	15
Mirtatsapiini	13
Sildenafilfiili	12
Vigabatriini	12
Simvastatiini	11
Reboksetiini	11
Sulfa-trimetopriimi	10
Tramadoli	10
Valproaatti	10
Olantsapiini	10

Kansalliset haittavaikutusilmoitusjärjestelmät ovat edelleen lääketurvatoiminnan peruskivi, jonka herkkyyden uusien asioiden havaitsemisessa on ensi kädessä ilmoittajien aktiivisuuden varassa.

Haittavaikutusrekisteri.

Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteri on aloittanut toimintansa lääkintöhallituksessa vuonna 1966. Rekisteriin saadaan vuosittain lääkäreiltä ja hammaslääkäreiltä 700 ilmoitusta epäillyistä tai todetuista lääkkeiden haittavaikutuksista.

Lääkäreitä ja hammaslääkäreitä kehoitetaan ilmoittamaan Lääkelaitokselle toteamansa tai epäilemänsä lääkkeiden käyttöön liittyneet haittavaikutukset aina seuraavissa tapauksissa:

- kun lääkkeen käytön epäillään tai todetaan aiheuttaneen kuolemaan johtaneen tai hengenvaarallisen reaktion tai haitallisen yhteisvaikutuksen
- kun haittavaikutus johtaa sairaalaan joutumiseen tai sairaanhoidon pidentymiseen
- kun haittavaikutus on laadultaan tai voimakkuudeltaan odottamaton ja/tai ennestään tuntematon
- kun haittavaikutuksen esiintymistiheys, vaikeusasteesta riipumatta, näyttää lääkärin tai hammaslääkärin mielestä lisääntyvän
- kun haittavaikutus on uuden, vähemmän kuin kaksi vuotta kaupan olleen lääkkeen aiheuttama tai sen aiheuttamaksi epäilty.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen käy yksinkertaisemmin käyttäen tätä tarkoitusta varten painettuja lomakkeita (Lääkelaitoksen lomake nro 720), joita saa maksutta Edita Oy:stä, PL 800, 00043 Edita, puh. (09) 566 01. Yksityiskohtaisempien tietojen osalta haittavaikutusilmoitukseen voi liittää kopion sairaskertomuksesta.

Haittavaikutusilmoitukset lähetetään osoitteella Lääkelaitos, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00301 Helsinki, puh. (09) 4733 4290.

Oikaisu TABUn numerossa 1.2000 olleeseen kirjoitukseen Oma lääkehaittahavaintoni: **Reteplaasin aiheuttama anafylaktinen reaktio.** Tekstissä mainittu reteplaasin annosväli oli vahingossa kirjoitettu 10 minuutiksi, vaikka kuvatussa tapauksessa toinen reteplaasiannos oli annettu 30 minuutin kuluttua.

Oikea teksti siis kuuluu: *Ennen reteplaasia annettiin ohjeen mukaisesti hepariinibolus laskimoon alkaen klo 11.30 ja heti sen jälkeen ensimmäinen annos ja 30 minuutin kuluttua toinen annos reteplaasia. Toista reteplaasiannosta injektoidaessa alkoi vaikea allerginen reaktio. Huulet ja kieli turposivat, verenpaine laski mittaamattomaksi, mutta tajunta säilyi koko ajan.*

Jussi Holmalahti
FAT, JOHTAVA ERIKOISTUTKIJAA

Liisa Turakka
PROFESSORI, OSASTOPÄÄLLIKKÖ

Farmaseuttinen osasto
Lääkelaitos

Lääkkeiden nasaaliannostus

Nenän limakalvo on eräs mahdollinen antoreitti lääkkeiden annostukseen. Perinteisesti nenälimakalvoa on käytetty paikallisesti vaikuttavien lääkeaineiden kuten erilaisten verisuonia supistavien lääkeaineiden ja antihistamiinien antoreittinä.

Viime aikoina tämän antotavan käyttökelpoisuus on havaittu myös joidenkin uusien systeemisesti vaikuttavien lääkeaineiden annostelussa (mm. kalsitoniini ja busereliini). Kehitys on johtanut nenän kautta annettavien lääkevalmisteiden tutkimuksen voimakkaaseen kasvuun ja uusiin vaatimuksiin myös annostuksessa käytettäville laitteille. Uusien annosvälineiden avulla tulisi päästä samaan luotettavuuteen kuin käytetäessä perinteisempiä antoreittejä. Huolimatta nenän limakalvojen mahdollisuuksista lääkeaineiden (mm. proteiinien ja peptidien) uutena antoreittinä, lukuisia ongelmia on vielä ratkaisematta.

Perinteiset lääke muodot

Perinteisesti nasaaliannostuksessa on käytetty nestemäisiä lääkevalmisteita, joita annostellaan muovisesta kerta-annosampullista, suoraan tippapullosta tai pipetillä. Nämä valmisteet toimivat tilanteissa, joissa annostukselta ei vaadita suurta luotettavuutta ja joissa lääkkeeseen ei liity ongelmia turvallisuuden tai tehon suhteen, kuten esimerkiksi nuhan hoidossa. Lääkkeen annostus tippoina nenän limakalvolle on luotettava annosmuoto ainoastaan hyvin pienille lapsille, joilla annosteltu

nestemäärä peittää koko limakalvon. Aikuisilla nenään tippoina annosteltu neste valuu nieluun ja poistuu nopeasti. Nestemäisen valmisteiden leviämistä nenän limakalvoille on kyetty parantamaan puristettavien moni- ja kerta-annospakkauksien avulla, joista lääke lähtee karkeina suihkuina. Kyseisten valmisteiden ongelma on kuitenkin huono annostarkkuus. Tätä on pyritty parantamaan siirtymällä yhä enemmän kerta-annospakkauksien käyttöön. Kerta-annospakkauksen etuna on myös, ettei siinä tarvitse olla säilytysainetta, joka moniannospakkauksessa on välttämätön.

Ponneainevalmisteet

Ponneaineisiin perustuvilla lääke-muodoilla on kyetty parantamaan lääkkeen annostusta liuosmuotoisiin verrattuina. Aerosolimaiset sumutteet ovat käytetyin lääke-muoto annosteltaessa lääkeaineita inha-laationa keuhkoihin. Markkinoilla on ollut useita nenän limakalvoille annosteltavia, freoneja sisältäviä valmisteita, joiden käytöstä EU:ssa on luovuttu. Inhalaatiovalmisteiden freonien korvaaminen muilla ponneaineilla tai kokonaan uudentyyppisillä valmisteilla on aloitettu, mutta on ennen aikaista arvioida kehite-

täänkö korvaavia valmisteita myös nenävalmisteille. Ponneainevalmisteiden ongelmia ovat annoksen suuri lähtönopeus ja ponneaineen aiheuttamat tuntemukset nenän limakalvoilla. Ongelmista huolimatta ponneaineisiin perustuvia sumutteita voidaan pitää varteenotettavina vaihtoehtoina tulevaisuuden tuotekehityksessä.

Mekaaniset annostelulaitteet

Freoneista luopuminen on johtanut vaihtoehtoisten annostelulaitteiden yhä kiihtyvään tuotekehitykseen. Markkinoilla on lukuisia erilaisia annostuslaitteita niin liuosten kuin suspensioiden, emulsioiden, voiteiden ja geelien annostukseen. Mekaanisille pumpuille on löydetty sovellutuksia myös muissa lääke-muodoissa.

Mekaaniset annostuslaitteet voidaan jakaa kerta-annos- ja moniannoslaitteisiin. Ensimmäisissä moniannoslaitteissa mekaaninen pumppu oli liitetty lasiseen lääkesäiliöön. Helposti steriloitavalle lasille on kehitetty muovisia vaihtoehtoja, joiden ominaisuudet niin käytettävyyden kuin kestävyuden suhteen ovat ylivertaiset. Tiivistemateriaalit ovat kehittyneet aikaisempaa huomattavasti luotettavimmiksi. Mekaanisen

annostuslaitteen tärkein osa on pumppu, joka kaikissa markkinoilla olevissa malleissa toimii samoilla periaatteilla. Ensin pumpun mittakammio täytetään imua hyväksikäyttäen, jonka jälkeen mittakammio annostelee oikean tilavuuden lääkettä, kolmannessa vaiheessa pumppu vapauttaa mitatun lääkemäärän. Annostusominaisuuksia voidaan säädellä lähinnä lääkeliuoksen tilavuutta, sumutteen leviämiskulmaa ja sumutteen pisarakokoa muuttamalla.

Annosteltavan lääkeaineen fysikaaliset ominaisuudet (viskositeetti, pinta-aktiivisuus, tiksotrooppisuus, tiheys) vaikuttavat sumutteen käyttäytymiseen. Myös pumppumeکانismin kärkikappaleen aukon halkaisijalla, muodolla tai kammio-tilavuudella on vaikutusta sumutteen ominaisuuksiin. Optimaalinen sumute nasaaliannostukseen on pisarakooltaan suhteellisen suurta, jotta vältettäisiin lääkkeen kulkeutuminen pidemmälle hengitysteihin.

Nasaaliannostus on kehittynyt monelta osin ensimmäisistä versioistaan. Laitteen käyttöominaisuuksien on parennettu ottamalla huomioon erilaiset potilasryhmät. Kärkikappaleen muoto voidaan suunnitella erikseen imeväisille, lapsille ja aikuisille, kunkin ryhmän erikoispiirteiden mukaan. Laitteen käsittelyssä on voitu ottaa huomioon vanhuspotilaat sekä potilaat, joille laitteen käyttäminen on vaikeaa. Nykyaikaisiin laitteisiin voidaan liittää myös annoslaskuri, joka näyttää jäljellä olevan lääkkeen määrän. Laitteen ja säiliön erillisellä rakenteella ja laitteen käyttökuntoon laittamisella vasta juuri ennen käyttöä on pystytty vaikuttamaan myös lääkkeen säilyvyyteen.

Säilytysaineettomat annostuslaitteet

Säilytysaineet ovat välttämättömiä perinteisissä mekaanisissa pumppulaitteissa. Annostuksen yhteydessä lääkesäiliöstä poistuu lääkettä, joka on tarpeen korvata ulkoapäin tulevalle ilmalle, jotta vältettäisiin säiliöön muodostuva alipaine. Uusimmissa laitteissa korvausilman puhdistus voidaan varmistaa joko kemiallisesti tai mekaanisesti.

Kehitteillä on lääkkeiden nasaaliannostukseen tarkoitettuja kerta-



annosmekanismeja, jotka toimivat samoin kuin kerta-annosinjektiot. Lääkeannos pakataan lasiampulliin, josta lääke vapautetaan joko ampullin sisäisen tai ulkoisen paineen avulla. Menetelmällä on mahdollista saavuttaa hyvin tarkka ja nopea lääkkeen annostus esimerkiksi ensiaputoiminnassa. Menetelmää voidaan käyttää myös huonosti säilyvien lääkkeiden annostuksessa, sillä kylmäkuivattu jauhe ja liuotin voidaan yhdistää vasta juuri ennen lääkkeen antamista potilaalle.

Nasaaliannostuksen uudet mahdollisuudet

Perinteisistä lääkeaineista uutena nenän limakalvoille annosteltavana lääkeaineryhmänä mainitaan useasti erilaiset hormonit. Esimerkiksi estradiolin annostusta suoraan nenän limakalvolle on tutkittu vaihtoehtona perinteisille suun, ihon ja emättimen kautta annettaville lääkemuodoille.

Edellä on kuvattu lähinnä liuosmaisten lääkkeiden nenän kautta tapahtuvaan annostukseen liittyviä tekijöitä, mutta myös jauheiden antamista nenän kautta on tutkittu. Lääkeaineet, erityisesti proteiinit ja peptidit, säilyvät parhaiten kuivassa, kiinteässä olomuodossa. Jauhemaisten valmisteet myös pysyvät nenän limakalvoilla liuosmaisina pidempään. Jauhemaisten valmisteiden kehittäminen nasaaliannostukseen on helpompaa kuin vastaavien inhalatiovalmisteiden, sillä jauheen partikkelikoko ja siihen liittyvät aerody-

naamiset ominaisuudet ovat nenään tarkoitetuilla valmisteilla vähemmän tärkeitä.

Eräs nasaaliannostukseen kehitteillä oleva lääkeryhmä ovat rokotteet, jotka tavallisesti ovat injektio-
liuoksia tai liuoksena käytettäväksi tarkoitettuja kylmäkuivattuja jauheita. Jauhemaisten rokotteiden annostus suoraan nenän limakalvoille on eräs vaihtoehto huonosti säilyville liuosmuotoisille rokotevalmisteille. Nenävalmisteen etuna on myös annostuksen helppous injektioon verrattuna.

Nenän limakalvoille tapahtuvaa insuliinilääkitystä on jo pitkään tutkittu vaihtoehtona ihonalaisille injektioille. Insuliinin farmakokineettinen profiili näissä tutkimuksissa vastaa lähinnä laskimoon tapahtuvaa injektiota, jolla voidaan katsoa olevan mahdollisuuksia korvata ruokailun yhteydessä tapahtuva lääkitys. Annostus edellyttää kuitenkin erilaisten apuaineiden käyttöä, joiden avulla varmistetaan lääkeaineen tehokas ja tasainen imeytyminen.

Nasaaliannostus on lääkekehityksen alue, jossa lääke- ja laitetutkimus käyvät käsikädessä. Laitetutkimuksen merkitys on jatkuvassa kasvussa, mikä on nähtävissä lukuisien erilaisten laitteiden markkinoinnissa. On kuitenkin huomattava, että parhainkaan laite ei voi tehdä nasaaliannostukseen sopimattomasta lääkeaineesta laadukasta, turvallista ja tehokasta lääkevalmistetta.

Kirjallisuutta

Bommer, R.. Advances in Nasal Drug Delivery Technology. Pharm. Tech. Eur. 11;9: 26 - 33, 1999

Hinchcliffe, R. and Illum L. Intranasal insulin delivery and therapy. Adv. Drug. Deliv. Rev. 35: 199-234, 1999

Langer, R. Selected advances in drug delivery and tissue engineering. J. Contr. Rel. 62: 7-11, 1999

Studd, J. et al.. Efficacy and acceptability of intranasal 17-beeta-oestradiol for menopausal symptoms: randomised dose-response study. Lancet 8; 353: 1574-1578, 1999

Potilaiden mielipiteitä lääkeinformaatiosta ja lääkäreistä

Pohjoismainen lääkelautakunta (lääkeasioita käsittelevä yhteistyöelin) järjesti Göteborgissa maaliskuussa kokouksen Framtidens läkemedelsanvändning – om patienten får bestämma, johon osallistui noin 60 eri potilasyhdistysten edustajaa pohjoismaista. Lisäksi kokoukseen oli kutsuttu vieranomaisia, jotka eivät työssään juuri kuule potilaiden ääntä ja toivomuksia. Seuraavassa katsaus potilaiden mielipiteisiin.

Saatavilla olevan terveys- ja lääkeinformaation määrä lisääntyy jatkuvasti. Informaation lisäksi tarvitaan opetusta tiedon arviointia ja ymmärtämistä varten, usein myös tulkkia joka kertoo, mikä jaetussa tiedossa – esimerkiksi lääkepakkauksen pakkauselosteessa – on olennaista. Mitä vaikeampi sairaus on kyseessä, sitä enemmän tietoa potilaat tarvitsevat. Kroonisen sairauden hoidossa tieto taudin kulusta ja lääkityksen vaikutuksista on ratkaisevan tärkeä tekijä, joka merkittävästi vaikuttaa hoitomyöntyvyyteen.

Potilaan uusi rooli

Tieto lisää potilaan valtaa ja oikeuksia vaikuttaa hoidon onnistumiseen – potilasjärjestöt pyrkivät muuttamaan myös nimeltään kuluttajajärjestöiksi, minkä diabetespotilaat ovat jo tehneet Ruotsissa. Järjestöissä potilaita tukeva ja auttava rooli on edelleen keskeinen, mutta entistä tärkeämmäksi koetaan hoitoon ja yhteiskuntaan vaikuttaminen (mm. lääkkeiden hinta- ja korvauskysymyksissä) sekä myös muiden kuin potilaiden koulutus; esimerkiksi reumapotilaat ovat järjestäneet hoitohenkilökunnalle lisäkoulutusta Ruotsissa. Potilas ei enää ole alistuva 'kärsivällinen' (kuten englanninkielinen *patient* -

nimitys olettaa) vaan hoidostaan osavastuun ottava, tietoa haluava kuluttaja.

Ruotsissa sairaaloihin on perustettu 'oppimis- ja osaamiskeskus', joissa potilasjärjestöt ja hoitohenkilökunta pyrkivät yhdistämään teorian ja potilaiden omakohtaisen tiedon sairauksista. Tavallisen tiedon jakamisen lisäksi keskuksissa mm. opetetaan luotettavan tiedon etsimistä internetistä ja laaditaan ns. potilaskysymyslappuja. Niihin kerätään tavallisimpia kysymyksiä, joita tiettyä tautia sairastavat potilaat ennemmin tai myöhemmin kysyvät. Kroonisen sairauden diagnoosin juuri kuullut potilas voi näin saada selvitetyn asioita, joita hän ei heti osaisi tai rohkenisi kysyä, esimerkiksi seksuaalielämään, raskauteen ja taudin mahdolliseen periytymiseen liittyviä kysymyksiä. 'Kuinka opin elämään kipujen kanssa' on kysymys, johon kirjoista ei löytyne helppoja vastauksia.

Viranomaiset ja lääketeollisuus

Viranomaiset ovat potilaalle nimen ja kasvoton lääkkeen saatavuudesta päättävä joukko; lääkekatastrofin sattuesssa joukko pysyy yhtä nimettömänä. Läketeollisuus taas lupaa uusia hienoja parannuskeinoja, mikä usein herättää vääriä

toiveita ja aiheuttaa pettymyksiä, ja parhaimmillaankin uusi lääke voi olla saatavissa vasta vuosien päästä. Potilasyhdistykset ovat valmiita lisäämään yhteistyötä lääketeollisuuden kanssa, sillä teollisuus tarvitsee potilaiden tietämystä parhaan hoidon kehittämiseksi. Yhteistyön on oltava avointa ja puolueetonta, sillä yhdistykset eivät halua ryhtyä yhden lääketehtaan puolestapuhujiksi.

Mitä lääkäriltä odotetaan

Lääkärin tärkein rooli – minkä käytännön työtä tekevät tietänevät hyvin – on olla kuuntelija ja tiedon jakaja. Hänen on vakuutettava potilas siitä, että annettu lääke on oikea juuri kyseiselle potilaalle. Liika autoritaarisuus on pahasta, ja lääkärin on muistettava, että kyseessä ei ole hänen lääkkeensä. Potilaan on vaikea olla kärsivällinen kipujen keskellä, ja hoitomyöntyvyys vähennee, jos potilas ei koe tulevansa kuulluksi.

Lääkehoidon seurannassa haluttiin lisätä yleislääkärin ja erikoislääkärin yhteistoimintaa. Potilaat kokivat, että pitkäaikaisesta hoidosta vastaava yleislääkäri ei aina tiennyt, miksi erikoislääkäri oli päätenyt juuri kyseiseen lääkitykseen – kuinka hän sitten pystyisi

Kuinka paljon luonnonlääkkeitä käytetään?

motivoimaan potilasta? Lisää yhteydenpitoa toivottiin myös muiden ammattiryhmien sekä hoitopaikan ja apteekin välille. Norjassa selvitetään parhaillaan, kuinka paljon 'oman farmaseutin' olemassaolo auttaisi potilaan lääkehoitoon liittyvien kysymysten ratkaisemisessa.

Miksi potilas siirtyy vaihtoehtolääkkeisiin ja -hoitoihin? Jos oikeat lääkkeet eivät auta, lääkäri ei ota tosissaan, ei kuuntele – 'lääkäri pelästyy, kun olen surullinen' – ja jos sitten tapaa empaattisen, huolehtivan henkilön, joka antaa aikaa ja sen lisäksi tarjoaa luonnonlääkkeitä, vaatii suurta tahdonlujutta torjua vaihtoehdot.

Tiedon kulku potilaalta lääkärille ei myöskään ole ongelmaton. Potilas ei aina tiedä, millä asioilla on merkitystä taudin ja sen hoidon kannalta. Luottamus ja rehellisyys on välttämätöntä; esimerkiksi luonnonlääkkeiden käytöstä pitäisi voida kertoa, vaikka tietäisi, että lääkäri ei pidä siitä.

Potilaiden kouluttaminen on ratkaisevan tärkeää esimerkiksi astman, diabeteksen ja reuman hoidossa, mutta myös lääkäreiden koulutusta toivottiin parannettavaksi. Kolme aluetta mainittiin, missä lääkäreiden tietämystä haluttiin lisätä: toisena ja kolmantena listalla olivat psykologia ja pedagogiikka, mikä ei yllättäne, kun ajatellaan potilaan toivomuksia kuuntelevasta ja neuvovasta lääkäristä. Yllättävämpää – ja ehkä huolestuttavampaa? – on se, että potilaat asettivat lääkäreiden lisäkoulutustarpeen ensimmäiselle sijalle farmakologian.

Viimeisin laajempi selvitys suomalaisten luonnonlääkkeiden käytöstä on tehty Stakesin ja Kelan tekemän Suomalaisten terveyspalvelujen käyttö -selvityksen yhteydessä vuosina 1995–6 (1). Tutkimuksessa haastateltiin 6 000 kotitaloutta. Haastattelua edeltäneiden kahden vuorokauden aikana luonnonlääkkeitä oli 25–74-vuotiaista naisista käyttänyt 27 % ja samanikäisistä miehistä 13 %. Aikaisemmassa sosiaali- ja terveysministeriön selvityksessä 15–74-vuotiaista naisista 46 % ilmoitti käyttäneensä luonnonlääkkeitä edellisen vuoden aikana. Miesten vastaava osuus oli 27 % (2).

Käyttötutkimusten tulkintaa vaikeuttaa usein se, että luonnonlääkkeelle ei ole virallista määritelmää. Eri tutkimuksissa sanalla saatetaan tarkoittaa hyvinkin erilaisia valmisteryhmiä ja lisäksi tutkijat ja tutkitavat saattavat mieltää termin eri tavoin. Useimmiten luonnonlääkkeellä tarkoitetaan lääkelain alaisia rohdosvalmisteita ja elintarvikelain alaisia erityisvalmisteita, joita nimitetään usein myös luontaistuotteiksi. Rohdosvalmisteet sisältävät voimakkaammin vaikuttavia rohdoksia ja erityisvalmisteet lievästi vaikuttavien rohdoksien lisäksi mm. kuituja, rasvahappoja tai pieniä määriä vitamiineja.

Edellä mainituista tutkimuksista voidaan kuitenkin karkeasti päätellä, että luonnonlääkkeitä käyttää säännöllisesti noin 15 % ja ajoittain noin 40 % suomalaisista. Tutkimusten mukaan luonnonlääkkeitä käytetään varsinaisten lääkkeiden lisäksi eikä niinkään niiden vaihtoehtona

(2,3). Lääkäreiden tulee muistaa, että luonnonlääkkeillä saattaa olla yhteisvaikutuksia samanaikaisesti käytettyjen varsinaisten lääkkeiden kanssa (4).

Kirjallisuutta

1. Arinen S, Häkkinen U, Klaukka T, Klavus J, Lehtonen R, Aro S. Suomalaisten terveys ja terveyspalvelujen käyttö. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 1995/96 päätulokset ja muutokset vuodesta 1987. Stakes ja Kela: Terveys 1998:5, 58-9.
2. Koskela K, Vaskilampi T, Vartiainen E, Meriläinen P, Viinamäki H, Mäntyranta T. Vaihtoehtolääkintä Suomessa 1982–92. Sosiaali- ja terveysministeriön selvityksiä 1993:3. 39-52.
3. Mikkonen M, Airaksinen M, Enlund H. Lääkkeitä, luonnonlääkkeitä vai kotikonsteja – tutkimus kuopiolaisista luontaistuoteasiakkaita. Dosis 2000: 16(1):30-9.
4. Enkovaara A-L, Palva E. Mäki-kuisella saattaa olla yhteisvaikutuksia useiden tavanomaisten lääkkeiden kanssa. Suomen Lääkärilehti 2000: 10:1121.

Rohdosvalmisteiden ja luontaistuotteiden markkinoinnin valvonta

Lääketeollisuus, apteekit ja lääkärit kritisoivat usein Lääkelaitosta siitä, ettei se valvo riittävästi luontaistuotteiden ja rohdosvalmisteiden markkinointia. Etenkin lääketeollisuus on kiinnittänyt huomiota siihen, että Lääkelaitos on puuttunut usein itsehoitolääkkeiden markkinoinnin ylilyönteihin, mutta jättänyt reagoimatta luontaistuotteiden vastaavalaaiseen myynnin edistämiseen. Seuraavassa esitän lyhyesti, miten vastuu rohdosvalmisteiden ja luontaistuotteiden markkinoinnin valvonnasta jakautuu eri viranomaisille.

Suomessa on markkinoilla noin 3 000 rohdosvalmisteina ja luontaistuotteina myytävää pilleriä ja puristetta, jotka sisältävät mm. rohdoksia, vitamiineja ja/tai kivennäisaineita. Näistä vain 84 valmistetta sisältää voimakkaammin vaikuttavia rohdoksia, esim. valeriaananjuuri-, neidonhiuspuunlehti- ja mäkikuismauutteita. Nämä lainsäädännössä rohdosvalmisteenä kutsutut tuotteet ovat lain mukaan lääkkeitä. Lääkelaitos valvoo lääkelain nojalla näiden rohdosvalmisteiden markkinointia samoin kuin tavallisten itsehoitolääkkeiden markkinointia. Valvonnan piiriin kuuluvat suoraan yksittäisille kuluttajille ja terveydenhuoltohenkilöstölle kohdistettu tuotemainonta sekä televisio- ja lehti-mainonta. Osaa rohdosvalmisteista voidaan myydä apteekkien lisäksi myös elintarvikeliikkeissä, näiden markkinoinnin valvonta kuuluu lääkeviranomaiselle. Tarvittaessa Lääkelaitos voi lääkelain nojalla kieltää jatkamasta rohdosvalmisteen laiton markkinointia uhkasakon vahvistettuna tai törkeässä tapauksessa jo-

pa peruuttaa valmisteen myyntiluvan.

Suurin osa noin 3 000 luontaistuotteesta rinnastetaan elintarvikkeisiin ja niitä myydään ns. erityisvalmisteina elintarvikelainsäädännön alaisena. Ne sisältävät mm. pieniä määriä vitamiineja ja kivennäisaineita sekä sellaisia rohdoksia, joiden farmakologinen vaikutus elimistössä on yleensä hyvin vähäinen (esim. nokkonen, humala, kamomil-

Markkinoinnilla tarkoitetaan tuotteesta annettavia tietoja, joilla pyritään edistämään sen myyntiä sekä eri muodoissa tapahtuvaa mainontaa: lehti- ja televisiomainontaa, suoramainontaa ja suullisesti tapahtuvaa mainontaa.

la). Elintarvikeviranomaiset valvovat näiden luontaistuotteiden markkinointia kuten muidenkin elintarvikkeiden. Valvontaan osallistuvat Elintarvikeviraston lisäksi terveys-tarkastajat ja lääninhallitukset. Markkinoinnin valvonta tapahtuu pääasiassa kuntatasolla toisin kuin lääkkeiden markkinoinnin valvonta.

Erytisvalmisteina myytäviä luontaistuotteita halutaan usein markkinoida lain vastaisesti lääkkeellisesti eli sairauksien ehkäisyyn ja hoitoon. Luontaistuotteille ei kuitenkaan saa markkinoinnin yhteydessä esittää lääkkeellisiä vaikutuksia tai käyttötarkoituksia. Myös tämän asian valvonta kuuluu ensisijaisesti elintarvikeviranomaisille. Euroopassa ei ole yhteneviä säädöksiä siitä, millaiset väitteet elintarvikkeiden vaikutuksista terveyteen voisi-
vat olla markkinoinnissa sallittuja

ilman, että ne katsottaisiin lääkkeelliseksi väitteiksi. Lääkkeelliset väitteet elintarvikkeille ovat kiellettyjä kaikissa EU-maissa. Suomen Elintarvikevirasto on 1997 julkaissut oppaan siitä, mitä elintarvikkeiden vaikutuksista ihmisen terveyteen voitaisiin markkinoinnissa kertoa ilman, että se katsottaisiin tuotteen lääkkeelliseksi markkinoinniksi. Opasta ollaan parhaillaan uusimassa.

Pääasiassa kunnalliset terveystarkastajat valvovat elintarvikkeina myytävien luontaistuotteiden pakkauksissa ja esitteissä mainittujen terveys- ja lääkeväitteiden laillisuutta. He voivat määrätä lainvastaiset pakkausmerkinnät muutettaviksi määräajassa, minkä aikana kyseinen elintarvike voi olla myyntikiellossa. Kielto on kuitenkin voimassa vain kyseisen kunnan alueella. Elintarvikevirasto voi tarvittaessa antaa koko maata koskevan myyntikiellon luontaistuotteelle. Lehti- ja televisiomainonnassa elintarvikkeina myytävien luontaistuotteiden lääkkeellistä markkinointia valvoo keskitetysti Elintarvikevirasto. Virasto voi kieltää elinkeinonharjoittajaa jatkamasta tuotteen lainvastaista markkinointia uhkasakolla vahvistettuna.

Luontaistuotteiden markkinoinnin valvonta tulee tulevaisuudessa yhä vaikeutumaan, sillä tuotteita myydään yhä enemmän vaikeasti valvottavana verkostomarkkinointina ja internetin kautta. Näiden kanavien kautta saa myydä vain elintarvikkeiksi luokiteltuja luontaistuotteita, ei lääkkeiksi luokiteltuja rohdosvalmisteita.

Akkreditointipäätös Lääkelaitoksen farmaseuttiselle laboratoriolle

Farmaseuttinen laboratorio on saanut Mittatekniikan keskuksen akkreditointiyksikön (FINAS) 16.2.2000 tekemällä päätöksellä akkreditoinnin lääkkeiden laadunvalvonnan ja farmakopeatoiminnan kannalta keskeisille kemiallisille ja farmaseuttis-teknisille menetelmille.

SFS-EN 45001 standardin ja ISO/IEC Guide 25 ohjeen mukaisen laatujärjestelmän pystyttäminen ja akkreditointiprosessin läpikäyminen on ollut suuritoinen urakka, johon on tarvittu koko laboratoriohenkilökunnan panostusta ja johdon tukea. Se on vaatinut työskentelytapojen uudelleen arviointia ja entistä tarkempaa dokumentointia.

Lääkelaitoksen farmaseuttinen laboratorio kuuluu Euroopan lääkkeiden laaduntarkastuslaboratorioiden verkostoon (*European Network of Official Medicines Control Laboratories*) ja on sitä kautta aktiivisesti mukana eurooppalaisessa laadunvalvonnan yhteistyössä ja mm. EU:n keskitetyn menettelyn kautta myyntiluvan saaneiden lääkkeiden laaduntarkastustoiminnassa. Myönteinen akkreditointipäätös merkitsee Lääkelaitoksen laboratorion painoarvon nousua myös tässä kansainvälisessä toimintaympäristössä.

Akkreditointipäätös ja pätevyysalueen kuvaus ovat nähtävillä Internetissä FINAS:in kotisivuilla osoitteessa: <http://www.mikes.fi/finas/toimielimet/testauslab/scopet/scopet170.htm>



Eila Nokelainen ja Liisa Turakka



Farmaseuttisen laboratorion henkilökunta, kuvasta puuttuu Riitta Tirkkonen-Vesikko

Lääkkeiden laatuvaatimuksia koskeva ICH-ohje voimaan

Pitkään valmisteilla ollut lääkkeiden laatuvaatimuksia koskeva kansainvälisesti harmonisoitu ohje *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, CPMP/ICH/367/96*, on hyväksytty ja se tulee voimaan 1.5.2000.

Ohje koskee uusien kemiallisten synteettisten lääkeaineiden ja niitä sisältävien lääkevalmisteiden laatuvaatimusten asettamista, hyväksymiskriteereitä ja tutkimusmenetelmien valintaa. Se ei koske kliinisten lääketutkimusten yhteydessä tai tuotekehitysvaiheessa olevia tutkimuslääkkeitä. Ohjetta voidaan soveltaa myös synteettisiin ja puolisynteettisiin antibiootteihin sekä pienimolekyylisiin synteettisiin peptideihin, mutta se ei ole tarkoitettu suurimolekyylisille peptideille, polypeptideille eikä bioteknologisille / biologisille tuotteille, joille on laadittu oma ohjeensa. Se ei myöskään koske radioaktiivisia lääkkeitä, fermentaatiotuotteita, oligonukleotideja eikä rohdosvalmisteita.

Laatuvaatimuksia ja niiden asettamista koskevat asiat on nyt koottu samaan ohjeeseen, joka on sama Euroopassa, USA:ssa ja Japanissa. Ohjeen liitteenä on kahdeksan toimintakaaviota, jotka helpottavat sekä teollisuuden että viranomaisten päätöksentekoa ja harkintaa siitä, pitääkö tietyille parametrille asettaa rajat laatuvaatimuksiin vai ei. Ohjeen valmistelussa on onnistuttu ottamaan huomioon eurooppalaiset näkemykset siinä määrin, ettei uusi ohje aiheuta oleellisia muutoksia nykykäytäntöihin.

Ohjeen valmistelu on samalla edistänyt Euroopan, Japanin ja Yhdysvaltain farmakopeoiden yleisten menetelmien harmonisointia. Tähän mennessä kuitenkin vasta kahdeksan menetelmän yhdenmukaistamisesta on päästy periaatteessa sopimukseen. Täydellinen hyöty ohjeesta saadaan vasta sitten kun kaikki sovitut farmakopeoiden yleiset menetelmät on harmonisoitu ja saatettu voimaan.

Liisa Turakka

Poimintoja Lääkelaitoksen toimintavuodelta 1999

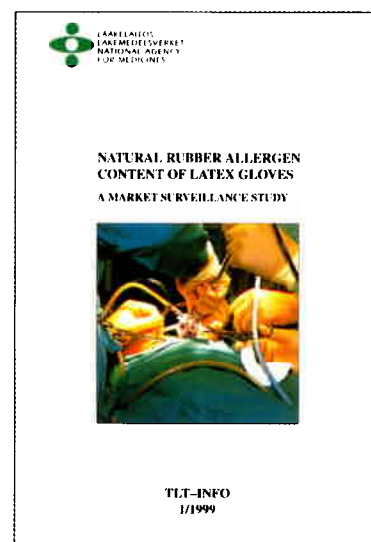
Lääkevalvonta. Myyntilupahakemusten käsittelyssä siirryttiin yhä enemmän tunnustamismenettelyyn. Tunnustamismenettelyn hoitaminen jäsenvaltioiden välillä edellytti sähköisen tiedonvälityksen ja yhteisten tietojärjestelmien edelleen kehittämistä. Myös lääketurvatoiminnassa yhteisömenettelyjen merkitys kasvoi ja lisäsi yhteisiä turvallisuustoimenpiteitä. Mikrobilääkkeiden hallittuun käyttöön vaikutettiin edelleen valvonnan ja informaation keinoin. Lääkkeiden markkinoinnin valvontaa tehostettiin erityisesti apteekki-toiminnassa.

Terveystieteiden laite- ja tarvikkevalvonta. Hallituksen esitys terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista annetun lain muuttamisesta annettiin eduskunnan käsittelyyn. Lääkelaitos toimitti vaaratilanneilmoitukseen perustuen terveydenhuollon yksiköille kuusi terveydenhuollon laitteita ja tarvikkeita koskevaa turval-

lisuustiedotetta. Lääkelaitos toteutti neljännen kerran leikkaus- ja tutkimuskäsineiden allergeenipitoisuuksia koskeneen markkinavalvontatutkimuksen. Terveystieteiden laitteiden kalibrointia sekä hammashuollon hygieniä koskevat julkaisut jaettiin terveydenhuollon yksiköille.

Apteekkien sijaitsemisaluet. Vuonna 1997 aloitettu apteekkien sijaitsemisaluiden uudelleenmääritys saatiin päätökseen ja nyt kaikilla apteekkeilla on sijaitsemisalueenaan kunta tai kunnan osa.

Menot ja tulot. Lääkelaitoksen kokonaismenot olivat 50,3 Mmk ja kokonaistulot 46,2 Mmk. Maksullisen toiminnan kustannusvastaavuus ennen yhteiskustannuksia oli 20 % tuloista. Kustannusvastaavuuden parantaminen edelliseen vuoteen verrattuna johtui maksupäätöksen tarkistamisesta vuoden aikana.



Lääkelaitos on seurannut vuosina 1994–1999 lateksista valmistettujen tutkimus- ja leikkauksikäsitteiden allergeenipitoisuuksia. Vuoden 1999 tutkimustulokset on koottu TLT-Info -tiedotteeseen nro 1/1999. Nyt tiedotetta on saatavana myös englanninkielisenä.

Tiedotteita voi tilata maksutta terveydenhuollon laitteet ja tarvikkeet -yksiköstä, (09) 4733 4242 tai internetin kautta osoitteella www.nam.fi.