

Lääkeinformaatiota Lääkelaitokselta



Läkemedelsinformation från Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National Agency for Medicines, Finland

Pääkirjoitus	3	Sähköinen resepti luo uusia toimintamalleja <i>Jussi Holmalahti</i>
	4	Lääkekasvatusta yhteistyöllä <i>Katri Hämeen-Anttila</i>
	6	Lapsille turvallista ja tehokasta lääkehoitoa <i>Maria Virkki Merete Broms</i>
Uutta lääkkeitä	9	Rotigotiini <i>Riitta Tokola</i>
	11	Varenikliini <i>Pirkko Paakkari</i>
	13	Eksenatidi <i>Kimmo Malminiemi</i>
	15	Uutta EMEAsta <i>Radhakrishnan Rajaratnam</i>
Haittavaikutuksista	16	Metotreksaatin yliannostus sairaalapotilaalle <i>Raimo Kettunen</i>
Lääkekäyttö	18	Perinteisten reumalääkkeiden käyttö vuonna 2004 <i>Terhi Renko Anna Koski-Pirilä</i>
	23	Suositus lääke-esittelyn laatukriteereistä
Biologiset lääkkeet	24	Biologisten lääkkeiden turvallisuus
	24	Mitä kuuluu 'hullun lehmän taudille'?
	24	Ensimmäinen (malli)rokote influenssapandemian varalle
Terveystieteiden laitteet ja tarvikkeet	25	Puutteita terveydenhuollon laiterakenteissa <i>Tuomo Aarnikka</i>
Ex tempore	26	Lausuntokierros radioaktiivisten lääkkeiden valmistusohjeesta
	26	Lääkeluettelo vahvistettu
	26	Epäeettistä rekrytointia klinisiin lääketutkimuksiin
	26	Lääkepolitiikka hallituksen ohjelmaan
Eläinlääkkeistä	27	Immunologisten eläinlääkkeiden haittavaikutukset 2005 <i>Tita-Maria Muhonen</i>
	29	Eläimen samanaikainen rokottaminen
	30	Antibioottijäämät maidossa eläinlääkkeen haittavaikutuksena



Jussi Holmalahti
Professori, osastopäällikkö
Valvontaosasto
Lääkelaitos

Sähköinen resepti luo uusia toimintamalleja

Sähköinen lääkemääräys tuo tullessaan merkittäviä hyötyjä lääkehoitojen parempaan hallintaan. Uudessa järjestelmässä lääkemääräys laaditaan sähköisesti, minkä jälkeen se siirretään tietoverkkoja pitkin reseptikeskukseen. Apteekin tehtävänä on toimittaa potilaalle määrätty lääke reseptikeskuksesta saamiensa tietojen perusteella ja huolehtia potilaalle toimituksen yhteydessä annettavasta lääkeneuvonnasta.

Sähköistä lääkemääräystä käytettäessä potilaan kokonaislääkitystä on mahdollista tarkastella jo lääkettä määrättäessä ja siten parantaa lääkehoidon laatua. Potilaan lääkehoito sekä lääkkeiden keskinäiset vaikutukset voidaan arvioida paremmin. Muutos vähentää turhaa työtä apteekeissa, eikä apteekki kirjoita lääkärin jo kertaalleen kirjoittamia ohjeita uudelleen. Käsinkirjoitetut lääkeresepit aiheuttavat yhä 2000-luvulla virhetulkintoja apteekeissa. Nykyiset lääkemääräykset ovat myös varsin helposti väärennettäviä asiakirjoja. Potilaalle muutos merkitsee sitä, että hänen ei enää tarvitse marssia apteekkiin resepti kourassaan. Järjestelmä jättää potilaille myös valinnanvaraa, sillä se mahdollistaa lääkkeen noutamisen mistä tahansa apteekista. Potilaan on myös helpompi tarkistaa lääkemääräystensä voimassaolo ja toimittamattomien lääkkeiden määrät.

Tuntuu niin tutulta kehitykseltä. Vielä 1980-luvulla kannoin mukani SYPin vihreäkantista pankkikirjaa, jonne pankkikonttori kirjasi panot ja otot. Pankkitoiminta muutti muotoaan ja siirryttiin sähköiseen aikaan, joka 2000-luvulla on jalostunut nykyiseksi verkkopankiksi. Rahaliikenteeni kulkee yhä pankkitilillä, josta säännöllisesti seuraan tilannetta ja annan toimeksiantoja. Pankkissani minulla on oma henkilökohtainen yhteyshenkilö, joka on tavoitettavissa, mikäli ongelmia ilmenee tai haluan keskustella hänen kanssaan raha-asioistani. Pankkikonttorissa muistan käyneeni viimeksi allekirjoittamassa asuntolainaan liittyvät paperit.

Uskon, että minun lisäksi Suomessa on lukuisia sukupolveeni kuuluvia henkilöitä, joiden on vaikea jatkossa löytää perusteita apteekeissa asioimiseen kolmen kuukauden välein. Lääketoimitus, lääkeneuvonta ja Kela-korvauksen tarkistaminen eivät yksin ole riittäviä perusteita. Asioiminen uutta lääkehoitoa aloittaessa ja siihen liittyvä apteekin lääkeneuvonta ovat luonnollisia asioimistarpeita, mutta lääkehoidon jatkuessa kaipaisin myös muita mahdollisuuksia. Uskoisin, että minulle vuosittainen lääkärintarkastus ja lääkeneuvontaan erikoistunut farmaseutti tukihenkilönä olisivat riittäviä. En kiellä, etteikö Suomeen jäisi paljon potilaita, joille asioiminen apteekissa olisi yhä ensiarvoisen tärkeää.

Apteekkitoiminnan tulee kehittyä ja ottaa huomioon uudet toimintaedellytykset, muuttuva toimintaympäristö ja potilaiden uudet odotukset. Sähköinen lääkeresepi luo toimintaedellytykset yllä kuvatun kaltaiselle verkkoapteekille. Uusi apteekkitoiminnan muoto edellyttää apteekin toiminnan siirtämistä sähköiseen ympäristöön ja uusien logististen toimintamallien luomista. Liiketoimintamallina tässä on yhtäläisyyksiä muun verkkokaupan kanssa. Apteekkitoiminnassa oleellisin ero syntyy luonnollisesti lääkeneuvonnan vaatimuksesta. Lääkeneuvonta suoraan farmaseutilta potilaalle on luonnollisesti tehokkainta, mutta on tilanteita, joissa uusilla toimintatavoilla on ilmeisesti saavutettavissa potilaan kannalta riittävä ja hyväksyttävä palvelutaso.

Sosiaali- ja terveysministeriön asettama apteekkiyöryhmä on miettinyt apteekkilaitoksen asemaa ja sen kehittämistä. Verkkoapteekki on kokonaan uusi palveluratkaisu, jonka toteutuksen yhteydessä tulee ratkaistavaksi kysymys, kuinka verkkoapteekin logistinen osuus voitaisiin toteuttaa tarkoituksenmukaisesti ammattiapteekkijärjestelmässä.



Katri Hämeen-Anttila
FaT, tutkija
Sosiaalifarmasian laitos
Kuopion yliopisto

Lääkekasvatusta yhteistyöllä

Lääkekasvatus tuli osaksi peruskoulujen terveystietopetusta vuonna 2004 uudistettujen opetussuunnitelmien perusteiden myötä (1). Aihe on kuitenkin opettajille vieras, eikä sitä ole opetussuunnitelmien perusteissa tarkasti määritelty. Siellä mainitaan lääkekasvatus alakoulun ympäristö- ja luonnontiedon oppiaineessa vuosiluokille 1–4: ”oppilaan tulee tietää lääkkeiden käytön perussääntöjä”, sekä yläkoulun terveystiedon oppiaineessa: ”oppilaan tulee tietää lääkkeiden tarkoituksenmukaisen käytön perusteet”. Oli selvää, että lääkekasvatuksen toteuttamiseen on annettava välineitä opettajille, jotta he voivat sitä käytännössä opettaa.

Opettajien avuksi valmistettiin Kuopion yliopiston sosiaalifarmasian laitoksella Lääketietoutta peruskoulujen opetukseen -sivut (www.uku.fi/laakekasvatus). Sivut luotiin osana väitöskirjaprojektiani, proviisoriopiskelijoiden projektityönä (2). Mukana projektissa toimi viisi peruskoulun opettajaa pedagogisina asiantuntijoina.

Lääkekasvatussivuilta löytyy runsaasti puolueetonta ja ajanmukaista tietoa lääkkeiden käytöstä. Opetuksen suunnittelun avuksi esitämme tutkimustuloksiin pohjautuvat tuntisuunnitelmat eri luokka-asteille opetettavista asioista (3). Lisäksi opetuksen käytännön toteutusta helpottamaan loimme valmiita tehtäviä. Tutkimukseni aikana 14 peruskoulun opettajaa testasi ensimmäisten lääkekasvatussivujen käyttökelpoisuutta. Heidän kriittisten kommenttiansa pohjalta sivut uudistettiin ja niille luotiin täysin uusi ilme (4). Päivitämme nykyisiä lääkekasvatussivuja kaksi kertaa vuodessa.

Jotta lääkekasvatus konkreettisesti opetussuunnitelmien perusteissa mainitusta, määrittelimme sen tavoitteet: opettaa lapsia järkeviksi lääkkeiden käyttäjiksi, antaa lapsille valmiuksia keskustella oman lääkkeen käyttöön

liittyvistä asioista lääkärin kanssa ja apteekissa, sekä ymmärtää lääkkeiden merkitys sairauksien hoidossa ja ennaltaehkäisyssä. Tavoitteena on myös edistää kriittistä ja arvioivaa ajattelua. Lasten tulisi oppia hakemaan tietoa lääkkeistä ja arvioimaan löytämänsä tiedon luotettavuutta. Internetin aikakaudella tämä on erityisen tärkeää.

Lääkekasvatussivujen taustalla on valtaistumisen (*empowerment*) ideologia (5-7). Sen mukaan oppimisen lähtökohtana ovat yksilön omat kokemukset, ja erityisen tärkeää on, että oppija on itse aktiivisesti mukana tekijänä, ei passiivisena tiedon vastaanottajana tai sivusta seuraajana (6, 8). Edellä mainitut lääkekasvatuksen tavoitteet näyttävät valtaistumisen ideologian näkökulmasta esimerkiksi seuraavasti:

- A** lapsille opetetaan kehitysasteensa edellyttämällä tavalla lääkkeiden oikeaa käyttöä jo alaluokilta lähtien, esimerkiksi käydään läpi, millaisia asioita on hyvä tietää lääkkeistään ennen kuin lääkkeen käytön aloittaa – pelkkä lääkkeistä varoittelu ei siis riitä.
- B** lääkkeen käyttöön liittyviä taitoja harjoitellaan, esimerkiksi arvioidaan pakkaus-

selosteesta löytyvien haittavaikutusten yleisyyttä tai pohditaan, kuinka voi välttää niitä.

C lapsia kannustetaan keskustelemaan aktiivisesti lääkkeistään terveydenhuollon ammattilaisten kanssa ja sitä harjoitellaan lääkekasvatustunneilla esimerkiksi *Apteekissa käynti*-roolileikin avulla.

Sivuilla lääkekasvatus on rakennettu loogisesti eteneväksi kokonaisuudeksi tuntisuunnitelmien avulla. Opetettavat aiheet on laadittu siten, että ne tukevat opetussuunnitelmien perusteissa asetettuja lääkekasvatuksen tavoitteita. Lääkkeiden oikeaan käyttöön liittyvät aiheet toistuvat jokaisella ikäryhmällä. 7–9-luokkalaisille laaditut kokonaisuudet ovat kuitenkin sekä laajempia että tiedollisesti syvemmälle meneviä kuin 3–6-luokkalaisille. Yläkoulussa näkökulmaksi tulee myös lääkkeisiin liittyvän tiedon hakeminen ja sen luotettavuuden arviointi. 1–2-luokkalaisten lääkekasvatuksen tavoitteena on luoda pohjaa lääkkeiden oikean käytön ymmärtämiselle.

Opetussuunnitelmien perusteet siis velvoittavat opettajaa käsittelemään aihetta oppitunneilla (1).

Tulevaisuus näyttää, miten he ottavat tämän haasteen vastaan ja kuinka he hyödyntävät lääkekasvatussivuja opetuksessaan. Suurimpana esteenä lääkekasvatuksen toteutumiseen voi olla opettajan oma asenne lääkkeiden käyttöä kohtaan (9).

Lääkekasvatus ei ole ainoastaan opettajien vastuulla. Suurimman vastuun lääkkeiden oikean käytön opettamisesta kantavat luonnollisesti lapsen vanhemmat. Vahvat lääkekielteiset maallikkokäsitykset johtavat siihen, että lääkkeitä ei haluta käyttää itse tai antaa lapselle, eikä niistä keskustella (10–12). Lääkkeistä varoittelu voi myös johtaa lapsen hyvin varaukselliseen käsitykseen lääkkeistä (13). Kuitenkin juuri henkilökohtaiset kokemukset ja oma aktiivinen toiminta veisi eteenpäin valaistumisen prosessia (6, 8). Lapsi saa hyvin erilaisen kokemuksen lääkkeen käytöstä, jos äiti antaa lapselle tabletin ja käskää vain ottamaan sen, kuin jos äiti kertoo, miksi lääkettä pitää ottaa ja kenties lukee lapsen kanssa yhdessä pakkausselostetta ennen lääkkeen käyttöä. Vanhemmat voivat myös kannustaa lasta keskustelemaan lääkkeistään terveydenhuollon ammattilaisten kohtaamisissa.

Lapsi oppii lääkkeistä, niiden käytöstä ja siitä, miten niistä puhutaan, myös jokaisessa kontaktissa terveydenhuollon ammattilaisten kanssa – esimerkiksi lääkärissä, kouluterveydenhoitajalla, apteekissa tai hammaslääkärissä. Terveydenhuollon ammattilaisten voi kuitenkin olla vaikeaa keskustella sairaudesta ja sen hoidosta suoraan lapsen kanssa hänen kehitystasollaan (14–18). Koulutusta lapsen kognitiivisesta kehityksestä ja sen vaikutuksesta kommunikointiin siis tarvitaan. Tästä huolimatta lääkekasvatus on luonteva osa terveydenhuollon ammattilaisten ja lapsen kohtaamista.

Kouluissa puhutaan lääkkeiden käytöstä yleisellä tasolla ja pohditaan, mitä lääkkeiden oikeaan käyttöön liittyy. Terveydenhuollon ammattilaisten kohtaamisissa keskustellaan

lapsen senhetkisestä sairaudesta ja lääkityksestä spesifisesti. Vanhemmat puolestaan antavat jokapäiväisessä elämässä lääkkeiden käyttöön mallin, jota lapsi käyttää tulevaisuudessa itsenäistyessään (19–20). Kyse onkin useamman eri tahon yhteistyöstä, jonka kokonaisuus näyttäytyy ainoastaan lapselle. Jokaisen tahon olisikin tärkeää pohtia, millaisen palasen kokonaisuuteen antaa ja millä tavalla keskustelee lapsen kanssa lääkkeitä ja niiden käytöstä.

Mikäli lääkekasvatus toteutuu osana koulujen terveystasvatusta, lapsista kasvaa uusi lääkkeiden käyttäjien sukupolvi. He oppivat aktiivisiksi keskustelijoiksi, jotka tietävät millaisia asioita lääkkeiden oikeaan käyttöön liittyy. Vahvojen maallikkokäsitysten muuttamiseen on kuitenkin pitkä tie, johon tarvitaan panostusta kaikilta toimijoilta. Sitä tavoiteltaessa on hyvä muistaa, että lääkekasvatuksessa ei ole kyse siitä, että lapsia kannustettaisiin käyttämään enemmän tai itsenäisesti lääkkeitä yhä nuorempina. Lääkekasvatuksessa on kyse osallistumisesta omaan lääkahoitoonsa, kyselemisestä ja keskustelemisestä, ja vastuun vähittäisestä ja suunnitelmallisesta siirtämisestä lapselle hänen kasvaessaan tulevaisuuden lääkkeen käyttäjäksi.

Kirjallisuus

1. Opetushallitus. Perusopetuksen opetussuunnitelman perusteet; 2004.
2. Hämeen-Anttila K. Education before Medication – Empowering children as medicine users [Kuopion yliopiston julkaisuja A. Farmaseuttiset tieteet 89]. Kuopio: Kuopion yliopisto; 2006.
3. Hämeen-Anttila K, Juvonen M, Ahonen R, Bush PJ, Airaksinen M. What schoolchildren should be taught about medicines? – Combined opinions of children and teachers. *Health Educ* 2005;105(6):424-36.
4. Hämeen-Anttila K, Airaksinen M, Vainio K, Bush PJ, Ahonen R. Devel-

- oping a medicine education program in Finland: Lessons learned. *Health Policy* 2006;78:272-83.
5. Rodwell CM. An analysis of the concept of empowerment. *J Adv Nurs* 1996;23(2):305-13.
6. Siitonen J. Voimaantumisteorian perusteiden hahmottelua (Conceptualisation of empowerment fundamentals) [Acta Universitatis Ouluensis, Scientiae Rerum Socialium E 37]. Oulu: Oulun yliopisto; 1999.
7. Wallerstein N. Powerlessness, empowerment, and health: implications for health promotion programs. *Am J Health Promot* 1992;6(3):197-205.
8. Kieffer CH. Citizen empowerment: A developmental perspective. *Prev Hum Serv* 1984;3:9-36.
9. Hämeen-Anttila K, Airaksinen M, Lappalainen J, Bush PJ, Ahonen R. Medicine education for schoolchildren: what do the teachers think? *Health Educ* 2006;106(6):480-90.
10. Britten N. Patients' ideas about medicines: a qualitative study in a general practice population. *Br J Gen Pract* 1994;44(387):465-68.
11. Britten N, Ukoumunne OC, Boulton MG. Patients' attitudes to medicines and expectations for prescriptions. *Health Expect* 2002;5(3):256-69.
12. Townsend A, Hunt K, Wyke S. Managing multiple morbidity in mid-life: a qualitative study of attitudes to drug use. *Brit Med J* 2003;327(7419):837-41.
13. Hämeen-Anttila K, Juvonen M, Ahonen R, Bush PJ, Airaksinen M. How well can children understand medicine related topics? *Patient Educ Couns* 2006;60(2):171-78.
14. Pantell R, Stewart T, Dias J, Wells P, Ross W. Physician communication with children and parents. *Pediatrics* 1982;70(3):396-401.
15. Perrin EC, Perrin JM. Clinicians' assessments of children's understanding of illness. *Am J Dis Child* 1983;137(9):874-78.
16. Bates K, Meeuwesen L. 'Let mum have her say': turntaking in doctor-parent-child communication. *Patient Educ Couns* 2000;40(2):151-62.
17. Bates K, Meeuwesen L. Doctor-parent-child communication. A (re)view of the literature. *Soc Sci Med* 2001;52(6):839-51.
18. Bates K, Elbers E, Meeuwesen L, Bensing J. Doctor-parent-child relationships: a 'pas de trois'. *Patient Educ Couns* 2002;48(1):5-14.
19. Bush PJ, Iannotti RJ. Origins and stability of children's health beliefs relative to medicine use. *Soc Sci Med* 1988;27(4):345-52.
20. Bush PJ, Iannotti RJ. A children's health belief model. *Med Care* 1990;28(1):69-86.

Lapsille turvallista ja tehokasta lääkehoitoa

Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus lastenlääkkeistä

Ennen kuin lääkevalmiste saa myyntiluvan, sen turvallisuus, laatu ja teho kohdeväestössä varmistetaan yleensä laajamittaisin prekliinisin ja kliinisin tutkimuksin. Tämä on toteutunut hyvin aikuisten kohdalla, mutta lääkevalmisteiden tehoa ja turvallisuutta ei kuitenkaan ole tutkittu riittävästi lapsilla.

Lapset eivät ole välttämättä päässeet hyötymään riittävän nopeasti uusista lääkehoidoista eivätkä sopivista lääkemuodoista.

Lastenlääkeasetus

Asetus lastenlääkkeistä tuli voimaan kaikissa Euroopan jäsenvaltioissa 26.1.2007. Asetus (EY/1901/2006) allekirjoitettiin Suomen puheenjohtajuuskaudella. Sen valmistelu käynnistyi joulukuussa 2000 EU:n ministerineuvoston päätöksellä Ranskan puheenjohtajuuskauden aikana.

Lastenlääkeasetuksen tavoitteena on parantaa lasten terveyttä lisäämällä lapsille tarkoitettujen lääkkeiden tutkimusta. Tavoitteena on helpottaa lapsille tarkoitettujen lääkkeiden, lääkemuotojen tai antoreittien kehittämistä ja saatavuutta ja varmistaa, että lasten hoitamiseen tarkoitettuja lääkkeitä koskeva eettinen tutkimustoiminta on korkealaatuista ja että ne hyväksytään asianmukaisesti käytettäväksi lasten lääkehoitoon. Asetuksen tavoitteena on lisäksi saada tietoja lääkkeiden käytöstä lapsiväestössä.

Asetuksen tavoitteet tulee saavuttaa ilman tarpeettomia lapsiin kohdistuvia kliinisiä lääketutkimuksia. Lapsille tehtävät tutkimukset eivät myöskään saa viivästyttää uusien lääkkeiden myyntilupien myöntämistä muiden ikäryhmien hoitoon.

Lastenlääkeasetus perustuu

perustamissopimuksen 95 artiklaan ja sen valmistelussa on huomioitu voimassa oleva Euroopan unionin lainsäädäntö, mm. direktiivi 2004/27/EY, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä annetun direktiivin 2001/83/EY muuttamisesta ja asetus EY/726/2004, kliinisten tutkimuksen direktiivi 2001/20/EY ja harvinaislääkeasetus EY/141/2000.

Lastenlääkeasetuksen soveltamisala

Asetusta sovelletaan kaikkiin lääkkeisiin, eli kehitteillä oleviin vielä hyväksymättömiin lääkkeisiin, myyntiluvan saaneisiin patentin ja lisäsuojatodistuksen piiriin kuuluviin valmisteisiin ja sellaisiin myyntiluvan saaneisiin valmisteisiin, jotka eivät enää kuulu patentin eikä lisäsuojatodistuksen piiriin.

Lastenlääkekomitea

Euroopan lääkevirastossa toimivat tällä hetkellä ihmislääkekomitea (CHMP), eläinlääkekomitea (CVMP), harvinaislääkekomitea (COMP) ja kasvirohdosvalmistekomitea (HMPC). Nyt voimaan tulleen lastenlääkeasetuksen myötä EMEAan perustetaan lastenlääkekomitea. Se on tieteellinen teollisuudesta riippumaton elin ja sen jäsenet koostuvat jäsenvaltioiden nimeämistä asiantuntijoista. Jäseniltä vaaditaan asiantunte-

musta lastenlääkkeiden kannalta merkityksellisistä tieteenaloista, mm. farmaseuttisesta kehittämis-toiminnasta, lastentaudeista, yleislääketieteestä, farmasiasta, farmakologiasta, lastentautien tutkimuksesta, lääketurvatoiminnasta ja etiikasta. Jäsenvaltioiden edustajien lisäksi komiteaan valitaan kolme terveydenhoidon ammattilaisten sekä kolme potilasjärjestöjen edustajaa. Kaikille jäsenille on myös nimitetty varajäsen. Jäsenet nimitetään kolmivuotiskaudeksi, joka voidaan uusida.

Lapsilla tehtävien tutkimusten perustana toimii lastenlääkettä koskeva tutkimusohjelma (*Paediatric Investigation Plan*, PIP), jonka myyntiluvan hakija laatii hyvissä ajoin lääkekehitystyön aikana. Lastenlääkekomitean tehtävä on arvioida lastenlääkettä koskevien tutkimusohjelmien sisältö, arvioida poikkeuslupa- ja lykkäyshakemukset ja laatia niistä lausunto. Lastenlääkekomitean tehtäviin kuuluu myös arvioida, onko myyntilupahakemus kyseen tulevan hyväksytyyn lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman mukainen ja laatia asiasta lausunto sekä arvioida hyväksytyyn lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman mukaisesti tuotetut tiedot sekä laatia lausunto lapsiväestön hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden laadusta, turvallisuudesta ja tehosta.

Lastenlääkekomitea antaa tukea ja neuvoa EMEAlle perustettaessa eurooppalaista verkostoa,

jolla on lapsiväestössä tehtävien tutkimusten toteuttamiseen liittyvää erityisosaamista sekä antaa neuvoja kaikissa lastenlääkkeisiin liittyvissä kysymyksissä EMEAN muille komiteoille ja työryhmille ja komissiolle. Lastenlääkekomitean tehtävänä on myös laatia lastenlääkkeisiin liittyviä tarpeita koskeva luettelo ja pitää sitä säännöllisesti ajan tasalla.

Lastenlääkettä koskeva tutkimusohjelma

Lastenlääkkeiden kehittämistä tulee lääkkeiden kehittämistöminnin kiinteä osa, joka nivotaan aikuisväestöä koskevaan kehittämisohjelmaan. Toimeksiantajan ja lastenlääkekomitean välinen keskustelu alkaa varhaisessa vaiheessa. Koska lääkkeiden kehittäminen on dynaaminen prosessi, johon vaikuttavat käynnissä olevien tutkimusten tulokset, hyväksytyt tutkimusohjelmaa voidaan tarvittaessa muuttaa.

Tutkimusohjelma esitetään lastenlääkekomitealle tuotekehityksen varhaisessa vaiheessa. Sen tulee sisältää tarkat tiedot aika-tila-alueineen kaikista niistä toimenpiteistä, joilla osoitetaan lääkkeen laatu, turvallisuus ja teho lapsilla. Tutkimusohjelmassa on täsmennettävä, mitkä alaryhmät se kattaa sekä tutkimusten keinot ja määrääjat. Kaikki loppuun saadetut ja hyväksytyt lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman mukaisesti suoritettujen tutkimusten tulokset esitetään myyntilupahakemuksen yhteydessä, ellei myyntiluvan hakijalle ole myönnetty poikkeusta tai lykkäystä tietojen toimittamiselle. Myyntiluvan hakija voi hakea poikkeuslupaa, koska kaikki lääkkeet eivät sovellu lasten hoitamiseen eikä lapsilla tule tehdä tarpeettomia tutkimuksia. Vastaavasti myyntiluvan hakija voi hakea lykkäystä, koska joissain tapauksissa on hyvä saada alustavia kokemuksia tuotteen käytöstä aikuisilla.

Hakemusta koskevat vaatimukset

Myyntilupahakemusta pidetään asianmukaisesti tehtynä vain siinä tapauksessa, että se sisältää di-

rektiivin 2001/83/EY 8 artiklan 3 kohdassa tarkoitettujen tietojen ja asiakirjojen lisäksi jonkin seuraavista:

- kaikkien hyväksytyt lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman mukaisesti tehtyjen tutkimusten tulokset ja selvityksen kyseisen ohjelman mukaisesti kerätystä tiedosta,
- EMEAN päätöksen lääkevalmistekohtaisen tai lääkeryhmäkohtaisen poikkeusluvan myöntämisestä tai
- EMEAN päätöksen lykkäyksen myöntämisestä.

Lastenlääkkeen myyntilupa

Asetus antaa mahdollisuuden myyntiluvan haltijalle hakea erityistä lastenlääkkeen myyntilupaa (*Paediatric use marketing authorisation*) ns. vanhoille, jo kaupan oleville lääkevalmisteille.

Lastenlääkkeen myyntilupahakemuksen jättäminen ei vaikuta millään tavoin oikeuteen hakea myyntilupaa muita käyttöaiheita varten. Lastenlääkkeen myyntilupahakemukseen tulee liittää hyväksytyt lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman mukaisesti saadut tiedot ja asiakirjat, joiden perusteella voidaan todeta valmisteen laatu, turvallisuus ja teho lapsilla, mukaan luettuina tiedot, joiden perusteella määritetään valmisteen asianmukainen vahvuus, lääkemuoto ja antoreitti. Hakemuksen mukana tulee toimittaa myös lastenlääkekomitean päätös kyseisen lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman hyväksymisestä. Jos lastenlääkkeen myyntilupaa haetaan yhteisössä tai jossakin jäsenvaltiossa aiemmin myyntiluvan saaneelle lääkkeelle, hakemuksessa voidaan soveltuvin osin viitata kyseisen lääkkeen aiempaan dokumentaatioon.

Lastenlääkkeen myyntiluvan saaneen lääkkeen nimenä voidaan käyttää sellaisen lääkevalmisteen nimeä, joka sisältää samaa vaikuttavaa ainetta ja jonka osalta samalle haltijalle on aiemmin myönnetty myyntilupa aikuisväestön käyttöön.



Tunnistusmerkintä

Lasten hoitoon hyväksytyt lääkkeen pakkausmerkinnöissä on oltava komission lastenlääkekomitean valitsema symboli, sekä pakkauslosteessa on oltava selitys symbolin merkityksestä. Selitys on sisällytettävä lääkkeiden pakkausmerkintöihin ja pakkauslosteeseen viimeistään kahden vuoden kuluttua symbolin julkistamisesta. Tätä sovelletaan myös ennen ase-

tuksen voimaantuloa myyntiluvan saaneisiin lääkkeisiin, joita on hyväksytty lapsia koskevaa käyttöaihetta varten.

Palkkiot ja kannustimet

Uuden lääkkeen myyntilupa

Lastenlääkeasetuksen kannustimena uusille lääkkeille tarjotaan patenttisuojan ja lisäsuojatodistuksen piiriin kuuluville tuotteille kuuden kuukauden jatko voimassaoloaikaan, jos hakemuksessa on mukana kaikkien hyväksytyn lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman mukaisesti tehtyjen tutkimusten tulokset ja tuotetiedoissa annetaan asiaankuuluvaa tietoa tutkimustuloksista lapsilla. Jos kuitenkin on käytetty direktiivissä 2001/83/EY säädettyä menettelyä, voimassaoloaikaan myönnetään kuuden kuukauden jatko vain siinä tapauksessa, että valmisteella on myyntilupa kaikissa jäsenvaltioissa. Kannustin annetaan myös siinä tapauksessa, ettei hyväksytyn lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman toteuttaminen johda lapsia koskevan käyttöaiheen hyväksymiseen, mutta tutkimusten tulokset ilmoitetaan kyseisen lääkkeen valmisteyhteenvedossa ja soveltuviissa tapauksissa pakkauselosteessa.

Yllä mainittuja kohtia ei kuitenkaan sovelleta, jos hakija hakee ja saa kyseessä olevan lääkkeen markkinointia koskevaan suoja-aikaan yhden vuoden pituisen jatkoajan sillä perusteella, että tästä uudesta lapsia koskevasta käyttöaiheesta koituu huomattavaa kliinistä hyötyä verrattuna olemassa oleviin hoitomuotoihin.

Lastenlääkkeen myyntilupa

Asetus sisältää lisäkannustimen myös niille tuotteille, joilla ei ole enää patentin tai lisäsuojatodistuksen antamaa suojaa ja jot-

ka on kehitetty pelkästään lasten käyttöön. Myyntiluvan hakija saa tuotteelle 10 vuoden tietosuojan, mikäli kaikki vaatimukset täyttyvät.

Harvinaislääkkeen myyntilupa

Harvinaislääkkeiden osalta asetuksessa esitetään markkinayksinoikeuden kymmenvuotisen keston jatkamista kahteentoista vuoteen, jos lasten hoidossa tapahtuvaa käyttöä koskevat tietovaatimukset täyttyvät.

Muita velvoitteita

Lastenlääkeasetus sisältää lisäksi useita muita myyntiluvan haltijoita, kansallisia lääkeviranomaisia ja EMEAa koskevia velvoitteita julkistaa tietoja lapsilla tehdyistä lääketutkimuksista ja niiden tuloksista. Lastenlääkkeet voivat lisäksi saada yhteisön tai jäsenvaltioiden tarjoamia kannustimia, joilla tuetaan lastenlääkkeitä koskevaa tutkimusta ja kehittämistä sekä niiden saatavuutta.

Yhteydenpito ja koordinointi

Asetuksen myötä EMEA tulee julkaisemaan osan eurooppalaiseen tietokantaan EudraCT:hen tallennetuista, lapsiin kohdistuneista kliinisiin tutkimuksista koskevista tiedoista. Tällä pyritään myös välttämään päällekkäiset tutkimukset EU-alueella.

EMEA antaa maksutonta tieteellistä neuvontaa lastenlääkkeitä kehittäviin tahojen tukemiseksi. Tieteellisen johdonmukaisuuden varmistamiseksi EMEA huolehtii yhteyksistä lastenlääkekomitean ja CHMP:n tieteellisen neuvonnan työryhmän sekä lastenlääkekomitean ja muiden lääkkeitä käsittelevien yhteisön komiteoiden ja työryhmien välillä.

EMEA:n edellytetään kokoavan yhteiseurooppalaisen lasten-

lääkkeiden tutkimusverkoston, jonka tehtävänä on koordinoida lastenlääkkeisiin liittyviä tutkimuksia EU:ssa. Verkostoon kootaan nykyiset kansalliset ja eurooppalaiset verkostot, tutkijat ja tutkimuskeskukset, joilla on lapsiväestössä tehtävien tutkimusten toteuttamiseen liittyvää erityisosaamista. Eurooppalaisen verkoston tavoitteita ovat mm. lastenlääkkeisiin liittyvien tutkimusten koordinointi sekä tarvittavien tieteellisten ja hallinnollisten valmiuksien luominen Euroopan tasolla.

Jäsenvaltioiden edellytetään keräävän tiedot kaikista lasten lääkkeiden käyttötavoista maasaan ja toimittamaan ne EMEAlle lastenlääkekomitean ohjeiden mukaisesti.

Lastenlääkeasetuksen vaikutukset

Lastenlääkeasetus tulee lisäämään kliinisten lääketutkimusten määrää – myös Suomessa.

Lastenlääkeasetuksen tavoite parantaa lasten terveyttä lisäämällä lapsille tarkoitettujen lääkkeiden tutkimusta tulevalle pitkällä tähtäimellä parantamaan myös kansanterveyttä. Lasten elämänlaatu paranee, annettava hoito tulee olemaan tehokasta ja annostusvirheiden määrä laskee. Tavoitteena on myös vähentää lääkkeiden, mm. yliannostuksen aiheuttamia haittavaikutuksia lapsilla ja sairaalahoidon tarvetta. Lastenlääkeasetus tulee parantamaan lasten terveyttä Euroopassa mutta sen vaikutukset näkyvät myös Euroopan ulkopuolella.



Riitta Tokola
Ylilääkäri
Myyntilupaosasto
Lääkelaitos

Rotigotiini

Neupro 2 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h ja 8 mg/24 h depotlaastarit
Schwartz Pharma Ltd., Irlanti

Rotigotiinia käytetään idiopaattisen Parkinsonin taudin varhaisvaiheen lääkehoitoon, jolloin potilaalla ei ole vielä käytössään levodopaa.

Depotlaastari kiinnitetään iholle ja vaihdetaan vuorokauden kuluttua uuteen. Aloitusannos on 2 mg/24 h ja annosta suurennetaan aikaisintaan viikon välein 2 mg:lla kerrallaan, kunnes saavutetaan sopiva ja tehokas annostas. Suositeltava enimmäisannos on 8 mg/24 h. Lääkitystä ei pidä lopettaa äkillisesti.

Rotigotiinin annosta ei tarvitse pienentää lievässä tai kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa eikä vaikeassakaan munuaisten vajaatoiminnassa. Dialyysipotilaiden hoidossa voi käyttää tavallisia annoksia.

Farmakologia

Rotigotiini on synteettinen, ergoliiniityyppinen dopamiiniagonisti, joka on varsin lipofiilinen ja sillä on nopea ja huomattava ensikierron metabolia. Siksi se soveltuukin paremmin käytettäväksi depotlaastarina ihon kautta Parkinsonin taudin hoitoon.

Rotigotiini on dopamiinireseptorien agonisti, joka sitoutuu eniten ja aktiivisimmin D₂- ja D₃-tyypin reseptoreihin. Se sitoutuu myös alfa₂-adrenergisiin, 5-HT_{1A}- ja 5-HT₂-reseptoreihin. Parkinsonismia heijastavissa eläinmalleissa sen on osoitettu tehoavan annoksesta riippuvasti motorisiin oireisiin ja toimintakykyyn. Se ei ole anksiolyyttinen, eikä piden-

nä heksobarbitaaliunta. Sillä on nosiseptiivistä ja prokonvulsiiivista aktiiviteettia.

Silikonipohjaisen laastarin rotigotiinista vapautuu vain noin 46 % ja sen absoluuttinen hyötyosuus jää keskimäärin 37 %:iin. Neupro-laastariin merkitty vahvuus kertoo, mikä määrä rotigotiinia todellisuudessa vapautuu ja imeytyy elimistöön 24 h aikana. Hyötyosuudessa on merkittäviä yksilöllisiä eroja. Laastarin kiinnityskohtan vaihtelu voi aiheuttaa päiväkohtaisia, mutta kliinisesti merkityksettömiä eroja siihen. Suositeltavia kiinnityspaikkoja ovat hartiat, olkavarret, vatsa, reidet, lonkat ja kyljet. Auringon ja saunan lämpö lisää lääkeaineen imeytymistä merkittävästi. Rotigotiinista noin 92 % sitoutuu *in vitro* plasman proteiineihin, pääosin albumiiniin. Vakaassa tilassa sen näennäinen jakautumistilavuus on suuri, 84 l/kg. Rotigotiini metaboloituu huomattavassa määrin N-dealkyyli metaboliiteiksi ja sulfaatti- sekä glukuronidikonjugaateiksi, joista mitkään eivät ole biologisesti aktiivisia. Laastarista imeytyvän rotigotiinin puhdistuma on korkea, 630 l/h ja eliminaation puoliintumisaika 5–7 h. Munuaisten vajaatoiminnassa inaktiivisten dealkyyli metaboliittien ja konjugaattien pitoisuudet plasmassa nousevat.

Yhteisvaikutukset

In vitro useat CYP isoentsyymit (myös CYP 2C19) osallistuvat rotigotiinin metaboliaan maksassa.

Tiedot viittaavat kuitenkin vähäiseen interaktiotaipumukseen. Rotigotiini ei ole P-glykoproteiinin substraatti.

In vivo -interaktiotutkimuksia on tehty vain vähän. Levodopan tai karbidopan samanaikainen käyttö ei vaikuttanut rotigotiinin kinetiikkaan, eikä rotigotiini vaikuttanut levodopan tai karbidopan farmakokinetiikkaan. Dopamiiniantagonistit, kuten metoklopramidi ja psykoosiläkkeet, saattavat heikentää rotigotiinin tehoa parkinsonismin oireisiin. Lisäksi dopamiiniagonistin ja -antagonistin samanaikaisessa käytössä on syytä olla varovainen keskinäisten keskushermostovaikeutusten vaaran vuoksi. Sama varoitus koskee alkoholin käyttöä.

Teho

Rotigotiinin teho varhaisvaiheen Parkinsonin taudin hoidossa on osoitettu kolmessa kontrolloidussa tutkimuksessa. Nämä tutkimukset tehtiin potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti dopamiiniagonistihoidoa ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet levodopaa tai joilla aiemman levodopahoidon kesto oli korkeintaan 6 kuukautta. Ensisijainen päätepiste oli *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) -asteikon päivittäistoiminto-osion (*Activities of Daily Living*, osio II) ja fyysisen toimintakyvyn osion (*Motor Examination*, osio III) yhteispistemäärän muutos tutkimuksen alusta loppuun. Teho määritettiin potilaan hoitovaste-

na, jossa otettiin huomioon sekä hoitoon vastanneiden määrä että päivittäistoiminto- ja fyysisen toimintakyvyn osioiden absoluuttisten pisteiden yhdistetyn pistemäärän pieneneminen (=paraneminen). Rotigotiinin annos titrattiin 3–5 viikon aikana optimaaliselle tasolle, mitä ylläpidettiin kaksois-sokkoviheen loppuun saakka.

Ensimmäinen tutkimus oli satunnaistettu, lumekontrolloitu kolmen kuukauden kaksois-sokkotutkimus rinnakkaisilla potilasryhmillä, jossa tutkittiin 4,5 mg, 9 mg, 13,5 mg ja 18 mg rotigotiinia sisältävien depotlaastarien vaikutusta (vastaten 24 h aikana vapautuvia 2, 4, 6 ja 8 mg:n Neupro-laastareita). Rotigotiinia sai 248 potilasta, lumetta 81. Tulokset olivat tilastollisesti merkitseviä ensisijaisen päätepiteen suhteen 9–18 mg:n laastareilla. Teho osoittautui annoksesta riippuvaksi 13,5 mg/24 h tasolle saakka, minkä jälkeen ei ilmennyt lisätehoa. Vähintään 20 prosentin pienenemisen UPDRS II+III -pisteissä saavutti 57 % 13,5 mg/24 h annosta käyttäneistä ja 53 % 18 mg/24 h annosta käyttäneistä potilaista.

Kaksi tutkimuksista oli pivotaalisia rotigotiinin teho- ja turvallisuustutkimuksia rinnakkaisin ryhmin, joista ensimmäisessä rotigotiinilaastaria verrattiin kaksoisokeasti ja satunnaistetusti lumeeseen ja toisessa lumeeseen ja ropiniroliin kuuden kuukauden ajan. EU:ssa ensisijaisena tulomuuttujana oli hoitoon vastanneiden määrä (≥ 20 %:n pieneneminen UPDRS II+III pisteissä lähtölanteeseen verrattuna), USA:ssa UPDRS II+III:n pistemäärän muutos. Miesvoittainen potilasaineisto koostui noin 62-vuotiaista Parkinsonin tautiin keskimäärin 1,3 vuotta sitten sairastuneista potilaista, jotka edustivat Hoehnin ja Yahrin luokkaa ≤ 3 .

Ensimmäisessä pivotaalitutkimuksessa analysoitiin 181 rotigotiinia ja 96 lumetta käyttänyttä potilasta ja toisessa vastaavasti 215 ja 118 potilasta, sekä 228 ropinirolia käyttänyttä potilasta. Annokset titrattiin vähitellen optimaaliselle tasolle, jolla hoitoa jatkettiin 24 viikkoa. En-

simmäisessä tutkimuksessa suurin osa potilaista päätyi sen maksimiannokseen 13,5 mg/24 h rotigotiinia, toisessa vastaavasti annokseen 18 mg/24 h. Ensimmäisessä pivotaalitutkimuksessa hoitoon vastanneiden (20 %) määrä oli merkitsevästi suurempi rotigotiiniryhmässä (48 %) verrattuna lumeryhmään (19 %). Rotigotiini pienensi UPDRS II+III -pistemäärää -4 pisteellä ($p < 0,0001$). Toisessa tutkimuksessa vastasi hoitoon (20 %) rotigotiiniryhmässä 53 %, ropiniroliryhmässä 70 % ja lumeryhmässä 30 %. UPDRS II+III -pistemäärä pieneni rotigotiinilla noin -6,83 pisteellä, ropinirolilla -10,78:lla ja lumeella -2,33 pisteellä. Nämä tutkimukset osoittivat rotigotiinin tehoavan Parkinsonin taudin varhaisvaiheen hoidossa. Suotuisat muutokset olivat suurimpia taudin motorisissa oireissa (UPDRS III). Mainitussa kolmihaaraisessa pivotaalitutkimuksessa rotigotiinin teho oli heikompi kuin ropinirolin.

Lisäksi on julkaistu alustavia tutkimustuloksia rotigotiinilaastareiden käytöstä pidemmälle edenneen Parkinsonin taudin hoidossa levodopaa käyttävillä potilailla ja levottomat jalat -oireyhtymän hoidossa.

Turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa noin 1 100 varhaisvaiheen parkinsonpotilasta sai rotigotiinia. Heistä 286 käytti $\geq 13,5$ mg:n päivittäistä annosta (vastaten Neupro-laastarin vahvuuksia 6 mg/24 h ja 8 mg/24 h) vähintään vuoden ajan.

Rotigotiinilla on dopamiiniagonistien tyypilliset haittavaikutukset, joista tavallisimpia ovat erityisesti hoidon alussa ilmenevä pahoinvointi, oksentelu ja uneliaisuus, jotka yleensä menevät ohi hoidon jatkuessa. Yli 10 %:lla potilaista ilmenee pahoinvointia, huimausta, uneliaisuutta, kutinaa ja ihon ärtymistä laastarin kiinnityskohdassa. Ortostaattista hypotensiota ja sydämen sykkeen tihenemistä voi ilmetä. Yleisiä luokkahaittoja ovat esimerkiksi aistiharhat ja epänormaalit unet. Liiallista päiväsaikaista uneliaisuutta ja äkillistä nukahtelua on ilmen-

nyt myös rotigotiinia käytettäessä. Dopamiiniagonistina se voi aiheuttaa himoa uhkapeleihin, sekä seksuaalisuuden ja libidon voimistumista. Potilaiden ja läheisten on syytä olla tietoisia näistä haitoista.

Neupro-depotlaastari on muis-tettava poistaa iholta, jos potilaalle tehdään magneettikuvaus tai sydämen sähköinen rytminsiirto, koska iho saattaa palaa laastarin sisältämän alumiinin takia.

Parkinsonin taudin lääkehoidossa pyritään eri keinoin mahdollisimman tasaiseen dopaminergiseen vaikutukseen hermostossa ja erityisesti substantia nigran postsynaptisissa reseptoreissa, koska otaksutaan, että pulsseina ilmenevä dopamiinivaikeutus voi aiheuttaa dyskinesiaa.

Ihon kautta rotigotiini imeytyy tasaisesti 24 tunnin aikana ja auttaa ylläpitämään tasaisista dopaminergistä stimulaatiota. Onko tasaisuudesta jotain etua pitemmän päälle, jää nähtäväksi ja myöhempien tutkimusten varaan. Mielienkiintoisia kysymyksiä ovat mm. vaikutukset aamun liikumisvaikeuksiin, dyskinesioiden ilmaantumiseen, mutta myös vireydentilan vaihteluihin, hallusinaatioihin jne.

Rotigotiinilaastari on tarkoitettu parkinsonismin varhaisvaiheen monoterapiaan.

Varenikliini

Champix 0,5 mg ja 1 mg kalvopäällysteinen tabletti, Pfizer Limited, Britannia

Varenikliini on aikuisille tupakoinnin lopettamiseen tarkoitettu lääkeaine. Hoito aloitetaan asteittain: 0,5 mg kerran vuorokaudessa 1.–3. päivänä, 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa 4.–7. päivänä ja sen jälkeen 1 mg kahdesti vuorokaudessa. Lääkkeen käyttö aloitetaan 1–2 viikkoa ennen päivää, jolloin potilas on päättänyt lopettaa tupakoinnin. Hoidon kesto on 12 viikkoa. Jos tupakointi on lopetettu viikon 12 loppuun mennessä, voidaan hoitoa jatkaa vielä 12 viikkoa. Lääkityksen asteittainen lopettaminen saattaa vähentää tupakoinnin uudelleen aloittamisen riskiä. Neuvonta ja tuki parantavat onnistumisen mahdollisuutta.

Farmakologia

Varenikliini on asetyylikoliinin α -4- β -2-nikotiinireseptoriin sitoutuva osittainen agonisti. Nikotiinin riippuvuutta aiheuttavien vaikutusten arvioidaan välittyvän tämän reseptorin kautta. Varenikliini sitoutuu reseptoriin voimakkaammin kuin nikotiini, mutta sen vaikutus on nikotiinia vähäisempi, joten reseptorisal-paus johtaa tupakoinnin palkitsevien vaikutusten vähenemiseen. Toisaalta varenikliini saattaa osittaisena agonistina lievittää nikotiinipuutteen aiheuttamia vieroitusoireita. Muutamalla prosentilla potilaista ilmenee vieroitusoireita kun varenikliinihoito lopetetaan.

Varenikliinin suurimmat pitoisuudet plasmassa saavutetaan 3–4 tunnin kuluessa. Eliminaation puoliintumisaika on noin vuorokausi. Metabolia on vähäistä, yli 90 % varenikliinistä erittyy muuttumattomana virtsaan. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) annossuositus on kolmena ensimmäisenä hoitopäivänä 0,5 mg ja sen jälkeen 1 mg kerran vuorokaudessa.

Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole todettu muiden lääkeaineiden kanssa. Varenikliinin ja nikotiinilaastarin samanaikainen käyttö lisäsi nikotiinin tyypillisiä haittoja kuten pahoinvointia, huimausta, ruoansulatushäiriöitä ja verenpaineen alenemista.

Teho

Varenikliinin tehoa selvitettiin seitsemässä II ja III vaiheen tutkimuksessa, joissa oli yhteensä noin 6 000 henkilöä. Osallistujat polttivat vähintään 10 (keskimäärin 21) savuketta päivässä ja olivat halukkaita lopettamaan tupakoinnin.

Varenikliinin, bupropionin ja lumeen tehoa mitattiin ensisijaisesti sillä, kuinka moni ei ollut polttanut 12 viikon hoitajakson päättyessä. Tupakoimattomuus varmistettiin mittaamalla uloshengitetyn CO:n pitoisuus (alle 10 ppm). Toissijaisia seurannan kohteita olivat teho 40 viikon

kuluttua hoidon päättymisestä, kyselylomakkeilla kerätty tieto vieroitusoireiden voimakkuudesta sekä lääkitysten vaikutus painoon.

Kahdessa tärkeimmässä kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin varenikliinin, bupropionin ja lumeen tehoa tupakasta vieroituksessa. Tutkimusten hoitovaihe kesti 12 viikkoa ja hoitajakson jälkeinen seuranta 40 viikkoa.

Varenikliinihoidon aikana lopettaneiden määrä oli tilastollisesti merkittävästi suurempi kuin lumehoitosten aikana (taulukko). Ensimmäisessä tutkimuksessa varenikliini oli bupropionia tehokkaampi viikoilla 9–12 ja toisessa tutkimuksessa ero oli tilastollisesti merkittävä myös vuoden kuluttua.

Sekä varenikliini- että bupropionihoidon aikana tupakanhimo ja vieroitusoireet olivat viikoilla 1–7 arvioituna merkittävästi vähäisempiä kuin lumehoidossa.

Tupakoinnin lopettaneilla henkilöillä paino lisääntyi 2–3 kg. Lumeryhmässä painon nousu oli suurinta, mutta ryhmien väliset erot olivat hyvin pieniä.

Tupakoinnin uudelleen aloittaminen tapahtui yleisimmin ensimmäisten viikkojen aikana, kun vieroitushoito oli lopetettu. Yhdessä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, parantaisiko 12 lisäviikon varenikliinihoito hoitotulosta vuoden kuluttua hoidon alusta. Varenikliini- ja lumeryhmissä oli molemmissa noin 600

	Tutkimus 1			Tutkimus 2		
	varenikliini 1 mg x 2	bupropioni 150 mg x 2	lume	varenikliini 1 mg x 2	bupropioni 150 mg x 2	lume
N	349	329	344	343	340	340
lopettaneita viikot 9-12	44,4 %	29,5 %	17,7 %	44,0 %	30,0 %	17,6 %
lopettaneita viikot 9-52	22,1 %	16,4 %	8,4 %	23,0 %	15,0 %	10,3 %

henkeä. Jatketun hoidon aikana eli viikoilla 13–24 lopettaneiden määrä oli varenikliiniryhmässä 70,6 % ja lumeryhmässä 49,8 %. Vuoden kuluttua tupakoimattomien osuudet olivat vastaavasti 44 % ja 37,1 %.

Varenikliinin käytön lopettamiseen liittyi lisääntyneitä ärtyneisyyttä, masennusta ja unettomuutta muutamalla prosentilla potilaista; tästä tulisi kertoa potilaalle ajoissa. Lääkkeen käytön asteittainen lopettaminen saattaa vähentää vieroitusoireita sekä tupakoinnin uudelleen aloittamisen riskiä.

Haittavaikutukset

Haittojen arviointi perustuu noin 4 000 potilaan aineistoon, joista 314 käytti varenikliinia yli 12 viikon ajan.

Yleisin haitta oli pahoinvointi, jota ilmeni lähes kolmanneksella käyttäjistä. Keskimäärin kymmenen päivää kestänyt haitta oli voimakkainta heti hoidon alussa ja lievittyi ajan myötä. Noin 3 % potilaista keskeytti hoidon pahoinvoinnin takia. Muita yleisiä haittavaikutuksia olivat ummetus, ripuli, ilmavaivat, suun kuivuminen, huimaus, ruokahalun lisääntyminen, poikkeavat unet ja unettomuus, päänsärky ja väsymys.

Kirjallisuus

Gonzales D, Rennard SI, Nides M ym. Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an alpha-4-beta-2-nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296:47-55.

Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA ym. Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an alpha-4-beta-2-nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296:56-63.

Nides M, Oncken C, Gonzales D ym. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha-4-beta-2-nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. Arch Intern Med 2006;166:1561-8.

Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P ym. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296:64-71.

Varenikliini on tupakoinnin lopettamiseen aikuisille tarkoitettu nikotiinireseptorin osittainen agonisti. Se estää voimakkaammin vaikuttavan nikotiinin sitoutumisen reseptoriin, mutta voi samalla agonistivaikutuksensa takia vähentää vieroitusoireita ja tupakanhimoa.

Kahdentoista viikon tutkimusten aikana 44 % varenikliiniä käyttäneistä oli tupakoimatta. Vuoden kuluttua tupakoinnin lopettaneiden osuus oli 22 %. Vieroitus onnistui kaksi kertaa useammin kuin lumehoidolla. Tavallisin haitta on pahoinvointi, joka yleensä lievittyy runsaan viikon kuluessa.

Eksenatidi

Byetta 5 mikrog ja 10 mikrog injektioneeste, Lilly B. V., Alankomaat

Eksenatidi on syntetinen peptidi, jonka käyttöaihe on aikuisten diabetes mellituksen hoito oraalisen diabeteslääkityksen lisänä. Valmiste annetaan injektiokynälä (20 mikrolitraa tai 40 mikrolitraa) ihon alle.

Farmakodynamiikka

Inkretiineiksi kutsutaan ruoansulatuskanavan seinämästä erittyviä, pääasiassa paikallisesti vaikuttavia peptidejä. Näitä ovat mm. mahalaukun tyhjenemistä inhiboiva polypeptidi (GIP), sapsen eritystä säätelevä kolekystokiniini (CCK) ja glukagonin kaltainen peptidi (GLP-1).

Eksenatidi on inkretiinimi-meetti, joka laskee verensokeritasoa samalla vaikutusmekanismilla kuin GLP-1. Lääke lisää haiman beetasoluissa tapahtuvaa insuliinin eritystä veren glukoosipitoisuudesta riippuvaisesti.

Kliinisissä tutkimuksissa eksenatidi ei metformiinin kanssa käytettäessä juurikaan lisännyt hypoglykemian ilmaantuvuutta. Tämä tukee glukoosista riippuvaa insulintrooppista vaikutusmekanismihypoteesia.

Eksenatidi estää myös glukagonin eritystä, mikä yleensä on lisääntynyt tyypin 2 diabeteksessa.

GLP:n kaltaisesti eksenatidi hidastaa mahan tyhjenemistä ja vaimentaa aterian jälkeistä verensokerin nousua.

Annostus ja farmakokinetiikka

Eksenatidi injektoidaan, kuten insuliinitkin, aina ihon alle reiteen, vatsan alueelle tai olkavarteen. Annostus on kahdesti vuorokaudessa. Koska valmisteen vaikutus

liittyy ruokailun jälkeiseen verensokerimuutokseen, lääke tulee ottaa tunnin sisällä ennen ateriaa. Sitä ei pidä ottaa enää aterian jälkeen, vaan jos injektio unohtuu, hoitoa jatketaan seuraavana annosajankohtana.

Kun tyypin 2 diabetespotilaille annetaan ihon alle eksenatidia, plasman huippupitoisuuden mediaani saavutetaan 2 tunnin kuluessa. Injektiopaikka ei vaikuta altistukseen.

Eksenatidin keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus aikuisella (70 kg) on 28 l. Aine suodattuu munuaiskeräsissä mutta imeytyy takaisin tubuluksissa, jossa se pääasiassa pilkotaan proteolyttisesti. Eksenatidin keskimääräinen puhdistuma terveellä aikuisella on 9 l/t ja terminaalinen puoliintumisaika 2,4 t.

Lievässä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) tai keski- vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) eksenatidin puhdistuma hidastui vain vähän (13 % ja 36 %). Dialyysipotilailla puhdistuma hidastui merkittävästi: 84 %. Aineen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoimintaa. Eksenatidi eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, joten maksan toimintahäiriön ei odoteta vaikuttavan veren eksenatidipitoisuuksiin.

Ikä sinänsä (ad 75 v) ei näyttäisi muuttavan lääkkeen farmakokinetiikkaa tai vastetta. Alle 18-vuotiailla ei farmakokinetiikkaa ole tutkittu.

Interaktiot

Mahan tyhjenemisen hidastumisen saattaa vähentää ja hidastaa

suun kautta otettavien lääkkeiden imeytymistä. Tällä on merkitystä, jos potilas käyttää eksenatidin lisäksi lääkettä, jolla on nopea terapeuttinen leveys. Näiden lääkkeiden ottoajankohdan tulee olla vakio Byetta-injektioon nähden. Lääkkeet, joiden teho riippuu kynnyspitoisuuksista, kuten ehkäisytabletit ja antibiootit, tulee ottaa vähintään tuntia ennen eksenatidia. Samoin happamissa olosuhteissa hajoavat lääkkeet (esim. protonipumpun estäjät), tulee ottaa ainakin tuntia ennen eksenatidia tai yli 4 tuntia sen jälkeen.

Lääkkeiden imeytymisen hidastuminen pienentää niiden lääkkeiden hyötyosuutta, joilla on saturoituva ensikierron metabolia. Esimerkiksi eksenatidi pienensi lovastatiinin hyötyosuutta noin 40 %, huippupitoisuutta plasmassa noin 28 %, ja aika lääkkeen otosta huippupitoisuuteen (Tmax) pidentyi noin 4 tuntia. Digoksiinin, lisiinopriilin tai varfariinin Tmax-arvoissa havaittiin noin kahden tunnin viive. Kliinisesti merkittäviä muutoksia ei näiden lääkkeiden hyötyosuudessa kuitenkaan tapahtunut.

Eksenatidin samanaikaista käyttöä insuliinin, D-fenyylialaniinijohdosten, meglitinidien tai alfa-glukosidaasinestäjien kanssa ei ole tutkittu, eikä yhteiskäyttöä voida suositella farmakologisin perustein.

Farmakokineettisen interaktiopotentiaalin lisäksi eksenatidilla on farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia verensokeria alentavien lääkkeiden kanssa, joita ovat mm. sulfonyyliureat, ACE:n estäjät, fibraatit, fluoksetiini, MAO:n estäjät, salisylaatit ja sulfonamidiantibiootit. Eksenatidin käyttö

näiden kanssa lisää hypoglykemi-an riskiä.

Vasta-aiheet ja varoitukset

Eksenatidia ei pidä käyttää tyyppin 1 diabeteksessä eikä diabeettisen ketoasidoosin hoitoon. Byetta-injektiota ei saa antaa potilaille, joilla on yliherkkyys eksenatidille tai jollekin valmisteen apuaineelle (esim. metakresolille tai mannitolille). Edelleen valmistetta ei tule käyttää tyyppin 2 diabeetikoilla, jotka ovat insuliinipistoshoidossa haiman beetasolujen insuliinituotannon vähenemisen vuoksi. Lääkettä ei saa pistää laskimoon tai lihakseen.

Eksenatidia ei suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, eikä sen käyttöä ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea ruoansulatuskanavan sairaus, kuten gastropareesi. Byettaa on pääasiassa tutkittu vain ylipainoisilla diabeetikoilla. Potilaista, joiden painoindeksi on alle 25 kg/m², on niukasti koke-musta. Vaikutusmekanisminsa takia eksenatidin käyttöön liittyy periaatteessa kaikki insuliinien käytössä huomioitavat asiat ja diabeteksen hoidon epätasapainon mahdollisuus, erityisesti hoitoa aloitettaessa.

Eläinkokeet ovat osoittaneet lisääntymiseen liittyvää toksisuutta. Jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi, Byetta-lääkitys tulee heti lopettaa. Byettaa ei tule käyttää imetyksen aikana, koska ei tiedetä, erittyykö eksenatidi rintamaitoon.

Kliiniset tutkimukset

Kliinisiin tutkimuksiin on osallistunut yhteensä lähes 4 000 henkilöä, joista lähes 3 000 on saanut eksenatidia. Tyyppin 2 diabetes -potilailla lääke pienensi HbA1c-arvoa annosriippuvaisesti: keskimäärin 0,6 % annoksella 5 mikrog x 2 ja 0,9 % annoksella 10 mikrog x 2. Verensokeritasolaskut säilyivät ainakin 82 viikkoa annoksen ollessa 10 mikrog kahdesti vuorokaudessa. Potilaiden paino putosi keskimäärin 1,4–1,9 kg 30 viikossa lumekont-

rolloiduissa tutkimuksissa, joissa eksenatidi lisättiin metformiiniin, sulfonyyliureaan tai näiden yhdistelmään. Painonlaskua selitti osittain pahoinvointi. Paino laski nimittäin selvästi enemmän pahoinvointia kokeneessa ryhmässä.

Kun eksenatidi lisättiin tiatsolidiinidionihoidon, HbA1c-arvo pieneni keskimäärin 0,8 % ja paino 1,5 kg. Hypoglykemian ilmaantuvuus ei suurentunut; se oli samaa luokkaa kuin lume+tiatsolidiinidioniyhdistelmässä.

Tutkimuksessa, jossa vertailuvalmisteena käytettiin insuliinia, eksenatidi metformiiniin ja sulfonyyliureaan liitettyä laski HbA1c-arvoa keskimäärin 8,21 %:sta 1,13 %, kun glargininsulini alensi sitä 8,24 %:sta 1,10 %. Toisessa tutkimuksessa HbA1c-lasku oli eksenatidilla 1,01 % ja bifaasisella aspartinsuliniinilla 0,86 %. Tutkimusten kestot olivat 26–52 viikkoa, ja eksenatidin tavoiteannos oli 10 mikrog x 2. Potilaiden paino laski Byetta-hoidolla keskimäärin 2,4 kg (2,7 %), kun taas insuliinihoitoon liittyy vähäinen painon nousu.

Verensokerin omaseurannassa aterianjälkeiset tasot olivat eksenatidiryhmässä pienempiä kuin insuliiniryhmässä. Ennen ateriaa mitatut verengluukoosiarvot olivat insuliiniryhmässä yleisesti alemmat. Vuorokauden keskimääräiset glukoosiarvot olivat samanlaisia vertailuryhmissä. Myöskään hypoglykemian ilmaantuvuudessa ei ollut eroa eksenatidi- ja insuliiniryhmien välillä. Eksenatidin ei ole todettu vaikuttavan seerumin lipideihin epäedullisesti.

Toksisuus ja turvallisuus

Prekliinisissä tutkimuksissa suurilla annoksilla eksenatidi lisäsi kilpirauhasen hyvälaatuisten adenoomien esiintyvyyttä naarasrotilla. Haitallisia vaikutuksia heidelmällisyyteen ei nähty, mutta suuret annokset hidastivat hiirten ja kaniinien sikiöiden kasvua.

Kliinisissä tutkimuksissa yhdistelmähoitossa sulfonyyliurean kanssa eksenatidi lisäsi hypoglykemiariskiä yli kaksinkertaiseksi. Matalia verensokeriepisodeja raportoitiin yli 20 %:lla potilais-

ta. Tajuttomuuteen tai koomaan johtaneita hypoglykemioita ei kuitenkaan ole raportoitu, ja kaikki tapaukset korjaantuivat, kun suun kautta annettiin hiilihydraatteja.

Haittavaikutuksista suurin osa liittyi ruoansulatuselimistöön. Yleisintä oli pahoinvointi, jota ilmeni eniten hoidon alussa. Noin 40% potilaista ilmoitti ainakin yhdestä pahoinvointikohtauksesta. Yli 10% ilmoitti oksentaneensa. Myös ripulointi oli yleistä. Muita haittavaikutuksia olivat närästys, vatsakipu ja vatsan turvotus. Pistoskohdan reaktioita iholla ilmoitettiin noin 5 %:lla potilaista. Reaktiot olivat lieviä ja ohimeneviä. Lääkityksen keskeyttämisyyttä yleisimmät olivat pahoinvointi (4 %) ja oksentelu (1 %).

Peptidilääkkeillä saattaa olla immunogeenisiä vaikutuksia, ja eksenatidivasta-aineita kehittyikin Byetta-hoidon aikana. Useimmilla potilailla, joille kehittyi vasta-aineita, vasta-ainetiitterit laskivat kuitenkin muutaman kuukauden kuluessa. Pisimmät seuranta-ajat tutkimuksissa ovat olleet noin puolitoista vuotta.

Eksenatidi lisää insuliinin eritystä ruokailun yhteydessä ja hidastaa mahalaukun tyhjenemistä. Lääke on tarkoitettu lisälääkitykseksi tyyppin 2 diabeteksen hoitoon yhdessä suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden (metformiinin ja/tai sulfonyyliureoiden) kanssa. Se on vaihtoehto insuliinihoidon aloittamiselle silloin kun haiman kyky erittää insuliinia ei vielä ole selvästi laskenut. Eksenatidi injektoidaan kahdesti vuorokaudessa ihon alle. Haitoista merkittävin on sama kuin insuliinilla: suurentunut hypoglykemian riski. Lisäksi hoidon alkuvaiheessa lääkkeen käyttö aiheuttaa yleisesti ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia.

Uutta EMEAsta

Ihmislääketyöryhmä (CHMP) on antanut positiivisen lausunnon seuraavien lääkevalmisteiden myyntilupahakemuksista:

- Januvia, Xelevia (MSD): Sitagliptiinilääkevalmisteet on tarkoitettu käytettäväksi tyyppin 2 diabetes mellitus -hoitoon yhdistettynä joko metformiiniin tai PPAR γ (*peroxisomal proliferator activated receptor gamma*) agonistiin (tiatsolidiinidioni) potilaille, joiden sokeritasapainoa ei saada riittävästi hallintaan ruokavalion ja liikunnan sekä metformiinin tai PPAR γ -agonistin monoterapian avulla. Sitagliptiini on DPP-4-(dipeptidyyli-peptidaasi-4)-estäjä, joka lisää elimistön inkretiinihormonien tasoa. Kun verensokeri on koholla, inkretiinit edistävät haiman insuliinineritystä ja vähentävät maksan glukoosin tuotantoa.
- Cystadane (Orphan Europe SARL): Betaiini on tarkoitettu lisälääkkeeksi homokystinurian hoitoon. Homokystinuria johtuu kystationi- β -syntaasin puutteesta ihmisellä. Sairaus on hyvin harvinainen, esiintyvyys < 1:200 000. Cystadane on kolmaskymmenesviides harvinaislääke, joka on saanut positiivisen lausunnon Euroopassa.
- Prezista (Jansen-Cilag): Danunaviiri on saanut ehdollisen myyntiluvan edenneen HIV-1:n hoidossa aikuisilla. Prezistan käytöstä näyttää olevan hyötyä HIV-1:een sairastuneille potilaille, mutta vaaditut lisätutkimukset ovat vielä kesken.
- Daronrix (GSK): Tämä mallirokote (*mock-up vaccine*) on tarkoitettu käytettäväksi influenssan estoon pandemian aikana. Mallirokote ei ole tarkoitettu heti käyttöön eikä varastoon. Pandemian aikana rokotteen viruskoostumus muutetaan pandemian virustyyppiä vastaavaksi (ks. myös s. 24).

CHMP on antanut positiivisen lausunnon seuraavien valmisteiden käyttöaiheen laajenukselle:

- Actos (Takeda): Pioglitatsoni on nyt myös hyväksytty tyyppi II diabetes mellituksen hoitoon insuliinia saavilla potilailla, joilla metformiini on vasta-aiheinen tai potilas ei siedä sitä. Actos on aikaisemmin hyväksytty joko yksinään tai yhdistelmähoitona metformiinin tai sulfonyyliurean kanssa. Aikaisemmin se oli vasta-aiheinen yhdistelmähoitona insuliinin kanssa. Actos on vasta-aiheinen potilailla, joilla on diabeettinen ketoasidoosi.
- Prevenar (Wyeth): konjugoitu pneumokokkipolysakkaridirokote aktiiviseen immunisaatioon *Streptococcus pneumoniae* serotyyppien 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ja 23F aiheuttamaa välikorvatulehdusta vastaan kahden kuukauden – 5 vuoden ikäisille lapsille. Rokote on aikaisemmin hyväksytty samojen serotyyppien aiheuttamia muita sairauksia, kuten sepsistä, aivokalvon tulehdusta, bakteeremista keuhkokuumetta ja bakteremiaa vastaan.
- Xyrem (UCB Pharma): Natriumoksaibaatti on tarkoitettu narkolepsian hoitoon aikuisilla, kun narkolepsiaan liittyy katapleksisia oireita. Narkolepsia on uni-vireyshäiriö. Katapleksia tarkoittaa äkillistä lihasjänteyden menetystä, joka on eräs narkolepsian oire. Aikaisemmin Xyrem on hyväksytty katapleksian hoitoon narkolepsiapotilailla.
- Tarceva (Roche): Erlotinibi on hyväksytty metastoituneen haimasyövän hoitoon yhdistettynä gemsitabiiniin. Tämä käyttöaihe hylättiin heinäkuussa 2006, koska ei ollut näyttöä positiivisesta hyöty-haittasuhteesta. Roche on analysoinut tutkimustulokset uudelleen, ja näiden perusteella kokonaiselinaika oli pidentynyt potilailla, jotka sairastivat metastoitunutta haimasyöpää. Sen sijaan kokonaiselinaikaan ei ollut vaikutusta potilaille, jotka sairastivat edennyttä haimasyöpää. Erlotinibi on ihmisen epidermaalisen kasvutekijäreseptorin tyyppin 1 (EGFR 1) tyrosiinikinaasin estäjä ja on hyväksytty aikaisemmin paikallisesti levinneen tai metastoituneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon.

Lisätietoa ks. <http://www.emea.eu.in/>

Radhakrishnan Rajaratnam

Oppia lääkevirheistä

Metotreksaatin yliannostus sairaalapotilaalle

Miksi tyypillinen lääkevirhe sattui sairaalassamme?

Syyskuussa 2006 86-vuotias rouva tuli läheteellä sairaalaan hengenahdistuksen takia. Hänellä todettiin kliinisesti ja kuvantamistutkimuksilla keuhkoembolia. Hänet otettiin sairaalahoitoon ja aloitettiin lääkitys. Kahdeksan kotilääkkeen joukossa oli menossa reumalääkkeenä läheteen mukaan *Trexan 5 mg tiistaisin*, joka sanelutekstinä kuitenkin kirjautui sairauskertomukseen *Trexan 5 mg iltaisin*. Tällaisena lääkitys kirjattiin osaston lääkeluetteloon.

Potilas toipui aluksi hyvin keuhkoemboliasta, mutta runsaan viikon kuluttua sairaalaan tulosta hän valitti suun kipeytymistä ja hänen yleistilansa huononi. Epäiltiin infektiota, mutta todettiinkin anemia ja neutropenia. Tämä löydös johdatti 12 päivän kuluttua hoitoon saapumisesta tarkistamaan lääkitystä, jolloin huomattiin, että *Trexan*-lääkitystä oli annettu 5 mg joka päivä, vaikka sitä olisi pitänyt antaa 5 mg vain kerran viikossa.

Potilas ei hoitoyrityksistä huolimatta toipunut neutropeniasta, vaan menehtyi sepsikseen 20 vuorokauden sairaalahoidon jälkeen. Obduktiossa todettiin luuydindepression merkkejä ja mm. keuhkokuume. Mikroskooppiset tutkimukset eivät ole vielä valmiit, mutta metotreksaatin liika-annostus näyttää todennäköiseltä kuolinsyylltä.

Tapauksen analysointi

Harvoja poikkeuksia lukuun ottamatta lääkkeitä annostetaan päi-

vittäin. Siksi metotreksaatin keran viikossa -annostuksesta on koitunut lukuisia lääkeonnettomuuksia. Niin useita, että vaara on varsin hyvin tiedostettu meidänkin sairaalassamme. Tässä kuitenkin toteutui laatujärjestelmäasiantuntijoiden hyvin tuntema klassinen ”Sveitsin juusto -ilmiö” (kuva 1). Kun riittävän monen peräkkäisen juustoviipaleen reiät sattuvat samalle kohdalle, laativirhe ”läpäisee koko juuston” ja onnettomuus on väistämätön. Sairaalamme sisällä tapahtumien kulkua voidaan analysoida seuraavasti viiden ”juustoviipaleen avulla” (kaavio):

1. Päivystävä lääkärimme toimi hyvin ammattitaitoisesti diagnosoimalla henkeä uhkaavan keuhkoembolian, ja aloitti adekvaatin hoidon välittömästi. Muun työn ohella hän luultavasti saneli ”*Trexan 5 mg tiistaisin*”, mutta uuvuttavaa iltatyötäan tekevä tekstinkäsittelijä kirjoitti ”*Trexan 5 mg iltaisin*”. Koska iltapäivystyksessä sairaalassamme on aina ruuhkaa, ja koska potilaiden pitkistä ”läpimenoajoista” valitetaan jatkuvasti, lääkäri jätti tarkistamatta sanelemansa tekstin. Sairas vanhus oli saatava nopeasti osastolle hoitoon. Käynnistyi kaksi prosessia: keuhkoembolian hoitoprosessi ja lääkevirheprosessi.
2. Potilas jouduttiin sijoittamaan sellaiselle osastolle, jossa ei ollut kokemusta metotreksaattihoidosta. Siksi hoitaja kirjasi rutiininomaisesti potilaan lääkityksen uunituoreesta sisätautien

sairauskertomuksesta, huomamatta *Trexanin* annostuksessa mitään erikoista.

3. Seuraavana aamuna osastolle tulikin kiertämään sijaislääkäri, koska oma lääkäri oli päivystysvapaalla. Hänelle osaston kaikki 20 potilasta olivat tuntemattomia, joten kierrosta tuli pitkä ja raskas. Hän ei jaksanut käydä läpi tarpeeksi huolellisesti edellisenä iltana tulleiden potilaiden lääkkeitä.

4. Seuraavana aamuna osaston oma lääkäri totesi keuhkoemboliasta toipumisen alkaneen hyvin, joten hänelläkään ei ollut mitään syytä arvioida potilaan lääkelistaa uudelleen.

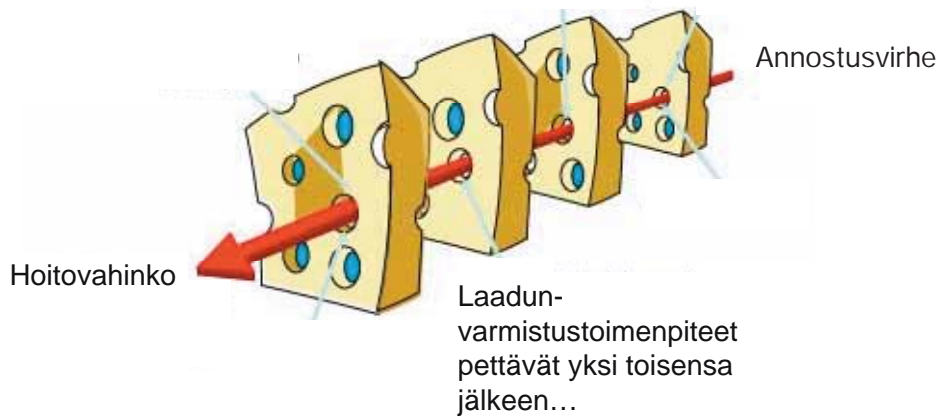
5. Runsaan viikon kuluttua sairaalaan tulosta toipuminen kuitenkin pysähtyi, ja sitten vointi kääntyi laskuun. Epäiltiin aluksi infektiokomplikaatiota, joten otettiin mm. verikokeita. Tällöin huomattiin anemian ohella neutropenia, joten katsottiin heti lääkelistaa, ja huomattiin metotreksaattihoidon jatkuneen koko sairaalahoidon eli 12 päivän ajan annoksella 5 mg joka päivä. Valitettavasti virhe huomattiin liian myöhään.

Mitä opimme?

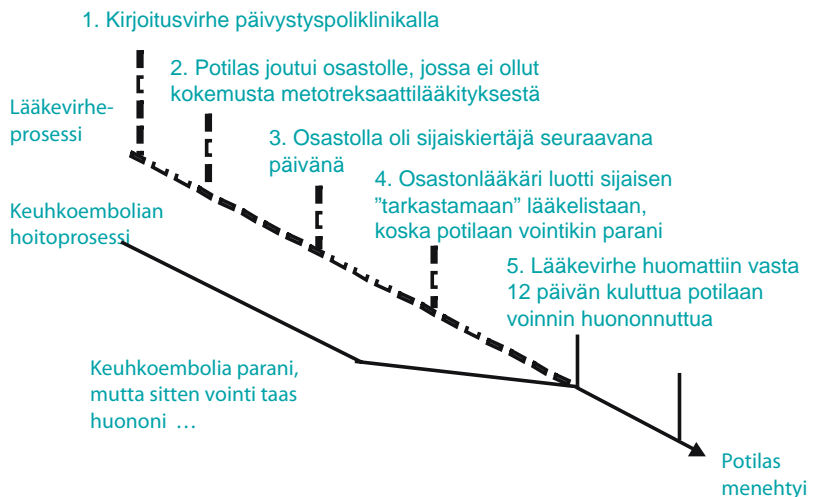
Emme ole vaatineet kovan työpaineen alla työskenteleviltä päivystäjiltämme käsin kirjoitettua lääkeliikkeen ja muuta hoitomääräyslistaa tai allekirjoituksella vahvistettua sairauskertomustekstiä sairaalaan otettaville potilaille. Menettelyä on puolusteltu silläkin, että päi-

vystävä lääkäri vastaa sairaalaan otettavan potilaan hoidosta ai-noastaan ”seuraavaan aamuun” asti, jolloin osaston oma lääkäri kuitenkin tutkii potilaan ja määrää hoidon. Mitään vahinkoa ei (tietääksemme) ole ainakaan 5 vuoteen tällä menettelyllä sat-tunutkaan. Nyt kuitenkin olemme muuttaneet käytännön. Päivystä-vä lääkäri tarkastaa sanelemansa sairauskertomustekstit.

Yhden asian nostaisin kuiten-kin erityisesti esille. Meillä on vuosikymmeniä toiminut avohoi-dossa erinomainen lääkehoidon laatujärjestelmä: farmaseutti on soittanut apteekista, jos olemme annostelleet reseptiin lääkettä epäilyttävästi, varsinkin ylisuu-rella annoksella. Olisiko tämä lääkevirhe ollut vältettävissä, jos lääkemääräys olisi annettu reseptillä avohoitoon? Melko varmasti olisi. Apteekista olisi otettu yh-teyttyä ainakin siksi, että metotreksaattia ei saisi antaa ilman taukoa kuin korkeintaan viitenä päivänä peräkkäin. Sairaaloissakin pitäisi siis olla osastofarmaseutteja tai muita lääkehoidon laadunvar-mistajia. Sairaalamme sähköisiin tietojärjestelmiin ei ole vielä saatu toimintoja, jotka hälyttävät ja etukäteen varoittavat vääristä lääkeannostuksista (kuva 2).



Kuva 1. ”Sveitsin juusto –ilmiö”. Kun tarpeeksi moni sairaalan turvallisuuskäytäntö pettää, vakava hoitovirhe on väistämätön.



Kirjallisuus

National Patient Safety Agency. Patient safety alert (03). Reducing the harm caused by oral methotrexate. (accessed 2004 Sep 9). http://81.144.177.110/site/media/documents/594_methotrexate_alert.pdf

Towards the safer use of oral methotrexate. The National Patient Safety Agency 2004. http://www.npsa.nhs.uk/site/media/documents/716_towards_saf-er_use_oral%20_methotrexate.pdf

Cousins DH, Baker M. The work of the National Patient Safety Agency to improve medication safety. Br J Gen Pract. 2004 May 1; 54(502): 331-333.

Metotreksaattihoitovirheen synty keskussairaalassa. Potilaan hengenvaarallinen sairaus diagnosoitiin nopeasti ja oikein, ja vuodeosastolla aloitettiin oikea hoito. Samalla kuitenkin käynnistyi kohtalokas toinen prosessi, lääkevirheprosessi, joka tuli hoitoyhteisön tietoisuuteen vasta 12 vuorokauden kuluttua.



Kuva 2. Britannian sairaanhoidon turvallisuusviranomaisen (The National Patient Safety Agency, NPSA) terveydenhoitolaitosten tietojärjestelmiin ehdottama metotreksaatin väärästä annostuksesta varoitettava ”turvallisuushälyte”. Metotreksaattihoito nimettiin Britanniassa ”korkean riskin hoitoprosessiksi” vuonna 2004 sen jälkeen, kun hoidosta oli raportoitu mm. 25 kuolemantapausta.

Perinteisten reumalääkkeiden käyttö vuonna 2004

Perinteiset sairauden kulkuun vaikuttavat reumalääkkeet ja systeemiset kortikosteroidit muodostavat pohjan nykyaikaiselle reumasairauksien hoidolle. Niiden käytössä on kuitenkin eroja mm. potilaan iän ja taudin keston suhteen.

Nivelreumaa sairastaa arviolta noin 0,8 % suomalaisista (1), ja reumasairauksien takia erityiskorvattaviin lääkkeisiin oikeutettuja on n. 1,6 % väestöstä (2). Nivelreuma on autoimmuunitauti, joka alkaa keskimäärin 60 vuoden iässä ja on naisilla noin 2–3 kertaa yleisempi kuin miehillä (1, 3). Sille on tyypillistä nivelkalvojen symmetrinen krooninen tulehdus, joka pahimmillaan johtaa sairastuneiden nivelien rustotuhoon ja toimintakyvyn menetykseen. Kaiken kaikkiaan sille on ominaista potilaan toiminnallinen heikkeneminen ja lyhentyneet elinikä (3, 4). Nivelreuman lääkehoito on kuitenkin ottanut suuria edistysaskelia viimeisen parinkymmenen vuoden aikana (5–7). Aiemmin reumasairauksia hoidettiin ns. perinteisillä reumalääkkeillä, kuten sulfasalatsiinilla, hydroksiklorokiinilla ja kortikosteroideilla (6, 7). Metotreksaattia on sittemmin tullut aktiivisen nivelreuman ensilääke sekä yksin että osana yhdistelmähoitoja (3, 7). Yhdistelmähoitojen edut ovat käyneet ilmi useissa tutkimuksissa, ja ne ovatkin yleistyneet (3, 5, 6). Nykyään nivelreuman lääkehoito koostuu antireumaattisista ja immunosuppressiivisista lääkkeistä sekä tulehduskipulääkkeistä (3, 6), mutta niiden tehossa

on lääke- ja yksilökohtaisia eroja. Uusimpia reumalääkkeitä ovat biologiset lääkkeet etanersepti, infliksimabi, adalimumabi ja anakinra (6, 8).

Reumasairaudet ja lääkehoidon kustannukset

Kelan luokituksen mukaisen erityiskorvausoikeusryhmän hajapesäkkeiset sidekudostaudit, reumaattiset niveltulehdukset ja niihin verrattavat tilat (202)-potilaista yli 90 % sairastaa nivelreumaa (9). Kelan päätöksen mukaan kroonisen nivelreuman lääkehoito kuuluu erityiskorvauksen piiriin riippumatta taudin vaiheesta, ja lisäksi erityiskorvaus voidaan myöntää myös psoriaasiin liittyvän nivelsairauden ja selkärankareuman perusteella. Kyseisen päätöksen sisältämän määritelmän mukaan hajapesäkkeisiä sidekudostauteja ja niihin verrattavia tiloja ovat varsinaiset systeemiset sidekudossairaudet, arteritis temporalis, polyarteritis nodosa, Wegenerin granulomatoosi, pitkäaikainen aktiivinen autoimmuunihepatiitti, Hamman-Richin oireyhtymä ja krooniset reumaattiset silmätulehdukset. Erityiskorvausoikeuden saamiseksi sidekudossairauden ja reaktiivisen nivelsairauden edellytetään

vaikeutensa, pitkäaikaisuutensa ja hoidon tarpeensa puolesta olevan verrattavissa nivelreumaan (10).

Vuonna 2004 Suomessa oli 81 527 henkilöä, jotka olivat oikeutettuja erityiskorvaukseen hajapesäkkeisten sidekudostautien, reumaattisten niveltulehdusten ja niihin verrattavien tilojen lääkekustannuksista. Heistä noin kolmannes oli miehiä. Erityiskorvaukseen oikeutetuista 51 907 henkilölle maksettiin korvauksia perinteisten reumalääkkeiden kustannuksista (11). Perinteisistä reumalääkkeistä aiheutuneet vuotuiset keskimääräiset kustannukset olivat 252 euroa potilasta kohden (miehillä 271 euroa, naisilla 244 euroa) ja ne vaihtelivat sairaanhoitopiireittäin miehillä 121–377 euron ja naisilla 156–324 euron välillä (11). Suurin osa reumalääkkeistä kuului alempaan erityiskorvausluokkaan, jolloin potilas maksoi kiinteän ostokertakohtaisen omavastuun (5 euroa) ja sai sen ylittävältä kustannusosalta 75 prosentin korvauksen. Kun vuotuiset lääkekustannukset ylittivät korvauskaton (604,72 euroa vuonna 2004) tietyllä summalla (16,82 euroa), potilas oli oikeutettu saamaan lisäkorvausta (100 % ylittyneistä kustannuksista).

Uusien biologisten reuma-

lääkkeiden käyttäjien määrä on kasvanut huimaa vauhtia. Reuman hoitoon käytettävät biologiset lääkkeet ovat tehokkaita mutta erittäin kalliita, ja siksi ne kuuluvat rajoitetusti peruskorvattaviin lääkkeisiin ("merkittävät ja kalliit lääkkeet" ennen vuotta 2005). Niitä ei siis automaattisesti korvata kaikille, vaan niiden käyttö pyritään kohdentamaan niille potilaille, jotka hyötyvät hoidosta eniten. Kelan maksamia korvauksia etanerseptin, infliksimabin ja muiden merkittävien ja kalliiden reumasairauksien hoidossa käytettävien lääkkeiden (korvausoikeus 313) kustannuksista sai vuonna 2002 vain kaksi henkilöä, vuonna 2003 533 henkilöä ja vuonna 2004 jo 1 502 henkilöä. Vuonna 2004 biologisten reumalääkkeiden keskimääräiset kustannukset potilasta kohden olivat 12 803 euroa ja kokonaiskustannukset 19,2 miljoonaa euroa eli yli puolitoistakertaiset verrattuna perinteisten reumalääkkeiden kokonaiskustannuksiin (12,6 miljoonaa euroa) (11). Etanerseptin kulutus oli 0,12 DDD/1000 as./vrk (12,7 miljoonaa euroa), adalimumabin 0,07 DDD/1000 as./vrk (7,0 miljoonaa euroa) ja anakinran 0,01 DDD/1000 as./vrk (0,4 miljoonaa euroa) avohoidossa vuonna 2004 (Yksityiskohtaiset kulutustilastot, Lääkelaitos). Infliksimabia käytetään yksinomaan sairaaloissa (0,22 DDD/1000 as./vrk vuonna 2004), jolloin se ei kuulu Kelan korvausjärjestelmän piiriin, ja siksi infliksimabia saaville potilaille ei yleensä anota oikeutta korvauksen saamiseen.

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli kuvata perinteisten reumalääkkeiden ja systeemisten kortikosteroidien käyttöä hajapesäkkeisten sidekudostautien, reumaattisten niveltulehdusten ja niihin verrattavien tilojen hoidossa. Lisäksi tutkittiin, miten pitkäaikainen reseptilääkkeiden käyttö reumasairauksissa jakautui alueittain ja sosioekonomisesti Suomessa vuonna 2004 mm. tulotason, koulutuksen, iän, sukupuolen, äidinkielen ja työllisyystilanteen suhteen. Lääkkeiden käytön oikeudenmukaisuutta arvioitiin

Käypä hoito -suosituksen perusteella (3). Tutkimus toteutettiin rekisteritutkimuksena Kelan ja Tilastokeskuksen aineistoilla. Aineiston poiminnan metodologia on esitetty aiemmin tutkimuksen yhteydessä (12).

Aineisto

Tutkimuksen aineisto koostui 29 433 hajapesäkkeisiä sidekudostauteja, reumaattisia niveltulehduksia ja niihin verrattavia tiloja sairastavasta henkilöstä, joilla oli yhteensä 54 544 reseptiä reumalääkkeisiin vuonna 2004. Aineisto kattoi siis 36 % niistä henkilöistä, joilla oli erityiskorvausoikeus 202, ja 57 % kaikista vuonna 2004 perinteisistä reumalääkkeistä korvauksia saaneista. Tutkittavista 9 033 (31 %) oli miehiä ja 20 400 (69 %) naisia.

Aineiston perusteella ei pystytä arvioimaan sairauden vakavuutta, eikä tiedetä, onko henkilö saanut Kelan maksamien korvausten lisäksi muuta rahallista tukea lääkekuluihinsa esimerkiksi asuinkunnaltaan. Aineisto ei myöskään sisällä sairaalahoidossa käytettyjen reumalääkkeiden osuutta, eikä biologisten reumalääkkeiden ryhmää (etanersepti, infliksimabi, adalimumabi ja anakinra). Näistä rajoituksista huolimatta aineiston avulla voidaan kuvata yleisimpien perinteisten reumalääkkeiden käyttöä sekä niiden kustannuksia ja korvauksia vuositasolla. Biologisten lääkevalmisteiden

käyttöä vuonna 2004 voidaan lisäksi jossain määrin arvioida aineistoon sisältyvän sairausvaikutuskorvaukseen oikeuttavien lääkeostojen henkilökohtaisen kokonaissumman perusteella.

Tulokset ja pohdinta

Koko väestöön verrattuna hajapesäkkeisten sidekudostautien, reumaattisten niveltulehdusten ja niihin verrattavien tilojen esiintyvyys oli aineistossa keskimäärin suurempi naisilla, varttuneemilla, alemmilla koulutustasoilla, suomenkielisillä, pienissä kaupungeissa asuvilla sekä Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin ulkopuolella asuvilla kuin miehillä, nuoremmilla, korkeammin koulutetuilla, muuta kuin suomea tai ruotsia äidinkielenään puhuvilla ja suurissa kaupungeissa asuvilla (taulukko 1, kuvat 1 ja 2).

Kymmenen yleisintä lääkehoitoa (62 % aineiston potilaista) on esitetty taulukossa 2. Taulukossa kaikki systeemisesti käytetyt kortikosteroidit on koottu yhteen sisältäen sekä injektio- että tablettilääkityksen. Yleisimmät yksin käytetyt lääkkeet olivat sulfasalatsiini, prednisoloni, metotreksaatti ja hydroksiklorokiini, ja yleisimmät yhdistelmähoidot olivat metotreksaatti prednisolonin tai metotreksaatti sulfasalatsiinin kanssa. Sulfasalatsiini oli selvästi kalliimpi lääke kuin prednisoloni, metotreksaatti ja hydroksiklorokiini (taulukko 2). Yleisimmät lääkehoidot ikäryhmittäin on esi-

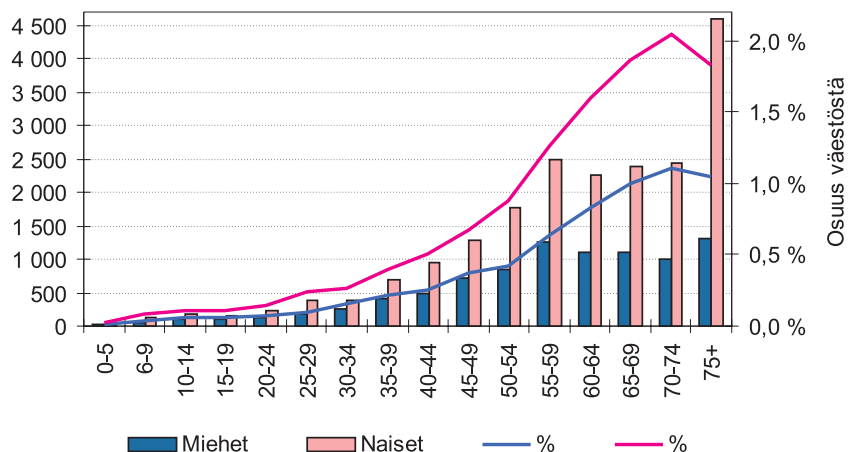
Taulukko 1. Tutkimusaineiston ominaisuuksia suhteessa väestöön.

Muuttujaluokka	% aineistosta	% väestöstä
<i>Sukupuoli</i>		
<i>mies</i>	31	49
<i>nainen</i>	69	51
<i>Kieli</i>		
<i>suomi</i>	95	92
<i>ruotsi</i>	5	6
<i>Koulutus</i>		
<i>ei / ei tiedossa / perustutkinto</i>	51	38
<i>toinen aste</i>	29	37
<i>alin korkea-aste</i>	11	12
<i>korkeakoulututkinto</i>	8	13
<i>Asuinkunnan koko</i>		
<i>alle 20 000 as.</i>	45	40
<i>20 000–49 999 as.</i>	21	22
<i>vähintään 50 000 as.</i>	34	38

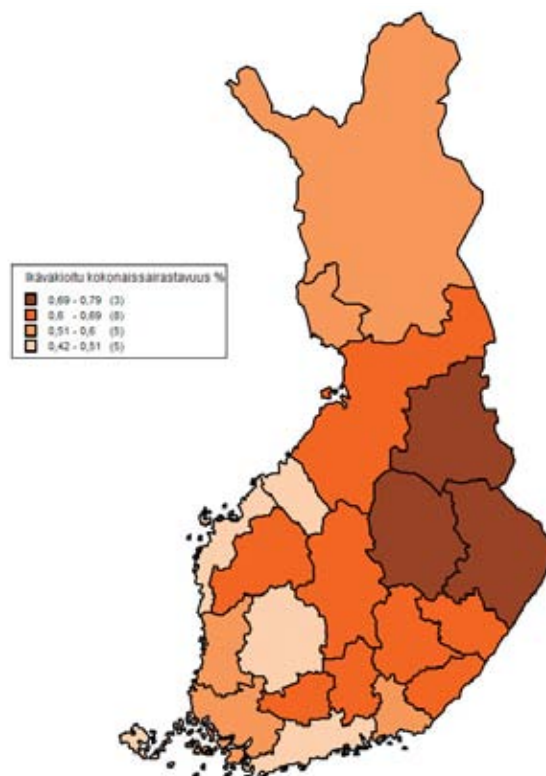
tetty taulukossa 3. Atsatiopriinin ja metotreksaatin yhdistelmä oli yleisin lääkehoito 0–19-vuotiailla potilailla, sulfasalatsiini 20–59-vuotiailla ja systeemiset kortikosteroidit yli 59-vuotiailla.

Vuoden aikana aineiston henkilöillä oli käytössään keskimäärin kaksi reumalääkettä. Perinteisten reumalääkkeiden ja systeemisesti käytettyjen kortikosteroidien määrä suhteessa erityiskorvausoikeuden alkamisvuoteen on esitetty kuvassa 3. Kuvasta nähdään, että hiljattain erityiskorvausoikeuden saaneita hoidetaan keskimäärin useammin monilääkityksellä kuin kauemmin sairastaneita henkilöitä. Tämä vastaa melko hyvin Käypä hoito-suositusta, jonka mukaan tuoretta nivelreumaa on syytä hoitaa yhdistelmähoitona (3). Aineiston henkilöistä 15 447 (52 %) käytti systeemisiä kortikosteroideja ja näistä 443 käytti useampaa kuin yhtä kortikosteroidia vuoden aikana. Kortikosteroidien käyttö oli yleisempää pidempään sairastaneilla (kuva 3).

Perinteisten reumalääkkeiden kustannukset olivat aineistossa keskimäärin 242 euroa (mediaani 119 euroa), miehillä 264 euroa (mediaani 135 euroa), ja naisilla 233 euroa (mediaani 111 euroa). Ne olivat suurimmat noin 20–34-vuotiailla henkilöillä (kuva 3). Perinteisten reumalääkkeiden kustannuksia tarkasteltiin myös erityiskorvausoikeuden alkamisvuoden suhteen, mutta selviä kustannustrendejä ei ollut nähtävissä. Kaikkien reseptilääkkeiden kokonaiskustannukset olivat



Kuva 1. Aineiston ikä- ja sukupuolijakauma sekä prosenttiosuus vastaavasta väestöryhmästä



Kuva 2. Aineiston väestöosuudet sairaanhoitopiireittäin 2004

Taulukko 2. Yleisimmin käytetyt lääkehoidot, joita toteutetaan perinteisillä reumalääkkeillä ja systeemisesti käytettävillä kortikosteroideilla, sekä hoitojen käyttäjämäärät ja keskimääräiset kustannukset tutkimusaineistossa vuonna 2004.

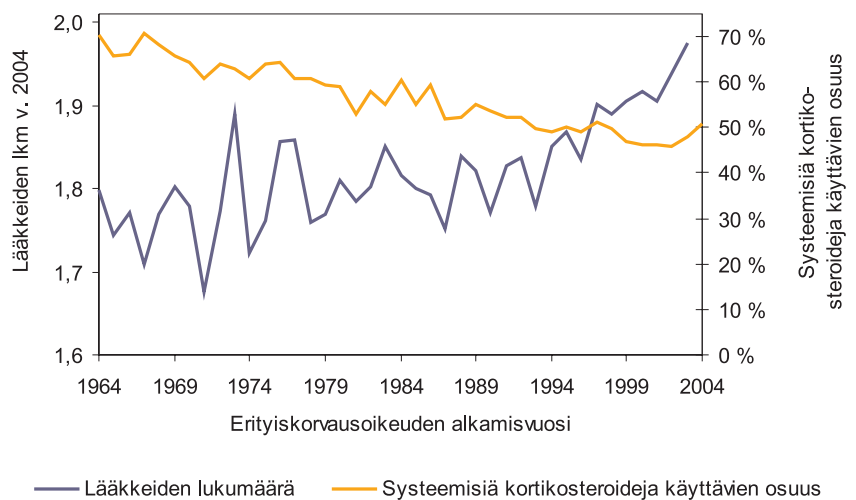
Lääkitys	n	Keskim. kust. €/hlö/v
1 Systeemisesti käytettävät kortikosteroidit (H02AB)	4 380	49
2 Sulfasalatsiini (A07EC01)	3 432	193
3 Oraalinen metotreksaatti (L04AX03)	2 266	55
4 Systeemisesti käytettävät kortikosteroidit ja oraalinen metotreksaatti	1 883	85
5 Hydroksiklorokiini (P01BA02)	1 559	56
6 Sulfasalatsiini ja systeemisesti käytettävät kortikosteroidit	1 100	237
7 Sulfasalatsiini ja oraalinen metotreksaatti	996	260
8 Systeemisesti käytettävät kortikosteroidit ja hydroksiklorokiini	996	85
9 Systeemisesti käytettävät kortikosteroidit, oraalinen metotreksaatti ja hydroksiklorokiini	827	151
10 Oraalinen metotreksaatti ja hydroksiklorokiini	813	120

Taulukko 3. Kaksi yleisintä lääkitystä ikäryhmittäin, käyttäjämäärä, osuus ikäryhmästä ja keskimääräiset kustannukset aineistossa

Ikäryhmä /lääkehoito	n	% ikäryhmästä	Keskim. kust. €/hlö/v
0-5 Atsatiopriini/oraalinen metotreksaatti (L04AX) Klorokiini/hydroksiklorokiini (P01BA)	7	14	48
	7	14	16
6-9 Atsatiopriini/oraalinen metotreksaatti Atsatiopriini/oraalinen metotreksaatti ja klorokiini/hydroksiklorokiini	30	16	51
	24	13	91
10-19 Atsatiopriini/oraalinen metotreksaatti Klorokiini/hydroksiklorokiini	79	15	66
	60	11	43
20-24 Sulfasalatsiini (A07EC) Atsatiopriini/oraalinen metotreksaatti	63	18	193
	33	9	59
25-29 Sulfasalatsiini Systeemisesti käytettävät kortikosteroidit (H02AB)	119	22	202
	42	8	53
30-59 Sulfasalatsiini Atsatiopriini/oraalinen metotreksaatti	1 710	15	189
	1 108	10	63
60-64 Systeemisesti käytettävät kortikosteroidit Sulfasalatsiini	408	12	31
	349	11	196
65+ Systeemisesti käytettävät kortikosteroidit Systeemisesti käytettävät kortikosteroidit ja atsatiopriini/oraalinen metotreksaatti	2 740	29	29
	1 428	15	98

keskimäärin hieman pienemmät myöhemmin reuman erityiskorvausoikeuden saaneilla verrattuna aiemmin oikeuden saaneisiin, mutta tämä selittyy sillä, että kauan reumaa sairastaneet henkilöt olivat keskimäärin iäkkäämpiä ja heitä hoidettiin myös iän myötä yleistyvien muiden sairauksien takia.

Kaiken kaikkiaan vuonna 2004 SV-korvattujen lääkkeiden kokonaiskustannukset aineistossa olivat keskimäärin 1 364 euroa (mediaani 663 euroa, vaihteluväli 3,36–48 291 euroa). Koska aineisto ei sisältänyt tietoja kalliiden biologisten reumalääkkeiden kustannuksista, ja koska kustannusarviot yhden potilaan hoitamisesta biologisilla reumalääkkeillä yhden vuoden ajan tyypillisesti vaihtelevat 7 000 ja 25 000 euron välillä, erotettiin omaksi ryhmäkseen ne 751 henkilöä, joilla muista kuin perinteisistä reumalääkkeistä aiheutuneet lääkekustannukset ylittivät 7 000 euroa vuodessa. Näillä todennäköisimmin kalliita biologisia reumalääkkeitä käyttäneillä henkilöillä perinteisten reumalääkkeiden vuotuiset kustannukset olivat



Kuva 3. Keskimääräinen perinteisten reumalääkkeiden määrä ja systeemisten kortikosteroidien käytön osuus suhteessa erityiskorvauksen alkamisajankohtaan

keskimäärin 386 euroa (mediaani 174 euroa), kun muilla vastaavat kustannukset olivat 239 euroa (mediaani 118 euroa). Muiden lääkkeiden (mukaan lukien kalliit reumalääkkeet) keskimääräiset vuosikustannukset olivat kalliita reumalääkkeitä käyttäneillä vastaavasti 15 154 euroa (mediaani 15 038 euroa) ja muilla 754 euroa (mediaani 433 euroa). Kalliita lääkkeitä käyttäneet henkilöt

olivat keskimäärin nuorempia (mediaani-ikä 45–49 vuotta, muilla 60–64 vuotta) ja korkeammin koulutettuja ja he asuivat suuremmissa kunnissa, mutta heillä oli keskimäärin hieman pienemmät tulot. Lasten osuus kalliita reumalääkkeitä käyttäneiden joukossa oli nelinkertainen ja opiskelijoiden kolminkertainen pelkästään perinteisiä reumalääkkeitä käyttäneiden ryhmään ver-

rattuna. Työllisten osuus kalliita lääkkeitä käyttäneistä oli viidenneksen suurempi ja eläkeläisten ja työttömien osuudet neljänneksen pienempiä. Sukupuoli- ja kielieroja ei ryhmien välillä ollut.

Johtopäätöksiä

Reuman lääkehoito vastasi melko hyvin Käypä hoito -suositusta. Tuoreempaa reumaa hoidettiin keskimäärin useammalla lääkkeellä ja harvemmin systeemisillä kortikosteroideilla. Yleisimmin joko yksin tai yhdistelmähoitoina käytetyt reumalääkkeet olivat sulfasalatsiini, prednisoloni, metotreksaatti ja hydroksiklorokiini.

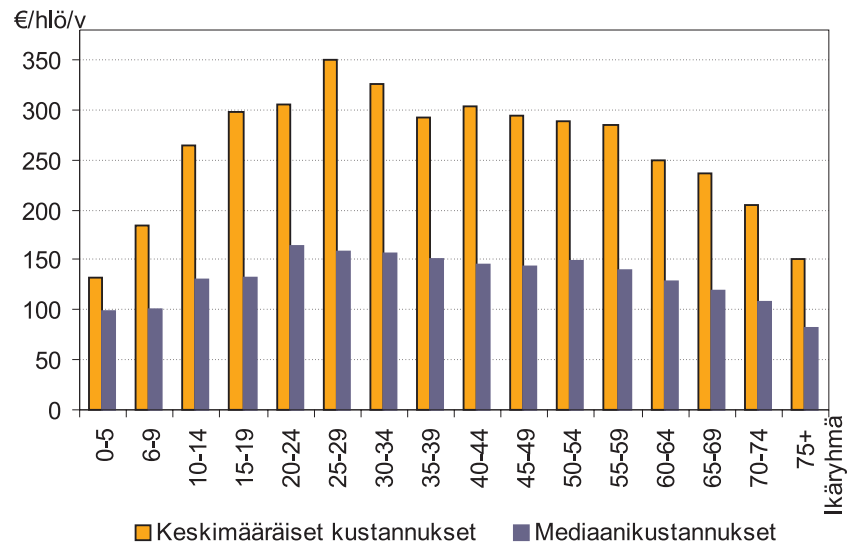
Perinteisten reumalääkkeiden vuotuiset kustannukset olivat keskimäärin 242 euroa henkilön kohden. Ne olivat kuitenkin merkittävästi suuremmat henkilöillä, joilla oli lisäksi käytössään kalliita biologisia reumalääkkeitä, kuin koko aineistossa keskimäärin.

Vaikka uusia biologisia reumalääkkeitä käyttävien potilaiden osuus reumaa sairastavista on vain muutaman prosentin luokkaa, muodostavat biologisten lääkkeiden kustannukset jo valtaosan reuman lääkehoidon kustannuksista. Siksi tarvitaan lisäselvityksiä poikkeuksellisen kalliiden hoitojen ja korkeiden kustannusten jakautumisesta maan eri osien sekä ikä- ja sosioekonomisten ryhmien välillä.

Kiitokset

Kiitokset Kelalle ja Tilastokeskukselle aineistosta sekä Tilastokeskukselle aineistojen yhdistämisestä. Erityiskiitos professori Marjatta Leirisalo-Revolle (HUS) avusta tulosten tulkinnassa. Kiitokset myös Lääkelaitoksen tutkija Tinna Voipiolle kulutustilastoista.

Kuva 4. Perinteisten reumalääkkeiden ja systeemisten kortikosteroidien yhteenlasketut keskimääräiset vuosikustannukset ja mediaanit ikäryhmittäin



Kirjallisuus

- (1) Kaipainen-Seppänen O. Nivelreuman epidemiologia. *Duodecim*. 2004;120(3):283-7.
- (2) Klaukka T, Kaarela K. Reumasairaudet ja niiden lääkehoito Kelan tietojen valossa vuonna 2005. *Suom Lääkäril*. 2006;61(26):2870-2.
- (3) Suomen Reumatologisen Yhdistyksen asettama työryhmä. Nivelreuma. Käypä hoito -suositus; 2003. <http://www.kaypahoito.fi/kh/kaypahoito?suositus=hoi21010>, luettu 29.8.2006.
- (4) Kauppi M, Kaipainen-Seppänen O. Onko nivelreuman ennuste parantunut? *Suom Lääkäril*. 2005;60:1933-6.
- (5) Choy EH. Two is better than one? Combination therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatol*. 2004;43:1205-7.
- (6) Ruderman EM. Current and Future Pharmaceutical Therapy for Rheumatoid Arthritis. *Curr Pharm Des*. 2005;11:671-84.
- (7) Korpela M, Hannonen P. Miten perinteisiä reumalääkkeitä pitäisi käyttää nivelreuman hoidossa? *Suom Lääkäril*. 2005;60:1917-23.
- (8) Karjalainen A, Leirisalo-Repo M, Möttönen T. Milloin valitaan biologinen hoito reumasairauteen? *Suom Lääkäril*. 2005;60:1925-30.
- (9) Klaukka T, Rajaniemi S. Reumatopotilaiden kipulääkitys. *TABU*. 1999;7(2):35-6.
- (10) Kansaneläkelaitoksen päätös lääketieteellisistä edellytyksistä, jotka sairauden tulee lääkkeen erityiskorvaamiseksi täyttää. Sairausvakuutuslaki, 29.12.2005.
- (11) Lääkelaitos ja Kela. Suomen lääketilastot 2000–2004. Helsinki: Lääkelaitos ja Kela; 2001–2005.
- (12) Helmiö T (nyk. Renko). Lasten diabeteslääkkeiden käyttö vuonna 2004. *TABU*. 2006;13(1):16-9.

Suositus lääke-esittelyn laatukriteereistä

Lääke-esittelijöiden toiminta on markkinointitoimintaa, jolla pyritään lääkkeiden myynnin ja käytön edistämiseen. Parhaimmillaan lääke-esittely antaa käytännön työssä toimiville lääkäreille, farmaseuteille ja proviisoreille laadukasta ja ajantasaista tietoa lääkkeistä ja niiden käytöstä.

Läkelaitos valvoo muun lääkemarkkinoinnin ohella myös sitä, että lääke-esittelyissä noudatetaan kaikilta osin läkelainsäädäntöä. Läkelaitos on laatinut lääke-esittelylle laatukriteerit, jotka pohjautuvat niihin läkelain ja -asetuksen kohtiin, jotka ovat tärkeitä asiallisen ja lääkkeiden oikeaa ja turvallista käyttöä edistävän lääkeinformaation välittymisen kannalta.

Laatukriteerit ovat suositus, jota Läkelaitos toivoo lääkeyritysten käyttävän markkinointitoiminnassaan ja joka antaa lääke-esittelyyn osallistuvalla ammattilaisella käsityksen siitä, mitä esittelyn tietosisällöltä voidaan odottaa. Läkelaitos tulee kuluvan vuoden aikana seuraamaan kriteerien huomioimista lääke-esittelytoiminnassa.

1. Lääke-esittelijällä on oltava soveltuva koulutus (esim. RLE-tutkinto). Koulutuksen tulee antaa riittävät pohjatiedot, joiden perusteella esittelijä pystyy antamaan esittelemästään lääkkeestä mahdollisimman täydelliset tiedot.
2. Lääke-esittelyyn osallistuvilla on jaettava lääkevalmisteen ajantasainen valmisteyhteenvedo. Myös tiedot valmisteen laillisista määräämis- ja toimittamishdoista sekä hinta- ja korvattavuustiedot on oltava osallistujien saatavilla. Hintavertailussa tulisi käyttää yksikköhintojen ohella lääkehoidon todellisia kustannuksia.
3. Lääkevalmisteesta annettavien tietojen tulee kaikilta osin vastata valmisteyhteenvedon tietoja. Myös esittelyssä käytettävien tutkimustulosten, jotka eivät sisälly valmisteyhteenvedoon, tulee vastata tai tukea valmisteyhteenvedon tietoja.
4. Esittelyn kohteena saa olla ainoastaan lääkevalmistelle hyväksytty käyttöaihe. Valmisteen käyttöä muussa käyttöaiheessa ei saa esitellä, vaikka sille olisi tutkimukseen perustuvaa näyttöä tai vaikka muu indikaatio olisi hyväksytty muussa maassa tai käyttöaiheen laajennus valmisteyhteenvedoon olisi suunnitteilla tai sitä olisi haettu. Käyttöaiheen lisäksi tulee esittelyssä kertoa mahdollisista muista valmisteen käyttöön liittyvistä suosituksista.
5. Esittelyssä käytettävän informaation alkuperä on ilmoitettava täsmällisesti, ja käytettävien julkaisujen sekä julkaisemattomien viitteiden tulee olla esittelyyn osallistuvien saatavissa.
6. Kirjallisuudesta tai tutkimuksista otettujen lainausten, kuvien ja taulukkojen tulee olla esitetty täsmällisesti alkuperäisen mukaisesti. Eri tutkimustuloksia ei saa yhdistää esimerkiksi valmisteiden vertailua varten.
7. Lääkkeen haittavaikutukset, yhteisvaikutukset ja vasta-aiheet sekä muut valmisteen käytön turvallisuuden liittyvät seikat on tuotava esille riittävän selvästi.
8. Esittelyssä käytettävän aineiston tulee antaa todenmukainen kuva valmisteen lääketieteellisestä merkityksestä kokonaisuutena, suhteessa muihin hoitovaihtoehtoihin.
9. Lääke-esittely on tarkoitettu ja suunnattu ainoastaan lääkkeen määräämiseen ja toimittamiseen oikeutetuille henkilöille.
10. Esittelyn tulee keskittyä lääkevalmistetta koskevaan informaatioon. Esittelyn yhteydessä tarjotun vieraanvaraisuuden on oltava kohtuullista.

Tiina Kostianen

Biologiset lääkkeet

Biologisten lääkkeiden turvallisuus

Kliiniset lääketutkimukset ovat lähes aina osoittautuneet turvallisiksi. Tämä johtuu mm. siitä, että ennen siirtymistä kliinisiin tutkimuksiin lääkkeiden turvallisuutta tutkitaan soluviljelmissä ja koe-eläimillä.

Saksalaisen TeGeneron kehittämää monoklonaalista lymfosyytti-vasta-ainetta (TGN1412) tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla maaliskuussa 2006 Lontoossa. Yllättäen kaikki aktiivista testiainetta saaneet kuusi tervettä koehenkilöä saivat melko lyhyen ajan sisällä lääkkeen annostuksesta hengenvaarallisia oireita. Syyksi paljastui ns. sytokiini-myörsky, joka syntyi vasta-aineen aktivoitessa koehenkilöiden lymfosyyttejä. Onneksi kaikki koehenkilöt selvisivät hengissä (N Engl J Med 2006;355:1018–28).

TeGeneron tutkimussuunnitelma oli Britannian ja Saksan viranomaisten hyväksymä. Tapaus on nostanut esiin kysymyksen bioteknologisten lääkkeiden ei-kliinisten tutkimusten ennustettavuudesta ihmisellä (Nat Biotechnol 2006; 24: 493–96; Lancet 2006; 368: 1387–91). Asiantuntijoiden mukaan TGN1412-vasta-aine on erityisen hankala, koska sen vaikutus on soluja stimuloiva ja sen kohdemolekyyli on erilainen koe-eläimillä.

Erikoisasiantuntijaryhmän raportin (The Stationery Office, 30.11.2006) mukaan tutkimuksessa oli noudatettu voimassa olevia ohjeita. Tutkimuksen suorituksessa ei myöskään todettu virheitä eikä tutkimuslääkkeessä havaittu puutteita. Kyseessä oli yllättävä farmakologinen vaikutus, jota ei osattu ennustaa eläinkokeiden perusteella. Eläinkokeissa käytetyllä Cynomolgus-äpinalalla oli määritelty turvallisiksi annos, joka oli 500 kertaa kliinisessä kokeessa käytettyä annosta suurempi.

EMEAN ihmislääkekomitean ja komission asiantuntijaryhmät ovat laatimassa asiasta selvitystä, jonka perusteella nykyisiä ohjeita ensimmäisten kliinisten kokeiden suunnittelusta saatetaan muuttaa.

Anneli Törrönen

Mitä kuuluu "hullun lehmän taudille"?

Muutaman vuoden takainen TSE- (*transmissible spongiform encephalopathy*) ja erityisesti BSE-, *bovine spongiform encephalopathy*) häly on laantunut, ja voidaankin kysyä, mitä TSE:lle, ja erityisesti yhdelle sen muodoista, vCJD:lle (variantti Creutzfeldt-Jakobin taudille) kuuluu?

Tautitapauksia ihmisellä on raportoitu tähän mennessä 190, joista 164 Britanniassa, 20 Ranskassa, sekä yksittäisiä tapauksia Yhdysvalloissa, Kanadassa, Irlannissa, Italiassa, Saudi-Arabiassa ja Japanissa. Taudin esiintyvyys näyttäisi olevan laskusuunnassa erilaisten turvatoimien ansiosta. Brittiläiset epidemiologit varoittavat kuitenkin piilevistä, preinkubaatiovaiheessa olevista tapauksista, jotka voivat olla uhka varsinkin verenuovutuksessa. Britanniassa on todettu jo kolme tapausta, jossa vCJD:n puhkeaminen on voitu yhdistää verensiirtoon, jossa

luovuttajana on ollut myöhemmin vCJD:iin sairastunut potilas. Infektoivan prionin siirtyminen veren välityksellä on osoitettu mahdolliseksi myös eläinkokeissa.

Luovutettavan veren testaaminen on hankalaa, koska prionille spesifisiä vasta-aineita ei ole pystytty tuottamaan, ja prionin määrä veressä on niin pieni, ettei laboratorion menetelmien herkkyys välttämättä riitä. Hyvien testausmenetelmien puuttuessa veren turvallisuuden varmistamiseksi käytetään muita ehkäiseviä toimia, kuten verenuovuttajien riskitekijöiden kartoitusta ja valkosolujen poistamista suodattamalla. Uusimpana ja lupaavana poistomenetelmänä on kokeiltu tietynlaiseen resiniin perustuvaa suodatusta yhdessä leukoreduktion kanssa (Lancet 2006, 368, s. 2226–2230). Menetelmällä on saatu vähennettyä punasolufraktion infektiivisyyttä merkittävästi. Menetelmän testausta täytyy jatkaa ennen sen ottamista rutiinikäyttöön. Hyvän epidemiologisen tilanteen takia Suomessa kerätyn veren prioniturvallisuutta ei ole syytä epäillä.

Paula Korhola

Ensimmäinen (malli)rokote influenssapandemian varalle

Influenssapandemian uhka on käynnistänyt viime vuosien aikana aktiivisen pandemiarokotteiden kehittämisen. Varsinaista täsmärokotetta voidaan valmistaa vasta pandemiatilanteessa, jolloin pandemia-virustyyppi tunnetaan. Jotta täsmärokote aikanaan saataisiin mahdollisimman nopeasti käyttöön, rokotevalmistajat kehittävät parhaillaan ns. mallirokotteita, jotka ovat sisältämäänsä virustyyppiä lukuun ottamatta samanlaisia kuin täsmärokote, joka sittemmin pandemian puhjettua päivitetään pandemia-viruksella. Mallirokotteille haetaan EMEAsta myyntilupa jo tässä vaiheessa, jotta täsmärokote voidaan saada nopealla viranomaismenettelyllä käyttöön. Ensimmäinen mallirokote, Daronrix (GlaxoSmithKline Biologicals), sai positiivisen lausunnon EMEAn ihmislääkekomitealta viime vuoden lopulla.

Daronrix on inaktivoitua H5N1-lintuinfluenssaviruskantaa (alaluokitus A/Vietnam/1194/2004) vasten tuotettua, alumiinidjuvanttia sisältävä kokovirusrokote. Rokotteen tuotannossa on käytetty H5N1-viruskantaa, koska tätä kantaa on pidetty mahdollisena seuraavassa pandemiassa. Kehitetty mallirokote on tarkoitettu paitsi mallirokotteeksi, myös influenssan ehkäisyyn tilanteessa, jolloin pandemia on virallisesti alkanut. Toiveena on, että rokote antaisi alustavan suojan ennen kuin varsinainen täsmärokote on saatu käyttöön.

Turvallisuuden suhteen rokote on kliinisissä tutkimuksissa ollut hyvin siedetty, haitat vastaavat tavallisten influenssarokotteiden haittoja. Yleisimpiä haittoja ovat päänsärky, lihaskivut ja pistoskohdan paikallisreaktiot, jotka häviävät muutamassa päivässä. Mitään erityisiä vasta-aiheita ei ole.

Jaana Joensuu ja Niklas Ekman

Puutteita terveydenhuollon laiterekistereissä

Terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden aiheuttamat vaaratilanteet ilmoitetaan Lääkelaitokselle, joka tarvittaessa yhteistyössä valmistajan kanssa käynnistää toimenpiteet vaaratilanteen uusiutumisen estämiseksi. Järjestelmä ei toimi, jos vaarallisiksi epäiltyjä laitteita ei löydetä. Ajan tasalla olevat laiterekisterit varmistavat käytössä olevien laitteiden jäljitettävyyden ja valmistajien korjaavien toimenpiteiden toteutumisen.

Vaaratilanneilmoitukset ja laitteiden jäljitettävyyden

Vaaratilanteiden ilmoitusmenetelyn ja mahdollisten korjaavien toimenpiteiden tavoitteena on vähentää käytössä olevien terveydenhuollon laitteiden aiheuttamien vaaratilanteiden uusiutumista ja näin parantaa potilaiden, terveydenhuollon ammattilaisten sekä apuvälineitä käyttävien vammaisten turvallisuutta.

Lääkelaitoksen laiteturvallisuustiedotteilla ja valmistajien toimenpiteillä pyritään estämään vaaratilanteet terveydenhuollossa. Tarvittaessa käytössä olevat, vaarallisiksi todetut laitteet asetetaan käyttökieltoon ja vedetään pois markkinoilta. Valmistaja voi myös vaihtaa vaaratilanteen aiheuttajaksi todetut, laitteen valmistukseen käytetyt osat tai päivittää ohjelmistoja sekä käyttöohjeita. Nämä kaikki toimet valmistaja on yhteiseurooppalaisella lainsäädännöllä velvoitettu toteuttamaan ja niiden riittävyttä arvioi ja valvoo kansallinen viranomaisena, Suomessa Lääkelaitoksen TLT-osasto.

Jotta markkinavalvonta ja sen keinona käytettävä vaaratilanjärjestelmä toimisi, jäljitettävyydetketjun tulee olla aukoton laitteiden valmistuksessa käytetyistä materiaaleista ja komponenteista tuotantolinjan sekä jälleenmyyjä-

ketjun kautta loppukäyttäjään.

Puutteellinen laiterekisteri turvallisuusriski

Korjaavien toimenpiteiden riittävyttä arvioitaessa on havaittu, että laitteiden jäljitettävyydetketju voi katketa siihen terveydenhuollon yksikköön, mihin laite on uutena toimitettu. Valmistajan ja jakelijoiden jäljitettävyydetketjut toimivat, mutta ongelma on terveydenhuollon yksiköissä. Laitteita ja valmistuseriä ei löydetä tai niiden löytäminen on erittäin työlästä. Syinä jäljitettävyysoongelmiin ovat puutteelliset laiterekisterit terveydenhuollon yksiköissä. Laiterekisterejä on käytössä, mutta tietoja ei ole päivitetty tai rekistereihin ei ole talletettu kaikkia laitteita. Tuoteryhmittäin eniten puutteita on havaittu kalusteissa, kuten hoitosängyissä ja apuvälineissä, jotka on luovutettu loppukäyttäjille. Tuoteryhmästä riippumatta vanhat laitteet saattavat puuttua rekistereistä kokonaan.

Miksei laiterekisteri ole ajan tasalla?

Uusien terveydenhuollon laitteiden tiedot talletetaan laiterekistereihin poikkeuksetta asianmukaisesti vastaanottotarkastuksen yhteydessä. Terveydenhuollon organisaatiomuutokset ja toimintojen yhdistymiset aiheuttavat käytössä olevien laitteiden hallinnan vaihtumisen yksiköiden välillä. Jotkut laitteet siirtyvät terveydenhuollon yksiköiden mukana, mutta osa laitteista saattaa jäädä edelleen vanhoihin toimitiloihin tai päätyä kolmannen osapuolen hallintaan. Laitteiden fyysinen muutto toteutuu, mutta vastaanottotarkastukset ja laiterekistereiden päivitykset unohtuvat. Aina ei tiedetä, kenelle vastuu laiterekisterin tietojen päivityksestä kuuluu tai kiireessä ei

muisteta koko asiaa. Laiterekistereistä voi myös puuttua kokonaan tietoja kauan käytössä olleista, pitkän käyttöiän omaavista laitteista. Nämä vanhat laitteet on voitu ottaa käyttöön ennen ATK-pohjaisen rekisterin käyttöönottoa.

Mitä tietoja rekisteriin?

Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista velvoittaa terveydenhuollon yksiköitä ylläpitämään luetteloa hallinnassaan olevista tai potilaaseen asennetuista terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista. Käytännössä laiterekisteri toimii lain tarkoittamana luettelona. Laki ei tarkemmin määritä, mitä tietoja laiterekisterin tulee sisältää, tai rekisterinä käytettävän tietokannan rakennetta.

Jäljitettävyyden kannalta on tärkeä tallettaa ja päivittää laitteen

- tunnistetiedot (tuotenimi, valmistaja, erä- tai sarjanumero)
- fyysinen sijainti (osasto, toimipiste tai kenellä lainassa)
- käyttöönotto- tai hankinta-aika

Riskienhallinnan kannalta on tärkeä tietää

- laitteisiin kiinteästi asennetut lisävarusteet
- laitteiden käyttö osana järjestelmää
- laitteisiin tehdyt mahdolliset muutokset
- laitteiden huoltohistoria ja ohjelmistoihin suoritettavat päivitykset
- laitteiden turvalliseen käyttöön liittyvät ohjeet ja niiden fyysinen sijainti

Rekisteröinnin tarve tulee huomioida jo laitteiden hankintakäytännöistä sovittaessa. Kun laite lopulta poistetaan käytöstä, on tärkeää poistaa se myös laiterekisteristä.

Lausuntokierros radioaktiivisten lääkkeiden valmistus- ohjeesta

Lääketeollisuutta velvoittava, radioaktiivisten lääkkeiden valmistusta koskeva EU GMP-oppaan liite 3, *Manufacture of Radiopharmaceuticals*, uusitaan. Koska GMP-oppaan osa II, *Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials*, ei anna täsmällisiä ohjeita radioaktiivisten lääkevalmisteiden vaikuttavien aineiden, radionuklidien, valmistuksesta ja laadunvarmistuksesta, radioaktiivisia lääkkeitä koskeva liite 3 muutetaan ottaen huomioon vaikuttavia aineita koskevien vaatimusten muutokset.

Lääketeollisuudella on mahdollisuus esittää kommentteja ohjeluonnoksesta 30. maaliskuuta 2007 mennessä. Kommentteja toivotaan erityisesti GMP:n soveltamisesta nk. PET (*Positron Emission Tomography*) -lääkevalmistukseen. Kommentit tulee esittää käyttäen komission verkkosivujen lomaketta sekä komissiolle että EMEA:lle osoitteisiin entr-gmp@ec.europa.eu ja david.cockburn@emea.europa.eu.

Lääkelaitos toivoo saavansa kopiot esitetyistä kommentteista osoitteeseen risto.suominen@laakelaitos.fi.

Ohjeluonnos kommenttilomakkeineen on julkaistu komission verkkosivuilla, <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/new.htm>.

Risto Suominen

Lääkeluettelo vahvistettu

Lääkelaitos on vahvistanut lääkeluettelon (1179/2006), joka tuli voimaan 1.1.2007.

Lääkeluettelo on lääkelain 83 §:n nojalla laadittu ohjeellinen luettelo lääkkeiksi luettavista aineista.

Lääkeluettelon liitteeseen 1 (lääkeaineet) on lisätty yhteensä 96 lääkeainetta. Lisätyt aineet

ovat pääsääntöisesti vuoden 2003 jälkeen myyntiluvan saaneiden lääkevalmisteiden tai eläinlääkevalmisteiden sisältämiä vaikuttavia aineita. Osaa aineista on käytetty erityisluvallisina lääkkeinä tai ne on luokiteltu lääkkeiksi Lääkelaitoksen päätöksillä vuosina 2004–2006.

Luettelon liitteeseen 2 (rohdoskasvit) ei ole tehty muutoksia. Liitteen 3 vitamiineista ja kivennäisaineista A-, D-, B₁- ja B₂-vitamiinien, niasiinin, foolihapon, C-vitamiinin ja kalsiumin raja-arvoja on muutettu vastaamaan nykyisten ravitsemussuosituksen suurlinjan suositeltua vuorokausisaantia.

Lääkeluettelo on Lääkelaitoksen verkkosivuilla www.laakelaitos.fi/laaketeollisuus/luokittelu/laakeluettelo

Tiina Kostiainen

Epäeettistä rekrytointia klinisiin lääketutkimuksiin

Lääkelaitos tiedotti 3.1.2007 tietoonsa tulleista klinisiin lääketutkimuksiin liittyvistä kyseenalaisista rekrytointikäytännöistä.

Oli ilmennyt, että potilaan tutkimukseen lähettävälle hoitajalle oli tarjottu 100 euron palkkiota jokaisesta potilaasta, joka allekirjoittaa tietoisesta suostumuksesta osallistumisestaan kliniseen lääketutkimukseen. Maksun kerrottiin jakautuvan siten, että 30 euroa maksetaan jokaisesta lähetetystä potilaasta ja jos potilas allekirjoittaa tietoisesta suostumuksesta, palkkio lähetäjälle nousee 100 euroon. Lääkelaitos pitää tarjottua palkkiota huomattavana ja katsoo käytännön vaarantavan potilaalta saatavan suostumuksen riippumattomuuden.

Lääkelaitos pyysi lääkeyritykseltä selvitystä tutkimuspotilaiden kyseenalaiseen rekrytointikäytäntöön. Vastineessaan yritys ilmoitti, että lopullista päätöstä asiassa ei ollut tehty. Lääkeyritys totesi myös vastineessaan, että tarkoituksena oli ollut korvata hoitajan käyttämä aika mahdollisimman

Ex tempore

huolellisesti tehtyyn seurlontaan. Vastaavan sairaanhoitopiirin eettinen toimikunta kertoi lausunnossaan, ettei kuvattuna kaltainen rekrytointikäytäntö ole hyväksyttävä.

Lääkelaitoksen tiedote sai aikaan vilkkaan julkisen keskustelun kliinisten lääketutkimusten eettisistä periaatteista, mikä toivottavasti johtaa eettisten toimintatapojen tarkempaan rajaamiseen.

Jussi Holmalahti

Lääkepolitiikka hallituksen ohjelmaan

Lääkelaitoksen ylijohtaja, professori Hannes Wahlroos esittää lääkepolitiikkaa osaksi uuden hallituksen ohjelmaa Suomessa. Kuopion yliopiston lääkepolitiikassa seminaarissa Wahlroos arvioi, että "Lääkeala on lähes kokonaan yksityistä elinkeinotoimintaa, mutta se on kiinteästi sidoksissa terveyspolitiikkaan ja suuri osa lääkemenosta rahoitetaan valtion ja kuntien budjettitaloudessa. Lääkkeiden käyttö lisääntyy tulevina vuosina. Uudet hoitomuodot avaavat uusia mahdollisuuksia, mutta ne ovat todennäköisesti entistä kalliimpia. Suomalainen lääketutkimus, lääketeollisuus ja apteekkitoiminta eivät voi menestyä jatkuvassa epävarmuudessa. Tarvitaan pitkäjänteistä lääkepolitiikkaa".

Wahlroosin tarjoamia aineksia hallitusohjelman lääkepolitiikaksi ovat mm:

- tunnustettava lääketoimiala terveydenhuollon perusvoimavaraksi
- jatkettava lääkebudjetin 5 %:n kehyskattoa
- valmisteltava lääkekorvausjärjestelmän kokonaisuudistus ml. viitehintajärjestelmä
- luotava ohjausmekanismi rationaaliseen lääkkeen määräämiseen
- vahvistettava apteekkitoiminnan politiikkalinjaukset ja toteutettava valtakunnallinen kehityshanke.

Hannes Wahlroos

Immunologisten eläinlääkkeiden haittavaikutukset 2005

Haittavaikutusilmoituksia saatiin 156 eli hieman vähemmän kuin edellisenä vuonna. Eläinlajikohtaiset ilmoitusmäärät muuttuivat siten, että rokotteiden haittavaikutuksista kissoilla ilmoitettiin vuonna 2005 useammin kuin koskaan aiemmin. Kun vuonna 2004 ilmoituksia tehtiin koirien haittavaikutuksista 183 ja kissojen haittavaikutuksista vain 13, ovat vastaavat luvut 104 ja 52 vuodelle 2005. Ilmoituksen tehneiden eläinlääkäreiden määrä kasvoi ilahduttavasti; 111 eläinlääkäriä teki ilmoituksen epäilemistään immunologisten eläinlääkkeiden haittavaikutuksista. Lääkelaitokselle ilmoitettiin ensimmäistä kertaa rokotusreaktiosta naudalla.

Vakavien haittavaikutusten osuus pieneni hieman, ja anafylaktisista reaktioista ilmoitettiin merkittävästi aiempaa harvemmin. Vuonna 2004 30 % (61 ilmoitusta) ilmoituksista koski anafylaktista reaktiota. Vuonna 2005 osuus oli 16 % (25 ilmoitusta). Allergisista reaktioista, joissa koira tai kissa oli saanut pelkän rabiesrokotteen, tehtiin 19 ilmoitusta. Seitsemän näistä oli vakavia reaktioita. Ilmoitukset rabiesrokotteiden aiheuttamista haitoista lisääntyivät edellisestä vuodesta, mikä viittaa siihen, ettei eri valmistajien rokotteita anneta samanaikaisesti ainaakaan koirille yhtä usein kuin ennen. Muutoksena edelliseen vuoteen nähdään myös vakavien tehon puutteiden lisääntyminen. Näiden ilmoitusten osalta tutkimukset ovat edelleen kesken.

Haittavaikutukset koiralla

Immunologisten eläinlääkkeiden haittavaikutuksista koirilla tehtiin 104 ilmoitusta. Näistä vakavia reaktioita oli 34. Suurin osa vakavista oireista oli anafylaktisia reaktioita. Viisi ilmoitusta koski yhdistelmärokotteen epäilyä tehon puutetta ja kaksi pinserin ensirokotteesta saamaa enkefaliittia. Koirien ikäjakauma oli edellisten vuosien kaltainen. Eniten ilmoi-

tuksia tehtiin koirista, joiden ikä on 2–5 vuotta ja toiseksi eniten 3–6 kk:n ikäisistä pennuista. Rodut vaihtelivat aina chihuahuaista ja pekingeesistä berninpaimenkoiraan ja mastiffeihin. Pieniä rotuja esiintyy silti eniten ilmoituksissa. Tämän ilmiön syytä ei tunneta. Pienien koirien yliedustus on havaittu myös Ruotsissa (1).

Allergiset yliherkkyysoireet olivat samankaltaisia kuin aiempina vuosina: anafylaktinen reaktio, jonka oireita olivat oksentaminen, kollapsi ja shokki, ilmeni useimmiten < 15 minuutissa rokotuksesta. Suurin osa toipui reaktiosta. Kuudessa ilmoituksessa toipumisesta ei annettu tietoja. Useimmissa ei-vakaviksi luokitelluissa allergisissa yliherkkyysoireissa havaittiin pään alueen turvotusta ja mahdollisesti kutinaa. Nämä oireet alkoivat useimmiten 1,5–2 tuntia rokotteen antamisesta ja hävisivät viimeistään seuraavana päivänä.

Lääkelaitos ei ota kantaa allergisen reaktion hoitoon, mutta käytetyt lääkkeet antavat kuitenkin arvokasta tietoa reaktion laadusta. Jos reaktion kuvaus on niukka, voi esimerkiksi adrenaliinilääkityksestä päätellä, minkä tyyppisenä reaktiona hoitanut eläinlääkäri on tapausta pitänyt. Vaikuttaa siltä, että viime vuosien

aikana allergisten yliherkkyysoireiden hoito on muuttunut. Enää vain harvoin annetaan shokitilassa olevalle eläimelle hydrokortisonia suonensisäisesti, minkä tiedetään laskevan verenpainetta voimakkaasti. Sen on useimmin korvannut adrenaliini ja suonensisäinen nesteytys.

Muutamassa ilmoituksessa kuvattiin elävän heikennetyn bakteerirokotteen aiheuttaneen kortisonihoitoa saaneelle koiralle bakteeri-infektioon viittaavia oireita. Vaikkei valmisteyhteyden vedossa ole tästä mainintaa, tulee muistaa, ettei eläviä mikrobeja sisältäviä rokotteita saa antaa eläimelle, jonka immuunivaste on syystä tai toisesta heikentynyt.

Kennelyskäkomponentteja (parainfluenssavirus ja *Bordetella bronchiseptica* -bakteeri) sisältävistä rokotteista (pois lukien nelosrokotteet) tehtiin 14 haittavaikutusilmoitusta. Haittavaikutuksen kuvaus on melko yhtenäinen ilmoituksissa: koirille ilmaantui muutama päivä rokotuksen jälkeen *reverse sneezing* -oire, niiskutusta ja yskää sekä sierain- ja silmävuotoa. Osalla koirista oireet paranivat itsestään muutamissa päivissä, osalla oireet kestivät viikkoja ja osalle jouduttiin aloittamaan antibioottilääkitys. Näiden rokotteiden osalta hait-

tavaikutusten ilmaantuvuus on melko suuri, 0,08–0,30 %, mikä tarkoittaa, että 10 000 rokote-tusta koirasta tehtiin keskimäärin 8–30 ilmoitusta haittavaikutuk-sista.

Ainoana rokotteen annettu raivotautirokote aiheutti epäillyn haittavaikutuksen 18 koiralle. Tapaukset kahta lukuun otta-matta olivat allergisia reaktioita. Yhdessä tapauksessa raivotautiro-kote aiheutti antokohtaan rajun hitaasti paranevan nekrotisoivan syvän tulehduksen (kuva). Re-aktion mekanismi jäi avoimeksi. Lääkelaitoksen eläinlääkehaitta-vaikutustietokannassa ei aiemmin ole kuvattu vastaavia tapauksia.

Yksi ilmoitus saatiin koiran injektioaikan sarkoomasta. Koira oli saanut elämänsä aikana useita erilaisia rokotteita. Eläin-lääkäreitä muistutetaan, että tämä vakava sairaus voi iskeä kissojen lisäksi myös muihin eläimiin, kuten koiriin ja fretteihin. Jokai-sesta tapauksesta on tärkeä tehdä haittavaikutusilmoitus, erityisesti koska injektioaikan sarkoomasta tehdään epidemiologista selvitystä EU:ssa.

Epäillystä tehon puutteesta saatiin 9 ilmoitusta. Neljä ilmoi-tuksista koski vientivaatimusrajan ylittämätöntä rabiestiitteriä roko-tuksen jälkeen 13 koiralla. Kaksi näistä koirista oli saanut rabiesro-kotteen elämänsä aikana kahdesti, muut kerran. Lääkelaitos vastasi palautteessaan, että raivotautiro-kotteiden tehoa mitataan myyn-tilupaa edeltävissä tutkimuksissa vasteella tautialtistukselle (tässä tapauksessa raivotaudille), eikä pelkällä tiitterinmuodostuksella. Raivotautirokotteita ei siis ole tehty nostamaan tiittereitä vien-tivaatimusrajan yli, vaan suojaa-maan sairaudelta infektioilant-teessa. Loput viisi tapausta, joissa epäiltiin tehon puutteesta, koskivat yhdistelmärokotteiden parvo-komponentin tehoa. Kaikki viisi tapausta luokiteltiin vakaviksi. Tapauksen tutkimukset ovat vielä kesken Eivirassa, ja niihin pala-taan TABU-lehdessä kun tulokset valmistuvat.



Epäillyt haittavaikutukset kissalla

Kissan epäillyistä immunologisten eläinlääkkeiden haitoista tehtiin 52 ilmoitusta. Suurin osa koski al-lergisia reaktioita, mutta useita il-moituksia tehtiin myös epäspesi-fisistä oireista jotka ilmenivät 1–2 päivän aikana rokotuksen jälkeen. Tällaisia olivat kuume, heikko ruokahalu ja väsymys. Kaksi il-moitusta tehtiin rokotuksen aihe-uttamasta paikallisreaktiosta. Yh-tään ilmoitusta ei saatu injektio-paikan sarkoomasta.

Anafylaktisia reaktioita oli kahdeksan. Kuvausten perusteella ne eivät poikkea aiempina vuosi-na ilmoitetuista reaktioista, mutta kirjallisuudessa yleensä kuvatuista reaktioista ne poikkeavat. Lääke-laitokselle tehdyissä ilmoituksissa tavallisimmat oireet olivat ylei-syysjärjestyksessä: letargia (apea, väsynyt, voimaton), oksenta-minen, pahoinvointi (sisältäen maininnan kuolaamisesta), ripuli, levottomuus ja kalpeat limakal-vot. Nopea ja heikko syke, shokki ja alilämpö oli mainittu kerran. Yhtään mainintaa hengitysvaike-udesta ja pään kutinasta ei tehty, vaikka ne ovat kirjallisuuden (2) mukaan kissan anafylaksian tyypillisimmät piirteet. Emme tiedä eron syytä. Pyydämme, että eläinlääkärit ilmoituksissaan ku-vaisivat mahdollisimman yksityis-kohtaisesti kissan anafylaktisesta reaktiosta tekemänsä havainnot, jotta asiasta saadaan lisätietoa.

Kolme ilmoitusta koski neljän kissan kuolemaa. Kolmessa tapa-uksessa voitiin melkoisella var-muudella todeta, että rokotuksen syy-suhde oli epätodennäköinen. Yhdessä tapauksessa kissa sai ro-kotuksesta anafylaktisen reaktion, ja vastasi melko hyvin annettuun asianmukaiseen hoitoon. Kotiu-tuksen jälkeen kissa kuitenkin menehtyi yön tuntien aikana. Lää-

kelaitoksen konsultoima asiantun-tija muistuttaa, että anafylaktinen shokki voi uusiutua ja siksi on tärkeää, että eläintä tarkkaillaan ja hoidetaan riittävän kauan.

Ilmoituksissa kissojen ikä oli tavallisimmin 2–5 vuotta, ja toiseksi tavallisin ikä oli pentuikä (3–6 kk), kuten koirilla. Rotuja ei ollut yhtä monia kuin koirilla. Il-moituksissa esiintyvät rodut ovat kotikissa (21 ilmoitusta), ragdoll (16 ilmoitusta), persialainen (3 ilmoitusta), eurooppalainen (3 ilmoitusta), pyhä birma (2 ilmoi-tusta), sekä siperiankissa, somali, javaneesi, balineesi, maine coon, itämainen kissa (1 ilmoitus kus-takin). Viime vuonna pohdimme TABUssa ragdoll-rodun yliedus-tusta rokotehaittavaikutuksissa. Yliedustusta ei todennäköisesti aiheuta rodun herkkyys rokot-teille vaan valvutuneiden kissan-omistajien aktiivisuus. Tällaisen kissan omistaja ilmoittaa kissan epäillystä haittavaikutuksesta herkemmin kuin esimerkiksi koti-kissan omistaja kissansa epäspesi-fisistä oireista.

Yhtään ilmoitusta epäillystä tehon puutteesta kissoilla ei tehty.

Epäillyt haittavaikutukset hevosella, naudalla ja sialla

Ilmoituksia epäillyistä haitois-ta tuotantoeläimillä tehtiin seit-semän. Näistä yksi koski sikaa, kaksi nautaa ja loput hevosta. Tehon puutetta epäiltiin nautan pä-lvisilsarokotteella. Tapaus jäi epä-selväksi, koska rokotteen säilytyk-seen ja käyttötapaan liittyi epäily-jä. Hevosinfluenssarokote aiheutti paiseen hevosella, ja kahdessa ta-pauksessa yhdistelmärokote nos-ti hevosella kuumeen. Toisessa kuumetapauksessa todettiin myös poikkeuksellinen kaulan jäykkyys ja kipu.

Sikalassa todettiin kolme päi-vää kahden eri rokotevalmisteen käytön jälkeen sikojen liikkuvan huonosti. Kuusi vuorokautta rokotusten jälkeen noin kymme-nen sikaa oli syömättömiä ja viisi makasi. Parilla sialla todettiin korvanreunoissa punoitusta ja näppyliitä ja muutamalla sialla kuumetta. Rokottamattomilla sioilla ei ollut oireita. Ilmoituksen

tiedot olivat paikoin puutteellisia, koska tilalla oli käynyt useita eri eläinlääkäreitä. Toinen käytetyistä rokotteista oli yhdistelmärokote, jonka valmisteyhteenvedossa mainitaan haittavaikutuksina lämmön nousu ja liikkumishaluttomuus. Koska oireet olivat poikkeuksellisen vakavia ja pitkäaikaisia, toisin kuin tälle valmistelle on tyypillistä, pidettiin alustavasti syy-yhteyttä epätodennäköisenä. Koska ajallinen yhteys kuitenkin sopi, Lääkelaitos pyysi kiireellisesti asianomaiselta lääketukulta luettelon niistä eläinlääkäreistä, joille kyseistä rokote-erää oli toimitettu. Soittokierroksen tuloksena saatiin tietää, ettei missään muualla oltu havaittu ongelmia tästä rokotevalmisteesta. Tapaus jäi osin avoimeksi, koska rokotteet voivat joissain tapauksissa aiheuttaa immunosuppression kautta subkliinisten tilojen puhkeamisen kliiniseksi oireiksi. Tässä tapauksessa voitiin kuitenkin todeta, etteivät valmisteet itsessään aiheuttaneet kuvattuja haittoja.

Pohdinta

Merkittävimpiä muutoksia olivat koirien ei-vakavista ja vakavista allergisista reaktioista tehtyjen il-

moitusten väheneminen sekä kissojen allergisista reaktioista tehtyjen ilmoitusten lisääntyminen. Onko kyse todellisista ilmiöistä vai ilmoitusaktiivisuuden muutoksesta? Koska ilmoituksia on niukasti, eläinlääkkeitä myydään rajallisia määriä ja ilmoitusaktiivisuuteen vaikuttavat monet subjektiiviset tekijät, muutoksiin on suhtauduttava varauksella (3). Silti jo vuonna 2003 nähtiin, että eläinlääkäreiden voimakkaasti lisääntyneen ilmoitusaktiivisuuden taustalla oli todellinen haittavaikutustapausten kertymä. Vaikka yksittäisen ilmoituksen arvo on niukka, voi siitäkin olla itse ilmoittajalle hyötyä, kuten yllä mainitun sikalan tapauksessa. Tapauskertymä antaa viranomaiselle työkalun tarttua ongelmiin.

Tällä hetkellä valtaosa ilmoituksista koskee yksittäisiä lemmikkejä. Emme toistaiseksi ole saaneet yhtään ilmoitusta esimerkiksi epäillystä ympäristöhaitasta tai haitasta siipikarjaparvessa. Silti tämän tyyppisiä haittoja epäilemättä ilmenee. Edellytys sille, että viranomaisiin pystyy puuttumaan mahdollisiin ongelmakohtiin, joita eläinlääkäreiden haittavaikutusilmoitukset koskevat, on se, että raportointi

on riittävää. Ongelma saattaa piiloutua niukan materiaalin ja harhaanjohtavien havaintojen taakse. Saimme taannoin lukuisia ilmoituksia samanaikaisesti annettujen koirarokotteiden haittoista. Melkein kaikki ilmoittajat olettivat, että allerginen reaktio aiheutui kolmos- tai nelosrokotteesta, ei samaan aikaan annettusta rabiesrokotuksesta. Vasta kun saimme ilmoituksia pelkistä rabiesrokotteista, pystyimme päättämään, että ne ovat jotta-kuinkin yhtä allergeenisia kuin muutkin koirien rokotteet.

Kirjallisuus

1. Tjälve, H. Läkemedelsbiverkningar hos djur rapporterade under 2004, del 2. Svensk Veterinärtidning 2005;14:17-24.
2. Waddell, L.S. Systemic anaphylaxis. Kirjassa: Textbook of Veterinary Internal Medicine, Ettinger SJ, Feldman EC. 6th ed, Elsevier Inc 2005.
3. Palva, E. Mitä tietoa haittavaikutusilmoituksilla voidaan saada? TABU 2000;6:13-14.

Eläimen samanaikainen rokottaminen

Rokotteiden yhteiskäytöstä eläimellä esitetään silloin tällöin kysymyksiä Eviran ja Lääkelaitoksen eläinlääkäreille.

Kun eläinrokote saa myyntiluvan, sille laaditaan valmisteyhteenvedo. Se on dokumentti, joka perustuu myyntiluvan haltijan teettämiin tutkimuksiin ja myyntilupia myöntävän viranomaisen tekemään tieteelliseen arviointiin näistä valmistetta koskevista tutkimuksista. Jos rokotteen turvallisuuden ja tehon ei ole todettu muuttuvan käytettäessä sitä samanaikaisesti jonkin muun rokotevalmisteen kanssa, tästä on maininta valmisteyhteenvedon kohdassa *4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset*. Jos yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu muiden rokotteiden kanssa, tästä mainitaan standardilauseella *Rokotteen turvallisuudesta ja tehosta yhteiskäytössä ... ei ole tietoa saatavilla. Siksi suositellaan, ettei mitään muita rokotteita anneta {X}päivän aikana ennen tällä valmisteella rokottamista tai sen jälkeen*. Vanhempien rokotteiden valmisteyhteenvedoissa sanamuodot voivat vaihdella.

Valmisteyhteenvedo opastaa käyttäjää käyttämään lääkettä oikealla tavalla; siten kuin valmiste on tutkimuksilla todettu turvalliseksi ja tehokkaaksi. Tilanteissa, joissa ei ole käytettävissä sopivaa valmistetta, eläinlääkäri voi käyttää lääkkeitä poiketen siitä, mitä hyväksytyssä valmisteyhteenvedossa on esitetty (*off-label*-käyttö). Tämä tarkoittaa, että lääkettä voi käyttää esimerkiksi eläinlajilla, jota ei ole mainittu valmisteyhteenvedon kohde-eläinlajina, annoksella, joka ylittää valmisteyhteenvedon annostusohjeen tai eri tavalla kuin valmisteyhteenvedossa on suositeltu.

Hoitopäätöksiin liittyy aina eläinlääkärin arvio hyödyistä ja mahdollisista haitoista. Hyöty-haitta-arvio on erityisen tärkeä tilanteessa, jossa harkitaan lääkkeen *off-label*-käyttöä. Eläinlääkärillä on tiedonantovelvollisuus asiakkaalle. Samoin kuin asiakkaan kanssa pohditaan tutkimuksia, hoitotoimenpiteitä ja lääkityksiä, eläinlääkärin on kerrottava rokotteista. Eläinlääkärin tulisi antaa tietoa asiakkaalle niistä eduista ja haitoista, jotka liittyvät rokottamiseen yhtäaikaan tai erikseen (taulukko). Asiakas tekee eläinlääkäriltä saamiensa tietojen perusteella päätöksen siitä, annetaanko hänen eläimelleen rokotteet, joiden yhteiskäyttöä ei ole tutkittu, yhtä aikaa vai eri ajankohtina.

Yhteenveto rokotteiden yhteiskäytön hyödyistä ja haitoista

	<i>Rokotteet, joiden yhteiskäyttöä ei tutkittu, annetaan samanaikaisesti</i>	<i>Rokotteet, joiden yhteiskäyttöä ei tutkittu, annetaan eri aikoina</i>
<i>Hyöty</i>	<i>Potilaalle mukavampi Asiakkaalle ajan- ja rahansäästö</i>	<i>Rokotteiden turvallisuus ja teho tiedetään Jos rokote aiheuttaa haittavaikutuksen, valmiste on helppo tunnistaa</i>
<i>Haitta</i>	<i>Jos rokote aiheuttaa haitan, on mahdotonta sanoa, mikä rokote aiheutti reaktion Valmisteiden teho ja turvallisuus yhteiskäytössä epävarma</i>	<i>Potilasmukavuus kärsii Asiakkaalle ajan- ja rahankulua</i>

Yhteiskäyttö voi heikentää eri antigeenien aikaan saamaa suojaa. Tämä tehon heikennys voi kohdistua yhteen tai useampaan komponenttiin. On myös mahdollista, ettei yhteisvaikutuksia ilmene. Viranomainen eikä myyntiluvan haltija ei voi suositella valmisteiden yhteiskäyttöä, jos sen vaikutuksia ei tunneta. Kuten edellä on todettu, valmisteyhteenvedossa on tällöin varoitus asiasta. Päätös vastuu rokotusten suorittamistavasta on omistajalla, mutta eläinlääkärin tehtävänä on varmistaa, että omistaja voi tehdä päätöksen tietoon perustuen.

Tita-Maria Muhonen Lääkelaitokselta ja Liisa Kaartinen Evirasta

Antibioottijäämät maidossa eläinlääkkeen haitta- vaikutuksena

Eläinlääkkeen haittavaikutuksena on totuttu pitämään lähinnä ei-toivottua reaktiota hoidetussa eläimessä. Merkittäviä haittoja ovat kuitenkin myös haitat eläinlääkettä käyttäneellä ihmisellä, eläinlääkkeen puutteellinen teho, ympäristöhaitat ja tuotantoeläimillä käytettävien lääkkeiden puutteellinen varoika, mikä ilmenee lääkettä esim. lihassa, maidossa tai munissa. Toivomme, että kaikista näistä haittatyypeistä ilmoitetaan Lääkelaitokselle. Vuodesta 2001 lähtien Lääkelaitos on saanut seitsemän ilmoitusta tapauksista, joissa antibiootteja on löytynyt lehmänmaidosta varoajan jälkeen. Kaikissa tapauksissa oli kyse utaretulehduksen mikrobiolääkehoidosta laktaatiokaudella (kuusi tapausta) tai umpeenpanon jälkeen (yksi tapaus). Lehmät olivat muuten terveitä. Jäämät todettiin kaikilta mikrobiologis-

la T101-testillä, joka tehtiin joko tilalla, meijerissä tai molemmissa paikoissa. Yhdessä tapauksessa jäämät varmistettiin kemiallisella testillä laboratoriossa.

Jäämät eivät liittyneet tiettyihin eläinlääkevalmisteisiin. Kolmessa tapauksessa lehmää oli hoidettu lihakseen annetulla prokaiinipenisilliinillä ja kahdessa tapauksessa penetamaatilla. Yhtä lehmää oli hoidettu ampisilliinia ja kloksasilliinia sisältävillä utaretubeilla ja yhtä sekä prokaiinipenisilliinillä että umpeenpanotuubeilla, jotka sisälsivät ampisilliinia ja kloksasilliinia.

Pienestä materiaalista ei erotu ikä- eikä rotupainotusta. Lehmien iät vaihtelivat kahdesta 12 vuoteen (mediaani 4 vuotta). Lehmä oli useimmissa tapauksissa hoidettu suurimmilla suositelluilla annoksilla ja pitkään, yhdessä tapauksessa yhden vuorokauden suositusta pitempään. Yksi lehmä sai penetamaattia noin neljänneksen suositusannosta enemmän. Vaikka eläinlääkäri määräsi sille yhden vuorokauden suositusta pidemmän varoajan, tämä ei riittänyt.

Jäämiä löytyi T101-testillä 3–19 vrk (mediaani 7 vrk) va-

roajan päättymisen jälkeen. On mahdollista, että testi on liian herkkä. Tapauksessa, jossa T101-testiä käytettiin rinnan kemiallisen määrittelyn kanssa, jälkimmäinen osoitti MRL-arvon ylittävää pitoisuutta yksi vuorokautta varoajan jälkeen, kun T101-testin tulos oli positiivinen kolme vuorokautta varoajan päättymisen jälkeen.

Solumäärällä voi olla vaikutusta testaustulokseen. Samoin maidossa olevat elimistön omat antimikrobiset aineet voivat antaa vääriä positiivisia tuloksia. Mikrobiologisten testien välillä voi olla eroja, joten positiivinen tulos on varoajan ylitystä epäiltäessä hyvä varmistaa kemiallisella menetelmällä. On myös mahdollista, että sairaalla eläimellä antibioottia jää tulehduksen vaurioittamaan utarekudokseen, mistä se vapautuu normaalia hitaammin.

Varoajat on määritelty terveillä eläimillä tehdyissä jäämätutkimuksissa, ja ne lasketaan lehmäryhmän keskiarvosta, mikä jättää mahdollisuuden yksilöiden sisäisiin ja yksilöiden välisiin vaihteluihin.

Jouko Koppinen