

4.2003

TA
BU

L Ä Ä K E I N F O R M A A T I O T A L Ä Ä K E L A I T O K S E L T A
LÄKEMEDELINFORMATION FRÅN LÄKEMEDELSVERKET, FINLAND | DRUG INFORMATION FROM THE NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES, FINLAND

*Välttämätön yhteistyö – pelisäännöt avoimiksi 3
Ummetuksen hoito 4
Teriparatidi 7
Olmesartanamideksimiili 8
Ruoansulatuskanavaan kohdistuneet lääkehaittavaikutukset Suomessa ajalta 1973–2003 9
Lakritsia lääkkeissä ja makeisissa 11
Homeopaattisista lääkkeistä tiivistetysti 13
Kertakäyttöiset*



Pääkirjoitus

Hannes Wahlroos 3 Välttämätön yhteistyö – pelisäännöt avoimiksi

Seppo Niemelä 4 Ummetuksen hoito

Uutta lääkkeitä

Markku Toivonen 7 Teriparatidi

Markku Pasanen 8 Olmesartaanimedoksiimi

Haittavaikutuksista

Jyrki Vanakoski | Erkki Palva |

Leena Sommarberg 9 Ruoansulatuskanavaan kohdistuneet lääkehaittavaikutukset Suomessa ajalta 1973–2003

Rohdosvalmisteista

Anna-Liisa Enkovaara 11 Lakritsia lääkkeissä ja makeisissa
Sari Koski 13 Homeopaattisista lääkkeitä tiivistetysti

Terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista

Hely Reinikka-Railo 14 Kertakäyttöiset sairaanhoitotarvikkeet ja vaaratilanteet

Ex tempore

18 Lääkkeiden saatavuusongelma – syiden selvittäminen välttämätöntä
19 Tulehduskipulääke nimesulidin turvallisuus
20 Euroopan farmakopean uusin täydennysosa voimaan
20 Usein kysytyt kysymykset -palsta
20 Ylilääkäri, dosentti Eva Alhavelle professorin arvonimi



Hannes Wahlroos
YLIJOHTAJA, PROFESSORI
Lääkelaitos

Välttämätön yhteistyö – pelisäännöt avoimiksi

Arvostettu British Medical Journal (BMJ) uhrasi viime toukokuussa¹ runsain mitoin palstatilaansa lääkärien, tutkijoiden ja lääketieteellisuuden välisten suhteiden pohdinnalle. Aiheen pohdinnoille antoi muun muassa lehdes-
sä julkaistu meta-analyysi lääketieteellisuuden sponsoroimien lääketutkimusten tulosten julkaisemisesta.²

Läätieteellisuuden ja lääkärien kietoutuminen toisiinsa on yleismaailmallinen ilmiö. Tosiasia on, että käytännöllisesti katsoen kaikki viimeisen 60 vuoden aikana kehitetyt lääkkeet on kehitetty ja tuotettu nimenomaan lääketieteellisyydessä. Yhtä selvää on, että uusia lääkkeitä ei ole voitu eikä voida tutkia ja kehittää ilman yhteistyötä lääketieteen asiantuntijoiden kanssa olivatpa nämä tutkijoita tai käytännön klinikoita.

Ongelmaksi yhteistyö ja kanssakäyminen muodostuu silloin, kun lääketieteellisuuden tutkimustoiminnalla, pr-
toiminnalla (mm. potilasjärjestöissä), myynninedistämällä, informaation levittämällä tai markkinoinnilla on ei-toivottuja yhteiskunnallisia vaikutuksia. Näitä voivat olla esimerkiksi väestön luottamuksen vaarantuminen lääkkeiden määräämisen riippumattomuuteen, lääketutkimustulosten ja niiden julkaisemisen vääristyminen sekä yhteiskunnassa moitittavaksi säädetty etuuksien ja lahjojen luovuttaminen, pyytäminen tai hyväksyminen.

Huolestuttava on esimerkiksi edellä viitatussa tutkimuksessa todettu havainto, jonka mukaan lääketieteellisuuden tukema tutkimus johtaa useammin kyseisen lääkeyhtiön lääkettä suosivaan lopputulokseen verrattuna tutkimuksiin, joita on tuettu muista lähteistä. Tätä ei voitu selittää tutkimuksen laadulla. Ilmiön arveltiin perustuvan soveltumattomien vertailulääkkeiden tai niiden annosten valintaan ja julkaisuharhaan.

Yhdysvalloissa on arvioitu toimivan noin 80 000 lääke-esittelijää, joiden toimintaa tuki vuonna 2001 lääketieteellisuuden 19 miljardin dollarin myynninedistämishoito.³ Suomessa mittakaava on luonnollisesti kokonaan toinen. Täällä on kuitenkin jouduttu eri yhteyksissä selvittämään kielletyn ja sallitun rajaa tapauksissa, jotka koskevat esimerkiksi lääkäreille kustannettuja matkoja tai vastikkeetta luovutettuja hyödykkeitä.⁴

Lakeja, viranomaisvalvontaa ja eri tahojen itsesääntelyä on tarkennettu ja niin voidaan tehdä jatkossakin. Vieläkin tärkeämpää olisi aikaansaada koko lääkealalle suomalaisen yhteiskuntaan sopiva, kanssakäymisen eri muodot kattava ja avoimuutta korostava käyttäytymiskoodi. Ongelmatilanteet vähenevät, jos yhteistoiminnan avoimuutta – mukaan lukien hankkeiden rahoitus – lisätään.

¹ *BMJ Volume 326, 31 May 2003.*

² *Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O: Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. BMJ 326: 1167-1170, 2003.*

³ *United States General Accounting Office. Prescription drugs: FDA oversight of direct-to-consumer advertising has limitations. GAO-03-177. October, 2002. www.gao.gov/*

⁴ *Lääkintöhallitus 24.6.1985, Dno 6508/03/82; Lääkelaitos 5.2.2001, Dnro 1261/63/2000; Eduskunnan oikeusasiamies 30.12.2002, Dnro 1082/2/99.*



Seppo Niemelä

DOSENTTI, OSASTONYLILÄÄKÄRI
Gastroenterologian osasto
OYS:n sisätautien klinikka

Ummetuksen hoito

Ummetusta esiintyy 2–20 %:lla väestöstä. Se on tavallisinta naisilla ja lisääntyy iän myötä. Vaivana ovat kovat ulosteet, vähäinen ulostuskertojen määrä ja joskus myös ulostamisvaikeudet. Tavallisimmin käytettyjen kriteerien mukaan ummetuksella tarkoitetaan tilannetta, jossa ulostuskertoja on vähemmän kuin kolme viikossa ja ulosteet ovat kovia, ulostaminen vaatii usein ponnistusta ja oireita on ollut vähintään 12 viikon aikana vuoden kuluessa. Ummetuksen diagnostiikasta ja hoidosta on julkaistu vastikään sekä ulkomaisia (1) että kotimaisia yleiskatsauksia (2).

Ummetuksen syinä voivat olla elämäntapaan ja ruokavalioon liittyvät seikat, rakenteelliset syyt, eräät lääkkeet, endokriiniset, metaboliset ja neurologiset sairaudet (taulukko 1). Ummetusvaivan alkaminen tai pahentuminen uuden lääkkeen aloittamisen myötä on hyvä anamnestinen vihje. Orgaaniset syyt on syytä sulkea pois erityisesti, jos oireet ovat uusia tai niihin liittyy veriulostetta, anemiaa tai laihtumista. Tavallisesti ei selvää orgaanista syytä kuitenkaan löydy, ja oireita pidetään toiminnallisina.

Ummetuksen eri tyypit

Oireiden ja löydösten perusteella toiminnallinen ummetus voidaan luokitella seuraavasti: hidas suolen läpikulku-aika (*slow transit*), lantionpohjan toimintahäiriö (*outlet* obstruktio, paradoksaalinen puborektalis syndrooma, anismus) tai ärtyvän suolen oireyhtymä (*irritable bowel syndrome*) (1, 3, 4, 5). Luokittelu on käytännössä hyödyllinen, vaikka monilla potilailla oireistossa on piirteitä useammasta ummetus-tyypistä. Anamneesi ja kliininen tutkimus täydennettynä laboratoriotutkimuksella – hemoglobiini, paastoveren-

sokeri, tyreoidia stimuloiva hormoni, veren kreatiniini, veren kalsium – sekä sigmoidoskopiaitutkimus ovat tavallisesti riittäviä. *Transit*-ajan tutkiminen ja defekografia (röntgenvarjoainetutkimus) tulevat joskus kysymykseen, anaali manometria ja anaalialueen neurofysiologiset tutkimukset erittäin harvoin.

Toiminnallista *slow transit* -tyypistä ummetusta sairastavilla suoli toimii kerran viikossa tai harvemmin. Uloste on liian kovaa, ummetus reagoi huonosti tavanomaiselle hoidolle ja vähitellen ulostamisen tarvekin vähenee. Pidentynyt suolen läpikulku-aika voidaan todeta *transit*-aika -tutkimuksella, jossa potilas nielee ruoansulatuskanavassa sulamattomia, pieniä röntgenpositiivisia muovikappaleita. Atonisessa koolonissa (*colon inertia*) kappaleet jäävät proksimaaliseen kooloniin tai eri puolelle koolonia, lantionpohjan lihasten toimintahäiriössä (*outlet*-obstruktio) sigmasuoleen ja rektumiin.

Lantionpohjan toimintahäiriö -tyypistä ummetusta sairastavilla ulostaminen on vaikeaa, ponnistusta vaativaa, uloste tuntuu pakkautuvan peräsuoleen ja ulostusfrekvenssi voi olla normaali, normaalia suurempi tai pienempi. Suolen läpikul-

kuaika on normaali tai lievästi pidentynyt. Tutkimuksena voidaan käyttää defekografiaa, anorektaali-manometriä ja elektromyografiaa (EMG). Defekografiassa voidaan todeta, että potilaan ulostaessa anaalisfinkteri ja erityisesti puborektaalilihas ei normaalilla tavalla relaksoidu. Manometriassa ja EMG:ssä voidaan vastaavasti todeta anaalisfinkterin paradoksaalinen supistuminen ulostamisen aikana. Tutkimukset ovat tilanneherkkiä eivätkä tulokset ole erityisen spesifisiä. Defekografiassa paljastuu myös mahdollinen rektoseele, enteroseele tai rektumin limakalvon prolapsi.

Osalla ärtyvän suolen oireyhtymää sairastavista potilaista hallitseva oire on ummetus. Oireistoon kuuluu tyypillisesti vatsakivut, -turvotus ja ulostamisvaikeus, papanamaiset ulosteet ja ajoittainen pienivolyyminen ripuli. Ärtyvän suolen oireyhtymän diagnostiikkaa ja hoitoa on käsitelty tuoreessa kotimaisessa yleiskatsauksessa (6).

Ummetuksen lääkehoito

Ummetuksen hoidon perustana ovat elämäntapaohjeet ja ruokavalio (taulukko 2). Elämäntapaohjeisiin

Taulukko 1. Ummetuksen yleisiä syytä.

Elintavat

vähäinen ravinnon kuitujen käyttö
vähäinen juomaveden käyttö
liikunnan puute
ulostamisrefleksin tarpeeton sammuttaminen

Lääkkeet

kalsiumkanavan salpaajat
diureetit
psykoosilääkkeet
masennuslääkkeet
rautavalmisteet
statiinit
tulehduskipulääkkeet
opioidit
antikolinergit
antasidit

Metaboliset ja endokriiniset syyt

kilpirauhasen vajaatoiminta
diabetes
dehydraatio
hyperkalsemia
hypokalemia
uremia

Neurologiset syyt

aivohalvaus
selkäydinvammat
multippleiskleroosi
Parkinsonin tauti

Paksusuoliperäiset syyt

rakenteelliset syyt
suolitukokset: kasvaimet
strikuurat eri syistä
anaalialueen sairaudet
toiminnalliset syyt
spastinen lantionpohja -oireyhtymä (outlet-obstruktio)
hidas suolen läpikulku-aika (slow transit)
ärtyvän suolen oireyhtymä

kuuluu normaalin ulostamistapahtuman ja -tottumusten selvittely ja opettelu. Ruokavalio-ohjeina on hyötyä ravinnon kuitumäärän ja veden käytön lisäämisestä. Ravintokuidun ohella voi käyttää lääkkeitä (bulkkilaksatiiveja). Kuitu lisää ulosteen massaa ja nopeuttaa suolen läpikulku-aikaa. Ravinnossamme on yleensä kuitua 15–20 g vuorokaudessa, kun suositeltava määrä on 25–35 g vuorokaudessa. Lisäkuitua saadaan lisäämällä vihanesten, juuresten, hedelmien, kookijyväviljatuotteiden ja leseiden käyttöä tai käyttämällä apteekista saata-

via kuituvalmisteita päivittäin 10–20 g. Ärtyvän suolen oireyhtymään liittyy ummetusta ja jopa toiminnallista outlet-obstruktiota potevilla tämä on tavallisesti riittävä hoito. Ravinnon kuitujen lisääminen aiheuttaa kuitenkin monille henkilöille ilmavaivoja eikä riittävään kuitumäärään aina päästä. *Slow transit* -tyyppistä vaikeaa ummetusta sairastaville potilaille kuitujen lisääminen ei yleensä ole riittävä hoito.

Pääosin osmoottisesti vaikuttavat laksatiivit, kuten laktuloosi, laktitoli, magnesiumamaito ja polyetyleeniglykoli (makrogoli) sopivat käytettäväksi, jos kuidun lisääminen ei yksin auta. Laktuloosi ja laktitoli ovat disakkarideja, jotka pilkkoutuvat suollessa vasta paksusuolen bakteerien vaikutuksesta, muodostavat suolen pH:ta laskevia happoja ja keräävät nestettä paksusuoleen. Laktuloosi ja laktitoli sopivat nopeasti vaikuttavina hyvin täydentämään kuitujen laksatiivista vaikutusta. Laktuloosi ja laktitoli aiheuttavat ilmavaivoja, mikä rajoittaa niiden käyttöä, eikä niiden teho ei useinkaan riitä vaikeaa ummetusta sairastavilla. Magnesiumamaito ei yleensä aiheuta ilmavaivoja ja se sopii myös erityisesti kuitulääkityksen lisänä käytettäväksi. Hypermagenesemian vaara on olemassa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

Makrogoli on osmoottinen laksatiivi, joka ei merkittävästi imeydy suolesta (7). Sitä on käytetty jo lähes 20 vuotta paksusuolen tyhjennysaineena koloskopiaa varten. Viime vuosina sitä on ryhdytty käyttämään myös kroonisen ummetukseen hoitoon (7). Annospusseihin pakattu makrogoli sekoitetaan lasilliseen juomavettä, ja suoli alkaa toimia muutaman tunnin kuluessa. Aine on tehokas ja se on osoittautunut tutkimuksissa ja käytössä myös turvallisiksi (8). Makrogolivalmistetta kannattaa käyttää erityisesti vaikeaa *slow transit* -ummetusta potevilla. Haittavaikutuksina voi kuitenkin ilmetä ilmavaivoja, pahoinvointia, liiallista ripulia ja siihen liittyen kuivumista ja ulosteinkontinenssia. Valittavasti lääke on verrattain kallis eikä sairausvakuutukseen korvaa sitä.

Suolta stimuloivat laksatiiveja ovat senna-, bisakodyyli- ja natriumpikosulfaattivalmisteet. Suolta sti-

Taulukko 2. Ummetuksen hoito

Lievä ummetus

lisää ravinnon kuitumäärä
ylimääräiset 2 lasillista vettä
aina aterioiden jälkeen
bulkkilaksatiivi ja/tai laktuloosi
tai laktitoli

Ärtyvän suolen oireyhtymä ja ummetus

bulkkilaksatiivi ja ruokavalio-ohjeet

Lantionpohjan toimintahäiriö -oireyhtymä

ulostusfysiologian opettelu
bulkkilaksatiivi
biopalautehoito

Hidas suolen läpikulku-aika, vaikea ummetus

makrogoli ja tarvittaessa stimuloiva laksatiivi
biopalautehoito
kirurginen hoito

muloivien laksatiivien on aikaisemmissa tutkimuksissa epäilty vaurioittavan suolen hermostoa (9) ja johtavan pitkäaikaisesti käytettynä suolen lamaantumiseen. Myöhemmissä tutkimuksissa tätä ei selvästi ole voitu vahvistaa (10), mutta stimuloivien laksatiivien pitkäaikaiskäyttöön suhtaudutaan vielä varovaisesti. Suolen tyhjentyminen niillä voi olla voimakasta ja kivuliastakin. Natriumpikosulfaatti on tippoina kätevästi suun kautta annosteltava, ja potilaalle sopiva annos voidaan kokeilla. Vaikeassa *slow transit* -tyyppisessä ummetuksessa makrogolivalmiste ja tarvittaessa käytettävä stimuloiva laksatiivi on usein tehokkain.

Prokineettinen sisapridi nopeuttaa koolonin läpikulku-aikaa ja helpottaa ummetusta (11). Sisapridi voi kuitenkin aiheuttaa myös kivuliaita spasmeja. Sisapridin käyttöön otettu liittyvän hankalia interaktioita muiden lääkkeiden kanssa eikä sen käyttö ole enää suotavaa. Toistaiseksi Suomessa ei ole käytössä tehokkaita koolonin motiliteettia lisääviä prokineettisiä lääkkeitä. Tegaserodi on uusi 5-hydroksitryptamiini (5-HT₄) reseptorin agonisti, jonka on todettu auttavan erityisesti ummetustyyppistä ärtyvän suolen oireyhtymää sairastavia potilaita (6).



Muita hoitomuotoja

Biopalautehoidossa pyritään rentouttamaan lantionpohjan lihaksia ja palauttamaan lantionpohjan lihasten normaali toiminta ulostamisen yhteydessä. Hoidosta on todettu olevan hyötyä erityisesti lantionpohjan toimintahäiriötä sairastavilla (12), joskin oireisto vähitellen pyrkii uusiutumaan hoidon loputtua (13). Hoitoa antavat tähän hoitomuotoon perehtyneet fysioterapeutit. Hoitoa kannattaa harkita siihen hyvin motivoituneilla potilailla, joilla normaalin ulostamistapahtuman selvittely ja lääkehoidot eivät ole tuottaneet riittävää tulosta.

Kirurginen hoito, tavallisesti kolektomia ja ileorektaalianastomosi, tulee kysymykseen potilailla, joilla on vaikea *slow transit*-tyyppinen ummetus, johon muu hoito ei tehoa (14).

Kirjallisuus

1. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on constipation. *Gastroenterology* 2000; 119: 1761-76.
2. Arkkila P. Kroonisen vaikean ummetuksen diagnostiikka ja hoito. *Suom Lääkäril* 2002; 57: 1785-89.
3. Bharucha AE, Phillips SF. Slow transit constipation. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 77-95.
4. Rao SSC. Dyssynergic defecation. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 97-114.
5. Jost WH, Schrank B, Herold A, Leiss O. Functional outlet obstruction: anismus, spastic pelvic floor syndrome, and dyscoordination of the voluntary sphincter muscles. Definition, diagnosis and treatment from the neurologic point of view. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 449-53.
6. Silvennoinen J. Lievitystä ärtävään suoleen. *Suom Lääkäril* 2002; 13-14: 1511-14.
7. Andorsky RI, Goldner F. Colonic lavage solution (polyethylene glycol electrolyte lavage solution) as a treatment for chronic constipation: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 261-5.
8. Corazziari E, Badiali D, Bazzocchi G ym. Long term efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. *Gut* 2000; 46: 522-6.
9. Smith B. Effect of irritant purgatives on the myenteric plexus in man and the mouse. *Gut* 1968; 9: 139-43.
10. Kiernan JA, Heinicke EA. Senosides do not kill myenteric neurons in the colon of the rat or mouse. *Neuroscience* 1989; 30: 837-42.
11. Van Outryve M, Milo R, Toussaint J, Van Eeghem P. "Prokinetic" treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome: a placebo-controlled study of cisapride. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 49-57.
12. Chiotakakou-Faliakou E, Kamm Ma, Roy AJ, Storrie JB, Turner IC. Biofeedback provides long term benefit for patients with intractable, slow and normal transit constipation. *Gut* 1998; 42: 517-21.
13. Ferrara A, De Jesus S, Callagher JT ym. Time-related decay of the benefits of biofeedback therapy. *Tech Coloproctol* 2001; 5: 131-5.
14. Luukkonen P. Ummetus. Kirjassa: Höckerstedt K, Färkkilä M, Kivilaakso E, toim. *Gastroenterologia*. Jyväskylä: Kustannus Oy Duodecim 2000; 53-8.

Teriparatidi

Forsteo 20 µg/50 µl injektioneste, Eli Lilly Nederland B.V., Alankomaat

Teriparatidin käyttöaihe on todetun osteoporoosin hoito postmenopausalisilla naisilla. Nikamamurtumien, mutta ei lonkkamurtumien, ilmaantuvuuden on osoitettu pienenevän merkittävästi. Suositeltu annos on 20 mikrog kerran päivässä pistetynä ihon alle reiden tai vatsan alueelle. Hoidon kesto on korkeintaan 18 kuukautta, koska tietoa pidempien hoitajaksojen turvallisuudesta ei toistaiseksi ole. Rajoitus perustuu osaksi myös siihen, että rotilla todettiin osteosarkooman ilmaantuvuuden suurenemista, minkä vuoksi kliiniset tutkimukset keskeytettiin ja hoitoaika rajoitettiin. Tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden jälkiseurannassa ei ole todettu viitteitä suurentuneesta osteosarkooman ilmaantuvuudesta. Osteoporoosia potevilla miehillä teriparatidihoito lisäsi luun mineraalitiheyttä vaikuttamatta nikamamurtumien ilmaantuvuuteen.

Farmakologia

Teriparatidi on ihmisen lisäkilpirauhshormonin 1–34 N-terminaalinen fragmentti, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla *E. coli* -bakteerissa. Parathormonin tavoin se kiihdyttää luun muodostusta lisäämällä osteoblastien aktiivisuutta, lisää epäsuorasti kalsiumin imeytymistä ruoansulatuskanavasta, kalsiumin tubulaarista reabsorptiota ja fosfaatin eritystä virtsaan. Kliinifarmakologi-

sisä tutkimuksissa todettiin luun mineraalitiheyden (BMD) ja luun muodostusta kuvaavien biokemiallisten muuttujien (luuspesifinen alkaalinen fosfataasi ja prokollageeni I karboksiterminaalinen propeptidi) nopea nousu. Luun resorptiota kuvaavat muuttujat nousivat sekundaarisesti. Teriparatidi lisäsi kalsiumin erittymistä virtsaan, mutta hoitotutkimuksissa ei todettu hyperkalsemian ilmaantuvuudessa merkittävä eroa lumehoitoon. Seerumin kalsiumpitoisuus suureni ohimenevästi. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on virtsakitauti tai munuaisten vajaatoiminta.

Teriparatidin metaboliaa ja eritystä ei ole tutkittu, mutta sen uskotaan tapahtuvan pääasiassa maksassa ja munuaisissa, kuten parathormonin.

Teho

Teriparatidin tehoa postmenopausaalisen osteoporoosin hoidossa on pääasiassa selvitetty yhdessä satunnaistetussa, kaksoissokossa ja lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 1 637 naista. Kaikille annettiin kalsium- ja D-vitamiinilisä päivittäin. Hoidon keston mediaani oli 19 kk. Tutkimuksessa käytettiin kahta teriparatidiannosta (20 µg tai 40 µg vuorokaudessa). Noin 90 %:lla naisista oli tutkimuksen alkaessa vähintään yksi pienienerginen murtu-

ma ja BMD T-score < -2,5 merkinä osteoporoosista. Teriparatidi vähensi uusien nikamamurtumien ilmaantuvuutta merkittävästi kummallakin annoksella, eikä annosten välillä todettu eroa. Nikamamurtumien suhteellinen riski lumeryhmään nähden oli 0,35 (95 %:n luottamusväli 0,22–0,55). BMD lisääntyi hoidon aikana lannerangassa 9 % ja lonkassa 4 % lumeryhmään nähden. Lonkkamurtumien ilmaantuvuus ei kuitenkaan vähentynyt. Sen sijaan kaikkien muiden murtumien suhteellinen riski pieneni lumeryhmään nähden. Hoidon päätyttyä potilaita seurattiin (mediaani 18 kk), ja uusien nikamamurtumien ilmaantuvuus oli hoidon jälkeen 41% lumeryhmään nähden. Seurannan aikana käytettiin myös muita osteoporoosilääkkeitä.

Turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmien ilmoitetut haittavaikutukset olivat pahoinvointi, raajakivut, päänsärky ja huimaus. Teriparatidi lisää virtsahapon pitoisuutta seerumissa, mutta kihdin tai virtsakivien ilmaantuvuuden ei todettu verraten pienessä aineistossa lisääntyneen. Vasta-aiheita ovat yliherkkyyden lisäksi hyperkalsemia, vaikea munuaisten vajaatoiminta, hyperparatyreoosi, Pagetin tauti, selittämätön seerumin alkaalisen fosfataasin nousu ja aiempi luuston sädehoito.

Teriparatidi on todetun osteoporoosin hoitoon tarkoitettu parathormonifragmentti, joka lisää luun muodostusta. Se on arvokas vaihtoehto postmenopausaaliseen osteoporoosiin naisilla, joilla on todettu nikamamurtumia. Tehoa lonkkamurtumien estossa naisilla tai miesten osteoporoosiin liittyvien murtumien estossa ei ole osoitettu. Hoitoaika on rajoitettu 18 kuukautteen turvallisuussyistä. Riittävästä kalsiumin ja D-vitamiinin saannista on huolehdittava hoidon aikana. Hoitajakson päätyttyä on syytä harkita luun resorptiota estävän hoidon aloittamista.

Lisätietoja valmisteesta (European Public Assessment Report, EPAR ja valmisteyhteenveto) on osoitteesta www.emea.eu.int

Olmesartaanimedoksimiili

Olmetec 10 mg, 20 mg ja 40 mg tabletit, Oy Sankyo Pharma Finland Ab, Saksa
Iperfenol 10 mg, 20 mg ja 40 mg tabletit, Menarini Internatiol, Luxemburg

Olmesartaanimedoksimiilia on uusi angiotensiini II -reseptorin (tyyppi AT₁) antagonistin hypertension hoitoon.

Olmesartaanin verenpainetta alentava teho on suhteessa annokseen. Suositeltu aloitusannos on 10 mg kerran päivässä. Annosta voidaan suurentaa korkeintaan 40 mg:aan vuorokaudessa. Hydroklooritiatsidin (12,5 mg tai 25 mg) on osoitettu lisäävän olmesartaanin tehoa. Iäkkäillä potilailla olmesartaanin AUC oli jopa 44 % suurempi kuin nuorilla, ja siksi enimmäisannos iäkkäille potilaille on 20 mg kerran päivässä.

Muiden verenpainelääkkeiden yhteiskäytöstä olmesartaanin kanssa ei ole kokemuksia, mutta vaikutusmekanismien perusteella voi olettaa, että yhteiskäytössä myös muiden verenpainelääkkeiden kanssa sen verenpainetta alentava vaikutus voi suurentaa.

Olmesartaanihoidossa on syytä muistaa, että suurin kliininen teho saavutetaan vasta 8 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, vaikka verenpainetta alentavaa vaikutusta on todettavissa jo kahden viikon kuluessa.

Käytön vasta-aiheet ovat yliherkkyyden lisäksi toinen ja kolmas raskauskolmannes ja olmesartaanin farmakokineettisten ominaisuuksien takia sappiteiden tukos.

Farmakologia

Olmesartaanimedoksimiili on aihiolääke, joka muuttuu nopeasti farma-

kologisesti aktiiviseksi metaboliitiksi, olmesartaaniksi. Keskimääräinen hyötyosuus tabletteina otettuna on 26 %. Ruualla oli vain vähäinen vaikutus olmesartaanin biologiseen hyväksikäytettävyyteen. Olmesartaani sitoutuu lähes täysin plasman proteiineihin (99,7 %).

Kliinisesti merkittävien, proteiineista syrjäyttävien yhteisvaikutusten mahdollisuus olmesartaanin ja muiden samanaikaisesti käytettyjen proteiineihin sitoutuneiden lääkeaineiden välillä on kuitenkin pieni, koska esimerkiksi olmesartaanimedoksimiilin ja varfariinin kesken ei ole havaittu kliinisesti merkittävää interaktiota. Olmesartaanin keskimääräinen jakaantumistilavuus suonensisäisen annostuksen jälkeen oli 16–29 l. Oraalinen olmesartaani poistuu sekä munuaiserytyksen (noin 40 %) että maksan/sapen eritteiden (noin 60 %) kautta. Olmesartaanin enterohepaattinen kierto on erittäin vähäistä. Koska suuri osa olmesartaanista erittyy sapen kautta, sen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on sappiteiden tukos. Sen käyttöä ei myöskään suositella potilaille, joilla on maksan vajaatoimintaa. Olmesartaanin AUC -arvot olivat terveisiin verrattuna 6 % ja 65 % korkeammat niillä potilailla, joilla oli lievä ja kohtalainen maksan vajaatoiminta.

Merkittävän munuaisten kautta tapahtuvan erittymisen takia hoitovastetta on syytä seurata potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Olmesartaanin AUC suuren vakaassa tilassa terveisiin ver-

rattuna 62–179 % riippuen munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteesta. Enimmäisannos potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on 20–60 ml/min on 20 mg kerran päivässä. Potilaille, joiden kreatiniinin puhdistuma on alle 20 ml/min olmesartaanin käyttöä ei suositella.

Kliinisesti merkittävien lääkeaineinteraktioiden mahdollisuutta ei ole intensiivisesti tutkittu, sillä *in vitro* -tutkimusten perusteella olmesartaanilla ei estänyt merkittävästi ihmisen CYP 1A1/2-, 2A6-, 2C8/9-, 2C19-, 2D6-, 2E1- tai 3A4-entsyymiä. Terveillä vapaaehtoisilla suoritetuissa kliinisissä interaktiotutkimuksissa kliinisesti merkittäviä interaktioita ei havaittu olmesartaanimedoksimiilin ja pravastatiinin, digoksiinin, magnesiumialumiinihydroksidin tai varfariinin kanssa.

Teho ja turvallisuus

Kliininen teho ja turvallisuus on tutkittu yli 4 400 potilaan tutkimusohjelmassa. Vertailututkimus (olmesartaani 20 mg, losartaani 50 mg, valsartaani 50 mg ja irbesartaani 150 mg) osoitti olmesartaanin olevan antihypertensiiviseltä teholtaan irbesartaanin kaltainen ja merkittävästi parempi kuin losartaani tai valsartaani. Haittavaikutukset, kliininen turvallisuusprofiili ja toksikologia ovat verrattavissa muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytöstä saatuihin kokemuksiin. Olmesartaanin preventiivisiä vaikutuksia kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen ei vielä tunneta.

Olmesartaani angiotensiini II -reseptorin antagonistin verenpainetaudin hoitoon. Suositeltu aloitusannos on 10 mg kerran päivässä. Iäkkäille potilaille enimmäisannos on 20 mg kerran päivässä. Hydroklooritiatsidi lisää olmesartaanin tehoa. Munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitovastetta on seurattava.

Ruoansulatuskanavaan kohdistuneet lääkehaittavaikutukset Suomessa ajalta 1973–2003

Erilaiset ruoansulatuskanavan vaivat kuuluvat yleisimpiin lääketieteellisiin oireisiin ja on arvioitu, että esim. ylävatsavaivoista kärsii ajoittain 20–40 % väestöstä. Vatsavaivojen yleisyyden vuoksi lääkeaineiden aiheuttamien haittavaikutusten ja toiminnallisten vatsavaivojen, kuten pahoinvointi, närästys, ummetus ja ripuli, erottaminen toisistaan voi tästä syystä olla käytännössä hankalaa, ellei mahdotonta. Tämä voi näkyä ruoansulatuskanavaoireiden yleisyyden vuoksi myös näiden haittavaikutusten aliraportointina, etenkin mikäli kyseinen haitta ei voimakkuudeltaan tai vakavuudeltaan ole odottamattoman voimakas. Mikäli kuitenkin on tiedossa selkeä tai epäilty vaikutusmekanismi, jonka perusteella haittaa voidaan epäillä lääkeaineen aiheuttamaksi, niin syynteyden epäileminen tai osoittaminen sekä sen raportoiminen helpottuu huomattavasti. Lääkelaitokselle on vuodesta 1973 vuoden 2003 kesäkuun loppuun mennessä ilmoitettu noin 2 000 ruoansulatuskanavaan liittyntä haittavaikutusta, mikä vastaa noin kymmentä prosenttia kaikista kansallisista haittavaikutusraporteista.

Tässä yhteenvedossa käsitellään niitä yleisimpiä haittavaikutuksia, joiden mekanismi joko osittain tai täysin tunnetaan ja jotka toisaalta myös ovat potilaan kannalta vakavimpia. Raportoidut haittavaikutukset on tällä perusteella rajattu pääosin erilaisiin ruoansulatuskanavan verenvuotoihin, haavaumiin sekä lääkehoidon aiheuttamiin infektioidiin tai niiden pahenemiseen. Yleisesti ruoansulatuskanavaan kohdistu-

neet haittavaikutukset jakautuvat lääkeryhmittäin prosentuaalisesti hyvin samantyyppisesti kuin TABUssa 3/2003 olleessa yleiskatsauksessa. Selkeimmät poikkeukset muodostavat systeemiset infektiolääkkeet (34 % vs. 28 %) sekä tuki- ja liikuntaelinten sairauksien hoitoon käytetyt lääkkeet (18 % vs. 11 %), joista ruoansulatuskanavaan liittyvien haittojen määrä on suurempi kuin koko aineistossa olevien raporttien määrä (taulukko).

Lääkeaineen aiheuttamiksi epäiltyjä ruoansulatuskanavan vuotoja on raportoitu 30 vuoden aikana kaikkiaan 240, mikä luku sisältää ruoansulatuskanavan verenvuodon lisäksi verioksennuksen ja -ripulin. Tämän lisäksi ulkusvuotoja, -perforaatiota sekä vatsaontelon sisäisiä verenvuotoja on raportoitu kaikkiaan 20. Vuotohaitta aiheutti 21:ssä tapauksessa potilaan menehtymisen

tai oli tähän myötävaikuttavana tekijänä. Ylivoimaisesti eniten vuotoja on raportoitu laajakirjoisten penisilliinien eli amoksisilliinin ja muiden ampisilliinijohdannaisien (28 % kokonaismäärästä) käytön yhteydessä, mutta myös fenoksimetyylipenisilliiniä koskevien raporttien määrä on 20 % kaikista raporteista eli yhdessä penisilliinijohdannaiset kattavat lähes puolet raportoiduista tapauksista. Yleisimmin käytetty termi on ollut veriripuli ja ainoastaan 38 ilmoituksessa on erikseen mainittu *Clostridium difficile* -infektio, pseudomembranoottinen koliitti tai hemorraginen koliitti. On kuitenkin otaksuttavaa, että pääosassa ampisilliinijohdosten ja kefalosporiinien käyttöön liittyneistä tapauksista aiheuttajana on ollut *Clostridium difficileen* liittynyt pseudomembranoottinen koliitti. Kiinnostavaa onkin, että Helsingin kaupungin sairaalois-

Vuosina 1973–2003 (6 kk) ilmoitettujen ruoansulatuskanavan haittojen jakautuminen lääkeryhmittäin

	% ilmoitetuista lääkkeistä
<i>Systeemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet</i>	34
<i>Tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet</i>	18
<i>Sydän- ja verisuonitautien lääkkeet</i>	14
<i>Hermostoon vaikuttavat lääkkeet</i>	14
<i>Ruoansulatuselinten ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet</i>	5
<i>Sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeet, sukupuolihormonit</i>	4
<i>Hengityselinten sairauksien lääkkeet</i>	3
<i>Veritautien lääkkeet</i>	2
<i>Syöpälääkkeet ja syövän biologinen hoito</i>	2
<i>Radioaktiiviset lääkevalmisteet</i>	2
<i>Ihotautilääkkeet</i>	1
<i>Hormonivalmisteet (ei sukupuolihormonit)</i>	1
<i>Loisten ja hyönteisten häätöön tarkoitetut valmisteet</i>	1

ta 1990-luvulla kootussa aineistoissa kefalosporiinit, erityisesti kefuroksii-
miaksetiili, oli merkittävin *Clostridium difficile* -ripulin aiheuttaja.

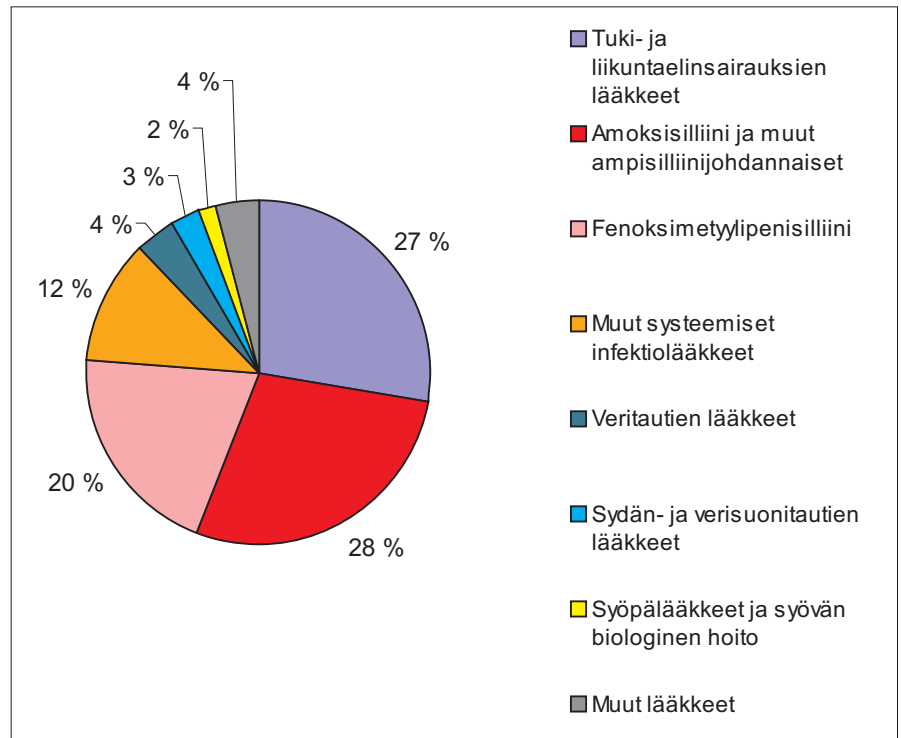
Tulehduskipulääkkeiden vaikutusmekanismiin liittyvä prostaglandiinisynteesin esto ja erityisesti mahalimakalvoa suojaavan prostaglandiini E₂:n synteesin väheneminen käytettäessä tulehduskipulääkkeitä on tunnettu ulkustaudille, ulkusperforaatiolle sekä suolistoverenvuodoille altistava tekijä. Raportoiduista suoliston alueen verenvuodoista, haavaumista sekä perforaatioista noin kolmannes onkin liittynyt tulehduskipulääkkeiden varsinkin jatkuvaan suuriannoksiseen käyttöön.

Yhteenlaskettuina antibioottien ja tulehduskipulääkkeiden aiheuttamiksi epäilty suolistoverenvuodot ja muut vastaavanlaiset komplikaatiot kattavat siis yli noin 75 % kaikista Lääkelaitokselle raportoiduista ruoansulatuskanavan vuotoista (kuva). Lääkeaineista, kuten hepariinijohdokset sekä varfariini, jotka jo vaikutusmekanisminsa kautta altistavat verenvuodoille, on raportoitu ainoastaan 12 ruoansulatuskanavaan liittynyttä verenvuototapausta. Toisaalta näistä kahdeksassa tapauksessa haitta aiheutti potilaan menehtymisen tai myötävaikeutti siihen. Samoin syövän hoitoon käytetyistä lääkkeistä, jotka vaikutusmekanismiinsa liittyen altistavat limakalvovaurioille, on ilmoituksia vain 4 kappaletta.

1970-luvun lopun ja 1980-luvun alun tavallisimpiin haittavaikutuksiin kuuluivat ruokatorven syöpymät ja tulehdukset, joita raportoitiin erityisesti sekä tetrasykliinien että doksisykliinien käytön yhteydessä lähes 100 tapausta. Myös tihentyneen virtsaamistarpeen hillitsemiseen ja virtsapidätyskyvyn parantamiseen käytetystä antikolinergisesta lääkeaineesta, emepronista saatiin samalla ajanjaksolla noin 40 ilmoitusta ruokatorvivaurioista. Tapaukset liittyivät yleisimmin lääkkeen ottamiseen liian vähäisen nestemäärän kanssa. Haittavaikutuksen ja siihen liittyvän syyn tunnistamisen jälkeen kyseisten haittojen raportointi loppui käytännössä 1980-luvun puolivälissä.

Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeitä on verenvuotokomplikaatiota tai ruokatorven haavaumia ilmoitettu 10 kappaletta. Lääkeaine-

Raportoidut ruoansulatuskanavan verenvuodot vuosilta 1973–2003 (6 kk)



ryhmän suurehko prosentuaalinen osuus (14 %) kaikista ilmoituksista selittyy lähinnä yleisoireilla (vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, oksentelu) sekä kalsiumestäjien aiheuttamalla ienhyperplasiolla. Hermostoon vaikuttavien lääkeaineiden osalta niinkään ruoansulatuskanavan oireet liittyivät usein masennuslääkkeiden aiheuttamaan pahoinvointiin, oksenteluun ja ripuliin. Muina tunnettuina ja yleisesti raportoituina haittavaikutuksina mainittakoon makrolidiantibioottien eli erytromysiini johdannaisten aiheuttamat ruoansulatuskanavan motiliinireseptoreiden suoraan stimulaatioon liittyvät vatsakivut sekä tetrasykliinien käytön yhteydessä raportoitu pahoinvointi.

Yhteenvetona voidaan todeta, että vaikka ruoansulatuskanavan oireet ovat väestössä yleisiä riippumatta lääkkeiden käytöstä, niin niitä koskevat haittavaikutusilmoitukset kattavat noin kymmenen osan kaikista Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisterissä olevista raporteista. Suurin osa epäillyistä haittavaikutuksista on liittynyt toiminnallisiksi tulkittaviin vatsavaivoihin, mutta vakavimmista haittavaikutuksista erityyppisiä ruoansulatuskanavan verenvuotoja on raportoitu lääkkeiden käytön yhteydessä runsaat 10 % raporttien kokonaismäärästä. Vuoto-

komplikaatioiden osalta puolestaan penisilliiniryhmän antibiootit sekä tulehduskipulääkkeet ovat kattaneet noin 75 % raportoiduista tapauksista. Tämän ei pidä kuitenkaan antaa johtaa ajatusharhaan vuotokomplikaatiota epäiltäessä muunkin lääkityksen yhteydessä. Lisäksi vaikka katsauksessa on keskitetty pääosin lääkkeiden aiheuttamiin ruoansulatuskanavan verenvuotoihin, on myös kaikki muut ruoansulatuskanavaan liittyvät haittavaikutusepäilyt syytä jatkossakin ilmoittaa Lääkelaitokselle.

Lakritsia lääkkeissä ja makeisissa

Lakritsikasvi (*Glycyrrhiza glabra*) on hernekasveihin kuuluva pensas, joka kasvaa luonnonvaraisena Väli-meren alueella ja Aasiassa. Kasvin juurta on vuosituhansia käytetty aasialaisessa kasvilääkinnässä, ja edelleen lakritsin juuri on tärkeä rohdos perinteisissä kiinalaisissa rohdosvalmisteissa (1). Länsimaissa rohdosta on perinteisesti käytetty hengitystieoireiden ja vatsavaivojen lievittämiseen. Lakritsikasvin kuivattu juuri on noin 50-kertaa sokeria makeampi ja sitä käytetäänkin useissa maisa elintarvikkeiden makeuttajana.

Valmisteet ja niiden käyttö Suomessa

Nykyään lakritsi on suomalaisille tutumpi makeisena kuin lääkkeenä. Lakritsimakeiset sisältävät pieniä määriä lakritsin juurijauhetta tai -uutetta. Lakritsi on tuotteissa makuaineena eikä sen määrää tarvitse ilmoittaa makeisten koostumustiedoissa. Elintarvikeviraston selvityksen mukaan Suomessa 1990-luvulla kaupan olleet lakritsimakeiset sisälsivät lakritsijuuren farmakologisesti aktiivista ainetta glykyrritsiiniä keskimäärin 0,2 % (0,02–0,7 %) (2). Elintarvikkeiden lisäksi lakritsin juuriuutetta on joissakin yskänlääkkeissä ja luontaistuotteissa. Lakritsikasvia ei ole mainittu Lääkelaitoksen päätöksessä lääkeluettelosta, eikä kaupan ole lakritsin juurta sisältäviä rohdosvalmisteita.

Lakritsikasvin juuri sisältää kymmeniä aineita, joista tärkein ja eniten tutkittu on glykyrritsiini eli glykyrritsiinihappo (3). Kuivattu juuri sisältää glykyrritsiiniä 2–15 % painosta (4). Euroopan farmakopean laatuvaatimusten mukaan kuivatun lakritsijuuren tulee sisältää vähin-

tään 4 % glykyrritsiiniä, ja standardoitu juuriuute saa sisältää 3–5 % glykyrritsiiniä (5).

Glykyrritsiini muuttuu suolistossa steroideja muistuttavaksi glykyrritiinihapoksi, joka imeytyy lähes täydellisesti elimistöön. Glykyrritiinihappo vaikuttaa glukokortikoidimetaboliaan estämällä 11-beetahydroksi-steroididehydrogenaasin (11-beta-HSD) aktiivisuutta (6). Tämän seurauksena entsyymien säätelemä kortisolin muuttuminen inaktiiviksi kortisoniksi estyy ja kortisolin pitoisuus munuaisissa suurenee. Korkea kortisolipitoisuus aktivoi mineralokortikoidireseptoreita ja aiheuttaa hypermineralokortikoidismin oireita. Kyseessä ei ole glykyrritiinihapon suora reseptorivaikutus.

Euroopassa on kaupan myös sellaisia lakritsia sisältäviä makeisia ja lääkkeitä, jotka sisältävät ns. vähäglykyrritsiiniä lakritsin juurta. Englanninkielisissä koostumustiedoissa mainitaan, että valmisteet sisältävät DGL-lakritsia (DGL=deglycyrrizinated licorice). DGL-lakritsijuuriuute saa sisältää enintään 3 % glykyrritsiiniä (4). Yhdysvalloissa valmistetut 'lakritsivalmisteet' eivät yleensä sisällä ollenkaan lakritsin juurta, vaan lakritsilta tuoksuvaa ja maistuvaa anisöljyä.

Teho

Lakritsin juuren pitkäaikaisesta käytöstä huolimatta rohdoksella on tehty vähän kliinisiä tutkimuksia. Parikymmentä vuotta sitten vähäglykyrritsiiniä (DGL) lakritsin juurta sisältäviä valmisteita käytettiin Euroopassa ulkustaudin hoitoon (7). Japannissa glykyrritsiiniä on kokeiltu laskimon sisäisinä injektioina kroonisen maksatulehduksen hoitoon, ja se

on laskenut kohonneita maksaentsyymipitoisuuksia (8).

Laboratoriotutkimuksissa glykyrritsiinillä on todettu antimikrobista vaikutusta (9, 10). Lancetissa julkaistussa *in vitro* -tutkimuksessa lakritsin juuresta eristetyn glykyrritsiinin todettiin estävän SARSia aiheuttavan koronaviruksen lisääntymistä (11).

Turvallisuus

Kohtuullinen lakritsimakeisten syönti on yleensä harmitonta. Liiallinen lakritsijuuren saanti voi aiheuttaa hypermineralokortikoidismin tyyppisen tilan, jota nimitetään lakritsioireyhtymäksi (6). Oireyhtymän aiheuttaa rohdoksen sisältämä glykyrritsiini. Se ilmenee hypokalemiana ja verenpaineen nousuna. Vaikean hypokalemian oireita ovat voimattomuus ja lihasheikkous.

Ihmisen herkkyys lakritsin haittoille on yksilöllinen. Altistaviksi tekijöiksi on epäilty mm. naisukupuolta ja ehkäisytablettien käyttöä. Herkille henkilöille jo 100 mg glykyrritsiiniä päivässä säännöllisesti otettuna aiheuttaa lakritsioireyhtymän (12, 13). Määrä vastaa noin 50 g lakritsimakeisia päivässä, jos makeiset sisältävät 0,2 % glykyrritsiiniä. Useimmille ihmisille 400 mg glykyrritsiiniä päivässä aiheuttaa haittoja (12). Joissakin maissa lakritsimakeisten turvalliseksi, jatkuvaksi päiväannokseksi suositetaan jopa vain 0,5–5 g makeisia, mikä vastaa 1–10 mg glykyrritsiiniä (14).

Kirjallisuudessa on julkaistu useita tapauksia, joissa lakritsimakeisten runsas nauttiminen on johtanut lakritsioireyhtymän kehittymiseen. Eräässä tapauksessa mies tuli sairaalaan vaikean hypokalemian ja lihas-

heikkouden takia (15). Asiaa selvitetessä todettiin, että oireisiin myötävaikuttii merkittävästi miehen lakritsin syönti. Hän söi päivittäin 60–100 g suomalaisia lakritsimakeisia. Määrä vastaa 180–300 mg glykyrritsiiniä. Suomessa makeisten aiheuttamia lakritsioireyhtymiä todetaan vuosittain muutamalla potilaalla (16, 17). Makeisten lisäksi myös lakritsijuurta sisältävän rohdosteen on kuvattu aiheuttaneen hypokalemiaa (18, 19).

Suomessa ei ole annettu, eikä ole tarpeenkaan antaa suosituksia lakritsijuuren tai -makeisten käytöstä. Tarkkoja suosituksia olisi vaikea antaa, koska makeiset sisältävät vaihtelevia määriä lakritsin juurta ja glykyrritsiiniä. Glykyrritsiinin aiheuttamille haitoille herkkien henkilöiden, joita saattaa olla 20 % väestöstä (4), tulee välttää runsasta lakritsimakeisten nauttimista. Herkillä yksilöillä jo muutaman viikon säännöllinen runsas lakritsin käyttö voi aiheuttaa oireita. Suurten lakritsijuuriannosten vaikutukset saattavat rohdoksen käytön lopettamisen jälkeen kestää 2–4 kuukautta, mutta useimmiten tilanne korjautuu 2–3 viikossa (17).

On kuitenkin erityisryhmiä, joiden lakritsin käyttöön on suhtauduttava tavanomaista varovaisemmin. Näitä ovat sydän- ja verisuonitauteja sairastavat henkilöt ja raskaana olevat äidit. Lakritsin juuren mahdollisesti aiheuttama kaliumipitoisuuden lasku herkistää digoksiinin haitoille ja voi voimistaa diureettien aiheuttamaa hypokalemiaa.

Ruotsalaisessa tutkimuksessa todettiin, että terveillä vapaaehtoisilla 50–200 g:n lakritsimakeisten (75–540 mg glykyrritsiiniä) käyttö päivittäin 2–4 viikon ajan nosti systolista verenpainetta annosriippuvaisesti 3–15 mmHg (20). Sen sijaan suomalaisilla raskaana olevilla äideillä tehdyssä tutkimuksessa lakritsin käyttö ei nostanut äidin verenpainetta, joskin annos oli huomattavasti pienempi kuin ruotsalaisessa tutkimuksessa (21).

Vuonna 2001 julkaistussa, suomalaisessa tutkimuksessa seurattiin yli 1 000 raskaana olevaa, lakritsimakeisia säännöllisesti nauttivaa naista (21). Runsaan lakritsin käytön ei todettu vaikuttaneen lapsen syntymäpainoon, mutta lakritsin

epäiltiin lisänneen ennenaikaisen synnytyksen vaaraa. Runsaalla käytöllä tarkoitettiin yli 250 g lakritsimakeisia viikossa, mikä vastaa yli 500 mg glykyrritsiiniä. Toisessa suomalaisuutkimuksessa todettiin, että glykyrritsiinin runsaaseen saantiin liittyi noin 2,2-kertainen ennenaikaisen (alle 34 raskausviikkoa) synnytyksen vaara (22).

Yhteenveto

Suomessa lakritsin juurta käytetään makeisten makuaineena. Puoli pussillista lakritsimakeisia päivässä tai pussillinen kaksi tai kolme kertaa viikossa kuukauden ajan saattaa herkillä henkilöillä pienentää seerumin kaliumpitoisuutta ja nostaa verenpainetta. Yleensä oireet häviävät parissa viikossa lakritsin syönnin lopettamisen jälkeen. Etenkin nuoren ihmisen yllättävää verenpaineen nousua tai hypokalemiaa selvitettäessä tulee muistaa kysyä nuoren lakritsimakeisten nauttimisesta.

Kirjallisuus

1. Mills S, Bone K. Principles and practice of phytotherapy. Churchill Livingstone, 2000. Ss. 465 - 478.

2. Blomberg K, Hallikainen A. Lakritsimakeisten glykyrritsiiniipitoisuudet. Elintarvikkeviraston tutkimuksia 10/1993. Helsinki 1993.

3. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal Medicines. 2nd ed. The Pharmaceutical Press, 2002. Ss. 325 - 329.

4. McKenna DJ, Jones K, Hughes K. Botanical medicines. The desk reference for major herbal supplements. 2nd ed. Haworth Herbal Press 2002. Ss. 735 - 764.

5. European Pharmacopoeia. 4th Ed. 2001.

6. Välimäki M, Sane T, Dunkel L (toim.). Endokrinologia. Kustannus Oy Duodecim 2000. ss. 292 - 293.

7. Penn G. The herbal basis of some gastroenterology therapies. Aust Fam Phys 2001; 30: 254 - 258.

8. Sato H, Goto W, Yamamura J ym. Therapeutic basis of glycyrrhizin on chronic hepatitis B. Antiviral Res 1996; 30: 171 - 177.

9. Pompei R, Pani A, Flore O ym. Antiviral activity of glycyrrhizic acid. Experientia 1980; 36: 304.

10. Mitscher LA, Park YH, Clark D ym. Antimicrobial agents from higher plants. Antimicrobial isoflavonoids and related substances from Glycyrrhiza glabra L. var. typica. J Nat Prod 1980; 43: 259 - 269.

11. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. Lancet 2003; 361: 2045 - 2046.

12. Störmer FC, Reistad R, Alexander J. Glycyrrhizic acid in liquorice - evaluation of health hazard. Food Chem Toxicol 1993; 31: 303 - 312. (Julkaistu myös Pohjoismaisen Ministerineuvoston sarjassa: Nordiske Seminar- og Arbejdsrapporter 1993: 526)

13. Wang ZY, Nixon DW. Licorice and cancer. Nutrition and cancer 2001; 39: 1-11.

14. Olugoda A, Donaldson D. Licorice and its health implications. J R Soc Health 2000; 120: 83 - 89.

15. Farese RV, Biglieri EG, Shackleton CH, Irony I, Gomez-Fontes I. Licorice-induced hypermineralocorticoidism. N Engl J Med 1991; 325: 1223 - 1227.

16. Elomaa I. Lakritsisyndrooma. Duodecim 1975; 91: 600 - 606.

17. Sane T. Lakritsi, aldosteroni ja verenpaine. Duodecim 1994; 110: 974 - 980.

18. Satko SG, Burkart JM. Hypokalemia associated with herbal tea ingestion. Nephron 2001; 87: 97 - 98.

19. Lin SH, Yang SS, Chau T, Halperin ML. An unusual cause of hypokalemic paralysis: chronic licorice ingestion. Am J Med Sci 2003; 325: 153 - 156.

20. Sigurjonsdottir HA, Franzson L, Manhem K, Ragnarsson J, Sigursson G, Wallenstedt S. Licorice-induced rise in blood pressure: a linear dose-response relationship. J Hum Hypertens 2001; 15: 549 - 552.

21. Strandberg TE, Järvenpää AL, Vanhanen H ym. Birth outcome in relation to licorice consumption during pregnancy. Am J Epidemiol 2001; 153: 1085 - 1088.

22. Strandberg TE, Andersson S, Järvenpää AL, McKeigue PM. Preterm birth and licorice consumption during pregnancy. Am J Epidemiol 2002; 156: 803- 805.

Homeopaattisista valmisteista tiivistetysti

Lääkedirektiivi 2001/83/EY määrittelee homeopaattisen valmisteen lääkevalmisteeksi (*homeopathic medicinal product*), joka on valmistettu homeopaattiseksi kanta-aineeksi kutsutusta tuotteesta, aineesta tai yhdistelmästä Euroopan farmakopeassa (Ph. Eur.) kuvattua homeopaattista valmistusmenetelmää käyttäen tai sen puuttuessa jäsenmaan virallisesti käyttämän farmakopean menetelmän mukaisesti. Valmisteet tulee valmistaa lääketehtaassa. Homeopaattiset valmisteet jaetaan direktiivissä kahteen ryhmään: artiklan 14 ja artiklan 16 mukaisiin valmisteisiin. Jotta homeopaattinen valmiste voidaan tuoda kauppaan ns. kevennettyä rekisteröintimenettelyä käyttäen artiklan 14 mukaisesti, tulee kaikkien seuraavien ehtojen täytyä samanaikaisesti

a) valmiste annostetaan suun kautta tai ulkoisesti

b) valmisteelle ei esitetä erityistä lääkkeellistä käyttötarkoitusta

c) valmiste on laimennettu riittävästi turvallisuuden takaamiseksi (valmiste voi sisältää enintään 1/10 000 kantaliuoksesta tai enintään 1/100 pienimmästä lääkemääräyksen vaativan (tavallisessa lääkehoidossa käytetyn) lääkeaineen määrästä).

Mikäli artiklan 14 mukaiset ehdot eivät täyty, homeopaattinen valmiste on artiklan 16 mukainen valmiste ja sille tulee hakea myyntilupa. Direktiivin homeopaattisia valmisteita koskevat osat on implementoitu Suomen lääkelainsäädäntöön.

Euroopan farmakopean määritelmän mukaan homeopaattiset valmisteet (*homeopathic preparations*) valmistetaan kanta-aineiksi kutsutuista aineista, tuotteista tai valmisteista homeopaattisen valmistusmenetelmän mukaisesti. Valmistei-

den koostumustiedot merkitään käyttäen kanta-aineen latinankielistä nimeä, jota seuraa merkintä laimennosasteesta.

Raaka-aineet voivat olla peräisin luonnosta tai ne voivat olla synteettisesti valmistettuja. Raaka-aineista valmistetaan ensivaiheessa kanta-aine. Se voi olla kantaliuos tai glyserolimaseeraatti, jos valmistus aloitetaan kasvi- tai eläinperäisestä raaka-aineesta. Kanta-aine voi olla myös aine sellaisenaan, jos raaka-aineena käytetään kemiallista yhdistettä tai mineraalia.

Homeopaattiset valmisteet valmistetaan potenssoimalla kanta-aineesta laimennoksia ja/tai hierteitä homeopaattisen valmistusmenetelmän mukaisesti. Kun potenssointiin käytetään yhtä osaa kanta-ainetta ja yhdeksää osaa väliainetta, on kyse ns. desimaalipotenssoinnista (esim. D3 = 3 DH = 3X). Käytettäessä yhtä osaa kanta-ainetta ja 99 osaa väliainetta, on kyse ns. sentesimaalipotenssoinnista (esim. C3 = 3 CH).

Ph. Eur. sisältää tällä hetkellä kolme homeopaattisia valmisteita koskevaa yleismonografiaa sekä seitsemän homeopaattisissa valmisteissa käytettävien raaka-aineiden monografiaa. Valmistelutyö tällä alueella jatkuu edelleen, ja uusia monografioita julkaistaan jatkossa lisää sellaisille aineille tai tuotteille, joita käytetään ainoastaan homeopaattisissa valmisteissa. Kaikki Euroopan farmakopean yleiset tekstit ja monografiat tulee soveltuvin osin ottaa huomioon myös homeopaattisia valmisteita valmistettaessa.

Homeopaattisia valmisteita koskevat yleismonografiat (Ph. Eur.):

Herbal drugs for homeopathic preparations (suppl. 4.1.)

Homeopathic preparations (suppl. 4.4.)

Mother tinctures for homeopathic preparations (suppl. 4.5.)

Homeopaattisissa valmisteissa käytettyjen raaka-aineiden monografiat (Ph. Eur.)

Arsenious trioxide for homeopathic preparations (4th edition 2002)

Common stinging nettle for homeopathic preparations (suppl. 4.5.)

Copper for homeopathic preparations (4th edition 2002)

Garlic for homeopathic preparations (suppl. 4.5.)

Iron for homeopathic preparations (suppl. 4.1.)

Potassium sulphate for homeopathic preparations (4th edition 2002)

Saffron for homeopathic preparations (4th edition 2002)

Väliaine (Vehicle)

apuaine, jota käytetään potenssointiin tai kanta-aineen valmistukseen; esim. puhdistettu vesi, alkoholi, glyseroli, laktoosi

Kanta-aine (Stock)

aine, tuote tai valmiste, jota käytetään lähtömateriaalina homeopaattisissa valmisteissa; kanta-aine voi olla kantaliuos tai glyserolimaseeraatti, jos valmistukseen käytetty raaka-aine on kasvi- tai eläinperäinen tai se voi olla aine sellaisenaan, jos on kyse kemiallisesta yhdisteestä tai mineraalista

Kantaliuos (Mother tincture)

nestemäinen valmiste, joka saadaan käyttämällä sopivaa liuotinta väliaineena, kun raaka-aine, jota käytetään, on kasvi- tai eläinperäinen; tavallisesti käytetään tuoretta raaka-ainetta mutta kuivattukin käy; myös puristemehu ilman väliainetta tai sen kanssa on mahdollinen

Kertakäyttöiset sairaanhoitotarvikkeet ja vaaratilanteet

Terveystieteiden- ja sairaanhoidossa käytettävien kertakäyttötarvikkeiden raaka-ainetutkimus ja tuotekehittäminen on ollut nopeaa parin viimeisen vuosikymmenen ajan. Sen seurauksena tarvikkeevalikoima on monipuolistunut, ja käyttömäärät ovat kasvaneet. Viime vuosina voimaan tulleista laatuvaatimuksista huolimatta vaaratilanneilmoitusten määrät ovat kasvaneet. Tähän vaikuttaa myös tarvikkeiden lisääntyneen käyttö, massatuotanto ja tuotemallien nopea vaihtuminen sekä hyvä tiedonkulku.

Materiaalien ominaisuuksien paraneminen on tehnyt mahdolliseksi suunnitella hyvinkin vaativiin toimenpiteisiin tarkoitettuja tuotteita. Kertakäyttöiset tarvikkeet korvaavat yhä useammin mm. perinteisiä kestokäyttöisiä instrumentteja, lääkkeen antovälineitä, leikkaustekstiilejä sekä valtaosan kirurgiassa ja tehohoidossa käytettävistä välineistä. Verisuonikirurgian ja endoskopian tarvikkeiden innovaatiot ovat nopeuttaneet toimenpiteitä ja lyhentäneet hoitajaksoja. Invasiiviset toimenpiteet yleistyvät sitä mukaa kun uusia välineitä ja menetelmiä kehitetään. Verisuoniahtaumia korjataan pallolaajennuksilla, ja markkinoilla on jo verisuoniahtaumien restenoosien estämiseen tarkoitettuja lääkkeellisiä stenttejä.

Myös potilaan omaan käyttöön on saatu kertakäyttöisiä välineitä viimeisen vuosikymmenen aikana. Nyt munuaispotilaat, diabetesta tai astmaa sairastavat potilaat voivat hoitaa ja seurata hoitoaan myös kotiloissa.

Kotimainen sairaanhoitotarvikkeiden valmistus on vähäistä. Noin 90 % meillä sairaanhoidossa käytettävistä tarvikkeista tulee ulkomailta. Tuontitavaroita ovat mm. kaikki verisuonten tutkimus- ja toimenpideteknit, ohjaimet, verisuonipaikat ja -proteesit, ruiskut, neulat, infuusioletkut, kanyylit, ommelaineet ja käsineet. Monille tuotteille on ominaista suuret valmistussarjat, useista yhdessä käytettävistä tuotteista koostu-

vat toimenpidepakkaukset ja yhteen liitettävät osat. Näiden tarvikkeiden toimintakunnon tarkistus ja mahdollisesti testaaminen ennen käyttöä on tarpeen, vaikka niiden vaatimustenmukaisuus onkin arvioitu jossakin EU:n alueella ilmoitetussa laitoksessa ennen markkinoille saattamista. Tarvikkeen kokoaminen oikeassa järjestyksessä ja toimenpiteen suorittaminen käyttöohjeen mukaisesti on osa turvallista käyttöä. Kertakäyttötarvikkeiden vaatimukset kohdistuvat mm. materiaalin kestoon, lujuuteen, taipuisuuteen, steriiliyteen ja kudossopivuuteen.

Tuotteiden vaarat liittyvät niiden suunnitteluun, tuotteen- ja pakkausmateriaalin valintaan, käyttöohjeiden ja varoitusten asianmukaisuuteen. Invasiivisiin toimenpiteisiin ja niissä käytettäviin kertakäyttötarvikkeisiin liittyy usein jo tiedossa olevia riskejä, ja siksi valmistajat ovat antaneet näille tuotteille lisäohjeita toimenpiteiden suorittamiseksi.

EU:n vaatimuksista

EU:n lääkintälaitteita koskevassa direktiivissä (1) veloitetaan valmistajat seuraamaan markkinoilla olevien tuotteiden laatua ja keräämään järjestelmällisesti palautetta tuotteista. Kaikilla EU:n jäsenmailla on samankaltaiset vaatimukset valmistajien vaaratilanteen selvittämismenettelyistä. Vakavien tapauksien selvittäminen edellyttää käyttäjiltä tarkkaa tapahtumakuvausta sekä viallisen

tarvikkeen ja pakkauksen säilyttämistä tutkimuksia varten. Myös käyttäjien antama palaute valmistajille tarvikkeen toimivuudesta ja kestosta on tärkeä, jotta valmistaja osaa kohdistaa korjaavat toimenpiteet oikein. Ilman käyttäjien palautteita virheet toistuvat ja aiheuttavat tarpeettomia vaaratilanteita.

Ilmoitusmenettely

Suomessa terveystieteiden tutkimuskeskus -laitteiden käyttäjien on täytynyt tehdä ilmoitus sairaanhoitotarvikkeen aiheuttamasta vaaratilanteesta jo vuodesta 1986 lähtien. Silloiseen sairaanhoitotarvikkelakiin perustuva ilmoitus tehtiin tuolloin lääkintöhallitukselle. Vuonna 1995 EU-jäsenyyden myötä tuli voimaan laki terveystieteiden tutkimuskeskus -laitteista ja tarvikkeista. Laki velvoittaa kotimaiset ja ulkomaiset valmistajat, käyttäjät sekä maahantuojat ilmoittamaan Lääkelaitokselle laitteiden ja tarvikkeiden aiheuttamista vakavista vaaratilanteista.

Lääkelaitos valvoo laitteiden ja tarvikkeiden käytön turvallisuutta, osallistuu vaaratilanteiden käsittelyyn ja antaa tarvittaessa ohjeita vaaratilanteen hallintaa varten. Ilmoittamisesta on annettu ohjeet (2) valmistajille ja käyttäjille. Ilmoitus tehdään, kun laite tai tarvike on aiheuttanut kuolemantapauksen tai terveydentilan pysyvän heikkenemisen tai vamman. Myös sellaiset tapaukset, joissa olisi voinut olla va-

kava vahinko, jollei sitä olisi havaittu ajoissa eli läheltä piti -tapaukset, tulee ilmoittaa.

Jäsenmailla on velvoite käyttää markkinavalvonnassa kaikkia tarpeellisia keinoja kansalaisten terveyden turvaamiseksi. Viranomaisten välinen tietojenvaihto vaaratilanteista (*vigilance*-järjestelmä) mahdollistaa kaikkien EU:n alueella havaittujen vakavien vaaratilanteiden seurannan ja nopeuttaa toimenpiteiden käynnistämistä. Kansallinen laiteviranomais on velvollinen arvioimaan omassa maassaan tapahtuneen vaaratilanteen, toimenpiteiden tarpeen ja kiireellisyyden tapauskohtaisesti potilasturvallisuuden ja oman terveydenhuoltojärjestelmänsä toimivuuden kannalta.

Suunnittelutyö vaaratilannetietojen tallentamiseksi EU:n viranomaisien yhteiseen tietokantaan (*Eudamed*) on pilotoituvaiheessa EU:ssa. Yhteisen tietovarannon analysoinnilla voidaan löytää sellaisia tekijöitä vaaratilanteiden syntymisessä, joiden poistamiseen voidaan vaikuttaa käyttäjien ja valmistajien ohjauksella, tutkimuksella, ja yhteisillä määräyksillä.

Akuutissa vaaratilanteessa potilas on hoidettava välittömästi ja varmistettava, että korvaava tarvike on toimiva. Yleensä tapahtuman syy selvittäminen pitää käynnistää heti kun hoitotilanne antaa siihen mahdollisuuden. Tapahtumasta ilmoittamisen tarve ja asian kiireellisyys on arvioitava hoitoyksikössä. Mahdollisuuksien mukaan viallinen tarvike on säilytettävä pakkauksiin jatkotutkimuksia varten.

Kansallinen vaaratilannetietokanta

Lääkelaitos ylläpitää tietokantaa ilmoitetuista vaaratilanteista (3), seuraa valmistajien toimenpiteitä, arvioi vaaratilanteen merkitystä käyttäjille ja päättää jatkotoimenpiteistä. Valtaosassa tapauksia valmistaja yksin selvittää vaaratilanteisiin johtaneet syyt, tutkii tarvittaessa tuotteen ja ilmoittaa toimenpiteistään Lääkelaitokselle ja käyttäjille. Useimmat Lääkelaitokselle ilmoitetut vaaratilanteet ovat tapauksia, joissa valmistaja vetää tuotteen pois markkinoilta/käytöstä. Syynä ovat yleensä olleet puutteet, jotka on huomattu tuotannon tarkastuksessa, käyttöohjeissa, tuotteen steriiliydessä, pakkauksessa tai kun tuotteen elinkaaren seurannassa on huomattu toistuvia käyttövirheitä. Valmistajan jatkotoimenpiteet johtavat tuotesuunnittelun parantamiseen, materiaalin vaihtamiseen tai uuden tuotteen tuomiseen markkinoille. Vaikeimpia selvitettäviä ovat tapaukset, missä vaaratilanteen myötävaikuttajina ovat käyttäjän virheet, potilaan huono kliininen tila tai molemmat.

Vaaratilanneilmoituksen tekemisen laiminlyöminen voi johtaa vakaiviinkin seuraamuksiin. Jos tietoa viallisesta tuotteesta ei saada perille ajoissa, vahinko voi toistua muualakin. Seurauksena voi olla usealle potilaalle vakava vamma, kuolema, kärsimys toimenpiteen uusimista tai tarvittavasta lisätoimenpiteestä, kustannuksista puhumattakaan.

Vaaratilanneilmoitukset

Tässä selvityksessä on tarkasteltu Lääkelaitokselle sairaanhoitotarvikkeista ja välineistä tehtyjä vaaratilanneilmoituksia 1996–2002. Tiettyihin kertakäyttöisiin sairaanhoitotarvikkeisiin liittyneitä vaaratilanteita on selvitetty ajalta tammikuu 2000–toukokuu 2003. Ilmoituksia on saatu koti- ja ulkomaisilta valmistajilta, EU:n valvontaviranomaisilta sekä terveydenhuollon ammattimaisilta käyttäjiltä Suomesta. Ilmoitusten määrä ei välttämättä kuvaa sitä, miten paljon todellisudessa tarvikkeiden aiheuttamia vaaratilanteita on tapahtunut.

Vuosina 1996–2002 välineistä ja tarvikkeista on tehty 724 ilmoitusta Lääkelaitokselle (kuva 1). Näistä eniten vaaratilanneilmoituksia on saatu kertakäyttöisistä sairaanhoitotarvikkeista (403) ja implanteista (268). Kestokäyttöisten instrumenttien aiheuttamien vaaratilanteiden määrä (53) on pysynyt melko tasaisena.

Kertakäyttöisten tarvikkeiden aiheuttamista vaaratilanteista vuosina 1996–2002 eniten ilmoituksia tekivät muiden maiden valvontaviranomaiset (46 %). Ulkomaisten valmistajien ilmoituksia oli 32%, näistä valtaosa koski tuotteen markkinoilta pois vetämistä. Käyttäjien ilmoitusten osuus oli vain 20 %.

Suomessa valmistettuihin kertakäyttötuotteisiin liittyneitä vakavia vaaratilanteita on ollut vähän, vain vain 1 % kaikista ilmoituksista.

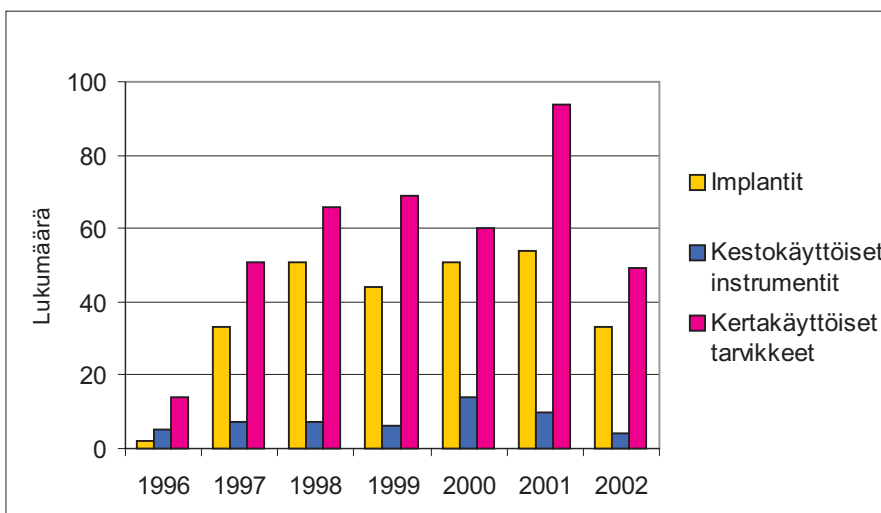
Ilmoitukset kertakäyttöisistä tarvikkeista ajalta 2000–toukokuu 2003

Kertakäyttöisistä sairaanhoitotarvikkeista on tehty 236 vaaratilanneilmoitusta Lääkelaitokselle tarkastelujakson aikana.

Eniten ilmoituksia saatiin verisuonikirurgisista tarvikkeista ja dialyysitarvikkeista (kuva 2). Valtaosa ilmoituksista (67 %) koski tarvikkeita, joita ei ollut Suomessa markkinoilla.

Lääkelaitoksessa tarkastetaan ilmoituksen tiedot ja arvioidaan vaaran vakavuus Suomen terveydenhuollon kannalta. Käsitellyssä tarkastellaan, onko ilmoitettu tarvike

Kuva 1. Vaaratilanneilmoitukset 1996–2002



meillä markkinoilla, onko vahinko aiheutunut suomalaiselle potilaalle, onko seurauksena ollut kuolemantapaus tai vakava vamma, onko vaaratilanne vaatinut uutta toimenpidettä jne.

Vakavat vaaratilanteet

Kaikkien vakavien vaaratilanteilmoitusten määrä oli 66. Niistä 33 tapausta oli sellaisia, missä kyseisellä tarvikkeella hoidettiin suomalaista potilasta. Suomessa vakavat vaaratilanteet oli pystytty muutamaa tapausta lukuun ottamatta hoitamaan korvaavan tarvikkeen avulla niin, ettei potilaalle aiheutunut pysyvää haittaa.

Suomalaisille potilaille eniten vakavia vaaratilanteita on aiheutunut verisuonikirurgisissa toimenpiteissä. Seuraavaksi suurin ryhmä on dialyysissä käytettävät tarvikkeet ja infusiotarvikkeet.

Verisuonikirurgiassa käytetyt tarvikkeet

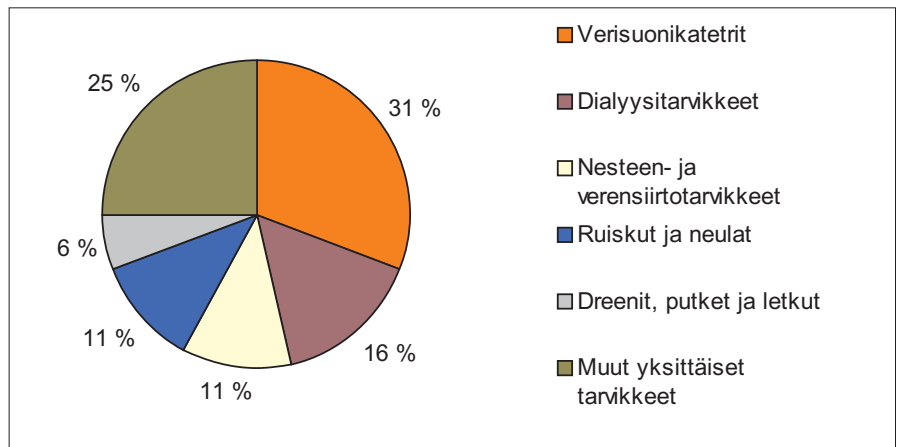
Eniten vaaratilanneilmoituksia on tehty invasiivisista verisuonien tutkimisessa ja hoidossa käytetyistä tarvikkeista. Näihin kuuluivat mm. valtimoiden ja laskimoiden kuvaamisessa käytetyt katetrit, verisuoniahtaumien ja tukosten avaamisessa käytetyt katetrit, niiden ohjaimet ja verisuonistentit.

Verisuonikirurgiassa käytettävistä katetreista ja ohjaimista tehtiin 64 vaaratilanneilmoitusta tarkastelujaksolla (kuva 3). Näistä 61 % oli Suomen markkinoilla.

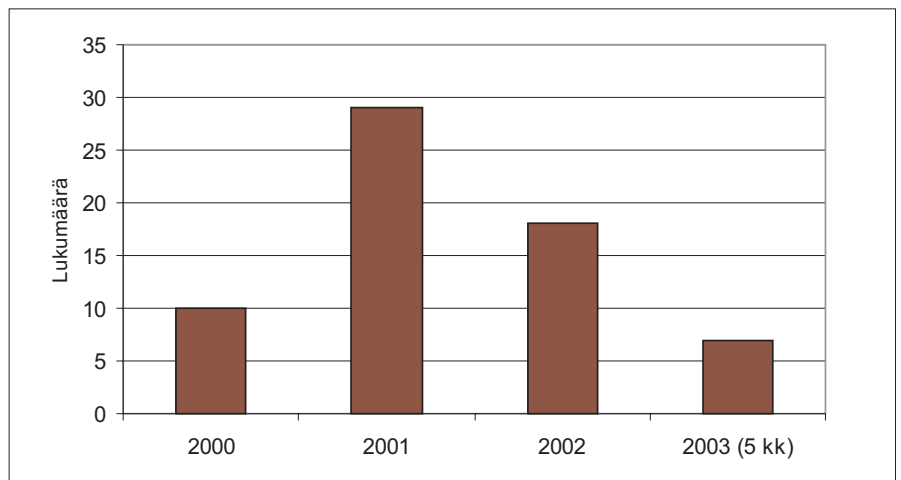
Vakavista vaaratilanteista verisuonikirurgisten toimenpiteiden yhteydessä saatiin 22 ilmoitusta, ja suomalainen potilas oli mukana 16:ssa vaaratilanteessa. Näistä 7 koski pallolaajennuskatetreja, 3 embolisaatiotarvikkeita, 2 angiografikatetreja ja 4 katetrien sisäänviejiä.

Tarvike voi aiheuttaa vaaratilanteen useista eri syistä. Yleensä syynä on ollut katerin tai ohjaimen katkeaminen tai pallon puhkeaminen. Pallolaajennuksiin liittyvät komplikatiot ovat hyvin tiedossa. Valmistajan käyttöohjeissa kerrotaan varoitus- ja toimenpiteiden yhteydessä.

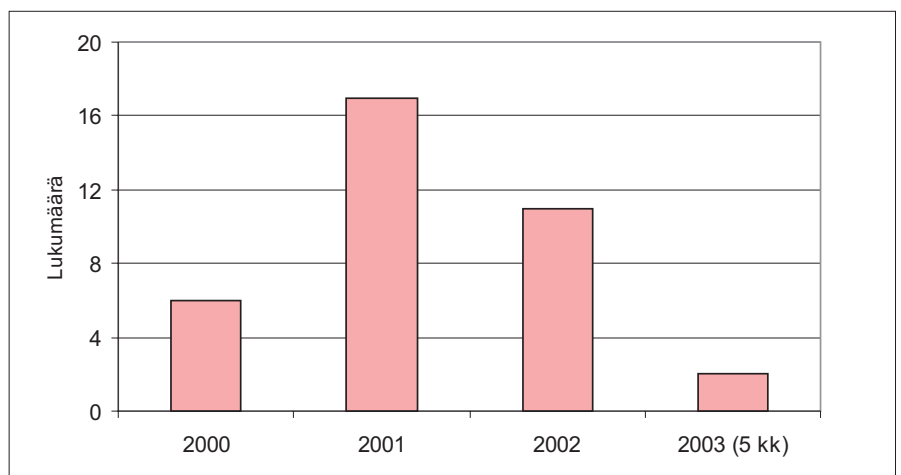
Kuva 2. Ilmoitukset tarvikeryhmittäin 2000–2003 (5 kk)



Kuva 3. Ilmoitukset verisuonikirurgisista tarvikkeista 2000–2003 (5 kk)



Kuva 4. Ilmoitukset dialyysitarvikkeista 2000–2003 (5 kk)



Dialyysitarvikkeet

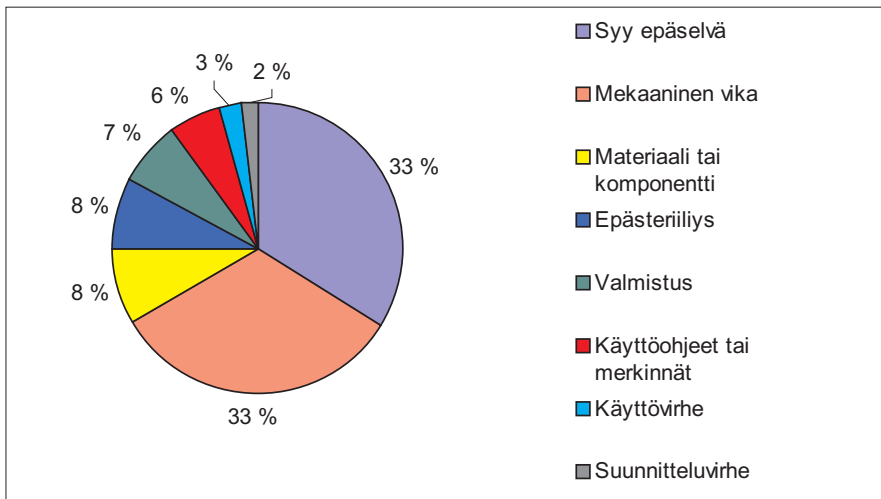
Dialyysitarvikkeiden aiheuttamista vaaratilanteista saatiin kaikkiaan 36 ilmoitusta eri puolilta Eurooppaa (kuva 4). Ilmoituksista 23 koski myös Suomen markkinoilla olevia tarvikkeita, mikä aiheutti jäljittämistoimenpiteitä. Eniten vaaratilanteita olivat aiheuttaneet dialyysitarvikkeet ja hemodialyysikatetrit.

Pääasiassa vaaratilanteen aiheut-

tivat dialyysitarvikkeiden toimimattomuus, hemodialyysikatetrien ja veriletkujen tukkeutuminen dialyysivaiheen aikana. Suomessa tapahtui 5 vakavaa veriletkujen tukkeutumista.

Kaikista ilmoitetuista dialyysitarvikkeista Suomen markkinoilla on ollut 64 %. Näihin tapauksiin on pystytty reagoimaan ajoissa vetämällä tuotteet pois markkinoilta. Suomessa tapausten jäljittäminen on onnistunut, koska käyttäjien ja tarvik-

Kuva 5. Vaaratilanteiden syyt ajalta 2000–2003 (5 kk)



keiden toimittajien välinen tiedonkulkua toimii hyvin.

Yhteenveto

Lääkelaitokselle ilmoitetuissa vaaratilanteissa (kuva 5) yleisin syy oli tarvikkeen mekaaninen vika, kuten murtuminen, katkeaminen, liitoksen irtoaminen tai tarvikkeen tukkeutuminen. Materiaalin heikkous, epäpuhtaus, liukeneminen, kuluminen tai komponentin yhteensopimattomuus olivat syynä 8 %:ssa tapauksista. Epästeriili tarvike oli syynä 8 %:ssa tapauksista. Pakkausvialle yleensä huomataan jo ennen toimenpidettä. Käyttövirheiden osuus oli pieni, vain 3 %. Suomesta käyttövirheitä on ilmoitettu vain 2 tapusta.

Kolmasosassa tapauksista syy on jäänyt selvittämättä, koska tarvike on hävinnyt, eikä valmistaja ei ole päässyt tutkimaan tuotetta. Vaikka valmistaja on tutkinut kyseisen erän rinnakkaistuotteen, syytä siitä ei ole löytenyt.

Valmistajan korjaavat toimenpiteet on aloitettu yleensä heti kun tieto vaaratilanteesta saadaan. Ne ovat kohdistuneet mm. sisäisen laadunhallinnan tehostamiseen, tuotteen suunnittelun parantamiseen tai materiaalin tai osien vaihtoon.

Valmistajalla on lakisääteinen velvoite kerätä tietoa käytössä tapahtuneista vaaratilanteista ja viranomaisilla tietojenvaihtovelvoite. Valmistajalla on velvollisuus tiedottaa asiakkaille muutoksista tuotteesta tai käyttöohjeissa. Valmistajat kehittävät koko ajan tuotteitaan, ja uusin malli on yhä nopeammin saatavilla.

Usein muutokset ovat pieniä parannuksia materiaalissa, käyttöominaisuuksissa, liitososissa jne. Näistä aiheutuu usein myös muutoksia käyttöohjeisiin.

Vaaratilanteen tunnistaminen ja hallinta on jokaisen terveydenhuollossa työskentelevän velvollisuus. Ilmoittamismenettelyn tarvetta ei vielä ole tarpeeksi tiedostettu. Kehittämistä riittää ilmoitusten laadun parantamisessa; tapahtuman kuvaukset eivät ole täsmällisiä, tiedot tuotteesta puutteellisia, jatkotoimenpiteistä tiedottamista on lisättävä ja tapauksen tutkimustulosten, ja lopputulosten toimittaminen on jäänyt kesken liian usein. Valmistajien, käyttäjien ja eurooppalaisten valvontaviranomaisten koulutusta näistä asioista tulee tehostaa.

On erittäin tärkeää, että kaikki vakavat vaaratilanteet tulevat Lääkelaitoksen tietoon. Lääkelaitoksella on tiedottamisvelvoite kansalaisten terveyden turvallisuuden suojelemiseksi. Tarvittaessa voidaan rajoittaa tai kieltää tuotteen käyttö ja velvoittaa poistamaan vaarallinen tuote markkinoilta. Käyttäjän tai valmistajan vaaratilanteesta antama kuvaus pitäisi olla yksiselitteinen, ja ilmoitettavien tietojen on oltava täsmällisiä. Nämä tiedot tallennetaan Lääkelaitoksen ylläpitämään vaaratilannetietokantaan, ja siitä saatavan tiedon avulla Lääkelaitos suunnitella tutkimusta ja ohjeistusta sellaisille tuotealueille, missä näkyy tuotteiden ominaisuuksiin tai käyttöön liittyviä puutteita. Lääkelaitoksen turvallisuustiedotteet kertovat tapahtuneista vaaratilanteista ja antavat ohjeita vaaran vähentämiseksi

(www.nam.fi/ajankohtaista/laiteturvallisuustiedotteet).

Kaikista vaaratilanteista pitää ilmoittaa mahdollisimman pian. Tapaukset on ensin selviteltävä omassa työyksikössä. Viallinen tarvike on säilytettävä ja toimitettava tarvittaessa valmistajalle tutkittavaksi.

Vaikka tarvike sinänsä, sen käyttö ja toimenpiteen suorittaminen on tuttua, tarvikkeen ominaisuuksien tunteminen, sen tarkastus ennen käyttöä ja ennen kaikkea käyttöohjeeseen perehtyminen ovat niitä tekoja, millä vaaratilanteita voidaan tehokkaasti estää.

Kaikista varotoimista ja vaatimustenmukaisuuden ennakkotarkastuksesta huolimatta tuotteissa voi olla virheitä. Tärkeää on kuitenkin varautua siihen, että vastaavat tapaukset muualla on ehkäistävissä ajoissa. Valmistajan on saatava nopeasti tietoon viat ja puutteet, jotta tarvittavat korjaavat toimenpiteet, varoitukset ja markkinoilta poistaminen voidaan toteuttaa nopeasti. Vaaratilanteiden hoitaminen on yhteistyötä käyttäjän, valmistajan ja viranomaisien kesken. Siinä parhaaseen lopputulokseen, potilaan hyvään hoitoon ja turvallisuuden varmistamiseen päästään nopealla toiminnalla ja hyvällä tiedotuksella. Tästä seuraa myös ajan ja kustannusten säästöä terveydenhuollossa.

Ottaen huomioon kertakäyttöisten sairaanhoitotarvikkeiden käyttömäärät ja toimenpiteiden vaativuuden, voidaan kansallisten vaaratilanneilmoitusten perusteella päätellä, että tarvikkeiden laatu on kohentunut ja niiden käyttö suomalaisessa terveydenhuollossa on turvallista.

1 Euroopan neuvoston direktiivi 93/42/ETY lääkinnällisistä laitteista

2 Lääkelaitoksen ohje 6/2002 Valmistajan vaaratilanneilmoitus ja ohje 7/2002 Käyttäjän vaaratilanneilmoitus

3 Lääkelaitoksen vaaratilannetietokanta

Lääkkeiden saatavuusongelma – syiden selvittäminen välttämätöntä

Lehtenne pääkirjoituksessa (TABU 3/2003) ylijohdaja, professori Hannes Wahlroos kiinnitti huomiota tärkeään asiaan: lääkkeiden saatavuusongelmaan, jota hänen mukaansa kukaan ei olisi uskonut Suomen EU-jäsenyyden seurausvaikutuksena.

Saatavuusongelma ei mielestäni ole seurausta jäsenyydestä sinänsä. Pikeminkin vaikuttaa siltä, että ilman jäsenyyttä markkinoillamme olisi vielä vähemmän tarjontaa, sillä maamme ei pohjoisine sijainteineen, kummallisine kielineen ja vähäisine väestöpohjineen ole erityisen houkutteleva. Ilman jäsenyyttä olisimme jääneet yksinäiseksi saarekkeeksi vailla mainittavaa tulevaisuutta. Joten jäsenyydestä saatavuuden ongelmat tuskin johtuvat – siis mistä tässä on oikein kysymys.

Wahlroos arvelee kirjoituksessaan syitä saatavuusongelmaan olevan monia, joista hän mainitsee maamme pienet markkinat ja siitä seuraavat kannattavuusarviot. Wahlroos mainitsee kauppaantuonnin edellytyksenä olevat asianmukaiset suomen- ja ruotsinkieliset pakkaukset ja pakkausselosteet. Vihdoin Wahlroos jo lainaa lääketeollisuuden käsitystä: ongelmat hintaneuvotteluissa lääkekorvausjärjestelmään ja erityiskorvattavaksi pääsulle. Saatavuuden parantamiseksi Wahlroos haikailee sanktiota, joka vuosikymmen sitten tarkoitti myyntiluvan raukeamista, jollei valmistetta oltu tuotu kauppaan vuoden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

Ongelman syyt tulee Wahlroosin mukaan selvittää. Tämä on aivan oi-

kein ja Lääketeollisuus ry. onkin käynnistänyt selvityksen keskitetyssä menettelyssä hyväksytyjen lääkkeiden tosiasiallisesta saatavuudesta maassamme. Tässä ryhmässä – jos missä – on suomalaisella potilaalla huonompi asema, kun hänelle ei ole tarjolla parasta mahdollista lääkehoitoa, johon hän jo maksamiensa verojen ja muiden veroluonteisten maksujen perusteella olisi oikeutettu. Kun syyt saadaan selville, niin toivottavasti Lääkelaitos ja muut tärkeät toimijat tekevät kaikkensa esteiden poistamiseksi. Jo entuudestaan tiedämme, että hintaviranomaiset ovat painaneet tukkuhintatasomme alle EU:n keskitason. Jo entuudestaan tiedämme, että lainsäädäntömme sisältää tahallaan rakennettuja esteitä lääkkeiden tosiasialliseen markkinoilletuloon, esimerkkinä tästä erityiskorvattavuuden karenssi-aika. Esteiden rakentamisessa malka ei ole kaukana Lääkelaitoksenkaan silmästä; meillä vaaditaan pakkauselosteet sairaalavalmisteille, mitä muut pohjoismaat eivät tiettävästi vaadi. Malka suurenee, kun muistetaan että tämä suomalainen vaatimus estää pohjoismaiset sairaalapakkaukset. Jo entuudestaan tiedämme myös, että korvattavuuden ja erityiskorvattavuuden saaminen on Suomessa hidasta.

Joskus kuulee epäilyjä siitä, että lääkeyritykset ikään kuin tahallaan jättävät tuomatta markkinoille valmisteita. Näille Tuomaille voi todeta, että kun yritys investoi uuteen molekyyliin keskimäärin noin 900 miljoonaa euroa, tuodaan valmiste markkinoille aina ja viipymättä kun se vain taloudellisesti on mahdollista. Yritykset ovat olemassa ja lääkevalmisteet markkinoilla, mikäli kykenevät harjoittamaan lääketutkimusta ja valmistusta kannattavasti. Tuskin Wahlrooskaan sanktioikävässänsä sitä haluaa, että yritykset pakotettaisiin markkinoille polkuhinnoilla ja tappiollisesti.

Odotamme, että jo alkusyksystä tiedämme ne päätekijät, jotka saatavuusongelman aiheuttavat. Sitten näemme löytyykö meiltä halukkuutta todella kajota tähän vakavaan ongelmaan. Euroopan unionin lääkepoliittisten linjausten (G 10 työryhmän) suositusten toimeenpano ja yleensäkin rohkeammat linjaukset byrokratian esteiden poistamiseksi auttaisivat lääkkeiden parempaan saatavuuteen – yllättävää ehkä, mutta totta.

Edellisen johdosta

TABU-lehden päätoimittajana kiitän toimitusjohtaja Jarmo Lehtosta reagoinnista ja asiaa valottavista näkökohdista. Tämä oli ensimmäinen kerta lehden 10-vuotisessa historiassa, kun pääkirjoitukseen ylipäätään reagoitiin jollain tavoin. Ongelma on siis olemassa, ja jotain pitäisi tehdä. Riippumatta siitä kenen silmästä malka löytyy – jos on löytyäkseen – syyt on selvitettävä ja sitten harkittava toimenpiteitä. Byrokraattisten esteiden poistaminen on hyvä tavoite, mutta vaikea toteuttaa. EU:n alati syvenevä ja laajeneva lääkevalvonta ei tee sitä yhtään helpommaksi. Sitä on kuitenkin yritettävä. Samalla on todettava, että yritykset viime kädessä ratkaisevat, tuovatko ne myyntiluvalliset lääkkeensä Suomen markkinoille.

Hannes Wahlroos

Tulehduskipulääke nimesulidin turvallisuus

Euroopan lääkearviointivirasto EMEAn lääkevalmistekomitea CPMP antoi 24.7.2003 myönteisen lausunnon nimesulidin turvallisuudesta.

Nimesulidin teho ja turvallisuus otettiin arvioitavaksi EU:n jäsenvaltioiden kesken Suomen aloitteesta keväällä 2002 Suomessa ilmoitettujen vakavien maksahaittojen takia. Lääkelaitos pyysi lähetteessään CPMP:tä selvittämään, onko nimesulidin hyödyn ja haittojen suhde sellainen, että myyntiluvat tulisi peruuttaa, myyntilupien ehtoja muuttaa vai pitäisikö myyntiluvat säilyttää EU:n alueella.

CPMP piti nimesulidivalmisteiden hyödyn ja haittojen suhdetta positiivisena ja suositteli myyntilupien myöntämistä tai palauttamista. CPMP kuitenkin suositti oraalisen nimesulidin käyttöaiheiden rajoittamista akuuttiin kipuun, nivelrikon oireenmukaiseen hoitoon ja kuukautiskipuihin. Lääkevalmistekomiteassa Suomen ja eräiden muiden maiden CPMP-jäsenten kanta lääkkeen markkinoille palauttamiseen oli kielteinen.

Suomessa on komission päätökseen asti voimassa Lääkelaitoksen päätöksellä tulehduskipulääke Nimedin tablettien ja annosrakeiden myynti-, markkinointi- ja kulutukseen luovutuksen väliaikainen kieltö. Komissio päättäneen syksyn kuluessa ehdoista, joilla nimesulidi palaa myyntiin myös meillä.

Myyntikielto osa lääketurvan keinovalikoimaa

Lääkelaitos seuraa markkinoilla olevien lääkevalmisteiden turvallisuutta mm. myyntiluvan haltijalta saamiensa turvallisuuskatsausten ja vastaanottamiensa haittavaikutusilmoitusten avulla. Havaitessaan lääkevalmisteen aiheuttaman turvallisuusriskin viranomaisen puuttuu uhkiin käytössään olevin keinoin, kuten muuttamalla valmisteen myyntiluvan ehtoja, esim. valmisteyhteenvedon tietoja, tarvittaessa väliaikaisella myyntikiellolla tai äärimmäisessä tapauksessa peruuttamalla lääkevalmisteen myyntiluvan.

Nimed sai Suomessa myyntiluvan elokuussa 1997 reseptilääkkeenä ja se tuli markkinoille tammikuussa 1998. Lääkevalmiste on tarkoitettu nivelrikkoon liittyvän kivun, erilaisten tilapäisten kipujen ja kuukautiskipujen sekä kuumeen hoitoon. Suomessa lääkkeen käyttäjiä vuonna 2001 oli noin 270 000. Lääkelaitos päätti asettaa lääkevalmisteen väliaikaiseen myyntikieltoon 15.3.2002, kun kansalliseen haittavaikutusrekisteriin oli tullut nimesulidista enemmän maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia kuin kaikista muista tulehduskipulääkkeistä yhteensä.

Lähetemenettely tavanomainen käytäntö EU:n lääkevalvonnassa

Lääkevalmisteen turvallisuuden arviointi ns. lähetemenettelyssä on tavanomainen käytäntö EU:n lääkevalvonnassa. Kukin jäsenvaltioista voi käynnistää menettelyn omilla markkinoillaan havaituista lääketurvaongelmista tai toisen jäsenvaltion tekemistä lääketurvatoimista. Vastaavia prosesseja on EU:ssa ollut mm. sertindolin (psykoosilääke), terfenadiinin (allergialääke) ja vigabatriinin (epilepsialääke, Suomen aloitteesta) turvallisuuden osalta.

Lähetemenettelyssä lääkevalmistekomitea CPMP nimeää lääkeaineelle kaksi raporttoijaa eri jäsenmaista. Arviointiraporttien tuloksia ja suosituksia arvioidaan asiantuntijoiden kesken ja tarvittaessa komitean kannanotosta äänestetään. Komissio tekee kaikkia jäsenmaita sitovan päätöksen lääkevalmistekomitean kannanoton perusteella. Kaikkiaan arviointi on kestänyt nimesulidin osalta lähes puolitoista vuotta.

Erkki Palva

Euroopan farmakopean uusin täydennysosa voimaan

Euroopan farmakopean täydennysosa 4.5 on voimassa 1.7.2003 lukien. Kolme uutta täydennysosaa ilmestyy vielä ennen Euroopan farmakopean viidennen painoksen julkaisemista.

Euroopan farmakopea-aineistoa täydentävät seuraavat kansallisesti ylläpidetyt luettelot:

- Luettelo Suomessa voimassaolevista monografioista
- Lääkemuotomonografiat (nimet ja määritelmät)
- Päivitetty *Standard Terms* -luettelo

Euroopan farmakopeaan liittyvää kansallista farmakopea-aineistoa on verkkosivuillamme <http://www.nam.fi/lainsaadanto/farmakopea/kansallinen.html>

Lisäksi voit hakea farmakopeaan liittyviä tietoja kirjoittamalla kotisivun oikeaan yläkulmaan Etsi-kohtaan sanan farmakopea.

Uusi palvelu verkkosivuillamme

Usein kysytyt kysymykset -palsta

Lääkelaitoksen verkkosivuille on otettu käyttöön palsta, johon kootaan vastauksia yleisimpiin kysymyksiin. Alkuvaiheessa palstalla vastataan myyntilupa-asioihin liittyviin hallinnollisiin kysymyksiin.

Esimerkiksi myyntilupa-asioista kysytään usein

Miten haetaan myyntiluvan siirtämistä uudelle haltijalle?

Mikä on myyntilupahakemuksen käsittelymaksu uudelle vaikuttavalle aineelle ja miten käsittelymaksu maksetaan?

Annetaanko tyyppin I muutoksesta päätös?

Kokoamme tähän osioon vastaukset kysymyksiin, jotka toistuvat usein puhelinneuvonnassamme tai kirjallisissa tiedusteluissa. Kun etsit vastausta, katso täältä – joku toinenkin on ehkä jo kysynyt samaa asiaa. Voit myös itse ehdottaa käsiteltäväksi asiaa, johon haluat vastauksen.

Myöhemmin syksyllä tarjoamme vastauksia kysymyksiin, jotka liittyvät lääketurvatoimintaan tai valvonta-asioihin.

Ylilääkäri, dosentti Eva Alhavalle professorin arvonimi

Eva Alhava on väitellyt lääketieteen ja kirurgian tohtoriksi vuonna 1974. Lääkeaineopin koulutuksen hän on saanut Helsingin yliopistossa.

Alhava on toiminut Kansainvälisen farmakologiyhdistyksen (IUPHAR) toksikologian sektion hallituksessa, Maailman terveysjärjestön, WHO:n kansainvälisen lääkehaittavaikutusrekisterin asiantuntijaryhmässä sekä Pohjoismaisessa Lääkelautakunnassa (NLN) jäsenenä ja puheenjohtajana.

Hän on julkaissut yli 90 julkaisua farmakologian, toksikologian ja lääkevalvonnan alueelta ja luennoinut säännöllisesti erilaisissa koulutustilaisuuksissa.

Alhava aloitti lääkintöhallituksessa silloisen sivuvaikutusrekisterin vastuulääkärinä vuonna 1973. Vuonna 1975 hänet valittiin Lääkelaboratorion farmakologis-mikrobiologisen osaston ensimmäiseksi johtajaksi. Vuonna 1980 hän siirtyi lääkintöhallituksen apteekkitoimistoon ylilääkäriksi.

Lääkintöhallituksen ja sittemmin Lääkelaitoksen ylilääkärinä Alhava on toiminut lääkevalmisteiden myyntilupahakemusten arvioijana ja esittelijänä vuosikymmeniä.

Hän oli myös Suomen ensimmäinen jäsen Euroopan lääkearviointiviraston eli EMEAn tieteellisessä komiteassa (CPMP) viisi vuotta. CPMP:n jäsenenä hoitaessaan raportointitehtäviä Alhava toimi esittelijänä EMEAn tieteelliselle komitealle.