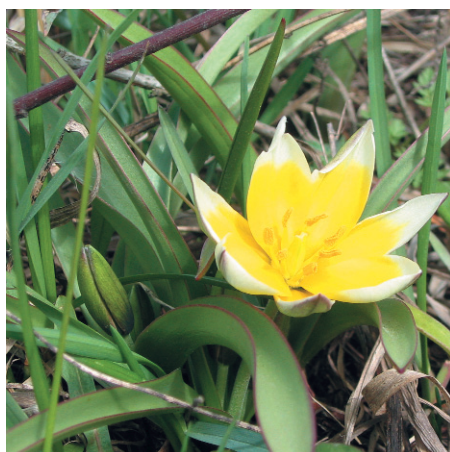
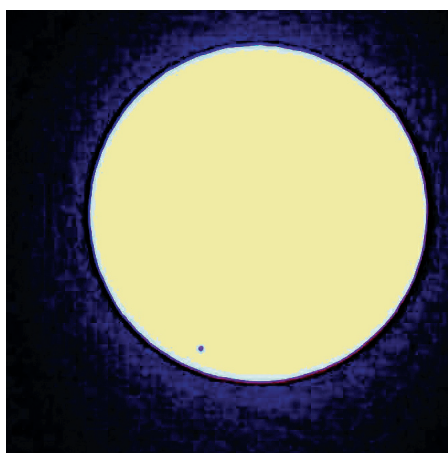


3.2004

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  
LÄKEMEDELSINFORMATION FRÅN LÄKEMEDELSVERKET, FINLAND | DRUG INFORMATION FROM THE NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES, FINLAND



## 3.2004

12. vuosikerta  
12 årgången  
12th Annual volume

### Pääkirjoitus

Hannes Wahlroos ..... 3 Biologiset valmisteet ja lastenlääkkeet

Olavi Tokola | Pekka Kurki |

Markku Toivonen ..... 4 Lääkelaitos keskittää vaikuttavuuttaan EU:n lääkevalvonnassa

Juha Tapanainen ..... 6 Miehen vaihdevuodet

### Uutta lääkkeitä

Maria Virkki ..... 9 Enfuvirtidi

Markku Toivonen ..... 10 Bortetsomibi

11 Fulvestrantti

### Haittavaikutuksista

Jyrki Vanakoski | Leena Sommarberg ..... 12 Lääkelaitokselle ilmoitetut ihon ja ihonalaiskudosten haittavaikutukset vuosina 1973–2003

### Rohdosvalmisteista

Anna-Liisa Enkovaara ..... 14 Mitä uutta sahapalmusta?

### Terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista

Petri Pommelin ..... 15 Lääkintälaittejärjestelmien turvallisuus

### Eläinlääkkeistä

Tita-Maria Saukko ..... 17 Haittavaikutusilmoitukset nitroskanaatista

17 Uusia eläinlääkkeiden myyntilupia

18 Teepuuöljyn toksisuus koirilla ja kissoilla

19 Teepuuöljyn käyttö ihmisellä

### Ex tempore

20 Uusi määräys ihmiseen kohdistuvista kliinisistä lääketutkimuksista

20 Hannes Wahlroos Euroopan lääkeviraston hallintoneuvoston puheenjohtajaksi

20 Tarkennus TABUn 2/2004 lääkkeiden markkinointia koskevaan artikkeliin



**Hannes Wahlroos**  
YLIJOHTAJA, PROFESSORI  
Lääkelaitos

## Biologiset valmisteet ja lastenlääkkeet

Lääkelaitos teki huhtikuussa merkittävän strategisen päätöksen EU-vaikuttavuutensa lisäämiseksi.<sup>1</sup> Tulevina vuosina Lääkelaitos keskittyy EU-yhteistoiminnassa biologisten valmisteiden ja lastenlääkkeiden valvontakysymyksiin. Biologisissa valmisteissa painopiste on erityisesti geeniterapiavalmisteissa, soluterapiavalmisteissa ja bioteknologisissa valmisteissa. Lääkelaitos vahvistaa näin tulevaisuusstrategiaansa muuttuvassa ja laajentuvassa EU:n lääkevalvonnassa.

Uusia lääkkeitä koskeva lääkevalvontayhteistyö keskittyy edelleen myös 25 jäsenmaan laajentuneessa unionissa. Rationaalinen, laadukas ja voimavaroja säästävä yhteistyö edellyttää järkevää työnjakoa ja erikoistumista viranomaisten kesken. Toisaalta ei ole uskottavaa, että kaikki voisivat olla kaikkien alojen asiantuntijoita, eivät edes suuret kansalliset virastot.

Lääkelaitoksella on hyvät mahdollisuudet menestyä valituilla keskittymisalueilla. Biologisten valmisteiden ja lastenlääkkeiden asiantuntemusta ja osaamista on jo rakennettu Lääkelaitoksessa ja sitä tullaan edelleen vahvistamaan. On tärkeää, että suomalainen näiden alojen huippuasiantuntemus saadaan kytketyksi Lääkelaitoksen yhteistyö- ja asiantuntijaverkostoon. Lääkelaitos haluaa olla eturivissä kun uudentyyppisten biologisten valmisteiden valvontakäytäntöjä kehitetään ja tällaisia valmisteita arvioidaan. Lastenlääkkeitä koskeva EU:n uusi lainsäädäntö avaa monia mahdollisuuksia vaikuttamiselle.

Valitut painopistealueet eivät tarkoita sitä, että Lääkelaitos laiminlöisi muilta osin jatkossa viranomaiselle kuuluvat velvollisuutensa EU-yhteistoiminnassa. Perustehtävien sujuvuutta ei siis vaaranneta. Toisaalta painotukset ja merkittävä vaikuttaminen kohdistetaan tästä lähtien biologisiin valmisteisiin ja lastenlääkkeisiin.

Lääkelaitos lienee ensimmäinen kansallinen lääkevirasto, joka on avoimesti kertonut strategisesta valinnastaan tulevassa lääkevalvonnan yhteistoiminnassa. Voi olla, että jokin toinen lääkevirasto tekee samoja valintoja. Siinä tapauksessa on yhteistyön ja työnjaon paikka, mihin valitut keskittymisalueet antavat laajuudessaan hyvät mahdollisuudet. Olisi muutenkin toivottavaa, että EU:hun syntyisi lääkevalvonnan eri alueille huippuosaimiseen perustuvia kansallisia keskuksia. Näin voitaisiin entistä tehokkaammin järkevällä työnjaolla turvata ja edistää EU-kansalaisten kansanterveyttä.

Lääkelaitos toivoo, että tehdyt valinnat auttavat nk. tutkivaa lääketeollisuutta sen harkitessa Suomen Lääkelaitoksen soveltuvuutta EU-tason arviointitehtävissä, tieteellisessä neuvonnassa ja muissa asiantuntijatehtävissä. Biologiset valmisteet ja lasten lääkehoito ovat kumpikin kehittyviä ja laajoja kokonaisuuksia, jotka sisältyvät monien lääkeyritysten lääkekehityssuunnitelmiin.

<sup>1</sup> [www.nam.fi](http://www.nam.fi), 6.4.2004



**Olavi Tokola**

OSASTOPÄÄLLIKKÖ, PROFESSORI

**Pekka Kurki**

JAOSTOPÄÄLLIKKÖ

**Markku Toivonen**

JAOSTOPÄÄLLIKKÖ

Myyntilupaosasto

Lääkelaitos

## Lääkelaitos keskittää vaikuttavuuttaan EU:n lääkevalvonnassa

*Sosiaali- ja terveysministeriön ja Lääkelaitoksen vuoden 2004 tulossopimuksen mukaan Lääkelaitoksen EU-vaikuttavuutta lisätään ja määritetään tavoitetasot valituille keskittymisalueilla. Lääkelaitoksen strategia ja Lääkepolitiikka 2010 linjaavat Suomen aktiiviseksi ja arvostetuksi toimijaksi eurooppalaisessa lääkevalvonnassa.*

Vaikuttavuustavoitteet ovat Lääkelaitoksen valintoja, joilla rakennetaan tulevaisuuden strategiaa ja edellytyksiä uskottavalle sekä menestyksekkäälle toiminnalle kehittyvässä toimintaympäristössä. EU:n laajeneminen tuo mukanaan kymmenen uuden jäsenvaltion valvontaviranomaiset jakamaan laajaa tehtäväkenttää. Pohja tehokkaalle eurooppalaiselle viranomaistyölle on rakennettava paitsi yhteistyöllä myös erikoistumisella parhaan tuloksen saavuttamiseksi.

Lääkelaitoksessa käytyjen keskustelujen ja johtoryhmäkäsittelyn perusteella keskittymisalueiksi valittiin biologiset lääkkeet ja lasten lääkehoito. Valinta merkitsee ensi sijassa sitä, että Lääkelaitos panostaa EU-yhteistoiminnassa erityisesti näihin tehtäväkenttiin, mutta huolehtii luonnollisesti kaikkien viranomais-tehtävien sujumisesta asianmukaisella tavalla. Toimintaa rakennetaan järjestelmällisesti jo hankitun osaamisen ja pätevyyden pohjalle. Lääkelaitos voi valintojensa ansiosta vaikuttaa laaja-alaisesti kansanterveyden kannalta merkittävillä alueilla.

### Biologiset lääkkeet

Biologiset lääkkeet ovat heterogeeninen ryhmä. Perinteisiä biologisia

valmisteita ovat verituotteet, joilla on keskeinen asema terveydenhuollossa ja joista osa kuuluu lääkevalvonnan ja osa veripalvelutoiminnan valvonnan piiriin. Rokotteet lienevät kaikkein tärkeimpiä biologisia lääkkeitä kansanterveystieteen näkökulmasta katsottuna. Uudemmat bioteknologiset lääkeaineet on valmistettu yhdistelmä-DNA- tai hybridoomatekniikalla. Ne ovat saavuttaneet huomattavan aseman esimerkiksi diabeteksen sekä reuma- ja autoimmuunisairauksien hoidossa. Uusimmat tulokset bioteknologiaryhmässä ovat geeniterapia ja soluterapia, joiden kunnianhimoisin tavoite on palauttaa synnynnäisten tai hankittujen sairauksien takia menetettyjen kudosten ja elinten toiminta. Bioteknologiset lääkkeet ovat viime vuosien kotimaisten yritysten takaiskuista huolimatta kaikkein nopeimmin kasvava lääkeryhmä. Nykyään noin kolmannes kehitteillä olevista lääkkeistä kuuluu tähän ryhmään. Bioteknologiset valmisteet asettavat viranomaisille suuria haasteita. Uusien lääkkeiden kehitys ja valvonta perustuu paitsi farmasiaan ja farmakologiaan, myös solu- ja molekyylibiologiaan sekä immunologiaan. Valvonnassa tarvitaan uusinta tieteellistä tietoa, koska ohjeistot ovat kehittymättömiä tai viitteellisiä. Biologisten lääkkeiden turvallisuuden, var-

sinkin infektioturvallisuuden, varmistamisessa raaka-aineiden valinta ja testaus sekä tuotantomenetelmien aukoton valvonta ovat keskeisiä keinoja.

Biologisten lääkkeiden valvonta on ollut aina erityisasemassa. Monissa maissa biologiset ja muut lääkkeet käsitellään eri viranomaisien toimesta. Lainsäädännössä verivalmisteille ja rokotteille on asetettu erityisiä vaatimuksia, kuten eräkohtainen valvonta. Bioteknologisten lääkkeiden myyntilupien käsittely keskitettiin EU:ssa jo vuonna 1987.

Lääkelaitos tukee kansanterveystieteen näkökulman vahvistamista EU:n lääkepolitiikassa. Biologiset lääkkeet ovat kansanterveyden kannalta tärkeitä ja niiden turvallisuuden varmistaminen on kirjattu Lääkelaitoksen strategiaan. Lääkelaitos on viime vuosina kehittänyt osaamistaan biologisten lääkkeiden valvonnassa alan asiantuntijoiden rekrytoinnin ja verkottumisen avulla. Lääkelaitoksen asiantuntijat ovat osallistuneet useiden bioteknologisten lääkkeiden tieteelliseen neuvontaan, myyntilupa-hakemusten arviointiin raportointitehtävissä sekä sovittelumenettelyihin. He ovat usein olleet keskeisissä asemassa valmisteltaessa EU:n ohjeistoja bioteknologisille tuotteille.

Biologisten valmisteiden osalta kehitys painopistealueeksi on alka-

nut jo vuosia sitten. Biologisten valmistajien valinta EU-vaikuttamisen yhdeksi keskittymisalueeksi on silti suuri haaste. Keskittymisalueilla odotetaan tieteellisesti ja hallinnollisesti entistä syvällisempää ja laadukkaampaa toimintaa, mikä puolestaan edellyttää hyvien yhteistoimintaverkostojen luomista ja osaamisen jatkuvaa kehittämistä. Lääkelaitoksen pienuus voi olla etu järjestettäessä bioteknologian, farmasian, toksikologian ja farmakologian asiantuntijoiden sujuvaa yhteistyötä tietyillä rajatuilla bioteknologian sektoreilla.

## Lasten lääkehoito

Lapsille tarkoitetut lääkkeet ovat kansanterveydellisesti tärkeitä, mutta riittämättömästi käsitelty lääkekehityksen alue. Euroopan unionin alueella noin 20 % väestöstä on alle 16-vuotiaita. Nämä lapset ja nuoret sairastavat samoja tauteja kuin aikuiset mutta sen lisäksi sairauksia, joita aikuisilla ei ole. Lapsille tarkoitettuja myyntiluvallisia lääkevalmisteita on käytössä rajallinen määrä lääketeollisuuden tuottaessa uusia lääkkeitä ensisijaisesti aikuisten käyttöön. Lapsille lääkevalmisteita määrätään kokemukseräisesti aikuisista kerättyjen tietojen pohjalta ilman asianmukaisia tutkimuksia ja käyttäen lääkemuotoja, joita ei ole suunniteltu lasten tarpeita silmällä pitäen. Vaikka tutkimuksia olisi tehtykin, ei niitä välttämättä ole toimitettu viranomaisille arvioitaviksi. Lainsäädäntöön perustuen EU:n viranomaisilla ei ole mahdollisuutta niitä tällä hetkellä vaatia. Lääkkeiden kehittäminen lapsipotilaille on vaiheittaista, eikä tutkimuksia eri ikäryhmissä välttämättä voida käynnistää samanaikaisesti, mikä voi joutaa pitkään viipeeseen.

Tilanteen korjaaminen edellyttää lainsäädännöllisiä toimia. Komissio julkaisi pediatrian käyttöön tarkoitettuja lääkkeitä koskevan asetusluonnoksen 8.3.2004. Sen päätavoite on edistää lasten asemaa ja terveyttä. Tämä tapahtuu 1) edesauttamalla uusien lääkkeiden ja lääkemuotojen kehittämistä lapsille, 2) varmistamalla, että lasten hoitoon käytettävät lääkkeet perustuvat korkeatasoiseen tutkimukseen ja lupamenettelyyn sekä 3) lisäämällä ja parantamalla käytettävissä olevaa tie-

toa lääkkeiden vaikutuksista lapsiin. Kehitystyön tukemiseksi on suunnitella teollisuudelle kannustimia.

Asetusluonnoksen keskeinen periaate on, että jokaisen uuden lääkkeen myyntiluvan hakijan on esitettävä pediatrian kehityssuunnitelma Euroopan lääkevirastoon (EMEA) perustettavalle lastenlääkelautakunnalle ennen kuin myyntilupahakemus voidaan ottaa arvioitavaksi. Hakija voi pyytää vapautusta pediatriasta kehityssuunnitelmasta tai sen lykkäämistä. Tavoitteena ei ole mitenkään hidastaa uusien, tärkeiden lääkkeiden tuloa aikuisten käyttöön. Asetusluonnoksessa esitetään myös, että kaikki pediatriatutkimukset, jotka koskevat yhteisössä myyntiluvan saaneita lääkkeitä, on toimitettava vuoden kuluessa asetuksen voimaan tulosta EMEAlle tai kansalliselle viranomaiselle arvioitaviksi. Nämä velvoitteet ovat toteutuessaan haaste teollisuudelle ja viranomaisille. Asetusluonnoksen tavoitteena on varmistaa lisäksi, että vanhojen jo patenttinsa suojan menettäneiden lääkkeiden laatua, tehoa ja turvallisuutta tutkitaan myös niiden lääkkeiden osalta, joita käytetään lapsille tälläkin hetkellä.

Lääkelaitos seuraa asetusluonnoksen valmistelua ja valmistautuu sen tuomiin haasteisiin lastenlääkkeiden ennako- ja jälkivalvonnassa sekä kansallisesti että EU:n tasolla. Tämä merkitsee osallistumista perustettavan lastenlääkelautakunnan työhön mm. tarjoamalla tarvittavaa asiantuntemusta ja ottamalla vastaan pediatrian kehityssuunnitelmien ja valmiiden tutkimusten arviointitehtäviä. Keskeinen tavoite on myös päivittää kansallisen myyntiluvan saaneita lääkkeitä koskevat tiedot ajan tasalle. Lääkelaitos osallistuu jo aktiivisesti EMEAn pediatrian asiantuntijaryhmän toimintaan, jonka tehtäviin kuuluu mm. lasten lääkehoidon keskeisten ongelma-alueiden kartoitus.

Lapsille tarkoitettujen lääkkeiden laadun, tehon ja turvallisuuden osoittamiseen tarvittavista selvityksistä ja tutkimuksista on mahdollista pyytää tieteellistä neuvontaa. Lääkelaitos on antanut kansallista neuvontaa mm. lapsille sopivien lääkemuotojen kehittämisestä ja osallistunut aktiivisesti EMEA:n antamaan tieteelliseen neuvontaan tarjoamalla

suomalaista asiantuntemusta ja ottamalla vastaan neuvonnan koordinoititehtäviä.

Osaamista syvennetään sisäisellä koulutuksella ja tukemalla asiantuntijaverkoston luomista ja ylläpitoa. Biologisten lääkkeiden ja lastenlääkkeiden valinta keskittymisalueiksi tarjoaa synergiaetuja, sillä entistä useampi uusi lääke on luettavissa biologisiin lääkkeisiin. Geeni- ja soluterapiaan pohjautuvat lääkkeet voivat tarjota hoitomahdollisuuksia myös lapsuudessa ilmeneviin sairauksiin.

## Yhteenveto

Kansanterveyden kannalta biologiset lääkkeet ja lasten lääkehoito ovat tärkeitä. Vaikuttamiseen tarvitaan hyvät yhteistoimintaverkostot sekä osaamisen ja laatuvarustelmien jatkuva kehittäminen.

EMEA teki toukokuussa 2004 kyselyn kansallisten virastojen vahvuuksista ja kiinnostuksen kohteista eurooppalaisessa lääkevalvonnassa. Lääkelaitoksessa tehdyt päätökset olivat oikea-aikaisia helpottamassa Suomen antamia vastauksia. Keskittymisvalinnat näkyvät aikanaan Lääkelaitoksen raportointitehtävissä, viitemaatehtävissä, tieteellisessä neuvonnassa, työryhmien valmistelu- ja puheenjohtajavalinnoissa, henkilöstön kyvykkyyden kehittämisessä, mutta myös jälkivalvonnassa, lääketurvatoiminnassa sekä tarkastuksissa.



**Juha Tapanainen**

PROFESSORI

Synnytyks- ja naistentautien klinikka

OYS

juha.tapanainen@oulu.fi

## Miehen vaihdevuodet

*Miehen testosteronituotanto laskee merkittävästi keski-ään jälkeen. Toisin kuin menopaussi naisella, miehen vaihdevuodet eli andropaussi on jatkuva hitaasti etenevä prosessi. Tyypillisiä andropaussin oireita ovat elinvoimaisuuden lasku, väsymys, ärtyneisyys, masennus ja sukupuolisen halukkuuden väheneminen. Ikääntymisen myötä ilmaantuviin virtsaamisongelmien ja erektiohäiriöiden luullaan yleisesti liittyvän alentuneeseen miessukupuolihormonivaikutukseen, mutta testosteronin vajeus on harvoin potenssihäiriöiden takana.*

Andropaussioireiden hoito on ollut satunnaista, mikä johtuu osaksi pienestä lääkevalikoimasta ja epäkäytännöllisyydestä. Nyt markkinoille on tullut helppokäyttöisiä geelivalmisteita sekä pitkävaikutteinen testosteroni-injektioneste, jotka mahdollistavat aiempia lääkemuuotoja taiseisemmat testosteronipitoisuudet veressä. Androgeenihoidon ei ole todettu lisäävän yleisiä terveystarpeita, eikä myöskään ole näyttöä androgeenihoidon yhteydestä eturauhassyöpään, mutta tästä huolimatta pitkäaikaiselle androgeenikorvaushoidolle on aina oltava selkeä indikaatio.

### Ikääntyminen ja androgeenitasojen lasku

Ikääntymisen myötä kiveksen toiminta säilyy munasarjan toimintaa paremmin. Munasarjan estrogeenieritys ja munasolut loppuvat nopeasti menopaussissa, mutta kiveksen androgeenieritys ja miehen fertiliteetti laskevat vähitellen. Fertiliteetin lasku johtuu pääasiassa seksuaalisen aktiivisuuden hiipumisesta eikä niinkään spermatogeneesin muutoksista. Siittiöiden laatu ja liikkuvuus tosin huononevat, mutta siittiöiden tiheys pysyy jokseenkin muuttumat-

tomana. Tämä johtuu ainakin osittain alentuneesta ejakulaatiofrekvenssistä ja -volyymista. Vapaan testosteronin pitoisuus verenkierrossa laskee keskimäärin prosentoin vuodessa 40. ikävuoden jälkeen, minkä seurauksena 70-vuotiaana pitoisuudet ovat 30–40 % pienemmät kuin nuorella miehellä. Lisäksi testosteronin vuorokausirytmitys tasoittuu ikääntyessä. Vapaan testosteronin lasku liittyy sukuhormoneja sitovan valkuaisen (SHBG) määrän suuremiseen verenkierrossa. Tarkkaa syytä tähän ei tiedetä, eikä kohonnut estrogeeni-androgeenisuhde ainakaan yksin selitä tätä. Testosteroni muuttuu estrogeeniksi ja dihydrotestosteroniksi (DHT), joka on tärkein aktiivinen androgeeni useimmissa kudoksissa, mm. eturauhasessa. DHT:n pitoisuudet verenkierrossa pysyvät jokseenkin muuttumattomina iäkkäillä miehillä. Myös lisämuunaisen androgeenituotanto alkaa pienetä 30. ikävuoden jälkeen, ja yli 70-vuotiailla se on pudonnut kolmasosaan.

### Miksi androgeenit vähenevät?

Kivesten androgeenituotannon väheneminen johtuu niiden tuottavien Leydigin solujen määrän ja veren-

kierron vähenemisestä. Lisäksi hypotalamuksesta erittyvän GnRH:n vaikutus aivolisäkkeeseen ja kudosten herkkyys androgeeneille pienenevät. Hypogonadismiksi luokiteltavaa androgeenivajetta todetaan vajaalla 10 %:lla alle 60-vuotiaista miehistä, mutta vähintään 20 %:lla yli 60-vuotiaista. Yksilölliset vaihtelut ovat huomattavia, ja osalla yli 80-vuotiaista terveistä miehistä testosteronipitoisuus on vielä nuorten aikuisten tasolla. Heikentyneen androgeenierityksen ja -vaikutuksen pitäisi lisätä selvästi aivolisäkkeen LH:n eritystä. Näin ei kuitenkaan aina tapahdu, ja ikääntyvien miesten LH-pitoisuudet ovat usein vain hieman koholla tai normaalit. Tämä heijastelee sitä, että hypotalamus-aivolisäke-kivesakselin herkkyys hormonaalisille palautevaikutuksille vähenee.

### Andropaussi

Kiveksen hormonaalisen toiminnan alenemista ja siihen liittyviä muutoksia kutsutaan andropaussiksi tai ikääntyvän miehen osittaiseksi androgeenin puutokseksi (*partial androgen deficiency of the aging male, PADAM*) tai ADAMiksi (*androgen decline in the aging male*). Tyypillisi-

<b>Androgeenivalmisteet</b>		<b>Annostus</b>
<i>Oraaliset valmisteet</i>	<i>testosteroniundekanoaattikapseli 40 mg mesterolonitabletti 25 mg</i>	<i>120–160 mg/vrk 25–75 mg/vrk</i>
<i>Ihon kautta annostettavat</i>	<i>testosteronilaastarit 2,5 mg/24 h ja 5 mg/24 h testosteronigeeli 50 mg/annos</i>	<i>2,5–5 mg/vrk annospussi/vrk</i>
<i>Injektioneste</i>	<i>testosteronipropionaatti/fenyylipropionaatti/ -isokaproaatti/dekanoaatti</i>	<i>250 mg 3–4 viikon välein</i>
<i>Injektioneste, öljypohjainen</i>	<i>testosteroniundekanoaatti 1000 mg/annos</i>	<i>1000 mg 3–4 kuukauden välein</i>

siä andropaussin oireita ovat elinvoimaisuuden lasku, väsymys, ärtyneisyys, masennus, sukupuolisen halukkuuden väheneminen, hikoilu ja kuumat aallot sekä lihassmassan ja -voiman lasku. Muistin heikkeneminen on myös liitetty androgeenitasojen laskuun. Monet sairaudet, epäterveelliset elämäntavat, kuten tupakointi, runsas alkoholinkäyttö ja liikunnan puute edesauttavat androgeenitasojen laskua. Erektiohäiriöt ovat yleisiä ikääntyvillä miehillä. Suomalaisista 40–45-vuotiaista miehistä vajaa neljännes kärsii jonkin asteisesta erektiohäiriöstä, mutta 65–70-vuotiaista lähes kaikilla esiintyy ainakin ajoittain erektiohäiriöitä. Kuitenkin vain noin 15 % on selitettävissä androgeenipuutoksella.

### **Andropaussin diagnoosi ja hoito**

Ikääntymisestä johtuvan androgeenivajeen toteaminen ei aina ole helppoa, koska kyseessä on useimmiten suhteellinen vajaus, joka aiheuttaa eriasteisia oireita. Kliinisistä oireista yö- ja aamuerektiöt korreloivat ehkä parhaiten androgeenipitoisuuksiin. Jos erektioita on vähemmän kuin kerran viikossa, se saattaa olla merkki androgeenivajeesta. Seksuaalisen halukkuuden puute voi myös

viitata testosteronivajeeseen. Huolellisen oireiden kartoituksen ja kliinisen tutkimuksen lisäksi androgeenhoidon aloituksen tulisi aina perustua testosteronipitoisuuden määrittämiseen. On kuitenkin muistettava, että matala tai toisaalta normaalin rajoissa oleva seerumin testosteroni ei välttämättä kerro koko totuutta. Testosteronin viitearvoissa ei ole huomioitu miehen painoa ja painoindeksiä. Jos ylipainoisella keskivartalolihavalla miehellä kokonaistestosteroni on matala, vapaa testosteroni saattaa silti olla normaalialueella korkeista insuliinipitoisuuksista ja matalasta sitojaproteiinitasosta johtuen. Vastaavasti laihalla miehellä saattaa ilmetä huomattavia oireita suhteellisen korkeillakin testosteronipitoisuuksilla. Jos miehellä on selkeät andropaussin oireet ja seerumin testosteroni on alle 10 nmol/l, on androgeenhoidosta usein hyötyä. Pitoisuuden ollessa 10–15 nmol/l voidaan harkita 3–6 kuukauden koehoitoa ja seurata oireiden mahdollista lievittymistä.

### **Testosteronivalmisteet**

Testosteronihoitoa voidaan antaa suun kautta, injektiona lihakseen sekä ihon kautta laastari- ja geelival-

misteina (taulukko). Suun kautta annettavaa testosteronijohdannaisista käytettäessä testosteronipitoisuudet vaihtelevat huomattavasti riippuen lääkeaineen imeytymisestä ja hajoamisesta maksassa. Nopean hajoamisen vuoksi valmistetta tulee ottaa kolme kertaa päivässä tasaisen hormonivaikutuksen saavuttamiseksi. Tavallisin lääkevalmiste on testosteroniundekanoaatti, jonka annos on 80 mg aamulla, 40 mg päivällä ja illalla. Osa voi tarvita jopa 240 mg:n päiväannoksen. Tällä annostuksella testosteronipitoisuudet eivät nouse liian korkeiksi.

Testosteroniestereitä sisältävän injektionesteen ongelmana on testosteronipitoisuuksien suuri vaihtelu; korkein hormonipitoisuus saavutetaan jo muutaman vuorokauden kuluessa annosta, ja hormoni on poistunut verenkierrosta 3–4 viikon kuluessa. Injektio (200–250 mg) annetaan 3–4 viikon välein.

Miehille kehitetyllä, päivittäin vaihdettavalla testosteronilaastarilla saavutetaan tasaiset pitoisuudet. Viime vuonna markkinoille tuli geelivalmiste, joka levitetään iholle keran vuorokaudessa. Se on helppokäyttöinen ja saa aikaan tasaisen testosteronipitoisuuden. Kaupan on ollut muutaman kuukauden pitkä-

vaikutteinen öljypohjainen testosteroniundekanoaatti-injektioneste, jota annostetaan lihakseen 3–4 kuukauden välein. Myös sillä saavutetaan tasainen vaikutus.

Hormonihoidon tehoa arvioidaan lääkärin vastaanotolla 3–6 kuukauden kuluttua. Seerumin testosteronipitoisuuden mittauksesta ei yleensä ole hyötyä, koska hoidon aikana endogeenisen testosteronin ja muiden androgeenien eritysvähennee, eikä radioimmunologinen määrittäminen auta bioaktiivisen androgeenitason arvioinnissa. Siksi kliiniset tuntemukset ovat tärkein hoidon vastetta kuvaava mittari.

### Hoidon haittavaikutukset

Korvaushoidossa käytetyillä androgeeneilla on varsin vähän haittavaikutuksia. Ihon rasvoittuminen, akne, rintojen arkuus/suurentuminen ja raajaturvotus saattavat olla merkkinä liian suuresta annoksesta. Androgeenien lipidivaikutukset riippuvat valmisteesta sekä annoksesta, mutta fysiologinen hoito ei vaikuta merkittävästi rasva-arvoihin. Maksan toiminnan häiriöt ovat harvinaisia hoidon aikana. Niitä saattaa ilmetä metyloituvia testosteronivalmisteita käytettäessä, mutta valmisteet, jotka eivät sisällä metyyli-testosteronia, ovat yleensä turvallisia. Hoidon alussa kannattaa tutkia kolesterolin ja maksaentsyymit. Androgeenit kiihdyttävät erytropoiesiaa, ja siksi hemoglobiini ja hematokriitti on kontrolloitava vuosittain, ja tarvittaessa pienennettävä annosta. Tämä ei yleensä muodostu ongelmaksi, jos testosteronin lähtötasot ovat selvästi matalat. Sen sijaan hoidettaessa suhteellista androgeenivajetta hemoglobiini ja hematokriitti saattavat nousta merkittävästi. Pitkäaikainen androgeenihoito voi jarruttaa spermatogeneesia alentuneen gonadotropiini-

nierityksen vuoksi, mutta olemassa olevan tiedon perusteella muutokset ovat palautuvia.

Ennen hoidon aloitusta on suljettava pois eturauhassyöpä. Eturauhasen tunnistelu peräsuolen kautta ja seerumin prostaspesifisen antigeenin (PSA) määrittäminen riittävät yleensä. Androgeenihoito ei ole todettu lisäävän eturauhassyövän ilmenemistä, mutta sen saattaa edistää jo olemassa olevan syövän etenemistä. Koska androgeenihoitotutkimusten seuranta-ajat ovat vielä melko lyhyet, on eturauhanen ja PSA on tutkittava vuosittain. Samasta syystä hoito on syytä lopettaa, jos siitä ei ole selvää hyötyä potilaalle. Hyvänlaatuisessa eturauhasen liikakasvussa androgeenikorvaushoidolla ei ole todettu olevan selviä haitallisia vaikutuksia. Uniapnea saattaa lisääntyä testosteronihoidon aikana. Testosteronihoito lisää veren estradiolipitoisuutta, minkä seurauksena gynekomastiaa ilmenee melko usein iäkkäillä miehillä.

### Yhteenveto

Ikääntyminen tuo mukanaan monia oireita ja vaivoja, joista osa liittyy andropaussiin. Tärkeimpinä selvästi androgeenitasojen laskuun liittyvinä oireina voidaan pitää yleiseen hyvinvointiin ja libidoon liittyviä muutoksia. Koska jokseenkin kaikki ikääntymiseen liittyvät niin fysiologiset kuin patologiset muutokset ovat useiden osatekijöiden aikaansaamia, on usein vaikea päätellä, johtuvatko oireet testosteronitason laskusta ja auttaako androgeenikorvaushoito. Markkinoille tulleet uudet valmisteet helpottavat hoitoa ja lisäävät hoitomyönteisyyttä. Hoidon aloittamisen pitää perustua sekä anamneesiin että testosteronimääritykseen. Joskus vapaan testosteronin tai vapaan androgeeni-indeksiin

(FAI) määrittäminen voi helpottaa päätöksentekoa. Androgeenihoitoa ei kannata jatkaa ainakaan samalla lääkevalmisteella, koska pitkäaikaisen hoidon riskiä ei tunneta tarkoin. On muistettava, että vain osa miehistä tarvitsee testosteronihoitoa ja hyötyy siitä. Suuri osa harmaantuu ja vanhenee onnellisina tiedostamatta mahdollista androgeenivajetta. Ei siis turhia tutkimuksia ja hoitoja ilman selviä oireita ja löydöksiä, jotka viittaavat hormonipuutokseen.



# Enfuvirtidi

## Fuzeon 90 mg/ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten Roche Registration, Britannia

Enfuvirtidi on ensimmäinen fuusion-estäjiin kuuluva HIV-lääke, joka estää HI-1-viruksen tunkeutumisen terveisiin CD4-soluihin estämällä viruksen kiinnittymisen solukalvoon. Sitä käytetään muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa HIV-tartunnan saaneille potilaille, joita on hoidettu aiemmin vähintään yhdellä proteaasin estäjällä, ei-nukleosidirakenteisella käänteiskopioijaentsyymien estäjällä ja nukleosidirakenteisella käänteiskopioijaentsyymien estäjällä, tai potilaille, joiden hoito vähintään yhdellä lääkkeellä yllä mainituista lääkeaineryhmistä on ollut tehoton. Resistenssimääritys tulee pyrkiä tekemään ennen uuden lääkeyhdistelmän aloitusta. *Hoidon saa määrätä vain HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.*

Enfuvirtidia annetaan ihonalaise-  
na injektiona olkavarteen, reiden  
etuosaan tai vatsan alueelle. Aikui-  
sille ja yli 16-vuotiaille nuorille suosi-  
tusannos on 90 mg kaksi kertaa vuo-  
rokaudessa. Lapsilla tutkimukset lää-  
kevalmisteen tehosta ja turvallisuus-  
desta perustuvat erittäin pieneen ai-  
neistoon, eikä alle 6-vuotiaille lapsille  
annossuosituksia ole annettu.

Annostuksen säätäminen ei ole  
tarpeen munuaisten vajaatoiminnas-  
sa, jos kreatiinipuhdistuma on  $> 35$   
l/min/1,73 m<sup>2</sup>. Kinetiikkaa ei ole tut-  
kittu dialyysipotilailla tai potilailla,  
joilla kreatiinipuhdistuma on  $< 35$   
ml/min tai joilla on maksan vajaatoi-  
mintaa.

### Farmakologia

Enfuvirtidi pysäyttää viruksen ja  
kohdesolun välisen fuusion solukal-

volla ja estää viruksen RNA:n pää-  
syn kohdesoluun sitoutumalla solun  
ulkopuolella spesifisesti proteiinin  
GP41:n tiettyihin kohtiin HRL:n alu-  
eella (*heptad repeat regions*). Enfu-  
virtidi ei vaadi solunsisäistä aktivoin-  
tia. *In vitro* -tutkimuksissa enfuvirti-  
din on osoitettu estävän myös HI-1-  
viruksen vaipan välittämän solufuu-  
sion toisen soluun. Enfuvirtidin ja  
muiden antiretroviraalisen lääkkei-  
den yhdistäminen ei tutkimuksissa li-  
sännyt niiden tehoa.

Enfuvirtidin imeytyminen ihon al-  
ta on suoraan verrannollinen annok-  
sen suuruuteen annosvälillä 45–180  
mg. Pistoskohta ei vaikuta imeytymi-  
seen. Enfuvirtidin ja CYP450-entsyy-  
mien kautta metaboloituvien lääkkei-  
den välillä ei ole kliinisesti merkittä-  
viä yhteisvaikutuksia.

### Teho

Enfuvirtidin teho ja turvallisuus sel-  
vitettiin kahdessa satunnaistetussa,  
kontrolloidussa monikeskustutki-  
muksessa, joissa 995 potilasta muo-  
dosti ITT (*intent-to-treat*)-aineiston.  
Potilaita oli hoidettu aiemmin vähin-  
tään 3–6 kuukauden ajan (keskimää-  
rin 7 vuotta) nukleosidirakenteisilla  
ja ei-nukleosidirakenteisilla käänteis-  
kopioijaentsyymien estäjillä ja prote-  
aasin estäjillä. Kaikki potilaat saivat  
optimaalista 3–5 lääkkeen antiretro-  
viraalista peruslääkitystä, joka oli va-  
littu potilaan aiempien lääkehoitojen  
ja lähtötasolla määritellyn genotyy-  
pisen ja fenotyyppisen virusresistens-  
sin perusteella. Potilaat satunnaistet-  
tiin suhteessa 2:1 saamaan yhdistel-  
mää enfuvirtidi 90 mg x 2/vrk + pe-  
ruslääkitys tai pelkkä peruslääkitys.

Tulokset 24 viikon kohdalla osoitti-  
vat, että enfuvirtidi vähensi virusten  
määrää veressä merkitsevästi (-1.52  
vs. -0.73 log<sup>10</sup> kopiota/ml) ja lisäsi  
CD4-solujen määrää lähtötasosta  
enemmän kuin yksilöllinen HIV-lää-  
keyhdistelmä yksin käytettynä (+71  
vs. +35 solua/mm<sup>3</sup>).

Myyntiluvan haltija on sitoutunut  
toimittamaan tutkimustulokset 48  
viikon hoidosta, ja tulokset näiltä  
osin päivitetään lähiaikoina valmis-  
teyhteenvedoon. Alustavat tulokset  
ovat osoittaneet, että lääkkeen vaste  
säilyy myös 48 viikon hoidon jäl-  
keen.

### Turvallisuus

Lähes kaikilta potilailta raportoitiin  
lieviä tai kohtalaisia injektiokohdan  
reaktioita. Lisäksi hoidetuilla poti-  
lailla ilmeni enemmän bakteeri-infek-  
tioita, mm. keuhkokuumetta. Pneu-  
monian riskitekijöitä olivat matala  
CD4-solujen määrä, korkea virus-  
määrä, iv-huumeiden käyttö, tupak-  
ointi ja aikaisemmin todettu keuh-  
kosairaus. Muita haittoja olivat peri-  
feerinen neuropatia, lihaskivut ja  
ruokahaluttomuus. Enfuvirtidi on ai-  
heuttanut myös vakavia systeemisiä  
allergisia reaktioita.

Enfuvirtidin tehosta ja turvalli-  
suudesta ei ole tehty riittäviä ja hyvin  
kontrolloituja tutkimuksia raskaana  
olevilla naisilla, joten sitä ei tule  
käyttää raskauden aikana, ellei käyt-  
tö ole ehdottoman tarpeellista. Eläin-  
tutkimuksissa haitallisia vaikutuksia  
sikiön kehitykseen ei ole havaittu.

Enfuvirtidi on ensimmäinen fuusionestäjiin kuuluva HIV-lääke, joka estää HI-viruksen tunkeutumisen terveisiin CD4-soluihin. Sitä käytetään yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Lääke annetaan injektiona ihon alle. Lääkkeen teho ja turvallisuus perustuvat tutkimuksiin, joissa 24 viikon hoidon jälkeen osoitettiin, että lääke vähensi merkitsevästi virusten määrää veressä ja lisäsi CD4-solujen määrää lähtötasosta. Merkittävimpiä haittavaikutuksia ovat injektiokohdan reaktiot.

Lisätietoja valmisteesta (EPAR ja SPC) on osoitteessa [www.emea.eu.int/](http://www.emea.eu.int/)

## Bortetsomibi

### Velcade 3,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten Millennium Pharmaceuticals Ltd., Britannia

Bortetsomibi on ensimmäinen myyntiluvan saanut proteasomin estäjä. Käyttöaihe on multipplel myelooma potilaan saatua aiemmin vähintään kahta hoitoa ja sairauden edettyä viimeisen hoidon aikana. *Hoidon tulee tapahtua solunsalpaajahoittoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.* Bortetsomibia annetaan laskimonsisäisesti bolusinjektiona kahdesti viikossa kahden viikon ajan, minkä jälkeen pidetään 10 vuorokauden tauko ennen seuraavaa hoitosykliä. Annosta muutetaan tarvittaessa haittavaikutusten perusteella. Varovaisuutta on noudatettava, jos munuaisten toiminta on heikentynyt. Bortetsomibi on vasta-aiheinen vaikeassa maksan vajaatoiminnassa.

#### Farmakologia

Ubikitini-proteasomi on solunsisäinen proteiinikompleksi, joka hajottaa ubikitinoituja proteiineja. Proteasomin esto vaikuttaa solunsisäiseen viestintään, pysäyttää solusyklin ja aiheuttaa lopulta solukuoleman. Bortetsomibi on selektiivinen proteasomin estäjä. Kasvainsolut, myös muut kuin myeloomasolut ovat tavallista herkempiä bortetsomibin vaikutukselle.

Toistuvan annostuksen yhteydessä bortetsomibin eliminaatio hidastuu. Kolmannen annoksen jälkeen puoliintumisaika on noin 20 tuntia. Metaboloitumisaste on korkea. Metaboliaan osallistuvat CYP3A4- ja CYP2C19-isoentsyymit. Tiedot bortetsomibin farmakokinetiikasta ja

yhteisvaikutuksista ovat niukat, ja myyntiluvan haltija on velvoitettu selvittämään asiaa lisätutkimuksin.

#### Teho

Bortetsomibin tehoa selvitettiin yhdessä avoimessa, ei-vertailevassa faasin II tutkimuksessa 202 hoidolle resistenttiä ja relapsoivaa multipplel myeloomaa sairastavalla potilaalla, jotka olivat saaneet aiemmin vähintään kahta vakiintunutta hoitoa. Tutkimuspopulaation pitkälle edennytä sairautta kuvastaa aiempien hoitojen lukumäärän korkea mediaani (kuusi erilaista hoitoa). Vaste voitiin analysoida 193 potilaasta käyttäen *European Marrow Transplant Group*'in kriteerejä. Vasteen saavutti 35 % potilaista. Täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavutti 27 % ja täydellisen hoitovasteen 10 % potilaista. Vasteen keston mediaani oli 365 vrk (95 % luottamusväli 173, yläraja ei arvioitavissa), aika taudin etenemiseen oli 210 vrk (154, 281) ja elossaoloajan mediaani 533 vrk (419, yläraja ei arvioitavissa). Hoito vähensi myeloomasolujen määrää luuytimessä. Yhteensä 69 %:lla luuydinbiopsian antaneista potilaista todettiin vähintään 50 %:n väheneminen plasmasolujen määrässä. Paraproteiinipitoisuus pieneni tai vakiintui 70 %:lla potilaista. Deksametasonin käyttö sallittiin 74 potilaalla, joilla bortetsomibilla yksinään ei saavutettu riittävää vastetta, mutta tässä ryhmässä vasteet jäivät pieniksi. Kaikkiaan tulokset ovat

erittäin lupaavia pitkälle edenneessä sairaudessa.

Myyntiluvan haltija on velvoitettu raportoimaan tulokset tutkimuksesta, jossa bortetsomibia verrataan suuriannoksiseen deksametasonihoitoon uusiutuneessa multipplelissa myeloomassa.

#### Turvallisuus

Haittoja oli lähes kaikilla potilailla ja ne johtivat hoidon keskeyttämiseen 17 %:lla potilaista. Tavallisimpia syitä hoidon keskeyttämiseen olivat ääreisneuropatia, trombosytopenia, ripuli ja väsymys. Ääreisneuropatia on erittäin yleinen haitta ja sitä on erityisesti odotettavissa potilailla, joilla on aiempien hoitojen pohjalta oireita. Autonominen neuropatia ja sen seurauksena posturaalinen hypotensio ja vaikea ummetus ovat mahdollisia. Alustavien tietojen perusteella neuropatian paranemista on todettu vain noin 14 %:lla potilaista. Muita haittoja olivat verenvuodot, sydämen vajaatoiminnan kehittyminen tai paheneminen, kouristukset, tuumorin hajoamiseen liittyvä oireyhtymä ja mahdolliset immuunikompleksivälitteiset reaktiot. Haittavaikutukset on suhteutettava vaikeaan maligniin sairauteen ja lääkkeen hyvään tehoon.

Myyntiluvan haltijan erityis-seurannan kohteena ovat neurologiset, psykiatriset, immunologiset ja kardiovaskulaariset haittavaikutukset.

Bortetsomibi on uudella tavalla vaikuttava solunsalpaaja, jonka käyttöaihe on multipplel myelooma, kun potilas on saanut aiemmin vähintään kahta vakiintunutta hoitoa. Avoimen faasin II kliinisen tutkimuksen perusteella lääkkeen teho on erittäin lupaava. Ääreisneuropatia ja trombosytopenia ovat merkittävimmät haittavaikutukset. Myyntiluvan haltija on velvoitettu selvittämään bortetsomibin farmakokinetiikkaa, tehoa ja turvallisuutta lisätutkimuksin. Tulosten perusteella lääkkeen hyöty-haitta-profiili arvioidaan uudelleen.

Lisätietoja valmisteesta (EPAR ja SPC) on osoitteessa [www.emea.eu.int/](http://www.emea.eu.int/)

## Fulvestrantti

### Faslodex 250 mg/5 ml injektioneste, liuos AstraZeneca UK Limited, Britannia

Fulvestrantti on uudentyypinen estrogeenireseptorin antagonisti, jolla ei ole osittaista agonistivaikutusta. Fulvestrantti on hyväksytty keskitetyssä myyntilupamenettelyssä estrogeenireseptoriposiitiivisen, paikallisesti edenneen tai metastasoineen rintasyövän hoitoon postmenopausaalilla naisilla, joiden sairaus on uusiutunut joko liitännäishoitona annetun antiestrogenihoidon aikana tai sen jälkeen tai joiden sairaus on edennyt antiestrogenihoidon aikana. Suositeltu annos on 250 mg kerran kuukaudessa lihaksensisäisenä injektiona.

#### Farmakologia

Fulvestrantti on antiestrogeni, jolta puuttuu täysin estrogeenin kaltainen agonistivaikutus. Sen vaikutukseen liittyy estrogeenireseptorien (ER) väheneminen (*down-regulaatio*). Kasvaimen estrogeenireseptoreiden väheneminen on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa ER-positiivista rintasyöpää sairastavilla postmenopausaalilla naisilla. Agonistivaikutuksen puuttumisen perusteella myös progesteronireseptoreiden ilmeneminen väheni odotetusti. Eläinkokeiden ja rajoitetun, lyhytaikaisen kliinisen kokemuksen perusteella fulvestrantti ei stimuloi endometriumiä, mutta pitkäaikaisvaikutuksista ei toistaiseksi ole tietoa. Myös vaikutuksista luustoon odotetaan saatavan lisätietoja.

Lihaksensisäisen injektion jälkeen fulvestrantti imeytyy hitaasti, ja vakaan tilan pitoisuus saavutetaan vasta noin kuuden kuukauden kuluttua hoidon alusta. Loppuvaiheen puoliintumisaika on pitkä, noin 50 vrk. Lääkeaine eliminoiduu pääasiassa metaboliitteina ulosteeseen. Kinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoiminnassa. Vaikea maksan vajaatoiminta on käytön vasta-aihe. Suuremmalla kyllästysannoksella aloitetun hoidon tehosta ja turvallisuudesta ei toistaiseksi ole tietoa, mutta niitä on odotettavissa lisätutkimuksista.

#### Teho

Tiedot fulvestrantin tehosta hyväksytyn käyttöaiheen mukaisessa potilasryhmässä perustuvat pääasiassa kahteen faasin III tutkimukseen, joihin osallistui 851 edennyttä rintasyöpää sairastavaa postmenopausaalista naista. Valtaosassa tapauksista (77 %) rintasyöpä oli ER-positiivinen. Fulvestranttia (250 mg neljän viikon välein) verrattiin aromaataasin estäjään anastrotsoliin (1 mg vuorokaudessa).

Teho oli molemmissa hoitoryhmissä samankaltainen objektiivisen tuumorivasteen, syövän etenemiseen kuluneen ajan ja eloonjäämisen perusteella. Tutkimusten yhdistetyn analyysin perusteella syövän etenemiseen kuluneen ajan riskisuhde (fulvestrantti:anastrotsoli) oli 0,95

(95 % luottamusväli 0,82–1,10). Objektiivinen tuumorivaste saavutettiin 19,2 %:lla potilaista fulvestranttiryhmässä ja 16,5 %:lla anastrotsoliryhmässä. Eloonjäämisen mediaani oli vastaavasti 27,4 kuukautta ja 27,6 kuukautta. Lisäanalyysien tulosten perusteella hoito tulee rajata tapauksiin, joissa tuumori on ER-positiivinen.

#### Turvallisuus

Haittavaikutuksia ilmoitettiin noin 50 %:lla potilaista, mutta ne johtivat harvoin hoidon keskeyttämiseen. Yleisimmin ilmoitettiin kuumia aaltoja, pahoinvointia ja injektiokohdan reaktioita. Laskimotromboemboliaa on ilmoitettu kliinisten tutkimusten yhteydessä ja tämä on huomioitava määrättäessä fulvestranttia riskipotilaille. Lihaksensisäisen annostuksen ja suurehkon injektioilavuuden vuoksi varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on verenvuototaipumus esimerkiksi antikoagulanttihoitoon tai trombosytopenian vuoksi.

Fulvestrantti on uusi estrogeenireseptoriposiitiivisen, paikallisesti edenneen tai metastasoineen rintasyövän hoitoon postmenopausaalille naisille tarkoitettu antiestrogeni. Käyttöaihe on rajattu tapauksiin, joissa sairaus on uusiutunut joko adjuvanttihoitona annetun antiestrogenin aikana tai sen jälkeen tai sairauden edettyä antiestrogenihoidon aikana. Teho vastaa aromataasi-inhibiittori anastrotsolin tehoa. Fulvestrantin siedettävyyden perusteella hyvä. Lisätietoja odotetaan vaikutuksista endometriumiin ja luustoon sekä suuremmalla kyllästysannoksella aloitetun hoidon tehosta ja turvallisuudesta.

Lisätietoja valmisteesta (EPAR ja SPC) on osoitteessa [www.emea.eu.int/](http://www.emea.eu.int/)

## Lääkelaitokselle ilmoitetut ihon ja ihonalaiskudosten haittavaikutukset vuosina 1973–2003

*Erialaisten ihoreaktioiden on arvioitu kuuluvan yleisimpiin lääkehaittavaikutuksiin, mutta tarkan kuvan saamista niiden yleisyydestä vaikeuttavat useat seikat. Lääkereaktiot eivät yleensä poikkea oireiltaan muista syistä aiheutuvista ihoreaktioista, minkä lisäksi erityisesti lieväoireiset sekä epäselvät ihoreaktiot jäävät helposti haittavaikutusraportoinnin ulkopuolelle.*

Lääkekulutukseen suhteutettuna lääkeaineiden aiheuttamien ihoreaktioiden yleisyydeksi on arvioitu noin 2 %. Viitteitä ihoreaktioiden yleisyydestä suhteessa muihin lääkehaittavaikutuksiin antanee se, että Lääkelaitokselle vuosina 1973–2003 tehdyistä ilmoituksista 5 862 eli 30 % liittyi epäilyihin ihon tai ihonalaiskudosten haittavaikutuksiin.

Eniten ihohaittoja ilmoitettiin systeemisesti käytettävien infektiolääkkeiden, sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeiden sekä hermostoon vaikuttavien lääkkeiden käytön yhteydessä (kaavio). Viisi yleisimmin raportoitua haittavaikutus-termiä kattoivat lähes 75 % kaikista ihon ja ihonalaiskudosten haittavaikutuksista kolmen yleisimmin ilmoitetun haittavaikutuksen ollessa urtikaria (24 % kaikista ilmoituksista), yleisluonteisempi "ihottuma" (22 %) sekä erytematoottinen/punoittava ihottuma (17 %).

### Angioödeema

Ihonalaiskudoksen ja limakalvojen turvotuksena ilmenevää angioödeemaa raportoitiin kaikkiaan 124 tapausta (2 % kaikista ilmoituksista) vuosina 1973–2003. Useimmin ilmoituksia tehtiin sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeistä ja angioödeematapauksista lähes puolessa eli 49 raportissa epäiltynä lääkeaineena oli ACE:n estäjä sekä 11 raportissa ACE:n estäjän ja tiatsidi-

diureetin yhdistelmä. ACE:n estäjiä koskevista ilmoituksista kaikkiaan 34 liittyi enalapriiliin. Seuraavaksi yleisimmin angioödeemaa raportoitiin losartaanin sekä losartaanin ja tiatsididiureetin yhdistelmän (yhteensä 7 ilmoitusta) sekä asetyylisalisyylihapon (4 ilmoitusta) käytön yhteydessä.

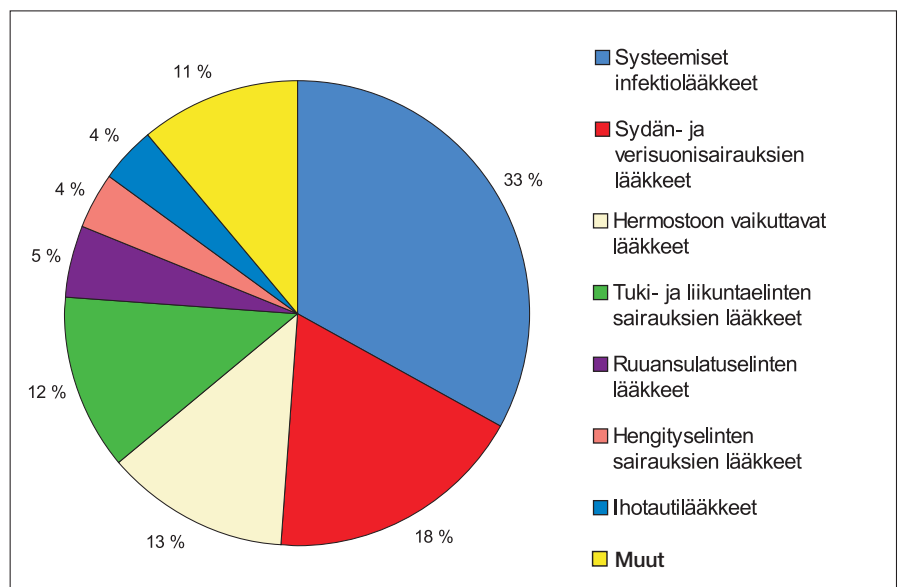
### Erythema fixum

Erythema fixumia eli toistopunoittumaa pidetään lähes poikkeuksetta ainoastaan lääkeaineiden aiheuttamana ihoreaktiona. Se ilmaantuu uusiutuessaan aina samoihin iho-kohtiin. Erythema fixumista on 30 vuoden ajalta Lääkelaitoksen haittavaikutustietokannassa 100 ilmoitusta. Useimmin on raportoitu doksi-

sykliinin (15 ilmoitusta) sekä sulfonamidien ja trimetopriimin ja niiden kiinteiden yhdistelmien (12 ilmoitusta) käytön yhteydessä esiintyneitä reaktioita. Lisäksi nyt jo markkinoilta poistuneet fenatsonia sisältävät kiinteät särkylääkeyhdistelmät olivat 1970- ja 1980-luvuilla yleisin valmisteryhmä (12 ilmoitusta), johon liittyen ilmoitettiin erythema fixum -reaktioita.

### Valoherkkyysoireet

Valoyliherkkyysoireiden aiheuttajina tunnettuja lääkeaineita ovat mm. doksisykliini, fluorokinolonit, neurolepteistä klooripromatsiini sekä paikallisesti iholle annosteltavat tulehduskipulääkkeet. Lääkelaitokselle raportoitu 95 valoyliherk-





kyysreaktiota jakaantuvat melko tasaisesti eri lääkeaineiden tai niiden yhdistelmien kesken. Yleisimmin ilmoitetut valmisteet olivat amiloridin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä (9 ilmoitusta) sekä doksisykliini (7 ilmoitusta). Kuusi haittavaikutusilmoitusta liittyi sulfonamideihin sekä niiden ja trimetopriimin yhdistelmiin sekä tulehduskipulääkkeistä piroksikaamiin ja ketoprofeeniin, joista jälkimmäiseen liittyneet ilmoitukset koskivat yhtä lukuun ottamatta paikalliskäyttöön tarkoitettua lääke-  
muotoa.

### Vakavat ihohaitat

Erythema multiforme sekä vaikeasteisemmat Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä) luokitellaan nykyisin saman oireiston eri muodoiksi. Stevens-Johnsonin oireyhtymään kuuluvat ihorakkuloiden lisäksi limakalvoilla esiintyvät rakkulat sekä yleisoireet esim. kuumme. Toksinen epidermaalinen nekrolyysi on siihen liittyvien laajojen ihonaluoiden kuolion sekä limakalvovaurioiden vuoksi tehohoitoa vaativa ja usein henkeä uhkaava tila. Vuosina 1973–2003 lääkealtistuk-

seen liittyneiksi epäiltyjä reaktioita ilmoitettiin 291 eli 5 % kaikista iho-reaktioista. Ilmoituksista 152 koski erythema multiforme, 105 Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja 34 toksista epidermaalista nekrolyysiä. Raportoituista Stevens-Johnsonin oireyhtymistä yli puolet ja toksisista epidermaalista nekrolyyseistä kaikki luokiteltiin vakaviksi haittavaikutuksiksi. Lisäksi kuudessa tapauksessa toksinen epidermaalinen nekrolyysi aiheutti potilaan menehtymisen. Kaikista ilmoituksista 73 reaktiossa aiheuttajaksi epäiltiin sulfonamideja, trimetopriimiä tai niiden yhdistelmää. Muita yleisimmin raportoituja yksittäisiä lääkeaineita olivat terbinafiini (19 ilmoitusta), karbamatsepiini (17 ilmoitusta) sekä sulfasalatsiini ja fenytoiini (molemmat 9 ilmoitusta). Toksiseen epidermaaliseen nekrolyysiin liittyneissä ilmoituksissa sulfonamidien ja trimetopriimin jälkeen yleisimmät epäillyt lääkeaineet olivat karbamatsepiini sekä fenytoiini.

### Yhteenveto

Ihon ja ihonalaiskudoksien reaktiot kuuluvat yleisimmin raportoituihin lääkehaittavaikutuksiin. Suurin osa

niistä on kuitenkin lieväästeisia, ja yleensä hoidoksi riittää epäillyn lääkeaineen käytön lopettaminen sekä mahdollisuuksien mukaan epäillyn lääkeaineen välttäminen jatkossa. Samalla kuitenkin myös pieni osa iho- ja limakalvoreaktioista voi olla henkeä uhkaavia ja niiden aiheuttajina voivat olla samat yleisesti käytetyt lääkeaineet kuin lievissäkin reaktioissa.

### Kirjallisuutta

Alanko K. Lääkehottumat. Kirjassa Hannuksela M, Karvonen J, Reunala T, Suhonen R (toim.) Ihotaudit, ss. 142-150, Kustannus Oy Duodecim, 2003.

Felix RH, Smith AG. Skin disorders. Kirjassa Davies DM (toim.) Textbook of adverse drug reactions, ss. 514-534, Oxford University Press, 1991.

Himberg J-J, Kuitunen T. Lääkkeiden haittavaikutukset. Kirjassa Neuvonen PJ, Himberg J-J, Huupponen R, Kivistö KT, Ylitalo P. (toim.) Kliininen farmakologia ja lääkehoito, ss. 813-814, Kandidaattikustannus Oy, 2002.

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

- kun lääkkeen käytön epäillään tai todetaan aiheuttaneen vakavan haittavaikutuksen.  
Sellaisia ovat
  - kuolemaan johtaneet,
  - henkeä uhanneet,
  - sairaalahoitoon aloittamista tai jatkamista vaatineet,
  - jatkuvaan tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtaneet haittavaikutukset sekä
  - synnynnäiset anomaliat/epämuodostumat
- kun lääkkeen käytön epäillään tai todetaan aiheuttaneen haitallisen yhteisvaikutuksen toisen lääkkeen kanssa
- kun haittavaikutus on odottamaton (poikkeaa laadultaan tai voimakkuudeltaan lääkkeen valmisteyhteenvedossa mainituista)
- kun haittavaikutus on uuden, vähemmän kuin kaksi vuotta markkinoilla olleen lääkkeen aiheuttama tai sen aiheuttamaksi epäilty
- kun haittavaikutuksen esiintymistiheys näyttää ilmoittajan mielestä lisääntyvän

Haittavaikutuksista ilmoittaminen käy yksinkertaisimmin käyttäen tätä tarkoitusta varten painettua lomaketta (720s), jota saa maksutta postituskuorineen Edita Oy:stä, PL 800, 00043 Edita, puh. (020) 45005. Yksityiskoh-  
taisempien tietojen osalta haittavaikutusilmoitukseen voi liittää kopion sairauskertomuksesta. Haittavaikutusilmoitukset lähetetään osoitteella Lääkelaitos, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00301 Helsinki, puh. (09) 4733 4290.

## Mitä uutta sahapalmusta?

Sahapalmun (*Sabal serrulata*, *Serenoa repens*, ent. *kääpiöpalmu*) hedelmäuutetta sisältävät tuotteet ovat rohdosvalmisteita, joita käytetään eturauhasen liikakasvun aiheuttamiin lieviin vaivoihin. Ennen hoidon aloittamista suositetaan lääkärin tarkastusta eturauhassyövän poissulkemiseksi. Sahapalmun hedelmäute lievittää lumetta tehokkaammin eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun aiheuttamia virtsaamisoireita (1,2,3). Rohdoksen tehosta pitkäaikaisessa käytössä ei kuitenkaan ole riittävästi tutkimuksia. Julkaistujen tutkimusten kesto on ollut keskimäärin 13 viikkoa (3).

### Teho

Sahapalmun hedelmäute vähensi miesten eturauhasoireita yhtä paljon kuin finasteridi kuuden kuukauden hoidon aikana (4). Tutkimuksen luotettavuutta vähentää lyhyt seuranta-aika ja lumeryhmän puuttuminen. Finasteridin tehon arvioimiseksi tarvitaan vähintään 6–12 kk:n seuranta-aika, ja teho näkyy paremmin miehillä, joilla eturauhanen on merkittävästi suurentunut. Lumevertailu on oleellista, sillä lume voi lievittää eturauhasen liikakasvun aiheuttamia oireita jopa 40–60 % (5).

Vuoden kestäneessä kaksoissokkotutkimuksessa sahapalmun hedelmäute vähensi prostatahyperplasian oireita saman verran kuin tamsulosiini (6). Tämänkin tutkimuksen kliinistä merkitystä vähentää lumeryhmän puuttuminen.

### Turvallisuus

Sahapalmun hedelmäute ei yleensä aiheuta haittoja. Yleisin haitta on vatsavaivat, joita voi vähentää ottamalla valmiste aterian yhteydessä. Sahapalmu-uute heikensi lipidea harvemmin kuin finasteridi, eikä uute suurentanut seerumin prostataspesifisen antigeenin pitoisuutta (4).

Verenvuototaipumus ja antikoagulanttien vaikutus saattavat lisäntyä sahapalmu-uutteen käytön yhteydessä; eräs rohdosta käyttänyt potilas sai leikkauksen aikana vaikean verenvuodon (7). Tällöin todettu pidentynyt vuotoaika normalisoitui rohdoksen käytön lopettamisen jälkeen. Ruotsissa *Curbicin*-nimisen sahapalmu-uutevalmisteen on epäilty kahdessa tapauksessa pidentäneen vuotoaikaa (8). Valmisteen lisäaineena on E-vitamiini (60 mg päiväänoknessa), mikä saattaa olla pidentyneen vuotoajan syy. Sahapalmuvalmisteen käyttöä ei suositella samanaikaisesti finasteridin kanssa, koska rohdoksella epäillään olevan antiandrogenisia vaikutuksia. Alustavan tutkimuksen mukaan sahapalmun hedelmäute ei vaikuta maksan lääkeainemetaboliaan (9).

### Uutetta sisältävät rohdosvalmisteet

Useimmissa kliinisissä tutkimuksissa on käytetty ranskalaista sahapalmuvalmistetta, joka sisälsi rasvaliukoista sahapalmun hedelmäuutetta (2, 10,11). Uute (10:1–14:1) sisälsi vaikutuksen kannalta tärkeitä vapaita rasvahappoja 70–95 %. Annostus oli 160 mg kahdesti tai 320 mg kerran päivässä (10). Uutteen mahdolliset positiiviset vaikutukset tulivat esille vasta parin kuukauden päivittäisen käytön jälkeen (10). Suomessa ei ole markkinoilla tätä valmistetta.

Suomessa rohdosvalmisteina on hyväksytty kolme yksinomaan sahapalmun hedelmäuutetta sisältävää valmistetta (*Prosta-Sabal*, *Prosta-Sabal Forte*, *Prostaforce*) ja kaksi valmistetta, joista toisessa on sahapalmu-uutteen lisäksi kurpitsansiemenuutetta (*Curbicin*) ja toisessa beetasitosterolia (*Prostan*).

*Prosta-Sabal* - ja *Prosta-Sabal Forte* -tuotteiden valmistusmenetelmät ja uutteen rasvahappopitoisuudet muistuttavat eniten ranskalaista sahapalmuvalmistetta. Ei ole tutki-

muksia, joiden mukaan sahapalmu-uutetta sisältävät yhdistelmävalmisteet olisivat tehokkaampia kuin ainoastaan sahapalmu-uutetta sisältävät valmisteet.

### Kirjallisuus

1. Wilt TJ, Ishani A, Stark G ym. Saw Palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia. A systematic review. *JAMA* 1998; 280: 1604–1609.
2. Boyle P, Robertson C, Lowe F ym. Meta-analysis of clinical trials of Permixon in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2000; 55: 533–539.
3. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. (tehty 20.3.2002).
4. Carraro JC, Raynaud JP, Koch G ym. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1 098 patients. *Prostate* 1996; 29: 231–240.
5. Nickel JC. Placebo therapy of benign prostatic hyperplasia: a 25-month study. *Br J Urol* 1998; 81: 383.
6. Debruyne F, Koch G, Boyle P ym. Comparison of phytotherapeutic agent (Permixon) with an alfa-blocker (tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A 1-year randomized international study. *Eur Urol* 2002; 41: 497–507.
7. Cheema P, El-Mefty O, Jazieh AR. Intraoperative haemorrhage associated with the use of extract of Saw Palmetto herb: a case report and review of literature. *J Intern Med* 2001; 250: 167–169.
8. Information från Läke-medelsverket 2000; 11(3).
9. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane L ym. Multiple doses of saw palmetto (*Serenoa repens*) did not alter cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 74: 536–542.
10. Blumenthal M. *The ABC clinical guide to herbs*. The American Botanical Council, 2003. (Kirja)
11. [www.usp.org/dietarySupplements/sawpalmetto.html](http://www.usp.org/dietarySupplements/sawpalmetto.html)

# Lääkintälaittejärjestelmien turvallisuus

*Lääkintälaitteita liitetään yhä useammin yhteen laitejärjestelmiksi. Laitteiden ja järjestelmien suorituskyky kasvaa terveydenhuollon tietojen käsittelyn ja arkistoinnin digitalisoinnin yleistyessä. Muutosten tahti on huikea, mutta syyt eivät välttämättä aina ole selviä. Joskus tuntuu siltä, että käyttäjien tarpeita yritetään muokata uudella teknologialla, mutta hallitseeko teknologia käyttäjää vai käyttäjä teknologiaa?*

Terveysthuollossa käytettävien laitejärjestelmien turvallisuuteen vaikuttavat useat tekijät, mutta joiden tunnistaminen ei ole itsestään selvää. Esimerkiksi laitteita ja järjestelmiä ympäröivät toimintaprosessit vaikuttavat kokonaisturvallisuuteen. Luokisista prosesseista ainakin hankinta-, huolto- ja hoitoprosesseilla on välittömiä vaikutuksia turvallisuuden asettumiselle tietyllä tasolla. Turvallisuuden määrittämisen ensimmäinen vaihe on tavoitteiden asettaminen. Jokainen organisaatio asettaa omat tavoitteensa ja luo puitteet niiden saavuttamiseksi. Sisäinen yhteistyö eri henkilöstöryhmien ja toimintaprosessien välillä on tällöin tärkeää.

## Käyttäjän mahdollisuudet varmistaa turvallisuus

Konkreettisia keinoja turvallisuustavoitteiden saavuttamisessa ja niiden ylläpitämisessä ovat toiminnan ohjaaminen prosessiksi tai toimintaketjuksi, toimintajärjestelmään kirjatut menettelytavat sekä koulutus. Toimintaketjuille määritellään yhtenäiset toimintatavat koko yksikössä, jolloin kukin voi ymmärtää toiminnan paremmin kokonaisuutena. Toiminnan suunnitelmallisuus, hankintavaiheen määrittely, sopimukset, tuotteen elinkaaren hallinta, tarkistuslistojen käyttö sekä systemaattinen johdon hyväksymä riskienhallinta ovat keinoja, joilla käyttäjä voi parantaa toimintansa laatua ja turvallisuutta. Lääkintälaittejärjestelmien kokonaisturvallisuuden kehittämisessä avainasemassa ovat laitteen elinkaaren hallinta, ohjelmisto-

jen turvallisuus, riskienhallinta ja tietoturvasuus.

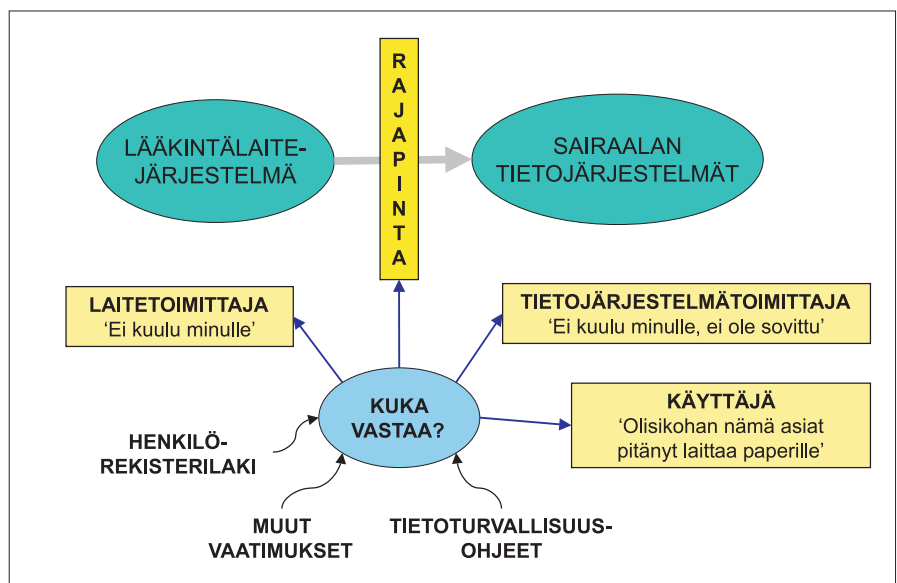
## Vastuut turvallisuudesta määrittävä

Järjestelmän rajaamisen helpottamiseksi voidaan ottaa käyttöön käsitteet fyysinen rajapinta, ohjelmistorajapinta ja toiminnallinen rajapinta (kuva 1). Rajapinnat ovat periaatteessa niitä pisteitä, joissa järjestelmä on vuorovaikutuksessa joko ulkopuolisen tahon tai järjestelmän eri osien kanssa. Näihin rajapintoihin käyttäjä voi kohdistaa erilaisia laadunvarmistustoimintoja järjestelmän turvallisuuden varmistamiseksi. Laadunvarmistustoimenpiteet voivat olla menetelmäohjeita, mittauksia tai käyttöön ja huoltoon liittyvää koulutusta. Suuremmilla järjestelmätöimintuksilla tulisi olla yksi toimituk-

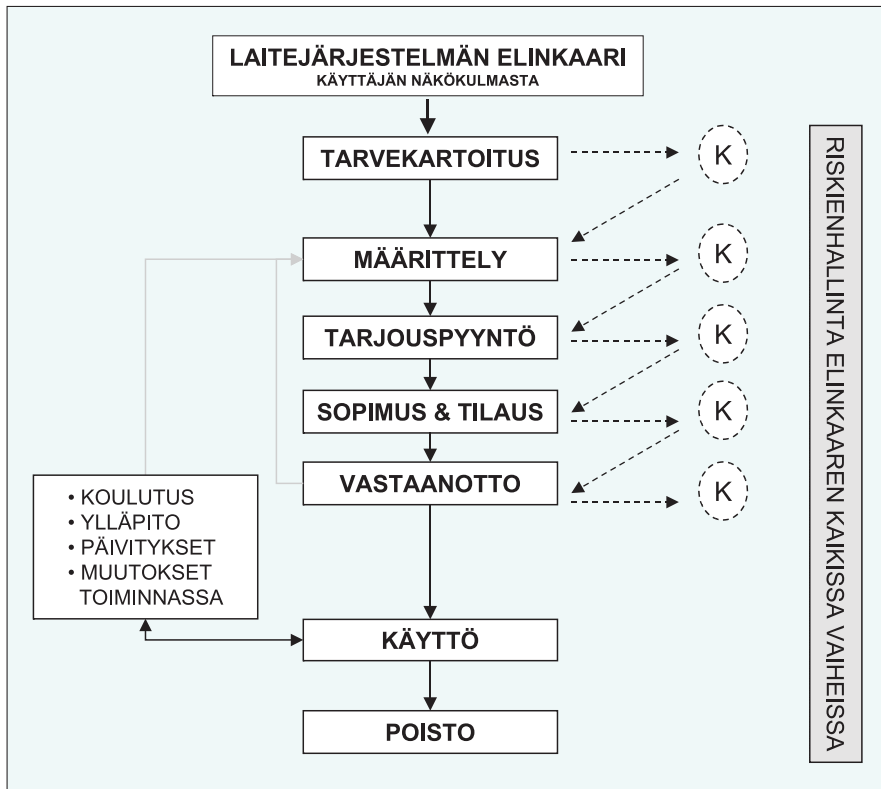
sesta vastaava henkilö, jonka kautta kaikki tieto kulkisi ja jolla viime kädessä olisi kokonaisvastuu järjestelmän toimituksesta ja kokoonpanosta.

## Elinkaarimallista apua

Käyttäjän kannalta elinkaarimalli on merkittävä apuväline, jolla monimutkaisten laitejärjestelmien turvallisuutta voidaan ylläpitää järjestelmällisesti. Elinkaarimalli (kuva 2) edellyttää myös ns. katselmuskäytäntöjen käyttöönottoa, joissa kullekin vaiheelle laaditaan selkeät tavoitteet, joiden täyttymistä voidaan arvioida. Hankinta kannattaa suunnitella ja valmistella huolella, koska sillä on vaikutusta toiminnan laatuun ja pidemmällä aikavälillä myös kustannuksiin. Hankintavaihetta voidaan tukea erilaisilla tarkistuslistoilla,



Kuva 1. Kuka vastaa rajapintavaatimuksista?



Kuva 2. Elinkaarimallin vaiheisiin liittyvät katselmuks (K), joissa kulkekin vaiheelle laadittujen tavoitteiden täyttymistä voidaan arvioida.

joissa on otettu huomioon myös asennuksen, teknologian, huollon, koulutuksen ja käytön aiheuttamia kustannusvaikutukset.

### Ohjelmistojen turvallisuus

Ohjelmistoja suunniteltaessa ja valmistettaessa ohjelmistotuotannon elinkaarella ja sen vaiheistuksella on merkittävä osuus määriteltäessä tuotteen laatua, turvallisuutta ja luotettavuutta. Käyttäjän kannalta valmista reseptiä ostettavan ohjelmiston turvallisuuden takaamiseksi ei vielä

Lääkelaitos on yhteistyössä VTT Tuotteet ja tuotannon terveydenhuollon tuotetekniikan tutkimusryhmän kanssa selvittänyt lääkintälaittejärjestelmien turvallisuuteen liittyviä näkökohtia ja vaatimuksia käyttäjän kannalta. Laitteen elinkaaren hallinta, ohjelmistojen turvallisuus, tietoturva ja riskienhallinta ovat avainasemassa parannettaessa lääkintälaittejärjestelmien kokonaisturvallisuutta. Lääkelaitos on julkaissut selvityksen ja siitä tukeva aineiston.

Ilpo Pöyhönen, Kaarle Kylmä: **Terveydenhuollon laadunhallinta. Lääkintälaittejärjestelmien turvallisuus**, Lääkelaitoksen julkaisusarja 1/2004, saatavana myös CD:nä. Tilaukset puh. (09) 4733 4242.

ole olemassa. Ohjelmiston turvallisuuden, suorituskyvyn ja vaatimustenmukaisuuden varmistamiseksi käyttöorganisaatiolla tulisi olla menettelytapa päivitysten ja muutosten hallintaan sekä testaukseen. Laitteiden ja järjestelmien luotettavan toiminnan kannalta merkittävässä asemassa on säännöllisin välein suoritettu kunnan valvonta ja määräaikaishuolto. Huollot ja tarkastukset tulee tehdä aina hankintaprosessin tai vastaanottotarkastuksen yhteydessä ennalta laaditun suunnitelman mukaisesti. Tarkastusten tulee kattaa laitteen toiminnan ja käytön kannalta tärkeät huollot, kalibroinnit ja määräaikaishuollot, joilla varmistetaan järjestelmän suorituskyky, sähköturvallisuus ja muu turvallisuus sekä jossain määrin myös käytettävyys. Tarkastuksista ja tehdyistä mittauksista tulee laatia pöytäkirja, joka talletetaan laitteen huoltotietoihin.

### Tietoturvallisuus

Tietoturvallisuusjärjestelyiden ensisijaisena tavoitteena on suojata tiedon

- luottamuksellisuus (tietoa pääsevät käsittelemään vain ne, joilla on siihen käyttöoikeus),
- eheys (tieto ja sen käsittelytavat ovat täydellisiä ja virheettömiä),

- käytettävyys (tieto ja sen käsittelytavat ovat aina tarvittaessa valtuutettujen käyttäjien saatavilla).

Näiden tavoitteiden saavuttamiseksi on käyttöorganisaation ennen tietoturvapoliittikkansa julistamista tehtävä riskianalyysi käyttämistään ja tarvitsemistaan järjestelmistä sekä niiden käyttäjistä. Riskianalyysin on katettava kaikki organisaation käytössä olevat tietoturvaan välittömästi tai välillisesti vaikuttavat toiminnot tai järjestelmät mukaan lukien lääkintälaittejärjestelmät. Analyysin tuloksena määritellään organisaation tietojärjestelmille ja lääkintälaittejärjestelmille soveltuvat tietoturvaratkaisut.

Hallinnollisen tietoturvan on määriteltävä erityisesti seikat, joilla voi olla turvallisuutta alentavia tai muita haitallisia vaikutuksia organisaation toimintaan. Tällaisia ovat esimerkiksi:

- elektroniset sopimukset (pelisäännöt, toteutus, salassapito),
- sähköisen materiaalin käyttö (omistusoikeudet, luottamuksellisuus, saatavuus),
- henkilörekisterilain tai muiden viranomaisvaatimusten noudattamatta jättäminen,
- tietojen vuotaminen ei-sallituille käyttäjille (esim. hakkeroinnit tai inhimilliset virheet),
- tietojen salaamattomuus (esim. lääkintälaittejärjestelmissä),
- sähköisen tunnistuksen tai salauksen puute (esim. lääkintälaittejärjestelmissä tai verkkoon kytketyissä kotihoidon laitteissa).

Tekninen tietoturva toteutetaan organisaation tietoturvapoliittikan mukaisesti siihen määrätyillä resursseilla ja teknisillä ratkaisuilla. Tietoturvaan liittyvät toimenpiteet ja suojauskeinot kohdistetaan tietoturvapoliittikassa määriteltäviin kohteisiin ja ohjelmistoihin. Tekninen tietoturva voidaan jakaa useampaan eri osaluokkaan, jossa toiminnalliseen tietoturvaan sisältyy teknologia, ohjelmistot sekä niiden käyttö ja fyysiseen tietoturvaan taas sisältyy perinteisesti tilat, laitteistot, lukitukset ja kulunvalvonta sekä mahdolliselta ilkivallalta suojaautuminen. Tekniset ratkaisut ovat vain pieni osa tietoturvallisuutta. Suurimmat riskit aiheutuvat aina ihmisten toiminnasta. Siksi koulutuksen tarpeellisuutta tai inhimillisten tekijöiden merkitystä ei saa unohtaa tai väheksyä.



Tita-Maria Saukko

ELÄINLÄÄKÄRI

Jaosto 3

Myyntilupaosasto

Lääkelaitos

## Haettavaikutusilmoitukset nitroskanaatista

Nitroskanaatti hyväksyttiin käytettäväksi koiran sisäloisten häätöön Suomessa vuonna 1984. Nitroskanaatin farmakodynamiikkaa tunnetaan huonosti, mutta se tehoaa mm. suolinkaisiin, hakamatoihin sekä Taenia- ja Dipylidium-heisimatoihin. Nitroskanaatin toksisuus on hyvin vähäinen (koiralla LD<sub>50</sub> yli 10 000 mg/kg)(1), mutta se on silti aiheuttanut yksittäisille koirille vakavia haettavaikutuksia.

Lääkelaitokselle on vuosina 1998–2003 tehty 18 ilmoitusta nitroskanaatin epäillyistä haitoista 20 koiralla ja yhdellä kissalla. Oireet ovat olleet pääasiassa oksentelua ja/tai ripulia sekä uneliaisuutta. Joskus on todettu vakavampia oireita,

kuten ataksiaa ja muita neurologisia oireita. Muutamassa tapauksessa maksaentsyymiarvojen on todettu kohonneen viiterajoja suuremmiksi. Kaksi koiraa menehtyi haittoihin ja kaksi koiraa lopetettiin oireiden vuoksi. Kissalla todettiin amauroosi, ataksia, muita keskushermosto-oireita, anoreksia ja letargia. Kissa lopetettiin oireiden vuoksi.

Tuoreita tutkimuksia nitroskanaatista ei juuri löydy. Yhdessä julkaisussa (2) tutkittiin yleisimmän haitan, oksentamisen, taajuutta koirapopulaatiossa. Nitroskanaattia annettiin ohjeannoksella 50 mg/kg 72 koiralle pienen ruokamäärän kera aamulla tyhjään vatsaan. Loput ruoasta annettiin vasta illalla. Haettavaikutuksia

ei todettu niissä tapauksissa, joissa ohjeita noudatettiin tarkasti.

Haettavaikutusten ilmaantuvuus on pieni, mutta eläinlääkäreitä pyydetään olemaan tarkkana epäiltyjen haettavaikutusten suhteen ja ilmoittamaan haittaepäilyistä Lääkelaitokselle. Jos asiakas haluaa antaa koiralleen nitroskanaattivalmistetta, on lääkevalmistetta myytäessä korostettava oikean antotavan merkitystä.

1. Page SW ym. Antiparasitic agents in Small Animal Clinical Pharmacology, Saunders 2002, s. 182.

2. Bachmann J, Somerville JM. Vertraglichkeit von Nitroscanat bei Hunden. Schweizer Archiv für Tierheilkunde 1981; 23: 491-494.

## Uusia eläinlääkkeiden myyntilupia huhti–toukokuussa 2004

**ANIMEC VET** 10mg/ml injektioneste, liuos, Scanvet Eläinlääkkeet Oy  
Ivermectinum QP54AA01R

Seuraavien sisä- ja ulkoloistartuntojen hoitoon ja ennaltaehkäisyyn.

**Nauta:** Ruoansulatuskanavan pyörömadot (aikuiset ja L<sub>4</sub>-toukkavaiheet): *Ostertagia spp* (*O. ostertagi*), *Haemonchus placei*, *Trichostrongylus spp.*, *Cooperia spp.*, *Oesophagostomum radiatum*, *Nematodirus spp.* (aikuiset). Keuhkomadot: *Dictyocaulus viviparus*. Permut (toukkavaiheet): *Hypoderma spp.* Syyhypunkit: *Psoroptes bovis*, *Sarcoptes scabiei var bovis*. Täit: *Linognathus vituli*, *Haematopinus eurytarnus*. Väiveet: *Damalinia bovis*

**Sika:** Ruoansulatuskanavan pyörömadot (aikuiset ja L<sub>4</sub>-toukkavaiheet): *Ascaris suum*, *Hyostrogylus rubidus*, *Oesophagostomum spp.*, *Strongyloides ransomi* (aikuiset). Keuhkomadot: *Metastrongylus spp.* (aikuiset). Täit: *Haematopinus suis*. Syyhypunkit: *Sarcoptes scabiei var. suis*.

**Poro:** Ruoansulatuskanavan pyörömadot. Keuhkomadot: *Dictyocaulus spp.* Kurmu: *Oedemagena tarendi*. Saulakka: *Cephenomyia trompe*.

**BAYVANTIC VET KOIRILLE ALLE 4 KG, BAYVANTIC VET KOIRILLE 4–10 KG, BAYVANTIC VET KOIRILLE 10–25 KG, BAYVANTIC VET KOIRILLE 25–40 KG** paikallisvaleyliuos, Bayer HealthCare AG Animal Health Division  
Permethrinum Imidaclopridum QP53AC54R

Koirien kirpputartuntojen (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides canis*) ehkäisyyn ja hoitoon. Koirassa olevat kirput kuolevat vuorokauden sisällä hoidosta. Yksi hoitokerta riittää estämään uudet kirpputartunnat neljäksi viikoksi. Lääkettä voidaan käyttää osana kirppuallergian aiheuttaman ihotulehduksen hoitoa. Lääkkeellä on neljä viikkoa kestävä akarimidinen sekä karkoittava vaikutus *Rhipicephalus sanguineus* ja *Ixodes ricinus* -punkkeja vastaan. Valmisteen teho *Dermacentor reticulatus* -punkkeja vastaan kestää kolme viikkoa. Hoitoa aloitettaessa koiraan jo kiinnittyneinä olleet punkit eivät mahdollisesti kuole kahden päivän kuluessa hoidosta ja saattavat pysyä kiinnittyneinä ja näkyvillä. Tästä syystä on suositeltavaa poistaa koirassa jo olevat punkit hoitoa aloitettaessa ja estää näin niiden kiinnittyminen ja veren imeminen. Yksi hoitokerta torjuu hietasääsket (*Phlebotomus papatasi*) kahden viikon ajan ja hyttysset lajista riippuen kahdesta (*Aedes aegypti*) neljään (*Culex pipiens*) viikkoon.

**EQUILIS STREP E** kylmäkuivattu injektiokuiva-aine suspensiota varten, Intervet International B.V.  
*Streptococcus equi* -bakteereja, eläviä, geneettisesti muunneltua kantaa Q105AE R

Hevosten immunisointi *Streptococcus equi* -bakteeria vastaan kliinisten oireiden ja imusolmukkeiden paiseiden vähentämiseksi. Immuniteetin käynnistyminen: Immuniteetti on osoitettu 2 viikkoa peruserotuksen jälkeen. Immuniteetin kesto: Immuniteetin kesto on 3 kuukautta. Rokote on tarkoitettu käytettäväksi hevosille, joilla on ilmeinen *Streptococcus equi* -infektion riski joutuessaan kontaktiin sellaisten hevosten kanssa, joiden elinympäristössä on tätä patogeenia. Tällaisia paikkoja ovat esimerkiksi tallit, joiden hevosia käytetään näyttelyissä tai kilpailuissa riskialueilla tai tallit, jotka hankkivat tai omistavat hevosia tällaisilta alueilta.

# Teepuuöljyn toksisuus koirilla ja kissoilla

Lääkelaitos sai kevättalvella 2004 kaksi haittavaikutusilmoitusta teepuuöljyn aiheuttamista myrkytyksistä koirilla. Eläinlääkkeiden haittavaikutusrekisteriin ei yleensä rekisteröidä muiden kuin lääkkeiden käyttöön liittyneet haittavaikutukset. Teepuuöljy on luontaistuote, jolla on antimikrobisia ominaisuuksia ja jolla väitetään olevan lääkkeellistä tehoa mm. koirien haavoihin ja furunkuloosiin, joten myös nämä tapaukset kirjattiin haittavaikutusrekisteriin.

Saman perheen kahdelle koiralle annettiin trimmauksen aiheuttamaan tassujen ärtymiseen sataprosenttista teepuuöljyä 1–2 tippaa varpaanväleihin. Molemmilla koirilla oli samankaltaiset oireet: apatiaa, vapinaa, ataksiaa ja pareettisia oireita. Koirat saivat hoidon noin puolen vuoden välein, ja toisen koiran sairastuessa omistaja osasi itse yhdistää oireet teepuuöljyn käyttöön. Tapauksen yhteydessä konsultoidut eläinlääkärit eivät olleet tietoisia teepuuöljyn toksisuudesta eläimille.

Teepuuöljy on aromaattinen öljy, josta 50–60 % on terpeenejä. Teepuuöljyn toksisuuden mekanismi on tuntematon. Sitä voi kuitenkin verrata tärpähtiin, joka imeytyy helposti iholta ja ruoansulatuskanavasta. Teepuuöljy imeytyy lipofiilisuuksiensa ansiosta nopeasti ja tehokkaasti myös terveen ihon läpi eläimillä (1). Kirjallisuudesta löytyy lukuisia etenkin väkevän 100 %:sen teepuuöljyn aiheuttamia myrkytystapauksia eläimillä (2, 3). Ihon kautta altistuneilla koirilla ja kissoilla tyypillisiä myrkytysoireita ovat heikkous, tärinä, ataksia, masennus, pahoinvointi ja/tai ripuli sekä halvausoireet (1, 2, 3), kuten myös Lääkelaitokselle tehdyissä haittavaikutusilmoituksissa.

Ruotsin eläinlääkärilehdessä julkaistiin 1999 (2) lyhyt kooste siellä tavatuista koirien ja yhden hevosen haittavaikutustapauksista. Suomesta on saatu toistaiseksi vain nämä kaksi ilmoitusta teepuuöljyn haitoista. Kesäkuun 2000 jälkeen Myrkytystietokeskukseen on otettu yhteyttä viiden koiran ja yhden rotan myrkytysoireiden vuoksi. Oireet sopivat

kirjallisuudessa kuvattuihin oireistoihin: eläin ei pääse ylös, on ataktinen, vapisee, horjuu ja sen selkä on köyryssä. Rotta oli ollut tajuton, liikkumaton ja sillä oli hengitysvaikeuksia.

Ruotsin Myrkytystietokeskus seurasi kolmen samankaltaisen tapauksen yhteydessä eläinten toipumista. Oireet olivat ilmaantuneet 4–14 tunnin kuluttua ihoaltistuksesta ja väistyneet viimeistään 26 tunnin kuluttua. Julkaisussa kuvataan kolme kissan myrkytystapausta (3). Kaksi kissaa toipui ja yksi menehtyi myrkytysoireisiin. Kissojen oireita olivat hypotermia, keskushermosto-oireet ja kooma.

Vasta-ainetta teepuuöljyn aiheuttamaan myrkytykseen ei ole. Altistunut alue pestään shampoolla, ja suun kautta teepuuöljyä saaneelle annetaan aktiivihiihtä. Eläimelle annetaan tarpeen mukaan oireenmukaista tukihoidoa, ja seurataan hengitystä, verenkiertoa ja ruumiinlämpöä (1).

Eläinlääkäreiden toivotaan ottavan huomioon etenkin väkevöidyn teepuuöljyn toksisuuden ja käyttävän harkintaa ei-lääkkeellisiä tuotteita määrätessään. Teepuuöljyn aiheuttamista myrkytystapauksista toivomme saavamme haittavaikutusilmoitukset.

## Kirjallisuus

1. Villar D, Knight MJ et al. Toxicity of Melaleuca oil and related essential oils applied topically on dogs and cats. *Vet Human Toxicol* 1994; 36: 139-142.
2. Toxiska effekter av tea tree-olja till djur. *Svensk Veterinärtidning* 1999; 51: 559-560.
3. Bischoff K, Guale F. Australian tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil poisoning in three purebred cats. *J Vet Diagn Invest* 1998; 10: 208-210.

Tita-Maria Saukko

*Kiitän Myrkytystietokeskusta ystävällisestä avusta.*



*Teepuu kasvaa luonnonvaraisena mm. Australiassa.*

# Teepuuöljyn käyttö ihmisellä

Eläinten ihovaivojen lisäksi teepuun lehtiöljyä käytetään ulkoisesti myös ihmisillä. Öljyä suositetaan muun muassa hyönteisten puremien, aknen ja jalkasienen hoitoon. Australiasta peräisin olevaa teepuuöljyä on 1980-luvulta lähtien markkinoitu aktiivisesti myös Euroopassa.

## Teho

Runsaasta käytöstä huolimatta teepuuöljyn vaikutuksia ja tehoa ihmisellä on selvitetty vain joissakin tieteilisissä tutkimuksissa (1). Öljyn vaikutuksia on tutkittu lähinnä soluviljelmissä, joissa öljyn on todettu hillitsevän useiden bakteerien kasvua. Sen sijaan ihmisillä ulkoisesti käytetyn teepuuöljyn tehoa ei ole osoitettu kliinisissä tutkimuksissa. Teepuuöljyn käyttö ihovaivoissa perustuu etupäässä perinteeseen eikä tutkimukseen.

Teepuuöljyä on kokeiltu paikallisesti myös suun limakalvojen hiiva-tulehduksen hoidossa (2). Käyttöä ei voi kuitenkaan suositaa vähäisen näytön ja niellyn öljyn toksisuuden takia. Öljyn tehosta ja turvallisuudesta emätintulehduksen hoidossa-kaan ei ole riittävästi tutkimuksia.

## Turvallisuus

Paikallisesti iholla pieniä määriä käytettäessä riittävästi laimennettu öljy on yleensä turvallinen (3). Se saattaa kuitenkin ärsyttää ihoa ja aiheuttaa yliherkkyysoireita (4, 5). Ihmisillä teepuuöljyn ulkoisen käytön yhteydessä ei ole raportoitu keskushermostovaikutuksia, mutta eläimillä todettujen haittojen takia öljyä ei suositella käytettäväksi pikkulapsilla eikä raskauden tai imetyksen aikana edes ulkoisesti.

Jos teepuuöljyä sisältäviä tuotteita haluaa vähäisestä tutkimuksesta huolimatta käyttää, niitä tulee käyttää ainoastaan paikallisesti iholle ja laimennettuna. Suun kautta otettaessa jo ruokalusikallinen laimentamaton teepuuöljy voi aiheuttaa vakavan myrkytyksen. Pikkulapsilla, jotka ovat juoneet alle 10 ml laimentamatonta teepuuöljyä, on todettu väsymystä, sekavuutta, kävelyvaikeuksia ja tajuttomuutta (6,7,8).

## Kirjallisuus

1. Ernst E, Huntley A. Tea tree oil: A systematic review of randomised clinical trials. *Forsch Komplementärmed* 2000; 7: 17–20.
2. Jandourek A, Vaishampayan JK, Vazquez JA. Efficacy of melaleuca oral solution for treatment of fluconazole refractory oral candidiasis in AIDS patients. *AIDS* 1998; 12:1033–1037.
3. Carson CF, Riley tv, Cookson BD. Efficacy and safety of tea tree oil as a topical antimicrobial agent. *J Hosp Infect* 1998; 40: 175–178.
4. Hackzell-Bradley M, Bradley T, Fischer T. Kontaktallergi av 'Tea tree oil'. *Läkartidningen* 1997; 47: 4359-61.
5. Rubel DM, Freeman S, Southwell IA. Tea tree oil allergy: what is the offending agent? Report of three cases of tea tree oil allergy and review of the literature. *Australas J Dermatol* 1998; 39: 244–247.
6. Jacobs MR, Hornfeldt CS. Melaleuca oil poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 32: 461–464.
7. Beccaro Del, MA. Melaleuca poisoning in a 17-month-old. *Vet Human Toxicol.* 1995; 37: 557–558.
8. Morris MC, Donoghue A, Markowitz JA, Osterhoudt KC. Ingestion of tea tree oil (Melaleuca oil) by a 4-year-old boy. *Pediatr Emerg Care* 2003; 19: 169–171.

Anna-Liisa Enkovaara

## Teepuuöljy (tea tree oil)

Teepuuöljy valmistetaan *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) *Cheel* (*Myrtaceae*) puun lehdistä vesihöyrytislaamalla. Haihtuva öljy sisältää noin 100 erilaista yhdistettä. Sitä paremmaksi teepuuöljyn laatu katsotaan, mitä korkeampi terpinen-4-oli-pitoisuus sillä on ja mitä matalampia ovat 1,8-sineoli- ja terpinoleenipitoisuudet. Kasvista esiintyvistä useista kemiallisista muunnoksista johtuen eri valmistajien teepuuöljyt voivat poiketa toisistaan hyvinkin paljon, myös saman valmistajan teepuuöljyerien välinen laatu voi olla vaihtelevaa.

Suomessa ei tällä hetkellä ole markkinoilla yhtään teepuuöljyä sisältävää rohdosvalmistetta, sen sijaan kosmeettisia valmisteita on markkinoilla useita.

1. Lee LS, Brooks LO, Homer LE, Rossetto M, Henry RJ and Baverstock PR. Geographic variation in the essential oils and morphology of natural populations of *Melaleuca alternifolia* (*Myrtaceae*). *Biochemical Systematics and Ecology* 2002; 30: 343-360.

2. Russell M and Southwell I. Monoterpenoid accumulation in *Melaleuca alternifolia* seedlings. *Phytochemistry* 2002; 59: 709-16.

Sari Koski

## Uusi määräys Ihmiseen kohdistuvista kliinisistä lääketutkimuksista

Uusi määräys (2/2004) on ajantasaistettu vastaamaan 1.5.2004 voimaan tulleita muutoksia lakiin lääketieteellisestä tutkimuksesta ja lääkelakiin. Kliinistä lääketutkimusta suorittavien henkilöiden tulee perehtyä ko. lakeihin (<http://www.finlex.fi/lains/index.html/>), koska uusittu määräys ei sisällä kaikkia lääketutkimuksiin liittyviä yksityiskohtia. Määräys on tulostettavissa Lääkelaitoksen verkkosivuilla osoitteessa [http://www.nam.fi/uploads/maaraykset/M2\\_2004.pdf](http://www.nam.fi/uploads/maaraykset/M2_2004.pdf).

Tärkeimmät muutokset uudessa määräyksessä koskevat tutkimuksen ilmoittamiseen ja tietojen päivittämiseen liittyviä käytännön menettelyjä.

Tutkimus, tutkimussuunnitelman muutokset ja tutkimuksen päättymisen ilmoitetaan käyttäen yhteiseurooppalaista ilmoituslomaketta, joka on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla osoitteessa <http://eudract.emea.eu.int>. Näillä sivuilla on ohjeita myös suomeksi, ja lisäksi lomakkeiden täyttämisen harjoitteluosio.

Ilmoituslomake täytetään EMEAn verkkosivuilla, josta se tallennetaan xml-muodossa levykkeelle. Lisäksi lomake tulostetaan ja allekirjoitetaan. Allekirjoitettu paperinen versio sekä xml-muotoinen tiedosto ilmoituksesta levykkeellä toimitetaan Lääkelaitoksen kliinisten lääketutkimusten jaostoon.

Lääkelaitos on antanut verkkosivuillaan ohjeita näiden lomakkeiden täyttämistä <http://www.nam.fi/laakevalvonta/laaketutkimukset/index.html>.

Vakavat odottamattomat haittavaikutukset ilmoitetaan Lääkelaitokselle uuden määräyksen mukaisella tavalla ja eettiselle toimikunnalle ETE-NE:n ohjeiden mukaan (<http://www.etene.org/>). Monikansallisissa monikeskustutkimuksissa ilmenneet vastaavat haittavaikutukset ilmoitetaan myös toimivaltaisille viranomaisille niihin Euroopan unionin jäsenvaltioihin, joissa tutkimusta tehdään.

Lisätietoja antaa tarvittaessa jaostopäällikkö Ali Bardy, puh. (09) 4733 4324 tai [ali.bardy@nam.fi](mailto:ali.bardy@nam.fi)

## Hannes Wahlroos Euroopan lääkeviraston hallintoneuvoston puheenjohtajaksi

Ylijohtaja, professori Hannes Wahlroos on 24.5.2004 valittu Euroopan lääkeviraston hallintoneuvoston uudeksi puheenjohtajaksi. Toimikausi kestää kolme vuotta.

Hallintoneuvostossa on 33 jäsentä, joista kaksi henkilöä edustaa Euroopan parlamenttia, kaksi komissiota sekä jäsenmaiden edustus. Yhteistyössä parlamentin kanssa valitaan lisäksi edustajia mm. potilas- ja ammattijärjestöistä loppuvuodesta 2004.

EMEAN hallintoneuvoston tehtävänä on pääjohtajan valinnan lisäksi ohjata lääkeviraston toimintaa mm. vahvistamalla toiminta- ja taloussuunnitelmat sekä toimintakerromukset. Hallintoneuvosto kokoontuu neljä kertaa vuodessa.

Euroopan lääkevirasto vastaa EU-jäsenmaiden asiantuntemuksen koordinoinnista lääkkeiden tieteellisessä arvioinnissa, lääketieteellisten tarkastustoiminnassa ja lääketurvatoiminnassa. Lontoossa vuonna 1995 toimintansa aloittaneessa virastossa työskentelee noin 300 virkamiestä. Uuden EU:n lääkelainsäädännön johdosta EMEAn asema vahvistuu edelleen.

### Tarkennus TABUn 2/2004 artikkeliin

#### Lääkkeiden markkinoinnin valvonta vuonna 2003

Lääkelaitoksen valvontatoimi kohdistui Pfizer Oy:n erillisen kehityshankkeen yhteydessä tapahtuneeseen kommunikaattorien vastikkeettomaan luovutukseen lääkäreiden käyttöön, eikä suoranaisesti lääke-esittelyjen yhteydessä tapahtuneeseen markkinointiin.