

6.2002

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



*Vaikuttavuutta, avoimuutta ja parempaa palvelua 3
Uutta puhtia lääkevalvontaan 4 Stimulanttien käyttö
lasten ja nuorten tarkkaavuus-yliaktiivisuushäiriön
hoidossa 6 Kivuliaat suun limakalvot 10 Dibotermii-*



Hannes Wahlroos
YLIJOHTAJA
Lääkelaitos

Vaikuttavuutta, avoimuutta ja parempaa palvelua

Kansainvälinen lääke- ja laitevalvonta on muutosvaiheessa. Valvontaorganisaatioilta edellytetään entistä enemmän potilaan ja kuluttajan parhaaksi koituvaa vaikuttavuutta. Päätösten, niiden perusteiden ja menettelytapojen tulisi olla avoimia. Kansalaisille, terveydenhuollon ammattilaisille ja alan yrityksille tuotettavien "valvontapalveluiden" tulisi olla mahdollisimman laadukkaita. Nämä tekijät ovat vaikuttaneet Lääkelaitoksen toiminnan kehittämiseen ja organisaation muuttamiseen.

Lääkelaitoksen muutosprosessin tärkeimmät elementit – strategia vuoteen 2006, uusi organisaatio ja vuoden 2003 tulossopimus sosiaali- ja terveysministeriön kanssa – ovat valmiina. On aika kerrata, mitä konkreettista muutoksilla haetaan.

Kansainvälistyneessä lääke- ja laitevalvonnan yhteistyössä yksittäisen valtion, organisaation tai yksilön antaman panoksen merkitys voi jäädä epäselväksi. On ymmärrettävää, jos EU:ssa tehtyjen päätösten ajatellaan olevan jonkin kaukaisen ja epämääräisen organisaation tekemisiä, joista vastuuta ei ole oikein kenelläkään henkilökohtaisesti. Tosiasiassa kuitenkin kaikilla päätöksillä on aina valmistelijansa, esittelijänsä ja ratkaisijansa; joko kollektiivisesti yhteisissä toimielimissä tai yksilöiden tasolla.

Lääke- ja laitevalvonnassa vaikuttavuus merkitsee sitä, että kansallisesti ja EU:n yhteistoiminnassa päästään todellisuudessa vaikuttamaan niihin päätöksiin, joihin halutaan vaikuttaa. Lääkevalvonnassa lähes kaikki merkittävät päätökset tehdään viime kädessä kansainvälisessä yhteistyössä, vaikka ensikäden maakohtaisia pikaratkaisuja olisikin tehty.

Lääkelaitoksen vaikuttavuus on sitä, että vastuunottoa ja roolia valvontatehtävien kansainvälisessä työnjaossa lisätään. Asioiden tulisi olla tärkeitä Suomen terveydenhuollolle, ja meillä tulisi olla riittävästi huippuluokan osaamista ja voimavaroja. Kotimaassa vaikuttavuus tulee varmistaa sosiaali- ja terveystieteiden strategisten linjausten mukaisesti.

Mitä sitten on viranomaistoiminnan avoimuus? Nähdäkseni sen tärkeimmät kulmakivet ovat tehtyjen ratkaisujen perusteiden julkisuus ja toimintaperiaatteiden läpi-

näkyvyys. Näillä lisätään uskottavuutta ja luottamusta. Tässä suhteessa on vielä paljon tehtävää, niin kansallisilla viranomaisilla kuin EU:n toimielimilläkin. Kehitys kulkee kuitenkin vahvasti avoimuuden suuntaan ja hyvä niin. Takana ovat ajat, jolloin virkamiehelle riitti, että päätös oli muodollisesti oikein tehty.

Lääkelaitos on edennyt jo aimo harppauksin avoimuuden tiellä. Esimerkkinä ovat www-sivuilla julkaistavat lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot ja pakkauslosteet, lausuntokierroksella olevien asiakirjojen www-julkaiseminen ja laitoksen uuden työjärjestyksen julkaiseminen niinikään www-sivuilla. Euroopassa ollaan hyvää vauhtia etenemässä kohti kaikkien lääkkeiden tieteellisten arviointilausuntojen julkaisemista, kuten Euroopan lääkearviointivirastossa (EMA) jo tehdään.

Lääkelaitoksen ja STM:n välisessä tulossopimuksessa on ensi kertaa määritelty käsite Lääkelaitoksen asiakkaat. Se on syytä toistaa myös tällä palstalla:

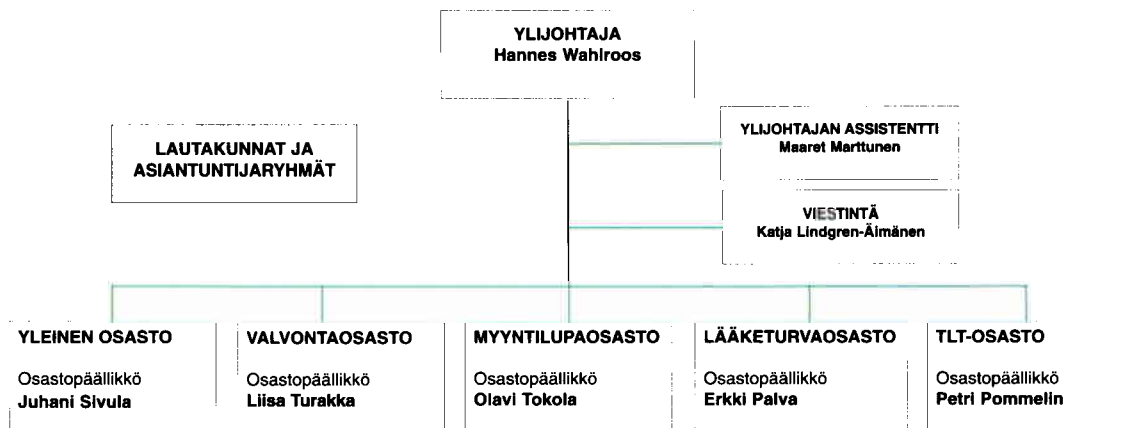
Lääkelaitoksen lopullisia asiakkaita ovat lääkkeitä, terveydenhuollon laitteita ja tarvikkeita sekä verivalmisteita tarvitsevat kansalaiset. Lääkelaitos ylläpitää ja edistää edellä mainittujen tuotteiden käytön turvallisuutta. Käytännön valvonta kohdistuu lääkkeiden ja laitteiden tutkimukseen, valmistukseen, myyntiin, jakeluun ja markkinointiin. Tämän valvonnan kautta ensivaiheen asiakkaita ovat siis toimialan elinkeinonharjoittajat. Terveydenhuollon ammattihenkilöstöllä on keskeinen rooli asiakkuusketjussa.

Lääke- ja laitevalvonta on merkittävässä määrin yhteistyötä. Lääkelaitoksen yhteistyökumppaneita ovat muun muassa muut viranomaiset ja yhteisöt, tutkimus- ja testauslaitokset, kansainväliset yhteisöt sekä yliopistot.

Suurin osa Lääkelaitoksen asiakkaista on maksavia asiakkaita. Niillä niin kuin muillakin on oikeutettu peruste vaatia Lääkelaitokselta laadukkaita, määräajossa pysyviä ja hyvää hallintotapaa noudattavia palveluita. Vuonna 2001 toteutettu sidosryhmäselvitys antoi arvokkaita vinkkejä palveluiden kehittämiseksi. Sillä tiellä edetään.



Katja Lindgren-Äimänen
TIEDOTTAJA, VTM
Lääkelaitos



Uutta puhtia lääkevalvontaan

Vuoden vaihteessa tulee voimaan Lääkelaitoksen uusi työjärjestys, jolla toimintaa organisoidaan prosessiorganisaation suuntaan. Myyntilupaosasto ja valvontaosasto aloittavat uusina osastoina. Organisaation muutos vaikuttaa myös lääketurvaosaston, terveydenhuollon laitteet ja tarvikkeet -osaston ja yleisen osaston toimintoihin. Seuraavassa osastopäälliköt kertovat, mitä muutoksia toimintoihin on odotettavissa.

Myyntilupaosaston päällikkö, professori Olavi Tokola

Tulosvastuulliselle myyntilupaosastolle keskitetään kaikki myyntilupiin liittyvät asiat. Aiemmin niitä käsiteltiin kolmessa eri ammattikuntapohjaisessa toimintayksikössä. Myyntilupaosasto vastaa ennakkovalvonnan keinoin lääkkeiden tehon, turvallisuuden ja laadun arvioinnista noin 50 asiantuntijan voimin.

Tokola kertoo, että organisaatiouudistus tekee mahdolliseksi laatuprojektin kehittämis ehdotusten toteuttamisen. Samoin lääkelautakunnan ja eläinlääkelautakunnan roolien uudistamisiin liittyvä myyntilupaohakemusten arvioinnin laadunvarmistaminen saadaan täysimittaisesti voimaan.

- Myyntilupaosaston toiminta rakentuu luonnollisten prosessien vastuualueisiin vastuullisine päälliköineen. Vastuualueisiin tulee tiimejä, jotka saavat entistä laajempia valtuuksia ja vastuita osaamisprofiilinsa mukaisesti. Työt ja resurssit

mitoitetaan kuormituksen ja vaikutavuuden mukaan, Tokola sanoo.

Lääkkeiden myyntilupia käsittelevät vastuualueet, jaostot 1 ja 2, ovat ATC-luokitukseen perustuvia prosesseja keskitetyn, tunnustamis- ja kansallisen menettelyn hakemuksille. Kumpaankin jaostoon liittyy EMEAn lääkevalmistekomitean (CPMP) jäsenyys, ja EMEAn työryhmät tarjoavat synergiaetuja.

Jaoston 1 vastuualueeseen kuuluu lisäksi tieteellisen neuvonnan koordinaatio ja jaostoon 2 bioteknologinen osaaminen. Näiden jaostojen asiakkaina ovat pääosin tutkiva lääketieteellinen ja EMEA.

- Uudella rakenteella toteutetaan strategiaa vaikuttavuuden ja asiantuntijuuden ylläpitämisen ja kehittämisen kannalta. Se takaa linjakkuuden keskitetyn, tunnustamis- ja kansallisen menettelyn päätöksissä, sillä sama tiimi arvioi kaikki terapiaryhmänsä lääkkeiden hakemukset uudistamisineen ja muutoksineen. Asiakkaalle laatu näkyy toimitusvarmuutena ja odotuksen mukaisena päätöksenä – hyvästä hakemuksesta tulee hyvä päätös.

Jaoston 3 muodostavat eläinlääke- ja rohdostiimit. Ne hoitavat kokonaisvaltaisesti kyseisten valmistajien hakemukset sekä lääketurva- ja informaatiotoiminnan. Jaosto vastaa myös kaikkien jaostojen hakemusten vastaanotosta ja logistiikasta.

Jaosto 4 keskittyy geneerisen teollisuuden hakemuksiin tarjoten prosessin keskitetyn, tunnustamis- ja kansallisen menettelyn geneerisistä lääkkeiden hakemuksille, muu-

toksille ja uudistamisille. Jaostolla on merkittävä vastuu geneeristen lääkkeiden hakemusten käsittelystä ja hakemusjonon purkamisesta.

Myyntilupaosastolla toimii lisäksi prosessien kehitys ja tuki -toiminto, jonka tehtävänä on seurata EU:n myyntilupamenettelyjen kehitystä ja huolehtia sen toimeenpanosta Lääkelaitoksessa. Toiminto osallistuu IT-järjestelmien ja sähköisten hakemusten soveltamisiin sekä seuranta-tietojen tuottamiseen huolehtien myös rinnakkaistuontihakemuksista, vuosimaksuvapauksista, vientitodistuksista ja myyntilupatiedoista. Kehitys ja tuki -toiminnossa varmistetaan prosessien jatkuva kehitys.

Tokola haluaa kiinnittää huomiota myös oppimiseen ja osaamisen jakamiseen uudessa osastossa.

- Moniammatillisissa jaostoissa syntyvät tekemisen meininki ja kehittyvät, toisiaan tukevat osaamisprofiilit. Jaostoista tulee hyviä oppimis- ja kehittymisaloja, joissa noviisistakin kasvaa laaja-alainen EUtason ammattilainen. Arviointityö muuttuu yksilösuorituksista koko osaston, jaostojen ja tiimien työksi.

Valvontaosaston päällikkö, professori Liisa Turakka

Valvontaosasto vastaa myyntilupaasioita lukuun ottamatta muista lääkevalvonnan lupa-asioista, kuten esimerkiksi elinkeinonharjoittajien toimiluvista. Lisäksi osasto vastaa tarkastustoiminnasta (GMP-, GDP-, GLP- ja GCP-tarkastuksista) ja klii-

Vasemmalta lääketurvaosaston päällikkö Erkki Palva, terveydenhuollon laitteet ja tarvikkeet -osaston päällikkö Petri Pommelin, valvontaosaston päällikkö Liisa Turakka, yleisen osaston päällikkö Juhani Sivula ja myyntilupaosaston päällikkö Olavi Tokola.



nisten lääketutkimusten valvonnasta sekä lääkkeiden laadunvalvonnasta.

- Osaston tehtävät edellyttävät moniammatillista osaamista ja sen lisäksi toimivaa yhteistyötä muiden osastojen kanssa, Turakka toteaa.

- Pyrimme sujuvampaan palveluun selkeyttämällä osaston sisäistä työnjakoa, delegoimalla päätösvaltaa ja vastuuta sekä kehittämällä toimintatapoja ja yhteistoimintaa osaston sisällä ja Lääkelaitoksen muiden osastojen kanssa.

Ensi vuoden tärkein tavoite on saada uusi organisaatio toimimaan ja toteuttamaan Lääkelaitoksen strategian ja ministeriön kanssa tehdyn tulossopimuksen edellyttämiä tavoitteita. Onnistumisessa oleellista on keskinäisen luottamuksen vahvistaminen.

Lääketurvaosaston päällikkö, professori Erkki Palva

Toiminnan painopiste on lääkkeen turvallisessa ja oikeassa käytössä. Tähän tähtäävät lääketurvatoiminta, lääkekulutusseuranta, lääkeinformaatio ja markkinoinnin valvonta. Lääketurvaosastoon siirtyvät uusina tehtävinä luokitteluun liittyvät asiat ja lääkkeiden erityisluvut.

- Lääketurvaosaston kohdalla muutokset ovat pieniä, sillä kaikki prosessit on entuudestaan hoidettu yhtenäisesti osaston sisällä. Vahvuutenamme ovat asioihin perehtyneet,

motivoituneet ja osaavat työntekijät, Palva sanoo.

Osaston tehtävillä on suora kosketus terveydenhuoltoon, erityisesti lääketurvatoiminnan, erityislupien ja lääkeinformaation osalta. Tärkeimpiä tulos- ja kehitystavoitteita ensi vuodelle ovat sähköisen haittavaikutusraportoinnin kehittäminen ja alkanen lääkekulutustilastojen sähköisen julkaisemisen kehittäminen. Aktiivisuutta lisätään mm. luokitte- luun liittyvien asioiden tiedottamisessa.

Terveydenhuollon laitteet ja tarvikkeet -osaston päällikkö Petri Pommelin

TLT-osaston keskeiset toiminta-alueet ovat markkinoilla olevien laitteiden ja tarvikkeiden vaatimustenmukaisuuden valvonta sekä laitteiden ja tarvikkeiden turvallisen käytön edistäminen Suomessa. Osaston vahvuutena on monialainen ja -taitoinen henkilöstö (12), jonka osaaminen kattaa tärkeät osat valvottavasta tuotealueesta. Organisaatiomuutos koskettaa osaston toimintaa muita osastoja vähemmän.

- Organisaatiouudistus tarjoaa mahdollisuuden luoda toiminnallisesti järjeviä kokonaisuuksia, joilla on käytössään riittävät voimavarat niille kuuluvien tehtävien toteuttamiseen. Samalla on kuitenkin varmistettava, että aiemmin tunnistetut

esteet osastojen väliselle yhteistyölle poistetaan ja ettei uusia esteitä pääse muodostumaan, Pommelin toteaa.

Ensi vuonna valvonnan kohteena ovat erityisesti kotiympäristössä käytettävät laitteet ja tarvikkeet. Toiminnan kehittämiskohteista tärkein on valvontaan liittyvien sisäisten prosessien parantaminen.

- Palvelua voi aina parantaa. On tärkeää tunnistaa eri sidosryhmien tarpeet ja tuottaa heille mukaiset palvelut käyttäen sopivia palvelukanavia – perinteisistä palvelumuodoista verkkopalveluihin.

Yleisen osaston päällikkö Juhani Sivula

Yleinen osasto tuottaa jatkossakin Lääkelaitoksen hallinto- ja tukipalvelut. Osaaminen ja vahvuudet keskittyvät näiden tehtävien eri osa-alueille: taloushallinto, tietohallinto, tietopalvelu, asiakirjahallinto, oikeudelliset palvelut, henkilöstöpolitiikka ja -hallinto sekä virastopalvelut. Suurin muutos on hallinto- ja tukipalveluiden keskittäminen yleiselle osastolle niin, että muut osastot voivat keskittyä nykyistä enemmän omien tehtäväalueittensa toimintoihin. Samalla arvioidaan ja pyritään parantamaan palveluiden sisältöä ja saatavuutta.

- Vaikuttavuuteen liittyvät tärkeimmät haasteet osaston tehtäväalueella sisältyvät siihen, kuinka henkilöstöpolitiikan toteuttamisessa Lääkelaitoksessa kyetään ratkaisemaan henkilöstön ikääntymiseen, henkilöstön osaamisen ja motivaation ylläpitoon ja kehittämiseen liittyvät kysymykset sekä työkyvystä ja jaksamisesta huolehtiminen. Kirjatut periaatteet ratkotaan käytännössä esimiesten ja alaisten välillä toimivissa tulos- ja kehityskeskusteluissa, Sivula pohtii.

- Palvelujen parantaminen liittyy läheisesti muiden osastojen toimintojen kehittämiseen. Hallinto- ja tukipalveluja tarkastellaan toiminnan tai asian elinkaarena: mistä toiminto alkaa, mitä vaiheita siihen liittyy, kuka niistä vastaa ja millä tavalla nämä liittyvät Lääkelaitoksen ydinprosesseihin. Kehittämisasiat syntyvät oivalluksista, kuinka asiat voitaisiin tehdä paremmin. Monia hyviä vinkkejä saimme Lääkelaitoksen sisällä tehdystä asiakaskyselystä.



Hannu Koponen

PROFESSORI

Oulun yliopisto, psykiatrian klinikka

YLILÄÄKÄRI

Lapin sairaanhoitopiiri, psykiatrian tulosalue

Stimulanttien käyttö lasten ja nuorten tarkkaavuus–yliaktiivisuushäiriön hoidossa

Lasten ja nuorten tarkkaavuus-yliaktiivisuushäiriöön liittyy ihmissuhdeongelmien ja kouluvaikeuksien lisäksi ahdistuneisuus-, päihde- ja mielialahäiriöiden kehittymisen riski myöhemmällä iällä. Tarkkaavuushäiriöiden hoidossa on käytetty psykososiaalisten hoitomuotojen lisäksi psyykenlääkehoitoa stimulantteilla ja osin kaksikanavaisilla masennuslääkkeillä. Tässä katsauksessa tarkastellaan tarkkaavuus-yliaktiivisuushäiriöiden hoitoa ja erityisesti stimulanttien käyttöä.

Tarkkaavuus-yliaktiivisuushäiriö on kuvattu ensi kertaa 1901 (Solanto ym. 2001), jonka jälkeen sen tunnistamista ja hoitoa on tutkittu laajalti. Diagnoosi perustuu kliinisen oireiston tunnistamiseen. Hyperkineettisten häiriöiden ICD-10-luokitus (Stakes 1997) on esitetty taulukossa 1. DSM-IV:n diagnostista luokittelua on myös pidetty Euroopassa käyttökelpoisena, minkä vuoksi myös sen mukainen jaottelu esitetään taulukossa. Diagnoosia määrittäessä vanhemmilta ja koulusta saatava taustatieto on keskeistä ja sen keräämisessä voi käyttää apuna strukturoitua haastattelua (Aronen 2000). Häiriön ydinoireena pidetään tarkkaavuushäiriötä, johon liittyy yliaktiivisuutta. Sen aiheuttama haitta alkaa ilmetä usein jo ennen seitsemättä ikävuotta, joskin eräissä alamuodoissa myöhempää alkamista 7–9 vuoden iässä on kuvattu (Erkolahti ja Piha 1998, Solanto ym. 2001).

Tarkkaavuus–yliaktiivisuushäiriön esiintyvyydeksi 6–15-vuotiailla on esitetty 3–5 %. Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet sen olevan tavallisempi ja vaikeaoireisempi pojilla, joilla sitä on tavattu 2–9 kertaa enemmän kuin tytöillä

(Puura ym. 1998). Tarkkaavuus–yliaktiivisuushäiriö ilmenee kahdella tai useammalla elämänalueella, tavallisimmin kotona ja koulussa. Se on pitkäkestoinen ja siihen liittyy kognitiivisten ja sosiaalisten taitojen ja koulumenestyksen merkittävää heikkenemistä. Tarkkaavuus–yliaktiivisuushäiriöstä kärsivillä todetaan usein muita samanaikaisia häiriöitä, kuten oppimisvaikeuksia, uhmakuushäiriötä ja ahdistuneisuus- ja mielialahäiriöitä. Lisäksi pitkäaikaisseurannat ovat tuoneet esille siihen liittyvän myöhemmin sosioekonomisia vaikeuksia sekä merkittävässä määrin samanaikaissairasta-

mista erityisesti eri ahdistus-, päihde-, persoonallisuus- ja mielialahäiriöiden osalta. Antisosiaalinen persoonallisuushäiriö ja päihdeongelmat voivat olla myöhemmin elämänkaaren varrella tavallisempia niillä lapsilla, joilla tarkkaavuushäiriöön liittyy käytöshäiriö (Biederman ym. 1996, Räsänen 1999). Tarkkaavuus–yliaktiivisuushäiriön on esitetty jatkuvan aikuisikään 10–60 %:lla potilaista (Biederman ym. 1993).

Tarkkaavuus–yliaktiivisuushäiriö on yleisempi hoitoon ohjautuvien lasten lähisukulaisilla, mikä viittaa geneettisten tekijöiden merkitykseen

Taulukko 1. Hyperkineettisten häiriöiden jaottelua

ICD-10 (Stakes 1997)

- F 90.0 Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö
- F 90.1 Hyperkineettinen käytöshäiriö
- F 90.8 Muu hyperkineettinen häiriö
- F 90.9 Määrittämätön hyperkineettinen häiriö

DSM-IV (Suomen Psykiatriyhdistys 1997)

- Tarkkaavuus- ja yliaktiivisuushäiriö, yhdistynyt tyyppi
- Tarkkaavuus- ja yliaktiivisuushäiriö, pääasiassa tarkkaamattomuustyyppi
- Tarkkaavuus- ja yliaktiivisuushäiriö, pääasiassa yliaktiivinen/impulsiivinen tyyppi
- Tarkemmin määrittelemätön tarkkaavuus- ja yliaktiivisuushäiriö

tämän häiriön kehityksessä (Solanto ym. 2001). Geenitutkimukset ovat painottuneet dopamiini- ja noradrenaliinivälitteistä hermotoimintaa sääteleviin geeneihin (mm. dopamiinitransportteri- ja dopamiini-4-reseptorigeenit, sekä noradrenaliinivälitteiset alfa-2a- ja -2c-reseptorigeenit), koska dopamiinijärjestelmän prefrontaali- ja striataalialueille paikantuvan säätelyhäiriön katsotaan olevan keskeinen tarkkaavuushäiriön kehittymiselle. Tämän lisäksi myös noradrenaliinivälitteisen hermotoiminnan säätelyhäiriöllä on merkitystä sen vaikuttaessa mm. viireystilaan. Metyylifenidaatti- ja dekstroamfetamiinihoidon katsotaan vaikuttavan vähentämällä sekä dopamiinin että noradrenaliinin takaisinottoa hermopäätteisiin, minkä lisäksi dekstroamfetamiini lisää dopamiinin ja noradrenaliinin vapautumista (Solanto ym. 2001).

Tarkkaavuus-lyliaktiivisuushäiriön hoitoon on kehitetty erilaisia psykososiaalisia hoitomalleja, joiden tarkoituksena on vähentää häiriön aiheuttamia haittoja koulussa ja perhepiirissä (*Multimodal Treatment Study of Children with ADHD* eli *MTA cooperative group 1999a*). Tämän lisäksi keskivaikeissa ja vaikeissa tapauksissa on lisäntyvissä määrin käytetty psyykenlääkehoitoa stimulantteilla ja osaksi myös masennuslääkkeillä (esim. desipramiinilla ja venlafaksiinilla). Hoitotulokset ovat osoittautuneet paremmiksi, mikäli molempia edellämainittuja hoitomuotoja on käytetty samanaikaisesti (MTA cooperative group 1999b). Tällä hetkellä stimulantit, lyhytvaikutteinen metyylyfenidaatti ja dekstroamfetamiini, ovat erityisluvulla käytössä maassamme. Tässä katsauksessa tarkastellaan julkaistuihin tutkimustuloksiin perustuen erityisesti stimulanttien käyttömahdollisuuksia tarkkaavuus-lyliaktiivisuushäiriön hoidossa. Muita stimulantteille esitettyjä käyttöaiheita, kuten narkolepsia, hoitoresistentti masennus tai yleissairaudesta johtuva apatia (AACAP 2002) ei käsitellä.

Tarkkaavuushäiriön hoito

Hoidossa keskeisiä tavoitteita ovat häiritsevään käyttäytymiseen, vanhempien ja lapsen väliseen vuorovaikutuksen laatuun sekä sosiaaliin

taitoihin vaikuttaminen. Tarkkaavuushäiriön ydinoireisiin vaikuttaminen lievittää myös häiriöön liittyvää ahdistuneisuutta (MTA cooperative group 1999b). Vallitsevassa eurooppalaisessa hoitokäytännössä psykososiaaliset hoitomuodot ovat ensisijainen hoitovaihtoehto lievissä ja keskivaikeissa tapauksissa, ja lääkkeitä käytetään niiden lisänä vaikeissa tapauksissa (Aronen 2000). Kuitenkin lääkkeitä voidaan esimerkiksi MTA-tutkimuksen tulosten perusteella arvioituna käyttää myös niillä potilailla, joiden vaste käyttäytymisterapiaan jää vajaaksi tai tarvitaan muuten hoidon tehostamista. Lääkehoidon ja käyttäytymisterapian samanaikainen käyttö on osoittautunut tehokkaammaksi kuin pelkkä käyttäytymisterapia tai yhteisöhoito (Taylor 1999, MTA cooperative group 1999a). Yhdistelmähoitossa käytetyt lääkeannokset ovat olleet pienempiä kuin pelkkää lääkkeitä käytettäessä (MTA cooperative group 1999a).

Tarkkaavuushäiriön psykososiaaliset hoitomuodot

Koska myös stressillä ja psykososiaalisilla kuormitustekijöillä on vaikutusta tarkkaavuus-lyliaktiivisuushäiriön oireiden ilmenemiseen, on kehitetty erilaisia psykososiaalisia hoitomuotoja, kuten vanhempiin, lapseen ja kouluun kohdistuva tuki ja neuvonta. Tämän lisäksi voidaan käyttää käyttäytymisterapiaan perustuvaa toivotun rauhallisen käyttäytymisen palkitsemista sekä myös spesifisemmistä terapioista kognitiivista tai psykodynaamista yksilöterapiaa tai perheterapiaa (MTA cooperative group 1999a, Aronen 2000). Perheet hyväksyvät psykososiaaliset hoitomuodot. Esimerkiksi yhdysvaltalaisessa MTA-tutkimuksessa hoidon keskeyttäneiden määrä oli vain 3,5 % (MTA cooperative group 1999a).

Lääkehoito

Tarkkaavuus-lyliaktiivisuushäiriön lääkehoito stimulantteilla (taulukko 2) on osoittautunut useissa tutkimuksissa lumetta merkittävästi tehokkaammaksi. Suoritettuihin kliinisiin lääketutkimuksiin osallistuneiden potilaiden määrä on huomattavasti suurempi kuin muilla psykiatrisilla terapia-alueilla, ja stimulanttihoitoa voidaan pitää kiistattomasti osoitettuna. Stimulanttihoitoa suositetaan yleensä vasta kuuden vuoden iästä eteenpäin. Kuitenkin häiriön ensi oireet voivat ilmetä jopa alle kolmen vuoden iässä, ja lisätutkimuksia tarvittaisiin erityisesti alle kouluikäisten hoidosta psykostimulantteilla.

Yhdysvaltojen lääkeviranomaisen FDA, on hyväksynyt stimulanttien käytön tarkkaavuus-lyliaktiivisuushäiriön hoitoon runsaat 20 vuotta sitten. Stimulanttihoitoa käytössä on huomattavaa ajallista ja maakohtaista vaihtelua, sillä esimerkiksi Yhdysvalloissa stimulanttien käyttö on viisinkertaistunut 1990-luvulla. Eri maiden välillä stimulanttihoitoa käytön laajuudessa on merkittäviä, jopa 10–30-kertaisia eroja (Taylor 1999).

Stimulanttihoitosta käydyssä keskustelussa on tuotu esille huoli myöhemmin kehittyvästä päihderiippuvuudesta, ja erityisesti kokaiini- tai nikotiiniriippuvuuden riskin on esitetty lisääntyvän pitkäkestoisesta stimulanttihoitoa yhteydessä. Tämän suhteen tutkimustulokset ovat kuitenkin ristiriitaisia, ja päihderiippuvuusriskin vähenemistäkin on todettu. Samoin on todettu, että hoitamattomien tai stimulanttihoitoon huonosti reagoivien potilaiden riippuvuusriski voi olla suurempi (Solanto ym. 2001). Stimulanttien käytöstä Yhdysvalloissa noin yksi prosentti on mennyt päihdekäyttöön, ja päihdekäyttö on ollut tavallisinta aikuisikäisten sekakäyttäjien keskuudessa.

Taulukko 2. Tarkkaavuushäiriön lääkehoidossa käytettyjä lääkkeitä

Lääke	Annosalue/ vuorokausi	Antokertojen määrä	Maksimi- teho	Vaikutuksen kesto
Metyylifenidaatti	10–60 mg	3	1–3 tuntia	2–4 tuntia
Dekstroamfetamiini	10–40 mg	2–3	1–3 tuntia	3–5 tuntia

Stimulanttihoitosta hyötyneiden määrä on eri tutkimuksissa ollut 65–95 %, kun vasteena on pidetty motorisen levottomuuden ja häiriökäyttäytymisen vähentymistä sekä sosiaalisten suhteiden parantumista. Samoissa tutkimuksissa luvaste on ollut 4–30 %. Lääkehoito parantaa vireystilaa ja reaktioaikaa, ja vaste on annosriippuvainen. Hyvää lääkehoitovastetta ennustaviksi tekijöiksi on esitetty nuorta ikää, vähäistä ahdistuneisuuden määrää, oireiston suurempaa vaikeusastetta ja hyvää älykkyydosamäärää, mutta tutkimustulokset ennustetekijöiden suhteen ovat olleet vaihtelevia eikä yksilötasolla hyvin toimivia ennusteellisia tekijöitä tunneta. Hoitovasteessa ei näytä olevan eroa eri sukupuolten välillä (MTA cooperative group 1999). Lääkehoidon hyväksyminen perheen toimesta on keskeistä sen onnistumisessa, ja puutteellista hoitomyöntyvyyttä on pidetty stimulanttihoidon vasta-aiheena (Läkemedelsverket 2002). Aiemmin on esitetty, että stimulanttihoidon vaste voisi hävitä pidemmässä käytössä syntyvän toleranssin takia, mutta tuoreimmat tutkimukset eivät tue tätä.

Stimulanttihoidon tarvittavasta kestosta on esitetty vaihtelevia näkemyksiä, mutta tarkkaavuus-yliaktiivisuushäiriö on pitkäkestoinen häiriö, jonka hoidon tarve voi olla vuosia, joskin oireiden vaikeusaste voi vaihdella. Tarkkaavuus-yliaktiivisuushäiriön pitkäaikaishoidosta tarvittaisiin lisää tutkimuksia, koska stimulanttihoidon myönteiset vaikutukset näyttävät häviävän lääkityksen lopettamisen jälkeen (Solanto ym. 2001).

Metyylifenidaatti

Stimulanttihoitossa yleisin lääkevalmiste on ollut lyhytvaikutteinen metyyylifenidaatti. Eri tutkimuksissa sen päiväannos on vaihdellut 0,3–1,2 mg/painokilo ja lyhytvaikutteista lääkemuotoa on annostettu tavallisesti 3 kertaa päivässä (noin klo 8, 12 ja iltapäivällä noin klo 16). Lääkkeen antokertojen välin tulisi olla noin neljä tuntia tehon heikkenemisen välttämiseksi, ja iltapäivän annosta on suositeltu lääkkeen vaikutuksen loppumisesta johtuvien *rebound*-oireiden välttämiseksi.

Lyhytvaikutteisen lääkkeen ra-

joitteena on pidetty sitä, että sitä joudutaan ottamaan myös koulupäivän aikana, joka voi johtaa säännöllisen käytön vaikeutumiseen. Tämän vuoksi onkin kehitetty pitkävaikutteisia lääkemuotoja annostuksen yksinkertaistamiseksi (Pelham ym. 2002). Annosvasteessa on huomattavia yksilökohtaisia eroja, joten annoksen tarkistamista kerran kuu-kaudessa yksilöllisesti lääkehoidon sietoa ja hankalimpien oireiden lievittymistä seuraten on pidetty kliiniseen käyttöön soveltuvimpana.

Metyylifenidaattihoidon tavallisia haittavaikutuksia ovat uni-häiriöt, vatsakivut, pääsärky, lisääntynyt ärtyneisyys ja tahattomien liikkeiden eli tic'ien ilmaantuminen. Tic'it johtuvat metyyylifenidaatin dopamiiniagonismivaikutuksesta, ja niiden ilmenemistä potilaalla tai hänen lähisukulaisellaan onkin pidetty metyyylifenidaattihoidon vasta-aiheena, joskin harvoin esiintyviä lieviä tic-oireita ei ole pidetty hoidon jatkamisen esteenä.

Stimulantit hidastavat pituuskasvua, minkä vuoksi lääketauon pitämistä viikonloppuisin on suositettu. Psykoosin kehittyminen on hyvin harvinaista, mutta aiempia tai ajan-kohtaisia psykoosioireita pidetään stimulanttihoidon vasta-aiheina.

Muita vasta-aiheita ovat glaukooma, kilpirauhasen liikatoiminta, verenpainetauti tai muu oireinen sydänsairaus ja raskaus (Läkemedelsverket 2002, AACAP 2002). Stimulanttien on todettu alentavan kouristuskyvynä joskin tarkkaavuushäiriössä käytetyillä annoksilla tämä vaikutus on vähäinen. Stimulanttien käyttö aiemmin epileptisia kohtauksia saaneilla lapsilla edellyttää kuitenkin samanaikaista epilepsialääkitystä. Stimulanttihoitoon liittyvät haittavaikutukset (taulukko 3) ovat kuitenkin yleensä lieviä ja voivat vähentyä stimulanttiannosta pienentämällä. Haittojen takia hoito on jouduttu keskeyttämään noin 4 %:lle potilaista.

Muut stimulantit

Muista stimulanteista pemoliinin käyttö on jäänyt vähäiseksi sen maksatoksisuuden takia. Dekstroamfetamiinia on käytetty jonkin verran 0,15–1,0 mg/painokilon päiväannoksella jaettuna kahteen otokertaan. Dekstroamfetamiinin kar-

Taulukko 3. Stimulanttihoitoon liittyviä haittavaikutuksia

Tavallisia

- pääsärky
- vatsakivut
- unihäiriöt
- lisääntynyt ärtyneisyys
- tahattomat liikkeet eli tic'it

Harvinaisia

- psykoosi
- hiustenlähtö
- ihottuma
- maksavaurio (pemoliini)
- epileptiset kohtaukset
- palpitaatio, verenpaineen kohoaminen

diovaskulaarisille, ruokahalua vähentävälle ja mielialaa kohottavalle vaikutukselle kehittyvä toleranssi hoidon aloittamista seuraavien viikkojen aikana. Yksittäisissä tutkimuksissa on käytetty kahta stimulanttia (metyylifenidaattia ja dekstroamfetamiinia) samanaikaisesti, jolloin stimulanttihoitosta hyötyväntömiem määrää on jäänyt 4 prosenttiin, joskaan kahden stimulantin samanaikaista käyttöä ei voi pitää tavanomaisena hoitokäytäntönä.

Muut lääkehoitot

Metyylifenidaatin lisäksi tarkkaavuushäiriön hoidossa on käytetty myös muita lääkehoitoja. MAO-estäjistä klogilliini ja tranyylysypro-miini ovat eräässä pienehkössä tutkimuksessa osoittautuneet teholtaan dekstroamfetamiinin tasoiseksi. MAO-estäjää ja stimulanttia ei kuitenkaan tule käyttää samanaikaisesti hypertensiivisen kriisin mahdollisuuden vuoksi. Trisyklisistä masennuslääkkeistä klomipramiini, imipramiini ja desipramiini ovat osoittautuneet tehokkaiksi tarkkaavuushäiriön hoidossa, joskin niiden teho on ollut vähäisempi kuin metyyylifenidaatin (Wilens ym. 1996). Niillä on trisyklisten masennuslääkkeiden haittoja, minkä vuoksi tarkkaavuushäiriön masennuslääkehoidossa on käytetty uudempia kaksikanavaisia masennuslääkkeitä, kuten venlafaksiinia. Mikäli stimulanttihoito ei ole osoittautunut siedetyksi, on masennuslääkkeiden lisäksi vaihtoehtona suositettu klonidiinia, jonka hoito-

vaste tulee kuitenkin edellämainittu- ja lääkeryhmiä hitaammin esille. Myös muiden noradrenergisten valmisteiden, kuten tomoksetiinin (ent. atomoksetiini) on alustavissa tutkimuksissa todettu olevan tehokkaita tarkkaavuushäiriön hoidossa (Spencer ym. 1998).

Lopuksi

Tarkkaavuus-yliaktiivisuushäiriön lääkehoidon mahdollisuuksien hyödyntäminen edellyttää toimivaa arviointijärjestelmää ja oloihimme soveltuvien hoitosuositusten laatimista, koska stimulanttien toimintaperiaate on erilainen kuin nykyään käytössä olevien psyykenlääkkeiden ja edellyttää tämän lääkeryhmän ominaisuuksien tuntemista (Erkolahti ja Piha 1998, Taylor 1999, Aronen 2000). Uusi pitkävaikutteinen metyyliifenidaattivalmiste voi yksinkertaistaa tämän potilasryhmän lääkahoitoa, ja kehitysvaiheessa olevat noradrenaliinivälitteiseen hermotoimintaan vaikuttavat lääkeaineet voivat lähivuosina monipuolistaa käytettävissä olevaa lääkevalikoimaa.

Concerta 18 mg, 36 mg ja 54 mg depottabletit, Janssen-Cilag (metyyliifenidaatti) ovat saaneet myyntiluvan 5.12.2002.

Määräämiseen liittyy suositus: Suositellaan, että lääkettä määrää vain tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriön (ADHD) hoitoon perehtynyt lastentautilien, lastenpsykiatrian, nuorisopsykiatrian tai lastenneurologian erikoislääkäri. Valmisteita saa toimittaa vain huumausainereseptillä.

Depottabletit saataneen apteekkeihin ensi vuoden helmi-maaliskuussa.

Kirjallisuus

AACAP, American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Practice parameters for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(2 suppl):26S-49S.

Aronen E: Ylivilkas lapsi. *Duodecim* 2000;116:2468-2473.

Biederman J, Faraone SV, Spencer T ym: Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:1792-1798.

Biederman J, Faraone S, Milberger S ym: A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:437-446.

Erkolahti R, Piha J: Lasten ja nuorten hyperkineettisten häiriöiden ja kehityshäiriöiden lääkehoito. *Suom Lääkäril* 1998;53:2969-2975.

Läkemedelsverket: Centralstimulationbehandling vid hyperaktivitetssyndrom med uppmärksamhetsstörning (ADHD) hos barn och ungdomar. 2002. <http://www.mpa.se/observanda/obs99/adhd.shtml>.

The MTA Cooperative Group: A 14-month randomised clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999a;56:1073-1086.

The MTA Cooperative Group: Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999b;56:1088-1096.

Pelham WE, Gnagy EM, Burrows-Maclean L ym: Once-a-day Concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural settings. *Pediatrics* 2001;107:6:1-15.

Puura K, Almqvist F, Tamminen T ym.: Psychiatric disturbances among prepubertal children in southern Finland. *Epidemiology Soc Psychiatry* 1998;33:310-318.

Räsänen E: Lapsuuden ja nuoruuden mielenterveyden häiriöt syrjäytymisen aiheuttajina. *Suom Lääkäril* 1999;54:197-200.

Solanto MV, Arnsten AFT, Castellanos FX: Stimulant drugs and ADHD. Basic and clinical neuroscience. Oxford University Press, Oxford 2001.

Spencer T, Biederman J, Wilens T ym: Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:693-695.

Suomen Psykiatriyhdistys ja American Psychiatric Association: DSM-IV. Diagnostiset kriteerit. Finnreklama 1997.

Stakes: Psykiatrian luokituskäsi kirja. Tautiluokitus ICD-10. Psykiatriaan liittyvät diagnoosit. Rauma 1997.

Taylor E: Development of clinical services for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1097-1099.

Wilens TE, Biederman J, Prince J ym: Six-week, double-blind, placebo-controlled study of desipramine for attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1996;153:1147-1153.



Saara Kantola
HLT, SAIRAALAHAMMASLÄÄKÄRI
Limakalvosairauksien osasto
Hammas- ja suusairauksien klinikka
Oulun yliopistollinen sairaala

Kivuliaat suun limakalvot

Epämääräisten suu- ja kielikipujen taustalla voi olla useita eri tekijöitä. Tässä kirjoituksessa paneudutaan tavallisimpiin kipua aiheuttaviin tiloihin sekä nk. suuolte-oireyhtymään. Taulukossa 1 on lueteltu tekijöitä, jotka voivat olla suun limakalvojen kivun takana. Tähdellä merkittyjä tiloja käsitellään kirjoituksessa yksityiskohtaisemmin.

Taulukko 1. Tekijöitä, jotka voivat aiheuttaa suun limakalvojen kipuilua

Mekaaninen ärsytys (esim. pureskelu, proteesin painaminen)

Vähäinen syljen erityys (vanhuus, lääkkeet, Sjögrenin syndrooma)

*Normaalianatomian variaatiot**

*Aftat**

Sienitulehdus

Hormonaaliset häiriöt

*Puutostilat**

Allergiat

*Yleissairaudet**

Lääkkeiden haittavaikutukset

Tupakointi, alkoholi (heikentää epiteelin kapillaariverenkiertoa)

Ruokailutottumukset ja suunhoitotuotteet

Neurologiset tai psyykkiset häiriöt (esim. depressio, syövän pelko)

Normaalianatomian variaatiot

Uurrekieli

Noiin viidellä prosentilla väestöstä kielen pinnalla on nähtävissä uurrei-

ta. Näitä voi olla vaihteleva määrä ja ne voivat olla erisyvyisiä (kuva 1). Uurreisiin kerääntyy helposti mikrobimassaa, jolloin kieli tulehtuu herkästi. Tulehtunut kieli kirvelee ja saattaa olla hieman turvoksisakin. Tulehtuneen uurrekielen hoito on uurreiden puhdistus harjaamalla kieltä hammasharjalla tai käyttämällä kielen puhdistukseen kehitettyä muovilastaa (1).



Kuva 1. Uurrekieli. Uurreiden määrä ja syvyys voivat vaihdella suuresti, joten kuvan kaltaista kieltä, joka on kauttaaltaan uurreinen, nähdään harvoin.

Karttakieli (*Lingua geographica*)

Karttakielisyyttä esiintyy noin kahdella prosentilla väestöstä. Se on etiologialtaan tuntematon kielen limakalvon muutos, jonka tiedetään toisinaan liittyvän mm. stressiin, suun sienitulehdukseen, psoriaasiin tai astmaan. Karttakielisyyden liittyy myös usein uurrekielisyyteen. Kliinisesti karttakielessä nähdään punaisia, epäsäännöllisiä läiskiä, joiden ympärillä on vaaleankellertävä reunus (kuva 2). Tyypillisesti läiskät vaihtavat paikkaa kielessä, mistä nimitys *glossitis migrans* (1, 2).

Karttakieli on usein oireeton, mutta tietyt ruoka-aineet voivat toisinaan aiheuttaa kirvelyä (1). Yleensä karttakieli ei vaadi mitään hoi-



Kuva 2. Karttakieli. Tyypillisessä karttakielessä nähdään useita epäsäännöllisen muotoisia, punaisia läiskiä kielen pinnalla. Kuvan kielessä nähtävä yksittäinen läiskäkään ei ole harvinaisen.

toa. Kirveleviin leesioihin voi tarvittaessa määrätä paikallista, mietoa kortikosteroidia.

Aftat

Aftat ovat, traumausten jälkeen, ehkä tavallisimpia suukivun aiheuttajia. Tutkimuksesta riippuen aftojen ilmaantuvuus on 20–60 % väestöstä. Aftojen etiologia on toistaiseksi vielä tuntematon. Useita mahdollisia taustatekijöitä on tosin tutkittu (taulukko 2).

Kliinisesti aftoja esiintyy kolmessa eri muodossa (2). *Afta minor* on yleisin. Myös uusiutuva aftahaavauma on tätä muotoa. Tyypillisesti nähdään yksi kipeä, ovaalin muotoinen, alle sentin kokoinen haavauma, jota peittää kellertävä fibrinikate (kuva 3). Toisinaan leesioita voi olla useita. Muutoksia voi olla melkein missä tahansa suun limakalvoilla, mutta ei koskaan kiinnittyneellä ikenellä tai suulaessa. *Afta minor* paranee itsestään noin viikossa eikä jätä arpea.

Taulukko 2. Tekijöitä ja tiloja, jotka saattavat olla aftojen ilmaantumisen takana (3)

Puutostilat

B-1,-2,-6,-12-vitamiinit, rauta, folaatti

Geneettinen alttius

Behçet'n tauti

Ruansulatuskanavan taudit

Crohnin tauti, keliakia, haavainen paksusuolitulehdus

Tietyt lääkeaineet

Tulehduskipulääkkeet, kemoterapia

Yliherkkyydet

esim. bentsoehapolle

Virukset (herpes, tuhkarokko)

Hematologiset häiriöt

Punasolujen muutokset

Hormonaaliset seikat

Kuukautiskierto

Trauma

Immuunipuutos

HIV, leukemia

Stressi



Kuva 3. Yksittäinen afta minor-lesio lähuulessa.

Afta major (l. Suttonin tauti)-lesiot ovat suurempia, halkaisijaltaan yhdestä kahteen senttimetriin. Haavaumat voivat olla yksittäisiä tai niitä voi olla suussa kymmenenkin samanaikaisesti. Lesiot ovat erittäin kipeitä ja ne paranevat hitaasti, joskus paranemiseen voi mennä kuusi-kin viikkoa. *Afta major*-lesiot jättävät arpia.

Herpetiforminen afta on pienistä (halkaisijaltaan yhdestä kahteen millimetriä) ryhmissä esiintyvistä aftahaavaumista käytetty termi. Herpesenkaltaista suutulehdusta voi esiintyä suun limakalvoilla kauttaaltaan, siis myös ikenellä ja suulaessa. Nämä haavaumat paranevat itsestään noin viikossa, eivätkä ne jätä arpia.

Jos potilas kärsii toistuvista aftaisista suutulehduksista, tulisi selvittää, onko taustalla mahdollisesti systeeminen sairaus. Potilaalta tulisi kysyä muista mahdollisista oireista, kuten ruansulatuskanavan oireista, ruoka-aineallergioista, ruokavaliosta sekä muista systeemioireista, kuten kuumeilusta. Mikäli potilaalla on jokin mainituista oireista, hänet tulisi lähettää jatkotutkimuksiin alan erikoislääkärille. Erityisesti iäkkäimmiltä potilailta tulisi tutkia myös seerumin B-vitamiini-, rauta- ja folaattiarvot anemioiden poissulkemiseksi. Mikäli lääkärin tai hammas-

lääkärin tutkimuksissa ei ilmene poikkeavaa, voidaan aftoihin kokeilla lääkkeitä (3).

Koska aftojen etiologia on vielä tuntematon, niihin ei ole kuratiivista hoitoa. Hoito siis tähtää kivun lieventämiseen ja haavaumien keston lyhentämiseen. Aftoihin on kokeiltu monia lääkkeitä, mutta mikään kokeiluista hoidoista ei ole selvästi toista parempi. Ensisijaisesti aftoihin käytetään paikallisia hoitoja. Runsaimmin kokeiltuja paikallisia hoitoja ovat paikallinen triamsinoloniase-tonidi, puuduttavat salvat sekä kloorihexidiinisuuvesipurskuttelut. Koska useimpien hammastahnojen sisältämä natriumlauryylisulfaatti voi denaturoida suun limakalvoja ja siten edistää haavaumien syntyä, tulisi aftapotilaiden välttää tätä ainetta sisältävän hammastahnan käyttöä. Erittäin hankaliin aftoosihin suutulehduksiin on kokeiltu myös systeemisiä glukokortikoideja, pentoksifyliiniä, talidomidia sekä tetrasykliini- tai kefaleksiinipurskutteluja. On huomattava, että aftojen systeemiset hoidot eivät ole missään nimessä ruutiinhoitoja (3, 4)!

Puutostilat

Puutostiloista raudan ja B₁₂-vitamiinin puute ovat tavallisimmat suun limakalvomuutoksia ja -oireita aiheuttavat tilat. Raudanpuute vaikuttaa kaikkien solujen kehitykseen ja kasvuun. Suussa raudanpuuteanemia ilmenee limakalvon epiteelin atrofiana. Tyypillisimmin tämä ilmenee kiel-papillojen atrofiana sekä suupielten stomatiittina. Raudanpuuteanemia hoidetaan suun kautta otettavilla rautalääkkeillä neljän – kuuden viikon ajan. Elimistön rautavarastot täyttyvät reilussa kahdessa kuukaudessa, mutta limakalvojen

korjaantuminen tapahtuu hitaammin (1, 2).

B₁₂-vitamiinin ja/tai folaatin puute johtavat DNA-synteesihäiriöön. Suussa tämä ilmenee limakalvon epiteelisolujen makrosytoosina. Kliinisesti nähdään tavallisesti punoittava ja sileä kieli, joka on kipeä. B₁₂-vitamiinin puute hoidetaan vitamiinilisällä, joko injektiona tai tableteilla. Puutostilat tulisi varmentaa verikokein. Myös puutostilojen etiologia tulisi selvittää, ja sulkea pois esimerkiksi keliakian tai pernisioiden anemian mahdollisuus (1, 2).

Yleissairaudet

Monet yleissairaudet voivat aiheuttaa kipua suun limakalvoilla. Taulukkoon 3 on listattu näitä tautteja. Tässä käsitellään yleissairauksista tarkemmin ainoastaan lichen planus.

Lichen planus l. punajakälätauti on suhteellisen tavallinen iho- ja limakalvotauti, jonka etiologia on vielä tuntematon. Kuitenkin arvelaan, että aiheuttajana on soluvälitteinen immuunivaste joko ulkoiselle tai allogeeniselle antigeenille. Noin 2/3 potilaista on naisia, ja tautia esiintyy pääosin 40–60 vuotiailla. 20–60 %:lla lichen-potilaista on suun limakalvo-oireiden lisäksi myös ihomuutoksia, ja noin puolella suun lichen planuksesta kärsivillä potilailla on suussa sekundaarinen sienitulehdus. Tyypillisesti ihomuutokset ovat jaksottaisia ja lyhytkestoisempia kuin suumuutokset. Suun limakalvoilla esiintyvän lichenin kliininen kuva on hyvinkin moninainen, ja se jaotellaan kuuteen päätyyppiin: papulaariseen, retikulaariseen l. verkkomaiseen, plakkimaiseen, atrofiseen, eroosiiviseen ja bulloottiseen (5). Näistä retikulaarinen tyyppi on yleisin, ja usein suumuutoksissa näh-

Taulukko 3. Yleissairauksia, jotka voivat aiheuttaa kipua suun limakalvoilla

Diabetes

Lichen planus

Erythema multiforme

Suolistosairaudet (Crohnin tauti, keliakia)

Rakkulataudit (esim. HSV)

Neurologiset häiriöt

Sidekudossairaudet (esim. SLE)

Pahanlaatuiset kasvaimet

dään piirteitä useammasta lichen-tyypistä (kuva 4). On huomioitava, että varmaa lichen-diagnoosia ei voi koskaan tehdä pelkän kliinisen näkymän perusteella, vaan se on varmistettava koepalalla.

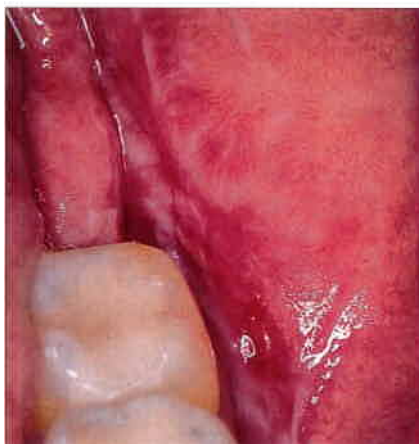
Lichen planuksen oireena on usein suun limakalvojen jaksoittainen kirvely. Tyypillisesti tietyt ruoka-aineet, kuten tomaatti ja sitrushedelmät, provosoivat kirvelyä. On hyvä muistaa, että lichenin kliininen kuva ei aina korreloi potilaan oireiden kanssa, vaan suhteellisen vaatimattomankin näköinen leesio voi aiheuttaa kovaa kipua. Lisäksi on huomioitava, että suun sienitulehdus pahentaa lichen-potilaan oireis-
toa.

Koska lichen planuksen etiologia on vielä hämärän peitossa, sen lääkehoito on hankalaa. Se onkin lähinnä oireiden ja tulehduksen hoitoa. Tämän vuoksi oireettomia ja haavattomia lichen planuksia ei hoideta. Kirjallisuudessa on esitetty useita eri hoitomuotoja suun lichen planukseen. Yleisimmin käytetty lääkehoito on tällä hetkellä paikallinen kortikosteroidihoito. Hoito toteutetaan kuurina (5). Hoitamaton suun sienitulehdus on vasta-aiheinen lichenin kortikosteroidihoidon aloittamiselle. Koska lichenin lääkehoidoista on erittäin vähän lumekontrolloituja tutkimuksia, eri lääkehoidojen paremmuutta on vaikea vertailla (6).

Suupolteoireyhtymä

Entä kun mitään selittävää tekijää potilaan suukivuille ei huolellisista tutkimuksista huolimatta löydy? Silloin kyseessä voi olla nk. suupolteoireyhtymästä kärsivä potilas. Suupoltepotilaat ovat tyypillisesti postmenopausaalivaiheessa olevia naisia. Kirjallisuuden mukaan valtaosa potilaista on ahdistuneita, masentuneita tai kärsivät jopa persoonallisuushäiriöistä. Oireena on polttava, symmetrinen kipua, joka paikallistuu yleensä kieleen. Kipu pahenee iltaa kohti, mutta helpottaa juodessa tai syödessä (7).

Aikaisemmin kirjallisuudessa suupolteoireyhtymää on pidetty lähinnä psykosomaattisena tautina, koska siihen liittyy usein psyykkisiä oireita. Viimeaikaiset tutkimukset ovat kuitenkin tuoneet esille mah-



Kuva 4. Lichen planus -leesio posken limakalvolla. Kuvan muutoksessa on piirteitä retikulaarisesta, eroosiivisesta ja rakkulaisesta lichen-muodoista.

dollisia somaattisia tiloja, jotka voisivat olla suupolteen aiheuttajia. On esitetty, että runsas sieninystyjen määrä kielen kärjessä altistaa suupolteelle. Mitä enemmän papilloja on, sitä voimakkaampana makuärsytys aistitaan. Makuaihistassa voi tapahtua muutoksia menopausin aikana. Yksinkertaistetusti ilmaistuna, nämä muutokset voivat muuttaa makuhermon toimintaa siten, että sen kolmoishermaa inhiboiva vaikutus heikkenee ja kolmoishermon välittämä informaatio korostuu. Kolmoisherma välittää kosketus- ja kiputuntemusta suun alueelta, joten nämä aistimukset korostuvat. Luonnollisesti myös mikä tahansa makuhermon trauma voi aiheuttaa inhibition heikkenemistä (7). Kivun neuropaattiseen etiologiaan viittaa myös se, että kipu helpottaa, kun alueen puuduttaa (8). Lisäksi on todettu, että suupoltepotilailla on usein matala veren B₁₂-vitamiinitaso. Voi siis olla, että tautiin usein liittyvä ahdistuneisuus ja masennus ovatkin kivusta johtuvia seurauksia, eivät sen syytä.

Suupolte on erittäin hankalahoitoinen. Lääkehoitoja tutkitaan aktiivisesti, mutta toistaiseksi ei ole löydetty lääkevalmistetta, jolla olisi saatu tyydyttävä vaste suurelle osalle potilaista (7). Vitamiinisubstitutiolla, varsinkin B-vitamiinilisällä, on saatu hyviä tuloksia suupolteen hoidossa (9). Myös psykoterapiaa on kokeiltu suupolteen hoidossa tautiin mahdollisesti liittyvästä psyykkisestä taustasta johtuen (7).

Yhteenveto

Suun limakalvojen kipuilu on melko tavallinen vaiva. Kivun aiheuttaja voi löytyä helpostikin suuhun katsoamalla. Usein kuitenkin vaaditaan laajempia tutkimuksia tautitilan selvittämiseksi. Lisäksi on syytä pitää mielessä, että kipu voi olla myös suusyövän ensioire.

Tavallisimpien suun limakalvo-
muutosten hoito tapahtuu luontevasti hammaslääkärin toimesta, mutta hankalimmat suun alueen kiputilat hoidetaan keskitetysti keskussairaaloissa, tavallisimmin suusairauksien klinikoissa. Hankalien kiputilojen hoito vaatii usein myös monen erikoisalalan lääkärin ja/tai hammaslääkärin yhteistyötä.

Kiitän professori Tuula Saloa arvokkaista kommentteista.

Kirjallisuus

1. Cawson RA, Odell EW: Essentials of oral pathology and oral medicine. Sixth Edition, Churchill Livingstone 1998, pp. 202-204 & pp. 278-279.
2. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE: Oral & Maxillofacial Pathology. W. B. Saunders Company 1995, pp. 11-12, pp. 236-239 & pp. 602-605.
3. Casiglia JM: Recurrent aphthous stomatitis: etiology, diagnosis, and treatment. Gen Dent 2002; 50: 157-166.
4. Eisen D, Lynch DP: Selecting topical and systemic agents for recurrent aphthous stomatitis. Cutis 2001; 68: 201-206.
5. Scully C, Beyli M, Ferreiro MC ym: Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. Crit Rev Oral Biol Med 1998; 9: 86-122.
6. Chan ES, Thornhill M, Zakrzewska J: Interventions for treating oral lichen planus. Cochrane Database Syst Rev 2000; CD001168.
7. Grushka M, Bartoshuk LM: Burning mouth syndrome and oral dysesthesias. Canad J Diag 2000; June: 99-109.
8. Formaker BK, Mott AE, Frank ME: The effects of topical anesthesia on oral burning in burning mouth syndrome. Ann N Y Acad Sci 1998; 30: 776-780.
9. Femiano F, Scully C: Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alpha-lipoic acid (thioctic acid) therapy. J Oral Pathol Med 2002; 31: 267-269.

Diboterminialfa

InductOs 12 mg valmisteyhdistelmä implantaatiota varten

Genetics Institute of Europe B.V., Saksa

Diboterminialfa on yhdistelmä-DNA-tekniikalla nisäkässolussa tuotettu ihmisen luun morfogeneettinen proteiini (BMP-2). Valmisteyhdistelmä sisältää diboterminialfakuiva-aineen, joka liuotetaan ennen käyttöä ja lisätään pakkauksessa olevaan sienimäiseen kollageenimatriksiin.

Käyttötarkoitus on akuuttien sääriluun murtumien hoitoon aikuisille tavanomaisen hoidon lisänä, johon kuuluu murtuman avoin reduktio ja ydinnaulaus. Käyttövalmis implantti sisältää 1,5 mg/ml diboterminialfaa. Valmisteen käsittelyssä on oltava varovainen ja noudatettava valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen ohjeita. *Valmistetta käyttävän kirurgin tulee olla asianmukaisesti perehtynyt.*

Farmakologia

Diboterminialfa on luun muodostusta aikaansaava proteiini. Sen sitoutuminen mesenkyymisolujen reseptoreihin saa aikaan niiden erilaistumisen rustoa ja luuta muodostaviksi soluiksi. Luunmuodostus etenee implantin ulko-osista kohti keskustaa kunnes koko implantti on korvautunut luukudoksella. Trabekkeliluussa InductOs voi saada aikaa ohimenevää luun resorptiota, minkä vuoksi sitä ei pidä käyttää esim. metafysi-murtumiin, nikamamurtumiin tai endoproteesin asettamisen yhteydessä. Kollageenimatriisi häviää 16 viikon kuluessa, mutta osteoinduktiivaikutus on todennäköisesti paljon lyhyempi. Eläinkokeissa diboterminialfaa todettiin implantaatiokohdassa 4–8 vuorokauden ajan ja verenkierrossa todettiin kokonaisuudesta

noin 0,1 %. Kliinisen käytön yhteydessä ei ole todettu mitattavia pitoisuuksia veressä.

Teho

Avoimessa, kontrolloidussa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin kahta diboterminialfavahvuutta (0,75 mg/ml ja 1,5 mg/ml) yhdistettynä tavanomaiseen hoitoon (mukaan lukien ydinnaulaus) ja pelkkää vakiohoitoa. Tutkimukseen otettiin 450 potilasta, joilla oli sääriluun diafyysin avomurtuma. Seuranta-aika oli 12 kuukautta haavan sulkemisestä. Ensisijainen tehon arviointikriteeri oli murtuman paranemisen edistämiseksi tarvittavien myöhempien toimenpiteiden tarve (*secondary intervention*). Käytettäessä vahvuutta 1,5 mg/ml sekundaari-interventiot vähenivät 44 % (suhteellinen riski 0,56, 95 % CI 0,40–0,78). Paranemistulos varmistettiin hoitoryhmän suhteen sokkoutetun radiologipaneelin tekemässä analyysissä. Verrattuna tavanomaiseen murtuman hoitoon, InductOs nopeutti murtuman kliinistä paranemista. Kuuden kuukauden kuluttua 58,2 % murtumista oli parantunut InductOs 1,5 mg/ml -ryhmässä ja 37,6 % vakiohoitoryhmässä. Teho osoitettiin kaikissa murtumaryhmissä, mukaan lukien vaikeat Gustilo IIIB -murtumat.

Kun tutkimuksen tulokset analysoitiin erikseen niiden potilaiden osalta, joiden murtuman hoidossa käytettiin väljennettyä (*reamed*) ydinnaulausta, ei InductOs-hoidolla saavutettu lisähyötyä sekundaari-interventioiden välttämisen suhteen,

mutta murtuman ja pehmytkudoksen paraneminen nopeutui ja ydinnaulan pättämisen frekvenssi pieni. Koska valmisteen tehosta väljennetyn ydinnaulauksen lisänä on epäselvyyttä, tästä on huomautettu valmisteyhteenvedossa, ja myyntiluvan haltijan on tehtävä kliininen lisätutkimus asian selvittämiseksi.

Turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa seerumin amylaasin nousua (ilman merkkejä haimatulehduksesta), päänsärkyä, takykardiaa ja hypomagnesemiaa esiintyi useammin InductOs-hoidon jälkeen (1–10 %) kuin vertailuryhmässä. Kipua ja infektioita sen sijaan raportoitiin useammin vertailuryhmässä. Heterotooppinen luutumisen on mahdollista ja voi johtaa komplikaatioihin hoitoaluetta ympäröivissä kudoksissa.

Valmisteen käyttöön voi liittyä diboterminialfan (n. 4 %) ja naudan kollageenivasta-aineiden (n. 16 %) kehittymistä. Tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on autoimmuunisairauksia (ml. nivelreuma). Vasta-aiheita ovat mm. tunnettu yliherkkyys lääkeaineelle tai naudan kollegeenille, epäkypsä luusto, aktiivinen infektio hoitoalueella, lihasaitio-oireyhtymä, patologinen murtuma, maligniteetti ja raskaus. In vitro diboterminialfa voi stimuloida eräiden malignien solulinjojen jakautumista. Vasta-aiheet ja varoitukset on kuvattu yksityiskohtaisemmin valmisteyhteenvedossa.

InductOs on osoitettu hyödylliseksi aikuisten sääriluun diafyysimurtumien hoidossa tavanomaisen hoidon lisänä, johon kuuluu avoin reduktio ja ydinnaulaus. Sekundaari-interventioiden määrä väheni merkittävästi ja parantuneiden murtumien osuus suureni 6 kuukautta hoidon jälkeen. Tehoa muiden pitkien luiden murtumien hoidossa ei ole osoitettu. Toistuvasta käytöstä ei ole kokemusta eikä sitä suositella.

Norelgestromiini ja etinyyliestradioli

EVRA depotlaastari, Janssen-Cilag International N.V., Belgia

EVRA depotlaastari on tarkoitettu ehkäisyvalmisteeksi 18–45-vuotiaille naisille. Laastarista vapautuu etinyyliestradiolia 20 mikrogrammaa ja norelgestromiinia 150 mikrogrammaa vuorokaudessa. Laastarin käyttö aloitetaan kuukautisten ensimmäisenä päivänä. Käytetty laastari poistetaan ja sen tilalle asetetaan välittömästi uusi laastari samana viikonpäivänä kuukautiskierron päivinä 8 ja 15. Neljäntenä viikkona ei käytetä laastaria kierron päivästä 22 alkaen. Käyttöjaksojen välillä ei saa olla useampaa kuin 7 laastaritonta päivää. Laastarin pysyminen on syytä tarkistaa päivittäin. Jos osittaisestakin irtoamisesta on mahdollisesti enemmän kuin 24 tuntia, ehkäisytehosta ei ole takeita ja on aloitettava uusi jakso välittömästi. Ironnutta laastaria ei saa yrittää kiinnittää uudelleen, jos siinä ei ole liimaa. Käytettyyn laastariin jäävä hormonianos voi aiheuttaa vesistöön joutumista ympäristöhaitan. Käytetty laastari on taitettava liimapinnat vastakkain ja hävitettävä paikallisten jätteidenkäsittelyohjeiden mukaisesti tai palautettava apteekkiin.

Farmakologia

Ehkäisyteho perustuu progestageenin ja etinyyliestradiolin aikaansaamaan gonadotropiinierityksen vähenemiseen, ovulaation estymiseen ja

kohdunkaulan liman ja endometriumin muutoksiin. Norgestromiinilla on useita metaboliitteja, joista vaikutuksen kannalta tärkeä on norgestreeeli. Laastarin asettamisen jälkeen molempien lääkeaineiden vakaa tila plasmassa saavutetaan 48 tunnissa. Imeytymiseen ei vaikuta merkittävästi esim. saunominen, liikunta tai kylpeminen. Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ovat samanlaisia kuin yhdistelmäehkäisytableteilla. Ehkäisyvaikutusta voivat heikentää maksametabolialla indusoivat lääkkeet, kuten fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini ja mäkikuismaa sisältävät valmisteet sekä mahdollisesti laajakirjoiset antibiootit.

Teho

Faasin III tutkimuksiin osallistui n. 3 300 naista. Tehoa verrattiin yhdistelmäehkäisytabletteihin (desogestreeeli + etinyyliestradioli, levonorgestreeeli + etinyyliestradioli). Pearl-indeksin perusteella (yli 21 000 kiertoa) ehkäisyteho on samankaltainen kuin yhdistelmäehkäisytableteilla. Ehkäisyteho ei riippunut naisen iästä, mutta 90 kg tai enemmän painaville ehkäisyteho näyttää heikommalta: raskauksia oli tilastollisesti merkittävästi enemmän tässä ryhmässä verrattuna alle 90 kg painaviin.

Turvallisuus

Tavallisimmat haittavaikutukset ovat tyypillisiä estrogeenia ja progestageenia sisältäville ehkäisyvalmisteille, ja ne on kuvattu yksityiskohtaisesti valmisteyhteenvedossa. Lievä ihon ärtyminen on mahdollista. Muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tavoin EVRA:n käytön aikana voi esiintyä epäsäännöllistä vuotoa (tiputtelua ja läpäisyvuotoa).

Depotlaastari ei ole käytettävissä olevien tietojen perusteella yhdistelmäehkäisytabletteja turvallisempi käyttöä. Vasta-aiheet ja käyttöä koskevat varoitukset ovat samat (mm. laskimoveritulpan vaara, varoitukset käytöstä maksan toimintahäiriöiden yhteydessä, mahdollinen vaikutus lipideihin, glukoosin sietoon, verensuonepaineeseen). EVRA:n vaikutusta laskimoveritulpan vaaraan suhteessa yhdistelmäehkäisytabletteihin ei vielä tunneta, koska mahdollisia eroja ei ole voitu luotettavasti todeta laajoissa yksittäisissä tutkimuksissa laskimoveritulpan harvinaisuuden vuoksi. Toistaiseksi ei ole myöskään käytettävissä tietoja kohdunkaulan syövän, maksakasvainten eikä rintasyövän ilmaantuvuuden mahdollisista eroista verrattuna yhdistelmäehkäisytabletteihin.

EVRA on naisille tarkoitettu uudella tavalla käytettävä hormonaalinen ehkäisyvalmiste, depotlaastari, joka sisältää progestageenia ja etinyyliestradiolia. Ehkäisyteho vastaa yhdistelmäehkäisytabletteja. Laastarin käyttö vaatii tarkkuutta eikä etuja oraalisiin valmisteisiin verrattuna ole osoitettu turvallisuuden osalta. Vasta-aiheet, varoitukset ja yhteisvaikutukset ovat samankaltaiset kuin oraalilla yhdistelmävalmisteilla. Depotlaastari ei saa käytönkään jälkeen joutua vesistöön ympäristöriskin vuoksi. Se on hävitettävä ohjeiden mukaan tai mieluiten palautettava apteekkiin hävittämistä varten.

Lisätietoja valmisteesta (EPA:n ja valmisteyhteenvedon) on saatavissa EMFA:n kotisivuilta internet-osoitteesta www.emfa.eu.int

Gatifloksasiini

BONOQ, BONOQ Uro, CRISPIN ja CRISPIN Uro, 200 mg ja 400 mg tabletit, Grunenthal GmbH, Aachen, Saksa

Gatifloksasiini on syntetinen laaja-kirjoinen fluorokinoloniantibiootti, joka tehoaa grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin organismeihin, aerobeihin ja anaerobeihin sekä atyypisiin mikro-organismeihin. Aine on bakterisidinen. Bakteereita tappava pitoisuus on useilla kannoilla sama kuin kasvua estävä pitoisuus. Vaikutus perustuu DNA-gyraasin (topoisomeraasi-II:n) ja topoisomeraasi-IV:n estoon. Nämä entsyymit ovat välttämättömiä bakteerien kromosomien järjestäytymiselle. Kaikki tavallisimmat solunsisäiset bakteerit ovat herkkiä. Resistenttejä kantoja ovat mm. Clostridium ja Burkholderia. Kinolonien vaikutusmekanismi poikkeaa penisilliinien, kefalosporiinien, aminoglykosidien, makrolidien ja tetrasykliinien vaikutusmekanismeista. Ristiresistenssiä gatifloksasiinin ja näiden antibioottien välillä ei ole havaittu. Ristiresistenssi muiden kinolonien kanssa on todennäköinen gramnegatiivisilla organismeilla.

Farmakokinetiikka

Gatifloksasiini imeytyy tablettista lähes täydellisesti ruuansulatuskanavasta, eikä ruoka vaikuta imeytymiseen. Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 8 tuntia. Maksimipitoisuus plasmassa 4 mg/l saavutetaan noin yhdessä tunnissa 400 mg:n annoksen jälkeen. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan neljäntenä hoitopäivänä kerran päivässä annosteltuna.

Alle 0,1 % gatifloksasiinista metaboloituu. Proteiineihin sitoutuminen on vähäistä. Toistuvassa annoksessa 71–92 % kokonaisannoksesta erittyi muuttumattomana mu-

nuaisten kautta ja vain 5–6 % erittyi ulosteeseen. Kohtalaiset muutokset farmakokinetiikassa ikääntyneillä potilailla johtuvat munuaisten toiminnan heikkenemisestä. Munuaisten vajaatoiminnassa annosta tulee pienentää.

Antasidit vähentävät imeytymistä ja probenesidi suurentaa AUC:ta pienentämällä tubulaarista sekreetiota. Muita farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu. Vaikea maksan vajaatoiminta on käytön vasta-aihe, koska kokemusta lääkkeen käytöstä näillä potilailla ei ole.

Kliininen teho

Gatifloksasiinilla on tehty 43 faasin I (888 vapaaehtoista), 22 faasin II tutkimusta ja 25 faasin III tutkimusta. Yhteensä on potilaita faasi II:n ja III:n tutkimuksissa ollut 14 497. Faasi III:n tutkimukset ovat pääosin olleet kontrolloituja ja kaksoissokkoutettuja.

Avohoitopneumonian hoidossa gatifloksasiini 400 mg x 1 oli vähintään yhtä tehokas kuin amoksisilliini-klavulaanihappo 500/125 mg x 3 tai klaritromysiini 500 mg x 2. Hoitojakson pituus oli 5–14 vrk. Paranemista nähtiin 88 %:lla ja oireettomaksi tuli 76 % potilaista. Bakteri eradikoitui 87 %:lla potilaista. Haemofilus influenzae oli herkin: 95 %:n eradikaatio ja Staphylococcus aureus resistentein: 82 % eradikoitui. Kliinisesti merkittävää eroa ei vertailuhoitoihin ollut. Tilastollisesti merkitseviä eroja oli gatifloksasiinin eduksi paranemisprosentissa amoksisilliini-klavulaanihappoon nähden. Sairaalapneumoniassa näyttö on vähäistä.

Kroonisen bronkiitin akuuteissa pahenemisvaiheissa lääke oli 5–10 päivän hoitojaksoina annettuna yhtä tehokas kuin amoksisilliini-klavulaanihappo, levofloksasiini 500 mg x 1, tai kefuroksiimiaksetiili 250 mg x 2. Gatifloksasiinilla vaste nähtiin 85 %:lla; 200 mg:n ja 400 mg:n vuorokausiannosten välillä ei ollut eroa. Paranemisprosentti oli 64 %. Vertailuvalmisteella vastetta oli 82 %:lla ja kokonaan parani 58 %:a potilaista. Bakteriologinen eradikaatio nähtiin eri tutkimuksissa 82–98 %:lla (gatifloksasiini 400 mg x 1) ja vertailuvalmisteilla 86–100 %:lla (amoksisilliini-klavulaanihappo tai levofloksasiini).

Akuutin sinuiitin hoidossa gatifloksasiini 400 mg kerran päivässä oli vähintään yhtä tehokas kuin amoksisilliini-klavulaanihappo 500/125 mg x 3, mutta teholtaan heikompi kuin klaritromysiini 500 mg x 2, jolla paranemisprosentti oli 7–15 %:a suurempi. Gatifloksasiinilla merkittävä kliininen vaste nähtiin 87 %:lla, kokonaan parantui hoitojakson aikana 53 %:a potilaista ja bakteriologinen eradikaatioprosentti oli 89 %. Vertailuhoidoilla ne olivat keskimäärin 86, 59 ja 84 %.

Komplisoitumattomassa virtsatieinfektiossa lääke oli yhtä tehokas kuin siprofloksasiini. Bakteriologinen vasteprocentti oli gatifloksasiinin kahdella eri hoitovaihtoehdolla jokseenkin sama: 200 mg 3 päivän ajan tai 400 mg yhden kerran otettuna. Keskimääräinen virtsan puhdistuma oli 85 %. Kolmen päivän siprofloksasiinihoidolla (100–250 mg x 2) se oli samaa suuruusluokkaa (79–89 %).

Komplisoituneessa pyelonefriit-

sä 400 mg x 1 oli yhtä tehokas kuin siprofloksasiini 500 mg x 2. Hoidon kesto oli 5–14 vrk ja eradikaatio vaihteli eri tutkimuksissa 77–92 %. Vertailuhoidoilla se oli 69–83 %. Pseudomonas aeruginosan hoidossa ei annostus 200 mg x 1 riitä.

Gonorrean hoidossa 400 mg:n tai 600 mg:n kerta-annos gatifloksasiinia sai aikaan 100 %:n eradikaation. Vertailuvalmisteena tutkimuksessa oli ofloksasiini 400 mg x 1.

Gatifloksasiinia on tutkittu myös iho- ja pehmytosatulehdusten hoidossa, mutta tätä ei hyväksytty viralliseksi indikaatioksi. Vertailuaineina näissä tutkimuksissa oli amoksisilliini-klavulaanihappo 500/125 mg x 3 ja levofloksasiini 250 mg x 1. Näiden tutkimusten pienissä potilasryhmissä ei ollut mukana palovamma-, diabetes-, makkuhaava-, kuolio- tai kroonisia ihosairauspotilaita.

Toksisuus

Gatifloksasiinin terapeuttinen leveys on suuri. Eläinkokeiden perusteella lääkettä voisi käyttää myös raskauden aikana, mutta ihmisellä tutkimuksia ei ole tehty, joten käyttöä ei suositella. Lääkeaine erittyy maitoon, ja imetyksen aikaista käyttöä tulee välttää.

Haittavaikutukset

Gatifloksasiinilla on turvallisuusnäkökohdista katsottuna varsin suotuisa farmakokineettinen profiili. Se ei metaboloidu elimistössä eikä vaikuta maksan mikrosomaaliseen entsyymijärjestelmään. Haittavaikutusfrekvenssit perustuvat kliinisissä tutkimuksissa lääkkeelle altistuneeseen potilasjoukkoon (yht. 6 952 potilasta). Haittavaikutuksia ilmeni noin joka neljännellä potilaalla. Haittavaikutusten vuoksi tutkimuksen keskeytti 2,7 % potilaista. Tavallisimpia haittoja olivat oireet ruoansulatuskanavan alueelta: pahoinvointia 6,9 %:lla, ripulia 3,5 %:lla, vatsakipua 1,6 %:lla ja oksentelua 1,4 %:lla potilaista. Päänsärkyä esiintyi 2,5 %:lla ja sekavuutta 2,1 %:lla potilaista, mikä viittaa siihen, että gatifloksasiini läpäisee veriaivoesteen. Muita haittoja olivat vaginiitti (2,1 %:lla) ja maksaentsyymien nousu (1,1 %:lla).

Kliinisissä tutkimuksissa vakavat haittavaikutukset ovat olleet harvinaisia. Joitakin verenkuvamuutoksia esiintyi. Sensijaan maksa-, nefro-, kardio- tai okulotoksisuus on hyvin vähäistä. Havaitun harvinaisen (alle 0,1 %:lla) haimatoksisuuden mekanismi on epäselvä. Kliinisissä tutkimuksissa diabeteksen tasapaino ei juurikaan muuttunut.

QT-ajan pidentymä on samaa suuruusluokkaa kuin klaritromysiinillä, pienempi kuin moksifloksasiinilla ja suurempi kuin siprofloksasiinilla. Rekisteröinnin jälkeen on USA:ssa 6/2001 mennessä arvioitu annetun 2 miljoonaa hoitokuuria. Kaikkiaan on raportoitu neljä *Torsades de points* -tapausta ja kuusi oireellista QT-ajan pitenemistä. Kaikilla *Torsades de points* -potilaila oli käytössä lisäksi tunnettu riskilääke.

Käytön vasta-aiheet

Yliherkkyyden lisäksi on käytön vasta-aiheiksi valmisteyhteenvedossa lueteltu muiden fluorokinolonien vasta-aiheita, vaikka tutkimuksissa ei näiden vaarallisuudesta ole saatu näyttöä. Näitä ovat kinolonihoidon aikainen jänneaurio, QT-välin pidentymä (vaikutusta sydänlihaksen ionikanaviin ei ole tutkimuksissa havaittu), hypokalemia, bradykardia, sydämen vajaatoiminta, arytmiat, ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, epilepsia ja vaikea maksan vajaatoiminta (tutkimustieto puuttuu). Mahdollisen haimavaikutuksen vuoksi lääkettä ei tule antaa diabeetikoille. Koska lääke voi vaikuttaa ruston kehittymiseen, sitä ei suositella lapsille eikä kasvaville nuorille.

Gatifloksasiini on kerran päivässä suun kautta otettava laajakirjoinen, nopeasti vaikuttava fluorokinoloni, jonka farmakokineettinen profiili on hyvä. Kliininen käyttökokemus on kuitenkin vielä vähäistä, ja resistenssin yleistymisen estämiseksi on lääkettä syytä pitää toisen linjan antibioottina hyväksytyllä käyttöalueellaan. Varovaisuuskehoitukseen vaikuttaa myös odottamattomien vakavien haittavaikutusten vuoksi tapahtunut trofafloksasiinin vetäminen pois markkinoilta.

Oseltamiviiri

Tamiflu 75 mg kapseli ja 12 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten, Roche Registration Limited, Britannia

Oseltamiviirin käyttöaiheet ovat

- *Influenssan hoito aikuisilla ja yli 1-vuotiailla lapsilla, joilla on influenssalle tyypillisiä oireita, kun influenssavirusta on todettu esiintyvän paikkakunnalla. Teho on osoitettu, kun hoito on aloitettu kahden päivän kuluessa ensi oireiden alkamisesta. Käyttöaihe perustuu normaalin influenssaepidemian aikana suoritettuihin kliinisiin tutkimuksiin, kun pääasiallinen aiheuttaja on ollut influenssa A-virus.*
- *Influenssan ehkäisy aikuisilla ja yli 13-vuotiailla lapsilla kliinisesti diagnosoidulle influenssatapaukselle altistumisen jälkeen, kun influenssaa on todettu esiintyvän paikkakunnalla.*
- *Tamiflun tarkoituksenmukainen käyttö influenssan ehkäisyyn on tutkittava tapauskohtaisesti ottaen huomioon olosuhteet ja suojausta tarvitseva väestöryhmä. Poikkeustilanteissa (esim. pandemian aikana sekä tilanteessa, jolloin esiintyvä viruskanta ja rokotteen viruskannat eivät vastaa toisiaan) epidemian aikaista ehkäisyä voidaan harkita aikuisille ja yli 13-vuotiaille lapsille.*
- *Tamiflu ei korvaa influenssarokotusta. Viruslääkkeiden käytön influenssan hoidossa ja ehkäisyssä tulee perustua virallisiin suosituksiin, joissa huomioidaan erot epidemiologisessa tilanteessa ja sairauden merkityksessä eri maantieteellisillä alueilla ja eri potilasryhmissä.*

Annostus influenssan hoidossa on 75 mg kahdesti päivässä aikuisilla ja yli 12-vuotiailla lapsilla. 1–12-vuotiailla lapsilla annos määräytyy painon mukaan. Influenssan ehkäisyssä annos on aikuisilla ja yli 12-vuotiailla lapsilla 75 mg kerran päivässä. Hoidon pituus on vähintään 7 päivää selvän influenssa-altistuksen (kontakti sairastuneeseen) jälkeen ja tarvittaessa jopa kuusi viikkoa silloin, kun halutaan ehkäistä influenssatartuntaa epidemian puhjettua paikkakunnalla.

Influenssavirusinfektioista

Influenssavirusinfektion tyypillisiä oireita ovat kuume, päänsärky, lihassärky, yskä ja nuha. Aikaisemmin terveillä nuorilla ja aikuisilla henkilöillä influenssa on yleensä suhteellisen lievä ja nopeasti ohi menevä tauti. Jälkitautien, kuten pneumonia ja otiitti, riski on huomattavan suuri lapsilla ja iäkkäillä henkilöillä sekä potilailla, joilla on tiettyjä kroonisia sairauksia, kuten esimerkiksi munuaistauti tai diabetes.

Suurin osa vuosittaisista influenssaepidemoista ja tartunnoista on influenssa A-viruksen aiheuttamia. B-virus aiheuttaa myös epidemioita, varsinkin lapsilla. Vaikeita influenssaepidemioita esiintyy muutaman vuoden välein ja ne aiheuttavat terveydenhuoltojärjestelmän kuormitusta ja ylikuolleisuutta varsinkin riskiryhmille. Vaikeimmat influenssaepidemiat, pandemiat (esimerkiksi "aasialainen" ja "hongkongilainen"), leviävät nopeasti ja aiheuttavat huomattavaa kuolleisuuden lisääntymistä varsinaisten riskiryhmien ulkopuolellakin. Influenssarokotukset ennen epidemiakautta ovat tärkein keino ehkäistä influenssatartuntoja.

Kansanterveyslaitos antaa vuosittain ohjeet influenssarokotuksista (Kansanterveyslaitoksen influenssarokotussuositus syksyllä 2002, ks. <http://www.ktl.fi>). Influenssan hoito voi olla tarpeen niissä tapauksissa, joissa henkilön epäillään sairastuneen influenssaan rokotuksesta huolimatta ja tai sitä ei ole jostakin syystä annettu.

Suomessa on käytetty amantadiinia influenssa A:n hoitoon ja ehkäisyyn. Inhalaationa annettava tsanamiviiri tehoaa sekä influenssa A- että B-virusiin ja sen käyttöaiheena on influenssan hoito.

Farmakologia

Influenssaviruksella on kaksi tärkeää pintaproteiinia, hemagglutiniini ja neuraminidaasi. Hemagglutiniinilla on tärkeä osuus viruksen tarttumisessa solun pintaan, kun taas neuraminidaasin arvellaan olevan tärkeä uusien viruspartikkelien irrottamisessa infektoidun solun pinnalta. Neuraminidaasin inhibiitio vaikeuttaa virusten siirtymistä solusta toiseen.

Oseltamiviirikarboksylaatin aihiolääke oseltamiviirifosfaatti estää sekä A- että B-viruksen neuraminidaasia. Eläinkokeissa ei ole todettu teratogeenisiä eikä mutageenisia vaikutuksia.

Biologinen hyötyosuus on 70–80%. Se metaboloituu pääasiallisesti maksan esteraasien kautta eikä merkittävästi sitoudu proteiineihin. Aktiivinen metaboliitti erittyy pääasiassa munuaisten kautta tubulussekreetion avulla. Lääkkeellä ei ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden influenssan tai sen komplikaatioiden hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa. Altistus oseltamiviirille voi lisääntyä käytettäessä samanaikaisesti muita munuaistubulusten kautta eliminoituvia lääkkeitä, kuten klooripropamidi, metotreksaatti ja fenylibutatsoni. Oseltamiviirin eliminaatio on lapsilla nopeampaa kuin aikuisilla.

Annosta on syytä pienentää tai annostusta harventaa merkittävässä munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min).

Oseltamiviiri influenssan hoidossa

Pivotaalisissa kliinisissä tutkimuksissa käytettiin tehon päämuuttujana aikaa hoidon alkamisesta oireiden täydelliseen tai lähes täydelliseen häviämiseen. Aikaisemmin terveillä aikuisilla oireiden kesto oli lumeryh-

mässä noin viisi vuorokautta, ja oseltamiviiri lyhensi taudin kestoa yhdellä vuorokaudella. Yli 65-vuotiailla henkilöillä sekä kroonisia sydän- ja keuhkosairauksia potevilla potilailla ei saatu merkittävää eroa hoitoryhmien välille päämuuttujalla. Sekundaarimuuttujissa, kuten kuumeen kestossa, todettiin sen sijaan tilastollisesti merkittäviä eroja oseltamiviirihoiton eduksi. Antibioottihoitoa vaatineiden komplikaatioiden, lähinnä bronkiitin, määrä väheni muutamilla prosenttiyksiköllä kaikissa tutkimuksissa. Hoitotulos näytti olevan parempi, kun se aloitettiin 24 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta.

Aikaisemmin terveillä 1–12-vuotiailla lapsilla oseltamiviirihoito lyhensi taudin kestoa 1,5 vuorokaudella. Akuuttien otiittien määrä väheni noin 10 %:lla. Sen sijaan astmaa sairastavilla 6–12-vuotiailla lapsilla oseltamiviirihoito ei merkittävästi lyhentänyt oireiden kestoa. FEV₁-arvo parani kuitenkin nopeammin oseltamiviiriryhmässä, eikä oseltamiviiri lisännyt vaikeiden astma-kohtausten määrää.

Oseltamiviiri influenssan ehkäisyssä

Altistuksen jälkeistä ehkäisyä tutkittiin influenssaepidemian aikana selaisissa perheissä, joiden yhdellä jäsenellä esiintyi kliinisesti influenssan kaltainen kuumetauti. Noin puolet näistä infektioista voitiin varmentaa influenssaksi virusviljelyn avulla. Tutkimuksessa todettiin kliininen ja viruseristykseillä varmennettu influenssa 12 %:lla lumehoidetuista ja vain 1 %:lla oseltamiviirillä hoidetuista henkilöistä, kun perheen indeksitapauksella todella oli influenssa.

Oseltamiviiri on osoitettu tehokkaaksi influenssan ehkäisyssä A-virusepidemioiden yhteydessä. Sen sijaan hyöty-riskisuhde on jäänyt monessa tutkimuksessa vaatimattomaksi, koska tavallisen epidemian vallitessa 20–30 henkilöä joudutaan hoitamaan yhden kliinisen influenssainfektion estämiseksi. Hyöty voi olla huomattavasti suurempi erityistilanteissa, kuten vanhusten hoitokodeissa ja vaikean influenssaepidemian aikana.

Rokottaminen on edelleen influenssan ehkäisyn kulmakivi ja muilla lääkkeillä on täydentävä rooli. Oseltamiviiriä voidaan käyttää influenssan hoitoon lapsilla ja aikuisilla sekä influenssan ehkäisyyn aikuisilla ja nuorilla silloin, kun influenssaepidemia on liikkeellä paikkakunnalla. Oseltamiviirihoito vähentää taudin oireita, kestoa ja komplikaatiota, mikäli hoito aloitetaan kahden vuorokauden kuluessa. Toistaiseksi ei ole riittävästi tietoa oseltamiviirihoiton tehosta vanhuksilla ja kroonisia sairauksia potevilla henkilöillä. Hoidon aloittaminen vaatii luotettavaa tietoa paikkakunnan epidemiologisesta tilanteesta. Oseltamiviiri-resistenssi on toistaiseksi harvinaista. Tamiflu 75 mg 10 kapselin pakkauksessa maksaa 33,30 euroa, eikä siitä saa sairausvakuutuskorvausta.

Kuusi viikkoa kestäneen oseltamiviirihoiton tehoa influenssan ehkäisyssä epidemian vallitessa paikkakunnalla on tutkittu neljässä tutkimuksessa (taulukko). Tulokset osoittavat kiistattomasti oseltamiviirin tehon. Toisaalta nähdään, että ehkäisytien influenssainfektioiden määrä voi jäädä pieneksi hoidettujen määrään verrattuna.

Tehoaako oseltamiviiri kaikkiin influenssaviruksiin?

In vitro -tutkimukset osoittavat, että oseltamiviiri pystyy estämään sekä A- että B-viruksen neuraminidaaseja. Kliinisissä tutkimuksissa suurin osa infektioista on ollut A-viruksen aiheuttamia. Kliininen teho B-virusta vastaan näyttää hieman heikommalta kuin A-virusta vastaan. Pistemutatioista johtuva oseltamiviiri-resistenssi on toistaiseksi ollut harvinaista.

Turvallisuus

Oseltamiviiri on yleensä hyvin siedetty. Sen yleisimmät haittavaikutukset ovat hoidon alussa esiintyvät pahoinvointi ja oksentelu, joita ilmenee yhteensä hieman alle kymmenellä prosentilla aikuisista ja hieman yli kymmenellä prosentilla lapsista. Ok-

sentelu on harvoin niin vaikeaa, että hoito joudutaan keskeyttämään. Yksittäisiä vakavia iho-oireita ja maksaentsyymien kohoamisia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen.

Asema influenssan hoidossa ja ehkäisyssä

Oseltamiviirin käyttöön influenssan hoidossa ja ehkäisyssä vaikuttavat toisaalta sen teho ja toisaalta terveydenhuoltojärjestelmän ja influenssan seurantajärjestelmien asettamat rajoitukset. Oseltamiviirin teho hoidossa on samaa luokkaa kuin muillakin influenssan hoitoon käytetyillä lääkkeillä (taudin keston lyheneminen 25–30 %). Terveydenhuoltojärjestelmä rajoittaa käyttöä siten, että hoitoa voi olla vaikea järjestää kahden vuorokauden kuluessa oireiden alkamisesta. Lisäksi influenssan kliininen diagnoosi osuu oikeaan parhaimmillaan noin 70 %:ssa tapauksista, ja diagnoosin nopea varmistaminen pikatesteillä on edelleen käytännössä hankalaa. Oseltamiviirin käytön pitäisi perustua sellaiseen epidemiologiseen seurantajärjestelmään, joka tarjoaa hoitaville lääkäreille tarkkoja ennusteita influenssaepidemian ajoituksesta ja laajuudesta.

Oseltamiviirin teho influenssan ehkäisyssä epidemian aikana

Kliininen tutkimus	Koehenkilöiden määrä	Influenssa-infektioita
<i>WV15673D/97D (aikuiset)</i>		
Oseltamiviiri	520	1,2 %
Lume	521	4,8 %
<i>WV15825 (> 65-vuotiaat)</i>		
Oseltamiviiri	276	0,4 %
Lume	272	4,4 %
<i>WV15708 (> 65-vuotiaat)</i>		
Oseltamiviiri	194	0,0 %
Lume	191	0,5 %

Tiotropium

Spiriva 18 mikrog inhalaatiojauhe, kapseli, Boehringer Ingelheim International GmbH, Saksa

Tiotropiumia käytetään jauheena inhaloimalla keuhkohtaumataudin (COPD eli *chronic obstructive pulmonary disease*) ylläpitohoitoon. Annos on aikuisille yksi 18 mikrogramman kapseli vuorokaudessa. Iäkkäille sekä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville sopii sama annos. Lapsille tiotropiumia ei ole tarkoitettu – keuhkohtaumatauti on pääasiassa iäkkäiden tauti.

Farmakologia

Tiotropium salpaa suurella affiniteetilla muskariinireseptoreita. Salpauksen ei ole pysyvä vaan tilapäinen eli reversiibeli. Osittainen poikkeus siitä ovat keuhkoissa olevat HM_3 -alatyypin reseptorit, joissa tiotropium pysyy kauan. Siksi aineen vaikutus kohdistuu ensi sijassa keuhkoputkiin, missä vaste näkyy jo puolessa tunnissa inhalaatiosta ja kestää 19–32 tuntia lääkkeen ottamisesta. Toksiset annokset tiotropiumia aiheuttavat muista antikolinergeista tuttuja mydriaasia, takykardiaa, syljenerityksen vähenemistä ja ruoansulatuskanavan lamaanumista.

Tiotropium imeytyy ruoansulatuskanavasta 20–40 %:sti. Ensikierron metabolia heikentää edelleen hyötyosuutta, joka on yleensä vain 1–6 %. Hengitysteistä lääkeaine imeytyy paremmin, joten inhaloidun annoksen hyötyosuus on noin 20 %. Lääke ei sitoudu plasman proteiineihin merkittävästi määrin. Laskimoon ja hengitysteihin annon jälkeen tiotropium jakautuu elimistöön laajasti ja tasaisesti. Se läpäisee myös istukan ja erittyy maitoon pieninä määrinä. Keskushermostoon aine ei näytä pääsevän.

Tiotropium metaboloituu vain vähäiseltä osin. Päämetaboliitit erittyvät sappeen eivätkä salpaa muskariinireseptoreita. Se ei estä CYP450-isoentsyymejä. Tiotropiumin poistuminen elimistöstä on hidasta: $t_{1/2}$ on useita vuorokausia, ja munuaisten vajaatoimintaa potevien potilaiden elimistöstä aine erittyy vieläkin hitaammin.

Teho

Kliinisten tutkimusten tulosten perusteella yksi 18 mikrogramman annos vuorokaudessa riittää tuottamaan kliinisen vasteen, eikä ole erityistä väliä sillä, mihin aikaan vuorokaudesta lääkkeen ottaa. Annosta suurennettaessa ad 80 mikrogrammaa/vrk vaste suurenee, mutta myös antikolinergiset haitat, erityisesti suun kuivuus, lisääntyvät.

Kliininen teho ja turvallisuus on osoitettu kuudessa kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli lähes 3 000 potilasta. Tiotropiumia annettiin COPD-potilaille pisimmillään noin vuoden ajan. Keuhkotoiminnat paraniivat ja vaste vakiintui noin viikossa siten, että esimerkiksi FEV_1 -arvo oli noin 0,11–0,16 litraa parempi kuin lumelääkitystä potilaista mitattu. Vaikutus säilyi koko hoitoajan. Nopeasti vaikuttavan beeta-2-agonistin tarve väheni merkittävästi. Hengenahdistus lievittyi ja elämänlaatu parani tiotropiumilla lääkityssä ryhmässä merkittävästi enemmän kuin mitä havaittiin lumelääkityssä ryhmässä.

Toiseen muskariinisalpaajaan, ipratropiumiin, verrattuna tiotropium paransi hengitystoimintoja ja vähensi salbutamolien tarvetta tehok-

kaammin. Kuitenkaan taudin pahenemisvaiheiden määrän ja sairaalahoidon tarpeen suhteen ei näiden antikolinergien välillä ollut eroja. Myös salmeteroliin on tiotropiumia verrattu, ja yleensä se on tuottanut paremmat vasteet keuhkojen toimintaa kuvaavissa muuttujissa ja sairastavuudessa. Tiotropium-lääkityksen loputtua ei ole ilmennyt *rebound*-ilmiöön viittaavaa oireiden voimistumista yli lähtötason.

Turvallisuus

Yleisin tiotropiumista johtuvaksi määritelty haitta oli suun kuivuus, jota ilmoitti jopa 20 % tiotropiumia saaneista. Sama haitta on tuttu ipratropiumista, mutta salmeteroli ei sitä aiheuta (esiintyvyys sama kuin lumelääkityksessä, eli 2–3 %). Suun kuivuus kuitenkin lievittyi ja osalta potilaista jopa hävisi hoidon jatkuessa. Vaikeiden haittojen esiintyvyydessä ei ollut eroa tiotropiumia ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä.

Myös ummetusta voi tiotropiumin takia tulla, kuten myös virtsaretenttiota ja glaukooman pahentumista. Haittojen takia kuitenkin vain harva joutuu keskeyttämään hoidon. Kliinisissä tutkimuksissa keskeyttäneitä oli tiotropium-ryhmissä vähemmän kuin lumelääkettä, ipratropiumia tai salmeterolia saaneissa, mikä kertoo haittojen lievästä luonteesta ja siitä, että keskeyttämisen tavallisin syy, keuhkohtaumataudin vaikeutuminen, saatiin tiotropiumilla pienemmäksi.

Tiotropiumista on povailtu ykkösvalintaa keuhkohtaumataudin lääkehoitoon. Se ei ole kuitenkaan vallankumouksellinen muutos COPD:n lääkehoidossa, vaan tutulla vaikutustavalla oireita lievittävä lääkeaine. Se on tervetullut edistysaskel COPD:n lääkehoitoon lähinnä siksi, että se on hieman tehokkaampi kuin nykyisin käytössä olevat lääkevaihtoehdot.



Petri Kivinen
ERIKOISTUVA LÄÄKÄRI
Ihotautien klinikka
Kuopion yliopistollinen sairaala

Oma lääkehaittahavaintoni Insuliinidiabeetikko, verisuonikirurgia ja protamiini – ennakoitavissa oleva seuraus?

Suomenkielisissä alan lehdissä protamiinin aiheuttamia ongelmia on aiemmin käsitelty laajasti (Malanin ja Kalimo 1992, Räsänen ym. 1995, Hynynen ja Kuitunen 1995, Petäys ym. 1999), mutta tässä on tarkoitus katsauksenomaisesti päivittää tietoa. Protamiinin käyttö on runsasta ja päivittäistä, mutta vakavat reaktiot ovat edelleen harvinaisia. Kun yksikin harvinainen reaktio sattuu omalle potilaalle, on asiaa syytä tutkia tarkemmin. Lisäksi potilastapauksen avulla on tarkoitus havainnollistaa protamiinin käyttöön liittyvää ongelmaa.

Mitä protamiini on?

Protamiini on yleisnimitys voimakkaasti emäksisille, 4–7 kDa:n molekyylipainon omaaville proteiineille, joissa on noin 60 % arginiinia ja jotka ovat sitoutuneet erityisesti DNA:han histoneiden paikalle itusoluissa lähes kaikilla selkärangkaisilla ns. nukleoprotamiinina. Nisäkkösoluissa protamiinia on vain tilapäisesti siittiön tumen dekondensaatiossa (Shimada ym. 2000). Erityisesti sitä on mätikaloissa, kuten lohessa, taimenessa, sillissä, turkassassa, sammassa ja makrillissa. Lohi-IgE:n ja protamiinisulfaatti-IgE:n välillä ei ole havaittu ristireagoitua, mistä johtuu, että kalalle allerginen henkilö on harvoin allerginen protamiinisulfaatille (Greenberger ym. 1989). Miehillä protamiinia on siis siittiöiden tumissa (Samuel ym. 1978).

Entä protamiinisulfaatti?

Protamiinisulfaatti on sulfonoitu protamiini teollista käyttöä varten. Insuliineissa sitä käytetään vaikutuksen pidentäjänä; insuliini sitoutuu siihen tiukasti ja vapautuu hi-

taasti, jolloin on saatu aikaiseksi "pitkävaikutteisia", erityisesti ns. NPH (Neutral Protamine Hagedorn)-insuliinit. Esimerkiksi eräässä NPH-insuliinissa on protamiinisulfaattia 0,348 mg, mikä vastaa 0,270 mg protamiiniemästä/100 KY insuliinia. Protamiinia käytetään myös bolusinjektioina hepariinisäation kumoamiseen leikkauksissa, jolloin annostuksena on yleisimmin 1 mg protamiinia/100 KY hepariinia.

Millaisia haittoja protamiinisulfaatilla on?

Anafylaktinen sokki oli protamiinin ensimmäisiä raportoituja haittoja ihmisillä (Nordstrom ym. 1978). Myöhemmin kirjallisuudessa on kuvattu yli 100 protamiinin liittynyttä kuolemaa (Tsui ym. 2001). Protamiinien on todettu olevan vahvasti immunogeenisiä – subkutaanisilla protamiinia sisältävillä insuliiniinjektioilla ja jo pienillä suonensisäisillä annoksilla käynnistyy protamiinispesifinen IgE- ja IgG-vasta-ainetuotanto (Weiss ym. 1989, Nyhan ym. 1996). Suoneen annetun protamiinin haittoina on kuvattu ihon punoitusta, urtikariaa, bronkospasmia, pulmonaarista hypertensiota, systeemistä hypotensiota, keuhkoödeemaa ja joskus harvoin jopa kuolema (Horrow 1985, Weiler ym. 1985). Haittavaikutukset välittyvät useilla eri mekanismeilla, kuten tyypin I allergian, komplementtiaktivaation tai histamiinin suoran vapautumisen kautta (Horrow 1985, Weiler ym. 1985).

NPH-insuliineja käyttäneillä diabeetikoilla on todettu 10–30-kertaisen riski saada anafylaksia kumottaessa heparinisaatiota (Levy 1992). Anafylaksian esiintyvyys diabeetikoilla on 0,6–2 % ja mortaliteetti

jopa 40 % (Levy ym. 1986). Myös Suomessa on ainakin yksi diabeetikko menehtynyt alaraajojen ohitusleikkauksessa (Hakala ja Suojaranta-Ylinen 2000). Merkittävä havainto on myös se, että insuliiniallergiesten siedätushoidossa voi saada vahingossa myös IgE-välitteisen protamiini-allergian (Bollinger ym. 1999). Infertiileillä ja vasektomoiduilla miehillä antiprotamiiniaktiivisuus saattaa lisätä anafylaksian riskiä (Samuel ym. 1978), samoin jodi-, äyriäis- ja kala-allergisilla (Kimmel ym. 1998), mutta kirjallisuudesta puuttuu luotettavia arvioita näiden tapausten yleisyydestä. Anafylaksian mahdollisuus on kuitenkin hyvä muistaa, jos aiemmat allergiset reaktiot ovat olleet voimakkaita. Aiemmin verisuonioperoiduilla on myös suurentunut riski saada anafylaksia, mutta anafylaktinen reaktio ilman aiempaa altistusta on myös mahdollinen (Peng ym. 2000). Leikkaustilanteissa useimmin kuitenkin verihiutale- ja verensierrot ovat useammin haittavaikutusten syynä kuin samanaikaisesti annettu protamiini (Levy 1992).

Mitä tiedetään reaktioiden patofysiologiasta?

Protamiinireaktioiden syitä tunnetaan useita: anafylaksiaa aiheuttavien prostanooidien syntyminen protamiini-hepariini-komplekseista, komplementtia fiksoivista anti-protamiini-IgG-vasta-aineista, plasman karboksipeptidaasi-N:n estosta, anti-protamiini IgE:n liittämistä syöttösolujen ja basofiilien pintaan, mistä seuraa välittäjäaineiden vapautuminen, tai IgE-välitteisen histamiinivapautumisen kautta (polykationiinitunnistus) (Weiss ym. 1991). On esitetty, että protamiinin

pitää sitoutua kudokseen tai hepariiniin ollakseen multivalentti antigeeni IgE-välitteiselle välittäjäainevapautumiselle (Weiss ym. 1990). Toisaalta taas tiedetään, että hepariinin antagonistit estävät voimakkaasti syötösolujen tryptaasin vapautumista (Hallgren ym. 2001).

Potilastapaus

LADA-tyypin diabetesta 20 vuoden ajan sairastanut 65-vuotias nainen, jolla lisäksi oli lievä nefropatia, verenpainetauti, sepelvaltimotauti ja sydämen vajaatoiminta. Käytössä olevat lääkkeet olivat metoprololi 95 mg x 1, enalapriili 20 mg x 1, sekoiteinsuliini 30/70, 30–40 KY aamulla ja 26 KY iltaisin, furosemidi 40 mg x 2, kaliumkloridi 1 g x 2, sipapridi 10 mg x 2 ja varfariini.

Noin kolme kuukautta ennen sairaalaan tuloa molempiin pohkeisiin oli ilmaantunut pieniä, sinertäviä läiskäisiä haavaumia, ympärillä vahva punoitus ja haavassa tiukka kate. Haavat olivat suurentuneet asianmukaisesta paikallishoidosta huolimatta. Potilas otettiin osastohoitoon paikallishoitojen tehostamista varten ja haavan etiologian määrittämiseksi. Ennen laboratorio-, koe- ja koepalavastausten valmistamista potilasta hoidettiin vaskuliititiepäilyä ja hänelle aloitettiin koekiden oton jälkeen diabetes huomioiden prednisoloni 20 mg x 1. Etiologisina selvittelyinä otetut IF- ja PAN-palat haavan reunoilta olivat vaskuliitille kielteiset, samoin ANCAb, ANAAb, ENA2Ab ja RF. Hemoglobiini oli tasolla 125 g/l, leukosyytit 10,2 x E9/l, trombosyytit 302 x E9/l, CRP < alle 5, S-Natrium 143 mmol/l, S-Kalium 4,0 mmol/l, kreatiniini 105 µmol, fP-Ca-ion 1,24 mmol/l, S-Urea 4,3 mmol/l, GhbA1c 5,8 %, S-ALAT 19 U/l, S-AFOS 108 U/l, S-Bil 19 mikromol/l, S-D-25 13 nmol/l ja S-D-1,25 24 pmol/l olivat matalat, mutta fP-PTH oli normaali 34,4 ng/l, mikä löydös sopii lähinnä munuaisten vajaatoimintaan. Koepalavastausten valmistuttua prednisolonin annostusta pienennettiin vähitellen. Osastohoidossa haavatilanne paheni tehokkaasta hoidosta huolimatta. Alaraajoissa todettiin lievät neuropatiaan sopivat muutokset, mutta alaraaja-angiografiassa havaittiin diffuusi, molempien alaraa-

jojen vaikea valtimoahtaumatauti reisisatasolta distaalisesti. Haavan etiologiaksi todettiin valtimonkovettumistauti ja myötävaikuttavana tekijänä pitkäaikainen diabetes. PTA-toimenpiteellä ei saatu riittävää tulosta, joten potilaalle päädyttiin tekemään molempien alaraajojen valtimoihin laajamittaiset verisuonikirurgiset ohitukset.

Leikkaus onnistui teknisesti, mutta leikkauksen loppuvaiheessa potilas sai heparinisaation kumoamiseen 1 mg:n protamiinisulfaattia, minkä jälkeen potilas muuttui nopeasti voimakkaan hypotoniseksi. Oletettuun allergiseen reaktioon potilas sai ensiapuna 250 mg hydrokortisonia suoneen. Elvytyskertomuksen mukaan potilas aluksi oli tajuissaan ja hypotonian korjaamiseen aloitettiin tuolloin fenyylifriini. Tästä huolimatta syke hidastui ja potilas menetti nopeasti tajuntansa. Hänet intuboitiin ja aloitettiin painantaelvytys ja lisäksi annettiin adrenaliinia ad 2 mg. Adrenaliinin seurauksesta potilas sai kammiovärinän, joka onnistuneesti korjaantui defibrillaatiolla. Adrenaliini ei kuitenkaan nostanut verenpainetta riittävästi ja leikkaussalissa varauduttiin jopa sydänkeuhkokoneen käyttöön antamalla lisää hepariinia. Hepariinin lisäannos johti runsaaseen vuotoon leikkaushaavoista. Anafylaktiseksi tulkittu reaktio korjaantui hitaasti ja hypotoniavaihe kesti liki 23 minuuttia. Potilas sai alkuun myös dopamiini-infusion, joka muutettiin tehohoidossa dobutamiiniksi. Seuraavaan aamuun mennessä potilas sai vielä kertaalleen lyhyen kammiovärinäjaksos, joka hoitui defibrillaatiolla. Aamuun mennessä potilas sai toistuvia adrenaliininoksia yhteensä 11 ampullia, kirkkaita korvausnesteitä 13 litraa, verta 5 litraa, trombosyyttejä 0,5 litraa ja jääplasmaa yhden litran.

Tehohoidon pituus oli 5 vrk, minkä jälkeen hoito jatkui yliopistosairaalan vuodeosastolla vielä kuukauden ajan. Tehohoidosta siirtyessä potilaalla oli edelleen käytössä seosinsuliinit, jotka vaihdettiin nopeasti varotoimenä protamiinittomiin insuliineihin monipistoshoitona: protamiiniton lyhytvaikutteinen insuliini (biosynteettinen, ihmisen) 10+10+10 KY ja pitkävaikutteinen protamiiniton sinkki-ihmisinsuliini-

suspensio (yhdistelmä-DNA-peräinen) 20 KY iltaisin. Potilaalle suunniteltiin myös glargiini-insuliinihoitoa, jota ei ehditty toteuttaa tuotteen toimitusvaikeuksien vuoksi. Potilaalle aloitettiin antihistamiiniksi setiriisiini 10 mg aamuisin ja prednisolonia jatkettiin edelleen 20 mg x 1 viikon ajan, sitten 10 mg x 1 viikon ajan ja lopulta 5 mg x 1 viikon ajan voimakkaan allergisen reaktion samuttamiseksi. Myöhemmin samalla osastojaksolla plastiikkakirurgi teki haavoihin revision jälkeen ihonsiirteet. Potilas kotiutui sairaalaan tuloapäivästä noin kahden kuukauden kuluttua. Tapahtuneesta raportoitiin haittavaikutusilmoituksella Lääkelaitokselle. Noin kaksi viikkoa sairaalasta kotiutumisesta potilas sairasti akuutin laajan sydäninfarktin ja kuoli uudesta tehohoidosta huolimatta.

Ilman komplikaatioita potilas olisi kotiutunut todennäköisimmin viikon tai kahden viikon kuluttua alaraajaohituksesta. Koska reaktio oli poikkeuksellisen voimakas, etsittiin aiempia viitteitä allergiasta. Mitään ennakoitavia merkkejä ei potilaassa havaittu, eikä potilas itse osannut kertoa niistä, joten tilanne tuli kaikille täysin yllättäen. Vasta tapahtuneen jälkeen potilas muisteli insuliinin käyttöön liittyneen ongelmia. Lisäksi vuoden 1984 diabetespoliklinikan merkinnöissä oli maininta insuliinin pistospaikoille nousseesta kutisevista laaja-alaisista paukamasta, joita pelkkä neulan pisto ei aiheuttanut. Insuliinimerkkejä oli aiemmin vuosien varrella vaihdettu toistuvasti, kunnes oli löydetty sopiva, potilaalla käytössä ollut seosinsuliini, joka ei aiheuttanut paukama-reagoitua.

Miten yleisiä yliherkkyysoireet ovat?

Yliherkkyysoireet ovat leikkaustoimenpiteiden yhteydessä harvinaisia, vaikka potilas saa yleensä suuren määrän erilaisia lääkkeitä lyhyen ajan kuluessa. Reaktioita on eri raporteissa arvioitu esiintyvän 5–250/100 000 anestesiaa kohden (Langerh ym. 1982, Fisher ym. 1984) ja kuolleisuuden on arvioitu olevan arvioitu 4–6 % (Langerh ym. 1982, Charpin ym. 1988). Reaktiot voivat kuitenkin olla vakavia ja joh-

tua allergiasta. Potilaat voivat joutua myöhemmin uusiin toimenpiteisiin, joten vaaratilanteiden välttämiseksi tulisi selvittää aiemmat reaktiot ja niiden aiheuttajat. Tapauksessamme aiheuttaja oli ilmeinen – vai oliko sittenkään? Kalaa ja äyriäisiä potilas oli maun vuoksi välttänyt, allergiaa niitä kohtaan ei oltu todettu. Potilaalla ei todettu merkittävää insuliiniresistenssiä ja diabeteksen hoitotasapaino oli hyvä. Tapahuneen jälkeen, noin kuukautta myöhemmin otettu protamiini-RAST oli matalahko 0,6 kU/l ja S-IgE oli aiemmin normaali. Koska potilas kuoli pian osastojakson jälkeen, jäivät myös lopulliset varmistukset tekemättä, mutta näiden tietojen perusteella reaktio olisi sopinut parhaiten voimakkaaseen anafylaktoidiin reaktioon, toisaalta pistospaikkareaktiot ja reaktion nopeus puhuisivat myös tyyppin I reaktion puolesta.

Miten päästään diagnoosiin?

Anafylaksia on määritelty äkilliseksi, vaikeaksi IgE-välitteiseksi yliherkkyyssreaktioksi, jonka oireet pahenevat muutamassa minuutissa. Anafylaktoidi reaktio on puolestaan riippumaton spesifisestä herkistymisestä, ja sen oireet johtuvat syötösoluista vapautuvista monista välittäjäaineista ilman vasta-ainereaktiota. Anafylaksian ja anafylaktoidin reaktion erottaminen toisistaan tapahtumahetkellä on käytännössä mahdotonta. Tosin yleensä myöhemmin tehtävillä allergologisilla tutkimuksilla pyritään selvittämään, kummasta reaktiosta on ollut kyse. Insuliini- ja protamiiniallergian selvittämisestä onkin aikaisemmin julkaistu Duodecimissa erinomainen artikkeli (Räsänen ym. 1995).

Radioallergosorbent assays (RAST) -tutkimuksin päästään suuntaa antavalle tasolle, joka sekin tulee suhteuttaa kokonais-IgE:n pitoisuuteen, kuten muissakin RAST-tutkimuksissa. Jos herkistymistä epäillään, potilaan serumin allergeeni-IgE-vasta-aineet voidaan selvittää esimerkiksi kaupallisella protamiini-RAST-tutkimuksella (+ S-IgE) ja tarvittaessa täydentää ihopistokokein tai lymfositistimulaatiokokein (Räsänen ym. 1995). Ihotestit ja ELISA-analyysit eivät

kuitenkaan ole spesifisiä protamiiniallergian osoittamiseen (Horrow ym. 1996). Lisäksi on todettu, että ei-diabeetikolla kohonneeseen protamiini IgG:hen liittyy kohonnut akuutin protamiinireaktion riski, mutta reaktio on mahdollinen ilman koholla olevaa IgG:täkin (Weiss ym. 1989). Lisäksi komplementtien C₃ ja C₄ pitoisuuden lasku on merkinä anafylaktoidista reaktiosta (Westaby ym. 1985) ja vastaavasti C_{3c} ja C_{3d} nousu nopeasti reaktion jälkeen tukevat tätä teoriaa (Best ym. 1983). Yhtenä merkkiaineena anafylaktoidille reaktioille on pidetty plasman tryptaasipitoisuuden nousua, mikä voisi erotella tapahtuman anafylaktisesta reaktiosta (Takenoshita ym. 1996). Toisaalta taas tiedetään, että hepariinin antagonistit inhiboivat voimakkaasti syötösolujen tryptaasin vapautumista (Hallgren ym. 2001), mikä mutkistaa ajatusta.

Henkeä uhkaavien reaktioiden ennustavia testejä ei ole vielä kehitetty, ja edelleenkin anamneesi on ainoa keino saada asiasta ennalta käsitystä. Tällöin anesthesiologin ja leikkaavan lääkärin harkittavaksi jää, annetaanko hepariinin korvikkeita, vai odotetaanko hepariinin luonnollista metaboliaa. Diabeetikojen kohdalla on edelleen syytä erityiseen varovaisuuteen ja tarvittaessa kannattaakin harkita protamiiniallergiatutkimuksia ennen suuria verisuonikirurgisia operaatioita.

Mitä pitäisi tehdä, jos todetaan protamiiniallergia?

Välttäminen on yksi vaihtoehto – käyttämällä protamiinittomia insuliineja, joita on markkinoilla muutamia vaihtoehtoja – esim. monipistoshoidossa pitkävaikutteisista insuliineista lähinnä glargiini-insuliini tulisi kyseeseen. Leikkauksissa vähäisempi antikoagulaatio ei aina tule kyseeseen esim. verisuonikirurgisissa toimenpiteissä – siksi maailmalla on mm. kehitetty hepariinin poistolaitteita (*Heparin removal device, HRD*) ja erilaisia hepariinin poistosuodattimia yms. (von Segesser ym. 2001, Jegger ym. 2000). Yhteistä niille on kallis hinta ja vähäiset käyttökokemukset. Uudempina hoitovaihtoehtoina on kokeiltu anti-TNF-alfa-vasta-aineita, jotka estävät protamiinin indusoitumaa TNF-al-

faa vapautumista ja siten myös protamiinin kardiotoksisuutta (Pevni ym. 2001). Hepariniin pilkkova heparinaasi I on yhtenä lupaavana vaihtoehtona jo edennyt faasi 3:n tutkimuksiin (Heres ym. 2001). Pie-nimolekyylinen protamiini (LMWP-analogi) on myös lupaava tutkimuskohde (Tsui ym. 2001). Myös vaihtoehtot, joita käytetään esimerkiksi vasta-ainevälitteisen hepariinitrombosytopeniapotilaan hoidossa, voivat tulla kysymykseen anesthesiologin ja leikkaavan lääkärin harkinnan pohjalta. Näitä ovat lepirudiini, danaparoidi, tirofibaani, iloprosti, epoprostenoli, joiden kaikkien käyttöä on ansiokkaasti pohdittu toisaalla (von Segesser ym. 2001, Kropsu 2002). Tosin lepirudiinista on raportoitu vaikeita anafylaktisia reaktioita (ks. s. 30). Kaikkein yksinkertaisinta kuitenkin lienee, jos tilanne sen sallii, odottaa hepariinin normaalia metaboliaa: plasman puoliintumisaika on (riippuen annostuksesta – pitenee annoksen kasvaessa) tavallisimmin 90 min ± 30 min. On huomattava, että hepariinin johdannaisilla aika on huomattavasti pidempi kuin hepariinilla.

Lopuksi

Jotta Lääkelaitos saisi objektiivisen kuvan vakavista reaktioista ja niiden yleisyydestä, tulisi haittavaikutusilmoitus muistaa täyttää kaikista vakavista reaktioista, myös jo aiemmin tunnetuista reaktioiden aiheuttajista. Tätä kirjoitusta valmisteltaessa Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin on protamiinisulfaatin haittavaikutustapauksia oman tapauksemme lisäksi vuodesta 1973 alkaen ilmoitettu vain 3 kpl (1984: 51 v. mies, pulmonaarinen hypertensio; 1990: 52 v. ja 60 v. miehet, anafylaktinen sokki). Kuitenkin kirjallisuuden mukaan Suomessa on varmuudella kuollut samana ajanjaksona ainakin 2 potilasta (Räsänen ym. 1995, Hakala ja Suojaranta-Ylinen 2000), ja todennäköisesti osa muistakin tapauksista on jäänyt epähuomiossa raportoimatta. Asian esiintuomisella ei ole tarkoitus moitita kollegoita, vaan kertoa ja muistuttaa asian tärkeydestä. Tietoja tarvitaan myös allergia-alan tutkimuksiin ja lääkkeen valmistajille meneviin palautteisiin ja uusien lääkeaineiden kehittämiseen, joten vaka-

vien reaktioiden raportoiminen olisi ensiarvoisen tärkeää meille kaikille.

Allergia-alan ammattilaisille insuliiniesidätyshoidossa vahingossa syntyvä herkistyminen protamiinille ei ole uusi asia, mutta siitä on hyvä muistuttaa tapausten harvinaisuuden vuoksi. Lisäksi avoterveydenhuollossa olisi tärkeä muistaa insuliinidiabeetikon pistospaikkareaktiot: jos diabeetikko raportoi pistopaikkareaktioista ja suunnitteilla on verisuonikirurginen toimenpide, olisi reaktioiden laatu syytä selvittää allergiatutkimuksin tai vaihtoehtoisesti edes liittämällä tietoa mahdollisesta allergiaepäilystä läheteisiin. Tiedon avulla mahdollisissa operaatioissa voitaisiin käyttää soveltuvin osin esim. hepariinin korvikkeita, muita parempia vaihtoehtoja odottaessa, harvinaisten, mutta sitäkin vaikeampien reaktioiden välttämiseksi.

Kirjallisuus

Best N ym. Classical pathway activation during an adverse response to protamine sulphate. *Br J Anaesth* 55:1149-1153, 1983

Bollinger ME ym. Protamine allergy as a complication of insulin hypersensitivity: a case report. *J Allergy Clin Immunol* 104: 462-465, 1999

Charpin D ym. Atopy and anaphylactic reactions to suxametonium. *J Allergy Clin Immunol* 82: 356-360, 1988

Fisher MM, Baldo BA. Anaphylactoid reactions during anaesthesia. *Clin Anaesthesiology* 2: 677-692, 1984

Greenberger PA ym. Lack of cross-reactivity between IgE to salmon and protamine sulfate. *Am J Med Sci* 298: 104-108, 1989

Hakala T, Suojaranta-Ylinen R. Fatal anaphylactic reaction to protamine after femoropopliteal by-pass surgery. *Ann Chir Gynaecol.* 89(2): 150-152, 2000

Hallgren J ym. Heparin antagonists are potent inhibitors of mast cell tryptase. *Biochemistry.* 40(24): 7342-7349, 2001

Heres EK ym. A dose-determining trial of heparinase-I (Neutralase) for heparin neutralization in coronary artery surgery. *Anesth Analg.* 93(6): 1446-1452, 2001

Horror J C: Protamine: a review of its toxicity. *Anesth Analg* 64: 348-361, 1985

Horror JC ym. Neither skin tests nor serum enzyme-linked immunosorbent assay tests provide specificity for protamine allergy. *Anesth Analg* 82: 386-389, 1996

Hynynen M ja Kuitunen A. Protamiiniallergia ja sydänleikkaus. *Duodecim* 111(20): 1969, 1995

Jegger D ym. Assembly of the Heparin Removal Device for patients with suspected adverse reaction to protamine sulphate. *Perfusion* 15(5): 453-456, 2000

Kimmel SE ym. Risk factors for clinically important adverse events after protamine administration following cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol* 32(7): 1916-1922, 1998

Kropsu H. Hepariinin indusoima trombosytopenia ja tromboosi (tyyppi II) ja antikoaguloiminen sydänkeuhkokoneen käyttöä varten. *Finnanest* 35 (4): 307-311, 2002

Langerh D ym. Epidemiology of adverse reactions in anaesthesia in Germany and the Netherlands. *Klin Wochenschr* 60: 1010-1016, 1982

Levy JH ym. Prospective evaluation of risk of protamine reactions in patients with NPH insulindependent diabetes. *Anesth Analg* 65: 739-742, 1986

Levy JH. Anaphylactic reactions in anaesthesia and intensive care, 2nd edition. Stoneham, Butterworth-Heinemann, 1992

Malanin K ja Kalimo K. Yliherkkyyssreaktiot leikkausten yhteydessä. *Suomen Lääkärilehti* 47(6): 481-5, 1992

Nordstrom L ym. Shock of anaphylactoid type induced by protamine: a continuous cardiorespiratory record. *Acta Anaesthesiol Scand* 22(3):195-201, 1978

Nyhan DP ym. Single doses of intravenous protamine result in the formation of protamine specific IgE and IgG antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 97: 991-997, 1996

Peng ym. Fatal anaphylactoid shock associated with protamine for heparin reversal during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Sin* 38: 97-102, 2000

Petäys T ym. Insuliinidiabeetikon välitön protamiinisulfaattiallergia. *Duodecim* 115(5): 517-520, 1999

Pevni D ym. Protamine-induced cardiotoxicity is prevented by anti-TNF-alpha antibodies and heparin. *Anesthesiology* 95: 1389-1395, 2001

Räsänen L ym. Herkistyminen protamiinia sisältävälle insuliinivalmisteille. *Duodecim* 111(10):914-918, 1995

Samuel T ym. Post-vasectomy autoimmunity to protamines in relation to the formation of granulomas and sperm agglutinating antibodies. *Clin Exp Immunol* 33(2): 261-269, 1978

von Segesser LK ym. Alternatives to unfractionated heparin for anticoagulation in cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 16(5): 411-416, 2001

Shimada A ym. Protamine dissociation before decondensation of sperm nuclei during in vitro fertilization of pig oocytes. *J Reprod Fertil* 120: 247-256, 2000

Takenoshita M ym. Anaphylactoid reaction to protamine confirmed by plasma tryptase in a diabetic patient during open heart surgery. *Anesthesiology* 84: 233-235, 1996

Tsui B. ym. Reduced reactivity towards anti-protamine antibodies of a low molecular weight protamine analogue. *Thrombosis Research* 101: 417-420, 2001

Weiler JM ym. Serious adverse reactions to protamine sulfate: are alternatives needed? *J Allergy Clin Immunol* 75: 297-303, 1985

Weiss ME ym. Association of protamine IgE and IgG antibodies with life-threatening reactions to intravenous protamine. *N Engl J Med* 320: 886-892, 1989

Weiss ME ym. Serial immunological investigations in a patient who had a life-threatening reaction to intravenous protamine. *Clin Exp Allergy* 20: 713-720, 1990

Weiss ME, Adkinson NF Jr. Allergy to protamine. *Clin Rev Allergy* 9: 339-355, 1991

Westaby S ym. Complement activation and anaphylactoid response to protamine in a child after cardiopulmonary bypass. *Br Heart J* 53: 574-576, 1985

Keneltä haittavaikutusilmoituksia?

Ilmoitukset epäillyistä haittavaikutuksista ovat tärkeä osa lääketurvatoimintaa. Ilmoitusten avulla saadaan tietoa vakavista ja odottamattomista haittavaikutuksista, jotka eivät tule esille kliinisissä tutkimuksissa (1).

Monissa maissa farmasian koulutuksen saaneilla on tärkeä rooli haittavaikutusten ilmoittamisessa. Lääkelaitokselta kysytäänkin usein, miksi apteekit Suomessa eivät voi ilmoittaa haittavaikutuksista. Tässä tutkimuksessa selvitetään, miten farmasian koulutuksen saaneiden henkilöiden ja lääkäreiden haittavaikutusilmoitukset käytännössä eroavat toisistaan ja toisiko apteekkihenkilökunnan ilmoittamismahdollisuus esille mitään uutta.

Tutkimuksessa verrattiin farmasian koulutuksen saaneiden henkilöiden ja lääkäreiden tekemiä haittavaikutusilmoituksia Alankomaista vuosilta 1995–2000. Siellä suoritettu kuusivuotinen farmasian maisterin tutkinto vastaa proviisorin tutkintoa Suomessa, joten farmasian koulutuksen saaneista henkilöstä käytetään tässä yhteydessä proviisori-nimitystä.

Suomessa lääkärit ja hammaslääkärit ilmoittavat havaitsemistaan haittavaikutuksista Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin (2). Alankomaissa haittavaikutusrekisteriä pitää yllä *Netherlands Pharmacovigilance Foundation* eli Lareb. Proviisorit ovat ilmoittaneet epäillyistä haittavaikutuksista Larebille vuodesta 1984 lähtien. He myös toimivat eräänlaisina välikäsinä haittavaikutusten ilmoittamisessa (3).

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, oliko proviisoreiden ja lääkäreiden välillä eroja haittavaikutusten ilmoittamisessa: minkälaisia haittavaikutuksia kumpikin ryhmä ilmoittivat, mitä lääkkeitä haittavai-

kutusilmoitukset koskivat ja mitkä olivat vakavien haittavaikutusten osuudet.

Aineisto

Tutkimusaineistona oli ilmoitustiedot Larebin haittavaikutusrekisteristä. Haittavaikutusten vakavuus on ilmoituskohtainen, eli jos yksi ilmoitus sisälsi yhdenkin vakavan haittavaikutuksen, kaikki sen ilmoituksen haittavaikutukset luokiteltiin vakaviksi.

Haittavaikutusilmoituksista koottiin seuraavat tiedot: ilmoitusnumero, vuosi, ATC-luokka (4) ja nimi, epäilty lääke, haittavaikutusreaktio kuvauksineen, haittavaikutuksen vakavuus (vakava tai ei vakava) sekä ilmoituksen tekijä (lääkäri tai proviisori). Haittavaikutusreaktioiden vakavuus ristiintaulukoitiin raportointiryhmien välisten erojen selvittämiseksi. Ristitulosuhteet ja luottamuserot laskettiin yhteyden mitaksi.

Tuloksista

Tutkimusjakson aikana proviisorit ilmoittivat vähemmän haittavaikutuksia kuin lääkärit. Proviisorit täyttivät noin 40 % ja lääkärit noin 60 % kaikista haittavaikutusilmoituksista vuosittain (taulukko ja kuva 1).

Ilmoitusten eroja

Eroja haittavaikutusilmoituksissa oli mm. psykiatristen haittavaikutusten osalta: vuonna 1996 näitä haittavaikutuksia oli noin 6 % kaikista proviisorien ilmoituksista ja noin 11 % lääkäreiden ilmoituksista. Ilmoitusluvut pysyivät suunnilleen samanlaisina vuonna 1997 (5 % proviisoreilta ja 12 % lääkäreiltä). Myöhemmin ero pieneni: vuonna 2000 proviisoreiden ilmoituksista koski psykiatrisia haittavaikutuksia noin 6 % ja lääkäreiden noin 8 %.

Proviisorit ilmoittivat useammin kuin lääkärit ihon ja ihonalaiskudosten haitoista. Vuonna 1997 proviisoreiden ilmoituksista näitä oli noin viidennes, kun lääkäreiden ilmoituksista niitä oli noin joka seitsemäs. Vuosina 1998–2000 ero säilyi samansuuruisena.

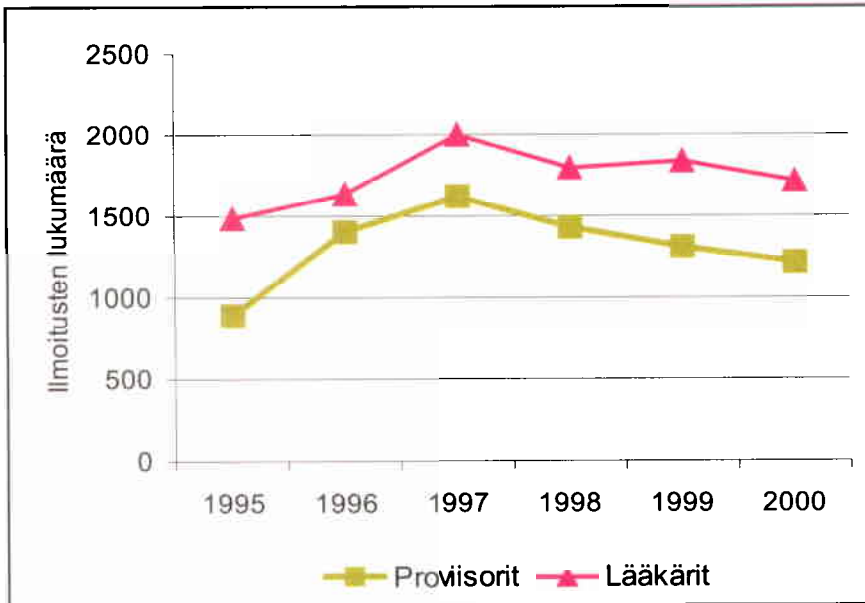
Haittavaikutusilmoituksissa mainitut lääkkeet

Vuonna 1995 oli vain vähän eroa proviisoreiden ja lääkäreiden välillä haittavaikutusilmoituksissa mainituissa lääkkeissä. Vuodesta 1996 vuoteen 1999 huomattavia eroja ilmeni kahden lääkeaineryhmän kohdalla: sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet (ATC-luokka C) sekä loisten ja hyönteisten häätöön tar-

Haittavaikutusilmoitusten määrät ja osuudet kaikista ilmoituksista Alankomaissa

	Proviisorit		Lääkärit	
	n	%	n	%
1995	887	37,5	1 481	62,5
1996	1 408	46,3	1 634	53,7
1997	1 627	44,9	2 000	55,1
1998	1 437	44,5	1 794	55,5
1999	1 315	41,6	1 843	58,4
2000	1 218	41,6	1 713	58,4
Yht./ka.	7 892	43,0	10 465	57,0

Kuva 1. Haittavaikutusilmoitusten lukumäärät Alankomaissa



koitetut valmisteet (ATC-luokka P). P-luokkaan kuuluvan malarialääkkeen, meflokiinin vakavista keskushermoston haittavaikutuksista oli paljon keskustelua tiedotusvälineissä ja alan ammattilehdissä vuosina 1996–1997. Tämän seurauksena meflokiinin aiheuttamien haittavaikutusten ilmoitusmäärä kasvoi rajusti noina vuosina.

Proviisorit ilmoittivat enemmän kuin lääkärit sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeisiin liittyneistä haittavaikutuksista, kun taas lääkärit ilmoittivat enemmän loisten ja hyön-

teisten häätöön tarkoitettuihin lääkkeisiin liittyneistä haittavaikutuksista. Vuonna 1996 sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet olivat mainittu joka neljännessä proviisorien haittavaikutusilmoituksessa ja vain joka kuudennessa lääkäreiden ilmoituksessa. Loisten ja hyönteisten häätöön tarkoitettuihin valmisteisiin liittyvistä haittavaikutuksista ilmoitettiin päinvastaisella tavalla: proviisorien ilmoituksista niiden osuus oli vain noin 4 %, kun lääkäreillä se oli noin 18 %. Vuonna 1997 ero oli vielä suurempi: 3 % versus 23 %.

Ilmoitukset vakavista haittavaikutuksista

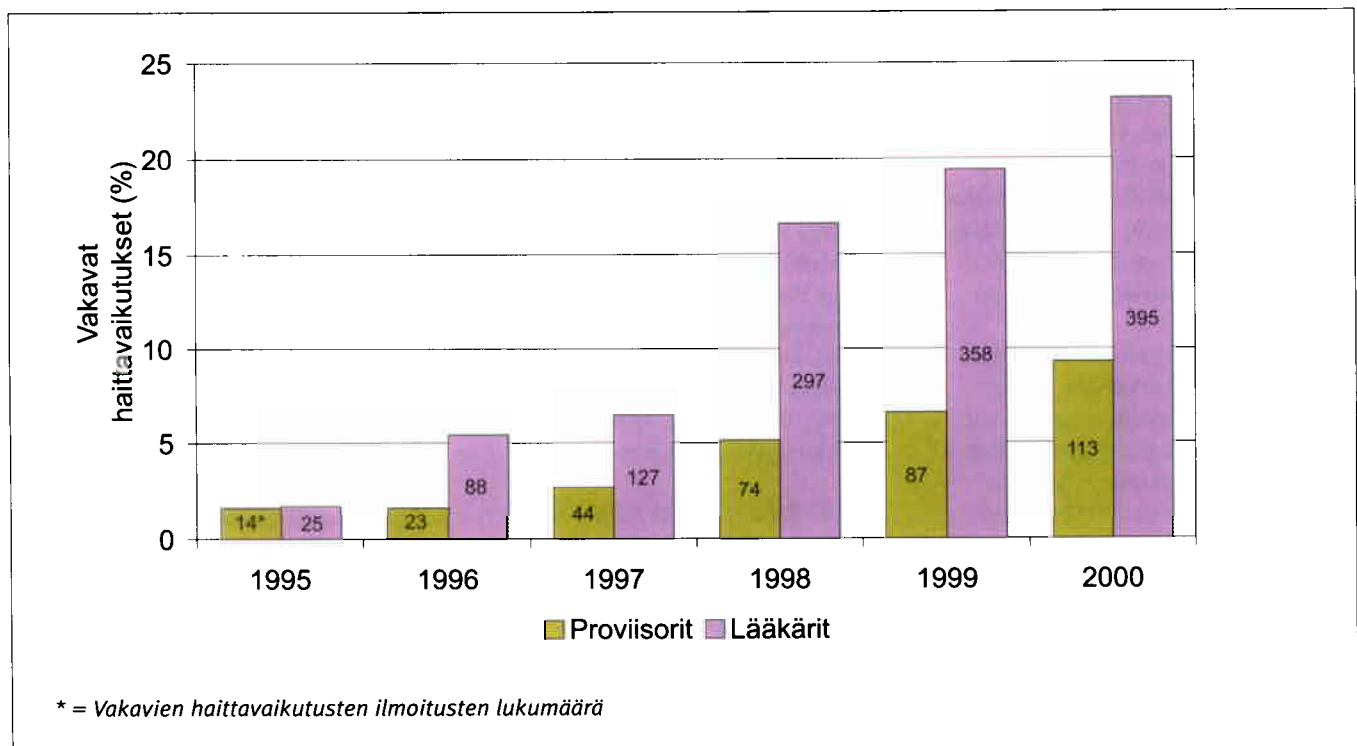
Vuodesta 1995 vuoteen 2000 mennessä ero vakavien haittavaikutusten ilmoittamisessa proviisorien ja lääkäreiden välillä kasvoi. Vuonna 1995 proviisorit ja lääkärit ilmoittivat suunnilleen saman verran vakavista haittavaikutuksista, mutta vuonna 2000 noin 9 % kaikista proviisorien ja noin 23 % lääkäreiden ilmoituksista koski vakavia haittavaikutuksia (kuva 2). Ero oli tilastollisesti merkittävä joka vuosi vuoden 1995 jälkeen.

Yhteenveto ja johtopäätökset

Yleisesti proviisorit ilmoittivat vähemmän haittavaikutuksista kuin lääkärit, mikä voi johtua siitä, että proviisoreja oli vähemmän kuin lääkäreitä. Proviisorit ilmoittivat vähemmän vakavista haittavaikutuksista kuin lääkärit.

Myös ilmoitetuissa haittavaikutuksissa oli eroja ilmoittajaryhmien välillä. Eräs selitys tähän lienee se, että potilas kertoo kertoo mieluummin psykiatrisista haitoista lääkärilleen. Lähes aina tällaiset haittavaikutukset liittyvät reseptilääkkeisiin, jolloin potilaalla on jo hoitosuhde lääkäriin. Iho-ongelmista on helpompi kertoa apteekissa.

Kuva 2. Vakavia haittavaikutuksia koskevien ilmoitusten osuudet Alankomaissa



* = Vakavien haittavaikutusten ilmoitusten lukumäärä

Aikaisempien tutkimusten perusteella on kahdenlaista tietoa siitä, miten vakavien haittavaikutusten ilmoittaminen jakautuu proviisorien ja lääkäreiden välille. Tutkittaessa sairaalassa työskentelevien lääkäreiden ja proviisoreiden ilmoituksia, havaittiin, että proviisorit ilmoittivat vakavista haittavaikutuksista useammin kuin lääkärit (5, 6). Toisaalta uuden, Alankomaissa tehdyn tutkimuksen mukaan lääkärit ilmoittivat proviisoreita enemmän vakavista haittavaikutuksista (3), kuten tässäkin tutkimuksessa todettiin.

Alankomaissa vain alle yksi prosentti kaikista proviisorien ilmoituksista tulee sairaaloista. Lareb yrittääkin kannustaa sairaalaproviisoreita ilmoittamaan enemmän.

Vaikka farmasian koulutuksen saaneen henkilökunnan osallistumista haittavaikutusten ilmoittamiseen tulisi tutkia maailmanlaajuisesti, ollaan melko yleisesti sitä mieltä, että kaikkien maiden tulisi hyväksyä ilmoituksia myös heiltä. Useissa tutkimuksissa on todettu, että farmasian koulutuksen saaneet henkilöt ovat aktiivisia haittavaikutusten seurannassa (6).

Asia ei kuitenkaan aina ole näin yksinkertainen. Tärkein syy, miksi Suomessa farmaseutit ja proviisorit eivät voi tehdä ilmoituksia lääkäreiden haittavaikutuksista, perustuu lääkevalvontaviranomaisten linjaukseen. Rajalliset resurssit hyödynnetään Suomessa paremmin, kun haittavaikutusten seurannassa keskitytään lähinnä lääkäreiltä tuleviin ilmoituksiin vakavista haittavaikutuk-

sista. Jos potilas kärsii vakavasta haittavaikutuksesta, hän todennäköisesti ottaa yhteyden lääkäriin. Niinpä apteekissa kerrottaisiin lähinnä eivakavia, jo ennestään tunnettuja haittavaikutuksia. Ei liene tarkoituksenmukaista saada paljon tällaisia ilmoituksia, koska haittavaikutusseurannan tarkoitus on saada selville uutta tai tärkeää tietoa koskien lääkkeen turvallisuutta. Mikäli apteekkihenkilökuntaa aiottaisiin ottaa mukaan haittavaikutusten ilmoittamiskäytäntöön, tulisi ensin selvittää, miten ja missä laajuudessa se olisi järkevästi mahdollista toteuttaa, ja mitä sillä haluttaisiin saavuttaa.

Koska haittavaikutusten ilmoittaminen on vapaaehtoista, ja se vaatisi apteekin henkilökunnalta aikaa ja asiaan perehtymistä, tulisi huomioida myös apteekin resurssit. Usein haittavaikutusilmoitukseen tulee liittää potilaan sairauskertomus. Tavalisessa apteekissa sen saaminen voi olla mahdotonta. Siten sairaala-apteekit voisivatkin olla luontevampia paikkoja farmasian henkilöstön kouluttamiseen haittavaikutusten seurantaan ja ilmoitusten tekemiseen. Tällöin paikalla olisi tarvittaessa myös lääkäri, ja potilaan tilaa olisi helpompi seurata kuin tavallisessa apteekissa. Samalla voitaisiin hyödyntää kehittyvää osastofarmasiaa.

Tämä artikkeli perustuu Satu Saarisen Pro gradu -tutkielmaan: Adverse drug reactions – comparison between Finland and the Netherlands. 11.9.2002. Kuopion yliopisto

Kirjallisuus

1. Meyboom RHB, Egberts ACG, Edwards IR, Hekster YA, de Koning CHP, Gribnau FW: Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Safety* 16: 355-365, 1997
2. Lääkkeiden haittavaikutusten ilmoittaminen, Lääkelaitoksen ohje 4/2001
3. van Grootheest AC, van Puijenbroek EP, de Jong-van den Berg LTW: Contribution of pharmacists to the reporting of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 11:205-210, 2002
4. WHO (World Health Organization) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: About the ATC/DDD system. <http://www.whocc.no/atcddd/>. Accessed May 7, 2002
5. Lee A, Bateman N, Edwards C, Smith JM, Rawlins MD: Reporting of adverse drug reactions by hospital pharmacists: pilot scheme. *British Medical Journal* 315: 519, 1997
6. Davis S, Coulson RA, Wood SM: Adverse drug reaction reporting by hospital pharmacists: the first year. *The Pharmaceutical Journal* 13(22): 366-367, 1999
7. Roberts PI, Wolfson DI, Booth TG: The role of pharmacists in adverse drug reaction reporting. *Drug Safety* 11: 7-11, 1994

Siveydenpuun pippureita kuukautisia edeltäviin oireisiin?

Siveydenpuu (*Vitex agnus-castus*) on Keski-Aasiassa ja Välimeren maissa kasvava pensas, jonka kuivattuja pieniä, pippurin makuista hedelmiä on vuosisatoja käytetty kuukautishäiriöiden hoidossa ja äidin maidon erityksen lisäämiseen. Nimi siveydenpuu (engl. *chaste tree*) viittaa sen antiikin aikaiseen käyttöön naisten siveyden suojelijana. Rohdoksen uskottiin vähentävän seksuaalista halukkuutta. Tämän takia rohdosta käytettiin keskiajalla myös luostareissa, mistä juontaa sen toinen nimi munkin pippuri (1).

Valmisteet ja niiden käyttö

Yhdelle siveydenpuun hedelmä uutetta sisältävälle valmisteelle on Suomessa myönnetty myyntilupa lääkelain mukaisena rohdosvalmisteena. Lääkelaitos on marraskuussa 2002 päättänyt, että siveydenpuu on lääkelain 3 §:n tarkoittama lääke, koska rohdoksen käyttöaihe (PMS-oireiden lievittäminen) on elintoimintojen korjaamista. Tällä hetkellä markkinoilla on joitakin elintarvikkeina myytäviä, siveydenpuun hedelmistä valmistettuja erityisvalmisteita. Valmisteet, jotka ovat olleet kaupan erityisvalmisteina päätöksen tullessa voimaan, saavat olla kaupan erityisvalmisteina 31.12.2005 asti.

Teho

Siveydenpuun hedelmä uutteen vaikutusmekanismia ei tunneta. Markkinoijat saattavat esittää, että siveydenpuun mahdolliset positiiviset vaikutukset johtuvat rohdoksen hormonaalisista vaikutuksista. Premenstru-

aalioireyhtymälle on kuitenkin tyypillistä normaali estrogeenin ja progesteronin erityks, mutta jostakin syystä tämä normaali munasarjatoiminta saa aikaan poikkeavan vasteen kohdekudoksessa.

Siveydenpuun hedelmissä ei ole todettu estrogeenisesti vaikuttavia aineosia eli fytoestrogeeneja, mutta lehdistä ja kukista on eristetty aineita, jotka kemialliselta rakenteeltaan muistuttavat sukupuolihormoneja. Rohdoksen tärkeimpinä aineosina pidetään iridoideja (aukubiini ja ag-

tiini puolestaan säätelee rinta- ja sukruauhasten toimintaa. Dopamiiniagonisteja voidaan käyttää lääkkeenä naisilla kuukautiskierron häiriöiden hoidossa ja miehillä impotenssin hoidossa silloin, kun oireet johtuvat liiallisesta prolaktiinin erityksestä. PMS-oireyhtymässä prolaktiinin erityks on yleensä normaali, ja kuukautiskierto on säännöllinen.

Siveydenpuun hedelmä uutteen on tehty vain kaksi kaksoissokkotutkimusta PMS-oireista kärsivillä naisilla. BMJ:ssä vuonna 2001 julkaistussa satunnaistetussa tutkimuksessa (n = 170) siveydenpuun hedelmän 60 %:nen etanoliuute (6–12:1) annostuksella 20 mg päivässä lievitti kuukautisia edeltäviä oireita merkittävästi paremmin kuin lumevalmiste (2). Valmisteen positiiviset vaikutukset tulivat esille kolmen kuukautiskierron jälkeen.

Toisessa tutkimuksessa rohdos lievitti PMS-oireita saman verran kuin pyridoksiini (3). Tutkimuksen merkitystä vähentää se, että pyridoksiinin eli B₆-vitamiinin tehoa oireiden lievittämisessä ei ole osoitettu kliinisissä tutkimuksissa (4). Ame-

Myyntilupa rohdosvalmisteena

Evana tabletti
Boehringer Ingelheim, Saksa

Myydään vain apteekkeista.

Vaikuttava aine:
Agni casti (Vitex agnus castus L.) fruct. extr. spir. sicc. (2:1) 20 mg

Käyttöaihe:
Rohdosvalmiste, jota on perinteisesti käytetty ennen kuukautisia esiintyviin oireisiin (ns. PMS-oireet), joita ovat mm. rintojen arkuus, ärtyneisyys, mielialojen vaihtelut ja turvotus (esim. vatsassa).

Annostus:
Yksi tabletti aamuisin.

nusidi) ja flavonoideja (kastisiini).

Hedelmä uutteen on myös väitetty suurina annoksina toimivan dopamiiniagonistina, mutta tästä ei ole luotettavaa tutkimusnäyttöä. Dopamiiniagonistit vähentävät prolaktiinin eritystä aivolisäkkeestä. Prolak-

Kuukautisia edeltävillä oireilla eli premenstruaalioireyhtymällä (PMS = PreMenstrual Syndrome) tarkoitetaan erilaisia fyysisiä ja psyykkisiä oireita, joita esiintyy eri asteisina useimmilla fertiili-ikäisillä naisilla tavallisimmin 3–10 päivää ennen kuukautisia. Oireyhtymän syyt ei tiedetä. Yleisimpiä oireita ovat hermostuneisuus, masennus, päänsärky, jalkojen ja ylävatsan turvotus ja rintojen aristus ja turvotus (mastodynia, mastalgia).

rikkalaisessa gynekologian lehdessä 2001 julkaistussa katsauksessa päädyttiin siihen, että siveydenpuun hedelmä uutteen tehosta PMS-oireissa ei ole vakuuttavaa näyttöä (5). Katsauksen aineisto on kerätty ennen kuin edellä mainittu artikkeli julkaistiin BMJ:ssa.

Siveydenpuu-uutteen vaikutus alkaa hitaasti 3–4 viikon kuluttua, ja täysi teho oireiden lievittämisessä saavutetaan vasta 3–6 kuukauden kuluttua. Kasvilääkintäoppaissa rohdoksen vaikutuksen väitetään jatkuvan kolmen kuukautiskierron ajan rohdoksen käytön lopettamisen jälkeen.

Siveydenpuuvalmisteita markkinoidaan myös vaihdevuosivaivoihin, lisäämään maidon eritystä ja normalisoimaan epäsäännöllistä kuukautiskiertoa. Nämä käyttöaiheet perustuvat enemmän perimätietoon kuin kliinisiin tutkimuksiin (1).

Turvallisuus

Siveydenpuun hedelmä uute on suositetuilla annoksilla ja lyhytaikaisessa käytössä yleensä hyvin siedetty (2). Rohdos saattaa aiheuttaa vatsavaivoja, pahoinvointia, allergisia ihotumia, päänsärkyä ja suun kuivumista. Kasvilääkintäoppaissa sanotaan, että siveydenpuun hedelmä uute saattaa aiheuttaa gynekologisia vuotohäiriöitä tai lisätä kuukautis-

vuodon määrää. Tapausselostuksia vuotohäiriöistä ei ole julkaistu, mutta jos hoidon aikana ilmenee ylimääräisiä verenvuotoja, tulee ottaa yhteys lääkäriin tilanteen uudelleen arviointia varten.

Siveydenpuuvalmisteita ei tule käyttää yhtäjaksoisesti yli puolta vuotta ilman lääkärin seuranta mahdollisten hormonivaikutusten takia. Rohdoksen käyttöä ei suositeta henkilöille, joilla on endometriosis tai hormoniriippuvainen rinta-, kohtu- tai munasarjasyöpä.

Yhteisvaikutuksia samanaikaisesti käytettyjen varsinaisten lääkkeiden kanssa ei ole todettu. Teoriassa siveydenpuuvalmisteilla voi olla yhteisvaikutuksia dopamiinireseptori antagonistien ja -agonistien sekä ehkäisytablettien ja muiden hormonivalmisteiden kanssa. Samanaikaisesta käyttöä näiden lääkkeiden kanssa ei suositella. Vaihdevuosi- ja PMS-oireiden hoitoon käytetyn tähkäkikinin (*Cimicifuga racemosa*) ja siveydenpuun yhteiskäyttöä ei ole tutkittu.

Toisin kuin useissa rohdoskirjoissa neuvotaan, siveydenpuu-uutetta sisältävien valmisteiden käyttöä ei suositeta raskauden eikä imetyksen aikana (6). Rohdos saattavat lisätä kohtulihaksen supistusherkkyyttä eikä sen vaikutuksia maidon eritykseen ole riittävästi selvitetty. Suurilla annoksilla rohdos estää eläinkokeis-

sa prolaktiinin eritystä ja saattaa siten vähentää maidon eritystä. Pienemmillä annoksilla sillä väitetään olevan päinvastainen vaikutus ja maidon eritystä saattaa lisääntyä. Tämä saattaa selittää sen, miksi rohdosta on perinteisesti suositettu maidon erityksen lisäämiseen.

Kirjallisuus

1. Mills S, Bone K. Principles and practice of phytotherapy (kirja). Churchill Livingstone 2000; 328 - 334.
2. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. BMJ 2001; 322: 134 - 137.
3. Lauritzen C, Reuter HD, Repges R, Böhnert KJ, Schmidt U. Treatment of premenstrual tension syndrome with Vitex agnus castus - controlled, double-blind study versus pyridoxine. Phytomedicine 1997; 4: 183 - 189.
4. Kleijnen J, Ter Riel G, Knipschild P. Vitamin B6 in the treatment of premenstrual syndrome - a review. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 847 - 852.
5. Stevenson C, Ernst E. Complementary/alternative therapies for premenstrual syndrome: A systematic review of randomized controlled trials. Am J Obstet Gynecol 2001; 185: 227 - 235.
6. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal Medicines. 2. Ed. (kirja) London: The Pharmaceutical Press 2002; 31 - 34.

Siveydenpuun hedelmä uutetta sisältävät rohdosvalmisteet saattavat lievittää premenstruaalioireita joillakin naisilla. Rohdoksella ei ole todettu merkittäviä haittavaikutuksia. Teoriassa rohdos saattaa aiheuttaa gynekologisia vuotohäiriöitä. Siveydenpuuvalmisteita ei tule käyttää imetyksen aikana maidon erityksen lisäämiseen eikä hormoniriippuvaista syöpää sairastavilla, koska niiden mahdollisia hormonaalisia vaikutuksia ei ole riittävästi selvitetty.

Varoittavia esimerkkejä rohdostuotteista

Ruotsissa myynnissä olleen Eat & Lose -nimisen amerikkalaisen laihdutusvalmiste on todettu sisältäneen trijodityroniini (T3)-nimistä kilpirauhashormonia 420 mikrog yhdessä kapselissa. Reseptilääkkeenä myytävää, kilpirauhasen vajaatoiminnassa käytettävää tyroksiini (T4)-nimistä kilpirauhashormonia annostetaan yleensä 100–200 mikrog päivässä. Terveen ihmisen kilpirauhanen erittää kumpaakin kilpirauhashormonia elimistön tarvitseman määrän. Kilpirauhasen liikatoiminnassa eli hypertyreosissa kilpirauhanen erittää liikaa tyroksiinia ja trijodityroniinia, mikä aiheuttaa mm. sydämen tykyttelyä, hermostuneisuutta, lisääntynyttä hikoilua ja ripulia. Myös elimistön ulkopuolelta saatu ylimääräinen trijodityroniini voi aiheuttaa tällaisia oireita. Ruotsissa neljä naista joutui sairaalaan hypertyreosin oireiden takia käytettyään Eat & Lose -tuotetta. Markkinoija on lopettanut laihdutusvalmiste tuonnin Yhdysvalloista. Ruotsin elintarvikeviraston kotisivu: www.slv.se

Punahattu-uutetta vain lyhytaikaiseen käyttöön

Punahattujen sukuun (*Echinacea sp.*) kuuluvia punahattua (*E. purpurea*), rohtopäivänhattua (*E. pallida*) ja kaitapäivänhattua (*E. angustifolia*) sisältäviä rohdosvalmisteita markkinoidaan vilustumisoireiden lievittämiseen. Auringonhattu on näiden kolmen kasvin kansanomainen yleisnimi. Tässä lehdessä on aiemmin julkaistu katsaus punahattu-uutteiden tehosta ja turvallisuudesta (1).

Marraskuussa 2002 Ruotsin Lääkelaitos julkaisi tiedotteen, jossa punahattu-uutteita sisältäviä valmisteita suositetaan käytettäväksi yhtäjaksoisesti enintään kaksi viikkoa (2). Suomessa näille valmisteille on hyväksytty käyttöaiheeksi vilustumisoireiden lievittäminen ja valmisteita on neuvottu käyttämään korkeintaan kahdeksan viikkoa yhtäjaksoisesti. Valmisteita ei saa käyttää vilustumissairauksien ehkäisyyn, kuten jotkut valmistajat Lääkelaitoksen hyväksymän käyttötarkoituksen vastaisesti edelleenkin markkinoivat.

Kahdeksan viikon käyttörajoitusta on syytä noudattaa, vaikka siitä ei ole vielä mainintaa kaikkien punahattu-uutetta sisältävien rohdosvalmisteiden pakkausselosteissa. Tavallisesti vilustumisoireet lievittyvät jo parin viikon kuluessa eikä punahattu-uutevalmisteen käyttöä tällöin ole syytä jatkaa.

Suositus punahattu-uutteiden lyhytaikaisesta käytöstä perustuu yleiseen käsitykseen, että uutteet vaikuttaisivat jatkuvasti käytettäessä immuunijärjestelmään. Rohdoskirjallisuudessa joillakin rohdoksilla ja aineilla väitetään usein olevan vastustus-

kykyä lisäävää, immuunijärjestelmää vahvistavaa tai stimuloivaa vaikutusta. Tällaisten väitteiden tueksi ei ole yleensä tehty kontrolloituja tutkimuksia. Joillakin rohdoksilla, kuten punahattu-uutteilla, on tehty joitakin laboratorio- tai eläintutkimuksia, joissa on todettu vähäisiä muutoksia muutamissa immuunijärjestelmän toimintaa mittaavissa testeissä. Näiden laboratoriotutkimusten perusteella ei voi tehdä päätelmiä rohdosten vaikutuksista tai tehosta hoitotilanteessa. Ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole todettu, että punahattu-uutteet vaikuttaisivat immuunijärjestelmään.

Punahattu-uutevalmisteen lyhytaikainen käyttö pakkauksen ohjeen mukaan on yleensä turvallista. Yleisimpiä haittoja ovat allergiset reaktiot.

Tänä vuonna on julkaistu yksi tapauselostus, jossa punahattu-uutteen on epäilty pienentäneen potilaan valkosolujen määrän alle viitearvojen kahden kuukauden käytön jälkeen (3).

Kirjallisuus

1. Enkovaara A-L. Punahattuako flunssan hoitoon? TABU 2001; 1: 22–25.
2. www.lakemedelsverket.se
3. Kemp DE, Franco KN. Possible leukopenia associated with long-term use of echinacea. J Am Board Fam Pract 2002; 15: 417–419.

Anna-Liisa Enkovaara

Asetyyilisalisyylihappoa ei suositella ensisijaiseksi kuumelääkkeeksi lapsille ja nuorille

Britannian lääkelaitos (Medicines Control Agency, MCA) ehdottaa asetyyilisalisyylihappovalmisteisiin lisättäväksi varoituksen, jonka mukaan asetyyilisalisyylihapon käyttö alle 16-vuotiaille sallitaisiin vain lääkärin määräyksellä. Kyseinen lääke on Britanniasa myynnissä paitsi aptekeissa myös päivittäistavarakaupoissa ja kioskeissa.

Virustautien yhteydessä esiintyvä erittäin harvoin Reye'n oireyhtymää, jonka oireisiin kuuluu mm. tajunnan alenemista ja maksan toimintahäiriöitä. Asetyyilisalisyylihapon käytön on epäilty liittyvän oireyhtymään, mutta yhteyttä ei ole varmuudella osoitettu. Suomessa on tietävästi kuvattu yksi Reye'n oireyhtymä-tapaus 1980-luvulla.

Suomessa asetyyilisalisyylihappovalmisteiden pakkausselosteissa on maininta, että niitä ei suositella ensisijaiseksi kuumelääkkeeksi lapsille ja nuorille, koska virus tartuntojen yhteydessä ne saattavat lisätä Reye'n oireyhtymän vaaraa. Lääkkeiden pakkausselosteita voi lukea myös Lääkelaitoksen Internet-sivulta osoitteesta <http://www.nam.fi/laakeinformaatio/laakevalmistetiedot/index.html>

Ilman reseptiä saatavia vaihtoehtoja lapsille kuumeen alentamiseen ovat parasetamoli ja ibuprofeeni.



Kapseli-sarjassa on ilmestynyt Kelan ja Lääkelaitoksen yhteisjulkaisu *Astmalääkkeet - Hoidon periaatteet*.
Lisäkappaleita voit tilata puh. (09) 4733 4289 tai sähköpostilla maarit.laakso@nam.fi.

Lepirudiini ja vaikeat anafylaktiset reaktiot

Refludanin sisältämä lepirudiini on rekombinantti hirudiini, joka estää trombiinin trombogeenisen vaikutuksen. Lääkkeen käyttöaihe on antikoagulaatiohoito aikuispotilailla, joilla on hepariinin aiheuttama tyyppin 2 trombosytopenia (HAT) ja tromboembolinen sairaus, joka vaatii parenteraalista antitromboottista hoitoa.

Valmiste on saanut myyntiluvan EU:n keskitetyn menettelyn kautta vuonna 1997 ja sillä arvioidaan hoidetun kaikkiaan noin 35 000 potilasta.

EMEA:n tietoon on tullut seitsemän ilmoitusta vakavasta, viidessä tapauksessa kuolemaan johtaneesta anafylaktisesta reaktiosta Refludania saaneilla potilailla. Ainakin kuudessa tapauksessa reaktio tapahtui uudelleen altistuksen jälkeen. Useissa tapauksissa Refludania oli käytetty muun kuin hyväksytyyn käyttöaiheen mukaisesti.

EMEA haluaa kiinnittää huomiota seuraaviin turvallisuuteen liittyviin seikkoihin:

- Lepirudiinin hyväksyty käyttöaihe on antikoagulaatiohoito aikuispotilailla, joilla on hepariinin aiheuttama tyyppin 2 trombosytopenia (HAT) ja tromboembolinen sairaus, joka vaatii parenteraalista antitromboottista hoitoa.
- Refludan voi aiheuttaa vaikeita allergisia ja anafylaktisia reaktioita.
- Vakavia anafylaktisia reaktioita on kuvattu potilailla, jotka ovat saaneet Refludania useammin kuin yhden kerran. Vaihtoehtoisia hoitoja tulee harkita potilailla, jotka ovat saaneet Refludania aikaisemmin.
- On mahdollista, että vaikean allergisen reaktion riski on suurentunut myös muita hirudiineja tai hirudiinianalogeja käytettäessä.
- Potilaalta tulee kysyä, onko hän aiemmin saanut Refludania tai muita hirudiineja.
- Refludania tulisi antaa vain paikoissa, missä on varauduttu mahdollisen anafylaktisen sokin hoitoon.
- Potilaille tulee kertoa, että hän on saanut Refludania.

Läkelaitoksen yleinen osasto tiedottaa

Ilmoitus apteekin tuloista ja menoista vuodelta 2002 tehdään Läkelaitoksen ohjeen 1/2002 mukaisesti. Myös ilmoituslomake on uusittu. Ohjeessa ja lomakkeessa on huomioitu apteekkimaksulain (701/2002) muutokset. Ohje ja lomake on saatavissa Läkelaitoksen kotisivulta www.nam.fi tammikuusta 2003 lukien.

Yksityisten apteekkien liikevaihdon keskiarvo vuonna 2001 oli 2,38 miljoonaa euroa. Tämän perusteella niille sivuapteekkeille, joiden liikevaihto vuonna 2002 on vähintään 1,19 miljoonaa euroa, ei apteekkimaksulain (L apteekkimaksulain muuttamisesta 896/96, 2§) mukaan anneta sivuapteekkivähennystä edellyttäen, että niiden perustamisesta vuonna 2002 on kulunut vähintään viisi vuotta.

Lisätietoja asiasta talouspäällikkö Marja-Liisa Hurme, puh. (09) 4733 4216

Parekoksibi ja valdekoksibi: vakavien yliherkkyyksireaktioiden mahdollisuus

Selektiivisen COX-2:n estäjän, valdekoksibin, käytön yhteydessä on Yhdysvalloissa ilmennyt vakavia yliherkkyyksireaktioita (anafylaksia, angioödeema) ja vakavia ihoreaktioita (mm. Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, eksfoliativinen dermatiitti). Osalla potilaista on ollut aiemmin todettu sulfa-allergia.

EMEA:n lääkevalmistekomitea arvioi heinäkuussa 2002 valdekoksibin hyväksyttäväksi osteoartriitin tai reumaan liittyvän artriitin oireiden hoitoon ja primaarin dysmenorran hoitoon, mutta Euroopan komissio ei ole vielä myöntänyt valdekoksibilille myyntilupaa.

Valdekoksibin aihiolääke parekoksibi (Dynastat) on hyväksytty injektiona postoperatiivisen kivun lyhytaikaiseen hoitoon, ja se on Suomessa kaupan. Parekoksibin käytön yhteydessä on raportoitu harvinaisena haittana vain anafylaktisia reaktioita, mutta yllämainittujen kaltaisten vakavien yliherkkyyks- tai ihoreaktioiden mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

EMEA tarkentaa parekoksibin turvallisuuteen liittyvää tietoa:

- Valmiste on vasta-aiheinen sulfonamideille allergisille potilaille.
- Harvinaisia anafylaktisia reaktioita on raportoitu parekoksibin käytön yhteydessä.