



6.2000

8. vuosikerta
8 årgången
8th Annual volume

Pääkirjoitus

Maija Perho 5 Lääkepolitiikka terveydenhuollossa

Jorma Salmi 6 Kilpirauhasen toimintahäiriöiden lääkehoito

Markku Toivonen 8 Tieteellinen neuvonta

Uutta lääkkeitä

Markku Toivonen 10 Trastutsumabi
11 Levetirasetaami
12 Pioglitatsoni

Haittavaikutuksista

Erkki Palva 13 Mitä tietoa haittavaikutusilmoituksilla voidaan saada?

Marja-Leena Nurminen 15 Tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvät maksareaktiot

Lääkkeiden käyttö

Jaana Martikainen | Tinna Voipio 17 Mahahaava- ja närästyslääkkeiden käyttö 1990-luvulla

Rohdosvalmisteista

Anna-Liisa Enkovaara 19 Tähtäkimikkiä vaihdevuosivaivoihin

Ex tempore

21 Uusi lääkeluettelo voimaan 1.1.2001
21 Uusia huumausaineiksi luokiteltavia aineita
21 Lääkelaitoksen yleinen osasto tiedottaa

23 Leena Viertomies – In memoriam

24 Koulutuskalenteri 2001 – Lääkehuollon täydennys-
koulutuskeskus



Maija Perho
SOSIAALI- JA TERVEYSMINISTERI

Lääkepolitiikka terveydenhuollossa

Väestön ikärakenteen muutos, vauhdilla etenevä lääkealan kehitys sekä kustannusten kasvu edellyttävät, että Suomen lääkepolitiikkaa, mukaan lukien lääkekorvausjärjestelmää, tarkastellaan uuden tietämyksen näkökulmasta.

Nykymuotoinen terveydenhuolto on täysin riippuvainen lääkkeistä, jotka ovatkin käytetyimpiä sairauksien ja oireiden hoitomuotoja. Lääkkeet ovat kuitenkin vain osa terveydenhuollon kokonaisuudesta. Terveydenhuolto on vahvasti julkista sektoria, mutta lääkesektori on lähes kokonaan yksityistä elinkeinotoimintaa. Yhteiskunnan subventio on kuitenkin merkittävä tekijä avohoidon lääkkeiden sairausvakuutuskorvausten ja sairaaloiden lääkekäytön kautta.

Lääkealalla on monia ammatillisia ja elinkeinopoliittisia eturyhmiä ja intressejä. Eri tahoilla pyritään saamaan lopputulokseen eli potilaalle parhaaseen lääkehoitoon. Keinoista on kuitenkin toisistaan poikkeavia näkemyksiä niin lääkkeen määräämisen, jakelun, rahoituksen kuin korvausjärjestelmienkin osalta.

Ristipaineista huolimatta on huolehdittava, että yksittäiset intressit eivät vaaranna keskeisiä yhteiskunnallisia tavoitteita lääkepolitiikassa. Näitä tavoitteita ovat mm. potilaille parhaiden mahdollisten käyttöön tulevien lääkkeiden teho, turvallisuus ja laatu. Samalla kun uusien lääkkeiden kehittämiseksi tulee luoda suotuisia olosuhteita, on samanhintaisten lääkkeiden saatavuus turvattava alueellisesti ja valtakunnallisesti. Tärkeää on myös ei-kaupallisen lääkeinformaation lisääminen niin laadullisesti kuin määrällisesti.

Lääkekorvausten tulee olla kohtuullisella tasolla Suomeen rinnastettaviin maihin verrattuna. Kustannusten kasvun hillinnässä tulisi selvittää geneeristen valmisteiden hyödyntämiseen liittyvää potentiaalia, jotta samalla olisi varaa uusiin, kalliimpiin lääkkeisiin.

Lääkkeiden sairausvakuutusjärjestelmää pohdittaessa tulee varmistaa, että järjestelmä takaa kaikille potilaille tasavertaisen mahdollisuuden toteuttaa lääkärin määräämät lääkehoidot varallisuudesta riippumatta. Lääkkeiden hinta- ja erityiskorvausjärjestelmän tulee olla potilaalle ymmärrettävä ja oikeudenmukainen sekä palvelujen tarjoajiin nähden tasapuolinen, hallinnollisesti yksinkertainen ja johdonmukainen. Päätöksenteon tulee olla objektiivista ja perustua todennettavissa oleviin kriteereihin.

Korvausjärjestelmää ei pidä monimutkaistaa, vaan on pyrittävä saamaan paras mahdollinen terveyshyöty kohtuukustannuksin. Erilaisia korvausmalleja kannattaa miettiä, esim. kannattaako pieniä korvauksia maksaa tai korvausluokkia vähentää kahteen. Lisäksi voidaan myös kysyä, voidaanko lääkäreiden lääkkeenmääräämiskäytäntöihin, joihin on aikaisemmin puututtu vain ohjaavin keinoin, saada muutosta.

Tulevaisuudessa kustannukset tulevat edelleen nousemaan, mutta silti Suomen pohjoismaisena hyvinvointiyhteiskuntana pitäisi pystyä hoitamaan lääkehuolto, samoin kuin terveydenhuolto yleensäkin, laadukkaasti. Sosiaali- ja terveysministeriössä lääkekorvausjärjestelmän uudistustarpeita pohtii työryhmä, jonka määräaika päättyy 31.5.2001. Työryhmän tehtävänä on selvittää monien edellä esille ottamieni kysymysten lisäksi myös avo- ja laitoshoidon lääkehuollon toimivuutta sekä lääkealan kansainvälistä kehitystä.

Niin asioiden valmistelussa kuin käytännön toiminnassakin tarvitaan aina yhteistyötä – niin myös lääkepolitiikassa. Yhteisesti asioista keskustelemalla, eri näkökohdat huomioiden päästään parhaaseen mahdolliseen lopputulokseen; tässä tapauksessa suomalaisten potilaiden mahdollisimman hyvään lääkehoitoon ja sitä kautta parempaan terveyteen.



Jorma Salmi
DOSENTTI
Sisätautien klinikka
TAYS

Kilpirauhasen toimintahäiriöiden lääkehoito

Kilpirauhasen toimintahäiriöt ovat yleisimmät syyt lääkehoitoa tarvitsevista kilpirauhassairauksista. Hypertyreoosin eli liikatoiminnan esiintyvyyden on noin 1 % ja sen syynä on yli 70 %:ssa Basedowin tauti. Hypotyreoosia eli vajaatoimintaa esiintyy naisilla jopa 2 %:lla. Miehillä kilpirauhasen vajaatoiminta on selvästi harvinaisempaa. Autoimmuunityreoidiitti on tavallisin vajaatoiminnan syy.

Kilpirauhasen liikatoiminnan lääkehoito

Hoitovaihtoehdot ovat kirurginen hoito (tavallisimmin struumaresektio), radiojodihoito (RaJ-) tai pitkäaikainen lääkehoito tioamideilla joko yksin tai yhdistettynä tyrokksiiniin. Liikatoimintaa hoidetaan taulukossa 1 lueteltujen periaatteiden mukaisesti. Suomessa yleisimmin käytetty tioamidi on karbimatsoli, mutta erityisluvalla on saatavissa myös propyyli-tiourasiilia. Lääkehoito toteutetaan joko yksin tyreostaatilla tai yhdistämällä siihen tyrokksiini.

Tioamidin vaikutusmekanismi

Vaikutus perustuu niiden kykyyn ehkäistä jodidin sitoutuminen tyrosiiniin ja edelleen jodityrosiinien yhdistyminen jodityrosiineiksi, jolloin tyrokksiinin synteesi estyy. Lisäksi tyreostaateilla on ilmeinen immunosuppressiivinen vaikutus, koska tyreotropiinireseptoreita stimuloivien vasta-aineiden pitoisuudet pienenevät tyreostaattihoidon aikana (1).

Ajatus tyreostaatin ja tyrokksiinin yhdistämisestä perustuu siihen, että näin voidaan käyttää suurempia tioamidiannoksia ja saadaan vahvempi immunosuppressiivinen vaikutus, koska tyrokksiinin ansiosta tyreotropiini-pitoisuus (TSH) olisi pienempi. TSH:n nousu saattaa aiheuttaa tyreoidea-antigeenin nousua ja näin heikentää tioamidin immunosuppressiivista vaikutusta. Yhdistelmähoi-

don aikana saadaan myös kilpirauhasen koko pysymään pienempänä käytettäessä suuria tioamidiannoksia. Tämän teorian mukaisen yhdistelmähoiton pienempää relapsitaipumusta ei kuitenkaan ole voitu vahvistaa uusimmissa satunnaistetuissa tutkimuksissa verrattaessa pelkkää tioamidi- ja yhdistelmähoitoa keskenään, vaan keskimäärin 27 kuukauden seurannan aikana tapahtui kummankin hoidon aikana 60 %:ssa hypertyreoosin relapsi (2,3). Tämän vuoksi onkin pohdittu yhdistelmähoiton oikeutusta varsinkin käytettäessä suuria tioamidiannoksia mahdollisten tioamideihin liittyvien agranulosytoosikomplikaatioiden vuoksi.

Taulukko 1. Liikatoiminnan hoidon valinta

- A. Liikatoiminnan syy**
- ◆ *kyhmystruuma puoltaa leikkaushoitoa*
 - ◆ *diffuusi struuma puoltaa lääkehoitoa/radiojodihoitoa*
- B. Paikalliset tekijät**
- ◆ *iso kilpirauhanen puoltaa leikkaushoitoa*
 - ◆ *aikaisempi leikkaus puoltaa lääkehoitoa/radiojodihoitoa*
 - ◆ *henkitorvikomplikaatio puoltaa leikkaushoitoa*
 - ◆ *pieni diffuusi struuma puoltaa lääkehoitoa/radiojodihoitoa*
- C. Muut tekijät**
- ◆ *silmäoireet puoltavat lääkehoitoa*
 - ◆ *raskaus ja imetys puoltavat lääkehoitoa*
 - ◆ *vaikeat yleissairaudet puoltavat lääkehoitoa/radiojodihoitoa*
 - ◆ *lyhyt arvioitu elinikä puoltaa lääkehoitoa/radiojodihoitoa*

Lääkehoidon käytännön toteutus

Käytännössä tavallisin karbimatsolin aloitusannos on 30–40 mg/vrk jaettuna neljään vuorokausiannokseen. Eutyreoosin saavuttamisen jälkeen, noin 3–5 viikon kuluttua aloituksesta, siirrytään ylläpitoannokseen – yleisimmin 15–20 mg/vrk. Tällöin tehdään yleensä myös ”lopullisen” hoidon valinta: kirurginen hoito, radiojodihoito vai pitkäaikainen lääkehoito?

Valittaessa pitkäaikainen lääkehoito (Taulukko 2) voidaan tyreostaattiin liittää tyrokksiini annoksella 50–100 µg/vrk. Hoitoa seurataan vapaan tyrokksiinin määrittämisellä (S-T₄-V) pitämällä se viitealueella. S-TSH-arvo voi pysyä Basedowin taudissa pitkään matalana, joten siitä ei ole hyötyä hoidon seurannassa. Hoidon kesto on yleisimmin 1–1,5 vuotta, jonka jälkeen hoito puretaan. Mahdollisen residivien ilmetessä harkitaan tilanne uudelleen ottaen huomioon myös muut hoitomuodot.

Lääkehoito radiojodihoidon yhteydessä

Tyreostaatteja käytetään yleisesti myös ennen radiojodihoitoa tarkoituksena estää hypertyreoosin paheneminen mahdollisen hoidon jälkeisen sädetyreoidiitin seurauksena. Tämä on erityisen tärkeää sydänsairaiden potilaiden kohdalla. RaJ-hoitoa edeltävä tyreostaattihoidon ei kuitenkaan ole välttämätön muutoin terveillä henkilöillä lievää hypertyre-

Taulukko 2. Liikatoiminnan lääkehoidon valinta

A. Pitkäaikainen lääkehoito

- ◆ nuoren ensimmäinen hyperthyreosiperiodi
- ◆ raskauden ja imetyksen aikainen hypertyreosi
- ◆ hypertyreosin hoito silmäoireiden yhteydessä
- ◆ muut hoitomuodot vasta-aiheisia

B. Lyhytaikainen lääkehoito

- ◆ ennen leikkaushoitoa
- ◆ radiojodihoidon yhteydessä

oosia hoidettaessa. Eri tyreostaateilla on vaihtelevia vaikutuksia RaJ-hoitotulokseen. Verrattaessa RaJ-hoidon jälkeistä hypertyreosin korjautumista todettiin metimatsolilla hoidetuilla ja vailla esihoidoa jääneillä sama 65 %:n hypertyreosin paraneminen. Sen sijaan propyyliourasiiliryhmässä eutyreosi saavutettiin vain 25 %:lla potilaista (4). Meillä käytettävä karbimatsoli metaboloituu ensin metimatsoliksi, joka on lääkkeen vaikuttava aine.

Ennen RaJ-hoitoa tyreostaatti lopetetaan eutyreosin saavuttamisen jälkeen noin 4 vuorokautta ennen radiojodin antoa ja se voidaan aloittaa uudelleen noin 4 vrk:n kuluttua. Tarcoituksen on lopetettava lääkitys 2–3 viikon kuluessa pienenevin annosin.

Lääkehoito raskauden ja imetyksen yhteydessä

Hoitovaihtoehdot ovat joko lääkehoito tai leikkaushoito. Tyreostaatteja voidaan käyttää raskauden aikana. Propyyliourasiili on niistä suositeltavampi, koska se kulkeutuu vähiten istukan läpi sikiöön. Sikiön hypothyreosin välttämiseksi tulee käyttää mahdollisimman pientä tyreostaattiannosta. Annos määräytyy käytännössä siten, että äidin S-T₄-V-taso pidetään normaalien ylärajoilla, eli hoidon tavoitteena on ”korkea” eutyreosi. Lisäksi on huomioitava, että tyreostaatit erittyvät myös äidinmaitoon. Mikäli karbimatsoliannos ylittää 15 mg:n vuorokausiannoksen, ei imettämistä suositeta. Propyyliourasiililla kyseinen kriittinen vuorokausiannos on 200 mg.

Tyreostaattien haittavaikutukset

Vaikein tyreostaatteihin liittyvä haittavaikutus on agranulosytoosi, jota esiintyy alle 1 %:lla potilaista. Leukopeniaa esiintyy useammin, joskin

jo tyreotoksikoosiin sinänsä liittyy leukopenia. Varsinaista granulosytopeniaa ilmenee noin 5 %:lla. Allergisia iho-oireita, vatsavaivoja, lihasoireita, maksa-arvojen nousua ja muita harvinaisia oireita voi ilmetä 5–10 %:lla potilaista. Lievien haittavaikutusten yhteydessä riittävä toimenpide on yleensä tyreostaatin vaihto. Agranulosytoosi edellyttää luonnollisesti sairaalahoitoa.

Kilpirauhasen vajaatoiminnan lääkehoito

Primaarisen hypothyreosin hoito on selväpiirteistä. Hoitopäätöksen teko on yksinkertaista kliinisten oireiden yhdistyessä selviin biokemiallisiin löydöksiin: matalaan S-T₄-V-arvoon ja kohonneeseen S-TSH-arvoon. Hoidon aloitus yleensä viivästyy ns. subkliinisen hypothyreosin yhteydessä. Tällöin potilas on ”oireeton” ja saman aikaisesti S-TSH-arvo on koholla ja S-T₄-V on vielä viiterajoissa.

Potilaita tarkemmin tutkittaessa voidaan kuitenkin usein todeta vajaatoiminnan oireita: vireystason laskua, epämääräistä väsymystä yms. oireita, jotka potilaat yleensä ovat arvelleet liittyvän ikääntymiseen tai johonkin muuhun asiaan. Tällaisessa tilanteessa kannattaa tehdä hoitokeilu tyroksiinilla, jonka aikana potilaat usein toteavat kuntonsa kohenevan. Hoidon aloitusohjeeksi ”oireetoman” potilaan kohdalla voidaan antaa se, että S-TSH-arvon ollessa luotettavasti yli 10 mU/l voidaan hoito aloittaa.

Tyroksiinihoidon toteutus

Hypothyreosin hoidon kulmakivi on nykyisin levotyroksiini. Kudoksissa se metaboloituu aktiiviiksi L-trijodityroniiniksi. On muistettava, että terve normaali kilpirauhanen erittää tyroksiinin lisäksi L-trijodityroniinia. Vajaatoimintapotilaan korvaushoito toteutetaan kuitenkin nykyisin toistaiseksi vain levotyroksiinilla.

Aloitusannos on normaalisti 50 µg/vrk ja annosta nostetaan vähitellen ylläpitoannokseen, joka on useimmiten 150–200 µg/vrk. Annos on oikea, mikäli potilaan oireet ovat hävinneet ja S-TSH on palautunut viiterajoihin ja S-T₄-V on normaali. Kun ylläpitoannos on saavutettu, riittää kontrolliksi 1–2 kertaa vuodessa

tehtävä S-T₄-V-määritys.

Valtaosa potilaista voi hoidon aikana hyvin, ja hoito toteutuu ilman vaikeuksia. Kuitenkin osa potilaista valittaa edelleen väsymystä lääkehoidon aikana. Syynä tähän saattaa olla autoimmuunihypothyreosiin liittyvä toinenkin autoimmuunitauti, esimerkiksi Addisonin tauti, keliakia tms. Eräs syy huonovointisuuteen voi myös olla levotyroksiinihoidon aikana potilaalle edelleen jäävä L-trijodityroniinin vajuus. Aikaisemmin käytetyistä kilpirauhasuutevalmisteissa oli mukana trijodityroniinia, jonka takia osa potilaista ilmoitti voineensa paremmin sen lääkehoidon aikana. Valmisteen laatuongelmien vuoksi lääke on kuitenkin poistettu markkinoilta. Ongelmatilanteessa trijodityroniinin vajuuden mahdollisuus on kuitenkin syytä muistaa, ja on ehdotettu kehitettäväksi lääkevalmiste, joka sisältäisi 100 µg levotyroksiinia ja 10 µg trijodityroniinia (5). Toistaiseksi ongelmatilanteessa voi yrittää korvata tyroksiinin kokonaisannoksesta 50 µg 12,5 µg:lla trijodityroniinia (6). Trijodityroniinia on saatavissa Lääkelaitoksen erityisluvalla.

Kirjallisuutta

1. Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A, Suzuki S, Takeda T et al. Administration of thyroxine in treated Graves' disease. Effects on the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1991; 324:947-953.
2. Lucas A, Salinas I, Ruis F, Pizarro E, Granada ML, Foz M et al. Medical therapy of Graves' disease: does thyroxine prevent recurrence of hypothyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2410-2413.
3. Rittmaster RS, Abbott EC, Douglas R, Givner ML, Lehmann L, Reddy S et al. Effect of methimazole with or without L-thyroxine on remission rates in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:814-818.
4. Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD, Bush AJ, Vanmiddlesworth NR. Pre-treatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 685-687.
5. Toft AD. Thyroid hormone replacement - one hormone or two? *N Engl J Med* 1999;126:226-231.
6. Välimäki M. Kilpirauhanen. Kirjassa: Endokrinologia. Toim. Matti Välimäki, Timo Sane, Leo Dunkel. Kustannus Oy Duodecim. Hämeenlinna. 2000; 125-189.



Markku Toivonen

LT, YLILÄÄKÄRI, CPMP:N JÄSEN,

CPMP:N TIETEELLISEN NEUVONTARYHMÄN (SciARG) PUHEENJOHTAJA

Farmakologinen osasto

Lääkelaitos

Tieteellinen neuvonta

Lääkelaitos voi antaa kirjallisen pyynnön perusteella ja tapauskohtaisesti harkiten lääketeollisuudelle tieteellistä neuvontaa koskien ihmisille tai eläimille tarkoitetun lääkevalmisteen laadun, tehon ja turvallisuuden dokumentointia. Lääkelaitos on lähettänyt lokakuussa tieteellisen neuvonnan pyytämistä koskevan ohjeellisen kirjeen lääketeollisuudelle.

Tieteellisellä neuvonnalla tarkoitetaan viranomaisen antamia vastauksia tarkasti rajattuihin tieteellisiin kysymyksiin, jotka koskevat lääkevalmisteen laadun, tehon ja turvallisuuden osoittamiseksi tehtäviä selvityksiä ja tutkimuksia. Tieteellinen neuvonta ei käsitä myyntilupahakemuksen kokoamiseen ja käsittelyyn liittyviä kysymyksiä eikä luokittelukysymyksiä, esimerkiksi onko kysymyksessä lääke vai laite.

Euroopan lääkearviointiviraston (EMA) velvollisuuksiin kuuluu tieteellisen neuvonnan antaminen pyynnöstä teollisuudelle. Käytännössä EMA:n antamasta neuvonnasta vastaa sen lääkevalmistekomitea (CPMP). Tieteelliseksi neuvonnaksi voidaan laajemmin lukea myös eri lääkevalvontaviranomaisten antamat ohjeistot. Nämä ohjeistot kattavat paitsi yleiset vaatimukset lääkevalmisteen laadun, tehon ja turvallisuuden osoittamiseksi, myös kuukausittain lisääntyvän määrän yksittäisiä terapia-alueita ja erityisalueita (esim. geenitai soluterapia) koskevia ohjeita.

Annettu neuvonta ei sido hakijaa eikä neuvonnan antajaa. Kumpikin taho on velvollinen seuraamaan lääketieteen nopeaa kehitystä, joka voi muuttaa tilanteen muutamassa vuodessa. Teollisuususeimmiten ottaa neuvonnan huomioon, mutta voi perustelluista syistä poiketa siitä. Samoin viranomainen voi perustelluista syistä

poiketa antamastaan neuvonnasta. Vastuu lääkevalmisteen kehitystyöstä on aina teollisuudella. Neuvonta ei ole ennakkopäätös tuotetun tai tuotettavan tiedon riittävydestä lääkkeen myyntilupaa silmälläpitäen.

Miksi tieteellistä neuvontaa tarvitaan?

Teollisuuden edellytetään noudattavan viranomaisten antamia ohjeita. Niistä voidaan poiketa vain tarkoin perustein. Tarve poiketa ohjeistoista on tavallinen syy neuvonnan pyytämiseen. Huolimatta viranomaisten antamien ohjeistojen laajuudesta ja määrästä, kaikkiin lääkevalmisteen kehitystyössä eteen tuleviin kysymyksiin ei niissä voi milloinkaan ottaa tyhjentävästi kantaa. Terapia-alueisiin liittyy erityiskysymyksiä esim. kliinisten tutkimusten laajuudesta, kohderyhmän valinnasta, tulostuuttujista, päätepiteistä ja tietojen analyysimenetelmistä. Viranomaisen kannalta pääpaino on vaatimusten yksilöimisessä esitettyjen kysymysten puitteissa. Usein saadaan myös mahdollisuus kliinisten tutkimussuunnitelmien tarkentamiseen siten, että tulevista tutkimuksista todella saadaan lääkevalmisteen käytön kannalta oleelliset ja luotettavat tehon ja turvallisuustiedot. Valtaosa (yli 70 %) kysymyksistä liittyy tehon ja turvallisuuden osoittamiseen.

Lääketeollisuudella on käytettävissään tarvittava farmaseuttinen, prekliininen ja kliininen asiantuntemus. Viranomaisilla on myös käytettävissään laaja riipumattomien asiantuntijoiden verkosto, mutta oleellisena lisänä myös tiedot kehitteillä ja jo arvioitavana olevista lääkevalmisteista. Tieteellisen neuvonnan pyytämällä voidaan osaltaan varmistaa, että kehitteillä oleva lääkkeet saavat yhdenvertaisen ja johdonmukaisen kohtelun. Yksittäisellä neuvonnalla voi olla niin suuri merkitys, että sen pohjalta viranomaiset saavat aiheen uuden ohjeiston valmisteluun.

Milloin tieteellistä neuvontaa voi pyytää?

Selvin hyöty on luonnollisesti odotettavissa, kun neuvontaa pyydetään ennen suunniteltujen selvitysten ja tutkimusten aloittamista. Käytännössä neuvonta johtaa usein esimerkiksi kliinisen tutkimusprotokollan muuttamiseen. Neuvontaa voi myös pyytää tutkimusten valmistuttua, jolloin kysymykset voivat liittyä esim. tulosten pohjalta syntyneiden uusien hypoteesien testaamiseen. Varsin tavallista on, että myöhäisessä vaiheessa pyydetyllä neuvonnalla pyritään selvittämään tuotetun tiedon riittävyttä myyntiluvan myöntämiseen. Tähän kysymykseen neuvonnassa ei oteta kantaa. Vastaus annetaan myyntilupaa

hakemuksen yhteydessä kaikkien siihen liitettyjen selvitysten ja tutkimusten perinpohjaisen arvioinnin ja kokonaisuuden hahmottamisen jälkeen. Neuvontaa ei voi pyytää myyntilupahakemuksen ollessa viireillä ellei kyseessä ole esimerkiksi sellainen käyttöalue, jolle myyntilupaa ei sillä kertaa haeta.

Mistä tieteellistä neuvontaa voi pyytää?

Tieteellistä neuvontaa antavat useat muut kansalliset viranomaiset ja EMEA. Neuvontaa voi pyytää myöhemmin käytettävästä myyntilupamenettelystä riippumatta. Vaikka kyseessä olisi bioteknologinen lääke, jonka myyntilupa käsitellään aina keskitetyssä menettelyssä, ei se estä neuvonnan pyytämistä kansallisesti. Käytännössä teollisuus on ensin pyytänyt neuvontaa yhdeltä tai useammalta kansalliselta viranomaiselta n. 50 %:ssa EMEA:lle jätettävistä pyynnöistä. Kummallakin tavalla on mahdollisuus saada neuvoja, jotka edustavat laajasti hyväksytyjä periaatteita. EMEA:n antama neuvonta edustaa kuitenkin neuvontapyyntöjen käsittelytavan vuoksi varmemmin yleiseurooppalaista kompromissia. Lääkelaitos antaa monen muun kansallisen viranomaisen tavoin neuvontaa tois-taiseksi maksutta. EMEA perii käsittelystä maksun.

Kansalliselta viranomaiselta neuvontaa pyydetään usein silloin, kun suunnitelmana on jättää lääkevalmisteen myyntilupahakemus kansallisesti ja hankkia sille myöhemmin tunnustamismenettelyllä myyntilupa muissa jäsenvaltioissa.

EMEA:n puoleen käännetään pääsääntöisesti haettaessa myyntilupaa keskitetysti.

Lääkelaitos ohjaa neuvonnan pyytäjän EMEA:an, jos tieteellistä neuvontaa on saatu sieltä aiemmin. Neuvontapyyntö osoitetaan myös EMEA:lle, jos lääkevalmisteen myyntilupahakemusta on jo käsitelty keskitetyssä menettelyssä.

Neuvontapyynnön käsittely Lääkelaitoksessa

Edellä mainitussa kirjeessä on annettu yksityiskohtaisia ohjeita neuvontapyynnön toimittamisesta Lääkelaitokseen. Neuvontapyyntöön on liitettävä seuraavat tiedot ja selvitykset:

- ◆ yhteyshenkilö(t)
- ◆ tiedot muilta viranomaisilta haetusta neuvonnasta ja mahdollisesti Suomessa tehtävistä kliinisistä tutkimuksista
- ◆ yksityiskohtaiset kysymykset, joihin neuvontaa haetaan
- ◆ riittävät taustatiedot kysymyksiin vastaamiseksi
- ◆ kopiot kirjallisuusviitteistä

Lääkelaitos ilmoittaa pyynnön hyväksymisestä tai hylkäämisestä kirjallisesti ja ehdottaa mahdollisen kokousajankohdan. Neuvontaa antavat laitoksen virkamiehet tarvittaessa ulkopuolisen asiantuntemuksen tuella. Vastaukset annetaan kokouksen kuluessa, ja hakijan on toimitettava neuvontakokouksen pöytäkirja tarkastettavaksi kahden viikon kuluessa kokouksesta. Jos Lääkelaitoksella on neuvontakokouksen pöytäkirjaan huomautettavaa, lähetetään neuvonnan pyytä-

jälle tarkennuspyyntö.

Neuvontapyynnön käsittely EMEA:ssa

EMEA on antanut yksityiskohtaiset ohjeet dokumentissa ”*EMEA guidance for companies requesting scientific advice*”, joka on löydettävissä EMEA:n internet-osoitteesta <http://www.eudra.org/emea.html>.

Lääkelaitoksen panos tieteelliseen neuvontaan

Lääkelaitos on osallistunut aktiivisesti EMEA:n antaman tieteellisen neuvonnan pelisääntöjen kehittämiseen ja neuvonnan antamiseen koordinaattori- ja asiantuntijatehtävien kautta. Lääkelaitokselle jätettävät neuvontapyynnot käsitellään jatkossa yhdenmukaisesti noudattaen hyväksytyä toimintaohjetta. Kimmokkeena ohjeiden antamiseen on ollut neuvontapyyntöjen määrän selvä lisääntyminen ja pyyntöihin liitetyn materiaalin vaihteleva laatu. Neuvontaa annetaan tapauskohtaisen harkinnan perusteella ja ottaen huomioon käytettävissä olevat resurssit.

Trastutsumabi

Herceptin 150 mg infuusiokuiva-aine konsentraattiliuosta varten, Roche Registration Limited, Yhdistynyt kuningaskunta

Trastutsumabi on nisäkässoluissa tuotettu humanisoitu hiiren monoklonaalinen IgG1-luokan vasta-aine. Hyväksytty käyttötarkoitus on HER₂:ta yli-ilmentävän metasta-soituneen rintasyövän hoito joko yksinään tai yhdistettynä paklitakseliiniin. Yksinään sitä voidaan antaa potilaille, jotka ovat saaneet ainakin kaksi solunsalpaajahoitoa (vähintään antrasykliini ja taksaani, elleivät nämä jostakin syystä ole sopimattomia). Hormonireseptoripositivisille potilaille on annettava lisäksi hormonihoitoa, jonka on osoittaututtava tehottomaksi ennen trastutsumabin aloittamista. Yhdistettynä paklitakseliiniin sitä voidaan antaa potilaille, jotka eivät ole saaneet solunsalpaajahoitoa ja joille antrasykliinit eivät sovi. Vahva (3+) HER₂ yli-ilmentymä on todettava immunohistokemiallisesti. *Hoito on aloitettava solunsalpaajahoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.* Suositeltu aloitusannos on 4 mg/kg. Viikottaiset jatkoannokset 2 mg/kg aloitetaan viikon kuluttua aloitusannoksesta.

Farmakologia

Noin 20–30 % rintasyövästä yli-ilmentää ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptoria 2 (HER₂). HER₂:n yli-ilmentymiseen on todettu liittyvän taudista vapaan eloon-

jäämisen (*progression free survival*) lyheneminen. Trastutsumabi estää HER₂-proteiinia yli-ilmentävien syöpäsolujen jakautumista *in vitro* ja *in vivo* ja saa aikaan vasta-aineriippuvaa soluvälitteistä sytotoksisuutta. Lääke on osoitettu tehokkaaksi HER₂:a vahvasti (3+ immunohistokemiallisesti määritettynä) yli-ilmentävän rintasyövän hoidossa. Trastutsumabin puoliintumisaika on n. 6 vuorokautta.

Teho

Tehoa on selvitetty kahdessa avoimessa III faasin tutkimuksessa, joihin osallistui n. 700 metastasoinutta rintasyöpää sairastavaa potilasta.

Kun trastutsumabia käytettiin toisen tai kolmannen vaiheen hoitona (relapsi yhden tai kahden aiemman sytostaattihoidon jälkeen), todettiin HER₂ (3+) yli-ilmentymän yhteydessä 18 % objektiivinen vaste (95 % luottamusväli 13–25). Vaste oli selvästi heikompi HER₂ (2+) tapauksissa (6 %). Aika taudin etene-miseen (TTP) oli 3,2 kk (mediaani). Eloonjäämisen mediaani oli 16,4 kk.

Käytettäessä trastutsumabia yhdistettynä paklitakseliiniin tulokset olivat vasteluvun (49 % yhdistelmäryhmässä, 17 % paklitakseliryhmässä), TTP:n mediaanin (7,1 kk ja 3,0 kk), vasteen keston mediaanin

(8,3 kk ja 4,6 kk) sekä eloonjäämisen mediaanin (24,8 kk ja 17,9 kk) perusteella paremmat kuin pelkkää paklitakselia saaneiden ryhmässä.

Turvallisuus

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat infuusioon liittyvät oireet, kuten kuume ja vilunväristykset. Myös anafylaktistyyppisiä reaktioita, mukaan lukien bronkospasmia on ilmoitettu. Reaktiot ovat tavallisimpia ensimmäisen annoksen jälkeen. Erittäin yleisiä (> 10 %) haittavaikutuksia ovat vatsakipu, voimattomuus, rintakipu, päänsärky, kipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, nivel- ja lihaskipu sekä ihottuma. Allergisiksi luokitellut reaktioita ovat yleisiä, mutta niiden erottaminen infuusioreaktioista voi olla vaikeaa. Vakavia, kuolemaan johtaneita reaktioita on ilmoitettu potilailla, joilla oli maligniteettiin liittyvä hengitysvaje. Lääke on vasta-aiheinen potilailla, joilla esiintyy lepoahdistusta.

Sydämen vajaatoimintaa on todettu potilailla sekä monoterapian että yhdistelmähoidon yhteydessä. Eryistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on aiempi sydänsairaus, kohonnut verenpaine tai joita on hoidettu antrasykliineillä tai syklofosamidilla.

Trastutsumabi on tarkoitettu etäpesäkkeisen, HER₂:ta yli-ilmentävän rintasyövän toisen tai kolmannen linjan monoterapiaan sekä ensi linjan hoidoksi yhdistettynä paklitakseliiniin. Käyttöaiheiden mukaiset tapaukset edustavat vain pientä osaa kaikista etäpesäkkeisistä rintasyövästä. Tavallisimmat haittavaikutukset ovat kuume ja vilunväristykset. Infuusioon voi liittyä vakavia, hengenvaarallisiakin reaktioita.

Levetirasetami

Kepra 250 mg, 500 mg, 750 mg ja 1000 mg tabletti

UCB S.A., Belgia

Levetirasetami on uusi epilepsian hoitoon tarkoitettu pyrrolidonijohdos, joka ei ole rakenteeltaan sukua markkinoilla oleville epilepsialäkkeille. Se on tarkoitettu lisälääkkeeksi epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (toissijaisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon. Aloitusannos on 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Kliinisestä vasteesta ja sietokyvystä riippuen vuorokausiannos voidaan asteittain nostaa annokseen 1500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Yliherkkyys levetirasetamille, muille pyrrolidonijohdoille tai valmisteen apuaineille on vasta-aihe.

Farmakologia

Levetirasetamin vaikutusmekanismia ei tunneta. Normaalin neurotransmission muuttumista ei ole todettu. Eläinmalleissa lääkeaineen on todettu estävän paikallisalkuisia ja suoraan yleistyviä kohtauksia.

Levetirasetami imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta täydellisesti.

Plasmapitoisuutta ei ole hoidon aikana tarpeen seurata. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan n. 1,3 tunnin kuluttua ja vakaa tila saavutetaan 2 vuorokaudessa. Puoliintumisaika on n. 7 tuntia. Vain pieni osa lääkeaineesta metaboloituu inaktiiviseksi johdoksiksi. Yhteisvaikutusten vaara on vähäinen. Vaikutusta mm. fenytoiiniin, karbamatsepiiniin, valproaatin, fenobarbitaalin, gabapentiiniin ja primidonin farmakokinetiikkaan ei ole todettu. Annostusta ei tarvitse muuttaa lievässä tai keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa. Vuorokausiannos on yksilöitävä munuaisten toiminnan mukaan.

Teho

Kun levetirasetami yhdistettiin yhtä tai korkeintaan kahta muuta epilepsialääkettä vakiintuneina annoksina saaneiden potilaiden lääkitykseen, todettiin annoksilla 1000–3000 mg vuorokaudessa kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevä kohtaus-

tiheyden väheneminen lumeeseen verrattuna. Potilaille oli refraktaarinen partiaalinen epilepsia. Lumeryhmissä kohtaustaajuus väheni 6–7 % ja levetirasetamiryhmissä 17–40 % alkutilanteeseen verrattuna. Hoitovasteiden (vähintään 50 % väheneminen kohtaustaajuudessa) oli 22–42 % (lumeryhmässä 10–16 %). Annoksen suurentaminen ei lisännyt tehoa, mutta lisäsi haittavaikutusten ilmaantuvuutta.

Turvallisuus

Tavallisimpia kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat uneliaisuus ja voimattomuus (> 10 %:lla potilaista). Muita tavallisia haittavaikutuksia olivat mm. päänsärky, ruokahaluttomuus, ripuli, ylävatsavaivat, pahoinvointi, muistamattomuus, ataksia, huihaus, unettomuus, ihottuma ja kaksoiskuvat. Keskushermostohaittojen esiintyvyys ja vaikeusaste vähenivät hoidon aikana.

Levetirasetami on uusi paikallisalkuisten (toissijaisesti yleistyvien tai yleistymättömien) epilepsia-kohtausten hoitoon tarkoitettu lääke. Se on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan lisälääkityksenä. Riittäviä tietoja ei ole saatu tehosta yksinään käytettynä. Yhteisvaikutuksia yleisesti käytettyjen epilepsialäkkeiden kanssa ei ole todettu. Haittavaikutukset kohdistuvat pääasiassa keskushermostoon.

Pioglitatsoni

Actos ja Glustin 15 mg ja 30 mg tabletti

Takeda Europe R & D Centre Limited, Yhdistynyt kuningaskunta

Pioglitatsoni on tuman PPAR-gamma (Peroxisome Proliferator Activated gamma) -reseptorin välityksellä vaikuttava tiatsolidiinidioniryhmän oraalinen diabeteslääke. Pioglitatsoni on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan aikuistyypin diabeteksen oraaliosassa yhdistelmähoidossa, kun sokeritasapainoa ei saada riittävään hallintaan joko metformiinilla tai sulfonyyliurealla yksinään suurinta siedettyä annosta käyttäen. Käyttötarkoituksen mukaisesti sallitut yhdistelmät ovat 1) pioglitatsoni ja metformiini lihaville potilaille, ja 2) pioglitatsoni ja sulfonyyliurea vain potilaille, jotka eivät siedä metformiinia tai joille se on vasta-aiheinen. *Vain lääkärin, jolla on kokemusta tyyppin 2 diabeteksen hoidosta tulisi aloittaa hoito.* Suositettu annos on 15–30 mg kerran vuorokaudessa. Käyttö insuliinin kanssa on vasta-aiheista. Pioglitatsonia ei tule käyttää ainoana hoitona.

Farmakologia

Pioglitatsonin katsotaan alentavan verensokeria vähentämällä insuliiniresistenssiä rasvakudoksessa, luurankolihaksessa ja maksassa. Se ei stimuloi insuliinin eritystä eikä estä glukosin imeytymistä. Kliinisissä tutkimuksissa verensokeria alentava vaikutus ilmeni vähitellen noin 2 viikon kuluessa.

Lääkeaineen metaboliiteista kak-

si on farmakologisesti aktiivisia ja ne eliminoituvat kanta-ainetta hitaammin ($t_{1/2}$ n. 30 t). Lääke on vasta-aiheinen maksan vajaatoiminnassa.

Teho

Pioglitatsonihoidon hyötyjä pitkäaikaishoidossa (yli 1 v) ei ole osoitettu. Hoitoon liittyvän painonnousun, plasmatilavuuden nousun, anemian ja lipidimuutosten sekä toisaalta verensokeritasapainon muutosten summavaikutusta sydän- ja verisuonitautisairastuvuuteen ja kuolleisuuteen ei ole selvitetty. Myyntiluvan haltija on sitoutunut tekemään hoidon pitkäaikaisvaikutuksia selvittäviä lisätutkimuksia.

Pioglitatsonia ei saa yhdistää insuliiniin sydämen vajaatoimintavaaran vuoksi. Sydämen vajaatoiminta tai aikaisempi vajaatoiminta on asteesta riippumatta (NYHA I–IV) pioglitatsonihoidon vasta-aihe.

Pääasiassa 12–16 viikkoa kestäneissä kaksoissokkotutkimuksissa pioglitatsoni sulfonyyliureaan tai metformiiniin yhdistettynä alensi tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevästi paastoverensokeria ja HbA_{1c}-pitoisuutta verrattuna sulfonyyliureaan tai metformiiniin yksinään. Hoitotehon säilyminen on todettu pisimmillään n. vuoden kestäneissä pitkäaikaistutkimuksissa. Koska pioglitatsonin tehosta yksinään käytettynä on puutteellisesti tietoa, ei

tällaista käyttöaihetta ole hyväksytty. Vertailevia tutkimuksia sulfonyyliurean ja metformiinin yhdistelmään ei ole toistaiseksi tehty, mutta myyntiluvan haltija on sitoutunut ne tekemään.

Pioglitatsoni alentaa seerumin triglyseridipitoisuutta ja lisää lievästi kokonaiskolesterolia (pääasiassa HDL-kolesterolia johtuen). Muutokset LDL-kolesterolissa ovat vähäisiä.

Turvallisuus

Tavallisia (> 1%) haittavaikutuksia ovat mm. turvotus, anemia (veritilavuuden kasvusta), painon nousu, päänsärky ja ilmavaivat. Paino nousi n. vuoden kestäneen hoidon aikana keskimäärin 5 %. Nesteretentio saattaa pahentaa tai aiheuttaa sydämen vajaatoimintaa ja huolellinen seuranta on tarpeen. Sydämen vajaatoimintaa ei ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa, kun pioglitatsoni yhdistettiin metformiiniin tai sulfonyyliureaan, mutta sen ilmaantuvuus oli n. 1 % potilaille, jotka saivat samanaikaisesti insuliinihoitoa.

Koska toinen tiatsolidiinidioni (troglitatsoni) aiheuttaa maksavaurioita, tilannetta pioglitatsonin kohdalla seurataan tarkoin. Kliinisissä tutkimuksissa aminotransferaasinousua ei ilmoitettu useammin kuin lumeryhmässä.

Pioglitatsoni on suun kautta otettava insuliiniresistenssiä vähentävä lääke tyyppin 2 diabetekseen. Se on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan yhdistettynä sulfonyyliureaan tai metformiiniin, silloin kun niitä yksinään suurinta siedettyä annosta käyttäen ei ole saatu riittävää vastetta. Käyttö insuliinin kanssa on vasta-aihe. Hoitoon liittyy painon nousua ja nesteretentiota. Vaikutusta pitkäaikaisennusteeseen tai tehoon sulfonyyliurean ja metformiinin kombinaatioon verrattuna ei ole toistaiseksi tutkittu ja siten hoidollista asemaa on vaikea määrittää. Hyväksytyjen käyttötarkoitusten mukaisissa tilanteissa tarvitaan kuitenkin vaihtoehtoja insuliinihoidolle.

Mitä tietoa haittavaikutusilmoituksilla voidaan saada?

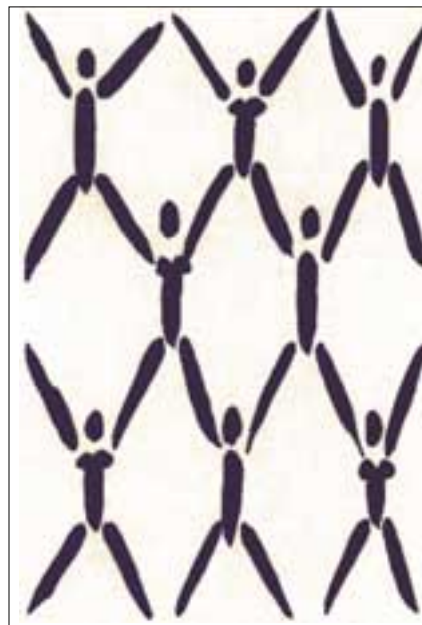
Lääketurvatoiminnan tavoitteena on ylläpitää hyväksyttävää lääketurvallisuuden tasoa seuraamalla lääkehoitoon liittyviä riskejä ja puuttamalla niihin tarvittavin toimenpitein. Haittavaikutusilmoituksia keräämällä pyritään tunnistamaan uusia riskejä, joiden määrien arviointi suhteessa lääkkeiden hyötyihin vasta johtaa perusteltuihin lääketurvallisuutta edistäviin toimenpiteisiin. Kulmakiveksi koko toiminnalle on 1960-luvulta lähtien muodostunut yksittäisten haittavaikutushavaintojen keräämiseen perustuva haittavaikutusrekisteri.

Vainko harvinaisten signaalien etsimiseen?

Voitaisiinko kattavammalla ilmoittamiskäytännöllä saada epidemiologista, kvantitatiivista tietoa lääkkeiden haittavaikutuksista?

Koko lääkkeen haittavaikutuskäsite on ongelmallinen tieteenfilosofisessa mielessä, mutta yhtä hyvin myös käytännössä. Ihmisille tapahtuu erilaisia terveydentilan muutoksia koko ajan. Vain erittäin harvat niistä oireista, joita arkipäivän puheessa sanomme lääkkeen haittavaikutuksiksi, ovat sellaisia, että niitä voisi esiintyä ainoastaan lääkkeen käytön yhteydessä. Tällöin rajoitetaan lähinnä varmistettuihin immunologisiin haittoihin, joissa spesifisti voidaan osoittaa vasta-aine tiettyä molekyyliarakennetta kohtaan. Tavallisimmin päätelmämme siitä, että lääke on aiheuttanut jonkun terveydentilan muutoksen (haittavaikutuksen), perustuu ainoastaan intuitiiviseen päättelyyn siitä, että asioiden ajallinen peräkkäisyys tarkoittaisi syy-yhteyttä (*post hoc, ergo propter hoc*). Tiukasti ajatellen meillä ei useimmiten ole mitään ”oikeaa” todistetta syy-yhteydestä.

Kuvittelemamme syy-yhteys ei ole aristotelisen logiikan mukainen dikotominen kyllä/ei-asia, vaan sisältää kaikki vaihtoehdot siitä, että kyseessä on ajallinen yhteensattuma, eri asteisten myötävaikutusvaiheiden kautta siihen, että lääke ”aiheutti” tapahtuman (esim. ruokatorveen tarttuneen tabletin aiheuttama eroosio, missä sinäkin voi kyllä ajatella, että ruokatorven limakalvon paksuus, motiliteettierot ym. vaikuttavat). Tätä ilmiötä voi paremmin tarkastella sumean logiikan lähtökohdista: tällöin kaikki terveydentilan muutokset kuuluvat lääkkeiden haittavaikutusten joukkoon enemmän



Kuva: Kari Piippo

tai vähemmän, jotkut lähes 0-prosenttisesti (varsinkin jos ko. ihminen ei ole saanut lääkettä, mitä sitäkään emme yleensä voi aukottomasti tietää) ja jotkut taas lähes 100-prosenttisesti. Yksittäistapauksissa emme näinkään ajatellen pääse puusta pitkään, vaan syy-yhteyttä on tarkasteltava yleisempänä tilastollisen todennäköisyyden ilmenemismuotona.

Edellä kuvatusta käsiteongelmasta seuraa joitakin kiinnostavia haittavaikutusilmoitusten keräämiseen liittyviä näkökohtia:

♦ *todellista haittavaikutusten määrää ja esiintymistiheyttä ei voi edes teoriassa tietää, ja siitä syystä aliraportointi on oikeastaan mieletön käsite. Tutkimukset, joissa tapaussarjojen avulla tai potilasasiakirjojen systemaattisella tarkastelulla pyritään selvittämään esim. lääkehaittoja sairaalaan oton syynä, tehdään ne sitten retro- tai prospektiivisesti, antavat vastaukseksi ainoastaan tutkijoiden yleiseen lääketieteelliseen tietoon perustuvan mielipiteen eri lääkkeiden osuudesta sairaalaan oton syissä, ei siis tieteellisessä mielessä mitään valistunutta arvausta paremmin perusteltua. Saatu tulos kuvastaa siis parhaimmillaankin vain tutkijoiden tietomäärää, ei haittavaikutusten todellista esiintyvyyttä.*

♦ *mitä harvinaisempi joku terveyshaitta on väestössä, sitä parempi väline spontaani-ilmoittaminen on löytämään sen, lisääkö joku lääke merkittävästi tätä riskiä. Esimerkki: Suomessa tavataan vuosittain yhteensä 10–12 aplastista anemiasyistä riippumatta. Jos jonakin vuonna lääkkeen A käyttäjillä ilmoitetaan epäily vaikkapa kolmesta tai neljästä aplastisen anemian tapauksesta, ja tämän lääkkeen käyttäjiä on väestöstä vaikkapa 1% (50 000), voidaan jo näin vähistä tiedoista melko suurella todennäköisyydellä päätellä, että tuo lääke lisää aplastisen anemian riskiä.*

♦ jos sitä vastoin tarkasteltava terveyshaitta on yleinen, koko haittavaikutusilmoitusten tieto muuttuu vaikeasti tulkittavaksi, taas esimerkki: Suomessa esiintyy vuosittain parisataatuhatta mahasuolikanavan verenvuotoa, syistä riippumatta. Eräänä vuonna ilmoitetaan lääkkeen A aiheuttamaksi epäiltyjä vuotoja 8 tapausta ja lääkkeen B aiheuttamaksi epäiltyjä 1. Kummankin lääkkeen käyttäjiä oli tuona vuonna Suomessa 100 000. Voidaanko sanoa, että A tai B lisää vuotoriskiä tai että A on B:tä vaarallisempi? Ei varmaankaan, sillä täysin sattumanvaraisestikin tuon suuruisissa käyttäjäpopulaatioissa tapauksia voi yhteensä olla tuhansia. Jos sitten ajattelempa, että asia korjaantuu, jos kaikki tapaukset

raportoidaan, saadaan tilalle ”lääkkeen aiheuttamien” tapausten lisäksi myös kaikki ne, joissa yhteys olikin vain sattumasta johtuva.

On muistettava, että sama käsitteiden ongelmallisuus sisältyy periaatteessa myös sekä prospektiivisiin kontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin että havainnoiviin (tapaus-verrokki tai kohortti) epidemiologisiin tutkimuksiin: Niissä tämä kuitenkin vältetään sillä, että kerätään tiedot kaikista terveyshaitoista (adverse events) ja verrataan näitä hoidetuilla ja kontroleilla. Syy-yhteydestä voidaan sitten puhua, jos tutkimus on tehty prospektiivisesti, mutta havainnoivan epidemiologisen tutkimuksen kyseessä ollen asia jää paljon epävarmemmaksi.

Edellä kuvatuista ongelmista huolimatta voidaan sanoa, että spontaani-ilmoittamiseen perustuva haittavaikutusrekisteri on tärkeä ja käytännössä usein ainoa toteuttamiskelpoinen harvinaisten vakavien haittavaikutusten etsimiskeino. On kuitenkin hyvin tärkeää muistaa sen rajoitukset ja ymmärtää samalla, että laajentamalla tämän tiedonkeruumenetelmän soveltamisaluetta yleisempiin terveyshaittoihin ja poistamalla ”aliraportoinnin”, saamme tulokseksi moninkertaisen määrän tietoja, joista ei voida päätellä mitään tai joita on helppo tulkita väärin. Kvantitatiivinen tieto lääkehaitoista on useimmiten hankittava epidemiologisten tutkimusten avulla.

Haittavaikutusrekisteri

Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisterin toiminta aloitettiin lääkintöhallituksessa vuonna 1966. Rekisteriin saadaan vuosittain lääkäreiltä ja hammaslääkäreiltä 600–700 ilmoitusta epäillyistä tai todetuista lääkkeiden haittavaikutuksista.

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

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

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

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

Tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvät maksareaktiot

Tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat maksavauriot ovat erittäin harvinaisia; oireellisen maksavaurion esiintymistiheydeksi on arvioitu 0,001-0,05 % (Walker 1997). Oireeton lievä maksan entsyymiarvojen nousu on yleisempää, sitä voi esiintyä jopa 5–15 %:lla potilaista (Boelsterli ym. 1995). Maksavaurioiden määrä ja laatu vaihtelevat tulehduskipulääkkeen mukaan. Vaurio luokitellaan hepatosellulaariseksi, kolestaattiseksi tai näiden sekamuodoksi (Danan 1994). Hepatosellulaariseen vaurioon liittyy usein maksasolujen nekroosi. Maksaentsyymien (ASAT, ALAT) nousu on huomattava, kun taas seerumin alkalinen fosfataasi (AFOS) ja bilirubiini nousevat vähemmän. Kolestaattisessa vauriossa sapen eritysvähenee, jolloin seerumin AFOS ja bilirubiini nousevat. Maksaentsyymien nousu saattaa olla melko vähäistä. Kolestaattisen vaurion ennuste on parempi kuin hepatosellulaarisen; tilanne korjautuu usein lääkityksen lopettamisen jälkeen. Hepatiitti-diagnoosi edellyttää maksabiopsialla todettua histologista leesiota (Danan 1994).

Tulehduskipulääkkeiden aiheuttamien maksavaurioiden syntymekanismit ovat huonosti tunnettuja. Reaktiot ovat voivat olla idiosynkraattisia, käyttäjistä riippuvia ja ilman selvää korrelaatiota annokseen (Boelsterli ym. 1995). Vaurion voi aiheuttaa lääkkeestä muodostunut reaktiivinen tai toksinen metaboliitti. Joskus maksavaurioon liittyy oireita, jotka viittaavat yliherkkyysoireisiin (esim. kuume, eosinofilia, ihottuma, nivelkipu).

Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin on tullut vuosina 1973–marraskuu 2000 yhteensä n. 15 200 ilmoitusta epäillystä haittavaikutuksesta lääkkeiden käyttöön liittyen. Näistä ilmoituksista noin tuhat (6,6 %) koski erilaisia maksareaktioita. Tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu yhteensä 59 tapausta, joissa potilaalla havaittiin maksaan kohdistuva haitta (Taulukko). Suurimmassa osassa kyseessä oli vain maksafunktioesteissä esiintynyt muutos.

Nimesulidi

Maksaan kohdistuvista haittavaikutusilmoituksista 17 oli raportoitu nimesulidin käytön yhteydessä: näistä kahdeksassa tapauksessa kyseessä oli hepatiitti ja yhdeksässä maksaentsyymien nousu. Suurin osa potilaista (14) oli naisia. Keskimääräinen ikä oli 61 vuotta (vaihteluväli 23–88 vuotta), yhdeksän potilaista oli yli 60-vuotiaita. Maksareaktion oireet tai löydökset ilmaantuivat useimmiten 1–6 viikkoa lääkityksen aloittamisesta. Seurannassa laboratorioarvot normalistuivat nimesulidin lopettamisen jälkeen yhdellätoista potilaalla. Potilaista kuusi ei ollut vielä toipunut 2–8 viikkoa lääkkeen käytön loputtua, jolloin haittavaikutusilmoitus tehtiin. Samanaikaisesti käytössä olevia lääkkeitä, joiden on kuvattu aiheuttaneen maksareaktioita, oli viidellä potilaalla. Julkaistujen tapauselostusten mukaan nimesulidi voi aiheuttaa sekä hepatosellulaarisen nekroosin että puhtaan kolestaasin (Van Steenberg ym. 1998).

Tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat maksareaktiot Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisterissä 1973–11/2000.

Lääkeaine	Lukumäärä
Hepatiitti	
<i>nimesulidi</i>	8
<i>diklofenaakki</i>	3
<i>naprokseeni</i>	2
<i>asetyyilisalisyylihappo</i>	1
<i>ibuprofeeni</i>	1
<i>piroksikaami</i>	1
Muu maksavaurio (ei näyttöä hepatiitista)	
<i>diflunisaali</i>	1
<i>indometasiini</i>	1
Maksaentsyymien nousu	
<i>nimesulidi</i>	9
<i>diklofenaakki</i>	8
<i>ibuprofeeni</i>	5
<i>tolfenaamihappo</i>	5
<i>indometasiini</i>	4
<i>ketoprofeeni</i>	2
<i>asetyyilisalisyylihappo</i>	1
<i>fenylibutatsoni</i>	1
<i>mefenaamihappo</i>	1
<i>meloksikaami</i>	1
<i>naprokseeni</i>	1
<i>oksifenbutatsoni</i>	1
<i>piroksikaami</i>	1
<i>sulindaakki</i>	1
<i>tiaprofeeni</i>	1

Myös yksittäistapauksia fataaleista maksavaurioista on kuvattu (Andrade ym. 2000; Schattner ym. 2000).

Nimesulidi on suhteellisen uusi lääkeaine, joka tuli Suomessa markkinoille tammikuussa 1998. Sitä on käytetty kuitenkin runsaasti, syyskuuhun 2000 mennessä yli 14 miljoonaa vuorokausiannosta (0,2 g). Yhtenä syynä nimesulidin runsaaseen käyttöön on varmaankin se, että sen on esitetty olevan vanhempia tulehduskipulääkkeitä selektiivisempi COX-2:n salpaaja ja aiheuttavan vähemmän mahasuolikanavan haavaumia.

Maksareaktioiden vuoksi nimesulidin valmisteyhteenvettoa päivitettiin alkuvuodesta 2000. Maksan vajaatoiminta lisättiin kontraindikatioihin ja varoituksiin on lisätty teksti, jonka mukaan potilaita, joilla ilmenee maksan toimintakokeissa epänormaaleja arvoja ja/tai joilla esiintyy maksavaurioon viittaavia oireita (anoreksia, pahoinvointi, oksentelu, keltaisuus) nimesulidihoidon aikana, on seurattava huolellisesti ja lääkitys on keskeytettävä. Näitä potilaita ei tule uudelleen altistaa nimesulidille. Valmisteyhteenvetdon haittavaikutusosioon lisättiin harvinaisten haittojen joukkoon maksan entsyymitasojen kohoaminen ja erittäin harvinaisten haittojen listalle kolestaasi ja nopeasti kehittyvä hepatiitti.

Diklofenaakki

Toiseksi eniten tulehduskipulääkkeistä Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin on tullut ilmoituksia maksareaktioista diklofenaakin käyttöön liittyen (11 kpl). Potilaiden keskimääräinen ikä oli 53 vuotta (vaihteluväli 31–80 vuotta), ja yhdeksän oli naisia. Ilmoituksen mukaan seitsemällä potilaalla maksarvot korjaantuivat lääkityksen lopettamisen jälkeen, yhdessä tapauksessa maksavaurio oli fataali. Diklofenaakki on ollut kliinisessä käytös-

sä vuodesta 1977 lähtien. Maksaan liittyvät haittavaikutusilmoitukset jakautuvat melko tasaisesti vuosille 1978–2000. Diklofenaakkiin liittyvä maksareaktio saattaa ilmetä vasta useamman hoitokuukauden jälkeen (Boelsterli ym. 1995). Maksavaurio on tavallisimmin hepatosellulaarinen tai sekamuotoinen, alle 10 prosentilla tapauksista on kolestaattisen vaurion piirteitä (Banks ym. 1995). Alttius diklofenaakin aiheuttamalle maksavauriolle näyttäisi lisääntyvän iän myötä (Banks ym. 1995).

Muut tulehduskipulääkkeet

Sulindaakin käyttöön on kirjallisuuden mukaan liitetty maksareaktioita (Manoukian ja Carson 1996; Walker 1997), mutta lääke ei ole enää Suomessa markkinoilla. Muihin nykyisin käytössä oleviin tulehduskipulääkkeisiin liittyvät maksareaktiot ovat erittäin harvinaisia. Tämä näyttäisi pitävän paikkansa myös Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin tulleiden ilmoitusten perusteella (Taulukko).

Lopuksi

Tulehduskipulääkkeisiin liittyvän maksavaurion riski on erittäin pieni verrattuna niiden aiheuttamiin mahalimakalvon ärsytysoireisiin, ulkustautiin ja ruoansulatuskanavan verenvuotoihin. Iän myötä tulehduskipulääkkeiden aiheuttamien maksareaktioiden riski saattaa kuitenkin kasvaa. Maksavaurion riski on suurempi myös potilailla, joilla on samanaikaisesti jokin muu maksatoksinen lääkeaine (Manoukian ja Carson 1996). Esimerkiksi reumapotiilla on käytössä runsaasti lääkkeitä, joiden yhteydessä on kuvattu maksavaurioita. Tällaisia ovat mm. kultasuolat, sulfasalatsiini, penisillamiini, metotreksaatti ja siklosporiini.

ni. Taustalla olevan maksasairauden tai runsaan alkoholin käytön suhteen ei ole tutkimuksiin perustuvia tietoja, mutta näillä potilailla tulisi noudattaa varovaisuutta.

Kirjallisuutta

Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, ym. Fatal hepatitis associated with nimesulide. *J Hepatol* 2000; 32: 174.

Banks AT, Zimmerman HJ, Ishak KG, ym. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to Food and Drug Administration as adverse reactions. *Hepatology* 1995; 22: 820-827.

Boelsterli UA, Zimmerman HJ, Kretz-Rommel A. Idiosyncratic liver toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs: molecular mechanisms and pathology. *Crit Rev Toxicol* 1995; 25: 207-235.

Danan G. Liver test abnormalities. Kirjassa: Adverse Drug Reactions. A Practical Guide to Diagnosis and Management. Toim. C. Benichou. John Wiley & Sons Ltd., sivut 3-12.

Manoukian AV, Carson JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatic disorders. *Drug Safety* 1996; 15: 64-71.

Schattner A, Sokolovskaya N, Cohen J. Fatal hepatitis and renal failure during treatment with nimesulide. *J Int Med* 2000; 247: 153-155.

Van Steenberg W, Peeters P, De Bondt J, ym. Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence from six cases. *J Hepatol* 1998; 29: 135-141.

Walker AM. Quantitative studies of the risk of serious hepatic injury in persons using nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 201-208.

Mahahaava- ja närästyslääkkeiden käyttö 1990-luvulla

Maha- ja pohjukaissuolihaavojen ja närästysten hoitoon tarkoitettujen antasidien, sukralfaatin, H₂-salpaajien ja protonipumpun estäjien yhteenlaskettu kulutus kasvoi 1990-luvulla 12,8 DDD:stä/1000 as/vrk 16,7 DDD:hen/1000 as/vrk. Kulutuksen kasvua merkittävämpiä tänä aikana olivat kuitenkin lääkeshoidossa tapahtuneet muutokset.

Vuonna 1990 antasidit olivat vielä selvästi käytetyimpiä mahaava- ja närästyslääkkeitä (5,6 DDD/1000 as/vrk) (Kuva 1). H₂-salpaajista markkinoilla olivat simetidiini, ranitidiini, famotidiini ja nitsatidiini. Niiden kulutus oli lisääntymässä, mutta kuitenkin vielä selvästi antasidien kulutusta vähäisempää. Sukralfaattia käytettiin (3,3 DDD/1000 as/vrk) lähes yhtä paljon kuin H₂-salpaajia. Protonipumpun estäjistä markkinoilla oli vasta omepratsoli. Sen kulutus oli vielä vähäistä, 0,3 DDD/1000 as/vrk.

Vuosikymmenen kuluessa H₂-salpaajat ja protonipumpun estäjät syrjäyttivät nopeasti vanhempia mahaava- ja närästyslääkkeitä. Antasidien kulutus väheni siten, että vuonna 1999 se oli enää 2,8 DDD/1000 as/vrk, mikä on vain puolet vuoden 1990 kulutuksen tasosta. Sukralfaattia käytettiin vuonna 1991 edellisvuotta enemmän, mutta tämän jälkeen sen suosio väheni nopeasti. Vuonna 1999 sukralfaatin kulutus oli pudonnut 0,9 DDD:hen/1000 as/vrk.

Lääkärien määräämien mahaavaalääkkeiden kulutus

H₂-salpaajien ja protonipumpun estäjien yhteenlaskettu kulutus kasvoi 1990-luvun aikana kolminkertaiseksi. Gastriitin tärkeimmäksi syyksi osoittautuneen helikobakteeri pylori-infektion hoidot yleistyivät Suomessa vuosikymmenen puolivälissä ja

osaltaan lisäsivät sekä H₂-salpaajien että protonipumpun estäjien kulutusta.

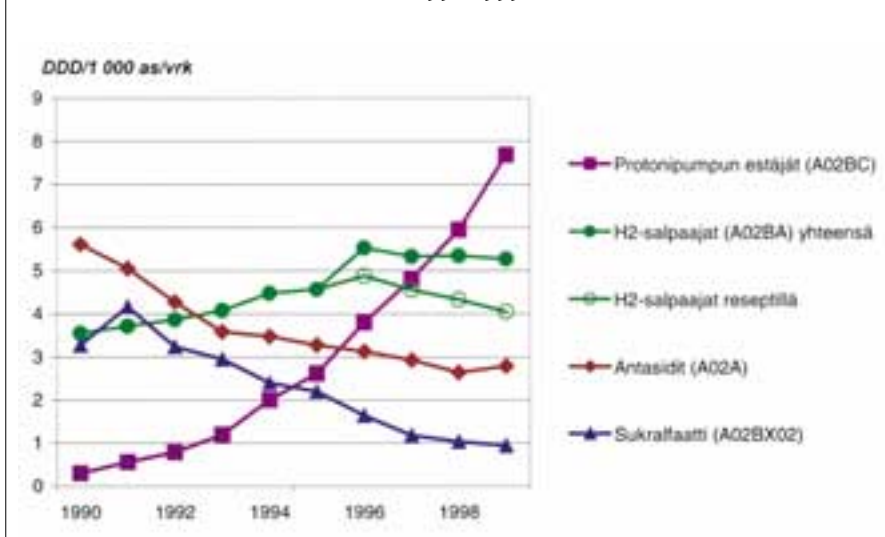
H₂-salpaajien kulutus kasvoi 1990-luvun puoliväliin saakka. Suurimmillaan se oli vuonna 1996, jolloin H₂-salpaajia kulutettiin 5,5 DDD/1000 as/vrk. Tämän jälkeen kulutus on hiljalleen vähentynyt siten, että vuonna 1999 vastaava luku oli 4,05 DDD/1000 as/vrk. Ranitidiini säilytti koko vuosikymmenen asemansa käytetyimpänä H₂-salpaajana; vuonna 1999 sen osuus koko H₂-salpaajaryhmän kulutuksesta oli 63 %.

Protonipumpun estäjien kulutus kasvoi selvästi voimakkaammin kuin H₂-salpaajien kulutus, ja vuonna 1998 niitä kulutettiin H₂-salpaajia enemmän. Vuonna 1999 protonipumpun estäjien kulutus nousi 7,7 DDD:hen/1000 as/vrk. Lisäksi protonipumpun estäjää ja kahta antibioottia sisältäviä yhdistelmäpakkauksia myytiin noin 25 700 pakkausta. Protonipumpun estäjien ryhmään tulivat vuosikymmenen aikana omepratsolin lisäksi pantopratsoli ja lansopratsoli. Omepratsoli säilytti kuitenkin asemansa käytetyimpänä protonipumpun estäjänä. Vuonna 1999 sen kulutus oli 49 % protonipumpun estäjien kokonaiskulutuksesta.

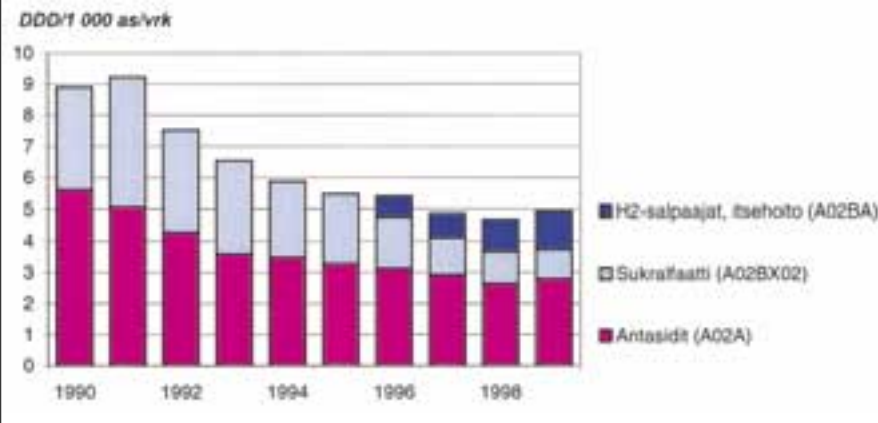
H₂-salpaajia itsehoitoon

H₂-salpaajista ranitidiini ja famotidiini vapautuivat pieninä pakkauksina itsehoitolääkkeiksi toukokuussa 1996. Ranitidiinia voidaan myydä ilman lääkärin määräystä enintään 150 milligramman vahvuusina tableteina korkeintaan 10 tabletin pak-

Kuva 1. Mahaavaalääkkeiden kulutus 1990-1999.



Kuva 2. Mahahaavalääkkeiden itsehoitopakkausten käyttö 1990-1999.



kaudessa. Famotidiinin vahvuus itsehoitossa on 10 milligrammaa ja pakkauskoko enintään 12 tablettia.

Aptekeista myytyjen itsehoitopakkausten myynti on ollut varsin maltillista (Kuva 2). Vuonna 1999 famotidiinin ja ranitidiinin yhteenlaskettu kulutus oli 1,2 DDD/1000 as /vrk. Myydyt itsehoitopakkaukset sisälsivät yhteensä 5,9 miljoonaa tablettia. Ranitidiinia käytetään myös itsehoitolääkkeenä famotidiinia enemmän. H₂-salpaajien reseptipakkausten myynti kääntyi laskuun samanaikaisesti itsehoitoon siirron kanssa.

Käyttäjämäärät

Ulkustaudin hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden käyttäjämääriä voidaan joiltakin osin selvittää Kelan reseptirekisteristä. Rekisteri sisältää tietoja sairausvakuutuksen korvaamista lääkeostoista. Koska itsehoitolääkkeet ovat pääsääntöisesti lääkekorvausten ulkopuolella, voidaan rekis-

terin avulla arvioida lääkärin määräämien H₂-salpaajien ja protonipumpun estäjien käyttäjämääriä ja kustannuksia.

Protonipumpun estäjien suosion lisääntyminen ja H₂-salpaajien käytön siirtyminen osittain itsehoitolläkkeisiin näkyy sairausvakuutuksen tilastoissa H₂-salpaajista korvauksia saaneiden määrän vähene- misenä. Kun vuonna 1996 korvauksia maksettiin 134 000 henkilölle, vuonna 1999 korvauksen saajia oli lähes 20 000 vähemmän (taulukko).

Protonipumpun estäjistä korvauksia saaneiden määrä lisääntyi yli 70 %:lla vuosien 1996 ja 1999 välillä. Vuonna 1999 protonipumpun estäjistä sai 154 000 henkilöä korvauksia. Lukuun sisältyvät myös protonipumpun estäjää ja kahta mikrobilääkettä sisältäviä yhdistelmäpakkauksia käyttäneet.

Sekä H₂-salpaajien että protonipumpun estäjien korvauksia saanutta kohti lasketut kustannukset ovat vuosina 1997–99 hieman vähenty-

H₂-salpaajista ja protonipumpun estäjistä korvauksia saaneet ja lääkkeiden kustannukset (mk) korvausta saanutta kohti ennen sairausvakuutuskorvauksen vähentämistä vuosina 1996–1999.

Lääkeryhmä/vuosi	Korvauksia saaneita	Kustannukset/ korvausta saanut	Kokonaiskustannukset (1000 mk)
H₂-salpaajat			
1996	134 000	639	85 655
1997	127 000	658	84 032
1998	126 000	600	75 393
1999	116 000	573	66 269
Protonipumpun estäjät			
1996	89 000	1 111	99 290
1997	111 000	1 153	128 553
1998	125 000	1 130	141 431
1999	154 000	1 121	172 237

neet. Molemmista ryhmissä on käyty voimakasta valmistajien välistä hintakilpailua. Osaltaan hintoja ovat laskeneet myös vuonna 1998 alentunut lääkkeiden arvonlisävero ja apteekin katteen määrittävän lääketaksan muutos, jonka seurauksena kalliimpien lääkepakkausten hinnat halpenivat. Alhaisemmista hinnoista huolimatta ulkukseen hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kokonaiskustannukset ovat kuitenkin lisääntyneet. Tämä johtuu paitsi käyttäjämäärän kasvusta myös käytön siirtymisestä H₂-salpaajista protonipumpun estäjiin. Protonipumpun estäjien kustannukset käyttäjää kohti ovat lähes kaksinkertaiset H₂-salpaajien kustannuksiin verrattuna.

Lähteet

Suomen lääketilastot 1990–1999.

Rautanen K ym. Helicobacter pylori: tiedon leviäminen Suomessa. Duodecim 114: 1721-1726; 1998.

Kalsta K ym. Ulkusaläkkeiden kulutus – muuttuiko mikään H₂-salpaajien itsehoitoon siirtämisen jälkeen? TABU 1997, 5 (3) ss. 11-12.



Suomen Lääketilasto 1999 on ilmestynyt. Julkaisua saa maksutta Lääkelaitoksen lääkeinformaatioyksiköstä, puh. (09) 4733 4289.

Tähkäkimikkiä vaihdevuosivaivoihin

Tähkäkimikki (*Cimicifuga racemosa*) on perinteinen pohjoisamerikkalainen lääkekasvi, jota intiaanit ovat vuosisatoja käyttäneet erilaisten vaivojen ja oireiden kuten reumatismin, yskän ja kuumeen hoidossa (1). Vasta 1850-luvulla Amerikan uudisasukkaat ryhtyivät käyttämään rohdosta lähinnä naistentautien ja -vaivojen lievittämiseen (1). 1800-luvun lopulla tähkäkimikin käyttö levisi Eurooppaan, jossa sitä käytettiin homeopatiassa ja 1940-luvulta lähtien lähinnä Saksassa lihas- ja nivelkipujen, kuukautishäiriöiden sekä vaihdevuosioireiden ja kuukautisia edeltävien vaivojen hoidossa (1).

Rohdokseksi käytetään tähkäkimikin tuoretta tai kuivattua juurakkoa (2). Sen tarkkaa kemiallista koostumusta ei tunneta, mutta se sisältää ainakin triterpeeniglykosideja, mm. 27-deoksiakteiinia (1,3). Vuonna 1985 julkaistussa tutkimuksessa tähkäkimikin juuriuutteen todettiin sisältävän pieniä määriä formonetiini-nimistä fytoestrogeniksi luokiteltua isoflavonia (4). Koska formonetiini sitoutuu *in vitro* heikosti estrogenireseptoreihin, sen uskottiin olevan yksi tähkäkimikin hormonaalisesti vaikuttavista aineosista. Uudemmassa tutkimuksessa kaupallisten juuriuutevalmisteiden ei ole todettu sisältävän formonetiinia (5). Osa Euroopassa myytävistä tähkäkimikkivalmisteista on vakioitu triterpeenien suhteen, jolloin ne toimivat valmisteiden laatua kuvaavina merkkiaineina (2). Niitä mittaamalla ei voi vertailla eri valmisteiden tehoa, koska useat muutkin toistaiseksi tuntemattomat juuriuutteen aineosat myötävaikuttavat uutteen mahdolliseen positiiviseen vaikutukseen.

Farmakologia

Tähkäkimikin juuriuutteen vaikutusmekanismi on epäselvä (1,6,7).

Tutkimustulokset sen aineosien mahdollisesta sitoutumisesta estrogenireseptoreihin sekä niiden hormonivaikutuksista ovat ristiriitaisia (1,4,8,9,10,11). Erot saattavat johtua osittain siitä, että tutkimuksissa on käytetty useita eri tavoin valmistettuja uutteita, mm. metanoli-, etanoli- ja isopropanoliuutteita. Toisaalta tutkimuksissa ja niiden tulkinnoissa on havaittavissa tuloshakuisuutta. Parikymmentä vuotta sitten pyrittiin korostamaan tähkäkimikin mahdollista estrogenivaikutusta, jotta sitä voitaisiin markkinoida vaihtoehtona silloisille korkeastrogenisille lääkevalmisteille. Nykyään taas halutaan ennemminkin todistaa, että rohdoksella ei olekaan estrogenivaikutusta, ja sitä suositetaan mm. rintasyöpäpotilaiden vaihdevuosivaivojen hoitoon (12). Toistaiseksi ei ole kuitenkaan riittävästi tutkimuksia sen tueksi, että hormoniriippuvaista syöpää sairastavat voisivat turvallisesti käyttää tähkäkimikkivalmisteita (6). Rohkeimmat tähkäkimikin puolesta puhujat ovat myös esittäneet, että rohdoksen aineosat vaikuttaisivat eri tavoin eri kudosten estrogenireseptoreissa (ns. SERM-vaikutus, *selective estrogen receptor modulation*) (3). Tästä ei ole kuitenkaan tutkimusnäyttöä.

Tähkäkimikin juuriuutteilla ei ole tehty kunnollisia annos-vastetutkimuksia eikä tavanomaisia toksikologisia tutkimuksia (13). Koska Saksassa rohdosvalmisteita käytetään runsaasti, lääkevalvontaviranomaiset ovat julkaisseet noin 250 rohdoksen monografiat, joissa annetaan suosituksia rohdoksen laatuvaatimuksista, käyttötarkoituksista ja annostuksesta (2). Näiden suositusten mukaisesti tähkäkimikkijuuriuutteen päivänannoksen tulisi vastata 40 mg kuivattua rohdosta. Sen sijaan muut tahot (WHO,

ESCOPE, USP) eivät ole antaneet mitään suosituksia tähkäkimikin käytöstä tai annostuksesta.

Kliiniset tutkimukset

Viimeisten 20 vuoden aikana on julkaistu vain kymmenkunta tähkäkimikkiuutteilla tehtyä kliinistä tutkimusta vaihdevuosivaivojen hoidossa (1,3,7). Useimmat tutkimuksista ovat avoimia ja kontrolloimattomia, ja niissä on käytetty erilaisia uutteita ja annoksia. Yleisin tutkimuksissa käytetty päiväannos vastaa 48–140 mg kuivattua juurirohdosta (3), mikä on selvästi suurempi kuin Saksan viranomaisten suositama annos (2). Kirjallisuudesta löytyy vain yksi satunnaistettu, lumekontrolloitu tutkimus, jossa rohdoksen tehoa on selvitetty vaihdevuosivaivojen hoidossa (8). Tässä 1987 julkaistussa tutkimuksessa käytettiin tähkäkimikin juuriuutetta vastaten 48–140 mg kuivattua juurirohdosta/vrk (n=30), konjugoitua estrogeenia 0,625 mg vuorokaudessa (n=30) ja lumevalmistetta (n=20) 12 viikon ajan. Neljännessä hoitoviikosta lähtien kliinistä tehoa mittaava Kuppermanin vaihdevuosi-indeksi oli tähkäkimikkiryhmässä tilastollisesti merkittävästi parempi kuin lumeryhmässä ja tutkimuksen lopussa se oli tavoitetasolla eli alle 15. Tutkimuksessa ei mitattu seerumin hormonipitoisuuksia, mutta tähkäkimikkiä saaneiden emättimen solunäytteissä todettiin selvää estrogenivaikutusta. Tutkimuksesta ei voida kuitenkaan tehdä kovin merkittäviä johtopäätöksiä, sillä käytetty tähkäkimikkiuutteen määrä oli suosituksia suurempi ja vertailuaineena olleen estrogenivalmisteen annos puolestaan suosituksia pienempi.

Vain yhdessä julkaistussa kliinisessä tutkimuksessa vaihdevuosioireisille naisille on annettu tähkäki-

mikin juuren isopropanoliuutetta Saksan viranomaisten suositamana annoksena. Satunnaistetussa kaksois-sokkotutkimuksessa 152 naista sai joko 40 mg tai 127 mg rohdosta päivässä kuuden kuukauden ajan (10). Tutkimuksessa todettiin kummankin annoksen laskevan yhtä paljon ja kliinisesti merkittävästi Kuppermannin indeksiä, mutta kumpikaan annos ei aiheuttanut muutoksia seerumin hormonipitoisuuksissa eikä emättimen limakalvolla. Positiivinen vaikutus oli mitattavissa kahden hoitoviikon jälkeen. Tutkimuksesta puuttui lumeryhmä, joten luotettavien johtopäätösten tekeminen on vaikeaa.

Tutkimusten kesto on ollut yleensä 3–6 kuukautta. Tähtäkikimikkivalmisteilla ei ole tehty yhtään sellaista pitkäaikaistutkimusta, jonka perusteella valmisteita voisi suositella tavanomaisen hormonikorvaushoidon vaihtoehdoksi. Toistaiseksi ei ole näyttöä siitä, että tähtäkikimikillä olisi estrogeenin kaltaisia positiivisia pitkäaikaisvaikutuksia luukadon tai sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisyssä (6).

Haittavaikutukset

Lyhytaikaisissa tutkimuksissa tähtäkikimikkiuutteiden on todettu aiheuttavan vähäisiä haittavaikutuksia, lähinnä lieviä vatsavaivoja ja päänsärkyä (2,7). Avoimessa seurantatutkimuksessa, jossa noin 700 potilasta sai tähtäkikimikin juurakon etanoliuutetta vastaten 48–140 mg kuivattua juurirohdosta /vrk 6–8 viikkoa, todettiin 7 %:lla potilaista lieviä, ohimeneviä haittavaikutuksia, eniten mahasuolikanavan vaivoja (14). Erittäin suurien, tarkemmin määrittelmättömien tähtäkikimikkijuuren annosten on kuvattu yksittäistapauksissa aiheuttaneen huimausta, pahoinvointia ja päänsärkyä (1). Ruotsin lääkevalvontaviranomaisille on tullut neljä ilmoitusta tähtäkikimikin juuriuutevalmisteiden mahdollisesti aiheuttamista vaihdevuosi-ikäisten naisten vuotöhäiriöistä (15).

Tähtäkikimikin mahdollisista haittavaikutuksista pitkäaikaiskäytössä tai yhteisvaikutuksista muiden lääkeainesten kanssa ei ole tutkimuksia. Eläinkokeiden mukaan rohdos saattaa tehostaa verenpainelääkkeiden vaikutusta (16). Tähtäkikimikin käyt-

töä raskauden tai imetyksen aikana ei suositella, koska riittävää tietoa sen turvallisuudesta ei ole (2,12).

Yhteenveto

Tähtäkikimikin juuriuutteilla vaihdevuosisivousojen hoidossa on tehty vain muutamia kliinisiä tutkimuksia, joissa on useita metodologisia puutteita. Rohdoksen tarkkaa koostumusta ja vaikutusmekanismia ei tunneta. Tutkimustulokset tähtäkikimikin mahdollisista estrogeenivaikutuksista ovat erittäin ristiriitaisia. Saksassa rohdosta on käytetty 1950-luvulta lähtien sekä itsehoidossa että lääkärin määräyksellä vaihdevuosiin liittyvien neurovegetatiivisten oireiden hoidossa. Lyhytaikaisissa käytössä, suositulla annoksella rohdoksen on todettu aiheuttavan vain vähäisiä haittavaikutuksia. Suomessa tähtäkikimikin juurakkouutetta sisältävällä valmisteella on myyntilupa lääkälain tarkoittamana rohdosvalmisteena vaihdevuosisivousoireiden lievittämiseen. Valmistetta ei saa käyttää yhtäjaksoisesti yli kuutta kuukautta eikä sitä suositeta henkilöille, joilla on hormoni-riippuvainen rintasyöpä.

Menofem tabletti, vain apteekeista, myyntilupa rohdosvalmisteena

Vaikuttava aine: Cimicifugae racemosae rhiz. extr. sicc. (1:1) 20 mg

Käyttöaiheet: Rohdosvalmiste lievittämään vaihdevuosiin liittyviä oireita kuten kuumia aaltoja, hikoilua, hermostuneisuutta ja unihäiriöitä

Annostus: 1 tabletti 2 kertaa päivässä. Valmisteen vaikutus alkaa n. 2 viikon jälkeen

Vasta-aiheet: Henkilöiden, joilla on hormoni-riippuvainen rintasyöpä tai gynekologinen syöpä, ei pidä käyttää valmistetta.

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset: Valmistetta ei tule käyttää yhtäjaksoisesti yli 6 kuukautta ilman lääkärin määräystä, koska valmisteen vaikutusta kohdun limakalvoon ei tunneta. Jos hoidon aikana ilmenee turvotusta tai pingo- tusta rinnoissa tai ylimääräisiä verenvuotoja emättimestä, on otettava yhteys lääkäriin.

Kirjallisuutta

1. Foster S. Black cohosh: Cimicifuga racemosa. A literature review. Herbal Gram 1999; 45:35-49.
2. Kirjassa: Blumenthal M, Goldberg A, Brickmann J (toim). Herbal Medicine. Expanded Commission E monographs. American Botanical Council 2000, s.22-6
3. Boblitz N, Liske E, Wustenberg P. Traubensilberkerze. Deutsche Apotheker Zeitung 2000; 24:2833-7
4. Jarry H, Harnischfeger G, Duker E: Studies on the endocrine effects of the contents of Cimicifuga racemosa. 2. In vitro binding of compounds to estrogen receptors. Planta Medica 1985;51:316-9.
5. Struck D, Tegtmeier M, Harnischfeger G. Flavones in extracts of Cimicifuga racemosa. Planta Med 1997; 63:289-90
6. Wade C, Kronenberg F, Kelly A, Murphy PA. Hormone-modulating herbs: implications for women's health. J Am Med Womens Assoc 1999; 54:181-3
7. Liske E. Therapeutic efficacy and safety of Cimicifuga racemosa for gynecologic disorders. Adv Ther 1998; 15:45-52
8. Stoll W. Phytotherapeuticum beeinflusst atrophisches Vaginaepithel: Doppelblindversuch Cimicifuga vs. Östrogenpräparat. Therapeutikum 1987; 1:23-31.
9. Einer-Jensen N, Zhao J, Andersen KP, Kristoffersen K. Cimicifuga and Melbrosia lack oestrogenic effects in mice and rats. Maturitas 1996; 25:149-53.
10. Liske E, Wustenberg P, Boblitz N. Human-pharmacological investigations during treatment of climacteric complaints with Cimicifuga racemosa (Remifemin) No estrogen-like effects. 5. international ESCOP symposium, London 15.-16.10.1998, abstrakti
11. Eagon PK ym. Medical botanicals with hormonal activity. Proc Amer Assoc Cancer Res 1999; 40:abstr nr 1073
12. Liebermann S. A Review of the effectiveness of Cimicifuga racemosa (black cohosh) for the symptoms of menopause. J Womens Health 1998; 7:525-9
13. Kirjassa: Schulz V, Hänsel R, Tyler VE: Rational Phytotherapy. 1998, 3. painos. Springer Verlag, ss 243-4.
14. Stolze H. Der andere Weg, klimakterische Beschwerden zu behandeln. Gyne 1982; 3:14-16
15. Remifemin - naturmedel med hormonell effekt?. Info från Läkemedelsverket 1994; 5:280
16. Pettit JL. Alternative medicine - black cohosh. Clin Rev 2000; 10:117-8

Uusi lääkeluettelo voimaan 1.1.2001

Lääkelaitos on vahvistanut päätöksen uudeksi lääkeluetteloksi. Luettelo tulee voimaan 1.1.2001. Lääkeluettelo on viiteluettelo ratkaistaessa kuuluuko aine tai valmiste lääkekespiteen piiriin.

Uuteen lääkeluetteloon on lisätty 140 lääkeainetta, joista 137 on myyntiluvan saaneita uusia lääkevalmisteita.

Lääkeluetteloon lisättiin myös kymmenen uutta rohdosta lääkkeellisen käyttötarkoituksen perusteella. Lisättyjä rohdoksia ovat mm. kurkkurtti, väinönputki, jänönvihma, rantayrtti, pikkuruskus ja pajun kuori. Sellaisia lääkeluetteloon lisättyjä rohdoksia sisältäviä valmisteita, jotka katsotaan lääkkeiksi, ei saa pitää myynnissä 30.6.2002 jälkeen ilman Lääkelaitoksen lupaa.

Vitamiini- ja kivennäisaineiden osalta lääkeluettelossa esitettyihin raja-arvoihin ei tehty muutoksia. Vitamiinien ja kivennäisaineiden raja-arvot noudattavat ravintoaineiden suositeltavista vuorokausiannoksista esitettyjä määriä.

Päätös lääkeluettelosta on julkaistu 24.11.2000 (N:o 977) Suomen säädöskokoelmassa. Se on myös nähtävillä Lääkelaitoksen kotisivuilla www.nam.fi.

Uusia huumausaineiksi luokiteltavia aineita

Sosiaali- ja terveysministeriö on 1.11.2000 asetusmuutoksella lisännyt kaksi uutta ainetta ministeriön päätökseen 1709/1993 huumausaineena pidettävistä aineista ja valmisteista. Tuolloin tämän päätöksen luetteloon I lisättiin dihydroetorfiini ja remifentaniili. Päätös kahden uuden aineen lisäämisestä lainsäädäntöömme on tehty noudattaen YK:n esitystä muuttaa vuoden 1961 huumausaineyleissopimuksen huumausaineluettelo.

1.11.2000 lähtien ovat dihydroetorfiini ja remifentaniili niin raaka-aineina kuin valmisteinakin huumausainelainsäädännön määritelmän mukaisia huumausaineita. Luettelon I aineina ne katsotaan Suomessa ns. varsinaisiksi huumausaineiksi, joten niiden määräämiseen potilaalle tulee käyttää huumausainereseptiä. Myyntiluvallisena Suomessa on tällä hetkellä remifentaniilia lääkevalmisteena kauppanimeltä Ultiva.

Näiden aineiden maahantuontiin ja maastavientiin tarvitaan Lääkelaitoksen lupa. Aineet kuuluvat myös kirjanpito- ja tietojenantovelvollisuuden piiriin siten kuin tästä asiasta annetuissa ministeriön päätöksissä on aineiden käsittelyn ja hävittämisen ohella esitetty.

Lääkelaitoksen yleinen osasto tiedottaa

Yksityisten apteekkien liikevaihdon keskiarvo vuonna 1999 oli 12,05 miljoonaa markkaa. Tämän perusteella niille sivuaptekeille, joiden liikevaihto vuonna 2000 on vähintään 6,03 miljoonaa markkaa, ei apteekkimaksulain (L apteekkimaksulain muuttamisesta 896/96, 2 §) mukaan anneta sivuapteekki vähennystä edellyttäen, että niiden perustamisesta vuonna 2000 on kulunut vähintään viisi vuotta.

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



LEENA VIERTOMIES 31.1.1955 – 22.11.2000

IN MEMORIAM

Työtoverimme Lääkelaitoksen tiedottaja Leena Viertomies on poissa. Torstaina 23 päivänä marraskuuta saapui Lääkelaitokseen suruviesti. Leena oli menehtynyt kotonaan äkilliseen sairauskohtaukseen edellisenä iltana. Suru ja menetys ovat järkyttäneet koko Lääkelaitosta.

Leena oli koulutukseltaan sairaanhoitaja ja farmaseutti. Hänen uransa lääkevalvonnan palveluksessa alkoi vuonna 1985, jolloin hän tuli Lääkintöhallituksen apteekkitoimistoon farmaseutin virkaan. Sitä ennen hän oli ehtinyt toimia farmaseuttina useassa apteekissa. Hän tarttui uusiin tehtäviin aina tarmokkaasti ja suhtautui ennakkoluulottomasti muutoksiin, joita lääkevalvonnan organisaatiossa toteutettiin 1990-luvun alussa. Hän oli osaltaan rakentamassa nykyisen Lääkelaitoksen organisaatiota ja toimintatapaa.

Lääkelaitoksen perustamisesta 1993 lähtien hän toimi ylifarmaseutin virassa näköalapaikalla ja hoiti myös tiedottajan tehtävää muun toimensa ohella. Päätöiminen tiedottaja hänestä tuli vuonna 1998. Lääkevalvon-
nassa hankitun pitkän kokemuksensa ja ammattitaitonsa ansiosta hän tunsu hyvin Lääkelaitoksen laajan tehtäväkentän. Tiedottajana Leena oli myös Lääkelaitoksen johtoryhmän jäsen. Työtoverit tunsivat Leenan karismaattisena, auttavaisena ja empaattisena ihmisenä, joka piti, mitä lupasi. Uusille työntekijöille hän oli oivallinen apu työhön ja työympäristöön perehtymisessä.

Leena Viertomies oli kuollessaan vasta 45-vuotias. Voimme vain lohduttautua sillä, että Leenan muisto säilyy sydämissämme.

Työtoverit



TAUTIOPPI JA FARMAKOLOGIA

AJANKOHTAISTA ASTMASTA
Syyskuu, 1 pv, Helsinki

Kurssilla perehdytään astman hoidon ajankohtaisiin kysymyksiin. Kurssia suositellaan erityisesti astmayhdyshenkilöille.

ASIAKKAAN MONET LÄÄKKEET – LÄÄKEAINEINTERAKTIOT
Syyskuu, 1 pv, Helsinki

Kurssilla käydään läpi perustiedot interaktioista.

DIABETES
Huhtikuu, 1 pv, Helsinki

Kurssilla perehdytään diabeteksen syntymekanismiin, yleisiin liitännäissairauksiin ja hoitoon. Kurssimateriaali antaa valmiudet toimipaikkakoulutuksen järjestämiseen.

DIABETES – SYVENTÄVÄ KURSSI
Lokakuu, 1 pv, Helsinki

Kurssilla syvennetään tietoja tyyppin 2 diabeteksen riskitekijöistä, ehkäisystä ja hoidosta. Kurssi liittyy SAL:n koordinoimaan apteekkien diabetesohjelmaan.

EPILEPSIA JA PARKINSONIN TAUTI
Toukokuu, 2 pv, Helsinki

Kurssin käytyään kurssilaiset hallitsevat perustiedot kyseisistä sairauksista ja niiden lääkähoidosta.

HAAVOJEN JA IHON HOITO
Lokakuu 2 pv, Helsinki

Kurssilla perehdytään ihon infektioiden ja haavojen hoitoon sekä tutustutaan haavanhoitotuotteiden tarkoituksenmukaiseen käyttöön.

LASTEN SAIRAUDET JA NIIDEN HOITO
Maaliskuu, 2 pv, Helsinki

Kurssin tavoitteena on päivittää tiedot lasten sairauksista ja lääkityksestä. Kurssin ohjelma muokataan osallistujien ennakkoon esittämien toiveiden mukaan.

SYDÄN, SUONET JA KOLESTEROLI
Maaliskuu, 2 pv, Tampere

Tavoitteena on oppia ymmärtämään rasva-aineenvaihdunnan häiriöiden merkitys sydän- ja verisuonisairauksien taudinkuvassa.

TUKI- JA LIIKUNTAELINTEN SAIRAUDET
Tammikuu, 2 pv, Helsinki

Tavoitteena on lisätä tietoisuutta TULE-sairauksista, niiden ennaltaehkäisystä ja uusimmista hoitosuosituksista. Kurssilla huomioidaan kansainvälisen TULES-vuosikymmen 2000–2010-kampanjan tavoitteet.

VATSAVAIVOJAKO?
Maaliskuu, 2 pv, Helsinki

Perehdytään ruoansulatuskanavan sairauksien lääkehoitoon ja itsehoitoon mm. potilastapauksien avulla.

APTEEKKITOIMINTA

HAASTEELLINEN LÄÄKENEUVONTA
Lokakuu, 2 pv, Rovaniemi

Kurssin tavoitteena kehittää viestintätaitoja sekä antaa valmiuksia asiakaslähtöisen lääkeneuvontamallin muodostamiseen.

KUINKA TUEN LÄÄKEINFORMAATION KEHITTÄMISTÄ – APTEEKIN LAADUN PORTAAT
Lokakuu, 1 pv, Helsinki

Kurssi on suunnattu Apteekin Laadun Portaat 1999 alkaneen ohjelman suorittaneille.

LÄÄKENEUVONNAN ITSEARVIOINTI
Marraskuu, 1 pv, Helsinki

Kurssin tavoitteena on tutustua itsearvioinnin käsitteisiin ja välineisiin sekä niiden soveltamiseen apteekissa.

LÄÄKKEENVALMISTUS APTEEKISSA
Toukokuu, 2 pv, Helsinki

Ajankohtainen katsaus lääkkeenvalmistuksen ongelmakohtiin apteekissa. Kurssilla tehdään lääkkeenvalmistuksen harjoitustöitä ja laskuharjoituksia.

TIETOSUOJA APTEEKISSA
Maaliskuu, 1 pv, Helsinki

Kurssilla perehdytään lainsäädännön ja määräysten soveltamiseen apteekissa.

APTEEKKIEN TEKNISEN HENKILÖSTÖN KOULUTUS

Kokonaisuus sisältää neljä kurssia, ja kaikki kurssit suorittaneet henkilöt saavat erillisen todistuksen koulutuskokonaisuuden suorittamisesta. Osallistua voi myös yksittäiselle kurssille. Kurssit uusitaan v. 2002. Tarkempi ohjelma ilmestyy tammi-kuussa 2001. Lisätietoja Sinikka Kesseli-Pulkkinen.

• **AMMATTIAPTEEKIN TOIMINTA**
Maaliskuu, 1 pv, Helsinki

• **TOIMISTO APTEEKISSA**
Maaliskuu, 1 pv, Helsinki

• **APTEEKIN LOGISTIIKKA**
Syyskuu, 1 pv, Helsinki

• **APTEEKKI TYÖYMPÄRISTÖNÄ**
Syyskuu, 1 pv, Helsinki

DIGITAALINEN LUKUTAIDON FARMASIASSA

Kokonaisuus sisältää kolme kurssia. Kaikki kurssit suorittaneet henkilöt saavat erillisen todistuksen koulutuskokonaisuuden suorittamisesta. Myös yksittäiselle kurssille voi osallistua.

• **FARMASEUTTISEN TIEDON HAKEMINEN INTERNETISTÄ**
Tammikuu, 1 pv, Helsinki

Tutustutaan mm. farmasian alan sivustoihin ja arvioidaan in-

ternetistä löytyvää tietoa.

- **TIPPA.NETIN HYÖDYNTÄMINEN APTEEKISSA**
Toukokuu, 1 pv, Helsinki
- **APTEEKIN TIETOTEKNIIKAN PERUSTEET**
Lokakuu, 1 pv, Helsinki

Apteekki mukana tietotekniikan kehityksessä.

LÄÄKETEOLLISUUS

ELEKTRONINEN DOKUMENTOINTI
Toukokuu, 1 pv, Helsinki

Tavoitteena on antaa perustiedot sähköiselle dokumentaatiolle asetettavista vaatimuksista. Kurssin kohderyhmä on lääketeollisuuden dokumentaation suunnittelusta ja ylläpidosta sekä tietokoneistetuista järjestelmistä vastaavat henkilöt.

FARMAKOLOGIAN KERTAUSTA LÄÄKE-ESITTELIJÖILLE
Maaliskuu, 1–2 pv, Helsinki

Tavoitteena kerrata farmakologian peruskäsitteet sekä tärkeimmät lääkeaineryhmät. Kurssin kohderyhmä on lääkkeiden markkinoinnissa toimivat henkilöt.

KLIINISET LÄÄKETUTKIMUKSET
Huhtikuu, 2 pv, Helsinki

Ensimmäisen päivän tavoitteena on antaa perustiedot kliinisten lääketutkimusten suorittamisesta. Toisen päivän tavoitteena on perehtyä kliinisiin lääketutkimuksiin liittyviin ajankoh-taisiin kysymyksiin.

MYYNTILUPASEMINAARI
Joulukuu, 1 pv, Helsinki

Seminaarissa käsitellään myyntilupiin liittyviä ajankohtaisia asioita.

MYYNTILUPA-ASIOIDEN PERUSKURSSI
Syyskuu, 2 pv, Helsinki

Tavoitteena on antaa perustiedot lääkkeiden rekisteröintiin ja myyntilupiin liittyvistä asioista.

VESI TEOLLISESSA LÄÄKKEENVALMISTUKSESSA
20.–21.3., Helsinki

Kurssikieli englanti.
Kurssilla perehdytään lääkevalmistuksessa käytettäviin vesilaatuihin ja vedenkäsittelyjärjestelmiin sekä niiden toimivuuden ja veden laadun varmistukseen. Kurssin kohderyhmä on lääketeollisuuden vedenkäsittelyjärjestelmien suunnittelusta, toiminnasta ja valvonnasta vastaavat henkilöt.

SAIRAALA- JA TERVEYSKESKUSFARMASIA

YHTEISTYÖSSÄ LÄÄKEHOITO SAIRAALASSA -SEMINAARI
Toukokuu, 1 pv, Helsinki

Terveydenhuollon farmaseuttiselle henkilöstölle ja hoitohenkilöstölle suunnattu seminaari, jonka tavoitteena on parantaa eri ammattiryhmien yhteistyötä. Seminaariin otetaan farmaseuttisen ja hoitohenkilöstön edustajia ensisijaisesti pareittain samasta toimipaikasta.

MUUT KURSSIT

HUUMAUSAINET JA VIEROITUSHOIDOT
Syyskuu, 1pv Helsinki

Kurssilla perehdytään huumausaineiden ja vieroitushoidossa käytettävien lääkeaineiden farmakologiaan sekä luodaan ajan-kohtaiskatsaus huumeongelmaan Suomessa.

TUOTANTOELÄINTEN LÄÄKINTÄ
Helmikuu, 1 pv, Joensuu

Kurssilla käsitellään lehmien ja hevosten tavallisimpien sairauksien lääkehoitoa ja tuotantoeläinten lääkintää koskevia viranomaismääräyksiä apteekin näkökulmasta.

PITKÄKESTOISET OPINTOKOKONAISUUDET

LAADUKASTA ITSEHOIDON OHJAUSTA APTEEKISTA

Perehdytään itsehoidon teorian ja hoitosuosituksen soveltamiseen käytännön apteekkityössä ja harjoitellaan viestintää ja passiivisten keinojen käyttöä asiakaspalvelun tukena sekä opetellaan oireiden arviointia oirekaavioita hyväksi käyttäen. Opintokokonaisuus sisältää 4 kahden päivän lähiopetusjaksoa ja etätehtäviä. Ensimmäinen lähiopetusjakso on huhtikuussa. Lisätietoja antaa Sinikka Kesseli-Pulkkinen.

LÄÄKEINFORMAATIO JA ASIAKASPALVELU

Opintokokonaisuuden tavoitteena on luoda kurssilaiselle asiakaslähtöinen lähestymistapa lääkeneuvontaan sekä lisätä hänen viestintätaitojaan. Opintokokonaisuuden aikana kurssilaiset saavat myös valmiuksia itsearviointiin ja oman työympäristönsä kehittämiseen. Opintokokonaisuus sisältää 4 kahden päivän lähiopetusjakoa ja etätehtäviä. Ensimmäinen lähiopetusjakso helmikuussa. Lisätietoja antaa Inka Puumalainen

LÄÄKEAINEINTERAKTIOISTA INTERAKTIIVISESTI

Opintokokonaisuuden suorittuana opiskelijalla on hyvä käsitys käytännön apteekkityön kannalta kliinisesti merkittävistä yhteisvaikutuksista ja hän ymmärtää interaktiomekanismit. Lisäksi hän on oppinut käyttämään erilaisia tiedonlähteitä ja uutta oppimisympäristöä.

Viisi kuukautta kestävä opintokokonaisuus toteutetaan monimuoto-opetuksena, joka sisältää neljä lähiopetuspäivää ja työskentelyä internetissä yhteisessä oppimisympäristössä. Opiskelua tukevat tutorit.

Opintokokonaisuus toteutetaan vuoden kuluessa kaksi kertaa: ensimmäinen alkaa tammikuussa, toinen elokuussa. Lisätietoja antaa Tiina Karenius.

Opiskeluympäristöön ja kurssiohjelmaan voi tutustua osoitteessa: <http://salima.tkk.utu.fi/public/interaktio/index.html>

FARMAKOLOGIAN KERTAUSTA

Syyskuu 2001–kevätkuu 2002, seitsemän kahden tunnin luentokertaa. Luennot pidetään Helsingissä, muut opetusstudiopaikkakunnat ilmoitetaan myöhemmin. Opiskelijat kertaavat farmakologian perustietojaan itseopiskelun, asiantuntijaluentojen sekä toimipaikkakeskustelujen avulla. Tarkempi kurssiohjelma ilmestyy toukokuussa 2001. Lisätietoja antaa Tiina Karenius.

TAUTIOPPIA

Seitsemän kahden tunnin luentokertaa vuoden aikana. Luennot pidetään Oulussa, muut opetusstudiot ovat: Ivalo, Kajaani,

Kemi, Kitee, Kuusamo, Muonio, Pori, Raahen, Rovaniemi, Sodankylä ja Ylivieska. Tavoitteena on kerrata ja syventää tietoa yleisistä sairausryhmistä. Lisätietoja antaa Tiina Karenius.

TIIVISTELMÄ

TAMMIKUU

- Farmaseuttisen tiedon hakeminen Internetistä
- Lääkeaineinteraktioista interaktiivisesti alkaa
- Tautioppia, ensimmäinen luentokerta
- Tuki- ja liikuntaelinten sairaudet

HELMIKUU

- Lääkeinformaatio ja asiakaspalvelu alkaa
- Tuotantoeläinten lääkintä

MAALISKUU

- Ammattiapteekin toiminta
- Farmakologian kertausta lääke-esittelijöille
- Lasten sairaudet ja niiden hoito
- Sydän, suonet ja kolesteroli, Tampere
- Tietosuoja apteekissa
- Toimisto apteekissa
- Vatsavaivojako?
- Vesi teollisessa lääkkeenvalmistuksessa

HUHTIKUU

- Diabetes
- Kliiniset lääketutkimukset
- Laadukasta itsehoidon ohjausta apteekista alkaa

TOUKOKUU

- Elektroninen dokumentointi
- Epilepsia ja Parkinsonin tauti
- Lääkkeenvalmistus apteekissa
- Tippa.netin hyödyntäminen apteekissa
- Yhteistyössä lääkehoitoa sairaalassa -seminaari

KESÄKUU

- XVI Helsinki University Congress of Drug Research

ELOKUU

- Lääkeaineinteraktioista interaktiivisesti alkaa

SYYSKUU

- Ajankohtaista astmasta
- Apteekin logistiikka
- Apteekki työympäristönä
- Asiakkaan monet lääkkeet - lääkeaineinteraktiot
- Farmakologian kertausta, ensimmäinen luentokerta
- Huumausaineista
- Myyntilupa-asioiden peruskurssi

LOKAKUU

- Apteekin tietotekniikan perusteet
- Diabetes - syventävä kurssi
- Kuinka tuen lääkeinformaation kehittämistä - Apteekin Laadun Portaat
- Haasteellinen lääkeneuvonta, Rovaniemi
- Haavojen ja ihon hoito

MARRASKUU

- Farmasian Päivät 16.-18.11.2001
- Lääkeneuvonnan itsearviointi

JOULUKUU

- Myyntilupaseminaari

KURSSIOHJELMAT

Avohuollon apteekkien henkilöstölle tarkoitettujen kurssien ohjelmat lähetämme pääasiassa Suomen Apteekkariliiton postituksessa toimipaikoille. Lääketeollisuudelle tarkoitettujen kurssien ohjelmat lähetämme Lääketeollisuus ry:n jäsenkirjeessä.

Kurssiohjelmaa voi tilata puhelimitse tai ilmoittautumalla Lääkehuollon täydennyskoulutuskeskuksen sähköpostilistalle. Ilmoituksen voi lähettää osoitteeseen koulutuskeskus@salnet.fi

ILMOITTAUTUMINEN KURSSEILLE

Ilmoittautumisia vuoden 2001 kurseille otamme vastaan 4.12.2000 alkaen.

Ilmoittautuminen kurseille tapahtuu pääsääntöisesti puhelimitse numeroon (09) 2287 1233 tai sähköpostilla koulutuskeskus@salnet.fi

Farmasian Päiville ilmoittaututaan kirjallisesti erillisellä ilmoittautumislomakkeella.

KURSSIEN OSALLISTUJAT

Rekisteröimme osallistujat kurseille ilmoittautumisjärjestyksessä. Jos kurssin osallistujamäärä on rajoitettu, se on ilmoitettu kurssin kuvauksessa.

Noin kaksi viikkoa ennen kurssia lähetämme osallistujille vahvistuskirjeen, joka sisältää kurssitiedot.

KURSSIMAKSUT JA PERUUTUKSET

Kurssimaksun laskutamme ennen kurssia. Viimeisen ilmoittautumispäivän jälkeen perimme kurssille ilmoittautuneilta 20 % korotetun maksun. Jos kurssiosallistuminen peruutetaan viimeisen ilmoittautumispäivän jälkeen, veloitamme osallistujalta 20 % kurssimaksusta. Jos ilmoittautunut ei saavu tilaisuuteen ja ilmoittautumista ei ole peruttu kurssia edeltävään arkipäivään mennessä laskutamme koko kurssimaksun. Sairaustapauksessa ilmoitetusta peruutuksesta veloitamme 20 % kurssimaksusta, jos lääkärintodistus esitetään.

TODISTUS

Kurssien osallistumistodistukset jaetaan pääsääntöisesti kurssipaikalla.

Monet kurseista hyväksytään soveltuvien osien teoreettisiksi opinnoiksi erikoistumiskoulutukseen ja apteekki-farmasian erikoistumisopinnot proviisoreille PD. Koulutusyksiköt antavat asiasta lisätietoja.

Farmasian Päivillä vain erikseen mainituista sektioista jaetaan osallistumistodistus.

LÄÄKEHUOLLON TÄYDENNYSKOULUTUSKESKUS

Pieni Roobertinkatu 14 A, 4. krs

00120 Helsinki

Puhelin (09) 2287 1233

Faksi (09) 680 2894